

Hormone im Alter: Epigenetische Kontrolle und Enhancement der Kognition

Alexander Römmler

Schlüsselwörter

Alter, Neurogenese, epigenetische Kontrolle, Kognition, Umgebungsreize, Neurosteroidhormone, Pregnenolon, DHEA, Progesteron, Replacement

Zusammenfassung

Kognitionseinschränkungen im Alter sind auf nachlassende Neurogenese zurückzuführen und stehen unter epigenetischer Kontrolle. In Prävention und Therapie stellt neben Maßnahmen der Lebensführung insbesondere das Neurosteroid-Replacement eine erfolgversprechende Option dar.

Es ist schon länger gut belegt, dass eine Neurogenese auch noch beim Erwachsenen und im höheren Lebensalter stattfinden kann. Sie ist speziell in drei Gehirnregionen wie dem Hippocampus (Gyrus dentatus), Bulbus olfactorius und dem hypothalamischen Parenchym um den dritten Ventrikel im zentralen Nervensystem (ZNS) aktiv [18]. Die ersten Bereiche sind in Prozesse des Lernens, der Kognition und umfassenden Perzeption eingebunden, der letztere in physiologische Funktionen der Energie-regulation und Reproduktion.

Im Gehirn sind organspezifische Stammzellnester gefunden worden, aus denen Progenitorzellen und dann mittels weiterer Differenzierung sowohl Gliazellen als auch Neurone und Synapsen entstehen können [20]. Diese Prozesse laufen recht schnell ab, die Entwicklung von der stimulierten Stammzelle bis zum Neuroblasten im Mausmodell beträgt etwa 9–18 Stunden [61, 62]. Auch kann eine solche Neurogenese quantitativ bedeutsam sein, so werden



© PhotoDisc

beispielsweise im Olfactoriusbereich der Maus täglich geschätzte 10 000 neue Neurone generiert. Allerdings müssen die neu gebildeten Neurone in ein bestehendes Netzwerk sinnvoll eingebunden werden, was sich als sehr komplexer Vorgang herausgestellt hat [11, 32]. Im Alter jedoch lässt die Neurogenese nicht nur bei Nagern, sondern auch beim Primaten kontinuierlich nach, was schon ab der Lebensmitte signifikant zu dokumentieren ist [13, 45].

Epigenetische Kontrolle der Neurogenese

Die Neurogenese benötigt Stimuli, die dann zu epigenetischen, d. h. strukturellen bzw. molekularen Veränderungen führen und damit die Genexpression

beeinflussen. Zu- und Abnahme von Methylierungen und Acetylierungen von DNA und Histonen sind solche Veränderungen, die dann zur Aktivierung oder Repression (z. B. „Gen-Silencing“) der Transkription bestimmter Genabschnitte führen [21, 26, 33, 34, 55]. Tests zeigen, dass solche epigenetischen Modulationen streng mit funktionellen Prozessen wie Lernen, Erinnern und mit der synaptischen Plastizität assoziiert sind, d. h. den modulierten Funktionen lassen sich klare Strukturveränderungen zuordnen.

Interessant ist, dass diese epigenetischen Mechanismen im Alter zunehmend insuffizient werden, was dann strukturell mit einer Minderung der Neurogenese und funktionell mit nachlassender Kognition verbunden ist [59, 60, 83]. Nach solchen Daten ist also die

Tab. 1 Aspekte der Kognition und Neuroneogenese.

Kognition	
■ Gedächtnis	Lernen und Erinnern
■ Perzeption	Informations- und Wahrnehmungsverarbeitung
■ Navigation	räumliche Orientierung, Lokomotion
■ Verhalten	emotionales Verhalten (Stimmungen, Stressverarbeitung)
Neurogenese	
■ Neogenese	Neuronenbildung aus Progenitorzellen
■ Arborisierung	Struktur, Länge, Verzweigungsgrad der Dendriten
■ Myelinisierung	durch Schwann'sche Zellen (Peripherie), Oligodendrozyten (ZNS)
■ Plastizität	Synapsenbildungen
Epigenetik	
■ Genom-Remodelling	molekulare Modulationen von DNA und Histonen (z. B. Methylierung, Acetylierung, Deacetylierung zur Aktivierung oder Repression der Transkription von Genabschnitten)

altersassoziierte Kognitionseinschränkung wesentlich durch eine nachlassende epigenetische Regulation zu begründen (➔ **Tab. 1**).

Dieser Zusammenhang wird weiter durch „klassische“ Experimente unterstützt. So können Enzyme der epigenetischen Modulation wie Histon-/DNA-Deacetylase (HDAC; Sirtuine) oder deren Methyltransferase (HMT) inhibiert oder stimuliert werden. Das führt dann vorhersehbar zu entsprechenden strukturellen und kognitiv-funktionellen Veränderungen sowohl bei gesunden jungen, bei alten oder beispielsweise modellhaft an Alzheimer erkrankten Subjekten [14,26,31,39,52–55,59,83]. Somit kann festgehalten werden, dass ein neuronaler Verlust und seine Funktionseinschränkungen – sei es unter dem Einfluss von Experimenten, Krankheiten oder Altern – wieder durch epigenetische Modulationen günstig beeinflusst oder gar rückgängig gemacht werden können. Wie man das in der Praxis umsetzen könnte, dazu im Folgenden mehr.

Regeneration der Kognition

Lokomotion, Umgebungsreize

Die alters- oder krankheitsbedingte Minderung der Kognition lässt sich durch Maßnahmen regenerieren, die auch schon physiologischerweise etab-

liert, aber nun wohl eingeschränkt sind. So können im Nagermodell neuronaler Verlust und Gehirnatrophie experimentell induziert werden, was dann mit eingeschränktem Lernen und verändertem Verhalten sowie entsprechenden epigenetischen Veränderungen assoziiert ist. Werden die Tiere dann einer anregenden Umgebung ausgesetzt, lassen sich solche Funktionsverluste wieder regenerieren, was mit einem entsprechenden Remodelling des Chromatins verbunden ist [26,54,56,72]. Solche Daten zeigen, dass physiologische, aktive Umgebungsreize ein wirksames Hilfsmittel zur Förderung und Regeneration kognitiver Prozesse darstellen. Andererseits führen überphysiologische Reize bzw. chronischer Stress in kurzer Zeit bereits zu neuronalen Verlusten, zu einer verminderten Neurogenese und eingeschränkter Kognition, was daher zu vermeiden ist [6,8,44,47].

Ähnliche epigenetische Regulationen durch Umgebungsreize werden auch beim Menschen nahe gelegt [20,24,25,47]. Allerdings sollte gewürdigt werden, dass bei Nagern die Kognition untrennbar mit Lokomotion verbunden ist und daher „Rennen“ hier einen besonders hohen Stellenwert hat. Beim Menschen scheint dies eher ein qualitatives statt quantitatives Mittel zur Förderung der Kognition zu sein. Wie die Alltagserfahrung zeigt, ergänzt man besser die rein physischen Aktivitäten durch umfas-

sende, kognitive Herausforderungen [25,73]. Umgebungsreize, Gehirnjogging, Stress- und Noxenreduktion sowie Aspekte der Ernährung gehören somit zu den Maßnahmen der Lebensführung, die sich stimulierend und schützend auf die Neurogenese und Plastizität sowie auf das kognitive und affektive Verhalten auswirken (➔ **Tab. 2**, oben).

Stammzell-Rejuvenation

Die Erkenntnisse über eine erfolgreiche Regeneration der Neurogenese durch Remodelling von Chromatin auch noch im Alter legen nahe, dass die gealterten neuronalen Stamm- und Progenitorzellen nicht „degeneriert“ bzw. unwiderruflich zerstört sind. In epochal anmutenden Mäuseexperimenten, publiziert in dem renommierten Fachjournal Nature, wurden gealterte Progenitorzellen in ihren Aktivitäten wieder gesteigert bzw. verjüngt („rejuvenation“), indem sie lediglich einer „jungen Umgebung“ ausgesetzt wurden, die aus dem Serum junger gesunder Tiere bestand [19,86,87]. Ein altersassoziiertes Abfall der Progenitorzellaktivität kann also durch Austausch altersveränderter systemischer Faktoren wieder moduliert werden. Selbst sehr alte neuronale Stammzellen konnten wieder gealtertes Gewebe reparieren, indem sie lediglich optimalen Umgebungsbedingungen ausgesetzt wurden.

Die oben im Zusammenhang mit der Lokomotion diskutierten „Umgebungsreize“ inklusive physischer Aktivitäten können somit weitläufiger gefasst werden. Nicht nur anregende Signale von außerhalb des Organismus gehören dazu, sondern auch solche aus der unmittelbaren Umgebung des Genoms. Das schließt physiologische Substrate wie Wachstumsfaktoren inklusive IGF-1 (Insulin-like Growth factor 1), Neurotransmitter (z. B. Serotonin), Melatonin, Steroidhormone und mehr ein [1,3,6,10,16,27,30,37,40,46,58,87]. Hieraus ergeben sich klinisch-pharmakologische Konsequenzen, die vor allem den Einsatz von Steroidhormonen nahe legen, da mit diesen schon lange klinische Erfah-

rungen aus zahlreichen systemischen Indikationen bestehen (➔ Tab. 2).

Neurosteroidhormone und deren Dualität

Auch in den Neuronen und der Glia des ZNS werden viele der aus dem peripheren Blut bekannten glandulären Steroidhormone synthetisiert, wobei teilweise größere Mengen und Konzentrationen erfasst werden als in der Peripherie zu messen sind [16,76,80,81]. Zu diesen Neurosteroidhormonen gehören v.a. Pregnenolon und sein Sulfat, Progesteron und Allopregnanolon, Dehydroepiandrosteron (DHEA) und sein Sulfat sowie deren Metabolite Östradiol

Tab. 2 Förderung der kognitiven Neurogenese.

Lebensführung	anregende Umgebungsreize, Laufen, Gehirnjogging, Stress- und Noxenreduktion, Kalorienreduktion, genommodulierende Nahrungsbestandteile
physiologische Stammzellaktivierung	physiologische Genomumgebung (Medium) optimieren, z. B. Wachstumsfaktoren, Neurotransmitter, Neurosteroidhormone
pharmakologische Epigenommodulation	epigenetische Aktivierung/Deaktivierung von Genabschnitten, z. B. durch Methyltransferasen und Histon-/DNA-Deacetylasen (Sirtuine, TOR-Inhibitoren; Resveratrol, Quercetin, Rapamycin u. v. m.)

und Testosteron (➔ Abb. 1). Diese Hormone modulieren entscheidend und hochsignifikant die Neurogenese und deren Fortbestand im zentralen sowie peripheren Nervensystem. Konsequenterweise sind verminderte Spiegel mit zahlreichen neuronalen Fehlfunktionen und Erkrankungen assoziiert [16,54,79,

81]. Reduzierte Spiegel solcher Hormone sind beim Erwachsenen anzutreffen v.a. mit zunehmenden Alter, unter Stresseinfluss inklusive klinischen Depressionen, bei chronischer Inflammation und bei zahlreichen neurodegenerativen Erkrankungen.

Elektronischer Sonderdruck zur persönlichen Verwendung

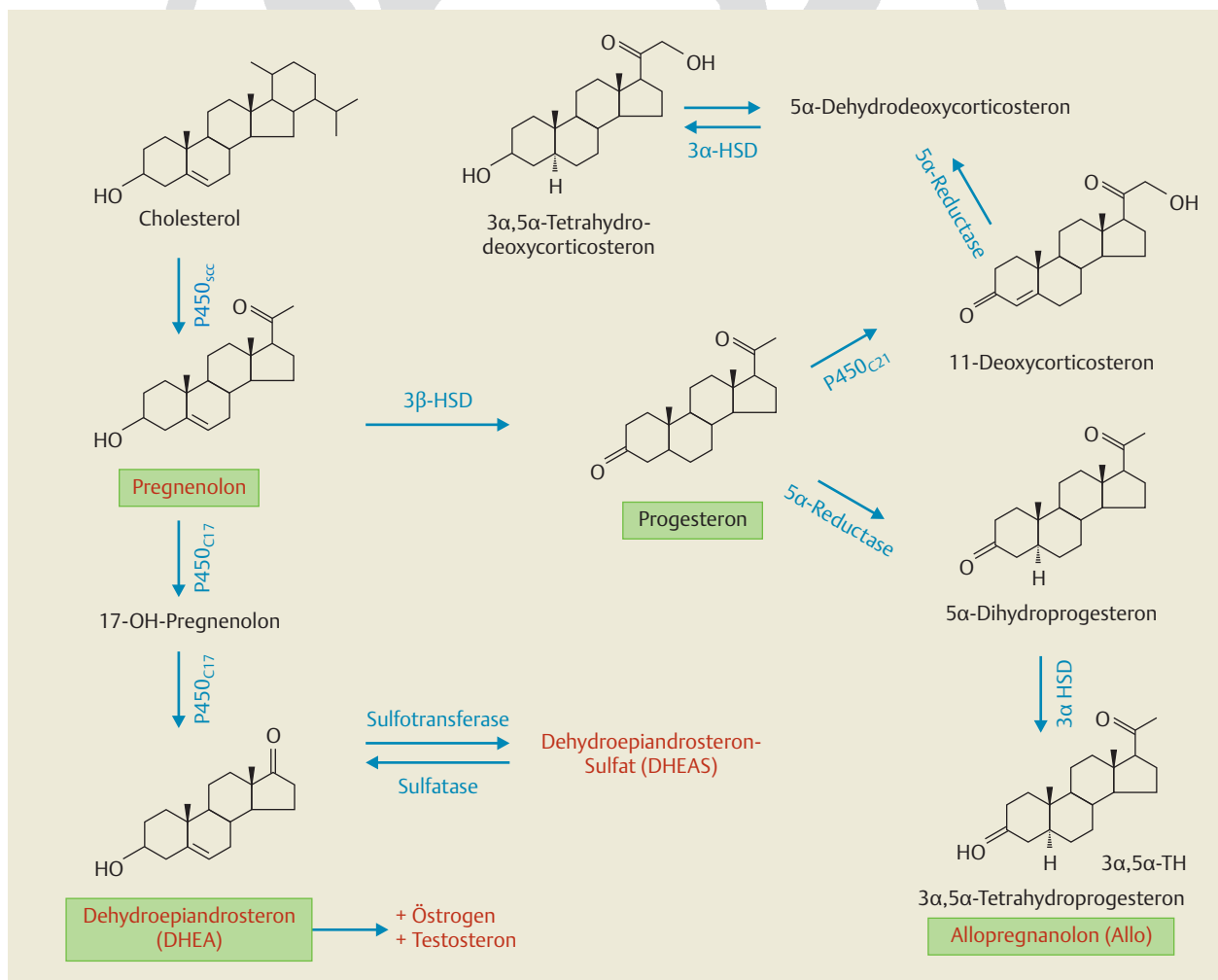


Abb. 1 Neurosteroidsynthese im Nervensystem (ZNS, PNS) (modifiziert nach [16]).

Charakteristisch für die Steroidhormone sind deren duale Wirkmechanismen [63,75–77]. So vermitteln sie zum einen epigenetisch-genomische Effekte, die wie oben beschrieben zu strukturellen Veränderungen am Genom und zu modulierten Funktionen führen. Solche vorwiegend rezeptorvermittelten Einwirkungen benötigen eine gewisse Latenzzeit, bis deren Effekte erkennbar werden. Zum anderen vermitteln diese Hormone auch rasche, nichtgenomische Effekte, die meist innerhalb weniger Minuten oder gar Sekunden ablaufen. Sie können über Konformitätsänderungen von Proteinen und Enzymen oder von transmembranen Ionenkanälen bewirkt werden. Das ist beispielsweise von Steroideffekten an den Rezeptoren zahlreicher exzitatorischer und inhibitorischer Neurotransmitter oder auf die Vasodilatation von Gefäßen (via endotheliales Stickstoffmonoxidsystem) gut bekannt [9,35,36,38,51,63,79,88].

Zusammengefasst kann die kognitive Neurogenese auch noch im Alter durch die verschiedenen Neurosteroidhormone synergistisch aktiviert werden [16]. Die molekularen und epigenetischen Kaskaden ihrer Wirkmechanismen sind teilweise gut belegt. Hierbei werden Neurogenese, Differenzierung zu Glia und Neuronen, das Aussprossen von Dendriten, die Myelinisierung, das neuronale Überleben und antiatrophische Effekte protektiv und regenerativ günstig beeinflusst. Neben solchen strukturellen Veränderungen lassen sich entsprechende funktionelle Modulationen bei zahlreichen kognitiven Parametern inklusive des affektiven Verhaltens belegen. Hieraus ergeben sich Möglichkeiten zu pharmakologisch-physiologischen Interventionen im Rahmen einer Neurosteroid-Replacement-Therapie.

Neurosteroid-Replacement

In kürzlich publizierten, klinisch relevanten Reviews zu einzelnen Steroidhormonen, von denen Defizienzen nicht nur bei Endokrinopathien sondern vor

allem im Alter bedeutsam sind, wurde bereits auf die Auswirkungen im ZNS bzw. die Kognition und das affektive Verhalten eingegangen [68]. Auch entsprechende Einflüsse des Serotonins, Melatonins und Wachstumshormons wurden in diesem Leitfaden berücksichtigt. Da über zentrale Wirkungen von Östrogen und Testosteron schon länger diskutiert wird, werden hier bezüglich der Neurosteroidhormone weniger bekannte Aspekte von Pregnenolon, Progesteron und DHEA herausgegriffen (→ Tab. 3).

Pregnenolon

Zentrale Leitsymptome nachlassender Pregnenolonspiegel sind Müdigkeit mit reduzierter Leistungsbereitschaft und Kognitionsschwäche mit verminderter Lern- bzw. Gedächtnisleistung. Diese Symptomatik ist wissenschaftlich plausibel. So konnten diesbezügliche Wirkmechanismen von Pregnenolon via Modulation am eher exzitatorischen NMDA-Rezeptor (N-Methyl-D-Asparat), am inhibitorischen GABA_A-Rezeptor (Gamma-Aminobuttersäure) sowie durch Stimulation von Acetylcholin experimentell gut belegt werden. Durch Pregnenolon ließ sich auch via Enhancement der Neurogenese eine altersreduzierte Lernfähigkeit inklusive gestörter Verhaltensparameter kurzfristig und signifikant verbessern [2,36,50,85].

Vor allem altersassoziierte und krankheitsbedingte Einschränkungen und Veränderungen bei Neurogenese, Kognition und Affekten sind signifikant durch eine entsprechende Substitution mit Pregnenolon günstig beeinflusst worden, sowohl in Tier- [50,85] als auch neuerdings in ersten klinischen Humanuntersuchungen [12,43,48,64]. Diese Datenlage unterstützt eigene langjährige Erfahrungen mit diesem Steroidhormon bei niedrigen Blutspiegeln von Pregnenolonsulfat: Leistungsknick im Alter mit reduzierter Merkfähigkeit oder beim Burn-out-Syndrom sind typische Indikationen zur Substitution mit oralem Pregnenolon in der Sprechstunde [67,69].

Dehydroepiandrosteron (DHEA)

Bei zunehmender Adrenopause mit nachlassenden Blutspiegeln von DHEA-Sulfat zählen zu den zentralen Symptomen meist Leistungsknick, reduzierte Stressbelastbarkeit, Gedächtnisminderung, Depressivität und reduzierte Libido, was eine Substitution indiziert erscheinen lässt [66,70]. Vielfältige biochemische Wirkmechanismen von DHEA im ZNS sind beschrieben worden, dazu gehören die Stimulation und Protektion der Neurogenese [7,15,16,84] und Modulationen am GABA_A-Rezeptor und weiterer Neurotransmitter [4,63].

Solche experimentelle Daten lassen die klinischen zentralen Effekte einer oralen DHEA-Substitution bei älteren Menschen plausibel erscheinen, die sich als antidepressiv, angstlösend, stressdämpfend und die Kognition im Alter verbessernd gezeigt haben [28,29,66,70,74,90]. So hat sich die Indikation zur DHEA-Substitution wesentlich erweitert, indem neben der peripheren Symptomatik einer Adrenopause auch zahlreiche kognitive und affektive Symptome herangezogen werden, die mit Defizienzen dieses „Neurosteroidhormons“ zu assoziieren sind. Auch eigene, über 15-jährige klinische Erfahrungen mit der DHEA-Substitution bei Mann und Frau innerhalb physiologischer Wirkspiegel haben diese als risikoarm gezeigt [66,70].

Progesteron

Wurde früher Progesteron vorwiegend als weibliches Sexualhormon eingestuft, hat sich diese Einschätzung seit einigen Jahren grundlegend gewandelt [65,77]. Heute sind zahlreiche auch nicht primär reproduktive Funktionen von Progesteron und seinen Metaboliten bei beiden Geschlechtern erkannt worden (→ Tab. 4). Dazu zählen die protektiven und regenerativen Wirkungen auf Herz und Gefäße, die Knochen und v. a. als Neurosteroidhormon im peripheren sowie zentralen Nervensystem [71].

So ist Progesteron ein wesentlicher Stimulator für die neuronale Myelinisie-

zung und dessen Reparatur sowie für das Neuritenwachstum und dessen Verzweigungen, wozu auch die Synapsenbildung gehört [41, 42, 79]. Solche strukturellen Veränderungen sind innerhalb weniger Stunden zu beobachten und können zusätzlich im Zusammenspiel mit anderen Neurosteroiden wie seinem Präkursor Pregnenolon und den Hauptmetaboliten Pregnanolon und Allopregnanolon (3a,5a-Tetrahydroprogesteron) gefördert werden. In Übereinstimmung mit solchen Eigenschaften zeigen Studien bei Patienten mit traumatischen Hirnverletzungen, dass bereits die einwöchige Zusatzgabe von etwa 150 mg Progesteron täglich gegenüber Placebo zu einer signifikant besseren funktionellen Regeneration sowie einer knapp halbierten Mortalitätsrate geführt haben [5, 82, 89]. Bei psychischen und kognitiven Erkrankungen im Alter, bspw. bei Morbus Alzheimer und Schizophrenie, sowie bei Epilepsie und neuroinflammatorischen Prozessen zeichnet sich ebenfalls ein günstiger Einfluss von Progesteron und dessen Metaboliten ab [23, 48, 49, 51, 57].

Ebenso ist klinisch bzw. für die tägliche Sprechstunde sehr bedeutsam, dass physiologisches Progesteron und seine Metabolite zahlreiche funktionelle Effekte auf Psyche, Kognition und Schlaf via transmembrane Schleusen modulieren (➔ Tab. 4). So wirken sie über die GABA_A-Rezeptoren (γ-Aminobuttersäure-Rezeptor-A) v.a. inhibitorisch auf das Nervensystem, was beruhigende Eigenschaften entfaltet. Daraus leiten sich klinisch angstlösende, antiepileptische, antihypertensive, antistressbetonte, schlaffördernde und antiklimakterische Partialeffekte ab [17, 51, 65, 71, 76, 79]. Damit stößt systemisch wirkendes Progesteron zunehmend auf klinisch-therapeutisches und präventives Interesse (➔ Tab. 5), wobei wegen der notwendigen Metabolite eine orale Darreichungsform ratsam erscheint [22]. Die aktuelle Datenlage und Anwendungstipps sind erst kürzlich ausführlich dargestellt worden [68].

Tab. 3 Zentrale klinische Leitsymptome bei Defizienzen einiger Neurosteroiden.

Pregnenolon	<ul style="list-style-type: none"> ■ Müdigkeit, reduzierte Leistungsbereitschaft ■ Kognitionsschwäche, verminderte Merkfähigkeit ■ „negative“ Stimmungslage
Dehydroepiandrosteron (DHEA)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Leistungsknick, reduzierte Stressbelastbarkeit ■ Depressivität, Ängstlichkeit ■ Gedächtnisminderung, Libidoreduktion
Progesteron	<ul style="list-style-type: none"> ■ innere Unruhe, Gereiztheit ■ Ängstlichkeit; Neigung zu Paniken, zu Migräne ■ stressassoziierte Insomnie

Tab. 4 Genitale und systemische Wirkungen von Progesteron.

Genitalbereich	<ul style="list-style-type: none"> ■ Mukusverdichtung an der Zervix uteri ■ Proliferationsstopp am Endometrium ■ Proliferationsstopp am Mammaepithel ■ sekretorische Differenzierung an diesen Epithelien ■ Modulation Testosteron zu Dihydrotestosteron in der Prostata
Gefäßendothelien	<ul style="list-style-type: none"> ■ moduliert Tonisierung (antispastisch unter Belastungen) ■ antiarteriosklerotisch (via Adhäsionsmoleküle) ■ Aldosteronantagonist (antihypertensiv, antiödematös)
Knochen-/Kollagen turnover	<ul style="list-style-type: none"> ■ aktiviert Stammzellen und Progenitorzellen der Osteoblasten ■ inhibiert Kollagen Degradierung (via Matrix-Metalloproteinasen)
Neuroprotektion im zentralen und peripheren Nervensystem	<ul style="list-style-type: none"> ■ fördert Myelinisierung ■ stimuliert Axon-, Dendriten- und Synapsenwachstum, Plastizität
Stimmung/Schlaf/Ängste	<ul style="list-style-type: none"> ■ beruhigend, angstlösend, antikonvulsiv, analgetisch (z. T. via Metabolite) ■ schwächt stressassoziierte Störeinflüsse ab (z. B. bei Insomnie) ■ thermogenetischer Effekt (Temperaturerhöhung)

Zusammengefasst lässt sich Progesteron heute nicht mehr auf seine Funktionen innerhalb des weiblichen Genitaltrakts beschränken. Wie schon lange von anderen Steroidhormonen bekannt, ist es auch außerhalb des Uterus von hoher Bedeutung für die Physiologie eines gesunden Organismus. Hieraus leiten sich Indikationen zu dessen Einsatz auch im Alter sowie bei zahlreichen progesteronassoziierten systemischen Dysfunktionen und Erkrankungen bei Männern und Frauen ab (➔ Tab. 4 und 5).

Resümee

Die Kognition und ihre Einschränkungen mit zunehmendem Lebensalter stehen unter epigenetischer Kontrolle. Umgebungsreize wie körperliche und mentale Aktivitäten oder Hormone und Neurotransmitter können die Epigenetik des

Genoms modulieren, was in den letzten Jahren wissenschaftlich gut belegt wurde. Hieraus leiten sich auch Möglichkeiten zur Intervention ab, um physiologische Einschränkungen wie durch Altern oder pathologische Dezimierungen – wie bei neurologischen sowie psychiatrischen Erkrankungen – präventiv und therapeutisch zu beeinflussen.

Die Möglichkeiten sind vielfältig, sie reichen von Maßnahmen der Lebensführung bis zu physiologischen und pharmakologischen Substanzen. Die Klasse der Steroidhormone stellt dabei eine interessante Option dar. Zum einen liegen langjährige Erfahrungen über Nutzen und Risiken solcher Hormone sowie ihrer Anwendungsmodalitäten vor, die wie Östrogen, Testosteron, Progesteron, DHEA und teilweise Pregnenolon meist substitutiv bei peripherglandulären Defizienzen zum Einsatz kommen. Zum anderen haben sie als

Tab. 5 Indikationen für systemische Progesterongaben (oral, off-label).

Altersprävention	<ul style="list-style-type: none"> ■ Neuroprotektion und Regeneration (zentral, peripher) ■ Gefäßprotektion (antispastisch, antiarteriosklerotisch) ■ Protektion von Hautalterung und Osteoporose
Therapieversuch bewährt bei:	<ul style="list-style-type: none"> ■ innerer „Unruhe“, Migräne ■ Angststörungen, Panikattacken, Epilepsie ■ stressbedingten Ein- und Durchschlafstörungen ■ traumatischen Hirnverletzungen
Therapieversuch in klinischer Testung zur Neuroregeneration bei:	<ul style="list-style-type: none"> ■ Multipler Sklerose ■ Morbus Alzheimer ■ neurodegenerativen Erkrankungen (ZNS, PNS)

Gruppe der Neurosteroidhormone eine zusätzliche zentrale Bedeutung speziell für die Neurogenese, Neuroprotektion und die gesamte Kognition erlangt. Damit können die Erfahrungen mit solchen Hormongaben schon heute für die Indikation „Neurosteroidhormon-Replacement-Therapie“ genutzt werden.

Literatur

- [1] Aberg D. Role of the growth hormone/insulin-like growth factor 1 axis in neurogenesis. *Endocr Dev* 2010; 17: 63–76
- [2] Adamusová E, Cais O, Vyklický V et al. Pregnenolone sulfate activates NMDA receptor channels. *Physiol Res* 2013; 62(6): 731–736
- [3] Agis-Balboa RC, Pavelka Z, Kerimoglu C, Fischer A. Loss of HDAC5 impairs memory function: implications for Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2013; 33(1): 35–44
- [4] Akwa Y, Baulieu EE. Neurosteroids: behavioral aspects and physiological implications. *J Soc Biol* 1999; 193(3): 293–298
- [5] Algattas H, Huang JH. Traumatic Brain Injury pathophysiology and treatments: early, intermediate, and late phases post-injury. *Int J Mol Sci* 2013; 15(1): 309–341
- [6] Anderson MF, Aberg MA, Nilsson M, Eriksson PS. Insulin-like growth factor-I and neurogenesis in the adult mammalian brain. *Brain Res Dev Brain Res* 2002; 134(1–2): 115–122
- [7] Azizi H, Mehrjardi NZ, Shahbazi E et al. Dehydroepiandrosterone stimulates neurogenesis in mouse embryonal carcinoma cell- and human embryonic stem cell-derived neural progenitors and induces dopaminergic neurons. *Stem Cells Dev* 2010; 19(6): 809–818
- [8] Banas M, Duman RS. Regulation of neurogenesis and gliogenesis by stress and antidepressant treatment. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2007; 6(5): 311–320
- [9] Bellelli D, Herd MB, Mitchell EA et al. Neuroactive steroids and inhibitory neurotransmission: mechanisms of action and physiological relevance. *Neuroscience* 2006; 138(3): 821–829
- [10] Berg DA, Belnoue L, Song H, Simon A. Neurotransmitter-mediated control of neurogenesis in the adult vertebrate brain. *Development* 2013; 140(12): 2548–2561
- [11] Bergami M, Berninger B. A fight for survival: the challenges faced by a newborn neuron integrating in the adult hippocampus. *Dev Neurobiol* 2012; 72(7): 1016–1031
- [12] Brown ES, Park J, Marx CE et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Pregnenolone for Bipolar Depression. *Neuropsychopharmacology* 2014; Jun 11 [Epub ahead of print]
- [13] Bunk EC, Stelzer S, Hermann S et al. Cellular organization of adult neurogenesis in the Common Marmoset. *Aging Cell* 2011; 10(1): 28–38
- [14] Calvanese V, Fraga MF. SirT1 brings stemness closer to cancer and aging. *Aging (Albany NY)* 2011; 3(2): 162–167
- [15] Charalampopoulos I, Alexaki VI, Tsatsanis C et al. Neurosteroids as endogenous inhibitors of neuronal cell apoptosis in aging. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1088: 139–152
- [16] Charalampopoulos I, Remboutsika E, Margioris AN, Gravanis A. Neurosteroids as modulators of neurogenesis and neuronal survival. *Trends Endocrinol Metab* 2008; 19(8): 300–307
- [17] Caufriez A, Leproult R, L'Hermite-Balériaux M et al. Progesterone prevents sleep disturbances and modulates GH, TSH, and melatonin secretion in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(4): E614–623
- [18] Cheng MF. Hypothalamic neurogenesis in the adult brain. *Front Neuroendocrinol* 2013; 34(3): 167–178
- [19] Conboy IM, Conboy MJ, Wagers AJ et al. Rejuvenation of aged progenitor cells by exposure to a young systemic environment. *Nature* 2005; 433(7027): 760–764
- [20] Couillard-Despres S, Iglseider 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(6): 559–564
- [21] Davis PK, Brackmann RK. Chromatin remodeling and cancer. *Cancer Biol Ther* 2003; 2(1): 22–29
- [22] De Lignieres B, Dennerstein L, Backstrom T. Influence of route of administration on progesterone metabolism. *Maturitas* 1995; 21: 251–257
- [23] De Nicola AF, Gonzalez-Deniselle MC, Garay L et al. Progesterone Protective Effects In Neurodegeneration And Neuroinflammation. *J Neuroendocrinol* 2013; 25(11): 1095–1103
- [24] Déry N, Pilgrim M, Gibala M et al. Adult hippocampal neurogenesis reduces memory interference in humans: opposing effects of aerobic exercise and depression. *Front Neurosci* 2013; 7: 66
- [25] Fabel K, Kempermann G. Physical activity and the regulation of neurogenesis in the adult and aging brain. *Neuromolecular Med* 2008; 10(2): 59–66
- [26] Fischer A, Sananbenesi F, Wang X et al. Recovery of learning and memory is associated with chromatin remodelling. *Nature* 2007; 447(7141): 178–182
- [27] Garcia-Segura LM, Arévalo MA, Azcoitia I. Interactions of estradiol and insulin-like growth factor-I signalling in the nervous system: new advances. *Prog Brain Res* 2010; 181: 251–272
- [28] Genazzani AD, Stomati M, Bernardi F et al. Long-term low-dose dehydroepiandrosterone oral supplementation in early and late postmenopausal women modulates endocrine parameters and synthesis of neuroactive steroids. *Fertil Steril* 2003; 80: 1495–1501
- [29] Genazzani AR, Inglese S, Lombardi I et al. Long-term low-dose dehydroepiandrosterone replacement therapy in aging males

- with partial androgen deficiency. *Aging Male* 2004; 7: 133–143
- [30] Giasper ER, Llorens-Martin MV, Leuner B et al. Blockade of insulin-like growth factor-1 has complex effects on structural plasticity in the hippocampus. *Hippocampus* 2010; 20(6): 706–712
- [31] Gräff J, Rei D, Guan JS et al. An epigenetic blockade of cognitive functions in the neurodegenerating brain. *Nature* 2012; 483(7388): 222–226
- [32] Gu Y, Janoschka S, Ge S. Neurogenesis and hippocampal plasticity in adult brain. *Curr Top Behav Neurosci* 2013; 15: 31–48
- [33] Guan JS, Haggarty SJ, Giacometti E et al. HDAC2 negatively regulates memory formation and synaptic plasticity. *Nature* 2009; 459(7243): 55–60
- [34] Guan JS, Xie H, Ding X. The role of epigenetic regulation in learning and memory. *Exp Neurol* 2014; May 14 [Epub ahead of print]
- [35] Gunn BG, Cunningham L, Mitchell SG et al. GABAA receptor-acting neurosteroids: A role in the development and regulation of the stress response. *Front Neuroendocrinol* 2014; Jun 12 [Epub ahead of print]
- [36] Harteneck C. Pregnenolone sulfate: from steroid metabolite to TRP channel ligand. *Molecules* 2013; 18(10): 12012–12028
- [37] Jenwitheesuk A, Nopparat C, Mukda S et al. Melatonin Regulates Aging and Neurodegeneration through Energy Metabolism, Epigenetics, Autophagy and Circadian Rhythm Pathways. *Int J Mol Sci* 2014; 15(9): 16848–16884
- [38] Kawano H et al. DHEA-Supplementation improves endothelial function and insulin sensitivity in men. *JCEM* 2003; 88: 3190–3195
- [39] Kim D, Nguyen MD, Dobbin MM et al. SIRT1 deacetylase protects against neurodegeneration in models for Alzheimer's disease and amyotrophic lateral sclerosis. *EMBO J* 2007; 26(13): 3169–3179
- [40] Klempin F, Beis D, Mosenko V et al. Serotonin is required for exercise-induced adult hippocampal neurogenesis. *J Neurosci* 2013; 33(19): 8270–8275
- [41] Koenig H, Schumacher M, Ferzaz B et al. Progesterone synthesis and myelin formation by Schwann cells. *Science* 1995; 268: 1500–1503
- [42] Koenig H, Gong WH, Pelissier P. Role of progesterone in peripheral nerve repair. *Rev Reprod* 2000; 5: 189–199
- [43] Kreinin A, Bawakny N, Ritsner MS. Adjunctive pregnenolone ameliorates the cognitive deficits in recent-onset schizophrenia. *Clin Schizophr Relat Psychoses* 2014; 4: 1–31
- [44] 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
- [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(43): 17169–17173
- [46] Llorens-Martín M, Torres-Alemán I, Trejo JL. Exercise modulates insulin-like growth factor 1-dependent and -independent effects on adult hippocampal neurogenesis and behaviour. *Mol Cell Neurosci* 2010; 44(2): 109–117
- [47] 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): 1–17
- [48] Marx CE, Keefe RS, Buchanan RW et al. Proof-of-concept trial with the neurosteroid pregnenolone targeting cognitive and negative symptoms in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2009; 34(8): 1885–1903
- [49] Marx CE, Bradford DW, Hamer RM et al. Pregnenolone as a novel therapeutic candidate in schizophrenia: emerging preclinical and clinical evidence. *Neuroscience* 2011; 191: 78–90
- [50] Mayo W, Lemaire V, Malaterre J et al. Pregnenolone sulfate enhances neurogenesis and PSA-NCAM in young and aged hippocampus. *Neurobiol Aging* 2005; 26(1): 103–114
- [51] Melcangi RC, Giatti S, Calabrese D et al. Levels and actions of progesterone and its metabolites in the nervous system during physiological and pathological conditions. *Prog Neurobiol* 2014; 113: 56–69
- [52] Miyamoto E. Molecular mechanism of neuronal plasticity: induction and maintenance of long-term potentiation in the hippocampus. *J Pharmacol Sci* 2006; 100(5): 433–442
- [53] Michán S, Li Y, Chou MM et al. SIRT1 is essential for normal cognitive function and synaptic plasticity. *J Neurosci* 2010; 30(29): 9695–9707
- [54] Mikaelsson MA, Miller CA. The path to epigenetic treatment of memory disorders. *Neurobiol Learn Mem* 2011; 96(1): 13–18
- [55] 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(4): 599–603
- [56] Mirochnic S, Wolf S, Staufenbiel M, Kempermann G. Age effects on the regulation of adult hippocampal neurogenesis by physical activity and environmental enrichment in the APP23 mouse model of Alzheimer disease. *Hippocampus* 2009; 19(10): 1008–1018
- [57] Naylor JC, Kilts JD, Hulette CM et al. Allopregnanolone levels are reduced in temporal cortex in patients with Alzheimer's disease compared to cognitively intact control subjects. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1801(8): 951–959
- [58] Pathipati P, Gorba T, Scheepens A et al. Growth hormone and prolactin regulate human neural stem cell regenerative activity. *Neuroscience* 2011; 190: 409–427
- [59] Peleg S, Sananbenesi F, Zovoillis A et al. Altered histone acetylation is associated with age-dependent memory impairment in mice. *Science* 2010; 328(5979): 753–756
- [60] Peixoto L, Abel T. The role of histone acetylation in memory formation and cognitive impairments. *Neuropsychopharmacology* 2013; 38(1): 62–76
- [61] 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(11): E1045–1054
- [62] Ponti G, Obernier K, Alvarez-Buylla A. Lineage progression from stem cells to new neurons in the adult brain ventricular-subventricular zone. *Cell Cycle* 2013; 12(11): 1649–1650
- [63] Reddy DS. Neurosteroids: endogenous role in the human brain and therapeutic potentials. *Prog Brain Res* 2010; 186: 113–137
- [64] Ritsner MS, Bawakny H, Kreinin A. Pregnenolone treatment reduces severity of negative symptoms in recent-onset schizophrenia: an 8-week, double-blind, randomized add-on two-center trial. *Psychiatry Clin Neurosci* 2014; 68(6): 432–440
- [65] Römmler A, Römmler J. Progesteron – genitale und extragenitale Wirkungen. *Zs f Orthomol Med* 2009; 3: 9–13

- [66] Römmler A, Römmler-Zehrer J. Adrenopause – Die Rolle des Schlüsselhormons DHEA. *gynäkologie + geburtshilfe* gg 2013; 18 (SH1): 34–39
- [67] Römmler A. Neurosteroid-Replacement-Therapie mit Pregnenolon, Progesteron und DHEA. *Menopause – Andropause – Anti-Aging*, Wien 2010. *J Gynäkol Endokrinol* 2010; 13(4): 42
- [68] Römmler A, Hrsg. *Hormone – Leitfaden für die Anti-Aging-Sprechstunde*. München: Thieme; 2014
- [69] Römmler A. Pregnenolon – die Schlüsselrolle des ersten Steroidhormons. In: Römmler A, Hrsg. *Hormone – Leitfaden für die Anti-Aging-Sprechstunde*. München: Thieme; 2014: 137–153
- [70] Römmler A. DHEA und Adrenopause. In: Römmler A, Hrsg. *Hormone – Leitfaden für die Anti-Aging-Sprechstunde*. München: Thieme; 2014: 19–33
- [71] Römmler A. Progesteron, ein systemisch wirkendes Hormon bei Mann und Frau. In: Römmler A, Hrsg. *Hormone – Leitfaden für die Anti-Aging-Sprechstunde*. München: Thieme; 2014: 123–136
- [72] Rodríguez JJ, Noristani HN, Olabarria M et al. Voluntary running and environmental enrichment restores impaired hippocampal neurogenesis in a triple transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res* 2011; 8(7): 707–717
- [73] Sahay A, Scobie KN, Hill AS et al. Increasing adult hippocampal neurogenesis is sufficient to improve pattern separation. *Nature* 2011; 472(7344): 466–470
- [74] Schmidt PJ, Daly RC, Bloch M et al. Dehydroepiandrosterone monotherapy in mid-life-onset major and minor depression. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 154–162
- [75] Schumacher M, Baulieu EE. Neurosteroids: synthesis and functions in the central and peripheral nervous systems. *Ciba Found Symp* 1995; 191: 90–106; discussion 106–112
- [76] Schumacher M, Guennoun R, Ghomari A et al. Novel perspectives for progesterone in hormone replacement therapy, with special reference to the nervous system. *Endocr Rev* 2007; 28: 387–439
- [77] Schumacher M, Guennoun R, Robert F et al. Local synthesis and dual actions of progesterone in the nervous system: neuroprotection and myelination. *Growth Horm IGF Res* 2004; 14(Suppl A): S18–S33
- [78] Schumacher M, Hussain R, Gago N et al. Progesterone synthesis in the nervous system: implications for myelination and myelin repair. *Front Neurosci* 2012; 6: 10
- [79] Schumacher M, Mattern C, Ghomari A et al. Revisiting the roles of progesterone and allopregnanolone in the nervous system: resurgence of the progesterone receptors. *Prog Neurobiol*. 2014; 113: 6–39
- [80] Schumacher M, Robel P, Baulieu EE. Development and regeneration of the nervous system: a role for neurosteroids. *Dev Neurosci* 1996; 18: 6–21
- [81] Schumacher M, Weill-Engerer S, Liere P et al. Steroid hormones and neurosteroids in normal and pathological aging of the nervous system. *Prog Neurobiol* 2003; 71: 3–29
- [82] Stein DG. Progesterone in the treatment of acute traumatic brain injury: a clinical perspective and update. *Neuroscience* 2011; 191: 101–106
- [83] Stilling RM, Fischer A. The role of histone acetylation in age-associated memory impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiol Learn Mem* 2011; 96(1): 19–26
- [84] Suzuki M, Wright LS, Marwah P et al. Mitotic and neurogenic effects of dehydroepiandrosterone (DHEA) on human neural stem cell cultures derived from the fetal cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101(9): 3202–3207
- [85] 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
- [86] Villeda SA, Luo J, Mosher KI et al. The ageing systemic milieu negatively regulates neurogenesis and cognitive function. *Nature* 2011; 477(7362): 90–94
- [87] Villeda SA, Wyss-Coray T. The circulatory systemic environment as a modulator of neurogenesis and brain aging. *Autoimmun Rev* 2013; 12(6): 674–677
- [88] Williams MR, Dawood T, Ling S et al. Dehydroepiandrosterone increases endothelial cell proliferation in vitro and improves endothelial function in vivo by mechanisms independent of androgen and estrogen receptors. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(9): 4708–4715
- [89] Xiao G, Wei J, Yan W et al. Improved outcomes from the administration of progesterone for patients with acute severe traumatic brain injury: a randomized controlled trial. *Crit Care* 2008; 12(2): R61
- [90] Yamada S, Akishita M, Fukai S et al. Effects of dehydroepiandrosterone supplementation on cognitive function and activities of daily living in older women with mild to moderate cognitive impairment. *Geriatr Gerontol Int* 2010; 10: 280–287

online: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1383250>



Privatdozent Dr. med. Alexander Römmler
 FA Gyn., Gyn-Endokrinologie
 Prävention u. Anti-Aging-Medizin
 Ehrenpräsident der Deutschen Gesellschaft für Anti-Aging Medizin e.V. (GSAAM)
 Past-Präsident 1998–2009
 Siebenbürgener Str. 13
 81377 München
www.alexanderroemmler.com
 E-Mail: alexanderdrroe@posteo.de

PD Dr. Alexander Römmler arbeitete als Facharzt für Gynäkologie mit den Schwerpunkten Endokrinologie und Reproduktionsmedizin sowie Andrologie. 1981 gründete er das Hormonzentrum München, wo er bis 2009 praktizierte. Als Gründer und langjähriger Präsident der GSAAM e.V. (1998–2009) ist er jetzt deren Ehrenpräsident. Seine wissenschaftlichen Schwerpunkte liegen auf dem Gebiet Endokrinologie, Prävention und Anti-Aging-Medizin, hinzu kommen kontinuierlich Vorträge, Univorlesungen, Seminare, wissenschaftliche Artikel und Buchbeiträge.