

Hormone

Leitfaden für die Anti-Aging-Sprechstunde

Herausgegeben von
Alexander Römmler

Gestagene

Orthomolekulare Medizin

Wachstumshormon

Testosteron

Melatonin

Progesteron

Östrogen

Dehydroepiandrosteron

Chronobiologie

Serotonin

Pregnenolon



Thieme

Hormone

Leitfaden für die Anti-Aging-Sprechstunde

Herausgegeben von
Alexander Römmler

23 Abbildungen

Georg Thieme Verlag
Stuttgart · New York

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Publikation mit freundlicher Unterstützung
von VitaBasix® by LHP Inc., Maastricht.

Medizinische Redaktion:
Harald Rass, Schwalbach-Hülzweiler

© 2014 Georg Thieme Verlag KG
Rüdigerstraße 14
70469 Stuttgart
Deutschland
Unsere Homepage: www.thieme.de

Printed in Germany

Zeichnungen: Ziegler + Müller, Kirchentellinsfurt
Umschlaggestaltung: Thieme Verlagsgruppe
Satz: Ziegler + Müller, Kirchentellinsfurt
Druck: Grafisches Centrum Cuno GmbH & Co. KG,
Calbe

ISBN 978-3-13-167291-9

3 4 5 6

ISBN (PDF) 978-3-13-240365-9

Wichtiger Hinweis: Wie jede Wissenschaft ist die Medizin ständigen Entwicklungen unterworfen. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Erkenntnisse, insbesondere was Behandlung und medikamentöse Therapie anbelangt. Soweit in diesem Werk eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Autoren, Herausgeber und Verlag große Sorgfalt darauf verwandt haben, dass diese Angabe **dem Wissensstand bei Fertigstellung des Werkes** entspricht.

Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. **Jeder Benutzer ist angehalten**, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und gegebenenfalls nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in diesem Buch abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht worden sind. **Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers.** Autoren und Verlag appellieren an jeden Benutzer, ihm etwa auffallende Ungenauigkeiten dem Verlag mitzuteilen.

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden **nicht** besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Das Werk, einschließlich aller seiner Teile, ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Speicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Anschriften

Herausgeber

Römmler, Alexander, PD Dr. med.
Siebenbürgener Straße 13
81377 München

Mitautoren

Fauteck, Jan-Dirk, Dr. med. (I)
Reisental 3
32689 Kalletal

Föhr-Keller, Antoinette J., Dr. med.
Rietbrunnen 26
CH-8808 Pfäffikon

Hiemer, Antje, Dr. med.
Ettensberg 1
87480 Weitnau

Römmler-Zehrer, Josefine, PD Dr. med.
Clemensstraße 40
80803 München

Saad, Farid, Prof. Dr. h. c.
Global Medical Affairs Andrology
c/o Bayer Pharma AG
Geb. S101, 09, 144
13342 Berlin

Danksagung

Der vorliegende Leitfaden wurde durch den glücklichen Umstand gefördert, dass es seit über 17 Jahren die GSAAM e.V. gibt. Als große interdisziplinäre Ärztesellschaft stellt sie ein geistiges Umfeld und Podium zur Verfügung, das den breiten Austausch von Wissen und Erfahrung auf dem Gebiet der Anti-Aging-Medizin aus dem Blickwinkel der verschiedenen ärztlichen Fachdisziplinen ermöglicht. Daher gilt den vielen Kolleginnen und Kollegen der GSAAM, aus dessen Kreis auch die Autoren des Leitfadens kommen, ein großer Dank für ihr Mitwirken durch Anregungen, Beiträge, Diskussionen, Initiativen und fruchtbare Kritik an unseren Bemühungen, die noch junge Disziplin der altersassoziierten Präventionsmedizin weiter zu entwickeln. Hierbei ist Frau Dr. Antje Hiemer besonders hervorzuheben, die dankenswerterweise sämtliche Kapitel des Leitfadens kritisch gegengelesen hat.

Ebenso wird den Kolleginnen und Kollegen aus den Praxen, Kliniken und Laboren, die über all die Jahre mit uns kooperierten und so ein wertvolles Feedback lieferten, sowie den Mitarbeiterinnen unseres Hormonlabors für die jahrelange Zusammenarbeit herzlich gedankt. Dieser Dank erstreckt sich auch auf die vielen Patienten, die vertrauensvoll die Kunst der individualisierten Hormonanwendungen gewürdigt und durch Berichte über ihre eigenen Erfahrungen zur anwen-



derfreundlichen Weiterentwicklung beigetragen haben.

Ein weiterer Dank sei auch den Mitarbeitern des Georg Thieme Verlags entgegengebracht, hierbei insbesondere der Projektmanagerin Frau Anja Saathoff und dem Editorial Service Herrn Harald Rass. Ihnen ist es gelungen, die vielen Wünsche von uns Autoren in eine praktikable und sehr ansprechende Form zu bringen, sei es durch Merkkästen, Tabellen oder sehr gelungene Grafiken.

München,
im Sommer 2014

Alexander Römmler

Inhaltsverzeichnis

Einführung	1
Einführung in die Anti-Aging-Medizin	2
<i>Alexander Römmler</i>	
Morbidität und Mortalität im Alter	2
Medizinische Abhilfen	2
Natürliches Anti-Aging – wie und warum wir altern	3
Anti-Aging-Medizin durch Lebensweise und multiple hormonelle Substitution	5
Resümee	9
Androgene und anabole Hormondefizite	13
1 Einführung anabole Hormone	14
<i>Alexander Römmler</i>	
1.1 Klinische Symptomatik anaboler Defizite	14
1.2 Androgene – biologische Wirkstärken, Produktionsquellen	14
1.3 Androgene – Blutspiegel	15
1.4 Individualität, Intrakrinologie	17
1.5 Altersverlauf	17
1.6 Androgene/anabole Defizienzen – praktische Labordiagnostik	17
1.7 Laborwerte im Abgleich mit Erwartungswerten	18
1.8 Vorgehensweise in der Praxis	18
2 DHEA und Adrenopause	19
<i>Alexander Römmler</i>	
2.1 Einführung	19
2.2 Klinisch relevante Wirkungen von DHEA	21
2.3 Individuelle DHEA-Substitution (Replacement)	24
2.4 Zusammenfassung	29
3 Testosteron bei Frauen	34
<i>Alexander Römmler</i>	
3.1 Einführung	34
3.2 Klinische Wirkungen von Testosteron .	36
3.3 Substitution mit Testosteron in der Peri- und Postmenopause	37
3.4 Zusammenfassung	40
4 Testosteron bei Männern zur Substitution	43
<i>Alexander Römmler</i>	
4.1 Einführung	43
4.2 Substitution mit Testosteron im Alter .	46
4.3 Individuelle Vorgehensweise (Testosteron-Replacement)	48
4.4 Zusammenfassung	51

5	Wachstumshormon und Somatopause	55		
	<i>Alexander Römmler, Josefine Römmler-Zehrer</i>			
5.1	Einführung	55	5.4	GH-Substitution
5.2	Klinische Folgen niedriger Wachstumshormonspiegel	57		in der Somatopause
5.3	Somatopause – Diagnostik in der Praxis	59	5.5	Studiendaten zur längerfristigen GH-Substitution
			5.6	Zusammenfassung
				63
				65
				69
	Östrogene und Gestagene			
				77
6	Männer und Östrogene	78		
	<i>Alexander Römmler</i>			
6.1	Einführung	78	6.4	Intervention bei Männern mit Östrogenmangel
6.2	Akuter und chronischer Östrogenmangel	78	6.5	Intervention bei Männern mit Östrogenexzess
6.3	Östrogendefizit versus -exzess im Alter	80	6.6	Zusammenfassung
				84
				84
7	Östrogene in der Peri- und Postmenopause	89		
	<i>Alexander Römmler</i>			
7.1	Frauen brauchen Östrogene	89	7.5	Tipps und Hintergründe zur HRT-Anwendung von Progesteron
7.2	Hormonersatztherapie: Substitution mit Östrogen und Gestagen	92	7.6	Erkenntnisse aus 10 Jahren HRT-Studien (kurzes Resümee)
7.3	Tipps und Hintergründe zur risikoarmen Östrogenanwendung	99	7.7	Spezielle Aspekte in der Perimenopause
7.4	Hormonersatztherapie und Gestagene	104	7.8	Synopsis Perimenopause
				113
				117
8	Progesteron – systemische Wirkungen bei Mann und Frau	123		
	<i>Alexander Römmler</i>			
8.1	Präkursor für zahlreiche Steroidhormone	123	8.4	Tipps zur Progesteronanwendung außerhalb einer HRT
8.2	Klinisch etablierte Progesteronwirkungen	123	8.5	Männer und Progesteron
8.3	Wenig beachtete Progesteronwirkungen	124	8.6	Zusammenfassung: systemische Anwendung von Progesteron
				131
9	Pregnenolon – die Schlüsselrolle des ersten Steroidhormons	137		
	<i>Alexander Römmler</i>			
9.1	Einführung	137	9.4	Klinische Wirkungen
9.2	Biosynthese	138	9.5	Nebenwirkungen
9.3	Labor	139	9.6	Zusammenfassung
				142
				147
				149

Tryptophan-Serotonin-Melatonin-System	155
10 Serotonin-Defizit-Syndrom – eine praxisrelevante Entität	156
<i>Alexander Römmler</i>	
10.1 Einführung	156
10.2 Beachtenswertes aus Physiologie und Biochemie	156
10.3 Klinische Diagnostik	162
10.4 Labordiagnostik	167
10.5 Therapie beim Serotonin-Defizit-Syndrom	170
10.6 Zusammenfassung	177
11 Melatonin – mehr als ein Schlafhormon	185
<i>Alexander Römmler</i>	
11.1 Einführung	185
11.2 Praxisrelevante Aspekte zur Physiologie	186
11.3 Klinisch-therapeutische Wirkungen von Melatonin – ein Ausblick	191
11.4 Melatoninsubstitution in der Alterssprechstunde	193
11.5 Zusammenfassung	203
Sonderthemen	211
12 Chronobiologie der Hormone	212
<i>Jan-Dirk Fauteck</i>	
12.1 Einführung	212
12.2 Rhythmik der wichtigsten Hormone ..	216
12.3 Therapeutische Konsequenzen: Hormonersatztherapie vs. Chrono-Hormon-Therapie	220
13 Orthomolekulare Medizin und Hormonsubstitution	225
<i>Antoinette Föhr-Keller, Alexander Römmler</i>	
13.1 Einführung	225
13.2 Gründe für einen erhöhten Mikronährstoffbedarf im Alter	226
13.3 Altersbedingte Besonderheiten einiger Mikronährstoffe	231
13.4 Synopsis „Orthomolekulare Medizin und Hormonsubstitution“	236
14 Testosteronbehandlung beim Mann	239
<i>Farid Saad</i>	
14.1 Einleitung	239
14.2 Diagnose des Testosteronmangels ..	240
14.3 Behandlung mit Testosteron	244
14.4 Effekte der Testosteronbehandlung ..	247
14.5 Schlussfolgerungen	250
15 Hormonstatus im Alter – Kasuistiken zur Interpretation von Laborwerten	255
<i>Antje Hiemer, Alexander Römmler</i>	
15.1 Der Erstbesuch	255
15.2 Kasuistiken zur Hormoninterpretation bei der Frau	256
15.3 Kasuistiken zur Hormoninterpretation beim Mann	261
15.4 Schilddrüsenlabor – spezielle Aspekte im Alter	268

Anhang	271
Praktikable Referenz- und Zielbereiche wichtiger Hormone	272
Häufig benutzte Abkürzungen	274
Nützliche Adressen (kleine Auswahl)	276
Sachverzeichnis	277

Einführung

Einführung in die Anti-Aging-Medizin

Alexander Römmler

Morbidität und Mortalität im Alter

Wären wir unsterblich, wenn man nicht altern würde? Nein, denn es gibt viele Ursachen, die zum Tod in jedem Alter führen können.

Weitgehend unabhängig vom Lebensalter wirken „äußere“ Ereignisse wie Unfälle, Nahrungsmangel oder Infektionskrankheiten mit einer gewissen statistischen Wahrscheinlichkeit auf uns ein. Hier helfen geschützte Lebensbedingungen, die durch kulturelle und naturwissenschaftlich begründete Entwicklungen bisher schon zur Verlängerung der durchschnittlichen Lebenserwartung beigetragen haben [4,23]. Solche Einflüsse sind auch an den unterschiedlichen Mortalitätsraten heutiger Industrienationen gegenüber manchen Entwicklungsländern abzulesen. Ebenso erreichen geschützte Haus- und Zootiere eine im Mittel höhere Lebensspanne als in der freien Wildbahn.

Im höheren Lebensalter kommen altersassoziierte „innere“ Entwicklungen und deren Folgen sichtbar hinzu. Bei manchen führen solche Altersprozesse zu einer systemischen Altersschwäche bzw. „Altersgebrechlichkeit“ („Frailty“), bei anderen zu „Alterskrankheiten“, zu denen Adipositas, Diabetes mellitus, Bluthochdruck und Arteriosklerose, Arthrose und Osteoporose sowie Karzinome und Demenz zu rechnen sind. Sie sind mit einer zunehmenden Einschränkung der persönlichen Autonomie (Selbstversorgung, Invalidität), einer ansteigenden Sterbewahrscheinlichkeit und damit einer vorzeitigen Mortalität verbunden [19,25,39,42,75,81]. Auch bei solchen Altersentwicklungen sind Abhilfen möglich.

Medizinische Abhilfen

Zur ärztlichen Behandlung der Alterungssymptome und Beschwerden werden klassischerweise Medikamente, Medizintechnik und Operationen inklusive künstlicher Gelenkersatz eingesetzt, die Erleichterung bewirken sollen (**symptomatische Therapie**). Solche Strategien der Altersmedizin stoßen heute an ihre Grenzen, sie werden auch als problematisch angesehen [20,21,42]. Denn die große Zahl diverser Altersbeschwerden bei immer mehr älteren Menschen erfordert eine Fülle von einzelnen Maßnahmen, die nicht nur eine persönliche, sondern zunehmend auch eine gesellschaftliche und nicht zuletzt finanzielle Bürde darstellen. Statt nun Altersleiden als normal, d. h. eben zum höheren Alter gehörend und daher als nicht behandlungsbedürftig, auszugrenzen, sind Maßnahmen einer generellen Prävention von Altersfolgen eine sinnvolle Alternative (**Anti-Aging-Medizin**). Wie könnte diese aussehen?

Nun, der physische und funktionelle Verfall im höheren Alter ist nicht nur Ergebnis einer bestimmten Komorbidität, sondern auch einer systemischen Gebrechlichkeit, die eng mit Alterungsprozessen assoziiert ist. Daher verspricht die Kombination aus lebensstilmodifizierenden und pharmazeutischen Interventionen zur Verlangsamung solcher Prozesse bzw. seiner nachteiligen Auswirkungen eine effektivere Strategie zu sein, als sich lediglich mit jeder einzelnen spezifischen Alterskrankheit symptomatisch „herumzuschlagen“ [11,20,21,39,58,88].

So haben es Hundertjährige in verschiedenen Weltregionen geschafft, ihre tägliche Lebensroutine in relativ guter Gesundheit zu erhalten und ernsthaften Alterskrankheiten auch mit medizinischer Hilfe zu entkommen. Ihre „positive, gesund-erhaltende Biologie“ zu erforschen und zu fördern sowie ihre Erkenntnisse breiteren Bevölkerungs-

schichten zukommen zu lassen, käme einer zielgerichteten Anti-Aging-Medizin näher. Eine solche **alterungsassozierte Medizin** (Anti-Aging-Medizin) trifft auch zunehmend auf Interesse. So kann eine verminderte Regeneration des „gealterten“ Gewebes teilweise kompensiert werden (**Regenerationsmedizin, induzierte Stammzellmedizin**), wozu auch die hormonelle Substitution schon heute einen wesentlichen Beitrag leistet. Das betrifft physische, psychische und kognitive Verbesserung (siehe nachfolgende Kapitel). Ein frühzeitiger Behandlungsbeginn kann dazu beitragen, die Manifestation von Alterungsfolgen hinauszuschieben oder gar in einzelnen Bereichen zu vermeiden (**altersassozierte Präventionsmedizin**). Hieran haben eine gesundheitsfördernde Lebensführung und die rechtzeitige Substitution von Hormondefiziten einen hohen Anteil.

Die evidenzbasierte Datenlage bestätigt die Erfolge: So lässt sich eine Altersosteoporose mit hohem Frakturrisiko schon präventiv durch Bewegungs- und Krafttraining sowie durch Ausgleich defizitärer Vitamin-D- und Hormonspiegel günstig beeinflussen bzw. vermeiden. Als weiteres Beispiel kann die „Hypercholesterinämie im Alter“ gewählt werden. Statt sie mit lipidsenkenden Pharmaka symptomatisch abzusenken, kann sie als Symptom anderer altersassoziierter Störungen interpretiert werden, nämlich des Abfalls von Androgenen bzw. anabolen Hormonen. Deren Substitution führt dann auch zur Besserung beim Cholesterin, glykosylierten Hämoglobin und weiterer damit verbundener Entgleisungen.

Die alterungsassozierte Medizin greift nicht erst im höheren Lebensalter, wenn Alterungsfolgen bereits manifest geworden sind und das manche Menschen wegen vorzeitigen Todes auch nicht erreichen. Sie ist bereits im frühen und mittleren Erwachsenenalter und teilweise auch im Kindesalter sinnvoll, um die Latenzzeit bis zur Manifestation solcher Folgen zu nutzen. Die Übernahme des international eingebürgerten Begriffs „Anti-Aging-Medizin“ in den Buchtitel erleichtert die Vorstellung, dass es in diesem Leitfaden für die Sprechstunde um solche altersassozierten medizinischen Interventionen gehen wird.

Natürliches Anti-Aging – wie und warum wir altern

Die biologische Natur macht vor, dass und wie Anti-Aging funktionieren kann. Das zeigen die teilweise langen Lebensphasen mancher Spezies, in denen Altern mit seinen Folgen kaum zu erkennen ist. Will man Alterungsprozesse medizinisch modulieren, sollte man daher zunächst Altern definieren, messen und die zugrunde liegenden Prozesse verstehen lernen.

Die **Definition** des renommierten Biogerontologen Professor Caleb Finch ist in ihrer Präzision und Knappheit kaum zu übertreffen: „**Altern ist der Verfall physiologischer Kapazität mit der Zeit**“ [23]. Nach der Adoleszenz erreicht man als Erwachsener die maximale Kapazitätsausstattung üblicherweise im Alter zwischen 20 und 30 Jahren. Erst in den nachfolgenden Jahren und Jahrzehnten werden durch den allmählichen Verfall dieser Kapazität die Prozesse des Alterns durch innere und äußerliche Befunde und Beschwerden erkennbar. Als Spätfolgen treten die genannten degenerativen Erkrankungen, Altersgebrechlichkeit und steigende Mortalitätsraten hinzu.

In den Industrienationen verdoppelt sich etwa alle 8 Jahre die Sterbewahrscheinlichkeit beim Erwachsenen, was als **Messzahl des Alterns einer Population** verwendet werden kann [14, 23, 68]. Sie findet auch schon seit Langem ihren Niederschlag in der Kalkulation von Risikoprämien bei Lebensversicherungen. Andere Arten können langsamer oder schneller altern. So altern Mäuse, deren Sterbewahrscheinlichkeit sich alle 3 Monate verdoppelt, 30-mal schneller und Fruchtfliegen mit einer Verdoppelungszeit von jeweils 10 Tagen 300-mal schneller als die Spezies Mensch [70]. Jede Art altert also auf ihre spezielle, artgerechte Weise, somit sind Alterungsprozesse in der Biologie sehr unterschiedlich anzutreffen. Zusätzlich sind innerhalb der jeweiligen Population noch individuelle Abweichungen vom Mittelwert vorhanden, die als **persönliches Altern** durch verschiedene „Biomarker des Alterns“ speziell erfasst werden können [85]. Sie reflektieren individuelle Einflüsse der Genetik, Lebensführung und Umweltbedingungen.

Die **Ursachen des Alterns** werden noch nicht vollständig verstanden. Man kann aber den Prozess „wie wir altern“ aus biochemischer Sicht durch viele Beispiele beschreiben und die Frage „warum wir altern“ aus evolutionärer Sicht bewerten.

Mechanistisch sind Alterungsprozesse mit zahlreichen **biochemischen Veränderungen** assoziiert und durch sie beschreibbar (siehe Kasten „Biochemische Alterungsmechanismen“) [4, 33, 34, 35, 55, 70, 74]. Letztlich führen sie zu gestörten Funktionsabläufen, insuffizienten Reparaturmechanismen und fortschreitendem Verfall des Organismus. Andererseits können sie auch Ansatzpunkte für sinnvolle medizinische Interventionen liefern. Die Gründe dafür, dass Altern überhaupt und dann artspezifisch auch noch so unterschiedlich vorkommt, werden durch die biochemischen Prozesse aber nicht erkennbar.

Biochemische Alterungsmechanismen

Zahlreiche Veränderungen in der Physiologie und Biochemie sind mit der Alterung assoziiert und können einzelne Alterungsprozesse beschreibbar machen. Damit können sie und manche Alterungsfolgen auch partiell moduliert werden.

Beispiele sind abwegige Faltungen und Verklebungen von Proteinen inklusive Enzymen (z. B. höherer Prozentsatz des glykosylierten Hämoglobins), Ablagerungen von Stoffwechselprodukten, in Mitochondrien eine reduzierte Energiegewinnung und Zunahme von Lecks (z. B. vermehrte Freisetzung von freien Radikalen bzw. reaktiven Sauerstoffspezies), Zunahme von inflammatorischen Prozessen und eine abnehmende Teilungskapazität der somatischen Zellen (Telomere, Telomerase).

Ebenso tragen angeborene genetische Besonderheiten sowie Genommodulationen durch epigenetische Prozesse (z. B. Methylierung und Acetylierung der Histone und einzelner Gene, d. h. An- und Abschalten von Genaktivitäten) sowie die insuffiziente Stimulation von Stamm- und Progenitorzellen (z. B. durch Hormondefizienzen) zu unterschiedlichen Alterungsprozessen bei.

Hier führt eher eine **evolutionäre Betrachtungsweise** weiter. Aus dieser Sicht sind Alterungsprozesse eng mit der Reproduktion und dem Überleben bis dahin verknüpft. Individuen, die vor der Geschlechtsreife oder ohne Sicherung der Aufzucht ernsthaft erkranken bzw. bereits verstorben sind, tragen kaum bzw. nicht zur Ausbreitung ihrer Art bei. Dagegen haben Spezies, die sich an Risiken ihres Metabolismus und ihrer Physiologie (z. B. aktiver Sauerstoff, verstärkte Glykosylierung, hohe Belastung von Organen) durch artspezifische Schutz- und Reparaturmechanismen erfolgreich angepasst haben, einen evolutionären Überlebensvorteil [4, 23, 36, 53, 55, 72, 80]. Einige Beispiele hierzu sind im Kasten „Evolutionäre Anti-Aging-Strategien der Biologie“ aufgeführt. Bei einem hohen Selektionsdruck sollten demnach auch biochemische Alterungsprozesse und damit das Altern vermeidbar sein. Genau das passiert offensichtlich auch, indem Alterungsprozesse vor der Geschlechtsreife durch optimierte Anpassungen weitgehend „wegselektiert“ werden (**artspezifische Anti-Aging-Strategien**), so unterschiedlich lang die Zeitspanne bis dahin auch sein mag. Altern kommt erst später hinzu, wohl weniger als aktiv selektierter Prozess, sondern eher passiv, d. h. durch nachlassenden Abwehrdruck bzw. verminderte Notwendigkeit, es durch Selektion zu verhindern.

Evolutionäre Anti-Aging-Strategien der Biologie

Risiko „belastender Metabolismus“ ausschaltbar

Durch Anpassung können Vögel zur Energieversorgung während des Fluges mit hohen Blutzuckerspiegeln von etwa 200 mg/dl und einer hohen Herzfrequenz von 300–800 Schlägen pro Minute über viele Jahre und Jahrzehnte leben, ohne im Gegensatz zum Menschen deswegen zu erkranken oder vorzeitig zu altern.

Risiko „Nahrungsmangel“ überbrückbar

Viele Lebewesen wie Pilze, Fadenwürmer, Fruchtfliegen, Nager und wohl auch Primaten haben erstaunliche Anpassungsstrategien gegenüber Phasen mit Nahrungsmangel entwi-

ckelt, die auch experimentell durch nennenswerte „Kalorienreduktion“ und „intermittierendes Fasten“ induziert werden können.

Hierzu werden zeitweilig viele Lebensfunktionen inklusive der Reproduktion erheblich eingeschränkt bzw. „herunterreguliert“ (z.B. beim Phänomen Winterschlaf), wodurch gespeicherte Nahrungsreserven gestreckt, Reparaturmechanismen gesteigert und auch der Endpunkt „Lebensspanne“ verlängert werden können.

Risiko „Spätgeburt“ eingrenzbar

Mit der Menopause lässt die reproduktive Ovarfunktion innerhalb weniger Jahre abrupt nach, was nicht im Einklang mit langsam verlaufenden Alterungsprozessen oder der lebenslangen Spermienproduktion beim Mann steht. Das legt nahe, sie als Selektionsvorteil für das Überleben von Müttern und Neugeborenen zu verstehen.

Denn mit der evolutionären Größenzunahme von Gehirn und Kopf beim Homo sapiens wurden der enge Geburtskanal und ein hohes mütterliches Alter zu bedeutenden Risiken. Daher können die „Frühgeburtlichkeit“ des unreifen Menschen (im Gegensatz zu anderen reif geborenen Säugetieren) und die Begrenzung der Fruchtbarkeit durch die Menopause (Risikofaktor „Spätgebärende“) als evolutionäre Anpassungen an die Gehirnentwicklung des Kindes und ein erhöhtes Sterberisiko der älteren Mutter gedeutet werden.

Altern wird demnach durch den **kontinuierlich nachlassenden Selektionsdruck** bei schon angelaufener Fortpflanzung ermöglicht, was auch beim erwachsenen Menschen zu erkennen ist [36, 54, 72]. Der Selektionsdruck „Anti-Aging“ ist hier aber offensichtlich nicht ganz aufgehoben, denn das menschliche Altern führt nicht schnell zum multiplen Funktionsverlust und Lebensende, sondern läuft über Jahrzehnte eher allmählich ab. Dadurch wird noch viele Jahre eine Eltern- und Großelternfunktion ermöglicht, die aus evolutionärer Sicht einen nennenswerten Zusatznutzen und damit Selektionsvorteil für die Art bringen müsste [4]. Dieser soll beispielsweise in einer sig-

nifikanten Abnahme der Säuglings- und Kindersterblichkeit durch bessere Versorgung liegen und zusätzlich Vorteile durch Wissens- und Erfahrungstransfer innerhalb der Generationengemeinschaft bieten.

Resümee: Ist Altern also bis zu Beginn der Geschlechtsreife durch Optimierung von biochemischen Lebensprozessen weitgehend vermieden bzw. „wegselektiert“, wird danach durch nachlassenden evolutionären Druck zunehmend weniger in solche natürlichen Anti-Aging-Strategien investiert. Das entspricht zwar einem „normalen“ Vorgang, ist aber angesichts der damit verbundenen Verfallserscheinungen für das einzelne Individuum bedauerlich. Daher versucht die Menschheit mit ihrer Erkenntnisfähigkeit schon lange, diesem Schicksal mehr oder weniger zu entkommen. Die Anti-Aging-Medizin (**alterungsassoziierte Medizin**) sammelt und entwickelt solche Bemühungen auf wissenschaftlicher Basis [70].

Anti-Aging-Medizin durch Lebensweise und multiple hormonelle Substitution

Die Biologie kann Verfallsentwicklungen im Sinne von Alterungsprozessen evolutionär vermeiden, was bei vielen Lebensformen meist auch erfolgreich und nebenwirkungsarm zumindest bis zum Beginn der Reproduktionsphase geschieht (natürliches Anti-Aging). Auch der Mensch reflektiert mit seiner gesunden Physiologie im Alter zwischen 20 und 30 Jahren solche **optimalen Verhältnisse** unter den jeweils gegebenen Lebensbedingungen und angeborener Genetik [53]. Somit liegt als Erstes der Wunsch nahe, dieses Optimum möglichst lange zu erhalten und es nach Fehlentwicklungen möglichst rasch als **Zielzustand** näherungsweise wiederherzustellen. Hierzu mag es zahlreiche Strategien geben.

Vergleicht man Zwanzigjährige mit Menschen im Alter zwischen 60 und 70 Jahren, fallen zahlreiche Alterserscheinungen auf, die oft von Beschwerden und Krankheiten begleitet sind und vom optimalen Zustand deutlich abweichen [85]. Hierauf können **verschiedene Lebensweisen** ihren

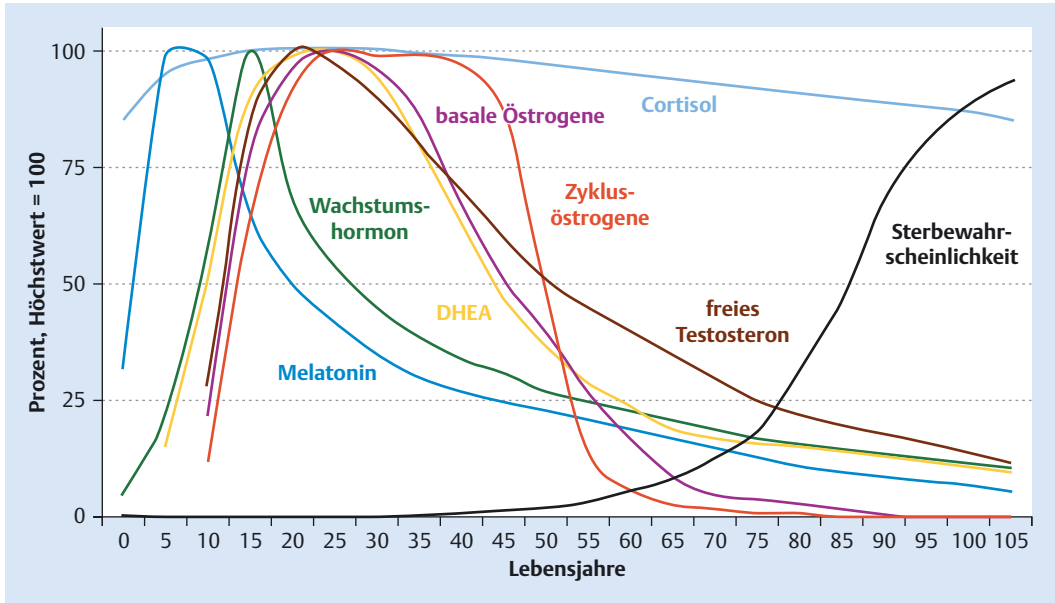


Abb. 1 Hormonspiegel im Blut und Sterbewahrscheinlichkeit im Lebensverlauf.

Einfluss genommen haben, man denke an risikobehaftete Umweltbedingungen, persönliche und berufliche Besonderheiten sowie unterschiedliche Gewohnheiten bei der Ernährung oder bei körperlichen Aktivitäten. Hier kann durch ärztliche Beratung und Intervention Hilfe angeboten werden.

Dennoch ist allen Älteren noch etwas Anderes und Wesentliches gemeinsam – sie haben **multiple hormonelle Dysfunktionen** entwickelt. Katabole Systeme wie Cortisol bleiben im Alter fast unverändert, während v.a. anabole Systeme stark vermindert sind. Solche hormonellen Abweichungen sind zwar „alterstypisch“ und werden daher nicht als Krankheit eingestuft, sind aber streng mit Alterserscheinungen und Alterskrankheiten sowie der Sterblichkeit korreliert (Abb. 1). Aus endokrinologischer und wissenschaftlicher Sicht sind sie auch partiell kausal miteinander verknüpft. Denn hormonelle Dysfunktionen, ob infolge von Genetik, Krankheit, Altern oder biologischen Experimenten, führen zu vorhersagbaren Veränderungen, die sich durch Beseitigung der hormonellen Störung oder passende Substitution

vermeiden, abschwächen oder rückgängig machen lassen [1,2,22,78]. Für den hormonellen Einfluss auf Alterserscheinungen sind die Fehlfunktionen vieler und nicht die eines einzelnen Hormons entscheidend, sie liefern damit aussagekräftige Marker eines schlechten Gesundheitszustands und einer erhöhten Mortalität [26,27,50,51]. Denn jedes Einzelhormon wirkt durch unterschiedliche Partialeffekte auf den jeweiligen klinischen Endpunkt (siehe nachfolgende Kapitel), wie auch umgekehrt klinische Syndrome wie die Alterskomplexe „Frailty“ oder „verminderte Kognition“ erst aus dem Zusammenwirken vieler Hormonentgleisungen in ihrer Entwicklung verstärkt werden. Einige hormonelle Wirkmechanismen sind im Kasten „Steroidhormone und relevante Wirkmechanismen“ aufgeführt.

Steroidhormone und relevante Wirkmechanismen

Hormone, und hierbei v. a. Steroide wie Sexualhormone, Gluko- und Mineralokortikoide oder Neurosteroiden sowie Monoamine wie Serotonin und Melatonin, sind Botenstoffe, ohne die das Leben, wie wir es kennen, nicht möglich wäre.

Sie steuern Entwicklungen und Funktionen innerhalb jeder Zelle (Intrakrinologie), zwischen den Zellen der jeweiligen Gewebe (Parakrinologie) und zwischen nah oder weit entfernten Zellen und Organen, was meist über die Blutbahn aus speziellen Drüsen vermittelt wird (klassische glanduläre Endokrinologie). Letztlich regulieren und synchronisieren sie die jeweiligen Funktionen der biologischen Zielobjekte, wirken sowohl lokal als auch systemisch, sowohl strukturell als auch funktionell, sowohl physisch als auch psychisch.

Genomische Effekte

Zu den wesentlichen Wirkprinzipien der Hormone gehört zum einen, dass sie das Genom und damit die Aktivität von Genen modulieren, teils stimulierend oder inhibierend, was zur Umsetzung meist einige Stunden benötigt. Ein solcher Zeitverlauf nach einem Impuls reicht aus, um die Proliferation von Strukturen, Zellen und Geweben zu stimulieren bzw. zu modulieren und lokal oder systemisch zu synchronisieren.

Nicht genomische Effekte

Weitere Hormoneffekte werden unabhängig vom Genom vermittelt. So können Hormone direkt auf Rezeptoren von Zellmembranen (z. B. bei Endothelzellen der Blutgefäße) oder als Neurotransmitter auf transmembranale Ionenkanäle einwirken, was sich innerhalb von Sekunden und Minuten messbar auswirken kann.

Dadurch kann auf akute Bedürfnisse reagiert werden, z. B. als Neurosteroidhormon durch Modulieren des kognitiven bzw. affektiven Verhaltens (Kognition, Freude, Angst, Flucht etc.) oder als gefäßerweiterndes Hormon im Zusammenspiel mit Stickstoffmonoxid (NO) durch sofortige Verbesserung der Durchblutung von Ske-

lett- und Herzmuskulatur unter akuten Belastungen. Schließlich können Hormone an Proteine bzw. Enzyme andocken und deren Struktur sowie räumliche Anordnung verändern, was deren Wirkungen moduliert.

Das Syndrom **Altersgebrechlichkeit** umfasst einen Status globaler Minderung physiologischer Reserven, in den neben einer Sarkopenie viele weitere Organsysteme involviert sind [19,75,81,88]. Da ein hohes Maß an Altersgebrechlichkeit (hoher „Frailty-Index“) bereits kurzfristig prospektiv mit einer drastisch ansteigenden Invalidität und Mortalität verbunden ist [42,69,73], leitet sich hieraus seine praktische Relevanz in der Gerontologie ab. Interessanterweise ist der „Frailty-Status“ streng mit dem Hormonstatus assoziiert, wobei die Vielzahl der verminderten anabolen Parameter ausschlaggebend ist [10,27,39,50,52]. Speziell die Höhe der Blutkonzentrationen von Testosteron, Dehydroepiandrosteron (DHEA-Sulfat) und Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1, Marker des Wachstumshormons) sind bei älteren Männern und Frauen hochsignifikant mit der Klinik und Prognose einer Altersgebrechlichkeit sowie den harten klinischen Endpunkten Invalidität und Mortalität assoziiert. Bereits Mangelzustände dieser anabolen Hormone tragen wesentlich zur Minderung physiologischer Organkapazitäten bei [3,30], Defizienzen bei Östrogen, Progesteron, Serotonin und mehr können hinzukommen. Sie alle schwächen den Turnover bzw. die Erneuerung von Geweben und deren Funktionen, was auch deshalb eine multiple Hormonsubstitution als besonders hilfreich erscheinen lässt.

Auch die **verminderte Neurogenese und Kognition** im Alter wird durch multiple statt singuläre hormonelle Fehlregulation beeinflusst. In einigen Gehirnregionen findet täglich eine Neurogenese statt, was die Grundlage v. a. für lebenslanges Lernen, Erinnern, Fühlen und Denken bildet [7,13,45,66]. Struktur und Funktion sind eng miteinander verknüpft. So sind kognitive Minderungen durch Krankheit, Altern und diverse experimentelle Designs streng mit strukturellen Abweichungen der Neurogenese in diesen Regionen assoziiert, die wiederum durch epigenetische Ge-

nommodulationen wie Methylierung und Acetylierung von Histonen sowie Genen gesteuert werden, was ebenso strukturell zu belegen ist [17, 24, 32, 64, 65, 77]. Die Regulation solcher Prozesse beginnt bereits ab der „mittleren“ Lebensphase nachzulassen, was sich verstärkt fortsetzt.

Erst seit wenigen Jahren ist bekannt, dass dieser Verfall aufzuhalten und umkehrbar ist! Denn die neuronalen Stamm- und Progenitorzellen sind nicht gealtert im Sinne von zerstört oder degeneriert, sondern „schlummern“ nur, d.h. sie werden nicht mehr ausreichend stimuliert. Folglich sind sie selbst im hohen Alter wieder aktivierbar, wozu Hormone (hier v.a. Neurosteroidhormone), Neurotransmitter und andere Modulatoren der epigenetischen Regulation wie Sirtuine beitragen [5, 6, 8, 9, 12, 16, 31, 38, 56]. Ähnliche hormonelle und nicht hormonelle Einflüsse zur Aktivierung von altersgeminderten Stammzellfunktionen sind auch für andere Gewebe gezeigt worden, beispielsweise für den Knochen bzw. die „gealterten“ Osteoblasten [63].

Entscheidend für eine solche Reaktivierung sind stets die Interaktionen zwischen dem Genom und seinem weitgefassten Umfeld. So können anregende Reize von außerhalb des Individuums (Umweltreize, soziale Kontakte, körperliche Aktivitäten) sowie innerhalb des Organismus (biochemisches Umfeld, Hormone) jeweils als „**physiologische Stimuli zur Rejuvenation**“ des altersveränderten Gewebes via epigenetischer Mechanismen aufgefasst und genutzt werden [15, 24]. Auch pharmakologische Substanzen sind hierzu bereits experimentell erfolgreich eingesetzt worden [32, 57, 64].

Es zeigt sich also am Beispiel der altersbedingten Kognitionsminde rung, dass auch hier „physiologische“ Anti-Aging-Strategien bereits heute möglich sind, indem die bei jungen Erwachsenen üblichen internen und externen Stimuli wieder reaktiviert werden. Dazu gehört neben Maßnahmen der Lebensführung [18, 41, 49, 86] auch die physiologische, multiple Hormonsubstitution (siehe nachfolgenden Abschnitt). Später kommen vielleicht noch medikamentöse Strategien durch speziell entwickelte Pharmaka hinzu.

Als Sonderform einer multiplen Hormonsubstitution kann die **Neurosteroid-Replacement-**

Therapie genannt werden, die mit physiologischen Hormonen gezielt altersgeminderte Kognitionsdefizite und verändertes Affektverhalten modulieren kann. Hilfsangebote zu solchen Aspekten werden in der Altersmedizin zunehmend nachgefragt, Hormongaben sind hierbei effektiv und können heute schon ärztlicherseits – off-label – eingesetzt werden.

Zu den Neurosteroidhormonen zählen die auch aus dem peripheren Blut bekannten Hormone Pregnenolon, Progesteron und Allopregnanolon sowie Dehydroepiandrosteron, Testosteron und Östrogene. Sie und ihre Anwendungen werden in den folgenden Buchkapiteln einzeln dargestellt. Im Gehirn bzw. Nervensystem, wo sie auch in größeren Mengen gebildet werden, fördern sie strukturelle Prozesse wie die Neuroneogenese, Differenzierung zu Glia und Neuronen, deren Myelinisierung und Synapsenbildung sowie neuronales Überleben gegenüber Noxen und Altern, was die Basis für ihre Funktionalität liefert [12, 28, 40, 43, 44, 76, 82, 83]. Daher erscheint ihr klinischer Einsatz bei Altersveränderungen, neurodegenerativen Erkrankungen, Prozessen mit Demyelinisierung und Altersdemenz sowie bei traumatischen Hirnverletzungen vielversprechend, teilweise liegen hierzu schon erste klinische Studiendaten vor. Zusätzlich modulieren sie affektives und kognitives Verhalten. So tragen Progesteron und Allopregnanolon signifikant zur Beruhigung und Angstlösung bei, Pregnenolon fördert die Wachheit und Vitalität, während Dehydroepiandrosteron antidepressive und anti-stressregulatorische Effekte entfaltet. Damit sind schon einige Indikationen zum Einsatz dieser Hormone benannt, was in den einzelnen Buchkapiteln näher ausgeführt wird.

Ausblick „Zell-Replacement-Therapie“ (iPSC): Weitere Möglichkeiten zur Aktivierung von Stammzellen und Reparatur von gealterten Zellen und Geweben zeichnen sich ab. Aus somatischen Zellen eines Individuums lassen sich durch den Einfluss weniger Faktoren diverse epigenetische Veränderungen modulieren und zurücksetzen, wodurch die spezialisierte Körperzelle wieder in eine pluripotente Stammzelle des Individuums überführt werden kann (induzierte pluripotente Stammzelle, iPSC) [37, 47, 60, 61, 62, 79, 84, 89, 90].

Aus diesen Stammzellen können dann durch spezielle biochemische und hormonelle Maßnahmen wieder verschiedene Gewebezellen produziert werden, die als „körperidentischer“ Gewebeersatz bei Altersminderungen oder Erkrankungen zur Verfügung stehen können (Zell-Replacement-Therapie). An dieser neuen Entwicklung, die kürzlich (2012) mit dem Nobelpreis gekrönt wurde, wird auch für klinische Fragestellungen intensiv wissenschaftlich gearbeitet [46, 48, 59, 67].

Resümee

Verschiedene Spezies wie auch der Mensch haben es geschafft, sich optimal an die Lebensbedingungen ihrer jeweiligen Nische flexibel anzupassen. Hierbei dient das Erreichen der Reproduktions- und Aufzuchtphase als **wesentlicher Selektionsdruck** zu solchen Entwicklungen. Er ermöglicht auch natürliche, **artspezifische Anti-Aging-Strategien**, denn bis dahin altern die Spezies meist nicht. Durch den danach kontinuierlich nachlassenden Selektionsdruck werden Alterungsprozesse und Altern wohl erst ermöglicht.

Die alterungsbezogenen Verfallserscheinungen sind zum großen Teil Folgen einer nachlassenden Schutz- und Regenerationsfähigkeit, letztlich einer **verminderten Stammzellaktivität** in den Geweben. Gealterte Stamm- und Progenitorzellen „schlummern“ aber nur, d. h. sie sind wieder aktivierbar, speziell durch epigenetische Genmodulatoren. Denn entscheidend für die Aktivität von Genen ist nicht deren hypothetische Alterung, sondern sind intakte Interaktionen zwischen dem Genom und seinem weitgefassten Umfeld, was gleichzeitig Ansatzpunkte für hilfreiche Interventionen liefert. So können schon heute anregende Reize von außen (Umweltreize, soziale Kontakte, körperliche Aktivitäten) sowie innerhalb des Organismus (biochemisches Umfeld, Hormone) als **physiologische Stimuli zur Verjüngung** des gealterten Gewebes genutzt werden. Später kommen vielleicht auch pharmakologische Substanzen zur epigenetischen Modulation sowie Therapien durch Zellersatz aus körpereigenen, induzierten pluripotenten Stammzellen hinzu.

Im Zentrum des strukturellen Verfalls, seiner insuffizienten Reparatur und geminderten Funktionalität stehen **multiple hormonelle Fehlregulationen**, die parallel zu den Alterungs- und Krankheitserscheinungen anzutreffen und mit diesen partiell kausal verknüpft sind. Als Bestandteil einer rationalen medizinischen Strategie im Alter kann hier mit dem Konzept einer generellen statt nur symptomorientierten **multiplen Hormonsubstitution** gegengesteuert werden. Das übergeordnete Ziel ist eine Annäherung an die optimalen physiologischen Verhältnisse eines jungen Erwachsenen. Dazu werden bewährte Maßnahmen aus dem Bereich „Lebensführung“ und aus dem medizinischen Komplex „angeborene Fehlregulationen“ (z. B. Polymorphismen, biochemische Risikofaktoren) nun um einen „hormonellen Baustein“ ergänzt.

Auch hormonelle Anwendungen erfordern **handwerkliche Fähigkeiten**. Dazu werden in diesem Buch die einzelnen Hormone in ihrer physiologischen und altersrelevanten Bedeutung dargestellt, Hilfestellungen zur Diagnostik aus Klinik und Labor bezüglich hormoneller Abweichungen gegeben sowie praktische Hinweise zur Substitution (Indikationen, Substanzen, Dosis, Dauer, Dargebung, Kontrollen, Risiken, Studiendaten) ausführlich besprochen. Angesichts einer weit verbreiteten „Angst vor Hormonen“ wird besonders darauf eingegangen, wie und warum eine Substitution mit physiologischen Hormonen und innerhalb physiologischer Wirkspiegel so effektiv und v. a. risikoarm erfolgen kann. Abgerundet werden die Hormonkapitel durch Beiträge zu chronobiologischen und orthomolekularen Aspekten bei Hormongaben und durch Kasuistiken zur Beurteilung von Hormonbefunden aus dem Labor.

Durch die verschiedenen Kapitel werden zahlreiche Hormonsysteme „aus einer Hand“ abgedeckt, was eine praxisrelevante Ausgewogenheit fördert. **Die Aussagen beruhen auf mehreren Säulen.** Zum einen kann auf einem Leitfaden aufgebaut werden, der vor über 10 Jahren bereits zu dieser Thematik aufgelegt wurde [71]. Seitdem sind zahlreiche Erkenntnisse hinzugekommen. Vieles hat dazu beigetragen, z. B. eine aktualisierte Fachliteratur, eigene Studien und Zusammenstel-

lungen, umfangreiche praktische Erfahrungen aus jahrzehntelanger „Hormonsprechstunde“, langjährige Beurteilungen von „Hormonwerten“ für eigene und fremde Patienten und Anwendungen auch am eigenen Körper. Solche Aspekte fließen kontinuierlich in die wissenschaftlichen Vorträge, Universitätsvorlesungen, Seminare und Publikationen ein, die damit fundiert und dennoch von hoher praktischer Relevanz sind. Wenn auch in diesem Leitfaden allgemeingültige Zusammenhänge dargestellt werden, ist hieraus dennoch kein ärztlicher Behandlungsvorschlag für den Einzelfall abzuleiten. Dazu sind individuelle Diagnostik, Indikationsstellung und ein auf den Einzelnen abgestimmter ärztlicher Behandlungsplan unabdingbar.

Durch die **Einordnung des Bausteins „Hormone“** in die Strategie der Anti-Aging- bzw. alterungsassoziierten Medizin sowie die gewonnenen handwerklichen Kenntnisse wird es leichter fallen, die vorwiegend symptomorientierte Vorgehensweise in der klassischen Alterssprechstunde durch eine mehr alterungsbezogene, systemische Präventions- und Interventionsmedizin zu ergänzen.

Literatur

- 1 Abs R, Mattsson AF, Bengtsson BA et al. Isolated growth hormone (GH) deficiency in adult patients: baseline clinical characteristics and responses to GH replacement in comparison with hypopituitary patients. A sub-analysis of the KIMS database. *Growth Horm IGF Res* 2005; 15: 349–359
- 2 Alexopoulou O, Abs R, Maiter D. Treatment of adult growth hormone deficiency: who, why and how? A review. *Acta Clin Belg* 2010; 65: 13–22
- 3 Arianayagam R, Arianayagam M, McGrath S, Rashid P. Androgen deficiency in the aging man. *Aust Fam Physician* 2010; 39: 752–755
- 4 Austad SN. *Why we age*. New York: John Wiley & Sons; 1997
- 5 Banasr M, Hery M, Printemps R, Daszuta A. Serotonin-induced increases in adult cell proliferation and neurogenesis are mediated through different and common 5-HT receptor subtypes in the dentate gyrus and the subventricular zone. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29: 450–460
- 6 Berg DA, Belnoue L, Song H, Simon A. Neurotransmitter-mediated control of neurogenesis in the adult vertebrate brain. *Development* 2013; 140: 2548–2561
- 7 Bunk EC, Stelzer S, Hermann S et al. Cellular organization of adult neurogenesis in the Common Marmoset. *Aging Cell* 2011; 10: 28–38
- 8 Calvanese V, Fraga MF. SirT1 brings stemness closer to cancer and aging. *Aging (Albany NY)* 2011; 3: 162–167
- 9 Calvanese V, Lara E, Suárez-Alvarez B et al. Sirtuin 1 regulation of developmental genes during differentiation of stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 13736–13741
- 10 Cappola AR, Xue QL, Fried LP. Multiple hormonal deficiencies in anabolic hormones are found in frail older women: the Women's Health and Aging studies. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009; 64A: 243–248
- 11 Caruso C, Passarino G, Puca A, Scapagnini G. "Positive biology": the centenarian lesson. *Immun Ageing* 2012; 9: 5
- 12 Charalampopoulos I, Remboutsika E, Margioris AN, Gravanis A. Neurosteroids as modulators of neurogenesis and neuronal survival. *Trends Endocrinol Metab* 2008; 19: 300–307
- 13 Cheng MF. Hypothalamic neurogenesis in the adult brain. *Front Neuroendocrinol* 2013; 34: 167–178
- 14 Comfort A. *The Biology of Senescence*. New York: Elsevier; 1979
- 15 Conboy IM, Conboy MJ, Wagers AJ et al. Rejuvenation of aged progenitor cells by exposure to a young systemic environment. *Nature* 2005; 433: 760–764
- 16 Couillard-Despres S, Iglseder B, Aigner L. Neurogenesis, cellular plasticity and cognition: the impact of stem cells in the adult and aging brain – a mini-review. *Gerontology* 2011; 57: 559–564
- 17 Davis PK, Brackmann RK. Chromatin remodeling and cancer. *Cancer Biol Ther* 2003; 2: 22–29
- 18 Fabel K, Kempermann G. Physical activity and the regulation of neurogenesis in the adult and aging brain. *Neuromolecular Med* 2008; 10: 59–66
- 19 Fairhall N, Langron C, Sherrington C et al. Treating frailty – a practical guide. *BMC Med* 2011; 9: 83
- 20 Farrelly C. 'Positive biology' as a new paradigm for the medical sciences. Focusing on people who live long, happy, healthy lives might hold the key to improving human well-being. *EMBO Rep* 2012; 13: 186–188
- 21 Farrelly C. Why aging research? The moral imperative to retard human aging. *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1197: 1–8
- 22 Feldt-Rasmussen U, Wilton P, Jonsson P; KIMS Study Group. Aspects of growth hormone deficiency and replacement in elderly hypopituitary adults. *Growth Horm IGF Res* 2004; 14(Suppl A): S51–S58
- 23 Finch CE. *Longevity: Senescence and the Genome*. Chicago and London: The University of Chicago Press; 1990
- 24 Fischer A, Sananbenesi F, Wang X, Dobbins M, Tsai LH. Recovery of learning and memory is associated with chromatin remodelling. *Nature* 2007; 447: 178–182

- 25 Fulop T, Larbi A, Witkowski JM et al. Aging, frailty and age-related diseases. *Biogerontology* 2010; 11: 547–563
- 26 Giannoulis MG, Jackson N, Shojaee-Moradie F et al. The effects of growth hormone and/or testosterone on whole body protein kinetics and skeletal muscle gene expression in healthy elderly men: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3066–3074
- 27 Giannoulis MG, Martin FC, Nair KS et al. Hormone replacement therapy and physical function in healthy older men. Time to talk hormones? *Endocr Rev* 2012; 33: 314–377
- 28 Giatti S, Boraso M, Melcangi RC, Viviani B. Neuroactive steroids, their metabolites, and neuroinflammation. *J Mol Endocrinol* 2012; 49: R125–R134
- 29 Gill TM, Gahbauer EA, Allore HG, Han L. Transitions between frailty states among community-living older persons. *Arch Intern Med* 2006; 166: 418–423
- 30 Goldspink G. Age-related loss of muscle mass and strength. *J Aging Res* 2012; 2012: 158279
- 31 Gräff J, Kahn M, Samiei A et al. A dietary regimen of caloric restriction or pharmacological activation of SIRT1 to delay the onset of neurodegeneration. *J Neurosci* 2013; 33: 8951–8960
- 32 Gräff J, Tsai LH. Histone acetylation: molecular mnemonics on the chromatin. *Nat Rev Neurosci* 2013; 14: 97–111
- 33 Hardeband R. Melatonin and the theories of aging: a critical appraisal of melatonin's role in antiaging mechanisms. *J Pineal Res* 2013; 55: 325–356
- 34 Harman D. Aging: a theory based on free radical and radiation biology. *J Gerontol* 1956; 11: 298–300
- 35 Hayflick L. *How and Why We Age*. New York: Ballantine Books; 1996
- 36 Jones OR, Scheuerlein A, Salguero-Gómez R et al. Diversity of ageing across the tree of life. *Nature* 2014; 505: 169–173
- 37 Jung YW, Hysolli E, Kim KY et al. Human induced pluripotent stem cells and neurodegenerative disease: prospects for novel therapies. *Curr Opin Neurol* 2012; 25: 125–130
- 38 Klempin F, Beis D, Mosienko V et al. Serotonin is required for exercise-induced adult hippocampal neurogenesis. *J Neurosci* 2013; 33: 8270–8275
- 39 Ko FC. The clinical care of frail, older adults. *Clin Geriatr Med* 2011; 27: 89–100
- 40 Koenig HL, Gong WH, Pelissier P. Role of progesterone in peripheral nerve repair. *Rev Reprod* 2000; 5: 189–199
- 41 Krugers HJ, Lucassen PJ, Karst H, Joëls M. Chronic stress effects on hippocampal structure and synaptic function: relevance for depression and normalization by anti-glucocorticoid treatment. *Front Synaptic Neurosci* 2010; 2: 24
- 42 Kuzuya M. Process of physical disability among older adults – contribution of frailty in the super-aged society. *Nagoya J Med Sci* 2012; 74: 31–37
- 43 Lazaridis I, Charalampopoulos I, Alexaki VI et al. Neurosteroid dehydroepiandrosterone interacts with nerve growth factor (NGF) receptors, preventing neuronal apoptosis. *PLoS Biol* 2011; 9: e1001051
- 44 Leonelli E, Ballabio M, Consoli A et al. Neuroactive steroids: A therapeutic approach to maintain peripheral nerve integrity during neurodegenerative events. *J Mol Neurosci* 2006; 28: 65–76
- 45 Leuner B, Kozorovitskiy Y, Gross CG, Gould E. Diminished adult neurogenesis in the marmoset brain precedes old age. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 17169–17173
- 46 Liu X, Ye R, Yan T et al. Cell based therapies for ischemic stroke: from basic science to bedside. *Prog Neurobiol* 2013 Dec 12
- 47 Loh YH, Agarwal S, Park IH et al. Generation of induced pluripotent stem cells from human blood. *Blood* 2009; 113: 5476–5479
- 48 Lu HE, Yang YC, Chen SM et al. Modeling neurogenesis impairment in Down syndrome with induced pluripotent stem cells from Trisomy 21 amniotic fluid cells. *Exp Cell Res* 2013; 319: 498–505
- 49 Lucassen PJ, Meerlo P, Naylor AS et al. Regulation of adult neurogenesis by stress, sleep disruption, exercise and inflammation: Implications for depression and antidepressant action. *Eur Neuropsychopharmacol* 2010; 20: 1–17
- 50 Maggio M, Cattabiani C, Lauretani F et al. The concept of multiple hormonal dysregulation. *Acta Biomed* 2010; 81(Suppl 1): 19–29
- 51 Maggio M, Dall'Aglia E, Lauretani F et al. The hormonal pathway to cognitive impairment in older men. *J Nutr Health Aging* 2012; 16: 40–54
- 52 Maggio M, Lauretani F, Ceda GP et al. Relationship between low levels of anabolic hormones and 6-year mortality in older men: the aging in the Chianti Area (InCHIANTI) study. *Arch Intern Med* 2007; 167: 2249–2254
- 53 Marsh D. Darwin's passionate environmentalism or the dangerous fallacy of the 'All-sufficiency of natural selection' theory. *Nutr Health* 2012; 21: 76–90
- 54 Medawar PB. *An Unsolved Problem of Biology*. London: H.K. Lewis & Co.; 1952
- 55 Medvedev ZA. An attempt at a rational classification of theories of ageing. *Biol Rev Camb Philos Soc* 1990; 65: 375–398
- 56 Michán S, Li Y, Chou MM et al. SIRT1 is essential for normal cognitive function and synaptic plasticity. *J Neurosci* 2010; 30: 9695–9707
- 57 Miller CA, Campbell SL, Sweatt JD. DNA methylation and histone acetylation work in concert to regulate

- memory formation and synaptic plasticity. *Neurobiol Learn Mem* 2008; 89: 599–603
- 58 Nicklett EJ, Semba RD, Xue QL et al. Fruit and vegetable intake, physical activity, and mortality in older community-dwelling women. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60: 862–868
- 59 Parish CL, Thompson LH. Modulating Wnt signaling to improve cell replacement therapy for Parkinson's disease. *J Mol Cell Biol* 2014; 6: 54–63
- 60 Park IH. Five classic articles in somatic cell reprogramming. *Yale J Biol Med* 2010; 83: 135–137
- 61 Park IH, Arora N, Huo H et al. Disease-specific induced pluripotent stem cells. *Cell* 2008; 134: 877–886
- 62 Park IH, Zhao R, West JA et al. Reprogramming of human somatic cells to pluripotency with defined factors. *Nature* 2008; 451: 141–146
- 63 Pei W, Bellows CG, Jia Y, Heersche JN. Effect of age on progesterone receptor expression, and osteoprogenitor proliferation and differentiation in female rat vertebral cell populations. *J Endocrinol* 2006; 190: 261–270
- 64 Peixoto L, Abel T. The role of histone acetylation in memory formation and cognitive impairments. *Neuropsychopharmacology* 2013; 38: 62–76
- 65 Peleg S, Sananbenesi F, Zovoilis A et al. Altered histone acetylation is associated with age-dependent memory impairment in mice. *Science* 2010; 328: 753–756
- 66 Ponti G, Obernier K, Guinto C et al. Cell cycle and lineage progression of neural progenitors in the ventricular-subventricular zones of adult mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110: E1045–E1054
- 67 Rao M. iPSC-Based Cell Therapy: An Important Step Forward. *Stem Cell Reports* 2013; 1: 281–282
- 68 Riggs JE. The aging population: implications for the burden of neurologic disease. *Neurol Clin* 1998; 16: 555–560
- 69 Romero-Ortuno R, Kenny RA. The frailty index in Europeans: association with age and mortality. *Age Ageing* 2012; 41: 684–689
- 70 Römmler A. Wie und warum wir altern. In: Römmler A, Wolf AS, Hrsg. *Anti-Aging Sprechstunde, Teil 1: Leitfaden für Einsteiger*. Berlin: Congress Compact Verlag; 2002: 1–24
- 71 Römmler A, Wolf AS, Hrsg. *Anti-Aging Sprechstunde, Teil 1: Leitfaden für Einsteiger*. Berlin: Congress Compact Verlag; 2002
- 72 Rose MR, Burke MK, Shahrestani P, Mueller LD. Evolution of ageing since Darwin. *J Genet* 2008; 87: 363–371
- 73 Singh M, Alexander K, Roger VL et al. Frailty and its potential relevance to cardiovascular care. *Mayo Clin Proc* 2008; 83: 1146–1153
- 74 Sohal RS, Weindruch R. Oxidative stress, caloric restriction, and aging. *Science* 1996; 273: 59–63
- 75 Sourdet S, Rougé-Bugat ME, Vellas B, Forette F. Editorial: frailty and aging. *J Nutr Health Aging* 2012; 16: 283–284
- 76 Stein DG, Cekic MM. Progesterone and vitamin d hormone as a biologic treatment of traumatic brain injury in the aged. *PM R* 2011; 3(6 Suppl 1): S100–S110
- 77 Stilling RM, Fischer A. The role of histone acetylation in age-associated memory impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiol Learn Mem* 2011; 96: 19–26
- 78 Svensson J, Bengtsson BA, Rosén T et al. Malignant disease and cardiovascular morbidity in hypopituitary adults with or without growth hormone replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3306–3312
- 79 Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell* 2007; 131: 861–872
- 80 Tatar M, Bartke A, Antebi A. The endocrine regulation of aging by insulin-like signals. *Science* 2003; 299: 1346–1351
- 81 Topinková E. Aging, disability and frailty. *Ann Nutr Metab* 2008; 52(Suppl 1): 6–11
- 82 Vallée M, Mayo W, Darnaudéry M et al. Neurosteroids: deficient cognitive performance in aged rats depends on low pregnenolone sulfate levels in the hippocampus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 14865–14870
- 83 Vallée 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
- 84 Wang A, Liew CG. Genetic manipulation of human induced pluripotent stem cells. *Curr Protoc Stem Cell Biol* 2012; Chapter 5: Unit 5B.2
- 85 Wolf AS. Das Anti-Aging-Erstgespräch, Erstbefunde und Erstlabor. In: Römmler A, Wolf AS, Hrsg. *Anti-Aging Sprechstunde, Teil 1: Leitfaden für Einsteiger*. Berlin: Congress Compact Verlag; 2002: 25–38
- 86 Wolf AS. Nicht-hormonelle Anti-Aging-Maßnahmen. In: Römmler A, Wolf AS, Hrsg. *Anti-Aging Sprechstunde, Teil 1: Leitfaden für Einsteiger*. Berlin: Congress Compact Verlag; 2002: 39–60
- 87 Xue QL. The frailty syndrome: definition and natural history. *Clin Geriatr Med* 2011; 27: 1–15
- 88 Xue QL, Bandeen-Roche K, Mielenz TJ et al. Patterns of 12-year change in physical activity levels in community-dwelling older women: can modest levels of physical activity help older women live longer? *Am J Epidemiol* 2012; 176: 534–543
- 89 Yamanaka S. The winding road to pluripotency (nobel lecture). *Angew Chem Int Ed Engl* 2013; 52: 13900–13909
- 90 Zwi L, Caspi O, Arbel G et al. Cardiomyocyte differentiation of human induced pluripotent stem cells. *Circulation* 2009; 120: 1513–1523

Androgene und anabole Hormondefizite

1 Einführung anabole Hormone

Alexander Römmler

1.1 Klinische Symptomatik anaboler Defizite

Ein Abfall anaboler Hormone im Alter ist mit so **typischen Symptomen** verbunden, dass bereits aus klinischer Sicht die entsprechende Verdachtsdiagnose gestellt werden kann (Tab. 1.1; [3, 4, 6]). Hierbei ist der altersassoziierte Katabolismus bzw. eine Sarkopenie eher ein spätes, fortgeschrittenes Symptom, während anfangs lediglich Vitalitätsmangel und kleinere somatische Hinweiszeichen zu registrieren sind. Deren Manifestation hängt vom Ausmaß und der Dauer des Hormonabfalls und individuellen Gegebenheiten wie Genetik und Lebensführung ab. Je mehr solche somatischen und mentalen Symptome einer nachlassenden Vitalität anzutreffen sind, desto verlässlicher weisen sie auf einen solchen Hormonmangel im Vergleich zu Jüngeren hin.

Die klinische Symptomatik sagt aber nichts über **die Ursachen** oder die beteiligten Hormone aus. Denn das klinische Bild ist bei einem isolierten Mangel an Testosteron, Wachstumshormon

Tabelle 1.1 Klinische Leitsymptome bei Defizienzen androgener und anaboler Hormone.

Einschränkung der Vitalität	
mental	somatisch
<ul style="list-style-type: none"> ■ Leistungsknick, Müdigkeit ■ Stressbelastbarkeit reduziert ■ Gedächtnisminderung ■ Depressivität ■ Libido reduziert 	<ul style="list-style-type: none"> ■ trockene, fettarme Haut ■ nachlassende Behaarung ■ Atrophie Haut, Muskulatur, Organe ■ Cellulite, Hypermastie ■ viszerale Fettzunahme ■ Muskel-Fett-Relation vermindert

oder Dehydroepiandrosteron ähnlich, auch wenn im höheren Lebensalter mit niedrigen Blutspiegeln bei allen diesen 3 Hormonachsen zu rechnen ist [3, 4, 5]. Ebenso können konsumierende Erkrankungen und klassische Endokrinopathien zu einer ähnlichen Symptomatik beitragen. Somit ist neben der Klinik, dem Ausschluss klassischer Erkrankungen und der Kontrolle von Medikamenten eine Objektivierung und Differenzierung der Verdachtsdiagnose durch Laboranalytik unverzichtbar.

1.2 Androgene – biologische Wirkstärken, Produktionsquellen

Die androgenen Hormone leiten sich von Dehydroepiandrosteron (DHEA) ab, dessen reversible Speicherform das DHEA-Sulfat (DHEA-S = DS) darstellt. Die weitere Metabolisierung erfolgt über Androstendion und Testosteron schließlich zu Dihydrotestosteron (DHT) (Abb. 1.1), wobei die relative biologische Wirkstärke beträchtlich zunimmt. Zusätzlich zur Androgenität sind DHEA, Androstendion und Testosteron auch die Präkursoren für die Östrogenspiegel bei Mann und Frau [1].

Die wichtigsten glandulären Androgenquellen sind die Nebennierenrinde (NNR) und die Gonaden, zusätzlich können in vielen weiteren Geweben extraglanduläre Produktionsorte gefunden werden, besonders im Fettgewebe, in der Leber und v. a. im Gehirn.

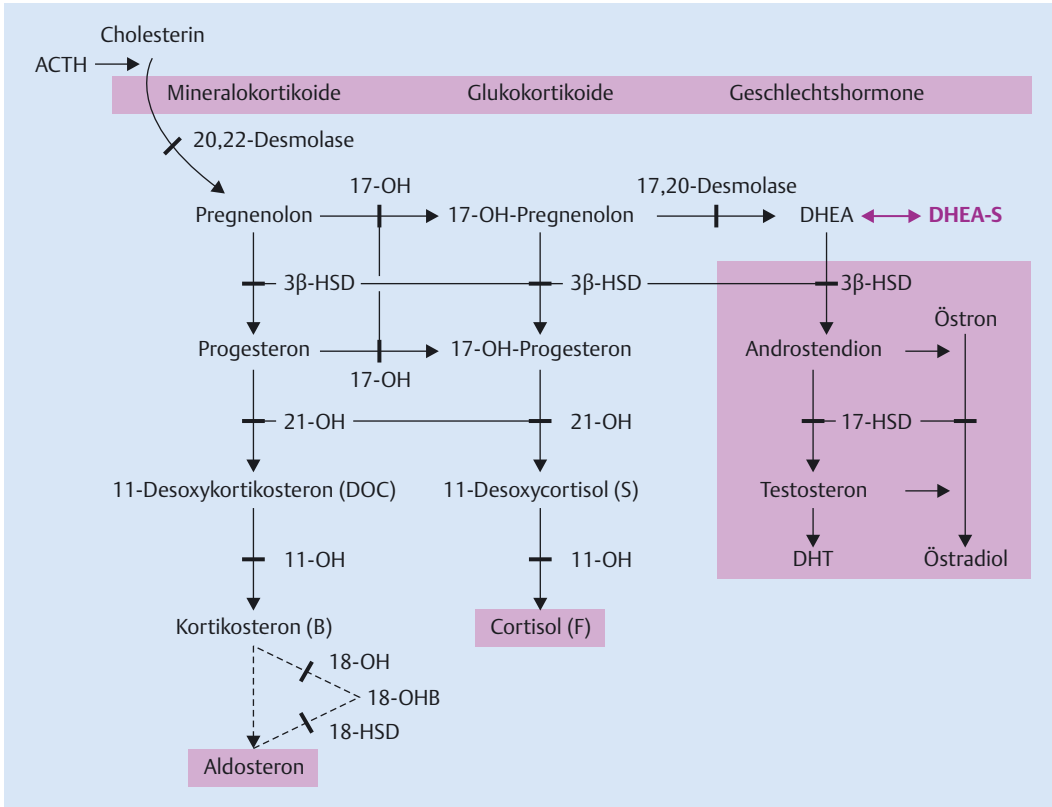


Abb. 1.1 Biosynthesewege der Steroidhormone: Mineralokortikoide, Glukokortikoide, Sexualhormone (modifiziert nach Lehrbüchern der Biochemie). ACTH = adrenokortikotropes Hormon, DHEA = Dehydroepiandrosteron, DHEA-S = Dehydroepiandrosteron-Sulfat, DHT = Dihydrotestosteron, HSD = Hydroxysteroid-Dehydrogenase.

Androgene und biologische Wirkungspotenz

Mit zunehmender Metabolisierung nimmt die biologische Wirkstärke zu.

DHEA/DHEA-S hat eine geringe Androgenität, die sich über Androstendion zum Testosteron und dann Dihydrotestosteron hin deutlich verstärkt.

1.3 Androgene – Blutspiegel

1.3.1 DHEA-Sulfat

Bei gesunden Erwachsenen stammen etwa 90% des peripheren DHEA-Sulfats (DS) aus der NNR. Es ist damit vorwiegend ein adrenaler Marker, was hilfreich bei der Diagnostik ist.

Labor: Die Analyse in seiner Speicherform als Sulfat ist unproblematisch. Wegen seiner hohen Blutkonzentrationen im Bereich von 500–5000 ng/ml (0,5–5 µg/ml DS) und seiner sehr geringen Tagesfluktuation ist eine Tages- und Laborvariabilität vernachlässigbar gering, die Werte sind individuell gut reproduzierbar. Das trifft nicht für DHEA selbst zu, das zu den zirkadianen

Blutspiegeln von Cortisol etwa parallel verläuft und derzeit nur für wissenschaftliche Fragestellungen von Interesse ist.

Die Blutspiegel des DS sind beim jungen Mann etwa 1000-fach höher als diejenigen des totalen Testosterons (T) (DS 4000–5000 ng/ml versus T 4,5–10 ng/ml), bei der Frau sogar etwa 100 000-fach höher als diejenigen des basalen Östradiols (E2) (DS 2000–2800 ng/ml versus E2 30–50 pg/ml). Bereits hieraus lässt sich die hohe biologische Bedeutung dieses Hormons ableiten.

1.3.2 Testosteron

Peripheres Testosteron gilt bei der Frau als häftig gonadalen und adrenalen Ursprungs, teilweise vermittelt durch extraglanduläre Metabolisierung aus schwächeren androgenen Vorstufen. Beim Mann kommt es zu etwa 80% aus den Keimdrüsen, bleibt somit bei jungen und älteren Männern ein vorwiegend gonadaler Marker.

Labor: Die Bestimmung des Gesamttestosterons ist problematisch. Die meisten Steroidhormone sind – ähnlich wie Thyroxin – zu etwa 99% an Transportproteine im Blut gebunden und dadurch biologisch nicht aktiv. Sie werden aber im Falle des Testosterons üblicherweise bei der Analyse als „totales Testosteron“ mit erfasst. Hierbei ist SHBG (Sexualhormon-Bindungsglobulin, Sex Hormone-Binding Globulin) bei Frauen mit etwa 80% und bei Männern mit etwa 50% das wichtigste Transportprotein, der Rest des Testosterons wird locker an verschiedene Albuminfraktionen gebunden und steht mit dem 1%igen „freien“ Hormonanteil als „bioverfügbares“ Testosteron zur Verfügung.

Zahlreiche Einflüsse können den Bindungsanteil und damit den Wert einer Gesamttestosteronbestimmung verändern, ohne dass daraus Wirkunterschiede abzuleiten wären (Tab. 1.2). Bei der Interpretation solcher Werte müssen in der Sprechstunde v.a. Einflüsse von Östrogenen und einer Fettleber auf SHBG-Spiegel und deren Altersveränderungen berücksichtigt werden.

Tabelle 1.2 Häufige Ursachen einer Erhöhung oder Absenkung von Sexualhormon-Bindungsglobulin (SHBG).

SHBG-Spiegel beeinflussen die Menge des bioverfügbaren Testosterons im Blut durch hepatisch vermittelte Einflüsse.	
SHBG hoch durch	SHBG niedrig durch
<ul style="list-style-type: none"> ■ Östrogene ■ Hyperthyreose ■ Mangel an Wachstumshormon ■ Leberzirrhose 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Östrogenmangel ■ Hypothyreose ■ Androgene ■ Fettleber ■ Insulinresistenz

Konsequenzen: Für die Testosteronanalytik stehen somit Alternativen mit speziellen Vor- und Nachteilen zur Verfügung, die letztlich alle noch unbefriedigend sind [7]:

- Die Bestimmung des „freien“ Testosterons als eigentlicher Wirkspiegel ist zu bevorzugen, was in guten Labors verlässlich geordert werden kann.
- Alternativ zum Gesamttestosteron kann SHBG mit bestimmt werden, um den „freien Androgenindex“ (FAI) als Quotient von Testosteron und SHBG rechnerisch zu ermitteln (Testosteron [ng/ml] × 347/SHBG [nmol/l]); Testosteron [nmol/l] × 100/SHBG [nmol/l]). Das Problem hierbei ist zum einen die nicht geeichte SHBG-Bestimmung, die je nach Methode bis zu 50% unterschiedliche Werte ergeben kann, zum anderen die nicht erfassten Einflüsse anderer Bindungsproteine, wodurch die so ermittelten SHBG- und FAI-Werte gelegentlich relativ „willkürlich“ bzw. „realitätsfern“ erscheinen können.
- Die Bestimmung des „freien Testosterons“ kann zusätzlich durch DHT abgesichert werden, dessen Analyse in guten Labors verlässlich erfolgen kann. DHT ist weitgehend unabhängig von Bindungsproteinen und wird im Rahmen einer Substitution mit Testosteron – besonders bei transdermaler Anwendung – zusätzlich zur Kontrolle der Resorption, Wirksamkeit und Metabolisierung benötigt (siehe Testosteronkapitel 3 und 4).

Quellenspezifität diverser Androgene im Blut

DHEA-S ist zu etwa 90% adrenalen Ursprungs.
 Bei Frauen stammen Androstendion und Testosteron hälftig aus dem Ovar und der Nebennierenrinde, teilweise durch extraglanduläre Konversion bedingt.
 Bei Männern ist Testosteron zu etwa 80% testikulären Ursprungs.

1.4 Individualität, Intrakrinologie

Bei der Labordiagnostik bleiben Grauzonen, in denen es zu Diskrepanzen zwischen Klinik und laborbezogenen Daten kommen kann. Zu ihren Gründen zählen metabolische, genetische oder rezeptorabhängige Besonderheiten und Sensibilitäten.

Auch die **Intrakrinologie** trägt dazu bei. Denn Hormone können nach Eintritt in das zelluläre Milieu spezifisch weitermetabolisiert werden. Einige solcher Metabolite wirken nur lokal intrazellulär, was im peripheren Blut demnach nicht zu erkennen ist, andere können aber auch ins Blut sezerniert werden und so als extraglanduläre Hormonquelle systemische Bedeutung haben [2]. Einige durch Intrakrinologie entstandene androgene Metabolite lassen sich über die Fraktion der glukuronidkonjugierten Androgene erfassen, was vorwiegend bei wissenschaftlichen Fragestellungen genutzt wird. Der langjährige klinische Alltag in der Endokrinologie zeigt jedoch, dass in den meisten Fällen mit den **peripheren Blutspiegeln der Hormone** recht gut gearbeitet werden kann.

1.5 Altersverlauf

Androgene: Mit Ausreifung der gonadalen und adrenalen Drüsen im Rahmen der Pubertät und Adoleszenz erreichen die Androgenspiegel im Blut ihre Gipfelwerte im Alter zwischen 20 und 30 Jahren. Von da an fallen sie mit zunehmenden

Lebensdekaden kontinuierlich ab (Kapitel 2 bis 4, Abb. 2.1, 3.2, 4.1). Stets schreitet der Rückgang relativ langsam voran, ist individuell unterschiedlich stark ausgeprägt und kommt stärker beim „freien Testosteron“ als beim Gesamttestosteron zum Ausdruck. Pauschal betrachtet sind mit 50 Lebensjahren die Androgenspiegel etwa 25–50% niedriger und mit 70–80 Jahren oft nur noch auf einem Niveau von 10–20% der Gipfelwerte.

Anaboles Wachstumshormon: Blutspiegel von Wachstumshormon (GH) und seines peripheren Wirkungsvermittlers IGF-1 (Insulin-like Growth Factor-1) erreichen ebenfalls mit Ende der Adoleszenz ihre Gipfelwerte bei Mann und Frau und fallen dann mit zunehmendem Lebensalter kontinuierlich ab, was als Somatopause bezeichnet wird (Kapitel 5, Abb. 5.1).

1.6 Androgene/anabole Defizienzen – praktische Labordiagnostik

Um einen klinischen Verdacht (Tab. 1.1) zu objektivieren und bezüglich der mitbetroffenen Hormonachsen zu differenzieren, bietet sich eine orientierende Labordiagnostik an (Tab. 1.3; [4, 5]).

- Ist die klinische Symptomatik spärlich und wird ein kostenbewusstes Vorgehen bevorzugt, können zur ersten Orientierung lediglich DHEA-S, Testosteron und IGF-1 bestimmt werden.

Tabelle 1.3 Labordiagnostik bei Verdacht auf Defizienzen von anabolen Hormonen.

Adrenopause	DHEA-S (DS) DD: Cortisol
Gonadopause	Testosteron (freies T; FAI), DHT DD: LH, FSH
Somatopause	IGF-1 (für Wachstumshormon) DD: Stress, Insomnie, orale Östrogene, Glykämie

DD = Differenzialdiagnostik, DHEA-S bzw. DS = Dehydroepiandrosteron-Sulfat, DHT = Dihydrotestosteron, FAI = freier Androgenindex, FSH = Follitropin, IGF-1 = Insulin-like Growth Factor-1, LH = Lutropin, T = Testosteron

- Bei sehr überzeugender Klinik kann zur Zeiterparnis neben der Orientierung gleichzeitig die Differenzierung der vermuteten Defizienzen angestrebt werden. Zur Abgrenzung einer Adrenopause von einer Insuffizienz der NNR ist zusätzlich Cortisol hilfreich, zur Abgrenzung einer primären von einer sekundären Gonadeninsuffizienz bieten sich LH (Lutropin) und FSH (Follitropin) ergänzend an.

1.7 Laborwerte im Abgleich mit Erwartungswerten

Klinik und Labor sind nicht isoliert zu beurteilen, stets ist der Bezug zum Lebensalter sowie zur Anamnese inklusive Medikationen zu beachten. Hieraus ergeben sich bereits vor Eintreffen der Hormonwerte gewisse Erwartungswerte, die dann mit den Laborergebnissen abzugleichen sind. Folgende Prinzipien können als Richtschnur dienen:

- Bei jüngeren Erwachsenen unter 40 Jahren ist nur unwesentlich mit altersbedingten anabolen Defizienzen zu rechnen. Liegen dennoch auffällig niedrige Hormonspiegel vor, sollte differenzialdiagnostisch an eine medikamentöse Suppression, an klassische Endokrinopathien wie hypophysäre Insuffizienz sowie an stressbedingte Downregulationen gedacht werden. Letzteres ist oft mit hohen Belastungen durch Beruf, Familie oder Schicksalsschläge verbunden.
- Patienten zwischen 40 und 50 Lebensjahren können gegenüber 25-Jährigen bereits um ein Drittel niedrigere anabole/androgene Hormonspiegel aufweisen, was sich aber klinisch erst mäßig auswirken dürfte. Sind die Laborwerte deutlich niedriger, ist ebenfalls an zusätzliche Störungsursachen zu denken.
- Bei älteren Patienten über 60/65 Jahren sind üblicherweise anabole und androgene Defizienzen alterstypisch deutlich fortgeschritten, sowohl klinisch als auch blutanalytisch. Dennoch ist auch hier eine Objektivierung und Differenzierung erforderlich. Sie dient als Basis der Indikationsstellung zur Substitution eines

bestimmten Hormons, was nicht auf Vermutungen basieren darf, sowie der Verlaufskontrolle. Auch kann man dadurch das Vorliegen weiterer, nicht altersbedingter Störungen erkennen.

1.8 Vorgehensweise in der Praxis

Die praktische Vorgehensweise bei den einzelnen Hormonen sowie die wissenschaftliche Datenlage bei Adrenopause, Testosteronmangel (Gonadopause) und Somatopause werden in den nachfolgenden Kapiteln dargelegt.

Literatur

- 1 Labrie F. DHEA, important source of sex steroids in men and even more in women. *Prog Brain Res* 2010; 182: 97–148
- 2 Labrie F. Extragenital synthesis of sex steroids: intracrinology. *Ann Endocrinol (Paris)* 2003; 64: 95–107
- 3 Römmler A. Andropause: Differenzierte Diagnostik und Substitution mit DHEA, Testosteron und Estrogenen. In: Wolf A, Römmler A, Moltz L, Klentze M, Hrsg. *Anti Aging Medizin 2003*. Berlin: Congress Compact Verlag; 2004: 195–219
- 4 Römmler A. Die Andropause oder der alternde Mann: Gibt es eine Primärprävention? In: Casser HR, Forst R, Hrsg. *Mobilität im Alter*. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag; 2006a: 143–152
- 5 Römmler A. Endokrinologische Aspekte der Anti-Aging-Medizin. *CME Praktische Fortbildung Gynäkologie, Geburtsmedizin, Gynäkologische Endokrinologie*. Hamburg: akademos; 2006b; 3: 18–34 (www.akadememos.de/gyn)
- 6 Wu FC, Tajar A, Beynon JM et al.; EMAS Group. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *N Engl J Med* 2010; 363: 123–135
- 7 Zirkin BR, Tenover JL. Aging and declining testosterone: past, present, and hopes for the future. *J Androl* 2012; 33: 1111–1118

2 DHEA und Adrenopause

Alexander Römmler

2.1 Einführung

Patienten im Alter zwischen 50 und 60 Jahren berichten häufig über Beschwerden, die nicht gleich einer Erkrankung zuzuordnen sind. Einige davon lassen sich hormonell durch einen Östrogenmangel erklären (Tab. 2.1 links), wie er bei Frauen in den Wechseljahren oder auch bei Männern in solchen Altersgruppen auftreten kann (siehe Kapitel 6 und 7). Andere Beschwerden wie Müdigkeit und Leistungsknick (Tab. 2.1 rechts; Tab. 1.1) bleiben oft unberücksichtigt, da sie lediglich als Altersfolge eingestuft werden, gegen die man vermeintlich nichts verordnen könnte. Dabei weisen solche Symptome in diesen Lebensjahren vor allem auf einen Androgenmangel hin. Hierbei steht die Adrenopause mit ihrem Leithormon Dehydroepiandrosteron (DHEA) im Vordergrund, die bei praktisch jedem Patienten in dieser Altersgruppe zu berücksichtigen ist.

2.1.1 Altersverlauf von DHEA-Sulfat bei Mann und Frau

DHEA versus DHEA-S: Das Steroidhormon DHEA wird in einer Tagesrhythmik sezerniert, die parallel zum morgens hohen und abends niedrigen Cortisolspiegel im Blut verläuft. Zusätzlich kommt es als DHEA-Sulfat (DS) in einer reversiblen Speicherform vor. Dessen Blutkonzentration ist etwa 1000-fach höher als beim DHEA und weist eine nur geringe Tagesvariation auf, weshalb die DS-Bestimmung bei der täglichen Routine bevorzugt wird.

Altersverlauf: Mit der Adrenarche und Adoleszenz beginnt die Ausreifung der adrenalen DHEA-Sekretion, ihre Gipfelwerte im Blut erreicht sie im Alter zwischen 20 und 30 Jahren (Abb. 2.1). Von da ab entwickelt sich natürlicherweise die Adrenopause, was durch kontinuierlich abfal-

Tabelle 2.1 Klinische Leitsymptome bei Östrogen- versus Androgenmangel (modifiziert nach [67]).

Klinische Leitsymptome bei Östrogenmangel (z. B. Climacterium feminine, virile)	Klinische Leitsymptome bei Androgenmangel (z. B. Adrenopause)
psychovegetative Beschwerden	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hitzewallungen ▪ Schweißausbrüche ▪ Unruhe, Gereiztheit ▪ Stimmungslabilität, Depressivität ▪ Schlaflosigkeit 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Leistungsknick, Müdigkeit ▪ Stressbelastbarkeit reduziert ▪ Unruhe, Gereiztheit ▪ Depressivität ▪ Libido reduziert
somatische Beschwerden	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ trockene Haut und Schleimhäute ▪ Haarausfall ▪ Atrophien diverser Gewebe ▪ urogenitale Schwäche ▪ Gelenkschmerzen und Arthrose ▪ Osteopenie und Osteoporose 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ fettarme Haut ▪ nachlassende Behaarung ▪ Atrophien diverser Gewebe ▪ Muskel-Fett-Relation vermindert ▪ Arthrose und Osteoporose ▪ Anämie, Immundefizit

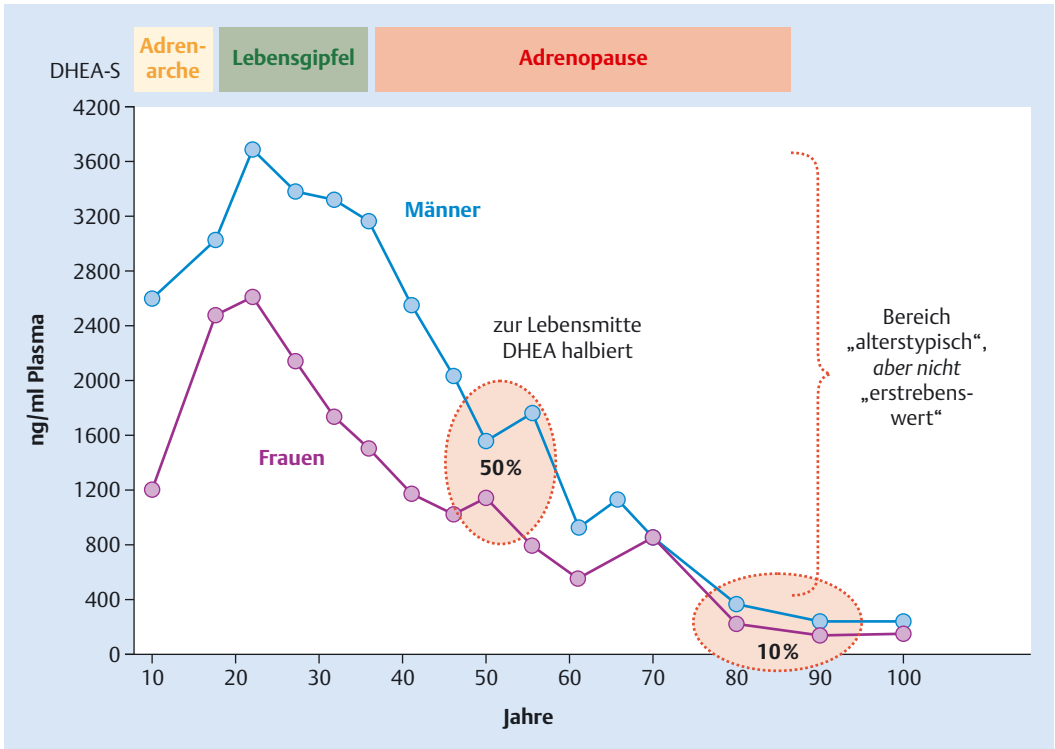


Abb. 2.1 Mittlere Blutkonzentrationen von DHEA-S (DS) im Altersverlauf (modifiziert nach [49,69]).

lende Blutspiegel von DHEA und DS objektivierbar ist. Zur heutigen Lebensmitte, die für viele Menschen mit 40–50 Lebensjahren angesetzt werden kann, sind die DS-Spiegel im Mittel halbiert und mit 70–80 Jahren auf etwa 10% der Gipfelwerte abgefallen [49,69]. Das ist mit entsprechenden klinischen Veränderungen verknüpft.

2.1.2 Adrenopause und Alterskrankheiten

Parallel zum Fortschreiten einer Adrenopause treten vermehrt klinische Symptome androgener Defizienzen auf, die sowohl psychische als auch somatische Aspekte umfassen (Tab. 1.1). Darüber hinaus zeigen mehrere prospektive epidemiologische Studien, dass niedrige DHEA- und DS-Spiegel im Alter mit einer höheren Morbidität (besonders kardiovaskulär) und Mortalität bei Männern und – nicht in allen Studien – auch bei Frauen verbun-

den sind [16,20,24,48,76]. Die Folgen einer physiologischen Adrenopause sind nach alledem unter gesundheitlichen Aspekten nicht vorteilhaft für die älteren Menschen.

Differenzialdiagnostik: Der Altersabfall von DS ist wesentlich durch eine Insuffizienz des Enzyms 17,20-Desmolase bedingt (siehe Abb.1.1). Dadurch wird bei Gesunden lediglich DS, aber kaum Cortisol und Aldosteron im Alter reduziert [46]. Eine Adrenopause unterscheidet sich somit von einer klassischen Insuffizienz der Nebennierenrinden (NNR) durch einen adrenalen Androgenabfall bei unverändert hohen Cortisolspiegeln im Blut, d.h. einen **relativen Hyperkortizismus**. Da DHEA und Cortisol in mancher Beziehung biologische Gegenspieler sind, kann durch das relative Überwiegen von Cortisol ein ungünstiger Effekt auf manche Bereiche wie das Knochen- und Immunsystem erwartet werden.

Sind neben niedrigen DS- auch niedrige Cortisolspiegel anzutreffen, müssen zusätzliche Störfaktoren bzw. Komorbiditäten angenommen werden. Dann wäre v. a. an eine NNR-Suppression durch Kortikoide, eine klassische primäre oder sekundäre NNR-Insuffizienz oder eine Downregulation der hypothalamisch-hypophysär-adrenalen Achse unter chronischem Stress zu denken.

Die Adrenopause

Sie bezeichnet den adrenalen Androgenabfall (vorwiegend DHEA und DS) im Alter bei unveränderten Cortisolspiegeln im Blut.

Sie unterscheidet sich durch einen relativen Hyperkortizismus von einer klassischen Insuffizienz der NNR.

2.2 Klinisch relevante Wirkungen von DHEA

2.2.1 Direkte und indirekte DHEA-Mechanismen

Die biologischen DHEA-Effekte werden entweder indirekt als Präkursor für andere Hormone oder direkt durch eigenständige Mechanismen vermittelt [6, 74, 80].

Metabolite des Präkursors DHEA: Hierzu sind hydroxylierte DHEA-Metabolite wie 7α -/ 7β -Hydroxy-DHEA zu zählen, die gewebsspezifisch v. a. antiinflammatorische Effekte entfalten [80]. Dann gehören die Sexualhormone dazu (Abb. 1.1), womit Androgene wie Androstendion, Testosteron und Dihydrotestosteron sowie Östrogene wie Östron und Östradiol erfasst werden. Ein Feedbackmechanismus, der hierdurch die Sekretion von DHEA modulieren könnte, ist nicht bekannt.

Eigenständige Effekte: Als gleichermaßen bedeutend sind zahlreiche direkte Wirkungen von DHEA und DS gefunden worden. Sie können entweder **genomisch** über Zytoplasma-/Kern-Rezeptoren vermittelt werden (CAR β = constitutive activated receptor β , PPAR = peroxisome proliferator activated receptor, PXR = pregnane X recep-

tor) oder **nicht genomisch** beispielsweise über Membranrezeptoren. Einige davon sind mit dem endothelialen NO-System (eNOS = endotheliale Stickstoffmonoxid-Synthase) verbunden, womit unter akuten Belastungen eine sofortige Gefäßdilatation und dadurch eine verbesserte Durchblutung des Gewebes bewirkt werden kann. Andere betreffen Ionenkanäle im System der Neurotransmitter, die als Membranschleusen fungieren und so beispielsweise GABA_A- (Gamma-Amino-Buttersäure), Sigma-1- und NMDA-(N-Methyl-D-Aspartat-)Rezeptoren beeinflussen. Klinisch werden dadurch v. a. Affekte, Stimmungen, Kognition, Gedächtnis und Stressreaktionen moduliert.

Ferner können Steroidhormone und somit auch DHEA nicht-genomisch spezielle Änderungen an der Konfiguration von Proteinen und Enzymen, bewirken. So inhibiert DHEA die wichtige Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase (G6PD), was antioxidative, antiproliferative und fettabbauende Auswirkungen hat [74].

Wirkmechanismen von DHEA


DHEA wirkt sowohl **als Präkursor** von Sexualhormonen, in die es gewebsspezifisch metabolisiert wird, wie auch **als eigenständiges Hormon** durch zahlreiche Mechanismen in Peripherie und Gehirn.

2.2.2 Klinische Wirkungen, studienbelegt und evidenzbasiert (Mini-Review)

Latenzzeit

Studien zur Physiologie von DHEA lassen erkennen, dass es – wie praktisch alle Steroidhormone – fast jede Zelle bzw. System des Organismus beeinflussen kann [34, 46, 68, 80]. Um solche Auswirkungen auch klinisch objektivieren zu können, muss eine gewisse Wirkdauer bzw. gewebsspezifische Latenzzeit verstreichen (Tab. 2.2). Liegen Symptome einer androgenen Defizienz vor und wird dann mit DHEA substituiert, werden etwa 4–8 Wochen benötigt, um Auswirkungen im Neurotransmitterbereich oder bei kardiovaskulären

Tabelle 2.2 Klinisch relevante Wirkungen von DHEA, Latenzzeit 6 Wochen bis 6 Monate.

ZNS	Effekte als Neurosteroidhormon (antidepressiv, Stress dämpfend, neuroregenerativ)	Latenzzeit 
Herz-Kreislauf	kardiovaskuläre Protektion, Gefäßdilatation durch endotheliale Mechanismen	
Haut	Rejuvenation zahlreicher Hautparameter	
Immunität	Immunprotektion und Modulation	
Muskel/Fett-Relation	Verbesserung der Body Composition und Lipolyse	
Knochen	Osteoprotektion durch verstärkte Knochendichte	

Veränderungen zu registrieren. Für das Hautsystem können entsprechend 3–4 Monate, für das Immunsystem 4–6 Monate und für trägere Systeme wie die Körperzusammensetzung aus Mager- und Fettmasse („body composition“) sowie das Knochensystem 9–12 Monate angesetzt werden.

Zur Klinik

Zu einzelnen klinischen Wirkungsbereichen beim Menschen werden in Ergänzung zu Reviews [34,64,65,67,68,80] die folgenden Beispiele herausgestellt:

ZNS: In diesem Bereich sind bedeutende DHEA- und DS-Effekte als neuroaktives Steroidhormon klinisch dokumentiert. So können klimakterische Beschwerden bei älteren Männern und Frauen [17,18] gebessert werden, was sowohl vasomotorische als auch zahlreiche psychologische Symptome betrifft. Als Teil des Wirkmechanismus wurde unter 25 mg DHEA täglich ein hochsignifikanter Anstieg bei Allopregnanolon und β -Endorphin im Blut belegt, was Stimmungsverbesserungen plausibel macht. Dazu trat eine Normalisierung der vorab erhöhten Cortisolwerte ein, was auf die bekannten Antistresseffekte von DHEA hinweist. DHEA stimuliert anhaltend auch die Aktivität von Serotoninneuronen [60], was zu einigen der günstigen klinisch-affektiven Wirkungen beitragen dürfte. Dies betrifft neben der

mehrfach gezeigten Antistresswirkung von DHEA auch dessen antidepressive und angstlösende Wirkung in klinischen Studien [17,18,31,73].

Liegt keine Adrenopause, sondern eine Insuffizienz der NNR vor, sind solche günstigen ZNS-Effekte unter meist 25–50 mg DHEA täglich auch bei jüngeren Patienten gezeigt worden, als alleinige Maßnahme aber nicht konstant bei Älteren [2,3,5,47].

Der günstige Einfluss von DHEA auf Neuroregeneration und Kognition ist tierexperimentell gut belegt [10]. Kürzlich konnten nun bei älteren Frauen (65–90 Jahre) mit milder kognitiver Einschränkung hochsignifikante klinische Verbesserungen unter 25 mg/d DHEA für 6 Monate bewirkt werden. Sie wurden durch mentale Standardtests verifiziert, in denen auch die Fähigkeiten zur Erledigung der so wichtigen Aktivitäten des täglichen Lebens erfasst wurden [90]. Auch bei Patienten mit mentalen Beeinträchtigungen wie bei Schizophrenie sind kognitive und affektive Verbesserungen unter DHEA in evidenzbasierten Studien erreicht worden [59,78].

Haut: An zahlreichen klinischen Endpunkten der alternden Haut lassen sich durch DHEA schon nach 3–4 Monaten signifikante Verbesserungen evidenzbasiert belegen [4,5,15,31,39,43]. Dazu gehören eine gesteigerte Sebumproduktion, Hydrierung und Dickenzunahme der Haut, eine verbesserte Wundheilung, ein gewisser Schutz vor

Pigmentierungen sowie eine Zunahme der Behaarung von Axilla und Pubes. Auch ein verzögertes Wachstum von Fingernägeln lässt sich bereits kurzfristig wieder steigern. Beteiligte biochemische Wirkmechanismen sind in dosisabhängigen Anstiegen von Prokollagen und der Aktivität von Metallo-Matrix-Proteasen sowohl bei jungen als auch älteren Erwachsenen gefunden worden [15,75]. Als Beispiel einer gewebsspezifischen Intrakrinologie, also der gewebeabhängigen Metabolisierung von DHEA, zeigt sich bei älteren Frauen nach 12-monatiger transdermaler Anwendung keine belegbare Stimulation am Endometrium, wohl aber am Vaginalepithel [39]. Hier kommt es ohne zusätzliche Östrogengaben zu einem physiologisch-normalen Zytologiebild.

Gefäße: Die bekannten epidemiologischen Hinweise auf protektive Gefäßwirkungen von DHEA mit Einfluss auf harte klinische Endpunkte wie kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität werden offensichtlich durch verschiedene Mechanismen vermittelt.

So entfaltet DHEA antiinflammatorische Wirkungen am Endothel [25,56] und verbessert bei älteren Männern und Frauen hochsignifikant die endothelial gesteuerte Gefäßdilatation [32,86,87,88]. Dies wird durch verstärkte Freisetzung des Stickstoffmonoxid-Gases (NO-Effekt) vermittelt, eine Fähigkeit, die sich dosisabhängig und bereits nach wenigen Stunden durch DHEA wieder aufbauen lässt, was für eine nicht genomische Mitbeteiligung spricht [77]. Zusätzlich werden PAI-1 (Plasminogen-Activator-Inhibitor-1) mit Einfluss auf die Blutgerinnung und besseren Thromboseschutz sowie die Blutzuckerspiegel inklusive Insulinresistenz günstig beeinflusst [27,32].

Immunsystem: Die molare Relation von DHEA zu Cortisol hat starken Einfluss auf das Immunsystem, das sich allein schon deshalb im Alter durch die abfallenden DHEA-Spiegel ungünstig verändert. Beispielsweise verschiebt sich im Alter die Relation der Lymphozyten-Subpopulationen von TH1 (Typ-1-T-Helferzellen) vermehrt zu TH2 (Typ-2-T-Helferzellen). Damit werden die eher nicht entzündlichen Interleukine (IL) wie IL-2 vermehrt durch proinflammatorische Reaktionen wie IL-6 und Tumor-Nekrose-Faktor α (TNF- α) er-

setzt. Klinische Folgen können eine vermehrte Immunschwäche und Anfälligkeit für Autoimmunerkrankungen sein [12,26,33,71,86]. DHEA inhibiert nicht nur die Produktion proinflammatorischer Zytokine, sondern vermittelt auch antiinfektiöse Wirkungen beispielsweise durch Modulation der Makrophagenfunktion [8,57].

Eine Substitution mit DHEA im Alter verbessert also die Immunität, was klinisch wegen des Einflusses weiterer Modulatoren nicht immer sichtbar wird, aber an biochemischen Markern nach etwa 12–16 Wochen signifikant belegt werden kann. Auch in überphysiologischer Dosis, also im Rahmen einer pharmakologischen Medikation, kann DHEA bei immunassoziierten Erkrankungen klinisch zu deutlichen Verbesserungen beitragen, wie von Patienten mit systemischem Lupus erythematoses oder rheumatischen Erkrankungen berichtet wird [9,54,61,64,83].

Muskel-Fett-Relation: DHEA ist biologisch ein schwaches Androgen, was verständlich macht, dass die Zunahme von Magermasse und Abnahme von Fettmasse unter DHEA-Gaben bei älteren Erwachsenen zwar manchmal belegbar, aber nicht ausgeprägt ist [30,80,81,82]. Bei Veränderungen der Body Composition hat DHEA eher als Komponente einer multiplen anabolen Hormonsubstitution (DHEA, Testosteron, GH) statt als Einzelsubstanz seine Bedeutung.

Bezüglich der Wirkmechanismen auf das Fettgewebe hat DHEA diverse Ansatzpunkte: Es inhibiert und antagonisiert die kortikoidvermittelte Ausreifung von Adipozyten teilweise über das Enzym 11 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase (11 β -HSD), stimuliert den Glukosetransport in die Zellen zur Energiegewinnung (GLUT1, GLUT4) und reduziert die Bildung von Lipiden durch Inhibition der Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase [11,13,45,53,74].

Knochen: Von mehreren Arbeitsgruppen ist in evidenzbasierten Studien übereinstimmend nach zumindest 12-monatiger DHEA-Gabe (meist 50 mg täglich) bei postmenopausalen Frauen eine signifikante Zunahme der Knochendichte an Wirbelkörper, Hüfte und Femur gezeigt worden [28,29,44,85]. Bei älteren Männern sind solche Effekte nicht konsistent zu beobachten, vermutlich maskieren die unterschiedlich hohen Testos-

teronspiegel die kleineren Unterschiede beim DHEA.

Unter Kortikoidmedikation ist schon lange eine zusätzliche DHEA-Gabe zum Schutz der Knochendichte als hilfreich postuliert worden, was nun auch belegt werden konnte [42, 52, 70].

Zu den ossären Wirkmechanismen von DHEA gehört die intrakrine Metabolisierung zu Östron und Östradiol, wobei das vermittelnde Enzym Aromatase zusätzlich durch Vitamin D aktiviert werden kann. Neben solchen indirekten Effekten von DHEA erfolgt auch eine direkte Modulation der Aktivität von Osteoblasten und Osteoklasten [28, 79, 84].

2.2.3 Exzellentes Sicherheitsprofil

Trotz der weltweiten Verbreitung von DHEA als Nahrungsergänzungsmittel, seiner laut Verkaufszahlen zu vermutenden millionenfachen Anwendung sowie seines Einsatzes in wissenschaftlichen Studien mit bisher über 1000 dokumentierten Probanden oder Patienten ist es erwähnenswert, dass bisher keine ernsthaften Nebenwirkungen von DHEA in der Weltliteratur oder im Register der US-amerikanischen Gesundheitsbehörde (FDA) berichtet wurden [34]. Dies weist auf ein exzellentes Sicherheitsprofil von DHEA hin, wie es auch von dessen Physiologie her zu erwarten ist. Erst **überphysiologische** Wirkspiegel lassen Nebenwirkungen erwarten, wie sie bei Frauen v.a. durch Symptome einer Androgenisierung, bei Männern durch eine gewisse Ödembildung und bei beiden durch nachteilige Veränderungen von Blutfettwerten zu beobachten sind (siehe unten „Nebenwirkungen, Kontraindikationen“).

2.3 Individuelle DHEA-Substitution (Replacement)

2.3.1 Indikationen

Die Indikationsstellung zur Substitution basiert auf einer klaren Diagnose zur Ursache und zum Ausmaß der Defizienz, die durch **Laboranalyse objektiviert** wird, sowie einer dazu **plausiblen Klinik** (Tab. 1.1 und 2.1). Eine rein präventiv begründete DHEA-Substitution, z. B. der Ausgleich einer Defizienz von 25% und mehr ohne wesentliche Klinik, war vor 15 Jahren mangels gesicherter Datenlage zu Wirkungen und Risiken noch die Ausnahme, kann heute aber weniger zurückhaltend gesehen werden. Zu den Voraussetzungen einer Substitution gehört auch der Ausschluss konsumierender Erkrankungen wie Malignome, speziell sexualhormonabhängige wie Brust- und Prostatakrebs (Tab. 2.4). Bei der Risikoaufklärung ist ferner zu beachten, dass es sich bei der DHEA-Substitution zwar um eine gut begründbare, aber noch nicht allgemein etablierte Vorgehensweise handelt. Auch Hinweise auf das Fehlen zugelassener pharmazeutischer Präparate, Bezugsquellen inklusive von Botendiensten und die Notwendigkeit regelmäßiger ärztlicher Kontrollen sind angezeigt.

In Deutschland und vielen weiteren Ländern stand von 1974 bis Ende 2012, also etwa 38 Jahre lang, ein zugelassenes DHEA-Präparat über Apotheken zur Verfügung (Gynodian Depot®, Firma Schering AG, später Bayer AG). Es wurde für postmenopausale Frauen mit klimakterischen Beschwerden und speziell bei androgenen Mangelsymptomen rezeptiert und üblicherweise auch von Kostenträgern erstattet. Dazu liegen zahlreiche ältere Publikationen über Anwendungserfahrungen mit DHEA in Deutschland vorwiegend aus endokrinologischen Abteilungen universitärer Frauenkliniken vor (siehe unten).

2.3.2 Zielbereich, Substanzen

Aus wissenschaftlicher und evolutionärer Sicht lässt sich ableiten, dass bei gesunden Männern und Frauen die im Alter zwischen 20 und 30 Jahren üblicherweise zu messenden Blutspiegel von DHEA-S für Gesundheit und Lebensqualität optimal sind (Abb. 2.1). Zielbereiche einer Substitution wären demnach für Frauen etwa 2000–2800 ng/ml und für Männer 4000–5000 ng/ml. Das hat sich auch durch eigene langjährige klinische Erfahrung bewährt [61, 64, 65, 67]. Abweichungen nach oben sind in der gynäkologischen Endokrinologie schon lange als Hyperandrogenämie bekannt und klinisch mit Androgenisierungen verbunden. Sie können beispielsweise mit Antiandrogenen therapiert werden. Dagegen sind Defizienzen bzw. Abweichungen nach unten klassischerweise mit Erkrankungen wie primärer oder sekundärer Insuffizienz der Nebennieren assoziiert oder treten physiologischerweise als Adrenopause im Rahmen des Alterns auf.

Defizienzen können substituiert werden. Hierbei sind physiologische Substanzen wegen ihrer evolutionär etablierten Wirkprofile vorzuziehen, während Derivate oder Metabolite wie Keto-DHEA mit ihren eingeschränkten Partialwirkungen und deren weniger bekannten Folgen speziellen Indikationen vorbehalten bleiben.

2.3.3 Darreichungswege

Intramuskulär: In Deutschland und anderen europäischen Ländern gab es über Jahrzehnte bis Ende 2012 ein zugelassenes parenterales DHEA-Präparat in Kombination mit Östradiol (DHEA-Enanthat/Prasteron plus Estradiolvalerat; Gynodian Depot®). Entsprechend der Reports über Arzneiverordnungen und Apothekenumsätze gehörte es bis zuletzt zu den meistverwendeten Hormonpräparaten für die Wechseljahre der Frau. Ältere klinische Studien zu dieser Monatsanwendung berichten durchweg positiv über die Effektivität und Nebenwirkungsarmut [14, 40, 55, 58, 72].

Aus heutiger Sicht bieten intramuskuläre Anwendungen kaum Vorteile. Wegen der nicht gleichmäßigen Freisetzung über 4 Wochen sowie

der Einheitsdosis solcher Depotpräparate wurde in den letzten Jahren vermehrt auf transdermal, vaginal und oral dargereichte Anwendungen in individueller Dosierung übergegangen.

Vaginal, transdermal: Durch eine solche tägliche Verabreichung werden dosisabhängig über mehrere Stunden anhaltende Anstiege von DHEA im Blut registriert, die jedoch in einem sehr niedrigen Konzentrationsbereich liegen. Dennoch werden bei lokal-vaginaler (unter 3–13 mg DHEA täglich) und bei transdormaler Darreichung (10% DHEA-Creme, meist 3–5 g Creme täglich) auch systemische Auswirkungen registriert [36, 37, 38, 39, 51].

Oral: Mikronisiertes DHEA (rezeptpflichtig) wird nach oraler Gabe intestinal gut resorbiert, es lässt sich auch individuell dosieren, was ein wesentlicher Fortschritt ist. Die „erste Leberpassage“ hat offensichtlich keine erkennbaren Nachteile. Im Gegenteil, bei Verdacht auf Leberverfettung und eine dadurch bedingte Erhöhung von Lebertransaminasen und Östronspiegeln können durch orales DHEA innerhalb von einigen Monaten Verbesserungen dieser Blutparameter erreicht werden [eigene Daten]. DHEA scheint auch an der Leber zum Fettabbau sowie zum Absenken von Cholesterin und Lipoprotein(a) beizutragen, ein Mechanismus, der durch die Aktivierung des oben erwähnten PPAR α mit vermittelt wird.

2.3.4 Dosis und Zeitkontrolle bei oraler Dosierung, „pre- versus post-dose level“

Individuell adjustierte Dosierung: Eine niedrige, individuell angepasste DHEA-Dosis ist statt einer Einheitsdosis zu bevorzugen, um als Zielbereich bei Frauen maximale DHEA-S-Blutspiegel von 2000–2800 ng/ml und bei Männern von 4000–5000 ng/ml zu erreichen. Je nach Ausgangswert werden bei Frauen mit einer Adrenopause meist Dosierungen zwischen 5 und 20 mg DHEA täglich benötigt, in wenigen Fällen auch mehr; bei Männern liegen die üblichen Dosierungen zwischen 15 und 50 mg täglich, gelegentlich werden 75 oder 100 mg benötigt [61, 63, 65, 66]. Eigene Er-

Tabelle 2.3 Erfahrungswerte zu Dosierungen, Zielbereichen und Kontrollen bei DHEA-Substitution.

	Männer	Frauen
Optimaler Zielbereich DHEA-S	4000–5000 ng/ml	2000–2800 ng/ml
Blutprobe	3–5 Stunden nach morgendlicher Einnahme	
Startdosis DHEA pro Tag je nach Ausgangswert	Wert < 2000 ng/ml: 50 mg 2000–2800 ng/ml: 20–25 mg 2900–3500 ng/ml: 10–15 mg	Wert < 900 ng/ml: 15–20 mg 900–1200 ng/ml: 5–10 mg 1300–1600 ng/ml: 2,5–5 mg

fahrungswerte können eine praktikable Hilfestellung bieten (Tab. 2.3).

Post-dose Level: Beeinflusst durch intestinale Resorption und Metabolismus werden etwa 3–5 Stunden nach der (morgendlichen) Einnahme die individuellen Gipfelwerte im Blut („post-dose level“) erreicht [1,3,41,61,63]. Vorher sind sie noch im Anstieg, danach fallen sie wieder ab, weshalb ein solches Zeitintervall unbedingt zu beachten ist. Durch andere Zeitabstände oder gar eine Kontrolle vor Einnahmebeginn am Morgen („pre-dose level“) kann eine verwertbare Dosiskontrolle nicht erfolgen.

Kontrolle einer DHEA-Dosierung durch „post-dose level“ ratsam

Unter oraler Substitution mit DHEA sind Blutkontrollen von DHEA-S und seiner Metabolite in einem **Zeitfenster von 3–5 Stunden** nach (morgendlicher) Einnahme angezeigt („post-dose level“), um das Plateau nach erfolgter Resorption zu erfassen.

2.3.5 Begleitende Hormonveränderungen unter DHEA-Gabe

Zeitfenster bei Metaboliten: DHEA wird einerseits reversibel in DS, andererseits nachfolgend („downstream“) irreversibel in Sexualhormone metabolisiert, zu denen Androstendion, Testosteron, Dihydrotestosteron sowie die Östrogene Östron und Östradiol gehören [3,6,41,63] (Abb. 1.1). Sol-

che Umwandlungen erfolgen rasch, sodass bei einem Zeitintervall von 3–5 Stunden nach DHEA-Einnahme nicht nur die Gipfelwerte von DS, sondern auch die der Metabolite verwertbar gemessen werden können, was zur Verlaufskontrolle sehr praktisch ist.

Östrogene: Für Männer stellen Testosteron und DHEA etwa je zur Hälfte die wesentlichste Östrogenquelle in der Peripherie dar, wobei aus DHEA vorzugsweise Östron und geringfügiger auch Östradiol entstehen. Bei Frauen sind wegen Besonderheiten des Stoffwechsels und der wesentlich niedrigeren Dosierung von DHEA nur diskrete Östrogenanstiege im Blut messbar. Es lassen sich aber durch Intrakrinologie, d.h. durch eine gewebspezifische Umwandlung von DHEA in Östrogene, in speziellen Geweben östrogenbedingte Wirkungen belegen, beispielsweise im Knochen und Vaginalepithel, nicht aber im Endometrium [28,39,79].

Präkursoren von DHEA: Unter DHEA-Gabe können auch „Upstream“-Veränderungen diskret gemessen werden, d.h. Blutanstiege von Hormonen, die in der biochemischen Kaskade „vor“ DHEA angeordnet sind, wie Progesteron, 17-OH-Progesteron oder Pregnenolon (Kapitel 1, Abb. 1.1) [18,41]. Sie sind jedoch kaum durch einen rückwärtigen DHEA-Metabolismus zu erklären, sondern eher durch direkte DHEA-Wirkungen auf die Aktivität anderer Zellen bzw. Gewebe inklusive neuronaler Systeme, wie es beispielsweise für die DHEA-Aktivierung von Serotonin und β -Endorphin gezeigt worden ist [17,18,60]. Wenn im Einzelfall aber größere Anstiege bei den steroidalen Präkursoren von DHEA zu beob-

Tabelle 2.4 Nebenwirkungen einer (überdosierten) DHEA-Substitution.

Frauen	Männer
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Androgenisierungen: Akne, Hirsutismus, Alopezie, tiefere Stimmlage ▪ Odor, Müdigkeit ▪ Schlafstörungen, Kopfschmerzen, Migräne, Unruhe ▪ Verschiebungen bei Blutlipiden 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ erhöhte Östrogene: Ödeme mit Gewichtszunahme, Libidoabfall, Gynäkomastie ▪ knotige Akne ▪ Müdigkeit ▪ Erhöhung des prostataspezifischen Antigens (PSA)

achten sind, sollte das nicht generalisiert werden. Stattdessen müssen auch Verunreinigungen der verabreichten Präparate, Laborfehler sowie biochemische Besonderheit im Einzelfall (z.B. Polymorphismen) bedacht werden.

Neurotransmitter, Peptide u. a.: Durch diverse biochemische und systemische DHEA-Effekte können andere Hormonsysteme beeinflusst werden, die nicht direkt mit dem DHEA-Metabolismus zu tun haben. So werden nach mehrmonatiger Substitution im Alter auch Anstiege beim Wachstumshormon und dessen Hauptmarker IGF-1 beobachtet, wie aus Studien und auch aus Verlaufskontrollen in der Praxis hervorgeht. Auch die Aktivität der serotoningesteuerten Neurone verstärkt sich deutlich durch DHEA [60]. Ebenso können unter Tagesdosen von 25 mg DHEA im Verlauf von 12 Monaten bei postmenopausalen Frauen die Blutspiegel von β -Endorphin sowie Allopregnanolon um mehr als das Doppelte ansteigen, was signifikant günstige Einflüsse auf das Wohlbefinden dieser Frauen hatte, wobei Vergleichbares auch bei älteren Männern durch DHEA festgestellt wurde [17, 18].

2.3.6 Nebenwirkungen und Kontraindikationen

Kurzfristige Überdosierungen von DHEA können **bei Frauen** zu flüchtigen Erscheinungen einer Androgenisierung führen, speziell zu unreiner Haut, gewisser Akne und Seborrhö [61,62]. Längerfristig ist in solchen Fällen v.a. mit leichtem Hirsutismus zu rechnen, bei wesentlich zu hohen Blutspiegeln auch mit (ggf. irreversiblen) Veränderungen der Stimmlage, die tiefer werden kann

(Tab. 2.4). Solche Situationen sind völlig vermeidbar, wenn individuell dosiert und die Einstellung innerhalb weniger Wochen durch Blutwerte kontrolliert wird.

Bei Männern wirkt sich ein zu hohes DHEA angesichts seiner schwachen androgenen Wirkungen im Vergleich zum Testosteron kaum aus, gelegentlich beobachtet man aber eine leichte Akne bzw. einzelne subkutane Akneknoten. Jedoch kann durch verstärkte Östrogenbildung (v.a. Östron) eine entsprechende Symptomatik wie Ödeme und dadurch auch Gewichtszunahme beobachtet werden (Tab. 2.4), was nach Dosisreduktion kurzfristig wieder abklingt [61,65]. Innerhalb von 3–6 Monaten ist bei Männern oft ein leichter PSA-Anstieg (PSA = prostataspezifisches Antigen) zu registrieren, der sich anschließend meist wieder normalisiert, wenn die Vorwerte nicht auffällig waren. Falls dieser persistiert oder gar fortschreitet, sind spezielle urologische Kontrollen bzw. Abklärungen erforderlich.

Wesentliche **Kontraindikationen** bei einer Substitution mit Androgenen sind in Tab. 2.5 zusammengefasst.

Tabelle 2.5 Kontraindikationen einer Substitution mit DHEA und Testosteron.

absolute	<ul style="list-style-type: none"> ♂ Prostatakarzinom ♀ Mammakarzinom <i>jeweils bekannt oder verdächtig</i> galenische Überempfindlichkeit
relative	<ul style="list-style-type: none"> Polyglobulie ♂ schwere, obstruktive Prostatahyperplasie ♀ Androgenisierungen Schlafapnoe

Substitution versus Pharmakotherapie

Bei einer **Substitution** wird lediglich der Ausgleich einer hormonellen Defizienz in den physiologischen Bereich hinein vorgenommen. Um dieses Ziel zu erreichen, werden physiologische Substanzen in passender Dosis und Darreichung gewählt.

Hormone sowie deren Derivate können auch eingesetzt werden, ohne dass ein Mangel vorliegt, um ihre Partialwirkungen zur Therapie von Erkrankungen zu nutzen. Das entspricht einer **Pharmakotherapie** mit diesen Substanzen. Durch höhere Wirkspiegel und ggf. andere Partialeffekte entstehen hierbei unphysiologische Verhältnisse, die ein gewisses Nebenwirkungspotenzial erwarten lassen und in einer Nutzen-Risiko-Abwägung zu berücksichtigen sind.

2.3.7 Ausblick: DHEA als Pharmakon bei speziellen Erkrankungen

Ohne dass ein Mangel bzw. eine Adrenopause vorliegt, kann DHEA auch zur Therapie von speziellen Erkrankungen eingesetzt werden, wodurch aber unphysiologische Verhältnisse und ein gewisses Nebenwirkungspotenzial zu erwarten sind (siehe Kasten „Substitution versus Pharmakotherapie“).

Kollagenosen: Eine hochdosierte DHEA-Pharmakotherapie (50–200 mg täglich) hat sich bei chronischen Autoimmunerkrankungen als hilfreich erwiesen, speziell bei Kollagenosen inklusive systemischer Lupus erythematodes und rheumatischen Erkrankungen inklusive Morbus Bechterew [9, 26, 42, 54, 61, 64, 83]. Als Wirkmechanismen sind v. a. DHEA-vermittelte Modulationen des Immunsystems erkannt worden. Daher ist auch bei Patienten mit Multipler Sklerose neben Progesteron und Pregnenolon eine DHEA-Therapie begründbar zu erwägen [eigene Daten].

Psychische Belastungen: DHEA moduliert als Neurosteroid psychische und kognitive Eigenschaften, wie bereits im Einleitungskapitel dargestellt („Neurosteroid-Replacement-Therapie“)

und oben im Abschnitt „Zur Klinik“ (ZNS) zitiert wurde. Hier lassen sich bei höheren Belastungen im Alter sowie bei manchen psychiatrischen Erkrankungen v. a. die antidepressiven, antistressvermittelnden, angstlösenden und kognitionsfördernden Effekte von DHEA therapeutisch nutzen, besonders in Ergänzung mit Pregnenolon (siehe Kapitel 9).

Reproduktionsmedizin: Hochdosiertes DHEA wurde in der Reproduktionsmedizin eingesetzt (3×25 mg/d), um die reduzierte Fertilisierungsrate und höhere Abortrate bei älteren Patientinnen mit Kinderwunsch günstig zu beeinflussen [22, 23, 89]. Hierbei scheint DHEA das ovarielle Umfeld der Oozyten und vielleicht auch biochemische Abläufe im Zytoplasma und in den Mitochondrien der Oozyten zu modulieren, was einer gewissen Reparatur altersbedingter Veränderungen und damit einer speziellen Anti-Aging-Wirkung entsprechen würde, wie die Autoren beschreiben [19, 21, 50, 91]. Hierzu bleiben weitere Erfahrungen abzuwarten.

2.3.8 Tipps für die Praxis

Zielbereiche nicht überschreiten: Neben der pharmakokinetischen Fläche („area under the curve“) stellt die **absolute Höhe der Blutspiegel** („Amplitude“) nach einer Hormondosis einen wesentlichen Marker für das Ausmaß der biologischen Wirkung dar. Selbst geringfügig überphysiologische Maximalkonzentrationen von DHEA-S können – auch durch Kumulation über die Zeit bedingt – bereits mit Nebenwirkungen wie „unreiner Haut“ bzw. Akne verbunden sein [eigene Daten].

- Da nur bestimmte Dosierungen marktgängig sind (z. B. 5, 10, 15, 25, 50 und 100 mg DHEA pro Kapsel/Tablette), kann eine Feineinstellung der individuellen Dosis durch regelmäßige Auslasstage erleichtert werden. So lässt sich beispielsweise durch **Einnahmepausen** am Sonntag – was sich auch vielbeschäftigte Patienten leicht merken können – eine leichte Kumulation unterbrechen bzw. lassen sich so grenzwertig höhere DS-Spiegel in den Zielbereich bringen [eigene Daten].

- Schreitet die Adrenopause erwartungsgemäß in nachfolgenden Jahren fort, ist in gewissen Abständen die DHEA-Dosis entsprechend anzupassen bzw. zu erhöhen, um weiterhin im gewünschten Zielbereich zu liegen.
- Wenn junge Frauen unter Akne und Hirsutismus bei adrener Hyperandrogenämie leiden, lässt diese Symptomatik später mit fortschreitender Adrenopause nach. Soll dann im Alter mit DHEA substituiert werden, ist meistens immer noch eine stärkere Ansprechbarkeit des Gewebes zu erwarten, was beispielsweise zu leichter Akne führt. Hier kann individuell mit besonders niedrigen Dosierungen substituiert werden, die manchmal nur 1 oder 2 mg DHEA betragen.

Hyperöstrogenismus: Liegen bei Männern höhere bzw. erhöhte Östrogenspiegel vor (z.B. bei viszeraler Adipositas, Leberverfettung), ist meist besonders der Östronspiegel betroffen. Beginnt nun eine DHEA-Substitution, ist mit weiteren Anstiegen dieser höheren Östradiol- und Östronspiegel zu rechnen, was risikobehaftet sein kann. Es ist daher möglich, anfangs nur suboptimal mit der Hälfte oder weniger der vorgesehenen Dosis zu beginnen. Diese DHEA-Gabe kann bereits innerhalb von 3–4 Monaten dazu beitragen, dass sich hohe Östrogenspiegel wieder absenken, möglicherweise im Sinne einer gewissen Reparatur (Lipolyse unter DHEA). Danach ist ggf. die volle DHEA-Dosis möglich [eigene Daten].

Verzögerter Östrogenanstieg unter DHEA: Manchmal wird bei Männern mit Adrenopause und sehr niedrigem Östradiol dessen Anstieg unter DHEA-Gabe zunächst vermisst. Hier lohnt sich ein Zuwarten für einige Monate, was ggf. bei klimakterischen Beschwerden des Mannes zusätzlich mit etwas transdermaletem Östrogen-Gel überbrückt werden kann. Nach 3–6 Monaten ist dann in den meisten Fällen unter DHEA – ohne weitere Östrogen substitution – schließlich doch ein Östrogenanstieg zu erreichen [eigene Daten].

Möglicherweise werden altersveränderte metabolische Enzyme (z.B. die Aromatase) unter DHEA in ihrer Tertiärstruktur moduliert bzw. partiell repariert, wodurch wieder mehr Östro-

gene aus den androgenen Vorstufen gebildet werden können.

Verminderte Seborrhöewirkung im Alter: Im fortgeschrittenen Lebensalter, z.B. ab 65 Jahren, wird öfters über eine unzureichende Seborrhöewirkung von DHEA, speziell im Gesicht und an der Kopfhaut, geklagt. Hier kann eine zusätzliche DHEA-Gabe in halber Dosis am Abend hilfreich sein [eigene Daten].

Adrenopause in Kombination mit NNR-Insuffizienz: Liegen bei Patienten wesentlich niedrigere DS-Spiegel vor, als sie bei einer typischen Adrenopause altersbezogen zu erwarten wären (Abb. 2.1), sind offensichtlich zusätzliche Störungsursachen vorhanden. Solche können durch eine gewisse Insuffizienz der Nebennieren (z.B. stressbedingt wie beim Burnout-Syndrom) oder durch suppressive Kortikoidgaben (z.B. bei rheumatischen Patienten) bedingt sein. In solchen Fällen liegt auch ein niedriger Cortisolspiegel vor, was die Zusatzdiagnose bestätigt.

Konsequenterweise wird durch Addition solcher Störeffekte eine höhere DHEA-Dosis zur Substitution benötigt, als sie nur bei einer Adrenopause erforderlich gewesen wäre. Klingt eine solche Zusatzstörung ab, kann die DHEA-Dosis entsprechend reduziert werden.

2.4 Zusammenfassung

Bei der **Adrenopause** handelt es sich um eine androgene Insuffizienz der NNR, die zwar alterstypisch und in diesem Sinne „normal“ ist, jedoch unter gesundheitlichen Aspekten nicht als vorteilhaft anzusehen ist. Sie ist typischerweise mit einem relativen Hyperkortizismus verbunden.

Die **Diagnose** wird aus der klinischen Symptomatik (Leitsymptom mentaler und somatischer „Vitalitätsmangel“) in Kombination mit der laborchemischen Objektivierung gestellt (DS, Cortisol, ggf. Östrogene, Testosteron). Eine mögliche Mitbeteiligung von Defizienzen bei Testosteron und Wachstumshormon an der klinischen Symptomatik ist zu berücksichtigen.

Differenzialdiagnostisch ist bei niedrigen Blutspiegeln von DS im Alter zusätzlich an eine klassische NNR-Insuffizienz, eine suppressive Kortikoidmedikation oder hormonelle Dysfunktionen wie bei einem Burnout-Syndrom zu denken. Die Anamnese sowie eine Cortisolbestimmung tragen zur Klärung bei.

Wird eine **Substitution** gewünscht, sind neben der Indikation auch Kontraindikationen wie Malignomverdacht zu beachten. Ferner sollte eine Aufklärung über die noch nicht etablierte Vorgehensweise sowie die Bezugsquellen stattfinden. Bei Frauen sollten vor Androgengaben stets zunächst niedrig-physiologische Östrogenspiegel eingestellt sein. Unter DHEA verbessern sich neben DS auch etwas die Testosteron-, Östrogen- und Wachstumshormonspiegel (bzw. IGF-1-Spiegel) bei Mann und Frau.

Dosierung: Bevorzugt wird DHEA, mikronisiert als Reinsubstanz, oral morgens und individuell dosiert eingesetzt. Bei Frauen werden meist 5–25 mg täglich, bei Männern 15–75 mg täglich benötigt (Tab. 2.2), um optimale Zielbereiche zu erreichen. Als Zielbereich kann bei Frauen ein Blutspiegel von 2000–2800 ng/ml und bei Männern von 4000–5000 ng/ml dienen, jeweils 3–5 Stunden nach der (morgendlichen) Einnahme gemessen. **Kontrollen** erfolgen klinisch und laborbezogen, Letzteres schließt die Kontrolle von DS, Östron und Östradiol sowie ggf. Testosteron und PSA ein. Die 1. Kontrolle hat sich nach 4–6 Wochen bewährt, jeweils 3–5 Stunden nach Einnahme.

Für die betreuenden Ärzte ist es ratsam, regelmäßig qualifizierte **Fortbildungen** zur Hormonsubstitution zu absolvieren und die neuere wissenschaftliche Literatur zum Thema zu verfolgen.

So sinnvoll sich auch eine Substitution der Adrenopause darstellt, kann sie dennoch nur einen – wenn auch wichtigen – Teil im Gesamtkomplex „multiple Hormonsubstitution im Alter“ abdecken, wie die weiteren Buchkapitel belegen.

Literatur

- 1 Acacio BD, Stanczyk FZ, Mullin P et al. Pharmacokinetics of dehydroepiandrosterone and its metabolites after long-term daily oral administration to healthy young men. *Fertil Steril* 2004; 81: 595–604
- 2 Alkatib AA, Cosma M, Elamin MB et al. A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of DHEA treatment effects on quality of life in women with adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 3676–3681
- 3 Arlt W, Haas J, Callies F et al. Biotransformation of oral dehydroepiandrosterone in elderly men: significant increase in circulating estrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2170–2176
- 4 Baulieu EE, Thomas G, Legrain S et al. Dehydroepiandrosterone (DHEA), DHEA sulfate, and aging: contribution of the DHEAge Study to a sociobiomedical issue. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 4279–4284
- 5 Binder G, Weber S, Ehrismann M et al.; and the South German Working Group for Pediatric Endocrinology. Effects of dehydroepiandrosterone therapy on pubic hair growth and psychological well-being in adolescent girls and young women with central adrenal insufficiency: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase III trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1182–1190
- 6 Binello E, Gordon CM. Clinical uses and misuses of dehydroepiandrosterone. *Curr Opin Pharmacol* 2003; 3: 635–641
- 7 Buoso E, Lanni C, Molteni E et al. Opposing effects of cortisol and dehydroepiandrosterone on the expression of the receptor for Activated C Kinase 1: implications in immunosenescence. *Exp Gerontol* 2011; 46: 877–883
- 8 Butcher SK, Killampalli V, Lascelles D et al. Raised cortisol: DHEAS ratios in the elderly after injury: potential impact upon neutrophil function and immunity. *Aging Cell* 2005; 4: 319–324
- 9 Chang DM, Lan JL, Lin HY, Luo SF. Dehydroepiandrosterone treatment of women with mild-to-moderate systemic lupus erythematosus: A multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2924–2927
- 10 Charalampopoulos I, Remboutsika E, Margioris AN, Gravanis A. Neurosteroids as modulators of neurogenesis and neuronal survival. *Trends Endocrinol Metab* 2008; 19: 300–307
- 11 De Pergola G. The adipose tissue metabolism: role of testosterone and dehydroepiandrosterone. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24(Suppl 2): S59–S63
- 12 Dillon JS. Dehydroepiandrosterone, dehydroepiandrosterone sulfate and related steroids: their role in inflammatory, allergic and immunological disorders. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2005; 4: 377–385

- 13 Draper N, Stewart PM. 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase and the pre-receptor regulation of corticosteroid hormone action. *J Endocrinol* 2005; 186: 251–271
- 14 Düsterberg B, Wendt H. Plasma levels of dehydroepiandrosterone and 17 β -estradiol after intramuscular administration of Gynodian-Depot® in 3 women. *Hormone Res* 1983; 17: 84–89
- 15 El-Alfy M, Deloche C, Azzi L et al. Skin responses to topical dehydroepiandrosterone: implications in anti-ageing treatment? *Br J Dermatol* 2010; 163: 968–976
- 16 Feldman H, Johannes CB, Araujo AB et al. Low Dehydroepiandrosterone and Ischemic Heart Disease in middle-aged Men: Prospective results from the Massachusetts Male Aging Study. *Am J Epidemiol* 2001; 153: 79–89
- 17 Genazzani AD, Stomati M, Bernardi F et al. Long-term low-dose dehydroepiandrosterone oral supplementation in early and late postmenopausal women modulates endocrine parameters and synthesis of neuroactive steroids. *Fertil Steril* 2003; 80: 1495–1501
- 18 Genazzani AR, Inglese S, Lombardi I et al. Long-term low-dose dehydroepiandrosterone replacement therapy in aging males with partial androgen deficiency. *Aging Male* 2004; 7: 133–143
- 19 Giovanni AP, Simi G, Ruggiero M et al. DHEA supplementation improves follicular microenvironment in poor responder patients. *Gynecol Endocrinol* 2012; 28: 669–673
- 20 Gleib DA, Goldman N. Dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) and risk for mortality among older Taiwanese. *Ann Epidemiol* 2006; 16: 510–515
- 21 Gleicher N, Barad DH. Dehydroepiandrosterone (DHEA) supplementation in diminished ovarian reserve (DOR). *Reprod Biol Endocrinol* 2011; 9: 67–79
- 22 Gleicher N, Ryan E, Weghofer A et al. Miscarriage rates after dehydroepiandrosterone (DHEA) supplementation in women with diminished ovarian reserve: a case control study. *Reprod Biol Endocrinol* 2009; 7: 108–115
- 23 Gleicher N, Weghofer A, Barad DH. Dehydroepiandrosterone (DHEA) reduces embryo aneuploidy: direct evidence from preimplantation genetic screening (PGS). *Reprod Biol Endocrinol* 2010; 8: 140–145
- 24 Goldman N, Gleib DA. Sex differences in the relationship between DHEAS and health. *Exp Gerontol* 2007; 42: 979–987
- 25 Gutiérrez G, Mendoza C, Zapata E et al. Dehydroepiandrosterone inhibits the TNF-alpha-induced inflammatory response in human umbilical vein endothelial cells. *Atherosclerosis* 2007; 190: 90–99
- 26 Hazeldine J, Arlt W, Lord JM. Dehydroepiandrosterone as a regulator of immune cell function. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010; 120: 127–136
- 27 Huerta-García E, Ventura-Gallegos JL, Victoriano ME et al. Dehydroepiandrosterone inhibits the activation and dysfunction of endothelial cells induced by high glucose concentration. *Steroids* 2012; 77: 233–240
- 28 Jankowski CM, Gozansky WS, Kittelson JM et al. Increases in bone mineral density in response to oral dehydroepiandrosterone replacement in older adults appear to be mediated by serum estrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 4767–4773
- 29 Jankowski CM, Gozansky WS, Schwartz RS et al. Effects of dehydroepiandrosterone replacement therapy on bone mineral density in older adults: a randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2986–2993
- 30 Jankowski CM, Gozansky WS, Van Pelt RE et al. Oral dehydroepiandrosterone replacement in older adults: effects on central adiposity, glucose metabolism and blood lipids. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011; 75: 456–463
- 31 Johannsson G, Burman P, Wirén L et al. Low dose dehydroepiandrosterone affects behavior in hypopituitary androgen-deficient women: a placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2046–2052
- 32 Kawano H, Yasue H, Kitagawa A et al. DHEA-supplementation improves endothelial function and insulin sensitivity in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3190–3195
- 33 Khorram O, Vu L, Yen SS. Activation of immune function by dehydroepiandrosterone (DHEA) in age-advanced men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1997; 52: M1–M7
- 34 Labrie F. DHEA, important source of sex steroids in men and even more in women. *Prog Brain Res* 2010; 182: 97–148
- 35 Labrie F. Extragonadal synthesis of sex steroids: intracrinology. *Ann Endocrinol (Paris)* 2003; 64: 95–107
- 36 Labrie F, Archer D, Bouchard C et al. Effect of intravaginal dehydroepiandrosterone (Prasterone) on libido and sexual dysfunction in postmenopausal women. *Menopause* 2009; 16: 923–931
- 37 Labrie F, Archer D, Bouchard C et al. Intravaginal dehydroepiandrosterone (Prasterone), a physiological and highly efficient treatment of vaginal atrophy. *Menopause* 2009; 16: 907–922
- 38 Labrie F, Archer D, Bouchard C et al. Serum steroid levels during 12-week intravaginal dehydroepiandrosterone administration. *Menopause* 2009; 16: 897–906
- 39 Labrie F, Diamond P, Cusan L et al. Effect of 12-month dehydroepiandrosterone replacement therapy on bone, vagina, and endometrium in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3498–3505
- 40 Lauritzen C. Erfahrungen in der Behandlung klimakterischer Beschwerden mit Depot-Injektion von Estradiolvalerianat-Dehydroepiandrosteronenanthat. *Therapiewoche* 1980; 30: 1736–1742

- 41 Legrain S, Massien C, Lahlou N et al. Dehydroepiandrosterone replacement administration: pharmacokinetic and pharmacodynamic studies in healthy elderly subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3208–3217
- 42 Mease PJ, Ginzler EM, Gluck OS et al. Effects of prasterone on bone mineral density in women with systemic lupus erythematosus receiving chronic glucocorticoid therapy. *J Rheumatol* 2005; 32: 616–621
- 43 Mills SJ, Ashworth JJ, Gilliver SC et al. The sex steroid precursor DHEA accelerates cutaneous wound healing via the estrogen receptors. *J Invest Dermatol* 2005; 125: 1053–1062
- 44 Von Mühlen D, Laughlin GA, Kritiz-Silverstein D et al. Effect of dehydroepiandrosterone supplementation on bone mineral density, bone markers, and body composition in older adults: the DAWN trial. *Osteoporos Int* 2008; 19: 699–707
- 45 Nashev LG, Chandsawangbhuwana C, Balazs Z et al. Hexose-6-phosphate dehydrogenase modulates 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1-dependent metabolism of 7-keto- and 7beta-hydroxy-neurosteroids. *PLoS One* 2007; 2: e561
- 46 Nawata H, Yanase T, Goto K et al. Mechanism of action of anti-aging DHEA-S and the replacement of DHEA-S. *Mech Ageing Dev* 2002; 123: 1101–1106
- 47 Neary N, Nieman L. Adrenal insufficiency: etiology, diagnosis and treatment. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2010; 17: 217–223
- 48 Ohlsson C, Labrie F, Barrett-Connor E et al. Low serum levels of dehydroepiandrosterone sulfate predict all-cause and cardiovascular mortality in elderly Swedish men. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 4406–4414
- 49 Orentreich N, Brind J, Rizer R, Vogelman J. Age changes and sex differences in serum dehydroepiandrosterone sulfate concentrations throughout adulthood. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 59: 551–555
- 50 Pacella L, Zander-Fox DL, Armstrong DT et al. Women with reduced ovarian reserve or advanced maternal age have an altered follicular environment. *Fertil Steril* 2012; 98: 986–994.
- 51 Panjari M, Davis SR. Vaginal DHEA to treat menopause related atrophy: a review of the evidence. *Maturitas* 2011; 70: 22–25
- 52 Papierska L, Rabijewski M, Kasperlik-Zaluska A, Zgliczyński W. Effect of DHEA supplementation on serum IGF-1, osteocalcin, and bone mineral density in postmenopausal, glucocorticoid-treated women. *Adv Med Sci* 2012; 57: 51–57
- 53 Perrini S, Natalicchio A, Laviola L et al. Dehydroepiandrosterone stimulates glucose uptake in human and murine adipocytes by inducing GLUT1 and GLUT4 translocation to the plasma membrane. *Diabetes* 2004; 53: 41–52
- 54 Petri MA, Mease PJ, Merrill JT et al. Effects of prasterone on disease activity and symptoms in women with active systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2858–2868
- 55 Picha E, Weghaupt K. Erfahrungen mit einer neuen Hormonkombination bei klimakterischen Beschwerden. *Med Klin* 1972; 67: 382–386
- 56 Radford DJ, Wang K, McNelis JC et al. Dehydroepiandrosterone sulfate directly activates protein kinase C-beta to increase human neutrophil superoxide generation. *Mol Endocrinol* 2010; 24: 813–821
- 57 Ramirez JA, Bruttomesso AC, Michelini FM et al. Syntheses of immunomodulating androstanes and stigmastanes: Comparison of their TNF-alpha inhibitory activity. *Bioorg Med Chem* 2007; 15: 7538–7544
- 58 Rieder E. Zur Therapie klimakterischer Störungen. *Wien Med Wschr* 1972; 22: 317–321
- 59 Ritsner MS, Strous RD. Neurocognitive deficits in schizophrenia are associated with alterations in blood levels of neurosteroids: a multiple regression analysis of findings from a double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover trial with DHEA. *J Psychiatr Res* 2010; 44: 75–80
- 60 Robichaud M, Debonnel G. Modulation of the firing activity of female dorsal raphe nucleus serotonergic neurons by neuroactive steroids. *J Endocrinol* 2004; 182: 11–21
- 61 Römmler A. Adrenopause und Dehydroepiandrosteron: Pharmakotherapie versus Substitution. *Gynäkol Geburtshilfliche Rundsch* 2003; 43: 79–90
- 62 Römmler A. Andropause: Differenzierte Diagnostik und Substitution mit DHEA, Testosteron und Estrogenen. In: Wolf A, Römmler A, Moltz L, Klentze M, Hrsg. *Anti Aging Medizin* 2003; Berlin: Congress Compact Verlag; 2004: 195–219
- 63 Römmler A. Die Adrenopause: Individuelle Substitution mit DHEA (Dehydroepiandrosteron). In: *Lifestyle & Anti-Aging Medizin*. Rabe T, Strowitzki T, Hrsg. Baden-Baden: Rendezvous Verlag; 2002: 127–146
- 64 Römmler A. Substitution mit DHEA bei älteren Männern und Frauen: Lichtblicke aus klinischen Studien. *anti aging for professionals* 2006; 2: 20–30
- 65 Römmler A. Substitution mit DHEA – klinische Studien bei Mann und Frau. *ZS Orthomol Med* 2004; 3: 22–25
- 66 Römmler A, Hoegg U. DHEA substitution in elderly men with adrenopause – a call for individualized dose regimens. *The Aging Male* 2000; 3(Suppl 1): 70
- 67 Römmler A, Römmler-Zehrer J. Adrenopause – Die Rolle des Schlüsselhormons DHEA. *gynäkologie + geburtshilfe* 2013; 18(SH1): 34–39
- 68 Saad F, Hoessl CE, Oettel M et al. Dehydroepiandrosterone treatment in the aging male – what should the urologist know? *Eur Urol* 2005; 48: 724–733

- 69 Saltzman E, Guay A. Dehydroepiandrosterone therapy as female androgen replacement. *Semin Reprod Med* 2006; 24: 97–105
- 70 Sánchez-Guerrero J, Fragoso-Loyo HE, Neuwelt CM et al. Effects of prasterone on bone mineral density in women with active systemic lupus erythematosus receiving chronic glucocorticoid therapy. *J Rheumatol* 2008; 35: 1567–1575
- 71 Sawalha AH, Kovats S. Dehydroepiandrosterone in systemic lupus erythematosus. *Curr Rheumatol Rep* 2008; 10: 286–291
- 72 Schindler H, Koller K. Zur Behandlung des klimakterischen Syndroms. *Wien Med Wschr* 1975; 39: 563–566
- 73 Schmidt PJ, Daly RC, Bloch M et al. Dehydroepiandrosterone monotherapy in midlife-onset major and minor depression. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 154–162
- 74 Schwartz AG, Pashko LL. Dehydroepiandrosterone, glucose-6-phosphate dehydrogenase, and longevity. *Ageing Res Rev* 2004; 3: 171–187
- 75 Shin MH, Rhie GE, Park CH et al. Modulation of collagen metabolism by the topical application of dehydroepiandrosterone to human skin. *J Invest Dermatol* 2005; 124: 315–323
- 76 Shufelt C, Bretsky P, Almeida CM et al. DHEA-S levels and cardiovascular disease mortality in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 4985–4992
- 77 Simoncini T, Mannella P, Fornari L et al. Dehydroepiandrosterone modulates endothelial nitric oxide synthesis via direct genomic and nongenomic mechanisms. *Endocrinology* 2003; 144: 3449–3455
- 78 Strous RD, Stryjer R, Maayan R et al. Analysis of clinical symptomatology, extrapyramidal symptoms and neurocognitive dysfunction following dehydroepiandrosterone (DHEA) administration in olanzapine treated schizophrenia patients: a randomized, double-blind placebo controlled trial. *Psychoneuroendocrinology* 2007; 32: 96–105
- 79 Takayanagi R, Goto K, Suzuki S et al. Dehydroepiandrosterone (DHEA) as a possible source for estrogen formation in bone cells: correlation between bone mineral density and serum DHEA-sulfate concentration in postmenopausal women, and the presence of aromatase to be enhanced by 1,25-dihydroxyvitamin D3 in human osteoblasts. *Mech Ageing Dev* 2002; 123: 1107–1114
- 80 Traish AM, Kang HP, Saad F, Guay AT. Dehydroepiandrosterone (DHEA) – a precursor steroid or an active hormone in human physiology. *J Sex Med* 2011; 8: 2960–2982
- 81 Villareal DT, Holloszy JO. Effect of DHEA on abdominal fat and insulin action in elderly women and men: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 2243–2248
- 82 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
- 83 van Vollenhoven RF. Dehydroepiandrosterone for the treatment of systemic lupus erythematosus. *Expert Opin Pharmacother* 2002; 3: 23–31
- 84 Wang YD, Tao MF, Cheng WW et al. Dehydroepiandrosterone indirectly inhibits human osteoclastic resorption via activating osteoblastic viability by the MAPK pathway. *Chin Med J (Engl)* 2012; 125: 1230–1235
- 85 Weiss EP, Shah K, Fontana L et al. Dehydroepiandrosterone replacement therapy in older adults: 1- and 2-y effects on bone. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 1459–1467
- 86 Weiss EP, Villareal DT, Fontana L et al. Dehydroepiandrosterone (DHEA) replacement decreases insulin resistance and lowers inflammatory cytokines in aging humans. *Aging (Albany NY)* 2011; 3: 533–542
- 87 Williams MR, Dawood T, Ling S et al. Dehydroepiandrosterone increases endothelial cell proliferation in vitro and improves endothelial function in vivo by mechanisms independent of androgen and estrogen receptors. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4708–4715
- 88 Williams MR, Ling S, Dawood T et al. Dehydroepiandrosterone inhibits human vascular smooth muscle cell proliferation independent of ARs and ERs. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 176–181
- 89 Wisner A, Gonen O, Ghetler Y et al. Addition of dehydroepiandrosterone (DHEA) for poor-responder patients before and during IVF treatment improves the pregnancy rate: a randomized prospective study. *Hum Reprod* 2010; 25: 2496–2500
- 90 Yamada S, Akishita M, Fukai S et al. Effects of dehydroepiandrosterone supplementation on cognitive function and activities of daily living in older women with mild to moderate cognitive impairment. *Geriatr Gerontol Int* 2010; 10: 280–287
- 91 Zhai G, Teumer A, Stolk L et al. Eight common genetic variants associated with serum DHEAS levels suggest a key role in ageing mechanisms. *PLoS Genet* 2011; 7: e1002025

3 Testosteron bei Frauen

Alexander Römmler

3.1 Einführung

3.1.1 Androgenstoffwechsel

Die Gonaden der Frau werden aus endokrinologischer Sicht vorzugsweise mit der Östrogenproduktion sowie generativ mit der Fertilität in Verbindung gebracht. Dabei wird vernachlässigt, dass die Ovarien auch eine wichtige Androgenquelle darstellen. Neben Dehydroepiandrosteron (vorwiegend DHEA, weniger DHEA-Sulfat bzw. DS) und Androstendion wird auch Testosteron sezerniert, das im peripheren Blut direkt und indirekt zu etwa 50% ovariellen Ursprungs ist (Abb. 3.1).

Zum einen haben Androgene **eigenständige Wirkungen** mit unterschiedlichen Wirkstärken

und Produktionsquellen (siehe Kapitel 1 „Einführung anabole Hormone“). Zum anderen sind Androgene auch die physiologischen **Präkursoren für Östrogene**, teilweise aus glandulärer und aus extraglandulärer Quelle durch Aromatisierung von Testosteron und Androstendion zu Östradiol und Östron.

3.1.2 Altersverlauf Menopause – Gonadopause

Die Menopause mit Eintritt um das 50. Lebensjahr gilt als markantes und relativ abruptes Zeichen dafür, dass die **zyklische Ovarfunktion** und damit auch die Fertilität beendet sind.

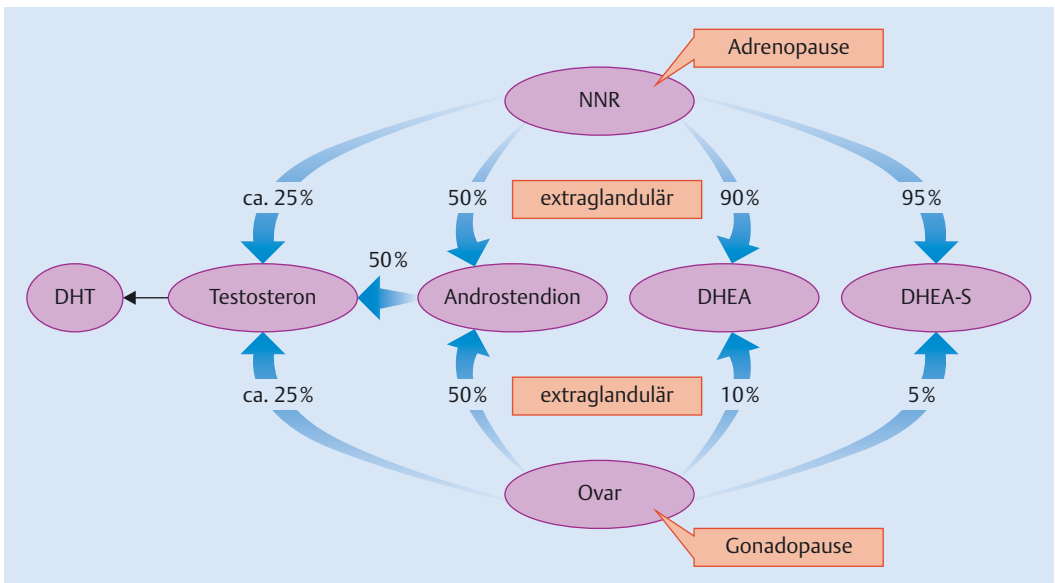


Abb. 3.1 Androgenstoffwechsel bei Frauen. DHEA = Dehydroepiandrosteron, DHEA-S = Dehydroepiandrosteron-Sulfat, DHT = Dihydrotestosteron, NNR = Nebennierenrinde.

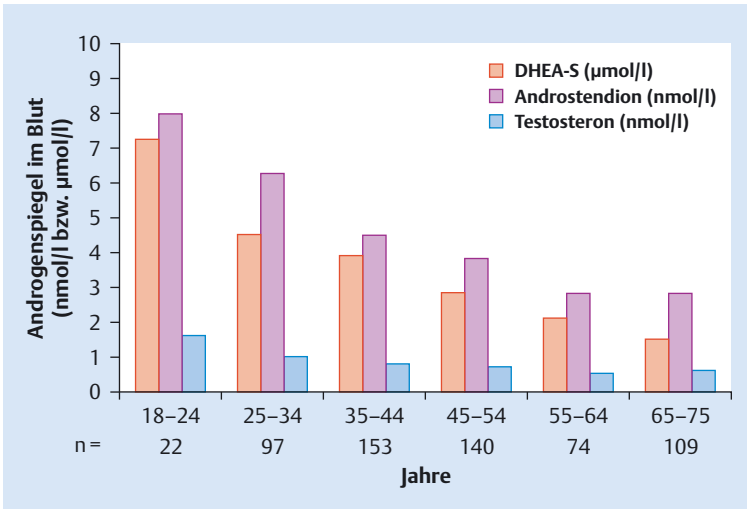


Abb. 3.2 Mediane Androgenspiegel im Blut bei gesunden Frauen im Altersverlauf (Jahre) (modifiziert nach [1, 16]). DHEA-S = Dehydroepiandrosteron-Sulfat.

Im Gegensatz hierzu scheint die weibliche Gonadopause, also das allmähliche **Nachlassen basaler endokriner Funktionen des Ovars**, nicht abrupt, sondern eher als kontinuierlicher Prozess im Verlauf des Alterns abzulaufen [16, 31]. Hierbei geht neben der basalen Östrogen- auch die basale Androgenproduktion ständig zurück, speziell Letztere erlischt weitgehend erst mit 65–70 Lebensjahren (Abb. 1, S. 6). Durch Wegfall dieser restlichen Präkursoren fallen die niedrigen Östrogenspiegel in der Postmenopause noch zusätzlich ab, was nochmals flüchtige klimakterische Beschwerden und damit „zweite Wechseljahre“ verursachen kann.

Heute ist gut belegt, dass sich bei erwachsenen Frauen im Laufe des Älterwerdens praktisch alle Androgenspiegel im Blut kontinuierlich reduzieren (Abb. 3.2), sowohl das überwiegend adrenale DS als auch Androstendion und Testosteron, die beide aus gonadaler und extraglandulärer Quelle gespeist werden. Daher liegt es nahe, die besonders im Klimakterium auffällig werdenden klinischen Beschwerden nicht nur aus dem Blickwinkel eines Östrogen-, sondern auch Androgenabfalls zu interpretieren [35, 36]. Beide Defizienzen können, meist in Kombination, ursächlich an zahlreichen psychovegetativen und somatischen Störungen im Klimakterium und danach beteiligt sein (Abb. 3.3). Einige Beispiele aus kontrollierten Studien werden nachfolgend angeführt.

Menopause versus Gonadopause

Die Menopause ist vorwiegend mit der Beendigung der **zyklischen Ovaraktivität** und damit der Fertilität verbunden, sie tritt im Mittel um das 50. Lebensjahr ein.

Die Gonadopause beschreibt die altersassoziierte, über Jahrzehnte nachlassende **Basissekretion der Ovarien**, die Östrogene und Androgene betrifft.

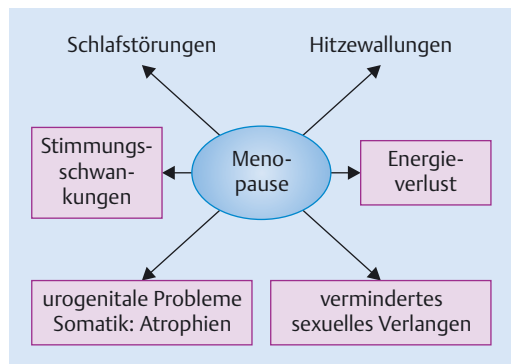


Abb. 3.3 Einige psychovegetative und somatische Störungen im weiblichen Klimakterium sind auch androgenabhängig (gerahmter Kasten).

3.2 Klinische Wirkungen von Testosteron

Bei beiden Geschlechtern hat Testosteron sowohl direkte als auch indirekte Wirkungen, Letztere werden über eine Metabolisierung zu Östradiol und Dihydrotestosteron (DHT) vermittelt (siehe Kapitel 4, Tab. 4.3). Dadurch ist bei Mangelzuständen auch bei Frauen eine große Zahl klinischer Endpunkte betroffen, was sich als nachteilig für die Gesundheit und Funktionalität erwiesen und auch als weibliches „**Androgen-Insuffizienz-Syndrom**“ Eingang in Konsensus-Statements oder Reviews gefunden hat [2, 11, 35]. Bei vielen Symptomen von Frauen ist bereits gezeigt worden, dass sie unter einer Substitution mit Testosteron günstig beeinflusst werden können, wenn auch evidenzbasierte umfangreiche Studiendaten noch spärlich sind [11, 15].

Sexualität: Üblicherweise werden Störungen der Sexualität und Libido ebenso wie allgemeine Müdigkeit nicht nur mit psychischen und somatischen, sondern auch hormonellen Faktoren in Verbindung gebracht, hierbei v. a. mit Testosteron [9].

Es können sowohl alleinige Östrogen- wie auch alleinige Testosterongaben zu signifikanten Verbesserungen diverser sexueller Scores führen [10, 13, 14]. Jedoch hat sich die kombinierte Substitution mit Östrogen und Testosteron gegenüber den Einzelsubstanzen als besonders effektiv und signifikant überlegen gezeigt [10, 13, 18], auch in Subgruppen nach Gonadektomie [6, 40] oder nach Eintritt der natürlichen Menopause [39].

Hitzewallungen: Auch gegenüber klimakterischen Hitzewallungen hat sich kontrolliert und verblindet eine Kombination aus Östrogen und Testosteron gegenüber der östrogenen Einzelmedikation als überlegen gezeigt [29].

ZNS: Sexualsteroid, und hierbei auch DHEA und Testosteron, haben günstige Einflüsse auf die Neuroregeneration, neuronale Protektion und funktionell auf kognitive Prozesse [8]. Entsprechende klinische und experimentelle, kontrollierte Studiendaten beim Menschen werden zunehmend publiziert, wobei auch funktionelle

bildgebende Verfahren zur Anwendung kommen (fMRT, funktionelle Magnetresonanztomografie). Dabei wurden soziale Interaktionen, affektives Verhalten, Merkfähigkeit, Stressreaktionen und mehr jeweils mit oder ohne Testosterongaben untersucht, wobei deren Einfluss auch bei Frauen belegt wurde [3, 22, 23, 45, 46].

Gefäßendothelien: Eine funktionierende Vasodilatation zur Durchblutungsförderung unter akuter Belastung ist ein wichtiger kardioprotektiver Mechanismus, weshalb auch eine endotheliale Dysfunktion als früher Risikomarker für kardiovaskuläre Erkrankungen gilt. Bei postmenopausalen Frauen kann eine altersreduzierte Vasodilatation bereits durch die Gabe von Östrogen oder DHEA wieder signifikant verbessert werden, wobei eine verstärkte endotheliale NO-Synthese involviert ist [28, 44]. Wurde Testosteron zusätzlich zum Östrogen gegeben, konnte noch eine weitere Steigerung des Gefäßeffekts gezeigt werden, was sich auch auf den Blutdruck günstig auswirkte und die Blutfettwerte nicht verschlechterte [18, 43, 47]. Auch dies ist ein Beleg für die additiven Wirkungen vieler Steroidhormone am gleichen klinischen Endpunkt.

Knochensystem, Mager-/Fettmasse: Sexualsteroid wie Östrogen, Progesteron und DHEA haben auch im Alter noch osteoprotektive Wirkungen, gerade die Androgene wirken hierbei einem altersassoziierten Katabolismus und einer Sarkopenie entgegen [7, 20, 31]. Auch hierbei lässt sich der additive Effekt von Östrogen- und Androgengaben belegen. Nach postmenopausaler Basissubstitution mit Östrogen ergab die zusätzliche Gabe von Testosteron über 24 Monate kontinuierlich eine zusätzliche, signifikante Verbesserung der Knochendichte sowohl lumbal als auch femoral [10]. Auch die „Body composition“ mit reduzierter Mager- und vermehrter Fettmasse in der Postmenopause ließ sich im Gegensatz zur alleinigen oralen Östrogengabe durch eine zusätzliche Substitution mit Testosteron an den zahlreichen Messpunkten signifikant verbessern [18].

3.3 Substitution mit Testosteron in der Peri- und Postmenopause

3.3.1 Indikationen

Androgendefizite: Klinische Hinweise auf einen Androgenmangel können durch den Hormonstatus objektiviert und differenziert werden, der v.a. DHEA-S und Testosteron zu berücksichtigen hat (siehe Kapitel 1, Tab. 1.1 und 1.3). Gemeinsam aus Klinik und Labor leitet sich dann die Indikation zu einer möglichen Substitution mit Androgenen ab. Sind niedrige Blutspiegel von Testosteron und DHEA-S belegt, wird zunächst nur mit dem Ausgleich von DHEA begonnen, weil es eine übergeordnete Bedeutung hat und zusätzlich als Prähormon auch eine gewisse Verbesserung von Testosteron bewirkt (siehe Kapitel 2 „DHEA und Adrenopause“).

Testosterondefizit: Ist Testosteron weiterhin niedrig und besteht eine dazu plausible Klinik (z.B. verminderte Libido bei hormoneller Dysfunktion), kann eine zusätzliche Substitution mit Testosteron in Betracht gezogen werden. Ihre Effektivität ist noch nicht an allen denkbaren klinischen Endpunkten unter evidenzbasierten Kriterien belegt, an einigen aber schon. So werden v.a. eine reduzierte Libido und Sexualität, reduzierte Knochendichte und verminderte Muskelmasse als gesicherte Indikationen für zusätzliche Testosterongaben bei Frauen im Alter gesehen [9].

Auch für weitere Indikationen gibt es schon gute Belege. Dazu gehören Verbesserungen der Kognition und Gefäßprotektion [5, 12, 21, 26, 36], was einige Kliniker aber noch nicht als überzeugend bewerten [1, 32]. Dies unterstreicht, wie subjektiv und individuell Bewertungen und Abwägungen zwischen Nutzen und Risiken bei einer physiologischen Substitution trotz vergleichbarer Datenlage sein können.

In Deutschland wurde das Testosteronpflaster Intrinsic[®] im Jahr 2006 nur für die sexuell hypoaktive Frau (HSDD, hyposexual desire disorder) nach Gonadektomie zugelassen. Im Mai 2012 wurde es wieder vom Markt genommen, vermutlich wegen zu niedriger Verkaufszahlen und feh-

lender Erstattungsfähigkeit seitens einiger Kostenträger. Viele Endokrinologen bedauern, dass die Zulassung und Vermarktung lediglich unter sexuellen Aspekten der Frau bzw. als „Lifestyle-Präparat“ erfolgte, während wenig auf die generellen gesundheitlichen Vorteile einer Androgen-substitution abgestellt wurde, die in kontrollierten Studien bereits erkennbar sind.

3.3.2 Substanzen und Darreichung

Der **Östrogenspiegel** sollte bei Frauen vor Beginn von Androgengaben stets ausgeglichen sein, um Nebenwirkungen durch eine **relative Hyperandrogenämie** zu vermeiden.

Präkursor DHEA: Durch orale Substitution des physiologischen Präkursors DHEA (5–25 mg täglich) kann auch der Testosteronspiegel bei Frauen signifikant angehoben werden [19, 33, 34]. Da bei korrekter Substitution in den physiologischen Bereich hinein nur der adrenale und nicht ovarielle Anteil des Testosterons korrigiert wird, ist manchmal noch eine zusätzliche Substitution mit Testosteron erwünscht.

Präkursor Androstendion: Der direkte Präkursor Androstendion (25–50 mg täglich oral) wird durch die hepatische Passage stark metabolisiert, wobei neben einem geringen Testosteronanstieg vor allem die Blutspiegel von DHT und Östron stark ansteigen, was beides wenig erwünscht ist [27, 37]. Diese Vorgehensweise hatte vor einigen Jahren eine gewisse Bedeutung, als für Testosteron noch keine transdermalen Präparate zur Verfügung standen.

Testosteron oral und bukkal: Solche Testosteronpräparate sind in Deutschland nur für Männer zugelassen (z.B. Andriol-Testocaps[®], Striant[®]). Für Frauen (off-label) müssten sie wesentlich niedriger dosiert werden, was schlecht zu steuern ist, auch wegen der individuell sehr unterschiedlichen Resorption. Ferner steigen unter bukkaler Darreichung auch die DHT-Spiegel unerwünscht stark an [42], auch ungünstige Verschiebungen bei Blutlipiden sind durch die hepatische Erstpassage zu erklären.

Testosteron transdermal: Eine Darreichung als Gel, Creme oder Pflaster ist bei prä- und postme-

nopausalen Frauen wissenschaftlich vorwiegend mit nicht kommerziell erhältlichen Präparationen untersucht worden. Testosteron wird dosisabhängig und unabhängig vom Östrogenstatus gut resorbiert [24,38,41,42], wie auch eigene Daten mit Anwendungen von Gel oder Creme immer wieder gezeigt haben. Applikationen von 4–5 mg Testosteron als Gel oder Creme täglich führen meist zu Blutspiegeln im weiblichen oberen „Normalbereich“. Diese sollten zur Vermeidung von Nebenwirkungen nicht überschritten werden.

Bei dem von 2006 bis 2012 in Deutschland für Frauen zugelassenen Testosteronpflaster (Intrinsa®-Pflaster; 2-mal wöchentlich anzuwenden) sollten 300 µg Testosteron täglich freigesetzt werden. Die individuelle Resorption war jedoch sehr unterschiedlich, sodass in vielen Fällen wegen zu hoher Testosteron- und/oder DHT-Spiegel, assoziiert mit Nebenwirkungen wie Akne und Hirsutismus [6,39], die Dosis reduziert werden musste, beispielsweise auf eine Freisetzung von 150–200 µg täglich durch Zurechtschneiden des Pflasters.

Für Männer sind mehrere Medikamente als Testosteron-Gel zugelassen (z.B. als Gel-Beutel Androtop®, Testogel®, Testotop Gel®, als Gel-Tube Testim-Gel®, als Gel-Dosierer Tostran 2% Gel). Sie enthalten meist zwischen 25 und 125 mg Testosteron als Tagesbeutel oder Tagestube, was für Frauen um den Faktor 10–20 zu hoch dosiert ist. Wer dennoch ein solches Präparat bei Frauen off-label einsetzen möchte, müsste individuell dosiert und kontrolliert 1–2 etwa „erbsgroße“ Mengen aus der Tagestube oder dem Gel-Dosierer täglich anwenden. Eine Packungsgröße mit 25–50 mg Testosteron würde dann bei Frauen für etwa 6–10 Tage ausreichen [32,35].

3.3.3 Metabolisierung von transdermalem Testosteron

Generell ist bei transdernaler Darreichung mit einer stärkeren Metabolisierung von Testosteron zu DHT zu rechnen als bei oraler, was durch das im Hautgewebe reichlich vorhandene Enzym 5 α -Reduktase vermittelt wird und zu androgenen Nebenwirkungen führen kann. Bei zu starken

DHT-Anstiegen sollte daher die Dosis reduziert werden, auch wenn der Testosteronspiegel dann nicht im Zielbereich liegt. Um eine relative Hyperandrogenämie zu vermeiden, sollte der Östrogen Spiegel vorab stets ausgeglichen worden sein. Individuelle Kontrollen und Dosierungen sind also gleichermaßen für Frauen wie Männer ratsam.

Transdermales Testosteron steigert auch DHT

Bei transdernaler Darreichung von Testosteron ist mit einer bedeutenden Metabolisierung zu DHT zu rechnen. Beide Hormone haben einen signifikanten Einfluss auf das Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil und sind daher zu kontrollieren.

3.3.4 Zielbereiche

Labor: Eine substitutive Testosterondosis ist in der Zusammenschau von Testosteron- und DHEA-S-Spiegel, Östrogenstatus, individueller Resorption und Metabolisierung, persönlichem Rezeptorstatus und mehr abzuwägen. Zur Orientierung kann ein Zielbereich für Gesamttestosteron im Blut von 0,3–0,5 ng/ml und für freies Testosteron von 0,8–2,0 pg/ml in Abhängigkeit von der Bestimmungsmethode als Richtschnur dienen. Steigt DHT zu stark an (Zielbereich 70–150 pg/ml, ebenfalls von laborinterner Methode abhängig), müssen zur Vermeidung von Nebenwirkungen niedrigere Testosteronwerte eingestellt werden.

Klinik: Unabhängig vom Laborwert sind klinische Symptome wie „leicht unreine Haut“, „Sprießen vereinzelter Haare am Kinn“ und „intersoziale Aggressivität“ sehr sensible und frühe Warnzeichen einer Überdosierung, worauf die Patientin sofort selbst mit einer Dosisreduktion reagieren kann. Noch nicht verbessertes „sexuelles Empfinden“ kann oft als Zeichen einer Unterdosierung verstanden werden, wobei aber zusätzlich manche nicht hormonellen Aspekte zu beachten sind.

3.3.5 Nebenwirkungen und Kontraindikationen

Androgenisierungen: Bei überdosierten bzw. überphysiologischen Testosteronspiegeln ist zunächst mit Androgenisierungen zu rechnen (siehe Kapitel 2, Tab. 2.4, Tab. 3.1). Sie sind durch eine titrierende, also langsam gesteigerte Vorgehensweise fast stets zu vermeiden und nach Dosisreduktion fast immer reversibel. Längerfristig können zu hohe Androgenspiegel aber zu Stimmveränderungen und tieferen Stimmlagen führen, die oft irreversibel sind.

Psychisch-mental: Hohe Testosteronspiegel tragen zu einer gewissen Unruhe und Aggressivität bei, die von Patientinnen auch im familiären bzw. sozialen Umfeld als störend empfunden werden können.

Haarwuchs: Bedingt durch die transdermale Darreichung werden üblicherweise höhere DHT-Spiegel bewirkt, die für ein damit assoziiertes Spektrum von Nebenwirkungen wie Effluvium und Hirsutismus verantwortlich zu machen sind (Tab. 3.1).

Galenische Einflüsse: In den 6-monatigen Zulassungsstudien zum Testosteronpflaster Intrinsa® wurde systematisch auf mögliche Nebenwirkungen geachtet [6, 39]. Sowohl unter Verum als auch Placebo traten Reizungen an der Auftragsstelle in 26–39% und „respiratorische Infektionen“ in etwa 20% der Fälle auf, was vor allem bei den topischen Reaktionen auf galenische bzw. materialbedingte Einflüsse hinweist. Solche Aspekte sind bei Hormondarreichungen stets zu berücksichtigen. Parallel hierzu waren milde Symptome von Androgenisierungen unter Verum (Einheitsdosis) mit etwa 18–24% gegenüber 12–13% unter Placebo beobachtet worden. Solche Daten unterstreichen die Notwendigkeit einer stets individuell dosierten und kontrollierten Vorgehensweise bei einer Hormonsubstitution.

Längerfristige Sicherheit: Daten zu längerfristigen Risiken inklusive Auswirkungen auf das kardiovaskuläre System, Brustgewebe und die generelle Malignomgefahr liegen kaum vor. Obwohl Frauen schon mehr als 50 Jahre mit Testosteron off-label ohne besondere Auffälligkeiten behandelt werden [21], sind jetzt solche fehlenden Da-

ten zu Recht thematisiert worden [30]. Jedoch sollten keine besonderen Langfrisrisiken zu erwarten sein, solange man im physiologischen Wirkungsbereich von Testosteron, DHT und Östrogenen bleibt und hormonabhängige Malignome vorab ausgeschlossen wurden.

Als **Kontraindikationen** können die im DHEA-Kapitel aufgeführten Aspekte auch für Testosteron dienen (siehe Kapitel 2, Tab. 2.2).

3.3.6 Tipps für die Praxis bei transdermaler Testosterontitration

Lässt sich aus klinischer Sicht und belegt durch einen entsprechenden Hormonstatus eine Indikation zur Substitution mit Testosteron ableiten, hat sich folgende Vorgehensweise bewährt [35]:

- Vor einer Androgensubstitution bei Frauen ist auf einen **ausreichenden Östrogenausgleich** zu achten, um eine relative Hyperandrogenämie und dadurch bedingte Nebenwirkungen zu vermeiden.
- Im Hinblick auf Androgengaben bietet sich zunächst der **Ausgleich einer Adrenopause durch DHEA** an, wodurch sich auch ein Teil des objektivierte Testosteronmangels beseitigen lässt. Oft reicht diese Maßnahme zur Androgensubstitution bereits aus.
- Nach einigen Wochen DHEA-Gabe kann geprüft werden, ob noch Hinweise auf einen Testosteronmangel bestehen. Hier haben sich Symptome einer reduzierten Sexualität und Libido aus vermutlich hormonellen Gründen als treffsicher und als **Indikation für zusätzliche Testosterongaben** bewährt.
- Wird eine transdermale Testosterongabe verabreitet, kann sie praktischerweise aus einer kleinen Geltube oder einem Dosierer für Männer erfolgen und die **Dosis hierbei titriert** werden. Als „Faustregel“ benötigen Frauen nur etwa ein Zehntel der täglichen Männerdosis. Hierbei dient die Verbesserung der Libido als frühes Zeichen einer ausreichenden Dosierung und das Auftreten von „unreiner Haut“ oder von einzelnen „Akneknötchen“ als frühes Zeichen einer möglichen Überdosierung, was

durch Blutproben von Testosteron, DHT und Östradiol objektiviert werden kann.

- **Zu hohe DHT-Spiegel** sind zu vermeiden. Sie sind mit einer Reihe von Nebenwirkungen verknüpft, weshalb das Erreichen bzw. Überschreiten oberer Referenzwerte einen limitierenden Faktor für die Testosterondosis darstellt.
- Transdermales Testosteron sollte erst **nach dem Baden oder Duschen** aufgetragen werden. Wird bereits 30 oder gar 15 Minuten nach der Applikation geduscht, verringert sich hochsignifikant die Resorption von Testosteron, wie Blutkontrollen ergaben [17].

3.4 Zusammenfassung

Synopsis zur Testosteronanwendung bei Frauen

Zunächst **Östrogene** ausgleichen.

Dann bei **Adrenopause mit DHEA** beginnen.

Nach 6 Wochen klinische und laborbezogene Kontrolle von Testosteron, DHT, DHEA-S und Östrogenen aus einer Blutprobe 3–5 Stunden nach der DHEA-Anwendung.

Bei weiterbestehender Klinik und niedrigen Testosteronspiegeln ist eine zusätzliche **Testosterongabe transdermal und titrierend** möglich.

Nach 2–6 Wochen klinische und laborbezogene Kontrolle von Testosteron, DHT, DHEA-S und Östrogenen aus einer Blutprobe 3–5 Stunden nach der morgendlichen DHEA- und Testosteronanwendung.

Als **Zielbereich** für eine Testosteronsubstitution ist bei physiologischem Östrogenspiegel der mittlere Referenzbereich junger Frauen anzustreben. Der DHT-Spiegel stellt einen dosislimitierenden Faktor dar, er sollte den oberen Referenzbereich nicht überschreiten.

Androgene Defizienzen im Alter haben mehrere Ursachen. Bei Frauen sind sie v. a. Folge der Gonadopause sowie Adrenopause, die über Jahrzehnte kontinuierlich zu einem Abfall der Basissekretion von DHEA, Androstendion und Testosteron beitragen.

Die **Diagnose** eines Testosteronmangels wird aus der klinischen Symptomatik mit dem generellen Leitsymptom „mentaler und somatischer Vitalitätsmangel inklusive verminderte Libido“ sowie der laborbezogenen Objektivierung durch DHEA-S, Testosteron und Östrogene gestellt.

Differenzialdiagnostisch sind nicht altersbedingte Gründe für einen Hormonmangel abzuwägen. So kann seitens der Ovarien auch eine Suppression durch potente Sexualhormone (z. B. hormonelle Kontrazeption) oder eine Insuffizienz bei klassisch-gynäkologischer Endokrinopathie vorliegen. Seitens der adrenalen Funktion kann eine Adrenopause durch suppressive Kortikoidgaben überlagert oder vorgetäuscht werden. Zusätzlich beeinflussen eine extraglanduläre Quelle, beispielsweise eine Adipositas, oder hepatisch bedingte Veränderungen beim SHBG (Sexualhormon-Bindungsglobulin) die biologische und effektive Testosteronwirkung.

Als **Indikation** für eine Testosteronsubstitution sind hormonell assoziierte Sexualdefizienzen und eine verminderte Knochendichte bzw. Magermasse evidenzbasiert anerkannt. Weitere Indikationen wie kognitive und kardiovaskuläre Protektion bzw. die Therapie entsprechender Störungen sind gut begründet. Malignomverdacht gilt auch bei Androgenen als Kontraindikation. Ferner ist eine Aufklärung darüber ratsam, dass es sich bei substitutiven Testosterongaben um eine noch nicht etablierte Vorgehensweise handelt. Bei Frauen sollte ein niedriger physiologischer Östrogenspiegel stets vorab eingestellt sein.

Darreichung und Dosierung: Testosteron wird bevorzugt transdermal morgens (Pflaster, Gel, Creme) und individuell dosiert eingesetzt. Bei Frauen werden meist 2–4 mg Testosteron täglich als Gel/Creme verwendet (bzw. 150–300 µg täglich über das früher verfügbare Testosteronpflaster Intrinsa®). Als Zielbereich einer Substitution kann ein Blutspiegel von 0,3–0,5 ng/ml Gesamttestosteron oder 0,8–2,0 pg/ml freies Testosteron

(vom Labor abhängig) als Richtschnur dienen, jeweils 2–20 Stunden nach transdermaler Applikation bestimmt. Hierbei stellt der Anstieg von DHT einen dosislimitierenden Faktor dar, da obere Referenzbereiche nicht überschritten werden sollten.

Kontrollen erfolgen klinisch und laborbezogen, sie schließen die Blutwerte von Testosteron und DHT, gelegentlich auch von DHEA-S, Östron und Östradiol sowie Hämoglobin/Hämatokrit mit ein. Die erste Kontrolle hat sich nach 4–6 Wochen bewährt, jeweils 2–20 Stunden nach transdermaler Anwendung von Testosteron bzw. 3–5 Stunden nach kombinierter DHEA- und Testosterongabe.

Regelmäßige, qualifizierte **Fortbildungen** zur Hormonsubstitution unter Berücksichtigung der neuen wissenschaftlichen Literatur sind empfehlenswert.

Die Substitution von altersassoziierten Defizienzen beim Testosteron hat sich auch für Frauen als vorteilhaft und risikoarm herausgestellt. Sie leistet einen zunehmend wichtigen Beitrag zur „multiplen Hormonsubstitution im Alter“.

Literatur

- 1 Arlt W. Androgen therapy in women. *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 1–11
- 2 Bachmann G, Bancroft J, Braunstein G et al. Female androgen insufficiency: the Princeton consensus statement on definition, classification, and assessment. *Fertil Steril* 2002; 77: 660–665
- 3 Bos PA, Hermans EJ, Ramsey NF, van Honk J. The neural mechanisms by which testosterone acts on interpersonal trust. *Neuroimage* 2012; 61: 730–737
- 4 Braunstein GD, Sundwall DA, Katz M et al. Safety and efficacy of a testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in surgically menopausal women: a randomized, placebo-controlled trial. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1582–1589
- 5 Buster JE. Transdermal menopausal hormone therapy: delivery through skin changes the rules. *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11: 1489–1499
- 6 Buster JE, Kingsberg SA, Aguirre O et al. Testosterone patch for low sexual desire in surgically menopausal women: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 944–952
- 7 Cappola AR, Xue QL, Fried LP. Multiple hormonal deficiencies in anabolic hormones are found in frail older women: the Women's Health and Aging studies. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009; 64: 243–248
- 8 Charalampopoulos I, Remboutsika E, Margioris AN, Gravanis A. Neurosteroids as modulators of neurogenesis and neuronal survival. *Trends Endocrinol Metab* 2008; 19: 300–307
- 9 Davey DA. Androgens in women before and after the menopause and post bilateral oophorectomy: clinical effects and indications for testosterone therapy. *Women's Health (Lond Engl)* 2012; 8: 437–446
- 10 Davis S. Androgen replacement in women: a commentary. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1886–1891
- 11 Davis SR. Androgen therapy in women, beyond libido. *Climacteric* 2013; 16(Suppl 1): 18–24
- 12 Davis SR. The therapeutic use of androgens in women. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1999; 69: 177–184
- 13 Davis SR, McCloud P, Strauss BJ, Burger H. Testosterone enhances estradiol's effects on postmenopausal bone density and sexuality. *Maturitas* 2008; 61: 17–26
- 14 Davis SR, Moreau M, Kroll R et al. Testosterone for low libido in postmenopausal women not taking estrogen. *N Engl J Med* 2008; 359: 2005–2017
- 15 Davis SR, Worsley R. Androgen treatment of postmenopausal women. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2013; DOI: 10.1016/j.jsbn.b.2013.05.006
- 16 Davison S, Bell R, Donath S et al. Androgen levels in adult females: changes with age, menopause and oophorectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3847–3853
- 17 de Ronde W, Vogel S, Bui HN, Heijboer AC. Reduction in 24-hour plasma testosterone levels in subjects who showered 15 or 30 minutes after application of testosterone gel. *Pharmacotherapy* 2011; 31: 248–252
- 18 Dobs AS, Nguyen T, Pace C, Roberts CP. Differential effects of oral estrogen versus oral estrogen-androgen replacement therapy on body composition in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1509–1516
- 19 Genazzani AD, Stomati M, Bernardi F et al. Long-term low-dose dehydroepiandrosterone oral supplementation in early and late postmenopausal women modulates endocrine parameters and synthesis of neuroactive steroids. *Fertil Steril* 2003; 80: 1495–1501
- 20 Goldspink G. Age-related loss of muscle mass and strength. *J Aging Res* 2012; 2012: 158279
- 21 Guay A, Traish A. Testosterone therapy in women with androgen deficiency: Its time has come. *Curr Opin Investig Drugs* 2010; 11: 1116–1126
- 22 Hermans EJ, Putman P, Baas JM et al. Exogenous testosterone attenuates the integrated central stress response in healthy young women. *Psychoneuroendocrinology* 2007; 32: 1052–1061

- 23 Hermans EJ, Ramsey NF, van Honk J. Exogenous testosterone enhances responsiveness to social threat in the neural circuitry of social aggression in humans. *Biol Psychiatry* 2008; 63: 263–270
- 24 Javanbakht M, Singh AB, Mazer NA et al. Pharmacokinetics of a novel testosterone matrix transdermal system in healthy, premenopausal women and women infected with the human immunodeficiency virus. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2395–2401
- 25 Kingsberg SA, Simon JA, Goldstein I. The current outlook for testosterone in the management of hypoactive sexual desire disorder in postmenopausal women. *J Sex Med* 2008; 5(Suppl 4): 182–193
- 26 Kotz K, Alexander JL, Dennerstein L. Estrogen and androgen hormone therapy and well-being in surgically postmenopausal women. *J Womens Health (Larchmt)* 2006; 15: 898–908
- 27 Leder BZ, Leblanc KM, Longcope C et al. Effects of oral androstenedione administration on serum testosterone and estradiol levels in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 5449–5454
- 28 Lieberman EH, Gerhard MD, Uehata A et al. Estrogen improves endothelium-dependent, flow mediated vasodilation in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1994; 121: 936–941.
- 29 Liu J, Allgood A, Derogatis LR et al. Safety and efficacy of low-dose esterified estrogens and methyltestosterone, alone or combined, for the treatment of hot flashes in menopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Fertil Steril* 2011; 95: 366–368
- 30 Maclaran K, Panay N. The safety of postmenopausal testosterone therapy. *Womens Health (Lond Engl)* 2012; 8: 263–275
- 31 Maggio M, Lauretani F, Ceda GP. Sex hormones and sarcopenia in older persons. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2013; 16: 3–13
- 32 NAMS, North American Menopause Society. The role of testosterone therapy in postmenopausal women: position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2005; 12: 496–511
- 33 Römmler A. Adrenopause und Dehydroepiandrosteron: Pharmakotherapie versus Substitution. *Gynäkologischer Rundsch* 2003; 43: 79–90
- 34 Römmler A. Die Adrenopause: Individuelle Substitution mit DHEA (Dehydroepiandrosteron). In: *Lifestyle & Anti-Aging Medizin*. Rabe T, Strowitzki T, Hrsg. Baden-Baden: Rendezvous Verlag; 2002: 127–146
- 35 Römmler A. Endokrinologische Aspekte der Anti-Aging-Medizin. *CME Praktische Fortbildung Gynäkologie, Geburtsmedizin, Gynäkologische Endokrinologie*. akademos 2006; 3: 18–34; www.akademos.de/gyn
- 36 Römmler A, Römmler-Zehrer J. Adrenopause – Die Rolle des Schlüsselhormons DHEA. *gynäkologie + geburtshilfe* gg 2013; 18 (SH1): 34–39
- 37 Römmler A, Hoegg U. Changes in blood hormone levels in middle aged men after administration of oral androstendione. *The Aging Male* 2000; 3(Suppl 1): 27
- 38 Shifren JL, Braunstein GD, Simon JA et al. Transdermal testosterone treatment in women with impaired sexual function after oophorectomy. *N Engl J Med* 2000; 343: 682–688
- 39 Shifren JL, Davis SR, Moreau M et al. Testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in naturally menopausal women: results from the INTIMATE NM1 Study. *Menopause* 2006; 13: 770–779
- 40 Simon J, Braunstein G, Nachtigall L et al. Testosterone patch increases sexual activity and desire in surgically menopausal women with hypoactive sexual desire disorder. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5226–5233
- 41 Singh AB, Lee ML, Sinha-Hikim I et al. Pharmacokinetics of a testosterone gel in healthy postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 136–144
- 42 Slater CC, Souter I, Zhang C et al. Pharmacokinetics of testosterone after percutaneous gel or buccal administration. *Fertil Steril* 2001; 76: 32–37
- 43 Spoletini I, Caprio M, Vitale C, Rosano GM. Androgens and cardiovascular disease: Gender-related differences. *Menopause Int* 2013; 19: 82–86
- 44 Williams MR, Dawood T, Ling S et al. Dehydroepiandrosterone increases endothelial cell proliferation in vitro and improves endothelial function in vivo by mechanisms independent of androgen and estrogen receptors. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4708–4715
- 45 van Wingen G, Mattern C, Verkes RJ et al. Testosterone biases automatic memory processes in women towards potential mates. *Neuroimage* 2008; 43: 114–120
- 46 van Wingen GA, Zyllicz SA, Pieters S et al. Testosterone increases amygdala reactivity in middle-aged women to a young adulthood level. *Neuropsychopharmacology* 2009; 34: 539–547
- 47 Worboys S, Kotsopoulos D, Teede H et al. Evidence that parenteral testosterone therapy may improve endothelium-dependent and -independent vasodilation in postmenopausal women already receiving estrogen. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 158–161

4 Testosteron bei Männern zur Substitution

Alexander Römmler

4.1 Einführung

4.1.1 Andropause, Late-Onset-Hypogonadismus, Gonadopause

Einseitiger Bezugspunkt Testosteron: Der Verdacht auf androgene Mangelzustände bei Männern im mittleren und höheren Alter ergibt sich aus dem klinischen Beschwerdebild und Befund (siehe Kapitel 1, Tab. 1.1). Die Symptomatik kann dann durch verschiedene Bezeichnungen zusammengefasst werden, häufig werden „Andropause“, „Late-onset Hypogonadismus“, „Partielles Androgendefizit des älteren Mannes (PADAM)“ oder „männliche Gonadopause“ verwendet.

Wenn auch solche Begriffe unterschiedliche Facetten betonen, wird bei den damit erfassten Altersveränderungen des Mannes stets die Abnahme des Testosteronspiegels und damit eine testikulär bedingte Dysfunktion in den Mittelpunkt gerückt [52]. Dies wird auch damit begründet, dass etwa 80% des Testosterons von den Keimdrüsen stammen, während der kleine Rest aus adrenaler und extraglandulärer Quelle sowie der Einfluss weiterer Androgene vernachlässigbar seien. Somit wird von Fachgremien eine deutliche Testosterondefizienz (unter 10–12 oder gar unter 8–11 nmol/l, morgendliche Blutprobe) gegenüber den hohen Blutspiegeln des jungen Erwachsenen als „Hypogonadismus“ oder, wenn sie in der mittleren Lebensphase auftritt, als „Late-onset Hypogonadismus“ angesehen, was bei klinischer Indikation therapeutisch zu substituieren sei (Guidelines internationaler wissenschaftlicher Gesellschaften: [6, 29, 47, 52]).

Eine solche Betrachtungsweise ist zu einseitig. Ähnlich wie beim Postmenopausesyndrom der Frau nicht nur isoliert ein Östrogenmangel für die Symptomatik verantwortlich zu machen ist,

tragen auch beim Andropausesyndrom des Mannes multiple hormonelle Dysfunktionen zur Klinik bei.

4.1.2 Multiple hormonelle Dysfunktionen beim älteren Mann

Fraglicher Bezugspunkt „junge Männer“: Es ist bereits fraglich, ob die hohen männlichen Testosteronspiegel des jungen Erwachsenen für die Gesundheit bei Jung und Alt erforderlich sind, ähnlich wie es die hohen periovulatorischen und lutealen Östrogenspiegel der jungen Frau auch nicht sind. Beide Situationen sind wohl eher speziellen Erfordernissen der Reproduktion angepasst. Hierzu gehören beim Mann auch Durchsetzungsfähigkeit, physische Kraft und Aggressivität, die durch besonders hohe Testosteronspiegel gefördert werden, aber der Gesundheit nicht immer dienlich sind. Somit sollten beim älteren Mann unter gesundheitlichen Aspekten auch etwas niedrigere Testosteronspiegel ausreichend sein [32, 34].

Adrenopause berücksichtigen: Ferner wird die adrenale Androgensekretion des älteren Mannes zu wenig beachtet. Die Blutspiegel von Dehydroepiandrosteron-Sulfat (DHEA-S bzw. DS) beim jungen Mann sind mit 4500 ng/ml gegenüber 2300 ng/ml etwa doppelt so hoch wie bei der altersentsprechenden Frau, ferner hat der Mann 1000-mal mehr DHEA-S als Testosteron im Blut (4500 ng/ml versus 4–12 ng/ml). Dies sollte kein Zufall sein, wie auch die wissenschaftliche Datenglage einen bedeutenden Einfluss von DHEA auf gesundheitlich relevante Systeme nahelegt (siehe Kapitel 2). Um das 50. Lebensjahr haben sich die DHEA/DS-Spiegel etwa halbiert und mit 70–80 Jahren sogar auf etwa 10% reduziert, was beim

Testosteron üblicherweise nicht beobachtet werden kann. Diese Unterschiede bei den Altersverläufen beider Hormone sollten sich auch auf deren jeweilige Beteiligung an der klinischen Symptomatik auswirken.

Dafür spricht auch ein bekanntes diagnostisches Problem. Bei Männern im mittleren und höheren Alter sind manche Symptome, die mit einem Androgenmangel in Verbindung gebracht werden, häufig nicht mit niedrigen Testosteronspiegeln assoziiert [32,34,49,52]. Dies unterstreicht, dass neben Testosteron eben auch Partialwirkungen anderer Hormone wie DHEA (Adrenopause) und Wachstumshormon (Somatopause) zu berücksichtigen sind (siehe Kapitel 1 und 5).

Andropause als komplexer Prozess

Die Klinik einer Andropause und entsprechender Syndrome ist hormonell ein vielschichtiger Prozess. Er ist nicht allein durch Testosteronspiegel zu erfassen, androgene und anabole Wirkungen von DHEA und Wachstumshormon sowie die Östrogene tragen mit dazu bei.

4.1.3 Ursachen niedriger Testosteronspiegel zur Lebensmitte und im Alter

Durch **klassische Erkrankungen** der hypothalamisch-hypophysären Achse und der Keimdrüsen, inklusive genetischer Variationen, kann sich in allen Altersstufen beim Mann ein Hypogonadismus entwickeln, was aber im höheren Alter eher selten der Fall sein wird.

Gonadopause (Altern): Der häufig beobachtete Abfall von Testosteron im Lebensverlauf (Gonadopause) ist zwar individuell unterschiedlich stark ausgeprägt, schreitet aber insgesamt nur langsam voran (Abb. 4.1) [17,24,37]. Demnach dürften niedrige Testosteronspiegel als Folge einer altersbedingten, d.h. hypergonadotropen Gonadopause bei vielen Männern erst in späteren Lebensabschnitten (z. B. ab 70 Jahren) relevant werden.

Belastungsbedingter, hypothalamischer Hypogonadismus: In der ärztlichen Sprechstunde sowie in epidemiologischen Studien treten niedrige Testosteronspiegel und damit assoziierte klinische Probleme aber zeitlich viel eher auf (z. B. mit 50–70 Jahren), als es durch die altersbedingte Gonadopause zu erwarten wäre [10,11,42]. Folglich

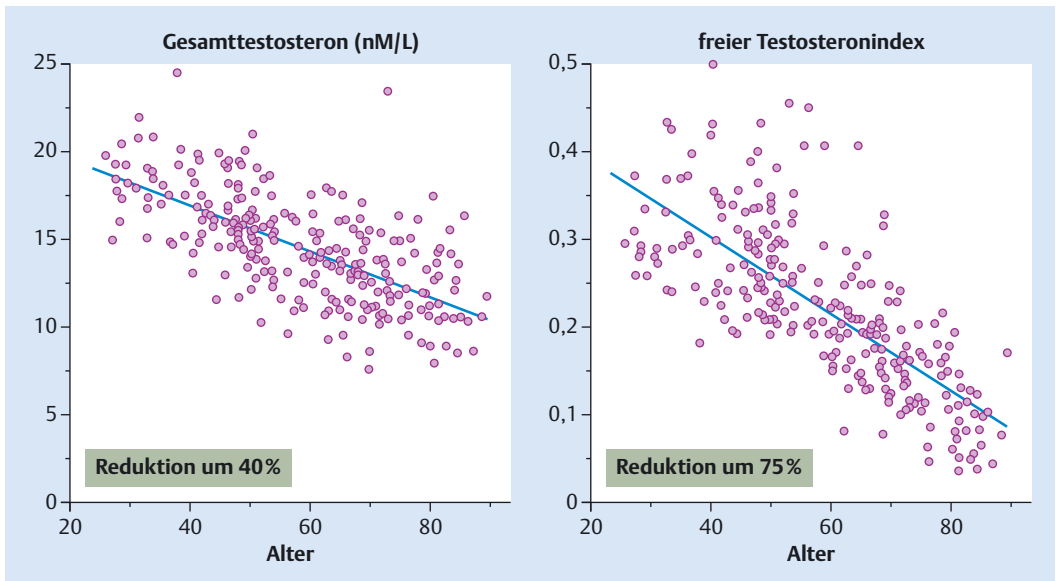


Abb. 4.1 Gonadopause bei Männern: Testosteronspiegel im Altersverlauf nach Daten aus der Baltimore Longitudinal Study of Aging mit 262 Männern im Alter von 24–90 Jahren (modifiziert nach [37]).

Tabelle 4.1 Häufigkeitsverteilung eines Androgenmangels aus adrenaler (Adrenopause) oder testikulärer Ursache (primäre/sekundäre Gonadopause).

Männer mit Adrenopause	86%
Patientenwerte DHEA-S 200–2800 ng/ml	
Richtwerte junger Erwachsener 3200–5200 ng/ml	
Männer mit Gonadopause	72%
Patientenwerte freies Testosteron 2–13 pg/ml	
▪ hypergonadotrop	11,1%
▪ eugonadotrop	25,0%
▪ hypogonadotrop	63,9%
Richtwerte junger Erwachsener 16–30 pg/ml	

In der ambulanten Sprechstunde wurden 150 Männer (Alter 45–65 Jahre) mit klinischen Hinweisen auf Altersbeschwerden durch Androgenmangel erfasst. Die Zuordnung zu einer Adrenopause oder Gonadopause erfolgte durch Unterschreiten der entsprechenden Richtwerte von DHEA-S (Dehydroepiandrosteron-Sulfat) oder Testosteron. Hypergonadotrop: LH (Lutropin) > 10 mE/ml und FSH (Follitropin) > 12 mE/ml. Eugonadotrop: LH bzw. FSH ≥ 3,5 bzw. 3,8 mE/ml. Einflüsse durch Medikamente, Prolaktinstörung, Dysthyreose wurden ausgeschlossen (modifiziert nach [32, 34]).

müssen weitere Gründe berücksichtigt werden, die niedrige Testosteronspiegel v.a. im mittleren Alter bewirken können.

In einer größeren Stichprobe solcher Männer zeigte der Hormonstatus bei der Mehrzahl (86%) erwartungsgemäß alterstypisch niedrige DHEA-

S-Spiegel, passend zu einer Adrenopause. Aber 72% ließen anhand niedriger Testosteronspiegel auch eine Gonadeninsuffizienz erkennen, ein für diese Lebensjahre ungewöhnlicher Befund (Tab. 4.1) [31, 32, 34]. Von diesen hatten jedoch nur 11% ein erhöhtes LH (und FSH), also einen hypergonadotropen Hypogonadismus (primärer Hypogonadismus, z.B. durch Altern), was plausibel ist, da dieser ja erst in einem viel höheren Lebensalter deutlich zunimmt. Somit waren die niedrigen Testosteronspiegel mehrheitlich mit niedrigem LH verbunden (niedrig eu- bis hypogonadotrop), was eine hypothalamische Dysfunktion nahelegt, die eher altersunabhängig und oft stress- bzw. anderweitig belastungsbedingt ist (sekundärer Hypogonadismus). Erhöhte psychische Belastungen sind bei aktiv im Leben stehenden Männern mit intensiver beruflicher und familiärer Anbindung sowie hohen Freizeitaktivitäten immer wieder zu erwarten und werden entsprechend häufig in der Sprechstunde geschil-

dert [eigene Daten]. Für einen Androgenmangel bei Männern im „mittleren Alter“ scheint also besonders häufig die Kombination einer typischen Adrenopause mit einem gewissen Hypogonadismus verantwortlich zu sein, der meist belastungsbedingt (niedrig eu- bis hypogonadotrop) und weniger oft altersbedingt (hypergonadotrop) ist. Manchmal können hierbei auch metabolische Ursachen eine Rolle spielen, wenn beispielsweise erhöhte Östrogenspiegel bei Adipositas bzw. bei einem metabolischen Syndrom zentral suppressiv auf die LH-Sekretion einwirken (Tab. 4.2) [32, 34]).

Tabelle 4.2 Häufige Ursachen eines Androgenmangels bei älteren Männern.

I. Adrenopause	DHEA-S graduell abfallend	partielle NNR-Insuffizienz mit relativem Hyperkortizismus, altersassoziiert
II. Gonadopause	Testosteron graduell abfallend	Insuffizienz primär oder sekundär
▪ altersbedingt	hypergonadotrop	vorwiegend im höheren Alter und Senium
▪ belastungsbedingt	niedrig eu- bis hypogonadotrop	hypothalamische Dysfunktion, stressassoziiert, oft im Alter von 40–65 Jahren
▪ metabolisch bedingt	hypogonadotrop	Suppression durch erhöhte (freie) Östrogenspiegel

DHEA-S = Dehydroepiandrosteron-Sulfat, NNR = Nebennierenrinden

Hypogonadismus zur Lebensmitte

Ein männlicher Hypogonadismus im mittleren Lebensabschnitt ist nur gelegentlich hypergonadotrop und damit altersbedingt.

Häufiger liegt eine niedrige eu- bis hypogonadotrope Situation vor, die einer hypothalamisch-hypophysären Dysfunktion entspricht und durch hohe Belastungen wie chronischen Stress bedingt sein kann.

4.1.4 Resümee: komplexe Andropause

Bei der Gesundheit des älteren Mannes sind bezüglich der androgenen und anabolen Hormone neben Testosteron auch DHEA und das anabole Wachstumshormon (GH) zu berücksichtigen. Diese Hormone haben synergistische Effekte, die sich unterschiedlicher biochemischer Wirkmechanismen bedienen und gemeinsam zur Morbidität und Mortalität im Alter sowie zur Frailty (Gebrechlichkeit im Alter) beitragen [8, 14, 15, 25, 26, 27]. Defizienzen bei mehreren Einzelsubstanzen sind demnach auch gemeinsam auszugleichen [25, 32, 34]. Dagegen würde der Versuch, solche klinischen Komplexe mit einer einzelnen Hormonsubstanz lösen zu wollen, vermutlich pharmakologische Dosierungen zum Einsatz bringen, um wenigstens relevante Einzeleffekte zu erzielen, die dann mit erhöhten Risiken verbunden wären.

Testosteron ist also ein wichtiger Marker der „Andropause“, aber eben nur einer von mehreren. Hierauf weisen auch Erfahrungen mit diagnostischen Fragebögen hin, die häufig zur Objektivierung eines männlichen Androgenmangels benutzt bzw. empfohlen werden (Aging Male Symptoms Scale [AMS], Androgen Deficiency in the Aging Male [ADAM] Questionnaire). Im Abgleich mit aktuellen Laborwerten von Testosteron (gesamtes und freies) ließ sich für diese Fragebögen keine ausreichende Sensitivität und Spezifität zur Aufdeckung eines Androgendefizits belegen [9, 52], was auch unseren Erfahrungen entspricht [eigene Daten] und erneut das Konzept der „multiplen hormonellen Dysfunktionen“ unterstützt.

Nach diesem Konzept werden die androgenen und anabolen Dysfunktionen im Alter durch entsprechende Einflüsse weiterer Hormone wie Östrogen, Progesteron, Pregnenolon, Serotonin und Melatonin ergänzt, wie in den folgenden Kapiteln dargelegt wird.

4.2 Substitution mit Testosteron im Alter

Vor dem Hintergrund multipler Dysfunktionen androgener und anaboler Hormone im Alter ist Testosteron ein wichtiger Parameter, der stets mit zu berücksichtigen ist.

4.2.1 Hormonelles Wirkprofil

Metabolite: Testosteron hat einerseits eigenständige Wirkungen und ist andererseits der Präkursor für Östrogene (Östron und Östradiol, via Enzym Aromatase) sowie Dihydrotestosteron (DHT, via Enzym 5 α -Reduktase). Konsequenterweise ist das komplette Wirkprofil aus direkten und indirekten Wirkungen für die physiologischen Testosteronfunktionen entscheidend, was bei der Diagnostik, Substitution und Dosiskontrolle zu berücksichtigen ist (Tab. 4.3).

Klinik: Durch klinische Studien bei älteren Männern mit bis zu 4-jähriger Anwendungszeit von Testosteron ist belegt, mit welchen psychisch-mental, somatischen und laborbezogenen Veränderungen zu rechnen ist [1, 2, 4, 18, 28, 30, 38, 41, 42, 44, 45, 52] (Tab. 4.3). Hierbei wurde meist eine Substitution in den mittleren Referenzbereich junger Männer angestrebt, ohne dass nennenswerte Nebenwirkungen zu beobachten waren. Evidenzbasierte Aussagen über längerfristige Anwendungen liegen nicht vor.

Blutwerte: Nach den genannten Reviews steigen dosisabhängig die Testosteron-, DHT- und Östrogenspiegel an, ebenso Marker der Knochendichte, Hämoglobin und Hämatokrit. Da im Alter oft eine Tendenz zur Anämie besteht, ist die Beseitigung dieser Tendenz unter Testosteron ein Vorteil; andererseits kann aber ein zu hoher Hämato-

Tabelle 4.3 Auswahl direkter und indirekter Wirkungen von Testosteron bei Mann und Frau.

Testosteron		
via 5 α -Reduktase	direkt	via Aromatase
Dihydrotestosteron		Östradiol
<ul style="list-style-type: none"> ▪ sexuelle Differenzierung ▪ Sekundärbehaarung ▪ Sebumproduktion ▪ Prostata 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ sexuelle Differenzierung ▪ Muskulatur ▪ Knochenmasse ▪ Knochenmark ▪ Erythropoietin ▪ psychotrope Wirkung ▪ Potenz/Libido 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Knochenmasse ▪ Epiphysenschluss ▪ psychotrope Wirkung ▪ Feedbackwirkung ▪ Prostata

tokritanstieg die Rate von vaskulären Komplikationen inklusive Thrombosen erhöhen, was regelmäßige Kontrollen anraten lässt.

Ebenso besteht beim prostataspezifischen Antigen (PSA) eine regelmäßige Kontrollpflicht; bei bereits höheren Ausgangswerten sollten gemäß entsprechender Leitlinien Testosterongaben möglichst vermieden werden [42].

Klinische Marker: Unter Testosteronsubstitution nimmt bei gesunden Älteren die Knochen- und Muskelmasse zu, oft auch die Muskelkraft, wie die genannten Reviews berichten. Ebenso verbessern sich meist einige Parameter der Kognition, Stimmung und Sexualität sowie der generellen Lebensqualität, während sich die Fettmasse vermindert.

Bei Männern mit metabolischem Syndrom hat sich Testosteron als gesundheitlich vorteilhaft erwiesen; unter Substitution vermindert sich die Insulinresistenz, verbessert sich das Lipidprofil und reduziert sich die viszerale Fettmasse inklusive Bauchumfang [10, 16]. Günstige Auswirkungen auf kardiovaskuläre Ereignisse sind nur inkonsistent zu beobachten.

4.2.2 Klinischer Zeitverlauf und Studienumfang

Latenzzeit: Die Zeitspanne bis zum signifikanten Auftreten klinischer Auswirkungen variiert individuell deutlich und ist auch vom klinischen Endpunkt abhängig [39]. So verbessern sich Blutfett-

werte, sexuelle Marker und Stimmungen meist innerhalb weniger Wochen, während Fortschritte bei der erektilen Dysfunktion und Erythropoese im Durchschnitt mehrere Monate benötigen. Mehrmonatige Zeitspannen werden auch für signifikante Änderungen bei PSA-Werten, der glykämischen Kontrolle sowie Verbesserungen von Muskelkraft, Fett- und Magermasse beschrieben. Anstiege der Knochendichte sind kontinuierlich im Laufe von 1–3 Jahren zu erwarten.

Kollektive: Die Probandenzahlen in den diversen Publikationen sind generell recht klein, so dass für besser abgesicherte Aussagen auf größere Studien mit längerer Beobachtungsdauer gewartet werden muss. Bis dahin sollte man mit der individuellen Indikationsstellung unter Abwägung von Nutzen und Risiken zurückhaltend sein [52]. Weitere detaillierte Ausführungen zum Syndrom „Hypogonadismus des älteren Mannes“ enthält Kapitel 15.

4.2.3 Nebenwirkungen und Kontraindikationen

Seitens der **Blutchemie** ist besonders auf zu starke und hierdurch riskante Anstiege bei Hämoglobin und Hämatokrit, Östron und Östradiol (Cave: Gynäkomastie, Brustspannen), DHT und PSA zu achten [6, 45]. Ist hier Abhilfe nötig, kann die Dosis reduziert werden, auch wenn dadurch nur ein suboptimaler Zielbereich für Testosteron erreicht wird.

Steigen Testosteron- und v.a. **DHT-Spiegel** zu hoch an, ist mit einer fast vollständigen Suppression von LH und FSH zu rechnen. Als Folge können sich innerhalb weniger Wochen die **Testes verkleinern** sowie die Spermienzahlen stark verringern.

Eine benigne **Prostatahypertrophie** kann sich verstärken, ein bestehendes Karzinom stimuliert werden. Liegt allerdings eine normale bzw. unauffällige Ausgangssituation vor und wird diese regelmäßig überwacht, lassen sich auch bei längerfristiger Substitution mit Testosteron keine höheren Karzinomrisiken belegen [13].

Höhere Testosteronanstiege können auch zu **Akne** und **gereizter, aggressiver Stimmungslage** führen, dagegen sind mittelfristige Auswirkungen auf das kardiovaskuläre System noch wenig geklärt. Bei transdermaler Applikation sind zusätzlich Hautreizungen möglich.

Bezüglich **Kontraindikationen** können die Angaben in Tab. 2.5 (Kapitel 2) erste Hinweise geben. Hormonabhängige Malignome sind vorab auszuschließen, eine Polyglobulie, eine ausgeprägte Prostatahypertrophie und eine obstruktive Schlafapnoe gelten als relative Kontraindikationen [6,42].

4.3 Individuelle Vorgehensweise (Testosteron-Replacement)

4.3.1 Substanzen und Darreichung

Östrogenkontrolle vorab: Vor Androgengaben sollte auch bei Männern stets der Östrogenspiegel bestimmt werden. Ist er bereits hoch, ist unter Testosteron mit einem weiteren Anstieg zu rechnen, der auch in den überphysiologischen Bereich hineinreichen kann. In gefährdeten Fällen ist es ratsam, zunächst mit einer niedrigeren Substitutionsdosis als ursprünglich geplant zu beginnen.

Präkursor DHEA: Durch orale Substitution des physiologischen Präkursors DHEA (15–100 mg täglich) kann auch der Testosteronspiegel bei Männern etwas angehoben werden; allerdings gibt es derzeit in Deutschland keine zugelassenen Präparate. Dieser Effekt wird jedoch nur relevant, wenn Testosteron vorab in sehr niedriger Konzen-

tration vorliegt, da sich dann eine kleine Mengensteigerung prozentual stärker auswirkt und durchaus 50% erreichen kann [31, 33]. Da bei substitutiver DHEA-Gabe der adrenale und nicht gonadale Anteil eines Testosterondefizits korrigiert wird, ist oft noch eine zusätzliche Testosteronsubstitution indiziert. Zur Beurteilung, ob diese erforderlich ist, haben sich klinisch Symptome einer hormonassoziierten, weiterhin verminderten Sexualität als besonders treffsicher erwiesen [34,49].

Präkursor Androstendion: Der direkte Präkursor Androstendion (Männer 100–300 mg täglich oral, Frauen 25 mg oral) wird durch die hepatische Passage stark metabolisiert, wobei neben einem geringen Testosteronanstieg vor allem DHT und Östron stark ansteigen, was beides wenig erwünscht ist [7, 19, 21, 22, 23, 35]. Diese Medikation, für die es keine zugelassenen Präparate gibt, hatte vor einigen Jahren noch eine gewisse praktische Bedeutung, als keine transdermalen Darreichungen für Testosteron zur Verfügung standen. Heute wird sie noch unter Dopingmitteln aufgeführt [7].

Testosteron oral und bukkal: Solche Testosteronpräparate sind in Deutschland für Männer verfügbar und zugelassen (z.B. Andriol-Testocaps®, Striant®), es sind aber Besonderheiten zu beachten. Orales Testosteron-Undecanoat soll 2–3-mal täglich mit den Mahlzeiten eingenommen werden, dennoch ist eine enterolymphatische Resorption in vielen Fällen nicht ausreichend gegeben, was durch galenische Veränderungen verbessert werden soll [51]. Dagegen führt die bukkale Darreichung häufig zu unerwünscht hohen Anstiegen von DHT und Östrogen im Blut, was individuell geprüft werden sollte [12, 20, 32, 34, 48]. Ferner sind ungünstige Lipidverschiebungen durch die hepatische Erstpassege möglich.

Testosteron transdermal: Eine Darreichung als Gel, Creme oder auch als Skrotalpflaster (Testoderm®) ist bei jüngeren und älteren Männern wissenschaftlich intensiv untersucht worden. Testosteron wird dosisabhängig gut resorbiert, wobei wegen der kutan angereicherten Enzyme 5 α -Reduktase und Aromatase eine bedeutende Metabolisierung zu DHT und Östradiol erfolgt

[5, 12, 28, 32, 45]. Daher sollten neben Testosteron stets auch DHT und Östradiol mit kontrolliert werden [34]. Für Männer sind mehrere Medikamente in Deutschland als Testosteron-Gel zugelassen (z. B. als Gel-Beutel Androtop®, Testogel®, Testotop Gel®, als Gel-Tube Testim-Gel®, als Gel-Dosierer Tostran 2% Gel). Sie enthalten meist zwischen 25 und 125 mg Testosteron als Tagesbeutel oder Tagestube. Da unter transdermaler Testosterongabe besonders deutlich mit DHT-Anstiegen zu rechnen ist, sind diese Anstiege meist der limitierende Faktor bei der Dosierung von transdermalestem Testosteron.

Testosteron intramuskulär: Monatsinjektion obsolet: Die früher meist übliche intramuskuläre Monatsinjektion von Testosterondepot (z. B. 250 mg Testosteron-Enanthat) ist problematisch und gilt heute als überholt [50]. Durch einen raschen, fast stets überphysiologischen Anstieg von Testosteron kommt es zwar klinisch zu einer merklichen Aktivierung zahlreicher Zielpunkte, gleichzeitig aber auch zu starker Metabolisierung in DHT und v. a. Östradiol. Letzteres kann zu Nebenwirkungen wie Gynäkomastie und Libidoabfall führen. Außerdem wird die endogene LH-, FSH- und Testosteronproduktion mehr oder weniger stark supprimiert, mit der Folge, dass der Patient nach Abklingen der 1–2-wöchigen Wirkung des Testosterondepots sogar in eine stärkere Defizitlage seines Testosterons und damit verbundene psychische Probleme geraten kann als zuvor.

Quartalsinjektion: Seit über 10 Jahren steht ein länger wirkendes Depotpräparat zur Verfügung (1000 mg Testosteron-Undecanoat, Nebido®), das etwa alle 3 Monate verabreicht wird (Zweitdosis zur Aufsättigung schon nach 6 Wochen) und ggf. auch individuell dosiert werden kann (z. B. nur Dreivierteldosis). Hierdurch können die Testosteronspiegel für mehrere Wochen im physiologischen Bereich gehalten werden, auch DHT und Östrogene steigen parallel dazu leicht an und bleiben üblicherweise innerhalb des „Normalbereichs“ [3, 40, 44, 46, 50]. Weitere Details und Erfahrungen zur Substitution mit Testosterondepot sind in verschiedenen Reviews, Konsensus-Empfehlungen, „Guidelines“ bzw. „Recommendations“ andrologischer Arbeitskreise aus dem In-

und Ausland zusammengetragen [6, 29, 38, 42, 47, 52], ebenso hier im Kapitel 14.

Schrittweises Vorgehen zur Substitution einer Testosterondefizienz

Für die Praxis ist als erster Schritt der DHEA-Ausgleich einer Adrenopause ratsam, was auch niedrige Testosteronspiegel verbessert.

Reicht das nicht aus, kann mit einer transdermalen Darreichung des Testosterons ergänzt werden, die individuell durch Quartalsinjektionen abgelöst werden kann.

4.3.2 Zielbereiche zur Substitution

Die **Höhe einer substitutiven Testosterondosis** ist abhängig vom DHEA-S-Spiegel sowie vom basalen Testosteron- und Östrogenstatus, sie wird dann noch durch individuelle Gegebenheiten wie Resorption und Metabolisierung, den persönlichen Rezeptorstatus und mehr beeinflusst. Auch das Ausmaß des nachfolgenden DHT- und Östradiolanstiegs stellt einen wichtigen und oft limitierenden Faktor für die Dosierung dar, besonders bei transdermaler Darreichung. Unabhängig von Laborwerten sind klinische Symptome vor sowie unter Substitution zu dokumentieren. Befunde wie „leicht unreine Haut“ oder der noch nicht verbesserte Libidostatus sind sensible und frühe Hinweiszeichen für eine mögliche Über- oder Unterdosierung.

Als **Zielbereich** für Gesamttestosteron können Blutspiegel von 4,5–8,0 ng/ml, für freies Testosteron 14–20 pg/ml und für DHT 400–1000 pg/ml in Abhängigkeit von der Bestimmungsmethode als Richtschnur dienen [34].

Post-dose Level: Hierbei ist der **Zeitpunkt der Blutentnahme** zu beachten. Ein „Steady state“ ist meist erst einige Wochen nach Beginn der Anwendung erreicht. Soll dann die Tagesdosis (z. B. bei transdermaler Darreichung) überprüft werden, ist die Blutprobe sinnvollerweise einige Stunden nach (!) der morgendlichen Anwendung zu entnehmen, da erst dann die volle Resorption und Metabolisierung erfolgt ist („post-dose lev-

el“). Man beachte, dass in vielen wissenschaftlichen Studien die Blutprobe morgens vor (!) der Tagesanwendung entnommen wird („pre-dose level“) [45] und somit die tatsächlich erreichten (maximalen) Konzentrationen im Blut gar nicht festgestellt werden können, was offensichtlich nur wenige verwundert.

Wird mit einer **transdermalen** Tagesanwendung begonnen, ist mit einem „Steady state“ bzw. Plateau des Resorptions- und Stoffwechselverhaltens nach 4–6 Wochen zu rechnen [45]. Die Blutprobe kann dann innerhalb von 2–20 Stunden nach dem Auftragen entnommen werden, um die maximal erreichte Höhe der Hormonspiegel und damit diesbezüglich die Dosis zu überprüfen. Da bei Kombination mit DHEA ein Intervall von 3–5 Stunden zwischen Einnahme und Blutprobe eingehalten werden soll, passt dies auch zur Kontrolle der Testosterongabe. Steigt DHT und/oder Östradiol deutlich über physiologische Obergrenzen hinaus an, sollte die Testosterondosis reduziert werden, auch wenn dann nur suboptimale Testosteronwerte erreicht werden.

Bei **intramuskulärer** Applikation wird das Maximum im Blut bzw. der Plateauwert beim Testosteron etwa 1 Woche nach der Injektion erreicht, danach fallen die Androgenspiegel und die Spiegel der Metabolite kontinuierlich wieder ab [46]. Der nachfolgende Tiefpunkt kann vor der nächsten Injektion gemessen werden, z.B. 10–14 Wochen nach der vorherigen Anwendung.

Zielbereiche bei einer Testosteronsubstitution

sind die mittleren Referenzbereiche im Blut gesunder junger Männer.

Sie betragen für das gesamte Testosteron 4,5–8,0 ng/ml,

für freies Testosteron 16–22 pg/ml und

für DHT 400–1000 pg/ml,

jeweils bestimmt beim Erreichen des Plateaus nach erfolgter Darreichung („post-dose level“) und modifiziert durch die Labormethode.

4.3.3 Tipps für die Praxis

Klinische Hinweise auf Defizienzen von androgenen bzw. anabolen Hormonen werden durch eine Blutprobe von Testosteron, DHT und IGF-1 (Insulin-like Growth Factor-1, siehe Kapitel 5) objektiviert und klassifiziert. Die Indikationsstellung für androgene Hormongaben berücksichtigt dann relative und absolute Kontraindikationen, urologische Aspekte speziell der Prostata sowie das Ergebnis der Erörterungen mit dem Patienten.

Stufentherapie: Ist eine Androgensubstitution möglich, sollte man stufenweise vorgehen. Zunächst wären Störfaktoren, die zu niedrigen Androgenspiegeln führen, zu reduzieren oder zu beseitigen. Dazu gehören Belastungen aus der Lebensführung, Medikamente, Komorbiditäten und mehr. Hormonell kann dann als Erstes eine belegte Adrenopause durch DHEA ausgeglichen und kontrolliert werden. Bleiben androgenassoziierte Restbeschwerden übrig, z.B. eine verminderte Libido bei weiterhin niedrigem Testosteronspiegel oder eine viszerale Adipositas, wäre eine zusätzliche Testosterongabe indiziert.

Transdermale Darreichung: Eine Testosteronsubstitution kann zunächst mit transdermaler Applikation begonnen werden. Dies hat den Vorteil einer praktikablen und individuellen Dosierbarkeit. Auch kann im Fall auftretender Komplikationen, z.B. eines deutlichen PSA-Anstiegs, der Testosteronspiegel durch Unterbrechung der Medikation sofort wieder abgesenkt werden. Nachteilig ist das ungünstigere Hormonprofil durch meist stark ansteigende DHT- und ggf. auch Östrogenspiegel. Dies sind limitierende Faktoren, durch die ein Testosteronanstieg oft nur suboptimal eingestellt werden kann. In diesem Fall ist ein Wechsel auf intramuskuläre Anwendung zu erwägen.

Depotpräparat: Nach einigen Monaten kann entschieden werden, ob die transdermale Vorgehensweise passend ist oder ob auf die intramuskuläre Darreichung eines Depotpräparats gewechselt werden sollte. Ärztlicherseits liegen Wechselgründe häufig bei einem ungünstigen Hormonprofil vor (zu starke Metabolisierung, zu wenig Testosteron), seitens des Patienten stehen eher Gründe der Compliance und Convenience

im Vordergrund (z. B. 4-malige jährliche Injektion statt tägliche Gel-Anwendung).

Paradoxe Testosteronabfall: Trotz korrekter Gel-Darreichung kann der Testosteronspiegel bei der Blutkontrolle „paradoxe Weise“ unter den Ausgangswert abgefallen oder nur viel geringer als erwartet angestiegen sein. Die Erklärung ist meist durch einen hohen DHT- und ggf. auch hohen Östrogenspiegel zu finden, wodurch LH in den hypogonadotropen Bereich supprimiert wird. Dadurch kann eine noch vorhandene endogene Testosteronsekretion mehr abfallen als Testosteron durch die exogene Zufuhr ansteigt. Wird nun „reflexartig“ die Testosterondosis gesteigert, erhöht sich DHT (und ggf. Östradiol) noch weiter auf oft exzessive Blutspiegel, was gesundheitlich nachteilig ist. Zur Abhilfe gibt es mehrere Alternativen: So kann man einen suboptimalen Testosteron- und noch vertretbar hohen DHT-Spiegel akzeptieren, man kann die Testosterondosis weiter reduzieren, mit der Folge weiterhin niedriger Testosteron-, aber vertretbar hoher DHT-Spiegel oder es wird auf eine parenterale Darreichung gewechselt.

4.4 Zusammenfassung

Synopsis zur Testosteronsubstitution beim älteren Mann

Klinische Hinweise auf Androgenmangel durch Labor objektivieren und differenzieren (Testosteron, DHT, DHEA-S, IGF-1).

Mögliche Störeinflüsse aus der Lebensführung beseitigen und laborbezogene Risikomarker prüfen (z. B. PSA, Hämoglobin [Hb]/Hämatokrit, Lipide, HbA_{1c}, Östrogene).

Der Ausgleich einer Adrenopause durch DHEA führt bereits zur Anhebung der Testosteronspiegel.

Residualen Testosteronmangel durch transdermales oder (später) intramuskuläres Testosteron ausgleichen.

Dosiskontrolle durch Testosteron, DHT, Östrogene und DHEA-S sowie Kontrolle des Risikomarkers PSA und der Prostata seitens des Urologen erforderlich.

Als Zielbereich dienen mittlere Referenzbereiche junger gesunder Männer, die aber bei starker Metabolisierung zu DHT oder Östrogen nur suboptimal angestrebt werden können.

Bei der **Gonadopause** handelt es sich aus endokrinologischer Sicht um eine langsam fortschreitende, androgene und östrogene Insuffizienz der testikulären Hormonsekretion beim älter werdenden Mann. Sie ist **hypergonadotrop** und erst im **höheren Alter** gehäuft anzutreffen (primärer Hypogonadismus, Late-Onset-Hypogonadismus).

In Einzelfällen können auch **klassische endokrinologische Erkrankungen** zu Defizienzen beim Testosteron in jedem Lebensalter führen.

Belastungsbedingte Testosterondefizienz: Ein Testosteronabfall wird aber häufig schon in **mittleren Altersgruppen** beobachtet, was spezielle Gründe haben sollte. Hierzu zählt v. a. eine verminderte hypothalamisch-hypophysäre Stimulation, beispielsweise als Reaktion auf Überlastungen wie chronischen Stress, wobei die LH-Spiegel entsprechend niedrig sind (**niedrig eu- bis hypogonadotrop**, sekundärer Hypogonadismus).

Multiple endokrine Dysfunktionen: Androgene Altersdefizienzen speisen sich aus den Folgen einer Adrenopause mit Abfall von DHEA-S und Testosteron sowie einer Gonadopause mit Abfall von Androstendion, Testosteron und DHT. Der Abfall androgener Präkursoren führt oft auch zu Defizienzen bei den Östrogenen.

Die **Diagnose einer Testosterondefizienz** wird aus der klinischen Symptomatik (generelles Leitsymptom „mentaler und somatischer Vitalitätsmangel“, Minderung der Libido) sowie der laborbezogenen Objektivierung (Testosteron, DHT, Östrogene) gestellt.

Differenzialdiagnostisch kann der adrenale Einfluss durch DHEA-S und Cortisol abgeschätzt werden, eine hypophysäre Ursache durch LH und FSH. Die wirksamen bzw. „freien“ Androgenspiegel werden zusätzlich aus extraglandulärer Quelle beeinflusst, z. B. durch eine Adipositas und Veränderungen beim SHBG.

Indikation zur Substitution: Niedrige Testosteronspiegel sind unter gesundheitlichen Aspekten nicht als vorteilhaft anzusehen, wie Wissenschaft und Klinik nahelegen. Wird daher eine Substitution gewünscht, sind Indikationen (z.B. hormonell assoziierte Sexualdefizienzen, verminderte Knochendichte und Magermasse, metabolisches Syndrom) und Kontraindikationen wie Malignomverdacht, Polyglobulie oder starke obstruktive Prostatahyperplasie zu beachten. Ferner ist eine Aufklärung darüber ratsam, dass es sich bei der Substitution noch nicht um eine etablierte Vorgehensweise handelt. Außerdem sollten vorab die Östrogenspiegel kontrolliert und bewertet werden.

Darreichung und Dosierung: Testosteron wird anfangs bevorzugt **transdermal** morgens (Gel, Creme) und individuell dosiert eingesetzt, zahlreiche Präparate sind zugelassen. Anfangs reichen meist 25–50 mg Testosteron täglich. Bei **intramuskulärer** Injektion hat sich das etwa 12 Wochen lang wirkende Testosteron-Undecanoat bewährt, mit dem auch individuell dosiert werden kann (z. B. 750 mg als Dreivierteldosis).

Als **Zielbereich** einer Substitution kann ein Blutspiegel von 4,5–8,0 ng/ml Gesamttestosteron, 14–20 pg/ml freies Testosteron und 400–1000 pg/ml DHT (jeweils laborabhängig) dienen. Bei täglicher transdermaler Darreichung wird ein gewisses Gleichgewicht der Wirkspiegel nach 4–6 Wochen erreicht, eine Blutprobe wird dann am besten 2–20 Stunden nach der Tagesapplikation entnommen („post-dose level“). Bei Injektionen wird ein Plateau nach etwa 7 Tagen erreicht, der Tiefpunkt vor der nächsten Injektion, z.B. nach 10–14 Wochen.

Kontrollen erfolgen möglichst klinisch inklusive urologisch und laborbezogen. Letztere schließen die Bestimmung von Testosteron und DHT (unverzichtbar bei transdermaler Darreichung), gelegentlich auch von LH, DHEA-S, Östron und Östradiol sowie PSA und Hämoglobin/Hämatokrit ein. Die erste Kontrolle hat sich nach einer Anwendung von 4–6 Wochen bewährt.

Regelmäßige, qualifizierte **Fortbildungen** zur Hormonsubstitution unter Berücksichtigung der neueren wissenschaftlichen Literatur zum Thema sind ratsam.

Literatur

- 1 Abadilla KA, Dobs AS. Topical testosterone supplementation for the treatment of male hypogonadism. *Drugs* 2012; 72: 1591–1603
- 2 Aversa A, Bruzziches R, Francomano D et al. Effects of long-acting testosterone undecanoate on bone mineral density in middle-aged men with late-onset hypogonadism and metabolic syndrome: results from a 36 months controlled study. *Aging Male* 2012; 15: 96–102
- 3 Behre HM, Abshagen K, Oettel M et al. Intramuscular injection of testosterone undecanoate for the treatment of male hypogonadism: phase I studies. *Eur J Endocrinol* 1999; 140: 414–419
- 4 Behre HM, Tammela TL, Arver S et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of testosterone gel on body composition and health-related quality-of-life in men with hypogonadal to low-normal levels of serum testosterone and symptoms of androgen deficiency over 6 months with 12 months open-label follow-up. *Aging Male* 2012; 15: 189–207
- 5 Behre HM, von Eckardstein S, Kliesch S, Nieschlag E. Long-term substitution therapy of hypogonadal men with transscrotal testosterone over 7–10 years. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 50: 629–635
- 6 Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ et al. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 2536–2559
- 7 Brown GA, Vukovich M, King DS. Testosterone prohormone supplements. *Med Sci Sports Exerc* 2006; 38: 1451–1461
- 8 Cappola AR, Xue QL, Fried LP. Multiple hormonal deficiencies in anabolic hormones are found in frail older women: the Women's Health and Aging studies. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009; 2: 243–248
- 9 Chueh KS, Huang SP, Lee YC et al. The Comparison of the Aging Male Symptoms (AMS) Scale and Androgen Deficiency in the Aging Male (ADAM) Questionnaire to Detect Androgen Deficiency in Middle-Aged Men. *J Androl* 2012; 33: 817–823
- 10 Corona G, Rastrelli G, Morelli A et al. Hypogonadism and metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest* 2011; 34: 557–567
- 11 Cunningham GR, Toma SM. Clinical review: Why is androgen replacement in males controversial? *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 38–52
- 12 Dobs AS, Matsumoto AM, Wang C, Kipnes MS. Short-term pharmacokinetic comparison of a novel testosterone buccal system and a testosterone gel in testosterone deficient men. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 729–738

- 13 Feneley MR, Carruthers M. Is Testosterone Treatment Good for the Prostate? Study of Safety during Long-Term Treatment. *J Sex Med* 2012; 9: 2138–2149
- 14 Giannoulis MG, Martin FC, Nair KS et al. Hormone replacement therapy and physical function in healthy older men. Time to talk hormones? *Endocr Rev* 2012; 33: 314–377
- 15 Goldspink G. Age-related loss of muscle mass and strength. *J Aging Res* 2012; 2012: 158279
- 16 Kapoor D, Goodwin E, Channer KS, Jones TH. Testosterone replacement therapy improves insulin resistance, glycaemic control, visceral adiposity and hypercholesterolaemia in hypogonadal men with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 899–906
- 17 Kaufman JM, Vermeulen A. The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2005; 26: 833–876
- 18 Khera M, Bhattacharya RK, Blick G et al. The effect of testosterone supplementation on depression symptoms in hypogonadal men from the Testim Registry in the US (TRIUS). *Aging Male* 2012; 15: 14–21
- 19 King DS, Sharp RL, Vukovich MD et al. Effect of oral androstenedione on serum testosterone and adaptations to resistance training in young men: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 281: 2020–2028
- 20 Korbonits M, Slawik M, Cullen D et al. A comparison of a novel testosterone bioadhesive buccal system, striant, with a testosterone adhesive patch in hypogonadal males. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2039–2043
- 21 Leder BZ, Catlin DH, Longcope C et al. Metabolism of orally administered androstenedione in young men. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3654–3658
- 22 Leder BZ, Leblanc KM, Longcope C et al. Effects of oral Androstendione administration on serum Testosterone and Estradiol levels in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 5449–5454
- 23 Leder BZ, Longcope C, Catlin DH et al. Oral androstenedione administration and serum testosterone concentrations in young men. *JAMA* 2000; 283: 779–782
- 24 Leifke E, Gorenou V, Wichers C et al. Age-related changes of serum sex hormones, insulin-like growth factor-1 and sex-hormone binding globulin levels in men: cross-sectional data from a healthy male cohort. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 53: 689–695
- 25 Maggio M, Cattabiani C, Lauretani F et al. The concept of multiple hormonal dysregulation. *Acta Biomed* 2010; 81(Suppl 1): 19–29
- 26 Maggio M, Lauretani F, Ceda GP. Sex hormones and sarcopenia in older persons. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2013; 16: 3–13
- 27 Maggio M, Lauretani F, Ceda GP et al. Relationship between low levels of anabolic hormones and 6-year mortality in older men: the aging in the Chianti Area (InCHIANTI) study. *Arch Intern Med* 2007; 167: 2249–2254
- 28 McNicholas T, Ong T. Review of Testim gel. *Expert Opin Pharmacother* 2006; 7: 477–484
- 29 Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM et al. Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, and EAU recommendations. *J Androl* 2006; 27: 135–137
- 30 Nigro N, Christ-Crain M. Testosterone treatment in the aging male: myth or reality? *Swiss Med Wkly* 2012; 142: w13539
- 31 Römmler A. 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: 103–138
- 32 Römmler A. Andropause: Differenzierte Diagnostik und Substitution mit DHEA, Testosteron und Estrogenen. In: Wolf A, Römmler A, Moltz L, Klentze M, Hrsg. *Anti-Aging Medizin 2003*. Berlin: Congress Compact Verlag; 2004: 195–219
- 33 Römmler A. Die Adrenopause: Individuelle Substitution mit DHEA (Dehydroepiandrosteron). In: *Lifestyle & Anti-Aging Medizin*. Rabe T, Strowitzki T, Hrsg. Baden-Baden: Rendezvous Verlag; 2002: 127–146
- 34 Römmler A. Die Andropause oder der alternde Mann: Gibt es eine Primärprävention? In: Casser HR, Forst R, Hrsg. *Mobilität im Alter*. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag; 2006: 143–152
- 35 Römmler A, Hoegg U. Changes in blood hormone levels in middle aged men after administration of oral androstenedione. *The Aging Male* 2000; 3(Suppl 1): 27
- 36 Römmler A, Hoegg U. DHEA substitution in elderly men with adrenopause – a call for individualized dose regimens. *The Aging Male* 2000; 3(Suppl 1): 70
- 37 Roy TA, Blackman MR, Harman SM et al. Interrelationships of serum testosterone and free testosterone index with FFM and strength in aging men. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 283: E284–E294
- 38 Saad F, Aversa A, Isidori AM, Gooren LJ. Testosterone as potential effective therapy in treatment of obesity in men with testosterone deficiency: a review. *Curr Diabetes Rev* 2012; 8: 131–143
- 39 Saad F, Aversa A, Isidori AM et al. Onset of effects of testosterone treatment and time span until maximum effects are achieved. *Eur J Endocrinol* 2011; 165: 675–685
- 40 Saad F, Kamischke A, Yassin A et al. More than eight years' hands-on experience with the novel long-acting parenteral testosterone undecanoate. *Asian J Androl* 2007; 9: 291–297
- 41 Srinivas-Shankar U, Roberts SA, Connolly MJ et al. Effects of testosterone on muscle strength, physical function, body composition, and quality of life in intermediate-frail and frail elderly men: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 639–650

- 42 Surampudi PN, Wang C, Swerdloff R. Hypogonadism in the aging male diagnosis, potential benefits, and risks of testosterone replacement therapy. *Int J Endocrinol Metab* 2012; 2012: 625434
- 43 Swerdloff R, Wang C. Testosterone treatment of older men – why are controversies created? *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 62–65
- 44 Tong SF, Ng CJ, Lee BC et al. Effect of long-acting testosterone undecanoate treatment on quality of life in men with testosterone deficiency syndrome: a double blind randomized controlled trial. *Asian J Androl* 2012; 14: 604–611
- 45 Wang C, Cunningham G, Dobs A et al. Long-term testosterone gel (AndroGel) treatment maintains beneficial effects on sexual function and mood, lean and fat mass, and bone mineral density in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2085–2098
- 46 Wang C, Harnett M, Dobs AS, Swerdloff RS. Pharmacokinetics and safety of long-acting testosterone undecanoate injections in hypogonadal men: an 84-week phase III clinical trial. *J Androl* 2010; 31: 457–465
- 47 Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R et al. International Society of Andrology; International Society for the Study of Aging Male; European Association of Urology; European Academy of Andrology; American Society of Andrology. Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA, and ASA recommendations. *Eur Urol* 2009; 55: 121–130
- 48 Wang C, Swerdloff R, Kipnes M et al. New testosterone buccal system (Striant) delivers physiological testosterone levels: pharmacokinetics study in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3821–3829
- 49 Wu FC, Tajar A, Beynon JM et al.; EMAS Group. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *N Engl J Med* 2010; 363: 123–135
- 50 Yassin AA, Haffejee M. Testosterone depot injection in male hypogonadism: a critical appraisal. *Clin Interv Aging* 2007; 2: 577–590
- 51 Yin AY, Htun M, Swerdloff RS et al. Reexamination of pharmacokinetics of oral testosterone undecanoate in hypogonadal men with a new self-emulsifying formulation. *J Androl* 2012; 33: 190–201
- 52 Zirkin BR, Tenover JL. Aging and declining testosterone: past, present, and hopes for the future. *J Androl* 2012; 33: 1111–1118

5 Wachstumshormon und Somatopause

Alexander Römmler, Josefine Römmler-Zehrer

5.1 Einführung

5.1.1 Wirkungsdualität des Wachstumshormons

Das von der Hypophyse sezernierte Wachstumshormon bzw. Growth Hormone (GH; auch: Somatotropes Hormon = STH, Somatotropin) aus 191 Aminosäuren moduliert im Organismus im Wesentlichen 2 Komplexe, nämlich insulinähnliche Wachstumsimpulse sowie antiinsulinähnliche Effekte auf den Zucker- und Fettstoffwechsel [7,66,152].

Anabole Partialeffekte: Zum einen hat GH wachstumsfördernde Effekte, die einen Großteil der Organsysteme inklusive Leber, Herz, Muskulatur, Niere, Knochen und Knorpel betreffen und dort die Proteinsynthese und Zellproliferation anregen. Bei Kindern und Jugendlichen stehen dabei die Längen- und Größenzunahme von Körper und Organen im Vordergrund, bei Erwachsenen der Gewebeturnover, d.h. die ständige Erneuerung der Gewebe und Organe. GH vermittelt einen kleinen Teil dieser Wirkungen direkt und den größeren Teil indirekt durch Einschalten parakriner Somatomedine, die in praktisch jedem Gewebe gebildet werden [110]. Zu diesen lokal produzierten Wachstumsfaktoren gehört v.a. die Familie der Insulin-like Growth Factors (IGF), deren Hauptvertreter mit überwiegend anaboler Wirkung das IGF-1 ist. Der Name veranschaulicht, dass diese proteinogenen Partialwirkungen denen des Insulins ähnlich sind. Speziell in der Leber werden unter dem Einfluss von GH größere Mengen von IGF-1 gebildet, die dann über die Blutbahn systemische Auswirkungen haben.

Glukoneogenetische Partialeffekte: Zum anderen hat GH metabolische Effekte, die vorwiegend in den Energiestoffwechsel und hierbei in die Gly-

kolyse und Lipolyse eingreifen. Diesbezüglich ist GH ein Antiinsulin, denn es mobilisiert und verstoffwechselt Glykogen und Fett (aus dem Fettgewebe) und trägt dadurch zum Anstieg der Blutzuckerspiegel bei. Eine Unterzuckerung ist ein starkes Stimulans zur Ausschüttung von GH, hohe Glukosespiegel im Blut senken dagegen die GH-Sekretion ab.

Wachstumshormon und Wirkungsdualität

Zum einen stimuliert es **anabole und wachstumsfördernde Effekte**, die in mancher Beziehung denen des Insulins ähnlich sind (Insulinlike Growth Factor = IGF).

Zum anderen moduliert es **glukoneogenetische Prozesse**, aktiviert v.a. Glykolyse und Lipolyse, was auch zum Anstieg des Blutzuckers führt (Anti-Insulin-Effekte).

5.1.2 Regulation der GH-Sekretion, zirkadianes Spiking, Altersverlauf

Hypothalamische GH-Releasing-Hormone und Peptide stimulieren im Hypophysen-Vorderlappen die Synthese und Sekretion von GH. Durch hypothalamische Inhibitorfaktoren (Somatostatin, GH-Releasing-Inhibitor Hormon) kann sie reduziert werden. Vergleichbare Releasing- und Inhibitorsysteme sind vom Prolaktin bekannt. Die zentrale Basisregulation wird durch diverse kleinere Regelkreise überlagert, zu denen hormonelle und metabolische Einflüsse sowie die zirkadiane Rhythmik gehören.

So können Somatomedine (IGF-1 und andere) auf die GH-Sekretion rückkoppeln, ebenso GH selbst in einer kurzen Schleife als parakrines Hor-

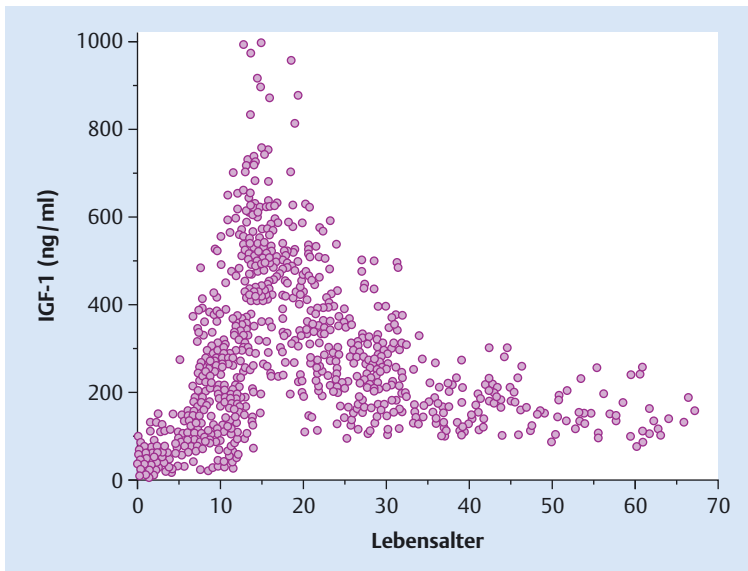


Abb. 5.1 IGF-1-Blutspiegel und Lebensalter, repräsentativ für GH-Spiegel (modifiziert nach DSL-Datenblatt 1996 und [56]). GH = Wachstumshormon, IGF-1 = Insulin-like Growth Factor-1.

mon. Auch andere Hormone wie Cortisol und Sexualsteroiden modulieren die GH-Achse, ebenso Noradrenalin und Dopamin, insbesondere im Zusammenhang mit psychischen oder physischen Belastungen bzw. stärkeren körperlichen Aktivitäten und Stress. Einige Peptide wie Ghrelin aus hypothalamischen und gastrointestinalen Bereichen können die GH-Sekretion stimulieren oder bremsen, so in Abhängigkeit vom Hungergefühl, von der Magenfüllung bzw. Sättigung. Ebenso stimuliert bzw. inhibiert eine Hypo- bzw. Hyperglykämie die GH-Sekretion. Schließlich wird die GH-Sekretion durch eine starke zirkadiane Rhythmik überlagert, wie sie auch vom TSH, Prolaktin und Melatonin bekannt ist. Hierdurch werden nachts bzw. im Schlaf wesentlich größere Mengen als tagsüber sezerniert. Dazu wird GH in etwa 10–20 Pulsen (Spiking) über 24 Stunden verteilt ausgeschüttet, wobei deren Amplituden jeweils im Hungerzustand etwas höher sind, z.B. nachts und am Tag, wenn die Glukosespiegel postprandial wieder abgefallen sind.

Angesichts der **pulsatilen und zirkadianen Ausschüttung von GH** sind einzelne Blutproben nicht aussagekräftig. Experimentell lassen sich aber durch Dauerblutentnahmen, gepoolte Urinproben sowie aus Anstiegen im Blut unter Stimula-

tion jeweils repräsentative Tageswerte der GH-Sekretionsrate bestimmen [23, 37, 38, 56, 60, 69, 89, 116, 143, 156]. Hierdurch ist ein altersabhängiges Sekretionsprofil beim GH gut belegt. Die basale und stimulierbare Sekretion erreicht mit 10–15 Lebensjahren ihr Maximum, lässt dann mit zunehmendem Alter im Mittel um etwa 14% pro Dekade nach, ebenso die Höhe der Amplituden im zirkadianen Spiking.

Die **Blutspiegel von IGF-1** verändern sich weitgehend gleichsinnig zum GH-Lebenszyklus und werden daher in der täglichen Arbeit als repräsentative Parameter der GH-/IGF-1-Achse verwendet. Die IGF-1-Spiegel sowie die Spiegel des IGF-Bindungsproteins-3 (IGFBP-3) sind zwar im Labor einfach zu bestimmen, ihre Werte variieren aber etwas in Abhängigkeit von der Methode bzw. Eichung. Ein typisches Beispiel für Veränderungen im Lebensverlauf ist in Abb. 5.1 dargestellt. Die rückläufigen Sekretionsraten von GH und IGF-1 im Alter werden als **Somatopause** bezeichnet. Sie sind mit typischen klinischen Veränderungen assoziiert, wie sie teilweise auch beim Rückgang anderer Hormone mit anabolen oder androgenen Partialwirkungen anzutreffen sind (Kapitel 1, Tab. 1.1).

5.1.3 Bindungsproteine, IGFBP-3 als potenzieller Tumorschutz

IGF-Familie: Zu den parakrinen Somatomedinen, die zu einem großen Teil die Wirkungen des GH vermitteln, werden neben IGF-1 und IGF-2 auch spezielle Bindungsproteine gezählt, vor allem IGFBP-1 bis IGFBP-6 [40,50]. Die Somatomedine IGF-1 und IGF-2 wirken über Rezeptoren auf Zellen und begünstigen – ähnlich wie Insulin – deren Proliferation, Differenzierung sowie Überleben und modulieren zusätzlich metabolische Prozesse. Dagegen tragen die Bindungsproteine IGFBP-1 bis -6 zur Verweildauer der IGFs in der Blutzirkulation bei und modulieren damit manche IGF-Aktionen, haben aber selbst auch noch IGF-unabhängige Funktionen [12,148].

Karzinogenese: So vermittelt beispielsweise IGFBP-3 metabolische Effekte, soll aber auch protektiv in die Karzinogenese eingreifen. Hierbei induziert es in Krebszellen die Apoptose und arretiert den Zellzyklus, ferner soll es das Tumorsuppressor-Gen p53 aktivieren und die Angiogenese in Tumorzellen supprimieren, wodurch Antikarzinomeffekte bewirkt werden [65,91,153]. Eine pharmakologische Modulation solcher Mechanismen könnte sogar therapeutisch nutzbar gemacht werden [128,153].

Beim Abwägen eines möglichen Tumorrisikos durch IGF-1 gegenüber einem Karzinomschutz durch IGFBP-3 ist besonders die IGF-1/IGFBP-3-Ratio von größerem Interesse. Zum einen ist sie ein Indikator für freie IGF-1-Spiegel im Blut, wie es in der Endokrinologie auch vom Verhältnis einiger Sexualsteroidhormone zum SHBG (Sexualhormon-Bindungsprotein) bekannt ist. IGF-1 soll zu mehr als 95% an Transportproteine gebunden sein [34]. Zum anderen werden hohe IGF-1-Spiegel öfters, aber nicht immer, mit etwas höheren Risiken für Karzinome von Prostata, Brustdrüse, Kolon/Rektum und Lunge in Verbindung gebracht [13,124,133], was aber erst in Gegenwart niedriger IGFBP-3-Spiegel relevant sein soll [41,58,96].

Resümee: Im Rahmen der Somatopause mit den üblicherweise niedrigen IGF-1- und IGFBP-3-Spiegeln im Blut ist deren Kontrolle vor und während einer GH-Substitution ratsam. Nicht nur IGF-1, sondern auch das vermutlich „schützende“

IGFBP-3 sollten unter einer Substitution ansteigen, was zu überprüfen ist. Die Bedeutung der anderen Somatomedine und deren Bindungsproteine für die praktische klinische Arbeit wird sich noch durch weitere Studien klären.

5.2 Klinische Folgen niedriger Wachstumshormonspiegel

5.2.1 Ursachen von Defizienzen

Als **physiologische Defizienz** entwickelt sich die altersassoziierte Minderung der GH-/IGF-1-Sekretion bei Erwachsenen etwa ab einem Alter von 25 Jahren bis ins hohe Alter hinein kontinuierlich und graduell weiter („Somatopause“).

Auch **unphysiologische GH-Defizienzen** können aus vielen Gründen jederzeit auftreten. Dazu gehören klassische hypothalamisch-hypophysäre Erkrankungen und Insuffizienzen wie Adenome, Tumoren inklusive Kraniopharyngeom, Zustände nach Radiatio dieser Bereiche, schwere Schädel-Hirn-Traumata sowie angeborene genetisch bedingte „idiopathische“ GH-Defizienzen, z. B. beim Zwergwuchs. Auch bestimmte Pharmaka und Noxen können erhebliche Störungen der GH-Synthese und -Sekretion verursachen. Wird die Mangel-diagnose lediglich auf Blutwerte von IGF-1 gestützt, ist daran zu denken, dass auch hepatische Erkrankungen die IGF-Sekretion beeinflussen können.

5.2.2 Klinische Auswirkungen

Kinder und Jugendliche mit einer GH-Defizienz haben durch das Leitsymptom „Minderwuchs“ einen praktikablen biologischen Marker, der dann ursächlich weiter abzuklären ist. Weitere GH-assoziierte Symptome kommen dann in unterschiedlicher Ausprägung hinzu, wie sie auch bei Erwachsenen zu beobachten sind.

Bei **Erwachsenen** ist die gezielte Erstdiagnose schwieriger, hier fehlen charakteristische Hinweise, die spezifisch für eine alleinige GH-Defizienz sprechen würden. Zum einen weisen GH-Defizite

unabhängig von der Ursache weitgehend ähnliche klinische Folgen auf. Sie betreffen praktisch alle Organsysteme inklusive Neurogenese und psychische Auffälligkeiten, münden in vielfältige metabolische Dysfunktionen und führen zu einer verminderten Lebensqualität und Lebenserwartung bzw. zu einer erhöhten Mortalität [1,15, 66,98, 127, 136, 138, 154]. Zum anderen sind solche klinischen Endpunkte aber unspezifisch, indem sie auch bei anderen Erkrankungen beobachtet werden können.

Typische Leitsymptome, die auf eine Mitbeteiligung der GH-/IGF-1-Achse und speziell im Alter auf eine Somatopause hinweisen, sind in Tab. 5.1 zusammengefasst [4,66,83, 123, 144, 154]. Dazu zählen v.a. abdominale Adipositas, verminderte Mager- bzw. Muskelmasse (Sarkopenie), geringe Knochendichte mit erhöhter Frakturrate, vorzeitige Arteriosklerose, eingeschränkte respiratorische Kapazität sowie Schwäche des Bindegewebes. Auch über höhere Malignomraten bei Patienten mit GH-Defizienz wird berichtet [47, 137, 139]. Schließlich werden oft Müdigkeit, Schlaf- und Stimmungsstörungen, kognitive und affektive Dysfunktionen sowie Dyslipidämie, Insulinresistenz bis Diabetes mellitus, Hypertonie, Anämie und kardiovaskuläre Erkrankungen genannt.

Komorbiditäten: Liegen zusätzlich noch andere Endokrinopathien (Komorbiditäten) vor, können weitere Symptome hinzukommen. So ist eine klassische GH-Defizienz unabhängig vom Alter oft mit einer partiellen oder totalen Hypophyseninsuffizienz mit Auswirkungen auf Gonaden, Schilddrüse und Nebennieren verbunden, andererseits kann auch ein Morbus Cushing oder eine Hyperthyreose die Symptomatik einer GH-Defizienz überlagern. Selbst bei einem lediglich alterstypischen GH-/IGF-1-Abfall (Somatopause) kommen meist noch Auswirkungen einer Adrenopause sowie Menopause und Andropause hinzu.

Resümee: Zur Abklärung einer Somatopause hat es sich in der Praxis bewährt, die typischen Symptome eines Hormonmangels von Androgenen und Wachstumshormon gemeinsam zu erfassen (Tab. 1.1 und Tab. 5.1) und hieraus die differenzialdiagnostische Laborabklärung abzuleiten, wie weiter unten dargestellt wird.

Tabelle 5.1 Klinische Hinweise auf eine fortgeschrittene Somatopause [Literatur siehe Text].

- abdominale Adipositas
- verminderte Mager-/Muskelmasse (bis Sarkopenie)
- verminderte Knochendichte, erhöhte Frakturrate
- vorzeitige Arteriosklerose
- eingeschränkte respiratorische Kapazität
- eingeschränkte Bewegungskapazität (Muskelkraft)
- Bindegewebschwäche
- Dyslipidämie
- Insulinresistenz bis Diabetes mellitus
- Hypertonie
- Müdigkeit, Schlaf- und Stimmungs labilität
- verminderte Lebenserwartung bzw. erhöhte Mortalität

5.2.3 U-Kurven-Relation zwischen GH und Morbidität

Störungen der GH-/IGF-1-Achse sind ernst zu nehmen, das gilt für beide „Extreme“. Denn sowohl eine **unphysiologisch hohe** als auch **unphysiologisch niedrige** Sekretion von Wachstumshormon ist offensichtlich gegenüber einer gesunden Vergleichspopulation mit höheren Krankheits- und Mortalitätsraten verbunden [17,28,29, 135, 152].

So ist bei Patienten mit hohen Wachstumshormonspiegeln bzw. **Akromegalie** ein erhöhtes Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko um das 1,6- bis 1,9-Fache (standardisierte Inzidenzrate) zu beobachten [9,39,111,135]. Als Todesursachen stehen kardio- und zerebrovaskuläre sowie respiratorische Erkrankungen im Vordergrund. Eine Polyposis im Darmbereich wird häufig beobachtet, erhöhte kolorektale oder andere Malignomraten sind bei einer Akromegalie in größeren Studien nicht zu belegen!

Auf der anderen Seite ist bei Patienten mit **GH-Defizienz** die Mortalität auf 10-Jahres-Sicht um das 1,8- bis 8-Fache erhöht [47, 135, 137, 138], bei weiblichen Patienten etwas mehr als bei männlichen. Hier stehen als Todesursache kardiovaskuläre Erkrankungen im Vordergrund. Solche höheren Morbiditäts- und Mortalitätsraten können z.T. durch komorbide Endokrinopathien be-

dingt sein [51], sie sind aber auch bei Patienten mit isolierter GH-Defizienz (genetisch oder hypophysär bedingt) signifikant erhöht [4, 6, 17, 144], ebenso bei gesunden Älteren mit lediglich besonders niedrigen IGF-1-Spiegeln [28, 134, 140, 143]. In kleineren Subgruppen mit weit über 65-Jährigen sind solche Assoziationen statistisch nicht mehr signifikant [71, 77, 78]. Teilweise wird über erhöhte Malignomraten (!) bei Patienten mit GH-Defizienz berichtet, ohne die Zusammenhänge hierfür bereits ausreichend zu verstehen [47, 137, 138, 139].

Resümee: Zahlreiche Daten von Erwachsenen weisen darauf hin, dass die IGF-1-Spiegel als Marker der GH-Sekretion bei beiden Geschlechtern prädiktive Aussagen zur generellen und speziell zur kardiovaskulären Mortalität erlauben. Hierbei sind die Beziehungen U-förmig, indem sowohl sehr niedrige als auch sehr hohe Blutspiegel als besondere Risikobereiche anzusehen sind [28, 29]. Das Optimum liegt demnach bei Blutspiegeln im mittleren physiologischen Wirkbereich, wie er beispielsweise bei 30–50-Jährigen im Mittel anzutreffen ist. Bei der Therapie von somatotropen Dysfunktionen sollte demnach eine Einstellung der GH-Sekretion in solche Bereiche ein sicheres **therapeutisches Fenster** erwarten lassen.

Ist Wachstumshormon gesundheitlich gefährlich?

Ja – **aber** nur, wenn es unphysiologisch zu hoch (Akromegalie) oder zu niedrig (hypophysäre GH-Insuffizienz) angetroffen wird.

Zwischen GH-/IGF-1-Spiegeln und Morbidität/Mortalität besteht eine U-förmige Risikorelation mit dem Optimum im mittleren physiologischen Wirkbereich.

5.3 Somatopause – Diagnostik in der Praxis

5.3.1 Patientenselektion

Endokrinopathien: Besteht bei Patienten der Verdacht auf eine erhebliche hypothalamisch-hypophysäre Erkrankung, z. B. auf Morbus Cushing, Akromegalie, Prolaktinom oder hypophysäre Insuffizienz, ist zur Abklärung in einem **endokrinologischen Zentrum** zu raten. Liegen lediglich Hinweise auf leichte Dysfunktionen vor (z. B. hypogonadotrope Amenorrhö, leichte Hyperprolaktinämie), können die Patienten in vielen der auch endokrinologisch ausgerichteten, meist internistischen oder gynäkologischen **Arztpraxen** betreut werden.

Somatopause: Bei einer Somatopause wird vorausgesetzt, dass es sich um „altersentsprechend gesunde“ Patienten handelt, bei denen keine Hinweise auf ernsthafte Erkrankungen oder klassische Endokrinopathien vorliegen.

5.3.2 Erstdiagnostik – anabole Hormonspiegel

Klinik: Die klinischen Befunde und Beschwerden, die auf einen gewissen **Mangel an anabolen bzw. androgenen Hormonen** und damit auch auf eine Somatopause hinweisen (Tab. 1.1, Tab. 5.1), liefern die Indikation zu einer laborbezogenen Objektivierung und Differenzierung.

Labor: Diese erfolgt durch die Blutbestimmung von DHEA-S, Testosteron und als Marker der GH-Achse von IGF-1. Ist Testosteron niedrig, kann durch LH, FSH und Östradiol weiter differenziert werden (Andropause, Postmenopause). Bei niedrigem DHEA-S ist zusätzlich Cortisol zu prüfen, um eine Adrenopause von einer klassischen Insuffizienz der Nebennierenrinden (NNR) unterscheiden zu helfen, was dann ggf. weiter abzuklären wäre. Wird ein niedriges IGF-1 festgestellt, sollten IGFBP-3 sowie zur Einschätzung hepatischer Einflüsse einige der üblichen Leberparameter (z. B. Transaminasen, SHBG) geprüft werden,

ferner sind belastende Aspekte der Lebensführung auf die IGF-1-Spiegel (Tab. 5.3) abzuklären.

Stimulationstests: In manchen Empfehlungen von Fachgesellschaften wird neben niedrigen IGF-1-Spiegeln als weiterer Beleg einer „signifikanten GH-Defizienz“ ein verminderter GH-Stimulationstest gefordert. Der Insulin-Hypoglykämie-Test prüft hierbei die GH-Stressreaktion via Hypothalamus, der Arginin-GHRH-Test (GHRH = Growth-Hormone-Releasing Hormone) die stimulierbare hypophysäre GH-Sekretion. Beide Testsysteme benötigen einen größeren Aufwand, auch sind spezielle Risiken und Kontraindikationen gerade im Alter zu beachten, weshalb die Stimulationstests vorwiegend nur in endokrinologischen Zentren durchgeführt werden. Bei der Fragestellung „Mitbeteiligung einer Somatopause“ sind sie in der Praxis normalerweise nicht erforderlich.

Interpretation: Ergeben sich niedrige IGF-1-Spiegel, ist eine Mitbeteiligung der GH-/IGF-1-Achse an der klinischen Symptomatik wahrscheinlich bzw. belegt. Natürlich gibt es auch Fehlinterpretationen, da IGF-1 vorwiegend ein hepatischer Marker ist und beispielsweise bei ausgeprägten Lebererkrankungen organisch bedingt vermindert sein kann [60, 110]. Das ist aber meist zu erkennen, z.B. durch „entgleiste Leberwerte“, ein niedriges SHBG und weitere Marker einer Insulinresistenz. Darüber hinaus können bestimmte Einflüsse aus der Lebensführung altersunabhängig zu niedrigen IGF-Spiegeln führen, wie noch genauer dargelegt wird (Tab. 5.3).

5.3.3 Referenzbereiche von IGF-1: typische Fallstricke und pragmatischer Ausweg

Weit überlappende Referenzbereiche nicht praktikabel

Kleine Stichproben: Allgemeingültige Referenzwerte zum IGF-1 und dessen Altersverteilung sind bisher nicht vorhanden. So werden im Schrifttum nur kleine Stichproben und auch nur wenige Probanden aus höheren Altersgruppen erfasst [35, 85, 86, 114, 155]. Dann sind Datenblät-

ter aus der Industrie lediglich für eine spezielle Labormethode aufgelegt (z.B. Radioimmunoassay, Immunoassay „Immulite“), mit denen nachfragebedingt vorwiegend die Werte von Jugendlichen sowie jungen Erwachsenen und kaum höhere Altersgruppen abgedeckt werden (Abb. 5.1) [56, 85, 109, 155]. Die IGF-1-Spiegel sind bei Frauen mit 25–35 Jahren im Durchschnitt geringfügig höher als bei Männern, im Alter von 55–64 Jahren ist es umgekehrt. Die marginalen Unterschiede fallen aber angesichts der generell stark streuenden „Referenzbereiche“ klinisch kaum ins Gewicht.

Altersunabhängige Störfaktoren: Aus solchen Datenblättern ist nicht ersichtlich, inwieweit Störfaktoren durch intensiven Sport, Stress, Stimmung und Schlaf, Erkrankungen, Genetik, Übergewicht oder die Einnahmen von Medikamenten inklusive Kontrazeptiva verlässlich berücksichtigt werden konnten. Solche Einflüsse modulieren nachhaltig die somatotrope Achse und die IGF-1-Spiegel **unabhängig vom Altersaspekt**. All dies trägt dazu bei, dass mit derselben Labormethode für die verschiedenen Altersstufen stark streuende und sich weit überlappende Referenzbereiche dargestellt werden, die weder praktikabel noch realistisch erscheinen. Die großen Überschneidungen zwischen 25- und 60-Jährigen (Abb. 5.1) sind weder aus physiologischer Sicht plausibel, noch stimmen sie mit den Altersunterschieden beim klinischen Bild überein. Abhilfen sind nötig.

Zweifache Standardabweichung: Zur Abhilfe bezieht man sich in Studien über GH-Defizienzen oft auf altersassoziierte Mittelwerte mit Standardabweichung (SD) und errechnet hieraus als „gesunden Referenzbereich“ die Spanne zwischen +2 und -2 SD. Durch eine solche Begrenzung wird aber nur wenig gewonnen. Denn die jeweiligen Referenzbereiche der einzelnen Jahrgänge überlappen sich immer noch sehr weit, möglicherweise wurden viele der oben diskutierten altersunabhängigen Störeinflüsse oder andere individuelle Besonderheiten durch diesen rechnerischen „Cutoff“ kaum eliminiert.

Mittlere „Erwartungsbereiche“ – ein pragmatischer Ausweg

Als Alternative hat sich eine pragmatische Vorgehensweise bewährt, die ergänzend zur Literatur auf eigenen Messdaten und Anwendungserfahrungen beruht (Abb. 5.1, Tab. 5.2):

Man beziehe sich auf **altersbezogene Mittelwerte** (mittlerer Erwartungswert), die von der benutzten Labormethode abhängig sind und als Orientierungshilfe übernommen werden, und erweitere sie um einen Toleranzbereich von $\pm 15\%$ (**mittlerer Erwartungsbereich**). Diese enge Spanne besagt dann lediglich, dass man bei gesunden Probanden bezogen auf das Alter und ohne zusätzliche Störeinflüsse die IGF-1-Spiegel in einem solchen Bereich **typischerweise erwarten würde**. Sie besagt nicht, dass die Werte aller Gesunden der jeweiligen Altersgruppe genau in einer solchen Spanne liegen müssen oder dass Abweichungen hiervon als „pathologisch“ einzustufen seien. In Tab. 5.2 ist ein Beispiel für die Labormethode „Immulite“ dargestellt.

Zur **Interpretation** der Werte stehen 2 Aussagen im Vordergrund:

- a) Liegen Patientenwerte innerhalb des altersentsprechenden Erwartungsbereichs, kann mit großer Sicherheit eine „altersentsprechende Somatopause“ angenommen werden.

Tabelle 5.2 „Mittlere Erwartungswerte“ (laborabhängig, hier Labormethode „Immulite“) und deren Toleranzschwelle $\pm 15\%$ („mittlere Erwartungsbereiche“) von IGF-1 im Altersverlauf.

Lebensalter	mittlerer IGF-1-Erwartungswert	Toleranzschwelle $\pm 15\%$ (Erwartungsbereich*)
25 Jahre	400 ng/ml	340–460 ng/ml
50 Jahre	200 ng/ml	170–230 ng/ml
60 Jahre	150 ng/ml	127–173 ng/ml
70 Jahre	100 ng/ml	85–115 ng/ml
> 70 Jahre	< 100 ng/ml	

* Orientierungswerte zur Abschätzung einer alterstypischen Somatopause, Minderungen über 15% hinaus geben Hinweise auf zusätzliche, altersunabhängige Störeinflüsse.

- b) Sind die Patientenwerte niedriger, kann das als Hinweis dienen, dass neben einer Somatopause noch **zusätzliche Störfaktoren oder Erkrankungen vorhanden sein können**.

Damit wäre für den auffälligen Patientenkreis eine Abklärung des IGF-Spiegels indiziert, um solche Einflüsse zu erkennen, was vor einer Substitution hilfreich und von großer praktischer Relevanz ist.

5.3.4 Häufige Ursachen bei mehr als alterstypischem IGF-1-Abfall

Auch bei gesunden Erwachsenen werden die im Blut gemessenen IGF-1-Spiegel zusätzlich zum Alterseffekt durch weitere Faktoren moduliert. Einige davon haben wegen ihres gehäufteten Auftretens in der täglichen Praxis eine hohe praktische Relevanz (Tab. 5.3).

Glykämische Belastungen: Sie sind v.a. bei Übergewicht und Adipositas sowie bei kohlenhydratreicher Ernährung zu beobachten, besonders in Kombination mit Bewegungsmangel. Da höhere Glukosespiegel die Sekretion von GH/IGF-1 bremsen, tragen solche Situationen zu einem verstärkten Abfall der IGF-1-Blutspiegel bei. Bewe-

Tabelle 5.3 Häufige Ursachen eines mehr als alterstypischen IGF-1-Abfalls und Abhilfen (A).

hohe glykämische Belastung, Übergewicht Glukose bremst Sekretion des Wachstumshormons A: Glukose-/Stärkeaufnahme reduzieren
hepatische Östrogenbelastungen (orale Hormonersatztherapie, orale Kontrazeptiva) A: physiologisches Östradiol transdermal bevorzugen
chronische Überbelastungen A: Dauerstress und übertriebenen Sport reduzieren
mangelnder Tiefschlaf (zirkadiane Rhythmik, Insomnie) A: Störungen der Schlafarchitektur beseitigen
defizitäre hormonelle Kofaktoren A: Dysfunktionen klären (Androgene, Östrogen, Cortisol, Thyroxin)

gungsaktive und diätetische Maßnahmen wären auch von daher ratsam [99].

Hepatische Östrogeneffekte: *Orale* Östrogen-gaben entfalten diverse Wirkungen auf Leberzellen, dazu gehören Anstiege von Bindungsproteinen, Veränderungen bei Lipiden und Gerinnungsfaktoren sowie ein Abfall von IGF-1, der oft noch mit einer Zunahme der Körperfettmasse kombiniert ist [68, 112] (siehe auch Kapitel 7 „Östrogene“). So senken auch östrogenhaltige Kontrazeptiva und orale Östrogengaben im Rahmen einer Hormonersatztherapie das IGF-1 und IGF-1-BP-3 durchschnittlich um etwa 30% [76, 88], was im Falle einer GH-Substitution höhere GH-Dosierungen erforderlich macht [118, 151].

Zur Abhilfe kann bei einer Hormonersatztherapie in der Peri- und Postmenopause eine transdermale Darreichung von physiologischem Östradiol gewählt werden. Soll Ethinylestradiol (EE) eingesetzt werden, das vorwiegend in hormonellen Kontrazeptiva verwendet wird, schützt der Wechsel auf eine nicht orale Darreichung aber nicht. Denn dieses semisynthetische Östrogen inhibiert die IGF-1-Sekretion unabhängig von der Darreichung (Tablette, Pflaster, Vaginalring) durch pharmakologische Effekte direkt in den Hepatozyten [88, 97, 113, 118].

Relevanz: Bei jungen Frauen mit meist noch hohen IGF-1-Spiegeln mag eine etwa 25%ige Absenkung durch EE klinisch noch tolerabel sein, sie kann aber in Kombination mit weiteren absenkenden Einflüssen wie chronischer Stress oder übertriebener Leistungssport eine größere Relevanz entfalten. Bei postmenopausalen Frauen kann sich bereits durch die Kombination von Alterseffekt, Übergewicht und oraler Hormonersatztherapie eine Minderung der IGF-Spiegel im Blut weit über den Altersdurchschnitt hinaus ergeben.

Chronische Überbelastungen: Körperliche Bewegung sowie akut wirkende Stressoren tragen *kurzfristig* zu einer vermehrten GH-/IGF-1-Sekretion bei, wodurch auch vermehrt Glukose zur Verfügung gestellt wird [52, 56, 59, 81, 93, 150]. Dagegen können *chronische* Belastungen (z.B. Dauerstress, übertriebener Sport) durch hypothalamische Dysfunktion diverse endokrine Achsen inhibieren, neben der gonadotropen auch die

GH-/IGF-1-Achse [125, 129]. Sogar Kognition und Neurogenese können dadurch ungünstig beeinflusst werden [59, 84, 93, 94, 115]. Zur Abhilfe sind als Erstes ursachenbezogene Maßnahmen im Bereich der Lebensführung zu prüfen.

Mangelnder Tiefschlaf: Ein großer Teil der zirkadianen GH-Sekretion wird in den nächtlichen Schlafstunden ausgeschüttet. Somit kann eine Insomnie aus unterschiedlichen Ursachen zu einem Absinken der GH-/IGF-1-Spiegel beitragen [26, 27, 145, 146]. Ursachenbezogene Maßnahmen zur Verbesserung der Schlafarchitektur und ggf. die Korrektur von Dysfunktionen bei Serotonin und Melatonin (siehe Kapitel 10 und 11) wären dann anzustreben.

Defizienzen hormoneller Kofaktoren: Physiologische Spiegel von Androgenen wie Testosteron und DHEA sowie von Östradiol gehören zu den hormonellen Faktoren, die einen Synergismus zur GH-/IGF-1-Sekretion aufweisen [24, 25, 48, 54, 89]. Mangelzustände bei diesen Hormonen können zusätzlich zum Alterseffekt zu einer IGF-1-Absenkung beitragen, die dann stärker ausfällt als es für das jeweilige Alter typisch wäre. Auch die Gabe von Antiandrogenen [14, 126] sowie die oben erwähnten hepatischen Östrogenbelastungen bewirken zusätzliche Absenkungen beim IGF-1. Zur Abhilfe ist eine passende Substitution durch DHEA, Testosteron und transdermales Östradiol zu prüfen, auch ausreichende Wirkspiegel von Cortisol und Thyroxin sind zu beachten.

5.3.5 Konsequenzen

GH-Ausgangssituation verbessern: Bevor eine Substitution mit GH begonnen wird, sollte zunächst die endogene somatotrope Ausgangssituation so weit wie möglich verbessert werden.

a) Liegt eine alterstypische Somatopause vor (siehe Faustregel in Tab. 5.2), wäre vorab die Substitution kooperierender Hormone (Androgene, Östrogene, Cortisol) zu bedenken. Auch sind körperliche Aktivitäten zu fördern, obwohl dieser Effekt auf die GH-/IGF-1-Achse etwa ab dem 45. Lebensjahr nur noch wenig effektiv erscheint [56].

b) Liegt der Verdacht auf **zusätzliche, altersunabhängige Störeinflüsse** auf die GH-Sekretion nahe (Tab. 5.3), sollten diese vorab geklärt und möglichst beseitigt werden, wie im Vorabschnitt im Einzelnen dargestellt wurde. Erfahrungsgemäß werden häufig mehrere Punkte zu finden sein.

Meist sind **kombinierte Maßnahmen** erforderlich. Eine häufige Konstellation bei beiden Geschlechtern wäre wegen Übergewicht auf eine niedrige glykämische Belastung hinzuweisen, bei chronischem Stress diesen reduzieren zu helfen, eine Schlafstörung zu beeinflussen und ggf. eine Androgensubstitution zu veranlassen. Bei Frauen unter einer Östrogensubstitution muss dann noch auf physiologisches Östradiol und transdermale Darreichung geachtet werden.

Verlaufskontrolle: Nach wenigen Wochen zeigt die Kontrolle der klinischen Befunde und Blutwerte von IGF-1 an, inwieweit solche Maßnahmen bereits zu einer Verbesserung diverser Marker und Symptome beigetragen haben. IGF-1-Spiegel können oft in den alterstypischen Mittelbereich hinein „normalisiert“ werden, aber nicht immer. Höhere Bereiche, die man z. B. 10 Jahre vorher bzw. als 50-Jähriger typischerweise erreicht hatte, sind damit aber nicht einzustellen. Somit wäre nach solchen Kontrollen ggf. eine Adjustierung der ergriffenen Maßnahmen, ein weiteres Abwarten oder der Beginn einer GH-Substitution in einen gewünschten optimalen Zielbereich hinein zu diskutieren.

Stufendiagnostik einer Somatopause

Typische klinische Befunde und Beschwerden veranlassen die Objektivierung durch Laborwerte aus dem Blut.

Niedrige Basalspiegel von IGF-1 und IGFBP-3, im Einzelfall ergänzt durch GH-Stimulationstests, werden differenziert in „alterstypisch niedrig“ (Somatopause) oder „mehr als altersentsprechend gemindert“.

Letzteres lässt den Einfluss weiterer Störfaktoren vermuten, die fast stets auch erkannt und zumindest teilweise beseitigt werden können.

Erst dann ist eine GH-Substitution zu erwägen.

5.4 GH-Substitution in der Somatopause

5.4.1 Voraussetzungen, Indikationen

Eine GH-Substitution muss indiziert sein, dazu gehören klinische Hinweise auf eine (fortgeschrittene) **Somatopause**, die durch plausible Laborparameter (vorwiegend IGF-1) objektiviert und dann durch weitere Parameter (z. B. Androgene) differenziert wurde.

Auffällige **klinische Befunde** müssen nicht immer mit Klagen über Beschwerden verbunden sein, da die Schwelle für Klagen subjektiv und vom „Zeitgeist“ beeinflusst ist. So werden im Alter oft Gelenkschmerzen, viszerale Fettansammlungen, Sarkopenie mit erhöhter Tapsigkeit und Sturzgefahr, ständige Müdigkeit sowie Schlafstörungen als „normal“ und eben „zum Alter gehörend“ angesehen und daher als vermeintlich „nicht beeinflussbare Erscheinungen“ verdrängt. Eine Präventions- und Anti-Aging-Medizin sieht dies natürlich anders.

Neben dem Altersverlauf können zahlreiche **altersunabhängige Einflüsse** zur somatotropen Dysfunktion beitragen, viele von ihnen sind einfach zu erkennen und günstig zu beeinflussen. Dadurch kann oft eine GH-Substitution entweder vorerst vermieden oder mit einer geringeren Dosis als vorab geschätzt begonnen werden. Außerdem sind absolute und relative **Kontraindikationen**, zu denen Malignome und schwere klassische Erkrankungen zählen, vorab zu prüfen, wie unten näher ausgeführt.

Zur **Aufklärung** des Patienten über Nutzen und Risiken gehört auch die Information, dass es sich bei der GH-Substitution im Alter zwar um eine begründete, aber noch nicht allgemein etablierte ärztliche Vorgehensweise handelt. Der Patient sollte auch erfahren, dass mit der subkutanen Anwendungsform, den regelmäßigen ärztlichen Kontrollen und dem Status als Selbstzahler solcher Maßnahmen größere Belastungen verbunden und einzuplanen sind.

5.4.2 Substanzen und Darreichung

Seit etwa 1985 steht rekombinantes humanes GH (rhGH) zur subkutanen Injektion zur Verfügung. Bei **Kindern und Jugendlichen** wird GH oft in einem „Pen“ verordnet, der eine Wochendosis in diversen Konzentrationen zur täglichen Injektion enthält. Hier ist das GH bereits in Lösung, weshalb eine temperaturkontrollierte Lagerung unabdingbar ist (z. B. Norditropin[®], Genotropin[®], Omnitropin[®], Humatrope[®]). Bei **Erwachsenen** bieten sich speziell zur Substitution einer Somatopause individuelle Einmalspritzen in diversen Dosierungen an (z. B. Genotropin[®] Miniquick, Nutropin[®], Omnitrope[®], Saizen[®]). Durch ein Zweikammersystem (z. B. Genotropin[®] Miniquick) ist laut Herstellerangaben eine ungekühlte Lagerung für 3 Monate möglich, da der pulverige Wirkstoff erst direkt vor der Injektion mit dem Lösungsmittel aus der 2. Kammer zusammengebracht wird.

5.4.3 Dosierungen in der Somatopause

Ergänzend zu den Informationen der Beipackzettel wird in Abhängigkeit vom Alter, vom Ausgangswert und gewünschten Zielbereich des IGF-1, vom Gewicht und ggf. weiteren Kofaktoren die Startdosis abgeschätzt.

Einschleichen: Es sollte mit einer niedrigen Dosis von 0,2–0,4 mg rhGH subkutan abends vor der Bettzeit zunächst nur 2- oder 3-mal pro Woche begonnen werden. Später kann auf 1–2-tägige Intervalle verkürzt werden, ggf. ist eine Dosissteigerung auf 0,4 oder 0,6 mg erforderlich.

Kontrollen: Eine 1. Kontrolle erfolgt nach etwa 6 Wochen, wobei durch Klinik und Labor (IGF-1, Blutprobe 12–14 Stunden nach der abendlichen GH-Injektion) der Fortschritt geprüft wird. Die Zweitkontrolle wird nach weiteren 6–8 Wochen durchgeführt, weitere erfolgen dann anfangs 3-monatlich und später 6- bis 12-monatlich, wobei gelegentlich auch IGFBP-3, PSA und das Blutbild (Hämoglobin [Hb], Hämatokrit, HbA_{1c}) mit erfasst werden sollten. Hormonell sind anfangs alle 3 Monate, später jährlich auch DHEA-S und die Schilddrüsenwerte zu kontrollieren, da hier unter GH-Gaben eine stärkere Metabolisierung erfolgen

kann, die beispielsweise eine Anpassung der Substitutionsdosis erforderlich macht. Je nach Klinik, Nebenwirkungen (Ödeme, Gelenkschmerzen) und IGF-Spiegel können Dosisanpassungen graduell erfolgen, z. B. durch ein längeres und kürzeres Injektionsintervall oder durch die GH-Dosis. Frauen mit Adipositas benötigen meist eine etwas höhere effektive Dosis als sonst vorab geschätzt wird.

Langfristige Anwendung: Im Verlauf mehrerer Jahre schreitet eine Somatopause „endogen“ weiter fort. Anfangs wird das durch die Substitution maskiert, indem bei konstanter GH-Dosis die kontrollierten IGF-1-Spiegel reproduzierbar im eingestellten Bereich bleiben, passend auch zu klinischen Korrelaten. Schwächen sich nach einigen Jahren Laborwert und Befund ab, möglicherweise als Ausdruck einer weiter nachlassenden endogenen Basissekretion von GH, ist eine leichte Dosissteigerung (Dosis, Intervall) zu erwägen.

5.4.4 Zielbereiche IGF-1

Obwohl es schon Studien mit 15-jährigen Verläufen bei Erwachsenen mit GH-Defizit und nachfolgender GH-Substitution gibt, sind die geprüften klinischen Endpunkte sowie die Fallzahlen für die Subgruppe der „Älteren“ noch klein. Eine **zurückhaltende Vorgehensweise** ist daher angezeigt, bis mehr Erfahrungen vorliegen.

Absoluter Zielbereich: Unter den genannten Prämissen kann bei mäßig fortgeschrittener **Somatopause** der Zielbereich für Blutspiegel von IGF-1 in dem Mittelbereich liegen, den etwa 45–50-Jährige physiologischerweise aufweisen. Dies wären in Abhängigkeit von der Labormethode etwa 180–200–240 ng/ml, je nachdem was angesichts der individuellen Ausgangssituation erreichbar ist. Patienten im Alter zwischen 55 und 65 Jahren mit IGF-1-Ausgangswerten von etwa 110–160 ng/ml werden den obigen Zielbereich durch GH-Gaben von 0,2–0,4 mg, 3-mal pro Woche, meist rasch und ohne nennenswerte Nebenwirkungen erreichen. Im höheren Lebensalter mit fortgeschrittener Somatopause und IGF-1-Spiegeln von 70–100 ng/ml kann als erster Erfolg gewertet werden, wenn Bereiche um 140–180 ng/

ml erreicht werden können, was gesunde 60-jährige physiologischerweise aufweisen würden.

Relativer Zielbereich: In Studien mit GH-Substitution **bei erkrankten Erwachsenen** (klassische GH-Defizienz) wird meist eine Normalisierung der IGF-1-Spiegel auf altersbezogene Mittelwerte bis + 1 SD angestrebt. Dazu werden im Verlauf der weiteren Behandlungsjahre die GH-Dosierungen reduziert, um die resultierenden IGF-1-Spiegel den abnehmenden Alterswerten anzupassen. Der altersbedingte Rückgang von GH bzw. IGF-1 wird damit nachgebildet.

In der **altersassoziierten Präventionsmedizin** strebt man das nicht gleichermaßen an. Auch hier werden im Verlauf von Jahren die erreichbaren Zielzonen bei gleicher Dosierung etwas abfallen. Um das zu vermeiden, muss gelegentlich die Substitutionsdosis leicht gesteigert werden, sei es durch ein kürzeres Intervall oder eine höhere Dosierung. So wird man ohne viel Zusatzaufwand immer noch ein Niveau erreichen können, das etwa dem von jeweils 10–15 Jahre jüngeren, unbehandelten Probanden entspricht.

5.4.5 Klinische Ergebnisse – Zeitverlauf

Injektionsintervall, GH-Dosis: Mit größerem Zeitintervall zwischen den Injektionen treten, wenn überhaupt, weniger Nebenwirkungen auf. Dafür werden aber die klinischen und laborbezogenen Zielzonen etwas später erreicht. So wurden bei gleicher Wochengesamtdosis durch tägliche Applikation schon nach 3 Monaten, bei Intervallen von 3-mal pro Woche aber erst 6–10 Wochen später die maximalen IGF-1-Spiegel im Blut erreicht, während nach weiteren 6–12 Monaten kein Unterschied mehr bestand [8]. Ebenso verhielt es sich mit anderen Blutmarkern wie HDL-Cholesterin-Anstieg, Abfall von LDL-Cholesterin und Triglyzeriden sowie mit klinischen Parametern wie Anstieg der Magermasse und Knochendichte und Reduktion der Fettmasse. Andere Arbeitsgruppen erzielten ähnlich günstige und nebenwirkungsarme Ergebnisse mit einem langsamen, niedriger dosierten Substitutionsbeginn [2, 22, 70, 119].

Zeitspanne bis zum klinischen Wirkungseintritt: Unter Substitution mit GH sind keine ra-

schon klinischen Veränderungen innerhalb weniger Tage oder einzelner Wochen zu erwarten. Als gewisse Richtschnur kann aus Reviews [Quellen siehe nachfolgende Abschnitte] und eigenen Beobachtungen entnommen werden:

- kurzfristig (Wochen) Verbesserungen bei Schlaf und Libido, wohl über Einflüsse auf Neurotransmitter vermittelt,
- mittelfristig (Monate) Verbesserungen bei Blutbild (Hb, Hämatokrit, Triglyzeride, HDL- und LDL-Cholesterin, HbA_{1c}), Vitalität, Denkschärfe und Gedächtnis, Haut und Haaren, Bewertungen der Lebensqualität,
- längerfristig (Jahre) Verbesserungen der Knochendichte, Frakturrate, Arthrosemarker, Körperzusammensetzung (Mager-/Fettmasse), Organregeneration und Lebenserwartung bzw. Mortalitätsrate.

5.5 Studiendaten zur längerfristigen GH-Substitution

5.5.1 Datenbasis, wichtige Ergebnisse

Datenbasis: Zahlreiche kontrollierte Studien, Reviews und Guidelines von fachspezifischen Arbeitsgruppen und Fachgesellschaften liegen vor, die über Daten nach 5- bis 15-jähriger GH-Substitution bei GH-defizienten Erwachsenen berichten [4, 7, 43, 46, 48, 51, 57, 61, 62, 63, 66, 82, 83, 92, 100, 101, 123, 134, 136, 139, 144, 152]. Es ist erwähnenswert, dass teilweise große Probanden- bzw. Patientenzahlen vorliegen, die oft „in die Tausende“ gehen. Das wurde durch nationale und internationale, pharmakoepidemiologische Register bzw. Datenbanken ermöglicht, in denen bis vor Kurzem viele mit GH behandelte Patienten aus universitären Einrichtungen, ambulanten Praxen oder vergleichbaren Einrichtungen prospektiv erfasst und oft auch im Vergleich zu Unbehandelten ausgewertet wurden (z. B. KIMS-Register, HyoCCS Datenbank Lilly).

Klinisch wichtige und evidenzbasierte Ergebnisse einer längeren GH-Behandlung sind in Tab. 5.4 aufgelistet. **Generell** verbessern sich zahlreiche Aspekte der Körperkonstitution und Ge-

Tabelle 5.4 Evidenzbasierte klinische Ergebnisse unter langfristiger GH-Substitution bei Erwachsenen (Auswahl).

GH senkt	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LDL-Cholesterin, HbA_{1c}, diverse kardiovaskuläre Risikomarker ▪ Blutdruck ▪ Fettmasse abdominal ▪ Karzinominzidenz ▪ Mortalitätsrate
GH verbessert	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Muskelmasse, Muskelkraft ▪ Knochendichte, Frakturrate ▪ respiratorische Kapazität ▪ psychologisches Wohlbefinden ▪ Lebensqualität, Fähigkeit zur Selbstversorgung

GH = Growth Hormone, HbA_{1c} = glykosyliertes Hämoglobin, LDL = Low-Density Lipoprotein

brechlichkeit im Alter signifikant. **Im Einzelnen** stehen günstige Einflüsse auf kardiovaskuläre Parameter, die Körperzusammensetzung, Knochendichte und Aspekte der Lebensqualität im Vordergrund. Auch der klinische **Endpunkt „Mortalität“** reduziert sich signifikant, was niedrigere Inzidenzen bei Malignomen einschließt. Auch bei kognitiven und psychischen Befunden zeichnen sich günstige Ergebnisse ab.

Bemerkenswert ist, dass solche Verbesserungen in allen untersuchten Subgruppen gefunden wurden, d.h. dass der Behandlungserfolg weitgehend **unabhängig von der Ursache einer GH-Defizienz** gleichermaßen zu erreichen ist. Demnach reagieren prinzipiell sowohl ältere Patienten über 65 Jahre (Subgruppe „normales Altern“, keine großen Fallzahlen) als auch Patienten mit isoliertem GH-Mangel (Subgruppe Erkrankungen/Genetik), Subgruppen mit komplexer Insuffizienz der Hypophyse, mit Kraniopharyngeom, nach hypophysärer Bestrahlung, mit kardiovaskulären Vorerkrankungen und auch nach erfolgreicher Behandlung einer Akromegalie ähnlich. Diese Ergebnisse unterstreichen den hohen Nutzeffekt einer GH-Substitution, unabhängig von den Gründen, die zu der Defizienz geführt haben.

In allen relevanten Original- und Übersichtsarbeiten wird betont, dass die Substitution mit GH **nebenwirkungsarm** sei, sofern eine individuelle

Dosierung und kontrollierte Vorgehensweise inklusive Monitoring der IGF-1-Spiegel eingehalten werden [4, 7, 45, 67, 75, 100, 123, 136]. Insbesondere gibt es keine Hinweise, dass hierdurch vermehrt Erstmalignome oder Malignomrezidive entstehen würden, mit der Ausnahme zweier älterer Arbeiten mit speziellen Subgruppen.

In einer davon erfolgten Nachuntersuchungen von Patienten, die zwischen 1959 und 1985 mit humanen Hypophysenextrakten (GH-Dosierungen höher als heute üblich) behandelt worden waren, bei denen insgesamt 14 Einzelfälle mit Malignomen unterschiedlicher Art registriert wurden [141]. In der anderen Studie war über 11 Einzelfälle bei GH-behandelten Patienten mit inaktiven Adenomen der Hypophyse berichtet worden, die gegenüber der „Allgemeinbevölkerung“ erhöhte Malignomraten aufgewiesen haben sollen [120]. Die gleiche Arbeitsgruppe berichtete nun aber vor Kurzem in einem Review, dass Erwachsene mit GH-Defizienz und einer GH-Behandlung in die altersrelevanten Normalbereiche von IGF-1 hinein keine höheren Malignomraten als die Allgemeinbevölkerung aufweisen würden [117].

Resümee: Beeindruckend ist die breite Übereinstimmung in der Literatur über eine **günstige Relation von Nutzen und Risiken einer GH-Substitution selbst über viele Jahre und bei Erwachsenen mit unterschiedlichen Ursachen einer GH-Defizienz**. Hierbei wurden jedoch die klinischen Ergebnisse üblicherweise unter Anpassung der GH-Dosierungen an die altersassoziierten Durchschnittswerte beurteilt, d.h. die Dosierungen wurden im Verlauf mehrjähriger Anwendungen allmählich reduziert. Nun wurde kürzlich bei einer großen Gruppe von 6840 behandelten Patienten erneut auf eine **verminderte Krebsrate** unter GH-Gabe hingewiesen [33]. Lediglich in einer Subgruppe von jungen Patienten unter 35 Jahren mit GH-Defizienz war die Malignomrate mit insgesamt 6 Fällen erhöht, in anderen Subgruppen nicht, was auch bezüglich des Einflusses möglicher Grunderkrankungen weiterzuverfolgen ist.

Bei der **Substitution lediglich einer Somatopause** (Klinik und Labor) ist zu betonen, dass eine solche altersassoziierte Indikation nicht im

Vordergrund der meisten Studien stand und dass bei Altersgruppen über 80 Jahren generell erst wenige Erfahrungen mit GH-Gaben vorliegen [83].

Bei **Kindern mit GH-Defizienz** und langjähriger Substitution – was nicht Gegenstand der vorliegenden Abhandlung ist – hat eine neuere, große multizentrische europäische Auswertung im Erwachsenenalter (n = 2543) **keine erhöhten Mortalitätsraten** ergeben, auch nicht hinsichtlich Karzinomen oder kardiovaskulären Ereignissen [131]. Eine ähnliche Studie aus Frankreich (n = 6928) hat eine minimal erhöhte standardisierte Mortalitätsrate (SMR) von 1,33 nur in der Subgruppe mit den höchsten Dosierungen ergeben, hierbei waren aber die **Karzinomraten nicht erhöht** [30]. Dies unterstreicht die Vorstellung von einem optimalen therapeutischen Fenster, das bei einer GH-Substitution anzustreben und jeweils durch mittlere physiologische Wirkbereiche bzw. mittlere Dosierungen zu erreichen sei.

Behandlungserfolge unter GH kaum abhängig von der Defizitursache

Unter evidenzbasierten Kriterien führt eine GH-Substitution zu günstigen klinischen Ergebnissen, die in verschiedenen Subgruppen ähnlich sind. Dazu gehören

ältere Patienten über 65 Jahre (Subgruppe „normales Altern“),

Patienten mit isoliertem GH-Mangel (Subgruppe Erkrankungen/Genetik),

Subgruppen mit komplexer Insuffizienz der Hypophyse inklusive Kraniopharyngeom, nach hypophysärer Bestrahlung und nach erfolgreicher Behandlung einer Akromegalie, Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen.

Solche Daten unterstreichen einen hohen Nutzeffekt der GH-Substitution bei Erwachsenen mit entsprechender Defizienz.

5.5.2 Hormonelle Begleitmedikationen

Androgene und Östrogene sind Kofaktoren für viele der anabolen und metabolischen Wirkungen des GH bzw. IGF-1. Ebenso können durch adäquate Substitution defizitärer Sexualhormone die GH-Sekretion und der IGF-1-Blutspiegel deutlich angehoben, klinische GH-Wirkungen verbessert und der Dosisbedarf von GH zum Erreichen solcher Ziele verringert werden.

Östrogene: In zahlreichen kontrollierten Studien ist das für eine Kombination mit Östrogenen bei Frauen gezeigt worden [16, 21, 48, 68, 76, 80, 89, 90, 105, 106, 112, 147]. Hierbei ist die **transdermale Darreichung unbedingt zu bevorzugen**, denn orale Östrogengaben führen durch die erste Leberpassage zu nachteiligen somatischen und metabolischen Auswirkungen und auch zum Absenken der IGF-1- sowie IGFBP-3-Spiegel im Blut. Selbstverständlich wird eine Östrogensubstitution im Alter mit der Gabe von Progesteron kombiniert (siehe Kapitel 7 und 8), was auf die GH-Achse keine nachteiligen Auswirkungen erwarten lässt.

Testosteron: Für Männer kommen als Ergänzung vor allem substitutive Testosterongaben in Betracht [21, 53, 54, 72, 103, 104, 105, 106, 130]. Fast stets verbesserten sich unter kombinierter Substitution mehr als bei Einzelgaben die Körperzusammensetzung (Muskel/Fett-Relation), Muskelkraft, aerobisch-respiratorische Ausdauerkapazität ($VO_2\max$), Blutfettwerte und mehr, ohne dass größere Nebenwirkungen zu beobachten waren.

DHEA: Eine zusätzliche DHEA-Substitution kann bei beiden Geschlechtern die Sekretion von GH und seine Wirkungen verbessern, auch wenn nur wenige Daten dazu publiziert wurden [24, 25, 142].

Enzymmetabolismus: Generell muss bedacht werden, dass die GH-/IGF-1-Achse in den Metabolismus vieler anderer Hormonsysteme eingreift, indem beispielsweise Enzymsysteme aktiviert oder geblockt werden [5, 18, 48, 73, 132]. Dies konnte v.a. für Thyroxin, Aldosteron, Cortisol, DHEA-S und Sexualhormone gezeigt werden.

Als praktische Konsequenz ergibt sich hieraus die Notwendigkeit, unter GH-Gabe neben den

Schilddrüsenwerten auch die DHEA-S-Spiegel zu kontrollieren. Eine Adrenopause kann sich unter GH-Substitution wieder signifikant verbessern, was dann eine geringer dosierte oder zeitweilig auch keine substitutive DHEA-Gabe erforderlich macht [eigene Daten].

5.5.3 Nebenwirkungen und Kontraindikationen

Vermeidbar: Zu den häufig genannten Nebenwirkungen einer GH-Substitution bei Erwachsenen zählen Ödeme, Arthralgien, Kopfschmerzen, ein Karpaltunnelsyndrom und Myalgien (Tab.5.5) [3, 4, 32, 45, 67, 75, 92, 100, 101, 102, 121, 136]. In den älteren Arbeiten werden auch Diabetes mellitus und Gynäkomastie erwähnt, die jedoch nur mit hohen GH-Dosierungen assoziiert sind.

Bis auf Ödeme (und Arthralgien) mit einer Häufigkeit von 5–10% sollen die übrigen Inzidenzen bei 0,5–5% liegen. Ihr Auftreten ist mit der Höhe einer GH-Dosis korreliert und nach Dosisreduktion meist sehr kurzfristig reversibel. Ein Ziel sollte darin bestehen, das Auftreten solcher Nebenwirkungen überhaupt zu vermeiden, was fast stets durch einschleichende Dosierung (Injektionsdosis, zeitliches Intervall) zu erreichen ist.

Mechanismen: Treten dennoch anfangs leichte Ödeme oder Gelenkschmerzen auf, ist dies als Hinweis auf eine individuell „besonders gute Ansprechbarkeit“ auf GH zu interpretieren. Denn GH und nicht IGF-1 stimuliert direkt die adrenale Aldosteronsekretion, was zur Natriumretention mit **Ödemen und Hypertension** führen kann, wenn zu stark oder ohne Adaptation zu schnell mit steigenden Dosierungen substituiert wird [18]. Durch eine individualisierte Vorgehensweise sind solche nachteiligen Auswirkungen auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System zu vermeiden [42]. **Arthralgien** unter beginnender GH-Gabe können als direkte Wirkung auf den Knorpel angesehen werden. In Analogie sind auch bei gesunden Kindern Arthralgien zu beobachten („Wachstumsschub“), die vermutlich im Zusammenhang mit einem stärkeren GH-Einschuss oder mit einer individuell verstärkten Ansprechbarkeit auf GH stehen.

Tabelle 5.5 Nebenwirkungen unter Substitution mit Wachstumshormon (GH) bei Erwachsenen (Auswahl).

Inzidenz 5–10%

- Ödeme
- Arthralgien

Inzidenz 0,5–5%

- Kopfschmerzen
- Myalgien
- Karpaltunnelsyndrom, Parästhesien
- Diabetes mellitus
- Gynäkomastie

Nebenwirkungen meist vermeidbar und reversibel durch individuell niedrige und einschleichende GH-Dosis

Unter GH wird der Metabolismus von Thyroxin und DHEA moduliert bzw. aktiviert, was klinische Auswirkungen haben kann. So kann es notwendig werden, eine eingesetzte Thyroxin- und/oder DHEA-Dosis zu reduzieren [73, 87, 122, 132].

Eine Insulinresistenz kann sich verschlechtern sowie ein Diabetes mellitus auftreten, besonders bei prädisponierten Patienten [95], was klinisch bedenklich wäre und vermutlich der partiellen Anti-Insulin-Wirkung des GH geschuldet wäre. Diese Auswirkungen können aber fast stets durch Beginn mit niedriger Dosis und Beachtung einer niedrigen glykämischen Nahrungsbelastung vermieden oder – falls schon existent – sogar verbessert werden, was sich gerade auch bei prädisponierten Patienten unter längerer Substitution gezeigt hat [10, 11, 36, 79, 107, 136].

Malignome: Ein vermehrtes Auftreten von Malignomen oder erhöhte Mortalitätsraten sind unter GH-Gaben mit IGF-1-Anstiegen in den mittleren physiologischen Bereich hinein bei Erwachsenen – wie oben diskutiert – nicht belegt und auch nicht zu erwarten. Generell ist es ratsam, die Patienten über eine noch nicht allgemein etablierte Vorgehensweise gezielt aufzuklären, der sie dann auch extra zustimmen sollten.

Kontraindikationen: Zu den wichtigsten Kontraindikationen gehören aktive Malignome, speziell wenn sie hormonabhängig sind, und Unverträglichkeiten gegenüber Bestandteilen der Präparate. Auch sind schwerwiegende Erkrankungen bedenklich, da hier durch zusätzliche Sti-

mulation zahlreicher Prozesse eine weitere Überlastung des Organismus mit Dekompensation zumindest theoretisch möglich wäre. Ferner sollte eine intensivere Überwachung erfolgen, wenn ein Diabetes mellitus, metabolisches Syndrom, eine Polyglobulie oder ein erhöhter Hirndruck bestehen bzw. bestehen könnten. Bei Substitution mit Thyroxin und DHEA sollten regelmäßige Laborkontrollen erfolgen. Weitere Angaben sind den jeweils aktuellen Fachinformationen der Präparate zu entnehmen.

5.5.4 Ausblick: orales GH, Sekretagogum, GH-Depotpräparat

Erstaunlicherweise kann das Protein GH (ohne sowie mit zusätzlichen GH-Releasing-Peptiden) **auch bukkal** über die Mundschleimhaut sowie über die Trachea resorbiert werden. Dadurch sind signifikante Anstiege der IGF-1-Bloodspiegel mit klinisch belegten Auswirkungen zu erreichen, wie auch unsere Arbeitsgruppe an größeren Probandenzahlen festgestellt hat (nicht publiziert). Diese Effekte sind aber kaum anhaltend, da es meist nach einigen Wochen zu einer dysfunktionalen „Downregulation“ kommt, was weder durch die Dosis noch durch Variation der Anwendungsintervalle nachhaltig zu beeinflussen ist. Orales GH wäre also allenfalls als vielleicht 4-wöchiger Test einzusetzen.

Als **orale Alternative** wurden Sekretagoga entwickelt, mit denen die GH-Sekretion stimuliert werden kann, z. B. das oral aktive Capromorelin. Es ist funktionell ein Ghrelin-Analogon bzw. -Rezeptoragonist (Ghrelin-Mimetikum) und wurde in kontrollierten Studien bei älteren Probanden klinisch erfolgreich getestet [31, 108, 149].

Kürzlich wurde ein **GH-Depotpräparat** entwickelt und bei erwachsenen Patienten mit GH-Defizienz in kontrollierten Studien erfolgreich getestet [19, 20, 74]. Mit nur noch einer Anwendung pro Woche sind über 6 und 12 Monate vergleichbare Ergebnisse wie mit den bisherigen täglichen Applikationen zu erzielen. Die ersten Ergebnisse sind vielversprechend. Für die Anwendung in der täglichen Sprechstunde sind solche Alternativen noch nicht etabliert. Die jeweilige Datenlage ist

zwar hoffnungsvoll, entspricht aber noch einem vorläufigen Experimentierstadium.

5.6 Zusammenfassung

Synopsis zur GH-Substitution bei Somatopause

Klinische Hinweise auf einen altersassoziierten Mangel an Wachstumshormon durch Labor objektivieren und differenzieren (IGF-1, IGFBP-3, Testosteron, DHEA-S).

Mögliche Störeinflüsse aus der Lebensführung, Medikation und durch hormonelle Kofaktoren beseitigen oder verbessern.

Ausgleiche einer Adrenopause durch DHEA, einer androgenen Gonadopause durch Testosteron und einer Menopause durch transdermales Östrogen führen bereits zu Verbesserungen bei GH/IGF-1.

Residuale Defizienzen beim IGF-1 können durch GH-Substitution ausgeglichen werden, dazu erfolgen individuelle Dosierungen (0,2–0,6 mg, Intervall 1–3-tägig) subkutan abends vor der Nachtruhe. Eine einschleichende Vorgehensweise vermeidet weitgehend Nebenwirkungen wie Ödeme und Arthralgien.

Dosiskontrolle anfangs in 6-wöchentlichen Abständen, dann 3–6-monatlich und später auch jährlich möglich durch IGF-1, IGFBP-3, Testosteron, DHEA-S, Östrogen, TSH, dazu PSA, HbA_{1c}, Hämoglobin (Hb)/Hämatokrit. Blutentnahmen erfolgen etwa 12–14 Stunden nach abendlicher Injektion.

Als Zielbereich von IGF-1 im Blut dienen zunächst die mittleren Referenzbereiche junger gesunder Erwachsener mit 45–50 Lebensjahren, d. h. etwa 180–240 ng/ml IGF-1.

Bedingt durch Lebensumstände und fortschreitendes Alter gehen die resultierenden IGF-1-Spiegel im höheren Lebensalter bei gleichbleibender GH-Dosis zurück, was bei einem Niveau von noch 150–180 ng/ml nicht immer ausgeglichen werden muss.

Bei der **Somatopause** handelt es sich aus endokrinologischer Sicht um einen fortschreitenden Abfall der GH-/IGF-1-Sekretion und deren Stimulierbarkeit bei älter werdenden Erwachsenen. Die Somatopause ist alterstypisch und in diesem Sinne „normal“, jedoch unter gesundheitlichen Aspekten nicht als vorteilhaft anzusehen, wie die wissenschaftliche Datenlage und klinische Erfahrung nahelegen. Durch die nachlassenden metabolischen und besonders anabolen Partialeffekte trägt die Somatopause zur Altersinvolution der Organe, zur Gebrechlichkeit im Alter („Frailty-Scores“) und zu zahlreichen Beeinträchtigungen von Funktionen bei, klinische Folgen sind fortschreitende degenerative Erkrankungen, erhöhte Malignomraten, verminderte Lebensqualität und erhöhte Mortalität.

Die **Diagnose** einer Somatopause wird aus der klinischen Symptomatik sowie der laborbezogenen Objektivierung gestellt (IGF-1, IGFBP-3). Vor allem Lebererkrankungen und einige individuelle Aspekte der Lebensführung und Medikation können zu einer Fehlbewertung der IGF-Blutspiegel beitragen bzw. diese verändern.

Differenzialdiagnostisch sollten solche altersunabhängigen Belastungen abgeklärt und günstig beeinflusst werden, da sie zusätzlich zum Alterseffekt zu einem noch niedrigeren IGF-1-Spiegel und damit assoziierter Klinik führen. Hierzu zählen v.a. Bewegungsarmut, hohe glykämische Belastungen und Übergewicht, hepatische Östrogeneffekte (z.B. orale Östrogengaben, Ethinyl-estradiol), chronischer Stress inklusive übertriebener Leistungssport, mangelnder Tiefschlaf wie auch defiziente hormonelle Kofaktoren wie Testosteron, DHEA und Östrogen.

Wird eine **Substitution** gewünscht, sind Indikationen (klassische GH-Erkrankung versus altersassoziierter GH-/IGF-1-Abfall) und Kontraindikationen wie Malignomverdacht zu beachten. Ferner sollten die Patienten eine Aufklärung über die noch nicht etablierte Vorgehensweise, Kostenaspekte und mögliche Nebenwirkungen erhalten. Bei Frauen sollten vorab niedrige physiologische Östrogenspiegel transdermal eingestellt sein.

Darreichung und Dosierung: Rekombinantes humanes GH (rhGH) wird bevorzugt subkutan und individuell dosiert abends zur Bettzeit einge-

setzt. Die Einzeldosierungen liegen meist zwischen 0,2 und 0,6 mg rhGH, sie können bei Bedarf täglich oder nur vereinzelt pro Woche appliziert werden. Dosis und Injektionsintervall richten sich nach individuellen Gegebenheiten wie Alter, IGF-1-Ausgangswert, klinischen Befunden und individuellem Ansprechen.

Kontrollen erfolgen klinisch und laborbezogen, Letzteres schließt die Kontrolle von IGF-1, IGFBP-3, gelegentlich Hämoglobin und Hämatokrit, TSH, DHEA-S, PSA, Leber-, Nierenwerten und mehr ein. Die 1. Kontrolle hat sich nach 6–7 Wochen bewährt, sie wird jeweils 12–14 Stunden nach der abendlichen Anwendung durchgeführt. Ist die individuelle Einstellung erfolgt (Dosis, Intervall, Medikation), reichen zur längerfristigen Überwachung meist 6–12-monatliche Kontrollen aus.

Regelmäßige qualifizierte **Fortbildungen** zu Aspekten der Hormonsubstitution, Präparaten und Anwendungsmodalitäten inklusive Verfolgung der neueren wissenschaftlichen Literatur sind ratsam.

Literatur

- 1 Aberg D. Role of the growth hormone/insulin-like growth factor 1 axis in neurogenesis. *Endocr Dev* 2010; 17: 63–76
- 2 Abrahamsen B, Nielsen TL, Hangaard J et al. Dose-, IGF-1- and sex-dependent changes in lipid profile and body composition during GH replacement therapy in adult onset GH deficiency. *Eur J Endocrinol* 2004; 150: 671–679
- 3 Abs R, Bengtsson BA, Hernberg-Ståhl E et al. GH replacement in 1034 growth hormone deficient hypopituitary adults: demographic and clinical characteristics, dosing and safety. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 50: 703–713
- 4 Abs R, Mattsson AF, Bengtsson BA et al. Isolated growth hormone (GH) deficiency in adult patients: baseline clinical characteristics and responses to GH replacement in comparison with hypopituitary patients. A sub-analysis of the KIMS database. *Growth Horm IGF Res* 2005; 15: 349–359
- 5 Agha A, Monson JP. Modulation of glucocorticoid metabolism by the growth hormone – IGF-1 axis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 66: 459–465

- 6 Aguiar-Oliveira MH, Oliveira FT, Pereira RM et al. Longevity in untreated congenital growth hormone deficiency due to a homozygous mutation in the GHRH receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 714–721
- 7 Alexopoulou O, Abs R, Maiter D. Treatment of adult growth hormone deficiency: who, why and how? A review. *Acta Clin Belg* 2010; 65: 13–22
- 8 Amato G, Mazziotti G, Di Somma C et al. Recombinant growth hormone (GH) therapy in GH-deficient adults: a long-term controlled study on daily versus thrice weekly injections. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3720–3725
- 9 Arosio M, Reimondo G, Malchiodi E et al.; Italian Study Group of Acromegaly. Predictors of morbidity and mortality in acromegaly: an Italian survey. *Eur J Endocrinol* 2012; 167: 189–198
- 10 Attanasio AF, Jung H, Mo D et al. Prevalence and incidence of diabetes mellitus in adult patients on growth hormone replacement for growth hormone deficiency: a surveillance database analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 2255–2261
- 11 Attanasio AF, Mo D, Erfurth EM et al. Prevalence of metabolic syndrome in adult hypopituitary growth hormone (GH)-deficient patients before and after GH replacement. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 74–81
- 12 Bach LA, Headey SJ, Norton RS. IGF-binding proteins – the pieces are falling into place. *Trends Endocrinol Metab* 2005; 16: 228–234
- 13 Baglietto L, English DR, Hopper JL et al. Circulating insulin-like growth factor-I and binding protein-3 and the risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16: 763–768
- 14 Balogh A, Kauf E, Vollanath R et al. Effects of two oral contraceptives on plasma levels of insulin-like growth factor I (IGF-I) and growth hormone (hGH). *Contraception* 2000; 62: 259–269
- 15 Bartke A. Growth hormone and aging: a challenging controversy. *Clin Interv Aging* 2008; 3: 659–665
- 16 Bellantoni MF, Vittone J, Campfield AT et al. Effects of oral versus transdermal estrogen on the growth hormone/insulin-like growth factor I axis in younger and older postmenopausal women: a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2848–2853
- 17 Besson A, Salemi S, Gallati S et al. Reduced longevity in untreated patients with isolated growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3664–3667
- 18 Bielohuby M, Roemmler J, Manolopoulou J et al. Chronic growth hormone excess is associated with increased aldosterone: a study in patients with acromegaly and in growth hormone transgenic mice. *Exp Biol Med* (Maywood) 2009; 234: 1002–1009
- 19 Biller BM, Ji HJ, Ahn H et al. Effects of once-weekly sustained-release growth hormone: a double-blind, placebo-controlled study in adult growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1718–1726
- 20 Biller BM, Ji HJ, Ahn H et al. 12-month effects of once-weekly sustained-release growth hormone treatment in adults with GH deficiency. *Pituitary* 2013; 16: 311–318
- 21 Blackman MR, Sorkin JD, Münzer T et al. Growth hormone and sex steroid administration in healthy aged women and men: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 2282–2292
- 22 Boguszewski CL, Meister LH, Zaninelli DC, Radominski RB. One year of GH replacement therapy with a fixed low-dose regimen improves body composition, bone mineral density and lipid profile of GH-deficient adults. *Eur J Endocrinol* 2005; 152: 67–75
- 23 Bowers CY. Growth hormone-releasing peptide (GHRP). *Cell Mol Life Sci* 1998; 54: 1316–1329
- 24 Brooke AM, Kalingag LA, Miraki-Moud F et al. Dehydroepiandrosterone (DHEA) replacement reduces growth hormone (GH) dose requirement in female hypopituitary patients on GH replacement. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 65: 673–680
- 25 Brooke AM, Kalingag LA, Miraki-Moud F et al. Dehydroepiandrosterone improves psychological well-being in male and female hypopituitary patients on maintenance growth hormone replacement. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3773–3779
- 26 Buckley TM, Schatzberg AF. Aging and the role of the HPA axis and rhythm in sleep and memory-consolidation. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005; 13: 344–352
- 27 Buckley TM, Schatzberg AF. On the interactions of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and sleep: normal HPA axis activity and circadian rhythm, exemplary sleep disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3106–3114
- 28 van Bunderen CC, van Nieuwpoort IC, van Schoor NM et al. The association of serum insulin-like growth factor-I with mortality, cardiovascular disease, and cancer in the elderly: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 4616–4624
- 29 Burgers AM, Biermasz NR, Schoones JW et al. Meta-analysis and dose-response metaregression: circulating insulin-like growth factor (IGF-I) and mortality. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 2912–2920
- 30 Carel JC, Ecosse E, Landier F et al. Long-term mortality after recombinant growth hormone treatment for isolated growth hormone deficiency or childhood short stature: preliminary report of the French SAGhE study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 416–425
- 31 Chapman IM, Bach MA, Van Cauter E et al. Stimulation of the growth hormone (GH)-insulin-like growth factor I axis by daily oral administration of a GH secretagogue (MK-677) in healthy elderly subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 4249–4257

- 32 Chihara K, Kato Y, Kohno H et al. Safety and efficacy of growth hormone (GH) during extended treatment of adult Japanese patients with GH deficiency (GHD). *Growth Horm IGF Res* 2008; 18: 307–317
- 33 Child CJ, Zimmermann AG, Woodmansee W et al.; HypoCCS International Advisory Board. Assessment of primary cancers in GH-treated adult hypopituitary patients: an analysis from the Hypopituitary Control and Complications Study. *Eur J Endocrinol* 2011; 165: 217–223
- 34 Clemmons D. Involvement of insulin-like growth factor-I in the control of glucose homeostasis. *Curr Opin Pharmacol* 2006; 6: 620–625
- 35 Clemmons DR. Clinical utility of measurements of insulin-like growth factor 1. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006; 2: 436–446
- 36 Clemmons DR. Metabolic actions of insulin-like growth factor-I in normal physiology and diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2012; 41: 425–443; vii–viii
- 37 Colao A, Di Somma C, Savastano S et al. A reappraisal of diagnosing GH deficiency in adults: role of gender, age, waist circumference, and body mass index. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 4414–4422
- 38 Corpas E, Harman SM, Blackman MR. Human growth hormone and human aging. *Endocr Rev* 1993; 14: 20–39
- 39 Dekkers OM, Biermasz NR, Pereira AM et al. Mortality in acromegaly: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 61–67
- 40 Denley A, Cosgrove LJ, Booker GW et al. Molecular interactions of the IGF system. *Cytokine Growth Factor Rev* 2005; 16: 421–439
- 41 Duggan C, Wang CY, Neuhaus ML et al. Associations of insulin-like growth factor and insulin-like growth factor binding protein-3 with mortality in women with breast cancer. *Int J Cancer* 2013; 132: 1191–1200
- 42 Ekman B, Ohman PK, Arnqvist HJ et al. Individualized growth hormone substitution with normalized IGF-I levels does not stimulate the renin-angiotensin-aldosterone system. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 57: 473–479
- 43 Elbornsson M, Götherström G, Bosæus I et al. Fifteen years of GH replacement increases bone mineral density in hypopituitary patients with adult-onset GH deficiency. *Eur J Endocrinol* 2012; 166: 787–795
- 44 Elbornsson M, Götherström G, Franco C et al. Effects of 3-year GH replacement therapy on bone mineral density in younger and elderly adults with adult-onset GH deficiency. *Eur J Endocrinol* 2012; 166: 181–189
- 45 EMA 2011, Press release 15 December 2011: European Medicines Agency confirms positive benefit-risk balance of somatropin-containing medicines. www.ema.europa.eu
- 46 Feldt-Rasmussen U, Wilton P, Jonsson P; KIMS Study Group. Aspects of growth hormone deficiency and replacement in elderly hypopituitary adults. *Growth Horm IGF Res* 2004; 14(Suppl A): S51–S58
- 47 Fernandez-Rodriguez E, Lopez-Raton M, Andujar P et al. Epidemiology, mortality rate and survival in a homogeneous population of hypopituitary patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013; 78: 278–284
- 48 Filipsson H, Johannsson G. GH replacement in adults: interactions with other pituitary hormone deficiencies and replacement therapies. *Eur J Endocrinol* 2009; 161(Suppl 1): S85–S95
- 49 Filipsson Nyström H, Barbosa EJ, Nilsson AG et al. Discontinuing Long-Term GH Replacement Therapy – A Randomized, Placebo-Controlled Crossover Trial in Adult GH Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 3185–3195
- 50 Forbes BE, McCarthy P, Norton RS. Insulin-like growth factor binding proteins: a structural perspective. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2012; 3: 38.
- 51 Gaillard RC, Mattsson AF, Akerblad AC et al. Overall and cause-specific mortality in GH-deficient adults on GH replacement. *Eur J Endocrinol* 2012; 166: 1069–1077
- 52 Giannoulis MG, Boroujerdi MA, Powrie J et al. Gender differences in growth hormone response to exercise before and after rhGH administration and the effect of rhGH on the hormone profile of fit normal adults. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 62: 315–322
- 53 Giannoulis MG, Martin FC, Nair KS et al. Hormone replacement therapy and physical function in healthy older men. Time to talk hormones? *Endocr Rev* 2012; 33: 314–377
- 54 Giannoulis MG, Sonksen PH, Umpleby M et al. The effects of growth hormone and/or testosterone in healthy elderly men: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 477–484
- 55 Giavoli C, Profka E, Verrua E et al. GH replacement improves quality of life and metabolic parameters in cured acromegalic patients with growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 3983–3988
- 56 Gibney J, Healy ML, Sonksen PH. The growth hormone/insulin-like growth factor-I axis in exercise and sport. *Endocr Rev* 2007; 28: 603–624
- 57 Gilchrist FJ, Murray RD, Shalet SM. The effect of long-term untreated growth hormone deficiency (GHD) and 9 years of GH replacement on the quality of life (QoL) of GH-deficient adults. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 57: 363–370
- 58 Giovannucci E, Pollak M, Platz EA et al. Insulin-like growth factor I (IGF-I), IGF-binding protein-3 and the risk of colorectal adenoma and cancer in the Nurses' Health Study. *Growth Horm IGF Res* 2000; 10 (Suppl A): S30–S31

- 59 Glasper ER, Llorens-Martin MV, Leuner B et al. Blockade of insulin-like growth factor-I has complex effects on structural plasticity in the hippocampus. *Hippocampus* 2010; 20: 706–712
- 60 Glynn N, Agha A. Diagnosing growth hormone deficiency in adults. *Int J Endocrinol* 2012; 2012: 972617
- 61 Götherström G, Bengtsson BA, Bosaeus I et al. A 10-year, prospective study of the metabolic effects of growth hormone replacement in adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1442–1445
- 62 Götherström G, Bengtsson BA, Bosaeus I et al. Ten-year GH replacement increases bone mineral density in hypopituitary patients with adult onset GH deficiency. *Eur J Endocrinol* 2007; 156: 55–64
- 63 Götherström G, Elbornsson M, Stibrant-Sunnerhagen K et al. Muscle strength in elderly adults with GH deficiency after 10 years of GH replacement. *Eur J Endocrinol* 2010; 163: 207–215
- 64 Götherström G, Elbornsson M, Stibrant-Sunnerhagen K et al. Ten years of growth hormone (GH) replacement normalizes muscle strength in GH-deficient adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 809–816
- 65 Grimberg A. P53 and IGFBP-3: apoptosis and cancer protection. *Mol Genet Metab* 2000; 70: 85–98
- 66 Hersch EC, Merriam GR. Growth hormone (GH)-releasing hormone and GH secretagogues in normal aging: Fountain of Youth or Pool of Tantalus? *Clin Interv Aging* 2008; 3: 121–129
- 67 Ho KK. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, and Endocrine Society of Australia. *Eur J Endocrinol* 2007; 157: 695–700
- 68 Ho KK, O'Sullivan AJ, Wolthers T, Leung KC. Metabolic effects of oestrogens: impact of the route of administration. *Ann Endocrinol (Paris)* 2003; 64: 170–177
- 69 Ho KY, Evans WS, Blizzard RM et al. Effects of sex and age on the 24-hour profile of growth hormone secretion in man: importance of endogenous estradiol concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64: 51–58
- 70 Hoffman AR, Strasburger CJ, Zagar A et al. Efficacy and tolerability of an individualized dosing regimen for adult growth hormone replacement therapy in comparison with fixed body weight-based dosing. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3224–3233
- 71 Hu D, Pawlikowska L, Kanaya A et al.; Health, Aging, and Body Composition Study. Serum insulin-like growth factor-1 binding proteins 1 and 2 and mortality in older adults: the Health, Aging, and Body Composition Study. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57: 1213–1218
- 72 Huang X, Blackman MR, Herreman K et al. Effects of growth hormone and/or sex steroid administration on whole-body protein turnover in healthy aged women and men. *Metabolism* 2005; 54: 1162–1167
- 73 Isidori AM, Kaltsas GA, Perry L et al. The effect of growth hormone replacement therapy on adrenal androgen secretion in adult onset hypopituitarism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 58: 601–611
- 74 Johannsson G. Long-acting growth hormone for replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1668–1670
- 75 Johannsson G. Treatment of growth hormone deficiency in adults. *Horm Res* 2009; 71(Suppl 1): 116–122
- 76 Kam GY, Leung KC, Baxter RC, Ho KK. Estrogens exert route- and dose-dependent effects on insulin-like growth factor (IGF)-binding protein-3 and the acid-labile subunit of the IGF ternary complex. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1918–1922
- 77 Kaplan RC, Bůzková P, Cappola AR et al. Decline in Circulating Insulin-Like Growth Factors and Mortality in Older Adults: Cardiovascular Health Study All-Stars Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 1970–1976
- 78 Kaplan RC, McGinn AP, Pollak MN et al. Total insulin-like growth factor 1 and insulinlike growth factor binding protein levels, functional status, and mortality in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56: 652–660
- 79 Kim KR, Nam SY, Song YD et al. Low-dose growth hormone treatment with diet restriction accelerates body fat loss, exerts anabolic effect and improves growth hormone secretory dysfunction in obese adults. *Horm Res* 1999; 51: 78–84
- 80 van der Klaauw AA, Biermasz NR, Zelissen PM et al. Administration route-dependent effects of estrogens on IGF-I levels during fixed GH replacement in women with hypopituitarism. *Eur J Endocrinol* 2007; 157: 709–716
- 81 Klaus F, Amrein I. Running in laboratory and wild rodents: differences in context sensitivity and plasticity of hippocampal neurogenesis. *Behav Brain Res* 2012; 14: 227: 363–370
- 82 Klose M, Jonsson B, Abs R et al. From isolated GH deficiency to multiple pituitary hormone deficiency: an evolving continuum – a KIMS analysis. *Eur J Endocrinol* 2009; 161(Suppl 1): S75–S83
- 83 Kokshoorn NE, Biermasz NR, Roelfsema F et al. GH replacement therapy in elderly GH-deficient patients: a systematic review. *Eur J Endocrinol* 2011; 164: 657–665
- 84 Krugers HJ, Lucassen PJ, Karst H, Joëls M. Chronic stress effects on hippocampal structure and synaptic function: relevance for depression and normalization by anti-glucocorticoid treatment. *Front Synaptic Neurosci* 2010; 2: 24
- 85 Landin-Wilhelmsen K, Lundberg PA, Lappas G, Wilhelmsen L. Insulin-like growth factor I levels in healthy adults. *Horm Res* 2004; 62(Suppl 1): 8–16

- 86 Landin-Wilhelmsen K, Wilhelmsen L, Lappas G et al. Serum insulin-like growth factor I in a random population sample of men and women: relation to age, sex, smoking habits, coffee consumption and physical activity, blood pressure and concentrations of plasma lipids, fibrinogen, parathyroid hormone and osteocalcin. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 41: 351–357
- 87 Leite NT, Salvatori R, Alcântara MR et al. Effects of depot growth hormone replacement on thyroid function and volume in adults with congenital isolated growth hormone deficiency. *J Endocrinol Invest* 2012; 35: 265–268
- 88 Leung KC, Johannsson G, Leong GM, Ho KK. Estrogen regulation of growth hormone action. *Endocr Rev* 2004; 25: 693–721
- 89 Lieman HJ, Adel TE, Forst C et al. Effects of aging and estradiol supplementation on GH axis dynamics in women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3918–3923
- 90 Lissett CA, Shalet SM. The impact of dose and route of estrogen administration on the somatotrophic axis in normal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4668–4672
- 91 Liu B, Lee KW, Anzo M et al. Insulin-like growth factor-binding protein-3 inhibition of prostate cancer growth involves suppression of angiogenesis. *Oncogene* 2007; 26: 1811–1819
- 92 Liu H, Bravata DM, Olkin I et al. Systematic review: the safety and efficacy of growth hormone in the healthy elderly. *Ann Intern Med* 2007; 146: 104–115
- 93 Llorens-Martín M, Torres-Alemán I, Trejo JL. Exercise modulates insulin-like growth factor 1-dependent and -independent effects on adult hippocampal neurogenesis and behaviour. *Mol Cell Neurosci* 2010; 44: 109–117
- 94 Lucassen PJ, Meerlo P, Naylor AS et al. Regulation of adult neurogenesis by stress, sleep disruption, exercise and inflammation: Implications for depression and antidepressant action. *Eur Neuropsychopharmacol* 2010; 20: 1–17
- 95 Luger A, Mattsson AF, Koltowska-Häggström M et al. Incidence of diabetes mellitus and evolution of glucose parameters in growth hormone-deficient subjects during growth hormone replacement therapy: a long-term observational study. *Diabetes Care* 2012; 35: 57–62
- 96 Ma J, Giovannucci E, Pollak M, Stampfer M. RESPONSE: Re: Prospective Study of Colorectal Cancer Risk in Men and Plasma Levels of Insulin-Like Growth Factor (IGF)-I and IGF-Binding Protein-3. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 2052
- 97 Mah PM, Webster J, Jönsson P et al. Estrogen replacement in women of fertile years with hypopituitarism. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5964–5969
- 98 Maison P, Balkau B, Souberbielle JC et al. Evidence for distinct effects of GH and IGF-I in the metabolic syndrome. *Diabet Med* 2007; 24: 1012–1018
- 99 Miller GD, Nicklas BJ, Davis CC et al. Basal growth hormone concentration increased following a weight loss focused dietary intervention in older overweight and obese women. *J Nutr Health Aging* 2012; 16: 169–174
- 100 Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S et al. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1621–1634
- 101 Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S et al. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1587–1609
- 102 Monson JP. Long-term experience with GH replacement therapy: efficacy and safety. *Eur J Endocrinol* 2003; 148(Suppl 2): S9–S14
- 103 Muniyappa R, Sorkin JD, Veldhuis JD et al. Long-term testosterone supplementation augments overnight growth hormone secretion in healthy older men. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 293: E769–E775
- 104 Münzer T, Harman SM, Hees P et al. Effects of GH and/or sex steroid administration on abdominal subcutaneous and visceral fat in healthy aged women and men. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3604–3610
- 105 Münzer T, Harman SM, Sorkin JD, Blackman MR. Growth hormone and sex steroid effects on serum glucose, insulin, and lipid concentrations in healthy older women and men. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 3833–3841
- 106 Münzer T, Rosen CJ, Harman SM et al. Effects of GH and/or sex steroids on circulating IGF-I and IGF-BPs in healthy, aged women and men. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 290: E1006–E1013
- 107 Nam SY, Kim KR, Cha BS et al. Low-dose growth hormone treatment combined with diet restriction decreases insulin resistance by reducing visceral fat and increasing muscle mass in obese type 2 diabetic patients. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25: 1101–1107
- 108 Nass R, Pezzoli SS, Oliveri MC et al. Effects of an oral ghrelin mimetic on body composition and clinical outcomes in healthy older adults: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2008; 149: 601–611
- 109 O'Connor KG, Tobin JD, Harman SM et al. Serum levels of insulin-like growth factor-I are related to age and not to body composition in healthy women and men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1998; 53: M176–M182
- 110 Ohlsson C, Mohan S, Sjogren K et al. The role of liver-derived insulin-like growth factor-I. *Endocr Rev* 2009; 30: 494–535

- 111 Orme SM, McNally RJ, Cartwright RA, Belchetz PE. Mortality and cancer incidence in acromegaly: a retrospective cohort study. United Kingdom Acromegaly Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2730–2734
- 112 O'Sullivan AJ, Crampton LJ, Freund J, Ho KK. The route of estrogen replacement therapy confers divergent effects on substrate oxidation and body composition in postmenopausal women. *J Clin Invest* 1998; 102: 1035–1040
- 113 Pandey G, Pandey SP, Sharma M. Experimental Hepatotoxicity Produced by Ethinyl estradiol. *Toxicol Int* 2011; 18: 160–162
- 114 Paolisso G, Ammendola S, Del Buono A et al. Serum levels of insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF-binding protein-3 in healthy centenarians: relationship with plasma leptin and lipid concentrations, insulin action, and cognitive function. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2204–2209
- 115 Pathipati P, Gorba T, Scheepens A et al. Growth hormone and prolactin regulate human neural stem cell regenerative activity. *Neuroscience* 2011; 190: 409–427
- 116 Pavlov EP, Harman SM, Merriam GR et al. Responses of growth hormone (GH) and somatomedin-C to GH-releasing hormone in healthy aging men. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62: 595–600
- 117 Pekic S, Popovic V. GH therapy and cancer risk in hypopituitarism: what we know from human studies. *Eur J Endocrinol* 2013; 169: R89–R97
- 118 Phelan N, Conway SH, Llahana S, Conway GS. Quantification of the adverse effect of ethinylestradiol containing oral contraceptive pills when used in conjunction with growth hormone replacement in routine practice. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012; 76: 729–733
- 119 Pincelli AI, Bragato R, Scacchi M et al. Three weekly injections (TWI) of low-dose growth hormone (GH) restore low normal circulating IGF-I concentrations and reverse cardiac abnormalities associated with adult onset GH deficiency (GHD). *J Endocrinol Invest* 2003; 26: 420–428
- 120 Popovic V, Damjanovic S, Micic D et al. Increased incidence of neoplasia in patients with pituitary adenomas. The Pituitary Study Group. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 49: 441–445
- 121 Popovic V, Mattsson AF, Gaillard RC et al. Serum Insulin-Like Growth Factor I (IGF-I), IGF-Binding Proteins 2 and 3, and the Risk for Development of Malignancies in Adults with Growth Hormone (GH) Deficiency Treated with GH: Data from KIMS (Pfizer International Metabolic Database). *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 4449–4454
- 122 Portes ES, Oliveira JH, MacCagnan P, Abucham J. Changes in serum thyroid hormones levels and their mechanisms during long-term growth hormone (GH) replacement therapy in GH deficient children. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 53: 183–189
- 123 Reed ML, Merriam GR, Kargi AY. Adult growth hormone deficiency – benefits, side effects, and risks of growth hormone replacement. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2013; 4: 64
- 124 Renehan AG, Zwahlen M, Minder C et al. Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, and cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. *Lancet* 2004; 363: 1346–1353
- 125 Rickenlund A, Thorén M, Nybacka A et al. Effects of oral contraceptives on diurnal profiles of insulin, insulin-like growth factor binding protein-1, growth hormone and cortisol in endurance athletes with menstrual disturbance. *Hum Reprod* 2010; 25: 85–93
- 126 Rooman RP, De Beeck LO, Martin M et al. Ethinylestradiol and testosterone have divergent effects on circulating IGF system components in adolescents with constitutional tall stature. *Eur J Endocrinol* 2005; 152: 597–604
- 127 Rosen T, Bengtsson BA. Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism. *Lancet* 1990; 336: 285–288
- 128 Rosenzweig SA, Atreya HS. Defining the pathway to insulin-like growth factor system targeting in cancer. *Biochem Pharmacol* 2010; 80: 1115–1124
- 129 Rotoli G, Grignol G, Hu W et al. Catecholaminergic axonal varicosities appear to innervate growth hormone-releasing hormone-immunoreactive neurons in the human hypothalamus: the possible morphological substrate of the stress-suppressed growth. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: E1606–E1611
- 130 Sattler FR, Castaneda-Sceppa C, Binder EF et al. Testosterone and growth hormone improve body composition and muscle performance in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1991–2001
- 131 Säwendahl L, Maes M, Albertsson-Wikland K et al. Long-term mortality and causes of death in isolated GHD, ISS, and SGA patients treated with recombinant growth hormone during childhood in Belgium, The Netherlands, and Sweden: preliminary report of 3 countries participating in the EU SAGhE study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: E213–E217
- 132 Scaroni C, Ceccato F, Rizzati S, Mantero F. Concomitant therapies (glucocorticoids and sex hormones) in adult patients with growth hormone deficiency. *J Endocrinol Invest* 2008; 31(9 Suppl): 61–65
- 133 Schernhammer ES, Holly JM, Hunter DJ et al. Insulin-like growth factor-I, its binding proteins (IGFBP-1 and IGFBP-3), and growth hormone and breast cancer risk in The Nurses Health Study II. *Endocr Relat Cancer* 2006; 13: 583–592
- 134 Shalet SM, Rahim A, Toogood AA. Growth Hormone therapy for adult Growth Hormone deficiency. *Trends Endocrinol Metab* 1996; 7: 287–290

- 135 Sherlock M, Ayuk J, Tomlinson JW et al. Mortality in patients with pituitary disease. *Endocr Rev* 2010; 31: 301–342
- 136 Spielhagen C, Schwahn C, Möller K et al. The benefit of long-term growth hormone (GH) replacement therapy in hypopituitary adults with GH deficiency: results of the German KIMS database. *Growth Horm IGF Res* 2011; 21: 1–10
- 137 Stochholm K, Gravholt CH, Laursen T et al. Mortality and GH deficiency: a nationwide study. *Eur J Endocrinol* 2007; 157: 9–18
- 138 Stochholm K, Juul S, Christiansen JS, Gravholt CH. Mortality and socioeconomic status in adults with childhood onset GH deficiency (GHD) is highly dependent on the primary cause of GHD. *Eur J Endocrinol* 2012; 167: 663–670
- 139 Svensson J, Bengtsson BA, Rosén T et al. Malignant disease and cardiovascular morbidity in hypopituitary adults with or without growth hormone replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3306–3312
- 140 Svensson J, Carlzon D, Petzold M et al. Both Low and High Serum IGF-I Levels Associate with Cancer Mortality in Older Men. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 4623–4630
- 141 Swerdlow AJ, Higgins CD, Adlard P, Preece MA. Risk of cancer in patients treated with human pituitary growth hormone in the UK, 1959–85: a cohort study. *Lancet* 2002; 360: 273–277
- 142 van Thiel SW, Romijn JA, Pereira AM et al. Effects of dehydroepiandrosterone, superimposed on growth hormone substitution, on quality of life and insulin-like growth factor I in patients with secondary adrenal insufficiency: a randomized, placebo-controlled, cross-over trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3295–3303
- 143 Toogood AA, O'Neill PA, Shalet SM. Beyond the somatopause: growth hormone deficiency in adults over the age of 60 years. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 460–465
- 144 Verhelst J, Abs R. Cardiovascular risk factors in hypopituitary GH-deficient adults. *Eur J Endocrinol* 2009; 161(Suppl 1): S41–S49
- 145 Vgontzas AN, Mastorakos G, Bixler EO et al. Sleep deprivation effects on the activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal and growth axes: potential clinical implications. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 51: 205–215
- 146 Wagner U, Born J. Memory consolidation during sleep: interactive effects of sleep stages and HPA regulation. *Stress* 2008; 11: 28–41
- 147 Weissberger AJ, Ho KK, Lazarus L. Contrasting effects of oral and transdermal routes of estrogen replacement therapy on 24-hour growth hormone (GH) secretion, insulin-like growth factor I, and GH-binding protein in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 374–381
- 148 Wheatcroft SB, Kearney MT. IGF-dependent and IGF-independent actions of IGF-binding protein-1 and -2: implications for metabolic homeostasis. *Trends Endocrinol Metab* 2009; 20: 153–162
- 149 White HK, Petrie CD, Landschulz W et al. Capromorelin Study Group. Effects of an oral growth hormone secretagogue in older adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1198–1206
- 150 Widdowson WM, Healy ML, Sönksen PH, Gibney J. The physiology of growth hormone and sport. *Growth Horm IGF Res* 2009; 19: 308–319
- 151 Wolthers T, Hoffman DM, Nugent AG et al. Oral estrogen antagonizes the metabolic actions of growth hormone in growth hormone-deficient women. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 281: E1191–E1196
- 152 Woodhouse LJ, Mukherjee A, Shalet SM, Ezzat S. The influence of growth hormone status on physical impairments, functional limitations, and health-related quality of life in adults. *Endocr Rev* 2006; 27: 287–317
- 153 Wu C, Liu X, Wang Y et al. Insulin-like factor binding protein-3 promotes the G1 cell cycle arrest in several cancer cell lines. *Gene* 2013; 512: 127–133
- 154 Wüster C. Wachstumshormon (hGH) – Pathophysiologie und therapeutisches Potential. Bremen: Uni-Med Verlag; 2001
- 155 Yu H, Mistry J, Nicar MJ et al. Insulin-like growth factors (IGF-I, free IGF-I and IGF-II) and insulin-like growth factor binding proteins (IGFBP-2, IGFBP-3, IGFBP-6, and ALS) in blood circulation. *J Clin Lab Anal* 1999; 13: 166–172
- 156 Zadik Z, Chalew SA, McCarter RJ Jr et al. The influence of age on the 24-hour integrated concentration of growth hormone in normal individuals. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60: 513–516

Östrogene und Gestagene

6 Männer und Östrogene

Alexander Römmler

6.1 Einführung

6.1.1 Männer brauchen Östrogene

Sexualhormone wie Androgene und Östrogene haben vielfältige Auswirkungen auf fast jedes Gewebe des Körpers. Neben strukturellen Effekten beispielsweise über die Steuerung der Zellproliferation und -differenzierung werden auch psychisch-mentale und zahlreiche metabolische Prozesse moduliert. Das weiß man v. a. von Untersuchungen bei Frauen, es gilt aber auch für Männer.

6.1.2 Männer mit schwerem (genetischen) und leichtem Östrogenmangel

Die hohe Bedeutung physiologischer Östrogenwirkungen beim Mann lässt sich gut an Extrembeispielen erkennen [14, 25, 26, 28, 29, 41, 42, 43, 49, 53, 54, 56].

Biochemie: Seltene Polymorphismen im CYP19-Gen können zu einer Insuffizienz oder gar zu einem völligen Ausfall des Enzyms Aromatase führen. Als direkte Folge werden weniger Androgene in Östrogene umgewandelt, was zu niedrigen Östrogenspiegeln im Blut und Gewebe führt. Ebenso können Polymorphismen im Östrogenrezeptorgen zu einer abgeschwächten Östrogenwirkung bzw. einer Östrogenresistenz führen [13].

Klinik: In beiden Situationen sind schwere Erkrankungen der meist noch jungen Männer zu registrieren: Sie sind hypergonadotrop (Makroorchidismus) und weisen eine schwere Osteoporose mit erhöhtem Knochenumbau und meist noch offenen Epiphysenfugen und damit eine große Statur auf. Bezüglich der metabolischen Auswir-

kungen liegt meist eine Insulinresistenz mit Dyslipidämie, verminderter Glukosetoleranz, Arteriosklerose und metabolischem Syndrom vor.

Eine ähnliche, wenn auch abgeschwächte Symptomatik ist bei diesbezüglich genetisch gesunden Männern mit Östrogenmangel im Alter prospektiv gezeigt worden. Erhöhte Inzidenzen bei Osteoporose und Frakturaten [13, 21, 23, 24, 35, 44, 48, 53, 54, 58, 83] sowie bei arteriosklerotischen Gefäßveränderungen inklusive Schlaganfall und kardiovaskulärer Mortalität [1, 32, 37, 39, 45, 54, 82] sind mit niedrigen Östrogenspiegeln assoziiert.

6.1.3 Östrogenstatus und Klinik: U-Kurven-Relation

Der Zusammenhang zwischen Östrogenspiegel und damit assoziierter Symptomatik ist nicht linear. Die geringsten klinischen Inzidenzen etwa bei kardiovaskulärer Mortalität, Schlaganfall und Frakturen sind bei optimalen Blutspiegeln von 22–30 pg/ml Östradiol anzutreffen, darunter oder darüber steigen sie kontinuierlich im Sinne einer U-Kurven-Relation an [1, 32, 44, 48].

6.2 Akuter und chronischer Östrogenmangel

6.2.1 Akuter Östrogenmangel: Climacterium virile

Psychovegetative Beschwerden: Gynäkologen sind daran gewöhnt, bei Frauen in den Wechseljahren zwischen den Symptomen eines akuten Östrogenentzugs (klimakterische Beschwerden)

Tabelle 6.1 Klinische Symptome eines Östrogendefizits bei Männern.

akuter Mangel:

Climacterium virile

akut auftretende psychovegetative Symptome
z. B. Schlafstörungen, nächtliches Schwitzen,
Depressivität

chronischer Mangel:

Beitrag zum Andropausesyndrom

nach Latenzzeit auftretende degenerative und
dysfunktionelle Symptome
z. B. erektile Dysfunktion, Arteriosklerose,
metabolisches Syndrom, Myokardinfarkt; Arthrose,
Osteoporose; Kognitionsstörungen

und einem chronischen Östrogenmangel (degenerative Befunde) zu unterscheiden (siehe Kapitel 7). Die gleiche Unterscheidung lässt sich auch bei Männern treffen (Tab. 6.1).

Im akuten Fall treten üblicherweise hypothalamisch-vegetative Dysbalancen auf, die auch beim Mann als klimakterische Entzugserscheinungen klassifiziert werden können [6, 64, 74, 77]. Dazu gehören Hitzewallungen, Schweißausbrüche, Schlaf- und Stimmungsschwankungen. Manche Männer, meist in den fünfziger oder Anfang der sechziger Lebensjahre, klagen plötzlich über nächtliches Schwitzen, „der Schlafanzug bzw. das Kopfkissen sei nass“, auch über depressive Stimmungsschwankungen wird berichtet. Hausärzte sind oft ratlos und verweisen auf mögliche Ursachen wie Unterzuckerung oder Panik- bzw. Stresserschuss. Es sind manchmal die Männer selber, die auf die zutreffende Diagnose verweisen, indem sie sich mit der Situation „wie Frauen in den Wechseljahren“ vergleichen. Das klinische Bild eines akuten Östrogenmangels ist also bei beiden Geschlechtern ähnlich, man kann es mit dem östrogenassoziierten Begriff „Klimacterium“ bezeichnen, sei es als *Climacterium feminale* oder *virile*.

Desensibilisierung: Wie von Frauen in den Wechseljahren allgemein bekannt ist, können solche klimakterischen Beschwerden auch beim Mann nach einiger Zeit nachlassen und schließlich völlig verschwinden. Oft haben männliche Patienten im Alter zwischen 60 und 70 Jahren

kaum noch messbare Östrogenspiegel, dennoch klagen sie nicht (mehr) über klimakterische Entzugserscheinungen, die aber für einige Jahre davor oft bestätigt werden können. Da der Östrogenmangel weiterhin vorhanden ist, scheinen die sensorischen Mechanismen, die eine Östrogendefizienz registrieren und zu entsprechenden Reaktionen führen, nun nicht mehr funktionstüchtig bzw. „desensibilisiert“ zu sein.

Klimakterische Beschwerden bei Männern

Auch Männer können klimakterische Beschwerden äußern, die mit einem akuten Östrogenmangel assoziiert sind, wie man es von Frauen kennt. Dazu gehören Hitzewallungen, Schweißausbrüche und depressive Stimmungslage.

Sie können nach einer gewissen Latenzzeit trotz weiter bestehendem Östrogenmangel wieder abklingen, wie von Frauen bekannt, und dann anamnestisch erfragt werden.

**6.2.2 Chronischer Östrogenmangel:
Beitrag zum Andropausesyndrom**

Latenzzeit: Klimakterische Beschwerden können bereits wenige Stunden nach Eintritt eines Östrogenmangels auftreten, sie sind also frühe Symptome. Bis jedoch organische Veränderungen manifest werden, wird eine gewisse Latenzzeit benötigt, die sehr vom Zielgewebe abhängt. Strukturen mit raschem Turnover wie Haut und Schleimhäute können in wenigen Wochen oder Monaten atrophische Manifestationen entwickeln, trägere Systeme wie Gefäßwände, Knochen und das Nervensystem benötigen dazu meist viele Monate und Jahre, wie von Frauen bekannt ist (Abb. 7.1, Kapitel 7). Als relativ frühes Symptom eines chronischen Östrogenmangels beim Mann wird gelegentlich die erektile Dysfunktion mit enger Assoziation zu kardiovaskulären Komplikationen angeführt [87, 88].

Andropausesyndrom: Wie von postmenopausalen Frauen bekannt, trägt auch bei Männern ein chronischer Östrogenmangel zur Insuffizienz bzw. Atrophie von Organen bei, wie medizinische

Daten und Assoziationen nahelegen [14, 18, 19, 20, 21, 40, 46, 59, 64, 65]. Dabei hängt die klinisch-degenerative Entwicklung von vielen individuellen Aspekten ab, zu denen Stärke und Dauer eines Östrogendefizits sowie anderweitige hormonelle Dysfunktionen gehören. So können ein zusätzlicher Mangel von Testosteron, Dehydroepiandrosteron (DHEA), von Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1) als Marker für das Wachstumshormon sowie ein Mangel an Vitamin D die klinischen Auffälligkeiten verstärken. Daher wird eine einzelne hormonelle Defizienz stets nur einen gewissen Beitrag zur klinischen Symptomatik leisten, die sich als Andropausesyndrom des älteren Mannes entwickelt (Tab. 6.1).

Der Begriff „Climacterium virile“ erfasst in Analogie zu Frauen östrogenabhängige Entzugssymptome, mit der Bezeichnung „Andropausesyndrom“ werden dagegen die längerfristigen Auswirkungen einer multiplen hormonellen Dysfunktion zusammengefasst. Sie betreffen v.a. somatische und mentale Veränderungen im Sinne degenerativer Entwicklungen und Funktionsstörungen, die sich bei Männern im höheren Lebensalter typischerweise entwickeln [7, 18, 19, 20, 22, 35, 36, 52, 72, 84, 85]. Ein chronischer Östrogenmangel ist einer von mehreren Faktoren, die hierzu beitragen.

6.3 Östrogendefizit versus -exzess im Alter

Nicht alle Männer haben im Alter ein Östrogendefizit, manche sogar einen Östrogenexzess [20, 33, 40, 59]. Das kann verschiedene Gründe haben (Tab. 6.2).

6.3.1 Häufige Defizitursache: Kombination von Adrenopause und Gonadopause

Bei Männern kommen die Östrogene nur zu einem kleinen Teil direkt aus den sekretorischen Drüsen, etwa 85% werden indirekt durch periphere Aromatisierung aus den androgenen Vor-

Tabelle 6.2 Östrogendefizit versus -exzess bei Männern im Alter.

Defizit durch	Exzess durch
<ul style="list-style-type: none"> ■ Adrenopause ■ Gonadopause ■ gonadotrope Downregulation, z. B. stressassoziiert ■ SHBG-Anstieg ■ Aromataseinsuffizienz 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Adipositas ■ metabolisches Syndrom ■ hohe Aromataseaktivität

SHBG = Sexualhormon-Bindungsglobulin

stufen gebildet (Kapitel 1, Abb. 1.1) [13, 24, 46, 73]. Die Präkursoren sind stets Testosteron und Androstendion, beide werden aus DHEA metabolisiert. Somit fallen mit Entwicklung der alterstypischen Adrenopause neben DHEA-Sulfat auch Östron und Östradiol kontinuierlich ab. Entwickelt sich gleichzeitig eine nennenswerte Gonadopause mit verminderter Testosteronsekretion, wird sich der adrenal bedingte Östrogenabfall zusätzlich verstärken, aus dieser Kombination resultieren dann meist besonders niedrige Östrogenspiegel.

6.3.2 Häufige Exzessursache: hohe Aromataseaktivität (Fettgewebe)

Das weit verbreitete Enzym Aromatase, das die Androgene zu Östrogenen aromatisiert, ist besonders im viszeralen Fettgewebe sowie in der Leber (speziell bei Leberverfettung) angereichert. Ist die Aromatase sehr reichlich vorhanden bzw. aktiv, z.B. beim metabolischen Syndrom, können besonders viel Östrogene gebildet werden, vorzugsweise Östron (E1) und geringfügiger Östradiol (E2) [73]. In solchen Verdachtsfällen sollten daher beide Östrogenspiegel – E1 und E2 – aus dem Blut kontrolliert werden.

Männer mit viel Fettgewebe können hohe und teilweise exzessiv erhöhte Östrogenspiegel im Blut aufweisen. Erst wenn die androgenen Präkursoren stark vermindert sind, nutzt die hohe Aromatasekapazität des Fettgewebes auch nicht

mehr viel, dann fallen die Östrogenspiegel deutlich ab. Viel Fettgewebe bedeutet also nicht automatisch „hohe Östrogenspiegel“, denn deren Höhe hängt wesentlich von der Menge der androgenen Präkursoren ab. Auch Zink und Alkohol modulieren die Aromataseaktivität.

Klinisch lassen sich exzessiv hohe Östrogenspiegel durch Symptome wie Übergewicht, Adipositas, ggf. metabolisches Syndrom, Gynäkomastie und Einschränkung der Libido lediglich vermuten, daher ist stets eine laborbezogene Objektivierung erforderlich.

6.3.3 Östrogenspiegel und Altersverlauf: Durchschnittswerte täuschen

Über die Östrogenspiegel bei Männern im Alter gibt es keine klare Trendaussage, da verschiedene Subpopulationen berücksichtigt werden müssen. Bei einigen Subpopulationen können die Östrogenspiegel ansteigen, speziell bei übergewichtigen Männern. Bei anderen können sie deutlich abfallen, speziell bei Männern mit fortgeschrittenen Androgendefizienzen aus Adreno- und Gonadopause. Schließlich können sie in Kollektiven auch fast unverändert erscheinen, wenn Werte unterschiedlicher Subgruppen gemittelt werden [40,46]. Entscheidend für die Praxis ist also der im Einzelfall gemessene Blutspiegel, weil sich hieraus unterschiedliche Substitutions- und Behandlungsstrategien ergeben.

6.3.4 Freies versus gesamtes Östradiol

Bei der Beurteilung von Östrogenspiegeln kommt erschwerend hinzu, dass im Alter sehr häufig das SHBG (Sexualhormon-Bindungsglobulin) ansteigt [40] und damit vermehrt Östrogene biologisch inaktiv gebunden werden (Kapitel 1, Tab. 1.2). Die Blutspiegel des Gesamtöstradiols sind dann oft irreführend. Einerseits sind sie nur teilweise biologisch aktiv, was hohe Werte relativiert. Andererseits kann hieraus sogar zu wenig freies Östradiol resultieren, wenn eine nur gering vorhandene Östrogenmenge durch eine hohe Bindungskapazität im Blut weitgehend inaktiviert wird. Kliniker

kennen solche Zusammenhänge auch von anderen proteingebundenen Hormonen, z. B. vom freien versus totalen L-Thyroxin oder vom freien versus gesamten Testosteron im Blut.

6.3.5 Labordiagnostik

Bei klinischem Verdacht auf ein Östrogendefizit oder einen Östrogenexzess beim Mann ist eine laborgestützte Objektivierung und Differenzialdiagnostik bezüglich möglicher Ursachen erforderlich (Tab. 6.3) [61,64,65].

Östrogene: Zum einen ist neben der Bestimmung von Östradiol (E2) stets auch diejenige von Östron (E1) im Blut ratsam. E2 steigt deutlicher unter Testosterongaben an, während E1 einen wesentlich sensibleren Marker für Östrogenanstiege aus peripherer (fettbedingter) Aromatisierung oder unter Substitution von DHEA darstellt, besonders im Falle einer Kombination beider Ursachen. Wird bei hohen E1-Spiegeln eine Fettkumulation in der Leber vermutet, sind häufig auch zumindest grenzwertig erhöhte Lebertransaminasen zu erwarten. Bei einem sehr niedrigen SHBG-Spiegel ist an eine Dyslipidämie sowie Insulinresistenz zu denken.

Androgene: Zum anderen ist die Bestimmung der androgenen Präkursoren zur Ursachenklärung unabdingbar. DHEA-S und Testosteron lassen die jeweilige Mitbeteiligung einer Adreno- bzw. Gonadopause abschätzen. Zur weiteren Dif-

Tabelle 6.3 Labordiagnostik bei klinischem Verdacht auf Defizienz oder Exzess von Östrogenen beim Mann.

Östrogenstatus	Östradiol, Östron DD: hepatische Mitbeteiligung: SHBG, Transaminasen
Androgenstatus = Präkursoren für Östrogene	DHEA-S DD: Adrenopause versus NNR-Insuffizienz: Cortisol Testosteron/FAI DD: primäre/sekundäre Gonadopause: LH, FSH

DD = Differenzialdiagnostik, DHEA-S = Dehydroepiandrosteron-Sulfat, FAI = freier Androgenindex, FSH = Folitropin, LH = Lutropin, NNR = Nebennierenrinde, SHBG = Sexualhormon-Bindungsglobulin

ferenzierung zwischen Adrenopause und klassischer oder stressassoziierter Insuffizienz der Nebennierenrinden (NNR) ist Cortisol hilfreich, das bei einer Adrenopause unverändert hoch anzu-treffen ist. Liegt bei niedrigem Testosteronspiegel eine Gonadopause nahe, lässt sich durch LH (und FSH) ein Alterseffekt (hypergonadotrop) von einer oft stressbedingten funktionellen Störung (niedrig eu- bis hypogonadotrop) unterscheiden.

Referenzbereiche: Diese hängen neben methodischen Aspekten auch stark vom Basiskollektiv ab, das als Vergleich herangezogen wird. Wie oben schon diskutiert wurde, sind solche Angaben aus der Literatur für die Praxis nur bedingt zu übernehmen.

Der Vergleich praxisbezogener Kollektive [61,63,64] von gesunden Frauen und Männern zeigt, dass die basalen (nicht zyklischen) Östrogen-spiegel im Blut bei beiden Geschlechtern einen recht ähnlichen Bereich abdecken (Tab. 6.4). Dagegen sind bei Männern die Testosteronspiegel fast 10-fach und die DHEA-S-Spiegel etwa 2-fach höher als bei Frauen.

6.4 Intervention bei Männern mit Östrogenmangel

6.4.1 Indikationen

Zumindest 2 Voraussetzungen sind zu beachten, um beim Mann wegen seiner Östrogenspiegel zu intervenieren. Zum einen sollten die Maßnahmen wegen östrogenassoziierter Beschwerden (Cl-

macterium virile, Andropausesyndrom) bzw. Aspekten der Gesundheitsprävention indiziert sein. Zum anderen sollten vorab neben dem Östrogen- auch die Androgenspiegel geprüft worden sein.

Werden hierdurch ein Östrogen- und Androgendefizit erkannt, wäre es dennoch nicht richtig, zum Ausgleich Östrogentabletten zu geben. Dies ist nur selten begründbar und darüber hinaus in dieser Darreichungsform sogar obsolet. Stattdessen ist durch den Hormonstatus eine ursachenbezogene Intervention möglich.

6.4.2 Ursachenbezogene Substitution

DHEA, Testosteron: Da ein Östrogenmangel bei Männern im Alter meist durch einen Abfall der androgenen Präkursoren bedingt ist, ist es nicht ratsam, lediglich die Östrogene auszugleichen. Dies würde den Androgenmangel unberücksichtigt lassen und sogar eine hormonelle Dysbalance zwischen Androgenen und Östrogen noch zusätzlich verstärken. Es liegt daher nahe, zunächst Defizite von DHEA und/oder Testosteron auszugleichen, womit nahezu „automatisch“ ein wesentlicher Teil der hierdurch verursachten Östrogendefizite mit beseitigt wird (Tab. 6.5). Ebenso können damit physiologische Blutspiegel und balancierte Relationen zwischen Androgenen und Östrogenen wiederhergestellt werden [2, 4, 5, 38, 60, 61, 63, 64, 65, 67]. Die Vorgehensweisen inklusive Nutzen und Risiken einer DHEA- bzw. Testosteronsubstitution sind in den Kapiteln 2 und 4 dargestellt.

Tabelle 6.4 Morgendliche Blutspiegel von Östrogenen und Androgenen bei gesunden jungen Erwachsenen; Hormone als jeweilige Gesamtfraktion im Blut gemessen (nach [61, 63, 64]).

	Östradiol (pg/ml)	Östron (pg/ml)	Testosteron (ng/ml)	DHEA-S (ng/ml)
Frauen (25 Jahre) 3.-5. Zyklustag	35–55	20–40	0,2–0,4	1900–2800
Männer (25 Jahre)	21–42	26–55	3,5–10	3800–5200

DHEA-S = Dehydroepiandrosteron-Sulfat

Tabelle 6.5 Ursachenbezogene Intervention bei Männern mit Östrogendefizienz.

Ursache der Östrogendefizienz	Maßnahmen
Androgendefizit	androgene Substitution z. B. DHEA, Testosteron oder beides
Aromatasedefizit a) durch Genetik (selten) b) durch Altern	östrogene Substitution Östrogen transdermal Reparatur partiell möglich: GH, DHEA (3–6 Monate) zur Überbrückung: Östrogen transdermal

DHEA = Dehydroepiandrosteron, GH = Growth Hormone

Ausgleich Aromatasedefekt – transdermale Östrogene: Liegt eine (genetisch bedingte) Aromataseinsuffizienz vor, werden Östrogene nur unzureichend aus Androgenen gebildet. Die entsprechenden Symptome treten meist schon bei jungen Männern offen zutage. Eine ständige Substitution mit Östradiol wäre hier indiziert, jedoch nicht in oraler (siehe Kapitel 7) sondern in transdermaler Darreichung. Deren Effektivität ist bei solchermaßen belasteten Männern gezeigt worden [55,56,57].

Durch Alterungsprozesse (z. B. veränderte Proteinstruktur und Glykosylierung von Enzymen) kann vermutlich auch die Aromataseaktivität nachlassen, was partiell reparabel erscheint. Dies ist aus wiederholten Einzelbeobachtungen abzuleiten: So erfolgt gelegentlich bei älteren Männern mit klimakterischen Beschwerden trotz ausreichender Substitution mit DHEA und Testosteron anfangs kaum ein Anstieg der Östrogenspiegel, wohl aber einige Monate später [eigene Daten]. Bei einem solchen Beginn könnte demnach zur Überbrückung bis zu einer möglichen oder partiellen Reparatur eine transdermale Östrogenabgabe hilfreich sein (Tab. 6.5).

6.4.3 Orale Östrogen substitution obsolet

Bei **Frauen** in der Peri- und Postmenopause ist vielfältig und heute unbestreitbar belegt, dass orale Östrogengaben zu arteriellen und venösen Komplikationen führen können, was vorwiegend durch die 1. Leberpassage vermittelt wird (Kapitel

7). Das gilt für orale Östrogengaben sowohl zur Sekundärprävention [30,31] als auch zur Primärprävention von schon älteren Frauen [3,17,68,69] oder solchen mit speziellen risikoreichen Prädispositionen (z. B. im Gerinnungssystem, bei Übergewicht), aber auch für jüngere Frauen beim direkten Vergleich oraler zu transdermaler Darreichung [9,10,11,12,50,51,71,78]

Bei **Männern** ist Ähnliches bekannt. In plazebo-kontrollierten Studien mit mehreren Interventionsarmen zur Sekundärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen wurden auch orale Östrogene eingesetzt (konjugierte Östrogene in Tagesdosen von 2,5 bzw. 5 mg) [79,80,81]. Der höher dosierte Studienarm wurde nach 1,5 Jahren abgebrochen, da allein schon rund doppelt so viele tödliche Ereignisse, vorwiegend Lungenembolien, zu registrieren waren. Der niedriger dosierte Studienarm wurde nach 4,8 Jahren ebenso wegen erhöhter Nebenwirkungen abgebrochen.

Zu den besonderen **Risiken** oraler Östrogenpräparate bei Männern zählen Thromboembolie, Lungenembolie, Hypertriglyzeridämie mit Pankreatitis, vermehrte Gallensteinbildung, Libidoverlust, Gynäkomastie, stark erhöhte Östronspiegel, Zystenbildungen am Brustgewebe und mehr. Hierfür ist ähnlich wie bei Frauen nicht ein spezielles Östrogenpräparat verantwortlich zu machen. Im Wesentlichen sind es die direkten Wirkungen auf Leberzellen und -funktionen, die mit der oralen Darreichung und ihrem hepatischen First-Pass-Effekt nachteilig verbunden sind (siehe Kapitel 7).

Orale Präparate: Neben den erwähnten konjugierten Östrogenen gilt das erhöhte Risiko ebenso für orale Gaben von Östradiolvalerat, mikronisiertem Östradiol und dem halbsynthetischen Ethinylestradiol. Zu diesen Erkenntnissen trugen auch Erfahrungen mit hochdosierten Östrogengaben zur Behandlung eines Prostatakarzinoms bei [16,27,47,75,76].

Konsequenz: Früher gelegentlich eingesetzte orale Östrogengaben beim Mann sind heute obsolet, da risikoarme Alternativen zur Verfügung stehen. Sind Östrogengaben im Einzelfall indiziert, ist die transdermale Darreichung zu bevorzugen. Meistens reicht es aber aus, defizitäre Präkursoren der Östrogene auszugleichen, d. h. durch Substitution von DHEA und/oder Testosteron auch den Östrogenmangel zu beheben (Tab. 6.5).

6.5 Intervention bei Männern mit Östrogenexzess

Auch in Fällen mit hohen und erhöhten Östrogenbelastungen sollte man bei einer erwünschten Intervention ursachenbezogen vorgehen [64]. Meist kann im Alter als Grund für die hohe hormonelle Entgleisung vermehrtes viszerales Fettgewebe mit dessen vermutlich hoher Aromataseaktivität angenommen werden.

Lebensstilmaßnahmen inklusive diätetischer Aspekte (z. B. glykämische Belastung niedrig halten), reduziertem Alkoholkonsum, körperlicher Mobilität und Krafttraining sind hilfreich und können gezielt eingesetzt werden.

Androgene bzw. Anabolika fördern die Lipolyse und steigern durch ihren anabolen Effekt zusätzlich die Muskelmasse und den metabolischen Grundumsatz.

Da Androgengaben aber wegen ihrer Präkursorfunktion auch die Östrogenspiegel anheben, muss anfangs bei bereits hohen Östron-/Östradiolspiegeln sehr zurückhaltend, d. h. nur suboptimal zum Androgenausgleich dosiert werden. Wenn dann nach einigen Monaten durch den lipolytischen Effekt die Fettmasse und die Östrogenspiegel rückläufig sind, kann ggf. DHEA oder Testosteron in die optimale Substitutionsdosis hi-

nein gesteigert werden. Bei einem metabolischen Syndrom ist speziell die parenterale Darreichung des Testosterons effektiv [15,34,70], auch ist es bezüglich der Metabolisierung zu Östrogen und Dihydrotestosteron günstiger als eine transdermale Darreichung einzustufen (siehe Kapitel 4).

Humanes GH: Bei einer Substitution mit dem anabolen Wachstumshormon (GH) ist kaum mit einem Anstieg der Östrogene zu rechnen. Unter substitutiver GH-Gabe verbessern sich die Blutfettwerte und die „Body composition“, d. h. die Mager- bzw. Muskelmasse nimmt zu und die Fettmasse ab (siehe Kapitel 5). Eine solche Intervention kann im Einzelfall auch als „therapeutische Kur“ für einen mehrmonatigen Zeitraum verabreicht werden.

6.6 Zusammenfassung

Synopsis „Östrogenmangel oder -exzess beim Mann“

Die Diagnosen stützen sich auf typische klinische Symptome sowie die Objektivierung durch Östron- und Östradiolspiegel im Blut.

Bei einem Mangel ist ursächlich zwischen einer seltenen Aromataseinsuffizienz und einem häufigen Mangel an androgenen Präkursoren DHEA und Testosteron zu unterscheiden.

Im ersteren Fall sind transdermale Östrogengaben indiziert, orale Darreichungen sind riskant und obsolet. Im anderen Fall kann durch Ausgleich der Androgene auch der Östrogenmangel mit beseitigt werden, was bei Männern im Alter meist angezeigt ist.

Liegen erhöhte Östrogenspiegel vor, was oft mit viszeraler Adipositas verbunden ist, sind Androgengaben anfangs nur suboptimal zu dosieren.

Eine Lipolyse kann zusätzlich durch Maßnahmen der Lebensführung und ggf. eine Intervention mit Wachstumshormon gefördert werden.

Epidemiologische Daten zur **Morbidität und Mortalität** weisen auf die hohe Bedeutung mittlerer physiologischer Östrogenspiegel beim Mann hin. Der Zusammenhang ist nicht linear, sondern U-förmig, d.h. sowohl niedrige als auch hohe Östrogenspiegel sind vermehrt mit einer risikobehafteten klinischen Symptomatik verbunden.

Die **Diagnose eines Östrogenmangels** stützt sich zum einen auf die klinische Symptomatik (akut: Climacterium virile; chronisch: Beitrag zum degenerativen Andropausesyndrom), zum anderen auf die laborbezogene Objektivierung aus dem Blut (Östradiol, Östron; DHEA-S, Testosteron; ggf. weitere hormonelle Differenzialdiagnostik).

Differenzialdiagnostisch ist stets nach den möglichen Ursachen einer östrogenen Defizienz zu fahnden. Hierbei wird zwischen einer insuffizienten Aktivität der Aromatase einerseits und verminderten androgenen Präkursoren (DHEA/Testosteron) andererseits unterschieden.

Eine gewünschte **Intervention bei Östrogenmangel** erfolgt ursachenbezogen und nach entsprechender Aufklärung. Eine beeinträchtigte Aromataseaktivität kann durch transdermale Östrogensubstitution überbrückt werden, orale Gaben sind risikobehaftet und obsolet. Dagegen wird ein Mangel an androgenen Präkursoren durch deren substitutive Korrektur beseitigt, sei es durch DHEA und/oder Testosteron. Diese Intervention kann gleichzeitig die niedrigen Östrogenspiegel wieder normalisieren.

Die **Diagnose eines Östrogenexzesses** lässt sich aus der klinischen Symptomatik ableiten (z.B. Übergewicht, Gynäkomastie, Libidominderung, ggf. metabolisches Syndrom) und durch eine Östron- und Östradiolbestimmung objektivieren. Zur Intervention stehen dann Maßnahmen der Lebensführung, Androgengaben (hierbei Besonderheiten der Dosierung beachten) sowie humanes Wachstumshormon zur Förderung der Lipolyse zur Verfügung.

Klinische und laborchemische **Kontrollen** sind regelmäßig erforderlich, dies gilt auch für eine kompetente wissenschaftliche **Fortbildung**.

Literatur

- 1 Abbott RD, Launer LJ, Rodriguez BL et al. Serum estradiol and risk of stroke in elderly men. *Neurology* 2007; 68: 563–568
- 2 Acacio BD, Stanczyk FZ, Mullin P et al. Pharmacokinetics of dehydroepiandrosterone and its metabolites after long-term daily oral administration to healthy young men. *Fertil Steril* 2004; 81: 595–604
- 3 Anderson GL, Limacher M, Assaf AR et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1701–1712
- 4 Arlt W, Callies F, Koehler I et al. Dehydroepiandrosterone supplementation in healthy men with an age-related decline of dehydroepiandrosterone secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4686–4692
- 5 Arlt W, Haas J, Callies F et al. Biotransformation of oral dehydroepiandrosterone in elderly men: significant increase in circulating estrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2170–2176
- 6 Aziz NA, Heyns CF. Evaluation of core and surface body temperatures, prevalence, onset, duration and severity of hot flashes in men after bilateral orchidectomy for prostate cancer. *Int Braz J Urol* 2008; 34: 15–20
- 7 Barrett-Connor E, Goodman-Gruen D, Patay B. Endogenous sex hormones and cognitive function in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3681–3685
- 8 Bautista CJ, Martínez-Samayoá PM, Zambrano E. Sex steroids regulation of appetitive behavior. *Mini Rev Med Chem* 2012; 12: 1107–1118
- 9 Canonico M, Fournier A, Carcaillon L et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of idiopathic venous thromboembolism: results from the E3N cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30: 340–345
- 10 Canonico M, Oger E, Conard J et al. (ESTHER Study Group). Obesity and risk of venous thromboembolism among postmenopausal women: differential impact of hormone therapy by route of estrogen administration. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 1259–1265
- 11 Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GD, Scarabin PY. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008; 336: 1227–1231
- 12 Canonico M, Scarabin PY. Hormone therapy and risk of venous thromboembolism among postmenopausal women. *Climacteric* 2009; 12(Suppl 1): 76–80
- 13 Chin KY, Ima-Nirwana S. Sex steroids and bone health status in men. *Int J Endocrinol* 2012; 2012: 208719
- 14 Clegg DJ. Minireview: the year in review of estrogen regulation of metabolism. *Mol Endocrinol* 2012; 26: 1957–1960

- 15 Corona G, Rastrelli G, Morelli A et al. Hypogonadism and metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest* 2011; 34: 557–567
- 16 Cox RL, Crawford ED. Estrogens in the treatment of prostate cancer. *J Urol* 1995; 154: 1991–1998
- 17 Cushman M, Kuller LH, Prentice R et al. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA* 2004; 292: 1573–1580
- 18 van den Beld AW, de Jong FH, Grobbee DE et al. Measures of bioavailable serum testosterone and estradiol and their relationships with muscle strength, bone density, and body composition in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3276–3282
- 19 van den Beld AW, Lamberts SW. Endocrine aspects of healthy ageing in men. *Novartis Found Symp* 2002; 242: 3–16; discussion 16–25
- 20 van den Beld AW, Lamberts SW. The male climacterium: clinical signs and symptoms of a changing endocrine environment. *Prostate Suppl* 2000; 10: 2–8
- 21 Drake MT, Khosla S. Male osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2012; 41: 629–641
- 22 Faustini-Fustini M, Rochira V, Carani C. Oestrogen deficiency in men: where are we today? *Eur J Endocrinol* 1999; 140: 111–129
- 23 Gennari L, Merlotti D, Martini G et al. Longitudinal association between sex hormone levels, bone loss, and bone turnover in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5327–5333
- 24 Gennari L, Nuti R, Bilezikian JP. Aromatase activity and bone homeostasis in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5898–5907
- 25 Grumbach MM. Mutations in the synthesis and action of estrogen: the critical role in the male of estrogen on pubertal growth, skeletal maturation, and bone mass. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1038: 7–13
- 26 Grumbach MM, Auchus RJ. Estrogen: consequences and implications of human mutations in synthesis and action. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4677–4694
- 27 Haapiainen R, Rannikko S, Ruutu M et al. Orchiectomy versus oestrogen in the treatment of advanced prostatic cancer. *Br J Urol* 1991; 67: 184–187
- 28 Herrmann BL, Janssen OE, Hahn S et al. Effects of estrogen replacement therapy on bone and glucose metabolism in a male with congenital aromatase deficiency. *Horm Metab Res* 2005; 37: 178–183
- 29 Herrmann BL, Saller B, Janssen OE et al. Impact of estrogen replacement therapy in a male with congenital aromatase deficiency caused by a novel mutation in the CYP19 gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 5476–5484
- 30 Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E et al. Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002; 288: 58–66
- 31 Hulley S, Grady D, Bush T et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998; 280: 605–613
- 32 Jankowska EA, Rozentryt P, Ponikowska B et al. Circulating estradiol and mortality in men with systolic chronic heart failure. *JAMA* 2009; 301: 1892–1901
- 33 Kacker R, Traish AM, Morgentaler A. Estrogens in men: clinical implications for sexual function and the treatment of testosterone deficiency. *J Sex Med* 2012; 9: 1681–1696
- 34 Kapoor D, Goodwin E, Channer KS, Jones TH. Testosterone replacement therapy improves insulin resistance, glycaemic control, visceral adiposity and hypercholesterolaemia in hypogonadal men with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 899–906
- 35 Khosla S. Pathogenesis of Age-Related Bone Loss in Humans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2013; 68: 1226–1235
- 36 Khosla S, Melton LJ 3rd, Riggs BL. Estrogens and bone health in men. *Calcif Tissue Int* 2001; 69: 189–192
- 37 Kunnas TA, Laipalla P, Penttilä A et al. Association of polymorphism of human alpha oestrogen receptor gene with coronary artery disease in men: a necropsy study. *BMJ* 2000; 321: 273–274
- 38 Legrain S, Massien C, Lahlou N et al. Dehydroepiandrosterone replacement administration: pharmacokinetic and pharmacodynamic studies in healthy elderly subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3208–3217
- 39 Lehtimäki T, Kunnas TA, Mattila KM et al. Coronary artery wall atherosclerosis in relation to the estrogen receptor 1 gene polymorphism: an autopsy study. *J Mol Med (Berl)* 2002; 80: 176–180
- 40 Leifke E, Gorenov V, Wichers C et al. Age-related changes of serum sex hormones, insulin-like growth factor-1 and sex-hormone binding globulin levels in men: cross-sectional data from a healthy male cohort. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 53: 689–695
- 41 Maffei L, Murata Y, Rochira V et al. Dysmetabolic syndrome in a man with a novel mutation of the aromatase gene: effects of testosterone, alendronate, and estradiol treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 61–70
- 42 Maffei L, Rochira V, Zirilli L et al. A novel compound heterozygous mutation of the aromatase gene in an adult man: reinforced evidence on the relationship between congenital oestrogen deficiency, adiposity and the metabolic syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 67: 218–224

- 43 Meinhardt U, Mullis PE. The aromatase cytochrome P-450 and its clinical impact. *Horm Res* 2002; 57: 145–152
- 44 Mellström D, Vandenput L, Mallmin H et al. Older men with low serum estradiol and high serum SHBG have an increased risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2008; 23: 1552–1560
- 45 Muller M, van den Beld AW, Bots ML et al. Endogenous sex hormones and progression of carotid atherosclerosis in elderly men. *Circulation* 2004; 109: 2074–2079
- 46 Oettel M. Is there a role for estrogens in the maintenance of men's health? *Aging Male* 2002; 5: 248–257
- 47 Oh WK. The evolving role of estrogen therapy in prostate cancer. *Clin Prostate Cancer* 2002; 1: 81–89
- 48 Ohlsson C, Vandenput L. The role of estrogens for male bone health. *Eur J Endocrinol* 2009; 160: 883–889
- 49 Van Pottelbergh I, Goemaere S, Kaufman JM. Bioavailable estradiol and an aromatase gene polymorphism are determinants of bone mineral density changes in men over 70 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3075–3081
- 50 Renoux C, Dell'aniello S, Garbe E, Suissa S. Transdermal and oral hormone replacement therapy and the risk of stroke: a nested case-control study. *BMJ* 2010; 340: c2519
- 51 Renoux C, Suissa S. Hormone therapy administration in postmenopausal women and risk of stroke. *Women's Health (Lond Engl)* 2011; 7: 355–361
- 52 Riggs BL, Khosla S, Melton LJ 3rd. A unitary model for involutional osteoporosis: estrogen deficiency causes both type I and type II osteoporosis in postmenopausal women and contributes to bone loss in aging men. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 763–773
- 53 Rochira V, Balestrieri A, Faustini-Fustini M, Carani C. Role of estrogen on bone in the human male: insights from the natural models of congenital estrogen deficiency. *Mol Cell Endocrinol* 2001; 178: 215–220
- 54 Rochira V, Carani C. Aromatase deficiency in men: a clinical perspective. *Nat Rev Endocrinol* 2009; 5: 559–568
- 55 Rochira V, Faustini-Fustini M, Balestrieri A, Carani C. Estrogen replacement therapy in a man with congenital aromatase deficiency: effects of different doses of transdermal estradiol on bone mineral density and hormonal parameters. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1841–1845
- 56 Rochira V, Madeo B, Zirilli L et al. Oestradiol replacement treatment and glucose homeostasis in two men with congenital aromatase deficiency: evidence for a role of oestradiol and sex steroids imbalance on insulin sensitivity in men. *Diabet Med* 2007; 24: 1491–1495
- 57 Rochira V, Zirilli L, Madeo B et al. Skeletal effects of long-term estrogen and testosterone replacement treatment in a man with congenital aromatase deficiency: evidences of a priming effect of estrogen for sex steroids action on bone. *Bone* 2007; 40: 1662–1668
- 58 Rochira V, Zirilli L, Maffei L et al. Tall stature without growth hormone: four male patients with aromatase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 1626–1633
- 59 Rohrmann S, Platz EA, Selvin E et al. The prevalence of low sex steroid hormone concentrations in men in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011; 75: 232–239
- 60 Römmler A. Adrenopause und Dehydroepiandrosteron: Pharmakotherapie versus Substitution. *Gynäkol Geburtshilfl Rundsch* 2003; 43: 79–90
- 61 Römmler A. Andropause: Differenzierte Diagnostik und Substitution mit DHEA, Testosteron und Estrogenen. In: Wolf A, Römmler A, Moltz L, Klentze M, Hrsg. *Anti Aging Medizin* 2003. Berlin: Congress Compact Verlag; 2004: 195–219
- 62 Römmler A. DHEA ist kein Dopingmittel. Indikationen und Effekte einer Replacement-Therapie in der Adrenopause. *ÄP Urol Nephrol* 2004; 1: 10–13
- 63 Römmler A. Die Adrenopause: Individuelle Substitution mit DHEA (Dehydroepiandrosteron). In: Rabe T, Strowitzki T, Hrsg. *Lifestyle & Anti-Aging Medizin*. Baden-Baden: Rendezvous Verlag; 2002: 127–146
- 64 Römmler A. Die Andropause oder der alternde Mann: Gibt es eine Primärprävention? In: Casser HR, Forst R, Hrsg. *Mobilität im Alter*. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag; 2006: 143–152
- 65 Römmler A. Estrogene für den Mann? *ÄP Urol Nephrol* 2004; 3: 30–32
- 66 Römmler A. Östrogene für Mann und Frau. Niedrige Basalspiegel sind die Richtschnur. In: Römmler A, Wolf AS, Hrsg. *Anti-Aging Sprechstunde, Teil 1: Leitfaden für Einsteiger*. Berlin: Congress Compact Verlag; 2002: 61–94
- 67 Römmler A. Substitution mit DHEA – klinische Studien bei Mann und Frau. *ZS Orthomol Med* 2004; 3: 22–25
- 68 Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321–333
- 69 Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007; 297: 1465–1477
- 70 Saad F, Aversa A, Isidori AM, Gooren LJ. Testosterone as potential effective therapy in treatment of obesity in men with testosterone deficiency: a review. *Curr Diabetes Rev* 2012; 8: 131–143

- 71 Scarabin PY, Oger E, Simon T, Plu-Bureau G. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA* 2005; 293: 1322–1323
- 72 Sharpe RM. The roles of oestrogen in the male. *Trends Endocrinol Metab* 1998; 9: 371–377
- 73 Siiteri PK. Adipose tissue as a source of hormones. *Am J Clin Nutr* 1987; 45(1 Suppl): 277–282
- 74 Spetz AC, Zetterlund EL, Varenhorst E, Hammar M. Incidence and management of hot flashes in prostate cancer. *J Support Oncol* 2003; 1: 263–266, 269–270, 272–273
- 75 Stamler J, Best MM, Turner JD. The status of hormonal therapy for the primary and secondary prevention of atherosclerotic coronary heart disease. *Prog Cardiovasc Dis* 1963; 6: 220–235
- 76 Stamler J, Pick R, Katz LN et al. Effectiveness of estrogens for therapy of myocardial infarction in middle-age men. *JAMA* 1963; 183: 632–638
- 77 Stearns V, Ullmer L, López JF et al. Hot flushes. *Lancet* 2002; 360: 1851–1861
- 78 Straczek C, Oger E, Yon de Jonage-Canonico MB et al. Prothrombotic mutations, hormone therapy, and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration. *Circulation* 2005; 112: 3495–3500
- 79 The Coronary Drug Project. Design, methods, and baseline results. *Circulation* 1973; 47(3 Suppl): 11–150
- 80 The Coronary Drug Project. Findings leading to discontinuation of the 2.5-mg day estrogen group. *JAMA* 1973; 226: 652–657
- 81 The Coronary Drug Project. Initial findings leading to modifications of its research protocol. *JAMA* 1970; 214: 1303–1313
- 82 Tivesten A, Vandenput L, Labrie F et al. Low serum testosterone and estradiol predict mortality in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 2482–2488
- 83 Vandenput L, Ohlsson C. Estrogens as regulators of bone health in men. *Nat Rev Endocrinol* 2009; 5: 437–443
- 84 Vermeulen A. Andropause. *Maturitas* 2000; 34: 5–15
- 85 Vermeulen A. Diagnosis of partial androgen deficiency in the aging male. *Ann Endocrinol (Paris)* 2003; 64: 109–114
- 86 Vermeulen A, Kaufman JM, Goemaere S, van Pottelberg I. Estradiol in elderly men. *Aging Male* 2002; 5: 98–102
- 87 Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R et al. Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA, and ASA recommendations. *Eur Urol* 2009; 55: 121–130
- 88 Zirkin BR, Tenover JL. Aging and declining testosterone: past, present, and hopes for the future. *J Androl* 2012; 33: 1111–1118

7 Östrogene in der Peri- und Postmenopause

Alexander Römmler

7.1 Frauen brauchen Östrogene

In Pressemedien sind öfters Anzeigen aus der Serie „Die forschenden Pharmaunternehmen“ erschienen. In einer davon wird einer älteren Frau die Sprechblase unterlegt: „Ich habe Osteoporose. Mit guten Medikamenten kann ich trotzdem ein aktives Leben führen.“ [28]

Pharmakotherapie versus Prävention im Klimakterium: Solche Statements offenbaren den heutigen Zeitgeist zum Komplex Altern. Man muss zwar mit bestimmten Alterskrankheiten rechnen, kann diese aber einzeln „symptomatisch“ behandeln. Es mangelt häufig an Hinweisen, dass sich die Manifestation solcher Krankheiten durch sinnvolle Prävention hinausschieben oder gar vermeiden lässt.

Gerade bezüglich der Osteoporose im Alter sind evidenzbasierte Maßnahmen zur Prävention zwar weitläufig bekannt, werden aber zu selten eingesetzt [47,99]. Dazu zählen ausreichende körperliche Aktivitäten, Krafttraining, Substitution von Vitamin D sowie eine hormonelle Substitution, die neben Androgenen auch Östrogene umfasst. Solche Einzelmaßnahmen können gewisse Erfolge nicht nur auf die Osteoporose, sondern auch auf deren klinischen Endpunkt „Frakturrate“ verbuchen, ausgeprägter noch in ihrer Kombination [99,102,130]. Behandlungszeiträume von 12 Monaten und mehr sind hierbei für signifikante Verbesserungen einzuplanen.

Neben der Osteoporose sind weitere Beschwerden und Erkrankungen im Alter mit einem Östrogenmangel assoziiert und durch präventive Östrogengaben potenziell günstig zu beeinflussen [6,43,58,61,80,97]. Hierbei kann die unterschiedlich lange Latenzzeit, die bis zur klinischen Manifestation solcher Ereignisse verstreicht, sinnvoll genutzt werden (Abb. 7.1). Frauen brau-

chen demnach zur Gesunderhaltung auch physiologische Östrogene.

Nutze die Latenzzeit

Die Latenzzeit zwischen dem Beginn eines Östrogenmangels und der Manifestation klinisch nachteiliger Folgen kann und sollte für eine hormonelle Prävention genutzt werden.

7.1.1 Akuter Östrogenmangel: Climacterium feminale

Psychovegetative Beschwerden: Bei einem akuten Östrogenmangel treten üblicherweise hypothalamisch-vegetative Dysbalancen auf, die als klimakterische Entzugssymptome klassifiziert und bereits nach wenigen Stunden registriert werden können. Dazu gehören v.a. Schweißausbrüche, Hitzewallungen, Unruhe und Gereiztheit sowie Schlaf- und Stimmungsschwankungen (Abb. 7.1, Tab. 7.1). Zu einigen dieser Befindlichkeiten und Störungen trägt auch der perimenopausale Progesteronabfall bei [97,108]. Solche frühzeitig auftretenden Symptome lassen sich ursachenbezogen durch eine Östrogensubstitution erfolgreich therapieren und beseitigen.

Wechselhaftes hormonelles Geschehen: Mit Eintritt der Menopause versiegt die ovarielle Hormonsekretion nicht vollständig. Neben einer gewissen Basalsekretion von Östrogenen und Androgenen können sich immer wieder „abortive“ zyklische Ovaraktivitäten aufschaukeln (Abb. 7.4 im Abschnitt „Perimenopause“). Zu einer Ovulation oder nennenswerten Progesteronsekretion kommt es üblicherweise nicht mehr. Die Östrogenschwankungen können sich in der klinischen

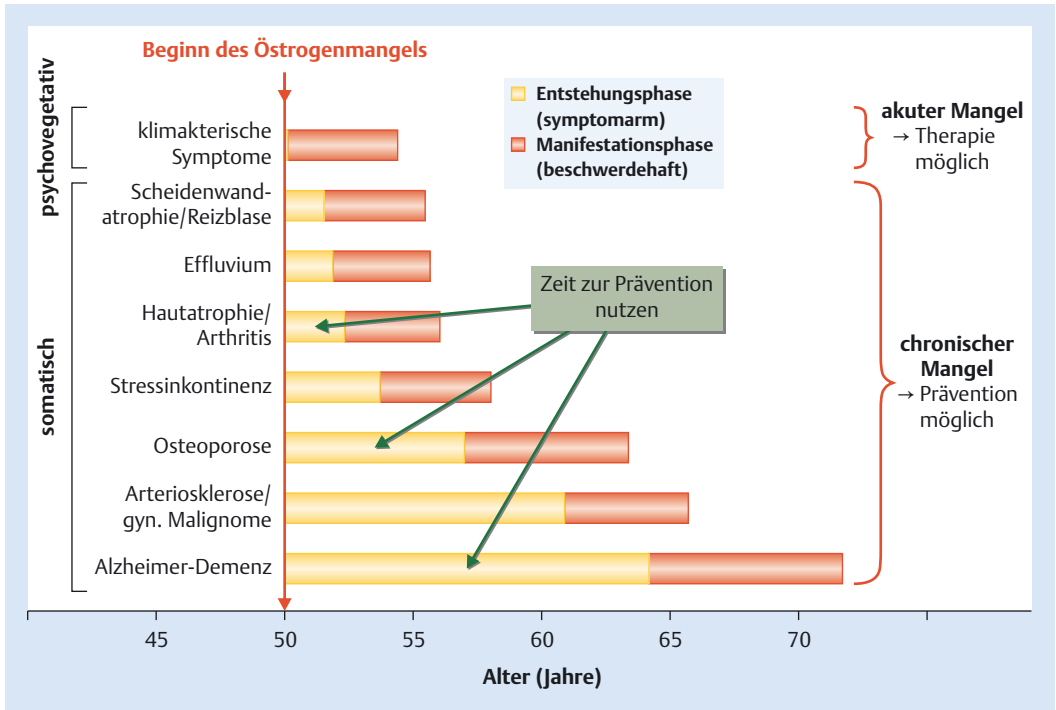


Abb. 7.1 Auswahl östrogenabhängiger Altersbeschwerden mit Eintritt der menopausalen Östrogendefizienz – Latenzzeit versus Manifestationszeit in Jahren.

Symptomatik widerspiegeln, die zwischen mehr oder weniger starken klimakterischen Beschwerden wechseln kann. Auch können sie Ursache von funktionellen uterinen Blutungen sein. Längere Östrogenaktivitäten ohne Gestagenschutz führen vermehrt zu Hyperplasien des Endometriums und malignen Entartungen [135].

Zweite Wechseljahre: Erst in der späten Postmenopause, oft um das 68. Lebensjahr herum, sistiert weitgehend auch die basale ovarielle Hormonsekretion, was neben den Östrogenen v.a. die Androgene betrifft. Durch Wegfall dieser Präkursoren versiegt eine weitere wichtige Östrogenquelle, die aus der peripheren Konversion von Androgenen zu Östrogenen gespeist wird. Dadurch können nochmals flüchtige klimakterische Ausfallerscheinungen auftreten, sogenannte „zweite Wechseljahre“.

Östrogene Desensibilisierung – Wegfall eines Warnsignals: Bei akutem Östrogenmangel treten nicht immer psychovegetative Entzugerscheinungen auf, was ein zwiespältiger Aspekt ist. Einerseits sind ausbleibende Beschwerden sicherlich eine Erleichterung für viele Frauen. Andererseits können solche Beschwerden als prägnante Warnhinweise eines frühen Östrogenmangels dienen [97]. Bei ihrem Wegfall wird es schwerer, weniger eindeutige Symptome wie depressive Verstimmungen, unruhiger Schlaf, diffuser Haar ausfall oder trockenes Vaginalmilieu als Folge eines Östrogenmangels zu deuten. Die Bestimmung der Östrogenspiegel im Blut kann dann zur Objektivierung beitragen. Die Mehrzahl der klimakterischen Frauen scheint jedoch auf Östrogenschwankungen mit psychovegetativen Symptomen im Sinne einer „Dosis-Wirkungs-Beziehung“ zu reagieren. Steigen die Östrogenspiegel endogen oder exogen bedingt wieder leicht bzw.

Tabelle 7.1 Klinische Symptome eines akuten versus chronischen Östrogendefizits in der Postmenopause.

akuter Mangel:

Climacterium feminale

akut auftretende psychovegetative Symptome

z. B. klimakterische Beschwerden wie Hitzewallungen, Schweißausbrüche; Unruhe, Gereiztheit; Schlafstörungen, Depressivität

chronischer Mangel:

Beitrag zum Postmenopausesyndrom

nach Latenzzeit auftretende degenerative und dysfunktionelle Symptome

z. B. Rückbildungsprozesse wie trockene Haut und Schleimhäute, diffuser Haarausfall, Hautatrophie, Arthrose, Arteriosklerose, Osteoporose und Frakturen, Kognitionsstörungen

stark an, lässt das klimakterische Beschwerdebild entsprechend nach. Solche Anpassungen erfolgen erfahrungsgemäß innerhalb von 1–3 Tagen, was eine Patientin auch beim Timing einer Dosistitration mit einplanen kann.

Bei längerem Östrogenentzug lassen klimakterische Beschwerden nach und verschwinden dann völlig. Das ist Frauen allgemein bekannt, wenn auch der Zeitpunkt vorab nicht bestimmbar ist. Sie befinden sich dann meist in der späteren Postmenopause und sind endlich – wie oft missverständlich formuliert wird – „über die Wechseljahre hinweg“. Dies ist jedoch eine **Fehleinschätzung**, denn das endgültige Sistieren dieser Symptomatik ist nicht durch einen erneuten Östrogenanstieg, sondern durch eine Art „Desensibilisierung“ der hypothalamischen Mechanismen begründet. Der Östrogenmangel bleibt weiterhin bestehen und trägt in der Folge zu degenerativen Organveränderungen, Einschränkungen diverser Funktionen und klinischen Krankheitsrisiken bei.

Das Fehlen klimakterischer Ausfallerscheinungen spricht nicht gegen einen akuten oder chronischen Östrogenmangel.

Daher gründen Empfehlungen, Östrogene nur bei passender klinischer Symptomatik zu substituieren, auf einen Trugschluss und hindern die Patientin an einer sinnvollen hormonellen Prävention.

7.1.2 Chronischer Östrogenmangel: Beitrag zum Postmenopausesyndrom

Postmenopausesyndrom, degenerative Rückbildungsprozesse: Viele degenerative Veränderungen und Funktionseinschränkungen im Alter sind mit einem postmenopausalen Östrogenmangel assoziiert [6, 58, 61, 80, 97], man kann sie daher als Postmenopausesyndrom zusammenfassen. Dazu gehören trockene, atrophe, welke Haut und Schleimhäute, urogenitale Beschwerden, Arthrose, osteoporotische Frakturen, Arteriosklerose, Kognitionsstörungen, zahlreiche metabolische Veränderungen und manches mehr (Tab. 7.1).

Das klinische Bild ist multikausal geprägt. Zu den Einflüssen zählen die Stärke und Dauer eines Östrogendefizits, anderweitige hormonelle Dysfunktionen wie ein Androgen- bzw. Anabolikamangel (Testosteron, Dehydroepiandrosteron [DHEA], Wachstumshormon [GH]) sowie ein Defizit an Vitamin D. Auch genetische Veranlagungen sowie Unterschiede in der Lebensführung wirken sich hier aus. Somit werden einzelne Aspekte wie ein Mangel oder eine Substitution von Östrogenen auch nur einen partiellen Einfluss ausüben können.

Latenzzeiten bis zur organischen Manifestation nutzen:

Bis bei einem chronischen Östrogenmangel organische Veränderungen und funktionelle Defizite manifest werden, verstreicht je nach Zielgewebe eine unterschiedlich lange Latenzzeit (Abb. 7.1). Spätestens dann wird von vielen Frauen medizinische Hilfe eingefordert, sie wollen sich nicht dem altersbedingten Schicksal hilflos fügen [17]. Klassischerweise wird in der Postmenopause je nach Beschwerdebild symptomatisch therapiert, sei es mit Medikamenten, wie z. B. Antidepressiva, Schlaf- und Schmerzmitteln sowie Antihypertonika, oder mit Medizintechnik und Operation, etwa bei arthrotischen Gelenkproblemen. Solche Therapieansätze sind „späte“ symptomatische und meist auch lindernde Maßnahmen. Dagegen greifen präventive Maßnahmen früher ein, d. h. noch während der Entstehungszeit solcher Altersbeschwerden und -erkrankungen. Neben Aspekten der Lebensführung gehört in erster Linie die Substitution mit Östrogen und Progesteron zu den sinnvollen altersassoziierten Präventionsmaßnahmen.

Climacterium feminine und Postmenopausesyndrom

Der Begriff **Climacterium feminine** beschreibt vorwiegend die östrogenabhängigen psychovegetativen Ausfallsymptome in der Perimenopause.

Mit **Postmenopausesyndrom** lassen sich viele der chronisch-degenerativen, somatischen und mentalen Veränderungen des Alterns zusammenfassen. Hieran ist ein chronischer Östrogenmangel als einer von mehreren Faktoren wesentlich beteiligt.

7.2 Hormonersatztherapie: Substitution mit Östrogen und Gestagen

Die Mehrzahl der medizinisch gut informierten Frauen, zu denen auch die Frauenärztinnen selbst gehören, wünscht sich in der Perimenopause durchaus hormonelle Maßnahmen zur Therapie und Prävention, jedoch sollen damit keine nennenswerten Nebenwirkungen bzw. gesundheitlichen Risiken verbunden sein [17,107]. Dies ist heute möglich [97]. Daher werden im Folgenden zunächst die prinzipiellen Unterschiede zwischen risikobehafteten und risikoarmen Hormonanwendungen dargestellt, dann folgen belegte Nutz- und Risikoeffekte.

7.2.1 Pharmakologische Hormontherapie

Hormontherapie (HT): Funktionelle Blutungsstörungen und klimakterische Beschwerden mit Leidensdruck können gezielt mit Hormonen behandelt werden. Therapeutische Östrogen- und Gestagengaben werden hierbei als eine zeitweilige Medikation gegen solche Erkrankungen angesehen, die ggf. auch hochdosiert und mit unterschiedlichen Partialeffekten eingesetzt wird und entsprechend Nebenwirkungen entfalten kann.

Hormonersatztherapie: Viele der typischen Beschwerden im Klimakterium und beim post-

menopausalen Syndrom werden durch den Ausfall ovarieller Sexualhormone mit verursacht. Demnach ist ein Ausgleich lediglich des gerade Fehlenden indiziert, was einer „Substitution“ bzw. einem „physiologischen Ersatz“ (Replacement) entspricht. International wird dafür die Abkürzung **HRT (Hormone Replacement Therapy)** breit verwendet. Die HRT mit Östrogen und Progesteron verfolgt ursachenbezogen sowohl therapeutische als auch präventive Ziele im gesamten Organismus.

Pharmakologische HRT: In der Medizingeschichte verläuft nicht immer alles geradlinig, so auch nicht bei der Implementierung der HRT. Die Zielvorgabe einer „Substitution“ wurde mit der zumindest bis zum Jahr 2002 weit verbreiteten HRT nicht erreicht: Sie führte durch orale Darreichung des Östrogens zu überphysiologischen Belastungen vor allem an der Leber und durch Verwendung synthetischer Gestagene zu unphysiologischen Partialeffekten und stellte damit eine „pharmakologische Medikation“ dar. Bereits hieraus resultieren nicht nur Nutzeffekte dieser Hormone, sondern auch Nebenwirkungen und erhöhte Risiken.

7.2.2 Substanzen und Darreichung

Östrogen: Die bis 2002 und oft noch danach weit verbreitete „traditionelle“ HRT besteht vorwiegend aus der Gabe von Östrogenen in oraler Darreichung. Meist werden entweder humanphysiologisches 17 β -Estradiol (mikronisiertes Estradiol, Estradiolvalerat) oder tier- bzw. pflanzenphysiologische „konjugierte“ Östrogene verwendet, Letztere bestehen vorwiegend aus Estron und Estronsulfat sowie einer großen Zahl teils unbekannter hormonähnlicher Substanzen. Heute ist das physiologische 17 β -Estradiol die erste Wahl [101,106].

Gestagen: Hier unterscheidet man synthetische Steroidderivate mit gestagener Wirkung (Progestagene) und das physiologische, d. h. körper- bzw. humanidentische Progesteron. Zumindest bei vorhandenem Uterus wurde bisher meist eines der synthetischen Progestagene zusätzlich zum Östrogen gegeben (kombinierte HRT), vor-

wiegend Medroxyprogesteronacetat, Dydrogeston und Norethisteronacetat. Heute und in Frankreich schon länger ist aber das physiologische Progesteron als erste Wahl bei der substitutiven, d.h. physiologischen und nebenwirkungsarmen HRT anzusehen [101, 106].

Darreichung: Östrogene und Gestagene wurden bisher vorzugsweise oral dargereicht, womit hepatische Belastungen verbunden sind (sogenannte „erste Leberpassage“). Die Präparate können in gewissem Umfang individuell dosiert werden. Speziell bei den Östrogenen stehen schon lange transdermale Anwendungen durch Pflaster oder Gel sowie intramuskuläre Applikationen zur Verfügung, sie sind aber – nachweislich der Verkaufszahlen von Apotheken – bis auf Frankreich bisher kaum nennenswert zum Einsatz gekommen. Heute sind die transdermale Östrogendarreichung (Gel, Pflaster, Creme) und die orale Gabe von Progesteron die erste Wahl bei der physiologischen, d.h. substitutiven und risikoarmen HRT [101, 106].

7.2.3 Physiologische, substitutive HRT

Mit einer physiologisch ausgerichteten HRT möchte man dem Ziel einer Substitution in der Peri- und Postmenopause näherkommen, nämlich der Wiederherstellung physiologischer Verhältnisse von Östrogenen und Progesteron. Dazu müssen zum einen humanidentische Hormone statt Fremdstoffen eingesetzt werden, zum anderen Dosis und Art der Darreichung so gewählt werden, dass wieder niedrig-physiologische Wirkspiegel gesunder junger Erwachsener erreicht werden (Abb. 7.2). Letztere können durch resultierende Organbelastungen wie Blutspiegel und hepatische Surrogatmarker objektiviert werden (Tab. 7.4).

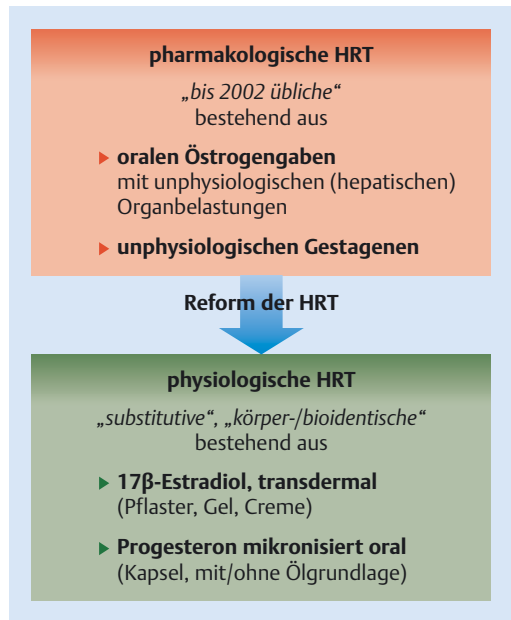


Abb. 7.2 Wesentliche Merkmale einer pharmakologischen versus physiologischen Hormonersatztherapie (HRT): physiologische Substanzen und Wirkspiegel sowie geeignete Darreichung.

Pharmakologische Medikation, keine Substitution

Die **bis 2002 übliche HRT** ist als **pharmakologische Medikation** und nicht als Substitution zu bewerten: Denn die orale Östrogendarreichung führt zu hohen Belastungen der Leber, was pharmakologische Wirkungen entfaltet.

Auch die nicht humanen, synthetischen Gestagenderivate (Progesteragene) haben unphysiologische bzw. pharmakologische Partialeffekte.

7.2.4 Belegter Nutzen für Therapie und Prävention

Klimakterische Therapie: Durch Östrogene können, unabhängig von der Art der Darreichung, erfolgreich akute klimakterische Beschwerden therapiert werden [16,29,75,86,97], was als ursachenbezogener Therapieansatz auch plausibel ist.

Therapie und Prävention beim Postmenopausensyndrom: Zusätzlich lassen sich an einigen klinischen Endpunkten präventive und therapeutische Erfolge bei somatischen, östrogenabhängigen Störungen und degenerativen Erkrankungen „evidenzbasiert“ belegen [6,16,75,86,89,92,97]. Dazu zählen Nutzeffekte bei Osteoporose und Frakturrisiken sowie gewisse urogenitale und kardioprotektive Vorteile, wenn ein frühes Zeitfenster zur HRT genutzt wird. Außerdem lässt sich die Inzidenz kolorektaler Malignome und neuer Fälle von Diabetes mellitus reduzieren. Bei früh einsetzender HRT sind auch günstige Auswirkungen auf die Herzinfarktinzidenz und manche Gehirnfunktionen wie Schlafstörungen und Depressivität zu erwarten, auch solche bei Haut, Schleimhäuten und Haarausfall. Unter kombinierter HRT ist die Inzidenz beim Endometriumkarzinom deutlich niedriger als bei alleinigen Östrogengaben [1].

Lebenserwartung: Unter einer HRT lässt sich offensichtlich auch die durchschnittliche Lebenserwartung der Frauen verlängern, zumindest in speziellen Kollektiven. Bereits die Langfristauswertung der „Nurses' Health Study“, also der US-amerikanischen Krankenschwesterstudie, hat auf diese Verbesserung hingewiesen [44,45]. Dort wurde unter einer herkömmlichen HRT eine reduzierte allgemeine wie auch insgesamt reduzierte krebbsbedingte Sterblichkeit beobachtet. Dieser Vorteil wäre noch günstiger ausgefallen, wenn nicht die höheren Todesfallraten durch Brustkrebs unter dieser damals üblichen HRT so zu Buche geschlagen hätten, wie die Autoren betonten. Auch neuere Auswertungen belegen eine geringere Mortalität, wenn niedrig dosiert und früh genug mit der HRT begonnen wird, also noch vor dem 60. Lebensjahr [112,119], bzw.

Tabelle 7.2 Belegter Nutzen einer HRT in der Peri- und Postmenopause.

klimakterisches Syndrom

- Linderung und Beseitigung klimakterischer Beschwerden

postmenopausales Syndrom (Prävention, Therapie)

- Nutzeffekte bei Osteoporose und Frakturrisiken
- urogenitale Vorteile
- Vorteile bei Haut, Schleimhäuten und Haarausfall
- weniger Fälle mit kolorektalem Malignom
- weniger Fälle mit Diabetes mellitus
- kardioprotektive Vorteile, geringere Herzinfarktinzidenz
- günstige Auswirkungen auf Gehirnfunktionen wie Schlafstörungen und Depressivität
- verlängerte durchschnittliche Lebenserwartung

wenn nur Östrogene ohne synthetische Gestagene verwendet werden [2].

Eine HRT hat viele belegte Nutzeffekte (Tab. 7.2), jedoch müssen die Modalitäten ihrer Anwendung reformiert werden, um damit verbundene Risiken zu minimieren. Wie das erreicht werden kann, wird nachfolgend dargelegt.

7.2.5 Risiken der „pharmakologischen“ versus „physiologischen“ HRT

Risiken – Hauptereignisse (Tab. 7.3)

Bei den bedeutendsten Risiken einer HRT stehen 2 Gruppen im Vordergrund der Diskussionen, zum einen venöse und arterielle Komplikationen und zum anderen erhöhte Brustkrebsraten [10,29,75,86].

Thromboembolien, Schlaganfall, Herzinfarkt: So sind unter **oralen Östrogengaben** die Inzidenzen gravierender kardiovaskulärer Ereignisse wie tiefe venöse Thrombosen und Lungenembolien auf Sicht von 10 Jahren und belegt durch große Fallzahlen bei über 80 000 postmenopausalen Frauen signifikant erhöht [18]. Eine solche Risikoerhöhung fällt besonders in den beiden ersten Anwendungsjahren mit dem 3–4-fachen Risiko bei oraler gegenüber transdermaler Gabe oder

Tabelle 7.3 Belegte Risiken einer „pharmakologischen“ HRT.

vermehrt **Hauptereignisse** wie

- venöse Thromboembolien inklusive Lungenembolien
- arterielle Insulte wie Schlaganfall und Herzinfarkt
- invasiver Brustkrebs

vermehrt **Nebenereignisse** wie

- Erkrankungen der Gallenwege inklusive deren Operationen
- labile Hypertonie
- verschlechterte Body Composition (Muskel/Fett-Relation)
- fehlende progesteronassoziierte Schutzeffekte mental und somatisch
- nachteilige Auswirkungen auf einige Karzinomarten

Solche Risiken können durch modifizierte Anwendungen im Sinn einer substitutiven, physiologischen HRT weitgehend vermieden werden.

gegenüber Nichtanwenderinnen ins Gewicht, auch ein HRT-Beginn jenseits des 70. Lebensjahrs oder die Kombination mit einigen der synthetischen Gestagene ist besonders riskant [19,20, 21,23,66,67,68,84,92,93,94,95,110,118,129,1-33]. Gemäß der Studienlage ist auch die Inzidenz arterieller Ereignisse wie Schlaganfall und Herzinfarkt – unabhängig vom Alter bei HRT-Beginn – unter oralen Östrogengaben erhöht.

Dagegen sind **transdermale Darreichungen des Östrogens** mit Wirkspiegeln im unteren physiologischen Bereich risikoarm, da solche venösen oder arteriellen Risikoerhöhungen hierbei nicht beobachtet wurden. Sie entsprechen damit einer physiologischen, risikoarmen HRT.

Brustkrebs: Erhöhte invasive Brustkrebsraten inklusive einer erhöhten Mortalität sind proportional zur Anwendungsdauer einer **pharmakologischen HRT** weltweit gut belegt. Bei kombinierter HRT mit einigen der synthetischen Gestagene ist das relative Risiko um das 1,7-Fache, bei alleiniger Östrogenanwendung um das 1,3-Fache höher als bei Nichtanwenderinnen, jeweils auf Sicht von rund 7 Beobachtungsjahren. Bei längerer Anwendung und Beobachtungszeit können diese Inzidenzen weiter ansteigen [7,8,12,14,22,33,36,85,92,109,116].

Wird als Gestagen jedoch **physiologisches Progesteron** verwendet, sind in Studien mit bisher 5–8 Anwendungsjahren keine Risikoerhöhungen gegenüber Nichtanwenderinnen festgestellt worden [36,37,69,85]. Dies ist bereits vielversprechend und aus evolutionärer Sicht für Progesteron auch plausibel. Eine weitere 4-jährige Präventionsstudie mit Östrogen und Progesteron, die Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS), ist noch nicht abgeschlossen, lässt aber ebenfalls günstige Zwischenergebnisse verlauten [134].

Dydrogesteron (Retroprogesteron), ein biochemisches Isomer des Progesterons, nimmt hier möglicherweise eine Zwitterstellung ein. Es lässt zwar nicht die erhöhten Brustkrebsrisiken mancher synthetischer Gestagene erkennen, weist aber im Vergleich zum Progesteron auch nicht dessen möglichen Schutzeffekt gegenüber alleinigen Östrogengaben auf [36,37]. Auf den Spezialfall der WHI-Studie (Women’s Health Initiative, USA) mit Reduktion des Brustkrebsrisikos unter einer HRT **bei älteren Frauen** wird weiter unten näher eingegangen.

Risiken – Nebenereignisse (Tab. 7.3)

Zu den „weniger gravierenden“ Risiken einer pharmakologischen HRT werden Erkrankungen der Gallenwege inklusive Operationen in diesem Bereich gezählt, dazu labiler Bluthochdruck, verschlechterte „Body composition“ (Muskel/Fett-Relation) und fehlende progesteronabhängige Schutzeffekte im Organismus, wie beispielsweise am Nervensystem und an der Stimmungslage [16,75,86,97,98,101]. Ferner können seltenere Krebserkrankungen wie Ovarialkarzinom und Meningeom gehäuft auftreten, außerdem besteht eine erhöhte Sterblichkeit bei Lungenkarzinom.

Günstiges Zeitfenster und Individualität

Manche der geschilderten Risiken können, v. a. bei einer „pharmakologischen“ HRT, noch durch andere Faktoren gefördert bzw. sogar potenziert werden. Dazu gehören persönliche Risikofaktoren wie Übergewicht, Hypertonie, Rauchen oder Gen-

defekte im Gerinnungssystem [74,75,113]. Auch der Zeitpunkt des Beginns einer Hormonbehandlung spielt eine Rolle, wobei ein Alter über statt unter 60 Jahren als ungünstiges Zeitfenster bezüglich kardiovaskulärer Risiken gilt. Berücksichtigte man solche Einflüsse als Ausschlusskriterien einer HRT im Sinne einer „personalisierten Medizin“, dann würde sich der potenzielle Anwenderkreis auf nur noch relativ wenige gesunde Frauen in der Peri- und frühen Postmenopause beschränken, die dann aber noch immer den methodenbedingten HRT-Risiken unterlägen.

Solche Risiken können durch modifizierte Anwendungen im Sinne einer substitutiven, physiologischen HRT weitgehend vermieden werden.

Kontroverse Bewertungen der pharmakologischen HRT

Dilemma akzeptieren?

Pro: Bei der pharmakologischen HRT müssen gewisse Risiken akzeptiert werden, wie bei anderen Medikamenten auch. Daher sollte sie nur kurzfristig und nur zur Therapie von Beschwerden verordnet werden [30,86].

Kontra: Bei dieser HRT sind gerade in den ersten beiden Anwendungsjahren die vaskulären Risiken besonders erhöht, womit der erteilte Rat „kurzfristig nur bei Beschwerden“ keinen Risikoshutz und auch keinen präventiven Nutzen bietet [97].

Risikoereigniszahlen bilanzieren?

Pro: HRT-Risiken würden nur in geringen absoluten Zahlen auftreten (z.B. 3–10 Ereignisse pro 1000 Anwenderinnen pro Jahr). Wenn man z.B. 8 zusätzliche Fälle von Brustkrebs gegen 5 weniger Fälle von Hüftfrakturen pro Anwenderkollektiv aufrechnet, könnte die Nutzen-Risiko-Bilanz akzeptiert werden [86].

Kontra: Selbst kleine prozentuale Ereigniszahlen summieren sich zu inakzeptablen großen Fallzahlen, wenn das große Kollektiv der Anwenderinnen berücksichtigt wird. Das sehen viele ebenso kritisch, wie der weltweite, drastische Rückgang bei den HRT-Verordnungen in den letzten Jahren nahelegt [17,31,60].

Vorselektion durch „personalisierte Medizin“?

Pro: Viele individuelle Besonderheiten aus Lebensführung, Gesundheitszustand und Genetik können eine HRT besonders riskant erscheinen lassen, weshalb solche Patientinnen von einer Behandlung ausgeschlossen werden sollten [75,86].

Kontra: Schließt man alle Frauen mit denkbaren Belastungen von einer HRT aus, bleiben nicht mehr viele potenzielle Anwenderinnen in den fünfziger und sechziger Lebensjahren übrig, was keinen befriedigenden Ausweg darstellt. Die meisten solcher Besonderheiten erhöhen Krankheitsrisiken, auch ohne dass Hormone angewendet werden, und potenzieren sie, wenn mit einer risikobehafteten HRT begonnen wird [97]. Somit sind einerseits medizinische Vorsorgeprogramme und andererseits risikoarme Hormonanwendungen erforderlich.

Abschwächen methodisch bedingter Risiken

Pro: Die Risiken einer pharmakologischen HRT könnten durch minimale Dosierungen der oralen Östrogene und Gestagene sowie einen frühzeitigen Behandlungsbeginn gesenkt werden [119].

Kontra: Die Möglichkeiten einer Dosisreduktion sind sicherlich noch nicht ausgeschöpft, jedoch durch die benötigte Effektivität begrenzt. Es verbleiben dann immer noch die Einschränkungen, keine persönlichen Risikofaktoren vorzuweisen und mit der Wahl eines synthetischen Progestagens auf die gesundheitlich wertvollen Progesteroneffekte zu verzichten [97].

„Zeitfenster“ beeinflusst HRT-Risiken inklusive Brustkrebsinzidenz

Datenlage

Studienkontroverse: Die placebokontrollierte WHI-Studie (Women’s Health Initiative, USA) zeigt, dass die alleinige Östrogengabe das Brustkrebsrisiko gegenüber Nichtanwenderinnen absenken kann, v.a. wenn vor Beginn der HRT keine anderen Sexualhormone eingenommen worden waren [2,3,127]. Diese Aussage steht im Gegensatz zu allen relevanten Beobachtungsstudien, die unter Östrogen-Monotherapie entweder ein signifikant höheres oder zumindest ähnlich ho-

hes Brustkrebsrisiko ergaben [7,8,12,14,33,36,85,116]. Die Lösung dieser Diskrepanz wurde gefunden: Das Zeitfenster („gap time“) eines HRT-Beginns muss bei der Aussage zu ihren Brustkrebsrisiken berücksichtigt werden.

Definition: „Gap time“ ist das „Zeitfenster in Jahren“ zwischen dem Eintritt der Menopause und dem ersten Beginn einer HRT. Hatte eine Frau mit 50 Jahren die Menopause und begann sie mit 54 Jahren eine HRT, beträgt die „gap time“ bzw. das „Zeitfenster“ 4 Jahre.

Zeitfenstereffekt von Bedeutung: Üblicherweise beginnen Frauen eine HRT in der Perimenopause, weshalb in den meisten Beobachtungsstudien das mittlere Alter bei etwa 55 Jahren und das Zeitfenster bei 0–5 Jahren liegt. Dagegen wurden die Frauen in den WHI-Studien zur Überprüfung einer möglichen kardiovaskulären Prävention erst in der fortgeschrittenen Postmenopause zur HRT rekrutiert. Ihr mittleres Alter betrug 67 Jahre, das Zeitfenster lag nur bei 10% der Frauen zwischen 0 und 5 Jahren, bei den anderen meist zwischen 10 und 25 Jahren [90,91].

Die WHI-Daten wurden je nach Zeitfenster bis zum HRT-Beginn neu analysiert [90,91]. Bei einem frühen HRT-Beginn innerhalb von 5 Jahren nach der Menopause war gegenüber Nichtanwenderinnen nun keine Absenkung des Brustkrebsrisikos unter der Östrogen-HRT zu erkennen, was im Einklang mit den relevanten Beobachtungsstudien steht. Ebenso wurde das besonders hohe Brustkrebsrisiko unter kombinierter HRT bestätigt.

Erst bei einem späten HRT-Beginn nahm das Brustkrebsrisiko ab. Das ließ sich sowohl bei Mono- als auch bei kombinierter HRT feststellen, bei Letzterer war die Inzidenz aber immer noch sehr hoch [2,90,91]. Einschränkend ist eine solche Risikoreduktion nur bei den Frauen beobachtet worden, die keine eigenen oder familiären Prädispositionen zu Brustkrebs hatten.

Andere Arbeitsgruppen haben einen solchen „Zeitfenstereffekt“ auf das Brustkrebsrisiko bestätigt, sowohl unter Mono- als auch kombinierter HRT mit den synthetischen Gestagenen [14,22,38]. In Kombination mit physiologischem Progesteron ist ein solcher Effekt nicht erkennbar, d.h. die niedrige Brustkrebsinzidenz unter Pro-

gesteron ließ sich sowohl bei frühem als auch späterem HRT-Beginn bestätigen [38].

Praktische Relevanz?

Vorteile versus Nachteile: Der günstige Effekt einer längeren Hormonkarenz lediglich auf das Brustkrebsrisiko bei einer erst später begonnenen pharmakologischen HRT lässt keine größere praktische Relevanz erkennen. So wünschen Frauen mit klimakterischen Beschwerden und zur altersassoziierten Prävention ja gerade frühzeitig eine Substitution ihrer Hormone. Ein Vorteil durch längeres Abwarten wäre dann nur bei Subgruppen ohne Prädispositionen zu Brustkrebs zu erwarten und würde von Nachteilen aufgewogen. So kann ein klimakterischer Leidensdruck bis zum späteren HRT-Beginn fortbestehen, auch wäre er durch möglicherweise fortschreitende Gefäßveränderungen mit zusätzlichen, v.a. kardiovaskulären Risiken verbunden. Solche Probleme können aber bereits durch eine frühe, physiologische HRT risikoarm umgangen werden.

Mögliche Erklärungen: Stichhaltige Erklärungen für einen solchen „späten Östrogeneffekt“ am Brustgewebe liegen noch nicht vor. Es ist vorstellbar, dass nach längerer Involution der Drüsen unter Hormonentzug nur noch wenig Drüsengewebe vorhanden ist und damit auch weniger Präkanzerosen oder Minikarzinome zu stimulieren sind. Der Zellmetabolismus könnte sich auch verstärkt in Richtung Apoptose verändert haben, die dann durch Östrogene noch weiter stimuliert werden könnte. Weitere Arbeiten dazu müssen abgewartet werden.

Zielkonflikt diverser Zeitfenster: Bei der pharmakologischen HRT offenbart sich damit ein Zielkonflikt, der das günstigste Zeitfenster zum Therapiestart betrifft („window of opportunity“). Ein später Beginn wäre bei einigen Subgruppen vorteilhaft bezüglich der Brustkrebsrisiken, steht aber in Konkurrenz zu einem frühen Beginn, der bezüglich kardiovaskulärer Komplikationen und klimakterischer Beschwerden zu bevorzugen ist. Auch diese widersprüchlichen Aspekte lassen die bisherige pharmakologische HRT nicht als praktikable Vorgehensweise erscheinen.

Zeitfenster und Risikoprofil einer Hormonersatztherapie

Der Zeitpunkt des Beginns einer pharmakologischen HRT (orale Östrogene, synthetische Gestagene) hat unterschiedliche Auswirkungen auf ihr Risikoprofil:

Die frühe HRT ist gegenüber einem späteren Beginn mit höheren Brustkrebsrisiken assoziiert, bei den vaskulären Risiken ist es umgekehrt. Das gilt für die alleinige Östrogen- und für die kombinierte Östrogen-Gestagen-Gabe.

Eine physiologische HRT (transdermales Östrogen, mikronisiertes Progesteron) erscheint in solchen Zeitfenstern risikoarm.

7.2.6 Risikoarme Modifikationen: Reform zur „physiologischen“ HRT

Die Fortführung der bisher weit verbreiteten, kontrovers beurteilten pharmakologischen HRT mit eingeschränkter Indikation stellt nur eine von mehreren Alternativen zur Risikoreduktion dar, die aber zahlreiche Frauen „unbehandelt“ lassen würde. Eine attraktive **Alternative** ist die Möglichkeit, die durch die Methode der Hormonanwendung bedingten Risikoursachen zu minimieren, wozu eine eher physiologisch ausgerichtete HRT beiträgt.

Die wesentlichen Eckpfeiler einer risikoarmen HRT

Somit stehen 2 Aspekte zur Risikoreduktion im Vordergrund, die bei der Verordnung einer HRT besonders zu beachten sind.

a) **Individuelle Besonderheiten filtern:** Zahlreiche Einflüsse wie spezielle genetische und biochemische Prädispositionen, erhöhte Belastungen aus der Lebensführung sowie bereits vorhandene Krankheiten können bestimmte Krankheitsrisiken erhöhen, auch ohne dass Sexualhormone angewendet werden [76,86,113]. Hier sind also Hausärzte und Frauenärzte angesprochen, um

mit individuellen, patientenbezogenen Beratungen und Maßnahmen eine Prävention von Erkrankungen und Früherkennung von Krankheitsrisiken voranzutreiben, was auch vor Beginn einer HRT ratsam ist.

b) **Zur HRT eine risikoarme Anwendungsmethode bevorzugen:** Schon die Wahl der **Hormonsubstanz** beeinflusst die Risiken einer HRT. Hierbei gelten physiologisches Östradiol und Progesteron als risikoärmer im Vergleich zum synthetischen Ethinylestradiol und zu vielen der Gestagenderivate [97]. Gerade Letztere sind wesentlich mit einem höheren Brustkrebsrisiko unter kombinierter HRT assoziiert (siehe Abschnitt „HRT und Gestagene“). Dann ist die **Hormondosis** zu beachten, die vorzugsweise zu niedrig-physiologischen, aber noch effektiven Wirkspiegeln führen sollte. Schließlich ist die Art der **Darreichung** von besonderer Bedeutung (z.B. oral, transdermal, intramuskulär). Denn sie beeinflusst auch die Resorptionsquote, die Metabolisierung und letztlich die Stärke der ersten Organbelastung (z.B. erste Leberpassage bei oraler Östrogengabe). Beim Östradiol ist die transdermale Anwendung und beim Progesteron die orale Darreichung als risikoarme HRT zu bevorzugen [41,42,49,63,64,73,74,87,97,101,105,106,125].

Konsequenz: Dem behandelnden Arzt sollte bewusst sein, dass die **Auswahl der Anwendungsmethode und damit seine Verordnungsweise** einen entscheidenden, signifikanten Einfluss auf Nutzen und Risiken einer HRT hat.

Kombination von persönlichen und methodischen Risikofaktoren meiden

Treffen risikobehaftete Prädispositionen der Patientin mit einer risikobehafteten Anwendungsvariante zusammen, scheinen sich die resultierenden Risiken nicht nur zu addieren, sondern erheblich zu potenzieren. So ist Übergewicht oder gar Fettleibigkeit per se schon ein Risikofaktor für thromboembolische und kardiovaskuläre Ereignisse, deren Inzidenzen sich dann unter einer HRT mit oraler statt transdermaler Östrogengabe stark erhöhen bzw. potenzieren können [19,20,118,129]. Ähnliches gilt auch für Frauen

mit angeborenen Störungen im Gerinnungssystem und oraler statt transdermaler Östrogengabe. Auch fortgeschrittene arteriosklerotische Veränderungen sind in Kombination mit der oralen Östrogenanwendung mit hohen Thromboseraten assoziiert, so bei Frauen zur sogenannten Sekundärprävention [50,51] oder bei lediglich älteren Frauen, die erst in den sechziger Lebensjahren mit einer oralen HRT begonnen hatten (WHI-Studie: [3,23]).

Zusammenfassung: risikoarme HRT in der Peri- und Postmenopause

Die wissenschaftliche Datenlage ermöglicht die Definition mehrerer Kriterien, durch die eine Substitution mit Östrogenen im Rahmen der HRT risikoarm erfolgen kann.

Als **Substanz** ist das humanphysiologische Östrogen (17 β -Estradiol) mit seinem physiologischen Wirkprofil zu bevorzugen. Hierbei wird eine risikoarme und gleichzeitig effektive **Dosis** angestrebt, die niedrige physiologische Blutspiegel und Organbelastungen, z. B. an Leber und Gefäßendothelien, erreichen lässt, die mit denjenigen gesunder fertiler Frauen zu Beginn des Zyklus vergleichbar sind.

Dieses Ziel kann nicht mit oraler Darreichung des Östrogens („erste Leberpassage“), aber mit transdermaler Gabe (Pflaster, Gel, Creme) erreicht werden. Die **transdermale Darreichung** umgeht die meisten der mit oraler Anwendung verbundenen Probleme und Risiken. Sie benötigt nur eine geringe Östrogendosis, kann individuell „stufenlos“ dosiert werden und hat sich in Studien als effektiv und auch in Problemfällen wie bei Raucherinnen und bei Übergewicht als risikoarm erwiesen. Sie wird zunehmend als Methode der ersten Wahl eingestuft.

Als **risikoarmes Gestagen**, auch bezüglich des Brustkrebsrisikos, ist das physiologische Progesteron zu bevorzugen, das in mikronisierter Form eine gute Resorption bei oraler Darreichung gewährleistet. Wegen seiner gesundheitlich relevanten und vielfältigen systemischen Wirkungen wird es unabhängig davon eingesetzt, ob eine Frau noch einen Uterus hat oder nicht (siehe Kap. 8).

7.3 Tipps und Hintergründe zur risikoarmen Östrogenanwendung

7.3.1 Substanz und Dosis

Das **physiologische 17 β -Östradiol (E2)** ist zu bevorzugen, da es durch sein natürliches Wirkprofil besticht und in den niedrigen physiologischen Konzentrationen einer jungen Frau besonders nebenwirkungsarm ist. Zur Substitution im Alter scheinen nach Erfahrung und Studienlage solche Blutspiegel günstig und ausreichend zu sein, wie sie zu Beginn eines Zyklus bei fertilen Frauen vorliegen, vorzugsweise 40–60 pg/ml Östradiol und etwa so viel Östron. Bestehen klimakterische Ausfallsymptome, kann die individuelle Dosis innerhalb weniger Tage durch Titration und entsprechendes Abklingen der Symptome gefunden werden, was besonders einfach bei Anwendung von Gel oder Creme durchführbar ist. Die richtige Einstellung kann dann genauso wie bei Frauen ohne klimakterische Leitsymptome durch eine Blutprobe objektiviert werden.

Synthetische Östrogene wie Ethinylestradiol (EE; vorwiegender Bestandteil in oralen hormonellen Kontrazeptiva) sind meist hochpotent und haben „per se“ andere Wirk- und Risikoprofile inklusive stärkere hepatische Effekte. Für EE gilt dies unabhängig von der Darreichungsart (oral, transdermal, vaginal)! Daher sollte speziell ab den vierziger Lebensjahren EE vermieden werden. Auch tierische konjugierte Östrogene sowie pflanzliche östrogenähnliche Substanzen unterscheiden sich vielfältig vom humanphysiologischen Östradiol.

7.3.2 Darreichung

Orales Östrogen belastet Leberfunktionen – klinische Auswirkungen

Eine physiologische Substitution (Replacement) kann nicht durch eine orale Anwendung des Östrogens erreicht werden. Östradiol wird zwar in mikronisierter Form oder als Ester wie Östradiolvalerat intestinal sehr gut aufgenommen, dann aber erfolgt die risikobehaftete „erste Leberpassage“. Die großen Östrogenmengen (z.B. 1–2 mg orales Östradiol) aktivieren dort zahlreiche Prozesse, z.B. die Synthese von Bindungsproteinen und von Gerinnungsfaktoren, was oft durch veränderte Surrogatmarker aus einer Blutprobe

zu erkennen ist (Tab.7.4). Die meisten Marker sind mit nachteiligen Auswirkungen auf klinische Endpunkte assoziiert. So muss vom betreuenden Arzt vermehrt an biliäre Belastungen, eine labile Hypertonie, kardiovaskuläre Risikozunahme und bedingt durch stimulierte Bindungsproteine auch an einen höheren Bedarf an Thyroxin oder Vitamin D gedacht werden.

Metabolisierung zu Östron: Durch intrahepatische Metabolisierung zu Östron (E1) kann einiges vom angefluteten Östradiol abgebaut werden, weshalb posthepatisch durchaus physiologische Östradiolspiegel im Blut resultieren können. Dennoch bleiben die großen Östrogenmengen dem Organismus in Form von hohen Östron- und Östronsulfatspiegeln erhalten [59,100,124], was

Tabelle 7.4 Östrogene in oraler Darreichung verändern zahlreiche hepatische Risikomarker im Blut.

hepatische Marker im Blut	Auswirkungen	Bewertung
Östron und Metabolite ↑	belegt hohe Östrogenbelastung, verstärkt Brustdichte	ungünstig
Bindungsproteine ↑	Überwachung weiterer Systeme erforderlich, z.B. Schilddrüse, Androgene, Vitamin D	ungünstig
biliäre Belastungen ↑	vermehrt Gallensteinbildung und deren Operationen	ungünstig
Angiotensinogen ↑	steigt 1–2-fach an, kann als Plasma-Renin-Substrat zum Blutdruckanstieg beitragen	ungünstig
Veränderungen von Gerinnungsfaktoren	prothrombotische und fibrinolysehemmende Faktoren überwiegen; kann Thrombose-, Embolie- und Schlaganfallrisiko erhöhen	ungünstig
PAI-1 ↓	Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1 (PAI-1) stört die Fibrinolyse; durch Absenkung besserer Thrombose-/Embolieschutz	günstig
CRP ↑	C-reaktives Protein (CRP) als unabhängiger akuter inflammatorischer Marker steigt 1–3-fach an; kann Thrombose und Arteriosklerose fördern	ungünstig
HDL-Cholesterin ↑	verbessertes Lipidprofil, Anstieg wird durch Progestagene abgeschwächt	günstig
LDL-Cholesterin und Lipoprotein(a) ↓	verbessertes Lipidprofil, antiarteriosklerotisch und antithrombotisch	günstig
Triglyzeride ↑	fördert Fettansatz und erhöht Risiko für Arteriosklerose	ungünstig
IGF-1 ↓	Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1) vermittelt Wirkungen des Wachstumshormons; Abfall verstärkt Fettmasse, Osteoporose und Schwäche des Bindegewebes	ungünstig

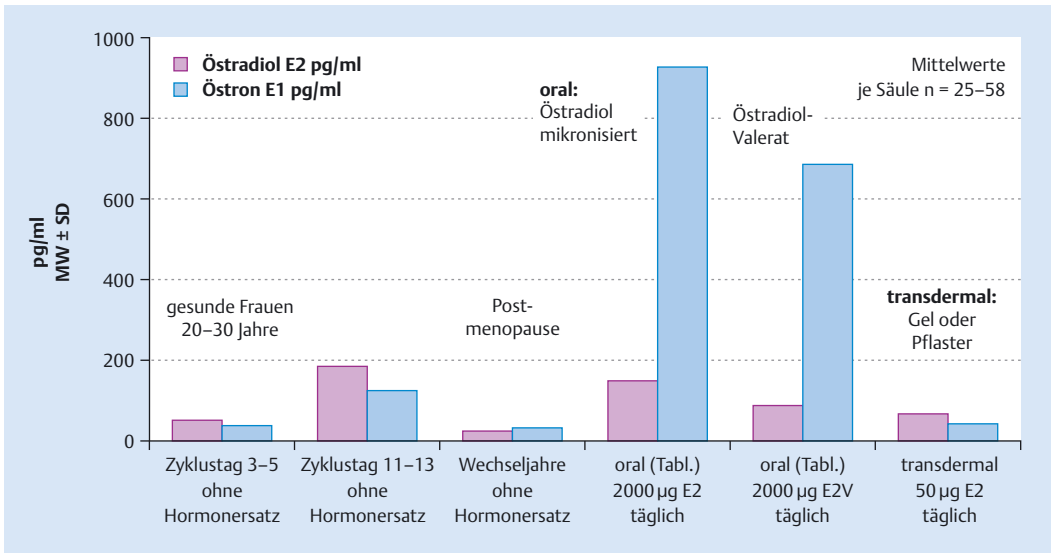


Abb. 7.3 Östradiol- und Östronspiegel im Blut unter verschiedenen Bedingungen in der Prä- und Postmenopause. Säulenpaar 1 und 2: in physiologischer Zyklusphase zu Beginn und zur Ovulation; Säulenpaar 3: in der Postmenopause; Säulenpaar 4-6: unter oraler sowie transdermaler Darreichung von Östradiol (modifiziert nach [103]).

im Zweifel durch eine einfache Blutprobe belegt werden kann (Abb. 7.3). Die weiterhin hohe Östrogenbelastung kann sich auch an anderen Organen, wie Brustdrüsengewebe und Gefäßendothelien, nachteilig auswirken, denn Östron kann jederzeit wieder in Östradiol rückverwandelt werden, was durch die 17β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase (17β -HSD) vermittelt wird. Auch Metabolite wie 4-Hydroxyöstron und 16α -Hydroxyöstron entstehen vermehrt, die teils genotoxische und teils karzinomatöse Risiken darstellen [65, 77, 111, 114].

Östradiol transdermal – risikoarm zu physiologischen Verhältnissen

Hepatische Auswirkungen sind unter transdermaler Östrogengabe vernachlässigbar gering, was mit an der wesentlich niedrigeren Dosierung (z.B. tägliche Freisetzung von 0,05 mg Östradiol aus einem Hormonpflaster gegenüber 1–2 mg bei oraler Gabe) sowie der subkutanen Speicherung, Verteilung und verzögerten Freisetzung des

Östrogens liegt. Dadurch bleiben auch die Blutwerte von Östradiol, Östron und den genannten hepatischen Markern im physiologischen Bereich, was schon seit vielen Jahren belegt ist [53, 59, 100, 124] und im Zweifel bei einer Patientin überprüft werden kann.

Intramuskulär, nasal und bukkal für spezielle Indikationen: Unter nasaler und bukkaler Darreichung entstehen ähnlich wie bei oraler Gabe hohe Östronanstiege im Blut [59], was wiederum für hohe hepatische Belastungen spricht. Dagegen verändern intramuskuläre Anwendungen die Östradiol/Östron-Ratio nur wenig, sie bleibt im physiologischen Bereich. Allerdings mag vielen Frauen diese Variante belastend erscheinen, weshalb sie nicht generell als Erstmaßnahme einzuordnen ist.

Klinische Endpunkte: Letztlich sind Studienergebnisse zu klinischen Endpunkten für die Therapiewahl entscheidend. Diese belegen eine hohe Effektivität der transdermalen Darreichungsart, z.B. hinsichtlich der Therapie klimakterischer Beschwerden, der Prävention arteriosklerotischer Plaques, Verbesserungen bei Osteoporose und

Frakturraten sowie einer geringeren Inzidenz bei kolorektalen Karzinomen. Zugleich ist auch die Risikoarmut besonders im Vergleich zur oralen Anwendung gut belegt [41,42,48,49,63,64,73,74,87,97,101,105,106,125]. Aus Sicht zahlreicher Übersichtsarbeiten und Reviews ist die transdermale Östrogengabe heute zunehmend als HRT-Methode der ersten Wahl anzusehen [97,101,106].

Eckpfeiler einer risikoarmen Östrogen-substitution (physiologische HRT)

Substanz: humanphysiologisches Östrogen (17 β -Estradiol, physiologisches Wirkprofil)

Darreichung: transdermal (Gel, Creme, Pflaster)

Dosis: durch Titration effektive, niedrig-physiologische Blutspiegel und Organbelastungen anstreben (erste Leberpassage vermeiden)

Dosiskontrolle: Abklingen klimakterischer Symptome, Blutspiegel etwa 40–60 pg/ml Östradiol (entspricht frühfollikulär bei fertilen Frauen)

Gestagen: physiologisches Progesteron (mikronisiert, oral) bevorzugen

7.3.3 Spezielles zur Anwendung von Östrogen-Gel

Auftragungsfläche, Gel-Präparate: Während Östrogenpflaster standardisiert sind, können bei einem Gel oder einer Creme die Menge und Auftragsfläche individuell variiert werden. Die unterschiedliche Galenik der Präparate wirkt sich auf das Resorptionsverhalten aus. Daher sollte bei einigen Präparaten eine große Auftragsfläche eingehalten werden (z. B. ganzer Arm beim Gynokadin[®] Gel/-Dosier-Gel), bei anderen eine mittlere (z. B. Unterarm bei Estreva[®] 0,1% Gel) und bei wieder anderen eine sehr kleine Fläche (z. B. handflächengroß beim Tagespäckchen Sisare[®] Gel mono mit 0,5 bzw. 1,0 mg Östrogensubstanz).

Zeitpunkt zur Blutkontrolle, Hormonbelastung: Bei mittel- bis großflächig aufzutragenden Gelen werden für etwa 10–20 Stunden recht gleichbleibende Östrogenspiegel im Blut gemessen. Wenn das Gel abends aufgetragen wird, kann somit am nächsten Tag zu den üblichen Praxiszeiten eine aussagefähige Blutkontrolle erfolgen.

Bei dem kleinen Tagespäckchen ist das Maximum im Blut schon zwischen 2 und 4 Stunden nach dem Auftragen zu erwarten, danach fallen die Östrogenspiegel rasch wieder auf die Ausgangswerte ab. Soll die Dosis überprüft werden, muss hier die Blutprobe 3–4 Stunden nach der Anwendung erfolgen, wozu an diesem Tag das Gel morgens aufgetragen wird. Soll geprüft werden, ob unter einer Östrogensubstitution noch eine ovarielle Eigensekretion besteht, erfolgt die Blutprobe nach abendlicher Anwendung am nächsten Tag, da sie dann fast nur noch die endogenen Östrogenspiegel erfasst. Mit dieser kleinflächigen Gel-Anwendung ist die zeitlich geringste Östrogenbelastung verbunden, was in speziellen Situationen wie hohes Lebensalter oder nach relevanten Erkrankungen manchmal gewünscht wird.

Tageszeit der Gel-Anwendung: Die klinische Wirkdauer unter einer Gel-Anwendung beträgt meist 24 Stunden. Bei den großflächig aufzutragenden Gelen sind auch die Blutspiegel entsprechend lange angehoben, weshalb es unter Aspekten eines „Biorhythmus“ unerheblich ist, ob das Östrogen-Gel morgens oder abends appliziert wird. Dennoch ist die abendliche Anwendung zu empfehlen. Zum einen werden klimakterische Beschwerden meist nachts stärker empfunden. Eine knappe Dosierung am Morgen könnte nach 18–20 Stunden, also nachts, schon abgeklungen sein und daher eine für den Tag unnötige Dosiserhöhung erforderlich machen. Zum anderen wird eine Interaktion zwischen Sonneneinstrahlung und Gel mit möglicher Verstärkung der Hautpigmentierung durch abendliche Applikation eher vermieden. Schließlich wird auch das Progesteron abends angewendet. Da eine substitutive HRT stets aus der Kombination von Östrogen und Progesteron bestehen sollte, wäre eine gleichzeitige Darreichung hilfreich für die Compliance, um nicht einen der Bestandteile zu vergessen.

Individuelle Dosierung: Die Östrogenanwendung durch Gel oder Creme erleichtert eine individuelle Dosierung, die einfach durch Titration bestimmt und jederzeit angepasst sowie unterbrochen werden kann. Man kann mit einer kleinen Tagesdosis beginnen und diese bei Bedarf jeweils nach 1–3 Tagen steigern. Als klinischer Indikator hilft das Abklingen klimakterischer Beschwerden, was durch eine Bestimmung des Östrogenspiegels gelegentlich objektiviert werden sollte. Fehlen bei einer Patientin solche Symptome, müssen andere klinische Veränderungen gewertet werden, beispielsweise vaginale Trockenheit, depressive Verstimmung oder unruhiger Schlaf. Gerade in solchen Fällen ist die Östrogenkontrolle sehr nützlich, indem sie der Frau bei der richtigen Einordnung der Symptomatik hilft. Die Patientinnen sollten darüber informiert sein, dass die Wirkung einer Dosisänderung innerhalb weniger Tage zu erwarten sei. Manche Frauen warten oft „wochenlang“ vergeblich auf eine Besserung, weil sie sich nicht an eine Dosiserhöhung herangetraut haben.

Individuelle transdermale Östrogenresorption

Einige wenige Frauen benötigen bei der transdermalen Östrogengabe entweder nur eine sehr geringe Dosis (besonders gute Resorption) oder eine sehr hohe Dosis (sehr schlechte Hautresorption).

Zur Anpassung wird im 1. Fall nur eine sehr kleine Gel-Menge appliziert, im 2. Fall kann das Östrogen in cremiger Galenik statt der verbreiteten alkoholischen Gelgrundlage dargereicht werden.

7.3.4 Spezielle Reaktionen unter Östrogen-Gel

Besonderheit „keine ausreichende Resorption“: Klingen klimakterische Beschwerden auch unter höher dosierter Östrogengabe nicht rasch ab, sollten die Östrogenspiegel kontrolliert werden (Östradiol, Östron). Denn es können auch andere

Einflüsse wie Unterzuckerung, Stresseinschuss oder eine kompetitive Verdrängung des Östradiols durch zu hohe Östronspiegel (sogenanntes Escape-Phänomen) zu ähnlichen Symptomen führen. Ist eine insuffiziente Resorption belegt, sollten zunächst Dosis, Auftragsfläche und der richtige Zeitpunkt der Blutentnahme überprüft werden. Sind diese Aspekte unauffällig, kann von einer besonderen Hautbeschaffenheit ausgegangen werden, die geschätzt bei 5% der Frauen vorliegt: Sie resorbieren keine ausreichenden Östrogenmengen aus der verwendeten Galenik. Zur Abhilfe kann probeweise eine andere galenische Gel-Zubereitung oder ein Östrogenpflaster versucht werden. Fast immer hilft dann aber die Darreichung als Creme, die im Einzelfall für die Apothekenzubereitung rezeptiert wird (17 β -Estradiol 1% ad Basiscreme). Man beachte die mit 1–2% höhere Konzentration als sonst üblich, als Startdosis kann mit einem kleinen Creme-strang von 0,5–1,0 cm Länge begonnen und dann titriert werden.

Besonderheit „zu hohe Östrogenspiegel“: Sie können zufällig bei einer Blutkontrolle oder klinisch durch Wassereinlagerungen (z.B. Ödeme, Gesicht aufgedunsen), Brustspannen und unerklärliche Blutdrucksteigerungen auffällig werden. Eine Objektivierung des klinischen Verdachts durch das Labor (Östradiol, Östron) ist ratsam. Dann wird zunächst die transdermale Östrogendosis versuchsweise reduziert. Darüber hinaus sind aber 2 Möglichkeiten besonders zu beachten:

a) **Individuelle Hautbeschaffenheit:** Bei geschätzten 5% der Frauen wird das Östrogen besonders intensiv perkutan resorbiert. Nach Absetzen der Dosis und Wiedereintritt von klimakterischen Symptomen kann dann erneut mit einer nur noch minimalen Gel-Menge begonnen und bei Bedarf weiter titriert werden. Eine objektive Laborkontrolle ist ratsam.

b) **Ovarielle Reaktivierung:** Hohe Östrogenspiegel können aber auch durch eine erneute Eigenproduktion der postmenopausalen Ovarien bedingt sein, was mit ovariellen Funktionszysten verbunden sein kann. In solchen Fällen wäre zunächst die externe Östrogendosis abzusetzen und dann die Rückbildung abzuwarten. Das Progesteron wird aber weitergegeben, da wirksame

endogene Östrogenspiegel vorhanden sind. Bis zur ovariellen Rückbildung können durchaus 4–12 Wochen vergehen, wobei es auch zu uterinen Entzugsblutungen kommen kann.

Will man die ovarielle Rückbildung fördern oder eine bessere klinische Stabilität bei uterinen Schmierblutungen erreichen, ist zusätzlich zum Progesteron eine zeitweilige Medikation mit einem potenten, ovarsuppressiven Gestagen zu erwägen, bei Bedarf auch zur Prophylaxe (additive Gestagengabe). Hierbei kommen Substanzen und Tagesdosen wie Norethisteronacetat 2,5–5 mg, Desogestrel 0,15 mg, Levonorgestrel 0,125 mg und seltener auch Dienogest 2 mg zum Einsatz, da Letzteres antiandrogene Partialwirkungen hat. Unter oraler Östrogengabe werden solche ovariellen Reaktivierungen kaum beobachtet, da die gleichzeitig entstehenden hohen Östronspiegel antigonadotrop und damit ovarsuppressiv wirken [100]. Zusätzlich haben manche der synthetischen Gestagene, die bei einer oralen HRT verwendet werden, dosisabhängig eine ovarsuppressive Wirkung.

Differenzierung „Überdosierung versus Eigenproduktion“: Das klinische Bild und die Östrogenspiegel im Blut können in beiden Situationen mit hohen Östrogenwirkungen ähnliche Befunde ergeben, die sich aber bei einem Auslassversuch unterscheiden. Bei einer Überdosierung klingen die Symptome und die Blutwerte innerhalb weniger Tage deutlich ab, es können sogar rasch wieder klimakterische Beschwerden auftreten. Ändert sich die Symptomatik dagegen zunächst kaum, liegt vermutlich eine ovarielle Reaktivierung vor, die zur Rückbildung eine längere Zeitspanne benötigt.

Kontinuierliche Dosisanpassung: Besonders in der Perimenopause treten immer wieder Phasen mit nennenswerter ovarieller, also endogener Östrogensekretion auf. Dadurch sind zeitweilig keine oder nur sehr gering dosierte Östrogengaben zur Substitution erforderlich. Selbstverständlich bleibt die Substitution des Progesterons davon unberührt.

Die Patientinnen können sich hieran selbst durch variable Dosierungen des Östrogen-Gels anpassen. So kann z. B. in wöchentlichen und später monatlichen Abständen die Gel-Menge probe-

weise reduziert und das Gel gelegentlich sogar ganz abgesetzt werden. Solange nicht erneut klimakterische Symptome auftreten, ist von einer momentan ausreichenden Eigenproduktion auszugehen. Treten solche wieder auf, wird mit der Östrogengabe erneut begonnen bzw. wird diese gesteigert. Eine solche Vorgehensweise, die als sehr natürlich empfunden wird, trägt auch dazu bei, stets eine „minimal-effektive“ Dosis zu verwenden und seltener ovarielle Überreaktionen entstehen zu lassen. Mit fortschreitender Postmenopause werden die Anpassungen immer weniger erforderlich sein.

Durch transdermale Östrogengabe keine Ovarsuppression

Unter transdormaler Östrogendarreichung mit/ohne Progesteron kommt es üblicherweise nicht zu einer hypothalamisch-hypophysären Suppression der Gonadenachse, wie es unter pharmakologischer HRT beobachtet werden kann.

Dadurch können sich in der Perimenopause stärkere ovarielle Aktivitäten entwickeln, zu denen ein zeitweiliges Aufflackern der Östrogensekretion und funktionelle „Follikelzysten“ gehören.

7.4 Hormonersatztherapie und Gestagene

7.4.1 Vorbehalte gegen pharmakologische Gestagengaben

Das erhöhte Brustkrebsrisiko v.a. unter der kombinierten Östrogen-Gestagen-Medikation gehört zu den gravierendsten und auch psychologisch bedeutendsten Nachteilen der HRT in den bisherigen pharmakologischen Anwendungsformen [16,18,75,86,97,122,123]. Aber auch erhöhte kardiovaskuläre Risiken, nachteilige Einflüsse auf einige Gehirnfunktionen und weitere Aspekte werden in Übersichtsarbeiten, wie den genannten, mit einzelnen Gestagensubstanzen in Verbindung gebracht.

Potenzielle Risiken synthetischer Gestagene zur HRT

Invasiver Brustkrebs, arterielle und venöse Komplikationen, fehlende sowie zusätzlich unphysiologische Partialeffekte einiger Progestagene im Vergleich zum Progesteron mit Auswirkungen auf Neuroprotektion, Stimmungslage, vaskuläre Spasmyse, Brustepithelien, Osteoblasten und mehr

7.4.2 Frauen mit oder ohne Uterus – spielt das wirklich eine Rolle bei der HRT?

Progestagene versus Progesteron: Potenzielle Risiken mancher synthetischer Gestagene (siehe Kasten) tragen zu der von einigen Fachgesellschaften ausgesprochenen Empfehlung bei, dass Frauen ohne Uterus eine HRT nur ohne Gestagen durchführen sollten, denn durch die Gestagene soll ja das Endometrium geschützt werden [75,86,135]. Bei der Analyse solcher Nebenwirkungen kommt man aber zu anderen Schlussfolgerungen: **Es sind nicht generell „die Gestagene“, die risikobehaftet sind, sondern offensichtlich nur einige der synthetischen Derivate (Progestagene), die statt des natürlichen Progesterons verwendet werden.**

Systemische Progesteronwirkungen: Das physiologische Progesteron beeinflusst ebenso wie Östradiol fast alle Gewebe des Organismus inklusive neuronaler und psychischer Funktionen sowie speziell das Brustgewebe [24,46,62,97,108,122,123]. Solche systemischen Wirkungen sind gesundheitlich relevant und unabhängig davon, ob noch ein Uterus vorhanden ist oder nicht (siehe Kapitel 8 „Progesteron – systemische Wirkungen bei Mann und Frau“). Sie entfallen nun mit Beginn der Wechseljahre, gleichzeitig fallen auch die protektiven Wirkungen auf das Brustgewebe weg, die jede gesunde Frau während ihrer fertilen Lebensphase erfahren konnte. Es gibt demnach viele Gründe für eine Substitution des Progesterons mit Beginn der Perimenopause, unabhängig von einem Uterus.

7.4.3 Art des Gestagens beeinflusst Brustkrebsrisiko

Pharmakologische HRT: Die Studienlage zum erhöhten Brustkrebsrisiko unter einer kombinierten HRT mit Progestagenen, wie sie bis 2002 weit verbreitet durchgeführt wurde, ist einhellig:

a) Beobachtungsstudien: In großen, relevanten Beobachtungsstudien und Reviews wurde immer wieder bestätigt, dass proportional zur Anwendungszeit einer solchen HRT das Risiko einer invasiven Brustkrebserkrankung ansteigt, sowohl unter Östrogen allein als auch noch stärker unter einer kombinierten Östrogen-Progestagen-HRT [7,8,14,33,36,37,85,97,116] (Tab. 7.5).

b) Placebokontrollierte Studien: Die kontrollierten WHI-Studien (Women's Health Initiative, USA) kommen zu ähnlichen Ergebnissen. Das gilt sowohl für die kombinierte HRT (kurze und langfristige Auswertungen) als auch für die HRT allein mit Östrogenen, wenn die Frauen wie üblich in den ersten Jahren nach der Menopause mit der HRT beginnen (zum Thema „gap time“ siehe oben) [2,3,22,90,91,92,109,110].

Tabelle 7.5 Brustkrebsrisiko und Hormonersatztherapie. Repräsentative Übersicht unter alleiniger Östrogengabe sowie in Kombination mit diversen Gestagenen zur HRT. Daten von 80377 postmenopausalen Frauen der E3N-Kohorte im medianen Alter von 52,4 Jahren bei Beginn der HRT; mittlere Anwendungsdauer 7,0 Jahre; mittlere Beobachtungszeit 8,1 Jahre (modifiziert nach [36,97,108]).

Anwendungsart und Hormon	RR	95%-KI (adjustiert)
Nichtanwenderinnen	1,00	
Östrogen allein	1,29	1,02–1,65 p < 0,001
Östrogen mit Progesteron	1,00	0,83–1,22 n. s.
Östrogen mit Dydrogeston	1,16	0,94–1,43 n. s.
Östrogen mit Progestagen	1,69	1,50–1,91 p < 0,001

n. s. = nicht signifikant, RR = relatives Risiko, KI = Konfidenzintervall

Physiologische HRT: Wird Progesteron als Gestagenzusatz gewählt, ist in Studien mit bisher 5 bis 8 Anwendungsjahren keine Risikoerhöhung gegenüber Nichtanwenderinnen erkennbar [33,36,37,38,69,85]. Wegen der verschiedenen Studienarme, großen Fallzahlen und der längeren Beobachtungszeit sind hierbei die Daten der französischen E3N-Kohorte [36] besonders aussagekräftig und für eine HRT repräsentativ (Tab. 7.5). Eine weitere Studie zum Progesteron ist derzeit in Arbeit (KEEPS-Studie [134]). Vieles spricht dafür, Progesteron bei der HRT als Gestagen zu bevorzugen.

Brustkrebsrisiko unter HRT

Unter kombinierter HRT mit diversen Progestagenen ist das Risiko signifikant erhöht, es verdoppelt sich mit etwa 10 Jahren Anwendungszeit.

Unter alleiniger Östrogengabe und bei Beginn in der frühen Postmenopause ist es weniger stark erhöht (relatives Risiko etwa 1,4).

Bei kombinierter HRT mit dem physiologischen Progesteron wurde bisher keine Risikoerhöhung festgestellt.

7.4.4 Weitere Einflüsse auf Brustkrebsrisiken

Unabhängig vom Einfluss einer HRT sind zahlreiche personenbezogene Varianten bekannt, die jede für sich zu einer Erhöhung des Brustkrebsrisikos führen können.

Anamnese: Als individuelle Risikofaktoren einer Patientin können v.a. eine frühe Menarche und späte Menopause, Übergewicht und größerer Alkoholkonsum, keine oder eine erst sehr späte Schwangerschaft und genetische Prädispositionen benannt werden. Sie werden üblicherweise bei Studienauswertungen entsprechend adjustiert und sind bei der Risikobewertung einer HRT zu berücksichtigen [74,86,113].

Altern: Es wird noch wenig verstanden, warum mit höherem Lebensalter die Inzidenz von Karzi-

nomen statistisch zunimmt [126]. Diskutiert werden beispielsweise altersassoziierte Phänomene wie genomische Instabilität, Veränderungen der Telomere, epigenetische Mechanismen wie Hyper- oder Hypomethylierung und endokrinologische Insuffizienzen auf die Proliferation und Differenzierung von Geweben und Epithelien.

Fehlendes Progesteron: Physiologischerweise steigt die Brustkrebsinzidenz mit Beginn des Klimakteriums deutlich an, sie hat ihren kumulativen Gipfel etwa in den sechziger bis siebziger Lebensjahren, wie es ähnlich vom Endometrium- und Ovarialkarzinom bekannt ist [12,13,14,82,83,121]. Dieser Lebensabschnitt ist auch mit Veränderungen bei Sexualhormonen verbunden, von denen v.a. das ovarielle Progesteron ausfällt, was mangelnde Schutzeffekte an Epithelien des Endometriums und der Brustdrüse nahelegt.

7.4.5 Biphasische Progesteroneffekte

Progesteron: Beim Endometriumkarzinom ist der protektive Einfluss des Progesterons bzw. exogener Gestagengaben gut belegt [135]. Auch beim perimenopausalen Anstieg der Brustkrebsinzidenz liegt die Mitbeteiligung eines Progesteronmangels nahe [9,34,55,71,108]. Sein Einfluss wird teilweise durch biphasische Progesteroneffekte erklärt [46,52,62]. Danach hat Progesteron zum einen proliferative Wirkungen auf die Epithelien des Endometriums und der Brustdrüse, die anfangs die Endausreifung bzw. sekretorische Differenzierung der Zellen stimulieren. Damit wird im Rahmen der Reproduktion die Nidation und Laktation gefördert. Zum anderen hat Progesteron antiproliferative und damit östrogenantagonistische Wirkungen, indem es bei längerer Einwirkung den Proliferationsstopp dieser Epithelzellen durch Arretierung des 2. Zellzyklus vermittelt. Damit kommt es trotz weiter vorhandenen Östrogenen zu keiner wesentlichen Zellproliferation mehr, wie auch der Wachstumsstopp beim Endometrium in der Lutealphase zeigt. Gleichzeitig sind damit Antikrebseffekte von Progesteron verbunden, an denen über 120 Gene beteiligt sein sollen [62,135].

Progestagene: Bei vielen der synthetischen Gestagene sind solche Antikrebseffekte am Endometrium bestätigt, sie sind aber am Brustdrüsengewebe im Zusammenhang mit der HRT offensichtlich nicht vorhanden. Es wird noch nicht ausreichend verstanden, durch welche biochemischen bzw. molekularbiologischen Effekte solche fatalen Wirkungen am Brustdrüsengewebe in diesem Alter und unter solchen HRT-Bedingungen vermittelt werden. Ebenso ist unklar, inwieweit hier membranständige Rezeptoren für Progesteron (RANK/RANKL) und deren Gleichgewicht zueinander sowie die Balance zwischen den klassischen Progesteronrezeptoren A und B entscheidend sind.

Konsequenz: Unter den Bedingungen der bisher üblichen HRT-Anwendungen sollten viele der riskanten synthetischen Progestagene gemieden werden, als risikoarme Alternative steht das physiologische Progesteron zur Verfügung.

7.4.6 Progesteron versus Dydrogesteron

Dydrogesteron gilt als „Schwester“ des Progesterons (Retroprogesteron), da es das gleiche Molekül in unterschiedlicher Raumanordnung darstellt. Es ist aber kein gleichwertiger Progesteronersatz.

Stoffwechsel: Einerseits hat es ähnliche metabolische und hierbei neutrale Eigenschaften wie Progesteron auf den Zucker- und Fettstoffwechsel [78, 128]. Andererseits weist es zahlreiche Unterschiede auf [97]: In den hypothalamischen Zentren vermittelt es keinen **thermogenetischen Effekt**, d. h. unter Dydrogesteron erfolgt kein Anstieg der Basaltemperatur, wie er vom ovulatorischen Zyklus bekannt ist. Es hat keinen ausgeprägten **antiovulatorischen Effekt**, eignet sich somit in üblichen Dosierungen nicht zur Hemmung der Ovulation. Ihm fehlen weitgehend die **psychischen GABA_A-Effekte** (Gamma-Amino-Buttersäure) des Progesterons bzw. seines Hauptmetaboliten Allopregnanolon. Damit wirkt es nur wenig angstlösend und kaum beruhigend, wie vom Progesteron bekannt [eigene Daten]. Es wird **langsamer metabolisiert** und kann daher niedriger als Progesteron dosiert werden. So genügen beispielsweise

Tagesdosen von 5–10 mg Dydrogesteron versus 100–200 mg Progesteron zum Schutz des Endometriums bei gleicher Anwendungsdauer [15, 25, 88, 120].

Brustkrebsrisiko: Auch bei der Brustkrebsinzidenz scheint ein leicht unterschiedliches Risiko zu bestehen. So soll zwar bei der Inzidenz duktaler Karzinome kein höheres Risiko zu erkennen sein, wohl aber bei lobulären Karzinomen. Hier wäre Dydrogesteron mit dem Risiko von anderen Progestagenen vergleichbar [36, 37].

Resümee: Von den Gestagenderivaten hat trotz mancher Ähnlichkeiten auch das Dydrogesteron nicht das gleiche Wirkprofil wie das physiologische Progesteron.

7.4.7 Nebenwirkungen und Kontraindikationen von Progesteron (Überblick)

Progesteron hat als physiologische Substanz, deren Blutkonzentrationen in verschiedenen Lebenssituationen eine sehr große Spanne aufweisen, auch eine große therapeutische Breite (siehe unten). Treten dennoch **Nebenwirkungen** auf, sind diese meist flüchtig, dosisabhängig und von der Darreichungsart beeinflusst [98, 108] (Tab. 7.6). Ferner können im Einzelfall galenische Unverträglichkeiten auftreten, die z. B. mit einer ölhaltigen Galenik im Zusammenhang stehen (z. B. Nussöl, Sonnenblumenöl). Schließlich gibt es seltene biochemische Besonderheiten bei Anwenderinnen, die den Metabolismus von Progesteron verlangsamen oder verstärken und dadurch zu Nebenwirkungen führen können, was fast stets durch individuelle Dosierungen abgefangen werden kann.

Zu den **Kontraindikationen** zählen hormonabhängige Malignome, z. B. Brustkrebs oder Endometriumkrebs.

Einige dieser Aspekte werden nachfolgend näher erläutert, ebenso im Kapitel 8 „Progesteron – systemische Wirkungen bei Mann und Frau“.

Tabelle 7.6 Klinische Nebenwirkungen oraler Progesterongaben.

- flüchtige orthostatische Beschwerden, Blutdruckabfall
- Dösigkeit, Müdigkeit
- leichter Östrogenabfall (uterine Schmierblutungen, Effluvium)
- Mastodynien (biphasisch)
- galenische Unverträglichkeit
- Stimulation hormonabhängiger Malignome

7.4.8 Synthetische Gestagene zur Therapie von Erkrankungen geeignet

Nicht zur HRT, aber als Medikament zur kurzfristigen Therapie von Erkrankungen speziell in der Perimenopause können einige der Progestagene hilfreich und effektiv eingesetzt werden. Hierbei sind sie so zu dosieren, dass sie suppressiv am Ovar und Endometrium wirken, um gynäkologische Erkrankungen wie uterine Blutungsstörungen, ovarielle Funktionszyklen oder Störungen der Zyklusregulation günstig zu beeinflussen: z. B. Norethisteronacetat 2,5–5 mg, Desogestrel 0,15 mg, Levonorgestrel 0,125 mg.

7.5 Tipps und Hintergründe zur HRT-Anwendung von Progesteron

7.5.1 Darreichung bevorzugt oral und abends

Auswahl: Progesteron kann in unterschiedlicher Darreichung angewendet werden, die Auswahl hängt wegen damit verbundener Besonderheiten von der Indikation ab. So wird zur Substitution im Alter die orale Gabe, in der ästhetischen Medizin die transdermale Anwendung und zur Abortprophylaxe in der Reproduktionsmedizin die vaginale Darreichung bevorzugt.

Alterssubstitution: Im Alter hat die orale Anwendung abends vor dem Zubettgehen wesentliche Vorteile. Progesteron wird aus einer Kapsel

(mikronisiertes Progesteron, mit/ohne Fette) nebenwirkungsarm gut resorbiert und lässt bei der erwünschten Leberpassage zusätzlich Metabolite entstehen. Progesteron und Metabolite sind für die Neuroregeneration sowie für zahlreiche psychische Effekte wie Angstlösung, Beruhigung und Schlafunterstützung hilfreich (siehe Kapitel 8).

7.5.2 Dosierung und Anwendungsdauer zur HRT

Zyklisch, kontinuierlich: Aus systemischen und gesundheitsrelevanten Gründen ist eine möglichst langfristige Substitution mit Progesteron angezeigt.

In der frühen Perimenopause sind bei zyklischer Anwendung von 10–14 Tagen Dosierungen von 200 mg täglich oral notwendig [54,88]. Es hat sich bewährt [eigene Daten], schon bald auf eine 24- oder 25-tägige Progesterongabe von 100 mg mit dann 5- oder 4-tägiger Pause überzugehen, was auch einen effektiven Endometriumschutz bewirkt [25,40,41,88,135]. Treten hierbei nur noch sehr schwache oder meist keine Blutungen mehr auf, kann auf eine kontinuierliche orale Anwendung übergegangen werden, was auch wegen der systemischen Effekte für den ganzen Organismus vorteilhaft erscheint [41,97,131]. Regelmäßige sonografische Kontrollen mit Bestimmung der Endometriumdicke geben eine zusätzliche Sicherheit.

Blutkontrollen, Zeitintervall: Nach oraler Anwendung steigen im Blut die Progesteronspiegel und die seiner Metabolite deutlich an, der Gipfelbereich wird nach etwa 3–5 Stunden erreicht. Er beträgt üblicherweise 5–15 ng/ml, dann fallen die Konzentrationen wieder stark auf das Ausgangsniveau ab [27,57,70]. Nach abendlicher Gabe kann eine Blutkontrolle am nächsten Vormittag demnach nur noch wenig Progesteron nachweisen. Wird eine Dosiskontrolle benötigt, sollte die Patientin die Kapsel am Morgen (zusätzlich) einnehmen und etwa 4 Stunden danach die Blutabnahme erfolgen. Zur Protektion des Endometriums gelten tägliche Zielbereiche über 5 ng/ml Progesteron als ausreichend, wenn sie für

mindestens 20 Tage vorliegen, was auch für systemische Wirkungen ausreichen sollte.

Labormethode: Manche Labore verwenden eine vereinfachte automatisierte Methode (z.B. Lithium markiert), die oft nicht ausreichend zwischen Progesteron und seinen wichtigsten Metaboliten wie dem 5 α - und 5 β -Pregnanolon differenzieren kann. Da v.a. nach oraler Anwendung diese Metabolite etwa ähnlich hohe Blutspiegel erreichen wie das Progesteron selbst, werden fälschlicherweise doppelt so hohe oder gar 3-fach höhere „Progesteronspiegel“ gemessen als in Wirklichkeit vorhanden sind [eigene Daten]. Dies kann zu falschen Schlussfolgerungen führen, was zu beachten ist.

7.5.3 Flüchtige Nebenwirkungen

Blutdruckabfall: Progesteron hat eine hohe Affinität zum Aldosteronrezeptor mit Auswirkungen auf den Wasserhaushalt und die Blutdruckregulation [81]. Dadurch kann auch erklärt werden, dass unter oraler Progesterongabe bei manchen Patienten innerhalb einer Stunde ein leichter Blutdruckabfall eintritt, der sich klinisch durch Schwindel, Dösigkeit oder Müdigkeit bemerkbar macht („orthostatische Symptome“) [97,98,101]. Solche Symptome werden eher bei morgendlicher Einnahme bemerkt, kaum jedoch bei Anwendung abends direkt vor dem Zubettgehen. Nach wenigen Anwendungstagen klingen solche Reaktionen üblicherweise wieder ab oder lassen wesentlich nach [97]. Sollte dies in Einzelfällen nicht geschehen, wäre eine Dosisreduktion angezeigt (z.B. 25–50 mg Progesteron).

Diffuser Haarausfall, Schmierblutungen: Liegen bei postmenopausalen, beschwerdefreien Frauen die Östrogenspiegel im niedrigen physiologischen Bereich und wird dann mit einer Progesteronsubstitution begonnen, können in Einzelfällen plötzlich uterine Schmierblutungen und/oder diffuser Haarausfall auftreten. Solche Symptome weisen auf einen leichten Östrogenmangel hin, der akut durch das Progesteron entstanden ist. Denn Progesteron fördert den Abbau des Östradiols zurück in Östron, was durch das Enzym 17 β -HSD vermittelt wird. Lagen vorher

ausreichend hohe Östradiolspiegel vor, macht sich der geringfügige Abfall um wenige Prozent klinisch kaum bemerkbar, wohl aber bei einer Ausgangslage im unteren Grenzbereich der Norm. Eine sofortige Abhilfe ist durch leichte Steigerung der Östrogendosis zu erreichen.

Solche Situationen können auch auftreten, wenn aus anderen Gründen ein niedrig-normaler Östrogenspiegel in einen zu niedrigen Bereich abfällt, z.B. bei zeitweiliger ovarieller Schwäche in der Peri- und frühen Postmenopause.

Stimmungsverschlechterung: Gelegentlich wird berichtet, dass sich unter Progesteron manche klimakterischen Beschwerden und Verstimmungen verstärken würden. Das lässt sich üblicherweise vermeiden bzw. beseitigen, indem ein ausreichend hoher Östrogenspiegel eingestellt und ggf. die Progesterondosis individuell adjustiert wird. In Einzelfällen kann es sich aber auch um das sogenannte **GABA_A-Paradoxon** handeln, das auf dem biphasischen Effekt von Allopregnanolon beruht, einem Hauptmetaboliten von Progesteron. Dadurch kann es bei individuell zu niedrigen Spiegel zu einer Verschlechterung und erst bei höheren Wirkspiegeln zur Verbesserung der Stimmungslage kommen [4,5,72]. Dies wurde bei einigen Individuen in der Lutealphase, unter HRT und hormonellen Kontrazeptiva, bei einigen Gestagenderivaten sowie bei Alkoholexzess vermutet, was sich dann jeweils durch eine Dosissteigerung von Progesteron beseitigen ließ.

7.5.4 Individuelle Dosisanpassung

Therapeutische Breite: Progesteron sollte eine große „therapeutische Breite“ abdecken, wenn man an die niedrig-normalen Spiegel in der Follikelphase, die 50-fach höheren in der Lutealphase oder gar die noch viel höheren im Verlauf der Schwangerschaft denkt (siehe Kasten). Daher sind Nebenwirkungen meist auf Einzelfälle beschränkt, die Abweichungen bei der Resorption oder dem Metabolismus aufweisen, welche von der Art der Darreichung und der Dosierung abhängig sein können.

Individuelle Dosisreduktion: Meist hilft eine Dosisreduktion, bei manchen Patientinnen rei-

chen 10 mg oder 25–50 mg aus, was durch Titration festgestellt werden kann. Die als nebenwirkungsfrei empfundene Dosis kann dann in größeren Mengen neu rezeptiert werden. Eine Blutkontrolle zur Objektivierung einer ausreichenden Resorption ist ratsam.

Gleichgewicht mit Östrogen: Ferner ist ein Gleichgewicht zum Östradiol notwendig, wodurch auch zahlreiche Enzyme des Steroidstoffwechsels und die Bildung der Rezeptoren für Progesteron beeinflusst werden. Die gelegentlich vertretene Meinung, dass unter Progesteron keine Östrogengaben nötig sind, da Östrogene durch Progesteron in ausreichenden Mengen gebildet würden, kann weder durch die wissenschaftliche Datenlage noch die klinische Erfahrung belegt werden. Auch DHEA oder Cortisol können aus ihrem Präkursor Progesteron nicht in nennenswerten Mengen und v.a. nicht klinisch ausreichend gebildet werden. Man sollte also auf die Einhaltung niedriger physiologischer Östrogenspiegel (z. B. 40–60 pg/ml) achten.

Individuelle Darreichung: Schließlich kann in Einzelfällen auch durch Variationen bei der Darreichung Einfluss genommen werden. Wenn jemand im Alter unter vaginaler Applikation nachhaltig besser reagiert und empfindet als unter der bevorzugten oralen Gabe und der Patientin diese Applikation auch längerfristig nicht zu unpraktisch ist, kann dies frei von einem theoretischen Konzept als individuelle Variante akzeptiert werden.

Physiologische Progesteronspiegel im Blut

umfassen eine 500-fache Spanne, die eine große therapeutische Breite nahelegt:

0,1–0,5 ng/ml in der frühen Follikelphase,

0,1–0,3 ng/ml in der Postmenopause und bei gesunden Männern,

10–20 ng/ml in der mittleren Lutealphase und

50–100 ng/ml in der 2. Schwangerschaftshälfte.

7.5.5 Progesteron zur Therapie von Erkrankungen (off-label)

Progesteron hat nicht nur physiologische Wirkungen im Genitalbereich, sondern beeinflusst zahlreiche Gewebe und Funktionen des gesamten Organismus, hat also erhebliche systemische Effekte. Hieraus leiten sich zum einen die Indikationen zur Substitution in der Peri- und Postmenopause ab. Zum anderen kann Progesteron auch als Medikament zur Behandlung bestimmter Erkrankungen hilfreich sein, wie sich zunehmend abzeichnet und was für die praktische Tätigkeit bedeutsam ist. Hierbei stehen v.a. neurodegenerative Erkrankungen, traumatische Gehirnverletzungen, Angststörungen und Panikattacken sowie der präventive Einsatz bei einigen Altersprozessen im Vordergrund, was für Männer und Frauen gleichermaßen gilt. Näheres hierzu ist im Kapitel 8 ausgeführt.

7.6 Erkenntnisse aus 10 Jahren HRT-Studien (kurzes Resümee)

7.6.1 Das Hormondilemma 2002

Im Jahr 2001 wurden aus renommierter Hand in einem umfangreichen Review für Frauenärzte mit dem optimistischen Titel „Die präventive Östrogen-Gestagen-Langzeitsubstitution“ zahlreiche Vorteile der traditionellen HRT herausgearbeitet und die auch damals schon bekannten Nebenwirkungen als geringfügig eingestuft [61]. Umso drastischer wirkte der Schwenk schon 1 Jahr später, als nach Erscheinen der ersten WHI-Studie zur risikobehafteten HRT die Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe mit dem Titel „Hormone in den Wechseljahren als (kurzzeitige) Therapie, nicht als Prävention geeignet“ erschien [30]. Diese gegensätzlichen Statements, beide publiziert in der Fachzeitschrift „Der Frauenarzt“, offenbaren das ganze Dilemma: Aus biologischer Sicht sind Östrogene und Progesteron für die Gesundheit einer Frau nützlich und unersetzlich, aus Sicht

der Studiendaten haben sie aber neben Nutzeffekten auch gesundheitliche Risiken (s. Tab. 7.2 und 7.3). Was soll man tun?

7.6.2 Einschränkungen bei Indikationen

Viel Arbeit wurde in die Subanalyse diverser Studien gesteckt, um Konstellationen zu filtern, für die eine solche traditionelle HRT nicht geeignet oder aber vertretbar erschien. Fortgeschrittene Veränderungen an Gefäßwänden wie bei einer kardiovaskulären Sekundärprävention oder bereits ein höheres Lebensalter wie bei der WHI-Studie, auch Erkrankungen wie Diabetes, Hypertonie, starkes Übergewicht und mehr wurden als riskant für solche Hormongaben ermittelt (personalisierte Medizin).

7.6.3 Methodische Variationen

Viel zu wenig wurde beachtet, dass es nicht unbedingt die Tatsache von Hormongaben an sich ist, die für Risiken verantwortlich zu machen ist, sondern dass die Art ihrer Anwendung wesentliche Risikounterschiede ausmachen kann. So sind ein großer Teil der vaskulären Komplikationen und die Risiken im Bereich der Gallenwege v.a. der oralen Darreichungsart des Östrogens zuzuordnen. Heute ist gesichert, dass die transdermale

Östrogengabe diesbezüglich risikoarm ist, erst recht bei belasteten Patientinnen wie Raucherinnen oder solchen mit Übergewicht.

Eine andere methodische Variante ist durch die Art des Gestagens gegeben. Hier wurde lange nicht eingeräumt, dass ein unphysiologisches Gestagen für einen Großteil der Brustkrebsrisiken bei der bisherigen Vorgehensweise verantwortlich zu machen ist und dass diese durch Anwendung des natürlichen Progesterons weitgehend vermeidbar sind. Eine solchermaßen „reformierte HRT“ aus transdormaler Östrogengabe in Kombination mit oral verabreichtem physiologischen Progesteron ist im Wesentlichen risikoarm (Tab. 7.7). Sie stellt eine „physiologische“ bzw. „substitutive“ HRT dar, da sie weitgehend niedrige physiologische Verhältnisse bei Östrogen und Progesteron wiederherstellt.

7.6.4 HRT zu Recht in Verruf geraten – aber unnötigerweise

Die konventionelle HRT kann zum einen durch hohe Leberbelastungen seitens der oral verabreichten Östrogene und zum anderen durch körperfremde Gestagene zu Recht als eine risikobehaftete „pharmakologische Medikation“ gelten, besonders im Einsatz bei nicht mehr gesunden Frauen. Sie geriet aber unnötigerweise in Verruf, denn die bisherige methodische Vorge-

Tabelle 7.7 Erkenntnisse aus über 10 Jahren HRT-Studien: kurzes Resümee 2002 bis 2013.

Physiologisches Östrogen und Progesteron haben zahlreiche therapeutische und präventive Vorteile:

- lindern klimakterische Symptome
- erleichtern einige urogenitale Beschwerden
- vermindern Osteoporose und Frakturrate
- reduzieren Inzidenz bei Dickdarmkrebs und genereller Mortalität

Die „pharmakologische“ Hormonersatztherapie erhöht zahlreiche Risiken:

- tiefe venöse Thrombosen, Lungenembolie
- kardiovaskuläre Erkrankungen und Schlaganfall
- Gallenblasenaffektionen inklusive Operationen
- invasiver Brustkrebs
- widersprüchliches optimales Zeitfenster: früher HRT-Beginn günstiger bezüglich kardiovaskulärer Risiken, später HRT-Beginn günstiger wegen Brustkrebsrisiko

Bei „physiologischer“ HRT bleiben die günstigen Wirkungen von Östrogen und Progesteron erhalten:

- pharmakologische Risiken treten kaum vermehrt auf, speziell ein früher HRT-Beginn ist risikoarm

hensweise hätte angesichts der lange bekannten Fakten und biologisch-wissenschaftlichen Datenlage sowie deren Plausibilität schon längst im Konsens modifiziert werden können.

7.6.5 Weltweiter Trend zur HRT-Reform

Die HRT wird weltweit dem Erkenntnisstand der letzten 10 Jahre angepasst. Dies betrifft v.a. die Verwendung der humanphysiologischen Sexualhormone Östrogen und Progesteron, dazu die geeignete Darreichung und Dosierung zur Erzielung effektiver, d.h. niedriger normaler Blut- und Organspiegel. Reviews belegen durch Studiendaten die Risikoarmut der modifizierten Vorgehensweise [41,42,49,63,73,74,75,87,97, 101, 125], was zunehmend auch von Fachgesellschaften aufgegriffen wird [75,79,115,131].

Es erscheint nicht praktikabel, solche Modifikationen nur für besondere Risikogruppen von Patientinnen zu empfehlen, wie manche Statements nahelegen [16,75,86]. Zum einen können ärztlicherseits nicht alle persönlichen Zusatzrisiken einer Frau einfach erkannt werden, angefangen von „alterstypischen“ Veränderungen bei Gewicht, Lebensführung und Organen bis hin zu biochemischen und genetischen Risikofaktoren. Zum anderen unterscheiden sich die beiden Vorgehensweisen nicht nur durch die Risikoprofile, sondern auch durch die nützlichen Wirkprofile. Dies ist beispielsweise durch die unterschiedliche Leberbelastung oder die Partialfunktionen verschiedenartiger Gestagensubstanzen bedingt.

7.6.6 Konsequenz: physiologische HRT

Die traditionelle, „pharmakologische“ HRT kann also durch mehrere, sich ergänzende Schritte hin zu einer „physiologischen“, d.h. „substitutiven“ HRT modifiziert werden [97]: Zahlreiche persönliche Belastungsfaktoren und Prädispositionen zu Krankheiten können heute schon herausgefiltert und korrigiert werden, was zu den wichtigen ärztlichen Beratungsfunktionen gehört (Tab. 7.8 oben). Mehrere methodische Risiken, die mit Hormonanwendungen verbunden sind, wurden der

Tabelle 7.8 Wege zur risikoarmen Anwendung einer Hormonersatztherapie (HRT) in der Peri- und Postmenopause.

<p>Persönliche Sphäre → Prädispositionen korrigieren</p> <p>individuelle Vorsorgeprogramme: Belastungen aus Lebensführung reduzieren</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ernährung, Gewicht, Bewegung, Noxen <p>Belastungen durch angeborene Besonderheiten behandeln</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fettstoffwechsel-, Blutgerinnungsstörungen ▪ diabetogene, karzinomatöse Belastungen u. a.
<p>Ärztliche Sphäre → methodische Risiken minimieren</p> <p>1. Physiologischer Hormonersatz (Substitution) Hormonsubstanz</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ körperidentische (physiologische) Hormone wie Östradiol und Progesteron <p>Art der Darreichung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ für jedes Hormon und jeden Behandlungsgrund festzulegen, z. B. Östrogene zur HRT transdermal (Gel, Pflaster, Creme), Progesteron zur HRT oral mikronisiert (Kapsel) <p>Dosis und Anwendungshäufigkeit</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Östrogen in niedrigster effektiver Dosis, täglich ▪ Progesteron mikronisiert 100–200 mg täglich, anfangs 24- bzw. 25-tägig mit 5 bzw. 4 Tagen Pause, dann kontinuierlich <p>2. Risikoreduktion bei herkömmlicher, pharmakologischer HRT (Voraussetzungen: keine persönlichen Risikofaktoren, Verzicht auf systemische Progesteroneffekte akzeptiert)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ orale Östrogendosis auf minimal-effektive Menge reduzieren, frühzeitiger HRT-Beginn nach der Menopause; ggf. selektive Östrogenderivate prüfen ▪ synthetisches Gestagen in minimal-effektiver Dosis, auch transdermal möglich; kurzzeitig, z. B. monatlich, für 10 Tage

Studienlage nach erkannt und können minimiert werden. Bei der substitutiven HRT (transdermales Östradiol, orales Progesteron) sind physiologische Hormonsubstanzen in geeigneter Darreichung und Dosis zu bevorzugen, was heute schon als etabliert gelten kann (Tab. 7.8 Mitte).

Soll in Sonderfällen die bisherige pharmakologische HRT (orales Östrogen, synthetisches Gestagen) eingesetzt werden, sollten einige Voraussetzungen bedacht werden (Tab. 7.8 unten): Dazu

gehören der Ausschluss risikobehafteter persönlicher Besonderheiten bzw. Prädispositionen und ebenso die Aufklärung, dass auf systemische Progesteroneffekte, die sich als gesundheitlich nützlich erwiesen haben, verzichtet wird. Dann kann versucht werden, die orale Östrogendosis sowie das synthetische Gestagen auf minimal-effektive Mengen zu reduzieren.

7.7 Spezielle Aspekte in der Perimenopause

7.7.1 Biologischer Stufenvorgang

Hormonelle Zäsur in 3 Stufen: Die Wechseljahre der Frau sind ein natürlicher Vorgang, mit dem die zyklische Eierstockfunktion und damit die Fertilität der Frau etwa um das 50. Lebensjahr beendet werden. Dieser Prozess entwickelt sich über mehrere Jahre in Stufen (Abb. 7.4) und kann mit dem Begriff „**Perimenopause**“ eingegrenzt werden [97, 107].

In den Ovarien reduziert sich zuerst die Produktion des Gelbkörperhormons Progesteron

(Stufe 1), dann die der zyklischen Östrogene mit der Ovulation (Stufe 2) und schließlich sistiert auch die basale Sekretion von Östrogenen und Androgenen, was den Übergang zur Postmenopause darstellt (Stufe 3). Die Androgene sind neben ihrer Funktion als Präkursoren für Östrogene auch für anabole Hormonwirkungen verantwortlich. Der Begriff „**Menopause**“ markiert lediglich einen hormonell nebensächlichen Aspekt innerhalb dieser Zeitspanne, mit dem nachträglich der Zeitpunkt der letzten normalen Menstruationsblutung registriert wird.

Klinische Zäsur: Der Wegfall der Monatsblutungen wird von vielen Frauen psychologisch als Zäsur empfunden, die mit dem Beginn eines neuen Lebensabschnitts, aber auch mit dem Altern in Verbindung gebracht wird [107]. Aus medizinischer Sicht stehen die psychovegetativen („klimakterische Beschwerden“) und somatischen Folgen („Postmenopausesyndrom“) der hormonellen Defizienzen im Vordergrund [17,97]. Erschwerend kommt hinzu, dass mit Fortschreiten der Perimenopause auch ein Risikoanstieg bei gynäkologischen Malignomen verbunden ist, in erster Linie beim Endometrium-, Ovar- und Mammarkarzinom [12, 13, 14, 82, 83, 121]. Aus solchen

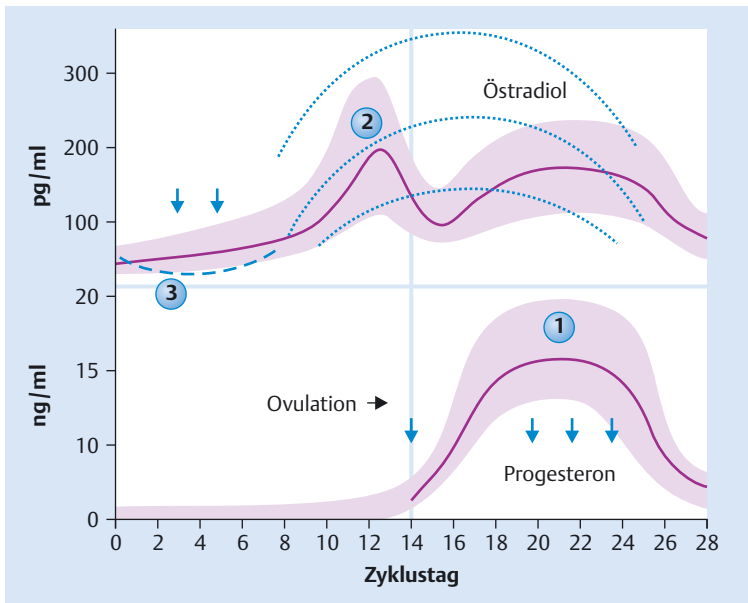


Abb. 7.4 Perimenopause – Erlöschen der Zyklusfunktion in 3 Stufen.

Stufe 1: Progesteron fehlt (Lutealinsuffizienz); Stufe 2: Ovulation fehlt, aber noch ein gewisser zyklischer Östrogenanstieg vorhanden (Follikelpersistenz); Stufe 3: zyklische und basale Östrogene fehlen (Ovarialinsuffizienz) (modifiziert nach [97]).

Tabelle 7.9 Klinische Besonderheiten der Perimenopause.

Klinische Besonderheiten	Auswirkungen auf
Zyklus-/Blutungsstörungen durch <ul style="list-style-type: none"> ▪ Lutealinsuffizienz ▪ Follikelpersistenz ▪ Östrogenmangel zeitweise 	Lebensqualität, Häufigkeit von Arztbesuchen, Operationen (z. B. Abrasio)
hormonell bedingte(r) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Stimmungs- und Schlafprobleme ▪ Hitzewallungen, anfangs nur tageweise ▪ Libidomangel, Leistungsknick ▪ Gewichtszunahme, Faltenbildung ▪ Abnahme der Knochendichte 	Lebensqualität
klinische Risikoanstiege <ul style="list-style-type: none"> ▪ z. B. gynäkologische Malignome an Endometrium, Ovar, Brustdrüse 	zunehmende Krankheitsrisiken und Mortalität

klinischen Auffälligkeiten erschließt sich die hohe Bedeutung einer fachgerechten Betreuung von Frauen in der Perimenopause (Tab. 7.9).

7.7.2 Abhilfen bei Lutealinsuffizienz, perimenstruellem und klimakterischem Syndrom

Zunehmend werden von Frauen in der Perimenopause und speziell auch von der Mehrheit der betroffenen Frauenärztinnen Interventionen gewünscht, die über Maßnahmen der Ernährung, sportlichen Betätigung und Kosmetik hinausgehen [17,107]. Hierbei ist der hormonelle Ersatz eine sinnvolle Option, er muss indiziert und risikoarm erfolgen.

Lutealinsuffizienz, Anovulation (Perimenopause Stufe 1)

Klinik: In der Perimenopause lässt als Erstes die luteale Progesteronsekretion nach, sei es in Form einer gewissen lutealen Insuffizienz oder ganz bei einer Anovulation. Eine Progesteronbestimmung im Blut kann den Mangel objektivieren. Die Zykluslängen können noch regelmäßig, aber auch schon verkürzt oder bei zusätzlich verzögerter

Follikelreifung auch verlängert sein. Psychovegetativ kann sich ein Progesteronmangel durch Unruhe, Gereiztheit oder Ängstlichkeit bemerkbar machen, somatisch treten eher Mastodynien, Ödeme, eine labile Hypertonie sowie uterine Blutungsstörungen, z. B. prämenstruelle Schmierblutungen, in den Vordergrund (Tabelle 7.10 oben). Die Wechseljahre beginnen also mit Symptomen eines Progesteronmangels, was oft nicht beachtet wird.

Substitution: Eine Progesteronsubstitution kann anfangs zyklisch und bald auch kontinuierlich erfolgen.

a) Zyklische Gabe zu 200 mg täglich: Bei noch relativ regelmäßiger Zykluslänge sind 100 mg Progesteron oral, 2-mal täglich für 12–14 Tage ab Zyklusmitte hilfreich und schützend für das Endometrium. Schon bald werden dann monatliche oder kontinuierliche Gestagengaben vorzuziehen sein [41, 132].

b) Monatliche Gabe zu 100 mg täglich: Werden die Zyklen zunehmend unregelmäßig und auch öfters anovulatorisch, bietet sich die Progesterongabe über 24 bzw. 25 Tage mit dann 5- bzw. 4-tägiger Pause an. In der Pause kann, muss aber nicht, eine Menstruationsblutung eintreten. Treten immer seltener zyklische Blutungen auf, wird eine kontinuierliche Substitution bevorzugt, die bei gelegentlichem Eintritt

einer solchen Blutung für 4–5 Tage unterbrochen werden sollte.

Unter solchen Vorgehensweisen soll ein ausreichender Endometriumschutz gegeben sein [1, 25, 26, 32, 40, 41, 54, 88, 135]. Übliche gynäkologische Vorsorgeuntersuchungen sowie gelegentlich eine sonografische Kontrolle der Endometriumdicke bleiben dennoch angezeigt.

Perimenstruelles Syndrom (Perimenopause Stufe 2)

Klinik: In den ersten Zyklustagen einer Frau lässt sich die basale ovarielle Östrogensekretion abschätzen. Danach wird diese durch die zyklische Aktivierung überlagert, begleitet von Follikelreifung und Anstieg der Östrogenspiegel im Blut.

Lässt in der Perimenopause die zyklische Östrogensekretion nach, führt das noch nicht zu klimakterischen Symptomen. Sie werden üblicherweise erst dann registriert, wenn die basalen Östrogenspiegel unter niedrige Schwellenwerte von etwa 38–40 pg/ml Östradiol abfallen, was in der Perimenopause anfangs für einige Tage und dann immer öfters zu beobachten ist. Leitsympto-

me sind flüchtige Hitzewallungen, Stimmungsschwankungen und eventuell vaginale Trockenheit, ferner sind die Menstruationsblutungen wegen des insuffizienten Östrogeneinflusses meist verlängert (Tab. 7.10 Mitte). Steigen die Östrogenspiegel dann wieder an, klingen solche Symptome nach wenigen Tagen ab. Somit repräsentiert das „perimenstruelle Syndrom“ einen kurzfristigen Östrogenmangel in der Zeitspanne „um die Regel herum“, was auch durch eine typische Konstellation der Laborwerte an solchen Tagen objektiviert werden kann (niedriges Östradiol, erhöhtes FSH).

Substitution: Eine individuell dosierte (titrierte) transdermale Östrogengabe kann die klinische Symptomatik rasch beseitigen, auch die verlängerten und meist verstärkten Menstruationsblutungen normalisieren sich rasch. Anfangs wird die Substitution nur für einige Tage benötigt, da die wieder zunehmende Eigenproduktion für einen Ausgleich sorgt. Mit fortschreitender Perimenopause wird die Behandlungszeit länger, bis in der Postmenopause dann meist kontinuierliche Östrogengaben erforderlich sind.

Tabelle 7.10 Typische hormonassoziierte Beschwerden und Folgeerkrankungen in der Perimenopause.

Mangelhormon	frühe psychische Beschwerden	frühe somatische Beschwerden
Progesteron	<ul style="list-style-type: none"> ▪ depressive Verstimmung ▪ Unruhe, Gereiztheit ▪ Ängstlichkeit 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ unregelmäßige/verkürzte Zyklen ▪ Blutungsstörungen, Hyperplasien ▪ Mastodynie, Mastopathie ▪ Ödeme, labile Hypertonie ▪ Osteopenie
Östrogen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Schweißausbrüche ▪ Stimmungs labilität ▪ Schlafstörungen 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ vaginale Trockenheit ▪ verlängerte Menstruationsblutungen ▪ Gelenkschmerzen ▪ Inkontinenz ▪ Osteopenie
Androgen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Libidoreduktion ▪ Vitalitätsminderung ▪ chronische Müdigkeit 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ fettarme Haut ▪ Anämie ▪ Atrophien (Gewebe, Muskulatur) ▪ Fettakkumulation viszeral, Mammae

Klimakterisches Syndrom (Perimenopause Stufe 3)

Klinik: Treten klimakterische Beschwerden nicht mehr nur flüchtig perimenstruell, sondern öfters und länger anhaltend auf, ist das „Climacterium feminine“ erkennbar eingetreten. Es lässt sich klinisch durch die Symptomatik sowie analytisch aus dem Blut durch niedrige Östrogen- und etwas erhöhte FSH-Spiegel objektivieren. Die residualen zyklischen Ovaraktivitäten können von Monat zu Monat sehr unterschiedlich sein (Abb. 7.4), entsprechend schwanken die klinische Symptomatik und das uterine Blutungsverhalten (Tab. 7.9). Parallel hierzu können auch Mangelsymptome auftreten, die mit Androgendefizienzen assoziiert sind (Tab. 7.10 unten).

Substitution: Phasen mit niedrigen Östrogenspiegeln können einfach durch individuell dosierte transdermale Östrogengaben ausgeglichen werden. Praktischerweise überprüft man die weitere Notwendigkeit bzw. eine wieder aufgeflackerte Eigenproduktion, indem die Patientin die Östrogendosis probeweise reduziert oder ganz weglässt. Solange nicht wieder klimakterische Beschwerden auftreten, ist von einer ausreichenden Eigenproduktion auszugehen. Im Zweifel kann eine Östrogenbestimmung zur Klärung beitragen. Zusätzlich ist eine 24- bzw. 25-tägige oder kontinuierliche Substitution mit Progesteron (100 mg oral pro Tag) zu berücksichtigen, unabhängig davon, ob der Östrogenausgleich endogen oder exogen erfolgt oder ob noch ein Uterus vorhanden ist.

Zur Diagnostik und zum Ausgleich androgener Mangelsymptome sind die Hinweise aus den Kapiteln 2 und 3 (DHEA und Testosteron) heranzuziehen.

7.7.3 Anovulation, Follikelpersistenz

In der Perimenopause ist zunehmend der Ovulationsmechanismus gestört, sodass Follikelpersistenzen auftreten können, die sonografisch als ovarielle Zysten erkennbar sind. Dies ist oft mit hohen und sehr hohen Östrogenspiegeln im Blut verbunden, die klinisch zu Mastodynien sowie

Oligomenorrhöen mit oft sehr starker Blutungsintensität führen können. Das kann besonders für berufstätige Frauen sehr lästig sein.

Progesterongabe

Gewisse protektive Effekte am Endometrium sind unter kontinuierlichem Progesteron (24-tägig) zu erreichen, wegen der meist hohen Östrogenspiegel am besten in Tagesdosen von 200 mg. Wegen seines biphasischen Effekts können sich vorhandene Mastodynien zunächst für einige Tage verstärken, bis sich dann der suppressive Effekt auf das Brustgewebe auch klinisch durch Rückgang der Beschwerden bemerkbar macht. Ergänzend, aber nicht als Ersatz, kann Progesteron auch als Gel lokal auf die Brust aufgetragen werden.

Progesteron ist in üblichen Dosierungen nicht antigonadotrop bzw. nicht ovarsuppressiv. Daher hat es auch nur eine schwache kontrazeptive Wirkung, beispielsweise über die zervikale Mukusverdichtung. Ebenso ist die Effektivität zur Behandlung von ovariellen Funktionszysten – sofern erforderlich – nur gering. Wird eine solche gewünscht, bietet sich für kurze Zeit die Medikation mit einem potenten synthetischen Gestagen an, das antigonadotrop wirkt und ergänzend zum Progesteron gegeben werden kann.

Synthetische Gestagenpräparate, Kontrazeption

Es gibt zahlreiche ovarsuppressiv wirkende Gestagene, die teilweise unterschiedliche Partialwirkungen, Halbwertszeiten der Elimination, Dosisanforderungen und Nebenwirkungen haben. In der Perimenopause werden „neutrale“ Gestagene bevorzugt, d. h. möglichst solche ohne antiandrogene Wirkung, denn in diesem Lebensabschnitt sind die Androgenspiegel üblicherweise bereits niedrig. Daher können sogar Gestagene mit leichter androgener Partialwirkung akzeptiert werden. Dazu zählen beispielsweise Levonorgestrel (0,125 mg täglich) und Norethisteronacetat (2,5–5 mg täglich), während Desogestrel (0,15 mg täglich) diesbezüglich neutral erscheint und Dienogest (2 mg täglich) sogar eine leichte antiandro-

gene Partialwirkung hat. Wegen ihrer viel stärkeren antiandrogenen Potenz sind dagegen Cyproteronacetat und Chlormadinonacetat im Alter mit seinen niedrigen Androgenspiegeln nicht indiziert.

Niedriger dosierte Gestagene (z.B. Desogestrel 0,075 mg, Levonorgestrel 0,03 mg), wie sie in „Minipillen“ enthalten sind, können in der Perimenopause als Kontrazeptivum berücksichtigt werden, nicht aber zur Ovarsuppression. Da sie in diesen Dosierungen nicht ausreichend antigonadotrop, aber partiell antiovulatorisch wirken, können sie sogar die ovarielle Zystenbildung fördern [11, 96], was durch höhere bzw. verdoppelte Dosierung zu vermeiden ist.

7.7.4 Östrogenkontrolle unter Gestagenmedikation

Wenn in der Perimenopause ovarsuppressive Gestagene eingesetzt werden, sei es oral oder durch ein gestagenhaltiges Intrauterinpressar, muss die individuelle Rückkopplung auf die Hypophyse beachtet werden. Bei einem Teil dieser Frauen ist die ovarielle Suppression nur partiell und damit als „optimal“ einzustufen, wenn eine niedrig-normale restliche Östrogensekretion verbleibt. Bei anderen ist die Suppression sehr schwach, sodass hohe Östrogenspiegel und Zystenbildungen kaum zu verhindern oder zu reduzieren sind, was dann eine zusätzliche Gestagengabe (Dosiserhöhung) erforderlich macht. Beim restlichen Teil wird das Ovar so stark supprimiert, dass die Östrogenspiegel nicht mehr ausreichend messbar sind und zusätzlich substituiert werden müssen. Da im Einzelfall das resultierende Reaktionsmuster vorab nicht zu prognostizieren ist, sollte unter Gestagengaben stets eine Blutkontrolle des Östradiols erfolgen.

7.8 Synopsis Perimenopause

Synopsis Perimenopause

In der Perimenopause erlischt als Erstes die Progesteronsekretion, dann lässt die zyklische Östrogen- und schließlich die basale Östrogen- und Androgensekretion der Ovarien nach, was in jeder Stufe mit typischen klinischen Befunden assoziiert ist.

Als Erstes ist eine Progesteronsubstitution indiziert, die oral und anfangs sequenziell, dann bald kontinuierlich angesetzt werden kann.

Ergänzend sind bei ovariellen Zysten und Blutungsstörungen potente Gestagenderivate kurzfristig als Medikament zu erwägen.

Transdermale Östrogengaben werden meist erst später erforderlich, zunächst kurzzeitig bei Symptomen eines „perimenstruellen“, dann längerfristig beim „klimakterischen“ und später beim postmenopausalen Syndrom.

Die Perimenopause liefert ein anschauliches Beispiel dafür, wie „normale“, d.h. alterstypische hormonelle Defizienzen zu klinischen Beschwerden und zu erhöhten gynäkologischen Malignomraten führen können. Physiologische Substitutionen tragen zu deren Therapie und Prävention bei.

Literatur

- 1 Allen NE, Tsilidis KK, Key TJ et al. Menopausal hormone therapy and risk of endometrial carcinoma among postmenopausal women in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition. *Am J Epidemiol* 2010; 172: 1394–1403
- 2 Anderson GL, Chlebowski RT, Aragaki AK et al. Conjugated equine oestrogen and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women with hysterectomy: extended follow-up of the Women's Health Initiative randomised placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 476–486
- 3 Anderson GL, Limacher M, Assaf AR et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1701–1712
- 4 Andréen L, Nyberg S, Turkmen S et al. Sex steroid induced negative mood may be explained by the paradoxical effect mediated by GABAA modulators. *Psychoneuroendocrinology* 2009; 34: 1121–1132
- 5 Andréen L, Sundström-Poromaa I, Bixo M et al. Allopregnanolone concentration and mood – a bimodal association in postmenopausal women treated with oral progesterone. *Psychopharmacology (Berl)* 2006; 187: 209–221
- 6 Archer DF. Postmenopausal skin and estrogen. *Gynecol Endocrinol* 2012; 28(Suppl 2): 2–6
- 7 Bakken K, Alsaker E, Eggen AE, Lund E. Hormone replacement therapy and incidence of hormone-dependent cancers in the Norwegian Women and Cancer study. *Int J Cancer* 2004; 112: 130–134
- 8 Bakken K, Fournier A, Lund E et al. Menopausal hormone therapy and breast cancer risk: impact of different treatments. The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer* 2011; 128: 144–156
- 9 Barrat J, de Lignières B, Marpeau L et al. The in vivo effect of the local administration of progesterone on the mitotic activity of human ductal breast tissue. Results of a pilot study. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1990; 19: 269–274
- 10 Beckermann MJ. Postmenopausale Therapie mit und ohne Hormone. Was in der Praxis heute zählt. *Dtsch Arztebl* 2012; 109: 1356–1359
- 11 Benagiano G, Primiero FM. Seventy-five microgram desogestrel minipill, a new perspective in estrogen-free contraception. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 997: 163–173
- 12 Beral V; Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362: 419–427
- 13 Beral V, Bull D, Reeves G; Million Women Study Collaborators. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2005; 365: 1543–1551
- 14 Beral V, Reeves G, Bull D, Green J. Breast cancer risk in relation to the interval between menopause and starting hormone therapy. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103: 296–305
- 15 Bergeron C, Ferenczy A. Endometrial safety of continuous combined hormone replacement therapy with 17beta-oestradiol (1 or 2 mg) and dydrogesterone. *Maturitas* 2001; 37: 191–199
- 16 Birkhäuser M, Hadji P, Imthurn B et al. (Zürcher Gesprächskreis). 10 Jahre Women's Health Initiative (WHI) – was haben wir gelernt? *Frauenarzt* 2013; 54: 346–357
- 17 Bühling KJ. Sichtweise von Frauenärzten sowie Patientinnen zur HRT. *Frauenarzt* 2013; 54: 472–475
- 18 Canonico M, Fournier A, Carcaillon L et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of idiopathic venous thromboembolism: results from the E3N cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30: 340–345
- 19 Canonico M, Oger E, Conard J et al. (ESTHER Study Group). Obesity and risk of venous thromboembolism among postmenopausal women: differential impact of hormone therapy by route of estrogen administration. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 1259–1265
- 20 Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GD, Scarabin PY. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008; 336: 1227–1231
- 21 Canonico M, Scarabin PY. Hormone therapy and risk of venous thromboembolism among postmenopausal women. *Climacteric* 2009; 12(Suppl 1): 76–80
- 22 Chlebowski RT, Anderson GL, Gass M et al. Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women. *JAMA* 2010; 304: 1684–1692
- 23 Cushman M, Kuller LH, Prentice R et al. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA* 2004; 292: 1573–1580
- 24 De Lignières B. Effects of progestogens on the postmenopausal breast. *Climacteric* 2002; 5: 229–235
- 25 De Lignières B. Endometrial hyperplasia. Risks, recognition and the search for a safe hormone replacement regimen. *J Reprod Med* 1999; 44(2 Suppl): 191–196
- 26 De Lignières B. Oral micronized progesterone. *Clin Ther* 1999; 21: 41–60
- 27 De Lignières B, Dennerstein L, Backstrom T. Influence of route of administration on progesterone metabolism. *Maturitas* 1995; 21: 251–257
- 28 Der Spiegel. Anzeige in der Ausgabe vom 15.5.2006. Hamburg: Spiegel Verlag; 2006
- 29 De Villiers TJ, Gass ML, Haines CJ et al. Global consensus statement on menopausal hormone therapy. *Climacteric* 2013; 16: 203–204

- 30 DGGG Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. Presseinformation vom 17.7.2002, „Hormone in den Wechseljahren als (kurzfristige) Therapie, nicht als Prävention geeignet“. *Frauenarzt* 2002; 43: 970
- 31 Faber A, Bouvy ML, Loskamp L et al. Dramatic change in prescribing of hormone replacement therapy in The Netherlands after publication of the Million Women Study: a follow-up study. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 60: 641–647
- 32 Faguer B, Gillet JY, André G, Philippe E. Amenorrhoea during menopausal hormone replacement therapy with a percutaneous estradiol and oral micronized progesterone combination. *Contracept Fertil Sex* 1993; 21: 849–852
- 33 Flesch-Janys D, Slanger T, Mutschelknauss E et al. Risk of different histological types of postmenopausal breast cancer by type and regimen of menopausal hormone therapy. *Int J Cancer* 2008; 123: 933–941
- 34 Foidart JM, Colin C, Denoo X et al. Estradiol and progesterone regulate the proliferation of human breast epithelial cells. *Fertil Steril* 1998; 69: 963–969
- 35 Fournier A. Should transdermal rather than oral estrogens be used in menopausal hormone therapy? A review. *Menopause Int* 2010; 16: 23–32
- 36 Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 107: 103–111
- 37 Fournier A, Fabre A, Mesrine S et al. Use of different postmenopausal hormone therapies and risk of histology- and hormone receptor-defined invasive breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1260–1268
- 38 Fournier A, Mesrine S, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F. Estrogen-progestagen menopausal hormone therapy and breast cancer: does delay from menopause onset to treatment initiation influence risks? *J Clin Oncol* 2009; 27: 5138–5143
- 39 Fournier JC, DeRubeis RJ, Hollon SD et al. Antidepressant drug effects and depression severity: a patient-level meta-analysis. *JAMA* 2010; 303: 47–53
- 40 Gillet JY, Andre G, Faguer B et al. Induction of amenorrhoea during hormone replacement therapy: optimal micronized progesterone dose. A multicenter study. *Maturitas* 1994; 19: 103–115
- 41 Gompel A. Micronized progesterone and its impact on the endometrium and breast vs. progestogens. *Climacteric* 2012; 15(Suppl 1): 18–25
- 42 Gompel A, Santen RJ. Hormone therapy and breast cancer risk 10 years after the WHI. *Climacteric* 2012; 15: 241–249
- 43 Goodman NF, Cobin RH, Ginzburg SB et al. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of menopause: executive summary of recommendations. *Endocr Pract* 2011; 17: 949–954
- 44 Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ. Hormone therapy and coronary heart disease: the role of time since menopause and age at hormone initiation. *J Womens Health (Larchmt)* 2006; 15: 35–44
- 45 Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA et al. Postmenopausal hormone therapy and mortality. *N Engl J Med* 1997; 336: 1769–1775
- 46 Groshong SD, Owen GI, Grimison B et al. Biphasic regulation of breast cancer cell growth by progesterone: role of the cyclin-dependent kinase inhibitors, p21 and p27(Kip1). *Mol Endocrinol* 1997; 11: 1593–1607
- 47 Hadji P. Osteoporose-Versorgung in Deutschland. *Zu viele Frauen ohne ausreichenden Fraktursschutz. Frauenarzt* 2013; 54: 236–239
- 48 Hansen K. Bioidentical hormones: panacea for menopausal hormonal therapy or bio-beware? *S D Med* 2008; 61: 244–245
- 49 Holtorf K. The bioidentical hormone debate: are bioidentical hormones (estradiol, estriol, and progesterone) safer or more efficacious than commonly used synthetic versions in hormone replacement therapy? *Postgrad Med* 2009; 121: 73–85
- 50 Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E et al. Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002; 288: 58–66
- 51 Hulley S, Grady D, Bush T et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998; 280: 605–613
- 52 Jacobsen BM, Schittone SA, Richer JK, Horwitz KB. Progesterone-independent effects of human progesterone receptors (PRs) in estrogen receptor-positive breast cancer: PR isoform-specific gene regulation and tumor biology. *Mol Endocrinol* 2005; 19: 574–587
- 53 Järvinen A, Granander M, Nykänen S et al. Steady-state pharmacokinetics of oestradiol gel in postmenopausal women: effects of application area and washing. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104(Suppl 16): 14–18
- 54 Jondet M, Maroni M, Yaneva H et al. Comparative endometrial histology in postmenopausal women with sequential hormone replacement therapy of estradiol and, either chlormadinone acetate or micronized progesterone. *Maturitas* 2002; 41: 115–121
- 55 Kaaks R, Berrino F, Timothy Key T et al. Serum sex steroids in premenopausal women and breast cancer risk within the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 755–765

- 56 Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB et al. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med* 2008; 5: e45
- 57 Kleinstein J, Schlegelmilch R, Mazur D, Vens-Cappell B. Pharmacokinetic comparison of progesterone capsules with a progesterone gel after vaginal administration. *Arzneimittelforschung* 2002; 52: 615–621
- 58 Kreatsoulas C, Anand SS. Menopausal hormone therapy for the primary prevention of chronic conditions. U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Pol Arch Med Wewn* 2013; 123: 112–117
- 59 Kuhl H, Taubert HD. *Das Klimakterium. Pathophysiologie, Klinik, Therapie.* Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 1987: 104–118
- 60 Lagro-Janssen A, Knufing MW, Schreurs L, van Weel C. Significant fall in hormone replacement therapy prescription in general practice. *Fam Pract* 2010; 27: 424–429
- 61 Lauritzen C. Die präventive Estrogen-Gestagen-Langzeitsubstitution. *Frauenarzt* 2001; 42/11: 1230–1267
- 62 Leo JC, Wang SM, Guo CH et al. Gene regulation profile reveals consistent anticancer properties of progesterone in hormone-independent breast cancer cells transfected with progesterone receptor. *Int J Cancer* 2005; 117: 561–568
- 63 L'Hermite M. HRT optimization, using transdermal estradiol plus micronized progesterone, a safer HRT. *Climacteric* 2013; 16(Suppl 1): 44–53
- 64 L'Hermite M, Simoncini T, Fuller S, Genazzani AR. Could transdermal estradiol + progesterone be a safer postmenopausal HRT? A review. *Maturitas* 2008; 60: 185–201
- 65 Lippert TH, Seeger H, Mueck AO. Estradiol metabolism during oral and transdermal estradiol replacement therapy in postmenopausal women. *Horm Metab Res* 1998; 30: 598–600
- 66 Løkkegaard E, Andreassen AH, Jacobsen RK et al. Hormone therapy and risk of myocardial infarction: a national register study. *Eur Heart J* 2008; 29: 2660–2668
- 67 Løkkegaard E, Jovanovic Z, Heitmann BL et al. The association between early menopause and risk of ischaemic heart disease: influence of Hormone Therapy. *Maturitas* 2006; 53: 226–233
- 68 Løkkegaard E, Pedersen AT, Heitmann BL et al. Relation between hormone replacement therapy and ischaemic heart disease in women: prospective observational study. *BMJ* 2003; 326: 426
- 69 Lyytinen H, Pukkala E, Ylikorkala O. Breast cancer risk in postmenopausal women using estradiol-progestogen therapy. *Obstet Gynecol* 2009; 113: 65–73
- 70 McAuley JW, Kroboth FJ, Kroboth PD. Oral administration of micronized progesterone: a review and more experience. *Pharmacotherapy* 1996; 16: 453–457
- 71 Micheli A, Muti P, Secreto G et al. Endogenous sex hormones and subsequent breast cancer in premenopausal women. *Int J Cancer* 2004; 112: 312–318
- 72 Miczek KA, Fish EW, De Bold JF. Neurosteroids, GABA_A receptors, and escalated aggressive behavior. *Horm Behav* 2003; 44: 242–257
- 73 Moskowitz D. A comprehensive review of the safety and efficacy of bioidentical hormones for the management of menopause and related health risks. *Altern Med Rev* 2006; 11: 208–223
- 74 Mueck AO. Postmenopausal hormone replacement therapy and cardiovascular disease: the value of transdermal estradiol and micronized progesterone. *Climacteric* 2012; 15(Suppl 1): 11–17
- 75 Mueck AO (federführend), AG Hormone des BVF. Anwendungsempfehlungen für die gynäkologische Praxis zur Hormonsubstitution im Klimakterium und in der Postmenopause. Aktualisierte Empfehlungen Oktober 2012. *Frauenarzt* 2012; 53: 916–919
- 76 Mueck AO (federführend), Deutsche Menopause Gesellschaft e.V. Patientenempfehlungen: Anwendungsempfehlung für die Frau in der Beratung zur Hormonsubstitution im Klimakterium und in der Postmenopause, November 2012
- 77 Mueck AO, Seeger H. Smoking, estradiol metabolism and hormone replacement therapy. *Curr Med Chem Cardiovasc Hematol Agents* 2005; 3: 45–54
- 78 Mueck AO, Seeger H, Bühling KJ. Use of dydrogesterone in hormone replacement therapy. *Maturitas* 2009; 65(Suppl 1): S51–S60
- 79 NAMS, North American Menopause Society. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: 2010 position statement of the NAMS. *Menopause* 2010; 17: 242–255
- 80 Nelson HD, Walker M, Zakher B, Mitchell J. Menopausal hormone therapy for the primary prevention of chronic conditions: a systematic review to update the U.S. Preventive Services Task Force recommendations. *Ann Intern Med* 2012; 157: 104–113
- 81 Oelkers WK. Effects of estrogens and progestogens on the renin-aldosterone system and blood pressure. *Steroids* 1996; 61: 166–171
- 82 Ohlinger R, Klein GM, Köhler G et al. Altersverteilung bei Patientinnen mit Mammatumoren in Abhängigkeit vom histologischen Befund. *gyn Praktische Gynäkologie* 2006; 11: 110–116
- 83 Ohlinger R, Klein GM, Köhler G et al. Histologische Differenzierung benigner und maligner Mammabefunde – Häufigkeitsverteilung. *gyn Praktische Gynäkologie* 2006; 11: 252–257
- 84 Olié V, Canonico M, Scarabin PY. Risk of venous thrombosis with oral versus transdermal estrogen therapy among postmenopausal women. *Curr Opin Hematol* 2010; 17: 457–463

- 85 Opatrny L, Dell’Aniello S, Assouline S, Suissa S. Hormone replacement therapy use and variations in the risk of breast cancer. *BJOG* 2008; 115: 169–175
- 86 Ortman O (federführend). Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause. Kurzversion der interdisziplinären S3-Leitlinie. *Frauenarzt* 2009; 50: 840–851 Langversion: www.dgkg.de, Bereich „Leitlinien“, AWMF-Leitlinie Reg. Nr. 015/062
- 87 Panay N. Body-identical hormone replacement. *Climacteric* 2012; 15(Suppl 1): 1–2
- 88 PEPI-Trial. Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women. The postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial. The Writing Group for the PEPI trial. *JAMA* 1996; 275: 370–375
- 89 PEPI-Trial. Effects of hormone therapy on bone mineral density: results from the postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial. The Writing Group for the PEPI. *JAMA* 1996; 276: 1389–1396
- 90 Prentice RL, Chlebowski RT, Stefanick ML et al. Conjugated equine estrogens and breast cancer risk in the Women’s Health Initiative clinical trial and observational study. *Am J Epidemiol* 2008; 167: 1407–1415
- 91 Prentice RL, Chlebowski RT, Stefanick ML et al. Estrogen plus progestin therapy and breast cancer in recently postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 2008; 167: 1207–1216
- 92 Prentice RL, Manson JE, Langer RD et al. Benefits and risks of postmenopausal hormone therapy when it is initiated soon after menopause. *Am J Epidemiol* 2009; 170: 12–23
- 93 Renoux C, Dell’Aniello S, Garbe E, Suissa S. Transdermal and oral hormone replacement therapy and the risk of stroke: a nested case-control study. *BMJ* 2010; 340: c2519
- 94 Renoux C, Dell’Aniello S, Suissa S. Hormone replacement therapy and the risk of venous thromboembolism: a population-based study. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 979–986
- 95 Renoux C, Suissa S. Hormone therapy administration in postmenopausal women and risk of stroke. *Women’s Health (Lond Engl)* 2011; 7: 355–361
- 96 Rice CF, Killick SR, Dieben T, Coelingh Bennink H. A comparison of the inhibition of ovulation achieved by desogestrel 75 micrograms and levonorgestrel 30 micrograms daily. *Hum Reprod* 1999; 14: 982–985
- 97 Römmler A. Die Wahrheit über Hormone. 4. erweiterte Auflage. München: Südwest Verlag; 2013
- 98 Römmler A. Endokrinologische Aspekte der Anti-Aging-Medizin. *CME Praktische Fortbildung Gynäkologie, Geburtsmedizin, Gynäkologische Endokrinologie*. akademos 2006; 3: 18–34
- 99 Römmler A. Endokrinologische Prävention und Therapie der Osteoporose im Alter. *Zs f Orthomol Med* 2006; 1: 22–26
- 100 Römmler A. Estradiol/Estron-Verhältnis unter einer HRT: Im Falle von Beschwerden sollte neben Estradiol stets auch Estron im Serum kontrolliert werden. *Gyne* 1998; 19/4: 85–90
- 101 Römmler A. Hormonersatztherapie mit bioidentischen Hormonen. Modetrend oder neuer Erkenntnisstand? *gynäkologie + geburtshilfe* 2011; 4: 14–16
- 102 Römmler A. Neubewertung der HRT: Orale versus transdermale Östrogene sowie Progestagene versus Progesteron – Wege zur Risikoreduktion. In: Wolf A, Römmler A, Moltz L, Klentze M, Hrsg. *Anti Aging Medizin* 2003. Berlin: Congress Compact Verlag; 2004: 168–194
- 103 Römmler A. Östrogene für Mann und Frau. Niedrige Basalspiegel sind die Richtschnur. In: Römmler A, Wolf AS, Hrsg. *Anti-Aging Sprechstunde, Teil 1: Leitfaden für Einsteiger*. Berlin: Congress Compact Verlag; 2002: 61–94
- 104 Römmler A. Paradigmenwechsel bei der Substitution mit Östrogenen. *Zs f Orthomol Med* 2003; 3: 13–17
- 105 Römmler A. Update Hormonersatz: Bioidentische Hormongaben sind risikoarm. *Zs f Orthomol Med* 2007; 2: 16–21
- 106 Römmler A. Wege zur risikoarmen HRT: Bioidentischer Hormonersatz. *J Preventive Medicine* 2007; 3: 44–54
- 107 Römmler A, Kern K. *Menopause-Ratgeber* 2011. Vifor Pharma CH (www.alexanderroemmler.com)
- 108 Römmler A, Römmler J. Progesteron – genitale und extragenitale Wirkungen. *Zs f Orthomol Med* 2009; 3: 9–13
- 109 Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women’s Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321–333
- 110 Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007; 297: 1465–1477
- 111 Russo J, Lareef H, Tahin Q, Russo IH. Pathways of carcinogenesis and prevention in the human breast. *Eur J Cancer* 2002; 38(Suppl 6): S31–S32
- 112 Salpeter SR, Cheng J, Thabane L et al. Bayesian meta-analysis of hormone therapy and mortality in younger postmenopausal women. *Am J Med* 2009; 122: 1016–1022
- 113 Santen RJ. Menopausal hormone therapy and breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2013 Jul 16
- 114 Santen RJ. To block estrogen’s synthesis or action: that is the question. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3007–3012

- 115 Santen RJ, Allred DS, Ardoin SP et al. Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95 (Suppl 1): S1–S66
- 116 Santen RJ, Pinkerton J, McCartney C, Petroni GR. Risk of breast cancer with progestins in combination with estrogen as hormone replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 16–23
- 117 Sarrel PM, Njike VY, Vinante V, Katz DL. The Mortality Toll of Estrogen Avoidance: An Analysis of Excess Deaths Among Hysterectomized Women Aged 50 to 59 Years. *Am J Public Health* 2013; 103: 1583–1588
- 118 Scarabin PY, Oger E, Simon T, Plu-Bureau G. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA* 2005; 293: 1322–1323
- 119 Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *BMJ* 2012; 345: e6409
- 120 Schindler AE. Progestational effects of dydrogesterone in vitro, in vivo and on the human endometrium. *Maturitas* 2009; 65(Suppl 1): S3–S11
- 121 Schuback B. Die ältere Patientin im Brennpunkt der gynäkologischen Onkologie – demografische Entwicklung. *gyn Praktische Gynäkologie* 2005; 10: 451–455
- 122 Schumacher M, Guennoun R, Ghomari A et al. Novel perspectives for progesterone in hormone replacement therapy, with special reference to the nervous system. *Endocr Rev* 2007; 28: 387–439
- 123 Schumacher M, Hussain R, Gago N et al. Progesterone synthesis in the nervous system: implications for myelination and myelin repair. *Front Neurosci* 2012; 6: 10
- 124 Scott jr. RT, Ross B, Anderson C, Archer DF. Pharmacokinetics of percutaneous estradiol: a crossover study using a gel and a transdermal system in comparison with oral micronized estradiol. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 758–764
- 125 Simon JA. What's new in hormone replacement therapy: focus on transdermal estradiol and micronized progesterone. *Climacteric* 2012; 15(Suppl 1): 3–10
- 126 Stähler E, Kübler U. Anstieg der Mamma-Ca-Inzidenz seit 50 Jahren: eine neue Herausforderung. *Frauenarzt* 2013; 54: 254–259
- 127 Stefanick ML, Anderson GL, Margolis KL et al. Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* 2006; 295: 1647–1657
- 128 Stevenson JC, Panay N, Pexman-Fieth C. Oral estradiol and dydrogesterone combination therapy in postmenopausal women: review of efficacy and safety. *Maturitas* 2013; 76: 10–21
- 129 Straczek C, Oger E, Yon de Jonage-Canonico MB et al. Prothrombotic mutations, hormone therapy, and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration. *Circulation* 2005; 112: 3495–3500
- 130 Ström O, Borgström F, Kanis JA et al. Osteoporosis: burden, health care provision and opportunities in the EU. *Arch Osteoporos* 2011; 6: 59–155
- 131 Sturdee DW, Pines A; International Menopause Society Writing Group. Updated IMS recommendations on postmenopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric* 2011; 14: 302–320
- 132 Sturdee DW, Ulrich LG, Barlow DH et al. The endometrial response to sequential and continuous combined oestrogen-progestogen replacement therapy. *BJOG* 2000; 107: 1392–1400
- 133 Wassertheil-Smoller S, Hendrix SL, Limacher M et al. Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: the Women's Health Initiative: a randomized trial. *JAMA* 2003; 289: 2673–2684
- 134 Wharton W, Gleason CE, Miller VM, Asthana S. Rationale and design of the Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS) and the KEEPS cognitive and affective sub study (KEEPS Cog). *Brain Res* 2013; 1514: 12–17
- 135 Yang S, Thiel KW, Leslie KK. Progesterone: the ultimate endometrial tumor suppressor. *Trends Endocrinol Metab* 2011; 22: 145–152

8 Progesteron – systemische Wirkungen bei Mann und Frau

Alexander Römmler

8.1 Präkursor für zahlreiche Steroidhormone

Biosynthese: Aus Cholesterin wird als erstes Steroidhormon Pregnenolon gebildet, das dann als direkter Präkursor einerseits für Progesteron und andererseits für Dehydroepiandrosteron (DHEA) dient (Abb. 1.1). Erst durch deren Metabolisierung entstehen die Mineralo- und Glukokortikoide sowie die Sexualhormone. Hieraus lässt sich ableiten, dass Progesteron einen hohen systemischen Stellenwert haben sollte und nicht lediglich „peripher“ für den sekretorischen Umbau des Endometriums verantwortlich zu machen ist.

Wirkmechanismen: Hinzu kommt die Erkenntnis, dass Progesteron als Steroidhormon nicht nur genomische, sondern auch schnell wirkende nicht genomische Effekte entfaltet [85]. Erstere werden über Zytoplasma-, Kern- und Membranrezeptoren vermittelt, beispielsweise über die Isoformen des Progesteronrezeptors A und B (PR-A, PR-B). Die nicht genomischen Aktionen können z.B. über Konformitätsänderungen von Proteinen und Enzymen oder von transmembrane Ionenkanälen erfolgen, Letztere sind besonders wichtig bei den Rezeptoren einiger Neurotransmitter [85,87]. Sie initiieren rasche Aktionen durch meist intrazelluläre oder transmembrane Mechanismen, teilweise innerhalb von Minuten.

So wie man beim Östrogen gelernt hat, dass es neben dem Aufbau des Endometriums auf fast alle Zellen und Gewebe des übrigen Organismus einwirkt, kann man heute Ähnliches auch für Progesteron feststellen [83]. Mehr noch, die Vorstellung, dass Progesteron lediglich ein weibliches Hormon sei, ist überholt, denn es hat vielfältige systemische Wirkungen bei Mann und Frau [99].

8.2 Klinisch etablierte Progesteronwirkungen

8.2.1 Genitale Wirkungen – biphasische Progesteroneffekte

Zu den Auswirkungen von Progesteron im weiblichen Genitalbereich zählen, wie schon lange bekannt, die Mukusverdichtung an der Cervix uteri sowie die antiproliferativen und differenzierenden Wirkungen am Endometrium und Brustdrüsen- und Brustgewebe (Tab. 8.1 oben).

Proliferativ und antiproliferativ: Im Genitalbereich entfaltet Progesteron häufig einen biphasischen Effekt, was klinisch von Bedeutung ist [83]. Zunächst proliferieren die Epithelien von Endometrium und Brustdrüse unter Östrogeneinfluss, dann kommt es durch Progesteron zur Zelldifferenzierung bzw. sekretorischen Transformation. Das Gewebe wird voluminöser sowie dichter und fördert die Nidation bzw. Laktation. Progesteron hat also anfangs stimulierende Effekte auf die Zellausreifung. Bei fortlaufender Einwirkung kommen dann inhibierende Einflüsse auf die östrogenstimulierte Zellteilung hinzu, deren mo-

Tabelle 8.1 Einige etablierte Progesteronwirkungen – genitale und extragenitale.

genital

- Mukusverdichtung an der Cervix uteri
- Proliferationsstopp am Endometrium
- Proliferationsstopp am Mammaepithel
- sekretorische Differenzierung an diesen Epithelien

extragenital

- Temperaturerhöhung (thermogenetischer Effekt)
- Beruhigung, Angstlösung (via Metabolite, GABAA-R)
- Aldosteronantagonist (antihypertensiv, antiödematös)

GABAA-R = Gamma-Amino-Buttersäure-Rezeptor A

lekulare und genetische Mechanismen intensiv erarbeitet werden [33,34,36,44,49]. Hierbei ist eine Arretierung des nachfolgenden Zellzyklus in der G1-Phase involviert, wodurch weitere mitotische Zellteilungen unterbunden werden, was zu einem Proliferationsstopp an diesen Epithelien führt.

Zeitfaktor: Somit ist Progesteron einerseits kurzfristig „proliferativ“ im Sinne der Förderung einer zellulären Endausreifung, andererseits längerfristig „antiproliferativ“ bzw. antagonistisch zum Östrogen hinsichtlich weiterer Zellteilungen. Neben anderen Einflüssen wie lokalen Wachstumsfaktoren moduliert demnach Progesteron das Geschehen auch durch die Dauer seines Einwirkens [36]. Hierbei sind über 120 Gene involviert, die teilweise antikarzinomatöse Effekte haben. Dazu gehören die Aktivierung des Tumorsuppressor-Gens p53 und die Inhibierung des tumorfördernden Gens Bel-2, wodurch „karzinompräventiv“ die Apoptose gefördert wird.

Klinische Plausibilität: Aus klinischer Sicht ist ein solches biphasisches Progesteronmodell plausibel. So steigt die Inzidenz benigner und maligner Pathologien an, wenn Endometrium oder Mammagewebe lediglich einem Östrogen-, aber einem insuffizienten Progesteronspiegel ausgesetzt sind [5,25,45,60,74,75,109]. Im Gegensatz zum Endometrium kann am Mammagewebe ein solches Risiko nur durch das antiproliferativ wirkende Progesteron in ausreichender Dosis und Wirkdauer, nicht aber durch die Mehrzahl der synthetischen Gestagenderivate im Rahmen der bisher üblichen Hormonersatztherapie ausgeglichen werden [7,18,26,45,60,105].

Auch ein weiteres klinisches Phänomen steht im Einklang mit dem biphasischen Modell: Wenn bei Mastodynien unter hohen Östrogen- und niedrigen Progesteronspiegeln mit Progesteron substituiert wird, ist kurzfristig zunächst mit einer teils kräftigen Zunahme der Beschwerden zu rechnen, was möglicherweise durch Stimulation der Endausreifung mit Gewebeverdichtung bewirkt wird. Erst nach einigen Tagen bilden sich unter fortgesetzter Progesteroneinwirkung die Beschwerden zurück, was möglicherweise dem antiproliferativen Progesteroneffekt nach längerer Einwirkungsdauer entspricht.

8.2.2 Extragenitale Wirkungen

Auch außerhalb des Genitalbereichs sind schon lange einige Progesteroneinflüsse bekannt (Tab.8.1 unten). So kann der hypothalamisch vermittelte thermogenetische Effekt bei der biphasischen, zyklischen Temperaturmessung gut beobachtet werden. Antihypertensive und anti-ödematöse Auswirkungen werden teilweise durch einen antagonistischen Effekt von Progesteron am Aldosteronrezeptor vermittelt [68]. Von den zahlreichen Einflüssen auf Neuronen und Neurotransmitter sind die Konfigurationsänderungen transmembranaler Schleusen wie beim GABA_A-Rezeptor (Gamma-Amino-Buttersäure-Rezeptor A) lange bekannt, die v.a. über die Hauptmetabolite Dihydroprogesteron und Allopregnanolon vermittelt werden. Eine solche Metabolisierung wird bei externer Progesterongabe wesentlich durch orale Darreichung verstärkt. Die GABA_A-Aktivitäten modulieren zahlreiche Prozesse, was klinisch zur Entspannung, Beruhigung, Angstlösung und besseren Stressverarbeitung beiträgt [8,15,46,53,85].

8.3 Wenig beachtete Progesteronwirkungen

8.3.1 Diverse Produktionsorte

Lange Zeit galt Progesteron im Wesentlichen als ein weibliches Sexualhormon, das in den Ovarien produziert wird und sich auf reproduktive Funktionen am Uterus und der Brustdrüse auswirkt. Diese Einschätzung hat sich seit einigen Jahren völlig gewandelt. Heute sind neben den Gonaden weitere Produktionsorte wie Nebenniere, peripheres und zentrales Nervensystem (Neurosteroid) sowie zahlreiche primär nicht-reproduktive Funktionen von Progesteron und seinen Metaboliten erkannt worden. Sie haben für beide Geschlechter eine hohe Bedeutung zur Gesunderhaltung und zum Verständnis von Alterungsprozessen erlangt. Dazu zählen v.a. die Wirkungen auf Herz und Gefäße, Knochen sowie auf das Gehirn bzw. das gesamte Nervensystem (Tab. 8.2).

Tabelle 8.2 Wenig beachtete systemische Progesteronwirkungen zur Gesundheitsprotektion.

<p>Gefäßendothelien</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ moduliert Tonisierung (antispastisch unter Belastungen) ▪ antiarteriosklerotisch (via Adhäsionsmoleküle) <p>Knochen-/Kollagen turnover</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ aktiviert Stammzellen und Progenitorzellen der Osteoblasten, auch im Alter ▪ inhibiert Kollagen Degradierung (via Matrix-Metalloproteinasen; Knochen, Knorpel, Haut) <p>Neuroprotektion im zentralen und peripheren Nervensystem</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ fördert Myelinisierung ▪ stimuliert Axon-, Dendriten- und Synapsenwachstum, fördert Plastizität <p>Stimmung/Schlaf/Ängste</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ beruhigend, angstlösend, antikonvulsiv, analgetisch (via Metabolite und GABA_A-Rezeptor) ▪ schwächt stressassoziierte Störeinflüsse ab (z. B. bei Insomnie)

GABA_A-Rezeptor = Gamma-Amino-Buttersäure-Rezeptor A

8.3.2 Protektive Einflüsse auf Gefäßendothelien

Zu den frühen Veränderungen bei einer Arteriosklerose zählen eine verminderte Vasodilatation und reduzierte Antispasmodische Effekte, die teilweise über das Stickstoffmonoxid-System (NO-System) vermittelt werden. Ebenso können schon frühzeitig vermehrt Adhäsionsmoleküle z.B. für Leukozyten (VCAM-1 = Vascular Cell Adhesion Molecule-1) nachweisbar werden. Solche pathophysiologischen Prozesse lassen sich durch Progesteron signifikant verbessern, kaum aber durch manche der synthetischen Derivate wie Medroxyprogesteronacetat [40, 41, 63, 66, 70, 91, 92]. Dies wurde vorwiegend in Nagermodeellen, zuletzt auch bei Primaten und in humanen Gewebemodellen gezeigt. Klinisch vermittelt Progesteron bedeutende Schutzwirkungen gegenüber Koronarspasmen und frühen arteriosklerotischen Plaquebildungen.

8.3.3 Modulation des Wasserhaushalts und der Blutdruckregulation

Die hohe Affinität des Progesterons zum Aldosteronrezeptor hat Auswirkungen auf den Stoffwechsel der Mineralokortikoide, den Wasserhaushalt inklusive Ödembildung sowie die Blutdruckregulation [68]. So vermittelt Progesteron auch eine leichte Blutdruckabsenkung, die klinisch dennoch von Bedeutung ist. Denn viele Frauen klagen gerade in der Peri- und Postmenopause über gewisse Blutdrucksteigerungen, die Internisten oft nicht erklärbar sind und dann symptomatisch mit Betablockern therapiert werden. Hierbei könnte auch Progesteron hilfreich sein. Wie rasch nachprüfbar ist, kann bereits eine einzelne Gabe von 100 mg Progesteron oral bei fast allen Probanden und Patienten anfangs eine flüchtige Dösigkeit mit einer Tendenz zu orthostatischen Erscheinungen auslösen (siehe Nebenwirkungen), was durch einen solchen Blutdruckabfall bedingt sein kann.

8.3.4 Kollagen: osteo- und dermaprotektiv auch im Alter

Osteoprotektiv: Schon ältere Untersuchungen bei Tier und Mensch haben darauf hingewiesen, dass neben Östrogenen auch das Progesteron und einige der synthetischen Gestagene protektive Wirkungen auf den Kollagen turnover im Knochen und damit auf die Entwicklung einer Osteoporose entfalten [72, 76, 79, 93]. Neu sind einige erkannte Mechanismen solcher Schutzwirkungen. Demnach formiert Progesteron neue Knochenester aus ossären Stammzellen und stimuliert deren Differenzierung zu Osteoblasten [52, 71, 85]. Dieser Effekt ist durch Östrogengaben nicht zu ersetzen, aber additiv zu fördern. Darüber hinaus ließ er sich tierexperimentell in allen Altersgruppen beobachten. Osteoblasten sind demnach auch im hohen Alter durch Progesteron ohne Beeinträchtigung noch stimulierbar! Kürzlich konnte ein solcher Progesteroneinfluss auf das Knochensystem auch in humanen Zellkulturmodellen sowie klinisch bei fertilen Frauen verifiziert werden [88, 89, 95].

Dermaprotektiv: Schon lange sind Schutzeffekte des Progesterons auf den Kollagenumbau bekannt, indem die Kollagenegradierung durch spezifische Metalloproteinasen inhibiert wird [17,90,101]. In der ästhetischen Hormonmedizin wird Progesteron daher häufig als Bestandteil von Hautschutzcremes verwendet. Sein Einfluss bei Degradierungsprozessen im weiblichen Genitaltrakt und am Knorpel sowie bei der Karzinommetastasierung wird zunehmend erforscht.

8.3.5 Nervenregeneration, Protektion und Myelinisierung in Peripherie und ZNS

Zu den epochalen Entdeckungen in der neuronalen Endokrinologie kann der Einfluss von Progesteron auf das zentrale und periphere Nervensystem (ZNS, PNS) bezeichnet werden. Progesteron wird lokal in Neuronen und Oligodendrozyten (Gliazellen) gebildet, Letztere bilden in der Peripherie die Schwann'schen Zellen. Viele der neuronalen Progesteroneffekte werden durch das Hormon selbst vermittelt, andere synergistisch im Zusammenspiel mit seinem Präkursor Pregnenolon sowie seinen Metaboliten 11-Desoxycorticosteron, 5 α -Dihydroprogesteron, Allopregnanolon (3 α ,5 α -Tetrahydroprogesteron) und schließlich mit anderen Neurosteroidhormonen wie Östradiol, Testosteron und DHEA-Sulfat [16,85,87].

Progesteron und seine Metabolite haben bei der **Neuroregeneration** eine duale Funktion [47,85,86]: Zum einen stimulieren sie das axonale Wachstum beträchtlich und schon innerhalb weniger Tage, wozu auch die Synapsenbildung gehört. Zum anderen beschleunigen sie die Myelinisierung und Remyelinisierung direkt im PNS und ZNS unter verschiedenen physiologischen und pathologischen Bedingungen [30,31,58,59]. Damit sind nicht nur regenerative, sondern auch protektive Funktionen mit Progesteron verbunden, die gegenüber Noxen und Inflammation, Ischämie und Ödembelastungen, Nervenverletzungen, degenerativen Erkrankungen wie Multiple Sklerose oder diabetische Neuropathie und Alte-

rungsprozessen zum Ausdruck kommen können [16,31,43,50,51,54,66,97,98,99,102,108,110].

Hervorzuheben sind auch die **antiinflammatorischen Effekte** von Progesteron und seiner Metabolite, die bei Gehirnverletzungen bzw. Schädelhirntraumata sowie bei degenerativen Nervenerkrankungen mit begleitender Neuroinflammation eine wichtige Rolle spielen [21,30,39,97,98].

Bei **psychischen und kognitiven Erkrankungen** im Alter, beispielsweise bei der Alzheimer-Krankheit, aber auch bei der Schizophrenie und der Epilepsie, zeichnet sich ebenfalls ein günstiger Einfluss von Progesteron und seiner Metabolite ab [9,54,55,65,103].

8.3.6 Einfluss auf Stimmungen, Affekte und Schlaf

Neben den organischen Auswirkungen von Progesteron und seiner Metabolite (z.B. auf Gefäße, Knochen, Nervensystem, reproduktive Organe) sind auch modulierende Effekte auf Psyche, Kognition und Schlaf von Bedeutung [8,15,20,27,64,77,85].

Eigenschaften wie beruhigend, angstlösend, antiepileptisch und auch antiklimakterisch [77] werden vorwiegend durch die Wirkung mancher Progesteronmetabolite auf die GABA_A-Rezeptoren im ZNS vermittelt (z.B. durch Desoxycorticosteron, 20 α -Dihydroprogesteron, Allopregnanolon). Solche Effekte entstehen aber bei transdermaler oder vaginaler Darreichung der Progesteronsubstitution kaum, da die hierbei zu passierenden Zellen sowie die vaginalen Bakterien die 5 α - und 5 β -Reduktasen und Hydroxylasen zur Metabolisierung des Progesterons nicht nennenswert exprimieren [20]. Um solche Wirkungen zu erreichen, ist daher die orale Route zu bevorzugen, die mit der ersten Leberpassage die gewollte stärkere Verstoffwechslung des Progesterons ermöglicht [20].

Eine schlaffördernde Wirkung kommt eher indirekt zustande. Progesteron macht üblicherweise, d.h. bei Probanden ohne Hypotonie, nicht schläfrig oder müde, wie auch gesunde Frauen in der Lutealphase oder Schwangerschaft mit ihren hohen Progesteronspiegeln bestätigen. Wenn

eine Insomnie (Ein- oder Durchschlafen) nur durch Störfaktoren wie Unruhe, Sorgen oder Stress bedingt ist, kann orales Progesteron durch seine Antistresswirkung im Sinne von Beruhigung und Angstlösung zur signifikanten Besserung der Schlafstörung beitragen [15,78,83].

Physiologisches Progesteron

Physiologisches Progesteron ist ein systemisch wirkendes Hormon bei Mann und Frau. Es fördert synergistisch mit anderen Steroidhormonen die psychische und physische Gesundheit.

8.3.7 Ausblick: Indikationen zur Prävention und Therapie mit Progesteron (off-label)

Prävention: Aus der wissenschaftlichen Datenlage ergeben sich zahlreiche Aspekte, die sowohl einen substitutiven als auch therapeutischen Einsatz von Progesteron für vielversprechend halten (Tab. 8.3). Da humane Studiendaten über längerfristige Vor- und Nachteile eines systemischen Einsatzes noch spärlich sind, wird man die Indikation „Prävention im Alter“ noch nicht generell proklamieren können und sich besser erst auf Einzelfälle und hierbei auch nur nach entsprechender Aufklärung beschränken.

Therapie: In Bezug auf einen möglichen Therapieversuch bei Beschwerden und Erkrankungen ist die Entscheidungsfindung einfacher (Tab. 8.3). Wenn beispielsweise wegen erheblicher Angststörungen und Panikattacken nebenwirkungsreiche Medikamente eingesetzt werden sollen, kann eine hilfreiche „einfache“ Progesterongabe durchaus bevorzugt werden. Zum einen sind eine gute Effektivität und zumindest kurzfristig kaum Nebenwirkungen gegeben. Zum anderen erscheinen auch längerfristige Risiken gering, erst recht im Vergleich zu den sonst verwendeten Pharmaka. Denn die Wirkspiegel des Progesterons liegen in einem mittleren physiologischen Bereich, den Frauen langfristig in der Geschlechtsreife sowie in der Schwangerschaft vorweisen. Bei Männern wäre ggf. einschränkend

Tabelle 8.3 Systemisch wirkendes Progesteron – Beitrag zur Therapie und Prävention (off-label) (nach [15,78,83,98,108]).

Progesteron als Therapieversuch – off-label

bewährt bei

- „innerer Unruhe“, Migräne
 - Angststörungen, Panikattacken, Epilepsie
 - stressbedingten Ein- und Durchschlafstörungen
 - traumatischen Hirnverletzungen
- in klinischer Testung zur Neuroregeneration bei
- Multipler Sklerose
 - Morbus Alzheimer
 - diversen neurodegenerativen Erkrankungen (ZNS, PNS)

Progesteron zur Prävention im Alter – off-label

- Neuroprotektion und Regeneration
- endotheliale Gefäßprotektion
- Protektion gegenüber Hautalterung und Osteoporose

PNS = peripheres Nervensystem, ZNS = zentrales Nervensystem

v.a. noch an Auswirkungen auf die Prostata zu denken, was im nächsten Abschnitt erörtert wird.

8.4 Tipps zur Progesteron-anwendung außerhalb einer HRT

8.4.1 Therapeutische Breite

Bemerkenswert ist die große „therapeutische Breite“ in den Wirkkonzentrationen von Progesteron, über die bei den diversen Experimenten berichtet wird. Das passt zu den physiologischen Situationen bei gesunden Frauen, wo regelmäßig und längerfristig bis zu 500-fach unterschiedliche mittlere Blutspiegel angetroffen werden (siehe Kasten S. 110). Bei gesunden Männern vergleichbaren Alters sind die Progesteronspiegel im Blut etwa so hoch wie bei Frauen in der frühen bis mittleren Follikelpphase [eigene Daten], was auch andere beschreiben [29]. Im Alter gehen die basalen Progesteronspiegel dann bei beiden Geschlechtern leicht zurück.

8.4.2 Zielbereiche und Dosierung zur Substitution

Bei einer oralen Tagesdosis von 100 mg mikronisiertem Progesteron ist innerhalb von 3–5 Stunden das Plateau bei den Blutspiegeln erreicht, wobei Konzentrationen zwischen 5 und 15 ng/ml gemessen werden, anschließend fallen die Blutspiegel rasch und kontinuierlich wieder ab [20,57 und eigene Daten]. Bei einer HRT reichen solche Blutwerte zur Protektion am Endometrium aus, wenn Progesteron 20 Tage und länger angewendet wird (siehe Kapitel 7 „Östrogene in der Peri- und Postmenopause“). Zum Erreichen systemischer, also extragenitaler Progesteroneffekte reichen möglicherweise niedrigere Tagesdosen aus, systematische Untersuchungen dazu liegen kaum vor. Bei Frauen ist diese Dosisfrage aber wenig relevant, denn sie benötigen bei einer altersassoziierten HRT wegen der gewünschten protektiven Effekte auf Uterus und Brustdrüse üblicherweise eine Tagesdosis von 100 mg, die dann für protektive extragenitale Wirkungen erst recht ausreichen sollte.

8.4.3 Dosis zur Therapie von Erkrankungen

Neben der peri- und postmenopausalen Substitution gibt es bereits Indikationen, die den Off-Label-Einsatz von Progesteron als Medikament zur Therapie von Beschwerden und Erkrankungen rechtfertigen (Tab.8.3). Liegen z.B. erhebliche Angststörungen und Panikattacken vor, sind oft mehrfache Progesterongaben von meist 100 mg im Abstand von 4–12 Stunden über den Tag und die Nacht verteilt erforderlich, falls diese Vorgehensweise gewünscht wird [78,83]. Auch unruhe- bzw. stressbedingte Schlafstörungen können durch 100–300 mg Progesteron abends signifikant und nebenwirkungsarm gebessert werden [15,83].

8.4.4 Dosis bei Männern

Für Männer gilt derzeit Ähnliches. Wird ein therapeutischer Einsatz von Progesterongaben gewünscht, z.B. bei Angststörungen, reicht meist eine Einzeldosis von 50–100 mg Progesteron oral aus, die in klinisch auffälligen Fällen auch mehrfach während des Tages und der Nacht gegeben wird, bei Bedarf auch unregelmäßig in Abhängigkeit von den jeweiligen Belastungen [eigene mehrjährige Daten]. Bei einem rein präventiven Einsatz sollte eine solche Einmaldosis abends vor dem Zubettgehen ebenfalls ausreichend sein, bis genauere Studiendaten über Nutzeffekte, Risiken und Dosierungen beim Mann vorliegen.

8.4.5 Gestagenderivate, Progesteronpräparate

Erneut hervorzuheben ist der Unterschied zwischen Progesteron und synthetischen Gestagenderivaten (Pharmaka). Letztere haben meist nicht das gleiche physiologische Wirkspektrum und Risikoprofil wie Progesteron. Dafür können sie andere, zusätzliche Partialeffekte aufweisen, die gewünscht oder unerwünscht sein können und die sogar teilweise antagonistisch zum Östrogen oder Progesteron wirken können. Der Einsatz von solchen Pharmaka, z.B. von Gestagenen mit antiandrogener Partialwirkung, wird also bestimmten medizinischen Indikationen vorbehalten bleiben, für die solche Präparate auch entwickelt wurden.

Bei Progesteron ist die mikronisierte Präparation zu wählen, die mit oder ohne Zusatz fettiger Bestandteile intestinal gut resorbiert wird (z.B. Famenita® 100/200, Progestan® 100, Utrogest® 100, Utrogestan® 100/200). Bei individueller Dosierung kann mikronisiertes Progesteron in der gewünschten Dosis ohne weitere Zusätze einfach als Kapsel über Apotheken rezeptiert werden (z.B. 10 mg, 25 mg, 50 mg). Dagegen wird kristallines Progesteron meist sehr ungenügend resorbiert und intestinal stark metabolisiert [1].

8.4.6 Nebenwirkungen

Angesichts der großen therapeutischen Breite von Progesteron und der meist relativ niedrigen Tagesdosierungen sind Nebenwirkungen selten und dann meist auch nur **flüchtig**. Sie werden im Kapitel 7 (Tab. 7.6 und Kap. 7.4.7) näher erörtert. Anfänglicher Schwindel und ein Gefühl von Müdigkeit klingen meist nach 1 Stunde ab und treten nach mehreren Anwendungstagen auch meist nicht mehr auf. In den Einzelfällen, wo in wenigen Anwendungstagen keine Besserung dieser Symptome eintritt, ist eine Dosisreduktion auf 25–50 mg Progesteron bei der Einzelgabe angezeigt. Bei Frauen ist stets auf einen ausreichend balancierten Östrogenspiegel zu achten, der üblicherweise im Bereich fertiler Frauen zu Beginn des Zyklus liegt (etwa 38–60 pg/ml Östradiol).

Malignome: Es gibt keinen Anhalt, dass Progesteron zu Malignomen führt, auch nicht am Brustdrüsengewebe. Besteht aber ein hormonabhängiges Karzinom, kann dieses durch zahlreiche Hormone inklusive Progesteron stimuliert werden. Daher muss vor der Gabe von Sexualhormonen ein Malignom oder Malignomverdacht ausgeschlossen werden.

8.5 Männer und Progesteron

8.5.1 Systemische Genderaspekte

Die meisten „extragenitalen“ Progesteroneffekte gelten für beide Geschlechter, wie Tier- und Humanmodelle nahelegen. Das betrifft v. a. die regenerativen und protektiven Effekte auf Gefäße, Knochen und Nervensystem, ebenso die psychotropen Wirkungen wie Beruhigung und Angstlösung. Jedoch sind gewisse genderspezifische Unterschiede bei den basalen Gewebekonzentrationen von Progesteron und beim Ausmaß der durch Progesteron initiierten Veränderungen gesehen worden [42, 47, 56, 69, 98, 99]. In einer Schwangerschaft entfalten die hohen mütterlichen Progesteronspiegel auch bedeutende Einflüsse auf die fetale Entwicklung, was die genderneutrale Funktion von Progesteron unterstreicht

[35, 87]. Progesteron wird auch beim Mann lokal in zahlreichen Geweben produziert, die Blutspiegel sollen jedoch vorzugsweise aus der Nebennierenrinde stammen [23, 37, 38]. Sie sind mit den Konzentrationen bei gesunden Frauen in der frühen Follikelphase vergleichbar (0,1–0,3 ng/ml). Rezeptoren für Progesteron sowie anderweitig vermittelte nicht genomische Hormoneffekte sind auch im männlichen Organismus weit verbreitet.

Aus solchen und weiteren Gründen kann Progesteron nicht mehr als rein weibliches Hormon und auch nicht mehr als reines Sexualhormon eingestuft werden. Beim älteren Mann steht aber die prostataassoziierte Morbidität und Mortalität im Vordergrund des Interesses, wenn aus systemischen Gründen Hormongaben erwogen werden. Hierbei wird die Prostata nicht nur von Testosteron und Östrogen, sondern auch von Progesteron beeinflusst.

8.5.2 Progesteron und Prostata

Heute gilt als etabliertes Modell, dass die benigne Prostatahyperplasie ebenso wie das Prostatakarzinom durch Dihydrotestosteron (DHT) stärker als durch Testosteron selber stimuliert wird, weshalb DHT besonders zu beachten ist [28, 46].

Steroid-5 α -Reduktase

Prostata: Hierbei spielt das Enzym 5 α -Reduktase eine große Rolle, indem es Testosteron zu DHT irreversibel metabolisiert und damit in der androgenen Effektivität potenziert [67, 94, 104]. Die 5 α -Reduktase kommt im Organismus zumindest in 2 Isoformen vor, deren Verteilung gewebe- und genderspezifisch ist. Beim Mann ist vorwiegend die Isoform Typ 2 in der Prostata aktiv. Dagegen überwiegt die Isoform Typ 1 bei beiden Geschlechtern in Leber, Haut und auch Gehirn, wo Typ 2 zusätzlich regional anzutreffen ist [87, 96].

Ein häufig eingesetztes Therapiemittel zur Suppression von Androgenwirkungen sind Inhibitoren der 5 α -Reduktase, um DHT und seine potenziell nachteiligen klinischen Folgen an der Pro-

stata oder bei einem androgenetisch bedingten Haarausfall zu reduzieren. Präparate wie Finasterid®, ein selektiver Inhibitor der 5 α -Reduktase vom Typ 2 und Typ 3, oder Dutasterid®, ein potenter Inhibitor der Isoenzyme vom Typ 1 und 2, werden hierzu als effektive Pharmaka angesehen, die jedoch als unphysiologische Substanzen nennenswerte Nebenwirkungen entfalten können [2].

Neurosteroide: Die 5 α -Reduktase Typ 1 und 2 hat auch einen hohen Stellenwert im Metabolismus der Neurosteroidhormone und auf zahlreiche Gehirnfunktionen inklusive der Neurogenese. Im Zentrum steht hierbei die Umwandlung (Reduktion) von Progesteron in 5 α -Dihydroprogesteron mit nachfolgender Umwandlung in Allopregnanolon [16,87]. Wenig wird beachtet, dass eine Hemmung der 5 α -Reduktase zum potenziellen Prostataschutz gleichzeitig im Gehirn nachteilige Auswirkungen haben kann [14,24]. Daher sind bessere Alternativen gefragt.

Gestagenderivate

Antigonadotrope Effekte: Einige der synthetischen Gestagene haben nicht nur bei der Frau suppressive Feedbackeffekte auf die Hypophysen-Gonaden-Achse, was zur Kontrazeption genutzt wird, sondern auch beim Mann. Dadurch werden aber auch die testikulären Steroidhormone (Östrogene, Testosteron, DHT) supprimiert, die bei der Anwendung von Gestagenen als männlichem Kontrazeptivum teilweise wieder substituiert werden müssen.

Kompetitive Verdrängung: Einige dieser potenten Gestagenderivate (z.B. Megestrol, Medroxyprogesteronacetat, Cyproteronacetat) sowie neuere in Erprobung befindliche können auch noch über lokale, gewebespezifische Effekte zum Abfall von DHT und klinisch zur Reduktion einer benignen und malignen Prostatavergrößerung beitragen [10,13,46,48,84]. In diesen Mechanismus ist die 5 α -Reduktase involviert. Sie wird aber durch die Gestagene nicht inhibiert, sondern ihr Substrat „Testosteron“ wird durch das ebenso anbindende Substrat „Gestagen“ kompetitiv verdrängt, wodurch weniger DHT gebildet und ein

gewisser antiandrogener Effekt erzielt wird. Es bleibt aber zu berücksichtigen, inwieweit sich eine verminderte 5 α -Reduktion von Testosteron und Progesteron durch solche Gestagenderivate im Gehirn nachteilig auswirkt. Auch liegt die Frage nahe, ob hierbei das physiologische Progesteron eine bessere Alternative wäre.

Progesteron

In tierischen Zellkulturen aus testikulärem Gewebe wurde gezeigt, dass neben einigen Gestagenderivaten auch Progesteron ein „kompetitiver Inhibitor“ der Testosteron-5 α -Reduktion sei [19], was zum Abfall von DHT und einer Prostataprotektion beitragen würde. Daraus wird gelegentlich verkürzt zitiert, Progesteron würde die 5 α -Reduktase inhibieren. Eine solche Interpretation mit potenziell nachteiligen Konsequenzen für die klinische Anwendung ist nicht plausibel. Zum einen wird Progesteron selber durch die 5 α -Reduktase Typ 1 und 2 in wirksame Metabolite umgewandelt, sodass es ungewöhnlich wäre, wenn es gleichzeitig seine Metabolisierung durch eben dieses Enzym inhibieren würde. Auch klinisch lässt sich dafür kein Anhalt finden, indem sich nach der Gabe von Progesteron (100–300 mg) bei Mann und Frau rasch spezielle Wirkungen zeigen (z.B. Schlafverbesserung, Angstlösung), die erst durch die 5 α -reduzierten Metabolite vermittelt werden [15,78,81]. Zum anderen besagt „kompetitive Verdrängung“ lediglich, dass diverse Substrate (hier Progesteron versus Testosteron) um das gleiche Enzym konkurrieren. Hierbei wird ein Substrat durch ein anderes lokal verdrängt, wenn Letzteres durch eine höhere Affinität, größere Substratmenge oder ein besser geeignetes Säure-Basen-Milieu (pH-Wert) bevorzugt wird. Solche kompetitiven Verdrängungen sind auch von den klassischen Antiandrogenen wie Cyproteronacetat am Androgenrezeptor bekannt.

Progesteron ist demnach an der Prostata auch ein leichtes Antiandrogen, indem es zwar nicht Testosteron, aber die Bildung von dessen potentem Metaboliten DHT „kompetitiv“ und damit auch „dosisabhängig“ vermindern bzw. physiolo-

gischerweise ausbalancieren kann. Damit unterscheidet es sich von synthetischen Steroiden wie Finasterid, welche die 5 α -Reduktase irreversibel blockieren, sowie von antiandrogenen Gestagen-derivaten wie Cyproteronacetat, die am Androgenrezeptor das Testosteron verdrängen und dazu noch antigonadotrope Effekte vermitteln.

Die leicht antiandrogenen Wirkungen von Progesteron

werden teilweise durch kompetitive Verdrängung des Testosterons am Enzym 5 α -Reduktase vermittelt.

Die Balance zwischen Testosteron und Progesteron beeinflusst dadurch die Metabolisierungsrate zu DHT, was Auswirkungen und potenzielle Schutzeffekte auf die Prostatagröße und ein Prostatakarzinom haben kann.

8.5.3 Resümee: Progesteron beim Mann

Gestagene wirken antiandrogen auf die Prostata:

Die Daten zu pharmakologischen Gestageneffekten und zum physiologischen Progesteron legen nahe, dass Gestagene zumindest über den 5 α -Reduktase-Mechanismus modulierende und protektive Wirkungen auch auf die Prostata haben, jeweils im Sinne gewisser antiandrogenen Effekte.

Progesteronabfall im Alter fördert DHT-Dominanz: Eine Konsequenz sind Einflüsse von Progesteron (und Gestagenen) auf Altersveränderungen der Prostata. Wenn im Alter der Progesteronspiegel beim Mann abfällt, kann eine gewisse DHT-Dominanz gefördert werden. Ein solcher Progesteronabfall kann adrenal bedingt sein, aber auch durch eine Insuffizienz des Präkursors Pregnenolon sowie der 3 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase (3 β -HSD), die Pregnenolon zu Progesteron metabolisiert (Abb. 1.1).

Progesteronsubstitution im Alter protektiv für Prostata? Wenn als Beitrag zur Gesunderhaltung auch systemische substitutive Progesterongaben erwogen werden, müssen die Auswirkungen auf die Prostata bedacht werden. Eine verwertbare Studienlage hierzu ist nicht vorhanden. Die obi-

gen Mechanismen weisen aber darauf hin, dass niedrig-physiologische Wirkspiegel von Progesteron an der Prostata zumindest nicht schädlich sein sollten. Damit wäre eine der Hürden zur Indikation „Altersprävention“ beseitigt.

Progesteron als Therapieversuch: Wenn Erkrankungen oder Beschwerden vorliegen (z.B. Angststörungen, Panikattacken, neurodegenerative Entwicklungen), sollte auf Progesterongaben wenigstens nicht aus Sorge um potenziell nachteilige Prostataeffekte verzichtet werden, die unbegründet erscheinen. In solchen Krankheitsfällen haben sich Dosierungen von 50–200 mg einmal bis mehrfach pro Tag, auch unregelmäßig bzw. „situativ“ eingesetzt, als hilfreich und nebenwirkungsarm bewährt [eigene Daten].

8.6 Zusammenfassung: systemische Anwendung von Progesteron

Progesteron hat zahlreiche primär reproduktive sowie systemische nicht reproduktive Wirkungen, die für die **Gesunderhaltung** und für Alterungsprozesse bei Mann und Frau relevant sind (Tab. 8.1 und 8.2). Seine Wirkungen werden teilweise über Metabolite genomisch und nicht genomisch vermittelt, Letztere können schon innerhalb von Minuten erkennbar sein.

Die **Art der Darreichung** beeinflusst Metabolisierung und Organbelastungen von Progesteron, was sich unterschiedlich auf Partialwirkungen und Nebenwirkungen auswirkt.

- a) In der Reproduktionsmedizin wird vorwiegend der vaginale Weg mit der „uterinen Erstpassage“ genutzt, da hierdurch eine hohe Anreicherung des Progesterons im Endometrium zu erreichen ist [11, 62].
- b) Bei der HRT wird die orale Gabe des Progesterons bevorzugt. Hier ist die erste Leberpassage erwünscht, da sie eine bessere Metabolisierung von Progesteron zu Allopregnanolon vermittelt, was zahlreiche Vorteile hat [20].
- c) Bei transdermaler Darreichung des Progesterons sind systemische Auswirkungen gering, daher ist sie zur HRT und weiteren systemi-

schen Prävention wenig geeignet [6, 12, 100, hairsp;106, 107]. Lokale ästhetisch-dermatologische Wirkungen können aber als Ergänzung zur oralen Gabe genutzt werden.

Neben der **Indikation** „physiologische Substitution“ bei einer HRT sind auch noch nicht etablierte Indikationen zum „therapeutischen Einsatz“ von Progesteron erwähnenswert (Tab. 8.3). Es ist hilfreich bei Angststörungen, Panikattacken, Unruhe und dadurch bedingter Insomnie sowie bei traumatischen Hirnverletzungen. Auch sind Humanstudien zum therapeutischen Einsatz bei Multipler Sklerose, Parkinson, Morbus Alzheimer und anderen degenerativen Nervenerkrankungen in Arbeit.

Dosierungen: In verschiedenen physiologischen Situationen sind beim Menschen sehr unterschiedliche Blutspiegel von Progesteron zu messen, sie kommen in einer 500-fachen Spanne natürlicherweise und längerfristig vor. Hieraus leitet sich auch die große therapeutische Breite ab, die beim nebenwirkungsarmen Einsatz von Progesteron zu beobachten ist. Tägliche orale Einzeldosierungen von 50–100 mg mikronisiertem Progesteron lassen mittlere Wirkspiegel erreichen, die für viele der Indikationen ausreichend erscheinen, als Therapieversuch bei Erkrankungen werden sie aber oft mehrfach täglich benötigt.

Nebenwirkungen sind durch spezifische Partialeffekte des Progesterons begründbar und daher durch die Art der Darreichung und Dosierung zu beeinflussen. Flüchtige orthostatische Beschwerden mit Blutdruckabfall und dem Gefühl von Müdigkeit, diffuser Haarausfall oder bei Frauen uterine Schmierblutungen können in bestimmten Situationen auftreten und durch die beschriebenen, geeigneten Maßnahmen rasch beseitigt werden. Bei Männern scheint das Zusammenwirken von Progesteron und Testosteron die Metabolisierung zu DHT auszubalancieren und damit potentiell einen Schutzeffekt auf die Prostata auszuüben.

Literatur

- 1 Adlercreutz H, Martin F. Biliary excretion and intestinal metabolism of progesterone and estrogens in man. *J Steroid Biochem* 1980; 13: 231–244
- 2 Aggarwal S, Thareja S, Verma A et al. An overview on 5alpha-reductase inhibitors. *Steroids* 2010; 75: 109–153
- 3 Andréen L, Nyberg S, Turkmen S et al. Sex steroid induced negative mood may be explained by the paradoxical effect mediated by GABAA modulators. *Psychoneuroendocrinology* 2009; 34: 1121–1132
- 4 Andréen L, Sundström-Poromaa I, Bixo M et al. Allopregnanolone concentration and mood – a bimodal association in postmenopausal women treated with oral progesterone. *Psychopharmacology (Berl)* 2006; 187: 209–221
- 5 Barrat J, de Lignières B, Marpeau L et al. The in vivo effect of the local administration of progesterone on the mitotic activity of human ductal breast tissue. Results of a pilot study. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1990; 19: 269–274
- 6 Benster B, Carey A, Wadsworth F et al. A double-blind placebo-controlled study to evaluate the effect of progestelle progesterone cream on postmenopausal women. *Menopause Int* 2009; 15: 63–69
- 7 Beral V, Reeves G, Bull D, Green J. Breast cancer risk in relation to the interval between menopause and starting hormone therapy. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103: 296–305
- 8 Bernardi F, Pluchino N, Pieri M et al. Progesterone and medroxyprogesterone acetate effects on central and peripheral allopregnanolone and beta-endorphin levels. *Neuroendocrinology* 2006; 83: 348–359
- 9 Biagini G, Panuccio G, Avoli M. Neurosteroids and epilepsy. *Curr Opin Neurol* 2010; 23: 170–176
- 10 Bratoeff E, Zambrano A, Heuze I et al. Synthesis and biological activity of progesterone derivatives as 5alpha-reductase inhibitors, and their effect on hamster prostate weight. *J Enzyme Inhib Med Chem* 2010; 25: 306–311
- 11 Bulletti C, De Ziegler D, Giacomucci E et al. Vaginal drug delivery: the first uterine pass effect. *Ann N Y Acad Sci* 1997; 828: 285–290
- 12 Burry KA, Patton PE, Hermsmeyer K. Percutaneous absorption of progesterone in postmenopausal women treated with transdermal estrogen. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 1504–1511
- 13 Cabeza M, Bratoeff E, Heuze I et al. New progesterone derivatives as inhibitors of 5 alpha-reductase enzyme and prostate cancer cell growth. *J Enzyme Inhib Med Chem* 2006; 21: 371–378

- 14 Caruso D, Abbiati F, Giatti S et al. Patients treated for male pattern hair with finasteride show, after discontinuation of the drug, altered levels of neuroactive steroids in cerebrospinal fluid and plasma. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014; Apr 6
- 15 Caufriez A, Leproult R, L'Hermite-Balériaux M et al. Progesterone prevents sleep disturbances and modulates GH, TSH, and melatonin secretion in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: E614–E623
- 16 Charalampopoulos I, Remboutsika E, Margioris AN, Gravanis A. Neurosteroids as modulators of neurogenesis and neuronal survival. *Trends Endocrinol Metab* 2008; 19: 300–307
- 17 Chen JL, Lin QH, Fang XL et al. Effect of progesterone on the secretion of matrix metalloproteinase-2 and matrix metalloproteinase-9 in human ectopic endometrial stromal cells. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2005; 30: 307–311
- 18 Chlebowski RT, Anderson GL, Gass M et al. Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women. *JAMA* 2010; 304: 1684–1692
- 19 Cooke GM, Pothier F, Murphy BD. The effects of progesterone, 4, 16-androstadien-3-one and MK-434 on the kinetics of pig testis microsomal testosterone-4-ene-5 α -reductase activity. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1997; 60: 353–359
- 20 De Lignieres B, Dennerstein L, Backstrom T. Influence of route of administration on progesterone metabolism. *Maturitas* 1995; 21: 251–257
- 21 De Nicola AF, Gonzalez Deniselle MC, Garay L et al. Progesterone protective effects in neurodegeneration and neuroinflammation. *J Neuroendocrinol* 2013; 25: 1095–1103
- 22 De Villiers TJ, Gass ML, Haines CJ et al. Global consensus statement on menopausal hormone therapy. *Climacteric* 2013; 16: 203–204
- 23 Eldar-Geva T, Margalioth EJ, Brooks B et al. The origin of serum progesterone during the follicular phase of menotropin-stimulated cycles. *Hum Reprod* 1998; 13: 9–14
- 24 Finn DA, Beadles-Bohling AS, Beckley EH et al. A new look at the 5 α -reductase inhibitor finasteride. *CNS Drug Rev* 2006; 12: 53–76
- 25 Foidart JM, Colin C, Denoo X et al. Estradiol and progesterone regulate the proliferation of human breast epithelial cells. *Fertil Steril* 1998; 69: 963–969
- 26 Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 107: 103–111
- 27 Frye CA. Progestins influence motivation, reward, conditioning, stress, and/or response to drugs of abuse. *Pharmacol Biochem Behav* 2007; 86: 209–219
- 28 Gann PH, Hennekens CH, Ma J et al. Prospective study of sex hormone levels and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1118–1126
- 29 Genazzani AR, Inglese S, Lombardi I et al. Long-term low-dose dehydroepiandrosterone replacement therapy in aging males with partial androgen deficiency. *Aging Male* 2004; 7: 133–143
- 30 Giatti S, Boraso M, Melcangi RC, Viviani B. Neuroactive steroids, their metabolites, and neuroinflammation. *J Mol Endocrinol* 2012; 49: R125–R134
- 31 Giatti S, Caruso D, Boraso M et al. Neuroprotective effects of progesterone in chronic experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neuroendocrinol* 2012; 24: 851–861
- 32 Gillet JY, Andre G, Faguer B et al. Induction of amenorrhea during hormone replacement therapy: optimal micronized progesterone dose. A multicenter study. *Maturitas* 1994; 19: 103–115
- 33 Graham JD, Mote PA, Salagame U et al. DNA replication licensing and progenitor numbers are increased by progesterone in normal human breast. *Endocrinology* 2009; 150: 3318–3326
- 34 Graham JD, Yager ML, Hill HD et al. Altered progesterone receptor isoform expression remodels progesterone responsiveness of breast cancer cells. *Mol Endocrinol* 2005; 19: 2713–2735
- 35 Gregg C. Pregnancy, prolactin and white matter regeneration. *J Neurol Sci* 2009; 285: 22–27
- 36 Groshong SD, Owen GI, Grimison B et al. Biphasic regulation of breast cancer cell growth by progesterone: role of the cyclin-dependent kinase inhibitors, p21 and p27(Kip1). *Mol Endocrinol* 1997; 11: 1593–1607
- 37 Gutai JP, Kowarski AA, Migeon CJ. The detection of the heterozygous carrier for congenital virilizing adrenal hyperplasia. *J Pediatr* 1977; 90: 924–929
- 38 Gutai JP, Meyer WJ 3rd, Kowarski AA, Migeon CJ. Twenty-four hour integrated concentrations of progesterone, 17-hydroxyprogesterone and cortisol in normal male subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1977; 44: 116–120
- 39 He J, Evans CO, Hoffman SW et al. Progesterone and allopregnanolone reduce inflammatory cytokines after traumatic brain injury. *Exp Neurol* 2004; 189: 404–412
- 40 Hermsmeyer RK, Mishra RG, Pavcnik D et al. Prevention of coronary hyperreactivity in preatherogenic menopausal rhesus monkeys by transdermal progesterone. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 955–961
- 41 Hermsmeyer RK, Thompson TL, Pohost GM, Kaski JC. Cardiovascular effects of medroxyprogesterone acetate and progesterone: a case of mistaken identity? *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008; 5: 387–395
- 42 Herson PS, Koerner IP, Hurn PD. Sex, sex steroids, and brain injury. *Semin Reprod Med* 2009; 27: 229–239

- 43 Ibanez C, Shields SA, El-Etr M et al. Systemic progesterone administration results in a partial reversal of the age-associated decline in CNS remyelination following toxin-induced demyelination in male rats. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2004; 30: 80–89
- 44 Jacobsen BM, Schittone SA, Richer JK, Horwitz KB. Progesterone-independent effects of human progesterone receptors (PRs) in estrogen receptor-positive breast cancer: PR isoform-specific gene regulation and tumor biology. *Mol Endocrinol* 2005; 19: 574–587
- 45 Kaaks R, Berrino F, Key T et al. Serum sex steroids in premenopausal women and breast cancer risk within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 755–765
- 46 Kaore SN, Langade DK, Yadav VK et al. Novel actions of progesterone: what we know today and what will be the scenario in the future? *J Pharm Pharmacol* 2012; 64: 1040–1062
- 47 Koenig HL, Gong WH, Pelissier P. Role of progesterone in peripheral nerve repair. *Rev Reprod* 2000; 5: 189–199
- 48 Kontturi M, Sotara M, Tammela T et al. Sequentially alternating hormone chemotherapy with high-dose medroxyprogesterone acetate and low-dose epirubicin for the treatment of hormone resistant metastatic prostatic cancer. *Eur Urol* 1988; 15: 43–47
- 49 Leo JC, Wang SM, Guo CH et al. Gene regulation profile reveals consistent anticancer properties of progesterone in hormone-independent breast cancer cells transfected with progesterone receptor. *Int J Cancer* 2005; 117: 561–568
- 50 Leonelli E, Ballabio M, Consoli A et al. Neuroactive steroids: A therapeutic approach to maintain peripheral nerve integrity during neurodegenerative events. *J Mol Neurosci* 2006; 28: 65–76
- 51 Leonelli E, Bianchi R, Cavaletti G et al. Progesterone and its derivatives are neuroprotective agents in experimental diabetic neuropathy: a multimodal analysis. *Neuroscience* 2007; 144: 1293–1304
- 52 Liang M, Liao EY, Xu X et al. Effects of progesterone and 18-methyl levonorgestrel on osteoblastic cells. *Endocr Res* 2003; 29: 483–501
- 53 Mahesh VB, Brann DW, Hendry LB. Diverse modes of action of progesterone and its metabolites. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1996; 56: 209–219
- 54 Marx CE, Bradford DW, Hamer RM et al. Pregnenolone as a novel therapeutic candidate in schizophrenia: emerging preclinical and clinical evidence. *Neuroscience* 2011; 191: 78–90
- 55 Marx CE, Keefe RS, Buchanan RW et al. Proof-of-concept trial with the neurosteroid pregnenolone targeting cognitive and negative symptoms in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2009; 34: 1885–1903
- 56 Massella A, D'Intino G, Fernández M et al. Gender effect on neurodegeneration and myelin markers in an animal model for multiple sclerosis. *BMC Neurosci* 2012; 13: 12
- 57 McAuley JW, Kroboth FJ, Kroboth PD. Oral administration of micronized progesterone: a review and more experience. *Pharmacotherapy* 1996; 16: 453–457
- 58 Melcangi RC, Giatti S, Pesaresi M et al. Role of neuroactive steroids in the peripheral nervous system. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2011; 2: 104
- 59 Melcangi RC, Panzica G, Garcia-Segura LM. Neuroactive steroids: focus on human brain. *Neuroscience* 2011; 191: 1–5
- 60 Micheli A, Muti P, Secreto G et al. Endogenous sex hormones and subsequent breast cancer in premenopausal women. *Int J Cancer* 2004; 112: 312–318
- 61 Miczek KA, Fish EW, De Bold JF. Neurosteroids, GABA receptors, and escalated aggressive behavior. *Horm Behav* 2003; 44: 242–257
- 62 Miles RA, Paulson RJ, Lobo RA et al. Pharmacokinetics and endometrial tissue levels of progesterone after administration by intramuscular and vaginal routes: a comparative study. *Fertil Steril* 1994; 62: 485–490
- 63 Minshall RD, Stanczyk FZ, Miyagawa K et al. Ovarian steroid protection against coronary artery hyperreactivity in rhesus monkeys. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 649–659
- 64 Montplaisir J, Lorrain J, Denesle R, Petit D. Sleep in menopause: differential effects of two forms of hormone replacement therapy. *Menopause* 2001; 8: 10–16
- 65 Naylor JC, Kilts JD, Hulette CM et al. Allopregnanolone levels are reduced in temporal cortex in patients with Alzheimer's disease compared to cognitively intact control subjects. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1801: 951–959
- 66 Nilsen J, Brinton RD. Impact of progestins on estrogen-induced neuroprotection: synergy by progesterone and 19-norprogesterone and antagonism by medroxyprogesterone acetate. *Endocrinology* 2002; 143: 205–212
- 67 Normington K, Russell DW. Tissue distribution and kinetic characteristics of rat steroid 5 alpha-reductase isozymes. *J Biol Chem* 1992; 267: 19548–19554
- 68 Oelkers WK. Effects of estrogens and progestogens on the renin-aldosterone system and blood pressure. *Steroids* 1996; 61: 166–171
- 69 Oettel M, Mukhopadhyay AK. Progesterone: the forgotten hormone in men? *Aging Male* 2004; 7: 236–257
- 70 Otsuki M, Saito H, Xu X et al. Progesterone, but not medroxyprogesterone, inhibits vascular cell adhesion molecule-1 expression in human vascular endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 243–248

- 71 Pei W, Bellows CG, Jia Y, Heersche JN. Effect of age on progesterone receptor expression, and osteoprogenitor proliferation and differentiation in female rat vertebral cell populations. *J Endocrinol* 2006; 190: 261–270
- 72 PEPI-Trial. Effects of hormone therapy on bone mineral density: results from the postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial. The Writing Group for the PEPI. *JAMA* 1996; 276: 1389–1396
- 73 Philippe E, Faguer B, Engelman A et al. The endometrium under the effects of hormone replacement therapy in menopause with percutaneous estradiol and low-dose micronized progesterone. *Pathologica* 1993; 85: 475–487
- 74 Plu-Bureau G, Lê MG, Sitruk-Ware R, Thalabard JC. Cyclical mastalgia and breast cancer risk: results of a French cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 1229–1231
- 75 Plu-Bureau G, Lê MG, Thalabard JC et al. Percutaneous progesterone use and risk of breast cancer: results from a French cohort study of premenopausal women with benign breast disease. *Cancer Detect Prev* 1999; 23: 290–296
- 76 Prior JC. Progesterone as a bone-trophic hormone. *Endocr Rev* 1990; 11: 386–398
- 77 Prior JC, Hitchcock CL. The endocrinology of perimenopause: need for a paradigm shift. *Front Biosci (Schol Ed)* 2011; 3: 474–486
- 78 Römmler A. Endokrinologische Aspekte der Anti-Aging-Medizin. *CME Praktische Fortbildung Gynäkologie, Geburtsmedizin, Gynäkologische Endokrinologie. akademos* 2006; 3: 18–34
- 79 Römmler A. Endokrinologische Prävention und Therapie der Osteoporose im Alter. *Zs f Orthomol Med* 2006; 1: 22–26
- 80 Römmler A. Hormonersatztherapie mit bioidentischen Hormonen. Modetrend oder neuer Erkenntnisstand? *gynäkologie + geburtshilfe* 2011; 4: 14–16
- 81 Römmler A. Update Hormonersatz: Bioidentische Hormongaben sind risikoarm. *Zs f Orthomol Med* 2007; 2: 16–21
- 82 Römmler A. Wege zur risikoarmen HRT: Bioidentischer Hormonersatz. *J Preventive Medicine* 2007; 3: 44–54
- 83 Römmler A, Römmler J. Progesteron – genitale und extragenitale Wirkungen. *Zs f Orthomol Med* 2009; 3: 9–13
- 84 Schacter L, Rozencweig M, Canetta R et al. Megestrol acetate: clinical experience. *Cancer Treat Rev* 1989; 16: 49–63
- 85 Schumacher M, Guennoun R, Ghomari A et al. Novel perspectives for progesterone in hormone replacement therapy, with special reference to the nervous system. *Endocr Rev* 2007; 28: 387–439
- 86 Schumacher M, Guennoun R, Robert F et al. Local synthesis and dual actions of progesterone in the nervous system: neuroprotection and myelination. *Growth Horm IGF Res* 2004; 14(Suppl A): S18–S33
- 87 Schumacher M, Hussain R, Gago N et al. Progesterone synthesis in the nervous system: implications for myelination and myelin repair. *Front Neurosci* 2012; 6: 10
- 88 Seifert-Klauss V, Prior JC. Progesterone and bone: actions promoting bone health in women. *J Osteoporos* 2010; 2010: 845180
- 89 Seifert-Klauss V, Schmidmayr M, Hobmaier E, Wimmer T. Progesterone and bone: a closer link than previously realized. *Climacteric* 2012; 15(Suppl 1): 26–31
- 90 Shin MH, Rhie GE, Park CH et al. Modulation of collagen metabolism by the topical application of dehydroepiandrosterone to human skin. *J Invest Dermatol* 2005; 124: 315–323
- 91 Simoncini T, Mannella P, Fornari L et al. Differential signal transduction of progesterone and medroxyprogesterone acetate in human endothelial cells. *Endocrinology* 2004; 145: 5745–5756
- 92 Simoncini T, Mannella P, Pluchino N, Genazzani AR. Comparative effects of dydrogesterone and medroxyprogesterone acetate in critical areas: the brain and the vessels. *Gynecol Endocrinol* 2007; 23(Suppl 1): 9–16
- 93 Slootweg MC, Ederveen AG, Schot LP et al. Oestrogen and progestogen synergistically stimulate human and rat osteoblast proliferation. *J Endocrinol* 1992; 133: R5–R8
- 94 Soronen P, Laiti M, Törn S et al. Sex steroid hormone metabolism and prostate cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004; 92: 281–286
- 95 Stanosz S, Zochowska E, Safranow K et al. Influence of modified transdermal hormone replacement therapy on the concentrations of hormones, growth factors, and bone mineral density in women with osteopenia. *Metabolism* 2009; 58: 1–7
- 96 Steers WD. 5alpha-reductase activity in the prostate. *Urology* 2001; 58(6 Suppl 1): 17–24
- 97 Stein DG. A clinical/translational perspective: can a developmental hormone play a role in the treatment of traumatic brain injury? *Horm Behav* 2013; 63: 291–300
- 98 Stein DG. Progesterone in the treatment of acute traumatic brain injury: a clinical perspective and update. *Neuroscience* 2011; 191: 101–106
- 99 Stein DG, Wright DW. Progesterone in the clinical treatment of acute traumatic brain injury. *Expert Opin Investig Drugs* 2010; 19: 847–857

- 100 Vashisht A, Wadsworth F, Carey A et al. Bleeding profiles and effects on the endometrium for women using a novel combination of transdermal oestradiol and natural progesterone cream as part of a continuous combined hormone replacement regime. *BJOG* 2005; 112: 1402–1406
- 101 Vassilev V, Pretto CM, Cornet PB et al. Response of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases messenger ribonucleic acids to ovarian steroids in human endometrial explants mimics their gene- and phase-specific differential control in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5848–5857
- 102 Vukusic S, Ionescu I, El-Etr M et al. The Prevention of Post-Partum Relapses with Progestin and Estradiol in Multiple Sclerosis (POPARTMUS) trial: rationale, objectives and state of advancement. *J Neurol Sci* 2009; 286: 114–118
- 103 Wang JM, Singh C, Liu L et al. Allopregnanolone reverses neurogenic and cognitive deficits in mouse model of Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 6498–6503
- 104 Wilson JD, Griffin JE, Russell DW. Steroid 5 alpha-reductase 2 deficiency. *Endocr Rev* 1993; 14: 577–593
- 105 Wood CE, Register TC, Lees CJ et al. Effects of estradiol with micronized progesterone or medroxyprogesterone acetate on risk markers for breast cancer in postmenopausal monkeys. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 101: 125–134
- 106 Wren BG, Champion SM, Willetts K et al. Transdermal progesterone and its effect on vasomotor symptoms, blood lipid levels, bone metabolic markers, moods, and quality of life for postmenopausal women. *Menopause* 2003; 10: 13–18
- 107 Wren BG, McFarland K, Edwards L et al. Effect of sequential transdermal progesterone cream on endometrium, bleeding pattern, and plasma progesterone and salivary progesterone levels in postmenopausal women. *Climacteric* 2000; 3: 155–160
- 108 Xiao G, Wei J, Yan W et al. Improved outcomes from the administration of progesterone for patients with acute severe traumatic brain injury: a randomized controlled trial. *Crit Care* 2008; 12: R61
- 109 Yang S, Thiel KW, Leslie KK. Progesterone: the ultimate endometrial tumor suppressor. *Trends Endocrinol Metab* 2011; 22: 145–152
- 110 Zhao C, Fancy SP, Magy L et al. Stem cells, progenitors and myelin repair. *J Anat* 2005; 207: 251–258

9 Pregnenolon – die Schlüsselrolle des ersten Steroidhormons

Alexander Römmler

9.1 Einführung

Bedeutung: Pregnenolon ist das erste Steroidhormon, das im Körper gebildet wird. Es hat zahlreiche eigenständige Funktionen und ist darüber hinaus die „Muttersubstanz“ für die anderen, biochemisch nachfolgenden Steroidhormone. Ein Mangel, sei es aus Altersgründen oder als Folge von Überlastungen oder Erkrankungen, kann daher auch mit zahlreichen klinischen Symptomen und Krankheiten verbunden sein, die durch Substitution einfach zu beeinflussen sind.

Steroidhormone: Zu den bekanntesten Vertretern der humanen Steroidhormone gehören Testosteron und Östrogen, Cortisol und Aldosteron. Sie modulieren zahlreiche Funktionsabläufe und Strukturen, die zur Erhaltung der Gesundheit und zur Therapie von Erkrankungen entscheidend sind (Kapitel 1–4 und 6–8).

Interkonversion: Diese Hormonklassen stehen trotz ihrer Verschiedenartigkeit auf mehreren Ebenen untereinander in gewisser Relation und Interkonversion, vor allem aber haben sie mit Pregnenolon einen gemeinsamen Präkursor (Abb. 9.1). Damit wird Pregnenolon als „Mutterhormon“ auch manche der Effekte aufweisen können, die mit den nachfolgenden Steroidmetaboliten verbunden und teilweise balanciert sind. Wissenschaftliche Daten legen nahe, dass dieses Hormon unabhängig davon auch eigenständige Funktionen hat, die von hoher klinischer Relevanz sind. Dennoch gibt es in der heutigen Zeit nur relativ wenige Studien zur Physiologie und Pharmakologie von Pregnenolon, was sich vermutlich auch nicht bald ändern wird.

Historie: Die Gründe sind teilweise in der Historie und im Patentschutz zu finden. Als die ersten physiologischen Steroidhormone in den 1930er- und 1940er-Jahren entdeckt und synthetisiert wurden, gehörte Pregnenolon schon dazu. Man hatte schnell wesentliche Wirkungen wie Verbesserungen bei Stimmungslage, Leistungsbereitschaft und Gedächtnisfunktionen erkannt, hinzu kamen Therapieerfolge bei rheumatischen Erkrankungen. Letztere waren damals kaum therapierbar, umso sensationeller wurden die Effektivität von Pregnenolon und seine nebenwirkungsarme Anwendung empfunden [24, 46].

Findige Chemiker entdeckten bald das Cortisol und man erreichte hiermit noch stärkere Wirkeffekte in noch kürzerer Zeit. Die dann entwickelten Kortikoidderivate wie Dexamethason und Prednisolon waren nochmals um Potenzen wirksamer, darüber hinaus konnten sie als Fremdstoffe patentiert und finanziell erfolgreich vermarktet werden. Schlagartig verschwand das Interesse am Pregnenolon, bei Vielen noch bis heute.

Unterschiedliches Risikopotenzial: Daran änderte sich auch wenig, als die Kehrseite dieser Entwicklung offenbar wurde: Die hochpotenten Pharmaka (Kortikoide) haben auch ein nennens-

wertiges Nebenrisiko. Die Kehrseite dieser Entwicklung offenbarte sich in den 1970er Jahren: Die hochpotenten Pharmaka (Kortikoide) haben auch ein nennenswertes Nebenrisiko.

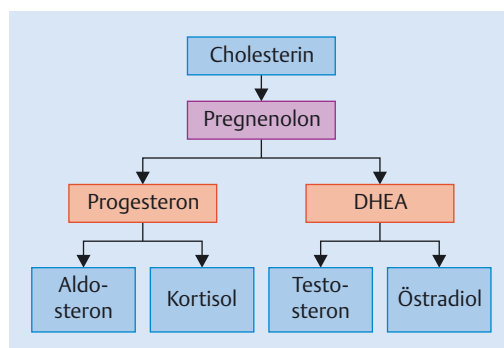


Abb. 9.1 Pregnenolon als Schlüsselhormon für Progesteron und Dehydroepiandrosteron (DHEA) sowie deren Metabolite.

wertes Risikoprofil. Die wichtigsten Nebenwirkungen umfassen Hypertonie, Osteoporose, Stammfettsucht und Suppression des Immunsystems – sie trugen zur sich entwickelnden „kollektiven Angst vor Hormonanwendungen“ wesentlich bei [68]. Eine Rückbesinnung auf das physiologische und risikoarme Pregnenolon bietet sich an.

Leitsymptome einer Pregnenolondefizienz

reduzierte Leistungsbereitschaft, Müdigkeit
verminderte Kognition und Merkfähigkeit
dysfunktionelles Immunsystem, Autoimmunerkrankungen

Pregnenolon als „erstes Steroidhormon“

dient als biochemischer Präkursor für alle weiteren Steroidhormone
wird einerseits in Progesteron (nachfolgend Aldosteron und Cortisol)
wird andererseits in DHEA (nachfolgend Testosteron und Östrogen) metabolisiert

9.2 Biosynthese

9.2.1 Mitochondrialer Funktionsmarker, Hormonfamilien

Aus Cholesterin wird in den Mitochondrien der Zellen zunächst das Pregnenolon gebildet [5, 35]. Es stellt somit die Ausgangssubstanz für die Verzweigung in weitere Hormonklassen wie Mineralokortikoide, Glukokortikoide und Sexualhormone dar (Abb. 1.1). Hieraus ergeben sich 2 wichtige Konsequenzen:

a) Diese Mitochondrienleistung kann im Alter oder durch belastende Faktoren nachlassen, wodurch weniger Pregnenolon gebildet wird, was einfach durch eine Blutbestimmung belegt werden kann [25, 43, 49, 91]. Die Blutspiegel von Pregnenolon und seinem Sulfat können

damit als Marker dienen, die Hinweise auf eine **mitochondriale Dysfunktion** liefern, die etwa durch Altern, Noxen oder chronischen Stress bedingt sein kann.

b) Im endoplasmatischen Retikulum der Zellen wird dann Pregnenolon entweder in Richtung Progesteron oder in Richtung Dehydroepiandrosteron (DHEA) metabolisiert, womit 2 unterschiedliche **Familien von Steroidhormonen** etabliert sind (Abb. 9.1). Hierbei wirken Progesteron bzw. 17-Hydroxy-Progesteron gemeinsam als hormonelle Ausgangssubstanz für das Mineralokortikoid Aldosteron und das Glukokortikoid Cortisol. Dagegen dient DHEA als Muttersubstanz für die Sexualhormone Testosteron und Östrogen.

Somit kann im Wesentlichen nur durch Pregnenolon als Ausgangssubstanz, kaum aber durch Progesteron oder DHEA allein, das volle Spektrum der diversen Steroidhormone beeinflusst werden, was bei einer Substitution zu beachten ist. Das Ausmaß der jeweiligen Hormonsynthese in den verschiedenen Organen wird aber von gewebespezifischen Faktoren wie Enzymbesatz, deren Aktivitäts- und Rückkopplungsmechanismen und mehr gesteuert.

Pregnenolon wird ähnlich wie DHEA in größeren Mengen als Pregnenolon-Sulfat gespeichert und im Blut transportiert, wobei beide Moleküle des Hormons eigenständige Funktionen haben, die sich unterscheiden können. Speziell im Gehirn ist Pregnenolon-Sulfat wohl die aktivere Form, die hier in größeren Mengen synthetisiert wird [79, 81].

9.2.2 Produktionsorte, funktionelle und strukturelle Wirkmechanismen

Pregnenolon wird in praktisch allen Zellen bzw. Geweben des Organismus lokal gebildet. Mengemäßig und wegen der systemischen Auswirkung fällt die glanduläre Produktion aus der Nebennierenrinde (NNR) und den Gonaden besonders ins Gewicht, aber auch Gehirn und peripheres Nervensystem, Leber und Haut sind bedeutende Syntheseorte.

Wie andere Steroidhormone auch hat Pregnenolon nicht nur genomische, sondern auch rasch wirkende nicht genomische Effekte [5, 78, 79, 80]. Erstere werden über Zytosol-, Kern- und Membranrezeptoren vermittelt, Letztere können über Konformitätsänderungen von Proteinen und Enzymen oder transmembrane Ionenkanäle vermittelt werden und bereits innerhalb von Minuten eintreten, wie bei Rezeptoren einiger Neurotransmitter oder an Gefäßendothelien gezeigt wurde [78, 80]. Bei der Neuromodulation durch Pregnenolon oder sein Sulfat werden inhibitorische GABA_A-Rezeptoren (Gamma-Amino-Buttersäure-Rezeptoren A) abgeschwächt und exzitatorische NMDA-Rezeptoren (N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptoren) aktiviert, auch die Sekretion von Acetylcholin als Neurotransmitter wird innerhalb weniger Minuten durch Pregnenolon stimuliert [1, 90].

Durch solche Mechanismen hat Pregnenolon eine Doppelfunktion. Es moduliert funktionelle Aktionen einerseits und reguliert strukturelle Prozesse andererseits, was sich am Beispiel seiner Wirkung als Neurosteroidhormon durch inhibitorische bzw. exzitatorische Aktionen sowie durch Förderung der Neuroregeneration und Plastizität beschreiben lässt.

9.3 Labor

9.3.1 Altersverlauf, Referenzbereiche

Pregnenolon und sein Sulfat lassen sich relativ einfach aus einer Blutprobe bestimmen, wobei die Messwerte üblicherweise je nach Labormethode und Spezifität der Bestimmung etwas differieren können. In der ärztlichen Routine wird die Bestimmung von Pregnenolon-Sulfat bevorzugt.

Tagesvariation: Das unkonjugierte Pregnenolon weist eine deutliche Tagesvariation auf, die zu der von Cortisol und DHEA parallel verläuft. Daher hat sich die Bestimmung des tagesstabilen Pregnenolon-Sulfats in Analogie zu der des DHEA-Sulfats bei klinischen Fragestellungen bewährt [66, 67, 69, 74].

Altersabfall: Mit der Adrenarche steigen auch die Blutspiegel von Pregnenolon und seinem Sulfat deutlich an und erreichen bei beiden Geschlechtern im Alter zwischen 20 und 30 Jahren die Gipfelwerte, bei Männern etwas eher als bei Frauen [20, 23, 25, 36, 49, 51]. Mit fortschreitendem Alter sind dann die Blutspiegel wieder rückläufig und betragen in den sechziger bis siebziger Lebensjahren durchschnittlich nur noch 10–20% der vorherigen Gipfelwerte (Abb. 9.2).

Altersverlauf bei Pregnenolon(-Sulfat)

Anstieg der Blutspiegel mit Beginn der Adrenarche,

Gipfelwerte im Alter zwischen 20 und 30 Jahren,

dann altersassoziierter Abfall bis auf restliche 10% im hohen Alter.

Referenzbereiche: Basierend auf jahrelangen Erfahrungen mit der Diagnostik und Substitution von Pregnenolondefiziten können als unauffälliger bzw. „gesunder“ Referenzbereich bei jungen Erwachsenen (20–40 Lebensjahre) Werte des Pregnenolon-Sulfats zwischen 70 und 250 µg/l (175 und 625 nmol/l; Umrechnungsfaktor 2,5) angesehen werden [69, 72]. Die Grenzlinie nach oben ist nicht eng zu sehen, da sich bei Gesunden öfters auch Messwerte in einem höheren Bereich finden lassen, ohne dass klinische Auffälligkeiten zu registrieren wären [23, 69, 72]. Dagegen sind niedrig-normale Blutwerte als „Grauzone“ anzusehen, d. h. sie können in Verbindung mit klinisch passenden Symptomen bereits eine Indikation zur Substitution unterstützen.

Zielbereiche: Aufgrund solcher Erfahrungen lässt sich als Zielbereich einer Substitution mit Pregnenolon – unabhängig vom Erwachsenenalter – eine Spanne zwischen 150 und 300 µg/l angeben, die bei therapeutischer Indikation, wie etwa bei Autoimmunerkrankungen, auch etwas überschritten werden kann [69, 72].

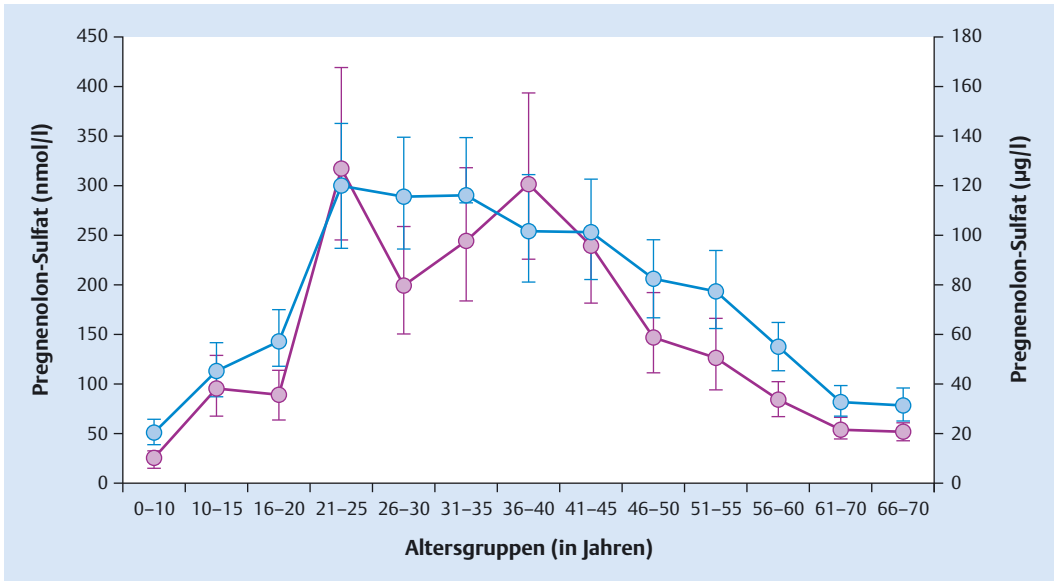


Abb. 9.2 Mittlere Blutspiegel von Pregnenolon-Sulfat im Lebensverlauf. Rote Punkte: Frauen (n = 230); blaue Punkte: Männer (n = 179); Gruppenmittelwerte mit 95%-Vertrauensbereich (modifiziert nach [20, 23, 36, 69, 72]).

Blutspiegel von Pregnenolon-Sulfat bei Gesunden: Referenz- und Zielbereich

Als Referenzbereich junger Erwachsener (20–40 Jahre) dienen 70–250 µg/l (175–625 nmol/l).

Als Zielbereich unter Substitution können angestrebt werden 150–300 µg/l (375–750 nmol/l).

Diese Bereiche dienen für Frauen und Männer gleichermaßen als Richtschnur.

9.3.2 Pharmakokinetik

Pregnenolon oral: In der wissenschaftlichen Literatur wurde bisher nur über Einzelfälle berichtet, in denen der Verlauf von hormonellen Blutspiegeln nach Gabe von Pregnenolon untersucht wurde (n = 2 Männer, orale Dosis 175 mg, Zeitverlauf 8 Stunden [51, 64]).

Eigenversuche: Zunächst wurde eine verlässliche, massenspektrografische Labormethode zur Bestimmung von Pregnenolon-Sulfat aus dem

Blut etabliert (Medizinisches Versorgungszentrum Synlab-Labor Stuttgart-Leinfelden). Dann konnten Eigenversuche mit 5 Ärzten (Alter 45–62 Jahre) durchgeführt werden, bei denen vor und bis zu 24 Stunden nach morgendlicher Einnahme von 100 mg Pregnenolon oral verschiedene Blutparameter analysiert wurden [69]. Alle Daten zeigen, dass sich durch Einzeldosen von 100 mg die Blutspiegel von Pregnenolon-Sulfat um das 4–8-Fache erhöhen (im Mittel von 85 µg/l auf 395 µg/l), wobei die Gipfelwerte 3–5 Stunden nach der Einnahme gemessen wurden, ähnlich wie im zitierten Literaturbeispiel. Bei Dosierungen von 100 mg werden die Ausgangswerte nach 24 Stunden noch nicht wieder erreicht, die Dosierungen erscheinen damit recht hoch (Abb. 9.3).

Metabolisierung: Von den wichtigsten Metaboliten steigen unter den gewählten Bedingungen DHEA-S, Progesteron und 17-Hydroxy-Progesteron sowie Östradiol leicht an, im Mittel um 10–15% [69]. Ähnliche Veränderungen und zusätzlich ein signifikanter Anstieg des Progesteronmetaboliten Allopregnanolon wurden auch von anderen beobachtet [41].

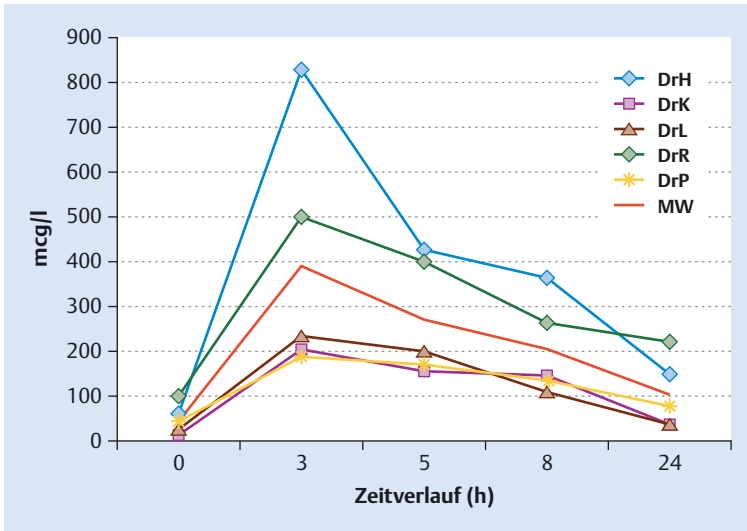


Abb. 9.3 Blutspiegel von Pregnenolon-Sulfat vor und einige Stunden nach oraler Gabe von 100 mg Pregnenolon bei Männern (Einzelwerte sowie Mittelwerte der Gruppe). Legende: DrH, DrK usw. = Einzelverlauf mit Probandenkürzel; MW = Mittelwertungsverlauf aus jeweils 5 Messdaten; Alter 45–62 Jahre (Mittelwert 56,8 Jahre).

Folgerungen: Für klinische Zwecke ist es ratsam, die Blutkontrollen während oraler Pregnenolongaben unter definierten Kriterien durchzuführen:

- Zeitintervalle von 3–5 Stunden nach der morgendlichen Einnahme sollten eingehalten werden, um die maximalen Anstiege von Pregnenolon-Sulfat im Blut zu erfassen. Diese Zeitspanne deckt sich praktischerweise mit derjenigen, die bei der Kontrolle unter DHEA-Gaben zu beachten ist [66,67] (Kapitel DHEA).
- Eine hohe Substitutionsdosis kann zu Gipfelnwerten von Pregnenolon-Sulfat über den Zielbereich hinaus führen. Dann sind bei der nächsten Einnahme nach etwa 24 Stunden die Ausgangswerte im Blut auch noch nicht wieder erreicht, was mit der Zeit zu einer Kumulation führen kann. Dosierungen von 100 mg Pregnenolon und mehr sind nach solchen Kriterien eine zu hohe Tagesdosis zur Substitution.

Blutkontrolle von Pregnenolon-Sulfat

Nach einer morgendlichen Einnahme von Pregnenolon sind die Gipfelwerte im Blut nach etwa 3–5 Stunden erreicht.

Bei einer individuell zu hohen Dosis sind die Pregnenolonwerte nach 24 Stunden noch immer höher als die Ausgangswerte.

9.3.3 Tipps für die Praxis

Die eigenen Erfahrungen zeigen, dass eine Pregnenolondosis von 100 mg und mehr fast stets zu einer Kumulation der Blutspiegel innerhalb weniger Wochen führt. Nebenwirkungen wie Unruhe, Zittrigkeit, Kopfschmerzen, Migräne oder gar die Verstärkung epileptischer Komplikationen bei entsprechenden Prädispositionen können in Einzelfällen die Folge sein [70].

- Zur Abhilfe sollte eine Tagesdosis von 30–60 mg zur physiologischen Substitution nicht für längere Zeit überschritten werden, um eine Kumulation bei den Blutspiegeln zu vermeiden, was durch Blutkontrollen objektiviert werden kann. Findet sie dennoch statt, kann die Dosis reduziert werden oder die Kumulation bei nur kleineren Überschreitungen durch

regelmäßige Pausen abgefangen werden (z. B. Einnahme nur 6-mal wöchentlich).

- b) Liegen Indikationen zur hochdosierten Pharmakotherapie mit Pregnenolon vor und werden hierzu Tagesdosen von 100 mg als erforderlich erachtet, ist der Patient auf mögliche Nebenwirkungen hinzuweisen und eine enge Verlaufskontrolle ratsam (klinisch und laborbezogen). Dadurch kann die Vorgehensweise zeitnah durch individuelles Pausieren adjustiert und eine zu hohe Kumulation gedgeckelt werden.

Dosierungen von Pregnenolon

Zur Substitution je nach Blutspiegel von Pregnenolon-Sulfat 15–60 mg täglich, morgens oral, bei Kumulation nur 6-mal pro Woche.

Zur Pharmakotherapie je nach Klinik bzw. Schweregrad 60–120 mg täglich, morgens oral, maximal 6-mal pro Woche.

9.4 Klinische Wirkungen

Unter der Gabe von Pregnenolon konnten beim Menschen zahlreiche laborbezogene und klinische Wirkungen belegt werden, die durch das Hormon selbst oder seine Metabolite ausgelöst werden. Unter Hinzuziehung tierexperimenteller Daten und von Erkenntnissen aus Biochemie und Zellkulturen sind heute plausible Interpretationen über die jeweiligen Wirkungen und Wirkmechanismen möglich und weitgehend gesichert.

9.4.1 Mentale Einflüsse als Neurosteroidhormon

Eine der bedeutendsten Eigenschaften von Pregnenolon ist seine Funktion als Neurosteroidhormon. Damit bezeichnet man die Steroidhormone, die im Gehirn weitgehend unabhängig von der Peripherie synthetisiert werden, wobei sie dort sogar höhere Konzentrationen als im Blut aufweisen können [5, 77, 82, 83, 90].

Mechanismen

Modulation von Neurotransmittern und kognitiven Funktionen

Zum einen modulieren die Neurosteroidhormone zahlreiche Neurotransmittersysteme (z. B. Acetylcholin, Serotonin, Dopamin, Noradrenalin) und damit **Affekte** wie Ängstlichkeit, vor allem aber **kognitive Funktionen** wie Wahrnehmung, Lernen und Erinnern (Gedächtnis) sowie die Schlafqualität. Der wohl potenteste Vertreter der Neurosteroidhormone ist Pregnenolon und sein Sulfat, weiterhin zählen DHEA und DHEA-Sulfat, Progesteron und seine Metabolite wie Allopregnanolon sowie natürlich auch Testosteron und Östrogen dazu, die alle auch extraglandulär im Gehirn gebildet werden. Sie arbeiten synergistisch zusammen, wobei durchaus unterschiedliche und sich ergänzende Wirkmechanismen genutzt werden (Konzept der multiplen Hormonfunktionen).

Im Schrifttum sind viele Partialwirkungen von Pregnenolon gut belegt [1, 2, 11, 17, 42, 43, 50, 52, 75, 83, 84, 85, 90, 93, 94]. Danach stimuliert Pregnenolon die Freisetzung von Acetylcholin, das im Alter sowie bei der Alzheimer-Demenz verringert ist. Pregnenolon fördert dadurch auch die Kognition und besonders die kurzfristigen Gedächtnisfunktionen, die eng mit dem Pregnenolon Gehalt im Hippocampus assoziiert sind, sowohl bei neuronalen Erkrankungen als auch im Alter. Es antagonisiert bzw. moduliert den beruhigenden Effekt der GABA am entsprechenden Rezeptor, was zur Wachheit beiträgt, und moduliert positiv die exzitatorischen NMDA-Rezeptoren sowie Sigma-1-Rezeptoren aus der Opiatfamilie, jeweils mit Auswirkungen auf Affekte, Schmerzempfinden und mehr.

Stimulation von Neurogenese, Neuroprotektion, Neuroregeneration

Zum anderen beeinflussen die Neurosteroidhormone und hierbei v. a. Pregnenolon und sein Hauptmetabolit Progesteron über epigenetische Mechanismen die **Neurogenese** und deren Differenzierung zu Glia und Neuronen. Es fördert hierbei die Myelinisierung, Dendriten- und Synapsenbildung und damit die neuronale Plastizität. Gegenüber Einflüssen von Noxen, Erkrankungen

und Alterseffekten sind protektive sowie regenerative Auswirkungen auf das neuronale System belegt, sowohl im zentralen als auch peripheren Bereich [5, 9, 12, 15, 32, 33, 38, 53, 80, 95].

Bei den Reparatureffekten unter Pregnenolon war es unerheblich, ob die Läsionen bzw. degenerativen Defekte experimentell durch physikalische oder chemische Traumata, durch Alterungsprozesse oder durch genetisch bzw. krankheitsbedingte Demyelinisierungen entstanden waren, auch Genderaspekte zeigten lediglich quantitative Unterschiede auf [28, 29, 32, 38, 65, 88, 95].

Neurogenese und Kognition: Pregnenolon und sein Sulfat haben sich als die bisher potenteste Substanz zur Förderung der Neurogenese und kognitiver Prozesse erwiesen, tierexperimentell sowohl bei jungen Tieren als auch im Alter [10, 11, 44, 90]. Die Verbesserungen traten bereits innerhalb weniger Stunden bzw. Tage ein und zeigten eine klare Dosis-Wirkungs-Beziehung (nicht linear, sondern U-Kurven-Relation). Dabei wirkten Pregnenolon und sein Sulfat bereits in sehr niedrigen Konzentrationen und waren auch im Vergleich zu anderen Neurosteroiden das weitaus potenteste Hormon. Diese Wirkungen konnten eindrucksvoll sowohl funktionell, also durch verbesserte Lerneffekte, als auch morphologisch durch entsprechende neue neurale Strukturen speziell im Hippocampus (Gyrus dentatus) belegt werden.

Humandaten (ältere)

Angesichts der vielfältigen tierexperimentellen Befunde und daraus abgeleiteten protektiven und therapeutischen Nutzeffekte von Pregnenolon erscheinen günstige klinische Daten aus Untersuchungen beim Menschen, wenn auch meist nur aus kleineren Probandengruppen, zunehmend plausibel.

Indikationen: Schon früh beschrieben renommierte Arbeitsgruppen in namhaften Journalen, dass Pregnenolongaben kurzfristig Symptome wie Müdigkeit, Lustlosigkeit und Konzentrationschwäche, z. B. bei älteren Fabrikarbeitern, deutlich bessern können [56, 57, 58]. Neben solchen Indikationen zeigten auch Patienten mit inflam-

matorischen Prozessen, wie rheumatoider Arthritis und einigen (anderen) Autoimmunerkrankungen, signifikante Besserungen ihrer Beschwerden [7, 21, 26, 45, 47].

Risiken: In solchen älteren Studien wurde für mehrere Wochen bis zu einigen Monaten eine Tagesdosis zwischen 25 und 500 mg Pregnenolon meist oral eingesetzt. Die Verträglichkeit sei gut gewesen, nennenswerte Nebenwirkungen wurden nicht festgestellt, die Dosierungen scheinen ein günstiges Risiko-Nutzen-Profil zu haben, zumindest auf Sicht von einigen Monaten [7, 13, 21, 24, 26, 47, 56, 57, 58, 64]. Auch wurden keine auffälligen Veränderungen bei Herzfrequenz, Blutdruck, Blutzuckerspiegel bei Gesunden oder Diabetikern, Körpergewicht sowie keine Störungen des Menstruationszyklus bemerkt. Neuere Berichte bestätigen die Nebenwirkungssarmut von Pregnenolon gegenüber Placebo [40, 41, 48, 69, 72]. Mit Beginn der 1950er-Jahre erlosch jedoch das Interesse an Pregnenolon, es wurde durch potente Kortikoidderivate verdrängt.

Humandaten (neuere)

Indikationen: Erst ab Mitte der 1990er-Jahre wurde durch sorgfältig recherchierte Reviews erneut wissenschaftlich und publikumswirksam auf die Sinnhaftigkeit, Effektivität und risikoarme Anwendung von Pregnenolon hingewiesen, v. a. zur Substitution im Alter [59, 76]. Im Vordergrund der „modernen“ Indikationen stehen ebenfalls Beeinträchtigungen der Vitalität durch Alter oder physisch-psychische Überlastungen, reduzierte Gedächtnisfunktionen, die Beeinflussung neurodegenerativer Erkrankungen und inflammatorischer Krankheiten wie Arthritis und Kollagenosen, dazu generelle Aspekte der Gesundheitsprävention speziell im Alter.

Psychiatrische Patienten: Eindrucksvolle Ergebnisse und Erkenntnisse über Wirkmechanismen von Pregnenolon wurden bei männlichen und weiblichen Patienten mit **Schizophrenie** erzielt [40, 41, 61, 62, 63]. Solche Patienten weisen üblicherweise Einschränkungen bei psychiatrischen und kognitiven Scores auf, die aus zahlrei-

chen klinischen Symptomen und Testbefunden zusammengesetzt sind. Unter kontrollierten Studienbedingungen (randomisiert, doppelt verblindet, placebokontrolliert) verbesserten sich innerhalb von 8 Wochen beide Scores unter Pregnenolongaben deutlich und hochsignifikant. Besonders interessant erscheinen die folgenden Beobachtungen:

- a) Die Blutspiegel von Pregnenolon-Sulfat vor und während der Therapie erwiesen sich als ein aussagefähiger, prädiktiver Marker für den klinischen Behandlungserfolg, was von hoher praktischer Relevanz ist: Je niedriger die Ausgangswerte waren und je stärker anschließend die Pregnenolon-Sulfat-Spiegel im Blut anstiegen, desto größer war der klinische Erfolg.
- b) Bei diesen Studien waren Tagesdosen zwischen 100 und 500 mg Pregnenolon eingesetzt worden, was als sehr hoch einzustufen ist. Die Verträglichkeit bei der nur 8-wöchigen Anwendung war dennoch gut, Nebenwirkungen waren nicht ausgeprägter als in der Placebogruppe. Lediglich eine auffällige Unruhe war bei 2 von 9 Patienten beobachtet worden, was angesichts der hohen Dosis plausibel, aber auch vermeidbar erscheint.
- c) Die guten klinischen Erfolge sind einerseits durch direkte Effekte von Pregnenolon erklärt worden, wie auch die Korrelationen zwischen dessen Blutspiegel und der Klinik nahelegen. Zum anderen wurden auch signifikante Blutanstiege des Metaboliten Allopregnanolon und deren Korrelation mit dem Ausmaß der kognitiven Verbesserungen gefunden, was einen weiteren plausiblen Wirkmechanismus aufzeigt. Von den anderen relevanten Metaboliten waren nur noch DHEA-S mit etwa 16% leicht und Progesteron geringfügig auf im Mittel 2,17 ng/ml angestiegen, Letzteres entspricht bei Männern einem leicht erhöhten Blutwert. Von beiden Metaboliten sind günstige Wirkungen auf affektive und kognitive Symptome beim Menschen bekannt (siehe Kapitel 2 und 8), was somit zu weiteren Wirkmechanismen von Pregnenolon beitragen kann.

Auch bei **Morbus Alzheimer** sind Zusammenhänge mit niedrigen Konzentrationen von Pregnenolon

bzw. seinem Sulfat gezeigt worden, wobei gestützt auf Tiermodelle der Hauptmetabolit Allopregnanolon therapeutisch besonders hilfreich sein soll [6, 30, 41, 42, 52, 84, 93]. Hierzu bleiben weitere Entwicklungen abzuwarten.

Gesunde Probanden: In einer Pilotstudie bei Gesunden zeigten sich unter Tagesdosen von 15 und 30 mg Pregnenolon über jeweils 2 Wochen gegenüber Placebo keine klinischen Unterschiede bei Stimmung, Gedächtnis, Vitalität und Schlafqualität [48]. Dies erscheint angesichts der niedrigen Dosis und Symptomarmut verständlich. Denn wer keine speziellen Beschwerden hat, kann einen solchen „normalen“ Zustand auch nicht mit einer niedrigen Pregnenolondosis auf „noch mehr als beschwerdefrei“ steigern. Wurde jedoch bei diesen Probanden direkt anschließend eine Medikation mit Diazepam durchgeführt, war dessen Sedierungseffekt bei den mit Pregnenolon vorbehandelten Probanden signifikant geringer. Dieser Antagonismus ist durch Interaktionen am GABA_A-Rezeptor zu erwarten, wo bekanntermaßen Benzodiazepine dämpfende und Pregnenolon aktivierende Wirkungen entfalten. Pregnenolon kann also auch eine medikamentös bedingte Müdigkeit abschwächen.

Erfahrungen zur Alterssubstitution: Unsere Arbeitsgruppe hat seit 2006 bis jetzt mehrjährige Erfahrungen mit der kontrollierten Substitution von Pregnenolon bei mehreren Hundert Patienten gesammelt [69, 70, 71, 72]. Stets lagen niedrige Blutspiegel von Pregnenolon-Sulfat vor (siehe Referenzbereiche oben), die mit entsprechender klinischer Symptomatik assoziiert waren und dann individuell und kontrolliert in den Zielbereich hinein substituiert wurden.

a) Als klinische Indikation galten vorwiegend Müdigkeit, Leistungsknick und nachlassende Merkfähigkeit, die nicht als Folge klassischer krankhafter Störungen (z.B. Eisenmangel, Hypothyreose, ernsthafte klassische Erkrankungen) erklärbar waren. Hauptsächlich 2 Ursachen wurden für die niedrigen Pregnenolonwerte im Blut herangezogen: zum einen ein alterstypischer Abfall von Pregnenolon, zum anderen die Folge von chronischem Stress mit Dekompensation einiger endokriner Achsen, zu denen offensichtlich auch die mitochon-

driale Synthese des Pregnenolons gehört (z. B. Burnout-Syndrom). Auch die Kombination beider Aspekte konnte vorliegen.

- b) Es hat sich gezeigt, dass bei Ausgangswerten von weniger als 50 µg/l Pregnenolon-Sulfat meist Tagesdosierungen von 50 mg, bei Ausgangswerten von 50–70 µg/l Dosierungen von 30 mg und bei Werten im unteren Referenzbereich Dosierungen von 15 mg ausreichend waren, um in den definierten Zielbereich zu gelangen.

Bis auf wenige Einzelfälle mit stärkeren Kopfschmerzen und erheblicher Unruhe war die Verträglichkeit mit dieser individuell angepassten Substitution gut. Allerdings war nicht bei allen Patienten eine klinische Besserung der reduzierten Vitalitätssymptomatik zu registrieren, v. a. nicht immer bei Patienten mit Verdacht auf Burnout-Syndrom, was hier an der mäßigen Dosis sowie an der Mitbeteiligung anderer Störungsursachen wie reduzierte Spiegel von Noradrenalin und Cortisol liegen könnte. Die klinisch-mentalen Effekte von Pregnenolon sind noch einmal in Tab. 9.1 zusammengefasst.

Kürzlich wurde in klinischen Studien die Effektivität von niedrigen Pregnenolongaben (n = 60; 50 mg Tagesdosis) bezüglich Verbesserungen bei affektiven und kognitiven Störungen sowie zur Neuroprotektion bestätigt [34, 60, 89].

Aussagekraft der Blutspiegel von Pregnenolon-Sulfat

Sie sind Surrogatmarker für Pregnenolonspiegel in Gehirnarealen, die für kognitive Prozesse bei Mann und Frau relevant sind.

Niedrige Blutspiegel sind prädiktiv assoziiert mit Behandlungserfolgen durch Pregnenolon zur Verbesserung kognitiver Einschränkungen.

Sie sind auch Surrogatmarker mit guter Korrelation zur Mitochondrienfunktion.

Niedrige Blutspiegel bei Symptomen wie Müdigkeit und Leistungsknick sind mit Altern, chronischem Stress (Burnout-Syndrom) und anderen funktionellen Schädigungen der Mitochondrien assoziiert.

Tabelle 9.1 Klinisch-mentale Effekte von Pregnenolon.

Symptomatik/Parameter	Auswirkungen
Steigerung	
Vitalität und Leistungsbereitschaft	macht wacher, vitaler, aggressiver
Wahrnehmung, Gedächtnisleistung	speichert Lerneffekte ab
Minderung	
Ängste, „negative“ Stimmungen	wirkt antidepressiv
Schmerzempfinden	balanciert Affektlage
Förderung	
Myelinisierung, Neuroregeneration	hilfreich bei neurodegenerativen Prozessen, auch im Alter

9.4.2 Einflüsse auf Autoimmunerkrankungen und Arthritis

Neben einer Altersindikation zur Substitution mit Pregnenolon lediglich in physiologische Bereiche hinein sind auch Indikationen vorhanden, in denen Pregnenolon höher dosiert als Pharmakotherapie von Erkrankungen eingesetzt werden kann. Dazu zählen die im Vorabschnitt aufgeführten psychiatrischen Erkrankungen sowie bestimmte Autoimmunerkrankungen, die nachfolgend diskutiert werden.

Rheumatoide Arthritis: Inflammatorische Erkrankungen wie die rheumatoide Arthritis sprechen gut auf eine Pregnenolonbehandlung an, wie bereits ältere Studien zeigen [7, 13, 14, 21, 24, 45, 46]. Neuere Daten zum Einfluss von Pregnenolon, Progesteron und DHEA auf diese Krankheitsformen sind kaum zu erhalten, da hierbei die synthetischen, potenten Kortikoidderivate bevorzugt werden [27].

Altersarthritis/aktivierte Arthrose: Gestützt auf ältere Erfahrungen mit Pregnenolon wird in der Alterssprechstunde bei arthritischen bzw. arthrotischen Beschwerden inklusive einer Spondy-

litis häufig die Gabe von Chondroitin und Glucosamin als knorpelaufbauende Substanzen mit der Einnahme von 50–100 mg Pregnenolon täglich kombiniert [eigene Daten]. In akuten Phasen mit Hinweisen auf inflammatorische Symptome wird oft noch zusätzlich mit Methyl-Sulfonyl-Methan (MSM) kombiniert (1000 mg täglich; organischer Schwefel, Bestandteil vieler Enzyme, Hormone und mehr). Solche Kombinationen tragen zu einer nennenswerten Linderung und vermutlich auch gewissen Protektion und Verlaufsverzögerung bei diesen altersassoziierten, immunologisch-inflammatorischen Veränderungen bei [72]. Sichtbar werden solche Erfolge auch dadurch, dass sich der Analgetikaverbrauch drastisch reduzieren lässt.

Kollagenosen: Auch Erkrankungen aus dem Formenkreis der Kollagenosen, v.a. der systemische Lupus erythematodes, haben eine nennenswerte Ansprechbarkeit auf Pregnenolon gezeigt [72].

Unter der Vorstellung einer Dysfunktion des Immunsystems wurde hier schon lange DHEA hochdosiert mit oralen Tagesdosen von 200 mg (statt 20 mg zur Substitution einer Adrenopause bei Frauen) erfolgreich als Ergänzung der klassischen Medikation mit Prednisolon und Immunsuppressiva eingesetzt [3, 4, 54, 55, 92]. Dadurch konnten ein signifikant besserer Behandlungserfolg sowie ein geringerer Bedarf an Prednisolon und Immunsuppressiva erreicht werden. Der Erfolg war auch durch rückläufige Titer von antinukleären Antikörpern zu objektivieren. Als Nachteil mussten bei Frauen Androgenisierungen wie Akne sowie bei beiden Geschlechtern ungünstige Verschiebungen des Lipidprofils im Blut und gelegentlich Kopfschmerzen oder gar Migräne in Kauf genommen werden.

Praxiserfahrungen: Alternativ wurde von uns das DHEA mit täglich 75–100 mg Pregnenolon kombiniert, wodurch die DHEA-Dosis schrittweise von 100 mg auf 35–50 mg reduziert werden konnte, um dennoch ähnliche Wirkeffekte wie bei der hochdosierten Medikation zu erreichen [69, 72]. Nennenswerte Nebenwirkungen durch DHEA traten dann nicht mehr auf.

Hierbei hat es sich bewährt, mit der höheren Dosis von jeweils 100 mg Pregnenolon und DHEA zu beginnen, bis nach etwa 4 Monaten eine immunologisch-klinische Stabilität eingetreten ist [72]. Dann kann die DHEA-Dosis in kleinen Schritten in 4-monatlichen Abständen heruntertitriert werden, solange diese Stabilität erhalten bleibt. Die Patienten empfinden sehr subtil ein nahendes Aufflackern der Inflammation, was sich durch Antikörperlaborwerte auch objektivieren lässt. Ist dann die Grenze der Dosisabsenkung erreicht, kann die Dosis gestützt auf eine solche Symptomatik frühzeitig wieder angepasst werden.

Demyelinisierungen: Bei der Multiplen Sklerose wird die Beteiligung von inflammatorischen Autoimmunprozessen und einer dysfunktionellen Myelinisierung diskutiert [27, 31, 39], was den therapeutischen Einsatz von Pregnenolon nahelegt. Für dieses Hormon wurden ebenso wie für seine direkten Metabolite Progesteron und Allopregnanolon zahlreiche regenerative und protektive Wirkungen bezüglich solcher Störungsmechanismen belegt [79, 80], ebenso nach traumatischen Hirn- oder Rückenmarksverletzungen [8, 16, 18, 19, 22, 35, 86, 87]. Gerade nach solchen (auch experimentellen) Verletzungen wurden im Rahmen endogener Reparaturmechanismen lokal stark ansteigende Konzentrationen von Pregnenolon, Progesteron und deren Metabolite registriert.

Praxiserfahrungen: Basierend auf solchen eindrucksvollen tierexperimentellen und bei den Hirntraumata auch human-klinischen Erfolgen haben wir die Therapie von Patienten mit Multipler Sklerose schon länger hormonell mit Pregnenolon, Progesteron und DHEA ergänzt, was sich in den wenigen von uns mitbetreuten Fällen bewährt hatte [70, 72]. Diese Anmerkungen sind als Ausblick zu werten, klinische Studien hierzu fehlen noch. Die verschiedenen Indikationen von Pregnenolon sind noch einmal in Tab. 9.2 zusammengefasst.

Tabelle 9.2 Indikationen von Pregnenolon zur Substitution und Therapie.

Klinische Symptomatik	Auslöser
Vitalitätsmangel <ul style="list-style-type: none"> Müdigkeit, Lustlosigkeit Stimmungs labilität 	z. B. Altersprozesse, Überlastungen, chronischer Stress (Burnout-Syndrom)
Kognitionseinschränkungen <ul style="list-style-type: none"> Gedächtnisschwäche (Lernen und Erinnern) Schmerzintoleranz 	z. B. Altersprozesse, chronischer Stress, degenerative Neuropathien, psychiatrische Erkrankungen
Arthritis, Spondylitis <ul style="list-style-type: none"> Gelenk-, Muskel- und Rückenschmerzen Arthroseentwicklung 	z. B. Altersprozesse, chronische Überlastungen, rheumatische Erkrankungen, Kollagenosen
Autoimmunerkrankungen <ul style="list-style-type: none"> neurodegenerative und inflammatorische Aspekte 	z. B. rheumatische Erkrankungen, Kollagenosen, systemischer Lupus erythematodes
Demyelinisierungen <ul style="list-style-type: none"> peripheres und zentrales Nervensystem neuronale Dendriten- und Synapsenbildung 	z. B. Multiple Sklerose, traumatische Gehirn-/Rückenmarksverletzungen, degenerative Neuropathien (Altern, Noxen, Genetik)
Psychiatrische Erkrankungen <ul style="list-style-type: none"> affektive Symptome (Ängste, Depressivität) kognitive Symptome (Wahrnehmung, Gedächtnis) gestörter Schlafstatus 	z. B. Schizophrenie, Morbus Alzheimer, andere Formen der Altersdemenz
Gesundheitsprävention <ul style="list-style-type: none"> generelle Aspekte 	Altersprozesse, physische und psychische Überlastungen

Häufige Indikationen zur Pregnenolonsubstitution

- **Müdigkeit und Leistungsknick**, besonders im Alter oder bei chronischen Überlastungen
- **Reduzierte Merkfähigkeit**, eingeschränktes Kurzzeitgedächtnis nach Lernbemühungen
- **Gelenk- und Muskelschmerzen**, besonders im Alter oder bei rheumatischen Erkrankungen
- **Rheumatische und autoimmunologische Erkrankungen** wie rheumatoide Arthritis, Kollagenosen, z. B. Lupus erythematodes
- **Neuroprotektion und Neuroregeneration** im Alter und bei neurodegenerativen Erkrankungen

9.5 Nebenwirkungen

9.5.1 Kurz- und längerfristige Anwendung

Kurzfristige Anwendung: Pregnenolon hat sich als gut verträgliche Substanz bei Dosierungen zwischen 25 und 100 mg täglich erwiesen, auch wenn kurzfristig über einige Monate überphysiologische Blutspiegel erreicht werden sollten.

Längerfristig zu hohe Wirkspiegel sollten vermieden werden, sind aber bei Tagesdosen zur Substitution zwischen 30 und 60 mg kaum zu erwarten [70, 72]. Da Pregnenolon zur Aktivierung der Vitalität, Wachheit und einer gewissen Aggressivität beitragen kann, sind diesbezügliche

Nebenwirkungen unter einer Überdosierung möglich (Tab. 9.3).

Auch bei Dosierungen, die kurzfristig nur zu leicht erhöhten Blutspiegeln führen, können sich bei längerer Anwendung durch Kumulation immer höhere Konzentrationen im Blut und Gewebe aufschaukeln. Angesichts der belegten U-förmigen Dosis-Wirkungs-Beziehung vieler Neurosteroiden und speziell des Pregnenolons [10, 11] sind durch hohe Überdosierungen keine besseren Wirkeffekte zu erwarten.

Zu den beschriebenen Nebenwirkungen bei individueller Überdosierung zählen emotionale Übererregbarkeit, vasomotorische Komplikationen und Schlafstörungen (Tab. 9.3). Keine auffälligen Veränderungen wurden bei Herzfrequenz, Blutdruck, Blutzuckerspiegel, Körpergewicht oder beim Menstruationszyklus bemerkt.

Werden Nebenwirkungen registriert und sind sie durch entsprechend höhere Pregnenolon-Sulfat-Spiegel im Blut auch kausal plausibel, ist durch Pausieren und Dosisreduktion fast stets Abhilfe zu erlangen.

9.5.2 Patientenaufklärung

Pregnenolon steht noch nicht als amtlich zugelassenes Pharmakon zur Verfügung, es ist als „Nahrungsergänzungsmittel“ über Apotheken und andere seriöse Bezugsquellen inklusive Botendiensten (Internet) als Reinsubstanz in passenden Dosierungen erhältlich. Als Hormon ist es üblicherweise rezeptpflichtig.

Zu den Voraussetzungen einer Substitution gehört die klare Indikationsstellung aus Laborwert und klinischer Datenlage. Auch der Ausschluss konsumierender Erkrankungen wie Malignome, speziell sexualhormonabhängiger wie Brust- und Prostatakrebs, sollte beachtet werden.

Ferner sollte der Patient darauf hingewiesen werden, dass es sich bei der Pregnenolonsubstitution zwar um eine gut begründbare, aber noch nicht allgemein etablierte Vorgehensweise in der klassischen Medizin und Endokrinologie handelt. Auch daher sind entsprechende Fortbildungen und regelmäßige ärztliche Kontrollen angezeigt.

Tabelle 9.3 Nebenwirkungen unter Pregnenolon oral.

Klassifizierung	Symptome
bei physiologischen Blutspiegeln	
allgemein gut verträglich, nebenwirkungsarm gegenüber Placebo	Kumulation der Blutspiegel bei individuell zu hoher Tagesdosis möglich
bei Überdosierung	
exzitatorische Überaktivität	Übererregbarkeit, Zitterigkeit, Wachheit, Aggressivität, Schlafstörungen
vasomotorische Dysfunktion	Kopfschmerzen, Migräne, Krampfanfälle bei epileptischer Prädisposition
minimale anabole, androgene und östrogene sowie mineralokortikoide Partialaktivitäten	Ödeme

9.6 Zusammenfassung

Synopsis zur Anwendung von Pregnenolon im Alter

Indikation

durch niedrigen Laborwert von Pregnenolon-Sulfat im Blut und plausible klinische Symptomatik

Dosierung

zur Substitution zwischen 15 und 60 mg täglich, oral morgens,

zur Pharmakotherapie zwischen 60 und 120 mg, 6-mal pro Woche

Blutkontrolle

morgens 3–5 Stunden nach der Einnahme (wie bei DHEA-S)

Zielbereich zur Substitution

Blutspiegel zwischen 150 und 300 µg/l

Wirkungseintritt

meist nach 14 Tagen objektivierbar, immunologische Wirkungen benötigen 4 Monate

Aufklärung

zum medizinischen Stand der Vorgehensweise, zu Produkten und Bezugsquellen, zu Ausschlüssen und Nebenwirkungen, Kosten und ärztlichen Kontrollen

Erstes Steroidhormon: Pregnenolon und sein Sulfat ist das erste in den Mitochondrien diverser Gewebe produzierte Steroidhormon. Es verzweigt sich biochemisch in die Achsen Progesteron (nachfolgend Allopregnanolon, Aldosteron und Cortisol) und DHEA (nachfolgend Testosteron und Östrogene), was mengenmäßig vorwiegend in den peripheren Drüsen (glanduläre Steroidhormone) sowie im Gehirn (Neurosteroidhormone) geschieht (Abb. 9.1). Hieraus ergeben sich 3 besondere Aspekte:

Mitochondrialer Funktionsmarker: Pregnenolonspiegel im Blut können als Biomarker der Mi-

tochondrienfunktion dienen. Ist diese gestört, sind auch die Blutspiegel entsprechend niedrig. Sie können wieder ansteigen, wenn sich die Funktion der Mitochondrien erholt.

Balancierter Präkursor für potente Steroidhormone: In der Peripherie sind die nicht neuronalen Wirkungen des Pregnenolons relativ milde und ausgewogen, sie benötigen eine gewisse Zeit bis zur klinischen Objektivierung. Dagegen sind die wichtigsten Metabolite, die glandulär aus Nebenniere und Gonade in großen Mengen entstehen, in ihren Partialwirkungen wesentlich effektiver und damit auch nebenwirkungsreicher.

So ist Cortisol immunsuppressiv und antiinflammatorisch, aber auch katabol, was sich ungünstig auf die Knochendichte auswirken kann und eine Begleitmedikation mit beispielsweise DHEA ratsam macht (siehe Kapitel 2). Pregnenolon ist zwar ebenfalls immunsuppressiv und antiinflammatorisch, wird aber messbar auch in DHEA metabolisiert, was dadurch endogen vor einigen Nachteilen schützt. Pregnenolon erlangt durch seine ausgewogenen und risikoarmen Wirkungen auch im nicht neuronalen Bereich zunehmend an Bedeutung (Tab. 9.2).

Wichtiges Neurosteroidhormon: Im Nervensystem (Gehirn, Peripherie) ist Pregnenolon und sein Sulfat ein wichtiges Neurosteroidhormon. Es hat eigenständige Wirkungen und dient zugleich als Präkursor der anderen Neurosteroidhormone. Sie vermitteln meist gemeinsam viele der bedeutenden funktionellen und strukturellen Veränderungen am Nervensystem: Pregnenolon **moduliert zahlreiche Neurotransmittersysteme** und deren Rezeptoren. Damit hat es Einfluss auf das Gefühlsleben (fördert Wachheit, vermindert Ängste), die Kognition (fördert die Wahrnehmung, Lernen und Erinnern) und den Schlafstatus (Tab. 9.1). Daher kann Pregnenolon bei zahlreichen mentalen Dysfunktionen erfolgreich eingesetzt werden (Tab. 9.2; [70]).

Pregnenolon **aktiviert die Neurogenese**. Dazu gehören Neubildung, Reparatur und Schutz der Neurone, ihre Myelinisierung (Gliazellen, Schwann'sche Zellen, Oligodendrozyten) sowie die Dendriten- und Synapsenbildung. Diese umfassenden Wirkungen konnten (meist tierexperimentell) in allen Altersstufen und unabhängig

von der Störungsursache (Noxen, Traumata, Altersprozesse, degenerative Erkrankungen) nachgewiesen werden.

Daher gewinnt Pregnenolon v.a. im Alter im Rahmen einer „Neurosteroid-Replacement-Therapie“ zunehmend an Bedeutung [5, 70] (Tab. 9.2).

Blutbestimmung, Indikationen zur Substitution: Pregnenolon-Sulfat ist die stabilere Form im Blut, die auch zur Diagnostik verwendet wird. Seine Gipfelwerte mit 70–250 µg/l werden im Lebensalter zwischen 20 und 30 Jahren gemessen, dann gehen sie im Alter kontinuierlich zurück. Neben Altersgründen können auch stressbedingte Einschränkungen der Mitochondrienfunktion sowie glanduläre Suppressionen zum Rückgang führen.

Niedrige Blutspiegel sind mit Einschränkungen der Vitalität, verschlechterter Stimmungslage und beeinträchtigter Kognition verbunden, dazu strukturell mit vielseitig verminderter Neuroregeneration. Solche Befundkombinationen aus Labor und Klinik stellen einen Indikationsbereich zur Substitution mit Pregnenolon dar. Darüber hinaus sind bestimmte psychiatrische Erkrankungen, Autoimmunprozesse und die Altersarthritis (aktivierte Arthrose) zu nennen (Tab. 9.2).

Dosierungen und Nebenwirkungen: Je nach Blutspiegel sind substitutive Tagesdosierungen zwischen 30 und 60 mg Pregnenolon üblicherweise ausreichend, um den Zielbereich von 150–300 µg/l zu erreichen. Zur Therapie spezieller Erkrankungen sind oft höhere Bereiche und Tagesdosen von 100 mg erforderlich, die zur Begrenzung einer Kumulation durch regelmäßige Pausen unterbrochen werden können.

Pregnenolon ist in physiologischen Wirkspiegeln gut verträglich, gegenüber Placebo fallen kaum Besonderheiten auf. Es hat ein sehr günstiges Nutzen-Risiko-Profil. Bei nennenswerter Überdosierung können v.a. exzitatorische Symptome wie Übererregbarkeit, Wachheit, Aggressivität und Schlafstörungen auftreten oder vasomotorische Störungen wie Kopfschmerzen, Migräne oder gar Krampfanfälle bei epileptischer Prädisposition (Tab. 9.3). Dosisreduktion und ggf. Unterbrechungen der Medikation sind dann hilfreich.

Aufklärung: Über den Stand der medizinischen Vorgehensweise, die Produkte und Bezugsquellen, die Notwendigkeit von regelmäßigen ärztlichen Kontrollen, Kostenaspekte und mehr sollte der Patient vorab aufgeklärt werden, ebenso über Ausschlüsse und mögliche Nebenwirkungen.

Ausblick: Pregnenolon als körpereigene Schlüsselsubstanz und Ausgangsstoff für alle weiteren Steroidhormone erweist sich zunehmend als Indikator und nützliches Hilfsmittel bei vielen systemischen Störungen und Funktionseinschränkungen, die speziell im Alter von hoher klinischer Relevanz sind. Schon jetzt sind zahlreiche Indikationen zu seinem Einsatz bekannt, die sicherlich bald durch breiter angelegte Studiendaten untermauert werden.

Literatur

- 1 Akwa Y, Baulieu EE. Neurosteroids: behavioral aspects and physiological implications. *J Soc Biol* 1999; 193: 293–298
- 2 Baulieu EE. Neurosteroids: of the nervous system, by the nervous system, for the nervous system. *Recent Prog Horm Res* 1997; 52: 1–32
- 3 Chang DM, Chu SJ, Chen HC et al. Dehydroepiandrosterone suppresses interleukin 10 synthesis in women with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1623–1626
- 4 Chang DM, Lan JL, Lin HY, Luo SF. Dehydroepiandrosterone treatment of women with mild-to-moderate systemic lupus erythematosus: A multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2924–2927
- 5 Charalampopoulos I, Remboutsika E, Margioris AN, Gravanis A. Neurosteroids as modulators of neurogenesis and neuronal survival. *Trends Endocrinol Metab* 2008; 19: 300–307
- 6 Chen S, Wang JM, Irwin RW et al. Allopregnanolone promotes regeneration and reduces β -amyloid burden in a preclinical model of Alzheimer's disease. *PLoS One* 2011; 6: e24293
- 7 Davison R, Koets P, Snow WG, Gabrielson CLG. Effects of delta 5 pregnenolone in rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med* 1950; 85: 365–389
- 8 De Nicola AF, Gonzalez-Deniselle MC, Garay L et al. Progesterone protective effects in neurodegeneration and neuroinflammation. *J Neuroendocrinol* 2013; 25: 1095–1103

- 9 Fischer A, Sananbenesi F, Wang X et al. Recovery of learning and memory is associated with chromatin remodelling. *Nature* 2007; 447: 178–182
- 10 Flood JF, Morley JE, Roberts E. Memory-enhancing effects in male mice of pregnenolone and steroids metabolically derived from it. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 1567–1571
- 11 Flood JF, Morley JE, Roberts E. Pregnenolone sulfate enhances post-training memory processes when injected in very low doses into limbic system structures: the amygdala is by far the most sensitive. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 10806–10810
- 12 Franklin RJ, Kotter MR. The biology of CNS remyelination: the key to therapeutic advances. *J Neurol* 2008; 255(Suppl 1): 19–25
- 13 Freeman H, Pincus G, Bachrach S et al. Oral steroid medication in rheumatoid arthritis. *J Clin Endocrinol Metab* 1950; 10: 1523–1532
- 14 Freeman H, Pincus G, Johnson CW et al. Therapeutic efficacy of delta5-pregnenolone in rheumatoid arthritis. *JAMA* 1950; 142: 1124–1127
- 15 Frick KM, Zhao Z, Fan L. The epigenetics of estrogen: epigenetic regulation of hormone-induced memory enhancement. *Epigenetics* 2011; 6: 675–680
- 16 Garay LI, González Deniselle MC, Brocca ME et al. Progesterone down-regulates spinal cord inflammatory mediators and increases myelination in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Neuroscience* 2012; 226: 40–50
- 17 George O, Vallée M, Le Moal M, Mayo W. Neurosteroids and cholinergic systems: implications for sleep and cognitive processes and potential role of age-related changes. *Psychopharmacology (Berl)* 2006; 186: 402–413
- 18 Giatti S, Boraso M, Melcangi RC, Viviani B. Neuroactive steroids, their metabolites, and neuroinflammation. *J Mol Endocrinol* 2012; 49: R125–R134
- 19 Giatti S, Caruso D, Boraso M et al. Neuroprotective effects of progesterone in chronic experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neuroendocrinol* 2012; 24: 851–861
- 20 Goncharov NP, Katsiia GV. Adrenal and gonadal steroid levels in long-living males from high-land regions of the southwestern Caucasian mountains. *The Aging Male* 1998; 1: 200–205
- 21 Guest CM, Kammerer WH, Cecil RL, Berson SA. Epinephrine, pregnenolone and testosterone in the treatment of rheumatoid arthritis. *JAMA* 1950; 143: 338–344
- 22 Guth L, Zhang Z, Roberts E. Key role for pregnenolone in combination therapy that promotes recovery after spinal cord injury. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 12308–12312
- 23 Havlíková H, Hill M, Hampl R, Stárka L. Sex- and age-related changes in epitestosterone in relation to pregnenolone sulfate and testosterone in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2225–2231
- 24 Henderson E, Weinberg M, Wright WA. Pregnenolone – Review. *J Clin Endocrinol Metab* 1950; 10: 455–474
- 25 Hill M, Lukáč D, Lapčík O et al. Age relationships and sex differences in serum levels of pregnenolone and 17-hydroxypregnenolone in healthy subjects. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37: 439–447
- 26 Hoagland H. Adventures in biological engineering. *Science* 1944; 100: 53–67
- 27 Hughes GC. Progesterone and autoimmune disease. *Autoimmun Rev* 2012; 11: A502–A514
- 28 Ibanez C, Shields SA, El-Etr M et al. Steroids and the reversal of age-associated changes in myelination and remyelination. *Prog Neurobiol* 2003; 71: 49–56
- 29 Ibanez C, Shields SA, El-Etr M et al. Systemic progesterone administration results in a partial reversal of the age-associated decline in CNS remyelination following toxin-induced demyelination in male rats. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2004; 30: 80–89
- 30 Irwin RW, Wang JM, Chen S, Brinton RD. Neuroregenerative mechanisms of allopregnanolone in Alzheimer's disease. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2012; 2: 117
- 31 Kipp M, Amor S, Krauth R, Beyer C. Multiple sclerosis: neuroprotective alliance of estrogen-progesterone and gender. *Front Neuroendocrinol* 2012; 33: 1–16
- 32 Koenig HL, Gong WH, Pelissier P. Role of progesterone in peripheral nerve repair. *Rev Reprod* 2000; 5: 189–199
- 33 Koenig HL, Schumacher M, Ferzaz B et al. Progesterone synthesis and myelin formation by Schwann cells. *Science* 1995; 268: 1500–1503
- 34 Kreinin A, Bawakny N, Ritsner MS. Adjunctive pregnenolone ameliorates the cognitive deficits in recent-onset schizophrenia. *Clin Schizophr Relat Psychoses* 2014; Feb 4: 1–31
- 35 Labombarda F, Pianos A, Liere P et al. Injury elicited increase in spinal cord neurosteroid content analyzed by gas chromatography mass spectrometry. *Endocrinology* 2006; 147: 1847–1859
- 36 Labrie F, Bélanger A, Cusan L et al. Marked decline in serum concentrations of adrenal C19 sex steroid precursors and conjugated androgen metabolites during aging. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2396–2402
- 37 Labrie F, Bélanger A, Cusan L, Candas B. Physiological changes in dehydroepiandrosterone are not reflected by serum levels of active androgens and estrogens but of their metabolites: intracrinology. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2403–2409
- 38 Leonelli E, Ballabio M, Consoli A et al. Neuroactive steroids: A therapeutic approach to maintain peripheral nerve integrity during neurodegenerative events. *J Mol Neurosci* 2006; 28: 65–76

- 39 Losy J. Is MS an inflammatory or primary degenerative disease? *J Neural Transm* 2013; 120: 1459–1462
- 40 Marx CE, Bradford DW, Hamer RM et al. Pregnenolone as a novel therapeutic candidate in schizophrenia: emerging preclinical and clinical evidence. *Neuroscience* 2011; 191: 78–90
- 41 Marx CE, Keefe RS, Buchanan RW et al. Proof-of-concept trial with the neurosteroid pregnenolone targeting cognitive and negative symptoms in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2009; 34: 1885–1903
- 42 Marx CE, Trost WT, Shampine LJ et al. The neurosteroid allopregnanolone is reduced in prefrontal cortex in Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry* 2006; 60: 1287–1294
- 43 Mayo W, George O, Darbra S et al. Individual differences in cognitive aging: implication of pregnenolone sulfate. *Prog Neurobiol* 2003; 71: 43–48
- 44 Mayo W, Lemaire V, Malaterre J et al. Pregnenolone sulfate enhances neurogenesis and PSA-NCAM in young and aged hippocampus. *Neurobiol Aging* 2005; 26: 103–114
- 45 McGavack TH. ACTH, cortisone and pregnenolone in arthritis and allied diseases. *Geriatrics* 1952; 7: 99–108
- 46 McGavack TH, Chevalley J, Weissberg J. Studies with pregnenolone. 2. Clinical applications. *J Clin Endocrinol Metab* 1950; 10: 841–842
- 47 McGavack TH, Chevalley J, Weissberg J. The use of delta 5-pregnenolone in various clinical disorders. *J Clin Endocrinol* 1951; 11: 559–577
- 48 Meieran SE, Reus VI, Webster R et al. Chronic pregnenolone effects in normal humans: attenuation of benzodiazepine-induced sedation. *Psychoneuroendocrinology* 2004; 29: 486–500
- 49 Meloun M, Hill M, Vceláková-Havlíková H. Minimizing the effects of multicollinearity in the polynomial regression of age relationships and sex differences in serum levels of pregnenolone sulfate in healthy subjects. *Clin Chem Lab Med* 2009; 47: 464–470
- 50 Mitchell EA, Herd MB, Gunn BG et al. Neurosteroid modulation of GABAA receptors: molecular determinants and significance in health and disease. *Neurochem Int* 2008; 52: 588–595
- 51 Morley JE, Kaiser F, Raum WJ et al. Potentially predictive and manipulable blood serum correlates of aging in the healthy human male: progressive decreases in bioavailable testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, and the ratio of insulin-like growth factor 1 to growth hormone. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 7537–7542
- 52 Naylor JC, Kilts JD, Hulette CM et al. Allopregnanolone levels are reduced in temporal cortex in patients with Alzheimer's disease compared to cognitively intact control subjects. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1801: 951–959
- 53 Peleg S, Sananbenesi F, Zovoilis A et al. Altered histone acetylation is associated with age-dependent memory impairment in mice. *Science* 2010; 328: 753–756
- 54 Petri MA, Lahita RG, Van Vollenhoven RF et al. Effects of prasterone on corticosteroid requirements of women with systemic lupus erythematosus: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1820–1829
- 55 Petri MA, Mease PJ, Merrill JT et al. Effects of prasterone on disease activity and symptoms in women with active systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2858–2868
- 56 Pincus G, Hoagland H. Effects of administered pregnenolone on fatiguing psychomotor performance. *J Aviation Med* 1944; 15: 98–115
- 57 Pincus G, Hoagland H. Effects on industrial production of the administration of D5 pregnenolone to factory workers, I. *Psychosomatic Medicine*. 1945; 7: 342–346
- 58 Pincus G, Hoagland H. Effects on industrial production of the administration of D5 pregnenolone to factory workers, II. *Psychosomatic Medicine*. 1945; 7: 347–352
- 59 Regelson W, Colman C. *The Superhormone Promise*. New York: Simon & Schuster; 1996
- 60 Ritsner MS, Bawakny H, Kreinin A. Pregnenolone treatment reduces severity of negative symptoms in recent-onset schizophrenia: an 8-week, double-blind, randomized add-on two-center trial. *Psychiatry Clin Neurosci* 2014; Feb 18
- 61 Ritsner MS. The clinical and therapeutic potentials of dehydroepiandrosterone and pregnenolone in schizophrenia. *Neuroscience* 2011; 191: 91–100
- 62 Ritsner MS, Gibel A, Shleifer T et al. Pregnenolone and dehydroepiandrosterone as an adjunctive treatment in schizophrenia and schizoaffective disorder: an 8-week, double-blind, randomized, controlled, 2-center, parallel-group trial. *J Clin Psychiatry* 2010; 71: 1351–1362
- 63 Ritsner MS, Strous RD. Neurocognitive deficits in schizophrenia are associated with alterations in blood levels of neurosteroids: a multiple regression analysis of findings from a double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover trial with DHEA. *J Psychiatr Res* 2010; 44: 75–80
- 64 Roberts E. Pregnenolone – from Selye to Alzheimer and a model of the pregnenolone sulfate binding site on the GABAA receptor. *Biochem Pharmacol* 1995; 49: 1–16
- 65 Roglio I, Giatti S, Pesaresi M et al. Neuroactive steroids and peripheral neuropathy. *Brain Res Rev* 2008; 57: 460–469
- 66 Römmler A. Adrenopause und Dehydroepiandrosteron: Pharmakotherapie versus Substitution. *Gynäkolog Geburtshilf Rundsch* 2003; 43: 79–90

- 67 Römmler A. Die Adrenopause: Individuelle Substitution mit DHEA (Dehydroepiandrosteron). In: Rabe T, Strowitzki T, Hrsg. *Lifestyle & Anti-Aging Medizin*. Baden-Baden: Rendezvous Verlag; 2002: 127–146
- 68 Römmler A. *Die Wahrheit über Hormone*. 4. Auflage. München: Südwest Verlag; 2013
- 69 Römmler A. Endokrinologische Aspekte der Anti-Aging-Medizin. *CME Praktische Fortbildung Gynäkologie, Geburtsmedizin, Gynäkologische Endokrinologie*. akademos 2006; 3: 18–34
- 70 Römmler A. Neurosteroid-Replacement-Therapie mit Pregnenolon, Progesteron und DHEA. *Menopause – Andropause – Anti-Aging*. Wien 2010, Abstract. *J Gynäkol Endokrinol* 2010; 13: 42
- 71 Römmler A. Östrogen, Pregnenolon, DHEA: Menopause versus Adrenopause – zwei sich ergänzende Entitäten. *Kongress Menopause, Andropause, Anti-Aging*, Wien 2013
- 72 Römmler A. Pregnenolon – Das Mutter-Steroidhormon. Aktueller Stand zur Physiologie und Substitution. *Deutsche Gesellschaft für Prävention und Anti-Aging Medizin (GSAAM), Update-Seminar, München*, 15. November 2008
- 73 Römmler A. Pregnenolon – Muttersteroidhormon in der Peripherie und als Neurosteroid. *Deutsche Gesellschaft für Prävention und Anti-Aging Medizin (GSAAM), Update-Seminar, München*, 25. November 2006
- 74 Römmler A, Römmler-Zehrer J. Adrenopause – Die Rolle des Schlüsselhormons DHEA. *gynäkologie + geburtshilfe* 2013; 18: 34–39
- 75 Sabeti J, Nelson TE, Purdy RH, Gruol DL. Steroid pregnenolone sulfate enhances NMDA-receptor-independent long-term potentiation at hippocampal CA1 synapses: role for L-type calcium channels and sigma-receptors. *Hippocampus* 2007; 17: 349–369
- 76 Sahelian R. *Pregnenolon – Natures Feel Good Hormone*. New York: Avery Publishing Group; 1997
- 77 Schumacher M, Baulieu EE. Neurosteroids: synthesis and functions in the central and peripheral nervous systems. *Ciba Found Symp* 1995; 191: 90–106; discussion 106–112
- 78 Schumacher M, Guennoun R, Ghomari A et al. Novel perspectives for progesterone in hormone replacement therapy, with special reference to the nervous system. *Endocr Rev* 2007; 28: 387–439
- 79 Schumacher M, Guennoun R, Robert F et al. Local synthesis and dual actions of progesterone in the nervous system: neuroprotection and myelination. *Growth Horm IGF Res* 2004; 14(Suppl A): S18–S33
- 80 Schumacher M, Hussain R, Gago N et al. Progesterone synthesis in the nervous system: implications for myelination and myelin repair. *Front Neurosci* 2012; 6: 10
- 81 Schumacher M, Liere P, Akwa Y et al. Pregnenolone sulfate in the brain: a controversial neurosteroid. *Neurochem Int* 2008; 52: 522–540
- 82 Schumacher M, Robel P, Baulieu EE. Development and regeneration of the nervous system: a role for neurosteroids. *Dev Neurosci* 1996; 18: 6–21
- 83 Schumacher M, Weill-Engerer S, Liere P et al. Steroid hormones and neurosteroids in normal and pathological aging of the nervous system. *Prog Neurobiol* 2003; 71: 3–29
- 84 Singh C, Liu L, Wang JM et al. Allopregnanolone restores hippocampal-dependent learning and memory and neural progenitor survival in aging 3 xTgAD and nonTg mice. *Neurobiol Aging* 2012; 33: 1493–1506
- 85 Sliwinski A, Monnet FP, Schumacher M, Morin-Surun MP. Pregnenolone sulfate enhances long-term potentiation in CA1 in rat hippocampus slices through the modulation of N-methyl-D-aspartate receptors. *J Neurosci Res* 2004; 78: 691–701
- 86 Stein DG. A clinical/translational perspective: can a developmental hormone play a role in the treatment of traumatic brain injury? *Horm Behav* 2013; 63: 291–300
- 87 Stein DG. Progesterone in the treatment of acute traumatic brain injury: a clinical perspective and update. *Neuroscience* 2011; 191: 101–106
- 88 Stilling RM, Fischer A. The role of histone acetylation in age-associated memory impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiol Learn Mem* 2011; 96: 19–26
- 89 Vallée M, Vitiello S, Bellocchio L et al. Pregnenolone can protect the brain from cannabis intoxication. *Science* 2014; 343: 94–98
- 90 Vallée M, Mayo W, Darnaudéry M et al. Neurosteroids: deficient cognitive performance in aged rats depends on low pregnenolone sulfate levels in the hippocampus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 14865–14870
- 91 Vogl D, Falk W, Dorner M et al. Serum levels of pregnenolone and 17-hydroxypregnenolone in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: relation to other adrenal hormones. *J Rheumatol* 2003; 30: 269–275
- 92 van Vollenhoven RF. Dehydroepiandrosterone for the treatment of systemic lupus erythematosus. *Expert Opin Pharmacother* 2002; 3: 23–31
- 93 Wang JM, Singh C, Liu L et al. Allopregnanolone reverses neurogenic and cognitive deficits in mouse model of Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 6498–6503
- 94 Whittaker MT, Gibbs TT, Farb DH. Pregnenolone sulfate induces NMDA receptor dependent release of dopamine from synaptic terminals in the striatum. *J Neurochem* 2008; 107: 510–521
- 95 Zhao C, Fancy SP, Magy L et al. Stem cells, progenitors and myelin repair. *J Anat* 2005; 207: 251–258

Tryptophan-Serotonin- Melatonin-System

10 Serotonin-Defizit-Syndrom – eine praxisrelevante Entität

Alexander Römmler

10.1 Einführung

10.1.1 Serotonin

Der Begriff „**Serotonin**“ (5-Hydroxy-Tryptamin = 5-HT) wird häufig mit 2 speziellen Erkrankungen in Verbindung gebracht, mit einem neuroendokrinen Darmtumor (enterales Karzinoid) im Falle einer Überproduktion und mit Depressionen bei funktionellem Mangel. Bei psychischen Störungen hat sich seit den 1980er-Jahren die Ansicht durchgesetzt, dass sie biochemisch durch Ungleichgewichte verschiedener Neurotransmittersysteme, zu denen das Serotonin gehört, beeinflusst werden [80,97,122,139]. Hierauf basieren die Wirkungen von modernen Antidepressiva wie „selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern“ (SSRI = selective serotonin reuptake inhibitor). Sie steuern im synaptischen Spalt oder durch Andocken an spezifische Serotoninrezeptoren dessen Funktionalität, was zu klinisch messbaren Behandlungserfolgen führt.

Zielorgan Gehirn: Serotonin beeinflusst zahlreiche weitere Funktionen im zentralen Nervensystem (ZNS). Sie reichen von der Emotionalität und Kognition über die Neurogenese bis zu vielfältigen Regulationsmechanismen im vegetativen Hypothalamus. Hierdurch werden beispielsweise Temperatur, Appetit und Sättigung, Schmerzempfinden und das Schlaf-Wach-Verhalten moduliert.

Peripheres System: Auch in der Peripherie sind klinisch relevante Serotonineffekte bekannt. Eine intestinale Überproduktion kann zu Diarrhö, vasculärem Flush und Herzstörungen (z. B. Tachykardie) sowie zur Fibrose der Herzklappen führen. Bei einem Mangel werden Funktionsstörungen der Thrombozyten und damit der Blutgerinnung und Wundheilung beobachtet, ebenso eine ver-

minderte Organregeneration von Leber und Pankreas sowie Auswirkungen auf das Herz, die Insulinsekretion und das Immunsystem.

10.1.2 Serotonin-Defizit-Syndrom

Die vielfältigen Einflüsse des Serotonins legen nahe, dass auch Serotonindefizite bei einer Fülle von gesundheitlich relevanten Störungen beteiligt sind, was auch im Alter zu beachten ist. Daher spricht man als Kliniker bei einem Serotoninmangel besser von einem **Defizitsyndrom** als neuer klinischer Entität [122,131,132,134,135]. Andere formulieren mit „serotonerge Vulnerabilität“ [73] oder „Monoamine Neurotransmitter Disorder“ [80] ähnliche Oberbegriffe. Wird die serotonerge Ubiquität bedacht, kann die Beteiligung von Serotonin an zahlreichen Beschwerden und Erkrankungen rasch erkannt und einer meist einfachen Therapie zugeführt werden. **In der Alterssprechstunde stehen neben Beschwerden der Wechseljahre (Östrogene, Progesteron) und der Adrenopause (Dehydroepiandrosteron = DHEA) die Auswirkungen eines Serotonindefizits im Mittelpunkt der ärztlichen Betreuung**, was dessen hohe klinische Relevanz unterstreicht [eigene Daten].

10.2 Beachtenswertes aus Physiologie und Biochemie

Die Diagnostik und Therapie von serotoninassoziierten Beschwerden ist relativ einfach, wenn einige Besonderheiten des serotonergen Systems berücksichtigt werden. Daher werden solche mit Relevanz für die klinische Arbeit vorangestellt.

10.2.1 Blut-Hirn-Schranke, Tryptophan-Hydroxylase 1 und 2

Serotonin kann die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden. Es wird daher getrennt im peripheren und zentralen Kompartiment aus den Vorstufen L-Tryptophan (LT) und 5-Hydroxy-Tryptophan (5HTP) gebildet (Abb. 10.1), die als Präkursoren rasch an die jeweiligen Produktionsorte gelangen. Diese Dualität der Synthesebereiche ist auch enzymatisch begründet. Denn das für die Umwandlung von Tryptophan zu 5HTP benötigte Enzym Tryptophan-Hydroxylase (TPH) kommt in 2 Isoformen vor, es wird in der Peripherie durch das TPH1-Gen und im ZNS durch das TPH2-Gen kodiert [155, 156, 157]. Beide Gene können einzeln oder (häufig) gemeinsam gestört sein, was zu unterschiedlichen klinischen Symptomen führt.

Spezialisten mag interessieren, dass diese generelle Aufteilung nicht ohne Ausnahmen ist:

- **TPH1 wird als nicht neuronale Isoform** zwar grundsätzlich in der Peripherie exprimiert, dazu gehört entwicklungs geschichtlich aber auch die Zirbeldrüse mit Melatonin, was zu beachten ist. Ferner wird TPH1 kurzfristig pränatal auch im Gehirn gebildet, wodurch es die fetale Neurogenese und dadurch auch das spätere affektive Verhalten als Erwachsener beeinflussen kann [114, 169]. Dies unterstreicht die Möglichkeit einer auch pränatal geprägten späteren Depression.
- **TPH2 wird als neuronale Isoform** zwar grundsätzlich im ZNS exprimiert, zusätzlich ist es aber auch peripher im myoenterischen Plexus nachweisbar. Ferner wird zentral gebildetes Serotonin neben anderen Botenstoffen auch über autonome sympathische und parasympathische Nervenstränge vom Hypothalamus in die Peripherie transportiert, wo es Organe wie Leber, Pankreas und Herz erreicht. Dadurch stammt ein gewisser Teil des peripheren Serotonins zumindest lokal auch vom ZNS ab [153].

Dualität: Serotonin wirkt also nicht nur als Neurotransmitter, sondern intra- und parakrin auch als gewebespezifisches Hormon, sowohl im Gehirn als auch in der Peripherie. Als Vermittler solcher

unterschiedlichen Funktionen sind schon über 14 verschiedene Subtypen des Serotoninrezeptors beim Menschen identifiziert worden. Damit Serotonin gebildet werden kann, muss stets eine ausreichende Versorgung mit den Präkursoren Tryptophan und 5HTP gewährleistet sein.

Dualität des serotonergen Systems

Serotonin kann die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden. Daher wird es in den 2 Kompartimenten Gehirn (ZNS) und Peripherie separat aus Tryptophan gebildet (Dualität).

Das hierzu benötigte Enzym Tryptophan-Hydroxylase (TPH) wird entsprechend in 2 Isoformen genetisch kodiert, TPH1 für die Peripherie und TPH2 für das ZNS.

Serotonin moduliert als Neurotransmitter und als Hormon vielfältige Funktionen mit klinischen Auswirkungen im gesamten Organismus.

10.2.2 Metabolismus von Tryptophan

Tryptophan kann auf mehreren Wegen verstoffwechselt werden, was klinische Auswirkungen hat (Abb. 10.2).

Anaboler Weg: LT ist eine essenzielle Aminosäure, die üblicherweise ausreichend aus der Nahrung über den Darm aufgenommen wird. Sie wird größtenteils im Protein- und Peptidstoffwechsel verwendet, z. B. beim Aufbau der Muskulatur.

Katabole Degradierung: Daneben gibt es einen oxidativen Abbau des LT zu Kynurenin und $\text{CO}_2/\text{H}_2\text{O}$. Beteiligte Enzyme sind beispielsweise die Tryptophan-Pyrrolase und die Indolamin-2,3-Dioxygenase (IDO). Einige Metabolite des Kynureninwegs beeinflussen antiinflammatorisch das Immunsystem, andere können neurotoxisch sein [75, 161, 162].

Hydroxylierung zum 5HTP: Etwa 3% des LT werden einfach durch Anlagerung einer OH-Gruppe mittels der begrenzt vorhandenen TPH (TPH1, TPH2) in 5HTP umgewandelt. Als Kofaktoren dienen Vitamin B_6 (Pyridoxin) und Bioplerin. Durch diese nicht mehr proteinogene Ami-

nosäure eröffnet sich ein völlig neuer Stoffwechselweg zum Serotonin-Melatonin-System. Dieser Schritt ist offensichtlich im gesamten tierischen Leben evolutionär konserviert, was seine hohe Bedeutung für den Organismus nahelegt [140, 150].

Die **Weichenstellung** zur Umwandlung von LT in Kynurenin oder 5HTP ist klinisch von Interesse, wenn damit auch ein Serotoninmangel induziert werden kann [75, 92, 123, 162]. So sollen ein verstärktes Angebot von LT, erhöhte Cortisolspiegel, chronischer Stresseinfluss und inflammatorische Prozesse zu weniger 5HTP und vermehrt Kynurenin führen, was bei der Ursachenklärung niedriger Serotoninspiegel im Blut zu beachten ist. Auch Alkohol kann den LT-Katabolismus mit Bildung spezifischer Metabolite fördern, was zu entsprechenden Nebenwirkungen führen und forensisch sogar als „hochsensitive Alkoholtestung“ verwendet werden kann [14, 67, 68].

L-Tryptophan und seine Hydroxylierung zu 5HTP

Diese Metabolisierung liefert den unmittelbaren Präkursor für Serotonin und dann Melatonin.

Durch hohes Angebot von L-Tryptophan, Stresswirkungen, Alkoholexzess und Inflammation wird dieser Weg eingeschränkt, was zu niedrigen Serotoninspiegeln mit entsprechend nachteiliger Klinik führen kann.

10.2.3 Energieregulation – ein Dach für das 5HTP-Serotonin-System

Mit dem 5HTP-Serotonin-System werden sehr unterschiedliche Funktionen aus dem Tryptophan-Stoffwechsel herausgebildet, sodass sie dem ersten Anschein nach kaum miteinander in Verbindung zu bringen sind. Ein gemeinsamer Nenner ließ sich aber unter dem Stichwort „**Orchestrierung der Energiebalance**“ finden, zu dem Prozesse der Energie- bzw. Nahrungsmittelzufuhr sowie deren Verwertung gehören [81, 140, 150].

Mit dem **Komplex „Energiezufuhr“** kann man Aktivitäten der Nahrungssuche erfassen. Dazu

zählen neben der Lokomotion auch kognitive Prozesse (Neurogenese) zum Erinnern (Nahrungsmittelplätze, Wege) und zur Emotionalität (Gier, vorsichtige Zurückhaltung, Angst), Kontrolle bei der Nahrungsauswahl und Sättigung sowie eine notwendige Balance gegenüber anderen Einflüssen, die aus relevanten Neurotransmittersystemen einfließen.

Im **Komplex „Nahrungsmetabolismus“** sind vegetative Prozesse zusammengefasst, die mit der Regulierung von Darmmotilität und Verdauungsenzymen sowie mit der Regeneration und Funktion der beteiligten Organsysteme (Leber, Pankreas inklusive Insulinsystem) und deren antioxidativem Zell- und Gewebeschutz befasst sind.

Krankheitsbilder: Mithilfe der übergeordneten Charakterisierung „Energieregulation“ wird die große Komplexität des Serotoninsystems verständlicher. Auch ist es damit nachvollziehbar, dass bei Dysfunktionen dieses Systems klinische Störungen in einer solchen Fülle von sehr unterschiedlichen Krankheitsbildern auftreten können.

Orchestrierung der Energiebilanz

Das 5HTP-Serotonin-System orchestriert den Gesamtprozess **Regulation der Energiebilanz**. Unter diesem Dach lassen sich seine vielschichtigen Funktionen subsumieren. Dazu gehören der Komplex „Energiezufuhr“ mit Lokomotion, Kognition, Emotionalität und Sättigungskontrolle sowie der Komplex „Nahrungsverwertung“ mit Regulierung der Verdauung, Sekretion wie Insulinausschüttung und antioxidativer Gewebeschutz.

10.2.4 Resorptionsverhalten von L-Tryptophan und 5-Hydroxy-Tryptophan

Beide Aminosäuren unterscheiden sich bei der intestinalen Resorption und dem Überwinden der Blut-Hirn-Schranke, was klinische Relevanz hat.

Aktiver Carrier für LT: LT benötigt einen nur begrenzt vorhandenen aktiven Carrier zum Transport durch diese Barrieren. Mit dessen Hilfe soll

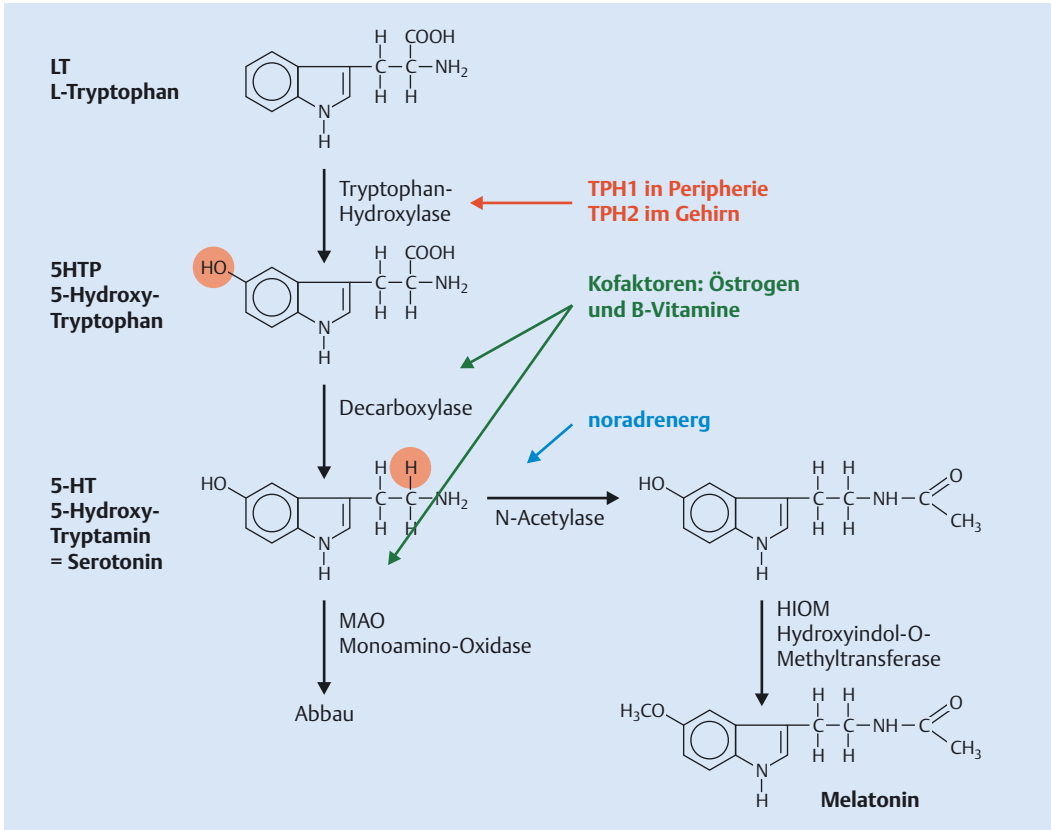


Abb. 10.1 Biochemie von Tryptophan zu 5-Hydroxy-Tryptophan (5HTP), Serotonin und Melatonin (modifiziert nach [126]).

schließlich etwa 1% des aufgenommenen Tryptophans ins Gehirn gelangen [19,75]. Der Carrier wird auch von anderen langkettigen bzw. verzweigten Aminosäuren wie Tyrosin, Phenylalanin, Valin, Leucin und Isoleucin benutzt, wodurch eine kompetitive Verdrängung des LT erfolgen kann. Für die Gehirnaufnahme ist daher die Relation zwischen LT und anderen Aminosäuren im Blut ein entscheidender Faktor.

Tryptophan-Verdrängungstest: Durch einen Trunk aus kompetitiven Aminosäuren (ohne LT) wird das noch vorhandene Tryptophan bei der Aufnahme verdrängt. Innerhalb weniger Stunden fallen die LT-Blutspiegel drastisch ab. Das ist bei prädisponierten Patienten mit einem Anstieg der Depressionssymptomatik und kognitiven Ein-

schränkungen verbunden [104,116,147]. Solche Beobachtungen zeigen, wie rasch nach Eintritt eines peripheren LT-Mangels die zentrale Serotoninsynthese nachlassen und sich dies klinisch nachteilig auswirken kann. Dies erschließt sich auch aus modernen Untersuchungsmethoden wie der Positronenemissionstomografie (PET, funktionelles bildgebendes Verfahren) und anderen Daten bei gesunden Probanden sowie Patienten mit Depression [2,7,30,48,49,117,125,137]. Da Serotonin die biochemische Vorstufe des Melatonins ist (Abb.10.1), wird parallel zum Abfall der LT- und Serotoninspiegel auch der nächtliche Melatoninanstieg im Blut signifikant vermindert, was bei männlichen und weiblichen Probanden gezeigt werden konnte [170].

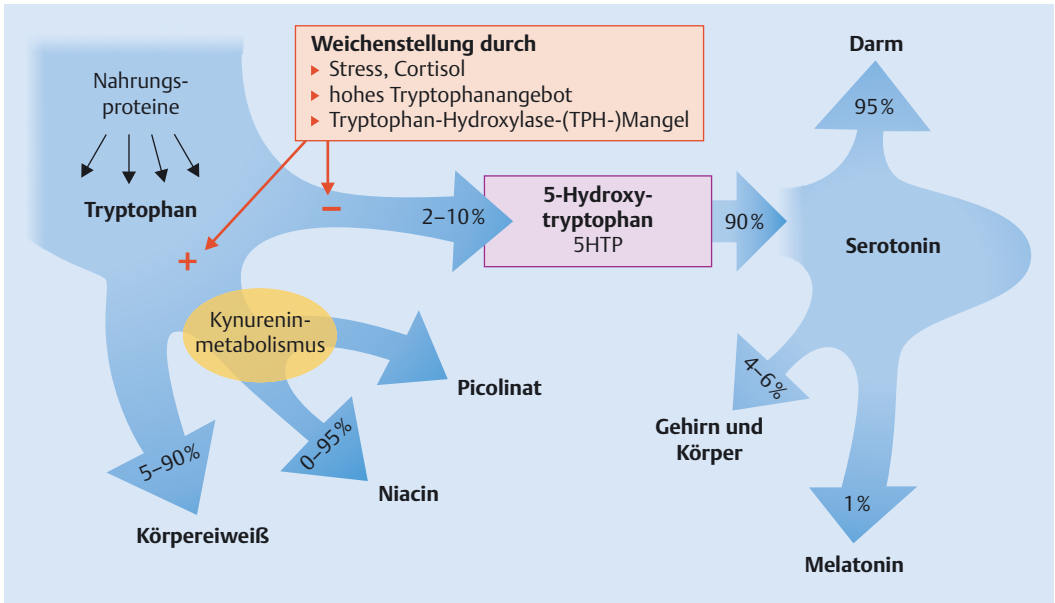


Abb. 10.2 Verschiedene metabolische Wege von Tryptophan: anabol in Körperproteine, katabol in Kynurenin und Hydroxylierung zu 5HTP mit nachfolgend Serotonin und Melatonin (modifiziert nach [75]).

Kein Carrier für 5HTP: 5HTP benötigt keinen solchen Carrier, seine Resorption nach oraler Gabe ist somit weitgehend unabhängig von der Zusammensetzung der Nahrung bzw. von anderen Aminosäuren; etwa 50–70% einer oralen Dosis sollen ins ZNS gelangen [94,95]. Anhand klinischer Symptome und der therapeutischen Effektivität wurden schon lange solche Resorptionsunterschiede zwischen 5HTP und LT vermutet, indem eine Substitutionsdosis von 100 mg 5HTP etwa der von 500–1000 mg LT äquivalent erscheint.

Zufuhr aus der Nahrung: Üblicherweise ist LT reichlich in der Nahrung enthalten und wird entsprechend ausreichend aufgenommen [75]. Dagegen werden die Metabolite 5HTP und Serotonin kaum nennenswert über das Essen zugeführt, sie müssen im Organismus aus LT vor allem bei der Leberpassage sowie im Gehirn selbst gebildet werden [66,124]. Dies setzt ein intaktes TPH1/TPH2-Enzymsystem voraus, was jedoch durch genetische Polymorphismen gestört sein kann. Ebenso kann der Syntheseweg, z. B. durch Stress-

einfluss, in Richtung Kynurenin abgelenkt werden, wie oben dargestellt. Solche Weichenstellungen sowie eine Insuffizienz im TPH-System führen zu weniger 5HTP und in der Folge zu einem funktionellen Serotonindefizit (Abb. 10.2). Somit wären substitutive Gaben von 5HTP eine logische, ursachenbezogene Abhilfe.

Tryptophan versus 5-Hydroxy-Tryptophan (5HTP)

Tryptophan und 5HTP sind unterschiedliche Präkursoren von Serotonin.

Tryptophan ist in mehrere Stoffwechselwege eingebunden: Der anabole Weg führt zu Körperproteinen, der katabole Weg beeinflusst inflammatorische Prozesse, die Hydroxylierung zu 5HTP eröffnet das Serotonin-Melatonin-System.

Damit ist 5HTP der direkte und am wenigsten störanfällige Präkursor für Serotonin.

10.2.5 Von 5-Hydroxy-Tryptophan zu Serotonin und Melatonin

Mittels einfacher **Decarboxylierung** entsteht aus dem Präkursor 5HTP, sofern er ausreichend zur Verfügung steht, das Serotonin (5-HT). Dieser Schritt ist selten gestört, da die Decarboxylase ubiquitär vorhanden ist. Allerdings werden B-Vitamine und Östrogene als Kofaktoren benötigt, ebenso bei der Aktivität der Monoaminoxidase (MAO, vorwiegend Typ A), die Serotonin abbaut. Diese Kofaktoren haben dadurch einen Einfluss auf das serotonerge System (Abb. 10.1).

Inhibitoren: Medikamentös kann durch Inhibitoren wie Carbidopa, das die Blut-Hirn-Schranke nicht überwindet, in der Peripherie die Decarboxylierung vermindert werden [93,96,148]. Dadurch gelangt mehr 5HTP in das ZNS und steht dort zur Serotoninsynthese zur Verfügung. Den gleichen Effekt nutzt man in der Parkinsontherapie aus, indem Carbidopa in der Peripherie auch die Decarboxylierung von L-Dopa zu Dopamin inhibiert und so mehr von dem Präkursor L-Dopa ins Gehirn kommen lässt.

Ubiquitäres Serotonin: Innerhalb der 2 Kompartimente „ZNS“ und „Peripherie“ ist Serotonin als biogenes Monoamin durch zahlreiche lokale Produktionsbereiche weit verbreitet. In 2 weiteren biochemischen Schritten wird Serotonin an verschiedenen Orten zu Melatonin metabolisiert, was auf die Möglichkeit serotoninbedingter Melatoninstörungen hinweist (siehe Kapitel 11).

10.2.6 Besondere Wirkmechanismen des Serotoninsystems

Gehirn: Neurotransmitter und Gewebshormon

Syntheseorte: Im Gehirn wirkt Serotonin vorwiegend als Neurotransmitter in serotonergen Neuronen. Syntheseorte finden sich v.a. in den Kernen des Hirnstammes (speziell in der Raphe), aber auch im Pons, in der Medulla oblongata und im Mesencephalon (TPH2-System). Serotonin beeinflusst v.a. das limbische System und die Formatio reticularis, die eine wichtige Schaltstelle für vegetative Reaktionen darstellt. Rückkopplun-

gen erfolgen zu fast allen Bereichen des ZNS wie Kortex, subkortikale Zentren, Hypothalamus und über vegetative Nervenbahnen auch zur Peripherie.

Sekretion und Rückresorption: Das neuronale Serotonin wird aus Sekretgranula in den synaptischen Spalt ausgeschüttet und initiiert postsynaptisch die Reizfortleitung mittels diverser Subtypen von Rezeptoren [139]. Neben einer Sekretionskontrolle durch Rückkopplung steuern auch transmembrane Transportersysteme (SERT bzw. 5-HTT = Serotonintransporter bzw. 5-Hydroxytryptamin-Transporter), die ein Recycling des Serotonins vom Spalt zurück in das Neuron bewirken, dessen Aktivitätsstärke und -dauer. Hier greifen bekanntlich die Antidepressiva vom SSRI-Typ ein. Nach Rückresorption kann es neu verwendet oder durch die neuronale MAO abgebaut werden. Zusätzlich bestehen bedeutende Interaktionen mit anderen Neurotransmittern wie Noradrenalin, Dopamin, Glutamat, Kortikotropin-Releasing-Hormon (CRH) und GABA (Gamma-Amino-Buttersäure) [80]. Zentralnervöse serotonerge Störungen sowie Polymorphismen im TPH2-, Rezeptor- oder Transportergen sind an mannigfaltigen psychiatrischen Erkrankungen beteiligt [155,157].

Gewebshormon und Neurogenese: Serotonin trägt zur Neuroprotektion und -regeneration bei und stimuliert die Neurogenese auch noch im Alter [10,11,13,149]. Mehrere Subtypen der Serotoninrezeptoren sind hierbei involviert, neue Neuronen können sowohl durch akute als auch chronische Serotoninstimulation entstehen. Auch der günstige Einfluss von Östrogenen auf die Neurogenese im Alter wird zumindest teilweise durch Serotonin vermittelt [12].

Peripherie: Syntheseorte und Transport, Hormonfunktion, Organregeneration

Gewebshormon im Verdauungstrakt: In extraneuronalen Geweben wird Serotonin mittels TPH1 synthetisiert und entfaltet potente intrakrine sowie parakrine Hormonfunktionen (Gewebshormon), beispielsweise auf das Verdauungs-, Herz-Kreislauf- und Immunsystem. Der größte

Teil des Serotonins im Körper wird im Magen-Darm-Trakt gebildet, hier v.a. in den enterochromaffinen Epithelzellen der Mukosa sowie im Darmnervensystem. Von hier aus gelangt es in die Zirkulation.

Periphere Transportersysteme: Die im ZNS beschriebenen Transporterproteine (SERT) können Serotonin auch peripher in die Epithelzellen der Darmschleimhaut zurückholen bzw. nach Aufnahme in das Blut in Lymphozyten oder Thrombozyten schleusen, wo der größte Teil des peripheren Serotonins transportiert und gespeichert wird [20,86,102,138]. Gelöst im Blut würde es sehr schnell abgebaut werden.

Organregeneration: In der Peripherie werden nicht nur die Neurogenese und -regeneration durch Serotonin gefördert, es werden auch Organe wie Leber und Pankreas beträchtlich regeneriert und (antioxidativ) geschützt [45,83,107,119,120,140]. Serotonin ist demnach auch ein bedeutendes reparatives Gewebshormon.

Intrazelluläre „Serotonylierung“ und Exozytose

Serotonin kann sich als Monoamin intrazellulär an Proteine anlagern (Serotonylierung) und dadurch neue Funktionskaskaden begründen [155,158,159]. Dieser vor noch nicht langer Zeit entdeckte Mechanismus lässt sich teilweise mit der Anlagerung von Glukose an Protein, der sogenannten Glykosylierung z.B. beim glykosylierten Hämoglobin, vergleichen.

Solche Serotonin Komplexe sind in den Mechanismus der Ausschleusung bzw. Exozytose von Wirkstoffen aus Thrombozyten oder der oszillierenden Insulinsekretion aus Pankreaszellen involviert. Dysfunktionen können dann zu Gerinnungsstörungen [85,158], Diabetes mellitus [45,120] und mehr beitragen. Ein solcher Mechanismus wurde kürzlich auch bei anderen Monoaminsystemen erkannt („protein-monoaminylatation“; [159]).

Besondere Wirkmechanismen des Serotoninsystems

Als Hormon entfaltet Serotonin reparative Gewebewirkungen (z.B. Neurogenese, Leber-, Pankreasregeneration),

als Neurotransmitter fördert es die Signaltransmission (z.B. affektives Verhalten, Kognition),

durch „Serotonylierung“ wird die Sekretion aus Zellen gefördert (z.B. Exozytose von Gerinnungsfaktoren, Insulin)

und zudem besteht ein „Recyclingsystem“ für Serotonin durch transmembrane Transporter im Gehirn und in der Peripherie.

10.3 Klinische Diagnostik

10.3.1 Häufige Ursachen eines Serotonindefizits

Die Therapie von Serotonindefiziten mit assoziierter klinischer Symptomatik richtet sich zweckmäßigerweise an deren Ursachen aus, die daher differenzialdiagnostisch zu beachten sind (Tab.10.1).

Verminderte Präkursoren LT und 5HTP: Eine tryptophanhaltige Kost ist für ausreichende Serotoninspiegel essenziell, hieran mangelt es auch selten. So enthalten Eiweiß in Milchprodukten, Eier, Walnüsse, Sojabohnen, bestimmte Sorten von Bananen und Ananas sowie Kakao recht viel Tryptophan (LT). Fleischproteine sind nicht gut zur LT-Anreicherung geeignet, da ihre langkettigen Aminosäuren das LT verdrängen können [147]. Dagegen sind Kohlenhydrate eher förderlich, da über einen Insulinanstieg vermehrt Aminosäuren zum Proteinaufbau verwendet werden, wovon Tryptophan ausgenommen bleibt und sich daher relativ gesehen anreichert [53]. Letztlich sind aber bei erheblichen LT-Defiziten durch übliche Ernährungsmaßnahmen nur geringfügige Verbesserungen zu erzielen, sodass dann eine gezielte Substitution erforderlich ist [98,99].

Auch eine Substitution mit 5HTP ist einfach möglich. 5HTP kann durch zu wenig Tryptophan,

Tabelle 10.1 Häufige Ursachen eines funktionellen Serotonindefizits.

Ausgangsstoffe vermindert
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Präkursoren LT, 5HTP ▪ Kofaktoren Vitamin B, Östrogen
Einfluss von Genetik/Epigenetik
<ul style="list-style-type: none"> ▪ TPH1/TPH2 insuffizient ▪ Rezeptoren defekt ▪ Transporter/Reuptake defekt
belastender Lebensstil, Erkrankungen, Medikamente
<ul style="list-style-type: none"> ▪ chronischer Stress ▪ Schicksalsschläge ▪ Inflammation ▪ Medikamente
verminderte Produktion durch
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Altern ▪ Mangel an DHEA, Progesteron

DHEA = Dehydroepiandrosteron, 5HTP = 5-Hydroxy-Tryptophan, LT = L-Tryptophan, TPH = Tryptophan-Hydroxylase

durch Insuffizienz der Hydroxylase TPH1/2 sowie durch verstärkte Metabolisierung von LT zu Kynurenin vermindert sein, was auch unter Kortikoidmedikation oder sogar bei zu großer LT-Zufuhr beobachtet wurde [19, 75, 162, 166, 167, 168].

Mangel an Kofaktoren und Hormonen: B-Vitamine wie B₃ und B₆, Hormone wie Östrogen und Progesteron (über seinen Metaboliten Allopregnanolon) sowie DHEA beeinflussen die Synthese und den Abbau von Serotonin und stimulieren teilweise auch die Aktivität der serotonergen Neurone [55, 130].

Lebensstil, Medikamente: Chronischer Stress und Burnout-Syndrom sowie starke emotionale Belastungen (z.B. Schicksalsschläge wie Todesfälle, Scheidung, Insolvenz) können die Serotoninsynthese und die entsprechende neuronale Transmission – meist vorübergehend – mindern [90, 123]. Auch inflammatorische Prozesse können über Zytokine und den Kynureninkatabolismus das serotonerge System herunterfahren [75, 162]. Ferner mindern zahlreiche Medikamente wie β -adrenerge Blocker und einige Antihypertonika sowie manche Drogen und v.a. Alkohol die wirksamen Serotoninspiegel [14, 67, 68].

Genetik, Polymorphismen, Altern: Zu den wichtigsten Störungsursachen zählen genetische Gründe, was schon die klinische Erfahrung nahelegt. Sie zeigt, dass affektive Störungen inklusive beeinträchtigter Suchtkontrolle familiär gehäuft vorkommen können. Dabei kann der Präkursor 5HTP betroffen sein, indem TPH1 und/oder TPH2 vermindert exprimiert werden. Außerdem sind Polymorphismen bei der Prägung der prä- oder postsynaptischen Serotoninrezeptoren sowie der Transportersysteme bekannt und ausgiebig erforscht [84, 142, 143]. Genetisch bedingte Defizite über Punktmutationen führen oft nur zu partiellen Insuffizienzen [154]. Solche zufälligen Ursachen und unterschiedliche Mitbeteiligungen anderer Neurotransmittersysteme (z.B. Noradrenalin, Dopamin, Glutamat, GABA, CRH) können zu klinischen Störungen mit verschiedenen Schweregraden führen [80, 121].

Ferner sind altersbedingte Rückschritte bei Synthese und Metabolismus des Serotonins zu berücksichtigen, die durch Zellinvolution, Atrophie oder Enzyminsuffizienz bedingt sein können [7, 50].

Kombinationen: In der täglichen Sprechstunde lassen sich meist Kombinationen aus verschiedenen Störungsursachen beim Serotonindefizit beobachten [131, 133, 135]. Ist jemand genetisch prädisponiert, beispielsweise zu affektiven Störungen bzw. Depressivität, kann sich die klinische Symptomatik bei größeren Belastungen deutlich verstärken oder auch erstmalig manifestieren. Oft reichen dazu emotionale bzw. berufliche Stressbelastungen oder bei Frauen ein stärkerer Östrogenabfall aus, der gehäuft perimenstruell oder perimenopausal auftritt. Werden dann auch noch manche Antihypertonika eingenommen, kann sich eine serotonerge Defizienz weiter verstärken. Die Interaktionen sind also vielfältig, sie werden durch Genetik, Lebensstil, nachlassende Hormonspiegel aus Altersgründen und mehr moduliert.

10.3.2 ZNS-assozierte klinische Symptomatik

Funktionelle Serotonindefizite im ZNS können sich klinisch anhand zahlreicher „mentaler“ und „hypothalamisch-vegetativer“ Symptome vermuten lassen (Tab. 10.2).

Charakteristische Symptome: Eine Vielzahl affektiver Entgleisungen (Depressivität, Ängste, Panikattacken) sind mit Serotonindefiziten assoziiert, aber auch Störungen der Schlafarchitektur, eine mangelnde Suchtkontrolle (Alkohol-, Nikotinabusus, Autoaggression), eine verminderte Ess-/Sättigungsregulation (vor, während und nach den Mahlzeiten, Mengen- und Kalorienkontrolle, Bevorzugung von Kohlenhydraten und Zuckerhaltigem), eine reduzierte Schmerztoleranz wie oft bei Fibromyalgien zu beobachten, eine beeinträchtigte Temperaturregulation (z.B. Hitze wallungen bei Mann und Frau) und mehr [63, 81, 109, 122, 132, 140, 141, 155, 156]. Trotz der Vielfalt sind die Symptome recht charakteristisch für eine serotonerge Mitbeteiligung. Je mehr von ihnen gleichzeitig registriert werden, desto wahrscheinlicher ist die Verdachtsdiagnose, wie die Erfahrung lehrt [131, 132, 133, 135]. Auch psychiatrische Erkrankungen sollen gehäuft mit serotonergen Störungen assoziiert sein [155], wobei auch Autismus eingeschlossen ist [32, 37, 38].

Multiple Hormoneinflüsse: Zahlreiche Serotonin- und 5HTP-Effekte werden durch Einfluss auf andere neuroendokrine Hormonsysteme vermittelt, etwa auf Prolaktin, Vasopressin, Oxytocin, β -Endorphine, CRH und adrenokortikotropes Hormon (ACTH) sowie in der Peripherie auf das Renin-Angiotensin-System mit Steigerung der Aldosteronproduktion und Beeinflussung des Blutdrucks [31, 43, 74, 91, 146].

Pränatale Prägung: Vielfältig sind die Einflüsse des Serotonins und seiner Präkursoren 5HTP auf die fetale, kindliche und adulte Neurogenese mit Förderung kognitiver und verhaltensbezogener Prozesse, was auch im Alter eine wichtige Rolle spielt [13, 62, 80, 104, 114, 160]. Bereits pränatale Einflüsse des Serotonins haben Konsequenzen für das affektive Verhalten im späteren Leben eines Erwachsenen.

Tabelle 10.2 Klinische Hinweise auf Tryptophan-Serotonin-Defizite im zentralen Nervensystem.

Emotionalität, Schlafverhalten

- Depressionen, Antriebsarmut
- Angststörungen, Panikattacken
- Zwangsstörungen
- Selbstwertgefühl vermindert, Desinteresse
- Insomnie (Ein-/Durchschlafstörungen, Schlafbedürfnis)
- Träumen reduziert

Vegetativum (hypothalamische Kontrolle)

- Ess-/Suchtkontrolle vermindert, Übergewicht
- Bulimie, Anorexia nervosa
- Stressverarbeitung reduziert, Autoaggression, Suizidgefahr
- Sexualinteresse (Libido) vermindert
- Schmerztoleranz vermindert, gehäuft Fibromyalgien
- Temperaturregulation gestört

Psychiatrie und Neurologie

- Schizophrenie, Autismus
- Epilepsie, Migräne

Kognition

- Neurogenese und Plastizität vermindert
- pränatale und adulte Prägung gestört
- Lernen und Erinnern gestört

10.3.3 Peripherieassozierte klinische Symptomatik

Multiple Symptome: Serotonin ist in zahlreiche periphere Funktionsabläufe involviert (Tab. 10.3). Die Serotoninaufnahme in die Thrombozyten, wo es in der Peripherie vorwiegend gespeichert wird, erfolgt in Analogie zum neuronalen Transportsystem des synaptischen Spaltes. Das ist von physiologischem und medikamentösem Interesse, da einige Pharmaka eine solche Aufnahme stark vermindern [20, 132, 135]. Wichtige Funktionen der Thrombozyten für die Blutgerinnung, Gefäßabdichtung und Wundheilung werden durch Serotonin gefördert bzw. sind bei einem Defizit gestört [85, 101, 138, 156].

Intestinale Blutungen: Passend dazu weisen Patienten, die SSRI einnehmen und dadurch auch den thrombozytären Serotoningehalt vermindern, etwa 3-fach höhere gastrointestinale Blu-

Tabelle 10.3 Klinische Hinweise auf Tryptophan-Serotonin-Defizite in der Peripherie.

<p>Vegetativum, Intestinum</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ gastrointestinale Dysfunktion (Motilität, sekretorische Aktivität, Reizdarm) ▪ Leberzell-/Pankreaszellregeneration gemindert ▪ Betazellfunktion/Insulinsekretion beeinträchtigt <p>Tonisierungen und Blutgefäßsystem</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tonisierung von Blutgefäßen und Myokard vermindert ▪ Thrombozytenfunktion gemindert (Gerinnung, Adhäsion, Koagulation, Wundheilung) ▪ Mitbeteiligung bei Migräne, Fibromyalgien, Skoliose ▪ alveolare Brustdrüsenentwicklung und Laktation dysfunktional (Zusammenspiel mit Prolaktin) ▪ Thermoregulation gestört <p>Immunsystem dysfunktional</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Inflammation ▪ Immunantwort, T-Zell-Immunität <p>Melatoninsystem</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Melatoninsynthese vermindert ▪ zirkadiane Rhythmik beeinflusst <p>Entwicklungsprozesse gestört</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ pränatale Fehlbildungen, Aborte, Dysfunktionen ▪ Knochenmasse dysreguliert, höhere Frakturraten
--

tungsraten auf [20,41,77]. Solche Inzidenzen können sich bei zusätzlicher antithrombotischer Therapie (z.B. Marcumar, Antiphlogistika) noch potenzieren. Durch die Gabe von LT/5HTP, die zu einer Erhöhung des peripheren Serotoninspiegels und Serotoningehalts in Thrombozyten führt, lässt sich eine solche erhöhte Blutungsneigung vermeiden bzw. wieder normalisieren, andererseits aber auch eine gewollte Marcumarwirkung abschwächen.

Gestörte Exozytose: Serotonin ist in manchen sekretorischen Zellen an der Exozytose von Sekretgranula und Substanzmolekülen beteiligt, z.B. bei Darmepithelien und Reizdarm [1], bei Thrombozyten [158,159] sowie bei der Insulinfreisetzung aus den Betazellen des Pankreas [120]. So führt im Tierexperiment ein Serotonindefizit (durch Ausschaltung von TPH1) zu Insulinresistenz und Diabetes mellitus, was durch 5HTP zu vermeiden bzw. wieder zu reparieren ist [120]. Auch die Entwicklung der Brustdrüse und der al-

veolären Milchsekretion wird unter Vermittlung des Prolaktins von Serotonin beeinflusst [103].

Organregeneration: Vor allem Leber und Pankreas haben eine hohe Fähigkeit zur Reparatur und Selbstregeneration, die unter der Kontrolle von Serotonin durch Aktivierung der Progenitorzellen erfolgt. Wurde experimentell die periphere Serotoninsynthese durch TPH1-Defekt ausgeschaltet, konnten die Folgen einer drastisch verminderten Organregeneration durch 5HTP-Gabe wieder ausgeglichen werden [83,107,119]. Hierbei schützen zusätzlich bedeutende antioxidative Mechanismen, die für 5HTP, aber nicht für LT gezeigt wurden. Durch 5HTP können so beispielsweise humane Leberzellen, Fibroblasten und sogar synaptische Membranen dosisabhängig vor Lipidoxidation und Zellerstörung geschützt werden [8,9,106,128]. Dass Serotonin auch neuroprotektiv und neuroregenerativ wirkt, und dies auch im Alter, ist schon länger aus der Peripherie und dem ZNS bekannt [12,13,149].

Tonisierungen: Serotonin wirkt gefäß- und bronchienverengend („tonisierend“), was zu seiner Namensgebung beigetragen hat. Es hat damit auch Einfluss auf den Blutdruck in der Peripherie und in der Lunge, auf den Tonus der Bronchien und teilweise auch auf eine Migräne; ferner tonisiert es direkt die Kardiomyozyten und steuert damit die Herzfunktion inklusive deren Kamertonus [18,34,35,110,111,112]. Durch solche Mechanismen kann ein Serotoninmangel zu erheblichen kardialen Dysfunktionen und pränatal zu kardialen Fehlbildungen und dann erhöhten Abortraten beim Menschen beitragen [15,16]. Auch ein Zuviel von Serotonin ist hierbei ungünstig. So können bei Patienten mit einem Karzinoid oder im Tierexperiment mit extrem hohen Serotoninspiegeln vermehrt Fibrosierungen der Herzklappen und deren Insuffizienz beobachtet werden [60,61]. Auch die Thermoregulation wird durch Serotonin moduliert, offensichtlich über hypothalamische, neuronale Mechanismen. So lassen sich „klimakterische Hitzewallungen“ nicht nur bei Frauen durch die Einnahme von SSRI oder 5HTP bessern, sondern auch bei Männern, die unter hormoneller Suppression wegen eines Prostatakarzinoms stehen [40,87,88].

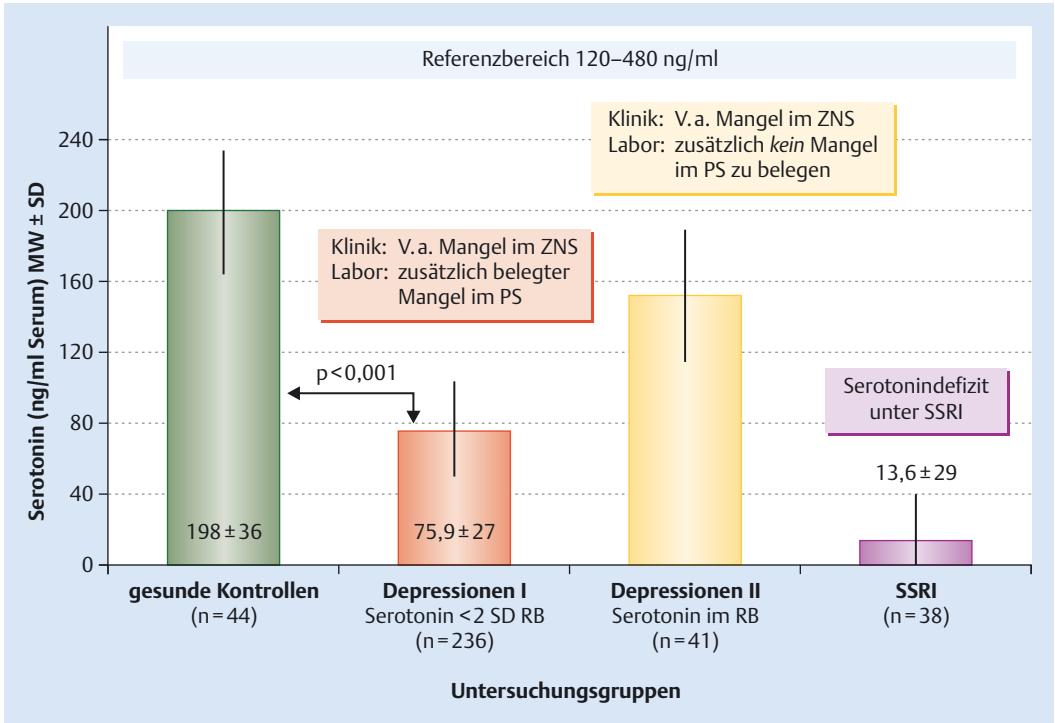


Abb. 10.3 Blutspiegel von Serotonin in verschiedenen Personengruppen: gesunde Erwachsene (Säule 1), Patienten mit Depressionen und gleichzeitig niedrigen (Säule 2) oder normalen (Säule 3) Serotoninspiegeln, Patienten unter SSRI-Antidepressiva (Säule 4). MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, PS = „peripheres“ System, RB = Referenzbereich, SSRI = selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren, V.a. = Verdacht auf, ZNS = zentrales Nervensystem (modifiziert nach [132]).

Reizdarm, Knochen: Die lokale Serotoninbindung im gastrointestinalen Bereich begründet dessen Einfluss auf Darmfunktionen wie Motilität und Drüsensekretion sowie auf klinische Störungen wie Obstipation, Diarrhö oder das Reizdarmsyndrom, oft im Zusammenspiel mit intestinalem Melatonin [39, 151]. Ebenso soll durch enterales Serotonin die Knochenmasse reguliert werden, wobei die Serotoninrezeptoren im Knochen intakt sein müssen [21, 54]. Passend dazu zeigte kürzlich eine Metaanalyse, dass unter SSRI-Einnahme, die bekanntlich zu sehr niedrigen peripheren Serotoninspiegeln führt, erhöhte Frakturraten auftreten [163].

Melatoninsekretion: Auch die Melatoninproduktion im Darm sowie in der Zirbeldrüse inklusive deren diurnale Sekretion stehen unter sero-

tonerger Einfluss [23, 25, 29, 70, 78, 109, 127, 170]. Bei Serotoninmangel bzw. bei Patienten mit Depression kann es zu einer Phasenverschiebung des nächtlichen Anstiegs von Melatonin um mehrere Stunden kommen („Delayed Melatonin Syndrome“) [36], was mit Schlafstörungen assoziiert und wiederum durch 5HTP-Gabe zumindest partiell reparabel ist [eigene Daten].

Immunsystem: Serotonin und Melatonin aus dem Darm werden auch in humane Lymphozyten aufgenommen und teilweise dort synthetisiert, sie üben intra- und parakrine Wirkungen auf das Immunsystem aus [3, 27, 28, 82].

Pränatale Fehlbildungen: Serotoninspiegel beeinflussen nicht nur im ZNS neuronale Strukturen und kognitive Prozesse, sondern auch zahlreiche periphere Organentwicklungen, und dies bereits

in der pränatalen Phase [33, 114]. Tryptophanentzug in der Embryonalzeit sowie bei der Aufzucht führt im Tierversuch bei beiden Geschlechtern zu körperlicher Unterentwicklung bei der Geburt, zu Zwergwuchs während der Aufzucht und dann zu hypotropher Sexualreifeung [71]. Auch unter der Einnahme mancher SSRI-Antidepressiva sind Nachteile für die fetale Entwicklung zu erwarten, da hierdurch sehr niedrige Serotoninspiegel im Blut resultieren (Abb. 10.3). So wurden bei Frauen, die im 1. Trimester einer Schwangerschaft ein SSRI einnahmen, dosisabhängig 2–3-fach höhere fetale Fehlbildungsraten größerer Organe angetroffen. Auch traten vermehrt kardiale Missbildungen sowie höhere Abortraten auf [15, 16, 115].

Gemischte Symptomatik: Einige klinische Symptome, zu denen Migräne und Kopfschmerzen, Alkoholismus und Aspekte der Nahrungskontrolle gehören sollen, können auch durch kombinierte zentrale und periphere Serotonineffekte beeinflusst werden [18, 155].

10.3.4 Zusammenfassung: klinische Diagnostik

Die **Verdachtsdiagnose** eines „Serotonin-Defizit-Syndroms“ lässt sich in der Arztpraxis durch typische Symptome rasch stellen, wenn daran gedacht wird (Tab. 10.2 und 10.3).

Das kann durch eine kurze Stichwortliste erleichtert werden, die Hinweise erfasst wie depressive Verstimmungen, Angststörungen, gestörte Essregulation mit Übergewicht und Drang zum Kohlenhydratverzehr, Ein- oder Durchschlafstörungen, seltenes nächtliches Träumen, reduzierte Suchtkontrolle gegenüber Nikotin oder Alkohol, Neigung zu Migräne bzw. Kopfschmerzen, verminderte Merkfähigkeit und mehr. Je mehr serotoninassozierte Symptome bei einem Patienten vorliegen, desto wahrscheinlicher ist die serotonerge Mitbeteiligung an den Beschwerden und Krankheitserscheinungen [131, 132, 133, 135]. Validierte Scores sind fast nur für Partialaspekte eingeführt und erfassen vorwiegend die Depressionsdiagnostik (z.B. Hamilton-Rating-Score, WHO Major Depression Inventory Score, Psychological General Well-

Being Index), was für das hier beschriebene komplexe „Syndrom“ nicht ausreichend ist.

Eine klinische Verdachtsdiagnose sollte dann möglichst durch Befunde objektiviert werden, wozu auch die Laborkontrolle (Blutspiegel von Serotonin und Melatonin) einen wichtigen Beitrag leistet, wie nachfolgend dargelegt wird.

In der ärztlichen Sprechstunde weisen typische Symptome auf einen Serotoninmangel hin:

Depressivität und Angststörungen,
Schlafprobleme und seltenes nächtliches Träumen,
ungenügende Ess-/Appetitkontrolle (Vorliebe für Süßes),
nachlassendes Kurzzeitgedächtnis,
Migräne und Fibromyalgie-ähnliche Schmerzen,
Reizdarm und
Prädiabetes.

10.4 Labordiagnostik

Serotoninspiegel können in verschiedenen Körperflüssigkeiten bestimmt werden, zu denen die Zerebrospinalflüssigkeit, das Blut und der Urin gehören. Alle Möglichkeiten haben Vor- und Nachteile, für die Praxis stehen aber die Praktikabilität und Aussagefähigkeit im Vordergrund. Die Serotoninbestimmung aus dem Blutserum ist einfach und hat sich über viele Jahre in der praktischen Anwendung bewährt [131, 132, 133, 135]. Bei einer üblichen (hormonellen) Blutkontrolle kann somit auch der Serotoninspiegel einfach mitbestimmt werden.

10.4.1 Präanalytik, Analytik, Referenzbereiche

Blutentnahme für Serum: Serotonin kann aus Blutserum mit der HPLC-Methode (HPLC = High Pressure Liquid Chromatography) einfach und verlässlich bestimmt werden. Das Serum wird ca. 30–60 Minuten nach der Blutentnahme und Gerinnung durch Zentrifugieren gewonnen, um das aus den Thrombozyten freigesetzte Serotonin vom Blutkuchen abzutrennen. Dann wird es dekantiert, da das Serotonin nur im freien Serum stabil zu halten ist. Das dekantierte Serum kann ohne Kühlung zum Labor transportiert oder postalisch verschickt werden. Zusätzlich können Tagesspiegel von Melatonin aus diesem Serum analysiert werden.

Referenzbereiche: Für die Fragestellung „Serotonindefizit“, also für niedrige Spiegel, mussten Referenzbereiche im Blutserum für gesunde Probanden (inklusive Jugendliche) erst etabliert werden, da sie für sensible Methoden noch nicht zur Verfügung standen [132, 134]. Als Referenzbereich haben sich bei gesunden Personen Serumspiegel um 200 ng/ml (Bereich 120–480 ng/ml) seit vielen Jahren bewährt, wenn obige Abnahmekriterien beachtet werden (Abb. 10.3) [131, 132, 134, 135]. Die Tagesvariationen sind gering. Werte über 800–1000 ng/ml sind ungewöhnlich selten und dann abklärungsbedürftig.

Karzinoiddiagnostik: Manche Labore führen eine Serotoninbestimmung aus Blutplasma oder Urin durch, die seinerzeit lediglich zur Diagnostik eines seltenen Karzinoids, also eines serotoninproduzierenden Darmtumors, etabliert wurde. Dazu ist der Nachweis sehr hoher Spiegel mit wenig sensitiven Methoden ausreichend. Hierzu reicht auch Blutplasma als Material aus, es werden dann „Normalwerte“ von 50–100 oder 50–200 ng/ml angegeben und darüber liegende Werte als „karzinoidverdächtig“ eingestuft. Manche Labore haben solche Referenzbereiche einfach für die Diagnostik von Serotonindefiziten übernommen, auch wenn sensitivere Serumbestimmungen durchgeführt werden. Andere lehnen die Diagnostik niedriger Serotoninspiegel sogar mit der Begründung ab, „niedrige Serotoninspiegel seien ein Zufallsbefund und hätten keine bio-

logische Bedeutung“. Zur Diagnostik eines Serotonindefizits sind also weder unsensible Methoden geeignet, noch sollten bei heutigen sensiblen Methoden die durch unsensible Verfahren gewonnenen „historischen“ Referenzbereiche kritiklos übernommen werden.

10.4.2 Korrelation zwischen Laborwert und Klinik

Peripheres Defizit: Da Serotonin sowohl in der Peripherie (via TPH1) als auch im Gehirn (via TPH2) unabhängig voneinander gebildet wird [156, 157] und eine Blut-Hirn-Schranke besteht, wird durch die Blutbestimmung nur der periphere Serotoninspiegel erfasst. Damit sind aber wenigstens für periphere Defizite ein objektiver Befund und eine Diagnose zu erhalten, was zu begrüßen ist, zudem liegt ein definierter Ausgangswert zur Therapiekontrolle vor.

Zentrales Defizit: Anders sieht es bei der Abklärung eines zentralen Serotoninmangels aus. Hier wird die Verdachtsdiagnose rein klinisch gestellt, wie es auch in der Psychiatrie und Neurologie meist mit validierten Fragebögen üblich ist [97, 118, 122]. Die Blutdiagnostik gibt dann die Zusatzinformation, ob neben dem vermuteten ZNS-Defizit auch noch ein peripherer Mangel besteht [131, 132, 135]. Das trifft tatsächlich geschätzt in drei Viertel der Fälle zu (Abb. 10.3). Dies ist auch plausibel, da Störungen im TPH1/TPH2-System überwiegend beide Isoformen betreffen [156, 157], was aus Gründen der Genetik, durch Mangel an Präkursoren oder durch metabolische Weichenstellungen wie unter Stresseinfluss bedingt sein kann. Zur Abschätzung des zentralen Gehalts könnten dann, eher theoretisch bzw. aus wissenschaftlichen Gründen, bildgebende funktionelle Verfahren oder die Bestimmung aus der Zerebrospinalflüssigkeit (Liquordiagnostik) herangezogen werden [6, 118].

10.4.3 Laborbeurteilung

Zumindest 3 Konstellationen sind bei der Interpretation der Laborergebnisse besonders zu beachten (Abb. 10.3):

- **Serotonin liegt im Referenzbereich.** Damit ist kein peripherer Mangel zu belegen. Bestehen aber deutliche Symptome eines zentralen Serotonindefizits (Tab. 10.2), ist mit einem isolierten zentralen Defizit zu rechnen, das Folge einer TPH2-Insuffizienz sein kann. Diese Konstellation ist in unseren Kollektiven bei etwa einem Viertel der symptomatischen Patienten anzutreffen [132,135]. Eine Therapie wäre dann nur klinisch zu begründen, wie es in der Psychiatrie/Neurologie üblich ist.
- **Der Serotoninspiegel ist niedrig** (leicht, mäßig, deutlich). Damit ist ein peripherer Serotoninmangel verifiziert, z.B. als Folge einer Insuffizienz von TPH1. Bestehen gleichzeitig Symptome eines zentralen Serotonindefizits, ist zusätzlich auch ein zentraler Mangel anzunehmen. Eine solche Kombination könnte z.B. durch eine TPH1- und TPH2-Insuffizienz, durch Mangel an Präkursoren oder stressbedingte Einflüsse hervorgerufen sein. Eine „gemischte“ Konstellation ist in unseren Kollektiven bei etwa zwei Drittel der depressivsymptomatischen Patienten anzutreffen (Abb. 10.3) [132,135]. Eine Therapie wäre durch die Kombination aus klinischen und laborbezogenen Befunden zu begründen.
- **Der Serotoninspiegel ist extrem niedrig (nicht oder kaum messbar).** Ein Laborfehler sollte ausgeschlossen sein, was bei klinischem Zweifel ggf. durch Wiederholung der Analyse im Labor oder eine erneute Blutprobe geklärt werden kann. Sonst liegt fast stets eine medikamentös bedingte Suppression des Serotonins vor. Viele SSRI-Präparate, aber auch einige Antihypertonika und β -adrenerge Inhibitoren (Betablocker) können zu solchen (potenziell gesundheitlich ungünstigen) Ergebnissen führen. Eine Umstellung der Medikation mit nachfolgender erneuter Blutkontrolle ist hier zu prüfen [131, 132]. Ist auch eine medikamentöse Ursache ausgeschlossen, könnte in solchen seltenen Einzelfällen ein extremer Mangel an

peripherer Serotoninbildung bzw. ein verstärkter peripherer Abbau vorliegen [131, 133, 135]. Wird dann eine Substitution mit dem Präkursor 5HTP versucht, kann es zu einem geringfügigen Anstieg der Blutspiegel kommen, wobei sich aber die serotoninassoziierten zentralen Beschwerden meist deutlicher bessern [eigene Beobachtungen].

10.4.4 Tipps für die Praxis: Labor und Klinik

Niedriger Serotoninspiegel und Klinik: Wird ein niedriger Wert gemessen, ist eine periphere Defizitsituation belegt. Liegen dann zusätzlich zentrale, serotoninassoziierte Symptome vor, zeigt die klinische Erfahrung, dass der Schweregrad dieser zentralen Symptomatik und die Tiefe des Serotoninspiegels gut miteinander korrelieren. Wenn nur grenzwertig niedrige Serotoninspiegel zwischen 110 und 140 ng/ml vorliegen, sind die zentralen Beschwerden meist nur leicht vorhanden oder werden erst „unter Belastungen“ manifest, z.B. unter Stress (Reisevorbereitungen, familiäre bzw. berufliche Spitzenbelastungen) oder bei einem akuten Östrogenabfall (Menstruationsblutung, Klimakterium). Andererseits sind sie besonders stark ausgeprägt, wenn sehr niedrige Blutwerte von 40–80 ng/ml gemessen werden [eigene Beobachtungen]. Die Zusammenhänge korrelieren so gut, dass mit etwas Erfahrung bereits durch das klinische Beschwerdebild vorab die Höhe des Serotoninspiegels bei peripherer Mitbeteiligung prognostiziert werden kann.

Serotoninspiegel im Referenzbereich, Konsequenzen: Bei einem solchen Normalbefund ist kein peripheres Serotonindefizit zu belegen. Dennoch kann bei klinischem Verdacht auf einen zentralen Serotoninmangel substituiert werden. Da sich unter Gabe der Präkursoren LT und 5HTP die Serotoninsynthese in beiden Kompartimenten aktiviert, steigt auch der periphere „Normalwert“ an, was in einem gewissen Umfang unbedenklich erscheint und durch eine Verlaufskontrolle überwacht werden kann.

Verlaufskontrolle, Dosisanpassung: Etwa 4–5 Wochen nach Beginn der oralen Substitution mit LT und/oder 5HTP ist meist die 1. Kontrolle ange-

sagt. Der Serotoninspiegel sollte angestiegen sein, wodurch der Laborwert zusätzlich zur klinischen Symptomatik als Marker für eine passende Dosierung genutzt werden kann. Die Höhe des Anstiegs ist vom Ausgangswert, aber auch von der 5HTP-Dosis und der individuellen Metabolisierung abhängig. Liegen bei einem peripheren Mangel anfangs niedrige Serotoninspiegel vor, ist unter Substitution ein Anstieg in den Referenzbereich hinein zu erwarten. Bei einem nur zentralen Mangel mit normalen peripheren Spiegeln steigen diese unter 5HTP auf höhere Werte an, wobei obere Referenzbereiche durchaus überschritten werden können, was bei klinischen Nutzeffekten tolerabel ist. Wenn hierbei die Serotoninspiegel über 800 ng/ml ansteigen, was bei den üblichen Dosierungen kaum zu erwarten ist, sollte eine Dosisreduktion erfolgen. Auf die zusätzliche Blutbestimmung von Melatonin und deren Interpretation wird im Kapitel 11 näher eingegangen.

Praktische Labordiagnostik bei vermutlichem Serotoninmangel

Blut nach der Entnahme gerinnen lassen, 30–60 Minuten später zentrifugieren und das Serum dekantieren. Das Serum wird ungekühlt zum Labor transportiert oder verschickt.

Referenzwerte von Serotonin liegen bei 200 ng/ml (Bereich 120–480 ng/ml) und sind wenig abhängig von Tagesvariation, Geschlecht oder Alter.

Ein Serotoninmangel liegt meist kombiniert vor, d. h. zentrale Mangelsymptome sind mit peripher niedrigen Blutspiegeln assoziiert. Bei einigen Subpopulationen liegt nur eine zentrale Symptomatik oder nur ein peripher niedriger Serotoninspiegel vor.

Die prätherapeutischen Serotoninspiegel im Blut eignen sich in allen Subpopulationen gut für eine laborbezogene Verlaufskontrolle.

10.5 Therapie beim Serotonin-Defizit-Syndrom

Die therapeutischen Optionen richten sich an dem klinischen Bild, den möglichen Störungsursachen und der Labordiagnostik aus.

10.5.1 Begleitende Maßnahmen

Lebensstil: Leichte Formen zentraler Dysfunktionen lassen sich etwas bessern, wenn Kofaktoren der Serotoninsynthese wie Vitamin B₆ und tryptophanhaltige Kost optimiert werden [98,99,124,147,165]. Hierdurch ist aber in Erkrankungsfällen kaum Wesentliches zu erwarten, da nicht Ernährungsstörungen, sondern meist biochemische Funktionsstörungen zugrunde liegen, die das TPH-System, Rezeptoren und die Transportersysteme betreffen. Diese Systeme können nicht nur anlagebedingt (Genetik), sondern auch durch Akutereignisse (Stressbelastungen, Schicksalsschläge), die den weiteren Metabolismus von Tryptophan beeinträchtigen, gestört werden [90], was dann psychologisch und psychotherapeutisch durchaus erfolgreich angegangen werden kann [123].

Hormone: Östrogene modulieren an mehreren Stellen den Metabolismus von LT/5HTP und Serotonin (z. B. via Decarboxylase, MAO, Katecholaminstoffwechsel), sie können zudem die Aktivität serotoninregulierender Gene direkt stimulieren [17]. Östrogenmangel kann somit auch die Anzahl serotonerger Neurone vermindern, was mit Funktions- und Entwicklungsstörungen assoziiert ist. Bei Östrogenmangel ist daher eine entsprechende Substitution indiziert, besonders bei Frauen mit perimenstruell oder perimenopausal auftretender Symptomatik [135].

Bei niedrigen Spiegeln hat sich auch eine Substitution von DHEA und Progesteron in kontrollierten Studien als signifikant hilfreich erwiesen, sowohl bei emotionalen und affektiven Beschwerden als auch im Alter bei Patienten mit Depressionen und beeinträchtigter Kognition [56,57,130,144]. Beide Hormone wirken hier über verschiedene Mechanismen, zu denen ei-

genständige Effekte auf diese Symptomatik und günstige Wirkungen auf andere endogene Hormone, Peptide und Botenstoffe (inklusive β -Endorphin) gehören, ebenso wird dadurch die Aktivität serotonerger Neurone gesteigert.

10.5.2 Präkursoren LT/5HTP zur Substitution von Serotonin

Serotonin: Die Behebung eines Serotoninmangels durch Zufuhr von Serotonin selbst ist nicht möglich, da es bei oraler Zufuhr kaum resorbiert wird und auch die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden kann. Zudem würde es im Blut zu rasch abgebaut werden. Daher greift man auf die Vorstufen LT und 5HTP zurück (Abb. 10.1), die beide in der Lage sind, nicht nur in der Peripherie, sondern auch im Gehirn zu Serotonin umgesetzt zu werden.

L-Tryptophan: Es ist nicht einfach, eine geeignete LT-Dosis festzulegen, da Resorption und Metabolismus durch andere Aminosäuren, den transmembranen Carrier sowie die Weichenstellung zum Kynureninweg beeinflusst werden (Abb. 10.2). Darüber hinaus lässt sich eine LT-Dosis nicht beliebig steigern, da die Tryptophan-Hydroxylase (TPH1/2) nur „begrenzt“ vorhanden und schnell gesättigt ist, wodurch dann LT in andere Stoffwechselbahnen umgelenkt wird. So soll sich unter 3 g LT die zentrale Serotoninsynthese etwa verdoppeln können und damit vermutlich das Maximum erreicht haben [167]. Auch haben sich höhere Dosierungen in diversen humanen Studiendesigns oft als ineffektiv bzw. sogar kontraproduktiv erwiesen [147]. Ferner muss bedacht werden, dass bei einer Insuffizienz des TPH-Systems die Umwandlung von LT zu 5HTP vermindert sein wird, was den möglichen Erfolg einer LT-Anwendung zusätzlich begrenzt.

5-Hydroxy-Tryptophan: Die Substitution mit 5HTP umgeht solche metabolischen Engpässe des LT. Es benötigt keinen Carrier, umgeht den funktionellen Engpass TPH und hat zusätzlich noch eigene, spezielle Eigenschaften. Beispielsweise wirkt es auf viele andere Hormon- und Peptidsysteme ein und entwickelt einen oxidativen Schutz an Zellmembranen [31, 43, 46, 74, 128,

146]. Aus vielen solchen Gründen ist 5HTP die erste Wahl unter den substitutiven Präkursoren.

Studienlage zum LT/5HTP

Zahlreiche **experimentelle Tierstudien** mit LT/5HTP zum Ausgleich eines natürlichen oder artifiziellen Serotonindefizits haben dessen Effektivität und Wirkmechanismen zur Beseitigung oder Vermeidung von Folgen eines Serotoninmangels im ZNS oder in der Peripherie eindrucksvoll belegt [50, 62, 83, 120]. Auch liegen humane **Daten zur Pharmakokinetik** von 5HTP und dessen Wirkungen auf andere endokrine Achsen in begrenztem Umfang vor [31, 43, 59, 74, 146].

Humanuntersuchungen zum therapeutischen (substitutiven) Einsatz von LT und 5HTP sind sehr zahlreich über Jahrzehnte vorhanden, wenn auch Designs unter evidenzbasierten Kriterien und größeren Probandenzahlen noch spärlich sind. In einem älteren Review über 5HTP bei Patienten mit Depressionen wurden bei 15 Studien, von denen 9 verblindet oder placebokontrolliert waren, an meist kleineren Patientenzahlen überwiegend positive Ergebnisse festgestellt, was andere bestätigten [19, 105]. Einer der seinerzeit renommiertesten universitären Psychiater im deutschsprachigen Raum hat unter 5HTP im Vergleich zu einem gängigen SSRI bei diversen serotoninassoziierten Beschwerden wie Depressionen, Angststörungen, Insomnie und Somatik signifikante Verbesserungen bei reduzierter Rate von Nebenwirkungen belegen können [122]. Ähnliche Verbesserungen wurden auch von anderen beschrieben und sind auch bei Kindern zu erzielen [4, 24, 65, 100, 113, 145]. Gerade bei Kindern mit Defiziten im dopaminergen und serotonergen System werden neuerdings Gaben von L-Dopa bzw. 5HTP nahegelegt, um die Gehirnausreifung und dadurch den neurologischen Endstatus zu verbessern [80]. In neueren Arbeiten und Reviews wurde betont, dass v. a. dann günstige Wirkungen von LT/5HTP auf Schlaf, Stimmung und Kognition (v. a. Gedächtnis) zu belegen sind, wenn vorab auch Minderungen zu konstatieren sind [22, 104, 147]. Auch günstige Einflüsse auf Essregulation und Sättigungsgefühl inklusive Kalorien-

zufuhr und Gewichtsveränderungen sind durch kontrollierte Studien belegt [26,63,136], was nicht überrascht, da auch bestimmte SSRI-Präparate (z.B. Sibutramin) schon lange zur Gewichtsabnahme als Medikament zugelassen sind und eingesetzt werden [152].

In einer neuen randomisierten Doppelblindstudie aus der Psychiatrie wurde bei 70 Patienten mit Depression die Wirkung von 5HTP in ansteigenden Dosierungen über 8 Wochen (Tagesdosis 150 mg, 300 mg, 400 mg) gegenüber dem SSRI Fluoxetin (Tagesdosis 20 mg, 30 mg, 40 mg) und Placebo getestet [72]. Ab der 2. und kontinuierlich bis zur 8. Woche verbesserten sich signifikant die verwendeten Scores. Hierbei waren Effektivität und Toleranz in beiden Wirkstoffgruppen sowie bei unterschiedlichen Schweregraden der Erkrankung und ohne nennenswerte Nebenwirkungen gleichermaßen gegeben. Damit sind die wegweisenden Untersuchungsergebnisse zum 5HTP von Pödlinger aus früheren Jahren [122] durch ein ähnliches Studiendesign unter evidenzbasierten Kriterien bestätigt worden.

Schließlich können **Expertenerfahrungen** zum klinischen Einsatz von 5HTP herangezogen werden: In mehreren Hundert klinisch und labormäßig dokumentierten Behandlungsfällen wurden in der hier dargestellten Vorgehensweise sehr zufriedenstellende Verbesserungen bei serotoninasoziierten Beschwerden verifiziert, sowohl nach kurzzeitiger als auch längerfristiger Substitution über viele Jahre [131,132,135]. Im Rahmen einer Praxisklinik sind aber randomisierte und placebo-kontrollierte Studien kaum möglich. Hier stand auch nicht die Therapie von Depressionen im Vordergrund, die von psychiatrisch tätigen Kollegen übernommen wurde, sondern die Substitution hormoneller Serotonindefizienzen, die sich klinisch vielfältig auswirkten. Hierbei waren natürlich auch Depressivitäten als Nebenbefund mit eingeschlossen.

Im Laufe der Jahre sind keine Gewöhnungseffekte oder Entzugssymptome beim 5HTP aufgefallen, sie werden auch andernorts nicht berichtet und sind bei der physiologischen Substanz auch nicht zu erwarten.

Dosierungen von LT/5HTP

Tagesverteilung: Üblicherweise sind die oralen Dosierungen von LT etwa 10-fach höher als die von 5HTP (z.B. 1000 mg versus 100 mg), was durch Unterschiede bei Resorption und Metabolismus bedingt ist. Die Verteilung der Dosis auf morgens und abends hat sich langjährig bewährt [131,135], auch bezüglich der Nebenwirkungsarmut und Compliance. Dagegen wird bei 3-mal täglicher Anwendung öfters als bei uns beobachtet über Nebenwirkungen berichtet [51,122,132,135], die v.a. Kopfschmerzen, Müdigkeit und Darmprobleme betreffen.

Dosis: Je nach Serotoninspiegel im Blutserum und Ausmaß des klinischen Beschwerdebilds kann in leichten Fällen mit einer Tagesdosis von 50–100 mg 5HTP abends, in stärker ausgeprägten Fällen mit 2×100 bis 2×200 mg begonnen bzw. auf diese Dosis gesteigert werden. Eine Adjustierung erfolgt nach etwa 4–6 Wochen, objektiviert durch Klinik und Labor.

Bei Kindern und Jugendlichen reichen oft Dosierungen von 25 mg 1–2-mal täglich aus, wobei die Einnahme vorzugsweise abends begonnen wird und auch „kurmäßig“, d.h. zunächst nur für einige Wochen, angesetzt werden kann.

Bei der Anwendung von 5HTP ist gegenüber LT eine wesentlich niedrigere Belastung mit Aminosäuren verbunden, auch wird eine mögliche kompetitive Störung bei der Resorption oder im TPH1/TPH2-System gezielt umgangen, weshalb sie gegenüber einer LT-Gabe zu bevorzugen ist. Eine gewisse Alternative wäre die fixe Kombination von 5HTP mit LT (z.B. Tryptochron®). Soll mit LT allein behandelt werden, sind Tagesdosen von 2×1000 bis 2×3000 mg üblich.

Paradoxe Effekt: Höhere Tagesdosen als 600 mg 5HTP, die in schweren Fällen mit zentraler Symptomatik angewendet wurden, haben sich kaum als effektiv erwiesen. Möglicherweise liegt das daran, dass noch andere Störungsursachen wie insuffiziente Rezeptoren im Serotoninsystem oder Dysfunktionen anderer Neurotransmitter mitbeteiligt sind, die nicht allein durch LT/5HTP zu beseitigen sind [135]. Auch können sehr hohe Dosierungen zu einem „paradoxen“ Effekt führen, indem die angestiegenen Serotoninspie-

gel trotz weiterer Dosissteigerung wieder abfallen, was dann mit nachlassender klinischer Effektivität verbunden ist [131, 135].

Wirkungseintritt: Bei der zentralen Symptomatik (v.a. Depressivität, Insomnie, gestörte Essregulation) sind die ersten klinischen Verbesserungen nach 14–20 Tagen zu registrieren [132, 135]. Sie betreffen v.a. Stimmungsverbesserungen, nachlassende Kopfschmerzen und Migräne, eine bessere Kontrolle bei ungezügelten Essbedürfnissen sowie einen wieder besseren Schlaf. Eine Objektivierung der beabsichtigten Serotoninanhebung sollte nach 4–6 Wochen durch eine Serotoninbestimmung (und ggf. Melatoninbestimmung) mit Abgleich des Anstiegs zum Ausgangswert erfolgen. So können Klinik und Labor gleichermaßen als Entscheidungshilfe zur Dosisanpassung herangezogen werden.

Je jünger die Patienten sind, desto rascher und deutlicher verbessern sich Klinik und Serotoninspiegel, und das oft schon bei niedriger Dosis.

Partielle versus volle Erfolge: Wegen der Komplexität möglicher Störungsursachen beim Serotonin-Defizit-Syndrom ist mit der alleinigen Substitution von 5HTP nicht in allen Fällen mit einer wesentlichen klinischen Besserung zu rechnen. Es ist einen Versuch wert, der auch neugierig machen soll, was sich von den Funktionsstörungen unter der 5HTP-Substitution alles bessert und wie weit. Restbeschwerden müssen dann anderweitig angegangen werden.

Dosierungen von 5-Hydroxy-Tryptophan (5HTP)

Je nach der Schwere der Symptome, dem Blutspiegel von Serotonin sowie persönlichen Gegebenheiten werden meist

- bei Erwachsenen 100–200 mg 5HTP
- bei Jugendlichen 25–50 mg 5HTP

sowohl morgens als auch abends geeignete Dosierungen sein, am besten einschleichen mit abendlicher Dosis.

Verlaufskontrollen durch Klinik und Blutlabor, anfangs nach 4–6 Wochen, erleichtern eine individuelle Adjustierung.

Nebenwirkungen und Abhilfen

Anwendungsbeding: Die Präkursoren LT und 5HTP sind körpereigene Substanzen und daher innerhalb physiologischer Konzentrationen praktisch ohne Nebenwirkungen bzw. ohne Auffälligkeiten, die höher als unter Placebo zu beobachten sind (Tab. 10.4). Treten dennoch welche auf, sind diese in Einzelfällen durch biochemische Besonderheiten des Individuums oder durch eine suboptimale Art der Anwendung bedingt und entsprechend zu beeinflussen [132, 135]. Dazu kann v.a. auf eine nicht zu hohe Startdosis, eine einschleichende Dosierung sowie auf störende Begleitmedikamente geachtet werden.

Serotoninsyndrom: Gelegentlich werden Sorgen geäußert, durch LT oder 5HTP sehr hohe Serotoninspiegel zu erreichen, sodass ein „Serotoninsyndrom“ auftreten könnte. Hierunter versteht man starke serotonerge Wirkungen im Gehirn und in der Peripherie, die sich durch Durchfall, Zittern, Tachykardie und Verwirrtheit äußern können und manchmal auch lebensbedrohliche Formen annehmen können. Es ist ein seltenes Syndrom, das speziell bei kombinierter Anwendung diverser Antidepressiva, wie eines SSRI und eines MAO-Hemmers, beobachtet wurde.

Das sind unberechtigte Sorgen bei Anwendung der Präkursoren. In unserer Arbeitsgruppe wurde in den vielen Jahren unter Anwendung von LT/5HTP kein einziger solcher Fall bemerkt, auch im Schrifttum ist diesbezüglich nichts berichtet worden. Hinzu kommt, dass eine solche Möglichkeit unter LT/5HTP auch aus biochemischer Sicht kaum abzuleiten ist. Denn ein hohes Anfluten

Tabelle 10.4 Nebenwirkungen unter Tryptophan bzw. 5-Hydroxy-Tryptophan (Auswahl).

Häufigkeit < 10%

- Blähungen
- Müdigkeit

Häufigkeit < 5%

- Übelkeit
- Diarrhöen
- Kopfschmerzen
- Schwindel
- Mundtrockenheit
- Magenkrämpfe

von LT bremst die Hydroxylierung zu 5HTP und Serotonin, dazu leitet es seine Metabolisierung vermehrt in den Kynureninweg um (Abb. 10.2). Ferner beobachten wir regelmäßig, dass unter hohen 5HTP-Dosierungen und dadurch bedingten Anstiegen von Serotonin diese Blutspiegel dann „paradoxe“ wieder abfallen, passend zu einer sich verschlechternden klinischen Symptomatik (siehe oben). 5HTP in hoher Dosierung scheint somit als physiologische Substanz seine weitere Metabolisierung zu Serotonin selbstregulatorisch zu bremsen, was von antidepressiven Pharmaka nicht gleichermaßen gesagt werden kann.

Gastrointestinal: Es können lokal gastrointestinale Beschwerden auftreten, zu denen Obstipation, Diarrhö und Blähbauch, aber auch übergeordnet Übelkeit, Mundtrockenheit und Kopfschmerzen gehören. Möglicherweise wird dies durch das konzentrierte Anfluten bei oraler Gabe und einer dann raschen Umsetzung zu Serotonin bereits im Darm bewirkt. Bei wenig erfahrenen Anwendern kann das in bis zu 10% der Fälle registriert werden, mehr unter LT als bei 5HTP. Durch eine kurzfristige Unterbrechung und/oder zeitweilige Dosisreduktion lassen sich solche Symptome rasch beseitigen, erfahrene Anwender können sie durch eine einschleichende Dosierung fast stets vermeiden.

Wachheit – Müdigkeit: Einige wenige Patienten äußern bei abendlicher Einnahme ein nächtliches Wachheitsgefühl. Diese sollten die abendliche Dosis reduzieren bzw. vorwiegend morgens substituieren. Andere klagen nach morgendlicher Einnahme über Müdigkeit und Dösigkeit am Tag. Solche Patienten sollten die morgendliche Dosis reduzieren bzw. auf eine vorwiegend abendliche Einnahme wechseln.

10.5.3 Spezielle Risikoaspekte

Eosinophilie-Myalgie-Syndrom

Die Gabe von LT wurde 1989 mit einem Eosinophilie-Myalgie-Syndrom (EMS) in Zusammenhang gebracht. Dieses Syndrom war mit einer Erhöhung der Eosinophilen im Blut und Muskelschmerzen sowie einigen Todesfällen verbunden. Hierbei handelte es sich jedoch nicht um Nebenwirkungen von LT, sondern um Folgen einer Verunreinigung bestimmter Chargen von LT eines ausländischen Herstellers mit einem Tryptophan-Dimer [19,42,79]. Nach Änderungen beim Herstellungsverfahren sei kein LT-bezogenes EMS mehr aufgetreten. Bis zur Klärung dieses Sachverhalts war der Verkauf von Tryptophan in verschiedenen Ländern für einige Jahre verboten worden, heute sind die Präparate wieder verfügbar. Durch 5HTP kann das EMS kaum auftreten, wenn die Substanz, wie heute kommerziell üblich, durch Extraktion aus den Samen der afrikanischen Pflanze *Griffonia simplicifolia* gewonnen wird. Manche Hersteller beschriften daher ihre Produkte „werbewirksam“ als „Griffonia 5HTP“.

Kombination mit SSRI und anderen Antidepressiva

Mangels ausreichender Erfahrung und der theoretischen Möglichkeit zu hoher Serotoninspiegel im synaptischen Spalt oder in der Peripherie („Serotoninsyndrom“, siehe oben) sind routinemäßig keine Kombinationen aus SSRI und LT/5HTP zu empfehlen. Positive Berichte zur Addition von 200 mg 5HTP und 20 mg Citalopram (SSRI) liegen aber vor [89]. Bei einem Wechsel von einem SSRI auf LT/5HTP kann über 2–3 Wochen kombiniert aus- bzw. eingeschlichen werden, ohne dass bisher nachteilige Effekte zu beobachten waren [eigene Daten]. Ähnliche Vorbehalte sind auch gegenüber anderen Antidepressiva inklusive MAO-Inhibitoren angezeigt, nicht jedoch bei physiologischen Substanzen, wie beispielsweise Melatonin, Progesteron, Pregnenolon und DHEA.

Kombination mit Carbidopa

In speziellen Situationen kann eine Kombination von LT/5HTP mit einem peripheren Decarboxylasehemmer wie Carbidopa indiziert sein [59,96,148], wobei jedoch wegen möglicher Nebenwirkungen nur eine enge therapeutische Breite vorliegt. Bestehen beispielsweise unauffällige Serotoninspiegel in der Peripherie und werden gleichzeitig stärkere zentrale Serotonindefizite klinisch vermutet, kann durch eine solche Kombination mehr von der Aminosäure 5HTP intakt ins Gehirn gelangen, ohne peripher in Serotonin umgewandelt bzw. dekarboxyliert zu werden. Damit ließen sich ggf. serotonerge Nebenwirkungen durch zu stark ansteigende periphere Serotoninspiegel vermeiden. Eine ähnliche Vorgehensweise hat sich bei Parkinsonpatienten unter L-Dopa bewährt.

10.5.4 Nachteile einer SSRI-Therapie

Effektivität von SSRI/SNRI: Heutige Antidepressiva wie SSRI oder SNRI (Serotonin/Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer) haben sich in großen Metaanalysen bei leichter oder mäßiggradiger Depression als klinisch wirksam, aber als kaum besser im Vergleich mit Placebo erwiesen [76,77,108]. In klinisch schweren Fällen ließ die Placebowirkung nach, sodass sich die Pharmakotherapie vergleichsweise überlegen zeigte. Auch bei Angst- und Zwangsstörungen bewirken SSRI eine gewisse Besserung. Bei schwer leidenden Patienten (zentrale serotonerge Dysfunktionen) sind diese Medikamente also einen Versuch wert, auch wenn Nebenwirkungen und gesundheitliche Nachteile in Kauf zu nehmen sind. Hinzu kommt, dass ein peripheres Serotonindefizit durch solche Pharmaka nicht beseitigt werden kann. Das wissenschaftliche Schrifttum lässt erkennen, dass intensiv an besseren pharmakologischen Therapiestrategien gearbeitet wird.

Wirkmechanismen und nachteilige Folgen: Durch SSRI-Präparate werden im Gegensatz zu älteren Antidepressiva (Trizyklika, MAO-Inhibitoren) vorzugsweise die spezifischen Transportsysteme zur Rückresorption des Serotonins

inhibiert, sei es neuronal am präsynaptischen Spalt oder analog peripher bei der Aufnahme in Thrombozyten [20,139]. Dieser Mechanismus hat erhebliche, meist nachteilige Konsequenzen.

Vorteil: Anreicherung von Serotonin im synaptischen Spalt. Hier könnte sich Serotonin unter SSRI-Anwendung anreichern, was die neuronale Transmission fördert und klinische Besserungen bringen kann [139]. Gleichzeitig wird aber die rückkoppelnde Autoregulation aktiviert, was zur Absenkung der neuronalen Serotoninsynthese führt und vermutlich auch zu dessen belegter Reduktion in nicht neuronalen Geweben beiträgt. Ein gewisser Ausgleich könnte durch Anpassung der Rezeptorsensibilität gegenüber Serotonin erfolgen, was einige Zeit benötigt und die klinisch bekannte Latenzzeit bis zum Wirkungseintritt erklären würde.

Nachteil: Reduktion von Serotonin im Blut und Gewebe. Neben der Rückresorption aus dem synaptischen Spalt in die Neurone wird aber auch die transportervermittelte Aufnahme in nicht neuronale Zellen und Gewebe durch SSRIs inhibiert. Das führt schon in kurzer Zeit zu einer entsprechenden Verarmung an Serotonin, das in vielen Arealen des ZNS innerhalb von 14 Tagen um 39–69% abgenommen hat [69,164]. Auch in der Peripherie lässt sich ein solcher Serotoninabfall einfach durch eine Blutbestimmung bestätigen, wie lange schon bekannt ist (Abb. 10.3; [132,134,135]) und jeder Arzt bei seinen Patienten leicht überprüfen kann. Auch experimentell wurde bei Patienten unter einem SSRI ein um 66% niedrigerer Serotoningehalt in Thrombozyten verifiziert, verbunden mit einer verminderten Aggregationsfähigkeit der Blutplättchen [20,138]. Dieser SSRI-Effekt kann klinisch sowohl Risiko als auch Nutzen bedeuten, indem er einerseits zu erhöhten Blutungsraten beiträgt und andererseits zur Prävention von Herzinfarkten genutzt werden könnte. Eine Serotoninverarmung in vielen zentralen und peripheren Geweben unter SSRI und ähnlichen Medikamenten ist insgesamt gesehen ein bedenklicher Aspekt, wenn an die vielen gesundheitlich relevanten Serotoninwirkungen gedacht wird.

Bedenkliche Nebenwirkungen: Durch einen SSRI-bedingten Serotoninmangel in vielen Gewe-

ben lassen sich zahlreiche Nebenwirkungen ver- stehen, die auch in den Beipackzetteln solcher Präparate oder in Reviews aufgelistet sind. Dort werden Inzidenzen von 10–20% für Beschwerden wie Übelkeit, Kopfschmerzen, Mundtrockenheit, Verstopfung und Schlaflosigkeit berichtet und von weniger als 10% für Schwindel, Müdigkeit, Leberstörungen, Libidoverlust und Gewichtszunahme [5]. Dazu sind 3-fach erhöhte Raten gastrointestinaler Blutungen bedenklich [41,44], die sich unter kombinierter Anwendung mit nichtsteroidalen Antirheumatika sogar auf das 9-Fache erhöhen. Ferner wird über erhöhte osteoporotische Frakturraten besonders bei älteren Männern und Frauen [47,64,129,163], hepatische und diabetogene Belastungen und vermehrt Suizide aller Altersgruppen berichtet [52].

Resümee: Antidepressiva wie SSRI/SNRI werden vorwiegend zur Therapie von „affektiven Störungen“ bzw. „Depressionen“ eingesetzt. Sie fördern zu diesem Zweck die neuronale, serotonerge Transmission, was zu klinischen Besserungen führen kann. Andererseits bewirken sie eine Serotoninverarmung im ZNS und in vielen Geweben der Peripherie, was mit zahlreichen Nebenwirkungen und nachteiligen gesundheitlichen Aspekten verbunden ist. Eine Substitution mit 5HTP als physiologischem Präkursor des Serotonins kann dagegen zentrale und periphere Serotonindefizite ohne solche Nachteile ausgleichen.

10.5.5 Partielle Serotoninagonisten

Wirkmechanismen: Neuere Serotoninagonisten, zu denen Ergotaminderivate, Triptane und Buspiron gehören, stimulieren aktiv bzw. selektiv unterschiedliche Subtypen der Serotoninrezeptoren, z. B. am prä- oder postsynaptischen Spalt. Dies ist ein vielversprechender Ansatz bei serotonerger Insuffizienz, sofern diese Rezeptoren nicht selbst funktionell gestört sind. Solche Substanzen lassen eine hohe Selektivität und einen schnellen Wirkeintritt erwarten, allerdings auch ein gewisses Suchtpotenzial. Zu Nebenwirkungen liegen noch kaum längerfristige Studien vor.

Partialeffekte: Wegen ihrer Selektivität beeinflussen diese Präparate nur partielle Effekte des Serotonins und seiner Dysfunktionen und beseitigen somit auch nicht alle systemischen Serotonindefizite. Damit sind sie im Wirkprofil nicht mit einer Substitution von Präkursoren des Serotonins wie 5HTP zu vergleichen, die ubiquitär wirken.

10.5.6 Bewertung der Entität „Serotonin-Defizit-Syndrom“

Mit dem „Serotonin-Defizit-Syndrom“ ist eine neue **klinische Entität** beschrieben, die angesichts der vielfältigen Symptomatik und des häufigen Vorkommens von hoher praktischer Relevanz für die ärztliche Sprechstunde ist. Die Diagnose ist durch typische Klinik und eine Serotoninbestimmung aus dem Blut einfach zu stellen, beide Parameter dienen auch der Verlaufskontrolle.

Therapieoptionen sind noch relativ spärlich. Pharmaka wie Antidepressiva vom SSRI/SNRI-Typ sind ungeeignet zur Behebung des systemischen Serotonindefizits, ferner sind sie nebenwirkungsreich und gesundheitlich riskant. Neuere Pharmaka, die selektiv spezielle Serotoninrezeptoren aktivieren können, lösen nur Teilprobleme, wobei die Studienlage noch unbefriedigend ist. Eine logische Alternative zur Behebung von Serotonindefizienzen ist die Substitution mit den Präkursoren Tryptophan und v.a. 5HTP. Obwohl diese Möglichkeiten schon lange bekannt sind und auch unkontrolliert als sogenannte Nahrungsergänzungsmittel umfangreich eingesetzt werden, sind größere kontrollierte Studien zur Anwendung beim Menschen noch spärlich. Dies sollte rasch verbessert werden, was lohnend erscheint.

Serotonin ist nicht nur systemisch weit verbreitet und an einer Fülle von physiologischen Prozessen beteiligt, es ist auch noch der **Präkursor von Melatonin**. Hieraus ergeben sich wichtige Interaktionen, die bei Dysfunktionen im Serotoninsystem auch auf das Melatoninsystem einwirken (siehe Kapitel 11), was allgemein noch wenig beachtet wird.

10.6 Zusammenfassung

Synopsis zum Serotonin-Defizit-Syndrom

Serotonin ist ein Neurotransmitter und Gewebshormon in der Peripherie und im Gehirn. Wegen der Blut-Hirn-Schranke wird seine Synthese in beiden Bereichen getrennt geregelt, viele Möglichkeiten aus Genetik und Lebensführung tragen zu einem Defizit bei.

Häufige zentrale Mangelsymptome sind Depressionen, Angststörungen, Insomnie und eine gestörte Ess-/Suchtkontrolle. Periphere Mangelsymptome können sich als Reizdarm, durch gestörte Leber- und Pankreassekretion, Migräne und Fibromyalgie-ähnliche Schmerzen, Herzinsuffizienz und osteoporotische Frakturen äußern. Wegen seiner Vielschichtigkeit und seines häufigen Vorkommens hat das Serotonin-Defizit-Syndrom eine hohe praktische Relevanz.

Die Diagnostik erfolgt durch typische Klinik und Laboranalyse. Die Serotoninspiegel im dekantierten Blutserum betragen bei Gesunden etwa 200 ng/ml (Bereich 120–480 ng/ml), bei peripherer Mitbeteiligung eines Mangels liegen sie meist zwischen 40 und 100 ng/ml. Bei einigen Patienten, die möglicherweise nur einen isolierten zentralen Serotoninmangel aufweisen, können die Blutwerte im unteren Normalbereich liegen. Sie bieten jeweils die Ausgangsbasis für anschließende Verlaufskontrollen.

Zum Ausgleich eines Serotonindefizits ist die orale Gabe des physiologischen Präkursors 5HTP optimal, alternativ in Kombination mit L-Tryptophan. Die Aminosäure wird bei Erwachsenen je nach Klinik, Laborwert und individuellen Gegebenheiten meist mit 100–200 mg 5HTP, jeweils morgens und abends, eingenommen. Bei Jugendlichen oder geringer Symptomatik reichen häufig 25–50 mg per Dosis aus.

Nebenwirkungen wie gastrointestinale Beschwerden oder Dösigkeit lassen sich fast stets durch einschleichende und anfangs niedrige Dosierung vermeiden.

Kontrollen durch Klinik und Labor sowie ggf. Dosisanpassungen können anfangs nach 4–6 Wochen, später 1–2-mal jährlich durchgeführt werden.

Neurotransmitter und Gewebshormon: Serotonin ist mehr als ein Neurotransmitter, der fachärztlich unter neurologisch-psychiatrischen Aspekten zu berücksichtigen ist (Stichworte „Depressionen“, „affektive Störungen“). Es ist zusätzlich ein ubiquitäres Gewebshormon, das in zahlreiche physiologische Funktionen eingebunden ist, die im Gehirn (ZNS) und in der Peripherie mit wichtigen Lebensfunktionen gekoppelt sind.

Serotonin-Defizit-Syndrom: Eine ganze Reihe alltäglicher Beschwerden und Erkrankungen ist mit einer serotonergen Dysfunktion verbunden, hierbei meist mit einem Mangel an Serotonin (Tab. 10.2 und 10.3). Stichworte sind einerseits Depressivität, Ängste, Insomnie, fehlende Ess- und Suchtkontrolle sowie Gedächtnisstörungen, andererseits Reizdarm, Dysfunktion von Leber und Pankreas, Diabetes mellitus, Migräne, funktionelle Herzinsuffizienz und osteoporotische Frakturen. Dies betrifft Patienten aller Altersgruppen, erst recht solche im Alter. Beachtet man die typischen Symptome und registriert, dass sie häufig miteinander kombiniert vorkommen, erschließt sich bei vielen Patienten die Diagnose eines „Syndroms“, mit dem verschiedenartige Einzelaspekte zu der gemeinsamen Entität „serotoninassoziiert“ verbunden werden können.

Diagnostik: Bei klinischer Verdachtsdiagnose ist eine Objektivierung und Differenzierung durch eine einfache Blutbestimmung von Serotonin ratsam. Diese erfolgt aus Blutserum, gesunde Referenzwerte liegen um 200 ng/ml mit einem Bereich von 120–480 ng/ml. Wegen der Dualität des serotonergen Systems, d.h. der getrennt geregelten Synthese im ZNS und in der Peripherie, ergeben sich unterschiedliche Blutkonstellationen, die jeweils den notwendigen Ausgangswert für die Behandlungskontrolle dokumentieren (Abb. 10.3).

Therapieoptionen mit 5HTP: Zunächst sind korrigierende Maßnahmen der Lebensführung und hormonelle Einflüsse wie Östrogene, Progesteron und DHEA zu berücksichtigen. Dann kann ein genereller Serotoninmangel durch Substitution seines physiologischen Präkursors Tryptophan und besser noch 5HTP gebessert werden (Abb. 10.1 und 10.2). Übliche Tagesdosierungen liegen bei 100–200 mg 5HTP, jeweils morgens und abends, Kontrollen erfolgen durch Klinik

und Laborwert. Damit sind sowohl zentrale als auch periphere Auswirkungen eines Serotonindefizits zu bessern. Nebenwirkungen wie Darmstörungen und Müdigkeit liegen im Häufigkeitsbereich von Placebo und lassen sich durch einschleichende Dosierung fast stets vermeiden.

Selektive Antidepressiva: Andere, eher theoretische Therapieoptionen sind Pharmaka wie SSRI und SNRI, die allerdings kritisch zu hinterfragen sind. Einerseits können sie „zentrale serotonerge Dysfunktionen“ wie Depressionen durch Steigerung der synaptischen Transmission verbessern. Andererseits führen sie in anderen Geweben im Gehirn und in der Peripherie zu einer Abnahme des Serotoningehalts, was gesundheitlich nachteilig ist. Viele der mit solchen Antidepressiva verbundenen Nebenwirkungen und Krankheitsrisiken sind durch einen Serotoninabfall zu erklären. Somit können diese Pharmaka einen systemischen Serotoninmangel nicht beseitigen, sondern verstärken ihn noch, sind also zumindest bei peripherem Serotoninmangel keine Therapieoption.

Resümee: Mit dem Serotonin-Defizit-Syndrom wird eine klinische Entität beschrieben, die wegen ihres häufigen Vorkommens und substitutiver Therapieoptionen von hoher praktischer Relevanz in der täglichen Sprechstunde ist.

Literatur

- 1 Agazzi A, De Ponti F, De Giorgio R et al. Review of the implications of dietary tryptophan intake in patients with irritable bowel syndrome and psychiatric disorders. *Dig Liver Dis* 2003; 35: 590–595
- 2 Ågren H, Reibring L, Hartvig P et al. Low brain uptake of L-[11C]5-hydroxy tryptophan in major depression: A positron emission tomography study on patients and healthy volunteers. *Acta Psychiatr Scand* 1991; 83: 449–455
- 3 Ahern GP. 5-HT and the immune system. *Curr Opin Pharmacol* 2011; 11: 29–33
- 4 Aparicio S, Garau C, Esteban S et al. Chrononutrition: use of dissociated day/night infant milk formulas to improve the development of the wake-sleep rhythms. Effects of tryptophan. *Nutritional Neuroscience* 2007; 10: 137–143
- 5 Antidepressiva: Lebensgefährliche Placebos? *Arzneimittel-Telegramm* at 2005; 36: 5, 45–46
- 6 Audhya T, Adams JB, Johansen L. Correlation of serotonin levels in CSF, platelets, plasma, and urine. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1820: 1496–1501
- 7 Bach-Mizrachi H, Underwood MD, Kassir SA et al. Neuronal tryptophan hydroxylase mRNA expression in the human dorsal and median raphe nuclei: major depression and suicide. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31: 814–824
- 8 Bae SJ, Lee JS, Kim JM et al. 5-Hydroxytryptophan inhibits tert-butylhydroperoxide (t-BHP)-induced oxidative damage via the suppression of reactive species (RS) and nuclear factor-kappaB (NF-kappaB) activation on human fibroblast. *J Agric Food Chem* 2010; 58: 6387–6394
- 9 Bae SJ, Lee JS, Lee EK et al. The anti-apoptotic action of 5-hydroxyindole: protection of mitochondrial integrity. *Biol Pharm Bull* 2010; 33: 550–555
- 10 Banasr M, Duman RS. Regulation of neurogenesis and gliogenesis by stress and antidepressant treatment. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2007; 6: 311–320
- 11 Banasr M, Dwyer JM, Duman RS. Cell atrophy and loss in depression: reversal by antidepressant treatment. *Curr Opin Cell Biol* 2011; 23: 730–737
- 12 Banasr M, Hery M, Brezun JM, Daszuta A. Serotonin mediates oestrogen stimulation of cell proliferation in the adult dentate gyrus. *Eur J Neurosci* 2001; 14: 1417–1424
- 13 Banasr M, Hery M, Printemps R, Daszuta A. Serotonin-induced increases in adult cell proliferation and neurogenesis are mediated through different and common 5-HT receptor subtypes in the dentate gyrus and the subventricular zone. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29: 450–460
- 14 Beck O, Helander A. 5-hydroxytryptophol as a marker for recent alcohol intake. *Addiction* 2003; 98(Suppl 2): 63–72
- 15 Bérard A. Paroxetine exposure during pregnancy and the risk of cardiac malformations: what is the evidence? *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2010; 88: 171–174
- 16 Bérard A, Ramos E, Rey E et al. First trimester exposure to paroxetine and risk of cardiac malformations in infants: the importance of dosage. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2007; 80: 18–27
- 17 Bethea CL, Smith AW, Centeno ML, Reddy AP. Long-term ovariectomy decreases serotonin neuron number and gene expression in free ranging macaques. *Neuroscience* 2011; 192: 675–688
- 18 Bigal ME, Kurth T, Santanello N et al. Migraine and cardiovascular disease: a population-based study. *Neurology* 2010; 74: 628–635
- 19 Birdsall TC. 5-Hydroxytryptophan: a clinically-effective serotonin precursor. *Altern Med Rev* 1998; 3: 271–280

- 20 Bismuth-Evenzal Y, Gonopolsky Y, Gurwitz D et al. Decreased serotonin content and reduced agonist-induced aggregation in platelets of patients chronically medicated with SSRI drugs. *J Affect Disord* 2012; 136: 99–103
- 21 Blitotes M. Update in Serotonin and Bone. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 4124–4132
- 22 Booiij L, Swenne CA, Brosschot JF et al. Tryptophan depletion affects heart rate variability and impulsivity in remitted depressed patients with a history of suicidal ideation. *Biol Psychiatry* 2006; 60: 507–514
- 23 Borjigin J, Zhang LS, Calinescu AA. Circadian regulation of pineal gland rhythmicity. *Mol Cell Endocrinol* 2012; 349: 13–19
- 24 Bruni O, Ferri R, Miano S, Verrillo E. L-5-Hydroxytryptophan treatment of sleep terrors in children. *Eur J Pediatr* 2004; 163: 402–407
- 25 Bubenik GA, Konturek SJ. Melatonin and aging: prospects for human treatment. *J Physiol Pharmacol* 2011; 62: 13–19
- 26 Cangiano C, Ceci F, Cascino A et al. Eating behavior and adherence to dietary prescriptions in obese adult subjects treated with 5-hydroxytryptophan. *Am J Clin Nutr* 1992; 56: 863–867
- 27 Carrillo-Vico A, Calvo JR, Abreu P et al. Evidence of melatonin synthesis by human lymphocytes and its physiological significance: possible role as intracrine, autocrine, and/or paracrine substance. *FASEB J* 2004; 18: 537–539
- 28 Carrillo-Vico A, Lardone PJ, Fernandez-Santos JM et al. Human lymphocyte-synthesized melatonin is involved in the regulation of the interleukin-2/interleukin-2 receptor system. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 992–1000
- 29 Chattoraj A, Liu T, Zhang LS et al. Melatonin formation in mammals: in vivo perspectives. *Rev Endocr Metab Disord* 2009; 10: 237–243
- 30 Chen Q, Liu W, Li H et al. Molecular imaging in patients with mood disorders: a review of PET findings. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38: 1367–1380
- 31 Contesse V, Lefebvre H, Lenglet S et al. Role of 5-HT in the regulation of the brain-pituitary-adrenal axis: effects of 5-HT on adrenocortical cells. *Can J Physiol Pharmacol* 2000; 78: 967–983
- 32 Cook EH, Leventhal BL. The serotonin system in autism. *Curr Opin Pediatr* 1996; 8: 348–354
- 33 Côté F, Fligny C, Bayard E et al. Maternal serotonin is crucial for murine embryonic development. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 329–334
- 34 Côté F, Fligny C, Fromes Y et al. Recent advances in understanding serotonin regulation of cardiovascular function. *Trends Mol Med* 2004; 10: 232–238
- 35 Côté F, Thévenot E, Fligny C et al. Disruption of the nonneuronal tph1 gene demonstrates the importance of peripheral serotonin in cardiac function. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 13525–13530
- 36 Crasnon M, Kjiri S, Colin A et al. Serum melatonin and urinary 6-sulfatoxymelatonin in major depression. *Psychoneuroendocrinology* 2004; 29: 1–12
- 37 Croonenberghs J, Spaas K, Wauters A et al. Faulty serotonin-DHEA interactions in autism: results of the 5-hydroxytryptophan challenge test. *Neuro Endocrinol Lett* 2008; 29: 385–390
- 38 Croonenberghs J, Wauters A, Deboutte D et al. Central serotonergic hypofunction in autism: results of the 5-hydroxy-tryptophan challenge test. *Neuro Endocrinol Lett* 2007; 28: 449–455
- 39 Crowell MD. Role of serotonin in the pathophysiology of the irritable bowel syndrome. *Br J Pharmacol* 2004; 141: 1285–1293
- 40 Curcio JJ, Kim LS, Wollner D, Pockaj BA. The potential of 5-hydroxytryptophan for hot flash reduction: a hypothesis. *Altern Med Rev* 2005; 10: 216–221
- 41 Dalton SO, Johansen C, Møllemkjaer L et al. Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of upper gastrointestinal tract bleeding: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2003; 163: 59–64
- 42 Das YT, Bagchi M, Bagchi D, Preuss HG. Safety of 5-hydroxy-L-tryptophan. *Toxicol Lett* 2004; 150: 111–122
- 43 Davies E, Rossiter S, Edwards CR, Williams BC. Serotonergic stimulation of aldosterone secretion in vivo: role of the hypothalamo-pituitary adrenal axis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1992; 42: 29–36
- 44 De Abajo FJ, Rodriguez LA, Montero D. Association between selective serotonin reuptake inhibitors and upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *BMJ* 1999; 319: 1106–1109
- 45 Deeney JT, Bränström R, Corkey BE et al. 3H-serotonin as a marker of oscillatory insulin secretion in clonal beta-cells (INS-1). *FEBS Lett* 2007; 581: 4080–4084
- 46 Den Boer JA, Westenberg HG. Behavioral, neuroendocrine, and biochemical effects of 5-hydroxytryptophan administration in panic disorder. *Psychiatry Res* 1990; 31: 267–278
- 47 Diem SJ, Blackwell TL, Stone KL et al. Use of antidepressant medications and risk of fracture in older women. *Calcif Tissue Int* 2011; 88: 476–484
- 48 Diksic M. Labelled alpha-methyl-L-tryptophan as a tracer for the study of the brain serotonergic system. *J Psychiatry Neurosci* 2001; 26: 293–303
- 49 Eriksson O, Wall A, Marteinsdottir I et al. Mood changes correlate to changes in brain serotonin precursor trapping in women with premenstrual dysphoria. *Psychiatry Res* 2006; 146: 107–116
- 50 Esteban S, Garau C, Aparicio S et al. Chronic melatonin treatment and its precursor L-tryptophan improve the monoaminergic neurotransmission and related behavior in the aged rat brain. *J Pineal Res* 2010; 48: 170–177

- 51 Fauteck JD. GSAAM-Kongress 2010, Datenpräsentation
- 52 Fergusson D, Doucette S, Glass KC et al. Association between suicide attempts and selective serotonin reuptake inhibitors: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 2005; 330: 396
- 53 Fernstrom JD, Wurtman RJ. Brain serotonin content: increase following ingestion of carbohydrate diet. *Science* 1971; 174: 1023–1025
- 54 Ferreira JT, Levy PQ, Marinho CR et al. Association of serotonin transporter gene polymorphism 5HTTVNTR with osteoporosis. *Acta Reumatol Port* 2011; 36: 14–19
- 55 Fowler CD, Liu Y, Wang Z. Estrogen and adult neurogenesis in the amygdala and hypothalamus. *Brain Res Rev* 2008; 57: 342–351
- 56 Genazzani AD, Stomati M, Bernardi F et al. Long-term low-dose dehydroepiandrosterone oral supplementation in early and late postmenopausal women modulates endocrine parameters and synthesis of neuroactive steroids. *Fertil Steril* 2003; 80: 1495–1501
- 57 Genazzani AR, Inglese S, Lombardi I et al. Long-term low-dose dehydroepiandrosterone replacement therapy in aging males with partial androgen deficiency. *Aging Male* 2004; 7: 133–143
- 58 Genazzani AR, Pluchino N, Begliuomini S et al. Long-term low-dose oral administration of dehydroepiandrosterone modulates adrenal response to adrenocorticotropic hormone in early and late postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol* 2006; 22: 627–635
- 59 Gijsman HJ, van Gerven JM, de Kam ML et al. Placebo-controlled comparison of three dose-regimens of 5-hydroxytryptophan challenge test in healthy volunteers. *J Clin Psychopharmacol* 2002; 22: 183–189
- 60 Gustafsson BI, Hauso O, Drozdov I et al. Carcinoid heart disease. *Int J Cardiol* 2008; 129: 318–324
- 61 Gustafsson BI, Tømmerås K, Nordrum I et al. Long-term serotonin administration induces heart valve disease in rats. *Circulation* 2005; 111: 1517–1522
- 62 Haider S, Khaliq S, Haleem DJ. Enhanced serotonergic neurotransmission in the hippocampus following tryptophan administration improves learning acquisition and memory consolidation in rats. *Pharmacol Rep* 2007; 59: 53–57
- 63 Halford JC, Harrold JA, Boyland EJ et al. Serotonergic drugs: effects on appetite expression and use for the treatment of obesity. *Drugs* 2007; 67: 27–55
- 64 Haney EM, Chan BK, Diem SJ et al. Association of low bone mineral density with selective serotonin reuptake inhibitor use by older men. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1246–1251
- 65 Harada T, Hirotani M, Maeda M et al. Correlation between breakfast tryptophan content and morning-evening in Japanese infants and students aged 0–15 years. *J Physiol Anthropol* 2007; 26: 201–207
- 66 Hegnauer R. *Chemotaxonomie der Pflanzen*, Band 11. Basel: Birkhäuser Verlag; 1994
- 67 Helander A, Some M. Dietary serotonin and alcohol combined may provoke adverse physiological symptoms due to 5-hydroxytryptophol. *Life Sci* 2000; 67: 799–806
- 68 Høiseth G, Bernard JP, Stephanson N et al. Comparison between the urinary alcohol markers EtG, EtS, and GTOL/5-HIAA in a controlled drinking experiment. *Alcohol Alcohol* 2008; 43: 187–191
- 69 Honig G, Jongsma ME, van der Hart MC, Tecott LH. Chronic citalopram administration causes a sustained suppression of serotonin synthesis in the mouse forebrain. *PLoS One* 2009; 4: e6797
- 70 Huang Z, Liu T, Chatteraj A et al. Posttranslational regulation of TPH1 is responsible for the nightly surge of 5-HT output in the rat pineal gland. *J Pineal Res* 2008; 45: 506–514
- 71 Imbesi R, Mazzone V, Castrogiovanni P. Is tryptophan 'more' essential than other essential aminoacids in development? A morphologic study. *Anat Histol Embryol* 2009; 38: 361–369
- 72 Jangid P, Malik P, Singh P et al. Comparative study of efficacy of l-5-hydroxytryptophan and fluoxetine in patients presenting with first depressive episode. *Asian J Psychiatr* 2013; 6: 29–34
- 73 Jans LA, Riedel WJ, Markus CR, Blokland A. Serotonergic vulnerability and depression: assumptions, experimental evidence and implications. *Mol Psychiatry* 2007; 12: 522–543
- 74 Jørgensen HS. Studies on the neuroendocrine role of serotonin. *Dan Med Bull* 2007; 54: 266–288
- 75 Juhl JH. Fibromyalgia and the serotonin pathway. *Altern Med Rev* 1998; 3: 367–375
- 76 Kirsch I. Challenging received wisdom: antidepressants and the placebo effect. *McGill J Med* 2008; 11: 219–222
- 77 Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB et al. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med* 2008; 5: e45
- 78 Konturek PC, Brzozowski T, Konturek SJ. Gut clock: implication of circadian rhythms in the gastrointestinal tract. *J Physiol Pharmacol* 2011; 62: 139–150
- 79 Körner A, Malinka J. L-Tryptophan. Eine Retrospektive und ihre Konsequenzen für die Rohstoff-Analytik. *Pharm Ztg Wiss* 1992; 137: 45–51
- 80 Kurian MA, Gissen P, Smith M et al. The monoamine neurotransmitter disorders: an expanding range of neurological syndromes. *Lancet Neurol* 2011; 10: 721–733
- 81 Lam DD, Heisler LK. Serotonin and energy balance: molecular mechanisms and implications for type 2 diabetes. *Expert Rev Mol Med* 2007; 9: 1–24

- 82 Lardone PJ, Rubio A, Cerrillo I et al. Blocking of melatonin synthesis and MT(1) receptor impairs the activation of Jurkat T cells. *Cell Mol Life Sci* 2010; 67: 3163–3172
- 83 Lesurtel M, Graf R, Aleil B et al. Platelet-derived serotonin mediates liver regeneration. *Science* 2006; 312: 104–107
- 84 Levinson DF. The genetics of depression: a review. *Biol Psychiatry* 2006; 60: 84–92
- 85 Li N, Wallén NH, Ladjevardi M, Hjemdahl P. Effects of serotonin on platelet activation in whole blood. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1997; 8: 517–523
- 86 Lima L, Urbina M. Serotonin transporter modulation in blood lymphocytes from patients with major depression. *Cell Mol Neurobiol* 2002; 22: 797–804
- 87 Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA et al. Venlafaxine in management of hot flashes in survivors of breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000; 356: 2059–2063
- 88 Loprinzi CL, Sloan J, Stearns V et al. Newer antidepressants and gabapentin for hot flashes: an individual patient pooled analysis. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2831–2837
- 89 Lowe SL, Yeo KP, Teng L et al. L-5-Hydroxytryptophan augments the neuroendocrine response to a SSRI. *Psychoneuroendocrinology* 2006; 31: 473–484
- 90 Lucassen PJ, Meerlo P, Naylor AS et al. Regulation of adult neurogenesis by stress, sleep disruption, exercise and inflammation: Implications for depression and antidepressant action. *Eur Neuropsychopharmacol* 2010; 20: 1–17
- 91 Maes M, Van Gastel A, Ranjan R et al. Stimulatory effects of L-5-hydroxytryptophan on postdexamethasone beta-endorphin levels in major depression. *Neuropsychopharmacology* 1996; 15: 340–348
- 92 Maes M, Verkerk R, Bonaccorso S et al. Depressive and anxiety symptoms in the early puerperium are related to increased degradation of tryptophan into kynurenine, a phenomenon which is related to immune activation. *Life Sci* 2002; 71: 1837–1848
- 93 Magnussen I. Effects of carbidopa on the cerebral accumulation of exogenous L-5-hydroxytryptophan in mice. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 1984; 55: 199–202
- 94 Magnussen I, Jensen TS, Rand JH, Van Woert MH. Plasma accumulation of metabolism of orally administered single dose L-5-hydroxytryptophan in man. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 1981; 49: 184–189
- 95 Magnussen I, Nielsen-Kudsk F. Bioavailability and related pharmacokinetics in man of orally administered L-5-hydroxytryptophan in steady state. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 1980; 46: 257–262
- 96 Magnussen I, Van Woert MH. Human pharmacokinetics of long term 5-hydroxytryptophan combined with decarboxylase inhibitors. *Eur J Clin Pharmacol* 1982; 23: 81–86
- 97 Mann JJ. Role of the serotonergic system in the pathogenesis of major depression and suicidal behavior. *Neuropsychopharmacology* 1999; 21(Suppl 2): S99–S105
- 98 Markus CR, Firk C, Gerhardt C et al. Effect of different tryptophan sources on amino acids availability to the brain and mood in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)* 2008; 201: 107–114
- 99 Markus CR, Verschoor E, Firk C et al. Effect of tryptophan-rich egg protein hydrolysate on brain tryptophan availability, stress and performance. *Clin Nutr* 2010; 29: 610–616
- 100 Maron E, Toru I, Vasar V, Shlik J. The effect of 5-hydroxytryptophan on cholecystokinin-4-induced panic attacks in healthy volunteers. *J Psychopharmacol* 2004; 18: 194–199
- 101 Mårtensson B, Wägner A, Beck O et al. Effects of clomipramine treatment on cerebrospinal fluid monoamine metabolites and platelet 3H-imipramine binding and serotonin uptake and concentration in major depressive disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1991; 83: 125–133
- 102 Matheus N, Mendoza C, Iceta R et al. Melatonin inhibits serotonin transporter activity in intestinal epithelial cells. *J Pineal Res* 2010; 48: 332–339
- 103 Matsuda M, Imaoka T, Vomachka AJ et al. Serotonin regulates mammary gland development via an autocrine-paracrine loop. *Dev Cell* 2004; 6: 193–203
- 104 Mendelsohn D, Riedel WJ, Sambeth A. Effects of acute tryptophan depletion on memory, attention and executive functions: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev* 2009; 33: 926–952
- 105 Meyers S. Use of neurotransmitter precursors for treatment of depression. *Altern Med Rev* 2000; 5: 64–71
- 106 Millán-Plano S, Piedrafita E, Miana-Mena FJ et al. Melatonin and structurally-related compounds protect synaptosomal membranes from free radical damage. *Int J Mol Sci* 2010; 11: 312–328
- 107 Mohanan VV, Khan R, Paulose CS. Hypothalamic 5-HT functional regulation through 5-HT1A and 5-HT2C receptors during pancreatic regeneration. *Life Sci* 2006; 78: 1603–1609
- 108 Moncrieff J, Wessely S, Hardy R. Active placebos versus antidepressants for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 1: CD003012
- 109 Monti JM. Serotonin control of sleep-wake behavior. *Sleep Med Rev* 2011; 5: 269–281

- 110 Morecroft I, Dempsey Y, Bader M et al. Effect of tryptophan hydroxylase 1 deficiency on the development of hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Hypertension* 2007; 49: 232–236
- 111 Nagata E, Hamada J, Shimizu T et al. Altered levels of serotonin in lymphoblasts derived from migraine patients. *Neurosci Res* 2007; 57: 179–183
- 112 Nagata E, Shibata M, Hamada J et al. Plasma 5-hydroxytryptamine (5-HT) in migraine during an attack-free period. *Headache* 2006; 46: 592–596
- 113 Nakade M, Takeuchi H, Taniwaki N et al. An integrated effect of protein intake at breakfast and morning exposure to sunlight on the circadian typology in Japanese infants aged 2–6 years. *J Physiol Anthropol* 2009; 28: 239–245
- 114 Nakamura K, Sugawara Y, Sawabe K et al. Late developmental stage-specific role of tryptophan hydroxylase 1 in brain serotonin levels. *J Neurosci* 2006; 26: 530–534
- 115 Nakhai-Pour HR, Broy P, Bérard A. Use of antidepressants during pregnancy and the risk of spontaneous abortion. *CMAJ* 2010; 182: 1031–1037
- 116 Neumeister A, Turner EH, Matthews JR et al. Effects of tryptophan depletion vs. catecholamine depletion in patients with seasonal affective disorder in remission with light therapy. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 524–530
- 117 Nishizawa S, Benkelfat C, Young SN et al. Differences between males and females in rates of serotonin synthesis in human brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 5308–5313
- 118 Nobler MS, Mann JJ, Sackeim HA. Serotonin, cerebral blood flow, and cerebral metabolic rate in geriatric major depression and normal aging. *Brain Res Brain Res Rev* 1999; 30: 250–263
- 119 Papadimas GK, Tzirogiannis KN, Mykoniatis MG et al. The emerging role of serotonin in liver regeneration. *Swiss Med Wkly* 2012; 142: w13548
- 120 Paulmann N, Grohmann M, Voigt JP et al. Intracellular serotonin modulates insulin secretion from pancreatic beta-cells by protein serotonylation. *PLoS Biol* 2009; 7: e1000229
- 121 Pavlov KA, Chistiakov DA, Chekhonin VP. Genetic determinants of aggression and impulsivity in humans. *J Appl Genet* 2012; 53: 61–82
- 122 Pödlinger W, Calanchini B, Schwarz W. A functional-dimensional approach to depression: serotonin deficiency as a target syndrome in a comparison of 5-hydroxytryptophan and fluvoxamine. *Psychopathology* 1991; 24: 53–81
- 123 Rahman S, Khan IA, Thomas P. Tryptophan hydroxylase: a target for neuroendocrine disruption. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2011; 14: 473–494
- 124 Ramakrishna A, Giridhar P, Ravishankar GA. Phyto-serotonin: a review. *Plant Signal Behav* 2011; 6: 800–809
- 125 Reibring L, Agren H, Hartvig P et al. Uptake and utilization of [β - ^{11}C]5-hydroxytryptophan in human brain studied by positron emission tomography. *Psychiatry Res* 1992; 45: 215–225
- 126 Reiter RJ. Melatonin: clinical relevance. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2003; 17: 273–285
- 127 Reiter RJ, Rosales-Corral S, Coto-Montes A et al. The photoperiod, circadian regulation and chronodisruption: the requisite interplay between the suprachiasmatic nuclei and the pineal and gut melatonin. *J Physiol Pharmacol* 2011; 62: 269–274
- 128 Reyes-Gonzales MC, Fuentes-Broto L, Martínez-Ballarín E et al. Effects of tryptophan and 5-hydroxytryptophan on the hepatic cell membrane rigidity due to oxidative stress. *J Membr Biol* 2009; 231: 93–99
- 129 Richards JB, Papaioannou A, Adachi JD et al.; Canadian Multicentre Osteoporosis Study Research Group. Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on the risk of fracture. *Arch Intern Med* 2007; 167: 188–194
- 130 Robichaud M, Debonnel G. Modulation of the firing activity of female dorsal raphe nucleus serotonergic neurons by neuroactive steroids. *J Endocrinol* 2004; 182: 11–21
- 131 Römmler A. Das Serotonin-Defizit-Syndrom – eine neue Entität. *Biologische Medizin* 2006; 3: 110–114
- 132 Römmler A. Das Serotonin-Defizit-Syndrom: Substitution mit 5-OH-Tryptophan effektiv. *Zs f Orthomol Med* 2005; 3: 15–19
- 133 Römmler A. Serotonin: Neues ganzheitliches Konzept. *Anti-Aging News Spezial* 2010; 1; 2–8; www.antiagingnews.net
- 134 Römmler A. Serotonin-Defizit-Syndrom. Neurotransmitter und mehr als Glückshormon bei Depressionen. In: Römmler A, Wolf AS, Hrsg. *Anti-Aging Sprechstunde, Teil 1: Leitfaden für Einsteiger*. Berlin: Congress Compact Verlag; 2002: 139–152
- 135 Römmler A, Römmler J. 5-Hydroxy-Tryptophan (5HTP) – eine hilfreiche Vorstufe des Serotonins. *ZKM* 2010; 4: 52–58
- 136 Rondanelli M, Klersy C, Iadarola P et al. Satiety and amino-acid profile in overweight women after a new treatment using a natural plant extract sublingual spray formulation. *Int J Obes (Lond)* 2009; 33: 1174–1182
- 137 Rosa-Neto P, Diksic M, Okazawa H et al. Measurement of brain regional alpha-[^{11}C]methyl-L-tryptophan trapping as a measure of serotonin synthesis in medication-free patients with major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61: 556–563

- 138 Ross SB, Aperia B, Beck-Friis J et al. Inhibition of 5-hydroxytryptamine uptake in human platelets by antidepressant agents in vivo. *Psychopharmacology (Berl)* 1980; 67: 1–7
- 139 Rot M, Mathew SJ, Charney DS. Neurobiological mechanisms in major depressive disorder. *CMAJ* 2009; 180: 305–313
- 140 Russo S, Kema IP, Bosker F et al. Tryptophan as an evolutionarily conserved signal to brain serotonin: molecular evidence and psychiatric implications. *World J Biol Psychiatry* 2009; 10: 258–268
- 141 Russo S, Kema IP, Fokkema MR et al. Tryptophan as a link between psychopathology and somatic states. *Psychosom Med* 2003; 65: 665–671
- 142 Savitz J, Lucki I, Drevets WC. 5-HT(1A) receptor function in major depressive disorder. *Prog Neurobiol* 2009; 88: 17–31
- 143 Savitz JB, Drevets WC. Imaging phenotypes of major depressive disorder: genetic correlates. *Neuroscience* 2009; 164: 300–330
- 144 Schmidt PJ, Daly RC, Bloch M et al. Dehydroepiandrosterone monotherapy in midlife-onset major and minor depression. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 154–162
- 145 Schruers K, van Diest R, Overbeek T, Griez E. Acute L-5-hydroxytryptophan administration inhibits carbon dioxide-induced panic in panic disorder patients. *Psychiatry Res* 2002; 113: 237–243
- 146 Shenker Y, Gross MD, Grekin RJ. Central serotonergic stimulation of aldosterone secretion. *J Clin Invest* 1985; 76: 1485–1490
- 147 Silber BY, Schmitt JA. Effects of tryptophan loading on human cognition, mood, and sleep. *Neurosci Biobehav Rev* 2010; 34: 387–407
- 148 Smarius LJ, Jacobs GE, Hoeberechts-Lefrandt DH et al. Pharmacology of rising oral doses of 5-hydroxytryptophan with carbidopa. *J Psychopharmacol* 2008; 22: 426–433
- 149 Soumier A, Banasr M, Goff LK, Daszuta A. Region- and phase-dependent effects of 5-HT(1A) and 5-HT(2C) receptor activation on adult neurogenesis. *Eur Neuropharmacol* 2010; 20: 336–345
- 150 Tecott LH. Serotonin and the orchestration of energy balance. *Cell Metab* 2007; 6: 352–361
- 151 Terry PD, Villinger F, Bubenik GA, Sitaraman SV. Melatonin and ulcerative colitis: evidence, biological mechanisms, and future research. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 134–140
- 152 Tziomalos K, Krassas GE, Tzotzas T. The use of sibutramine in the management of obesity and related disorders: an update. *Vasc Health Risk Manag* 2009; 5: 441–452
- 153 Uyama N, Geerts A, Reynaert H. Neural connections between the hypothalamus and the liver. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol* 2004; 280: 808–820
- 154 Varga G, Szekely A, Sasvari-Szekely M. Candidate gene studies of dopaminergic and serotonergic polymorphisms. *Neuropsychopharmacol Hung* 2011; 13: 93–101
- 155 Walther DJ. Protein-Monoaminylierung: Neu erkannte Funktionen monoaminerger Hormone. *Forschungsbericht 2007 – Max-Planck-Institut für molekulare Genetik, Berlin*
- 156 Walther DJ, Bader M. A unique central tryptophan hydroxylase isoform. *Biochem Pharmacol* 2003; 66: 1673–1680
- 157 Walther DJ, Peter JU, Bashammakh et al. Synthesis of serotonin by a second tryptophan hydroxylase isoform. *Science* 2003; 299: 76
- 158 Walther DJ, Peter JU, Winter S et al. Serotonylation of small GTPases is a signal transduction pathway that triggers platelet alpha-granule release. *Cell* 2003; 115: 851–862
- 159 Walther DJ, Stahlberg S, Vowinckel J. Novel roles for biogenic monoamines: From monoamines in transglutaminase-mediated posttranslational protein modification to monoaminylation deregulation diseases. *FEBS J* 2011; 278: 4740–4755
- 160 Whittle N, Sartori SB, Dierssen M et al. Fetal Down syndrome brains exhibit aberrant levels of neurotransmitters critical for normal brain development. *Pediatrics* 2007; 120: e1465–e1471
- 161 Wichers MC, Koek GH, Robaey G et al. IDO and interferon-alpha-induced depressive symptoms: a shift in hypothesis from tryptophan depletion to neurotoxicity. *Mol Psychiatry* 2005; 10: 538–544
- 162 Wichers MC, Maes M. The role of indoleamine 2, 3-dioxygenase (IDO) in the pathophysiology of interferon-alpha-induced depression. *J Psychiatry Neurosci* 2004; 29: 11–17
- 163 Wu Q, Bencaz AF, Hentz JG, Crowell MD. Selective serotonin reuptake inhibitor treatment and risk of fractures: a meta-analysis of cohort and case-control studies. *Osteoporos Int* 2012; 23: 365–375
- 164 Yamane F, Okazawa H, Blier P, Diksic M. Reduction in serotonin synthesis following acute and chronic treatments with paroxetine, a selective serotonin reuptake inhibitor, in rat brain: an autoradiographic study with alpha-[14C]methyl-L-tryptophan(2). *Biochem Pharmacol* 2001; 62: 1481–1489
- 165 Young SN. Behavioral effects of dietary neurotransmitter precursors: basic and clinical aspects. *Neurosci Biobehav Rev* 1996; 20: 313–323
- 166 Young SN. Mechanism of decline in rat brain 5-hydroxytryptamine after induction of liver tryptophan pyrrolase by hydrocortisone: roles of tryptophan catabolism and kynurenine synthesis. *Br J Pharmacol* 1981; 74: 695–700

- 167 Young SN, Gauthier S. Effect of tryptophan administration on tryptophan, 5-hydroxyindoleacetic acid and indoleacetic acid in human lumbar and cisternal cerebrospinal fluid. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1981; 44: 323–328
- 168 Young SN, Teff KL. Tryptophan availability, 5HT synthesis and 5HT function. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1989; 13: 373–379
- 169 Zill P, Büttner A, Eisenmenger W et al. Analysis of tryptophan hydroxylase I and II mRNA expression in the human brain: a post-mortem study. *J Psychiatr Res* 2007; 41: 168–173
- 170 Zimmermann RC, McDougle CJ, Schumacher M et al. Effects of acute tryptophan depletion on nocturnal melatonin secretion in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 1160–1164

11

Melatonin – mehr als ein Schlafhormon

Alexander Römmler

11.1 Einführung

11.1.1 Das Wendejahr 1995

Es ist dem US-amerikanischen Arzt und Wissenschaftsjournalisten Ray Sahelian, dem renommierten Endokrinologen William Regelson und dem Melatoninforscher Russel Reiter zu danken, dass man sich seit 1995 plötzlich weltweit wieder für Melatonin als „Nature's Sleeping Pill“ und viele seiner weiteren Funktionen interessierte [121, 124, 141]. Unabhängig voneinander wurde ein Großteil des damaligen Wissens über dieses Hormon zusammengetragen und damit die verbreitete „Ignoranz“ weiter Teile des medizinischen Establishments gegenüber der physiologischen Substanz Melatonin beendet.

11.1.2 Evolutionäre Sicht

Soweit man weiß, haben alle Lebewesen und viele Pflanzen auf der Erde das Melatoninmolekül in unveränderter Form über den Verlauf der Evolution konserviert, was dessen hohe Bedeutung für die Physiologie des Lebens unterstreicht [41, 63, 113, 122, 123, 124, 128, 150, 154, 155]. Anfangs stand bei den Einzellern vermutlich die hohe **antioxidative Potenz** von Melatonin im Vordergrund. Als **zellulär gebildetes Melatonin** schützt es vor nachteiligen Auswirkungen des freien Sauerstoffs und weiterer aktiver Radikale sowie vor OH-Radikalen, die besonders unter dem Einfluss der globalen Radioaktivität entstehen. Dann kamen bei den komplexen Mehrzellern neben protektiven auch **regulatorische Effekte** des Melatonins im gesamten Verdauungssystem hinzu (**intestinales Melatonin**). Hierbei kann das in großen Mengen aus enteroendokrinen Zellen

sezernierte Melatonin als Signal der Nahrungsaufnahme zur Synchronisation vieler vegetativer Prozesse verstanden werden. Schließlich wurden mit dem **pinealen Melatonin** und dem suprachiasmatischen Nukleus (SCN) auch Lichtsignale zur Synchronisierung physiologischer Prozesse eingesetzt, vorwiegend durch Anpassung an die Tag-Nacht-Rhythmik und an jahreszeitliche Schwankungen (**Chronobiologie**). Im Laufe der weiteren Hirnentwicklung bei höheren Lebewesen kamen offensichtlich noch zusätzliche Aufgaben beim Melatonin hinzu, die mit der Neuroprotektion und der strukturellen sowie funktionellen **Reorganisation im Gehirn** zusammenhängen (Abb. 11.1). Dazu wird Melatonin auch in vielen Bereichen des Gehirns aus Tryptophan, 5-Hydroxy-Tryptophan (5HTP) und Serotonin v.a. mithilfe des Isoenzym **Tryptophan-Hydroxylase-2 (TPH2)** gebildet.

Konsequenz: Die vielseitigen, zusammenwirkenden Eigenschaften des Melatoninhormons legen nahe, dass Störungen und altersbedingte Abweichungen in seinem System auch mit vielen gesundheitlich relevanten Beschwerden und Erkrankungen verbunden sind, die bisher kaum in einem solchen Zusammenhang gesehen wurden.

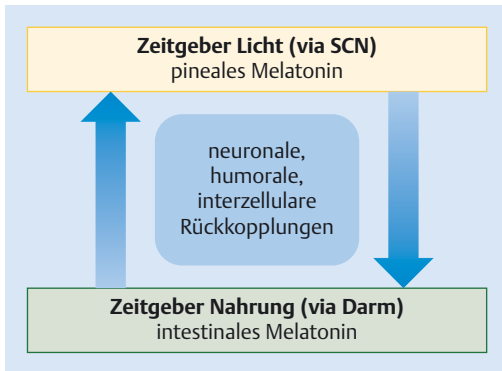


Abb. 11.1 Interaktionen des Melatonins durch intestinale und hypothalamische Funktionskreise (modifiziert nach [78, 125]). SCN = suprachiasmatischer Nucleus.

Leitfunktionen des Melatonins

Zelluläres Melatonin: potente antioxidative und immunmodulierende Substanz, ubiquitär vorhanden, wasser- und fettlöslich

Intestinales Melatonin: „intestinaler Zeitgeber“ (enteroendokrine Zellen), durch Nahrungsaufnahme gesteuert, synchronisiert und reguliert Funktionen von Darm und Anhangsdrüsen (Peristaltik, Mukosa, Leber, Pankreas)

Pineales Melatonin: „hypothalamischer Zeitgeber“ (SCN), durch Licht gesteuert, synchronisiert und reguliert systemisch physiologische Prozesse, vermittelt Tag-Nacht-Rhythmus (Chronobiologie)

Gehirnmelatonin: in vielen Bereichen des ZNS gebildet, vermittelt funktionelle und strukturelle Reorganisation des Gehirns (Neuroprotektion)

11.2 Praxisrelevante Aspekte zur Physiologie

11.2.1 Biochemie

Melatonin (N-Acetyl-5-methoxytryptamin) ist ein Metabolit des Tryptophan-Serotonin-Stoffwechsels (Abb. 10.1 und 10.2 in Kapitel 10). Bei höheren Lebewesen wird die essenzielle Aminosäure Tryptophan ganz überwiegend für den Eiweißstoffwechsel verwendet. Ein kleiner Teil wird an Position 5 des Tryptophanmoleküls zum 5HTP hydroxyliert. Damit eröffnet sich ein neuer biochemischer Weg, der zur Substanzklasse der Indolamine mit Serotonin und Melatonin führt und mit grundlegenden Lebensfunktionen verbunden ist.

Produktionsorte Darm und Pinealis: Das Melatonin im Blutkreislauf stammt in der Dunkelheit nachts vorwiegend aus der Zirbeldrüse (Glandula pinealis, Epiphyse), am Tag nimmt dieser Anteil ab und relativiert sich, da eine größere Menge auch direkt aus dem Darmbereich kommt [22, 24, 78, 84, 125]. In den enterochromaffinen Zellen des Gastrointestinaltrakts wird Melatonin aus Tryptophan und dann Serotonin synthetisiert, gelangt parakrin in die Umgebung und wird teilweise auch von Gewebezellen und Blutkörperchen wie Thrombozyten aufgenommen. Auch in Lymphozyten und in der Retina kann es in größeren Mengen aus seiner Vorstufe Serotonin synthetisiert werden.

Konsequenz: Bereits die weite Verbreitung der Melatoninsynthese im Intestinum legt nahe, dass damit auch wichtige Funktionen innerhalb der Verdauungsregulation verbunden sind. Hierzu wurden nennenswerte Einflüsse auf die Darmperistaltik und die Sekretion der gastroenteralen Drüsen und Anhangsdrüsen wie Leber und Pankreas beschrieben, auch oxidative bzw. metabolische Schutzeffekte an Darmmukosa und Drüsenepithelien sind bekannt [15, 16, 78, 79, 111]. Nicht zuletzt kann Melatonin im Sinne eines Feedbacksystems die Serotoninaufnahme in gastrointestinale Zellen inhibieren bzw. modulieren, was über serotonerge Membrantransporter vermittelt wird [98].

11.2.2 Elimination

Über den Blutkreislauf gelangt Melatonin in die Leber, wird dort metabolisiert und vorwiegend als Sulfate, Glukuronide sowie 6-Sulfat-Oxymelatonin (aMT6s) bzw. 6-Hydroxy-Melatonininsulfat im Urin ausgeschieden. Die Halbwertszeit (HWZ) beim Melatoninabbau soll etwa 40 Minuten betragen. Darüber hinaus wird Melatonin, vermutlich in allen Zellen, zu zyklischem 3-Hydroxy-Melatonin abgebaut, was eine wichtige Entgiftungsfunktion für freie OH-Moleküle darstellt [122].

Die Angabe zur HWZ ist offensichtlich ein eher theoretischer Wert, er hat unter oralen Melatoninangaben wenig praktische Relevanz. Denn wir und andere beobachten nach einer Melatoninzufuhr zwischen 1 und 5 mg noch 10–14 Stunden später oft deutlich erhöhte Blutspiegel, die zwar dosisabhängig sind, aber mit einer solch niedrigen HWZ nicht zu erklären wären [103, 136, 167]. Möglicherweise ist die Eliminationsrate im Blut durch Rücklauf aus diversen anderen Kompartimenten in die Blutbahn oder durch eine veränderte, dosisabhängige Lebermetabolisierung viel komplexer und langsamer, als es der angegebenen HWZ entspricht.

Konsequenz: Die Angaben zeigen, dass nach abendlicher Melatoninabgabe eine Dosiskontrolle durch eine einfache Blutprobe noch nach vielen Stunden möglich ist und sinnvoll sein kann, um beispielsweise einen „Überhang“, d.h. noch zu hohe Blutspiegel am nächsten Vormittag, zu erkennen.

11.2.3 Verfügbarkeit und Dosis-Wirkungs-Beziehung

Als wasser- und fettlösliches, plazentagängiges und die Blut-Hirn-Schranke überwindendes Molekül gelangt Melatonin „müheles“ in praktisch jede Zelle des Organismus [124]. Intrazellulär werden jedoch bis zu 10-fach unterschiedliche Konzentrationen in den diversen Zellorganellen wie Zellmembran, Zytosol, Zellkern und Mitochondrien erreicht [157]. Hierbei besteht jeweils eine Dosis-Wirkungs-Beziehung, die ihre Sätti-

gung an den einzelnen Organellen teilweise erst bei nur experimentell möglichen, sehr hohen Melatoninindosierungen bzw. -konzentrationen erreicht.

Konsequenzen: Auch bei weit überphysiologischen Blutspiegeln von Melatonin ist noch mit spezifischen Wirkungen zu rechnen, wobei eine „obere“ Konzentration für physiologische Partialeffekte nicht ohne weiteres angegeben werden kann [157]. In Tierversuchen konnte bisher auch keine letale Melatoninindosis (LD50) definiert werden, wobei Melatonin bis zu einer Dosis von 800 mg/kg Maus (entspricht 50000 mg beim Menschen) nicht letal wirkt und größere Mengen zur Bestimmung der Toxizität technisch nicht verfüttert werden konnten [124]. Schließlich zeigen Anwendungen mit Melatonin beim Menschen, dass es auch in hohen Dosierungen, die zu überphysiologischen Konzentrationen im Blut und vermutlich auch in den Zellen führen, als nebenwirkungsarm und generell gut verträglich einzustufen ist. Melatonin ist praktisch nicht toxisch [126, 128, 146].

11.2.4 Melatoninrezeptoren MT1 und MT2

Wie von den Steroidhormonen bekannt, entfalten auch die Indolamine wie Melatonin ihre Wirkungen über verschiedene genomische und nicht genomische Mechanismen, die unterschiedlich schnell ablaufen können. So sind im Organismus die transmembranen Rezeptoren an Zielzellen weit verbreitet, beispielsweise MT1/MT2 an den Zellen des suprachiasmatischen Kerngebiets im Hypothalamus (SCN) oder im Darm und im Pankreas [28, 30]. Daneben gibt es noch weitere proteinogene Bindungsstellen sowie bei einigen Tierpezies einen 3. Melatoninrezeptor MT3. Über MT1 des SCN werden dessen neuronale Signale zur Pinealis aktiviert oder supprimiert, was in Kombination mit weiteren Einflüssen einem Einschlafschalter „an-aus“ entsprechen würde. Dagegen wird über MT2 des SCN eher die Phasenverschiebung bzw. der Zeitgeber des Tag-Nacht-Rhythmus von Melatonin gesteuert.

Über rezeptorunabhängige Mechanismen bindet Melatonin nach Diffusion in die Zelle im Zyto-

sol an das zytoplasmatische Calmodulin sowie als Radikalfänger direkt an freie OH-Moleküle an, außerdem im Zellkern am Retinsäure-Z-Komplex, der zur Familie der Steroidhormonrezeptoren zählt [15,28, 123, 127, 132, 155, 157].

11.2.5 Blutspiegel im Tagesprofil und Lebensverlauf

Zirkadiane Rhythmik: Die leicht pulsatilen Melatoninspiegel im Blut setzen sich aus mehreren Quellen zusammen, vorwiegend aus dem Intestinum und der Zirbeldrüse. Letztere überlagert die Pulsatilität aber durch die starke zirkadiane Rhythmik. Ähnlich wie beim Prolaktin wird das glanduläre Melatonin nachts ungebremst stark sezerniert und zeigt als Signalgeber für „Dunkelheit“ bzw. „biologische Nacht“ gegen 2–3 Uhr die Maximalwerte an [4, 34, 55, 58, 124]. Der dann erfolgende etwa 90%ige Abfall auf niedrige Tageswerte wird beim Prolaktin v. a. durch inhibitorische Releasinghormone bewirkt, beim Melatonin vorwiegend durch inhibitorische Lichtsignale. Eine vergleichbare zirkadiane Rhythmik ist auch beim schilddrüsenstimulierenden Hormon (TSH), Wachstumshormon (GH) und Cortisol zu sehen (Abb. 11.2).

Altersbezug: Im Blut steigen die basalen Tageswerte und die nächtlichen Anstiege beim Melatonin nach den ersten 3 Lebensmonaten deutlich an und halten ihr Plateau etwa bis zum Beginn der Pubertät [124, 163]. In den weiteren Lebensjahrzehnten gehen die Tageswerte und nächtlichen Anstiege im Durchschnitt kontinuierlich zurück, was mit Ausnahme des Cortisols auch andere Hormone mit vergleichbarem zirkadianen Muster betrifft (Abb. 11.2) [26, 34, 35, 40, 106, 124].

Melatoninprofile: Um die altersassozierte Abschwächung oder eine Störung der Melatoninsekretion zu messen, können unter Beachtung der Tageszeit Blutprofile in kurzen Zeitintervallen verwendet werden [37, 67, 102, 109, 110]. Ähnliche, allerdings weniger exakte Ergebnisse können aus Urinproben gewonnen werden, die zu Tages- bzw. Nachtzeiten gesammelt werden und das kumulierte Melatonin direkt oder meist indirekt über dessen Hauptmetaboliten aMT6s erfassen.

Speichelmessungen sind derzeit noch zu variabel und kaum validiert.

11.2.6 Pineale Melatoninsekretion

Modulation durch Serotonin und Noradrenalin

Voraussetzungen: Damit überhaupt pineales Melatonin gebildet werden kann, muss als biochemischer Präkursor das Hormon Serotonin bzw. indirekt seine Vorstufe L-Tryptophan (LT) sowie 5HTP vorhanden sein. Für die stärkeren Produktionsraten nachts ist aber zusätzlich ein neuronaler Stimulus vom SCN erforderlich, der über das Ganglion supracervicale dann postganglionär durch Noradrenalin weitergeleitet wird und die Umwandlung von Serotonin in N-Acetyl-Serotonin sowie Melatonin bewirkt (Abb. 10.1) [5, 10, 17, 29, 35, 58, 68, 98, 122, 125, 168, 169].

Diese beiden Parameter, hormonelles Serotonin und der Neurotransmitter Noradrenalin, erfüllen somit die Voraussetzungen für die pineale, SCN-abhängige Produktion von Melatonin. Hierbei ist die zirkadiane SCN-Phase, die endogen den Beginn und auch das Ende des nächtlichen Melatoninanstiegs unabhängig vom Lichtsignal umfasst, primär speziesspezifisch genetisch vorgelegt, was dann auch noch intraindividuell etwas variieren kann. Diese Grundrhythmik kann durch weitere Einflussfaktoren wie Licht moduliert werden.

Humorales Serotonin: Die Präkursorfunktion des Serotoninhormons ist im Prinzip für alle Produktionsorte von Melatonin gezeigt worden, z. B. in den Zellen der Pinealis, in Lymphozyten und im Darmgewebe. Fallen die Blutspiegel von LT, 5HTP oder Serotonin ab, schwächen sich schon kurzfristig auch die basale und die nächtlich höhere Sekretion des Melatonins ab. Konsequenterweise sollte eine Melatoninbestimmung stets im Abgleich mit den Serotoninspiegeln interpretiert werden. Bei Serotoninmangel sowie bei solchen Patienten mit Depressionen, bei denen ein zentraler Serotoninmangel vermutet wird, kann es zu einer Abschwächung und Phasenverschiebung des nächtlichen Melatoninanstiegs kommen, was

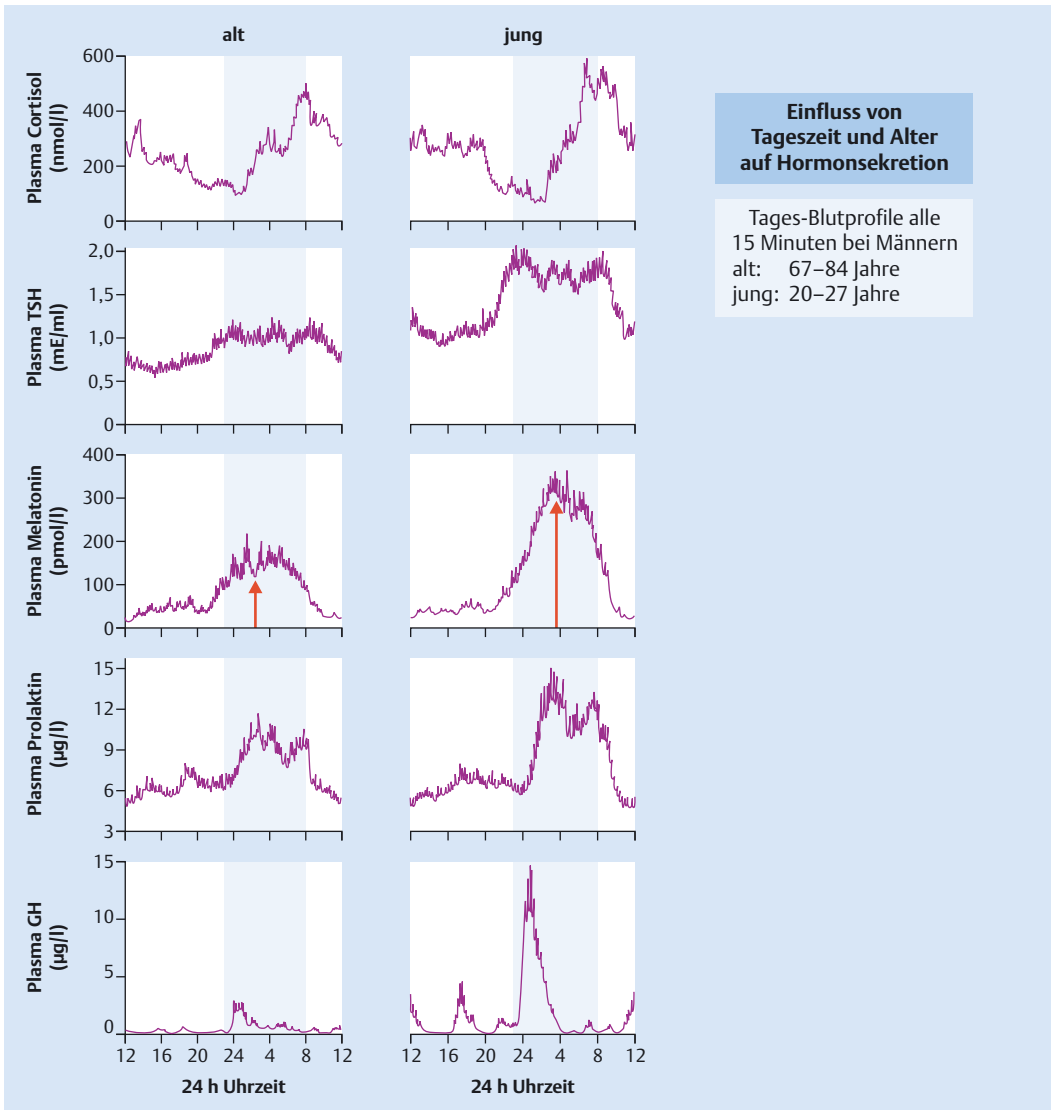


Abb. 11.2 Zirkadiane, pulsatile Sekretionsmuster einiger Hormone im Blut bei jungen und älteren Männern (modifiziert nach [34, 136]). GH = Wachstumshormon, TSH = schilddrüsenstimulierendes Hormon.

mit einer Insomnie und weiteren Dysfunktionen verbunden ist [10, 37, 68, 90].

Zweifache adrenerge Stimulation: Die endogene, zirkadiane Rhythmik des SCN beträgt etwas mehr als 24 Stunden, was beispielsweise bei Blinden beobachtet werden kann. Die Impulse des SCN stimulieren über die adrenergen Beta-1-Re-

zeptoren an der Zellmembran der Pinealozysten die Synthese von Melatonin aus Serotonin (Abb. 10.1 in Kapitel 10). Das „frisch“ synthetisierte Melatonin gelangt sofort in die Blutbahn und auch in die zerebrospinale Flüssigkeit des 3. Ventrikels, was speziell nachts zu den etwa 10-fachen Anstiegen der Konzentrationen führt.

Erst vor einigen Jahren wurde entdeckt, woher die hierzu benötigte große Menge des Präkursors Serotonin in der Pinealis stammt, denn es kommt weder zu seiner intrazellulären Verarmung, noch sind nächtliche Serotoninanstiege im peripheren Blut belegt. Demnach aktiviert der adrenerge Stimulus an der Pinealis zusätzlich intrazellulär die Serotoninsynthese aus Tryptophan, was dem nachfolgenden Melatoninanstieg um wenige Minuten vorausgeht [29,68]. Vermittelt wird dies durch eine verstärkte Phosphorylierung von TPH1, was dieses begrenzt vorkommende Enzym stabilisiert und damit seine Menge praktisch verdoppelt. Dadurch kann sofort sehr viel mehr 5HTP und nachfolgend Serotonin gebildet werden. Dieser aktive adrenerge Mechanismus kann durch Licht bzw. durch dessen Bremseffekt auf die Signalgebung des SCN unterbunden werden.

Klinische Konsequenz: Zur adäquaten pinealen Melatoninsekretion sind ausreichend Tryptophan und eine adrenerge Stimulation erforderlich. Werden die adrenergen Pulse beeinträchtigt, z.B. durch Licht, Altern, funktionelle Downregulation unter Dauerstress wie beim Burnout-Syndrom oder unter der Anwendung adrenerger Betablocker, vermindert sich auch die Melatoninsekretion deutlich.

Weitere Modulatoren

Licht: Der endogene Tag-Nacht-Rhythmus des SCN, genetisch programmiert, wird durch Signale des Tageslichts an die realen Tag-Nacht-Verhältnisse angepasst. Durch das bremsende Licht (vorwiegend kurze Wellenlänge um 450 nm, blaues Spektrum) und dessen Timing werden diurnale und saisonale Anpassungen der Melatoninsekretion und damit die Synchronisierung zahlreicher Funktionen des Individuums vermittelt.

Weiteres: Auch Alterungsprozesse an der Pinealis, Stresseinwirkungen, soziale Einflüsse, Faktoren der Nahrungsaufnahme und einige Medikamente (v.a. diverse Betablocker) modulieren die Melatoninsekretion und das Schlaf-Wach-Verhalten, ebenso einige physische bzw. sportliche Überaktivitäten [7,44,46,51,97, 149,153]. Viele Einflüsse lassen ein U-förmiges Reiz-Wirkungs-

Verhältnis beim Melatonin erkennen, wie das Beispiel Noradrenalin zeigt: Adrenerge Reize im mittleren physiologischen Bereich können als optimal für manche Funktionalität angesehen werden, während Abweichungen in sehr niedrige (z.B. Betablocker) oder sehr hohe Reizstärken (z.B. Dauerstress) jeweils inhibierend bzw. nachteilig auf die pineale Melatoninsekretion wirken [7,149,168,169].

Auch Sexualhormone modulieren die Melatoninsekretion. So werden bei männlichem und weiblichem Hypogonadismus erhöhte Melatoninspiegel im Blut angetroffen, die dann durch Substitution mit Testosteron bzw. Östrogen gesenkt werden können [92,94,118,122]. Ferner spielen genetische Variationen wie Polymorphismen bei den MT1/MT2-Rezeptoren eine modulierende Rolle, die dann beispielsweise zu einer Phasenverschiebung des nächtlichen Melatoninanstiegs oder zu dysfunktionellen melatoninassozierten Erkrankungen beitragen [91]. Schließlich ist es das sezernierte Melatonin auch noch selbst, das im Sinne eines „Rückkopplungssignals“ die Oszillationen des SCN moduliert und hierbei sowohl die Amplitude via MT1 als auch den Beginn der erhöhten Oszillationsphase („Phasenverschiebung“) via MT2 beeinflusst [58].

11.2.7 Regenerations- versus Aktivitätsmodus

Reduziert man die vielen biochemischen Melatoneffekte auf wenige Grundprinzipien, dann können 2 Funktionsmodi besonders herausgestellt werden: der Ruhe- bzw. Regenerations- und der Aktivitäts- bzw. Reproduktionsmodus [58,59,64,78,99,100,111,120,126,131,154] (Tab. 11.1).

Ruhe-, Regenerationsmodus: Die hohe nächtliche Melatoninsekretion setzt biochemisch das Nachtsignal für den Organismus um, wozu intakte nervale Impulse (z.B. Noradrenalin) und hormonelle Präkursoren (z.B. Serotonin) erforderlich sind. Bei vielen Lebewesen inklusive dem Menschen ist diese Phase mit einem Ruhe- bzw. Regenerationsmodus verbunden. Schlaf und hierbei v.a. die traumreichen REM-Phasen (REM = Rapid Eye Movement) werden induziert, Blutdruck und

Tabelle 11.1 Wesentliche regulatorische Mechanismen der pinealen Melatoninsekretion.

Signalart	Signalvermittler	Melatonin-Up-/Down-Regulation
neuronal	adrenerg (Noradrenalin)	Regenerationsmodus fördert Melatoninanstieg und Regenerationsmodus
humoral	Serotonin	fördert Melatoninanstieg und Regenerationsmodus
zirkadian	Licht bremst	Aktivitätsmodus fördert Melatoninabfall und Aktivitätsmodus
hormonell	Sexualhormone bremsen	fördert Melatoninabfall und Aktivitäts-/ Reproduktionsmodus
Altern	Involutionsprozesse	Insuffizienz der Melatoninsekretion sowie der Aktivitäts- und Regenerationsmodi

Kerntemperatur sinken, inflammatorische und oxidative Prozesse werden verstärkt beseitigt bzw. entgiftet, neuronale Prozesse und Strukturen werden restrukturiert, die gastrointestinale Peristaltik und Sekretion werden moduliert, auch die Reproduktion wird durch gewisse antigonadotrope Effekte beeinflusst. Durch solche Veränderungen verlangsamen sich manche biologische Prozesse, was einem gewissen „Anti-Aging“ entsprechen könnte. Daneben werden Reparaturprozesse gefördert. So entfaltet Melatonin starke antiinflammatorische, antioxidative und onkostatische Wirkungen im gesamten Organismus, stimuliert das Immun- und das somatotrope System und fördert die Neuroregeneration. Alles das kann dazu beitragen, dass sich unter Melatonin auch eine Verzögerung von Alterungsprozessen und deren Auswirkungen bemerkbar macht.

Aktivitäts-, Reproduktionsmodus: Physiologischerweise sind niedrige Melatoninspiegel im Blut der Ausdruck einer gebremsten pinealen Sekretion, d.h. der biochemischen Umsetzung des Licht- bzw. Tagsignals auf den Organismus. Für viele Lebewesen ist damit ein Aktivitätsmodus verbunden, der auch saisonale reproduktive Aspekte umfasst. So tragen neben dem zirkadianen Lichteinfluss auch ansteigende Sexualhormone zum Wechsel in den Aktivitätsmodus bei.

11.3 Klinisch-therapeutische Wirkungen von Melatonin – ein Ausblick

11.3.1 Literaturreviews

Heute sind zahlreiche Partialwirkungen von Melatonin belegt, die zunehmend eine klinische Bedeutung erlangen [4, 17, 60, 61, 63, 94, 111, 119, 120, 122, 126, 127, 131, 146, 151, 152]. Aus solchen Reviews können verschiedene therapeutische Einsatzmöglichkeiten für Melatonin herausgefiltert werden, wobei pharmakologische Aspekte bei antioxidativen und antikarzinogenen Fragestellungen, eine Modulation von chronobiologischen Abläufen v.a. bei zirkadianen Störungen sowie eine adjuvante Therapie bei zahlreichen klinischen Problemen in den Vordergrund gestellt werden können (Tab. 11.2).

Chronobiologie: Manche der in Tabelle 11.2 aufgelisteten Einsatzgebiete sind allgemein bekannt und durch zahlreiche Studienbelege und Reviews (siehe oben) abgesichert und plausibel. Vor allem bei chronobiologischen Indikationen wie verschiedenen Arten von Schlafstörungen inklusive Altersinsomnie, Phasenverschiebungen der Schlaf-Wach-Zyklus bei Schichtarbeitern, Interkontinentalflügen, Blinden oder manchen Depressivitäten ist eine Besserung durch Melatonin gut belegt. Auch in der Pädiatrie kommt Melato-

Tabelle 11.2 Ausblick auf klinisch-therapeutische Einsatzmöglichkeiten von Melatonin.

pharmakologische Partialaspekte von Melatonin

- antioxidativ, antikarzinogen, antiosteoklastisch
- sedativ, anxiolytisch, antidepressiv, hypothermisch
- antikonvulsiv, analgetisch, neuroprotektiv

chronobiologische Synchronisation

- zirkadiane Rhythmik (z. B. nächtliche Schlafinduktion, Temperaturabsenkung, gastrointestinale Synchronisation)
- saisonale Reproduktionszyklen

adjuvanter Einsatz bei speziellen klinischen Fragestellungen

- Schlafstörungen (saisonal, zirkadian; durch Lebensstil, Blindheit, Alter)
- oxidative Protektion (zahlreiche Indikationen belegt, z. B. zur Neuroprotektion, bei Demenz, Makuladegeneration, kardiovaskulären und gastrointestinalen Erkrankungen, Diabetes mellitus)
- Prämedikation zur Anästhesie, speziell in der Pädiatrie

nin bei zahlreichen Indikationen zum Einsatz, auch perioperativ [54, 70, 145].

Antioxidativum: Die vielfältig belegte antioxidative Schutzwirkung von Melatonin ließ sich auch prospektiv bei Sportlern und Älteren klinisch und biochemisch nachweisen. Beispielsweise treten bei hohen Aktivitätsbelastungen vermehrt muskuläre Zellschäden auf, die durch vorherige Melatoningaben sowohl am Herzen als auch an der Skelettmuskulatur signifikant reduziert werden können [95, 108, 158].

Neuroprotektion: Noch wenig bekannt, aber eindrucksvoll sind die neuroregenerativen Aspekte des Melatonins, sei es in physiologischen Situationen, bei degenerativen Erkrankungen oder Alterungsprozessen [36, 39, 43, 61, 111, 119, 120]. Hier zeichnen sich gewichtige Argumente für präventive bzw. höher dosierte substitutive Melatoningaben speziell bei neurodegenerativen Erkrankungen und im Alter ab.

Intestinaltrakt: Ebenso beachtenswert sind neuere Erkenntnisse zu Wirkungen des Melatonins im Magen-Darm-Trakt und dessen Anhangsbilden, da sich hieraus bereits klinische Konsequenzen abzeichnen [27, 30, 31, 56, 77, 78, 79, 80,

105, 125, 155]. Denn Melatonin soll durch Einfluss auf Inflammation und Motilität zur Besserung einiger gastrointestinaler Funktionsstörungen beitragen, zu denen Colitis ulcerosa und gastroduodenale Ulzera, aber auch andere Darmfunktionsstörungen gehören. Auch hier ist stets das Zusammenspiel von Melatonin und seinem Präkursor Serotonin zu berücksichtigen. Beide Hormone haben im Intestinaltrakt zahlreiche und z. T. sich opponierende oder ergänzende Effekte, auch besteht zwischen ihnen ein gewisses Rückkopplungssystem [16, 98] (Kapitel 10). Ebenso beeinflusst nicht nur Serotonin, sondern auch Melatonin den Glukosestoffwechsel, die Insulinsekretion und diabetesassoziierte Entgleisungen inklusive des polyzystischen Ovarsyndroms [45, 52, 115, 156].

Onkologie: Onkostatistische Aspekte des Melatonins werden intensiv bearbeitet, sie sind vielversprechend. Speziell beim Mammakarzinom sind Zusammenhänge zwischen einer höheren Krebsinzidenz und einer Insuffizienz nächtlicher Melatoninanstiege gezeigt worden, auch wurden diverse Wirkmechanismen inklusive epigenetischer Veränderungen als Beitrag zum Karzinomschutz durch Melatonin aufgezeigt [2, 8, 9, 66, 73, 75, 85, 96, 100, 117, 130, 143, 144]. Vor allem bei hormonabhängigen Tumoren wirkt Melatonin direkt und indirekt auf eine Reihe von Karzinomlinien sowohl antiproliferativ als auch antiinvasiv bzw. antimetastatisch. So inhibiert es beispielsweise die Aktivität der Aromatase und Typ 1 der 17 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase (17 β -HSD), was sich gerade beim Brustkrebs durch reduzierte Biosynthese von Östrogenen als günstig erweist.

11.3.2 Resümee

Die wissenschaftlichen und klinischen Daten zu den genannten „therapeutischen Einsatzmöglichkeiten“ sind bereits vielversprechend, wenn auch oft erst als „vorläufig“ einzustufen. Für **Therapieindikationen** sind aus evidenzbasierter Sicht weitere spezielle Studien mit größeren Probandenzahlen, diversen Dosierungen und unterschiedlichen Präparaten sowie zur Dauer solcher Behandlungen erforderlich.

Anders stellt sich die Situation zur Frage einer **Alterssubstitution mit Melatonin** dar, worüber im nächsten Abschnitt referiert wird. Hier lassen sich einige Schlafstörungen und ihre Folgen auf die altersassoziierte Minderung der Melatoninsekretion zurückführen und entsprechend einfach und erfolgversprechend behandeln. Eine solche primäre Indikation scheint bei einem großen Teil der älteren Menschen vorzuliegen. Dann ist es gut zu wissen, dass Melatonin in physiologischen Wirkkonzentrationen kaum Nebenwirkungen hat und dass sich noch zusätzliche Auswirkungen erwarten lassen, die von hoher gesundheitlicher Relevanz im Alter sind [17, 49, 59, 71].

Indikation zur Melatoninsubstitution im Alter

Primäre Indikation: „Schlafstörungen“ bei niedrigen Melatoninspiegeln

Zu erwartender Zusatznutzen: systemische Partialwirkungen des Melatonins zur Gesundheitsprävention

11.4 Melatoninsubstitution in der Alterssprechstunde

11.4.1 Klinische Diagnostik

Viele Beschwerden und auffällige Befunde im Alter sind multikausal geprägt, wozu auch Einflüsse des Melatonins zählen können. Ebenso können melatoninassoziierte Symptome noch von anderen Dysfunktionen überlagert oder mitbestimmt sein, bei denen v.a. Einflüsse des Serotoninsystems zu beachten sind (siehe Kapitel 10). Daher sollte man klinische Hinweise auf zugrunde liegende hormonelle Mitursachen durch entsprechende Laborbefunde differenzieren und objektivieren, was auch beim Serotonin-Melatonin-System möglich ist.

Als **klinische Hinweise** auf eine mögliche Mitbeteiligung von Melatonin im Alter können verschiedene chronobiologische Störungen, unklare intestinale Beschwerden und kognitive Beein-

trächtigungen gewertet werden. Bei den Schlafstörungen stehen verzögertes Einschlafen, wenig Durchschlafen mit längeren Wachphasen, nur wenig oder kein Träumen mehr, öfters Stimmungsschwankungen wie Depressivität und schließlich Müdigkeit am Tag danach im Vordergrund. Dann können weitere Auswirkungen im gesamten Organismus hinzukommen, die oft gar nicht im Zusammenhang mit Melatonin gesehen werden.

11.4.2 Labordiagnostik

Die zirkadiane Rhythmik des Melatonins kann durch Messungen von Melatonin bzw. seiner Hauptmetabolite aus Blut, Speichel und Urin dokumentiert werden. Im Blut ist Melatonin zu einem großen Teil an Proteine gebunden, sein freier Anteil beträgt etwa 20–30% [74].

Urinprobe: Melatonin kann aus Sammelurin eines bestimmten Zeitraums oder aus Morgenurin, der dann repräsentativ für die Nachtphase sein soll, direkt oder indirekt gemessen werden [81, 110]. Hierbei werden aber überwiegend Melatoninmetabolite erfasst (vor allem aMT6s), die auch noch vom Zustand der Nierenpassage und deren eventuellen Altersveränderungen sowie von einer nachts möglicherweise verstärkten hepatischen Metabolisierung beeinflusst werden. Manche Labore geben den Melatoninwert dann auf den mitbestimmten Kreatininspiegel bezogen an. Im Urin kann auch ein Anteil des Melatonins als „freies Melatonin“ direkt gemessen werden, wozu eine besonders empfindliche Methode benötigt wird [101, 110]. Die Ergebnisse der Urinbestimmung können auch durch eine unvollständige Urinsammlung beeinflusst werden.

Blutprobe: Melatoninbestimmungen aus dem Blut sind etabliert (Massenspektrometrie, Immunoassay), wobei in wissenschaftlichen Studien oft Serienbestimmungen in kurzen Abständen von einigen Minuten bis zu wenigen Stunden während der Nacht- oder Tagphase durchgeführt werden. Methodische Untersuchungen stützen die Verwertbarkeit solcher Blutbestimmungen [67, 81, 101, 110], wobei die Verwendung von Plasma oder Serum zu praktisch identischen Er-

gebnissen führt. Die Nachtwerte sind durchschnittlich um den Faktor 10–20 höher als die Tageswerte, wobei individuell eine große Variationsbreite besteht, die genetisch beeinflusst ist. Im Tagesverlauf sind die morgendlichen Blutspiegel von Melatonin höher als am Nachmittag (vor 9 Uhr versus nach 11 Uhr), was bei den niedrigen Tageswerten nominell weniger ausmacht als es prozentual erscheint. Beim Vergleich von Blut- zu Urinergebnissen ist der Blutwert morgens gut mit dem 24-Stunden-Wert von aMT6s aus dem Urin korreliert [67].

Unter oraler Melatoningabe ist als Besonderheit zu beachten, dass Blut- und Urinmessungen nur bei der direkten Melatoninbestimmung miteinander korrelieren, nicht aber mit den im Urin erfassten Melatoninmetaboliten [81]. Demnach sind diese Messmethoden bei substitutiven Fragestellungen bzw. exogenen Melatoningaben weniger gut geeignet. In wissenschaftlichen Studien werden sowohl Messungen der Melatoninmetabolite aus dem Urin als auch Melatoninbestimmungen direkt aus dem Blut sowie Parallelmessungen aus beiden Materialien verwendet.

Resümee: Die verschiedenen Bestimmungsmethoden aus Blut oder Urin, weniger klar definiert aus dem Speichel, haben ihre Besonderheiten. Unter pragmatischen Aspekten einer täglichen Sprechstunde haben sich Hormonanalysen aus **einzelnen Blutproben** auch bei Hormonen mit ausgeprägter Tag-Nacht-Rhythmik bewährt (Abb. 11.2). So liegen beispielsweise bei TSH, Prolaktin und Cortisol ebenso nachts viel höhere Blutwerte vor, ohne dass deren Bestimmung wesentliche Zusatzinformationen liefern würde. In Analogie dazu kann auch die Melatoninbestimmung aus einer morgendlichen Blutprobe für manche Fragestellungen in der Praxis begründet werden [67, 136]. Unsere Arbeitsgruppe hat damit seit über 15 Jahren gut verwertbare Einsichten gewonnen [eigene Daten].

11.4.3 Referenzbereiche für die Praxis

Referenzbereiche für Melatonin sind von zahlreichen Faktoren abhängig, zu denen v.a. das Alter der Person, die Tageszeit der Probenentnahme

und die Bestimmungsmethode des Labors gehören.

Enzymimmunoassay (ELISA), Radioimmunoassay (RIA): Manche Methoden erfassen neben Melatonin auch einige seiner Metabolite im Blut, was dazu beiträgt, dass im Schrifttum sehr unterschiedliche Referenzniveaus angegeben werden [81]. Häufig werden methodenabhängige Referenzbereiche für junge Erwachsene von 8–15 pg/ml [136] bzw. von 28–36 pg/ml (Hormonzentrum München 2005) angegeben, die jeweils aus morgendlichen Blutproben zwischen 8 und 10 Uhr bestimmt worden waren. **Flüssigkeitschromatografie-Massenspektrometrie (LC-MS):** Mit dieser exakten und durch Tandemverfahren auch sehr sensiblen Methode konnten Referenzbereiche für junge Erwachsene bei Blutentnahme um 8 Uhr von 8–16 pg/ml und um 9 Uhr von 3–8 pg/ml erstellt werden [50]. Die Methode ist auch zur Melatoninmessung nach oraler Gabe gut geeignet. Die Bereiche entsprechen auch denen einer neuen, modifizierten RIA-Bestimmung des nationalen Krebsinstituts der USA [67].

Resümee: Es ist ratsam, den Referenzbereich für Melatonin aus dem Blut vom beauftragten Labor zu erfragen und als Basis für Interpretationen zu verwenden. Die Blutentnahme sollte zur Erstdiagnostik möglichst zwischen 8 und 9 Uhr erfolgen, bei einer Dosiskontrolle zur Erkennung eines Überhangs ist auch eine spätere Abnahme aussagekräftig. Der publizierte Datenlage und eigenen Erfahrungen entsprechend, sind Referenzniveaus um 10 pg/ml (8–16 pg/ml) als realistisch für gesunde Erwachsene im Alter zwischen 20 und 50 Jahren anzusehen [50, 67, 136], was auch von manchen Laboren in Deutschland so angegeben wird.

Konsequenzen: Größere Abweichungen in beiden Richtungen sind auffällig und bezüglich der Ursachen klärungsbedürftig. Erst danach kann über Interventionen entschieden werden.

Im höheren Lebensalter sind niedrige Werte von Melatonin (Tageswerte, Nachtanstiege) physiologisch, aber dennoch nicht als günstig bezüglich gesundheitlicher Aspekte einzustufen. Sie sind mit zahlreichen nachteiligen Symptomen assoziiert, zu denen auch Schlafstörungen zählen. Daher werden als Zielbereich einer Substitution

nicht niedrige „altersassoziierte Normalwerte“, sondern die höheren Werte der jungen Erwachsenen herangezogen.

Tipp für die Praxis: Wie man von Prolaktin- und TSH-Bestimmungen weiß, können bei sehr früh morgens entnommenen Blutproben noch die etwas höheren, vom nächtlichen Plateau abfallenden Konzentrationen erfasst werden, woraus zu hohe und nicht relevante Tageswerte resultieren (Abb. 11.2). Daher ist auch bei der Melatoninbestimmung darauf zu achten, die Blutprobe morgens nicht vor 8 Uhr und möglichst nicht direkt aus der Dunkelheit kommend zu entnehmen.

11.4.4 Erhöhtes Tagesmelatonin

Differenzialdiagnostik

Wurde die Blutprobe korrekt durchgeführt und sind die Blutspiegel etwas höher, als man bei gesunden Erwachsenen und erst recht im Alter erwarten würde, können die hierfür oft verantwortlichen Ursachen rasch abgeklärt werden (Tab. 11.3):

Probenzeitpunkt, Hormone: Dazu zählt ein zu früher Zeitpunkt der morgendlichen Blutentnahme,

speziell bei langer Dunkelheit im Winter und trübem Tageslicht am Morgen. Auch ein Hypogonadismus, d.h. niedrige Östrogenspiegel bei Frauen (meist Oligo-/Amenorrhöen) oder niedrige Testosteronspiegel bei Männern, kann zu erhöhtem Melatonin führen. Außerdem können Medikamente, die den Abbau von Serotonin vermindern, in der Folge erhöhte Melatoninspiegel bewirken, z.B. Monoaminoxidase-Inhibitoren (MAO-Hemmer).

Zu hohe Melatoninsubstitution: Trotz einer recht kurzen Halbwertszeit des Melatonins kann eine Melatoninindosis, die meist zwischen 1 und 10 mg am Abend vorher eingenommen wurde, individuell zu hoch sein, indem sie noch weit in den nächsten Tag hinein zu erhöhten Blutspiegeln führt. Sind diese deutlich erhöht, besonders im Zusammenhang mit klinischen Symptomen einer Überdosierung (siehe Nebenwirkungen), sollte die Melatoninindosis reduziert werden.

Melatonin-Phasenverschiebung: Ein häufiger Grund ist in einem verzögerten und damit verschobenen Phasenbeginn des nächtlichen Melatoninanstiegs zu finden, der im Schrifttum unter dem Begriff „Delayed Melatonin Syndrome“ geführt wird. Dadurch verzögert sich dann entsprechend auch der Melatoninabfall am nächsten Morgen, was die dann noch erhöhten Melatonin-

Tabelle 11.3 Häufige Ursachen für erhöhtes Tagesmelatonin.

Ursachen	Mechanismen
lange Dunkelphasen	<ul style="list-style-type: none"> Blutprobe zu früh morgens längere Dunkelheit im Winter
Mangel an Sexualhormonen	<ul style="list-style-type: none"> Hypogonadismus mit Östrogen- bzw. Testosterondefizit
Melatonineinnahme	<ul style="list-style-type: none"> melatonin- bzw. tryptophanhaltige Pflanzenkost Melatoningabe individuell überdosiert
Lebermetabolismus gestört	<ul style="list-style-type: none"> Metabolisierung reduziert, z. B. Leberzirrhose Monoaminoxidase-(MAO-)Medikation
Melatonin-Phasenverschiebung (Delayed Melatonin Syndrome)	<ul style="list-style-type: none"> Schichtarbeit, Reisen (Jetlag) Serotoninmangel, Depressionen endogene Schlafphasenverschiebung

spiegel bewirkt. Dies kann verschiedene Ursachen haben. Bei Reisen über mehrere Zeitzonen oder bei Schichtarbeitern wäre die Phasenverschiebung anfangs physiologisch, da der Anpassungsprozess an die neue Tageszeit etwa 1 Woche benötigt (Jetlag).

Bei Jugendlichen bzw. jungen Erwachsenen außerhalb solcher Reise- oder Schichtumstellungen liegt aber meist eine „**endogene Schlafphasenverschiebung**“ vor, die im Schrifttum als „Delayed Sleep Phase Disorder“ (DSPD) bezeichnet wird. Sie ist durch eine Phasenverschiebung des abendlichen Melatoninanstiegs um eine gewisse Stundenzahl sowie dadurch bedingte klinische Beschwerden charakterisiert [6, 57, 136]. Der abends später einsetzende Anstieg des Melatonins (z. B. statt 20 Uhr erst 24 Uhr) ist dann auch mit einem entsprechend zeitlich verzögerten Abfall am nächsten Vormittag verbunden (Phasenverschiebung), wie die dann noch erhöhten Blutwerte anzeigen. Ursachen für eine solche Phasenverschiebung können Polymorphismen im Melatoninrezeptor-Gen (MT2) des SCN sein. Die Phasenverschiebung tritt dann meist schon bei Jugendlichen in Erscheinung, die wegen anhaltender Wachheit erst spät zu Bett gehen wollen bzw. vorher nicht gut einschlafen können. Dann müssen sie auch noch morgens bei erhöhten Melatoninspiegeln und Müdigkeit zum Schulbesuch „für ihren Rhythmus zu früh“ aufstehen. Es werden zahlreiche Folgestörungen beklagt, die auch kognitive Prozesse betreffen. Bei Patienten mit Depressionen oder Serotoninmangel können zeitweilig ebenfalls solche Phasenverschiebungen des Melatonins auftreten [37, 139].

Klinische Auswirkungen erhöhter Melatoninspiegel am Tag

Symptome: Sind die Melatoninspiegel morgens bzw. vormittags nur leicht erhöht, müssen nicht unbedingt nachteilige Symptome bemerkt werden, die bei stärkeren Erhöhungen aber meist vorliegen. Dann können Tagesmüdigkeit und Konzentrationsschwäche auftreten (siehe Nebenwirkungen), die häufig den Tagesablauf und manche Arbeitsverrichtungen wie das Bedienen von

Geräten beeinträchtigen [164, 166]. Auch bei Sportlern mit internationalen Verpflichtungen führt das gehäuft zu Problemen [48, 142]. Wird solch ein Zustand chronisch, kann er sehr belastend sein und zu weiteren psychosomatischen Störungen und Erkrankungen führen.

Aussagekraft: Ein höherer Melatoninspiegel am Tag kann klinisch nachteilige Auswirkungen haben. Daher sollten die Ursachen differenzialdiagnostisch geklärt und ggf. entsprechende Schritte zur Abhilfe erwogen werden.

Therapeutische Konsequenzen

Sind bei höherem Tagesmelatonin Interventionen angezeigt, erfolgen diese am besten ursachenbezogen (Tab. 11.3).

Umwelt und Lebensführung: Bei diesen Aspekten stehen die tageszeitliche Verteilung von körperlichen Aktivitäten sowie die Überprüfung von Essgewohnheiten im Vordergrund, wobei auf besonders tryptophanhaltige Produkte, melatoninhaltige Pflanzenkost und einen strengen Zeitplan für die Nahrungsaufnahme zu achten ist [3, 48, 76].

Endokrine Aspekte: Ggf. werden Hormongaben zu adjustieren sein, z. B. Sexualhormone oder Schilddrüsenhormone.

Stresseinfluss beachten: Die pineale Melatoninsekretion wird adrenerg stimuliert, was bei gewissen körperlichen oder psychischen Überlastungen („Adrenalin-Einschuss“) auch zu kurzfristig erhöhten Melatoninspiegeln führen kann. Einen objektiven Anhaltspunkt können erhöhte Noradrenalin- und Cortisolspiegel im Blut liefern. Im Bedarfsfall kann durch psychotherapeutische Maßnahmen oder situativ kurzzeitig medikamentös (z. B. kleine Einmaldosis Betablocker, orales Progesteron) interveniert werden [eigene Daten].

Melatonin-Phasenverschiebung: Bei einer bestehenden Phasenverschiebung kann schrittweise eine Vorverlegung versucht werden. Hierzu hat sich die kombinierte Gabe von Melatonin abends (z. B. 3 mg etwa 1 Stunde vor dem Zubettgehen, dunkler Schlafraum) und hellem Lichteinsatz morgens gut bewährt, wie mehrere Metaana-

lysen und zahlreiche kontrollierte Einzelstudien bestätigen [18, 53, 57, 114, 129, 148, 166].

Serotoninmangel: Liegt der Phasenverschiebung ein Serotoninmangel zugrunde bzw. ist sie mit einem solchen Mangel kombiniert, z. B. bei Patienten mit Depressionen oder genetisch gestörter Serotoninbildung (TPH1-Insuffizienz, siehe Kapitel 10), kann mit dem Präkursor 5HTP substituiert werden. Das führt zum Anstieg des Serotonins und zur altersentsprechenden Normalisierung oder zumindest Besserung einer phasengestörten Melatoninsekretion [90, 134, 139] (Kapitel 10). Bei Jüngeren, die keine zusätzliche Altersminderung beim Melatonin erwarten lassen, sind neben 5HTP meist keine ergänzenden Melatoningaben erforderlich, bei Älteren wird dies aber der Fall sein.

Interkontinentalflüge (Jetlag), Schichtarbeit: Durch solche (akuten) Einflüsse kommt es nicht mehr zur Übereinstimmung zwischen dem äußeren Zeitgeber (Licht-Dunkel-Signal) und dem individuellen Schlafbedürfnis bzw. -wunsch. Nach einmaliger Verschiebung kann sich der Organismus an den neuen Zeittakt bald gewöhnen und die Melatoninphasen anpassen. Bis dahin ist aber mit körperlichen Missempfindungen und Einschränkungen der Vitalität zu rechnen, weshalb oft therapeutische Maßnahmen nachgefragt werden [32, 76, 142, 164, 166]. Zur gewünschten Einschlafzeit kann eine Melatoningabe (1–3 mg,

einfache oder verzögerte Freisetzung) als biochemischer Signalgeber hilfreich sein, ggf. auch in Ergänzung zu einem Schlafmittel. Zusätzlich sind beim Aufstehen helles Licht, körperliche Aktivitäten und ggf. belebende Getränke (Kaffee, Tee) oder auch entsprechende Medikamente hilfreich.

11.4.5 Niedriges Tagesmelatonin

Differenzialdiagnostik

Die erste Differenzierung erfolgt durch den Altersbezug und die Art der Beschwerden der Patienten (Tab. 11.4), oft kommen weitere Abklärungen hinzu.

Im höheren Lebensalter: Bei Älteren über 60 Jahren stehen natürlich Schlafstörungen im Vordergrund, oft mit Hinweis auf verzögertes Einschlafen, verringertes Durchschlafen und seltenes oder ganz ausbleibendes Träumen. Am nächsten Tag stehen dann Tagesmüdigkeit und verminderte Leistungsfähigkeit im Mittelpunkt. Neben dem Altersgrund sollte dann unbedingt die Mitbeteiligung weiterer Störfaktoren geprüft werden (Tab. 11.4), denn Kombinationen sind häufig. Hierbei sind v. a. Medikamenteneinflüsse und Serotoninmangel zu berücksichtigen, entsprechende Befragungen und Blutkontrollen tragen zur Objektivierung bei (z. B. Serotonin, Melatonin).

Tabelle 11.4 Häufige Ursachen für niedriges Tagesmelatonin.

Ursachen	Mechanismen
lange Lichtphasen	Beleuchtung am Arbeitsplatz, längere Helligkeit im Sommer
Mangel an Serotonin	Präkursorhormon von Melatonin: Serotonin-Defizit-Syndrom
Mangel an adrenerger Stimulation	Blockade von Noradrenalin durch a) Medikamente (z. B. Betablocker) b) funktionelle Downregulation unter Überlastungen (z. B. Stress, Sport)
Medikamenteneinfluss	einige Antihypertensiva, Betablocker, Antidepressiva, Antirheumatika, Kortikoide, Benzodiazepine
Metabolismus gestört	verstärkter Lebermetabolismus, Überdosis B-Vitamine, Elektrolyte und Genussmittel
altersbedingt (ab 55 Jahren)	nachts verfrühter oder verzögerter Beginn der Melatoninphase, Amplitude und oft Dauer vermindert

Im mittleren Lebensalter: Bei den noch voll im Berufs- und Familienleben stehenden Patienten hat man beim Leitsymptom „Schlafstörungen“ vorzugsweise Auswirkungen von Stress, Schichtdienst, Medikamenten und eines Serotonin-Defizit-Syndroms zu berücksichtigen.

Bei jungen Erwachsenen: Auch in jungen Altersgruppen können Stresseinflüsse (starke Belastungen durch Schule, Ausbildung, Berufsbeginn, Leistungssport, soziale Konflikte) sowie Auswirkungen psychischer Dysfunktionen (Leitsymptom Ängste, Depressionen) bzw. eines Serotonin-Defizit-Syndroms oder auch einer endogenen Schlafphasenverschiebung als Ursache von melatonin-assoziierten Störungen herangezogen und objektiviert werden.

Therapeutische Konsequenzen (ohne Melatonin)

Auch für Interventionen mit Melatonin in der Alterssprechstunde gilt die Voraussetzung, dass vorab klassische Erkrankungen unter Hinzuziehung entsprechender Fachkollegen abgeklärt und ggf. therapeutisch eingestellt worden sind. Liegen solche nicht vor und handelt es sich um „altersentsprechend gesunde Patienten“, dann stehen Ursachen wie in Tab 11.4 zusammengefasst als Indikationen für Maßnahmen im Vordergrund.

Umwelt und Lebensführung: Selbstverständlich werden vorab äußere Faktoren wie Lichteinfluss, Reisen, soziale Belastungen, Medikationen, spezielle Erkrankungen und mehr bezüglich ihrer Auswirkungen auf Melatonin abgeklärt und zu berücksichtigen sein.

Ausgleich des Präkursors Serotonin: Liegt klinisch und laborbelegt ein Mangel des Melatoninpräkursors Serotonin vor, wird dieser Aspekt zu klären und ggf. zu substituieren sein (siehe Kapitel 10), bevor zu einer Melatonin-tablette gegriffen wird. Oft kann durch Absetzen störender Medikamente oder durch Substitution mit Tryptophan bzw. 5HTP ein solcher Ausgleich erreicht werden, was dann auch den begleitenden Melatoninmangel sowie damit assoziierte klinische Störungen bessert oder beseitigt [69,90,116,134,135,139,168,169].

Adrenerger Ausgleich: Oft liegen Hinweise auf eine erhöhte (z.B. akuter Stress) oder verminderte (z.B. chronischer Stress mit Burnout-Syndrom, chronische Medikation mit Betablocker) adrenerge Stimulierung der Melatoninsekretion vor. Dann können stressreduzierende Maßnahmen inklusive kurzfristig niedrig dosierte Betablocker oder orale Progesterongaben die Melatoninsekretion und das Schlaf-Wach-Verhalten verbessern [7,25,46,139,153,168,169]. Zur Überbrückung bzw. bis zur Besserung der Situation können Melatoningaben zusätzlich indiziert sein.

Therapeutische Konsequenzen mit Melatonin

Substitution von Melatonin – junge Erwachsene

Niedrige Melatoninspiegel in jüngeren Jahren beruhen üblicherweise auf speziellen Erkrankungen oder Störungen, zu denen das Serotonin-Defizit-Syndrom, chronische Stressbelastungen und genetische Besonderheiten zählen, aber auch Medikationen mit bestimmten Antidepressiva (SSRI). Hier wird entsprechend gezielt einzugreifen sein, oft ergänzend durch eine adjuvante Melatonin-substitution, z.B. 1–3 mg Melatonin abends vor dem Schlafengehen.

In jüngeren Lebensabschnitten ist als Zubereitung das normale bzw. native Melatonin vorzuziehen, da eine verzögerte Freisetzung häufig zu einem „Überhang“ in den nächsten Tag hinein führen kann. Zur Abhilfe müsste dann das Melatoninpräparat viel früher am Abend statt kurz vor dem Zubettgehen eingenommen werden, was seitens der Compliance und des Charakters einer „Medikation zu einer bestimmten Uhrzeit“ weniger praktikabel erscheint. Idealerweise wäre mithilfe einer Blutprobe am Vormittag die individuelle Dosis zu adjustieren. Leicht höhere Tageswerte können akzeptiert werden, wesentliche Entgleisungen sollten aber durch Dosisreduktion korrigiert werden.

Substitution von Melatonin – ältere Erwachsene

Prävalenz: Im Alter über 55 Jahren wird die Prävalenz einer Insomnie mit 30–40% und mit zunehmendem Alter weiter ansteigend angegeben, hinzu kommen zahlreiche gesundheitlich nachteilige

Auswirkungen [1,33,38,47,65,133]. Ab 55–60 Jahren treten altersbedingte Mangelzustände des Melatonins in den Vordergrund, sei es allein aus Altersgründen oder zusätzlich verstärkt als Folge anderer Störungen wie Medikamente, chronischer Stresseinfluss oder Serotonindefizit. Daher werden bei der Festlegung einer Melatoninindosis stets mehrere Aspekte zu berücksichtigen sein, was meist auch mit der Tiefe des Laborwerts vorab korreliert.

Dosierungen: Bei alleiniger Altersindikation für Melatoningaben sind anfangs Dosierungen zwischen 1 und 3 mg abends oral ausreichend, im späteren Altersverlauf werden meist 3–6 mg benötigt. Viele ältere Patienten bevorzugen Präparate mit kontinuierlicher Freisetzung über mehrere Stunden (z.B. 2–4 mg Circadin®, 3 mg Melacron®), öfters auch kombiniert mit einer „normalen“ Initialdosis von 3 mg. Angesichts recht großer individueller Unterschiede bei Resorption und Metabolismus von Melatonin und möglicher Änderungen im weiteren Altersverlauf ist eine Dosiskontrolle stets ratsam. Sie ist durch Beurteilung der klinischen Effektivität sowie des Laborwerts von Tagesmelatonin praktikabel zu bewerkstelligen, was erstaunlicherweise im Schrifttum kaum erwähnt wird [136,137].

11.4.6 Tipps für die Praxis

Melatoninspiegel zur Diagnostik und Verlaufskontrolle

Mit etwas Erfahrung gelingt es sehr schnell, aus dem Blutspiegel des Melatonins auf kombinierte Störungsursachen zu schließen. Ist der Melatoninwert nur leicht niedriger als bei Jüngeren, ist der Alterseffekt als Hauptursache zu vermuten. Werden deutlich niedrigere Werte gemessen, ist zumindest eine weitere Einwirkung anzunehmen, die meist von einem niedrigen Präkursor Serotonin (was gemessen werden kann) oder einer chronischen Stressbelastung (was klinisch und laborgestützt abgesichert werden kann) ausgeht. Sind die Melatoninspiegel sehr stark verringert, ist meist von einer Kombination aller drei Störungsursachen auszugehen. Solche Einschätzun-

gen können dann durch den Behandlungsverlauf bestätigt werden. So verbessern sich die Melatoninspiegel auch nur schrittweise, wenn beispielsweise erst mit 5HTP substituiert wird, dann Stressbelastungen reduziert werden und dann die Restdefizienz zusätzlich durch Melatonin ausgeglichen wird.

Maskierter Melatoninmangel

Bei Patienten mit einem belegten Serotoninmangel werden meist auch niedrige Blutspiegel von Melatonin angetroffen. Liegt nun zusätzlich eine Phasenverschiebung beim Melatonin vor, sind die morgens bzw. vormittags gemessenen Blutwerte noch erhöht, wodurch der postulierte Melatoninmangel „maskiert“, d.h. nicht erkannt werden kann. Wird nun eine Substitution von 5HTP begonnen, verbessern sich zunächst die Serotoninspiegel und in der Folge auch das Melatonin. Dennoch gehen nun die erhöhten morgendlichen Melatoninspiegel „paradoxe Weise“ zurück, was hier aber als Ausdruck der korrigierten Phasenverschiebung gewertet werden kann. Der Rückgang kann entweder zu normalen Tageswerten beim Melatonin führen oder auch zu erniedrigten Werten, wenn zwar die Phasenverschiebung, aber noch nicht der Serotoninmangel vollständig beseitigt ist. In diesen Fällen ist eine Dosiserhöhung von 5HTP indiziert, die dann zu weiter ansteigenden Serotonin- und normalen Melatoninspiegeln führt [eigene Daten].

Spezialfall Antidepressiva und Melatonin

Bei Patienten mit Depressionen unter Medikation mit Inhibitoren der Serotonin-Wiederaufnahme (SSRI, SNRI u.a.) ist es nicht immer gewünscht, diese Antidepressiva abzusetzen. Durch viele dieser Präparate werden die Serotoninspiegel im Blut (und auch in zahlreichen Geweben) stark supprimiert, was durch eine Blutprobe einfach überprüft bzw. belegt werden kann. Als Folge ist auch die Melatoninsekretion beeinträchtigt [eigene Daten], was sich klinisch durch Insomnie bemerkbar macht und entsprechend als Nebenwir-

kung solcher Präparate aufgeführt ist. Daher werden oft ergänzend pharmakologische Schlafmittel verschrieben (z. B. Benzodiazepinderivate, Zolpidem), die jedoch bekanntlich längerfristig mit gesundheitlichen Nachteilen und sogar einer erhöhten Mortalität verbunden sind [19, 82, 83, 104]. Als naheliegende, d. h. ursachenbezogene Alternative bietet sich hier die Substitution mit Melatonin an (1–5 mg abends). Damit werden nicht nur Symptome der Insomnie gebessert oder beseitigt, sondern es kommen auch viele der anderen, systemischen Partialwirkungen des Melatonins zur Geltung, die von hoher gesundheitlicher Relevanz sind, wie oben ausgeführt wurde. Diese plausible Maßnahme ist sehr effektiv [eigene Daten], auch wenn sie im Schrifttum – soweit erkennbar – kaum Erwähnung findet.

Schlafhygiene und Melatonin

Von den nicht hormonellen Ursachen, die den Schlaf stören können, sind v. a. Lärm, Licht, Temperatur, Körperlagerung, Schnarchen, Schmerzen, Nykturie, Noxen und Medikamente sowie Abendsport zu berücksichtigen. Bei solchen Störungen kann Melatonin wenig ausrichten, worüber Patienten oft enttäuscht sind. Hier wird unter dem Aspekt „Schlafhygiene“ zu intervenieren sein.

Insomnie im Alter

Die Prävalenz der Insomnie im Alter über 55 Jahren liegt bei 30–40%, im höheren Alter erreicht sie etwa 50%.

Charakteristisch sind eine verlängerte Einschlafzeit, häufiges nächtliches Aufwachen mit längeren Wachphasen, nachfolgend erhöhte Tagesmüdigkeit mit verminderter Leistungsbereitschaft und abends frühes Zubettgehen.

Zu den nachteiligen gesundheitlichen Auswirkungen zählen Stimmungsverschlechterungen, verminderte Kognition v. a. beim Lernen und Erinnern, beeinträchtigtes Immun- und somatotropes System, ein generell verschlechterter Gesundheitszustand mit verminderter Le-

bensqualität sowie eine verkürzte Lebensspanne (erhöhte Mortalität).

11.4.7 Studienlage zur Melatoninsubstitution

Die Effektivität von Melatonin bei Schlafstörungen, speziell auch im Alter ab 55 Jahren, ist durch die Studienlage gut belegt [11, 12, 52, 86, 87, 88, 89, 93, 140, 159, 160, 161, 162, 166]. Hierbei sind teils recht große Probandenzahlen sowie klinische und laborgestützte Daten inklusive der Polysomnografie zum Einsatz gekommen. Generell lässt sich sagen, dass umso eher mit einem Behandlungserfolg zu rechnen ist, je deutlicher die Symptome einer Insomnie sowie die Defizite beim Melatonin vorab anzutreffen sind.

Details: Zahlreiche Schlafparameter lassen sich durch Melatonin innerhalb einiger Tage verbessern. Dazu gehören eine kürzere Einschlafzeit, ein besseres Durchschlafen, weniger und dann verkürzte Wachphasen nachts sowie eine verbesserte Wachheit und Leistungsbereitschaft am nächsten Tag (Lebensqualität). Dosierungen von 2–3 mg abends für 3–6 Monate wurden gut toleriert, es traten weder Gewöhnungseffekte noch Entzugserscheinungen auf. Wenn überhaupt, waren Nebenwirkungen mild und nicht von Placebowirkungen zu unterscheiden. Angesichts der guten Datenlage zum Melatonin sind längerfristige Gaben von pharmakologischen Schlafmitteln (Hypnotika) mit ihren nennenswerten Risikoprofilen meist nicht mehr erforderlich.

Komedikationen: Auch begleitende Medikamente wie Antihypertensiva, Antidiabetika, Blutfettsenker oder Antiphlogistika hatten unter Melatonin keine Nachteile oder zusätzliche Nebenwirkungen erkennen lassen. Im Gegenteil, Melatonin scheint sich prinzipiell günstig auf einen Diabetes mellitus auszuwirken; so wurde bei Patienten mit Diabetes und Melatoningaben über 5 Monate eine signifikant bessere glykämische Kontrolle anhand des glykosylierten Hämoglobins erreicht [45, 52, 115].

Polymorphismen: Eine Arbeitsgruppe musste bei Patientinnen unterschiedlichen Alters mit der

Grundkrankheit „mentale Beeinträchtigungen“ und zusätzlicher „Insomnie“ nach wenigen Monaten in Einzelfällen eine nachlassende Effektivität der Melatoningabe (2,5–5 mg) registrieren [13, 14]. Die Speichelwerte zeigten extrem hohe Konzentrationen, was mit einem Polymorphismus am Cytochrom 1A2 (CYP1A2) in Verbindung gebracht wurde, der zu einem stark verminderten hepatischen Metabolismus von Melatonin führt. Eine drastische Dosisreduktion (auf 0,1–1 mg) konnte für Abhilfe sorgen und zeigen, wie hilfreich Dosiskontrollen und Konsequenzen daraus sein können.

11.4.8 Melatoninpräparate

Typische Schlafmittel (Hypnotika) basieren auf Pharmaka wie Benzodiazepinen, die an GABA-Rezeptoren (Gamma-Amino-Buttersäure-Rezeptoren) andocken und sich fundamental vom Melatonin unterscheiden, das an seine spezifischen Rezeptoren MT1 und MT2 bindet sowie über zahlreiche andere Mechanismen seine Wirkungen entfaltet. Bei der Auswahl von Melatoninpräparaten ist zwischen physiologischem Melatonin und pharmakologischen Melatoninderivaten zu differenzieren (Tab. 11.5) [20, 21, 42, 62, 64, 112, 151, 152].

Natives Melatonin wird alle Zellen im Organismus erreichen und damit weitgehend die vollen physiologischen Effekte des Melatonins widerspiegeln, was dem Ziel einer Substitution entspricht. Werden Präparate mit verzögerter Freisetzung des nativen Melatonins gewählt (z.B. retard release, slow release, prolonged release), ist lediglich noch auf pharmakokinetische Unterschiede zu achten (z.B. Circadin®, Melacron®). Manche erhöhen die Melatoninspiegel für etwa 10 Stunden, was bei einer späten Einnahme am Abend zu einem entsprechend späten Abfall am folgenden Morgen führt und zu einem „Überhang“ beitragen kann.

Melatoninrezeptor-Agonisten: Solche Melatonin-derivate binden spezifisch an den Melatoninrezeptor MT1 und MT2, sie haben hierbei oft eine längere Wirkdauer bzw. Halbwertszeit als das native Melatonin, d.h. sie sind oft potenter (z.B. Ramelteon, Tasimelteon). Andererseits aktivieren sie nur solche Melatonineffekte, die durch diese Rezeptoren vermittelt werden und haben somit nur Partialeffekte des physiologischen Melatonins. Damit können sie hilfreich zur Behandlung definierter Störungen sein, was einer spezifischen Pharmakotherapie und weniger einer Substitution entspricht. Längerfristige Auswirkungen und Risiken sowie Effekte ihrer Metabolite sind kaum bekannt.

Tabelle 11.5 Melatoninpräparate (Auswahl).

Stoffklasse	Präparate	Wirkungen
Melatonin, natives Melatonin 0,5–5 mg z.B. retard, time-released, prolonged release, slow released	diverse Anbieter Melacron® 3 mg (Vitabasix) Circadin® 2 mg (Lundbeck, Nycomed)	sämtliche Melatonineffekte
Melatoninrezeptor-Agonisten Ramelteon Tasimelteon	Rozerem® 4–8 mg (Takeda) bis 2008 VEC162 20–50 mg (Vanda/Bristol-Myers)	nur Partialeffekte via MT1/MT2; längere Halbwertszeit als Melatonin
Melatonin-Serotonin-Modulator Agomelatin	Valdoxan® 25–50 mg (Servier) Thymanax® (Novartis)	nur Partialeffekte von Melatonin (MT1/MT2) und Serotonin (5HT2c-Rezeptor, antidepressiv)

MT1/MT2 = Melatoninrezeptoren 1 bzw. 2

Dualer Melatonin- und Serotoninmodulator: Durch Bindung an die Melatoninrezeptoren MT1 und MT2 werden signifikante schlafverbessernde Wirkungen vermittelt und gleichzeitig durch Bindung an einen Serotonin-Subrezeptor (5HT2c) schwache antidepressive Effekte erzeugt (Agomelatin). Hier gilt Ähnliches wie für die Melatoninrezeptor-Agonisten, nämlich eine belegte gewisse Wirksamkeit bezüglich einiger Partialeffekte von Melatonin. Daten zur längerfristigen Sicherheit sind noch nicht vorhanden. Kurzfristige Medikationen für einige Monate sollen oft zu Erhöhungen der Lebertransaminasen geführt haben.

Resümee: Zur Melatoninsubstitution sind nur native Melatoninpräparate geeignet, da sie das volle physiologische Wirkprofil haben und dadurch kaum Nebenwirkungen zu erwarten und zu beobachten sind. Auch bei Schlafstörungen im Alter lassen sich damit Verbesserungen erzielen, ggf. erst nach Steigerung der Dosierung. Reichen sie nicht aus, sind zusätzliche Störungsursachen (z.B. Serotonindefizit, Stresseinschuss, Lärm) zu bedenken, die dann ergänzend behandelt werden können. Die Indikationen und Risikoprofile der pharmakologischen Melatoninderivate sind noch in der wissenschaftlichen Bearbeitung.

11.4.9 Nebenwirkungen

Unter nativen Melatoningaben inklusive der verzögerten Freisetzung sind in allen wissenschaftlichen Studien keine ernsthaften Nebenwirkungen

berichtet worden. Dies entspricht auch den eigenen Praxiserfahrungen. Wird individuell zu hoch dosiert, können jedoch unangenehme Symptome auftreten (Tab.11.6), die durch Dosisreduktion üblicherweise zu beseitigen oder schon vorab zu vermeiden sind. Daher sind eine einschleichende Dosierung und eine Dosisüberwachung durch Kontrolle des Blutspiegels von Melatonin ratsam.

Beachtenswertes zur Melatoninsubstitution

Zuerst Serotoninmangel ausgleichen:

- vor Melatoningaben einen Serotoninmangel prüfen und ggf. ausgleichen

Individuelle Dosierung, oral abends vor dem Schlafen:

- natives, einfach oder verzögert freigesetztes Melatonin
- niedrige Dosis 0,5–1,5 mg; mittlere Dosis 2,5–5 mg; höhere Dosis 6–10 mg
- anfangs nach einigen Tagen kurz pausieren

Zurückhaltung angezeigt bei:

- Gravidität, Stillzeit
- Allergien, Autoimmunprozessen (theoretisch)
- Depressionen (probieren, enger überwachen)

Überwachung, Dosiskontrolle:

- Blutprobe zur Erstdiagnostik morgens 8–9 Uhr
- zur Dosisüberwachung Blutprobe vormittags (Überhang erkennen)

Tabelle 11.6 Nebenwirkungen von nativen Melatoningaben (Auswahl).

Symptome	beispielhafte Auswirkungen
Müdigkeit (sogenannter Überhang) Reaktionen verlangsamt	reduzierte Vigilanz/Wachheit, Dösigkeit; Maschinen-, Computerbedienung, Autofahren erschwert
Hypothermie Kopfschmerzen	Frieren, Frösteln
Durchfall Verstärkung von Allergien	Reizdarm, intestinale Motilitätsstörungen
Symptome sind üblicherweise dosisabhängig, in einer Häufigkeit wie bei Placebo.	Dosisüberwachung durch Blutkontrolle möglich.

11.4.10 Ausblick

Substitution: Wie in der Endokrinologie bei einer Substitution üblich, sollte sie auch beim Melatonin durch passende klinische Symptome und eine belegte hormonelle Defizienz indiziert sein. Das trifft v.a. beim physiologischen Altersabfall von Melatonin (Amplitude, Basalwert, Phasenverlauf) in Verbindung mit einer Insomnie zu. Dann kann individuell dosiert in den Zielbereich hinein substituiert werden. Risikoarme Vorgehensweisen wurden in den Vorabschnitten dargelegt.

Pharmakotherapie: Es können Beschwerden oder Erkrankungen vorliegen, die zwar nicht mit einer Melatonindefizienz im Zusammenhang stehen müssen, die aber dennoch durch (dann höhere oder zeitverschobene) therapeutische Wirkspiegel des Melatonins eine Besserung erwarten lassen (Tab. 11.2).

- a) Hier sind in erster Linie die Phasenverschiebungen des Melatonins zu nennen, bei denen üblicherweise keine Defizienz, sondern nur zeitliche Verschiebungen der Tag-Nacht-Rhythmik vorliegen. Betroffen sind hiervon beispielsweise Schichtarbeiter, Reisende in andere Zeitzonen, blinde Personen oder solche mit endogener Phasenverschiebung, wo durch Melatoningaben die Synchronisierung verbessert werden kann.
- b) Spezielle pharmakologische Aspekte des Melatonins macht man sich ferner beim Einsatz zur Narkoseunterstützung oder zum Strahlenschutz zunutze. Wird eine hohe Exposition von Radioaktivität erwartet, kann hochdosiertes Melatonin (Tagesdosen 75–150 mg) oxidative Zellschäden präventiv mindern. Ähnliche Schutzeffekte durch Melatonin sind auch bei anderen hohen Belastungen für die Herz- und Skelettmuskulatur, wie beim Leistungssport, oder zur Neuroprotektion gezeigt worden. Letztlich ist es sogar möglich, dass die zahlreichen Wirkungen des Melatonins, die den Reparaturmodus des Organismus fördern, auch einen nutzbaren „Anti-Aging-Effekt“ haben.

„Kurze Nacht“: Abschließend noch ein kleiner anekdotischer Hinweis. Kommt man nachts erst sehr spät zu Bett und muss dennoch nach viel-

leicht 4 Stunden Schlaf schon wieder aufstehen, um zur Arbeit zu gehen, ist die Leistungsbereitschaft am nächsten Tag üblicherweise deutlich beeinträchtigt. Hier kann eine höher dosierte, gleich freigesetzte Melatoningabe (3–5 mg) das sofortige Ein- und v.a. Tiefschlafen so fördern, dass innerhalb von 4–5 Stunden ein nennenswertes Erholungspotenzial bewirkt wird, das den folgenden Tag erstaunlich gut überstehen lässt.

11.5 Zusammenfassung

Melatonin ist als Metabolit des Tryptophan-Serotonin-Stoffwechsels ein ubiquitär vorkommendes und evolutionär unverändert konserviertes Hormon, womit seine hohe **physiologische Bedeutung** unterstrichen wird. Zelluläres Melatonin hat v.a. antioxidative Schutzeffekte, intestinales Melatonin reguliert Funktionen des Darmes und seiner Anhangsdrüsen, pineales Melatonin vermittelt die chronobiologische Synchronisierung inklusive Schlaf-Wach-Verhalten und Melatonin aus Bereichen des Gehirns ist mit neuronaler Restrukturierung und Protektion verbunden. Die Melatoninsekretion wird durch zahlreiche Einflüsse moduliert, die von innerhalb des Organismus sowie von außen einwirken. Demnach können Störungen im Melatoninsystem aus verschiedenen Gründen und mit sehr unterschiedlichen klinischen Erscheinungen und Erkrankungen verbunden sein.

Wie andere Hormone mit Tag-Nacht-Rhythmik (z. B. TSH, Prolaktin, Cortisol) kann auch der Melatoninspiegel aus einer morgendlichen Blutprobe bestimmt werden, was in der Sprechstunde zur **Diagnostik und Verlaufskontrolle** von Melatoninabweichungen sehr hilfreich ist. Ursachen für erhöhte und verminderte Melatoninspiegel sind zu analysieren, wobei eine verschobene Melatoninphase sowie Störungen im Serotoninsystem, Stress- und Medikamenteneinflüsse oder Altersaspekte im Vordergrund stehen.

Durch Abgleich von klinischer Symptomatik und Laboranalytik ergeben sich **Indikationen zu substitutiven und therapeutischen Interventionen**. Als erste Schritte sind Störungsursachen aus

der Lebensführung (z.B. adrenerger Einfluss durch Stress, Medikamente) und durch Komorbiditäten (z.B. Serotonin-Defizit-Syndrom, verzögertes Schlafphasensyndrom) sowie bei Insomnie störende Aspekte der Schlafhygiene zu beachten und durch entsprechende Maßnahmen zu reduzieren. Wird besonders im Alter der Ausgleich einer verminderten Melatoninsekretion durch eine Substitution angestrebt, ist physiologisches Melatonin (natives, sofort oder verzögert freigesetzt) zu bevorzugen und von pharmakologischen Melatoninderivaten zu unterscheiden. Letztere haben meist nicht das volle physiologische Wirkprofil und lassen auch ein anderes Nebenwirkungsprofil erwarten. Nebenwirkungen unter nativen Melatoningaben sind mild und meist durch angepasste Dosierungen vermeidbar, wozu eine Blutkontrolle am Tag nach einer Einnahme hilfreich ist.

Liegen nicht Minderungen, sondern lediglich **Phasenverschiebungen des Melatonins** vor (z.B. bei Schichtarbeit, Interkontinentalreisen, Blinden, aus endogener Ursache), hat sich die Kombination aus abendlicher Melatoningabe und morgendlichem Lichteinsatz zusammen mit Maßnahmen der Lebensführung in Studien als besonders effektiv erwiesen.

Wegen der vielseitigen physiologischen Wirkungen des Melatonins stoßen zunehmend auch **therapeutische Indikationen** mit überphysiologischen Wirkspiegeln auf wissenschaftliches und klinisches Interesse, wobei derzeit Einsatzmöglichkeiten in der Anästhesie, Onkologie und als potentes Antioxidans bei vielen internistischen Erkrankungen im Vordergrund stehen.

Literatur

- 1 Alvarez GG, Ayas NT. The impact of daily sleep duration on health: a review of the literature. *Prog Cardiovasc Nurs* 2004; 19: 56–59
- 2 Alvarez-García V, González A, Martínez-Campa C et al. Melatonin modulates aromatase activity and expression in endothelial cells. *Oncol Rep* 2013; 29: 2058–2064
- 3 Angeles-Castellanos M, Amaya JM, Salgado-Delgado R et al. Scheduled food hastens re-entrainment more than melatonin does after a 6-h phase advance of the light-dark cycle in rats. *J Biol Rhythms* 2011; 26: 324–334
- 4 Arendt J. Melatonin and human rhythms. *Chronobiol Int* 2006; 23: 21–37
- 5 Axelrod J. The pineal gland: a neurochemical transducer. *Science* 1974; 184: 1341–1348
- 6 Bartlett DJ, Biggs SN, Armstrong SM. Circadian rhythm disorders among adolescents: assessment and treatment options. *Med J Aust* 2013; 199: 16–20
- 7 Berridge CW, Schmeichel BE, España RA. Noradrenergic modulation of wakefulness/arousal. *Sleep Med Rev* 2012; 16: 187–197
- 8 Bizzarri M, Proietti S, Cucina A, Reiter RJ. Molecular mechanisms of the pro-apoptotic actions of melatonin in cancer: a review. *Expert Opin Ther Targets* 2013; 17: 1483–1496
- 9 Blask DE, Hill SM, Dauchy RT et al. Circadian regulation of molecular, dietary, and metabolic signaling mechanisms of human breast cancer growth by the nocturnal melatonin signal and the consequences of its disruption by light at night. *J Pineal Res* 2011; 51: 259–269
- 10 Borjigin J, Zhang LS, Calinescu AA. Circadian regulation of pineal gland rhythmicity. *Mol Cell Endocrinol* 2012; 349: 13–19
- 11 Braam W, Didden R, Maas AP et al. Melatonin decreases daytime challenging behaviour in persons with intellectual disability and chronic insomnia. *J Intellect Disabil Res* 2010; 54: 52–59
- 12 Braam W, Didden R, Smits M, Curfs L. Melatonin treatment in individuals with intellectual disability and chronic insomnia: a randomized placebo-controlled study. *J Intellect Disabil Res* 2008; 52: 256–264
- 13 Braam W, van Geijlswijk I, Keijzer H et al. Loss of response to melatonin treatment is associated with slow melatonin metabolism. *J Intellect Disabil Res* 2010; 54: 547–555
- 14 Braam W, Keijzer H, Struijker Boudier H et al. CYP1A2 polymorphisms in slow melatonin metabolisers: a possible relationship with autism spectrum disorder? *J Intellect Disabil Res* 2013; 57: 993–1000

- 15 Bubenik GA. Gastrointestinal melatonin: localization, function, and clinical relevance. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 2336–2348
- 16 Bubenik GA. Thirty four years since the discovery of gastrointestinal melatonin. *J Physiol Pharmacol* 2008; 59(Suppl 2): 33–51
- 17 Bubenik GA, Konturek SJ. Melatonin and aging: prospects for human treatment. *J Physiol Pharmacol* 2011; 62: 13–19
- 18 Burke TM, Markwald RR, Chinoy ED et al. Combination of light and melatonin time cues for phase advancing the human circadian clock. *Sleep* 2013; 36: 1617–1624
- 19 Buscemi N, Vandermeer B, Friesen C et al. The efficacy and safety of drug treatments for chronic insomnia in adults: a meta-analysis of RCTs. *J Gen Intern Med* 2007; 22: 1335–1350
- 20 Cardinali DP, Srinivasan V, Brzezinski A, Brown GM. Melatonin and its analogs in insomnia and depression. *J Pineal Res* 2012; 52: 365–375
- 21 Carney RM, Shelton RC. Agomelatine for the treatment of major depressive disorder. *Expert Opin Pharmacother* 2011; 12: 2411–2419
- 22 Carrillo-Vico A, Calvo JR, Abreu P et al. Evidence of melatonin synthesis by human lymphocytes and its physiological significance: possible role as intracrine, autocrine, and/or paracrine substance. *FASEB J* 2004; 18: 537–539
- 23 Carrillo-Vico A, Guerrero JM, Lardone PJ et al. A review of the multiple actions of melatonin on the immune system. *Endocrine* 2005; 27: 189–200
- 24 Carrillo-Vico A, Lardone PJ, Alvarez-Sánchez N et al. Melatonin: buffering the immune system. *Int J Mol Sci* 2013; 14: 8638–8683.
- 25 Caufriez A, Leproult R, L'Hermite-Balériaux M et al. Progesterone prevents sleep disturbances and modulates GH, TSH, and melatonin secretion in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: E614–E623
- 26 Van Cauter E, Plat L, Leproult R, Copinschi G. Alterations of circadian rhythmicity and sleep in aging: endocrine consequences. *Horm Res* 1998; 49: 147–152
- 27 Celinski K, Konturek PC, Konturek SJ et al. Effects of melatonin and tryptophan on healing of gastric and duodenal ulcers with *Helicobacter pylori* infection in humans. *J Physiol Pharmacol* 2011; 62: 521–526
- 28 Chan KH, Wong YH. A molecular and chemical perspective in defining melatonin receptor subtype selectivity. Review. *Int J Mol Sci* 2013; 14: 18385–18406
- 29 Chattoraj A, Liu T, Zhang LS et al. Melatonin formation in mammals: in vivo perspectives. *Rev Endocr Metab Disord* 2009; 10: 237–243
- 30 Chen CQ, Fichna J, Bashashati M et al. Distribution, function and physiological role of melatonin in the lower gut. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 3888–3898
- 31 Chojnacki C, Wisniewska-Jarosinska M, Walecka-Kapica E et al. Evaluation of melatonin effectiveness in the adjuvant treatment of ulcerative colitis. *J Physiol Pharmacol* 2011; 62: 327–334
- 32 Choy M, Salbu RL. Jet lag: current and potential therapies. *P T* 2011; 36: 221–231
- 33 Cochen V, Arbus C, Soto ME et al. Sleep disorders and their impacts on healthy, dependent, and frail older adults. *J Nutr Health Aging* 2009; 13: 322–329
- 34 van Coevorden A, Mockel J, Laurent E et al. Neuroendocrine rhythms and sleep in aging men. *Am J Physiology* 1991; 260: 651–661
- 35 Copinschi G, Van Cauter E. Effects of ageing on modulation of hormonal secretions by sleep and circadian rhythmicity. *Horm Res* 1995; 43: 20–24
- 36 Corrales A, Martínez P, García S et al. Long-term oral administration of melatonin improves spatial learning and memory and protects against cholinergic degeneration in middle-aged Ts65Dn mice, a model of Down syndrome. *J Pineal Res* 2013; 54: 346–358
- 37 Crasson M, Kjiri S, Colin A et al. Serum melatonin and urinary 6-sulfatoxymelatonin in major depression. *Psychoneuroendocrinology* 2004; 29: 1–12
- 38 Crowley K. Sleep and sleep disorders in older adults. *Neuropsychol Rev* 2011; 21: 41–53
- 39 Crupi R, Mazzon E, Marino A et al. Melatonin's stimulatory effect on adult hippocampal neurogenesis in mice persists after ovariectomy. *J Pineal Res* 2011; 51: 353–360
- 40 Cugini P, Touitou Y, Bogdan A et al. Is melatonin circadian rhythm a physiological feature associated with healthy longevity? A study of long-living subjects and their progeny. *Chronobiol Int* 2001; 18: 99–107
- 41 Das B, Bennett PV, Cutter NC et al. Melatonin protects human cells from clustered DNA damages, killing and acquisition of soft agar growth induced by X-rays or 970 MeV/n Fe ions. *Int J Radiat Biol* 2011; 87: 545–555
- 42 De Berardis D, Marini S, Fornaro M et al. The melatonergic system in mood and anxiety disorders and the role of agomelatine: implications for clinical practice. *Int J Mol Sci* 2013; 14: 12458–12483
- 43 Domínguez-Alonso A, Ramírez-Rodríguez G, Benítez-King G. Melatonin increases dendritogenesis in the hilus of hippocampal organotypic cultures. *J Pineal Res* 2012; 52: 427–436
- 44 Escames G, Ozturk G, Baño-Otáloro B et al. Exercise and melatonin in humans: reciprocal benefits. *J Pineal Res* 2012; 52: 1–11
- 45 Espino J, Pariente JA, Rodríguez AB. Role of melatonin on diabetes-related metabolic disorders. *World J Diabetes* 2011; 2: 82–91
- 46 Fares A. Night-time exogenous melatonin administration may be a beneficial treatment for sleeping disorders in beta blocker patients. *J Cardiovasc Dis Res* 2011; 2: 153–155

- 47 Floyd JA. Sleep and aging. *Nurs Clin North Am* 2002; 37: 719–731
- 48 Forbes-Robertson S, Dudley E, Vadgama P et al. Circadian disruption and remedial interventions: effects and interventions for jet lag for athletic peak performance. *Sports Med* 2012; 42: 185–208
- 49 Forman K, Vara E, García C et al. Beneficial effects of melatonin on cardiometabolic alterations in a murine model of accelerated aging. *J Pineal Res* 2010; 49: 312–320
- 50 Frey HO, Kinkeldei J. Empfindliche Bestimmung von Melatonin mit Flüssigchromatographie-Tandem-Massenspektrometrie (LC-MS/MS). Medizinisches Versorgungszentrum Labor Leinfelden, Deutschland 2009
- 51 García-Mesa Y, Giménez-Llort L, López LC et al. Melatonin plus physical exercise are highly neuroprotective in the 3XTg-AD mouse. *Neurobiol Aging* 2012; 33: 1124: e29
- 52 Garfinkel D, Zorin M, Wainstein J et al. Efficacy and safety of prolonged-release melatonin in insomnia patients with diabetes: a randomized, double-blind, crossover study. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2011; 4: 307–313
- 53 Van Geijlswijk IM, Korzilius HP, Smits MG. The use of exogenous melatonin in delayed sleep phase disorder: a meta-analysis. *Sleep* 2010; 33: 1605–1614
- 54 Gitto E, Aversa S, Reiter RJ et al. Update on the use of melatonin in pediatrics. *J Pineal Res* 2011; 50: 21–28
- 55 Goichot B, Weibel L, Chapotot F et al. Effect of the shift of the sleep-wake cycle on three robust endocrine markers of the circadian clock. *Am J Physiol* 1998; 275: E243–E248
- 56 Gonciarz M, Gonciarz Z, Bielanski W et al. The effects of long-term melatonin treatment on plasma liver enzymes levels and plasma concentrations of lipids and melatonin in patients with nonalcoholic steatohepatitis: a pilot study. *J Physiol Pharmacol* 2012; 63: 35–40
- 57 Gradisar M, Crowley SJ. Delayed sleep phase disorder in youth. *Curr Opin Psychiatry* 2013; 26: 580–585
- 58 Hardeland R. Chronobiology of Melatonin beyond the Feedback to the Suprachiasmatic Nucleus – Consequences to Melatonin Dysfunction. *Int J Mol Sci* 2013; 14: 5817–5841
- 59 Hardeland R. Melatonin and the theories of aging: a critical appraisal of melatonin's role in antiaging mechanisms. *J Pineal Res* 2013; 55: 325–356
- 60 Hardeland R. Melatonin in aging and disease – multiple consequences of reduced secretion, options and limits of treatment. *Aging Dis* 2012; 3: 194–225
- 61 Hardeland R. Neurobiology, pathophysiology, and treatment of melatonin deficiency and dysfunction. *ScientificWorldJournal* 2012; 2012: 640389
- 62 Hardeland R. New approaches in the management of insomnia: weighing the advantages of prolonged-release melatonin and synthetic melatonergic agonists. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2009; 5: 341–354
- 63 Hardeland R, Cardinali DP, Srinivasan V et al. Melatonin – a pleiotropic, orchestrating regulator molecule. *Prog Neurobiol* 2011; 93: 350–384
- 64 Hardeland R, Poeggeler B. Melatonin and synthetic melatonergic agonists: actions and metabolism in the central nervous system. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem* 2012; 12: 189–216
- 65 Harrington JJ, Lee-Chiong jr T. Sleep and older patients. *Clin Chest Med* 2007; 28: 673–684
- 66 Hill SM, Cheng C, Yuan L et al. Age-related decline in melatonin and its MT1 receptor are associated with decreased sensitivity to melatonin and enhanced mammary tumor growth. *Curr Aging Sci* 2013; 6: 125–133
- 67 Hsing AW, Meyer TE, Niwa S et al. Measuring serum melatonin in epidemiologic studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19: 932–937
- 68 Huang Z, Liu T, Chatteraj A et al. Posttranslational regulation of TPH1 is responsible for the nightly surge of 5-HT output in the rat pineal gland. *J Pineal Res* 2008; 45: 506–514
- 69 Jangid P, Malik P, Singh P et al. Comparative study of efficacy of l-5-hydroxytryptophan and fluoxetine in patients presenting with first depressive episode. *Asian J Psychiatr* 2013; 6: 29–34
- 70 Jarratt J. Perioperative melatonin use. *Anaesth Intensive Care* 2011; 39: 171–181
- 71 Jung-Hynes B, Reiter RJ, Ahmad N. Sirtuins, melatonin and circadian rhythms: building a bridge between aging and cancer. *J Pineal Res* 2010; 48: 9–19
- 72 Kayumov L, Brown G, Jindal R et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study of the effect of exogenous melatonin on delayed sleep phase syndrome. *Psychosom Med* 2001; 63: 40–48
- 73 Kelleher FC, Rao A, Maguire A. Circadian molecular clocks and cancer. *Cancer Lett* 2014; 342: 9–18
- 74 Kennaway DJ, Voultsios A. Circadian rhythm of free melatonin in human plasma. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1013–1015
- 75 Knowler KC, To SQ, Takagi K et al. Melatonin suppresses aromatase expression and activity in breast cancer associated fibroblasts. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 132: 765–771
- 76 Kolla BP, Auger RR. Jet lag and shift work sleep disorders: how to help reset the internal clock. *Cleve Clin J Med* 2011; 78: 675–684
- 77 Konturek PC, Brzozowska I, Targosz A et al. Esophago-protection mediated by exogenous and endogenous melatonin in an experimental model of reflux esophagitis. *J Pineal Res* 2013; 55: 46–57
- 78 Konturek PC, Brzozowski T, Konturek SJ. Gut clock: implication of circadian rhythms in the gastrointestinal tract. *J Physiol Pharmacol* 2011; 62: 139–150

- 79 Konturek PC, Brzozowski T, Konturek SJ. Stress and the gut: pathophysiology, clinical consequences, diagnostic approach and treatment options. *J Physiol Pharmacol* 2011; 62: 591–599
- 80 Konturek PC, Konturek SJ, Celinski K et al. Role of melatonin in mucosal gastroprotection against aspirin-induced gastric lesions in humans. *J Pineal Res* 2010; 48: 318–323
- 81 Kovács J, Brodner W, Kirchlechner V et al. Measurement of urinary melatonin: a useful tool for monitoring serum melatonin after its oral administration. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 666–670
- 82 Kripke DF, Langer RD, Kline LE. Do no harm: not even to some degree. *J Clin Sleep Med* 2012; 8: 353–354
- 83 Kripke DF, Langer RD, Kline LE. Hypnotics' association with mortality or cancer: a matched cohort study. *BMJ Open* 2012; 2: e000850
- 84 Lardone PJ, Rubio A, Cerrillo I et al. Blocking of melatonin synthesis and MT(1) receptor impairs the activation of Jurkat T cells. *Cell Mol Life Sci* 2010; 67: 3163–3172
- 85 Lee SE, Kim SJ, Yoon HJ et al. Genome-wide profiling in melatonin-exposed human breast cancer cell lines identifies differentially methylated genes involved in the anticancer effect of melatonin. *J Pineal Res* 2013; 54: 80–88
- 86 Leger D, Laudon M, Zisapel N. Nocturnal 6-sulfatoxy-melatonin excretion in insomnia and its relation to the response to melatonin replacement therapy. *Am J Med* 2004; 116: 91–95
- 87 Lemoine P, Garfinkel D, Laudon M et al. Prolonged-release melatonin for insomnia – an open-label long-term study of efficacy, safety, and withdrawal. *Ther Clin Risk Manag* 2011; 7: 301–311
- 88 Lemoine P, Wade AG, Katz A et al. Efficacy and safety of prolonged-release melatonin for insomnia in middle-aged and elderly patients with hypertension: a combined analysis of controlled clinical trials. *Integr Blood Press Control* 2012; 5: 9–17
- 89 Lemoine P, Zisapel N. Prolonged-release formulation of melatonin (Circadin) for the treatment of insomnia. *Expert Opin Pharmacother* 2012; 13: 895–905
- 90 Leu-Semenescu S, Arnulf I, Decaix C et al. Sleep and rhythm consequences of a genetically induced loss of serotonin. *Sleep* 2010; 33: 307–314
- 91 Li DY, Smith DG, Hardeland R et al. Melatonin receptor genes in vertebrates. *Int J Mol Sci* 2013; 14: 11208–11223
- 92 Luboshitzky R, Wagner O, Lavi S et al. Abnormal melatonin secretion in hypogonadal men: the effect of testosterone treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 47: 463–469
- 93 Lyseng-Williamson KA. Melatonin prolonged release: in the treatment of insomnia in patients aged ≥ 55 years. *Drugs Aging* 2012; 29: 911–923
- 94 Macchi MM, Bruce JN. Human pineal physiology and functional significance of melatonin. *Front Neuroendocrinol* 2004; 25: 177–195
- 95 Maldonado MD, Manfredi M, Ribas-Serna J et al. Melatonin administered immediately before an intense exercise reverses oxidative stress, improves immunological defenses and lipid metabolism in football players. *Physiol Behav* 2012; 105: 1099–1103
- 96 Mao L, Cheng Q, Guardiola-Lemaître B et al. In vitro and in vivo antitumor activity of melatonin receptor agonists. *J Pineal Res* 2010; 49: 210–221
- 97 Marrin K, Drust B, Gregson W et al. Diurnal variation in the salivary melatonin responses to exercise: relation to exercise-mediated tachycardia. *Eur J Appl Physiol* 2011; 111: 2707–2714
- 98 Matheus N, Mendoza C, Iceta R et al. Melatonin inhibits serotonin transporter activity in intestinal epithelial cells. *J Pineal Res* 2010; 48: 332–339
- 99 Mauriz JL, Collado PS, Veneroso C et al. A review of the molecular aspects of melatonin's anti-inflammatory actions: recent insights and new perspectives. *J Pineal Res* 2013; 54: 1–14
- 100 Mediavilla MD, Sanchez-Barcelo EJ, Tan DX et al. Basic mechanisms involved in the anti-cancer effects of melatonin. *Curr Med Chem* 2010; 17: 4462–4481
- 101 Middleton B. Measurement of melatonin and 6-sulphatoxymelatonin. *Methods Mol Biol* 2013; 1065: 171–199
- 102 Mirick DK, Davis S. Melatonin as a biomarker of circadian dysregulation. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17: 3306–3313
- 103 Mistraletti G, Sabbatini G, Taverna M et al. Pharmacokinetics of orally administered melatonin in critically ill patients. *J Pineal Res* 2010; 48: 142–147
- 104 Morin CM, Benca R. Chronic insomnia. *Lancet* 2012; 379: 1129–1141
- 105 Motilva V, García-Mauriño S, Talero E, Illanes M. New paradigms in chronic intestinal inflammation and colon cancer: role of melatonin. *J Pineal Res* 2011; 51: 44–60
- 106 Münch M, Cajochen C, Wirz-Justice A. Sleep and circadian rhythms in ageing. *Z Gerontol Geriatr* 2005; 38 (Suppl 1): I21–I23
- 107 Nawrot-Porabka K, Jaworek J, Leja-Szpak A et al. Luminal melatonin stimulates pancreatic enzyme secretion via activation of serotonin-dependent nerves. *Pharmacol Rep* 2013; 65: 494–504
- 108 Ochoa JJ, Díaz-Castro J, Kajarabille N et al. Melatonin supplementation ameliorates oxidative stress and inflammatory signaling induced by strenuous exercise in adult human males. *J Pineal Res* 2011; 51: 373–380
- 109 Olbrich D, Dittmar M. Older poor-sleeping women display a smaller evening increase in melatonin secretion and lower values of melatonin and core body

- temperature than good sleepers. *Chronobiol Int* 2011; 28: 681–689
- 110 Pääkkönen T, Mäkinen TM, Leppäluoto J et al. Urinary melatonin: a noninvasive method to follow human pineal function as studied in three experimental conditions. *J Pineal Res* 2006; 40: 110–115
- 111 Pandi-Perumal SR, BaHammam AS, Brown GM et al. Melatonin antioxidative defense: therapeutic implications for aging and neurodegenerative processes. *Neurotox Res* 2013; 23: 267–300
- 112 Pandi-Perumal SR, Spence DW, Verster JC et al. Pharmacotherapy of insomnia with ramelteon: safety, efficacy and clinical applications. *J Cent Nerv Syst Dis* 2011; 3: 51–65
- 113 Pandi-Perumal SR, Srinivasan V, Maestroni GJ et al. Melatonin: Nature's most versatile biological signal? *FEBS J* 2006; 273: 2813–2838
- 114 Paul MA, Gray GW, Lieberman HR et al. Phase advance with separate and combined melatonin and light treatment. *Psychopharmacology (Berl)* 2011; 214: 515–523
- 115 Peschke E, Mühlbauer E. New evidence for a role of melatonin in glucose regulation. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010; 24: 829–841
- 116 Pöldinger W, Calanchini B, Schwarz W. A functional-dimensional approach to depression: serotonin deficiency as a target syndrome in a comparison of 5-hydroxytryptophan and fluvoxamine. *Psychopathology* 1991; 24: 53–81
- 117 Proietti S, Cucina A, Reiter RJ, Bizzarri M. Molecular mechanisms of melatonin's inhibitory actions on breast cancers. *Cell Mol Life Sci* 2013; 70: 2139–2157
- 118 Rajmil O, Puig-Domingo M, Tortosa F et al. Melatonin concentration before and during testosterone replacement in primary hypogonadic men. *Eur J Endocrinol* 1997; 137: 48–52
- 119 Ramirez-Rodriguez G, Ortíz-López L, Domínguez-Alonso A et al. Chronic treatment with melatonin stimulates dendrite maturation and complexity in adult hippocampal neurogenesis of mice. *J Pineal Res* 2011; 50: 29–37
- 120 Ramírez-Rodríguez G, Vega-Rivera NM, Benítez-King G et al. Melatonin supplementation delays the decline of adult hippocampal neurogenesis during normal aging of mice. *Neurosci Lett* 2012; 530: 53–58
- 121 Regelson W, Colman C. *The Superhormone Promise*. New York: Simon & Schuster; 1996
- 122 Reiter RJ. Melatonin: clinical relevance. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2003; 17: 273–285
- 123 Reiter RJ, Oh CS, Fujimori O. Melatonin. Its intracellular and genomic actions. *Trends Endocrinol Metab* 1996; 7: 22–27
- 124 Reiter RJ, Robinson J. *Melatonin – Breakthrough Discoveries That Can Help You*. New York: Bantam Books; 1995
- 125 Reiter RJ, Rosales-Corral S, Coto-Montes A et al. The photoperiod, circadian regulation and chronodisruption: the requisite interplay between the suprachiasmatic nuclei and the pineal and gut melatonin. *J Physiol Pharmacol* 2011; 62: 269–274
- 126 Reiter RJ, Tan DX, Fuentes-Broto L. Melatonin: a multitasking molecule. *Prog Brain Res* 2010; 181: 127–151
- 127 Reiter RJ, Tan DX, Manchester LC et al. Medical implications of melatonin: receptor-mediated and receptor-independent actions. *Adv Med Sci* 2007; 52: 11–28
- 128 Reiter RJ, Tan DX, Rosales-Corral S, Manchester LC. The universal nature, unequal distribution and antioxidant functions of melatonin and its derivatives. *Mini Rev Med Chem* 2013; 13: 373–384
- 129 Revell VL, Burgess HJ, Gazda CJ et al. Advancing human circadian rhythms with afternoon melatonin and morning intermittent bright light. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 54–59
- 130 Richter K, Acker J, Kamcev N et al. Recommendations for the prevention of breast cancer in shift workers. *EPMA J* 2011; 2: 351–356
- 131 Rios ER, Venâncio ET, Rocha NF et al. Melatonin: pharmacological aspects and clinical trends. *Int J Neurosci* 2010; 120: 583–590
- 132 Rodriguez C, Mayo JC, Sainz RM et al. Regulation of antioxidative enzymes; a significant role for melatonin. *J Pineal Res* 2004; 36: 1–9
- 133 Roepke SK, Ancoli-Israel S. Sleep disorders in the elderly. *Indian J Med Res* 2010; 131: 302–310
- 134 Römmler A. Das Serotonin-Defizit-Syndrom – eine neue Entität. *Biologische Medizin* 2006; 3: 110–114
- 135 Römmler A. Das Serotonin-Defizit-Syndrom: Substitution mit 5-OHTryptophan effektiv. *Zs f Orthomol Med* 2005; 3: 15–19
- 136 Römmler A. Melatonin – mehr als ein Schlafhormon. In: Römmler A, Wolf AS, Hrsg. *Anti-Aging Sprechstunde, Teil 1: Leitfaden für Einsteiger*. Berlin: Congress Compact Verlag; 2002; 153–166
- 137 Römmler A. Melatonin, mehr als ein Schlafhormon. Seminar „Anti-Aging Medizin“ der GSAAM 2013
- 138 Römmler A. Serotonin-Defizit-Syndrom. Neurotransmitter und mehr als Glückshormon bei Depressionen. In: Römmler A, Wolf AS, Hrsg. *Anti-Aging Sprechstunde, Teil 1: Leitfaden für Einsteiger*. Berlin: Congress Compact Verlag; 2002; 139–152
- 139 Römmler A, Römmler J. 5-Hydroxy-Tryptophan (5HTP) – eine hilfreiche Vorstufe des Serotonins. *ZKM* 2010; 4: 52–58
- 140 Rondanelli M, Opizzi A, Monteferrario F et al. The effect of melatonin, magnesium, and zinc on primary insomnia in long-term care facility residents in Italy: a double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59: 82–90

- 141 Sahelian R. Melatonin: Nature's Sleeping Pill. Marina Del Rey: Be Happier Press; 1995
- 142 Samuels CH. Jet lag and travel fatigue: a comprehensive management plan for sport medicine physicians and high-performance support teams. *Clin J Sport Med* 2012; 22: 268–273
- 143 Sanchez-Barcelo EJ, Mediavilla MD, Alonso-Gonzalez C, Reiter RJ. Melatonin uses in oncology: breast cancer prevention and reduction of the side effects of chemotherapy and radiation. *Expert Opin Investig Drugs* 2012; 21: 819–831
- 144 Sanchez-Barcelo EJ, Mediavilla MD, Alonso-Gonzalez C, Rueda N. Breast cancer therapy based on melatonin. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov* 2012; 6: 108–116
- 145 Sánchez-Barceló EJ, Mediavilla MD, Reiter RJ. Clinical uses of melatonin in pediatrics. *Int J Pediatr* 2011; 2011: 892624
- 146 Sánchez-Barceló EJ, Mediavilla MD, Tan DX, Reiter RJ. Scientific basis for the potential use of melatonin in bone diseases: osteoporosis and adolescent idiopathic scoliosis. *J Osteoporos* 2010; 2010: 830231
- 147 Sánchez-Hidalgo M, Guerrero Montávez JM, Carrasco-Salmoral Mdel P et al. Decreased MT1 and MT2 melatonin receptor expression in extrapineal tissues of the rat during physiological aging. *J Pineal Res* 2009; 46: 29–35
- 148 Saxvig IW, Wilhelmsen-Langeland A, Pallesen S et al. A randomized controlled trial with bright light and melatonin for delayed sleep phase disorder: Effects on subjective and objective sleep. *Chronobiol Int* 2014; 31: 72–86
- 149 Schmeichel BE, Berridge CW. Wake-promoting actions of noradrenergic α 1- and β -receptors within the lateral hypothalamic area. *Eur J Neurosci* 2013; 37: 891–900
- 150 Shirazi A, Mihandoost E, Mohseni M et al. Radio-protective effects of melatonin against irradiation-induced oxidative damage in rat peripheral blood. *Phys Med* 2013; 29: 65–74
- 151 Srinivasan V, Pandi-Perumal SR, Trahkt I et al. Melatonin and melatonergic drugs on sleep: possible mechanisms of action. *Int J Neurosci* 2009; 119: 821–846
- 152 Srinivasan V, Zakaria R, Othaman Z et al. Melatonergic drugs for therapeutic use in insomnia and sleep disturbances of mood disorders. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2012; 11: 180–189
- 153 Stoschitzky K, Sakotnik A, Lercher P et al. Influence of beta-blockers on melatonin release. *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 55: 111–115
- 154 Tan DX, Hardeland R, Manchester LC et al. The changing biological roles of melatonin during evolution: from an antioxidant to signals of darkness, sexual selection and fitness. *Biol Rev Camb Philos Soc* 2010; 85: 607–623
- 155 Terry PD, Villinger F, Bubenik GA, Sitaraman SV. Melatonin and ulcerative colitis: evidence, biological mechanisms, and future research. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 134–140
- 156 Terzieva DD, Orbetzova MM, Mitkov MD, Mateva NG. Serum melatonin in women with polycystic ovary syndrome. *Folia Med (Plovdiv)* 2013; 55: 10–15
- 157 Venegas C, García JA, Escames G et al. Extrapineal melatonin: analysis of its subcellular distribution and daily fluctuations. *J Pineal Res* 2012; 52: 217–227
- 158 Veneroso C, Tuñón MJ, González-Gallego J, Collado PS. Melatonin reduces cardiac inflammatory injury induced by acute exercise. *J Pineal Res* 2009; 47: 184–191
- 159 Wade AG, Crawford G, Ford I et al. Prolonged release melatonin in the treatment of primary insomnia: evaluation of the age cut-off for short- and long-term response. *Curr Med Res Opin* 2011; 27: 87–98
- 160 Wade A, Downie S. Prolonged-release melatonin for the treatment of insomnia in patients over 55 years. *Expert Opin Investig Drugs* 2008; 17: 1567–1572
- 161 Wade AG, Ford I, Crawford G et al. Efficacy of prolonged release melatonin in insomnia patients aged 55–80 years: quality of sleep and next-day alertness outcomes. *Curr Med Res Opin* 2007; 23: 2597–2605
- 162 Wade AG, Ford I, Crawford G et al. Nightly treatment of primary insomnia with prolonged release melatonin for 6 months: a randomized placebo controlled trial on age and endogenous melatonin as predictors of efficacy and safety. *BMC Med* 2010; 8: 51
- 163 Waldhauser F, Kovács J, Reiter E. Age-related changes in melatonin levels in humans and its potential consequences for sleep disorders. *Exp Gerontol* 1998; 33: 759–772
- 164 Weingarten JA, Collop NA. Air travel: effects of sleep deprivation and jet lag. *Chest* 2013; 144: 1394–1401
- 165 Zee PC, Attarian H, Videnovic A. Circadian rhythm abnormalities. *Continuum (Minneapolis)* 2013; 19 (1 Sleep Disorders): 132–147
- 166 Zee PC, Goldstein CA. Treatment of shift work disorder and jet lag. *Curr Treat Options Neurol* 2010; 12: 396–411
- 167 Zhdanova IV, Wurtman RJ, Regan MM et al. Melatonin treatment for age-related insomnia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4727–4730
- 168 Zimmermann RC, McDougale CJ, Schumacher M et al. Effects of acute tryptophan depletion on nocturnal melatonin secretion in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 1160–1164
- 169 Zimmermann RC, McDougale CJ, Schumacher M et al. Urinary 6-hydroxymelatonin sulfate as a measure of melatonin secretion during acute tryptophan depletion. *Psychoneuroendocrinology* 1993; 18: 567–578

Sonderthemen

12 Chronobiologie der Hormone

Jan-Dirk Fauteck

12.1 Einführung

12.1.1 Grundlagen und Definitionen der Chronobiologie

Unter dem Begriff „Chronobiologie“, abgeleitet von dem griechischen Wort „chrónos“ – Zeit und dem Wort „Biologie“ – Studium des Lebens, versteht die heutige Wissenschaft das Wechselspiel exogener und endogener Zeitgeber mit physiologischen Prozessen sowie dessen Auswirkungen [57]. Dabei soll die zeitliche Organisation der Lebensvorgänge eines Individuums in Bezug zu seiner Umwelt gesetzt werden. Dass die Chronobiologie erst Mitte der 1980er-Jahre als eine eigenständige wissenschaftliche Disziplin anerkannt wurde [20], beruht auch auf der Tatsache, dass ab diesem Zeitpunkt rhythmische Schwankungen verschiedener Parameter nicht mehr als pathologisch angesehen wurden, so wie es die homeostatische Lehre erklärte, sondern als physiologische Prozesse erkannt werden, mit denen sich der Organismus bestimmten Umgebungsveränderungen anpasst.

Tägliche Veränderungen in der Umwelt gehen nach Turek (1994) [84] mit Veränderungen des inneren Milieus eines jeden Organismus einher. Demzufolge geben biologische Rhythmen, hervorgerufen durch biologische Uhren, dem Organismus die Möglichkeit, sich im Vorfeld auf Veränderungen der Umwelt, die oftmals mit dem Hell-Dunkel-Wechsel einhergehen, vorzubereiten. Diesen Vorgang bezeichnet man als zeitliche Synchronisation zwischen dem Organismus und seiner Umwelt, die es ihm ermöglicht, zur richtigen Zeit mit dem jeweils optimalen biologischen Prozess zu reagieren [84].

Auch Nelson (2000) [57] beschreibt den Sinn biologischer Uhren zum einen in einer externen

Synchronisation mit der Umwelt, die es dem Individuum erlaubt, sich auf Tag/Nacht, Sommer/Winter, Aktivität/Erholung oder Reproduktion einzustellen. Zum anderen betrachtet er aber auch die interne Synchronisation physiologischer und biochemischer Prozesse untereinander als eine wichtige Aufgabe dieser biologischen Uhren. Sowohl der Verlust der externen Synchronisation eines Organismus mit seiner Umwelt als auch der Verlust innerer Synchronisation kann demnach zu schwerwiegenden Konsequenzen für die Gesundheit und das Wohlbefinden des Individuums führen. Basierend auf diesem vereinfachten Grundprinzip, lässt sich die Chronobiologie heute in weitere Unterdisziplinen untergliedern, wie z. B. in die Chronophysiologie, die Chronopathologie, die Chronopharmakologie und die Chronotoxikologie [20].

12.1.2 Rhythmen

Unter Rhythmität wird die Eigenschaft biologischer Systeme verstanden, in regelmäßigen Zeitabständen bestimmte Zustandsformen zu durchlaufen [59]. Aschoff (1981) [7] definierte einen Rhythmus als ein wiederkehrendes Ereignis, das durch seine Periode, Frequenz, Amplitude und Phase gekennzeichnet ist. Dabei bestimmt die Periode die Zeitdauer, nach der eine bestimmte Phase der Schwingung wiederkehrt [6, 7, 8]. Die Frequenz gibt die Anzahl durchlaufener Zyklen innerhalb einer Zeiteinheit an und die Amplitude definiert den maximalen Ausschlag unter und über einem Mittelwert. Die Phase letztendlich gibt einen Punkt im Rhythmusablauf relativ zu einem objektiven Zeitpunkt während des Zyklus wieder [57].

Biologische Rhythmen sind demzufolge periodisch ablaufende, endogen oder exogen bedingte Schwankungen physiologischer Parameter. Die Periode der biologischen Rhythmen variiert dabei von Millisekunden über Sekunden, Minuten, Stunden, Tage bis zu Jahren. Auch können Amplitude, Frequenz und Phase eines Rhythmus sich im Laufe der Zeit verändern und/oder durch endogene und/oder exogene Faktoren beeinflusst werden [7, 31, 36, 57]. Die wichtigsten Rhythmen lassen sich hinsichtlich ihrer Periodendauer bzw. Frequenz wie folgt zusammenfassen bzw. hinsichtlich ihres Ursprungs in endogene und exogene Rhythmen differenzieren:

Zirkadiane Rhythmen: Unter einem zirkadianen Rhythmus versteht man einen biologischen Rhythmus mit einer Periodendauer von ca. 24 Stunden [36, 57, 58].

Zirkannuale Rhythmen: Sie weisen eine Periodendauer von ca. 1 Jahr auf [36, 57, 58].

Ultradiane und infradiane Rhythmen: Ein ultradianer Rhythmus besitzt eine Periodendauer von weniger als 24 Stunden, ein infradianer Rhythmus von mehr als 24 Stunden [59].

Weitere biologische Rhythmen: Zirkatidale Rhythmen besitzen eine Frequenz von 11–14 Stunden, in der Regel von 12,4 Stunden [57]. Rhythmen mit einer Frequenz von 7 ± 3 Tagen werden als zirkaseptane Rhythmen bezeichnet [36]. Die Periodendauer zirkalunarer Rhythmen beträgt 29,5 Tage, d. h. 26–32 Tage [57], diejenige zirkavigintaner Rhythmen 21 ± 3 Tage; unter zirkatrigintanen Rhythmen versteht man solche mit einer Frequenz von 30 ± 5 Tagen [36].

Endogene und exogene Rhythmen: Döcke erkannte 1994, dass ein biologischer Rhythmus endogenen Ursprungs ist, wenn seine Persistenz unter konstanten Umweltbedingungen weiterhin bestehen bleibt [30]. Verschwindet im Gegensatz dazu ein biologischer Rhythmus unter konstanten Umweltbedingungen, so kann nach Nelson (2000) [57] von der exogenen Natur des Rhythmus ausgegangen werden. Unabhängig von der Natur der Rhythmen können diese auch durch „Zeitgeber“ beeinflusst werden, also durch all jene Vorgänge, die für den Organismus reizwirksam sind und die Rhythmicität beeinflussen. Diese Zeitgeber sind u. a. auch dafür verantwortlich, dass die unter-

schiedlichen Rhythmen untereinander synchronisiert werden. Besteht eine enge Kopplung zwischen einem biologischen Rhythmus und einem Zeitgeber, so sprechen wir von „Entrainment“. Wird diese Kopplung unterbrochen, fällt der biologische Rhythmus in seine ursprüngliche Periode zurück und verläuft frei von jeglichen exogenen Einflüssen. In diesem Fall liegt ein „Free-running-Rhythmus“ vor, was oftmals einer Desynchronisation gleichkommt.

12.1.3 Anatomische und molekularbiologische Grundlagen des „Entrainments“

Einer der wichtigsten exogenen Zeitgeber ist der Wechsel zwischen Tag und Nacht, der seit über 4 Milliarden Jahren existiert und ganz maßgeblich dazu beigetragen hat, dass sich zirkadiane Rhythmen überhaupt entwickelt haben. Bei Säugetieren entstand parallel dazu im Hypothalamus der Nucleus suprachiasmaticus (SCN), der heute als „master clock“ oder „Sitz der inneren Uhr“ [54] bezeichnet wird. Diese innere Uhr hat, genetisch bestimmt, einen endogenen Rhythmus, der vom 24-stündigen Tag-Nacht-Rhythmus abweicht [26] und daher täglich an den externen 24-Stunden-Rhythmus neu angepasst werden muss. Der stärkste exogene Zeitgeber hierfür ist das Licht, wobei die Phasenkorrektur von der Tageszeit des Lichteinfalls, der Lichtintensität und der spektralen Zusammensetzung des Lichtes abhängig ist [50].

Die Lichtimpulse werden von der Retina aufgenommen und über Melanopsin-haltige Ganglionzellen der Retina an den SCN weitergeleitet. Der SCN wiederum ist über einen polysynaptischen Weg, welcher den Nucleus paraventricularis und intermediolaterale Zellkerne mit einbezieht, mit dem Ganglion cervicalis superior verbunden, von wo aus postganglionäre Fasern die Glandula pinealis innervieren [61]. Während der Dunkelphase kommt es so zur adrenergen Stimulation der Melatoninsynthese und -freisetzung, da sowohl die β_1 -adrenerge Adenylatzyklase als auch die α_1B -adrenerge Phospholipase C β aktiviert werden. Gleichzeitig unterliegt dieser Prozess einer

Feinregulierung durch peptiderge und glutamaterge Einflüsse sowie durch verschiedene, genetisch bedingte Expressionsmuster von weiteren Enzymen, sodass der Regelmechanismus in unterschiedlichen Spezies verschieden ausgeprägt ist [40]. Die nächtliche Freisetzung von Melatonin stellt somit einen weiteren Zeitgeber dar, anhand dessen die Information „Dunkelheit“ an fast alle, wenn nicht sogar alle Zellen aller Organe weitergeleitet werden kann [68]. Dabei agiert Melatonin über spezifische Rezeptoren u.a. im SCN und reguliert so sowohl die Amplitude als auch die Phase dieses wichtigen endogenen Zeitgebers. Somit stellt Melatonin eine Art von Feedbackmechanismus dar, der den Sitz der inneren Uhr einerseits mit den äußeren Impulsen synchronisiert und es ihm andererseits erlaubt, weiterhin in angemessener Weise zu oszillieren [18, 48].

Im Gegensatz zu früheren Annahmen sind zelluläre zirkadiane Oszillationen zumindest in Vertebraten nicht nur auf einen oder ein paar Zeitgeber beschränkt. In fast allen Geweben, wenn nicht sogar in fast allen Zellen existieren Mechanismen, mit deren Hilfe bestimmte Zellprozesse rhythmisch reguliert werden. Einige dieser Zeitgeber könnten, ähnlich wie die innere Uhr im SCN, ebenfalls über die Wirkung des Melatonins an den Tag-Nacht-Rhythmus gekoppelt sein, doch für einige von ihnen wurde auch eine gewisse Eigenständigkeit beschrieben [42, 44].

Auf molekularbiologischer Ebene lassen sich rhythmische Aktivitäten vieler Zellen, einschließlich jener des SCN, wie folgt erklären: Das 1. zirkadiane Gen, das CLOCK-Gen (Circadian Locomotor Output Cycles Kaput) wurde schon Mitte der 1990er-Jahre beschrieben (Antoch et al. 1997). Zusammen mit einem 2. Transkriptionsfaktor, dem BMAL1 (brain and muscle ARNT-like protein 1), bildet es ein heterogenes Dimer und aktiviert in rhythmischer Weise jene Gene, die eine E-Box enthalten [56, 88]. Als sogenanntes Downstream Target (Endziel) von CLOCK:BMAL1 dienen u.a. die Perioden-Gene *Per1*, *Per2* und *Per3* sowie die Cryptochrom-Gene *Cry1* und *Cry2*. Sobald Heterodimere von PER:CRY in den Zellkern transportiert werden, unterdrücken sie die Aktivität von CLOCK:BMAL1 in Form eines negativen Feedbacks [34]. Anschließend werden PER und CRY

dank der Casein-Kinase 1 Epsilon und Delta (CK1 ϵ/δ) phosphoryliert. Dies führt zur Degradation v.a. des PER und trägt so zur zirkadianen Rhythmik unterschiedlichster Zellaktivitäten bei [3]. Darüber hinaus sind mittlerweile weitere zirkadiane Gene und Transkriptionsfaktoren beschrieben worden, die in unterschiedlichen Zellen die rhythmische Aktivität regulieren [66, 77].

12.1.4 Komplexität der Kontrolle zirkadianer Rhythmen

Die oben beschriebenen Mechanismen zur Regulierung der Rhythmizität verschiedener Zellaktivitäten bestehen nicht nur nebeneinander, sondern sind untereinander verwoben. Somit lassen sich nach Hardeland (2013) [39] verschiedene Interdependenzen darstellen: Als übergeordneter Regelkreis wird die bereits beschriebene Verbindung der Retina zum SCN und anschließend zum Pinealorgan aufgezeigt. Hierüber ist es möglich, sowohl die eigenständige Rhythmik des SCN als auch die endogene Freisetzungsrhythmik des Melatonins von dem Pinealorgan mit dem Tag-Nacht-Wechsel zu synchronisieren [39]. Unterstützt wird diese Synchronisierung durch den Feedbackmechanismus, den Melatonin auf den SCN über melatonin-spezifische Rezeptoren ausübt [69, 80].

Parallel übt der SCN einen direkten Einfluss auf weitere Zeitgeber in anderen Organen aus, seien sie wie die Hypophyse und der Pars tuberalis im Gehirn lokalisiert oder in der Peripherie. In diesem Fall handelt es sich um sekundäre Zeitgeber, die direkt dem SCN, also der inneren Uhr, untergeordnet sind und oftmals nur über eine minimale Autonomie verfügen. Auch Melatonin kann, sollten diese Strukturen über spezifische Melatoninrezeptoren verfügen, zusätzlich die pulsatile Funktion der entsprechenden Zeitgeber unterstützen. Dabei kann die Rhythmik sowohl aktiviert als auch deaktiviert werden, ein Effekt, der von Spezies zu Spezies bzw. von Organ zu Organ unterschiedlich ausfallen kann [12, 39, 41].

Zeitgeber, die nicht direkt durch den SCN beeinflusst werden und somit oftmals eine relativ ausgeprägte Autonomie besitzen, können ihrer-

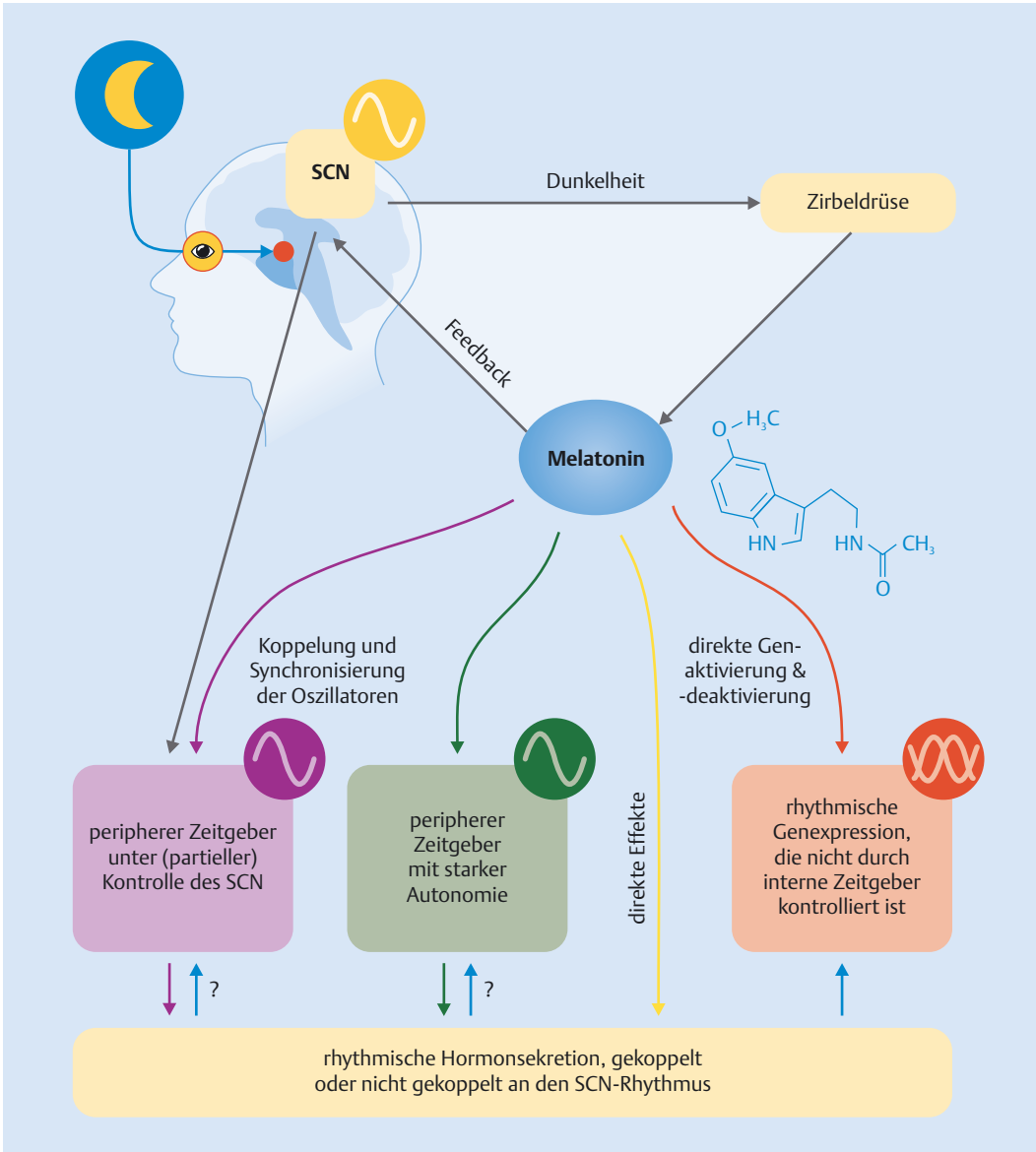


Abb. 12.1 Schematische Darstellung der komplexen Verknüpfung verschiedener Zeitgeber mit besonderem Augenmerk auf den Nucleus suprachiasmaticus (SCN) und das Pinealhormon Melatonin und deren Auswirkung auf das endokrine System (modifiziert nach [39]).

seits jedoch über das Melatoninsignal abermals an den Tag-Nacht-Rhythmus gekoppelt werden. So kann z. B. die Freisetzung von Cortisol oder die Insulinausschüttung direkt durch Melatonin gesteuert werden – ein Mechanismus, der oft über

spezifische Melatoninrezeptoren gesteuert wird [62,83].

Einen weiteren Regelkreis stellt der Einfluss von Melatonin auf periphere Oszillatoren dar, die nur eine sehr geringe Pulsatilität aufweisen. Auch

wenn dieser Wirkmechanismus noch nicht genauer erforscht ist, wird vermutet, dass Melatonin hier bestimmte CLOCK-Gene aktivieren und deaktivieren kann, sodass nachgeschaltete Funktionen, wie z. B. das Absinken der Körpertemperatur, nur zu bestimmten Zeiten auftreten [73]. Ähnliche Prozesse sind für Zeitgeber in der Leber, der Haut, der Lunge, der Niere sowie in verschiedenen Hormondrüsen beschrieben worden [67].

Als letzter Regelkreis wird der klassische Feedbackmechanismus verschiedener Endprodukte, wie etwa der Hormone, auf ihre übergeordneten Zeitgeber beschrieben. Diese Rückkopplung betrifft nicht nur die eigentliche Drüse, sondern beeinflusst auch die darüber liegenden Zeitgeber, unabhängig davon, ob diese dem SCN untergeordnet sind oder nicht (Abb. 12.1).

12.2 Rhythmik der wichtigsten Hormone

Unter Berücksichtigung der Komplexität der Steuerung der unterschiedlichen Zeitgeber wird verständlich, warum innerhalb eines Organismus verschiedene Rhythmen koexistieren können. Besonders deutlich wird dies, betrachtet man die Freisetzung der verschiedenen Hormone unter konstanten sowie geänderten Rahmenbedingungen (Abb. 12.2). Da die unterschiedlichen Hormone zirkadiane, infradiane, zirkalunare oder auch zirkannuale Rhythmen aufweisen können, fällt es oftmals schwer, diese durch einfache Blutanalysen zu bestimmen. Lediglich in kurzen Abständen wiederholte Blutanalysen, ggf. über einen längeren Zeitraum hinweg und unter konstanten Rahmenbedingungen, sind daher geeignet, die unterschiedlichen Rhythmen der verschiedenen Hormonfreisetzungen zu bestimmen und miteinander zu vergleichen.

Für viele Hormonsysteme konnte unter diesen Bedingungen ein Tagesprofil erstellt werden.

12.2.1 Melatonin

Der wichtigste Zeitgeber für die Freisetzung von Melatonin ist der Wechsel zwischen Helligkeit

und Dunkelheit. Sobald die Retina zum Abend hin keine Lichtimpulse mehr empfängt, setzt das Pinealorgan Melatonin frei. Diese Freisetzung hält in aller Regel über die ganze Nacht hin an, um am frühen Morgen, mit dem Neubeginn des Lichtes, wieder auf ihr Tagesniveau abzufallen. Höchstwerte werden somit in der Zeit zwischen 2 und 5 Uhr erreicht. Auffallend ist, dass die Maximalwerte, die nachts erreicht werden, bei präpubertären Kindern am höchsten liegen, zur Pubertät auf Normalwerte für Erwachsene absinken und mit zunehmendem Alter weiter abnehmen, sodass ältere Individuen oftmals keine Melatoninrhythmik mehr aufweisen [51].

Fehlt die Möglichkeit, Licht über die Augen wahrzunehmen, wie es bei komplett erblindeten Personen der Fall ist, entkoppelt sich die Melatoninsekretion vom Tag-Nacht-Rhythmus und Melatonin kann mit einer Periodenlänge von mehr als 24 Stunden, aber auch von weniger als 24 Stunden freigesetzt werden [49]. Kommt es hingegen zu abrupten Veränderungen des Tag-Nacht-Rhythmus, wie z. B. bei der Schichtarbeit oder beim Jetlag, benötigt das Pinealorgan oft 3–4 Tage, um sich an diesen neuen Tag-Nacht-Rhythmus anzupassen, bevor es erneut lediglich zur Nachtzeit Melatonin freisetzt [71]. Lichtimpulse von unterschiedlicher Dauer, Intensität und zu Zeitpunkten vor, während bzw. nach der Dunkelphase können hingegen die Melatoninsekretion partiell bis ganz unterdrücken oder die Sekretionsphase nach vorn bzw. hinten verlagern.

Auch nicht photische Signale können den Sekretionsrhythmus von Melatonin beeinflussen. So konnte gezeigt werden, dass die Körpertemperatur [17], die körperliche Aktivität [11], die Nahrungsaufnahme [32], die Hormone Cortisol, Östrogen und Progesteron sowie die Gabe von Melatonin [50, 72] das Sekretionsmuster von Melatonin beeinflussen. Veränderungen jedweder Art der Melatoninsekretion, sei es eine Phasenverschiebung und/oder eine Ab- bzw. Zunahme, haben immer Auswirkungen auch auf die anderen Zeitgeber, die direkt oder indirekt durch Melatonin kontrolliert werden, und auf die damit verbundenen Endprodukte [27].

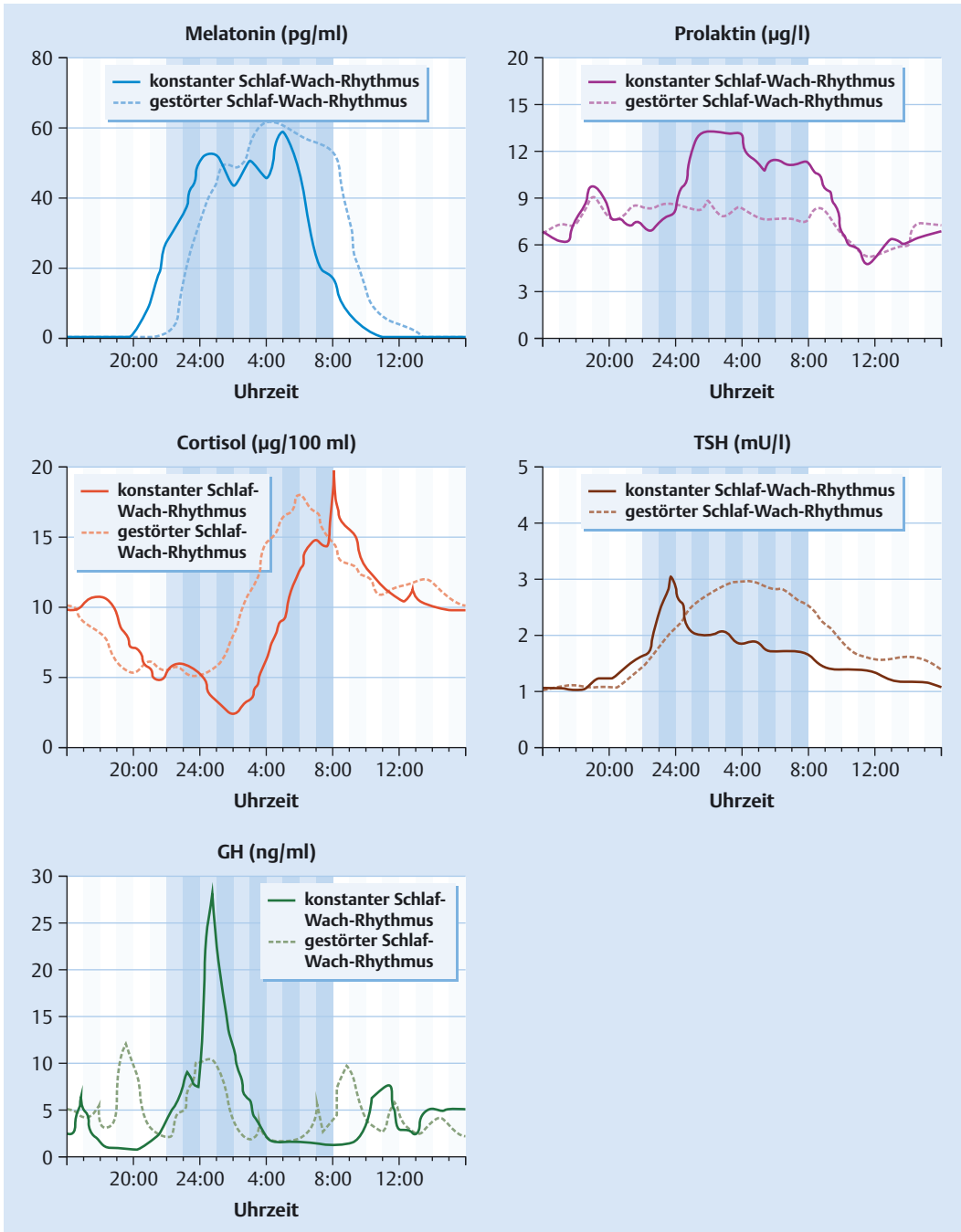


Abb. 12.2 Zirkulierende Blutspiegel von Melatonin, Cortisol, Wachstumshormon (GH), Prolaktin und dem schilddrüsenstimulierenden Hormon (TSH) bei einem regulären Licht-Dunkel-Rhythmus (durchgezogene Linien) sowie unter Dämmerlichtbedingungen (gepunktete Linien). Der grau hinterlegte Bereich entspricht dem Zeitraum der tageszeitlich bedingten Nachtphase und somit der Schlafperiode bei normalem Tag-Nacht-Rhythmus (modifiziert nach [55]).

12.2.2 CRF-ACTH-Kortikosteroid-System

Das CRF-ACTH-Kortikosteroid-System (CRF = Kortikotropin-Releasing-Faktor, ACTH = adrenokortikotropes Hormon) ist das am intensivsten untersuchte System. Für ein Endprodukt dieser Achse, das Cortisol, konnte ein eindeutiger zirkadianer Rhythmus nachgewiesen werden, wobei Spitzenwerte in den ersten Morgenstunden ca. 1 Stunde vor dem Aufwachen gemessen wurden, die anschließend im Laufe des Tages stetig abnahmen [46]. Gleichzeitig konnte nachgewiesen werden, dass dieser Sekretionsrhythmus auch dem Schlafrhythmus und somit dem Tag-Nacht-Wechsel untergeordnet ist [16]. Auch für den Freisetzungsfaktor CRF konnte ein solcher zirkadianer Rhythmus bestätigt werden, wobei dieser jedoch dem Cortisolanstieg ca. 4 Stunden vorgelagert ist. Auffällig dabei ist, dass dieser CRF-Rhythmus auch bestehen blieb, als die ACTH- bzw. Cortisol-freisetzung unterdrückt wurde [23], was für einen gewissen Grad von Autonomie dieses Oszillators spricht.

Auch für ACTH konnte ein zirkadianer Rhythmus nachgewiesen werden. Bei weniger engmaschigen Blutabnahmen konnte gezeigt werden, dass dieser Rhythmus parallel zu demjenigen von Cortisol verläuft und die Maxima zu etwa gleichen Zeiten erreicht werden. Wird die Blutabnahme jedoch engmaschiger, z. B. alle 5 Minuten über 24 Stunden, durchgeführt, zerbricht diese Korrelation. Bei Blutabnahmen im 10-Minuten-Abstand entsteht eine Korrelation zur Freisetzung der β -Endorphine mit nahezu identischem pulsatilem Charakter [87]. Auch dieser Regelkreis steht unter der direkten Kontrolle des SCN und des Tag-Nacht-Zyklus, da unterschiedliche Lichtimpulse oder Schlafentzug die ACTH- und somit auch die Cortisolfreisetzung nachhaltig beeinflussen können [78]. Auf der anderen Seite kann auch das Freisetzungsmuster von Cortisol diese übergeordneten Zeitgeber sowie andere periphere Oszillatoren beeinflussen [16].

12.2.3 Wachstumshormon

Die Sekretion von Wachstumshormon (GH = Growth Hormone) unterliegt prinzipiell 2 Regelsubstanzen, dem Somatostatin, welches die Freisetzung unterdrückt, und dem GHRH (Growth-Hormone-Releasing Hormone), welches die Freisetzung stimuliert. Beide Regelsubstanzen werden ihrerseits durch unterschiedliche Regelkreise gesteuert, sodass nur unter Einbeziehung all dieser Faktoren eine Aussage hinsichtlich der Freisetzungsrhythmik möglich ist.

Die wichtigsten Kofaktoren, die Somatostatin und GHRH und somit die Freisetzung von GH beeinflussen, sind der Stress, der Ernährungszustand und der Schlaf. Insbesondere der Schlaf scheint hier eine dominante Rolle zu spielen. Uchiyama et al. (1998) [85] zeigten, dass es zum späten Nachmittag und zum frühen Abend hin zu einem Anstieg des GHRH und somit etwas zeitverzögert des GH kommt, besonders bei Personen mit einem geregelten Schlaf-Wach-Rhythmus. Dieses Profil scheint nicht fest an den zirkadianen Rhythmus des SNC und/oder des Melatonins gekoppelt zu sein, da solche GH-Anstiege auch beobachtet werden, wenn die Person außerhalb der Nacht schläft [85]. Auch kommt es zu einem erneuten Anstieg, wenn die Person in der Nacht aufwacht und anschließend wieder einschläft [21,82]. Diese pulsatile, schlafinduzierte Freisetzung des GH ist an bestimmte Schlafphasen gekoppelt und wird primär während der Non-REM-Phase 1 und 2 sowie der ersten REM-Phasen vollzogen [43]. Verstärkt man insbesondere die Non-REM-Phasen pharmakologisch, lässt sich die Freisetzung von GH steigern, unterdrückt man dagegen diese Phasen, wird die GH-Freisetzung reduziert [22,75]. Personen unter komplettem Schlafentzug weisen im Laufe von 24 Stunden mehrere Freisetzungsimpulse von GH auf, was als eine Art Kompensation interpretiert werden kann [14]. Neben dem Schlaf scheint aber auch Melatonin eine eigenständige regulierende Wirkung auf das Freisetzungsprofil von GH zu haben, auch wenn der Wirkmechanismus noch nicht ganz geklärt werden konnte. Denkbar sind u. a. eine verstärkte Pulsatilität der GHRH-Freisetzung

und/oder eine Desensibilisierung auf das Somatostatinsignal [86].

12.2.4 Sexualhormone

Das System aus Hypothalamus-Hypophyse-Gonaden, das die Freisetzung der Sexualhormone maßgeblich steuert, unterliegt dem Einfluss mehrerer Zeitgeber. Gleichzeitig verändern sich die Impulse dieser Strukturen im Laufe eines Lebens dermaßen, dass die sich daraus ergebenden Freisetzungprofile sehr stark beeinflusst werden. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass es signifikante anatomische und/oder funktionelle Unterschiede innerhalb der Zeitgeber zwischen verschiedenen Spezies gibt, die in die jeweilige etwaige zirkadiane Steuerung eingreifen, sodass ein Vergleich zwischen nachtaktiven Tieren und tagaktiven Lebewesen wie dem Menschen Unterschiede zeigt. Beispielsweise sei hier der Rezeptorbesatz der Pars tuberalis genannt, also einer der Strukturen, die für die Feinregulierung der Releasing-Faktoren LH (Lutropin) und FSH (Folliotropin) mitverantwortlich zeichnen. Bei fast allen Tierarten konnte nachgewiesen werden, dass die Pars tuberalis die Struktur mit der höchsten Dichte an Melatoninrezeptoren ist. Dieser Befund wurde u.a. mit der Tatsache in Verbindung gebracht, dass es sich hier um Tierarten handelt, die sich oftmals jahreszeitlich bedingt reproduzieren [33]. Für den Menschen hingegen konnte eine solche Präsenz der Melatoninrezeptoren in diesem Areal nicht nachgewiesen werden, sodass davon ausgegangen wird, dass Melatonin zumindest über diesen Mechanismus keinen direkten Einfluss auf die Freisetzungprofile der Sexualhormone besitzt [53]. Ein weiterer Faktor, der die Bestimmung von Freisetzungprofilen der Sexualhormone erschwert, liegt darin begründet, dass sich ultradiane, infradiane, zirkadiane, aber z.T. auch zirkalunare und zirkannulare Rhythmen überlagern.

Betrachtet man Frauen im fertilen Alter, so kann eine zirkadiane pulsatile Freisetzung v.a. von LH, weniger von FSH, sowie eine zirkadiane Freisetzung von Östrogen (E2) und Progesteron nachgewiesen werden. Dabei weist die LH-Ampli-

tude nachts höhere Ausschläge auf als tagsüber, auch wenn kurz nach dem Aufwachen die Frequenz der Ausschüttung erhöht ist [37,45,64]. Für E2 wurden ebenfalls höhere Werte in den frühen Morgenstunden nachgewiesen, deren Höhe sich jedoch auch nach dem jeweiligen Zyklustag richtet [10]. Ähnliche Ergebnisse konnten für Progesteron nachgewiesen werden [65].

Auf der anderen Seite lassen sich aber auch Auswirkungen auf die Ausschüttung der Sexualhormone nachweisen, wenn die Zeitgeber z.B. durch Licht beeinflusst werden. Starke Lichtimpulse am Morgen verstärken u.a. die Sekretion von LH und FSH und führen zu einer vermehrten Follikelreifung [2,27]. Unterschiede in der nächtlichen Melatoninkonzentration wurden ebenfalls mit Unterschieden der E2-Ausschüttung und Progesteronsekretion positiv in Verbindung gebracht, auch wenn die zugrunde liegende Kausalität noch nicht ganz geklärt werden konnte [65].

Auch für die Androgene konnte ein zirkadianer Rhythmus nachgewiesen werden. Speziell bei Männern ist dieser stark ausgeprägt und nachweisbar, wenn man Testosteron misst. In den frühen Morgenstunden werden die Höchstwerte erreicht, die dann zum Abend hin um bis zu 43% abfallen. Auch wenn mit zunehmendem Alter die Testosteronproduktion abnehmen sollte, kann diese Rhythmik der Freisetzung auch im höheren Alter erhalten bleiben [29], wenn auch meist abgeschwächt. Darüber hinaus wurde für Testosteron ein zirkannularer Rhythmus mit Höchstwerten im Februar beschrieben [35]. Für ein weiteres Androgen, das DHEA (Dehydroepiandrosteron), konnte ebenfalls ein zirkadianer Rhythmus nachgewiesen werden, sowohl bei Männern als auch bei Frauen. Auffallend dabei ist, dass diese Rhythmen bereits in der Zeit vor der Pubertät bestehen und sich während der Pubertät nur leicht verändern, um dann im fertilen Alter stabil zu bleiben [52]. Ähnlich wie beim Cortisol kann die Freisetzung bzw. ihr Profil durch Licht beeinflusst werden [47].

12.2.5 Prolaktin, Schilddrüsenhormone, Insulin

Für **Prolaktin** konnte ebenfalls ein zirkadianes Freisetzungsmuster bestimmt werden. Ähnlich wie beim GH scheint hier der übergeordnete Zeitgeber der Schlaf-Wach-Rhythmus zu sein, da höchste Prolaktinwerte kurz nach dem Schlafbeginn gemessen werden und die Werte anschließend erhöht bleiben. Dieses Sekretionsmuster ist unabhängig vom jeweiligen Zeitpunkt, zu dem der Schlaf eintritt [74, 79].

Ein weiteres Hormonsystem, das an den Tag-Nacht-Rhythmus gekoppelt ist, ist das **TSH-T4/T3-System**. Unter konstanten Bedingungen erhält man Höchstwerte von TSH (schilddrüsenstimulierendes Hormon) ab der Mitte der 2. Nachthälfte und Tiefstwerte am späten Nachmittag. Im Gegensatz zum Cortisol und Prolaktin können höhere Werte von TSH unter Schlafentzug auftreten, was dahin interpretiert wird, dass der Schlaf bzw. bestimmte Schlafphasen die Freisetzung zumindest partiell unterdrücken können [13, 60]. Dieser Rhythmus bleibt auch dann bestehen, sollte sich der Schlaf-Wach-Rhythmus für kurze Zeit verändern oder verschieben, was für eine relative Autonomie des entsprechenden Zeitgebers spricht [4]. Hinsichtlich der Downstream-Hormone des TSH, also des T4 (Thyroxin) und T3 (Trijodthyronin), sind die Daten z.T. widersprüchlich, auch wenn für beide Hormone infradiane Rhythmen postuliert werden. Insbesondere für die freie Fraktion der beiden Hormone, fT4 und fT3, konnte ein zirkadianer Rhythmus nachgewiesen werden, der dem des TSH etwas nachgelagert ist, mit entsprechenden Höchstwerten in der 2. Nachthälfte [1].

Auch für das Hormon **Insulin** wurden unterschiedliche Rhythmen beschrieben. Obwohl die Freisetzung dieses Hormons primär durch metabolische Prozesse und hier vorrangig durch den Glukosespiegel reguliert wird, konnte nachgewiesen werden, dass weitere Zeitgeber involviert sein müssen, die eine entsprechende Ausschüttung unabhängig von der Nahrungsaufnahme steuern. Scheer et al. (2009) [76] zeigten u.a., dass es zu einer erhöhten Insulinfreisetzung in den frühen Morgenstunden kommen kann – ein Prozess, der

auch dann bestehen bleibt, wenn sich der Tag-Nacht-Rhythmus kurzfristig ändert [76]. Die genauen Regelmechanismen dazu sind noch nicht zur Gänze aufgedeckt, jedoch ist davon auszugehen, dass dabei sowohl der SCN als auch das Melatoninsignal wie auch Zeitgeber innerhalb des Pankreas eine wichtige Rolle spielen [63].

12.3 Therapeutische Konsequenzen: Hormonersatztherapie vs. Chrono-Hormon-Therapie

12.3.1 Hormonersatztherapie

Basierend auf der Tatsache, dass mit zunehmendem Alter die Hormonproduktion abnimmt, hat sich seit Jahrzehnten die Meinung festgesetzt, dass eine klassische Hormonersatztherapie (HRT = Hormone Replacement Therapy) die Probleme des Alterns lösen kann, solange man die fehlenden Hormone adäquat ersetzt [24]. Dabei ist jedoch stets zu berücksichtigen, dass diese Hormone in unterschiedlichen Lebensabschnitten und zu unterschiedlichen Tageszeiten unterschiedlich verstoffwechselt werden. Gleichzeitig ist zu bedenken, dass die Darreichungsform – oral, transdermal, intramuskulär, sublingual, transrektal oder transvaginal – die Aufnahme- und Abbaugeschwindigkeit ebenfalls unterschiedlich beeinflusst und somit zu signifikant verschiedenen Hormonprofilen führt. Daher sind bei der klassischen HRT folgende Grundprinzipien zu berücksichtigen:

- Es sollte immer nur das Hormon ersetzt werden, für das auch ein klinisch relevantes Defizit diagnostiziert wurde.
- Die Darreichung sollte zu den Zeitpunkten erfolgen, mit denen der physiologische Rhythmus wiederhergestellt werden kann.
- Als galenische Formulierung einer HRT sollte diejenige gewählt werden, die einerseits gut bioverfügbar ist und andererseits möglichst keine Nebenwirkungen hervorruft.
- Nach einem adäquaten Zeitraum – oft nach 3–4 Wochen – sollten serologische und klinische Kontrolluntersuchungen eingeplant werden,

um sowohl den gewünschten Hormoneffekt zu bestätigen als auch etwaige Effekte auf Upstream- bzw. Downstream-Systeme zu evaluieren.

In den letzten Jahren wurden mehr und mehr neue Formulierungen verschiedener Hormone entwickelt, die zumindest aus galenischer Sicht gewisse Vorteile versprechen. Debono und seine Kollegen (2009) [28] beschreiben so z. B. erste Untersuchungen zu einer modifizierten Freisetzung von Hydrocortisol, um möglichst physiologische Cortisolspiegel zu erlangen [28]. Ein weiteres Beispiel ist die optimierte Substitution mit DHEA: Minimale Veränderungen in der galenischen Zusammensetzung der sogenannten Hilfsstoffe – in diesem Fall die Zugabe von Zyklodextrin – führen sowohl zu einer gesteigerten Bioverfügbarkeit als auch zu einer Verlängerung der DHEA-Spiegel im physiologischen Bereich, bei einmaliger oraler Verabreichung dieser Medikation an nebenniereninsuffiziente Patienten [25]. Auch für ein anderes Androgen, das Testosteron, konnten in letzter Zeit perfektionierte Darreichungsformen entwickelt werden. Neben der transdermalen Applikation, die vorwiegend zur Substitution von sogenannten Borderlinepatienten geeignet ist, hat sich die intramuskuläre Applikation durchgesetzt. Insbesondere das Testosteron Undecanoat scheint hier von Vorteil zu sein, da es nach der zweiten Applikation sowohl physiologisch relevante Spiegel über einen Zeitraum von bis zu 12 Wochen garantieren kann als auch Über- bzw. Unterdosierungen innerhalb kürzester Zeit nicht hervorruft, ein Nebeneffekt, der für andere Testosterondarreichungsformen beschrieben wurde [9].

Selbst für Melatonin, das Zeitgeberhormon, konnten galenisch optimierte Darreichungsformen entwickelt werden. Da die Halbwertszeit von Melatonin unter 20 Minuten liegt, seine Präsenz jedoch für über 6 Stunden in der Nacht erforderlich ist, wurden sogenannte pulsatile Darreichungsformen entwickelt, die trotz einmaliger oraler Gabe über 6 Stunden hinweg einen physiologischen Blutspiegel garantieren. Speziell diese Formen sind den einfachen Darreichungsformen, aber auch den sogenannten Retardformulierun-

gen hinsichtlich ihrer Effektivität signifikant überlegen [81].

12.3.2 Chrono-Hormon-Therapie

Einen weiteren Aspekt stellt die neuerlich entdeckte Chrono-Hormon-Therapie (CHT) dar, indem dabei nicht versucht wird, etwaige Hormondefizite zu substituieren, sondern gezielt die Rhythmik bestimmter Hormonsekretionen zu beeinflussen bzw. zu synchronisieren. Zwei Hauptakteure haben sich dabei bis heute herauskristallisiert: Licht und Melatonin. Für beide konnte gezeigt werden, dass sie in der Lage sind, endokrine Rhythmen sowohl nach vorne als auch nach hinten zu verschieben. Beispielsweise verschieben intensive Lichtimpulse am späten Abend die innere Uhr nach hinten, während gleiche Lichtimpulse am frühen Morgen sie nach vorne verschieben können. Dabei spielen sowohl die Dauer und Intensität des Lichtimpulses, als auch die spektrale Zusammensetzung des Lichtes eine bedeutende Rolle [70]. Ähnliche Rhythmusverschiebungen konnten in einer dosis- und zeitabhängigen Form auch für die exogene Gabe von Melatonin nachgewiesen werden. Dabei zeigte sich, dass frühabendliche Gaben von Melatonin den Rhythmus vorverlegten und frühmorgendliche den Rhythmus anschließend verzögerten [19]. Diese klinischen Ergebnisse konnten auch in mathematischen Modellen bestätigt werden [15].

Da solche CHT-Effekte auch anderen Hormonen, wie z. B. Progesteron, Cortisol und E2, nachgesagt werden, auch wenn deren diesbezügliche Effektivität noch eindeutig nachgewiesen werden muss, bleibt Folgendes festzuhalten: Bei einer etwaigen Hormonsubstitution sind sowohl der Tageszeitpunkt der Applikation wie auch die galenische Darreichungsform entscheidend hinsichtlich der jeweiligen Effektivität, da nicht nur ein bestehendes Hormondefizit behoben wird, sondern auch endogene Zeitgeber beeinflusst werden können, die ihrerseits andere Systeme maßgeblich regulieren und somit zum gesamten klinischen Erfolg beitragen.

Somit stellen sich die HRT und die CHT als komplementäre Ansätze innerhalb der Hormontherapie dar.

Literatur

- Aeschbach D, Sher L, Postolache TT et al. Dissimilar Circadian Regulation of Thyrotropin and Free Thyroid Hormone Between Short Sleepers and Long Sleepers. Sleep, Chicago, Illinois, 2003; A0271
- Ahn RS, Choi JH, Choi BC et al. Cortisol, estradiol-17 β , and progesterone secretion within the first hour after awakening in women with regular menstrual cycles. *J Endocrinol* 2011; 211: 285–295
- Akashi M, Tsuchiya Y, Yoshino T, Nishida E. Control of intracellular dynamics of mammalian period proteins by casein kinase I epsilon (CKIepsilon) and CKIdelta in cultured cells. *Mol Cell Biol* 2002; 22: 1693–1703
- Allan JS, Czeisler CA. Persistence of the circadian thyrotropin rhythm under constant conditions and after light-induced shifts of circadian phase. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 508–512
- Antoch MP, Song EJ, Chang AM et al. Functional identification of the mouse circadian Clock gene by transgenic BAC rescue. *Cell* 1997; 89: 655–667
- Aschoff J. *Circadian Clocks*. Amsterdam: North-Holland Publishing Company; 1964
- Aschoff J. *Handbook of Behavioral Neurobiology*. Vol 4. Biological rhythms. New York, London: Plenum Press; 1981
- Aschoff J, Gerecke U, Wever R. Phasenbeziehungen zwischen den circadianen Perioden der Aktivität und der Kerntemperatur beim Menschen. *Pflugers Arch* 1967; 295: 173–183
- Aversa A, Bruzziches R, Francomano D et al. Efficacy and safety of two different testosterone undecanoate formulations in hypogonadal men with metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest* 2010; 33: 776–783
- Bao AM, Liu RY, van Someren EJ et al. Diurnal rhythm of free estradiol during the menstrual cycle. *Eur J Endocrinol* 2003; 148: 227–232
- Barger LK, Wright jr. KP, Hughes RJ, Czeisler CA. Daily exercise facilitates phase delays of circadian melatonin rhythm in very dim light. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004; 286: R1077–R1084
- Baydas G, Gursu MF, Yilmaz S et al. Daily rhythms of glutathione peroxidase activity, lipid peroxidation and glutathione levels in tissues of pinealectomized rats. *Neurosci Lett* 2002; 323: 195–198
- Brabant G, Prank K, Ranft U et al. Physiological regulation of circadian and pulsatile thyrotropin secretion in normal man and woman. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 403–409
- Brandenberger G, Weibel L. The 24-h growth hormone rhythm in men: sleep and circadian influences questioned. *J Sleep Res* 2004; 13: 251–255
- Breslow ER, Phillips AJ, Huang JM et al. A mathematical model of the circadian phase-shifting effects of exogenous melatonin. *J Biol Rhythms* 2013; 28: 79–89
- Buckley TM, Schatzberg AF. On the interactions of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and sleep: normal HPA axis activity and circadian rhythm, exemplary sleep disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3106–3114
- Buhr ED, Yoo SH, Takahashi JS. Temperature as a universal resetting cue for mammalian circadian oscillators. *Science* 2010; 330: 379–385
- Burgess HJ, Revell VL, Eastman CI. A three pulse phase response curve to three milligrams of melatonin in humans. *J Physiol* 2008; 586: 639–647
- Burgess HJ, Revell VL, Molina TA, Eastman CI. Human phase response curves to three days of daily melatonin: 0.5 mg versus 3.0 mg. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 3325–3331
- Cambrosio A, Keating P. The disciplinary stake: The case of chronobiology. *Soc Stud Sci* 1983; 13: 323–353
- Van Cauter E, Kerkhofs M, Caufriez A et al. A quantitative estimation of growth hormone secretion in normal man: reproducibility and relation to sleep and time of day. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 1441–1450
- Van Cauter E, Plat L, Scharf MB et al. Simultaneous stimulation of slow-wave sleep and growth hormone secretion by gamma-hydroxybutyrate in normal young Men. *J Clin Invest* 1997; 100: 745–753
- Clayton GW, Librik L, Gardener RL, Guillemin R. Studies on the circadian rhythm of pituitary adrenocorticotrophic release in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1963; 23: 975–980
- Compton J, van Amelsvoort T, Murphy D. HRT and its effect on normal ageing of the brain and dementia. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52: 647–653
- Corvi Mora P, Cirri M, Mura P. Development of a sustained-release matrix tablet formulation of DHEA as ternary complex with α -cyclodextrin and glycine. *J Inclusion Phenom* 2007; 57: 699–704
- Czeisler CA, Duffy JF, Shanahan TL et al. Stability, precision, and near-24-hour period of the human circadian pacemaker. *Science* 1999; 284: 2177–2181
- Danilenko KV, SamoiloVA A. Stimulatory effect of morning bright light on reproductive hormones and ovulation: results of a controlled crossover trial. *PLoS Clin Trials* 2007; 2: e7
- Debono M, Ghobadi C, Rostami-Hodjegan A et al. Modified-release hydrocortisone to provide circadian cortisol profiles. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1548–1554

- 29 Diver MJ, Imtiaz KE, Ahmad AM et al. Diurnal rhythms of serum total, free and bioavailable testosterone and of SHBG in middle-aged men compared with those in young men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 58: 710–717
- 30 Döcke F, Hrsg. *Veterinärmedizinische Endokrinologie*. 3. Auflage. Stuttgart: Gustav Fischer Verlag; 1994
- 31 Drischel H. *Biologische Rhythmen*. Berlin: Akademie-Verlag; 1972
- 32 Escobar C, Cailotto C, Angeles-Castellanos M et al. Peripheral oscillators: the driving force for food-anticipatory activity. *Eur J Neurosci* 2009; 30: 1665–1675
- 33 Fraschini F, Stankov B. High affinity melatonin receptors in the vertebrate brain: implications for the control of the endogenous oscillatory systems. *Chronobiologia* 1994; 21: 89–92
- 34 Gekakis N, Staknis D, Nguyen HB et al. Role of the CLOCK protein in the mammalian circadian mechanism. *Science* 1998; 280: 1564–1569
- 35 Guagnano MT, Angelucci E, Boni R et al. Circadian and circannual study of the hypophyseal-gonadal axis in healthy young males. *Boll Soc Ital Biol Sper* 1985; 61: 343–349
- 36 Halberg F, Carandente F, Cornelissen G, Katinas G. *Chronobiologia – Glossary of Chronobiologia* 1977; 4 (Suppl 1): 1–189
- 37 Hall JE, Sullivan JP, Richardson GS. Brief wake episodes modulate sleep-inhibited luteinizing hormone secretion in the early follicular phase. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2050–2055
- 38 Hardeland R. Antioxidative protection by melatonin: multiplicity of mechanisms from radical detoxification to radical avoidance. *Endocrine* 2005; 27: 119–130
- 39 Hardeland R. Chronobiology of Melatonin beyond the Feedback to the Suprachiasmatic Nucleus – Consequences to Melatonin Dysfunction. *Int J Mol Sci* 2013; 14: 5817–5841
- 40 Hardeland R. Melatonin, hormone of darkness and more: occurrence, control mechanisms, actions and bioactive metabolites. *Cell Mol Life Sci* 2008; 65: 2001–2018
- 41 Hardeland R, Coto-Montes A, Poeggeler B. Circadian rhythms, oxidative stress and antioxidative defense mechanisms. *Chronobiol Int* 2003; 20: 921–962
- 42 Hardeland R, Madrid JA, Tan D-X, Reiter RJ. Melatonin, the circadian multioscillator system and health: The need for detailed analyses of peripheral melatonin signaling. *J Pineal Res* 2012; 52: 139–166
- 43 Holl RW, Hartman ML, Veldhuis JD et al. Thirty-second sampling of plasma growth hormone in man: correlation with sleep stages. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 854–861
- 44 Honma K, Honma S. The SCN-independent clocks, methamphetamine and food restriction. *Eur J Neurosci* 2009; 30: 1707–1717
- 45 Kapen S, Sternthal E, Braverman L. A “pubertal” 24-hour luteinizing hormone (LH) secretory pattern following weight loss in the absence of anorexia nervosa. *Psychosom Med* 1981; 43: 177–182
- 46 Krieger DT, Allen W, Rizzo F, Krieger HP. Characterization of the normal temporal pattern of plasma corticosteroid levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1971; 32: 266–284
- 47 Lemos DR, Downs JL, Raitiere MN, Urbanski HF. Photoperiodic modulation of adrenal gland function in the rhesus macaque: effect on 24-h plasma cortisol and dehydroepiandrosterone sulfate rhythms and adrenal gland gene expression. *J Endocrinol* 2009; 201: 275–285
- 48 Lewy AJ, Ahmed S, Jackson JM, Sack RL. Melatonin shifts human circadian rhythms according to a phase-response curve. *Chronobiol Int* 1992; 9: 380–392
- 49 Lewy AJ, Newsome DA. Different types of melatonin circadian secretory rhythms in some blind subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 56: 1103–1107
- 50 Lockley SW. Circadian Rhythms: Influence of Light in Humans. In: Larry RS, ed. *Encyclopedia of Neuroscience*. Oxford: Academic Press; 2009: 971–988
- 51 Mahlberg R, Tilmann A, Salewski L, Kunz D. Normative data on the daily profile of urinary 6-sulfatoxymelatonin in healthy subjects between the ages of 20 and 84. *Psychoneuroendocrinology* 2006; 31: 634–641
- 52 Matchock RL, Dorn LD, Susman EJ. Diurnal and seasonal cortisol, testosterone, and DHEA rhythms in boys and girls during puberty. *Chronobiol Int* 2007; 24: 969–990
- 53 Mazzucchelli C, Pannacci M, Nonno R et al. The melatonin receptor in the human brain: cloning experiments and distribution studies. *Brain Res Mol Brain Res* 1996; 39: 117–126
- 54 Moore RY, Eichler VB. Loss of a circadian adrenal corticosterone rhythm following suprachiasmatic lesions in the rat. *Brain Res* 1972; 42: 201–206
- 55 Morris CJ, Aeschbach D, Scheer FA. Circadian system, sleep and endocrinology. *Mol Cell Endocrinol* 2012; 349: 91–104
- 56 Muñoz E, Brewer M, Baler R. Circadian Transcription. Thinking outside the E-Box. *J Biol Chem* 2002; 277: 36009–36017
- 57 Nelson RJ. *An Introduction to Behavioral Endocrinology*. 2nd ed. Sunderland: Sinauer Associates Inc.; 2000
- 58 Nichelmann M, Höchel J, Tzschentke B. Biological rhythms in birds – development, insights and perspectives. *Comp Biochem Physiol A Physiol* 1999; 124: 429–437
- 59 Palmer JD. *An Introduction to Biological Rhythms*. New York: Academic Press; 1976

- 60 Parker DC, Pekary AE, Hershman JM. Effect of normal and reversed sleep-wake cycles upon nyctohemeral rhythmicity of plasma thyrotropin: evidence suggestive of an inhibitory influence in sleep. *J Clin Endocrinol Metab* 1976; 43: 318–329
- 61 Perreau-Lenz S, Kalsbeek A, Garidou ML et al. Suprachiasmatic control of melatonin synthesis in rats: Inhibitory and stimulatory mechanisms. *Eur J Neurosci* 2003; 17: 221–228
- 62 Peschke E. Melatonin, endocrine pancreas and diabetes. *J Pineal Res* 2008; 44: 26–40
- 63 Peschke E, Bähr I, Mühlbauer E. Melatonin and Pancreatic Islets: Interrelationships between Melatonin, Insulin and Glucagon. *Int J Mol Sci* 2013; 14: 6981–7015
- 64 Pincus SM, Padmanabhan V, Lemon W et al. Follicle-stimulating hormone is secreted more irregularly than luteinizing hormone in both humans and sheep. *J Clin Invest* 1998; 101: 1318–1324
- 65 Posadas ES, Meliska CJ, Martinez LF et al. The relationship of nocturnal melatonin to estradiol and progesterone in depressed and healthy pregnant women. *J Womens Health (Larchmt)* 2012; 21: 649–655
- 66 Preitner N, Damiola F, Lopez-Molina L et al. The orphan nuclear receptor REV-ERB α controls circadian transcription within the positive limb of the mammalian circadian oscillator. *Cell* 2002; 110: 251–260
- 67 Ptitsyn AA, Zvonic S, Conrad SA et al. Circadian clocks are resounding in peripheral tissues. *PLoS Comput Biol* 2006; 2: e16
- 68 Reiter RJ. The melatonin rhythm: both a clock and a calendar. *Experientia* 1993; 49: 654–664
- 69 Reppert SM, Weaver DR. Coordination of circadian timing in mammals. *Nature* 2002; 418: 935–941
- 70 Revell VL, Molina TA, Eastman CI. Human phase response curve to intermittent blue light using a commercially available device. *J Physiol* 2012; 590: 4859–4868
- 71 Sack RL, Auckley D, Auger RR et al. Circadian rhythm sleep disorders: part I, basic principles, shift work and jet lag disorders. *Sleep* 2007; 30: 1460–1483
- 72 Sack RL, Brandes RW, Kendall AR, Lewy AJ. Entrainment of free-running circadian rhythms by melatonin in blind people. *N Engl J Med* 2000; 343: 1070–1077
- 73 Saini C, Morf J, Stratmann M et al. Simulated body temperature rhythms reveal the phase-shifting behavior and plasticity of mammalian circadian oscillators. *Genes Dev* 2012; 26: 567–580
- 74 Sassin JF, Frantz AG, Kapen S, Weitzman ED. The nocturnal rise of human prolactin is dependent on sleep. *J Clin Endocrinol Metab* 1973; 37: 436–440
- 75 Sassin JF, Parker DC, Johnson LC et al. Effects of slow wave sleep deprivation on human growth hormone release in sleep: preliminary study. *Life Sci* 1969; 8: 1299–1307
- 76 Scheer FA, Hilton MF, Mantzoros CS, Shea SA. Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 4453–4458
- 77 Siepka SM, Yoo SH, Park J et al. Circadian mutant Overtime reveals F-box protein FBXL3 regulation of cryptochrome and period gene expression. *Cell* 2007; 129: 1011–1023
- 78 Skene DJ, Lockley SW, James K, Arendt J. Correlation between urinary cortisol and 6-sulphatoxymelatonin rhythms in field studies of blind subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 50: 715–719
- 79 Spiegel K, Weibel L, Gronfier C et al. Twenty-four-hour prolactin profiles in night workers. *Chronobiol Int* 1996; 13: 283–293
- 80 Stankov B, Capsoni S, Lucini V et al. Autoradiographic localization of putative melatonin receptors in the brains of two Old World primates: *Cercopithecus aethiops* and *Papio ursinus*. *Neuroscience* 1993; 52: 459–468
- 81 Stankov BM, Kolev P, Kumanov Ph et al. Time-defined controlled release is crucial for melatonin efficiency in primary sleep disturbances. *Nutra Foods* 2010; 13: 1–2
- 82 Takahashi Y, Kipnis DM, Daughaday WH. Growth hormone secretion during sleep. *J Clin Invest* 1968; 47: 2079–2090
- 83 Torres-Farfan C, Richter HG, Rojas-García P et al. mt1 Melatonin receptor in the primate adrenal gland: Inhibition of adrenocorticotropin-stimulated cortisol production by melatonin. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 450–458
- 84 Turek FW. Circadian rhythms. *Recent Prog Horm Res* 1994; 49: 43–90
- 85 Uchiyama M, Ishibashi K, Enomoto T et al. Twenty-four hour profiles of four hormones under constant routine. *Psychiatry Clin Neurosci* 1998; 52: 241–243
- 86 Valcavi R, Zini M, Maestroni GJ et al. Melatonin stimulates growth hormone secretion through pathways other than the growth hormone-releasing hormone. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993; 39: 193–199
- 87 Veldhuis JD, Iranmanesh A, Johnson ML, Lizarralde G. Amplitude, but not frequency, modulation of adrenocorticotropin secretory bursts gives rise to the nyctohemeral rhythm of the corticotropic axis in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 452–46
- 88 Zhao J, Kilman VL, Keegan KP et al. *Drosophila* clock can generate ectopic circadian clocks. *Cell* 2003; 113: 755–766

13 Orthomolekulare Medizin und Hormonsubstitution

Antoinette Föhr-Keller, Alexander Römmler

„Nicht die Krankheit, sondern die Gesundheit müssen wir pflegen.“

Dr. Lothar Burgerstein (1895–1987), Schweiz, Stiftung zur Förderung der Orthomolekularen Medizin

13.1 Einführung

13.1.1 Was ist Orthomolekulare Medizin?

Das Therapieprinzip der Orthomolekularen Medizin (OM) beruht auf der Erkenntnis, dass der menschliche Körper für ein gesundes und reibungsloses Funktionieren aller Organe über 40 **Mikronährstoffe** benötigt. Die meisten davon, wie Vitamine, Mineralstoffe, Spurenelemente, Fette und Aminosäuren sind essenzielle Stoffe. Das bedeutet, dass der Körper diese Mikronährstoffe nicht selber produzieren kann, weshalb sie regelmäßig über die Nahrung zugeführt werden müssen. Obwohl Mikronährstoffe nur in sehr kleinen Mengen benötigt werden, gehören sie zu den wesentlichsten Nahrungsbestandteilen. Ohne sie finden zahlreiche Funktionen, wie z. B. Wachstum oder Energieproduktion, nur ungenügend statt [3], was teilweise durch ihre Eigenschaft als Kofaktoren von Enzymsystemen bedingt ist. Darüber hinaus beeinflussen viele der Mikronährstoffe wesentliche antiinflammatorische und immunologische Prozesse, die auch zur Gewebeprotektion im Alter und bei diversen Stresseinwirkungen beitragen [23].

Ziel der OM ist es, den Organismus mit körpereigenen, bioidentischen Substanzen in optimaler Dosierung zu versorgen. Hierbei stehen die Prävention von Krankheiten und die Minimierung von Krankheitsrisiken im Mittelpunkt, während

sich die klassische Medizin mehr auf die Heilung und Linderung bestehender Erkrankungen konzentriert. Die OM soll indessen nicht als Alternative zur Schulmedizin gesehen werden, sondern vielmehr als eine Ergänzung, sprich **Komplementärmedizin**.

Definition Orthomolekulare Medizin

Der Begriff wurde von dem amerikanischen Biochemiker und 2-fachen Nobelpreisträger Linus Pauling geprägt und 1968 wie folgt definiert [45]:

„Orthomolekulare Medizin ist die Erhaltung der Gesundheit und die Behandlung von Krankheiten durch Veränderung der Konzentration von Substanzen im menschlichen Körper, die normalerweise im Körper vorhanden und für die Erhaltung der Gesundheit erforderlich sind.“

13.1.2 Unterschiedliche Bedürfnisse an Mikronährstoffen

Eine **Unterversorgung** an Mikronährstoffen kann so lange ohne akute Krankheitssymptome bestehen, wie der Körper auf Depots in Knochen, Muskulatur, Leber und mehr zurückgreifen kann. Sind diese Depots jedoch durch längere Mangelernährung, Krankheit oder einen zeitweise erheblichen Mehrbedarf ausgeschöpft, kommt es früher oder später zu schwerwiegenden Mangelerscheinungen und einer weiteren Verschlechterung des allgemeinen Zustands. Allein schon die Abwesenheit eines einzigen Mikronährstoffs kann eine Vielzahl von nachteiligen Auswirkungen auf den Organismus haben, wie beispielsweise Dysfunktionen von Enzymsystemen oder das schnellere

Fortschreiten von degenerativen Erkrankungen zeigen [3].

Unterversorgung an Mikronährstoffen

Sie kann durch längere Mangelernährung, Krankheiten, einen zeitweilig erheblichen Mehrbedarf oder Alterseinflüsse verursacht werden.

Für gewisse Personengruppen wird eine höhere tägliche Einnahme zu empfehlen sein als die durch die RDA (Recommended Dietary Allowance, Recommended Daily Allowance) festgelegten Konzentrationen [2, 19]. Dazu werden häufig Jugendliche, schwangere Frauen, Erwachsene unter hohen Belastungen sowie Patienten mit zahlreichen chronischen Erkrankungen genannt (siehe Kasten). Auch ein höheres Lebensalter zählt hierzu, das oft mit veränderten Ernährungsgewohnheiten, einer verminderten Resorption und Verwertbarkeit solcher Vitalstoffe und weiteren hierzu relevanten Erschwernissen verbunden ist.

Daher bemüht sich die Wissenschaft schon lange, die optimalen täglichen Einnahmemengen jedes einzelnen Mikronährstoffs abzuschätzen. Das ist aber nicht einfach, da neben den Grunderfordernissen auch die jeweils aktuelle individuelle Lebenssituation mit ihren unterschiedlichen Anforderungen berücksichtigt werden muss. Nur so kann die Gesundheit auch in belastenden Situationen sowie im höheren Alter gewährleistet sein.

Personengruppen mit erhöhtem Bedarf an Mikronährstoffen

Dazu zählen Heranwachsende, Frauen in der Schwangerschaft oder während der Einnahme von Sexualhormonen (z. B. Kontrazeptiva), Erwachsene unter hohen Dauerbelastungen (Stress, Beruf, Leistungssport) oder mit Belastungen durch Noxen (Nikotin, Alkohol, Medikamente, Umwelttoxine) sowie Erwachsene im höheren Lebensalter.

Ebenso besteht oft ein Mehrbedarf bei Patienten mit bestimmten chronischen Erkrankungen.

13.1.3 Mikro- versus Makronährstoffe

Zu den Mikronährstoffen zählen **Vitamine, Mineralstoffe, Spurenelemente, Aminosäuren und essenzielle Fettsäuren**. Sie sind körpereigene Substanzen, die im Gegensatz zu den Makronährstoffen Fett, Kohlenhydrate und Eiweiß dem Organismus keine Energie liefern. Mikronährstoffe müssen dem Körper kontinuierlich über die Nahrung zugeführt werden, denn sie können bis auf wenige Ausnahmen nicht selber produziert werden, sie sind daher essenziell. Deckt die Nahrung den täglichen Grundbedarf oder Zusatzbedarf bei bestimmten Lebensumständen nicht ab, kann auf kommerzielle Produkte zur Nahrungsergänzung zurückgegriffen werden, um einer Unterversorgung mit ihren möglichen Folgen wie Mangelerscheinungen und Krankheiten vorzubeugen [3].

Mikronährstoffe kommen im Vergleich zu den Makronährstoffen nur in sehr geringen Mengen vor. Dennoch ist der Körper zur Gesunderhaltung auf die ständige Aufnahme dieser Stoffe angewiesen, denn sie sind wichtige Bausteine und wirken als Botenstoffe sowie Enzyme bei einer Vielfalt an komplexen biochemischen Reaktionen in den Zellen mit. Sie sind die Voraussetzung für eine intakte Zellfunktion. Die Kontraktion von Muskelfasern, die Impulsübertragung in Nervenzellen, die Bildung neuer Zellen und Gewebe, die Produktion von Hormonen und Neurotransmittern, die Regulation des Immunsystems, antioxidative und viele weitere Funktionen hängen von einer ausgewogenen Versorgung mit Mikronährstoffen ab.

13.2 Gründe für einen erhöhten Mikronährstoffbedarf im Alter

Physiologisches Altern wird nicht als Krankheit definiert, sondern stellt einen natürlichen biologischen Prozess des körperlichen Verfalls mit der Zeit dar (siehe Eingangskapitel „Einführung in die Anti-Aging-Medizin“). Die Folgen sind eine zunehmende Gebrechlichkeit im Alter, verbunden mit vermehrter Morbidität durch chronisch-degenerative Erkrankungen und Mortalität. Ne-

ben der genetischen Disposition und individuellen Lebensführung beeinflussen auch Aspekte der Ernährung und ihres Gehalts an Mikronährstoffen den Gesundheitsstatus bis ins hohe Alter hinein, weshalb sie in das ärztliche Beratungsgespräch mit eingeschlossen werden.

13.2.1 Essgewohnheiten oft suboptimal

Hierzu besteht offensichtlich ein höherer Aufklärungsbedarf. Nach Studien aus den USA besteht dort die Hauptenergiequelle aus Kohlenhydraten und Fetten. Solche Lebensmittel sind arm an Mikronährstoffen („energiereiche mikronährstoffarme Ernährung“ [31]), was dann früher oder später mit gesundheitlichen Problemen assoziiert ist. Gemäß dem US-amerikanischen National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) ist die tägliche Einnahme an Mikronährstoffen nicht nur bei Familien mit niedrigem Einkommen, bei Teenagern und Übergewichtigen oft ungenügend, sondern in der gesamten Bevölkerung und v.a. im höheren Alter ein weit verbreitetes Problem [31,43]. Obwohl durch öffentliche Kampagnen und Schulungen versucht wird, die Ernährungsgewohnheiten weiter Kreise der Bevölkerung zu optimieren, scheint es für Viele bequemer zu sein, stattdessen einfach täglich eine Multivitamin-tablette einzunehmen [5].

13.2.2 Mikronährstoffe und Altersmorbidity

Eine unausgewogene Ernährung wird seit vielen Jahren im Zusammenhang mit erhöhten **Gesundheitsrisiken im Alter** gesehen, v.a. mit Karzinomen [4,32], Herz-Kreislauf-Erkrankungen sowie Diabetes mellitus [3]. Andererseits kann eine optimale Supplementierung mit Mikronährstoffen den Metabolismus günstig beeinflussen, Desoxyribonukleinsäure-(DNA-)Schäden und eine erhöhte Prävalenz von Tumor- sowie degenerativen chronischen Erkrankungen im Alter reduzieren [4].

Schon lange steht die **Beeinflussung oxidativer und mitochondrialer Prozesse** im Fokus der Ver-

sorgung mit Mikronährstoffen. Angepasst an das Lebensalter, die Lebensumstände und die genetische Disposition verbessern Mikronährstoffe die im Alter nachlassende Effizienz des Energiestoffwechsels, die auch zur vermehrten Bildung freier, d. h. aktiver Radikale führt. Durch Mikronährstoffe ist eine markante Verbesserung der Lebensqualität zu erwarten, was zudem mit geringem Kostenaufwand ermöglicht wird [5]. Während die mitochondriale Insuffizienz ein wesentlicher Faktor im Alterungsprozess ist [49], beschleunigt eine Unterversorgung an Mikronährstoffen noch den Zerfall von Mitochondrien und die Entstehung degenerativer Erkrankungen inklusive Karzinomen und Neurodegeneration [3,49].

Bekanntermaßen sind **Dysbalancen freier Radikale** bei zahlreichen pathophysiologischen Prozessen und verschiedenen Krankheiten involviert. Einerseits ist eine gewisse oxidative Belastung eine unvermeidliche, ja sogar lebensnotwendige und nützliche Begleiterscheinung des menschlichen Lebens, wie z. B. bei der Abwehr von Mikroben. Andererseits ist sie durch den oxidativen Stress mit zellulärem Schädigungspotenzial ein Risikofaktor für vorzeitiges Altern und Erkranken [4]. Entscheidend ist also, dass die oxidative Belastung und die Fähigkeit des Körpers zur antioxidativen Abwehr in einem ausgewogenen Verhältnis zueinander stehen. Nur so kann dem „Risikofaktor oxidativer Stress“ entgegengewirkt werden.

Arzneimittel und Mikronährstoffe nutzen im Körper oft ähnliche Transport- und Stoffwechselwege. Sobald Medikamente eingenommen werden, bestehen somit Risiken für Interaktionen mit lebenswichtigen Mikronährstoffen [22,46]. So können Cholesterinsenker via Hemmung des Enzyms HMG-CoA-Reduktase (Hydroxymethylglutaryl-Coenzym-A) auch einen Coenzym-Q₁₀-Mangel bewirken oder verstärken [34,40,51], ebenso kann das Antidiabetikum Metformin einen Vitamin-B₁₂-Mangel hervorrufen, was zur Entstehung einer Neuropathie beitragen kann [39]. Schon 1970 wurde die jährliche Blutkontrolle von Vitamin B₁₂ während einer Langzeittherapie mit Metformin empfohlen [1,39,52]. Auch Inhibitoren der Magensäure begünstigen einen Vitamin-B₁₂-Mangel, der durch die von der RDA

empfohlenen Tagesdosierung nicht behoben werden kann [16,20].

13.2.3 Höheres Lebensalter als Risikofaktor für suboptimalen Mikronährstoffstatus

Allein schon ein höheres Lebensalter reicht aus, um gehäuft eine mangelnde Versorgung mit Mikronährstoffen anzutreffen. Dies mag verschiedene Gründe haben.

Mangelernährung: In höheren Altersgruppen könnte es eher möglich sein, durch einseitige bzw. „bequeme“ Ernährungsgewohnheiten zu einer Mangelernährung zu kommen, die auch Vitale Stoffe mit einbezieht. Auch scheinen manche Altersprozesse zu einer verminderten Resorptionfähigkeit und Utilisierung beizutragen.

Altersbedingte biochemische Besonderheiten: Bei einigen Mikronährstoffen kommen noch altersbedingte Veränderungen der Biochemie hinzu. So wird die lichtgesteuerte Bildung von Vitamin D in höheren Lebensjahren (meist ab 60) insuffizient, ebenso die aktive Aufnahme von Vitamin B₁₂ mithilfe seines „Intrinsic Factors“. Beides kann durch eine Blutbestimmung objektiviert und dann supplementiert werden.

Niedriger Basisbedarf: Bei manchen Männern und Frauen werden im höheren Alter trotz einer relativ niedrigen Mikronährstoffversorgung nur geringe nachteilige Auswirkungen auf gesundheitlich relevante Befunde erhoben. Dies kann mehrere Gründe haben. So könnten die täglichen Lebensaktivitäten durch individuelle Trägheit reduziert sein, sodass auch ein geringer Bedarf an diesen Stoffen unterstellt werden kann. Ferner werden durch die Altersprozesse auch viele metabolische Aktivitäten (z.B. der Grundumsatz) reduziert, was ebenso einen geringeren Bedarf als bei jungen Erwachsenen vermuten lässt. Schließlich sind v.a. anabole Hormonsysteme im Alter stark vermindert, was zu geringeren Stoffwechselaktivitäten, zu einem verminderten Aufbau an Magermasse (Proteinaufbau) und dadurch zu einem reduzierten Bedarf an Mikronährstoffen beitragen mag.

Höherer Basisbedarf: Sind ältere Menschen nun aber physisch sehr aktiv oder werden zu stärkeren körperlichen und geistigen Aktivitäten angehalten (z.B. Bewegungs- und Krafttraining) oder bekommen auch noch substitutive Hormone zugeführt, kann der Bedarf an Mikronährstoffen sprunghaft steigen. Wird dem nicht durch Umstellung oder Ergänzung der Ernährung entsprochen, kann ein latenter Mangel zu einem manifesten werden und können klinische Symptome einer Unterversorgung an Mikronährstoffen auftreten.

Mikronährstoffbedarf im Alter

Durch einseitige Ernährungsgewohnheiten und eine veränderte Resorption und Utilisierung kann es im höheren Alter häufig zu einer **Mangelernährung** kommen, die auch Mikronährstoffe betrifft. Zusätzlich kann ein **Mehrbedarf** durch höhere Aktivitäten wie Bewegungs- und Krafttraining entstehen, ebenso bei multipler Hormonsubstitution. Zum Ausgleich ist eine breit zusammengesetzte und höher dosierte Substitution mit Mikronährstoffen möglich (**Basispräparat**).

Einige Altersprozesse erschweren die Aufnahme oder Bildung spezieller Mikronährstoffe, z. B. die von Vitamin D, Vitamin B₁₂ und Coenzym Q₁₀. Nach laborgestützter Objektivierung können diese Substanzen gezielt und individuell dosiert zusätzlich ausgeglichen werden (**spezielle Einzelpräparate**).

13.2.4 Konsequenzen

Spezielle Einzelpräparate: In der Alterssprechstunde sollten folglich nicht nur klinische Symptome bzw. Beschwerden und physische sowie psychische Befunde erfasst, sondern auch durch das Labor die **speziell im Alter üblicherweise defizitären Mikronährstoffe** geprüft werden. Hier sind v.a. Vitamin D und B₁₂ sowie das Coenzym Q₁₀ zu nennen, wie unten im Detail dargestellt wird. Die objektivierten Mangelzustände können dann in die oberen Referenzbereiche hinein indi-

Tabelle 13.1 Chronobiologische Basissubstitution mit Mikronährstoffen bei Mehrbedarf im Alter – Beispiel für Männer.

morgens	Dosis	abends	Dosis
Vitamin A	2000–4000 IE	Vitamin B ₁	7,5–15 mg
Beta-Carotin, Lutein, Lycopon	9–18 mg	Vitamin B ₂	7,5–15 mg
Vitamin D	400–800 IE	Niacinamid	20–40 mg
Vitamin E	100–200 IE	Pantothensäure	30–60 mg
Cholin (Bitartrat)	22–45 mg	Biotin (1%)	150–300 µg
Vitamin B ₆	10–20 mg	Folsäure	400–800 µg
Inositol	22–45 IE	PABA	15–30 mg
Vitamin C	175–350 mg	Vitamin B ₁₂	50–100 µg
Vitamin K	50–100 µg	Magnesium (Mg)	100–200 mg
Calcium (Ca)	150–300 mg	Kalium (K)	35–70 mg
Magnesium (Mg)	40–80 mg	Zink (Zn)	15–30 mg
Mangan (Mn)	1,5–3 mg	Eisen (Fe)	9–18 mg
Bor (B)	0,5–1 mg	Kupfer (Cu)	0,5–1 mg
Chrom (Cr)	100–200 µg		
Selen (Se)	50–100 µg		
Molybdän (Mo)	50–100 µg		
Jod (I)	100–200 µg		

IE = Internationale Einheit(en), PABA = Para-Amino-Buttersäure

viduell substituiert werden, was zu kontrollieren ist. Ein Basispräparat für die „Allgemeinheit“, das solche Substanzen ebenfalls, vielleicht in niedriger Dosierung, enthält, ersetzt diese individuellen Einzelmaßnahmen nicht.

Generelles Basispräparat: Die Bevölkerungsgruppe „höheres Lebensalter“ zählt zu der Risikopopulation, bei der gehäuft mit einer generellen Unterversorgung an Mikronährstoffen zu rechnen ist, besonders bei aktiver Lebensgestaltung. Daher wird hier häufig ein breit zusammenge-

setztes Basispräparat, das einen großen Teil des höheren Mikronährstoffbedarfs erfasst, zur generellen Substitution ausgewählt. Ist ein multipler Hormonersatz beabsichtigt, ist dies erst recht empfehlenswert. So wie es kommerzielle Präparate zur Substitution von Mikronährstoffen in der Schwangerschaft gibt, stehen kommerziell auch höher dosierte Basispräparate für das Alter oder andere Subpopulationen mit höherem Bedarf zur Verfügung. Eine Aufteilung auf eine morgendliche und eine abendliche Einnahme unter

Tabelle 13.2 Chronobiologische Basissubstitution mit Mikronährstoffen bei Mehrbedarf im Alter – Beispiel für Frauen.

morgens	Dosis	abends	Dosis
Vitamin A	2000–4000 IE	Vitamin B ₁	7,5–15 mg
Beta-Carotin, Lutein, Lycoplen	10–20 mg	Vitamin B ₂	7,5–15 mg
Vitamin D	400–800 IE	Niacinamid	20–40 mg
Vitamin E	50–100 IE	Pantothensäure	30–60 mg
Cholin (Bitartrat)	12–25 mg	Biotin (1%)	150–300 µg
Vitamin B ₆	10–20 mg	Folsäure	300–600 µg
Inositol	22–45 IE	PABA	15–30 mg
Vitamin C	175–350 mg	Vitamin B ₁₂	50–100 µg
Vitamin K	50–100 µg	Magnesium (Mg)	100–200 mg
Calcium (Ca)	125–250 mg	Kalium (K)	17–35 mg
Magnesium (Mg)	50–100 mg	Zink (Zn)	15–30 mg
Mangan (Mn)	2–4 mg	Eisen (Fe)	4–9 mg
Bor (B)	0,5–1 mg	Kupfer (Cu)	0,7–1,4 mg
Chrom (Cr)	100–200 µg		
Selen (Se)	50–100 µg		
Molybdän (Mo)	50–100 µg		
Jod (I)	75–150 µg		

IE = Internationale Einheit(en), PABA = Para-Amino-Buttersäure

chronobiologischen Aspekten ist hierbei ratsam (z.B. Vitachron® für Mann bzw. Frau) (Tab. 13.1 und 13.2). In anderen Varianten wird weniger Vitamin A und dafür abends noch etwas Calcium angeführt.

Mit solchen Maßnahmen können die Morbidität und Mortalität günstig beeinflusst sowie eine optimale Gesundheit bis ins hohe Alter gefördert werden [8].

13.3 Altersbedingte Besonderheiten einiger Mikronährstoffe

13.3.1 Vitamin D – das Mangelhormon im Alter

Potenzielles Mangelhormon

Generell soll bei 50–70% der erwachsenen Bevölkerung in Europa eine Vitamin-D-Unterversorgung bestehen [7]. Hierzu werden vielfältige Gründe angegeben, zu denen die speziellen europäischen Lebensumstände, die mangelnde Sonnenintensität in den Monaten November bis Mai sowie eine ungenügende Vitamin-D-Zufuhr über die Ernährung im Vordergrund stehen. Einzig im fetten Fisch finden sich hohe Mengen des Vitamins, allerdings müsste man täglich 2 Portionen essen, um auf eine mittlere pauschale Zielmenge von 800 IE (Internationale Einheiten) Vitamin D am Tag für junge Erwachsene zu kommen. Weitere Erschwernisse kommen hinzu: Ab Sonnenschutzcreme-Faktor 8 produziert die Haut weniger Vitamin D. Erkrankungen wie Morbus Crohn mindern die Absorption von Vitamin D und Übergewichtige haben durch ein größeres Verteilungsvolumen weniger verfügbares 25-Hydroxy-Vitamin D.

Ein noch immer zu wenig beachteter Punkt ist aber das höhere Lebensalter per se. Hier ist die Eigenbildung von Vitamin D deutlich abgeschwächt, was durch Alterungsprozesse, Glykosylierung von Enzymen und mehr bedingt ist. So produzieren ältere Menschen 4-mal weniger hauteigenes Vitamin D als jüngere [10]. Vor allem sind die Altersgruppen ab 60 Jahren betroffen [28].

Folgerungen

Hieraus leiten sich zumindest 3 Konsequenzen ab:

- Spätestens ab dem 60. Lebensjahr sind regelmäßige Kontrollen des Vitamin-D-Blutspiegels erforderlich.
- Bei niedrigen Spiegeln reichen Ratschläge wie „nehme täglich ein Sonnenbad von 15 Minu-

ten“ nicht mehr aus, da Alterungsprozesse und nicht ein Sonnenmangel vorwiegend die Ursache der Defizienz im Alter sind. Im Gegenteil, eine gewisse Hautbräune durch Sonneneinfluss (Stichwort „Rentner im sonnigen Winterurlaub“) vermindert die restliche Eigenbildung von Vitamin D noch zusätzlich.

- Zur Substitution im Alter sind pauschale Dosierungen wie 800 IE Vitamin D täglich bei Weitem nicht ausreichend. Die objektive Labormessung vor und während einer Substitution lässt die Höhe der individuell benötigten Dosis abschätzen, die durch Praxis und wissenschaftliche Literatur belegt meist zwischen 1000 und 4000 IE täglich angesiedelt ist.

Wirkungen

Eine der gesicherten Hauptwirkungen von Vitamin D ist die Modulation des Calcium- und Phosphathaushalts zur Gewährleistung eines normalen Knochenstoffwechsels. Neuere Studien zeigen darüber hinaus den positiven Effekt von Vitamin D auf den klinischen Endpunkt „Frakturprävention im Alter“. Die Frakturreduktion verbessert sich hierbei kontinuierlich mit zunehmender Dosierung und dem Anstieg der erreichten 25-Hydroxy-Vitamin-D-Spiegel [12].

Darüber hinaus hat Vitamin D vielfältige Auswirkungen im Organismus, was die Bedeutung des häufigen Mangels im Alter unterstreicht. So wirkt sich Vitamin D positiv, d.h. schützend auf die Herz-Kreislauf-Gesundheit [53], das Krebsrisiko und verschiedene altersrelevante chronische Erkrankungen aus [10, 11]. Seine zahlreichen Wirkungen werden über Rezeptoren vermittelt, die an der Regulation von mehr als 200 Genen beteiligt sind. Neben Rezeptoren im Darm und Knochengewebe wurden auch solche im Gehirn, Prostata- und Brustgewebe, Dickdarm, in Immunzellen und vaskulären glatten Muskelzellen sowie in Kardiomyozyten nachgewiesen [27, 53]. Dies macht auch plausibel, dass Vitamin D das Gleichgewicht [47] sowie die Muskelkraft im Alter verbessert [9] und dass Vitamin-D-Mangel das Risiko für Dickdarmkrebs erhöhen soll [10, 35].

Substitution und Zielbereich

Viele ältere Menschen in den USA, Kanada und Europa erreichen nicht einmal den Vitamin-D-Wert von 20 ng/ml und leiden somit an einem manifesten Vitamin-D-Mangel [28]. Doch nicht nur diese Patienten sollten substituiert werden, sondern möglichst auch solche, die deutlich unterhalb des optimalen Zielbereichs von 40–55 ng/ml liegen. Um diesen Zielbereich unter einer Substitution zu erreichen, genügt im Alter eine pauschale Dosierung von Vitamin D nicht, zu unterschiedlich sind die individuellen Gegebenheiten, wie wissenschaftliche Literatur und tägliche Praxiserfahrung zeigen. Die Laborwertkontrolle ist daher dringend ratsam, sie ermöglicht die Objektivierung und faktengestützte Anpassung der Vorgehensweise.

Liegt ein begründeter Mangel im Alter vor, wird meist mit einer oralen Tagesdosis von 2-mal 1000 IE Vitamin D begonnen. Die Blutkontrolle nach etwa 6–8 Wochen zeigt, ob eine Adjustierung der Dosis erforderlich ist. Bei den meisten älteren Patienten liegen die längerfristigen Tagesdosen dann zwischen 1000 und 4000 IE. Eine Supplementierung wird ab dem 60. Lebensjahr und danach lebenslang empfohlen [10, 15].

Statt einer täglichen Einnahme von Vitamin-D-Tabletten bevorzugen andere die Darreichung von Vitamin D in ölgiger Lösung oder als länger wirkende Depotgabe, was wöchentlich oder monatlich angewendet werden kann. Hierbei ist aber, wenn von der meist morgendlichen und abendlichen Anwendung weiterer Präparate abgewichen wird, auf eine ausreichende Compliance zu achten.

Sicherheit von Vitamin D

Die bisher als sicher definierte obere Einnahmegränze von 2000 IE täglich wird anhand neuerer Nutzen-Risiko-Analysen als zu konservativ interpretiert und heute durch eine Erhöhung auf 10000 IE ersetzt [15]. Solche Angaben sind aber von geringer praktischer Relevanz und können sogar „gefährlich“ sein, wenn sie zu einer pauschalen Vorgehensweise ermuntern. Denn Dosie-

rungen in einem höheren Bereich sind stets individuell zu begründen, dann zu kontrollieren und ggf. anzupassen, eine pauschale Vorgehensweise ist nicht mehr zeitgemäß.

Referenzbereiche Vitamin-D-Status [28]

Der Vitamin-D-Status wird durch Bestimmung der Serumkonzentration von 25-Hydroxy-Vitamin D [25(OH)D] ermittelt:

Mangel: < 20 ng/ml (0–50 nmol/l)

Unzureichende Versorgung: 20–30 ng/ml (50–75 nmol/l)

Ausreichende Versorgung: 30–60 ng/ml (75–150 nmol/l)

Zielbereich bei Substitution: 40–55 ng/ml (100–137 nmol/l)

Toxisch: > 100 ng/ml (> 250 nmol/l)

Praxistipp

Die Literatur berichtet und die Erfahrung bestätigt, dass ohne eine Substitution ein Vitamin-D-Mangel das ganze Jahr über bei Jung und Alt weit verbreitet anzutreffen ist, oft werden bei der Blutkontrolle im Serum keine 30 oder gar 20 ng/ml erreicht. Die Bestimmung von 25-Hydroxy-Vitamin D sollte deshalb zu den Routineuntersuchungen gehören, obligat ab dem 60. Lebensjahr. Eine laborbestätigte Unterversorgung an Vitamin D wäre dann umgehend zu therapieren und nicht erst, wenn Folgeerkrankungen, wie beispielsweise Osteopenie oder Osteoporose bzw. osteoporotische Frakturen, aufgetreten sind.

13.3.2 Vitamin B₁₂ – das „Nervenvitamin“ im Alter

Vorkommen und Resorption

Vitamin B₁₂ ist ein wasserlösliches Vitamin, das in verschiedenen Formen vorkommt, die alle ein zentrales Kobalt-Atom (Cobalamin) enthalten [55]. Synthetische Derivate wie Hydroxycobalamin und Cyanocobalamin werden im Körper in Methylcobalamin und 5-Desoxyadenosylcobalamin umgewandelt, die aktiv am Metabolismus beteiligt sind [17,29]. Vitamin B₁₂ kommt in der Nahrung tierischen Ursprungs vor (Fleisch, Fisch, Geflügel, Eier, Milch und Milchprodukte) und ist dort an Proteine gebunden. Bei der Verdauung wird es im Magen von den Proteinen gelöst und durch den dort gebildeten Intrinsic Factor gebunden. Dieser Komplex wird im Dünndarm (Ileum) resorbiert, wodurch das Vitamin B₁₂ in den Kreislauf gelangt. Von dort aus ist es in zahlreiche Prozesse involviert, so in die Synthese der DNA und mehrerer Neurotransmitter, in die Erythropoese und im Rahmen epigenetischer Mechanismen in Methylierungsreaktionen an der DNA.

Ursachen eines Vitamin-B₁₂-Mangels

Die Resorption von Vitamin B₁₂ kann durch verschiedene Faktoren beeinträchtigt werden, wodurch früher oder später ein Vitamin-B₁₂-Mangel entstehen kann.

So kann sich eine Malabsorption von nahrungsgebundenem Vitamin B₁₂ aus einer **Mangelernährung** durch Verzicht auf tierische Produkte entwickeln [24], ebenso aus einer **atrophischen Gastritis** heraus. Bei dieser Erkrankung wird schon zu Beginn ungenügend Magensäure produziert, jedoch noch ausreichend Intrinsic Factor. In diesem Stadium kann zwar nicht mehr genügend Vitamin B₁₂ aus der Nahrung, wohl aber noch aus einem Supplement mit höherem Vitamin-B₁₂-Gehalt aufgenommen werden. Wird bei fortgeschrittener Atrophie auch zu wenig Intrinsic Factor gebildet, ist eine Vitamin-B₁₂-Aufnahme nur noch über passive Diffusion durch sehr hohe Dosierungen (bis 1 mg täglich) oder durch parenterale so-

wie bukkale/sublinguale Darreichungen gewährleistet [24].

Wenig beachtet wird, dass allein schon ein **höheres Lebensalter** eine typische, weit verbreitete Ursache der Malabsorption von Vitamin B₁₂ ist. So lässt im Alter die Bildung von Intrinsic Factor nach, auch kann eine zu geringe Nahrungsaufnahme infolge von Appetitlosigkeit, Kauproblemen, zu einseitiger vegetarischer Kost oder Problemen mit der Verdauung zu einer verringerten Zufuhr und dann zum Mangel an Vitamin B₁₂ führen. Auch Lebererkrankungen sowie übermäßiger Alkoholkonsum, der Magenwände und Leberzellen beschädigen kann, sind Ursachen für einen Vitamin-B₁₂-Mangel [24].

Schließlich beeinflussen zahlreiche **Medikamente** die Aufnahme und den Stoffwechsel von Vitamin B₁₂, beispielsweise Inhibitoren der Magensäureproduktion oder Metformin, wie bereits erwähnt wurde.

Klinische Symptomatik

Im Körper sind große Vitamin-B₁₂-Speicher vorhanden, weshalb eine Unterversorgung oft erst nach Monaten oder Jahren klinisch ersichtlich wird [24]. Die Anzeichen einer Störung des Vitamin-B₁₂-Haushalts können sehr vielfältig sein. Ein Vitamin-B₁₂-Mangel hemmt die DNA-Synthese und beeinflusst damit das Wachstum und die Reparaturmechanismen jeder Zelle ungünstig. Erste Anzeichen sind oft morphologische Veränderungen an Blut- und Knochenmarkzellen sowie neurologische Probleme. Dann kann eine Fülle weiterer klinischer Symptome auf einen zumindest latenten Vitamin-B₁₂-Mangel hinweisen, man denke an Anämie, Müdigkeit, Konzentrationsstörungen, Schwächegefühl, Kurzatmigkeit, unklare Blutungen, periphere Neuropathie, Depression, Hyperhomocysteinämie, Zungen- und Mundproblematiken, Dermatitis und Hautirritationen, Appetitverlust, Übelkeit und mehr [24,46].

Da neurologische Schädigungen meist irreversibel sind, ist eine frühzeitige Diagnose eines Vitamin-B₁₂-Mangels von hoher Bedeutung, zumal dieser Mangel durch eine rechtzeitige und indivi-

duell angepasste Supplementierung leicht zu beheben ist [24]. Solche Spätfolgen eines Vitamin-B₁₂- Mangels müssen also nicht sein, auch nicht im Alter.

Labor und Vitamin B₁₂

Altersindikation: Die Blutbestimmung von Vitamin B₁₂ (Gesamt-B₁₂) ist ein sich erst spät verändernder Biomarker eines Vitamin-B₁₂- Mangels. Damit hat er eine limitierte Spezifität und Sensitivität, was bei Personen mit niedrigen Vitamin-B₁₂-Konzentrationen < 400 ng/l (< 300 pmol/l) eine Relevanz haben kann [24, 26, 37]. Aus praktischer Sicht und speziell im Alter werden aber Blutspiegel < 700 ng/l (516 pmol/l) bereits als substituitionsbedürftig eingestuft, sodass diese Einschränkungen im Alter selten greifen.

Erkrankungen: Besteht bei Erkrankungen der Verdacht auf einen Vitamin-B₁₂-Mangel, sind ergänzende Analysen ratsam, v.a. die Bestimmung von Holotranscobalamin II (HoloTC). Sie gilt als sensitiver, früh greifender Marker eines beginnenden Vitamin-B₁₂-Mangels, wobei der alleinige HoloTC-Abfall noch nicht zu klinischen Symptomen führt [24]. Ist der HoloTC-Wert niedrig (< 35 pmol/l), ist ein Mangel an aktivem Vitamin B₁₂ gesichert und eine präventive Substitution indiziert. Ergebnisse im Grenzbereich zur Norm (HoloTC35–50 pmol/l) können durch die Bestimmung von Methylmalonsäure (MMA) sowie Homocystein weiter differenziert werden. Beide Substanzen wären bei einem fortgeschrittenen intrazellulären Vitamin-B₁₂-Mangel bereits pathologisch erhöht und Vitamin B₁₂ somit substituitionsbedürftig, wobei MMA-Werte bis 271 nmol/l und Homocysteinwerte bis 10 µmol/l als unauffällig gelten können [17, 24, 25].

Referenzbereiche Vitamin-B₁₂-Status [24, 25]

Vitamin B₁₂ (Erwachsene):

211–911 ng/l* (156–672 pmol/l*)

Diese große Spanne ist aber zur Diagnostik im Alter ungeeignet, dort gilt:

Indikation zur Substitution:

Vitamin B₁₂ < 700 ng/l

Zielbereich bei Substitution: 900–1200 ng/l

* Umrechnungsfaktor: ng/l × 0,738 = pmol/l

Holotranscobalamin II (HoloTC):

35–171 pmol/l

Methylmalonsäure (MMA): 73–271 nmol/l

Homocystein-Serumspiegel: < 10 µmol/l

Toxizität

Sogar bei hohen oralen Dosierungen von 1–5 mg pro Tag gibt es keine Berichte über toxische Reaktionen [18]. Intravenöse Injektionen werden in seltenen Fällen mit allergischen Reaktionen, die auf Hilfsstoffe in der Injektionslösung zurückzuführen sind, sowie mit einer Form der Akne (Acne medicamentosa) in Verbindung gebracht.

Praxistipp

Bei einem objektivierten Mangel ist Vitamin B₁₂ zur **Substitution** indiziert. Es gibt aber zahlreiche Krankheitsstörungen, bei denen auch ohne Mangelnachweis ein **therapeutischer** Nutzen von Vitamin-B₁₂-Gaben zu beobachten ist. So sind chronische Magen-Darm-Problematiken, Schlafprobleme, innere Unruhe, reduzierte Stresstoleranz sowie psychische Instabilität bis zur Depression im Alter oft mit einer individuellen, laborkontrollierten und hochdosierten Vitamin-B₁₂-Therapie positiv zu beeinflussen. Dazu sind Serumspiegel von mindestens 1000–1200 ng/l erforderlich, was in dringenden Fällen durch intramuskuläre Injektion eingeleitet werden kann.

Vitamin B₁₂ kann zwar oral, sollte im Alter mit oft insuffizienter Bildung von Intrinsic Factor aber besser **sublingual** supplementiert werden (z.B. B₁₂-Methylcobalamin 1000 µg täglich). Zur Objektivierung einer ausreichenden Dosierung und Resorption sind stets Blutkontrollen von Vitamin B₁₂ erforderlich.

13.3.3 Coenzym Q₁₀ – die natürliche Energiequelle

Zur Physiologie

Coenzym Q₁₀ (Q₁₀) ist eine im Körper selber produzierte Substanz, die aber auch geringfügig über die Nahrung aufgenommen wird. Deshalb zählt es nicht zu den Vitaminen, sondern zu den **Vitaminoiden**, es ist einer der wichtigsten Mikronährstoffe überhaupt. Wegen seines allgegenwärtigen Vorkommens in allen lebenden Organismen wird es auch „Ubichinon“ genannt [41]. Q₁₀ wurde bereits 1957 aus Mitochondrien von Rinderherzen isoliert.

Die **endogene Produktion** ist hochkomplex und erfordert die Anwesenheit optimaler Blutspiegel von Vitamin B₂, Vitamin B₃, Vitamin B₅, Vitamin B₆, Vitamin B₁₂, Folsäure, Vitamin C sowie weiterer Spurenelemente. Fehlt nur eine einzige dieser Substanzen, ist die Q₁₀-Produktion nicht mehr sichergestellt [46]. Daher muss auf die tägliche Zufuhr dieser Substanzen geachtet werden.

Q₁₀ ist in den Mitochondrien lokalisiert und als Coenzym in der Atmungskette an der oxidativen Phosphorylierung beteiligt, über die der größte Teil der Stoffwechselenergie freigesetzt und in ATP (Adenosintriphosphat) umgewandelt wird. Hierbei ist Q₁₀ ein limitierender Faktor, da die Geschwindigkeit der Energieproduktion stark von der Q₁₀-Konzentration abhängt. Organe mit dem höchsten Energiebedarf wie Herz, Lunge und Leber weisen deshalb die höchste Q₁₀-Konzentration auf [38], wobei bereits kleine Schwankungen seiner Spiegel große Veränderungen in der Energieproduktion bewirken können. Die Q₁₀-Bestimmung aus dem Blut stellt ähnlich wie die von Pregnenolon (siehe Kapitel 9) auch einen praktischen Surrogatmarker zur Abschätzung einer in-

takten oder gestörten Funktion der Mitochondrien dar, sei es unter besonderen Belastungen oder im Alter.

Q₁₀ ist fettlöslich und fungiert neben seiner bioenergetischen Rolle auch als wichtiges **Antioxidans**: Es schützt die Mitochondrien selber direkt vor oxidativem Stress und indirekt über die Regeneration von Vitamin E und Vitamin C. Q₁₀ kann auch die intrazellulären Membranen von Lysosomen und des Golgi-Apparats sowie die Plasmamembranen schützen [21]. So ist es verständlich, dass Coenzym Q₁₀ in der Präventionsmedizin einen wichtigen Stellenwert einnimmt.

Coenzym-Q₁₀-Mangel

Ursachen: Ein absoluter Q₁₀-Mangel kann verschiedene Ursachen haben. Gut belegt ist eine gestörte Biosynthese aufgrund eines Gendefektes sowie durch Pharmaka wie die schon erwähnten Statine (HMG-CoA-Reduktase-Hemmer) [48]. Ein erhöhter oxidativer Stress, beispielsweise bei inflammatorischen oder anderweitig chronischen Erkrankungen, sowie Alterungsprozesse per se können ebenfalls zu absoluten oder relativen Mangelzuständen von Q₁₀ führen [21, 46] und damit Gründe für einen erhöhten Bedarf bzw. eine Substitution von Coenzym Q₁₀ liefern [48].

Klinische Symptome: Liegt ein Coenzym-Q₁₀-Mangel vor, klagen die Patienten häufig über Antriebslosigkeit, Leistungsabfall, Muskelschwäche sowie eine Störung der kardialen Bioenergetik. Weiter werden vermehrt immunologische sowie neurologische Störungen, mitochondriale Dysfunktionen und ein erhöhtes Risiko bei der Entstehung der „Free Radical Diseases“ gesehen, zu denen Morbus Alzheimer, kardiovaskuläre Erkrankungen, Karzinome und Morbus Parkinson gerechnet werden [44]. Auch Anzeichen von parodontalen Erkrankungen können Folge eines Q₁₀- Mangels sein. Optimal eingestellte Blutwerte von Q₁₀ zeigen positive Effekte bei der diabetischen Retinopathie [6].

Referenzbereiche Coenzym-Q₁₀-Status [42, 54]

Normalwert: 0,8–1,2 µg/ml

Zielbereich unter Substitution: 1,2–2,5 µg/ml

Therapeutischer Zielbereich: 2,5–5 µg/ml [50]

Zielbereiche einer Q₁₀-Substitution

Bei Mangelzuständen sollte individuell so dosiert werden, dass die **substitutiven Zielbereiche** mit Blutwerten von 1,2–2,5 µg/ml erreicht werden. Liegen niedrige Werte in Verbindung mit einer größeren klinischen Symptomatik vor, z.B. bei Parkinsonpatienten [23] oder Patienten mit Burn-out-Syndrom [eigene Daten], können auch **höhere Therapiebereiche** zwischen 2,5 und 5 µg/ml angestrebt werden.

Die Erfahrung zeigt, dass erkrankte Patienten oft erst bei solchen therapeutischen Blutspiegeln über eine spürbare positive Wirkung berichten. Dazu gehören eine erhöhte kardiale Belastbarkeit unter Anstrengung, eine schnellere Regeneration nach sportlicher Betätigung sowie eine als optimal empfundene allgemeine Energiereserve im Alltag.

Toxizität und Dosierungen

Eine RDA für Coenzym Q₁₀ ist nicht publiziert worden. Die übliche tägliche Dosierung zur Substitution liegt bei 30–100 mg pro Tag. Sie ist vom Ausgangswert sowie der individuellen Resorptionsstärke abhängig und sollte daher durch Blutbestimmungen kontrolliert und angepasst werden. Auch bei einer hochdosierten Therapie mit Coenzym Q₁₀ im dargestellten Rahmen sind keine Nebenwirkungen berichtet worden [33, 46].

Praxistipp

Patienten unter der Therapie mit Statinen sollten stets durch Messung von Coenzym Q₁₀ aus dem Blut kontrolliert und entsprechend supplemen-

tiert werden, zumindest im Alter am besten schon präventiv. So kann einem Q₁₀-Mangel vorgebeugt bzw. ein solcher beseitigt werden. Die labordiagnostische Objektivierung der Q₁₀-Spiegel ist also bei diesen Patienten genauso wie bei Erwachsenen im höheren Alter unbedingt zu empfehlen.

Ferner gibt es publizierte Hinweise, dass Patienten mit Herzerkrankungen sowie mit Brustkrebs von höheren therapeutischen Q₁₀-Dosierungen (z.B. 300–360 mg pro Tag) gesundheitlich profitierten [14, 33, 36].

13.4 Synopsis „Orthomolekulare Medizin und Hormonsubstitution“

Basissubstitution im Alter: Bei einseitiger Ernährung und besonderen Belastungen, v.a. aber allgemein im höheren Lebensalter treten gehäuft Mangelzustände an Mikronährstoffen auf. Diese können fast alle Mikronährstoffe betreffen, die dann auszugleichen sind. Hinzu kommt, dass substitutive oder therapeutische Hormongaben im Alter auch den Gewebeturnover und physische sowie psychische Prozesse aktivieren, was einen zusätzlichen Bedarf an Mikronährstoffen nahelegt.

Daher ist es ratsam, sowohl aus Altersgründen als auch bei zusätzlichen Belastungen wie multiple Hormongaben, die Patienten mit einer gewissen Basissubstitution zu begleiten. Diese umfasst einen großen Teil der Mikronährstoffe in nennenswerten Dosierungen, die zueinander ausbalanciert sind und unter chronobiologischen Aspekten auf morgens und abends aufgeteilt werden können.

Spezielle Substitution: Einige Mikronährstoffe sind, bedingt durch spezifische Alterungsprozesse, typischerweise im Alter defizitär, wozu Vitamin D und Vitamin B₁₂ sowie der mitochondriale Marker Coenzym Q₁₀ zählen. Hier empfiehlt es sich, eine objektive Laborprüfung und dann ggf. eine individuelle Substitution vorzunehmen, die zusätzlich, d.h. unabhängig von einer Basissubstitution, erfolgt und meist höhere Dosierungen erforderlich macht.

Literatur

- 1 Adams JF, Clark JS, Ireland JT et al. Malabsorption of vitamin B12 and intrinsic factor secretion during biguanide therapy. *Diabetologia* 1983; 24: 16–18
- 2 Ames BN. Increasing longevity by tuning up metabolism. To maximize human health and lifespan, scientists must abandon outdated models of micronutrients. *EMBO Rep* 2005; 6: 20–24
- 3 Ames BN. Low micronutrient intake may accelerate the degenerative diseases of aging through allocation of scarce micronutrients by triage. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 17589–17594
- 4 Ames BN. Prevention of mutation, cancer and other age-associated diseases by optimizing micronutrient intake. *J Nucleic Acids* 2010; 2010 pii: 725071
- 5 Ames BN. The metabolic tune-up: metabolic harmony and disease prevention. *J Nutr* 2003; 133(5 Suppl 1): S1544–S1548
- 6 Ates O, Bilen H, Keles S et al. Plasma coenzyme Q10 levels in type 2 diabetic patients with retinopathy. *Int J Ophthalmol* 2013; 6: 675–679
- 7 Banks M. EU urged to help tackle vitamin D deficiency. 23rd March 2010. www.theparliament.com/no_cache/latestnews/news-article/newsarticle/eu-urged-to-help-tackle-vitamin-d-deficiency; Stand: 04.03.2014
- 8 Bates CJ, Hamer M, Mishra GD. Redox-modulatory vitamins and minerals that prospectively predict mortality in older British people: the National Diet and Nutrition Survey of people aged 65 years and over. *Brit J Nutr* 2011; 105: 123–132
- 9 Bischoff HA, Stahelin HB, Dick W et al. Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 343–351
- 10 Bischoff-Ferrari HA. Vitamin D: Im Alter ist die „normale“ Versorgung nicht ausreichend. *Ars Medici* 2011; VII: 559–564
- 11 Bischoff-Ferrari HA, Shao A, Dawson-Huges B et al. Benefit-risk assessment of vitamin D supplementation. *Osteoporos Int* 2010; 21: 1121–1132
- 12 Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB et al. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Arch Intern Med* 2009; 169: 551–561
- 13 Carmel R. How I treat cobalamin (Vitamin B12) deficiency. *Blood* 2008; 112: 2214–2221
- 14 Dai YL, Luk TH, Yiu KH et al. Reversal of mitochondrial dysfunction by coenzyme Q10 supplement improves endothelial function in patients with ischaemic left ventricular systolic dysfunction: a randomized controlled trial. *Atherosclerosis* 2011; 216: 395–401
- 15 Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP et al. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporosis Int* 2010; 21: 1151–1154
- 16 Dharmarajan TS, Kanagala MR, Murakonda P et al. Do acid-lowering agents affect vitamin B12 status in older adults? *J Am Med Dir Assoc* 2008; 9: 162–167
- 17 Dietary Supplement Fact Sheet: Vitamin B12. www.ods.od.nih.gov
- 18 ERNA (European Responsible Nutrition Alliance). The Safety of Vitamins and Minerals, ERNA, 2002. www.erna.org/sites/0009/uploads/content/publications/safety-of-vitamins-and-minerals.pdf; Stand: 05.03.2014
- 19 Fenech M. Nutritional treatment of genome instability: a paradigm shift in disease prevention and in the setting of recommended dietary allowances. *Nutr Res Rev* 2003; 16: 109–122
- 20 Force RW, Nahata MC. Effect of Histamine H2-Receptor Antagonists on Vitamin B12 Absorption. *Ann Pharmacother* 1992; 26: 1283–1286
- 21 Frederick L. Biochemical Functions of Coenzyme Q10. *J Am Col of Nutrition* 2001; 20: 591–598
- 22 Gröber U. Arzneimittel und Mikronährstoffe. 2. Aufl. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2012
- 23 Gröber U. Mikronährstoffe für die Ketteltasche. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2006
- 24 Herrmann W. Vitamin B12. In: Thomas L, Hrsg. Labor und Diagnose. 7. Auflage. Luzern: th-Verlag; 2008: 600–608
- 25 Herrmann W, Obeid R. Utility and limitations of biochemical markers of vitamin B12 deficiency. *Eur J Clin Invest* 2013; 43: 231–237
- 26 Herrmann W, Schorr H, Obeid R, Geisel J. Vitamin B12-status, particularly holotranscobalamin II and methylmalonic acid concentrations, and hyperhomocysteinemia in vegetarians. *Am J Clin Nutr* 2003; 78: 131–136
- 27 Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266–281
- 28 Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA et al. Evaluation, treatment and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1911–1930
- 29 Institut of Medicine. Food and Nutrition Board. Dietary Intakes. Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Biotin and Cholin. Washington, DC: National Academy Press; 1998
- 30 Kalen A, Appelkvist EL, Dallner G. Age related changes in the lipid composition of rat and human tissue. *Lipids* 1989; 24: 579–584
- 31 Kant AK. Consumption of energy-dense, nutrient-poor foods by adult American: nutrition and health implication. The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 929–936
- 32 Lal A, Ames BN. Association of chromosome damage detected as micronuclei with hematological diseases and micronutrient status. *Mutagenesis* 2011; 26: 57–62

- 33 Langsjoen PH, Langsjoen AM. Overview of the use of CoQ10 in cardiovascular disease. *Biofactors* 1999; 9: 273–284
- 34 Langsjoen PH, Langsjoen AM. The clinical use of HMG CoA-reductase inhibitors and the associated depletion of coenzyme Q10. A review of animal and human publications. *Biofactors* 2003; 18: 101–111
- 35 Larriba MJ, Ordóñez-Morán P, Chicote I et al. Vitamin D receptor deficiency enhances Wnt/ β -catenin signaling and tumor burden in colon cancer. *PLoS One* 2011; 6: e23524
- 36 Lee BJ, Tseng YF, Yen CH, Lin PT. Effects of coenzyme Q10 supplementation (300 mg/day) on antioxidation and anti-inflammation in coronary artery disease patients during statins therapy: a randomized, placebo-controlled trial. *Nutr J* 2013; 12: 142
- 37 Lesho EP, Hyder A. Prevalence of subtle cobalamin deficiency. *Arch Intern Med* 1999; 159: 407
- 38 Littarru GP. Energie und Schutz: Coenzym Q10: Fakten und Perspektiven in der Biologie und Medizin; Rom: Casa Editrice Scientifica Internazionale; 1995
- 39 Mahajan R, Gupta K. Revisiting Metformin: Annual Vitamin B12 Supplementation may become Mandatory with Long-Term Metformin Use. *J Young Pharm* 2010; 2: 428–429
- 40 Mortensen SA, Leth A, Agner E. Dose-related decrease of serum coenzyme Q10 during treatment with HMG-CoA reductase inhibitor. *Mol Aspects* 1997; 18 (Suppl): S137–S144
- 41 Morton RA, Wilson GM, Lowe JS et al. Ubiquinone. London: Chemical Industry; 1957
- 42 Munkholm H, Hansen HH, Rasmussen K. Coenzym Q10 treatment in serious heart failure. *Biofactors* 1999; 9: 285–289
- 43 Nead KG, Haltermann JS. Overweight children and adolescents: a risk group for iron deficiency. *Pediatrics* 2004; 114: 104–108
- 44 Parikh S, Saneto R, Falk MJ et al. A modern approach to the treatment of mitochondrial disease. *Curr Treat Options Neurol* 2009; 11: 414–430
- 45 Pauling L. Orthomolecular psychiatry. Varying the concentrations of substances normally present in the human body may control mental disease. *Science* 1968; 160: 265–271
- 46 Pelton R, LaValle JB. *Drug-Induced Nutrient Depletion Handbook*. 2nd ed. Hudson: LexiComp; 2001
- 47 Pfeifer M, Begerow B, Minne HW et al. Effect of a short-term vitamin D and calcium supplementation on body sway and secondary hyperparathyroidism in elderly women. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 1113–1118
- 48 Potgieter M, Pretorius E, Pepper MS. Primary and secondary coenzyme Q10 deficiency: the role of therapeutic supplementation. *Nutr Rev* 2013; 71: 180–188
- 49 Shigenaga MK, Hagen TM, Ames BN. Oxidative damage and mitochondrial decay in aging. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 10771–10778
- 50 Soderberg M, Edlund C, Kristensson K, Dallner G. Lipid composition of different regions of the human brain during aging. *J Neurochem* 1990; 54: 415–423
- 51 Tanaka S, Sakamoto K. Mechanism of statin-induced contractile dysfunction in rat cultured skeletal myofibers. *J Pharmacol Sci* 2010; 114: 454–463
- 52 Tomkin GH, Hadden DR, Weaver JA, Montgomery DA. Vitamin-B12 status of patients on long-term metformin therapy. *Br Med J* 1971; 2: 685–687
- 53 Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008; 117: 503–511
- 54 Willis R, Anthony M, Sun L et al. Clinical implications of the correlation between coenzyme Q10 and vitamin B6 status. *Biofactors* 1999; 9: 359–363
- 55 Zittoun J, Zittoun R. Modern clinical testing strategies in cobalamin and folate deficiency. *Sem Hematol* 1999; 36: 35–46

14 Testosteronbehandlung beim Mann

Farid Saad

14.1 Einleitung

Mit zunehmendem Alter haben immer mehr Männer Testosteronspiegel unterhalb des Normalbereichs junger Männer. Nach dem heutigen Stand der Erkenntnisse hat dieser Zustand des Testosteronmangels (Hypogonadismus) bei vielen Männern pathophysiologische Implikationen. Die Forschung der vergangenen Jahre hat gezeigt, dass viele der Symptome des Älterwerdens beim Mann, z.B. sexuelle Dysfunktionen, abdominale Fettakkumulation, Nachlassen der Muskelkraft und Knochendichte sowie Stimmungslage und andere psychologische Funktionen, große Ähnlichkeit mit den Anzeichen eines (oft angeborenen und in jungen Jahren diagnostizierten) Hypogonadismus beim jungen Mann aufweisen.

Beim hypogonadalen jungen Mann sind die Wirkungen der Testosterontherapie vielfach bewiesen und unumstritten. Die Behandlung mit Testosteron bei einem jungen Mann, der z.B. mit Kallmann-Syndrom oder Klinefelter-Syndrom diagnostiziert wurde, ist eine Standardtherapie.

Die statistische Abnahme der Testosteronkonzentration beim alternden Mann ist solide dokumentiert. Es ist deshalb naheliegend, die oben genannten Symptome des Älterwerdens mit der parallelen Abnahme des Testosterons zu assoziieren und anzunehmen, dass die Korrektur der verringerten Testosteronspiegel zu Verbesserungen der Symptome führen kann. Tatsächlich zeigt eine wachsende Zahl von Studien, dass die Normalisierung des Testosterons bei der Mehrzahl der hypogonadalen älteren Männer regelmäßig alle diese Symptome bessern kann. Das bedeutet, dass es sinnvoll ist, bei älteren Männern mit entsprechender Symptomatik Testosteron zu messen und – bei Vorliegen verminderter Werte – festzu-

stellen, ob eine Behandlung mit Testosteron empfehlenswert erscheint.

14.1.1 Ist ein Testosteronmangel „nur“ ein Indikator für den allgemeinen Gesundheitszustand, aber nicht die Ursache?

Wie oben beschrieben, kommt es mit zunehmendem Alter zu einer Abnahme des Testosterons, und zwar des Gesamttestosterons, des bioverfügbaren und des freien Testosterons [45]. Obwohl das Alter an sich einen Einfluss auf die Testosteronspiegel im Verlauf des Lebens eines Mannes hat, haben maßgebliche epidemiologische Studien in letzter Zeit demonstriert, dass ein schlechter Gesundheitszustand in höherem Maße als das Alter einem Absinken des Testosterons vorangehen kann. Chronische Erkrankungen sowie Adipositas führen zu einer signifikanten Abnahme des Testosterons. Gesunde Männer haben zu allen Messzeitpunkten höhere Testosteronspiegel als nicht gesunde [54].

Viele Studien haben Assoziationen zwischen Testosteron und den Komponenten des metabolischen Syndroms gefunden [1, 43, 53, 66]. Veränderungen der Lebensgewohnheiten (Ernährung/ physische Aktivität) können teilweise den Rückgang der Testosteronwerte verhindern oder wiedergutmachen [39, 85, 93].

Einige Studien haben gezeigt, dass niedrige Testosteronspiegel mit einer erhöhten Mortalität einhergehen [48, 81]. Offenbar ist Testosteronmangel ein Marker und Indikator für Erkrankungen, und es erscheint plausibel, dass das Vorliegen einer Erkrankung die Mortalität bei Männern mit Hypogonadismus vorhersagt. Epidemiologische Studien können nicht die Beziehung zwischen Ur-

sache und Wirkung entschlüsseln, aber die Datelage weist darauf hin, dass der Rückgang des Testosterons eher auf (altersbedingte) Erkrankungen als auf das kalendarische Alter zurückzuführen ist.

Auf der einen Seite ist erwiesen, dass Krankheiten, insbesondere solche, die mit dem metabolischen Syndrom in Zusammenhang stehen, die Testosteronproduktion senken. Auf der anderen Seite ist aber auch gezeigt worden, dass ein Testosteronmangel das metabolische Syndrom induziert [47,83]. Die in Norddeutschland laufende „Study of Health in Pomerania“ (SHIP) zeigt ebenfalls den prädiktiven Wert von Testosteron für das metabolische Syndrom [33].

Auf sehr eindrucksvolle Weise wird der ursächliche Zusammenhang zwischen Testosteronmangel und metabolischem Syndrom bei solchen Patienten deutlich, die wegen eines fortgeschrittenen Prostatakarzinoms mit Testosteronentzug (durch chirurgische oder medikamentöse Kastration) behandelt werden. Bei diesen Männern kommt es innerhalb kurzer Zeit zu einer Insulinresistenz sowie einer Zunahme der Fett- und einer Abnahme der Muskelmasse [7,32]. Seit Langem bekannt ist die Entstehung von Osteoporose durch Testosteronentzug [68].

Zwischen Testosteron und der Entstehung chronischer Erkrankungen besteht also ein Gleichgewicht bzw. eine Wechselwirkung. Die Frage „Was war zuerst da, der Testosteronmangel oder die Krankheit?“ ist in dieser absoluten Form nicht berechtigt.

14.1.2 Integrative Betrachtungsweise der Gesundheitsprobleme des alternden Mannes

Bis vor Kurzem wurden Leiden, wie z.B. Atherosklerose, Bluthochdruck, Diabetes Typ 2, Beschwerden der harnableitenden Wege (LUTS = Lower Urinary Tract Symptoms) und erektile Dysfunktion, als individuelle diagnostische und therapeutische Einheiten gesehen. Mittlerweile nimmt die Evidenz zu, dass es sich hierbei nicht um disparate Einheiten handelt und dass ein integrativer Ansatz notwendig ist, um die Gesundheit

des alternden Mannes zu verbessern. Es gibt Wechselbeziehungen zwischen dem metabolischen Syndrom, insbesondere der Adipositas, der erektilen Dysfunktion, dem Diabetes Typ 2, Kreislauferkrankungen und dem Testosteronmangel beim alternden Mann [71,90,91,92,100].

Eine Verflechtung von Testosteronmangel und Beschwerden des unteren Harntrakts ist nicht klar erwiesen, aber deren Assoziation mit dem metabolischen Syndrom und der erektilen Dysfunktion ist in der Literatur gut etabliert [51]. Die Testosteronbehandlung bei hypogonadalen Männern verbessert nicht nur das metabolische Syndrom, sondern auch LUTS [31].

Aufgrund dieser neueren Erkenntnisse sollten die gesundheitlichen Probleme älter werdender Männer in einen Kontext gestellt werden, der einen integrativen Ansatz ermöglicht. Die Bestimmung des Testosteronwerts sollte Teil der diagnostischen Abklärung der oben genannten Krankheitsbilder sein.

14.2 Diagnose des Testosteronmangels

Hypogonadismus ist immer eine Kombination aus einem verringerten Testosteronwert und Symptomen des Testosteronmangels. In den derzeit anerkannten Empfehlungen, die auch in deutscher Übersetzung vorliegen, heißt es: „Altershypogonadismus (Late-onset hypogonadism, LOH), der auch als altersassoziiertes Testosteronmangelsyndrom (Testosterone Deficiency Syndrome, TDS) bezeichnet wird, ist ein klinisches und biochemisches Syndrom, das mit fortschreitendem Alter einhergeht und durch Symptome und Testosteronmangel (Werte unter der Untergrenze für gesunde junge Männer) charakterisiert ist. Dieses Krankheitsbild kann mit einer signifikanten Verschlechterung der Lebensqualität verbunden sein und die Funktion zahlreicher Organsysteme negativ beeinflussen.“ [95]

14.2.1 Symptomatische Diagnose

Bevor man sich entschließt, Testosteron im Blutserum messen zu lassen, sollte zumindest die Vermutung bestehen, dass ein Hypogonadismus vorliegen könnte. Ein Mann, der frei von Symptomen ist, hat per definitionem keinen Testosteronmangel. Es ist aber nicht immer einfach, die Symptome zu erkennen, zumal sie unspezifisch sind. Auch Patienten sind oft nicht in der Lage, ihre Symptome wahrzunehmen, da diese meist unbemerkt auftreten, sich sehr allmählich entwickeln und als Zeichen „normalen“ Alterns ignoriert werden. In der Tat können alle möglichen Symptome eines Testosterondefizits auch andere Ursachen haben.

In der European Male Aging Study (EMAS) wurden bei mehr als 3200 Teilnehmern aus 8 europäischen Ländern die Symptome identifiziert, bei denen die höchste Wahrscheinlichkeit bestand, mit einem Testosterondefizit einherzugehen. Die 3 „führenden“ Symptome waren sexueller Natur: Abnahme der Häufigkeit von Morgenerektionen, Abnahme des sexuellen Interesses und erektile Dysfunktion. Die weitere Reihenfolge wurde von „der Unfähigkeit, eine energische körperliche Aktivität auszuführen“ (als Beispiele wurden den Probanden Laufen oder das Anheben schwerer Gegenstände genannt), Depression und Erschöpfung gebildet, wobei die beiden Letzteren nur noch eine schwache statistische Beziehung zu Testosteron aufwiesen [97].

Epidemiologische Studien lassen allerdings nur Aussagen darüber zu, welche Beschwerden in einer Gesamtpopulation überwiegen. Das muss auf den individuellen Patienten im Einzelfall nicht zutreffen. In einer australischen Studie wurden Männer, die schon lange eine Testosteronbehandlung mit langwirksamen Implantaten erhielten, befragt, an welchen Leitsymptomen sie jeweils erkannten, dass sie eine Erneuerung ihres Depotimplantats benötigten. Am häufigsten wurden genannt: Energieverlust, Schläfrigkeit nach dem Mittagessen, Stimmungsschwankungen, Nachlassen der Libido, Antriebschwäche, verlangsamter Bartwuchs, Muskelschmerzen, Konzentrationsmangel und Hitzewallungen [46].

Neben subjektiven Symptomen sind natürlich auch objektive Symptome in Betracht zu ziehen, z. B. die abdominale Adipositas, die am leichtesten durch Messung des Bauchumfangs zu bestimmen ist. Je größer der Bauchumfang, desto niedriger der Testosteronspiegel [86].

Obwohl die Empfehlungen sich gegen eine Verwendung von Fragebögen zur Diagnostik des Testosteronmangels aussprechen, können Fragebögen doch in Ergänzung zur Labormessung sehr nützlich sein. So ist beispielsweise der in Deutschland entwickelte und inzwischen weltweit genutzte „Aging Males Symptoms“-Fragebogen (AMS-Fragebogen) mit 17 Fragen sehr hilfreich, um die vielen möglichen Symptome eines Testosterondefizits mit dem vom Patienten eingeschätzten Schweregrad abzufragen. Der Fragebogen, der eine psychologische, eine somatische und eine sexuelle Domäne enthält, wird vom Patienten ausgefüllt und eröffnet u. a. die Gelegenheit, einzelne Beschwerden im Gespräch zu vertiefen. Aber auch zur Therapiekontrolle hat sich der AMS-Fragebogen mittlerweile in zahlreichen Studien als nützlich erwiesen [34, 35] (Abb. 14.1). Letztlich können die im Laufe der Behandlung ausgefüllten Fragebögen als Dokumentation dienen.

14.2.2 Biochemische (labormedizinische) Diagnose

Die Serumkonzentrationen von Testosteron unterliegen einer Tagesrhythmik. In den frühen Morgenstunden sind die Werte ca. 20–40% höher als am Abend [59]. Deshalb müssen die Serumproben immer morgens zwischen 7 und 11 Uhr entnommen werden.

Ein Diskussionsthema ist immer wieder die Frage, ob man Gesamttestosteron, freies Testosteron oder bioverfügbares Testosteron messen soll. Das Gesamttestosteron ist größtenteils fest an das Sexualhormon-Bindungsglobulin (SHBG) gebunden (50–60%) und besteht nur zu einem kleinen Teil aus freiem Testosteron (1–2%) sowie zu einem größeren Anteil aus bioverfügbarem Testosteron (40–50%) [45].

Welche der folgenden Beschwerden haben Sie zurzeit? Kreuzen Sie bitte für jede Beschwerde an, wie stark Sie davon betroffen sind. Wenn Sie eine Beschwerde nicht haben, kreuzen Sie bitte „keine“ an.

	Beschwerden				
	keine	leichte	mittlere	starke	sehr starke
Punkte:	1	2	3	4	5
1. Verschlechterung des allgemeinen Wohlbefindens (Gesundheitszustand, subjektives Gesundheitsempfinden)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Gelenk- und Muskelbeschwerden (Kreuz-, Gelenk-, Gliederschmerzen, Rückenschmerzen)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. starkes Schwitzen (unerwartete/plötzliche Schweißausbrüche, Hitzewallungen unabhängig von Belastung)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Schlafstörungen (Einschlafstörungen, Durchschlafstörungen, zu frühes und müdes Aufwachen, schlecht schlafen, Schlaflosigkeit)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. erhöhtes Schlafbedürfnis, häufig müde	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Reizbarkeit (Aggressivität, durch Kleinigkeiten schnell aufgebracht, missgestimmt)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Nervosität (innere Anspannung, innere Unruhe, nicht stillsitzen können)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Ängstlichkeit (Panik)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. körperliche Erschöpfung/Nachlassen der Tatkraft (allgemeine Leistungsminderung, Abnahme der Aktivität, fehlende Lust zu Unternehmungen, Gefühl, weniger zu schaffen, zu erreichen, sich antreiben zu müssen, etwas zu unternehmen)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Abnahme der Muskelkraft (Schwächegefühl)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. depressive Verstimmung (Mutlosigkeit, Traurigkeit, Weinerlichkeit, Antriebslosigkeit, Stimmungsschwankungen, Gefühl der Sinnlosigkeit)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Gefühl, Höhepunkt des Lebens ist überschritten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. entmutigt fühlen, Totpunkt erreicht	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. verminderter Bartwuchs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Nachlassen der Potenz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Abnahme der Anzahl morgendlicher Erektionen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Abnahme der Libido (Spaß am Sex, Lust auf Sexualverkehr)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Haben Sie andere wesentliche Beschwerden?	<input type="checkbox"/> ja		<input type="checkbox"/> nein		
Wenn ja, bitte angeben:	 				

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit

Abb. 14.1 AMS-Fragebogen (Aging Males Symptoms).

Allerdings besteht weitgehend Einigkeit, dass das Gesamttestosteron der zu messende Parameter ist, weil die Messmethodik am zuverlässigsten ist. Nur in Zweifelsfällen wird empfohlen, zusätzlich SHBG zu bestimmen und dann das freie Testosteron zu berechnen (www.issam.ch/freetesto.htm).

Leider wird Testosteron mit unterschiedlichen Einheiten angegeben. Während die Wissenschaft die sogenannten SI-Einheiten (SI = Système international d'unités) bevorzugt (beim Gesamttestosteron: nmol/l), kommen die Resultate der meisten deutschen Labore in ng/ml zurück, während in den USA überwiegend in ng/dl gemessen wird.

Umrechnungsfaktoren für verschiedene Einheiten von Gesamttestosteron

$$\text{ng/ml} \times 3,467 = \text{nmol/l}$$

$$\text{ng/dl} \times 0,03467 = \text{nmol/l}$$

$$\text{nmol/l} \times 0,2884 = \text{ng/ml}$$

14.2.3 Der sogenannte Normalbereich

Im Lehrbuch „Andrologie“ von Nieschlag und Behre (1. Auflage 1997 [59], 3. Auflage 2009 [60]) ist der Normalbereich für Testosteron mit 12–40 nmol/l angegeben [60]. Trotz dieser klaren Aussage, die auf langjährigen Erfahrungen des andrologischen Zentrums an der Universität Münster beruht, gibt es eine heftige akademische Diskussion darüber, wann ein Patient behandelt werden sollte und wann nicht. In den Empfehlungen hat man sich auf einen Kompromiss geeinigt, indem man davon ausgeht, dass – vorausgesetzt, es sind Symptome vorhanden – Werte unter 8 nmol/l in jedem Fall der Substitution bedürfen und dass bei Werten oberhalb von 12 nmol/l keine Behandlung angezeigt ist. In der „Grauzone“ zwischen 8 und 12 nmol/l sollten eventuell weitere Tests vorgenommen werden (z.B. die Messung von LH), oder soll ein Behandlungsversuch über 3–6 Monate durchgeführt werden [11, 15, 95].

Im Jahr 2011 analysierten Bhasin und internationale Koautoren [12] die Ergebnisse einiger be-

deutender epidemiologischer Studien, in denen Testosteron mit der Goldstandard-Methodik (Massenspektrometrie) gemessen worden war. Interessanterweise kamen sie zu demselben Schluss wie das andrologische Zentrum in Münster, nämlich einem Schwellenwert von 12,1 nmol/l, unterhalb dessen eine deutliche Zunahme der Symptomatik beobachtet wurde [12]. Es bleibt zu hoffen, dass künftige Empfehlungen diese Ergebnisse berücksichtigen. Eine oft zitierte Arbeit aus Münster kam zu der Erkenntnis, dass bereits unterhalb von 15 nmol/l bestimmte Symptome wie der Verlust der Libido und der Energie zunehmen. Diese Publikation macht deutlich, dass nicht nur unterschiedliche individuelle Schwellenwerte bestehen, sondern dass auch unterschiedliche Symptome unterschiedliche Schwellenwerte haben können [104].

Letztlich geht es darum, Männern mit klinischen Symptomen eine wirksame Behandlung anzubieten, Laborwerte können dabei nur grobe Anhaltspunkte bieten.

Normalbereich nach Nieschlag und nach Bhasin

Nieschlag [60]: Die Normalwerte für Serumtestosteron beim erwachsenen Mann aller Altersgruppen liegen zwischen 12 und 40 nmol/l während der 1. Tageshälfte.

Bhasin [12]: Der Referenzbereich für Gesamttestosteron bei Männern liegt oberhalb von 12,1 nmol/l = 3,48 ng/ml = 348,3 ng/dl.

14.2.4 Ursachen des Hypogonadismus

Man kategorisiert Hypogonadismus in primären Hypogonadismus, sekundären Hypogonadismus und Mischformen. Bei der primären Form liegt eine Schädigung des Hodens vor, bei der sekundären Form eine Störung der Steuerzentren der Testosteronproduktion in Hypothalamus und Hypophyse. Obwohl diese Klassifizierung für die spätere Behandlung von untergeordneter Bedeutung ist, kann sie bei der Diagnostik eine Rolle spielen. Schon der Vorbericht kann Hinweise ge-

ben. So kann der Patient z. B. Kenntnis davon haben, dass in seiner Kindheit ein Hodenhochstand (Maldescensus testis) vorhanden war und ggf. korrigiert wurde, was oft die Ursache für einen primären Hypogonadismus ist. Wenn ein Klinefelter-Syndrom (die häufigste angeborene Ursache für Hypogonadismus) diagnostiziert wurde, liegt die Diagnose auf der Hand. Ein solcher Patient hat kleine und feste Hoden. Zur Übersicht: Zitzmann 2008 [103] und Nieschlag 2013 [58].

Beim älteren Mann liegen oft Mischformen vor, d. h. sowohl Hoden als auch Steuerzentren können gleichzeitig betroffen sein. Man kann darüber streiten, ob der „Altershypogonadismus“ eine eigenständige Erkrankung darstellt. Testosteronmangel kann in jedem Alter auftreten, und man findet gelegentlich – meistens durch Zufall – Männer in fortgeschrittenem Alter, die ein Klinefelter-Syndrom haben, aber in jungen Jahren nicht diagnostiziert wurden, wie auch junge Männer, die z. B. einen durch Adipositas verursachten erworbenen Hypogonadismus haben, den man erst in einem höheren Lebensalter erwarten würde. Kürzlich wurde von einer australischen Studie berichtet, in der bei alten Männern mit bester Gesundheit das Testosteron bestimmt wurde. Diese gesunden alten Männer hatten ganz normale Testosteronwerte, d. h. dieselben Werte wie junge Männer.

Eine weniger bekannte, in letzter Zeit aber zunehmend beobachtete Ursache des Hypogonadismus ist Stress. Chronischer Stress führt zu neuroendokrinen Veränderungen, die mit einer Überproduktion des auch als „Stresshormon“ bekannten Cortisols einhergehen. Cortisol reduziert durch einen negativen Rückkopplungsmechanismus die Testosteronproduktion. Kompensatorische Überernährung verstärkt den so eingeleiteten Teufelskreis. Ein stressbedingter Testosteronmangel tritt oft bei Männern im mittleren Lebensalter auf [29]. Die Amerikaner haben den treffenden Begriff der „Sandwich-Generation“ geprägt: das Zusammentreffen von hohen beruflichen Anforderungen, Kindern in der Pubertät und Eltern mit altersbedingten Gesundheitsproblemen bei Familienvätern in der Altersgruppe zwischen 45 und 60 Jahren.

14.2.5 Häufigkeit des Hypogonadismus

Die Literatur bietet eine große Bandbreite von Prävalenzen an, und man muss die unterschiedlichen Zahlen sorgfältig interpretieren. Der bekannte „Boston Area Community Health Survey“ (BACH) gibt beispielsweise eine Prävalenz von 5,6% an. Das untersuchte Kollektiv war 30–79 Jahre alt mit einem mittleren Alter von 47,3 Jahren. Der verwendete Schwellenwert für Testosteron war 10,4 nmol/l und die Studienpopulation bestand aus einem relativ gesunden Bevölkerungsquerschnitt [3]. Zu ganz anderen Zahlen kam die Studie „Hypogonadism in Males“ (HIM), in der mehr als 2000 Männer untersucht wurden, die aus diversen Gründen eine Arztpraxis aufsuchten. Das mittlere Alter war 60,5 Jahre, der Schwellenwert ebenfalls 10,4 nmol/l und die Prävalenz des Hypogonadismus lag hier bei 38,7%. In dieser Studie wurde auch die Prävalenz in Subgruppen mit unterschiedlichen Komorbiditäten untersucht. Am häufigsten war Hypogonadismus mit 52,4% bei adipösen Patienten, gefolgt von 50% bei Patienten mit Diabetes [57].

Auch diese Daten zeigen, dass Testosteronmangel nicht eine isolierte, eigenständige Krankheit ist, sondern in fast allen Fällen mit Begleiterkrankungen einhergeht. So empfiehlt auch die amerikanische Endocrine Society, insbesondere bei Männern mit Typ-2-Diabetes, Osteoporose und einigen anderen Komorbiditäten Testosteronwerte zu messen [11].

Auch unter der Behandlung mit bestimmten Medikamentenklassen kommt es häufig zu Hypogonadismus. Insbesondere sind hier Glukokortikoide und Opioide [67] zu nennen.

14.3 Behandlung mit Testosteron

Nach der Diagnose eines Testosteronmangels müssen vor der Einleitung einer Behandlung einige Voraussetzungen erfüllt werden.

14.3.1 Kontraindikationen

Zu den Kontraindikationen der Testosterontherapie gehört das Vorliegen eines Prostatakarzinoms. Das bedeutet, dass bei jedem Mann vor Beginn einer Behandlung ein Verdacht auf ein Prostatakarzinom ausgeschlossen werden muss. Dazu gehören die Bestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA) sowie eine rektale Untersuchung der Prostata, entweder digital oder mit Ultraschall. Sollte irgendein Verdachtsmoment auftreten, empfiehlt sich die Abklärung durch einen Urologen. Auch ein Mammakarzinom ist eine absolute Kontraindikation. Da von außen zugeführtes (exogenes) Testosteron zu einer Suppression der körpereigenen Produktion (endogenes Testosteron) führt, die für die Spermatogenese erforderlich ist, darf auch Kinderwunsch als Kontraindikation nicht vergessen werden. Eine hochgradige Schlafapnoe sowie eine hochgradige Prostatahyperplasie mit schwerer obstruktiver Symptomatik sollten erst erfolgreich behandelt werden, bevor man eine Testosteronbehandlung in Betracht zieht [103].

14.3.2 Wahl des geeigneten Testosteronpräparats

Die zur Verfügung stehenden Testosteronpräparate unterscheiden sich nach der Applikationsform und Häufigkeit der Anwendung. Die klinische Wirksamkeit wird in erster Linie von ihrer Kinetik bestimmt. Ziel der Behandlung sind stabile Testosteronwerte im Normalbereich, wobei sowohl supra- als auch subphysiologische Konzentrationen vermieden werden sollen. Während die modernen Präparate (Gele und Langzeitinjektion) diese Anforderungen erfüllen, weisen die älteren Präparate (Kurzzeitinjektionen und orale Kapseln) Defizite auf.

Die Kurzzeitinjektionen (Handelsname: z.B. Testoviron®, Testosteron Depot) enthalten Testosteron-Enanthat und sollen alle 2–4 Wochen als intramuskuläre Injektion appliziert werden. Schon 1976 wurde veröffentlicht, dass nach jeder Injektion anfangs hohe supraphysiologische Spiegel auftreten, gefolgt von einem raschen Abfall bis

in hypogonadale Bereiche. Innerhalb eines 3-wöchigen Intervalls befinden sich die Testosteronwerte an 12 von 21 Tagen außerhalb des Normalbereichs [61].

Die oralen Kapseln mit Testosteron-Undecanoat (Handelsname: Andriol®) müssen mindestens zweimal täglich eingenommen werden. Das Erreichen ausreichender Serumkonzentrationen ist von der gleichzeitigen Aufnahme fetthaltiger Nahrung abhängig. Bei Einnahme auf nüchternen Magen findet keine Absorption von Testosteron statt [6], sodass die Wirksamkeit des Präparats in hohem Maße von der Mitarbeit des Patienten abhängt. In einer niederländischen Studie kam es unter der Behandlung mit den oralen Kapseln zu überhaupt keinem Anstieg der Testosteronspiegel [22].

Mehrere transdermale Testosteron-Gel-Präparate (Handelsnamen: Testogel®, Androtop®, Testim®, Tostran®) erfreuen sich großer Beliebtheit. Ihre gute Verträglichkeit und Wirksamkeit gilt als gesichert und ist seit der Einführung des ersten Präparats im Jahr 2000 (in Deutschland 2003) gut dokumentiert [87]. Das Gel wird morgens auf Schultern, Oberarme und Bauch aufgetragen und führt zu stabilen Serumspiegeln über 24 Stunden. Eine gewisse Vorsicht ist nach der Applikation bei Körperkontakt mit Frau und Kindern geboten, da es zur Übertragung von Testosteron kommen kann. Der Patient sollte darüber informiert werden.

Eine deutsche Entwicklung ist die Langzeitinjektion von Testosteron-Undecanoat (Handelsname: Nebido®). Sie wurde 2004 in Deutschland eingeführt und gilt inzwischen als das am besten dokumentierte Präparat. Die Langzeitinjektion wird 6 Wochen nach der 1. Anwendung wiederholt und danach alle 12 Wochen, sodass in der Langzeitbehandlung 4 Injektionen im Jahr ausreichen. Bei Bedarf können die Intervalle individuell auf 10–14 Wochen variiert werden. Dieses Präparat führt zu sehr gleichmäßigen Testosteronspiegeln im mittleren bis oberen Normalbereich [20,77]. Langzeiterfahrung mit Nebido® wurde von mehreren Autoren zusammengefasst [21,75]. Kürzlich wurden die ersten Studien mit einer Behandlungsdauer von 5 Jahren veröffentlicht [25,74,98]. Bis dahin waren in der gesamten Lite-

ratur nur 4 Studien mit einer Dauer von je 3 Jahren publiziert worden.

Bei der Wahl des Präparats sollten mit dem Patienten zusammen Vor- und Nachteile abgewogen werden. Dabei sollte auch berücksichtigt werden, dass einige wichtige Effekte der Testosteronbehandlung dosisabhängig sind, sodass mit der Anhebung des Testosteronspiegels in den mittleren bis oberen Normalbereich bessere Effekte zu erwarten sind. So wurden z. B. in einem Vergleich zwischen Gel und Langzeitinjektion bessere Effekte mit der Langzeitinjektion erzielt [72] und in weiteren Studien, in denen Patienten zunächst mit Gel behandelt wurden, ergaben sich nach der Umstellung auf die Langzeitinjektion weitere Verbesserungen [73,105]. Das mag einerseits an den höheren Testosteronspiegeln liegen, die mit der Langzeitinjektion erzielt werden, andererseits aber auch an der verbesserten Compliance, weil die tägliche Anwendung durch den Patienten selbst außerhalb der Kontrolle des behandelnden Arztes liegt.

14.3.3 Verlaufskontrolle der Testosterontherapie

Essenziell ist die Überwachung der Prostata. Obwohl es als erwiesen gilt, dass Testosteron kein Prostatakarzinom induziert, kann nicht gänzlich ausgeschlossen werden, dass bereits vor Behandlungsbeginn ein latentes Karzinom vorhanden war. Deshalb empfehlen alle Richtlinien, nach 3–6 Monaten und dann erneut am Ende des 1. Jahres die Prostata zu untersuchen (PSA und rektale Untersuchung). Danach wird die jährliche Untersuchung angeraten, wie es die Leitlinien der Urologen in Deutschland bei allen Männern ab 40 Jahren ohnehin empfehlen.

Auch der Hämatokrit sollte regelmäßig überwacht werden. Testosteron führt zu einer erhöhten Erythrozytenbildung, und bei älteren Männern, die möglicherweise bereits atherosklerotische Gefäßveränderungen haben, möchte man die Viskosität des Blutes nicht zu sehr erhöhen. Wiederholte Hämatokritwerte von mehr als 52% gelten als bedenklich und sollten zu einer Dosisreduktion bzw. – im Falle von Langzeitinjek-

tionen – zu einer Intervallverlängerung führen. Metaanalysen placebokontrollierter Studien weisen allerdings trotz eines vermehrten Vorkommens erhöhter Hämatokritwerte unter Testosteron nicht auf eine Zunahme kardiovaskulärer Ereignisse hin [17,23].

Gelegentlich sollte der Testosteronwert gemessen werden, damit man weiß, ob das gewählte Präparat zu den gewünschten Serumkonzentrationen führt, was mit oralen Präparaten selten und mit transdermalen Präparaten oft der Fall sein kann.

Weiterhin sollte natürlich auch der Therapieerfolg monitoriert werden, dabei kann, wie oben beschrieben, der AMS-Fragebogen gute Dienste leisten.

14.3.4 Wie lange sollte mit Testosteron behandelt werden?

Viele der Ursachen des Hypogonadismus sind irreversibel und erfordern eine lebenslange Substitution mit Testosteron. Allerdings ist es in Fällen, in denen ein Testosteronmangel durch Adipositas bedingt ist, vorstellbar, dass ein Patient, der unter der Behandlung Gewicht verliert und bessere Lebensgewohnheiten entwickelt, nach Erreichen seines Normalgewichts kein Testosteron mehr benötigt. Obwohl das bisher nicht in klinischen Studien überprüft wurde, kann man unter den oben beschriebenen Voraussetzungen einen Auslassversuch rechtfertigen.

Nicht alle Effekte der Testosteronbehandlung treten gleichzeitig ein, und es kann unterschiedlich lange dauern, bis der maximal zu erwartende Effekt erreicht ist. Psychologische und sexuelle Wirkungen treten in der Regel sehr schnell ein. So kann man z. B. innerhalb der ersten 3 Wochen bereits mit einer Normalisierung der Libido rechnen. Die Verbesserung der Erektionsfähigkeit kann bis zu 6 Monate in Anspruch nehmen, in Einzelfällen sogar länger. Depressive Symptome sollten sich nach 3–6 Wochen bessern und nach 18–30 Wochen ein Plateau erreichen. Mehr Zeit benötigen Änderungen der Körperzusammensetzung. Die Abnahme von Fettmasse und Bauchumfang schien nach bisherigen Studien ein Maxi-

mum nach 24 Monaten zu erreichen, während die Knochendichte kontinuierlich über mindestens 3 Jahre zunimmt. Diese Erkenntnisse beruhen auf einer Übersichtsarbeit von 2011 [70], die dadurch limitiert war, dass bis dahin nur 3 Studien mit einer Dauer von 3 Jahren publiziert waren. Seither veröffentlichte Studien deuten allerdings darauf hin, dass die Abnahme des Bauchumfangs und – erstmalig 2013 beschrieben – des Körpergewichts sich über mindestens 5 Jahre fortsetzt [25,74,98].

14.4 Effekte der Testosteronbehandlung

Die Normalisierung der Testosteronspiegel kann viele Symptome des Hypogonadismus verbessern. Offenbar gibt es dabei keine Unterschiede zwischen jüngeren und älteren Patienten [14].

14.4.1 Körperzusammensetzung

Testosteron führt konsistent zu einem Verlust an Fettmasse und einer parallelen Zunahme der fettfreien Masse, die überwiegend aus Muskelmasse besteht [84]. Außerdem kommt es zu einer Reduktion des Bauchumfangs [5]. Langfristig können diese positiven Veränderungen einen wertvollen Beitrag zum Gewichtsverlust leisten [69]. Das wurde 2013 durch 3 Studien eindrucksvoll gezeigt. In allen 3 Studien nahmen hypogonadale Männer über 5 Jahre kontinuierlich und nachhaltig in einer Größenordnung von bis zu 15,4 kg ab [25,74,98].

14.4.2 Knochendichte

Osteoporose tritt doppelt so häufig bei hypogonadalen im Vergleich zu eugonadalen Männern auf [24]. Testosteron verbessert die Knochendichte bei hypogonadalen Männern in jedem Alter, wenn die Dosis genügend hoch ist [10,84]. Diese Effekte erfordern eine langfristige Behandlung, 3 der wenigen kontrollierten Studien mit 3-jähriger

Therapiedauer zeigen eine kontinuierliche Zunahme der Knochendichte im gesamten Beobachtungszeitraum [2,4,82]. Ob eine Testosteronbehandlung das Vorkommen von Frakturen reduzieren kann, ist bislang nicht direkt bewiesen worden. Indirekt ist aber ein Zusammenhang zwischen der Knochendichte und der Inzidenz von Frakturen solide dokumentiert [88].

14.4.3 Muskelkraft

Einer der zuverlässigen Effekte der Testosteronbehandlung ist die Zunahme der Muskelmasse. Hinsichtlich des Alterungsprozesses ist aber weniger die Masse an Muskulatur, sondern sind vielmehr die Kraft und Funktionalität von Interesse, da sie entscheidenden Einfluss auf die Aktivitäten des täglichen Lebens und letztlich die individuelle Unabhängigkeit haben. Viele Studien haben eine positive Wirkung des Testosterons auf die Muskelkraft nachgewiesen (z. B. [63]), sogar bei älteren, gebrechlichen Männern mit Herzinsuffizienz konnte ein solcher Effekt gezeigt werden [18]. Allerdings ist die Kombination von Testosteron mit einem Trainingsprogramm wirksamer als jede der beiden Einzelkomponenten [13].

14.4.4 Insulinresistenz

Die Reduktion von Fettgewebe bei gleichzeitiger Zunahme der Muskelmasse legt nahe, dass Testosteron auch eine günstige Wirkung auf die Blutzuckerkontrolle haben könnte. In der Tat ist zunehmendes Interesse an diesem Effekt zu verzeichnen, und mehr und mehr Studien haben nachgewiesen, dass die Normalisierung der Testosteronspiegel bei hypogonadalen Männern mit oder ohne Typ-2-Diabetes zu einer Verbesserung der Insulinresistenz führt [5,18,30,41,44]. Auch hierbei hat sich eine Kombination mit einem Sport- und Ernährungsprogramm als der wirksamste Ansatz gezeigt [36]. Zusätzlich zu dem indirekten Wirkmechanismus durch die Veränderung der Körperzusammensetzung konnte auch ein direkter Effekt von Testosteron auf die Insulinresistenz nachgewiesen werden [64].

14.4.5 Andere Komponenten des metabolischen Syndroms

Wenige Publikationen haben über die Entwicklung des Blutdrucks unter Testosteronsubstitution berichtet. Nachdem einige Studien aus den 1990er-Jahren eine blutdrucksenkende Wirkung zeigen konnten, ist dieser positive Effekt erst nach längerer Zeit wieder untersucht und bestätigt worden. Insbesondere die andrologische Gruppe der Universität Münster konnte eine Reduktion des systolischen und diastolischen Blutdrucks unter Langzeitbehandlung mit Testosteron nachweisen [89,106]. Neben der Abnahme der Fettmasse kommen für diesen Effekt noch weitere Mechanismen infrage: Testosteron ist ein Vasodilatator und erhöht über Veränderungen der Endothelfunktion die Elastizität der Gefäßwände, hat eine antikoagulatorische Funktion und wirkt letztlich antiatherosklerotisch [42].

Auch das Lipidmuster verändert sich unter Testosteronbehandlung. Ob es sich dabei ausschließlich um indirekte oder auch um direkte Effekte handelt, ist noch nicht bekannt. Schon in den 1990er-Jahren wurde eine Reduktion des Gesamt- sowie des LDL-Cholesterins nachgewiesen [102] und in der Folge bestätigt [63,89]. Auch eine Abnahme der Triglyzeride wurde beobachtet [49,63,89]. Die Ergebnisse für HDL-Cholesterin sind weniger deutlich; einige Studien zeigen einen positiven [87,89,106], einige einen neutralen Effekt [63]. Möglicherweise fällt HDL-Cholesterin in der Anfangsphase einer Testosteronbehandlung und steigt im weiteren Verlauf wieder an [52].

Bisher konnten insgesamt 2 Studien zeigen, dass die Prävalenz des metabolischen Syndroms in der jeweiligen Studienpopulation durch Testosteronbehandlung drastisch reduziert werden konnte, d. h. die Zahl der Patienten, die zu Beginn die Definition erfüllten, hatte sich am Ende um mehr als die Hälfte verringert [5,36].

14.4.6 Sexuelle Funktion

Die Wirkung von Testosteron auf Parameter der Sexualität ist wahrscheinlich am längsten und intensivsten von allen Effekten untersucht. Mangelndes sexuelles Interesse, Abnahme der morgendlichen Erektionen und erektile Dysfunktion zählen zu den typischsten Symptomen, die bei einem Testosteronmangel auftreten können. In einer Metaanalyse hat die Gruppe von Isidori eine sehr schöne Übersicht über die verschiedenen Wirkungen gegeben [38]. Alle studierten Parameter (Libido, Morgenerektionen, erektile Funktion, sexuelle Aktivität, Motivation und Zufriedenheit) waren signifikant verbessert, wenn alle Studien zusammen analysiert wurden. Eine deutsche Gruppe konnte veranschaulichen, dass sich viele der sexuellen Effekte innerhalb weniger Wochen einstellen [40], sodass sie als frühe Anzeichen einer erfolgreichen Testosteronbehandlung dienen können. Im Falle einer erektilen Dysfunktion, insbesondere bei hochgradiger Ausprägung, kann der maximale Effekt länger auf sich warten lassen [101].

Seit Einführung der Phosphodiesterase-5-(PDE5-)Hemmer zur Behandlung der erektilen Dysfunktion ist Testosteron für diesen Indikationsbereich vernachlässigt worden. Mittlerweile ist allerdings erwiesen, dass Patienten mit Testosteronmangel nicht optimal auf die PDE5-Hemmer ansprechen. Eine Normalisierung der Testosteronspiegel bei hypogonadalen Männern kann entweder die PDE5-Hemmer überflüssig machen [99] oder das Ansprechen auf die Therapie mit PDE5-Hemmern deutlich verbessern [16,79]. Zur Übersicht: Isidori et al. 2014 [37].

14.4.7 Lebensqualität und kognitive Funktionen

Unter dieser Überschrift kann man ein breites Spektrum von Testosteronwirkungen zusammenfassen. Die gesamte Bandbreite wird durch den AMS-Fragebogen abgedeckt, dessen Werte sich unter Testosteronbehandlung in zahlreichen Studien deutlich verbesserten (z. B. [55,56]). Im Einzelnen sind positive Effekte beschrieben worden

auf die allgemeine Stimmungslage [96], Erschöpfung [62], Reizbarkeit [94] und Depression [26]. Man sollte dabei nicht vergessen, dass alle diese Symptome nicht isoliert auftreten, sondern auch mit dem allgemeinen Gesundheitszustand zusammenhängen. So konnten Giltay et al. [26] in ihrer Arbeit sehr schön zeigen, dass sich depressive Symptome bei den Patienten am meisten besserten, bei denen die größte Gewichtsreduktion zu beobachten war. Auch die Verbesserung der erektilen Funktion korrelierte mit der Verbesserung der Körperzusammensetzung [26], und es ist leicht vorstellbar, dass eine verbesserte Sexualität sich wiederum auf Stimmungslage und Lebensqualität auswirkt.

Zu diesem Symptomenkomplex gehören auch Parameter wie Energie und Antriebskraft, Aktivität, Geselligkeit und Selbstvertrauen, die sich alle durch Testosteronbehandlung bei hypogonadalen Männern innerhalb weniger Wochen verbesserten [40]. Auch verringerte Konzentrationsfähigkeit kann ein Symptom des Testosteronmangels sein und spricht auf eine Substitution an [40, 46].

14.4.8 Sicherheit der Testosteronbehandlung

Viele Ärzte sind mit dem Einsatz von Testosteron sehr zurückhaltend, da sie große Bedenken haben, dass Testosteron maligne oder benigne Veränderungen an der Prostata auslösen kann [27, 28]. Es gilt heute als gesichert, dass Testosteron kein Prostatakarzinom induzieren kann. Auch die Befürchtung, dass latent vorhandene Karzinomzellen durch Testosteron aktiviert werden können, ist weitestgehend ausgeräumt [65]. Namhafte amerikanische Urologen sind in ihrer systematischen Übersichtsarbeit zu dem Schluss gekommen, dass keine der untersuchten Studien irgendeinen Hinweis darauf gibt, dass die Testosterontherapie bei hypogonadalen Männern zu einem erhöhten Risiko für Prostatakrebs führt [78]. In der Empfehlung mehrerer Fachgesellschaften heißt es dazu: „Gegenwärtig gibt es keinerlei schlüssige Beweise, dass eine Testosterontherapie das Risiko für ein Prostatakarzinom oder eine BPH erhöht. Es gibt ebenfalls keine Be-

weise dafür, dass eine Testosteronbehandlung ein subklinisches Prostatakarzinom in ein klinisch manifestes Prostatakarzinom verwandelt.“ [95] Selbstverständlich müssen die Empfehlungen zum Ausschluss eines Verdachts auf ein Prostatakarzinom vor Therapiebeginn und zur Überwachung während der Therapie (siehe oben) befolgt werden.

Außerdem muss der behandelnde Arzt wissen, dass die Prostata ein testosteronabhängiges Organ ist und für ihre normale Ausbildung und Funktion Testosteron benötigt. Deshalb ist die Prostata eines hypogonadalen Mannes in aller Regel kleiner als die eines eugonadalen Mannes. Bei der Wiederherstellung normaler Testosteronkonzentrationen wird auch die Prostata sich normalisieren. In den ersten 6–12 Monaten der Behandlung ist daher ein geringer Anstieg des Prostatavolumens sowie des PSA zu erwarten [9]. Intuitiv würde man diese geringe Vergrößerung der Prostata mit der Erwartung verbinden, dass es zu Beschwerden beim Harnlassen im Sinne einer benignen Prostatahyperplasie (BPH) kommen kann. Tatsächlich zeigen aber immer mehr Studien, dass das Gegenteil der Fall ist [31, 80]. Zur Übersicht: Saad et al. 2011 [76].

Weitere Bedenken bestehen bezüglich der Wirkung des Testosterons auf die Stimulation der Erythropoese. Die Steigerung von Hämoglobin und Hämatokrit ist grundsätzlich ein positiver Effekt, da hypogonadale Männer anämische Erscheinungen haben können. Gerade bei älteren Männern verbindet man allerdings eine Erhöhung der Viskosität des Blutes mit einem erhöhten Risiko von Infarkten. Deshalb sollte man bei einem Hämatokrit > 52% unter Testosteronbehandlung Vorsicht walten lassen und – falls sich ein solcher Wert bei erneuter Messung wiederholt – eine Reduktion der Dosis bzw. Verlängerung des Applikationsintervalls in Erwägung ziehen. Allerdings haben die beiden Metaanalysen [17, 23] trotz häufigeren Auftretens eines erhöhten Hämatokrits unter Testosteron keine Zunahme der damit potenziell in Zusammenhang stehenden Ereignisse (Schlaganfall und andere kardiovaskuläre Ereignisse) ergeben.

Über lange Zeit bestand der Verdacht, dass Testosteron das kardiovaskuläre Risiko beim Mann

erhöht. Die Tatsache, dass Männer deutlich häufiger Herzinfarkte erleiden als prämenopausale Frauen, wurde in dem Sinne interpretiert, dass Frauen durch Östrogene geschützt werden, während bei Männern das Testosteron atherogene Effekte entfaltet und dadurch das Risiko erhöht. Diese Hypothese ist mittlerweile widerlegt, nicht nur durch Studien, die belegen, dass eine Testosteronbehandlung beim hypogonadalen Mann das kardiovaskuläre Risiko verringert [5], sondern auch durch zahlreiche Studien zur Testosteronbehandlung bei Männern mit koronarer Herzkrankheit (z.B. [50]) und Herzinsuffizienz (z.B. [18]). Eine 2010 im New England Journal of Medicine erschienene Publikation zu einer Studie, die wegen vermehrt aufgetretener kardiovaskulärer Ereignisse im Rahmen einer Testosteronbehandlung bei gebrechlichen, älteren Männern abgebrochen wurde, erregte einiges Aufsehen [8]. Allerdings wurde diese Studie in der Fachwelt einstimmig wegen erheblicher methodischer Defizite kritisiert. So hatte man beispielsweise die Männer, die größtenteils bereits kardiovaskuläre Probleme hatten und als Risikopatienten gelten mussten, von Beginn an mit der doppelten empfohlenen Dosis eines Testosteron-Gels behandelt, und die verzeichneten kardiovaskulären Ereignisse waren teils durch Befragung, aber nicht durch eine entsprechende Untersuchung der Patienten erhoben worden [19].

14.5 Schlussfolgerungen

Testosteron spielt eine wichtige Rolle bei vielen chronischen Krankheitsprozessen, die mit dem Altern des Mannes zusammenhängen können, aber nicht vom Altern an sich verursacht werden. Die Messung von Testosteron sollte auf der Symptomatik basieren. Die Entscheidung, nach Ausschluss von Kontraindikationen eine Testosteronbehandlung einzuleiten, sollte aufgrund der Kombination verringerter Testosteronwerte und vorliegender Symptome gefällt werden, wobei die Symptome im Vordergrund stehen. Werden die Empfehlungen zur Therapieüberwachung befolgt, gilt die Behandlung mit Testosteron als

cher und kann für den Patienten weitreichende positive Effekte haben.

Literatur

- Allan CA, Strauss BJ, Burger HG et al. The association between obesity and the diagnosis of androgen deficiency in symptomatic ageing men. *Med J Austr* 2006; 185: 424–427
- Amory JK, Watts NB, Easley KA et al. Exogenous testosterone or testosterone with finasteride increases bone mineral density in older men with low serum testosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 503–510
- Araujo AB, Esche GR, Kupelian V et al. Prevalence of symptomatic androgen deficiency in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 4241–4247
- Aversa A, Bruzziches R, Francomano D et al. Effects of long-acting testosterone undecanoate on bone mineral density in middle-aged men with late-onset hypogonadism and metabolic syndrome: results from a 36 months controlled study. *Aging Male* 2012; 15: 96–102
- Aversa A, Bruzziches R, Francomano D et al. Effects of testosterone undecanoate on cardiovascular risk factors and atherosclerosis in middle-aged men with late-onset hypogonadism and metabolic syndrome: results from a 24-month, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Sex Med* 2010; 7: 3495–3503
- Bagchus WM, Hust R, Maris F et al. Important effect of food on the bioavailability of oral testosterone undecanoate. *Pharmacother* 2003; 23: 319–325
- Basaria S. Androgen deprivation therapy, insulin resistance, and cardiovascular mortality: an inconvenient truth. *J Androl* 2008; 29: 534–539
- Basaria S, Coviello AD, Travison TG et al. Adverse events associated with testosterone administration. *N Engl J Med* 2010; 363: 109–122
- Behre HM, Bohmeyer J, Nieschlag E. Prostate volume in testosterone-treated and untreated hypogonadal men in comparison to age-matched normal controls. *Clin Endocrinol* 1994; 40: 341–349
- Behre HM, Kliesch S, Leifke E et al. Long-term effect of testosterone therapy on bone mineral density in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2386–2390
- Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ et al. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 2536–2559
- Bhasin S, Pencina M, Jasuja G et al. Reference ranges for testosterone in men generated using liquid chromatography tandem mass spectrometry in a communi-

- ty-based sample of healthy nonobese young men in the Framingham Heart Study and applied to three geographically distinct cohorts. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 2430–2439
- 13 Bhasin S, Storer TW, Berman N et al. The effects of supraphysiologic doses of testosterone on muscle size and strength in normal men. *New Engl J Med* 1996; 335: 1–7
- 14 Bhasin S, Woodhouse L, Casaburi R et al. Older men are as responsive as young men to the anabolic effects of graded doses of testosterone on the skeletal muscle. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 678–688
- 15 Buvat J, Maggi M, Gooren L et al. Endocrine aspects of male sexual dysfunctions. *J Sex Med* 2010; 7: 1627–1656
- 16 Buvat J, Montorsi F, Maggi M et al. Hypogonadal men nonresponders to the PDE5 inhibitor tadalafil benefit from normalization of testosterone levels with a 1% hydroalcoholic testosterone gel in the treatment of erectile dysfunction (TADTEST study). *J Sex Med* 2011; 8: 284–293
- 17 Calof OM, Sing AB, Lee ML et al. Adverse events associated with testosterone replacement in middle-aged and older men: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Gerontol Med Sci* 2005; 60A: 1451–1457
- 18 Caminiti G, Volterrani M, Iellamo F et al. Effect of long-acting testosterone treatment on functional exercise capacity, skeletal muscle performance, insulin resistance, and baroreflex sensitivity in elderly patients with chronic heart failure – a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 919–927
- 19 Carson III CC, Rosano G. Exogenous testosterone, cardiovascular events, and cardiovascular risk factors in elderly men: a review of trial data. *J Sex Med* 2012; 9: 54–67
- 20 von Eckardstein S, Nieschlag E. Treatment of male hypogonadism with testosterone undecanoate injected at extended intervals of 12 weeks: a phase II study. *J Androl* 2002; 23: 419–425
- 21 Edelstein D, Basaria S. Testosterone undecanoate in the treatment of male hypogonadism. *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11: 2095–2106
- 22 Emmelot-Vonk MH, Verhaar HJJ, Nakhai Pour HR et al. Effect of testosterone supplementation on functional mobility, cognition, and other parameters in older men. *J Am Med Ass* 2008; 299: 39–52
- 23 Fernández-Balsells MM, Murad MH, Lane M et al. Adverse effects of testosterone therapy in adult men: a systematic review and meta-analysis *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 2560–2575
- 24 Fink HA, Ewing SK, Ensrud KE et al. Association of testosterone and estradiol deficiency with osteoporosis and rapid bone loss in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3908–3915
- 25 Francomano D, Ilacqua A, Bruzziches R et al. Effects of 5-year treatment with testosterone undecanoate on lower urinary tract symptoms in obese men with hypogonadism and metabolic syndrome. *Urology* 2014; 83: 167–173
- 26 Giltay EJ, Tishova YA, Mskhalaya GJ et al. Effects of testosterone supplementation on depressive symptoms and sexual dysfunction in hypogonadal men with the metabolic syndrome. *J Sex Med* 2010; 7: 2572–2582
- 27 Gooren LG, Behre HM. Diagnosing and treating testosterone deficiency in different parts of the world: changes between 2006 and 2010. *Aging Male* 2012; 15: 22–27
- 28 Gooren LG, Behre HM, Saad F et al. Diagnosing and treating testosterone deficiency in different parts of the world. Results from global market research. *Aging Male* 2007; 10: 173–181
- 29 Guay A, Seftel AD, Traish A. Hypogonadism in men with erectile dysfunction may be related to a host of chronic illnesses. *Int J Impot Res* 2010; 22: 9–19
- 30 Hackett G, Cole N, Bhartia M et al. Testosterone replacement therapy improves metabolic parameters in hypogonadal men with type 2 diabetes but not in men with co-existing depression: the BLAST study. *J Sex Med* 2014; 11: 840–856
- 31 Haider A, Gooren LJ, Padungtod P et al. Concurrent improvement of the metabolic syndrome and lower urinary tract symptoms upon normalisation of plasma testosterone levels in hypogonadal elderly men. *Andrologia* 2009; 41: 7–13
- 32 Hamilton EJ, Gianatti E, Strauss BJ et al. Increase in visceral and subcutaneous abdominal fat in men with prostate cancer treated with androgen deprivation therapy. *Clin Endocrinol* 2011; 74: 377–383
- 33 Haring R, Völzke H, Felix SB et al. Prediction of metabolic syndrome by low serum testosterone levels in men. *Diab* 2009; 58: 2027–2031
- 34 Heinemann LA, Moore C, Dinger JC et al. Sensitivity as outcome measure of androgen replacement: the AMS scale. *Health Qual Life Outcomes* 2006; 4: 23
- 35 Heinemann LAJ, Saad F, Thiele K et al. The Aging Males' Symptoms rating scale: cultural and linguistic validation into English *Aging Male* 2001; 4: 14–22
- 36 Heufelder A, Saad F, Bunck MC et al. Fifty-two-week treatment with diet and exercise plus transdermal testosterone reverses the metabolic syndrome and improves glycemic control in men with newly diagnosed type 2 diabetes and subnormal plasma testosterone. *J Androl* 2009; 30: 726–733
- 37 Isidori AM, Buvat J, Corona G et al. A critical analysis of the role of testosterone in erectile function: from pathophysiology to treatment – a systematic review. *Eur Urol* 2014; 65: 99–112

- 38 Isidori AM, Giannetta E, Gianfrilli D et al. Effects of testosterone on sexual function in men: results of a meta-analysis. *Clin Endocrinol* 2005; 63: 381–394
- 39 Isidori AM, Lenzi A. Risk factors for androgen decline in older males: lifestyle, chronic diseases and drugs. *J Endocrinol Invest* 2005; 28(3 Suppl): 14–22
- 40 Jockenhövel F, Minnemann T, Schubert M et al. Timetable of effects of testosterone administration to hypogonadal men on variables of sex and mood. *Aging Male* 2009; 12: 113–118
- 41 Jones TH, Arver S, Behre HM et al. Testosterone replacement in hypogonadal men with type 2 diabetes and/or metabolic syndrome (the TIMES2 study). *Diab Care* 2011; 34: 828–837
- 42 Jones TH, Saad F. The effects of testosterone on risk factors for, and the mediators of, the atherosclerotic process. *Atherosclerosis* 2009; 207: 318–327
- 43 Kaplan SA, Meehan AG, Shah A. The age related decrease in testosterone is significantly exacerbated in obese men with the metabolic syndrome. What are the implications for the relatively high incidence of erectile dysfunction observed in these men? *J Urol* 2006; 176: 1524–1528
- 44 Kapoor D, Goodwin E, Channer KS et al. Testosterone replacement therapy improves insulin resistance, glycaemic control, visceral adiposity and hypercholesterolaemia in hypogonadal men with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 899–906
- 45 Kaufman JM, Vermeulen A. The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2005; 26: 833–876
- 46 Kelleher S, Conway AJ, Handelsman DJ. Blood testosterone threshold for androgen deficiency symptoms. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3813–3817
- 47 Laaksonen DE, Niskanen L, Punnonen K et al. Testosterone and sex hormone-binding globulin predict the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men. *Diab Care* 2004; 27: 1036–1041
- 48 Laughlin GA, Barrett-Connor E, Bergstrom J. Low serum testosterone and mortality in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 68–75
- 49 Malkin CJ, Pugh PJ, Jones RD et al. The effect of testosterone replacement on endogenous inflammatory cytokines and lipid profiles in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3313–3318
- 50 Mathur A, Malkin C, Saeed B et al. Long-term benefits of testosterone replacement therapy on angina threshold and atheroma in men. *Eur J Endocrinol* 2009; 161: 443–449
- 51 McVary K. Lower urinary tract symptoms and sexual dysfunction: epidemiology and pathophysiology. *BJU Int* 2006; 97(Suppl 2): 23–28
- 52 Minnemann T, Schubert M, Hübler D et al. A four-year efficacy and safety study of the long-acting parenteral testosterone undecanoate. *Aging Male* 2007; 10: 155–158
- 53 Mohr BA, Bhasin S, Link CL et al. The effect of changes in adiposity on testosterone levels in older men: longitudinal results from the Massachusetts Male Aging Study. *Eur J Endocrinol* 2006; 155: 443–452
- 54 Mohr BA, Guay AT, O'Donnell AB et al. Normal, bound and nonbound testosterone levels in normally ageing men: results from the Massachusetts Male Ageing Study. *Clin Endocrinol* 2005; 62: 64–73
- 55 Moon DG, Park MG, Lee SW et al. The efficacy and safety of testosterone undecanoate (Nebido®) in testosterone deficiency syndrome in Korean: a multicenter prospective study. *J Sex Med* 2010; 7: 2253–2260
- 56 Moore C, Hübler D, Zimmermann T et al. The Aging Males' Symptoms Scale (AMS) as outcome measure for treatment of androgen deficiency. *Eur Urol* 2004; 46: 80–87
- 57 Mulligan T, Frick MF, Zuraw QC et al. Prevalence of hypogonadism in males aged at least 45 years: the HIM study. *Int J Clin Pract* 2006; 60: 762–769
- 58 Nieschlag E. Klinefelter-Syndrom: Häufigste Form des Hypogonadismus, aber oft übersehen oder unbehandelt. *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110: 347–353
- 59 Nieschlag E, Behre HM, Hrsg. *Andrologie*. Berlin: Springer; 1997
- 60 Nieschlag E, Behre HM, Nieschlag S, Hrsg. *Andrologie*. 3. Aufl. Heidelberg: Springer; 2009
- 61 Nieschlag E, Cüppers HJ, Wiegmann W et al. Bioavailability and LH-suppressing effect of different testosterone preparations in normal and hypogonadal men. *Horm Res* 1976; 7: 138–145
- 62 O'Connor DB, Archer J, Wu FCW. Effects of testosterone on mood, aggression, and sexual behavior in young men: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2837–2845
- 63 Page St, Amory JK, DuBois Bowman F et al. Exogenous testosterone (T) alone or with finasteride increases physical performance, grip strength, and lean body mass in older men with low serum T. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1502–1510
- 64 Pitteloud N, Hardin M, Dwyer AA et al. Increasing insulin resistance is associated with a decrease in Leydig cell testosterone secretion in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2636–2641
- 65 Rhoden EL, Morgentaler A. Testosterone replacement therapy in hypogonadal men at high risk for prostate cancer: results of 1 year of treatment in men with prostatic intraepithelial neoplasia. *J Urol* 2003; 170: 2348–2351
- 66 Rodriguez A, Muller DC, Metter EJ et al. Aging, androgens, and the metabolic syndrome in a longitudinal study of aging. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3568–3572

- 67 Rubinstein AL, Carpenter DM, Minkoff JR. Hypogonadism in men with chronic pain linked to the use of long-acting rather than short-acting opioids. *Clin J Pain* 2013; 29: 840–845
- 68 Ryan CW, Huo D, Stallings JW et al. Lifestyle factors and duration of androgen deprivation affect bone mineral density of patients with prostate cancer during first year of therapy. *Urol* 2007; 70: 122–126
- 69 Saad F, Aversa A, Isidori A et al. Testosterone as potential effective therapy in treatment of obesity in men with testosterone deficiency: a review. *Curr Diab Rev* 2012; 8: 131–143
- 70 Saad F, Aversa A, Isidori AM et al. Onset of effects of testosterone treatment and time span until maximum effects are achieved. *Eur J Endocrinol* 2011; 165: 675–685
- 71 Saad F, Gooren LJ. The role of testosterone in the etiology and treatment of obesity, the metabolic syndrome, and diabetes mellitus type 2. *J Obes* 2011; 2011 pii: 471584
- 72 Saad F, Gooren LG, Haider A et al. A dose-response study of testosterone on sexual dysfunction and features of the metabolic syndrome using testosterone gel and parenteral testosterone undecanoate. *J Androl* 2008; 29: 102–105
- 73 Saad F, Gooren L, Haider A et al. Effects of testosterone gel followed by parenteral testosterone undecanoate on sexual dysfunction and on features of the metabolic syndrome. *Andrologia* 2008; 40: 44–48
- 74 Saad F, Haider A, Doros G, Traish A. Long-term treatment of hypogonadal men with testosterone produces substantial and sustained weight loss. *Obesity (Silver Spring)* 2013; 21: 1975–1981
- 75 Saad F, Kamischke A, Yassin A et al. More than eight years' hands-on experience with the novel long-acting parenteral testosterone undecanoate. *Asian J Androl* 2007; 9: 291–297
- 76 Saad F, Yassin AA, Haider A et al. Effects of testosterone on the lower urinary tract go beyond the prostate: New insights, new treatment options. *Arab J Urol* 2011; 9: 147–152
- 77 Schubert M, Minnemann T, Hübler D et al. Intramuscular testosterone undecanoate: pharmacokinetic aspects of a novel testosterone formulation during long-term treatment of men with hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5429–5434
- 78 Shabsigh R, Crawford ED, Nehra A et al. Testosterone therapy in hypogonadal men and potential prostate cancer risk: a systematic review. *Int J Impot Res* 2009; 21: 9–23
- 79 Shabsigh R, Kaufman JM, Steidle C et al. Randomized study of testosterone gel as adjunctive therapy to sildenafil in hypogonadal men with erectile dysfunction who do not respond to sildenafil alone. *J Urol* 2004; 172: 658–663
- 80 Shigehara K, Sugimoto K, Konaka H et al. Androgen replacement therapy contributes to improving lower urinary tract symptoms in patients with hypogonadism and benign prostate hypertrophy: a randomised controlled study. *Aging Male* 2011; 14: 53–58
- 81 Shores MM, Matsumoto AM, Sloan KL et al. Low serum testosterone and mortality in male veterans. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1660–1665
- 82 Snyder PJ, Peachey H, Hannoush P et al. Effect of testosterone treatment on bone mineral density in men over 65 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1966–1972
- 83 Stellato RK, Feldman HA, Hamdy O et al. Testosterone, sex hormone-binding globulin, and the development of type 2 diabetes in middle-aged men. *Diab Care* 2000; 23: 490–494
- 84 Svartberg J, Agledahl I, Figneschau Y et al. Testosterone treatment in elderly men with subnormal testosterone levels improves body composition and BMD in the hip. *Int J Impot Res* 2008; 20: 378–387
- 85 Svartberg J, Midtby M, Bønaa KH et al. The associations of age, lifestyle factors and chronic disease with testosterone in men: the Tromsø Study. *Eur J Endocrinol* 2003; 149: 145–152
- 86 Svartberg J, von Mühlen D, Sundsfjord J et al. Waist circumference and testosterone levels in community dwelling men. The Tromsø study. *Eur J Epidemiol* 2004; 19: 657–663
- 87 Swerdloff RS, Wang C. Three-year follow-up of androgen treatment in hypogonadal men: preliminary report with testosterone gel. *Aging Male* 2003; 6: 207–211
- 88 Szulc P, Munoz F, Duboeuf F et al. Bone mineral density predicts osteoporotic fractures in elderly men: the MINOS study. *Osteoporos Int* 2005; 16: 1184–1192
- 89 Traish A, Haider A, Doros G, Saad F. Long-term testosterone therapy in hypogonadal men ameliorates elements of the metabolic syndrome: an observational, long-term registry study. *Int J Clin Pract* 2014; 68: 314–329
- 90 Traish AM, Guay A, Feeley R et al. The dark side of testosterone deficiency: I. metabolic syndrome and erectile dysfunction. *J Androl* 2009; 30: 10–22
- 91 Traish AM, Saad F, Feeley RJ et al. The dark side of testosterone deficiency: III. cardiovascular disease. *J Androl* 2009; 30: 477–494
- 92 Traish AM, Saad F, Guay A. The dark side of testosterone deficiency: II. type 2 diabetes and insulin resistance. *J Androl* 2009; 30: 23–32
- 93 Travison TG, Araujo AB, Kupelian V et al. The relative contributions of aging, health, and lifestyle factors to serum testosterone decline in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 549–555

- 94 Wang C, Alexander G, Berman N et al. Testosterone replacement therapy improves mood in hypogonadal men – a clinical research center study. *Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3578–3583
- 95 Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R et al. Untersuchung, Behandlung und Überwachung des Altershypogonadismus (Late-onset hypogonadism) des Mannes: ISA-, ISSAM-, EAU-, EAA- und ASA-Empfehlungen. *J Reproduktionsmed Endokrinol* 2010; 7: 60–66
- 96 Wang C, Swerdloff RS, Iranmanesh A et al. Transdermal testosterone gel improves sexual function, mood, muscle strength, and body composition parameters in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2839–2853
- 97 Wu FCW, Tajar A, Beynon JM et al.; for the EMAS Group. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *N Engl J Med* 2010; 363: 123–135
- 98 Yassin A, Doros G. Testosterone therapy in hypogonadal men results in sustained and clinically meaningful weight loss. *Clin Obes* 2013; 3: 73–83
- 99 Yassin AA, Saad F. Treatment of sexual dysfunction of hypogonadal patients with long-acting testosterone undecanoate (Nebido®). *World J Urol* 2006; 24: 639–644
- 100 Yassin AA, Saad F, Gooren LJ. Metabolic syndrome, testosterone deficiency and erectile dysfunction never come alone. *Andrologia* 2008; 40: 259–264
- 101 Yassin AA, Saad F, Traish A. Testosterone undecanoate restores erectile function in a subset of patients with venous leakage: a series of case reports. *J Sex Med* 2006; 3: 727–735
- 102 Zgliczynski S, Ossowska M, Slowinska-Srzednicka J et al. Effect of testosterone replacement therapy on lipids and lipoproteins in hypogonadal and elderly men. *Atherosclerosis* 1996; 121: 35–43
- 103 Zitzmann M. Die Therapie des Hypogonadismus des Mannes. *Der Internist* 2008; 49: 559–569
- 104 Zitzmann M, Faber S, Nieschlag E. Association of specific symptoms and metabolic risks with serum testosterone in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4335–4343
- 105 Zitzmann M, Mattern A, Hanisch J et al. IPASS: a study on the tolerability and effectiveness of injectable testosterone undecanoate for the treatment of male hypogonadism in a worldwide sample of 1,438 men. *J Sex Med* 2013; 10: 579–588
- 106 Zitzmann M, Nieschlag E. Androgen receptor gene CAG repeat length and body mass index modulate the safety of long-term intramuscular testosterone undecanoate therapy in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3844–3853

15 Hormonstatus im Alter – Kasuistiken zur Interpretation von Laborwerten

Antje Hiemer, Alexander Römmler

15.1 Der Erstbesuch

15.1.1 Relevante Anamnese, Befunde und Beschwerden

Die Anti-Aging-Sprechstunde umfasst zahlreiche Aspekte aus verschiedenen ärztlichen Fachdisziplinen, was ein gut strukturiertes Konzept verlangt, um erfolgreich zu sein. Für die praktische Tätigkeit verwendet man am besten diverse Fragebögen, um damit die spezielle Anamnese, aktuelle Beschwerden und Aktivitäten der Lebensführung (z.B. Ernährung, Sport, berufliche und familiäre Belastungen, Genussmittel, Sexualität, Schlafverhalten) sowie Medikationen abzudecken. Zur Befunderhebung stehen Checklisten für das Labor und computergestützte Messverfahren zur Bestimmung des biologischen Alters zur Verfügung, wobei der H-Scan® nach Hochschild, das BioAging®-System nach Wolf und die interdisziplinäre Funktionsdiagnostik nach Pöthig als hilfreich genannt werden [9]. Hierbei werden als Gesundheitsparameter verschiedene Körpermaße (Body-Mass-Index, Hüfte-Taille-Relation, Körperzusammensetzung aus Fett- und Magermasse), Tests zur Herz-Kreislauf- und Lungenfunktion, ZNS-Parameter (z. B. zur Kognition und Sensorik), der Hautstatus und die Knochendichte beurteilt. Somit sollen beim Erstgespräch mögliche Gesundheitsrisiken erkannt werden, um vorab Maßnahmen zu ihrer Differenzialdiagnostik und dann zur Prävention von Krankheitsfolgen einleiten zu können. Ferner sollen die aktuellen Beschwerden und Befunde erfasst und objektiviert werden, um zu prüfen, welche als Alterungsfolgen anzusehen sind und damit von Maßnahmen einer Anti-Aging-Medizin bzw. altersassoziierten Medizin profitieren könnten [14].

15.1.2 Das Erstlabor

Blutchemie: Aus Gründen einer größeren Praktikabilität und langjähriger, validierter Erfahrungen sind Analysen aus dem Blut zu bevorzugen, Urin- und Speichelproben bleiben speziellen Fragestellungen vorbehalten. Üblicherweise liegen schon Vorbefunde aus dem Routinelabor vor, häufig fehlen dabei aber zahlreiche altersrelevante Risikoparameter. So wären neben den üblichen Leber-, Nieren- und Blutbildwerten v.a. das glykosylierte Hämoglobin (HbA_{1c}), Lipoprotein(a) und Homocystein, Vitamin D und Vitamin B₁₂ sowie das basale TSH (schilddrüsenstimulierendes Hormon) neben einigen altersabhängigen Hormonwerten zu ergänzen. Eine Auswahl ist in Tab. 15.1 aufgelistet.

Genanalytik, bildgebende Verfahren: Zusätzlich können genetische Risiken individuell mittels der DNA-Analyse von Gen-Chips oder der Bestimmung von Polymorphismen (Single Nucleotide Polymorphism = SNP) von Regulatorgenen überprüft werden. Auch spezielle bildgebende Verfahren können zur Risikoabschätzung von beginnenden Organveränderungen und damit noch vor der klinischen Manifestation von Erkrankungen erwogen werden.

Blutentnahmen: Es ist ratsam, zur Erstdiagnostik die Blutproben morgens bzw. vormittags zwischen 8 und 10 Uhr gewinnen zu lassen (leichtes Frühstück möglich), Abweichungen davon sollten angegeben werden. Ferner sind Angaben zur Medikation sowie zur klinischen Fragestellung hilfreich, natürlich auch zum Alter.

Manche verlangen bei Frauen vor der Menopause als Zeitpunkt der Blutentnahme den 3. bis 5. Zyklustag, was jedoch nicht erforderlich und zudem unpraktikabel ist. Zum einen belastet eine solche Terminierung viele Frauen aus organisato-

rischen Gründen, zum anderen liegen gerade in der Perimenopause gehäuft Zyklusstörungen inklusive Oligoamenorrhöen vor, die eine solche Terminierung erschweren und letztlich auch nicht erkennen lassen, ob die Regelblutung eine Zwischenblutung ist. Hilfreich und für die Beurteilung der Laborwerte ausreichend wäre hierbei die Angabe des letzten Blutungstermins bzw. wären Angaben über das Zyklusverhalten sowie ggf. über eine Östrogensubstitution.

Auch für die Interpretation von Hormonwerten ist der Abgleich mit Referenz- und substituti-

ven Zielbereichen erforderlich (siehe Anhang Tabelle A1 und A2). Hierbei sind die Werte „innerhalb“ solcher Bereiche zusätzlich zu differenzieren, wie nachfolgende Beispiele mit eigenen Patientendaten zeigen.

15.2 Kasuistiken zur Hormoninterpretation bei der Frau

15.2.1 Perimenopause, Lutealinsuffizienz

Tabelle 15.1 Nützliche Parameter des Routine- und Risikolabors zur Auswahl beim Erstbesuch.

Routine- und Risikolabor

- Blutbild: Hb, Hk, Leukozyten, Thrombozyten
- Leberwerte: GOT, GPT, AP, γ GT
- Kreatinin
- Fettstoffwechsel: Gesamt-, HDL-, LDL-Cholesterin, Triglyzeride
- HbA_{1c} , SHBG, Insulin
- Lp(a), Homocystein, Fibrinogen, CRP
- Tumormarker: PSA (Mann), CEA und CA 15-3 (Frau)
- Vitamine: Vitamin D [25(OH)D], Vitamin B₁₂
- oxidativer Status: TOC, Peroxide, TAC
- Immunstatus: IgA, IgG, IgM; Lymphozytendifferenzierung

altersrelevante Hormone

- TSH, ggf. fT3, fT4
- LH (Mann), LH und FSH (Frau)
- Östradiol, Östron, ggf. Progesteron
- Testosteron (frei, gesamt)
- Dihydrotestosteron
- DHEA-S, Cortisol
- IGF-1, IGFBP-3
- Pregnenolon-S
- Serotonin, Melatonin

AP = alkalische Phosphatase, CA 15-3 = Cancer Antigen 15-3, CEA = carcinoembryonales Antigen, CRP = C-reaktives Protein, DHEA-S = Dehydroepiandrosteron-Sulfat, FSH = Follicotropin, fT3 = freies Trijodthyronin, fT4 = freies Thyroxin, GOT = Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, GPT = Glutamat-Pyruvat-Transaminase, γ GT = γ -Glutamyl-Transferase, Hb = Hämoglobin, HbA_{1c} = glykosyliertes Hämoglobin, HDL = High-Density Lipoprotein, Hk = Hämatokrit, IgA = Immunglobulin A, IGF-1 = Insulin-like Growth Factor-1, IGFBP-3 = IGF-Bindungsprotein-3, IgG = Immunglobulin G, IgM = Immunglobulin M, LDL = Low-Density Lipoprotein, LH = Lutropin, Lp(a) = Lipoprotein(a), 25(OH)D = 25-Hydroxy-Vitamin D, PSA = prostataspezifisches Antigen, SHBG = Sexualhormon-Bindungsglobulin, TAC = Total Antioxidant Capacity, TOC = Total Oxidative Capacity, TSH = schilddrüsenstimulierendes Hormon

Die Menopause als letzte reguläre Menstruationsblutung ist in unserem Kulturkreis um das 50. Lebensjahr zu erwarten. Für die Psyche der Frau ist dieser Zeitpunkt sicher von Bedeutung, aus endokrinologischer Sicht ist es aber nur eine Momentaufnahme innerhalb des längeren Prozesses der ovariellen Erschöpfung. Diese beginnt in der Perimenopause mit einer Lutealinsuffizienz. Typisch ist ein prämenstruelles Syndrom, das sich durch zyklusabhängige Schmierblutungen, labile Hypertonie, Ödeme, Mastodynien bis hin zu Mastopathien, Migräne, depressive Verstimmungen, innere Unruhe, Angst und Gereiztheit bemerkbar macht und durch eine hormonelle Blutanalyse objektiviert werden kann.

Fallbeispiel 1: 45-jährige Patientin, unregelmäßige Zyklusstörungen.

FSH (mE/ml)	LH (mE/ml)	E2 (pg/ml)	Prog (ng/ml)
17,1	10,1	68	0,3

E2 = Östradiol, FSH = Follicotropin, LH = Lutropin, Prog = Progesteron

Befundung: Von den Zyklushormonen sind FSH und LH leicht erhöht, wobei das höhere FSH auf eine ovarielle Insuffizienz hinweist. Östradiol- und Progesteronspiegel liegen in Höhe einer frühen bis mittleren Follikelphase vor.

Interpretation: Konstellation der Zykluswerte wie in einer perimenopausalen Follikelphase mit ausreichend hohem Östradiolspiegel; Lutealinsuffizienzen und Anovulationen können schon auftreten.

Fallbeispiel 2: 44-jährige Patientin, prämenstruelle Schmierblutungen.

FSH (mE/ml)	LH (mE/ml)	E2 (pg/ml)	Prog (ng/ml)
8,1	7,0	120	4,2

E2 = Östradiol, FSH = Follitropin, LH = Lutropin, Prog = Progesteron

Befundung: Die Konzentrationen von FSH und LH liegen im oberen eugonadotropen Bereich, Östradiol wie in einer mittleren Follikel- oder Lutealphase, Progesteron wie in einer frühen oder späten Lutealphase.

Interpretation: Die Gonadotropine wären für eine Follikelphase noch normwertig, sind aber für eine Lutealphase bereits als erhöht anzusehen. Das luteale Progesteron ist in Anbetracht des recht hohen Östradiols als niedrig zu beurteilen. Der Befund spricht für eine perimenopausale (FSH höher als LH) Lutealinsuffizienz (zu niedriges Progesteron in Gegenwart des Östradiolspiegels).

Fallbeispiel 3: 43-jährige Patientin, unerfüllter Kinderwunsch, letzte Regel vor 3 Wochen.

FSH (mE/ml)	LH (mE/ml)	E2 (pg/ml)	Prog (ng/ml)
8,7	6,1	151	0,2

E2 = Östradiol, FSH = Follitropin, LH = Lutropin, Prog = Progesteron

Befundung: Die Konzentrationen von Östradiol und Progesteron liegen im Bereich einer späten Follikelphase, FSH und LH im oberen eugonadotropen Bereich.

Interpretation: Angesichts des hohen Östradiols wären durch negative Rückkopplung bedingt niedrigere Gonadotropinspiegel zu erwarten. Da diese hochnormal vorliegen und FSH hierbei höher als LH ist, spricht der Befund für eine perimenopausale Konstellation mit fortgeschrittener Follikelreifung. Mögliche Folgen können Follikelpersistenz, Lutealinsuffizienz und Anovulation sein.

Fallbeispiel 4: 49-jährige Patientin, unregelmäßige Zykluslängen von 3–6 Wochen, letzte Regel vor 5 Wochen, kräftiges Brustspannen.

FSH (mE/ml)	LH (mE/ml)	E2 (pg/ml)	Prog (ng/ml)
10,3	14,2	485	0,8

E2 = Östradiol, FSH = Follitropin, LH = Lutropin, Prog = Progesteron

Befundung: FSH und das hierzu höhere LH liegen in einer beginnenden periovulatorischen Konstellation vor, ebenso Progesteron. Östradiol ist auffällig sehr hoch wie bei Follikelpersistenz oder multiplen Follikeln.

Interpretation: Angesichts des Alters, der Zykluslänge seit der letzten Regel und des sehr hohen Östradiolspiegels besteht der Verdacht auf eine perimenopausale Follikelpersistenz. Durch die sehr hohen Östrogenspiegel sind wegen negativer Rückkopplung die FSH- und LH-Werte nicht stärker erhöht. Dennoch ist differenzialdiagnostisch eine ovulatorische Situation nicht ausgeschlossen, was bei klinischem Zweifel durch eine Östrogen- und Progesteronkontrolle in etwa 8 Tagen geklärt werden kann.

15.2.2 Gestagen-/Progesteronsubstitution

Charakteristisch für die Perimenopause sind beginnende Lutealinsuffizienzen und anovulatorische Zyklen. Klinisch sind sie mit zahlreichen Störungen verbunden, wie sie teilweise mit dem Begriff „prämenstruelles Syndrom“ erfasst werden. Auch erhöhte Folgerisiken sind zu bedenken, v.a. gynäkologische Malignome (Mamma-, Ovarial- und Endometriumkarzinom) sowie eine verminderte Osteo-, Neuro- und Gefäßprotektion.

Somit sind in der Perimenopause und erst recht in der Postmenopause schon frühzeitig substitutive Maßnahmen indiziert, v.a. Progesterongaben. Dieses physiologische Gestagen ist mit zahlreichen systemischen Wirkungen und wenig Nebenwirkungen im Organismus verbunden (siehe Kapitel 7 und 8) und daher vorzuziehen. Dagegen sind die synthetischen Gestagenderivate (Progestagene) vorwiegend zum Schutz des En-

dometriums, zur Therapie mancher uteriner Blutungsstörungen und zur Anovulation beispielsweise als Kontrazeptivum, jeweils dosisabhängig, im Einsatz.

Resorptionskontrolle von Progesteron: Die Tagesdosierungen von 100–200 mg Progesteron oral sollten wegen des beruhigenden und anxiolytischen Effekts vorzugsweise am Abend gegeben werden, bei entsprechender Symptomatik ist aber auch eine morgendliche bzw. über den Tag verteilte Applikation gerechtfertigt.

Zeitpunkt: Soll die ausreichende Resorption überprüft werden, ist die Blutkontrolle zwischen 3 und 5 Stunden nach oraler (und auch vaginaler) Darreichung vorzunehmen, da in dieser Zeitspanne mit dem Plateau der Wirkspiegel zu rechnen ist. Zur Protektion des Endometriums werden Blutspiegel von 5–20 ng/ml wie in einer Lutealphase als ausreichend angesehen und durch diese Anwendungen meist auch erreicht.

Hormonkontrolle unter Progestagenen: Bei Frauen unter kontrazeptiver Anwendung von Gestagenen (z. B. „Minipillen“, gestagenhaltige intrauterine Spirale wie Mirena®) sollte stets der Östrogenspiegel kontrolliert werden, unabhängig vom Alter der Frauen. Denn die verwendeten Gestagendosierungen werden individuell unterschiedlich verstoffwechselt, sodass hieraus auch eine variable Suppression des Ovars bzw. seiner Östrogensekretion resultiert. So können manche Frauen längerfristig zu hohe oder zu niedrige Östrogenspiegel aufweisen, was unter gesundheitlichen Aspekten kritisch zu sehen ist.

Fallbeispiel 5: 41-jährige Patientin, Einnahme einer „Minipille“ (0,075 mg Desogestrel), Reaktionsmuster „ausgewogen“.

FSH (mE/ml)	LH (mE/ml)	E2 (pg/ml)	Prog (ng/ml)
7,5	5,8	45	0,4

E2 = Östradiol, FSH = Folitropin, LH = Lutropin, Prog = Progesteron

Befundung: Eugonadotrope FSH- und LH-Spiegel, Östradiol und Progesteron im niedrig-physiologischen Bereich einer frühen Follikelphase.

Interpretation: Unter der Gestagengabe ist noch eine ausreichende ovarielle Östrogensekretion zu belegen. Angesichts des niedrigen Progesteronspiegels sind protektive systemische Wirkungen dieses Hormons aber nicht zu erwarten. Eine begleitende Substitution mit 100 mg Progesteron (täglich abends, 25-tägig oder ohne Pause) ist zu erwägen.

Progesteron versus Progestagen

Liegen physiologische Östrogenspiegel unter Progestagentherapie vor, sollte aus systemischen Gründen eine begleitende Progesterongabe vorteilhaft sein. Dies gilt für Frauen jeden Alters. Denn das synthetische Gestagen bietet lediglich Schutz vor einem Endometriumkarzinom, für ein Mammakarzinom ist das jedoch nicht belegt (siehe Hormonersatztherapie). Auch hat es viele der nützlichen Progesteroneffekte nicht gleichermaßen.

Fallbeispiel 6: 40-jährige Patientin, Einnahme einer „Minipille“ (0,075 mg Desogestrel), letzte Regel vor 7 Wochen, Reaktionsmuster „geringe Ovarkontrolle“.

FSH (mE/ml)	LH (mE/ml)	E2 (pg/ml)	Prog (ng/ml)
5,8	4,1	164	0,4

E2 = Östradiol, FSH = Folitropin, LH = Lutropin, Prog = Progesteron

Befundung: Eugonadotrope FSH- und LH-Spiegel, Östradiol hoch wie in einer späten Follikel- oder periovulatorischen Zyklusphase, passend dazu niedriges Progesteron.

Interpretation: Unter der Gestagengabe ist die Follikelreifung angesichts der hohen Östrogenspiegel nicht supprimiert, Follikelpersistenz möglich. Steigerung der Gestagendosis auf suppressive Effekte erwägen (z. B. täglich 2-mal 0,075 mg bzw. 1-mal 0,15 mg Desogestrel). Progesteron wäre bei dieser Indikation keine Alternative, da es kaum ovarsuppressiv wirkt.

Fallbeispiel 7: 42-jährige Patientin, Anwendung einer gestagenhaltigen Intrauterinspirale; Reaktionsmuster „zu starke Suppression“.

FSH (mE/ml)	LH (mE/ml)	E2 (pg/ml)	Prog (ng/ml)
5,4	4,9	22	0,3

E2 = Östradiol, FSH = Follitropin, LH = Lutropin, Prog = Progesteron

Befundung: Egonadotrope FSH- und LH-Spiegel, Östradiol sehr niedrig wie bei kompletter Ovarinsuffizienz, auch Progesteron niedrig.

Interpretation: Unter der Gestagengabe ist die ovarielle Östrogensekretion zu stark supprimiert und keine ausreichende Restaktivität mehr zu belegen. Falls diese Kontrazeption fortgeführt werden soll, ist eine begleitende Substitution mit transdermalem Östrogen und physiologischem Progesteron oral ratsam.

15.2.3 Kombinierte hormonelle Dysfunktionen in der Peri- und Postmenopause

Androgenisierungen

In der Postmenopause wird häufig über lästigen Haarwuchs im Gesicht, besonders an Kinn und Oberlippe, sowie über diffuses Effluvium geklagt. Solche Symptome einer Androgenisierung sind meist durch eine verschobene Relation zwischen Östrogen- und niedrigen Androgenspiegeln bedingt, also durch eine relative statt absolute Hyperandrogenämie.

Fallbeispiel 8: 52-jährige Patientin, Androgenisierungen (diffuses Effluvium, Hirsutismus an Kinn und Oberlippe), Amenorrhö seit 2 Jahren.

FSH (mE/ml)	E2 (pg/ml)	Tges (ng/ml)	fT (pg/ml)	DHEA-S (µg/ml)
89,4	< 10	0,3	1,0	1,0

DHEA-S = Dehydroepiandrosteron-Sulfat, E2 = Östradiol, FSH = Follitropin, fT = freies Testosteron, Tges = Gesamttestosteron

Befundung: FSH ist wie in einer späteren Postmenopause stark erhöht, entsprechend auch sehr niedriges Östradiol. Die Androgenspiegel (Testosteron, DHEA-S) sind alterstypisch niedrig, gegenüber jungen Frauen etwa halbiert.

Interpretation: Typischer hormoneller Befund einer kombinierten Postmenopause und Adrenopause. Da Östradiol kaum noch nachweisbar ist, können die niedrigen Androgenspiegel in Relation dazu funktionell überwiegen, was zu Androgenisierungen beitragen kann. Zur Abhilfe ist zunächst eine Östrogen- und Progesteronsubstitution ratsam, wodurch anschließend auch ein Ausgleich der Adrenopause durch DHEA möglich wird.

Androgenisierungen und Postmenopause

Symptome einer Androgenisierung sind in der Postmenopause üblicherweise ein Hinweis auf eine „relative Hyperandrogenämie“, die durch niedrige Androgenspiegel und noch niedrigere Östrogenspiegel charakterisiert ist. Indiziert ist dann eine Östrogensubstitution, eine antiandrogene Therapie ist dagegen kontraproduktiv!

Alternativ ist hierfür in seltenen Fällen ein androgenproduzierender Tumor (dann hohe Androgenspiegel) oder eine androgenhaltige Medikation inklusive entsprechender Kosmetika die Ursache.

Postmenopause und Adrenopause

Die in der Perimenopause auftretenden somatischen und psychovegetativen Beschwerden sind v.a. aus dem Blickwinkel einer kombinierten Östrogen-, Progesteron- und Androgendefizienz bzw. einer kombinierten Postmenopause und Adrenopause zu betrachten (Kapitel 2, 7 und 8) und entsprechend zu substituieren.

Damit sich durch den Ausgleich einer Adrenopause keine Androgenisierungen entwickeln, ist stets vorab ein Östrogenmangel zu beseitigen, indem wieder niedrig-physiologische Östrogenspiegel wie in einer frühen Follikelphase angestrebt werden. Hierbei sind orale Östrogengaben

Fallbeispiel 9: 51-jährige Patientin, Schlafstörungen, Stressintoleranz, Antriebsarmut, beruflicher Stress, Gewichtszunahme, Mastodynien, Hypermastie, seit 7 Monaten unter oraler Hormonersatztherapie (Östradiol 2 mg + NETA 1 mg täglich).

Verlauf →	1/2011	3/2011	4/2011	6/2011	9/2011
Hormongaben →	täglich 2 mg E2 oral	ohne	2 Hübe E2-Gel + 100 mg Prog	2 Hübe E2-Gel + 100 mg Prog + 20 mg DHEA	2 Hübe E2-Gel + 100 mg Prog + 15 mg DHEA
Blutspiegel ↓	+ 1 mg NETA				
FSH (mE/ml)	12,2	87,3			
E2 (pg/ml)	112	19	57	48	44
E1 (pg/ml)	620	34	65		59
Prog (ng/ml)	0,1	0,1	5,1		
Cortisol (µg/l)	210			120	
DHEA-S (µg/ml)	0,7	0,6		3,8	2,6
fT (pg/ml)	0,2	0,3		1,5	1,0
DHT (pg/ml)				141	98
Beurteilung	E1 exzessiv hoch; niedrige Androgene, Adrenopause; Cortisol unter oraler HRT hoch	Konstellation: Postmenopause und Adrenopause	Östrogen- und Progesteronspiegel optimal	DHEA-S und DHT zu hoch; Cortisol niedrig (unter transdermalem E2 demaskiert)	15 mg DHEA optimal (DS, DHT), E2 und E1 weiterhin optimal
Rat zur Intervention	Stopp der oralen HRT	+ E2-Gel + Prog oral	+ DHEA	Anti-Stress-Therapie DHEA reduzieren	

DHEA = Dehydroepiandrosteron, DHT = Dihydrotestosteron, DS = DHEA-S = Dehydroepiandrosteron-Sulfat, E1 = Östron, E2 = Östradiol, FSH = Follitropin, fT = freies Testosteron, HRT = Hormonersatztherapie, NETA = Norethisteronacetat, Prog = Progesteron

wegen ihrer hepatischen Belastungen (inklusive der Erhöhung von Bindungsproteinen; siehe Fallbeispiel) zu vermeiden, ebenso synthetische Gestagene. Nach transdormaler Östrogengabe kann mit Progesteron und DHEA substituiert werden, wobei als Zielbereich DHEA-S-Spiegel von gesunden Frauen in den zwanziger Lebensjahren angestrebt werden können (2,0–2,8 µg/ml, 3–5 Stunden nach morgendlicher Einnahme bestimmt).

Stufensubstitution

Mit einer Östrogen-, Progesteron- und DHEA-Substitution als ersten Schritten können bereits wesentliche Beschwerden und auffällige Befunde in einer Perimenopause (ovariell und adrenal bedingt) moduliert und Maßnahmen einer altersassoziierten Prävention eingeleitet werden. Nach wenigen Wochen wird Stabilität in den Hormonbefunden eingetreten sein. Die Patientinnen werden registriert haben, welche der Befunde sich durch diese Maßnahmen gebessert oder gar normalisiert haben und welche Aspekte noch offen sind.

Spätestens dann ist im Abgleich mit den klinischen Beschwerden und objektiven Befunden über die nächsten Schritte zu entscheiden. Häufig stehen Aspekte eines Serotonin-Defizit-Syndroms sowie Defizienzen im Melatoninsystem an, die ebenso einfach wie bei den ersten Schritten dargestellt einzustellen und zu überwachen sind. Beispiele hierzu werden nachfolgend beim Mann dargestellt. Testosteron, Vitamin-D-„Hormon“ und weitere in den Vorkapiteln erörterte Möglichkeiten ergänzen dann **die Betreuung multipler hormoneller Defizienzen** im höheren Lebensalter.

15.3 Kasuistiken zur Hormoninterpretation beim Mann

Multiple hormonelle Dysfunktionen: Beschwerden und Befunde in der Perimenopause einer Frau mit 45–55 Jahren werden durch Symptome der gleichzeitig vorhandenen Adrenopause teilweise überlagert und ergänzt. Bei Männern der gleichen Altersgruppe stehen dagegen Symptome einer Adrenopause im Vordergrund, eine männliche Gonadopause aus Altersgründen entwickelt sich meist erst über Jahre oder Jahrzehnte später. Dennoch kann sie in Einzelfällen auch schon eher als hypergonadotrope Insuffizienz manifest werden, was berücksichtigt werden muss.

Häufiger kommen altersunabhängige Störungen der testikulären Sekretion vor, zu denen v. a. stressbedingte Einflüsse zählen (siehe Kapitel 4). Berufliche und familiäre Belastungen in den vierziger und fünfziger Lebensjahren treffen gleichzeitig auf die sich entwickelnde Adrenopause mit ihrer nachlassenden DHEA-Sekretion, was zusätzlich die Stressverarbeitung mindert. Hieraus resultiert eher eine niedrige eu- bis hypogonadotrope Insuffizienz der Testes, was in Blutkontrollen leicht zu erkennen ist (Kapitel 1, 2, 4). Schließlich addieren sich in diesen Lebensjahren zur Adrenopause noch Auswirkungen der sich entwickelnden Somatopause und eines häufigen Serotonindefizits, was insgesamt den Umfang eines sinnvollen Hormonstatus in solchen Jahren definiert.

Aus Sicht einer altersassoziierten Medizin zählen zum ersten Hormonstatus beim Mann im Alter zwischen 45 und 55 Jahren die meisten der in Tab. 15.1 aufgeführten Parameter.

Fallbeispiel 10: 44-jähriger Firmenchef, Rippenfraktur spontan bei Osteoporose unklarer Ursache; jahrelang „angenehmer“ Berufsstress, vor 12 Monaten Trennung im Streit vom Firmenpartner, kürzlich auch von der Ehefrau; jetzt: starker Leistungsknick, antriebs- und entscheidungsarm, depressiv; fast kompletter Libidoverlust; trockene Haut, nachts starkes Schwitzen, Durchschlafstörungen.

Blutuntersuchung (9 Uhr)	Ergebnis	praktikabler Referenzbereich	Bemerkungen
LH (mE/ml)	3,5	3,5–8	niedrig, V. a. Stress
FSH (mE/ml)	3,3	3,2–8	niedrig, V. a. Stress
E2 (pg/ml)	19	21–42	sehr niedrig (siehe T und DS)
E1 (pg/ml)	33	26–55	unauffällig
freies T (pg/ml)	7,9	16–29	sehr niedrig (siehe LH und FSH)
DHT (pg/ml)	245	350–840	sehr niedrig (siehe T und DS)
DHEA-S (DS) (µg/ml)	2,7	3,7–5,3	niedrig (Adrenopause)
Cortisol (ng/ml)	125	120–250	niedrig (beginnendes Burnout)
PS (µg/l)	55	80–240	niedrig (beginnendes Burnout)
IGF-1 (ng/ml)	119	205–480	niedrig, V. a. Stress
IGFBP-3 (µg/ml)	2,5	3,5–5,1	zu niedrig
Serotonin (µg/l)	148	140–480	grenzwertig niedrig
Melatonin (pg/ml)	4,4	8–16	niedrig, V. a. Stress
TSH (mE/ml)	1,5	0,3–2,5	unauffällig
Noradrenalin (ng/l)	288	180–510	unter Stress zu niedrig, V. a. Burnout
Prolaktin (ng/ml)	14,5	3,2–16	unauffällig
PSA (ng/ml)	2,4	0,1–3,5	unauffällig

DHEA-S = DS = Dehydroepiandrosteron-Sulfat, DHT = Dihydrotestosteron, E1 = Östron, E2 = Östradiol, FSH = Follicotropin, IGF-1 = Insulin-like Growth Factor-1, IGFBP-3 = IGF-Bindungsprotein-3, LH = Lutropin, PS = Pregnenolon-Sulfat, PSA = prostataspezifisches Antigen, T = Testosteron, TSH = schilddrüsenstimulierendes Hormon, V. a. = Verdacht auf

Befundung (Fallbeispiel 10): LH und FSH niedrig, dadurch auch Testosteron niedrig (freies T, DHT); DHEA-S und Cortisol sowie PS niedrig, durch Adrenopause und zusätzliche leichte Nebennierenrinden-Insuffizienz erklärbar; sehr niedriges E2 passend zu den niedrigen Präkursoren T und DS; IGF-1 stark verringert, viel mehr als bei altersbezogener Somatopause; Melatonin stark verringert, zum kleinen Teil durch niedriges Serotonin und zum großen Teil durch den belegten Stress-einfluss erklärbar; Noradrenalin gegenüber (zu erwartenden) Stresswerten von 700–1200 ng/l sehr niedrig, daher V.a. Burnout-Syndrom.

Interpretation: Multiple hormonelle Unterfunktionen, zum kleinen Teil durch den Altersverlauf bedingt (DS, PS, IGF-1), zum größten Teil durch funktionelle „Downregulation“ der gonadotropen (LH, FSH, T, DHT), adrenalen (Cortisol, DS), somatotropen (IGF-1) und Serotonin-Melatonin-Achse. Sekundär dadurch auch zu niedrige Östrogenspiegel. Die hormonellen Ausfälle passen gut zu den geklagten klinischen Beschwerden.

Hormonelle Interventionen: Anti-Stress-Bemühungen und Stressverarbeitung; zwischenzeitlich Substitution der starken Entgleisungen (z.B. DHEA, Testosteron, Pregnenolon, 5-Hydroxy-Tryptophan [5HTP]); hierdurch verbessern sich auch Östrogene, Melatonin, IGF-1 und mehr; im Verlauf der zu erwartenden Erholung von LH und FSH, IGF-1, Cortisol und Noradrenalin können die substitutiven Dosierungen bis auf einen kleineren Altersausgleich zurückgenommen werden.

Fallbeispiel 11: 44-jähriger Abteilungsleiter, ständig müde, Libido stark reduziert, nächtliches Schwitzen, Ein- und Durchschlafstörungen, Stimmung depressiv, Merkfähigkeit stark nachgelassen.

Verlauf → (9 Uhr)	11.12.	30.1.	2.5.	Zielbereiche (> 50 Jahre)	Bemerkungen (Details siehe Text)
Hormongaben → Blutspiegel ↓		unter Vitami- nen, DHEA, 5HTP u. T-Gel	nach höherer Dosis von DHEA u. T-Gel		
LH (mE/ml)	3,0	0,6	0,1		supprimiert durch zu hohes DHT
E2 (pg/ml)	12	33	40	25–40	guter Anstieg durch DHEA und T-Gel
E1 (pg/ml)	23	48	78	< 60	Anstieg unter Therapie zu stark
Tges (ng/ml)	3,5	7,3	27,9	4,5–8,0	Anstieg unter Therapie zu stark
fT (pg/ml)	10,5	12,2	13,4	14–20	Anstieg unter Therapie schwach
DHT (pg/ml)	204	671	1250	410–820	Anstieg durch trans- dermales T zu hoch
DHEA-S (µg/ml)	1,9	2,6	4,3	4,1–5,1	optimaler Anstieg durch Substitution
Cortisol (µg/l)	119	157	167	150–200	morgens 8–10 Uhr, gut erholt
PS (µg/l)	61	80	130	150–300	erholt durch DHEA, Stresstherapie u. a.
IGF-1 (ng/ml)	160		293	180–240	guter Anstieg, wie bei jungen Erwachsenen
Serotonin (µg/l)	106	194	169	180–450	guter Anstieg unter 5HTP, DHEA und E2
Melatonin (pg/ml)	3,8	6,2	11,4	10–20	gute Erholung unter 5HTP, DHEA u. a.
Q ₁₀ (ng/ml)			582	1000–1400	starten mit Therapie
25(OH)D (ng/ml)	24,5		38,4	40–58	Anstieg mäßig, Dosis Vitamin D steigern
PSA (ng/ml)	0,4		0,5	0,1–3,8	unauffällig

DHEA-S = Dehydroepiandrosteron-Sulfat, DHT = Dihydrotestosteron, E1 = Östron, E2 = Östradiol, fT = freies Testosteron, 5HTP = 5-Hydroxy-Tryptophan, IGF-1 = Insulin-like Growth Factor-1, LH = Luteotropin, 25(OH)D = 25-Hydroxy-Vitamin D, PS = Pregnenolon-Sulfat, PSA = prostataspezifisches Antigen, Q₁₀ = Coenzym Q₁₀, T-Gel = Testosteron-Gel, Tges = Gesamttestosteron

Befundung (Fallbeispiel 11): LH niedrig, dadurch auch niedriges Testosteron (Tges, fT, DHT); DHEA-S und Cortisol sowie PS niedrig, durch Adrenopause und zusätzliche leichte NNR-Insuffizienz erklärbar; sehr niedriges E2 und E1 passend zu niedrigen Präkursoren T und DS; IGF-1 deutlich verringert, mehr als bei entsprechender Somatopause, somit wohl Stresseinfluss und mangelnde hormonelle Kofaktoren mitbeteiligt; Melatonin stark verringert, durch niedriges Serotonin und durch Stresseinfluss erklärbar; niedriges Coenzym Q₁₀ und Vitamin D substituitionsbedürftig.

Interpretation (Ausgangsbefund 11.12.): Multiple hormonelle Unterfunktionen, weniger durch den Altersverlauf bedingt (DS, PS, IGF-1), zum größten Teil wohl funktionell durch Stresseinfluss auf die gonadotrope Achse (LH und T), kortikotrope Achse (DS mit Cortisol und PS), somatotrope Achse (IGF-1) sowie das Serotonin-Melatonin-System. Sekundär dadurch auch zu niedrige Östrogenspiegel. Die hormonellen Defizienzen passen gut zu den geklagten klinischen Beschwerden wie Libidomangel, Müdigkeit, Schwitzen, Insomnie, Depressivität und mehr.

Erste Interventionen: Anti-Stress-Therapie und Mikronährstoffe wegen hoher Belastungen; zwischenzeitlich Substitution mit 25 mg DHEA, 3 Hüben Testosteron-Gel, 200 mg 5HTP täglich.

Verlauf 30.1.: Einige Hormone zeigen schon Verbesserungen; aber Libido und Müdigkeit kaum verbessert, die Blutspiegel von DS und T noch nicht optimal; nun DHEA auf 50 mg und Testosteron auf 5 Hübe steigern.

Verlauf 2.5.: E2, DS, PS, IGF-1 und Serotonin optimal verbessert, auch Melatonin normalisiert (durch weniger Stress und mehr 5HTP bzw. Serotonin); transdermales T wird zu stark in DHT metabolisiert, dadurch Suppression von LH und wenig freies T; wegen DHT und hohem E1 nun T-Gel etwas reduzieren; klinisch wieder fit, Schwitzen weg, Stimmung und Libido gut; da noch immer etwas müde, nun Substitution des niedrigen Q₁₀ starten.

Fallbeispiel 12: 56-jähriger Feuerwerker, ständige Müdigkeit, Gefühl von Erschöpfung, motivationslos, Libido stark reduziert, seit 3 Jahren erektile Dysfunktion, nächtliches Schwitzen, am Tag danach unausgeschlafen; Stimmung depressiv-aggressiv, das Leben „mache keine Freude mehr“, die Hausärzte würden „nichts Krankhaftes“ finden.

Verlauf → (8:30 Uhr)	17.8.	16.11.	8.3.	Zielbereiche (> 50 Jahre)	Bemerkungen (Details siehe Text)
Hormongaben → Blutspiegel ↓		Stresstherapie, Vitamine, Diät, T4, DHEA, 5HTP, Hydro- cortison, Progesteron	Vitamine, Diät, DHEA		
TSH (mE/ml)	2,8	2,0	1,4	0,4–1,4	gebessert unter Thyroxin
LH (mE/ml)	3,7	7,6			unauffällig
E2 (pg/ml)	41	44		25–40	hochnormal, Fettgewebe
E1 (pg/ml)	50	57	44	< 60	passend zu adipös und Triglyzeriden
fT (pg/ml)	12,5	15,5		14–20	beginnender Anstieg unter Stresstherapie
DHT (pg/ml)	227	410	485	410–820	guter Anstieg unter DHEA u. Antistress
DHEA-S (µg/ml)	2,6	3,9	4,3	4,1–5,1	optimaler Anstieg unter DHEA
Cortisol (µg/l)	78	117	163	150–200	morgens, optimale Erholung
IGF-1 (ng/ml)	151		129	180–240	Somatopause bestätigt
Serotonin (µg/l)	97	126	98	180–450	guter Anstieg unter DHEA u. 5HTP, letztes von Patient gestoppt
Melatonin (pg/ml)	7,3	8,4	9,2	10–20	mäßiger Anstieg, 5HPT von Patient gestoppt
25(OH)D (ng/ml)		5,5	25	40–58	Startdosis war 3 000 E nun steigern
PSA (ng/ml)	2,1		2,3	0,1–3,8	unauffällig
Triglyzeride (mg/dl)	361	119	148		glykämische Belastung erfolgreich reduziert

DHEA-S = Dehydroepiandrosteron-Sulfat, DHT = Dihydrotestosteron, E = Einheit(en), E1 = Östron, E2 = Östradiol, fT = freies Testosteron, 5HTP = 5-Hydroxy-Tryptophan, IGF-1 = Insulin-like Growth Factor-1, LH = Lutropin, 25(OH)D = 25-Hydroxy-Vitamin D, PSA = prostataspezifisches Antigen, T4 = L-Thyroxin

Befundung (Fallbeispiel 12): LH leicht niedrig, dadurch auch etwas niedriges Testosteron (Tges, fT, DHT); DHEA-S und Cortisol niedrig, durch Adrenopause und eine gewisse zusätzliche NNR-Insuffizienz erklärbar; E2 und E1 passend zum Übergewicht etwas hoch, „freies Östradiol“ (interessant wegen des Schwitzens) nicht bestimmt, möglicherweise niedrig; IGF-1 wie bei altersentsprechender Somatopause; Serotonin passend zur Klinik deutlich verringert, niedriges Melatonin durch Präkursor Serotonin erklärbar; extrem niedriges Vitamin D substituitionsbedürftig; hohe Triglyzeridspiegel seien „familiär“ bedingt.

Interpretation (Ausgangsbefund): Multiple hormonelle Unterfunktionen; leichte, wohl stressbedingte Gonadopause (fT, DHT), typische Adrenopause (DS), unter chronischem Stresseinfluss beginnende NNR-Schwäche mit Tendenz zum Burnout (Cortisol), leichte Hypothyreose (TSH, adipös, Triglyzeride), typische Somatopause (IGF-1) sowie Serotonindefizit mit auch niedrigem Melatonin, ferner erhebliches Vitamin-D-Defizit. Die hormonellen Entgleisungen passen zu den geklagten klinischen Beschwerden und Befunden.

Erste Interventionen (17.8.): Anti-Stress-Therapie (in psychotherapeutische Betreuung überwiesen), Mikronährstoffe wegen hoher Belastungen; Ernährungsberatung (Patient bevorzugt glykämisch wirkende Nahrungsmittel wie Nudeln, Kartoffeln, Weißbrot, Schokolade und regelmäßig Kuchen); zur Substitution Tagesdosen von DHEA 25 mg (nur suboptimal wegen hoher Östrogenspiegel), L-Thyroxin 50 µg, 5HTP 2 × 100 mg, situativ Hydrocortison 10 mg, situativ bei Stresseinschuss sowie Unruhe und Aggressionsgefühl 100 mg Progesteron oral. Starten mit 3000 Einheiten Vitamin D täglich. Zunächst Verzicht auf eine Testosterongabe, um den Effekt der Stresentlastungen abzuwarten (psychologische Betreuung, DHEA, Progesteron).

Verlauf 16.11.: Ein Teil der Blutwerte ist bereits verbessert, ebenso ein Teil der klinischen Beschwerden. Deutlicher Abfall der Triglyzeride unter Diät, also keine „familiäre“ Belastung erkennbar.

Verlauf 8.3.: Der Patient ist zufrieden und überrascht über eine so schnelle Beseitigung zahlreicher Probleme; T und DHT sind unter den entlastenden Maßnahmen praktisch normalisiert, die Libido sei wieder normal; DS ist optimal angestiegen, Cortisol (ohne Einnahme vor und am Tag der Blutentnahme) erholt; TSH ist wieder angestiegen, die T4-Medikation sei wegen Packungsende schon länger unterbrochen worden; auch Serotonin ist wieder abgefallen, hier war die Substitution ebenfalls schon länger beendet worden, daher ist auch Melatonin kaum weiter angestiegen. Geraten wurde zur Dosissteigerung von Vitamin D, dazu 5HTP und Thyroxin wieder neu starten, Diät, Mikronährstoffe und DHEA weiter so, bei Bedarf situativ Progesteron möglich.

15.4 Schilddrüsenlabor – spezielle Aspekte im Alter

Die **Bedeutung** einer optimalen Schilddrüsenfunktion bei älteren Patienten wird oft vernachlässigt. Jugendliche, Frauen in der Schwangerschaft oder unter Kontrazeptiva sowie Sterilitätspatientinnen werden zwar häufig diesbezüglich kontrolliert und substituiert, thyrogene Funktionsstörungen beim alternden Menschen werden dagegen oft ignoriert oder entsprechende Symptome als „zum Alter gehörend“ verdrängt.

Metabolismus: Dabei greift Thyroxin vielfältig in den Intermediärstoffwechsel bzw. fast den gesamten Metabolismus ein [11]. Es moduliert praktisch alle relevanten Prozesse von der Eiweißsynthese (inklusive Knochen, Knorpel, Haare, Haut, Bindegewebe) über den Kohlenhydratmetabolismus (inklusive Glukoneogenese, Glykogenolyse), den Lipidstoffwechsel (inklusive Lipolyse, Liponeogenese, Senkung von Cholesterin, Triglyzeriden, Homocystein) und den Grundumsatz (inklusive Thermogenese, β 3-Rezeptor-Modulation) bis zu Aktivitäten des Gehirns (Kognition, Emotionen) und Herz-Kreislauf-Systems (Kontraktilität, Schlagvolumen, Gefäßwiderstand).

Morbidität und Mortalität: Hieraus wird verständlich, dass eine nachlassende Schilddrüsenfunktion im Alter auch an der Entwicklung funktioneller und degenerativer Erkrankungen beteiligt sein kann. Darüber hinaus ist bereits eine diskrete, d.h. subklinische Dysfunktion der Schilddrüse bei kardiovaskulär belasteten Patienten prospektiv mit einer signifikant erhöhten Mortalitätsrate innerhalb weniger Jahre verbunden [7, 12].

Daher sollte die Schilddrüsenfunktion auch in der Alterssprechstunde stets beachtet werden, was bereits ausführlich dargestellt wurde [13] und z.B. auch in die Fallbeispiele 10 und 12 eingeflossen ist. Da Schilddrüsenaspekte in der ärztlichen Allgemeinsprechstunde üblicherweise bekannt sind, wurden sie im vorliegenden hormonellen Leitfaden nicht näher behandelt. Allerdings sollen einige Besonderheiten v.a. bei der oft übersehenen subklinischen Hypothyreose nochmals herausgestellt werden.

Symptomatik: Im Alter sind häufige Ursachen einer Hypothyreose die Autoimmunthyreopathien, mangelnde Jodaufnahme bzw. geringere Jodutilisation, Störungen bei der Konversion zwischen T₃ und dem metabolisch inaktiven rT₃ (reverses Trijodthyronin), eine altersspezifisch verminderte TSH-Stimulierbarkeit durch das Thyreotropin-Releasing-Hormon (TRH) sowie Anstiege der Bindungsproteine Thyroxin-Bindungsglobulin (TBG) und SHBG durch Lebererkrankungen, Androgenmangel oder orale Östrogengaben. So kann sich schleichend eine Unterfunktion entwickeln, die nur wenig durch verstärkte TRH- bzw. TSH-Stimulierung ausgeglichen werden kann. Sie kann sich durch verschiedene klinische Hinweiszeichen bemerkbar machen, zu denen Müdigkeit, gesteigertes Schlafbedürfnis, Antriebsarmut, Störungen von Konzentration, Kognition und Emotion, eine höhere Kälteempfindlichkeit, brüchige Fingernägel, diffuses Effluvium, trockene Haut, Bindegewebsschwäche, Gewichtszunahme, Arthrose, Libidostörung, Bradykardie, depressive Verstimmungen, eine Arteriosklerose sowie die Erhöhung von Cholesterin-, Triglyzerid- und Homocysteinspiegeln im Blut angeführt werden [2, 5, 10].

Zumindest bei solchen „unspezifischen“ Symptomen, besser noch generell im Alter und erst recht unter Hormongaben (die meist auch den Stoffwechsel aktivieren), sollte bei einem Hormonstatus die Bestimmung von TSH, ggf. optimiert durch freies T₃ und T₄ sowie Schilddrüsenantikörper, nicht fehlen.

Referenzbereiche: Im Alter geht nicht nur die Stimulierbarkeit von TSH zurück, sondern es reduzieren sich auch die basalen TSH-Spiegel sowohl nachts als auch am Tag [13] (Abb. 11.2 in Kapitel 11). Wenn auch bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen TSH-Spiegel bis 4,5 mE/ml als „normal“ angegeben werden, ist dies bei Erwachsenen unter speziellen Belastungen (z.B. Frauen mit Zyklusstörungen und aktuellem Kinderwunsch) oder gar im Alter nicht mehr zu rechtfertigen. Blutspiegel von TSH unter 0,3 und über 2,0 mE/ml gelten hier als klärungsbedürftig und benötigen oft eine Intervention.

Interventionen: Zumindest bei TSH-Werten über 2 mE/ml im Alter sollte bereits eine ein-

schleichende Substitution von L-Thyroxin mit ggf. wöchentlicher Steigerung erfolgen. Wegen möglicher kardialer Belastungen ist hierbei langsam vorzugehen. Als Zielbereich für TSH können Blutspiegel zwischen 0,5 und 1,4 mE/ml dienen. Um das im Alter mit „niedrigen“ bzw. „mittelhohen“ T4-Dosierungen zu erreichen, ist oft die Kombination von T4 und T3 vorteilhaft (z. B. im Verhältnis 100:10 bzw. 100:20) [3]. Wird allerdings mit Wachstumshormon substituiert, scheint sich die beeinträchtigte Konversion von T4 zu T3 wieder zu verbessern, was eine Kontrolle und oft eine Dosisreduktion von T3 erforderlich macht.

Eine Suppression des TSH unter den Referenzbereich sollte vermieden werden. Zum einen können mögliche hyperthyreote Nebenwirkungen wie Tachykardien, Extrasystolen, Tremor, Hyperthermie und psychotische Veränderungen unangenehm und riskant sein, zum anderen ist längerfristig auch vermehrt mit einer Osteoporose zu rechnen, die sich im höheren Alter sowieso gehäuft entwickelt. Bei postmenopausalen Frauen kann sich bei einer TSH-Suppression unter 0,1 mE/ml das Frakturrisiko von Wirbelkörpern um das 4-Fache und das am Schenkelhals um das 3-Fache steigern [1].

Eine (höher dosierte) Jodidsubstitution im Alter stellt keine Alternative zum L-Thyroxin dar, sie ist wegen ihrer eingeschränkten Effizienz und einer möglichen Entgleisung von Autonomien im Schilddrüsengewebe kritisch zu bewerten.

Schließlich muss bedacht werden, dass sich bei einer Aktivierung vieler systemischer Prozesse im Zuge multipler Hormonsubstitutionen und der Zufuhr höher dosierter Mikronährstoffe auch ein erhöhter Bedarf an Schilddrüsenhormonen ergeben kann. Dazu zählt auch die Östrogensubstitution, speziell wenn sie durch hepatische Effekte manche Bindungsproteine erhöht, beispielsweise TBG, SHBG und das Bindungsprotein für Vitamin D.

Diese Ausführungen und Kasuistiken sollen dazu beitragen, die Aussagekraft von Hormonanalysen zur Diagnostik von Störungen und zur Verlaufskontrolle von Interventionen besonders im Alter besser einschätzen zu können.

Literatur

- 1 Bauer DC, Ettinger B, Nevitt Mc et al. Risk for fracture in women with low serum levels of thyroid-stimulating hormone. *Ann Intern Med* 2001; 134: 561–568
- 2 Bindels AJ, Westendorp RG, Frölich M et al. The prevalence of subclinical hypothyroidism at different total plasma cholesterol levels in middle aged men and women: a need for case-finding? *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 50: 217–220
- 3 Bunevicius R, Kazanavicius G, Zalinkevicius R et al. Effects of thyroxine as compared with thyroxine plus triiod-thyronine in patients with hypothyroidism. *N Engl J Med* 1999; 340: 424–429
- 4 Chin KY, Ima-Nirwana S. Sex steroids and bone health status in men. *Int J Endocrinol* 2012; 2012: 208719
- 5 Gunnarsson T, Sjöberg S, Eriksson M et al. Depressive symptoms in hypothyroid disorder with some observations on biochemical correlates. *Neuropsychobiology* 2001; 43: 70–74
- 6 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
- 7 Iervasi G, Molinaro S, Landi P et al. Association between increased mortality and mild thyroid dysfunction in cardiac patients. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1526–1532
- 8 Jackson G, Boon N, Eardley I et al. Erectile dysfunction and coronary artery disease prediction: evidence-based guidance and consensus. *Int J Clin Pract* 2010; 64: 848–857
- 9 Jacobi GH, Biesalski H-K, Gola U. *Kursbuch Anti-Aging*. Stuttgart: Thieme; 2005
- 10 Jayme JJ, Ladenson PW. Subclinical thyroid dysfunction in the elderly. *Trends Endocrinol Metab* 1994; 5: 79–86
- 11 Löffler G, Petrides P. *Biochemie und Pathobiochemie*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer; 1998
- 12 Rodondi N, den Elzen WP, Bauer DC et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA* 2010; 304: 1365–1374
- 13 Römmler A. Schilddrüse und Alter. In: Römmler A, Wolf AS, Hrsg. *Anti-Aging Sprechstunde, Teil 1: Leitfaden für Einsteiger*. Congress Compact Verlag, Berlin, 2002; 167–72.
- 14 Römmler A, Wolf AS. *Anti-Aging Sprechstunde Teil 1. Leitfaden für Einsteiger*. Berlin: Congress Compact Verlag; 2002

Anhang

Praktikable Referenz- und Zielbereiche wichtiger Hormone

Tabelle A1 Praktikable Referenzbereiche für Männer und Zielbereiche bei einer Substitution im Alter (Auswahl Hormone 2014).

Hormon, Vitamin	Einheit	Männer 25–30 Jahre	Männer 55–65 Jahre	Zielbereiche bei Substitution	Blutkontrolle (Zeitinter- vall) nach Anwendung
FSH	mE/ml	3,2–8	3,8–25		
LH	mE/ml	3,5–8	6–30		
Prolaktin	ng/ml	3,2–16	3,0–14		
TSH	mE/ml	0,3–2,5	0,1–2,2	0,3–1,4	Thyroxin: ab 3 Wochen
Östron (E1)	pg/ml	26–55	18–80	< 60	transdermal groß: 2–20 h
Östradiol (E2)	pg/ml	21–42	12–55	25–40	transdermal groß: 2–20 h
Progesteron	ng/ml	0,1–0,4	0,1–0,3	> 5	oral: 3–5 h
freies Testosteron	pg/ml	16–29	12–22	14–20	transdermal: 2–20 h
Gesamttestosteron	ng/ml	4,2–8,8	3,2–8,0	4,5–8,0	transdermal: 2–20 h
Dihydrotestosteron (DHT)	pg/ml	350–840	260–780	410–820	DHEA oral: 3–5 h Testosteron transdermal: 2–20 h
DHEA-S (DS)	µg/ml	3,7–5,3	2,2–3,9	4,1–5,1	DHEA oral: 3–5 h
Pregnenolon-Sulfat	µg/l	80–240	15–110	150–300	Pregnenolon oral: 3–5 h
Cortisol (8–10 Uhr)	ng/ml	120–250	110–200	150–200	Hydrocortison oral: 3 h
Melatonin	pg/ml	8–16	3–12	10–20	Melatonin oral: vormittags
Serotonin	ng/ml	140–480	130–480	180–450	5HTP oral: ab 3 Wochen
IGF-1	ng/ml	205–480	110–185	180–240	GH subkutan: 8–12 h
IGFBP-3	µg/ml	3,5–5,1	2,3–4,5	3,0–4,5	GH subkutan: 8–12 h
25-Hydroxy-Vitamin D	ng/ml	30–70	5–40	40–58	Vitamin D: ab 4 Wochen
Vitamin B ₁₂	ng/ml	405–911	310–850	900–1200	Vitamin B ₁₂ sublingual: ab 4 Wochen
Coenzym Q ₁₀	µg/ml	0,8–1,2	0,6–1,0	1,2–2,5	oral: 3–5 h

DHEA = Dehydroepiandrosteron, DHEA-S = DS = Dehydroepiandrosteron-Sulfat, FSH = Follitropin, GH = Wachstumshormon, h = Stunden, 5HTP = 5-Hydroxy-Tryptophan, IGF-1 = Insulin-like Growth Factor-1, IGFBP-3 = IGF-Bindungsprotein-3, LH = Lutropin, TSH = schilddrüsenstimulierendes Hormon, transdermal groß = großflächig aufzutragende Hormonanwendung

Tabelle A2 Praktikable Referenzbereiche für Frauen und Zielbereiche bei einer Substitution im Alter (Auswahl Hormone 2014).

Hormon, Vitamin	Einheit	Frauen 25–30 Jahre frühe Follikelphase	Frauen 55–65 Jahre Postmenopause	Zielbereiche bei Substitution	Blutkontrolle (Zeitintervall) nach Anwendung
FSH	mE/ml	3–12	25–120		
LH	mE/ml	2–8	15–100		
Prolaktin	ng/ml	3,2–16	3–14		
TSH	mE/ml	0,3–2,5	0,1–2,0	0,4–1,4	Thyroxin: ab 3 Wochen
Östron (E1)	pg/ml	28–58	22–45	< 75	transdermal groß: 2–20 h
Östradiol (E2)*	pg/ml	38–70	12–30	38–60	transdermal groß: 2–20 h
Progesteron*	ng/ml	0,1–0,3	0,1–0,3	5–20	oral, vaginal: 3–5 h
freies Testosteron	pg/ml	1,4–2,5	0,2–0,8	0,8–2,0	transdermal: 2–20 h
Gesamttestosteron	ng/ml	0,2–0,4	0,1–0,3	0,3–0,5	transdermal: 2–20 h
Dihydrotestosteron (DHT)	pg/ml	56–95	22–45	70–130	DHEA oral: 3–5 h Testosteron transdermal: 2–20 h
DHEA-S (DS)	µg/ml	1,8–2,8	0,4–1,1	2,0–2,8	DHEA oral: 3–5 h
Pregnenolon-Sulfat	µg/l	70–250	10–70	150–300	Pregnenolon oral: 3–5 h
Cortisol (8–10 Uhr)	ng/ml	130–250	120–200	150–200	Hydrocortison oral: 3 h
Melatonin	pg/ml	8–16	3–12	10–20	Melatonin oral: vormittags
Serotonin	ng/ml	140–480	130–480	180–450	5HTP oral: ab 3 Wochen
IGF-1	ng/ml	205–480	110–185	180–240	GH subkutan: 8–12 h
IGFBP-3	µg/ml	3,5–5,1	2,3–4,5	3,0–4,5	GH subkutan: 8–12 h
25-Hydroxy-Vitamin D	ng/ml	30–70	5–40	40–58	Vitamin D oral: ab 4 Wochen
Vitamin B ₁₂	ng/ml	405–911	310–850	900–1200	Vitamin B ₁₂ sublingual: ab 4 Wochen
Coenzym Q ₁₀	µg/ml	0,8–1,2	0,6–1,0	1,2–2,5	oral: 3–5 h

DHEA = Dehydroepiandrosteron, DHEA-S = DS = Dehydroepiandrosteron-Sulfat, FSH = Follitropin, GH = Wachstumshormon, h = Stunden, 5HTP = 5-Hydroxy-Tryptophan, IGF-1 = Insulin-like Growth Factor-1, IGFBP-3 = IGF-Bindungsprotein-3, LH = Lutropin, TSH = schilddrüsenstimulierendes Hormon, transdermal groß = großflächig aufzutragende Hormonanwendung. * Zyklusverlauf bei gesunden, fertilen Frauen siehe Abb. 7.4 (Perimenopause; rosa-schattierte Kurve)

Häufig benutzte Abkürzungen

ACTH	adrenokortikotropes Hormon	GH	Wachstumshormon, Growth Hormone
ADAM	Androgen Deficiency in the Aging Male (Fragebogen)	GHRH	Growth-Hormone-Releasing Hormone
AMS	Aging Males Symptoms (Fragebogen)	GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
aMT6 s	6-Sulfat-Oxymelatonin	GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
AP	alkalische Phosphatase	γGT	γ-Glutamyl-Transferase
BPH	benigne Prostatahyperplasie	h	Stunde(n)
CA 15-3	Cancer Antigen 15-3	Hb	Hämoglobin
CEA	carcinoembryonales Antigen	HbA1c	glykosyliertes Hämoglobin
CHT	Chrono-Hormon-Therapie	HDL	High-Density Lipoprotein
CRF	Corticotropin-Releasing-Faktor	Hk	Hämatokrit
CRH	Corticotropin-Releasing-Hormon	HRT	Hormonersatztherapie, Hormone Replacement Therapy
CRP	C-reaktives Protein	HSD	Hydroxysteroid-Dehydrogenase
DHEA	Dehydroepiandrosteron	HSDD	Hyposexual Desire Disorder
DHEA-S	Dehydroepiandrosteron-Sulfat, DHEA-Sulfat	5-HT	5-Hydroxy-Tryptamin, Serotonin
DHT	Dihydrotestosteron	5HTP	5-Hydroxy-Tryptophan
DS	Dehydroepiandrosteron-Sulfat, DHEA-Sulfat	5-HTT	5-Hydroxytryptamin-Transporter
DSPD	Delayed Sleep Phase Disorder	IE	Internationale Einheit(en)
E1	Östron	IgA	Immunglobulin A
E2	Östradiol	IGF-1	Insulin-like Growth Factor-1
eNOS	endotheliale Stickstoffmonoxid-Synthase	IGFBP-3	IGF-Bindungsprotein-3
FAI	freier Androgenindex	IgG	Immunglobulin G
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomografie	IgM	Immunglobulin M
FSH	Follitropin	IL	Interleukin
ft	freies Testosteron	LDL	Low-Density Lipoprotein
ft3	freies Trijodthyronin	LH	Lutropin
ft4	freies Thyroxin	LOH	Late-Onset Hypogonadism
GABA	Gamma-Amino-Buttersäure	Lp(a)	Lipoprotein(a)
		LT	L-Tryptophan

LUTS	Lower Urinary Tract Symptoms	SHBG	Sexualhormon-Bindungsglobulin, Sex Hormone-Binding Globulin
MAO	Monoaminoxidase	SMR	standardisierte Mortalitätsrate
MT	Melatoninrezeptor	SNP	Single Nucleotide Polymorphism
NETA	Norethisteronacetat	SNRI	Serotonin/Noradrenalin-Wiederaufnahme-Inhibitor, Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitor
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat	SSRI	selektiver Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer, Selective Serotonin Reuptake Inhibitor
NNR	Nebennierenrinde(n)	STH	somatotropes Hormon, Wachstumshormon
NO	Stickstoffmonoxid	T	Testosteron
25(OH)D	25-Hydroxy-Vitamin D	T3	Trijodthyronin
OM	Orthomolekulare Medizin	T4	Thyroxin
PADAM	partiellies Androgendefizit des älteren Mannes	TAC	Total Antioxidant Capacity
PDE5	Phosphodiesterase-5-Hemmer	TBG	Thyroxin-Bindungsglobulin
PET	Positronenemissionstomografie	TDS	Testosterone Deficiency Syndrome
PNS	peripheres Nervensystem	Tges	Gesamttestosteron
PPAR	Peroxisome Proliferator Activated Receptor	TNF-α	Tumor-Nekrose-Faktor α
PR	Progesteronrezeptor	TOC	Total Oxidative Capacity
PS	Pregnenolon-Sulfat	TPH	Tryptophan-Hydroxylase
PSA	prostatapezifisches Antigen	TRH	Thyreotropin-Releasing-Hormon
Q₁₀	Coenzym Q ₁₀	TSH	schildrüsenstimulierendes Hormon, Thyreoidea stimulierendes Hormon, Thyreotropin
RDA	Recommended Dietary Allowance, Recommended Daily Allowance	WHI	Women's Health Initiative
rhGH	rekombinantes humanes Wachstumshormon (GH)	ZNS	zentrales Nervensystem
SCN	suprachiasmatischer Nucleus, Nucleus suprachiasmaticus		
SERT	Serotonintransporter		

Nützliche Adressen (kleine Auswahl)

Ärztliche Verbände „Prävention und Anti-Aging-Medizin“ (Seminare, Kongresse)

Akademie & Zentrum für Mikronährstoffmedizin
www.mikronaehrsteoff.de

Seminare, Vorträge

Deutsche Gesellschaft für Prävention und Anti-Aging Medizin e.V. München (GSAAM)
www.gsaam.de

Seminare, Jahreskongress, Arztliste u. a.

Dresden International University (DIU):
Masterstudiengang Präventionsmedizin
www.dresden-international-university.com/index.php?id=61

European Academy of Preventive and Anti-Aging Medicine (ea3m)

www.ea3m.org

Seminare, Vorträge

Menopause, Andropause, AntiAging
www.menopausekongress.at

Jahreskongress Wien

Österreichische Gesellschaft für Orthomolekulare Medizin (ÖGOM)

www.oegom.at

Seminar-Zyklen

Swiss Society for Anti Aging and Prevention (SSAAMP)

www.ssaamp.ch

Sexualhormone (Östrogen, Progesteron, Testosteron)

Bayer HealthCare
www.healthcare.bayer.de

DR. KADE Pharma
www.kade.de

Jenapharm
www.testosteron.de

Meda Pharm
www.meda.at

VELVIAN Germany GmbH
www.velvian.de

VIFOR Pharma
www.viforpharma.ch

Nahrungsergänzungen (Bezug von Vitaminen, Biostoffen, Hormonen u. a.)

Burgerstein Vitamine
www.burgerstein.ch

Pharmatrans Logistics
www.pharmatrans.com

VitaBasix LHP Inc
www.vitabasix.com

Medizinische Informationen zur Hormon- und Anti-Aging Medizin

Ärzteauswahl „Prävention & Anti-Aging Medizin“
www.gsaam.de (Feld „Arzt in ihrer Nähe“)
GSAAM-zertifiziert, „Master of Science MSc“

Anti-Aging News
www.antiagingnews.net

Genanalysen „Ihre Gene“
www.ihregene.de

Gesundheitsmanagement, Privat & Firmen
www.ah-praeventionsmedizin.de

Hormonanalysen mit Befundung
www.synlab.com
www.hormonzentrum-an-der-oper.de

Hormonkosmetika
www.a-b-f.de

Medizinische Artikel „Hormone“
www.alexanderroemmler.com

Medizinische Datensammlung
„alles was funktioniert“
www.homeopathy.at

Progesteron – medizinischer Refresher
www.progesteron.de

Sachverzeichnis

A

- Acetylcholin 142
- Adipositas 45, 61, 239f
 - abdominale 58f
 - viszerale 29, 50, 84
 - Östrogenexzess 80
- Adrenopause 19ff, 156
 - Definition 29
 - DHEA
 - – Blutkonzentration 20
 - – Wirkung 31ff
 - Differenzialdiagnostik 19f, 30
 - Dysfunktion, hormonelle, kombinierte 259
 - komplexe 46
 - Labordiagnostik 17
 - NNR-Insuffizienz 29
 - Mann 43ff
 - Östrogendefizit 80
 - Postmenopause, kombinierte 259
- Affekt
 - Pregnenolon 142ff
 - Progesteron 126
- Aging Males Symptoms 241f
- Agomelatin 201f
- Akromegalie 58f, 66f
- Aktivitätsmodus 190f
- Aldosteron 15, 137f
- Alkohol 106, 163f, 233
- Alkoholexzess 109, 158
- Alkoholismus 167
- Alkoholtestung, hochsensitive 157
- 5-Alpha-Reduktase-Inhibitor 130
- Altern 3ff
 - Prävention 127, 131
- Altersarthrit 145
- Altersbeschwerden, östrogen-abhängige 89
- Altersgebrechlichkeit (Frailty) 2, 7, 46
- Altershypogonadismus (Late-onset hypogonadism) 240, 244
- Altersinsomnie 191
- Altersmorbidity 227
- Alterungsmechanismus, biochemischer 4
- Alzheimer-Demenz 90, 126, 144, 235
- Aminosäuren 225
- Androgen 81
 - Altersverlauf 17f
 - Blutspiegel 15
 - Labordiagnostik 81
 - Ursprung 16f
- Androgendefizit 83
 - Frau 37, 40
 - Leitsymptom, klinisches 19
 - Mann 44f
- Androgen-Insuffizienz-Syndrom 36
- Androgenisierung 39, 259
- Androgenstoffwechsel 34
- Androgensubstitution 39, 63
- Andropause 43f, 46
- Andropausesyndrom 79f
- Androstendion 14f, 34f
 - Präkursor 37, 48, 80
- Androtop® 38, 49, 245
- Angstlösung 108, 123f, 129f
- Angststörung 164, 167
 - Progesterontherapie 110, 127f
- Anovulation 114ff, 257
- Anti-Aging-Medizin 2ff
- Anti-Aging-Sprechstunde 255
- Anti-Aging-Strategie 4
- Antiangrogenwirkung 116, 130f
- Antidepressiva 174
 - SSRI-Typ 174ff
 - – Melatonin 199f
 - – Serotonin 156, 166f
 - – Wirkungsmechanismus 161
- Antigen, prostataspezifisches (PSA) 245f, 256
- Antihypertonika 163, 169
- Anti-Insulin-Effekt 55
- Antikrebseffekt 106f
- Antioxidativum 192
- antiproliferative Wirkung 123
- Anti-Stress-Therapie 265, 267
- Appetitkontrolle, ungenügende 167
- Aromatase 46f
 - Inhibition 192
- Aromataseaktivität, hohe 80f, 84
- Aromatasedefizit 83
- Aromataseinsuffizienz 80, 84
- Arteriosklerose 58, 78f, 90
- Arthralgie 68f
- Arthritis 90
 - rheumatoide 145ff
- Arthrose 79
 - aktivierte 145ff
- Arzneimittel-Mikronährstoff-Interaktion 227

- Autoimmunerkrankung 138, 145ff
- Autoimmunthyreopathie 268

B

- Belastung, psychische 28
- Benzodiazepinderivat 199
- Beschwerden
 - harnableitende Wege (LUTS) 240
 - klimakterische 113
- Betablocker 125, 163f, 190, 197f
- Bindegewebsschwäche 58
- Bindungsprotein 57
- Biosynthese
 - Progesteron 123
 - Steroidhormon 138
- Blutchemie 255
- Blutdruckabfall 109
- Blutdruckregulation 125
- Blutdrucksteigerung 103
- Blutentnahme 255
- Blutgefäßsystem 165
- Blut-Hirn-Schranke 157
- Blutung, intestinale 164
- Blutungsstörung, uterine 108, 114f
- Body Composition 22f
 - Testosteron 36
 - Wachstumshormon, anaboles (GH) 84
- Brustkrebs 192
- Brustkrebsrisiko
 - Gestagen 105ff
 - Hormone Replacement Therapy 95ff
 - personenbezogenes 106
- Brustspannen 103
- Burnout-Syndrom 163, 190, 263
- B-Vitamine 159, 170
 - Serotoninsynthese 163

C

- Carbidopa 161, 175
- Chlormadinonacetat 117
- Cholesterin 15, 123, 137f
- Cholesterinsenker 227
- Chronobiologie 185f, 191, 212ff
 - Definition 212
- Chrono-Hormon-Therapie 221
- Circadin® 2 mg 201
- Citalopram 174

Climacterium
 – feminine 19, 89ff, 116
 – virile 19, 78ff
 CLOCK-Gen 214
 Coenzym Q10 235f
 Colitis ulcerosa 192
 Cortisol 15, 137
 – Chronobiologie 189, 217f
 – Hormonspiegel, lebensalter-
 abhängiger 6, 189
 Cortisolspiegel 20f
 Cyanocobalamin 233
 Cyproteronacetat 117, 130f

D

Darmfunktionsstörung 192
 Darmtumor, neuroendokriner 156
 Dauerstress 61f, 190
 Decarboxylasehemmer 175
 Defizienz, anabole 14, 17f
 Dehydroepiandrosteron s. DHEA
 Delayed Melatonin Syndrome
 166, 195
 Delayed Sleep Phase Disorder 196
 Demyelinisierung 146f
 Depotpräparat 50f
 Depression 166f, 170ff
 Depressivität 79, 265
 Dermaprotektion 125f
 Desogestrel 116f
 DHEA 19ff
 – GH-Substitution 67
 – Hormonspiegel, lebensalter-
 abhängiger 6
 – Nebenwirkung 23, 27f
 – Östrogenmangel, Mann 82
 – Produktionsquelle 14
 – Schlüsselhormon Pregnenolon
 137f
 – Serotoninsynthese 163
 – Substitution
 – – Darreichungsweg 24
 – – Dosierung 30
 – – – orale 25
 – – individuelle 24f
 – Wirkmechanismus 21
 – Wirkstärke 14f
 – Wirkung, klinisch relevante 21f
 DHEA-Sulfat (DS) 15f
 – Altersverlauf 19
 – Blutspiegel, normaler 82
 Diabetes mellitus 162, 240
 – – Hormone Replacement
 Therapy 94
 Didrogeston 95
 Dienogest 104, 116f
 Dihydrotestosteron 47, 129
 – Biosyntheseweg 15
 Dosisanpassung
 – individuelle 109

– kontinuierliche, Östrogengel
 104
 Downregulation, stressassoziiert
 80, 263
 Dutasterid 130
 Dydrogeston 93, 107
 Dysfunktion
 – endokrine, multiple 51
 – erektile 79, 240
 – hormonelle 61f
 – – multiple 6f, 43, 261
 – hypothalamische, stress-
 assoziierte 45
 – mitochondriale 138
 – serotonerge, zentrale 175
 Dyslipidämie 58, 81

E

Effekt, antiinflammatorischer 126
 Effluvium, diffuses 39, 90, 108f,
 259
 Emotionalität 164
 Endokrinopathie 59f
 Endometriumkarzinom 113
 Endometriumschutz 115
 Energiebalance, Orchestrie-
 rung 158
 Energiebilanz 158
 Entrainment 213f
 Entwicklungsprozess, gestörter
 165
 Enzymimmunoassay (ELISA) 194
 Eosinophilie-Myalgie-Syn-
 drom 174
 Epiphyse 186
 Ereignis, kardiovaskuläres 250
 Erkrankung
 – kognitive 126
 – psychiatrische 126, 147
 – – Serotonin 161
 – rheumatische 147
 Ernährung, tryptophanhaltige 162
 17β-Estradiol 92
 – Anwendung 99
 – transdermales 93
 Estradiolvalerat 92
 Estreva® 0,1% Gel 102
 Ethinylestradiol 99
 Evolution 4
 Exozytose 162
 – gestörte 165

F

Fehlbildung, pränatale 166
 Fettgewebe, viszerales
 – – Akkumulation 115
 – – Mann 80, 84
 Fettsäure, essenzielle 225
 Finasterid 130

Flüssigkeitschromatografie-
 Massenspektrometrie 194
 Follikelpersistenz 113f, 257
 Follitropin (FSH) 116, 256
 Fragebogen 241f
 Frailty-Index 7
 Frakturrate 78, 166
 – Hormone Replacement Therapy
 94
 Freerunning-Rhythmus 213
 Funktion, kognitive
 – Neurosteroidhormon 142
 – Testosteronwirkung 248
 Funktionsmarker, mitochondrialer
 138, 149
 Funktionszyste, ovarielle 108

G

GABA-Effekt 107, 123
 GABA-Paradoxon 109
 Gastrointestinaltrakt 186
 Gastritis, atrophische 233
 Gefäßwirkung, protektive 23
 Gefäßendothelien 125
 Gefäßtonus 36
 Gefäßtonisierung 165
 Gehirn
 – Gewebshormon 161
 – Neurotransmitter 161
 – Reorganisation 185
 – Zielorgan 156
 Gehirnelmelatonin 186
 Gelenk- und Muskelschmerz 147
 Genanalytik 255
 Genotropin® 64
 Gestagen 104ff
 – Darreichung 92
 – synthetisches 116f
 – – Risiko, potenzielles 104f
 Gestagenderivat 130f
 Gestagensubstitution 257f
 Gewebeschutz, antioxidativer 158
 Gewebshormon 161f, 177
 – reparatives 162
 GH s. Wachstumshormon
 Glandula pinealis 186
 Glukokortikoide 244
 glukoneogenetischer Partialeffekt
 55
 Glukosestoffwechsel 192
 Glykolyse 55
 Gonadopause 35
 – Definition 35
 – Labordiagnostik 17
 – Mann 43ff
 – Östrogendefizit 80
 Gonadotropine 257
 Griffonia simplicifolia 174
 Growth Hormone
 s. Wachstumshormon

Gynodian Depot® 24
Gynokadin Gel 102

H

Haarausfall, diffuser 109
Hämoglobin 47
Haut
– Beschaffenheit, individuelle 103
– DHEA-Effekt 22
– fettarme 115
Hautatrophie 90f
Herzinfarkt 94
Hitzevallung 79, 114f
– Klimakterium 35, 79
– Östrogenmangel 19, 89
– Serotonin-Defizit-Syndrom 164
– Testosteronmangel 36, 241
Hodenhochstand 244
Hormon
– altersrelevantes 256
– anaboles 14ff
– – Labordiagnostik 17
– androgenes 14f
– Chronobiologie 212ff, 215
– Serotoninsynthese 163
Hormondilemma 110f
Hormone Replacement Therapy (HRT) 92ff, 220f
– pharmakologische 92f, 95f
– – Brustkrebsrisiko 105f
– – Risiko 111
– physiologische 93
– – risikoarme 98, 102
– – substitutive 93f
– – Vorteile 112
– Reform 112
– Risiko 94f
– risikoarme 112
Hormoneffekt 7
Hormonersatztherapie 92f, 220
– Brustkrebsrisiko 105f
– orale 61f
– Risikoprofil 98
Hormonfreisetzung, Chronobiologie 218
Hormonfunktion, parakrine 161
Hormoninterpretation
– Frau 256ff
– Mann 261ff
Hormonmangel
– anaboler 59
– androgener 59
Hormonpflaster 101
Hormonspiegel, anaboler 59
Hormonstatus
– Alter 255ff
– Anamnese 255
Hormonsubstitution, multiple 9
Hormontherapie, pharmakologische 92

HRT s. Hormone Replacement Therapy
5-HTP-Serotonin-System 158
5-Hydroxy-Tryptamin (5-HT) s. Serotonin
5-Hydroxy-Tryptophan (5-HTP)
– Biochemie 159ff
– Dosierung 172f
– Melatonin 161
– Nebenwirkung 173
– Resorptionsverhalten 158f
– Serotonin 161
– Substitution 162, 171ff
– – Vorteil 160, 176
Hyperandrogenämie, relative 37, 259
Hypercholesterinämie 3
Hyperkortizismus, relativer 20
Hyperöstrogenismus 29
Hypertension 68
Hypertonie 58, 95, 114f
Hypogonadismus 239f
– Diagnose 241
– Häufigkeit 244
– hypothalamischer, belastungsbedingter 44
– Melatonin, erhöhtes 195
– primärer 243
– sekundärer 243
– Ursache 243
Hypothyreose 268

I

IGF-1 s. Insulin-like Growth Factor-1 56
IGF-Familie 57
Immunsystem
– DHEA-Effekt 23
– dysfunktionelles 165f
– – Pregnenolondefizienz 138
– Stimulation 191
Insomnie 61, 265
– Alter 200
Insuffizienz
– hypophysäre 59
– ovarielle 256
Insulin
– Ausschüttung 158
– Chronobiologie 220
Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1) 7, 55
– Altersverlauf 17
– Blutspiegel 58f
– – Abfall 61f
– – Referenzbereich 60
– – Zielbereich 64f
Insulinresistenz 58, 78, 247
– Testosteronmangel 240
Intestinaltrakt 192
Intrakrinologie 17, 26

Intrauterinpeppar, gestagenhaltiges 117

J

Jetlag 196
Jodaufnahme, mangelnde 268
Jodidsubstitution 269
Jodutilisation 268

K

Kallmann-Syndrom 239
Kardioprotektion 94
Karzinogenese 57
Karzinoiddiagnostik 168
Karzinomrate 67
Karzinomschutz 192
Kinderwunsch 28, 268
– Kontraindikation 245
– unerfüllter 257
Klimakterium 113
– Frau 89f
– Mann 78ff
– Störung, androgenabhängige 35
Klinefelter-Syndrom 239, 244
Knochendichte 247
– DHEA-Effekt 23f
– verminderte 58
Knochenmasse 166
Knochen turnover 125
Kofaktor, hormoneller, defizitärer 62
Kognition 7, 143, 164, 248
– Modulation 126
– verminderte 138
Kognitionseinschränkung 147
Kognitionsstörung 79
Kollagenose 146f
– DHEA-Therapie 28
Kollagenturnover 125
Komplementärmedizin 225
Kontrazeptiva, orale 61f
Kopfschmerz 167
Körperzusammensetzung 247
Kortikoid 137, 162
Kost, tryptophanhaltige 162, 170
Krebsrate
– erhöhte 94f
– verminderte 66
Kurzzeitgedächtnis, nachlassendes 167
Kynurenin 157ff
– Metabolismus 159

L

Laktation 123
Late-Onset-Hypogonadismus 43
Lebensmittel, tryptophanhaltiges 162

Lebenserwartung 94
 – verlängerte 94
 – verminderte 58
 Lebensstil 170
 Lebensstilmaßnahme 84
 Leberfunktion, Belastung 100, 111 f
 Leberpassage, erste 93, 98 f, 100
 Leberverfettung 80
 Leistungsknick 147
 Levonorgestrel 116 f
 Libidomangel 265
 Licht 190
 Lichtimpuls 213, 215
 Lipolyse 55
 L-Thyroxin 268
 L-Tryptophan 157 f
 – Dosierung 171 ff
 – Nebenwirkung 173
 – Resorptionsverhalten 158
 L-Tryptophan/5-Hydroxy-Tryptophan 157, 171 f
 Lutealinsuffizienz 113 ff
 – Befundung 256 f

M

Makronährstoff 225
 Makroorchidismus 78
 Malignom 68, 129
 – kolorektales 94
 Mammakarzinom 113, 192, 245
 Mangelernährung 225, 228
 Mann
 – DHEA-Sulfat 19 f
 – Östrogenmangel 78 ff, 82 ff
 – Progesteronwirkung 129 ff
 – Testosteronsubstitution 43
 Mastodynie 114 f, 256
 Mastopathie 256
 Medizin
 – altersassoziierte 3
 – orthomolekulare 225 ff, 236 f
 Medroxyprogesteronacetat 93, 130
 Megestrol 130
 Melacron 201
 Melatonin 185 ff
 – Alterssubstitution 193
 – Antidepressiva 199
 – Biochemie 159, 186
 – Chronobiologie 217
 – Diagnostik 194 f
 – Dosis-Wirkungs-Beziehung 187
 – Elimination 187
 – Hormonspiegel, lebensalter-abhängiger 6
 – intestinales 185 f
 – Komedikation 200
 – natives 201
 – Nebenwirkung 202

– Pharmakotherapie 203
 – Phasenverschiebung 199, 203
 – physiologisches 201
 – pineales 185 f
 – Regelkreis 215
 – Sekretion, tageszeit- und altersabhängige 189
 – Wirkung, klinisch-therapeutische 191 ff
 – zellulär gebildetes 185 f
 – Zusammenfassung 203
 Melatoninderivat, pharmakologisches 201
 Melatoninmangel, maskierter 199
 Melatonin-Phasenverschiebung 195 f
 Melatoninpräparat 201
 Melatoninrezeptor-Agonist 201
 Melatoninsekretion 166
 – nächtliche 190
 – pineale 188
 – Rhythmus 216 f
 Melatonin-Serotonin-Modulator, dualer 201
 Melatoninspiegel
 – Diagnostik 199 f
 – erhöhter 196
 Melatoninstörung, serotoninbedingte 161
 Melatoninsubstitution 198 f
 Melatonsynthese, verminderte 165
 Meningeom 95
 Menopause 34 f, 113
 – Definition 35
 Merkfähigkeit, reduzierte 147
 metabolisches Syndrom 78 f
 – Östrogenexzess 80
 Metformin 227, 233
 Migräne 167, 256
 Mikronährstoff 225, 267
 – Basissubstitution, chronobiologische 229 f
 – Bedarf, erhöhter 226 ff
 Minderwuchs 57 f
 Mineralstoff 225
 Minipille 258
 Monatsblutung, verstärkte 115
 Monoamine Neurotransmitter Disorder 156
 Morbidität
 – Alter 2, 20, 227 f
 – Schilddrüsenfunktion 268
 Morbus
 – Alzheimer 90, 126, 144, 235
 – Crohn 231
 – Cushing 59
 Mortalität 2 ff, 20
 – GH-Substitution 66 f
 – kardiovaskuläre 78
 – Schilddrüsenfunktion 268

Müdigkeit 36, 58, 63
 – Pregnenolondefizienz 138, 147
 – Nebenwirkung 27, 108 f, 129, 173
 Multiple Sklerose 146
 Muskel-Fett-Relation 23
 Muskelkraft 247
 Muskelmasse, verminderte 58
 Myokardinfarkt 79

N

Nahrungsmetabolismus 158
 Nahrungsverwertung 158
 Narkoseunterstützung 203
 Nebennierenrinde 15
 – Insuffizienz 20 f
 – DHEA-Therapie 29
 Nebido 245
 Nervenregeneration 126
 Neurogenese 7
 – Aktivierung 149
 – Stimulation 142 f
 Neuroprotektion 142, 147, 192
 – Hormone Replacement Therapy 108
 – Melatonin 203
 – Serotonin 161
 Neuroregeneration
 – DHEA 22, 36
 – Melatonin 191 f
 – Pregnenolon 126 f, 142, 147
 – Testosteron 36
 Neurosteroid 130
 Neurosteroidhormon 8, 142, 149
 Neurosteroid-Replacement-Therapie 8, 28, 150
 Neurotransmitter 8
 – DHEA-Effekt 27
 – Serotonin 161, 177
 Neurotransmittermodulation 142, 149
 Nidation 123
 Norethisteronacetat 93, 116
 Nucleus suprachiasmaticus (SCN) 213 ff

O

Ödem 68, 103, 114 f, 256
 Onkologie 192
 Opioide 244
 Organregeneration 162, 165
 Orthomolare Medizin 225 ff, 236 f
 Osteopenie 115
 Osteoporose 78 f, 90
 – Hormone Replacement Therapy 94
 – Testosteronmangel 240, 247
 Osteoprotektion 125
 Östradiol, transdermales 101

- Östradiol
 – Biosyntheseweg 15
 – Blutspiegel, normaler 82
 – Wirkung 47
 Östrogen
 – basales, Hormonspiegel, lebensalterabhängiger 6
 – Darreichung 92
 – DHEA-Effekt 26
 – humanphysiologisches 92, 99, 102
 – – Vorteile 111
 – intramuskuläres 101
 – Kofaktor 159
 – konjugiertes 92
 – Labordiagnostik 81
 – Mann 78 ff
 – Metabolisierung 100
 – nasales/bukkales 101
 – orales 62, 100 f
 – Serotonin 170
 – synthetisches 99
 – transdermales 61 ff, 67, 95, 99
 – – Anwendung 102 f
 – – individuell dosiertes 115
 – – Mann 83
 – – Syndrom, klimakterisches 116
 Östrogenanstieg, verzögerter 29
 Östrogenbelastung, hepatische 61 f
 Östrogendefizienz
 s. Östrogenmangel
 Östrogenexzess 80
 – – Diagnose 85
 – – Intervention 84
 Östrogengabe, orale
 Östrogen-Gel 102 f
 Östrogenmangel
 – akuter 78, 89 ff
 – chronischer 79, 91
 – Leitsymptom, klinisches 19
 – Mann 78 ff
 – – Ursache 80, 82 f
 – – Maßnahme 82 f
 Östrogenmedikation 67
 Östrogenspiegel
 – zu hoher 103
 – Kontrolle 48, 258
 – Reaktivierung, ovarielle 103
 Östrogensubstitution
 – GH-Defizienz 67
 – individuell dosierte 115
 – Mann 82
 – orale
 – – obsolete 83 f, 93
 – – Risiko 94
 – transdermale 61 ff, 101 f
 Östron 100
 – Biosyntheseweg 15
 – Blutspiegel, normaler 82
 Ovarialinsuffizienz 113 f
 Ovarialkarzinom 95, 106, 113
 Ovarsuppression 104
 Ovarsyndrom, polyzystisches 192
- P**
- Peri- und Postmenopause 89 ff
 – Östrogensubstitution, orale 83
 Perimenopause 89 ff, 113 ff, 117
 – Befundung 256
 – Beschwerden, hormonassoziierte 115
 – Stufensubstitution 261
 Peripherie, Tryptophan-Serotonin-Defizit 164
 Post-dose-Level 25 f, 49
 Postmenopause 89 ff
 – Östrogengabe 259
 Postmenopausesyndrom 91 f, 113
 – Therapie 94
 Prädiabetes 167
 Präkursor
 – Androstendion 37, 48
 – DHEA 37, 48
 – 5 HTP 171
 – L-Tryptophan/5-Hydroxy-Tryptophan 157, 171
 – Steroidhormon 149
 Präventionsmedizin, altersassoziierte 3 f
 Pre-dose-level 26
 Pregnenolon 137 ff
 – Alterssubstitution 144 f
 – Altersverlauf 139 f
 – Biosynthese 138
 – Blutspiegel 145
 – Dosierung 149
 – Indikation 147, 149
 – Nebenwirkung 147 f, 149
 – orales 140 ff
 – Präkursor 123
 – Produktionsort 139
 – Wirkung, klinische 142 ff
 Pregnenolondefizienz 138
 Pregnenolonsubstitution 148 f
 Progestagen 107
 – Hormonkontrolle 258
 – Risiko 105
 – synthetisches 92
 Progesteron
 – Anwendung, systemische 131
 – humanidentisches 92
 – Indikation 132
 – Mann 129 f
 – Nebenwirkung 129, 132
 – Off-Label-Use 126
 – physiologisches 95
 – – Anwendung 108 ff
 – – Nebenwirkung 107 f
 – – Risiko 105
 – Präkursor 123
 – Produktionsort 125
 – Resorptionskontrolle 258
 – Schlüsselhormon Pregnenolon 137
 – Substitution, uterusunabhängige 105
 – Syndrom, klimakterisches 116
 – therapeutische Breite 127
 – Wirkung 124 ff
 – – extragenitale 123 f
 – – genitale 123 f
 Progesteronmangel 114
 Progesteronpräparat 128
 Progesteronspiegel, physiologischer 110
 Progesteronsubstitution 257
 – Lutealinsuffizienz 114
 – uterusunabhängige 105
 Progesteronwirkung
 – protektive 106
 – systemische 105
 Prolaktin 220
 – Chronobiologie 217
 – Sekretion, tageszeit- und altersabhängige 189
 Prolaktinom 59
 proliferative Wirkung 123
 Prostatahyperplasie 245
 – benigne 129
 Prostatahypertrophie 48
 Prostatakarzinom 245
 Psyche 164
 – Modulation 126
 Psychiatriepatient 143
- R**
- Radikal, freies 227
 Ramelteon 201
 Rauchen 95
 Regelkreis, hormoneller 215 f
 Regenerationsmedizin 3
 Regenerationsmodus 190 f
 Reizblase 90
 Reizdarm 166 f
 Rejuvenation 8
 Renin-Angiotensin-Aldosteron-System 68
 Replacement (Substitution, physiologische) 100
 Reproduktionsmedizin 28
 Resorption, perkutane 103
 Retroprogesteron 95, 107
 Rhythmik, zirkadiane 56, 61, 188 f, 192 f
 Rhythmicität 212 f
 Rhythmus
 – endogener 213
 – exogener 213
 – infradianer 213

Rhythmus, ultradianer 213
 – zirkadianer 61, 188f, 192f
 – – Kontrolle 214
 – zirkannularer 213
 Risikofaktor, persönlicher 95
 Risikolabor 256
 Routinelabor 256
 Rozerem 201
 Ruhemodus 190f

S

Sarkopenie 36
 Schichtarbeit 196
 Schilddrüsenhormon 220
 Schilddrüsenlabor 268
 Schilddrüsenstimulierendes Hormon (TSH) 217
 Schilddrüsenunterfunktion 268
 Schizophrenie 143
 Schlaf, Modulation 126f
 Schlafapnoe 245
 Schlafhygiene 200
 Schlafphasenverschiebung, endogene 196
 Schlafstörung 79, 114f, 191
 – Melatoninsubstitution 193, 200ff
 – Progesterontherapie 127
 – Serotonin-Defizit-Syndrom 198
 Schlafunterstützung 108
 Schlafverhalten 164
 Schlaf-Wach-Rhythmus Hormonfreisetzung 217
 Schlaf-Wach-Verhalten 190
 – Phasenverschiebung 191
 Schlaganfall 78, 94
 Schmierblutung 104, 109, 114
 – prämenstruelle 256
 Schwitzen (s. auch Hitzewallung) 265
 Seborrhöewirkung, verminderte 29
 Sekretagogum 69
 Serotonin 156ff
 – Einfluss, pränataler 164
 – Hormoneinfluss, multipler 164
 – humorales 188
 – Spalt, synaptischer 175
 – ubiquitäres 161
 Serotonindefizit, funktioneller 162ff
 Serotonin-Defizit-Syndrom 156ff
 – Diagnose 167
 – Schlafstörung 198
 – Synopsis 177
 – Therapie 170ff
 Serotoninmangel
 – Melatoninsekretion 196
 – Symptome 167
 Serotoninspiegel
 – Labordiagnostik 167ff

– niedriger 169
 – – Ursache 158
 Serotoninsyndrom 173
 Serotoninsynthese 161
 Serotoninsystem 158
 – Wirkmechanismus 161
 Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) 156, 161
 – Blutung, intestinale 164
 – Melatonin 198f
 – Nebenwirkung 175f
 – Serotonin 174
 Serotonylierung, intrazelluläre 162
 Sexualhormon 219
 Sexualhormon-Bindungsglobulin (SHBG) 16
 Sexualität 248
 – Testosteron 36
 SHBG-Anstieg 80
 Sisare Gel 102
 Somatopause 56, 59
 – Diagnose 69
 – Hinweis, klinischer 58
 – Labordiagnostik 17
 Somatotropin s. Wachstumshormon
 Spalt, synaptischer 175
 Spätkgeburt 5
 Spiking, zirkadianes 55
 Spirale, intrauterine, gestagenhaltige 258
 Spondylitis 147
 Spurenelemente 225
 Stammzellaktivität, verminderte 9
 Stammzelle, pluripotente, induzierte 8
 Stammzellenmedizin, induzierte 3
 Sterbewahrscheinlichkeit 6
 Steroid-5-Alpha-Reduktase 129
 Steroidhormon 137
 – Biosynthese 138f
 – Biosyntheseweg 15
 – Wirkmechanismus 7
 Stimmungsschwankung 114f
 Stimmungsverschlechterung 109, 114
 Stimulation, adrenerge, zweifache 189
 Stress 158ff, 262f
 – chronischer 46, 62f, 244
 – – Serotoninsynthese 163
 – Melatoninsekretion 196f
 Stressinkontinenz 90
 Substitution, physiologische (Replacement) 100
 Symptom
 – Coenzym-Q10-Mangel 235
 – degeneratives 79
 – dysfunktionelles 79
 – Melatoninspiegel, erhöhter 196

– psychovegetatives 79
 – Testosteronmangel 241
 Syndrom
 – metabolisches 239f, 248
 – perimenstruelles 115f
 – prämenstruelles 256
 System, serotonerges 157

T

Tachykardie 269
 Tagesmelatonin
 – erhöhtes 195
 – niedriges 197
 Tag-Nacht-Rhythmik 185f, 215f
 Tasimelteon 201
 Testes, Verkleinerung 48
 Testogel 245
 Testosteron 14ff
 – Biosyntheseweg 15
 – Blutspiegel
 – – Lebensalterabhängiger 6
 – – normaler 82
 – Frau 34ff
 – freies 6
 – intramuskulär 49
 – Langzeitinjektion 245
 – Mann 43ff
 – Nebenwirkung 39, 47f
 – orales 37, 48
 – Therapie, Mann 239ff
 – transdermales 38, 48ff
 – Wirkung
 – – direkte und indirekte 46
 – – klinische 36f
 Testosteron Depot 245
 Testosteronabfall, paradoxer 51
 Testosteronanalytik 16
 Testosterondefizienz
 – belastungsbedingte 51
 – Diagnose 40, 241
 – Frau 37
 – Substitution 49f
 Testosteron-Gel-Präparat 245
 Testosteronmangel 239ff
 – Behandlung 244ff
 – Diagnose 241
 – residualer 51
 Testosteronmangelsyndrom (Testosterone Deficiency Syndrome) 240f
 Testosteronpräparat 37f, 50
 Testosteron-Replacement 48ff
 Testosteronserumkonzentration 241f
 Testosteronspiegel, Gonadopause Mann 44
 Testosteronsubstitution
 – GH-Defizienz 67
 – Frau, Dosierung 40
 – Indikation 51

- Mann 46 ff, 82
- - Dosierung 52
- - Zielbereich 50
- Menopause 37
- Testosterontherapie 244 ff
 - Dauer 246 f
 - Effekte 247 f
 - Kontraindikation 245
 - Risiko 249
- Testoviron 245
- therapeutische Breite 127
 - Progesteron 109
- Thermoregulation 165
- Thromboembolie 94
- Thymanax 201
- Thyroxin 61 f, 68 f, 220, 268
- Tiefschlaf, mangelnder 61
- transdermales Testosteron 50
- Transportsystem, peripheres (SERT) 162
- Trockenheit, vaginale 115
- Tryptophan 157 ff
- Tryptophan-Hydroxylase 157 f
- Tryptophan-Hydroxylase-2 (TPH2) 185
- Tryptophan-Serotonin-Defizit
 - Peripherie 164
 - ZNS 163 f
- Tryptophan-Verdrängungstest 159
- TSH (Schilddrüsenstimulierendes Hormon)
 - Chronobiologie Schlaf-Wach-Rhythmus 217
 - Sekretion, tageszeit- und altersabhängige 189
- TSH-Wert 268
- Tumor, hormonabhängiger 192

U

- Überbelastung, chronische (s. auch Stress) 61 f
- Uhr, innere (Nucleus suprachiasmaticus) 213 f
- Ulzera, gastroduodenale 192
- Uterus 105
- Utrogest 128

V

- Valdoxan 201
- Vegetativum 164 f
- Vitalitätsmangel 14, 147
- Vitamin 159, 225
 - B₆ 170
 - B₁₂ 233 f
 - - Mangel 227
 - D 228, 231 f
- Vulnerabilität, serotonerge 156

W

- Wachstumshormon (GH) 55 ff
 - anaboles, Altersverlauf 17
 - Ausgangssituation 62
 - Blutspiegel
 - - Lebensalter 6, 56
 - - niedriger 56 ff
 - - Chronobiologie 189, 217 f
 - Defizienz
 - - Mortalität 58
 - - Therapie 64 f
 - - Ursache 57
 - Depotpräparat 69
 - Dosis 64 f
 - Insuffizienz, hypophysäre 58 f

- orales 69
- Sekretion 55
- Stimulationstest 60 f
- Substitution 63 ff
 - - Behandlungserfolg 67
 - - längerfristige 65 f
 - - Nebenwirkung 68
- Wirkungsdualität 55
- Wassereinlagerung 103
- Wasserhaushalt 125
- Wechseljahre 113 ff
 - zweite 90
- Wirkung
 - antiinflammatorische 191
 - onkostatistische 191

Z

- Zeitgeber
 - Licht/Nahrung 186
 - Verknüpfung 215
- Zell-Replacement-Therapie (iPSC) 8
- Zentralnervensystem
 - DHEA-Effekt 22
 - Tryptophan-Serotonin-Defizit 163 f
- Zirbeldrüse 186
- ZNS, Protektion 126
- Zolpidem 199
- Zyklusfunktion, Erlöschen 113 f
- Zykluslänge, unregelmäßige 256 f
- Zyklusöstrogen, Hormonspiegel 6
- Zyklusregulationsstörung 108
- Zyste, ovarielle 116 f