

## Androgene, DHEA und Melatonin

# Fitness für die Zellen!

ALEXANDER RÖMMLER

Bislang stand bei älteren Frauen die akute Therapie klimakterischer Beschwerden im Vordergrund. Mit zunehmendem Alter sinken aber auch Blut- und Gewebekonzentrationen von Progesteron, Testosteron, DHEA, Wachstumshormon (hGH), Melatonin und vielen Neurotransmittern. Speziell die anabolen Sexualhormone und Wachstumsfaktoren wirken synergistisch auf fast jede Zelle, weshalb auch sie für substitutive Interventionen interessant erscheinen.

Die Hormongabe wird oft als Pharmakotherapie betrieben. Darunter verstehen wir vor allem den Einsatz unphysiologischer Substanzen, deren Partialeffekte erhebliche Abweichungen gegenüber dem originären Hormonspektrum aufweisen können (z.B. synthetische Gestagene vs. natürliches Progesteron). Aber auch die Gabe physiologischer Hormone zählt dazu, wenn hohe oder gar überphysiologische Wirkspiegel erreicht werden (z.B. hochdosiertes Kortison bei rheumatischen Erkrankungen versus Kortison-Ausgleich bei insuffizienter Nebennierenrinde). In solchen Fällen sind erhöhte Risiken wahrscheinlicher.

### Rein präventive Intervention

Bei präventiven Interventionen im Alter soll lediglich ein im Vergleich zu jüngeren Erwachsenen bestehendes Defizit ausgeglichen werden. Eine nach diesen Kriterien ausgerichtete Substitution müsste idealerweise nebenwirkungsfrei sein, werden doch lediglich Wirkspiegel eingestellt, die das Individuum selbst noch vor einigen Jahren langjährig aufgewiesen hatte. Die Substitution einer Hypothyreose mit L-Thyroxin bis ins Senium hinein, die den gesamten Intermediärstoffwechsel aktiviert, ist ein Beispiel für dieses Ideal. Bei der Substitution anderer Hormone ist hingegen noch viel wissenschaftliche Arbeit erforderlich. Es gilt also zwischen pharmakolo-

Tabelle 1  
**Symptome eines Androgendefizits**

- Müdigkeit, Leistungsminderung
- Anämie, Immundefizit
- Atrophie von Haut und Muskulatur
- Nachlassende Körperbehaarung
- Muskel-Fett-Relation sinkt
- Fettzunahme viszeral und subkutan
- Libido reduziert
- Stressverarbeitung beeinträchtigt
- Gedächtnisstörungen, Depressivitäten
- Arthrose und Osteoporose
- = Vitalitätsmangel mental und somatisch

gischen und substitutiven Hormongaben zu unterscheiden.

### Klinischen Androgenmangel differenzieren

Eine ganze Reihe klinischer Symptome können auf einen Androgenmangel hinweisen (Tab. 1). Sie sind jedoch wegen der möglichen Multikausalität nicht beweisend. Auch Dysthyreosen, hGH-Mangel, adrenale Insuffizienz, Imbalance von Neurotransmittern, Eisenmangel und vieles mehr können manche dieser Symptome bedingen. Daher ist stets eine labordiagnostische Objektivierung, Quantifizierung und ursächliche Differenzierung erforderlich.

Allerdings lässt sich der Androgenstatus nicht auf die Blutspiegel des

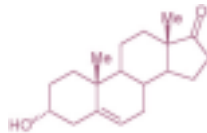
Testosterons (T) reduzieren. Auch andere Androgene wie das Dehydroepiandrosteron (DHEA) bzw. sein Sulfat (DHEA-S, DS) sowie bei bestimmten Fragestellungen das Androstendion und Dihydrotestosteron (DHT) sind bedeutsam. Zudem spielen Bindungsproteine im Blut sowie die intrazelluläre Transformation von Androgenen (Intrakrinologie nach Labrie) eine wichtige Rolle.

Zwar könnte aus dem Androstendiol-Glucuronid (ADG), einem urinären metabolischen Endprodukt des Androgenstoffwechsels, die „androgene Gesamtpotenz“ abgeschätzt werden, dies hilft aber letztlich nicht weiter. Denn ein „normaler“ androgener Pool muss nicht vorteilhaft sein, wenn er beispielsweise durch erniedrigtes DHEA und gleichzeitig erhöhtes Testosteron/DHT bedingt wäre. Auch wäre bei einem erhöhten/erniedrigten ADG nichts über die Ursache der vermuteten Entgleisung bekannt. Wir bevorzugen daher die Abklärung der einzelnen Parameter. Für die Praxis genügt bei Frauen zunächst

- freies Testosteron (oder Androgenindex aus Gesamt-Testosteron in Relation zu wenigstens einem Transportprotein, dem SHBG) und
- DHEA-Sulfat (DS)

zu bestimmen, wobei unter praktischen Aspekten T vorwiegend als ovarieller und DS als adrenaler Marker angesehen werden können.

## Adrenopause und DHEA



Als peripheres Leithormon der Adrenopause gilt das DHEA, besser noch sein Sulfat (DHEA-S, DS). DS ist aufgrund höherer Blutspiegel, besserer adreneraler Organspezifität und geringer Tagesvariationen verlässlicher zu bestimmen. Mit der Adrenarche steigen die Blutspiegel, erreichen Mitte 20 die Gipfelwerte (bei gesunden Frauen ca. 2–2,8 µg DS/ml) und fallen anschließend wieder graduell und kontinuierlich ab [53, 54], d.h. die Adrenopause beginnt sich zu entwickeln.

Mit dem 50. Lebensjahr ist die DS-Konzentration meist mehr als halbiert und beträgt im höheren Alter nur noch 10–15% der Gipfelwerte. Die Kortisolspiegel bleiben meist konstant, das unterscheidet die typische Adrenopause von einer Insuffizienz oder Suppression der Nebennierenrinde (NNR).

DHEA-Defizite, egal ob krankheits- oder adrenopausebedingt, scheinen zu subjektiven Störungen (z.B. Vitalitätsmangel) und auch zu organisch-funktionellen Pathologien mit klinischen Konsequenzen beizutragen.

### Kardioprotektion

Aus epidemiologischen Untersuchungen an Männern ist bekannt, dass höhere DS-Spiegel im Alter mit günstigen gesundheitlichen Auswirkungen assoziiert sind: Niedrigere Herz-Kreislauf- und Gesamtmortalität, niedrigere Rate bestimmter Karzinome, höhere Lebenserwartung, bessere Vitalität und Lebensqualität sowie günstigere Muskel-Fett-Relation [Übersicht 54, 57].

Kürzlich ließ sich prospektiv über zehn Jahre an klinischen Endpunkten zeigen, dass hohe versus niedrige DHEA-/DS-Blutspiegel mit einer Halbierung ischämischer Herzereignisse bei älteren Männern verbunden sind [17]. Einige Mechanismen solcher präventiven Wirkungen konnten bereits unter täglich 25 mg DHEA versus Placebo erkannt werden, indem sich Gefäße unter Belastungen besser erweiterten (vermittelt einer aktivierten endothelialen NO-Synthetase) und Thromboseparameter (absinkendes PAI-1, Plasminogen-Aktivator-Inhibitor) sowie die Insulinempfindlichkeit verbesserten [27, 61].

Bei älteren Frauen sind solche kardioprotektiven Wirkungen bisher erst an einigen metabolischen Surrogat-Parametern (Insulinsensitivität, Blutlipide) bei einer DHEA-Gabe über 12 Monate versus Placebo beobachtet werden [33].

### Body-Composition

Die Veränderung der Körperzusammensetzung im Alter hin zu mehr Fett- und weniger Muskelmasse birgt nicht nur kosmetische Aspekte, sondern hat ungünstige metabolische Auswirkungen vor allem auf den Glukose-, Lipid- und Insulinstoffwechsel. Eine DHEA-Substitution kann nach längerer Interventionszeit solche Veränderungen teilweise rückgängig machen. So wird verständlich, dass sich bei einer Studiedauer von bis zu vier Monaten mit Tagesdosen von 50–100 mg DHEA bisher keine signifikante Besserung dieser Endpunkte nachweisen lässt [7, 19, 25], sondern nur bei so extrem hoher Dosierung wie 1.600 mg DHEA/Tag [44]. Wird jedoch über einen Zeitraum von mindestens sechs Monate substituiert, reduziert sich signifikant die Fettmasse und parallel steigt der Muskelanteil, bei älteren Männern und Frauen [66, 72]. Hierbei scheint DHEA direkt in lipolytische, antidiabetische und insulinsenkende Mechanismen involviert zu sein [14, 49].

### Osteoprotektion

Für Männer und Frauen sind osteoprotektive Effekte des DHEA belegt. So liegen zwar beim hypophysären und adrenalen Morbus Cushing jeweils erhöhte Kortisolspiegel im Blut vor, aber nur beim adrenalen Cushing sind zusätzlich die DHEA-Spiegel stark erniedrigt; dies ist mit einer fast doppelt so hohen Osteoporose- und Frakturrate assoziiert [41, 46].

Eine DHEA-Substitution bei Älteren inhibiert die erhöhte Aktivität der Osteoklasten durch intrakrinen Metabolismus [5, 34, 64]; dies mag einer der Gründe sein, weshalb bei älteren Frauen und Männern durch DHEA-Gaben sowohl die Knochendichte als auch zahlreiche Knochenmarker signifikant verbessert werden können [31, 62, 66].

Als bemerkenswerter Nebenbefund kann DHEA bei postmenopausalen Frauen auch die Vaginalzytologie wieder auf Zustände fertiler Frauen normalisieren. Das Endometrium jedoch bleibt atrophisch, was günstige selektive Östrogeneffekte des DHEA im Sinne eines SERM („Selektiver Estrogen Receptor Modulator“) bedeuten [31].

### Dermaprotektion

Unter DHEA-Substitution sind viele Regenerationseffekte auf Hautparameter nachgewiesen. Die Fettigkeit, Feuchtigkeit und Elastizität verbesserte sich bei hypoandrogenen Frauen (25–65-jährig) im Vergleich zu Placebo signifikant, auch eine verminderte Pubes- und Axillahaarung nahm wieder zu [26]. Dies bestätigen auch andere Studien mit postmenopausalen Frauen [5, 31].

### Affektives Verhalten und ZNS-Protektion

Eine DHEA-Substitution verbessert signifikant Vitalität, Gedächtnisleistungen und depressive sowie ängstliche Verstimmungen bei jungen und älteren Frauen mit entsprechenden Defiziten [2, 5, 23, 42, 65, Übersicht 57]. Auch die postmenopausale Frau könnte davon profitieren.

Die Funktion des DHEAs als Gegenspieler des Kortisols ist einer der Gründe, weshalb auch Stressbelastungen und Immunsystem günstig moduliert werden können. Soeben wurden bei humanen Nervenzellen direkte DHEA-Wirkungen auf deren Neusynthese und Protektion nachgewiesen [63], was die aus Tierversuchen bekannte Rolle des DHEA als potentes protektives Neurosteroid unterstreicht.

### Weitere günstige Auswirkungen

Eine DHEA-Substitution scheint auch das Immunsystem, die Muskelkraft sowie einige Aspekte der Karzinogenese zu beeinflussen [Übersicht 43, 57]. Als Mechanismus solcher nun auch beim Menschen nachgewiesener substitutiven DHEA-Wirkungen im Alter sind sowohl direkte DHEAspezifische Aktionen als auch indirekte nach Konversion zu Östrogenen und potenteren Androgenen plausibel gemacht worden [43].

Aber nicht alle DHEA-Arbeitsgruppen berichten über klinisch nachweisbare Verbesserungen, was oft als „Konfusion“ oder als „Wirkungen umstritten“ interpretiert wird. Wenn jedoch sorgfältig das gewählte Studiendesign und die verwendeten Parameter analysiert werden, lassen sich meist die Gründe erkennen, die solche „ausbleibenden“ Ergebnisse aus methodischen Unzulänglichkeiten verständlich erscheinen lassen. Besondere Nebenwirkungen sind, abgesehen von Androgenisierungen bei Überdosierung, bisher nicht beschrieben worden.

### DHEA-Dosierung

— **DHEA kann als Pharmakon nach obiger Definition eingesetzt werden:** Zu den Indikationen hochdosierter Anwendungen (100–200 mg oral täglich) sind Kollagenosen und systemischer Lupus erythematodes zu nennen [9, 15, 67, 68]. Hierbei sind Nebenwirkungen zu akzeptieren, vorwiegend Androgenisierungen sowie unerwünschte Lipidverschiebungen, dessen Langfristwirkungen zu beachten wären.

— **DHEA-Substitution bei NNR-Insuffizienz und Anorexia nervosa:** Eine DHEA-Substitution gilt bei NNR-Insuffizienz als etabliert [2, 23, 45], auch bei Anorexia nervosa ist sie bezüglich Knochenprotektion und Stimmungsverbesserungen hilfreich [21]. Bei den hier verwendeten Dosierungen von 25–50 mg täglich p.o. ist sehr häufig mit Überdosierungen und Nebenwirkungen wie Androgenisierungserscheinungen zu rechnen. Sie wären durch eine „niedrig-dosierte, individuell angepasste“ DHEA-Gabe weitgehend zu vermeiden [57].

— **DHEA-Substitution bei alterstypischer Adrenopause (partielle NNR-Insuffizienz):** Diese Indikation wird heute noch kontrovers beurteilt. Kritiker meinen, man solle „der Natur ihren Lauf lassen“ und nicht intervenieren, weil letzteres mehr schaden als nützen könnte. Befürworter klassifizieren solche Befürchtungen als „rein vorsorglich“, da es keine Belege dafür gibt. Dazu verweisen sie auf die bisherige „günstige“ Datenlage.

In Deutschland gibt es seit 30 Jahren ein parenterales, jedoch noch kein zugelassenes orales DHEA-Pharmakon.

Tabelle 2

### Kriterien bei DHEA-Substitution

- Indikation (labormäßig objektiviert, ursächlich differenziert, klinisches Korrelat)
- Risikoprofil (z.B. Lipide, hepatische Marker, Blutbild, ggf. Tumormarker)
- Malignomausschluss
- Verlaufskontrolle (Labor und Klinik; individuelle Dosierung)
- Aufklärung (Nutzen-Risiko-Abwägung)
- Bezugsquellen
- aktuelle wissenschaftliche Literatur

Daher sind bei seiner oralen Verordnung im Sinne eines kontrollierten Heilversuchs besonders sorgfältig bestimmte Kriterien zu beachten (Tab. 2).

Wir raten zur „individuell-adjustierten“ DHEA-Dosierung mit maximalen DS-Blutspiegel von 2–2,8 µg/ml. Dazu reichen bei einer Adrenopause meist Dosierungen zwischen 5 und 20 mg DHEA täglich aus, in wenigen Fällen werden 25–50 mg benötigt [53, 57].

Da nach der morgentlichen Einnahme durch intestinale Resorption und individuellen Metabolismus die Gipfelwerte im Blut erst etwa drei bis fünf Stunden später erreicht werden und dann wieder abfallen, ist ein solches Zeitintervall für eine Dosiskontrolle nach ca. vier bis fünf Wochen unbedingt zu beachten [54]. Bedingt durch diese Pharmakokinetik resultieren dann im Tagesdurchschnitt nur etwa halb so hohe Blutspiegel wie bei jungen Erwachsenen, was nach unseren Erfahrungen

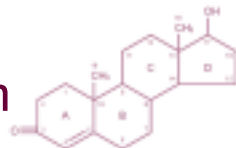
gen aus etwa 7 Jahren klinisch optimal erscheint [57].

Unter einer solchen „niedrig-dosierten, individuell angepassten“ DHEA-Gabe sind im Blut neben dem partiellen DS-/DHEA-Ausgleich auch leichte Anstiege beim Testosteron („adrenaler“ Anteil) und deutliche Anstiege beim DHT zu beobachten; die Östradiolspiegel verändern sich kaum, Östron kann sich signifikant erhöhen [54].

Bei optimaler Einstellung (Dosierung) sind ZNS-Wirkungen schon in drei bis vier Wochen klinisch zu registrieren: Steigerung der Vitalität, der Gelassenheit, bessere Stressverarbeitung sowie Besserung weiterer emotionaler Symptome. Bleibt ein Leistungsknick unverändert, ist entweder eine nicht optimale Dosierung zu vermuten – was dann eine Blutkontrolle klären kann – oder andere Komorbiditäten sind ursächlich heranzuziehen.

Veränderungen an Haut, Haaren, Knochen, Fett u.a. benötigen mehrmonatige Behandlungszeiten. Da eine Libidoreduktion hormonell wesentlich vom Testosteron mitbestimmt wird, ist ggf. sein Ausgleich zusätzlich zu erwägen. Auch bei der Mobilisierung von Fettgewebe scheinen DHEA und Testosteron additive Ansatzpunkte zu haben: Testosteron soll die Lipidaufnahme sowie die Lipoproteinlipase in Adipozyten inhibieren und die Lipolyse über β-adrenerge Rezeptoren stimulieren, während DHEA über einen insulinmodulierenden Effekt das viszerale Fett mobilisiert [14, 49]. Beide Androgene ergänzen sich, auch aus diesem Grund erscheinen zusätzliche Testosterondefizite bedeutsam.

## Testosteron



Ein Testosteronabfall im Alter resultiert meist aus dem kombinierten Abfall adrenaler und gonadaler Quellen, zusätzlich modulieren extraglanduläre Ursachen wie Veränderungen bei Transportproteinen die Blut- und Gewebespiegel. Testosteron hat vielfältige somatische und mentale Direktwirkungen, dazu aber auch indirekte über seinen Metabolismus zu DHT mittels der 5-alpha-Reduktase sowie zu Östradiol

durch das Enzym Aromatase. Ist bei den anfangs beschriebenen Symptomen eines Androgenmangels auch ein Testosterondefizit mit beteiligt, wird bei einer gewünschten Substitution das komplette physiologische Wirkprofil zu bevorzugen sein [4, 13]. Dies lässt sich nur durch eine Testosterongabe, nicht aber alleine durch Östradiol, DHT oder seine Metabolite (z.B. Androstanolon) erreichen.



## Praktische Aspekte

Einige halten eine Androgensubstitution im Alter für eine „unnötige“ oder gar „potentiell gefährliche“ Behandlung gesunder Frauen und Männer. Rein prophylaktische Vorgehensweisen stehen aber hier nicht zur Diskussion. Vielmehr geht es um Patienten, die wegen objektiver, mit einem Androgenmangel assoziierter Beschwerden um Abklärung und ärztliche Hilfe nachfragen. Manches lässt sich der Datenlage nach in kurzer Zeit durch Substitution günstig beeinflussen.

Richtig ist, dass größere Untersuchungszahlen und längere Beobachtungszeiten erforderlich sind, um sichere Aussagen über Nutzen und Risiken treffen zu können. Daher sind rein prophylaktische Substitutionen nicht generell zu empfehlen. Bei klaren Indikationen (Klinik und Labor) sollte dem Betroffenen aber das vorhandene Wissen nicht vorenthalten werden, auf das er als mündiger Patient Anspruch hat.

### Prozedere

Wegen der vielfältigen Wirkungen des DHEA bevorzugen wir als ersten Schritt eines Androgenausgleichs dessen indizierte Substitution. Dabei steigen die Testosteronspiegel nur leicht an. Sind diese weiter niedrig und wird auch dessen partielle Substitution gewünscht (z.B. bei hormonassoziierter Libidoreduktion; Adipositas), ergänzen wir mit transdermale Testosteron. Zu dieser Applikationsform gibt es erst wenige Studien.

### Wirkungsbeispiele

Testosterongaben können bei hypoandrogenen prä- und postmenopausalen Frauen diverse sexuelle Parameter, Vitalität, Stimmung, Lebensqualität sowie Knochenmasse und Kognition signifikant verbessern [Übersichten 4, 13, 40]. Dies ließ sich erst kürzlich wieder auch unter transdermaler T-Gabe (10 mg täglich) an validierten Testmodellen doppelverblindet, plazebokontrolliert und im cross-over bestätigen [4, 20]. Bei dieser Dosis waren die Androgenspiegel meist erhöht, was die Notwendigkeit einer individuellen Dosierung unterstreicht.

Dobs und Mitarbeiter [16] prüften bei postmenopausalen Frauen unter oraler Östrogengabe den Nutzen einer

zusätzlichen Gabe von Testosteron auf Kraft, Sexualität, Lebensqualität, Lipidspiegel und Muskel-Fett-Relation. Während unter oraler HRT die Fettmasse speziell am Stamm deutlich zunahm, konnten durch zusätzlich Testosteron die Muskelmasse signifikant erhöht sowie die Fettmenge an allen Messpunkten deutlich verringert werden. Eine solche günstige Veränderung der Body-Composition hat erhebliche gesundheitsrelevante Auswirkungen.

Testosterongaben scheinen sich nicht ungünstig auf das Lipidprofil und auf vasodilatorische Parameter auszuwirken, wenn physiologische Bereiche nicht überschritten werden und wenn durch transdermale Gabe eine erste Leberpassage vermieden wird [12, 40, 71].

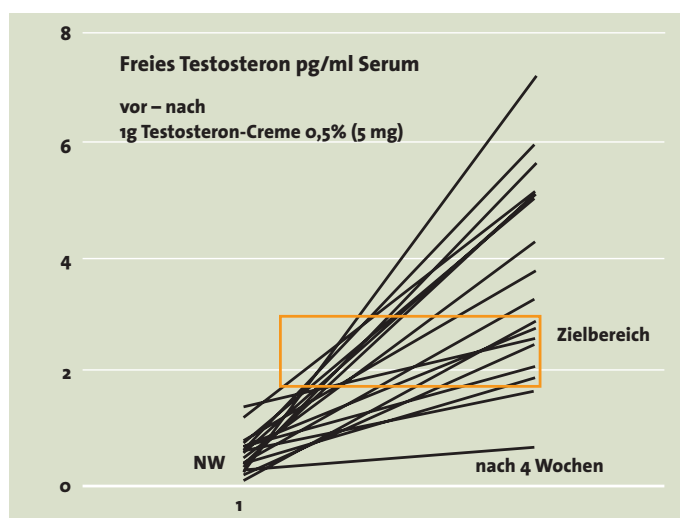
### Applikation

Wir verwenden in objektivierten Fällen hypoandrogenen Frauen nur transdermale Zubereitungen zum Ausgleich eines niedrigen Testosteronspiegels. Rezeptiert werden kann ein Gel oder besser noch

eine Creme mit 0,5–1% Testosteron im Dosierspender (100 g; anfangs 1–2 Hübe zu je 1 g), manche örtliche Apotheke kann ähnliches zubereiten.

Wegen Unterschieden bei individueller Resorption und Metabolisierung ist eine Blutkontrolle von T und DHT unerlässlich (Abb. 1). Bei Androgengaben empfehlen wir stets einen (niedrigen) transdermalen Östrogenausgleich. Hinweise auf spärliche, aber nicht fehlende wissenschaftliche Datenlage, Überwachung und weitere Aspekte (vergl. Tab. 2) sind sorgfältig zu beachten.

Klinische Wirkungen zentraler Testosteroneffekte sind unter korrekt dosierter Substitution schon kurzfristig zu registrieren, organische Veränderungen inkl. die der Fett-Muskelrelation benötigen mehrere Monate Zeit. Nebenwirkungen wie unreine Haut, beginnende Barbae oder verstärktes Effluvium weisen auf Überdosierung oder relativen Östrogenmangel hin. Dies unterstreicht, stets kontrolliert und individuell dosiert vorzugehen.



**Abb. 1: Interindividuelle Streubreite transdermaler Testosteronresorption: T-Spiegel am Vormittag (11–12 Uhr) bei 19 postmenopausalen Frauen (46–62 Jahre) mit Androgenmangel assoziierten Beschwerden und sehr niedrigen T-Spiegeln vor und nach einer morgentlichen (7–8 Uhr) transdermalen T-Gabe (5 mg; nach Römmler 2002a).**



## Melatonin – nicht nur ein Schlafhormon

Auch für die zirkadianen Melatoninspiegel ist ein charakteristischer Altersverlauf etabliert, was in Blut-, Urin- sowie Speichelproben verifiziert werden kann [10, 73]. Die Tageswerte, vor allem

aber die Höhe der starken nächtlichen Anstiege können beim Erwachsenen im Laufe des Lebens abfallen. Allerdings gibt es individuelle Abweichungen mit bis ins höhere Alter wenig eingeschränk-

ter Sekretion. Dies ist besonders bei langlebigen, gesunden Personen der Fall [11]. Ferner existiert eine gegensinnige Überlagerung: Niedrige Testosteron- und Östrogenspiegel führen durch diverse Modulationen bei Männern und Frauen zu einem leichten Melatoninanstieg [24, 37, 38, 47].

Melatonin beeinflusst fast jede Zelle [Übersichten 51, 52, 56]. Diese werden nicht nur über Bindungen an Rezeptoren von Zellmembranen (Isoformen wie MT1; MT2), sondern auch direkt über intrazelluläre (z.B. Bindung an Calmodulin im Zytosol) und genomisch-kernspezifische (z.B. in Lymphozyten) sowie intrazellulär-antioxidative Effekte vermittelt. Melatonin ist nicht nur der entscheidende Koordinator für die zirkadiane Hell-Dunkel-Rhythmik des funktionellen Organismus, sondern es sind darüber hinaus wichtige Einflüsse auf das Immunsystem, den antioxidativen Status, die Schlafarchitektur, Temperatur- und Blutdruckregulation, das Tempo biologischer Prozesse, die Neuroprotektion und onkologische Aspekte beim Menschen belegt worden. Neben der Zirbeldrüse gibt es zahlreiche weitere Produktionsorte für Melatonin, so auch im Intestinalbereich.

### Klinische Fragestellungen

In der gynäkologischen Sprechstunde befassen wir uns vorwiegend bei drei Fragekomplexen näher mit Melatonin, da hier bereits wissenschaftliche Daten und eigene Erfahrungen gezieltes Handeln ermöglichen.

— **Zirkadiane Melatoninrhythmik:** Eine pharmakologische Beeinflussung kann bei exogenen Störungen wie bei Schichtarbeitern, beim Jet-lag, bei Blinden sowie bei endogenen Verschiebungen wie beim „Delayed Melatonin Syndrom“ durchgeführt werden.

— **Depressionen und Schlafstörungen beim Serotonin-Defizit-Syndrom:** Interventionen bei Patientinnen mit leichten bis milden affektiven Störungen oder unter dem Einfluss bestimmter Medikamente (z.B. Blutdruckmittel,  $\beta$ -Blocker, Antidepressiva).

— **Schlafstörungen ohne erkennbare Einflüsse:** Lassen sich bei Schlafstörungen keine deutlichen Einflüsse seitens der Schlafhygiene, Stressbelastungen,

anderer offensichtlicher Endokrinopathien oder Erkrankungen erkennen, ist eine Abklärung von Melatonindefiziten und ggf. Substitution hilfreich.

### Diagnostik

Die endogene Melatoninproduktion kann durch Bestimmung des Melatonins aus Blut- und Urinproben sowie bei letzterem auch des Hauptmetaboliten, 6-Hydroxy-Melatoninsulfat, abgeschätzt werden; exogen zugeführtes Melatonin korreliert jedoch nur mit der Bestimmung des intakten Melatonins aus Blut oder Urin [29]. Speichelproben erfassen das „freie“ Melatonin und sind wegen niedriger Konzentrationen und zahlreicher möglicher Störfaktoren kritischer zu beurteilen. Aus praktischen Gründen bevorzugen wir daher die einfache Bestimmung des Melatonins aus einer Blutprobe am Vormittag [56].

Viele Ursachen können zu einem niedrigen Tages-Melatonin führen (Tab. 3) [Übersicht 56]. Serotonin hat als biochemischer Präkursor des Melatonins einen hohen Stellenwert für Diagnostik und therapeutische Alternativen, weshalb wir stets die kombinierte Bestimmung von Melatonin und Serotonin empfehlen. Für ein erhöhtes Tages-Melatonin gibt es ebenso vielfältige Gründe (Tab. 4) [Übersicht 56], zu denen auch ein leichter Östrogenmangel (Postmenopause, sekundäre Amenorrhoe) zu zählen ist.

### Therapie mit Melatonin

— **Pharmakotherapie:** Eine Phasenverschiebung der endogenen Melatoninrhythmik (Blinde, Delayed Melatonin Syndrom, Jet-lag, Schichtarbeiter) durch Melatoningaben stellt meist eine hochdosierte Pharmakotherapie dar. Ihre Effektivität ist in zahlreichen Studien und Metaanalysen belegt, wenn ein passender klinischer oder elektrophysiologischer (Schlaflabor) Endpunkt gewählt wurde [18, 22, 28, 35, 48]. Zusätzlich ist der zeitlich abgestimmte Einsatz von intensivem Licht hilfreich [36, 70]. Da Resorption und Metabolismus von exogen zugeführtem Melatonin sehr unterschiedlich sein kann (Abb. 2), raten wir stets zu einer Dosiskontrolle und individuellen Dosierung: Nach abendlicher Einnahme von 3 oder 5 mg

**Tabelle 3**  
**Niedriges Melatonin: Ursachen**

- intensive Lichtphasen
- Elektromagnetismus
- Serotonin- und/oder Tryptophanmangel (Präkursoren)
- Medikamente mit Serotonin- und Melatonin-senkenden Eigenschaften wie zahlreiche SSRI-Antidepressiva, Tranquilizer wie Benzodiazepine, Kortikoide, zahlreiche  $\alpha$ - und  $\beta$ -Blocker, bestimmte Antihypertensiva, nicht-steroidale Antirheumatika, Acetylsalicylsäure
- Genussmittel (Kaffee, Tabak, Alkohol)
- hohe Dosen von Vitamin B12
- intensiver Abendsport
- chronischer Stress
- verstärkter Lebermetabolismus
- das Alter, kombiniert mit „Advanced Melatonin Phase“
- niedrige Nacht-/ hohe Tageswerte beim phasenverschobenen „Delayed Melatonin Syndrom“

**Tabelle 4**  
**Erhöhtes Melatonin: Ursachen**

- lange Dunkelphasen (Winter, Nacht)
- hochdosiertes Vitamin B6 oder B3
- hochdosierte Elektrolyte wie Kalzium und Magnesium
- pflanzenreiche Kost wie Hafer, Zuckermais, Reis, Ingwer, Tomaten, Bananen, Sojabohnen, Marijuana
- reichlich Tryptophan oder 5-OH-Tryptophan (Präkursoren)
- Medikamente (Fluvoxamin, MAO-Hemmer, zahlreiche trizyklische Antidepressiva)
- leichter Östrogenmangel
- reduzierter Lebermetabolismus (verminderte Sulfat-Glukuronid-Konjugierung)
- erhöhte Tageswerte beim phasenverschobenen Melatoninrhythmus („Delayed Melatonin Phase“) schon bei jungen Erwachsenen

Melatonin peroral lässt sich durch eine Blutprobe am nächsten Vormittag der Melatoninspiegel bestimmen und die

Dosis ggf. adjustieren [56]. Zu hohes Tages-Melatonin kann die Vigilanz reduzieren und Müdigkeit verursachen; ein zu niedriger Melatoninspiegel in Verbindung mit fehlender Effektivität könnte eine Dosiserhöhung rechtfertigen.

—**Substitutionstherapie:** Auch wenn niedrige Melatoninspiegel als Ursache passender klinischer Störungen belegt erscheinen, sehen wir noch nicht die Indikation für eine Substitution gegeben. Es ist vielmehr ratsam, zunächst Gründe erniedrigter Melatoninspiegel abzuklären und ggf. zu beseitigen (Tab. 3).

Im Vordergrund stehen hierbei die Medikamentenanamnese sowie der Serotoninspiegel. Erstere Ursache kann abgestellt werden. Ein Serotonindefizit, das häufig zu einem Melatonindefizit beitragen kann, lässt seine „Korrektur“ besonders dann gerechtfertigt erscheinen, wenn auch die Klinik auf einen Serotoninmangel hinweist (z.B. Depressionen, Ängste bis Panikattacken, Störungen der Essregulation, Migräne, Fibromyalgien, Reizdarm, Schlafstörungen u.a.). In diesem Fall ist die Gabe des Serotonin-Präkursors L-Tryptophan oder besser noch 5-Hydroxy-Tryptophan indiziert, eine für Menschen essentielle Aminosäure, dessen therapeutische Effektivität bei Indikationen wie Depressionen, Essregulation, Insomnie u.v.m. belegt ist [1, 6, 8, 32, 50, 58, 59, 69]. Durch eine solche

Substitution können dosisabhängig erniedrigte Serotonin- wie auch Melatoninspiegel normalisiert werden, was die entsprechenden klinischen Beschwerden bessert [55, 56].

Sind jedoch keine offensichtlichen Gründe für ein Melatonindefizit in Gegenwart unauffälliger Serotoninspiegel erkennbar, dann wäre bei Insomnie die individuell dosierte Melatoninsubstitution als Heilversuch möglich. Es ist ratsam, die Dosis zu überprüfen und nach einigen Einnahmetagen bereits für zwei bis drei Tage zu pausieren [56]. Diese Intervalle werden von den Betroffenen nach einiger Zeit aufgrund der subjektiven Besserung häufig verlängert, was sich kürzlich auch im Sinne einer gewissen „Reparatur“ objektivieren ließ [30].

### Nebenwirkungen und Überwachung

Melatonin ist nach bisheriger Datenlage selbst in hohen Dosen gut verträglich, trotzdem wären pharmakologische Dosierungen als Substitution nicht geeignet. Müdigkeit, Hypothermie, Kopfschmerzen, Durchfälle und eine verlängerte Reaktionszeit sind möglich, was speziell beim Autofahren und Arbeiten an Maschinen/EDV zu beachten wäre, weitere längerfristige Auswirkungen und mögliche Rückkopplungseffekte auf die Funktion der Zirbeldrüse sind

noch unbekannt. Bei längerem Gebrauch sollte die niedrigste effektive Dosis gewählt und öfters pausiert werden. Die subjektiv für erforderlich gehaltene Dosis kann durch eine Blutprobe am nächsten Vormittag zur Vermeidung eines „overhangs“ objektiv überprüft werden.

Melatonin ist plazentagängig; es sollte daher nicht in der Schwangerschaft und auch nicht in der Stillzeit eingenommen werden. Wegen der immunstimulierenden Wirkung ist bei ausgeprägten Allergien und bei Autoimmunerkrankungen die Indikation streng zu fassen. Ähnliches gilt für Patienten mit Depressionen.

### Aktueller Stand

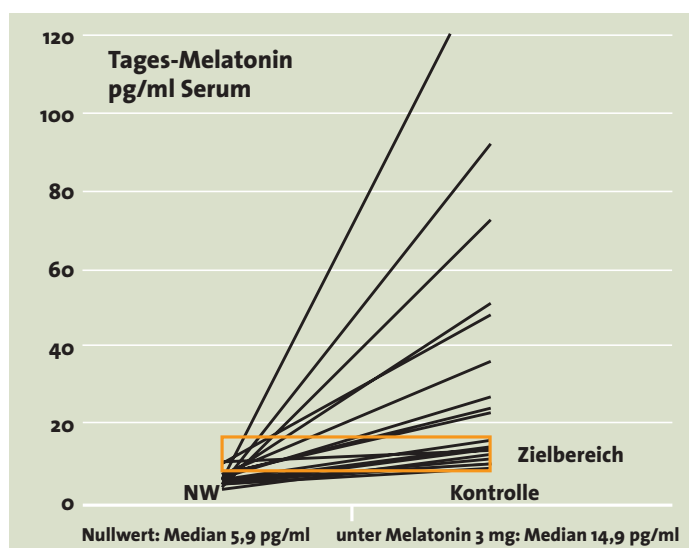
Für den Melatoneinsatz gilt wie für viele weitere natürliche Hormone, die altersabhängig dezimiert und dann mit Beschwerden ratsuchender Patienten assoziiert werden können: Für einen substitutiven Einsatz ist die wissenschaftliche Datenlage zwar vielversprechend, jedoch sind die Fallzahlen oft klein und die Anwendungsdauer meist recht kurz. Es fehlen also ausgiebige Erfahrungen, ob eine medizinisch begründbare Substitution neben den unbestreitbaren kurzfristigen Effekten auch längerfristig die erhofften Erfolge bei vernachlässigbaren Nebenwirkungen bringt.

Daher sind für solche Therapieversuche als Ergänzung zu weiteren Maßnahmen eine begründete ärztliche Indikationsstellung, regelmäßige und objektive Überwachungen, die entsprechende Aufklärung des Patienten sowie der enge Kontakt mit dem wissenschaftlichen Fortschritt unerlässlich.

Auch wenn zukünftig weitere und bessere Maßnahmen zur Prävention und Intervention bei Alterskrankheiten zur Verfügung stehen werden, sollte man dennoch das heute schon begrenzt Mögliche ausschöpfen – denn der ratsuchende Patient leidet bereits heute.

Literatur unter [www.gynundgeburtshilfe.de](http://www.gynundgeburtshilfe.de)

PD Dr. med. Alexander Römmler  
Praxisklinik Hormonzentrum München  
Westendstrasse 193–195  
80686 München



**Abb. 2: Interindividuelle Streubreite oraler Melatoninresorption. Melatoninspiegel am Vormittag (10–11 Uhr) bei 20 Frauen (Alter 45–58 Jahre) mit Melatoninmangel assoziierter Insomnie vor und nach einer abendlichen (22 Uhr) Einheitsdosis von 3 mg pulverisiertem Melatonin (Vitabasix). Bei einigen Frauen wurde der übliche Tagesbereich gesunder Frauen weit überschritten (nach Römmler 2002b).**