



Mit dem Alter lässt auch die Androgensekretion nach. Bei symptomatischen Patienten kann eine hormonelle Substitution die Beschwerden lindern und die Lebensqualität steigern.

© Hoby Fimm / thinkstock

## Adrenopause

# Die Rolle des Schlüsselhormons DHEA

ALEXANDER RÖMMLER, JOSEFINE RÖMMLER-ZEHRER

Die Adrenopause bezeichnet eine altersassoziiert nachlassende Androgensekretion der Nebennierenrinde. Sie wird seit über 25 Jahren in gynäkologischen, endokrinologischen Lehrbüchern abgehandelt [18], aber dennoch im klinischen Alltag wenig beachtet. Zu Unrecht, denn gerade um das 50. Lebensjahr werden nicht nur klimakterische Symptome der Peri- und Postmenopause, sondern auch androgene Mangelerscheinungen manifest, die zusätzlich durch eine Adrenopause verstärkt werden. Beide Entitäten – Menopause und Adrenopause – unterscheiden sich klinisch, tragen aber gemeinsam zum Leidensdruck und zur Entwicklung degenerativer Erkrankungen in diesem Lebensabschnitt bei.

**B**ei der Adrenopause von Mann und Frau handelt es sich um eine androgene Insuffizienz der Nebennierenrinde (NNR). Sie ist ebenso wie die Menopause alterstypisch und in diesem Sinn „normal“, beide können jedoch un-

ter Aspekten von Gesundheit und Befindlichkeit nicht als vorteilhaft eingestuft werden.

Das klinische Bild „Klimakterium“ erfasst vorwiegend psycho-vegetative Entzugerscheinungen wie Hitzewallungen,

Gereiztheit, Schlaf- und Stimmungsschwankungen. Daneben werden häufig auch somatische Auffälligkeiten wie trockene und welke Haut und Schleimhäute, urogenitale und arthritische Beschwerden registriert (**Tab. 1**). Die Sym-

Hier steht eine Anzeige.



Hier steht eine Anzeige.



ptomatik wird im Wesentlichen durch die nachlassende Östrogen- und Progesteronsekretion der Ovarien bestimmt und durch deren physiologische Substitution günstig beeinflusst [23, 32, 33].

Auch das klinische Bild „Adrenopause“ ist durch psychische und somatische Symptome geprägt, die aber – bei gewissen Überlappungen – andere Aspekte erfassen: Leistungsknick, reduzierte Stressbelastbarkeit, Depressivität und reduzierte Libido stehen psycho-vegetativ im Vordergrund, fettarme Haut, nachlassende Behaarung, atrophische Gewebsentwicklungen und verminderte Muskel-Fett-Relation somatisch (Tab. 2). Zu einem großen Teil sind hierfür reduzierte Testosteron- und DHEA-S-Spiegel (Dehydroepiandrosteron-Sulfat) verantwortlich zu machen, deren physiologische Substitution zu klinischen Verbesserungen beitragen kann [29, 31, 34, 39].

Im Praxisalltag sind solche Beschwerden in den relevanten Altersgruppen häufig anzutreffen. Sie weisen auf eine Postmenopause bzw. Adrenopause hin, daher sollte weder die eine noch die andere Entität bei der Betreuung dieser Patienten ausgeblendet werden. Die Adrenopause wird von medizinischen Fachgremien nur selten abgehandelt, weshalb sich der vorliegende Beitrag auf die Adrenopause und sein Leithormon DHEA konzentriert.

### Diagnostik

**Klinik und Labor:** Die Symptomatik (Tab. 1, 2) legt im Zusammenhang mit der typischen Altersgruppe die Verdachtsdiagnosen „Peri-/Postmenopause“ sowie „Adrenopause“ nahe. Durch eine geeignete Hormondiagnostik aus dem Blut sind sie zu objektivieren. Für die gonadale Achse reicht die Bestimmung von FSH, LH und Östradiol (dazu beim Mann stets Testosteron, bei der Frau fakultativ Testosteron und Progesteron) aus. Zur Beurteilung der adrenalen Funktion werden DHEA-S (periphere Speicherform von DHEA) und Kortisol aus einer morgendlichen Probe benötigt.

**Altersverlauf:** Mit der Adrenarche beginnt die Ausreifung der adrenalen DHEA-Sekretion, sie erreicht im Blut

Tabelle 1

Klinische Leitsymptome einer Postmenopause
<b>psycho-vegetative, klimakterische Beschwerden</b>
Hitzewallungen
Schweißausbrüche
Unruhe, Gereiztheit
Stimmungs labilität mit Depressivität
Schlaflosigkeit
<b>somatische Beschwerden und Auffälligkeiten</b>
trockene Haut und Schleimhäute
urogenitale Schwäche
Haarausfall
Atrophien diverser Gewebe
Gelenkschmerzen und Arthrose
Osteopenie und Osteoporose

ihre Gipfelwerte in den zwanziger Lebensjahren, bei Frauen etwa 2.000–2.800 ng/ml DHEA-S, bei Männern knapp doppelt so viel mit 4.000–5.000 ng/ml. Diese Zonen stellen auch die Zielbereiche bei einer Substitution dar. Von da ab entwickelt sich natürlicherweise die Adrenopause, objektivierbar durch kontinuierlich abfallende DHEA-S-Spiegel. Zur Lebensmitte, die heute für viele Menschen mit 40–50 Lebensjahren angesetzt werden kann, sind die DHEA-S-Spiegel ungefähr halbiert, mit 70–80 Jahren sind sie meist auf nur noch 10–20% der ursprünglichen Gipfelwerte gefallen [25, 29, 35]. Die Östrogen- und Testosteronspiegel wären adrenal-bedingt niedrig, was in Abhängigkeit von der Sekretion aus den Gonaden maskiert werden kann.

**Relativer Hyperkortizismus:** Der Altersabfall von DHEA-S ist wesentlich durch eine Insuffizienz der 17,20-Desmolase bedingt, die Pregnenolon in DHEA und damit in die Achse der Sexualsteroidmetabolisiert. Die Glukokortikoid-Achse mit Kortisol und die Mineralokortikoid-Achse mit Aldosteron bleiben hiervon unberührt [24], wodurch sich eine Adrenopause von einer klassischen NNR-Insuffizienz unterscheidet. Da DHEA und Kortisol in mancher Beziehung biologische Gegenspieler sind, kann durch das relative Überwiegen von Kortisol ein ungünstiger Effekt auf Systeme wie den Knochen und die Immunitätslage erwartet werden.

Tabelle 2

Klinische Leitsymptome einer Adrenopause
<b>psycho-vegetative Beschwerden</b>
Leistungsknick, Müdigkeit
reduzierte Stressbelastbarkeit
Unruhe, Gereiztheit
Depressivität
reduzierte Libido
<b>somatische Beschwerden und Auffälligkeiten</b>
fettarme Haut
nachlassende Behaarung
Atrophien diverser Gewebe
viszerale Fettzunahme
verminderte Muskel-Fett-Relation
Arthrose und Osteoporose
Anämie, Immundefizit

**Differenzialdiagnostik:** Liegen neben DHEA-S auch niedrige Kortisolspiegel vor, müssen zusätzliche Störfaktoren bedacht werden. Dazu können eine NNR-Suppression durch Medikation mit Kortikoiden, eine klassische primäre oder sekundäre NNR-Insuffizienz oder eine Downregulation der ACTH-Achse unter dem Einfluss chronischer Stressoren gehören.

### DHEA-Substitution

Eine hormonelle Substitution verfolgt üblicherweise zwei Ziele: den Ausgleich eines Defizits zur Behandlung daraus resultierender Beschwerden und die Prävention von damit assoziierten Folgeerkrankungen. Bei Erwachsenen im Alter von 50–60 Jahren werden die oben geschilderten klinischen Leitsymptome im Vordergrund stehen, bei Älteren kommen zunehmend dysfunktionelle und degenerative, meist multikausale Aspekte hinzu. Zur Verlaufskontrolle ist es ratsam, beim Erstbesuch die Symptomatik und bei Männern zusätzlich den Prostatastatus sorgfältig zu notieren.

Seit Mitte der 1990er-Jahre steht orales DHEA mikronisiert und in individueller Dosierung zur Verfügung, es kann heute über Apotheken oder Internetdienste in weitgehend pharmazeutischer Qualität bezogen werden. Da es sich um keine zugelassenen Präparate und bei der Substitution um keine allgemein etablierte Indikation handelt, sind eine spezielle Aufklärung der Patienten sowie eine Dokumentation der

Laborwerte und klinischen Indikation erforderlich. Aus pharmakokinetischen Gründen gleicht die morgendliche DHEA-Dosis lediglich für einige Stunden das Defizit gegenüber den Gipfeln in den zwanziger Lebensjahren wieder aus, was erfahrungsgemäß klinisch ausreichend ist [28, 29]. Zur individuellen Einstellung dient neben der Klinik eine Blutkontrolle (DHEA-S-Wert, ggf. auch Testosteron- und Östradiolspiegel) zwischen drei und fünf Stunden nach der Einnahme („postdose level“) [1, 29].

In Abhängigkeit vom DHEA-S-Ausgangswert werden erfahrungsgemäß bei Frauen 5–20 mg DHEA täglich benötigt, bei Männern 15–75 mg. Sind beispielsweise im 55. Lebensjahr die DHEA-S-Spiegel gegenüber jungen Erwachsenen halbiert, dann reichen bei Frauen meist 10–15 mg und bei Männern 25–50 mg DHEA aus, um mittels Substitution den Zielbereich zu erreichen. Bei optimaler Einstellung verbessern sich zumindest leicht auch die Östrogenspiegel beim Mann und die Testosteronspiegel bei der Frau. Bei der Frau sollte zur Vermeidung von Androgenisierungen vorab der Östrogenspiegel ausgeglichen worden sein. Die erste klinische und laborbezogene Kontrolle hat sich nach vier bis sechs Wochen bewährt.

Zu den absoluten Kontraindikationen gehören bei DHEA oder Testosteron hormonabhängige Tumore (z.B. Prostata-, Mammakarzinom, jeweils bekannt oder verdächtig) oder eine galenische Überempfindlichkeit. Relative Gegenanzeigen sind beispielsweise vorhandene Androgenisierungserscheinungen bei Frauen, die sich dann verschlimmern könnten, eine Polyglobulie oder eine schwere, obstruktive Prostatahypertrophie beim Mann.

### Evidenz der Substitution

Wie von den meisten Sexualhormonen bekannt, beeinflusst auch DHEA viele Gewebe des Organismus, sowohl in der Peripherie als auch im ZNS, wo es in großen Mengen gebildet wird (Neurosteroidhormon). Zahlreiche eigenständige Wirkmechanismen sind von DHEA und DHEA-S belegt, sie dienen also nicht nur als Prohormone für nachfolgende Sexualsteroid [4, 24, 39]. Bis zum Eintritt klinisch relevanter Wirkungen vergeht für

Tabelle 3	
Latenzzeit bis zur Manifestation klinisch relevanter DHEA-Wirkungen	
Klinischer Endpunkt	Latenzzeit
Psycho-vegetative ZNS-Effekte vaskuläre Endothelfunktionen	4–8 Wochen
dermatologische Verbesserungen (Seborrhoe, Hautdicke, Behaarung) Immunsystem	3–6 Monate
Relation Mager-Fett-Masse Knochendichte	9–12 Monate

jedes Gewebe eine spezifische Latenzzeit. Diese beträgt bei älteren Erwachsenen zwischen vier Wochen (z.B. Neurotransmitter- und vaskuläre Endothelfunktionen) und zwölf Monaten (z.B. trägere Systeme wie Mager- und Fettmasse, „body composition“, Knochensystem) (Tab. 3).

Zu den klinischen Wirkungen von DHEA bei Erwachsenen werden in Ergänzung zu Reviews [20, 30, 31, 34, 39] einige Beispiele aus meist placebokontrollierten, verblindeten Studien herausgestellt.

**ZNS:** DHEA hat antidepressive, angstlösende und stress-antagonisierende Effekte und vermindert „klimakterische“ Beschwerden bei älteren Männern und postmenopausalen Frauen [7, 8, 37]. Solche Effekte werden teilweise über Allopregnanolon,  $\beta$ -Endorphine und Serotonin sowie über neuroregenerative und neuroprotektive Einflüsse vermittelt. Bei belasteten Älteren konnten durch DHEA auch mehrere kognitive Funktionen signifikant verbessert werden [5, 38, 47].

**Haut:** Signifikante Verbesserungen diverser altersassoziierter Hautveränderungen gelten als gut etabliert, ebenso manche zugrunde liegende Wirkmechanismen. So steigert DHEA die Sebumproduktion, Hydrierung und Dickenzunahme der Haut, verstärkt die Behaarung von Pubes und Axilla, verbessert die Wundheilung und bietet einen gewissen Schutz vor Pigmentierungen im Alter [2, 3, 6, 15, 19, 22].

**Gefäßendothelien:** Bei älteren Erwachsenen sind protektive kardiovaskuläre Effekte von DHEA zusammen mit zahlreichen Wirkmechanismen gut belegt [10, 11, 16, 27, 44, 45, 46]. Es wirkt antiinflammatorisch am Endothel, verbessert hochsignifikant die endotheliale

und hierbei die NO-gesteuerte Gefäßdilatation, fördert den Thromboseschutz durch Absenken von PAI-1 (plasminogen activator inhibitor)-Konzentrationen und verbessert eine Insulinresistenz.

**Immunsystem:** Die molare Relation von DHEA zu Kortisol hat starken Einfluss auf das Immunsystem, das sich daher im Alter allein schon durch die abfallenden DHEA-Spiegel ungünstig verändert. DHEA kann über zahlreiche Mechanismen eine altersreduzierte Immunität und verstärkte Inflammation wieder verbessern [17, 39, 44].

**Muskel-Fett-Relation:** DHEA ist biologisch ein schwaches Androgen, weshalb die Zunahme von Magermasse und die Abnahme von Fettmasse unter DHEA-Gaben bei älteren Erwachsenen zwar belegbar, aber nicht ausgeprägt ist [14, 39, 40, 41]. Um eine verschlechterte „body composition“ und ungünstigen „Frailty-Status“ (Gebrechlichkeit im Alter) zu verbessern, hat DHEA daher eher als Komponente einer multiplen anabolen Hormonsubstitution (DHEA, Testosteron, GH) seine Bedeutung [9, 39].

**Knochen:** Durch evidenzbasierte Studien bei älteren (postmenopausalen) Frauen ist nach zumindest zwölfmonatiger DHEA-Gabe eine signifikante Zunahme der Knochendichte an allen untersuchten Endpunkten wie Wirbelkörper, Hüfte und Femur gesichert worden [12, 13, 42, 43], was Daten zu entsprechenden biochemischen Wirkmechanismen klinisch ergänzt. Bei älteren Männern sind solche Effekte nicht konsistent zu beobachten, vermutlich maskieren hier die unterschiedlich hohen Testosteronspiegel die kleineren Unterschiede beim DHEA. Unter Kortikoidmedikation, wodurch DHEA-Spiegel noch zusätzlich zum Alterseffekt supprimiert werden, hat sich eine ergänzende DHEA-Gabe für die Knochendichte als hilfreich gezeigt, was von hoher klinischer Relevanz ist [21, 26, 36].

### Nebenwirkungen von DHEA

Trotz der weltweiten, vermutlich millionenfachen Verbreitung von DHEA als Nahrungsergänzungsmittel und dessen Einsatz in wissenschaftlichen Studien

mit bisher über Tausend Probanden oder Patienten ist es erwähnenswert, dass bisher keine ernsthaften Nebenwirkungen in der internationalen Literatur oder im Register der US-amerikanischen Gesundheitsbehörde (FDA) berichtet wurden [20]. Dies weist auf ein exzellentes Sicherheitsprofil von DHEA hin, wie es auch von seiner Physiologie her zu erwarten ist.

Überphysiologische Blutspiegel jenseits der von gesunden jungen Erwachsenen sollten jedoch vermieden werden [29, 31]. Klinisch führen sie bei Frauen zu Symptomen einer Androgenisierung, zu denen Akne, zunehmender Hirsutismus, androgenetische Alopezie oder gar eine tiefere Stimmlage gehören. Es kann auch zu Überreiztheit mit Unruhe, Migräne und Schlafstörungen kommen. Bei Männern können Akneknoten, Müdigkeit und ansteigende PSA-Werte auftreten, in Einzelfällen sind auch bei zu starken Östrogenanstiegen leichte

Ödemneigungen mit Gewichtszunahme zu beobachten.

#### Fazit und Ausblick

Die insgesamt positive Datenlage zum DHEA umfasst viele Teilaspekte zur Physiologie, zum klinischen Einsatz und zum Sicherheitsprofil. Daher rechtfertigt sie bereits die experimentelle Anwendung zur Substitution bei symptomatischen Patienten mit DHEA-Mangel, noch nicht aber die generelle Empfehlung zur Gesundheitsprävention im Alter. Die betreuenden Ärzte sollten qualifizierte Fortbildungen zur Hormonsubstitution bzw. die neuere wissenschaftliche Literatur zum Thema verfolgen.

Neben der Substitution während der Adrenopause zeichnen sich auch Indikationen zum therapeutischen Einsatz von DHEA bei bestimmten Erkrankungen ab: Hier lässt sich der protektive Knochenschutz bei Osteoporose unter

Kortikoidmedikation einordnen, ebenso der hochdosierte Einsatz bei Kollagenosen wie systemischer Lupus erythematodes. Neu sind die sich abzeichnenden Möglichkeiten in der Reproduktionsmedizin, wo bei älteren Frauen durch DHEA-Vorbehandlung wieder fast die hohen Fertilisierungsraten und geringen Abortraten jüngerer Frauen erreicht werden können.

Der Beitrag inkl. Literatur ist abrufbar unter [www.springermedizin.de/gyn-und-geburtshilfe](http://www.springermedizin.de/gyn-und-geburtshilfe)

---

#### PD Dr. med. Alexander Römmler

Facharzt für Gynäkologie, Endokrinologie, Prävention- und Anti-Aging-Medizin  
Siebenbürgener Str. 13, 81377 München  
[www.alexanderroemmler.com](http://www.alexanderroemmler.com)

#### PD Dr. med. Josefine Römmler-Zehrer

Fachärztin für Innere Medizin,  
Endokrinologie, Diabetologie  
Universität München  
Medizinische Klinik und Poliklinik IV  
Ziemssenstr. 1, 80336 München

Anzeige

# Hier steht eine Anzeige.

 Springer