

# 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](http://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

<b>Einführung</b> .....	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
 <b>Androgene und anabole Hormondefizite</b> .....	 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
	<b>Östrogene und Gestagene</b>			
				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

<b>Tryptophan-Serotonin-Melatonin-System</b> .....	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
<b>Sonderthemen</b> .....	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

<b>Anhang</b> .....	271
Praktikable Referenz- und Zielbereiche wichtiger Hormone .....	272
Häufig benutzte Abkürzungen .....	274
Nützliche Adressen (kleine Auswahl) .....	276
<b>Sachverzeichnis</b> .....	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

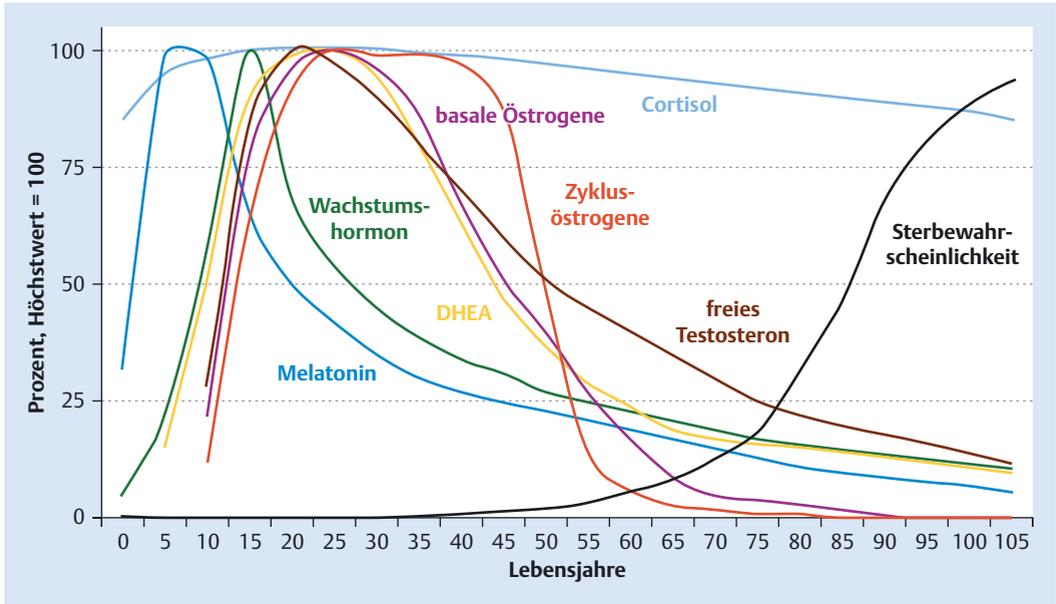


Abb. 1 Hormonspiegel im Blut und Sterbewahrscheinlichkeit im Lebensverlauf.

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 Neurosteroide 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“, lang-jährige 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, Shojaae-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	
<b>mental</b>	<b>somatisch</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Leistungsknick, Müdigkeit</li> <li>■ Stressbelastbarkeit reduziert</li> <li>■ Gedächtnisminderung</li> <li>■ Depressivität</li> <li>■ Libido reduziert</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ trockene, fettarme Haut</li> <li>■ nachlassende Behaarung</li> <li>■ Atrophie Haut, Muskulatur, Organe</li> <li>■ Cellulite, Hypermastie</li> <li>■ viszerale Fettzunahme</li> <li>■ Muskel-Fett-Relation vermindert</li> </ul>

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 Präkursor 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.

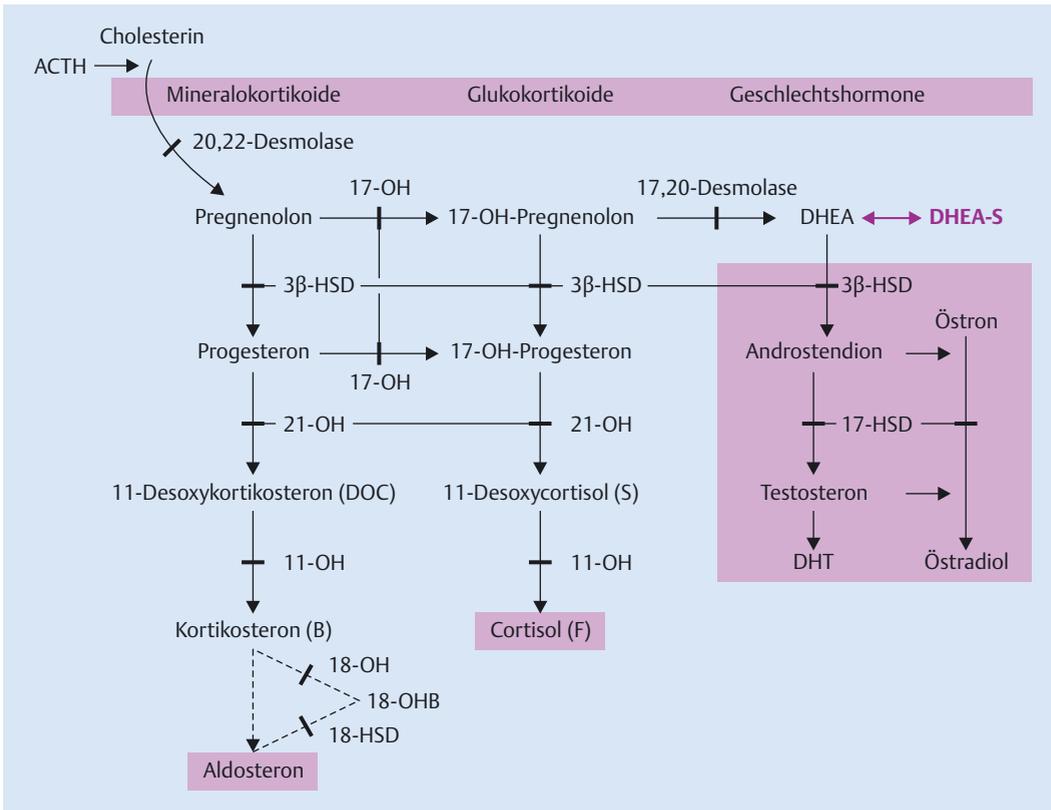


Abb. 1.1 Biosynthesewege der Steroidhormone: Mineralokortikoide, Glukokortikoide, Sexualhormone (modifiziert nach Lehrbüchern der Biochemie). ACTH = adrenokortikotropes Hormon, DHEA = Dehydroepiandrosteron, DHEA-S = Dehydroepiandrosteron-Sulfat, DHT = Dihydrotestosteron, HSD = Hydroxysteroid-Dehydrogenase.

### 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"> <li>■ Östrogene</li> <li>■ Hyperthyreose</li> <li>■ Mangel an Wachstumshormon</li> <li>■ Leberzirrhose</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Östrogenmangel</li> <li>■ Hypothyreose</li> <li>■ Androgene</li> <li>■ Fettleber</li> <li>■ Insulinresistenz</li> </ul>

**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](http://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)
<b>psychovegetative Beschwerden</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hitzewallungen</li> <li>▪ Schweißausbrüche</li> <li>▪ Unruhe, Gereiztheit</li> <li>▪ Stimmungslabilität, Depressivität</li> <li>▪ Schlaflosigkeit</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Leistungsknick, Müdigkeit</li> <li>▪ Stressbelastbarkeit reduziert</li> <li>▪ Unruhe, Gereiztheit</li> <li>▪ Depressivität</li> <li>▪ Libido reduziert</li> </ul>
<b>somatische Beschwerden</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ trockene Haut und Schleimhäute</li> <li>▪ Haarausfall</li> <li>▪ Atrophien diverser Gewebe</li> <li>▪ urogenitale Schwäche</li> <li>▪ Gelenkschmerzen und Arthrose</li> <li>▪ Osteopenie und Osteoporose</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ fettarme Haut</li> <li>▪ nachlassende Behaarung</li> <li>▪ Atrophien diverser Gewebe</li> <li>▪ Muskel-Fett-Relation vermindert</li> <li>▪ Arthrose und Osteoporose</li> <li>▪ Anämie, Immundefizit</li> </ul>