

Aus der Medizinischen Klinik
der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. G. Ertl

**DHEA-Substitutionstherapie bei gesunden älteren Männern
mit niedrigem DHEAS-Serumspiegel**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Bayerischen Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg
vorgelegt von
Ines Luise Köhler
aus Marburg/Lahn

Würzburg, August 2003

Referent: Professor Dr. med. B. Allolio

Korreferent: Professor Dr. med. A. Warnke

Dekan: Professor Dr. med. S. Silbernagl

Tag der mündlichen Prüfung: 16.01.2004

Die Promovendin ist Ärztin.

In Dankbarkeit meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|----------|--|-----------|
| 1 | Einleitung | 1 |
| 1.1 | Physiologie der adrenalen Androgene | 2 |
| 1.2 | Altersabhängiger Verlauf der DHEA/S-Serumkonzentration ... | 3 |
| 1.3 | Regulation der adrenalen Androgensynthese | 4 |
| 1.4 | Metabolismus der adrenalen Androgene | 4 |
| 1.5 | Wirkungen von DHEA/S | 6 |
| 1.5.1 | Androgene und östrogene Wirkungen | 7 |
| 1.5.2 | Kardio- und vasoprotektive Wirkungen | 7 |
| 1.5.3 | Antiproliferative und antioxidative Wirkungen | 9 |
| 1.5.4 | Immunologische Wirkungen | 10 |
| 1.5.5 | Wirkungen auf das GH und IGF-1-System sowie den Insulinstoffwechsel | 11 |
| 1.5.6 | Wirkungen auf den Knochenstoffwechsel | 13 |
| 1.5.7 | Neurosteroidale Wirkungen | 13 |
| 1.5.8 | Zusammenhang zwischen DHEA/S und Lebensdauer | 16 |
| 2 | Studienziele und -fragestellungen | 17 |
| 3 | Probanden und Methoden | 19 |
| 3.1 | Auswahl der Probanden | 19 |
| 3.1.1 | Charakterisierung des Studienkollektivs | 19 |
| 3.1.2 | Einschlußkriterien | 20 |
| 3.1.3 | Ausschlußkriterien | 20 |
| 3.2 | Studiendesign | 21 |
| 3.2.1 | Aufnahmeuntersuchung | 22 |
| 3.2.2 | Aktive Phase der Studie | 22 |

| | | |
|------------|---|-----------|
| 3.3 | Randomisierung | 23 |
| 3.4 | Studienmedikation | 23 |
| 3.5 | Methoden | 24 |
| 3.5.1 | Allgemeine Labor- und Steroidhormonbestimmungen | 24 |
| 3.5.2 | Serumlipide | 25 |
| 3.5.3 | Somatotrope Achse..... | 26 |
| 3.5.4 | Parameter des Knochenstoffwechsels | 26 |
| 3.5.5 | Testpsychologische Untersuchungen | 26 |
| 3.5.5.1 | Befindlichkeit und Stimmung | 26 |
| 3.5.5.2 | Fragebogen zum sexuellem Erleben..... | 28 |
| 3.6 | Statistik | 29 |
| 3.7 | Ethik | 29 |

4 Ergebnisse 30

| | | |
|------------|--|-----------|
| 4.1 | Charakterisierung des Screeningkollektivs | 30 |
| 4.2 | Sicherheit | 31 |
| 4.3 | Ergebnisse des Untersuchungskollektivs | 33 |
| 4.3.1 | Steroidhormonserumspiegel des Gesamtkollektivs..... | 33 |
| 4.3.1.1 | Dehydroepiandrosteron (DHEA) | 33 |
| 4.3.1.2 | Dehydroepiandrosteronsulfat (DHEAS)..... | 34 |
| 4.3.1.3 | Androstendion | 35 |
| 4.3.1.4 | Androstandiol-Glucuronid (ADG)..... | 36 |
| 4.3.1.5 | Testosteron | 37 |
| 4.3.1.6 | Dihydrotestosteron (DHT) | 38 |
| 4.3.1.7 | Östron | 39 |
| 4.3.1.8 | 17 β -Östradiol | 40 |
| 4.3.1.9 | Steroidhormonserumspiegel stratifiziert nach Altersgruppen | 41 |
| 4.3.1.10 | Zusammenfassende Beschreibung der Steroidhormon- konzentrationen des Gesamtkollektivs | 43 |
| 4.3.2 | Serumlipide | 44 |
| 4.3.3 | Somatotrope Achse..... | 46 |
| 4.3.4 | Parameter des Knochenstoffwechsels | 47 |

| | | |
|-----------|---|-----------|
| 4.3.5 | Testpsychologische Untersuchungen | 48 |
| 4.3.5.1 | Befindlichkeit und Stimmung | 48 |
| 4.3.5.1.1 | SCL-90-R | 48 |
| 4.3.5.1.2 | MDBF | 50 |
| 4.3.5.1.3 | HADS-D | 51 |
| 4.3.5.1.4 | GBB-24 | 52 |
| 4.3.5.2 | Fragebogen zum sexuellen Erleben..... | 53 |
| 5 | Diskussion | 54 |
| 6 | Zusammenfassung | 65 |
| 7 | Literaturverzeichnis | 67 |

1. Einleitung

Dehydroepiandrosteron (DHEA) und sein Sulfatester Dehydroepiandrosteron-sulfat (DHEAS) gehören als C-19-Steroidhormone zur Gruppe der adrenalen Androgene. Sie werden vorwiegend in der Zona reticularis der Nebennierenrinde, bei beiden Geschlechtern jedoch auch in den Gonaden gebildet (1, 2). Quantitativ stellen sie das Hauptprodukt der Steroidsynthese der menschlichen Nebennierenrinde dar (3).

DHEA (3-beta-hydroxy-5-androsten-17-on) wurde 1934 erstmals von A. Butenandt und H. Dannenbaum als Derivat aus menschlichem Urin (4) und 1954 von Migeon und Plager aus menschlichem Plasma (5) isoliert und beschrieben. Den Nachweis der Synthese und Sekretion von DHEAS aus der menschlichen Nebennierenrinde erbrachte Baulieu im Jahre 1964 (6). Anfang der sechziger Jahre mehrten sich durch die Arbeitsgruppen um Liebermann, Fieser, Baulieu, Vande Wiele u.a. Erkenntnisse über den Androgenmetabolismus, so daß die Bedeutung von DHEA/S als Vorläufersubstanz der Androgensynthese und sogenanntes „schwaches Androgen“ deutlich wurde (7, 8, 9, 10). Die mögliche Konversion in potente Östrogene in der Placenta postulierten Baulieu und Siiteri Mitte der sechziger Jahre (10, 11).

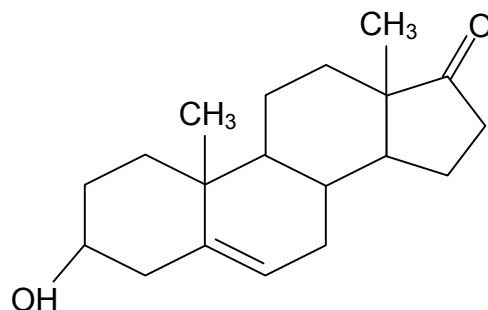


Abbildung 1: Dehydroepiandrosteron (DHEA)

1.1 Physiologie der adrenalen Androgene

DHEA wird durch Steroidbiosyntheseenzyme in aktive Metabolite umgewandelt. DHEAS steht der Weiterkonversion nur nach Umwandlung zu DHEA durch Abspaltung der Sulfatgruppe zur Verfügung.

Steroidkonvertierende Enzyme wurden beim Rhesusaffen und beim Menschen außer in den steroidbildenden Organen in zahlreichen peripheren Geweben nachgewiesen, z.B. im Fett- und Muskelgewebe, in der Haut, im lymphatischen Gewebe und zum Teil im Nervengewebe (12). Ihre große Bedeutung in der Androgen- und Östrogensynthese beim Menschen zeigt sich unter anderem darin, daß bei der Frau postmenopausal nahezu 100% der gesamten Östrogensynthese (13) und 50% der Testosteronsynthese (14) durch periphere Konversion und somit nicht in den Gonaden entsteht. Beim Mann beträgt der extragonadale Anteil an der gesamten Androgensynthese immerhin 30-50% (13).

Das hydrophile DHEAS stellt mit 300-500facher Konzentration gegenüber DHEA eine Art Speicherform im Blut zur Bereitstellung der Vorläufer-substanzen für die Androgen- und Östrogensynthese dar (3). Es zirkuliert im Blut in 20mal höherer Konzentration als jedes andere Steroidhormon (3).

DHEAS kann durch ubiquitäres Vorkommen der Steroidsulfatase in den meisten Geweben des Körpers schnell in DHEA überführt werden (12). DHEA unterliegt im Gegensatz zu DHEAS einer größeren metabolischen Clearance und weist eine geringere Produktionsrate auf, was die niedrigere Serumkonzentration erklärt. Zu einem großen Teil entsteht DHEA durch Interkonversion aus DHEAS (3). Aufgrund seiner lipophileren Eigenschaften besitzt DHEA eine höhere intrazelluläre Verfügbarkeit und erlangt somit als biologisch aktivere Form eine größere physiologische Bedeutung.

Die exakte physiologische Bedeutung der adrenalen Androgenvorläufer DHEA/S ist bisher nicht hinreichend bekannt. Als Teil eines komplexen Systems unterliegt ihre Bildung und Verstoffwechslung mannigfaltigen Einflüssen und Regulationsmechanismen, die sich bis auf Zielzellebene erstrecken.

1.2 Altersabhängiger Verlauf der DHEA/S-Serumkonzentrationen

Die DHEA/S-Serumspiegel steigen mit Beginn der sogenannten Adrenarche im 6. bis 8. Lebensjahr sprunghaft an (15), erreichen einen Gipfel bei Frauen zwischen 15 und 19 Jahren, bei Männern zwischen 20 und 24 Jahren und beginnen ab dem 35. Lebensjahr kontinuierlich um ca. 2-3% pro Jahr zu fallen. Zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr erreichen sie ein stabil niedriges Niveau, die sogenannte Adrenopause (16). In der 8. bis 9. Lebensdekade beträgt der DHEA/S-Serumspiegel beim männlichen Geschlecht noch ca. 10-20% des Maximalwertes (17). Carlström fand 1988 keine geschlechtsspezifischen Unterschiede im altersabhängigen Verlauf des DHEA-Serumspiegels (2), Zumoff und Sulcová beschrieben höhere DHEA-Serumspiegel bei Frauen in allen Altersklassen (18,19). Im Gegensatz dazu zeigten eine Reihe von Studien übereinstimmend 10-30% höhere DHEAS-Serumspiegel beim männlichen Geschlecht (2, 16, 20, 21), vor allem nach dem 50. Lebensjahr (22). Es scheinen genetische Unterschiede zu existieren, da zum Beispiel bei japanischen Männern signifikant niedrigere Serumspiegel gemessen wurden als bei amerikanischen weißen Männern (23). Das Verhältnis DHEA/DHEAS, das vorrangig die periphere Umwandlung von DHEAS zu DHEA und nicht die adrenale Produktionsrate widerspiegelt, ist bei Frauen höher (2, 20).

Der altersabhängige Rückgang der adrenalen Androgensynthese steht im Gegensatz zu der relativ konstanten Serumkonzentration von Cortisol und ist im Hinblick auf seine physiologische Bedeutung und den zugrundeliegenden Regulationsmechanismen noch nicht vollständig geklärt. Hornsby postulierte 1995 das Modell von miteinander konkurrierenden Enzymen um Ausgangssubstanzen auf dem zunächst gemeinsamen Weg der Hormonmetabolisierung aus Cholesterol. In der Zona reticularis der menschlichen Nebennierenrinde besteht demzufolge eine Enzymausstattung, die altersabhängig in unterschiedlichem Maße zu Gunsten der adrenalen Androgenvorstufen DHEA/S reguliert ist. Ob neben altersabhängigen Regulationsveränderungen von Enzymen ein zahlenmäßiger Rückgang der hormonsynthetisierenden Zellen der Zona reticularis oder eine intrinsische

Veränderung in den Zellen selbst für den Rückgang der Sekretionsrate verantwortlich ist, bleibt jedoch spekulativ (24).

1.3 Regulation der adrenalen Androgensynthese

Neben altersabhängigen Veränderungen unterliegt die Bildung von DHEA/S auch dem Einfluß von ACTH, wobei die ACTH-Stimulierbarkeit verglichen mit Cortisol geringer ist und mit dem Alter abnimmt (25, 26, 27). Der DHEA-Serumspiegel unterliegt wie der Cortisolserumspiegel zirkadianen Schwankungen. Der DHEAS-Serumspiegel zeigt aufgrund der niedrigen metabolischen Clearance und des großen DHEAS-Plasmapools dagegen keine zirkadianen Veränderungen. Da sich die Syntheseraten von DHEA/S und Cortisol nicht ausnahmslos konkordant verhalten, wurde über das Vorhandensein weiterer, die DHEA/S-Produktion stimulierender Faktoren spekuliert (24). Parker isolierte und beschrieb 1983 ein 18-Aminosäuren langes, hypophysäres Proopiomelanocortin (POMC-)-Derivat, daß er als Corticoadrenal Androgenstimulating Hormone (CASH) bezeichnete (28). Andere Arbeitsgruppen fanden keine Stimulierbarkeit der DHEA/S-Syntheserate durch dieses Peptid (29, 30). Als weitere mögliche Regulatoren und Einflussfaktoren wurden Prolaktin in supraphysiologischen Spiegel (31), Östrogene, IGF II und Wachstumshormon (32), Insulin (33) und TGF β 1 (Transforming growth factor, zu den Zytokinen zählender Wachstumsfaktor) und die körpereigenen opiatähnlichen Peptide Dynorphin A und Met-Enkephalin (34) diskutiert.

1.4 Metabolismus der adrenalen Androgene

Labrie prägte 1991 den Begriff der Intrakrinologie, der eine weitere Besonderheit der adrenalen Androgene beim Menschen und einigen anderen Primaten hervorhebt. Er bezeichnet die Umwandlung der in der Nebennierenrinde gebildeten, biologisch inaktiven Hormonvorstufen DHEA/S und Androstendion

in ihre hochaktiven Metabolite in den Zellen des Zielgewebes. Durch dieses höchst ökonomische Prinzip der extragonadalen Sexualsteroidbildung werden Verluste durch Verstoffwechslung in Leber und Niere umgangen und an Ort und Stelle mit geringen Hormonmengen maximale Wirkstärken erzielt. Dabei erfolgt die Verstoffwechslung je nach enzymatischer Ausstattung der Zellen und je nach hormonellem Umgebungsmilieu entweder in potente Androgene oder Östrogene (13, 3).

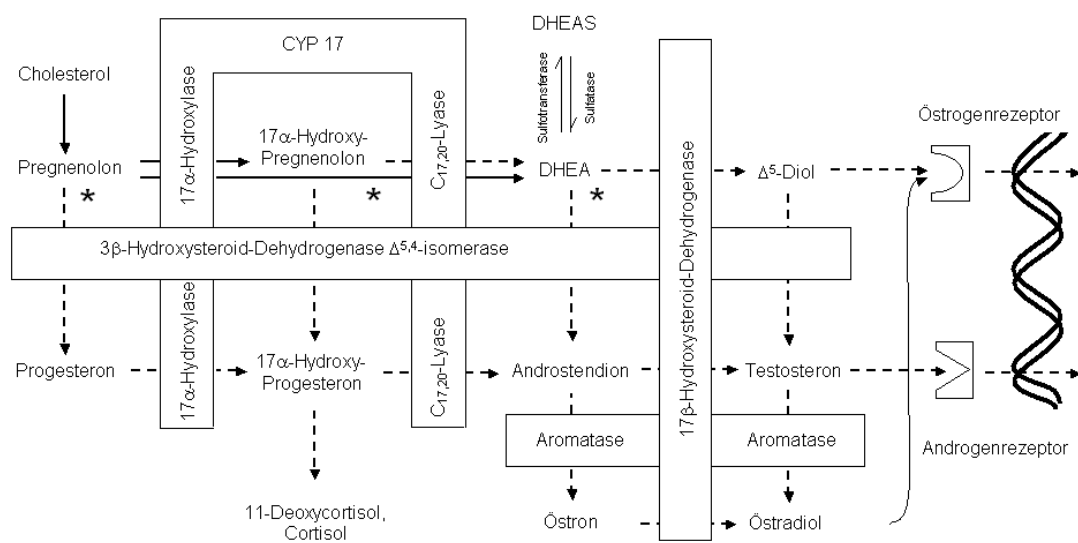


Abbildung 2: Hormonbiosynthese der Nebennierenrinde (nach 13, 24): CYP 17 bestehend aus 17α-Hydroxylase und C_{17,20}-Lyase, Δ⁵-Diol (Androst-5-ene-3β, 17β-diol)

Die Sulfatierung von DHEA durch Hydroxysteroid-Sulfotransferasen verhindert die Hydrolyse durch die 3β-Hydroxysteroiddehydrogenase/Δ⁵-Δ⁴isomerase (3β-HSD) und trägt zur Erhaltung des großen DHEAS-Plasmapools bei (24). Auf dem Weg der Verstoffwechslung von Pregnenolon zu DHEA konkurriert die 3β-HSD an zwei Punkten mit dem Enzym CYP17 um das Substrat. CYP17 ist ein Cytochrom P450-Protein, das zwei Enzymaktivitäten (17α-Hydroxylase und C_{17,20}-Lyase) vereint und durch die C_{17,20}-Lyaseaktivität verhindert, daß

die Metabolisierung in Richtung Cortisol verläuft. Hornsby sieht den entscheidenden Faktor einer gesteigerten DHEA/S-Syntheserate z.B. während der Adrenarche in der verminderten Expressionsrate des Enzyms 3 β -HSD, was zur Folge hat, daß mehr Substrat in Richtung DHEA metabolisiert werden kann (24, 35). Zur Verstoffwechslung von DHEA in Richtung Testosteron oder Östron wird die 3 β -HSD zur Bildung von Androstendion (Δ^4 -dion) benötigt. Isoformen der 17 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase (17 β -HSD) konvertieren in Richtung Testosteron, die Aromatase in Richtung Östron (E_1). Testosteron kann durch die ubiquitär vorkommende Aromatase in Östradiol (E_2) umgewandelt werden (36). Bemerkenswerterweise vermittelt der Androgenmetabolit Androst-5-ene-3 β , 17 β -diol (Δ^5 -diol), der durch 17 β -HSD-Isoenzyme aus DHEA gebildet wird, direkte östrogene Effekte (13, 37, 38).

Durch die 5 α -Reduktase kann aus Testosteron Dihydrotestosteron (DHT) gebildet werden, das eine höhere Affinität zum Androgenrezeptor als Testosteron besitzt und das potenteste Androgen des Menschen darstellt. Der DHT-Serumspiegel kann nicht als repräsentativ für den gesamten DHT-Pool des Menschen angesehen werden, da DHT vornehmlich im Zielgewebe gebildet wird und seine Aktivität entfaltet (39). Als geeigneterer Marker für die Menge des peripher gebildeten DHT und somit für das Ausmaß des peripheren Androgenmetabolismus erscheint Androstandiol-Glucuronid (ADG), der wichtigste Metabolit des DHT (39, 40).

1.5 Wirkungen von DHEA/S

DHEA/S dienen vor allem trophen Funktionen. In ihrer Eigenschaft als Vorläufersubstanzen potenter Androgene und Östrogene vermitteln sie sexualsteroidhormon-assoziierte Wirkungen. DHEA/S selbst besitzen keine androgene Wirksamkeit, werden aber als „schwache Androgene“ bezeichnet, da ihre Konversionsprodukte androgene Effekte vermitteln (41). Darüber hinaus scheinen DHEA/S Wirkungen wie die Beeinflussung des Lipidstoffwechsels, des Immun- oder Zentralen Nervensystems zu entfalten. Inwieweit

ihr Wirkungsspektrum dabei durch Beeinflussung von Schlüsselenzymen wie z.B. der Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase oder durch Veränderung von Zellmembranstrukturen erweitert wird, ist nicht hinreichend bekannt (42). Auf molekularer Ebene sind hochaffine Bindungsstellen an murinen und humanen T-Lymphozyten sowie an Endothelzellen beschrieben worden (43, 44), bisher wurde aber noch kein spezifischer DHEA-Rezeptor beschrieben (45).

Folgende wichtigste Wirkungsweisen der adrenalen Androgene DHEA/DHEAS werden diskutiert:

1.5.1 Androgene und Östrogene Wirkungen

Durch Umwandlung in aktive Sexualsteroiden übt DHEA/S Einfluß auf verschiedene Gewebe und Stoffwechselprozesse aus. Androgene Wirkungen umfassen unter anderem anabole Stoffwechselprozesse durch vermehrte Nukleinsäure- und Eiweißsynthese, Beeinflussung des männlichen Genitale und Förderung bestimmter Stadien der Spermiogenese, sowie die Ausbildung des virilen Behaarungstyps und Einflüsse auf Acne vulgaris und andere Hauterkrankungen. Des Weiteren fördern Androgene in niedrigen Konzentrationen die Proliferation des epiphysären Knorpels und das Längenwachstum, in höheren Konzentrationen dagegen den Schluß der Epiphysenfugen und die Kalzifizierung. Physiologische Wirkungen der Östrogene umfassen neben mannigfaltigen Wirkungen auf die äußeren und inneren weiblichen Genitale unter anderem eine Stimulation der Proteinsynthese, einen Anstieg der Triglyzeride und des Cholesterins und bezüglich der Blutgerinnung einen Anstieg der Faktoren I und VIII (46).

1.5.2 Kardio- und vasoprotektive Wirkungen

Schon in den 50-er Jahren wurden Zusammenhänge zwischen einem niedrigen DHEA-Serumspiegel und einer höheren Inzidenz von kardio-

vaskulären Erkrankungen beschrieben (47, 48), was zu der Vermutung einer kardio- und vasoprotektiven Wirkung von DHEA führte. 1986 veröffentlichten Barrett-Connor et al. Ergebnisse einer prospektiven Studie, bei der die kardio-vaskuläre Mortalität von Männern signifikant invers mit den DHEAS-Spiegeln korrelierte (49). Dieser Zusammenhang wurde in nachfolgenden Studien bei Frauen und anderen Kohorten nicht bestätigt (50, 51, 52, 53, 54). Diese geschlechtsspezifischen Wirkungen von DHEA spiegeln offenbar die von Geschlecht und Alter geprägte Konversion zu aktiven Sexualsteroiden wieder. Dabei könnten bei Männern östrogenartige Effekte, bei postmenopausalen Frauen dagegen anabole Effekte überwiegen (51).

Verschiedene weitere Faktoren tragen möglicherweise zu einem kardio- und vasoprotektiven Effekt von DHEA bei. DHEA vermindert die Aktivität von Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase in Erythrozyten, einem Enzym des Pentosephosphatzyklus (55, 56). Dadurch wird die Bereitstellung des Reduktionsäquivalents NADPH vermindert, das für Zellproliferation und Synthese von Fettsäuren und Cholesterol benötigt wird. Eine Verminderung von NADPH hat die Reduktion von VLDL (very low density lipoproteins) und LDL (low density lipoproteins) und damit eine verminderte Bildung atheromatöser Plaques zur Folge (57). Des Weiteren steht durch einen gehemmten Pentosephosphatweg weniger Ribose-5-Phosphat für die Nukleinsäuresynthese zur Verfügung, was die antiproliferativen Wirkungen von DHEA erklärt. Eine verringerte Proliferation von Intimazellen und Fibroblasten könnte ebenfalls die Entstehung atheromatöser Plaques bremsen. Die physiologische Hemmwirkung von DHEA für die Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase scheint allerdings gering zu sein (58).

DHEA zeigte in vitro und in vivo einen inhibitorischen Effekt auf die Plättchenaggregation (59) und steigert entweder direkt oder über IGF-1-Stimulation die Stickoxid- (NO-)Synthese, einen potenten Vasodilatator (60). Inwieweit diese Wirkungen zu einem protektiven Effekt von DHEA gegenüber kardio-vaskulären Erkrankungen beitragen, bleibt jedoch spekulativ.

1.5.3 Antiproliferative und antioxidative Wirkungen

Bereits 1962 schrieb Bulbrook über den möglichen Zusammenhang zwischen erniedrigten DHEA-Serumspiegeln und der Entstehung von Brustkrebs bei Frauen (61). In einer Reihe von Tierversuchen wurde ein hemmender Effekt von DHEA auf das Wachstum von Hoden-, Haut-, Pankreas- und Colorektalen Karzinomen nachgewiesen (62, 63, 64, 65). In epidemiologischen Studien waren niedrige DHEA-Spiegel mit prämenopausal entstandenem Brustkrebs, Magen-, Lungen-, Blasenkarzinom und Haarzell-Leukämie assoziiert (42). Barrett-Connor et al. fanden weder im Querschnitt noch longitudinal einen Zusammenhang von DHEAS-Serumspiegeln und postmenopausal entstandenem Brustkrebs (66). In vitro zeigte DHEA sowohl hemmende als auch stimulierende Effekte auf das Wachstum von menschlichen Brustkrebszellen (67, 68). Boccuzzi sah den Aktivitätsgrad von Androgenrezeptoren in den Brustkrebszellen hierfür verantwortlich (69).

Gordon et al. (70) und Ebeling et al. (3) vermuteten, daß DHEA im hoch-östrogenen Milieu der prämenopausalen Frau geringe bis antiöstrogene Effekte hervorruft, bei der postmenopausalen Frau mit niedrigen Östrogenspiegeln durch östrogene Effekte das Tumorzellwachstum dagegen stimuliert. Antiproliferative und antioxidative Wirkungen von DHEA durch eine reduzierte Aktivität der Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase könnten ebenso wie gewichtsreduzierende Effekte ein antikanzerogenes Potential von DHEA erklären (66).

Die bisher beschriebenen Effekte von DHEA auf Tumorzellen sind somit äußerst heterogen und nicht eindeutig. Die Beurteilung wird erschwert durch die Tatsache, daß die meisten Untersuchungen in diesem Bereich an Nagern durchgeführt worden, deren Nebennieren aber physiologischerweise kein DHEA produzieren. Damit sind Ergebnisse dieser Tierversuche nur äußerst eingeschränkt auf die humane Situation übertragbar.

1.5.4 Immunologische Wirkungen

Die Korrelation zwischen dem altersabhängigen Rückgang des DHEA/S-Spiegels bei nahezu gleichbleibenden Cortisolspiegeln und der mit dem Alter steigenden Inzidenz von Infektionserkrankungen warf die Frage nach einem möglichen Zusammenhang von DHEA/S und Immunfunktionen auf. Nachdem Glukokortikoide einen suppressiven Effekt auf das Immunsystem ausüben, beschreiben viele Studien eine immunstimulierende, glukokortikoidantagonistische Wirkung von DHEA/S (71, 72).

Ein immunmodulierender Einfluss von DHEA/S wurde 1988 von Loria et al. aus der Beobachtung abgeleitet, daß die Mortalität bezüglich viraler Infektionen bei DHEA/S-behandelten Mäusen signifikant niedriger war als bei unbehandelten Mäusen (73).

Bei Lymphozyten wurden mit zunehmendem Alter korrelierende Veränderungen der Zytokinproduktion beobachtet, die beinhalten, daß TH-1-Zellen weniger IL-2 und TH-2-Zellen vermehrt IL-6 produzieren (74). DHEAS wirkt diesem altersabhängigen Anstieg der IL-6-Produktion entgegen (75, 76), stimuliert die IL-2-Produktion durch T-Lymphozyten (71, 77) und beeinflusst die Lymphozytensubpopulation sowie die Anzahl und Differenzierung der natürlichen Killerzellen (NK-Zellen; 76, 77).

Yen et al. fanden nach 5 Monate langer Behandlung neun gesunder, älterer Männer mit 50 mg DHEA/die eine Zunahme der T-Zell-Proliferation, Anzahl der NK-Zellen sowie eine Zunahme der IL-2-Rezeptoren auf T-Zellen. Allerdings nahm die IL-6-Produktion im Gegensatz zu vorangegangenen Tierstudien zu (78). Casson stellte nach 3-wöchiger Behandlung gesunder postmenopausaler Frauen mit 50 mg DHEA/die keine Veränderung der IL-2- oder IL-6-Spiegel fest, beschrieb jedoch eine Zunahme der NK-Zell-Zytotoxizität (79).

Im Rahmen intensiver Forschung zur Verbesserung der Behandlungsmöglichkeiten immundefizienter Zustände wie z.B. AIDS, stieg auch das Interesse an DHEA/S und seinen möglichen immunmodulatorischen Einflüssen. Die Veränderung der Zytokinproduktion bei Patienten mit AIDS

sind den alterstypischen Veränderungen ähnlich. Chatteron et al. zeigten in einer longitudinalen Studie eine stetige Verringerung des DHEA-Spiegels bei HIV-infizierten Patienten, die in einigen Fällen dem Sinken der CD4-Zellen vorausging (80). Dieses Ergebnis unterstreicht die schon früher postulierte, mögliche Rolle des DHEA-Spiegels als unabhängigen Vorhersagewert für das Risiko der Krankheitsprogression zu AIDS. Dyner et al. konnten in einer offenen Studie an 31 männlichen Patienten mit symptomatischer HIV-Infektion durch eine orale tägliche Gabe von 250-2250mg DHEA/die über 16 Wochen keine Veränderung der CD4-Zell-Zahlen nachweisen. Serum-Neopterin, ein Marker der Progression der HIV-Infektion, sank jedoch signifikant um 40% (81).

Der Zusammenhang zwischen DHEA und weiteren Immunerkrankungen wie z.B. Lupus Erythematodes (LE) weist ebenfalls auf immunmodulatorische Effekte von DHEA hin. So wurde in mehreren doppelblinden, placebo-kontrollierten Studien bei Frauen bei einer Gabe von 200mg DHEA/die über 7-12 Monaten ein verminderter Kortikosteroidbedarf, ein Rückgang der Häufigkeit akuter Schübe sowie eine Verminderung der SLE-Aktivität beobachtet (82, 83, 84).

1.5.5 Wirkung auf das GH und IGF-I-System sowie den Glucosestoffwechsel

Es gibt vielerlei Hinweise, dass Zusammenhänge zwischen DHEA/S und dem Protein- und Kohlenhydratstoffwechsel bestehen. DHEA/S scheint einerseits Einflüsse auf den Protein- und Kohlenhydratstoffwechsel zu haben, andererseits scheint der Protein- und Kohlenhydratstoffwechsel in die Regulation der adrenalen Androgensekretion involviert zu sein.

IGF-I (Somatomedin C) hemmt als vom hypophysären Wachstumshormon (GH) abhängiger Wachstumsfaktor den Proteinkatabolismus und senkt durch Bindung an Insulinrezeptoren den Blutglucosespiegel. Einerseits wird vermutet, daß DHEA/S die IGF-I-Produktion in der Leber erhöht und eine Zunahme der GH-Rezeptoren bewirkt und somit Einfluß auf den Protein- und

Kohlenhydratstoffwechsel ausübt (85), andererseits wurden in der Nebennierenrinde Insulin- und IGF-I-Rezeptoren identifiziert und die in vitro-Stimulation der adrenalen Steroidsynthese durch diese Peptide nachgewiesen (86). Da der Beginn der sogenannten Adrenarche mit steigenden Insulin- und IGF-I-Serumspiegeln einhergeht, könnte dieser Zusammenhang ursächlich an dem sprunghaften Anstieg des DHEA/S-Serumspiegels während dieser Zeit beteiligt sein (87).

Die Wirkungen von DHEA/S auf den Insulinstoffwechsel und der Einfluß des Insulins auf die adrenale Androgensynthese scheinen von vielen unterschiedlichen Faktoren, z.B. Stoffwechsellage, Geschlecht, Alter, Insulinkonzentration und möglichen Kreuzreaktionen mit IGF-I, abhängig zu sein. So wurde bei gesunden jungen Männern durch eine medikamentös induzierte Hyperinsulinämie eine Erniedrigung des DHEA/S-Serumspiegels (88), bei adipösen Kindern und Frauen mit polycystischem Ovarienyndrom dagegen eine Erhöhung der NNR-Androgene durch Hyperinsulinämie beobachtet (36,88).

Eine Reihe epidemiologischer Studien beschrieben bei Männern unter pathologischen Bedingungen, die mit Insulinresistenz und Hyperinsulinämie einhergehen, wie z.B. Adipositas, Hypertonus oder unbehandeltem Diabetes mellitus Typ II, erniedrigte DHEA-Serumspiegel (33). Nestler et al. beobachteten den Zusammenhang zwischen einer Verbesserung von Insulinresistenz und Hyperinsulinämie durch steigende DHEA-Serumspiegel bei Männern (89). Ergebnisse dieser Art führten zu der Fragestellung, inwieweit eine DHEA-Gabe zu einer Verbesserung der Stoffwechselsituation bei Diabetes mellitus Typ II beitragen kann. Substitutionsstudien am Menschen ergaben bisher widersprüchliche Ergebnisse, so daß die klinische Wertigkeit von DHEA zur Behandlung oder Verbesserung der Stoffwechselsituation bei Diabetes mellitus Typ II in den verschiedenen Alters- und Geschlechtsgruppen weiter evaluiert werden muß.

1.5.6 Wirkungen auf den Knochenstoffwechsel

Da der altersabhängige Rückgang des DHEA-Serumspiegels mit der Verringerung des Knochenmineralgehalts und einer Verlangsamung des Knochenwachstums einhergeht, wurde über die mögliche Rolle von DHEA als Risikofaktor für die Entstehung von Osteoporose spekuliert. Dabei werden sowohl androgene als auch östrogene Effekte, z.B. durch den an Östrogenrezeptoren wirksamen DHEA-Metaboliten 5-Androsten-3- β -17- β -diol, durch die DHEA einen protektiven Effekt gegenüber der Entstehung von Osteoporose haben könnte, diskutiert (57, 90).

Labrie beobachtete nach 12-monatiger perkutaner DHEA-Applikation an 14 postmenopausalen Frauen im Alter zwischen 60 und 70 Jahren einen signifikanten Anstieg der Knochendichte am Hüftknochen und einen Anstieg des Osteocalcin, einem Marker der Knochenneubildung, im Plasma (91). Casson (92) und Yen (78) fanden keine Hinweise auf Effekte durch eine DHEA-Einnahme auf den Knochenstoffwechsel oder Knochenmineralgehalt. Auch Barrett-Connor konnte in einer prospektiven Studie an 260 Männern und 162 postmenopausalen Frauen ohne Östrogensersatztherapie keine Korrelation zwischen Knochenmineralgehalt und DHEA-Serumspiegel nachweisen (93). Um DHEA und die zum Teil beschriebenen positiven Effekte auf den Knochenstoffwechsel therapeutisch nutzen zu können, sind in Zukunft weitere kontrollierte Studien notwendig.

1.5.7 Neurosteroidale Wirkungen

Der Nachweis von DHEA/S im Gehirn männlicher Ratten trotz vorheriger, mehrwöchig zurückliegender Adrenaektomie durch Baulieu im Jahre 1981 wies auf eine de novo Synthese von DHEA im Gehirn hin (94, 95). Die Annahme einer de novo Synthese von DHEA, Pregnenolon (PREG) und Progesteron im menschlichen Gehirn wurde unter anderem durch den Nachweis steroidbiokonvertierender Enzyme (96) und einer höheren

Konzentration dieser Steroide im Gehirn im Gegensatz zum Plasma (97) erhöht und führte zur Einführung des Begriffs „Neurosteroid“.

Die Biokonversion von DHEA im menschlichen Gehirn scheint wie im Nebennierenrindengewebe und in den Gonaden unter Beteiligung des Schlüsselenzyms der Androgensynthese, dem Cytochrom-Enzymkomplex P450c17 zu erfolgen. Diese Annahme wird durch die Isolierung von P450c17 aus Astrozyten und Neuronen des cerebralen Cortex von Ratten durch Zwain und Yen gestützt (98). Compagnone et al. postulierten, daß auf molekularer Ebene allerdings erhebliche Unterschiede zwischen den Regulationsmechanismen der Enzymexpression in neuronalem und adrenalem bzw. gonadalem Gewebe bestehen (99).

DHEA/S fungieren im Sinne eines neuroaktiven Steroids als nichtkompetitive allosterische Antagonisten an GABA_A-Rezeptoren, andere Neurosteroid dagegen verstärken durch agonistische Effekte die inhibitorische GABA (Gamma-Amino-Buttersäure)-Wirkung. Möglicherweise existiert ein feines Gleichgewicht zwischen sedierend und anxiolytisch wirkenden Neurosteroiden und den GABA-Antagonisten, deren Wirkung die neuronale Erregbarkeit erhöht. Damit korrelierend zeigte DHEA in Tierversuchen prokonvulsive Eigenschaften (100). Durch das ubiquitäre Vorkommen von GABA_A-Rezeptoren im Gehirn und ihrem Einfluss auf die neuronale Erregbarkeit könnten die Wirkungen von Neurosteroiden auf Gehirn- und Verhaltensfunktionen vermittelt werden (101). DHEA besitzt außerdem schwache agonistische und antagonistische Wirkungen an zentralen N-Methyl-D-Aspartat-(NMDA-)-Rezeptoren sowie agonistische Effekte an Sigmarezeptoren (95, 102). Die exakte physiologische Bedeutung der Neurosteroid ist jedoch unklar. Sie werden mit mehreren Aspekten der Hirnaktivität, wie z.B. Kognition, Affekte, Schlaf, Reaktion auf Stress, Angst, Aggression und Sexualverhalten in Zusammenhang gebracht (103).

Durch Versuche an Mäusen, deren Gedächtnisfunktionen durch DHEA-Gabe stiegen (104), wuchs das Interesse an DHEA als möglicher Substanz zur Verbesserung kognitiver Funktionen. Bei Patienten mit Alzheimer-Demenz

wurden niedrigere DHEA/S-Spiegel gemessen (105, 106), die Datenlage zu dieser Frage zeigt jedoch bisher widersprüchliche Resultate (57).

Morales et al. fanden 1994 im Rahmen einer DHEA-Substitutionsstudie an zuvor DHEA-defizitären Versuchspersonen eine Steigerung des allgemeinen, durch unstrukturierte Interviews erfragten Wohlbefindens durch DHEA (85). Dies korrelierte nicht mit den Ergebnissen weiterer Studien zu dieser Frage (107, 108). Auch die Datenlage zum möglichen Einsatz von DHEA zur Behandlung unipolarer Depressionen oder Dysthymien bleibt widersprüchlich. Epidemiologische Daten zeigen erniedrigte (109, 110), erhöhte (111, 112) oder keine signifikant unterschiedlichen DHEA/S-Spiegel (113, 114) bei depressiven Patientinnen und Patienten. Wolkowitz fand in kontrollierten Studien eine durch DHEA-Gabe signifikante Verbesserung depressiver Symptome bei Patientinnen und Patienten mit Major Depression bei allerdings sehr geringen Fallzahlen (115, 116). In diesem Zusammenhang könnte die Erhöhung des Serotoninspiegels durch DHEA in bestimmten Hirnarealen eine Rolle spielen (117). Bloch et al. fanden bei 15 Patienten mit im Erwachsenenalter aufgetretener Dysthymie bereits nach dreimonatiger Einnahme von 90 mg DHEA pro Tag mit Hilfe validierter psychometrischer Instrumente signifikante Verbesserungen bei typischen depressiven Symptomen wie herabgesetzter Stimmungslage, Antriebsschwäche, Genussunfähigkeit und verminderter emotionaler Schwingungsfähigkeit. Positive Effekte auf kognitive Funktionen wurden dagegen nicht beobachtet (118).

Hinweise auf einen positiven Einfluß auf Länge und Qualität des Schlafes durch DHEA zeigten unter anderem Morales und Yen (85, 78). Friess postulierte, daß vor allem die REM-Schlafdauer durch Einnahme von DHEA erhöht wird (119).

Nachdem Androgene typischerweise aggressives Verhalten verstärken, können zum jetzigen Zeitpunkt antiaggressive Effekte des GABA_A-Antagonisten DHEA, die sich in Tierversuchen zeigten (120), in ihren zugrundeliegenden biologischen Mechanismen nicht vollständig erklärt werden.

1.5.8 Zusammenhang zwischen DHEA/S und Lebensdauer

Die Korrelation zwischen dem altersabhängigen Rückgang des DHEA/S-Serumspiegels und alterstypischen, physiologischen Funktionseinbußen und Krankheiten, führten zu Spekulationen, ob DHEA/S eine wichtige Komponente in der biologischen Uhr des Menschen darstellt. Überlegungen, ob die Erhaltung eines dem jungen Erwachsenenalter vergleichbaren DHEA/S-Serumspiegels typische Alterungsprozesse und Krankheiten verzögern oder verhindern kann, führten zu einer großen Popularität von DHEA/S vor allem in den USA.

Rattenversuche, die verschiedenste, dem Alterungsprozeß gegenläufige Effekte von DHEA/S zeigten, können nicht zwangsläufig auf den Menschen übertragen werden, da Ratten im Vergleich zum Menschen und einigen anderen Primaten nur sehr geringe Mengen DHEA/S, und diese meist ausschließlich gonadalen Ursprungs, produzieren.

Epidemiologische Studien, die einen Zusammenhang zwischen dem DHEA/S-Serumspiegel und der Mortalität beim Menschen untersuchten, zeigten bisher widersprüchliche Ergebnisse (49, 121, 110, 122) und machen deutlich, daß DHEA/S am ehesten einen von vielen, die Lebensdauer beeinflussenden Faktoren darstellt. Die spezifischen Indikationen einer DHEA/S-Gabe sollten durch weitere kontrollierte Studien am Menschen evaluiert werden, um mögliche positive Effekte optimal nutzen zu können.

2. Studienziele und -fragestellungen

Mit der vorliegenden Studie wurde der Einfluß von DHEA bei gesunden, älteren Männern mit erniedrigten DHEA/S-Serumspiegeln untersucht. Damit soll zur Beantwortung der Frage beigetragen werden, ob DHEA-defizitäre Männer von einer Langzeitsubstitution profitieren, oder der altersassoziierte Rückgang des DHEA/S-Serumspiegels eine eher günstige hormonelle Adaptation darstellt. Um die Wirkungsweise von DHEA/S systematisch zu erforschen, eignen sich besonders Menschen, die sich in einem chronischen adrenalen Androgendefizit befinden. Arlt et al. untersuchten die Effekte einer DHEA-Substitution bei Frauen mit Nebennierenrindeninsuffizienz, die aufgrund des Ausfalls der Nebennierenrindenfunktion ein besonders geeignetes pathophysiologisches Modell eines adrenalen Androgendefizits darstellen (123). Als mögliches Modellkollektiv beim Mann wurden in der vorliegenden Studie 50-70-jährige Männer mit deutlich erniedrigten DHEA/S-Serumspiegeln gewählt. Durch eine tägliche DHEA-Substitution wurden die DHEA/S-Serumspiegel auf „jugendliche“ Werte angehoben. In pharmakokinetischen Studien waren 50mg DHEA/die die geeignete Dosis zur Wiederherstellung physiologischer DHEA/S-Serumspiegel (85, 124, 125) und wurden somit als tägliche Substitutionsdosis gewählt. Da die DHEA/S-Serumkonzentration durch Erkrankungen verändert werden kann, wurden nur Männer ohne akute oder chronische Erkrankungen zugelassen. Die Fragestellungen, auf die besonderes Augenmerk gerichtet wurde, lassen sich wie folgt zusammenfassen:

1. Prüfung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von 50 mg DHEA/Tag über vier Monate im Vergleich zu Placebo bei männlichen Probanden mit nativen DHEAS-Serumkonzentrationen <1500 ng/ml.
2. Prüfung des Einflusses der Substitutionstherapie auf die Serumsteroid.
3. Prüfung des Einflusses der Substitutionstherapie auf die Serumlipide, die somatotrope Achse und den Knochenstoffwechsel.

4. Prüfung der Wirksamkeit der Substitutionstherapie an Hand von Parametern der körperlichen und seelischen Befindlichkeit sowie der Sexualität.
5. Nachweis eventuell auftretender unerwünschter Nebenwirkungen aufgrund der Substitutionstherapie.

3 Probanden und Methoden

3.1 Auswahl der Probanden

An der Studie nahmen 22 männliche Probanden mit einem Durchschnittsalter von $59,3 \pm 5,6$ Jahren zwischen 50 bis 69 Jahren teil. Die Probanden wurden nach Vorliegen eines DHEAS-Serumspiegels <1500 ng/ml ausgewählt, was der 10er-Perzentile junger Männer und dem unteren Perzentilenbereich gleichaltriger Männer entspricht. Der mittlere Body Mass Index der Probanden betrug $26,5 \pm 2,4$ kg/m² bei Werten zwischen 23,5 bis 31,7 kg/m². 12 Probanden gehörten der Altersdekade von 50-59 Jahren mit einem Durchschnittsalter von $54,9 \pm 2,9$ Jahren und einem mittlerem Body Mass Index von $25,4 \pm 1,8$ kg/m² (23,5-29,1 kg/m²) an. Die übrigen 10 Probanden gehörten der Altersdekade von 60-70 Jahren mit einem Durchschnittsalter von $64,6 \pm 2,7$ Jahren und einem mittlerem Body Mass Index von $27,8 \pm 2,3$ kg/m² mit Werten zwischen 25,4 und 31,7 kg/m² an. 21 Probanden waren Nichtraucher, einer Raucher.

3.1.1 Charakterisierung des Studienkollektivs

Acht der 22 Probanden hatten zuvor an der Studie zur Pharmakokinetik von DHEA bei Männern mit niedrigem DHEAS-Serumspiegel (124) teilgenommen. Die Studie zur Pharmakokinetik wurde sechs Monate vor Beginn der hier beschriebenen Substitutions-Studie abgeschlossen.

Die restlichen 16 Probanden wurden im Rahmen eines Studieneingangsscreenings ausgewählt. Durch einen Aufruf im Rundfunk wurden Männer zwischen 50 und 70 Jahren in gutem allgemeinen Gesundheitszustand, ohne schwerwiegende Krankheiten oder chronische Medikamenteneinnahme mit möglicherweise niedrigem DHEAS-Serumspiegel angesprochen. Von den 125

Interessenten erfüllten nach dem Telefonsecreening 75 Männer die wichtigsten Einschlusskriterien der Studie. Sie stellten sich im Zeitraum zwischen März und Mai 1997 zu einer Blutentnahme und weiteren Befragung am Studienort vor.

3.1.2 Einschlußkriterien

Einschlußkriterien der Studie waren männliches Geschlecht, Alter zwischen 50 und 70 Jahren, DHEAS-Serumkonzentration unter 1500 ng/ml, Body-Mass-Index (BMI) zwischen 20 und 30 kg/m² und ein guter allgemeiner Gesundheitszustand. Zusätzlich mußte eine schriftliche Einverständniserklärung nach ausführlicher mündlicher und schriftlicher Aufklärung vorliegen.

3.1.3 Ausschlußkriterien

Zu den Ausschlußkriterien zählten ein behandlungsbedürftiger Diabetes mellitus, eine schwerwiegende Leberfunktionsstörung mit Transaminasenerhöhung über das zweifache der oberen Norm, eine schwerwiegende Nierenfunktionsstörung mit Serumkreatininwerten über 1,4 mg/dl und relevante Abweichungen anderer biochemischer oder hämatologischer Laborparameter. Ebenso wurden akute thrombotische oder embolische Prozesse und eine behandlungsbedürftige schwere Hypertonie mit systolischen Blutdruckwerten über 170 mmHg und diastolischen Blutdruckwerten über 100 mmHg als Ausschlußkriterium betrachtet, mit Ausnahme der Patienten, die normotensive Blutdruckwerte unter antihypertensiver Monotherapie erreichten. Ferner wurden Patienten mit einem erhöhten Prostata-spezifischen Antigen (PSA), einer Prostatahyperplasie oder einem bestehenden Malignom nicht in die Studie eingeschlossen. Auch das Vorliegen einer Koronaren Herzkrankheit (KHK), eines primären oder sekundären Hypogonadismus mit Testosteronwerten im Serum unter 2,5 mg/dl, jegliche Glukokortikoid-

medikation, die äußere oder innere Anwendung von Sexualhormonen mit Depotwirkung innerhalb der letzten 2 Jahre, sowie die regelmäßige Einnahme von die Biotransformation beeinflussenden Arzneimitteln, Drogenabhängigkeit und der Nachweis von akuter oder chronischer Hepatitis-B-Infektion waren Ausschlußkriterien der Studie. Weiterhin wurden Patienten mit Operationen am Gastrointestinaltrakt außer Appendektomie und Cholezystektomie nicht in die Studie aufgenommen. Die Teilnahme an einer anderen klinischen Studie innerhalb der letzten 30 Tage vor Studienbeginn oder die gleichzeitiger Teilnahme an einer anderen klinischen Prüfung wurde ebenfalls als Ausschlußkriterium betrachtet.

3.2 Studiendesign

Die Studie wurde prospektiv, doppelblind, Placebo-kontrolliert mit 22 Probanden im Alter von 50-70 Jahren monozentrisch durchgeführt. Die Untersuchungen erfolgten in zwei aufeinanderfolgenden Einnahmezyklen von jeweils vier Monaten mit einer Auswaschphase von einem Monat zwischen den beiden Zyklen. Die Abfolge der Behandlungen (Verum/Placebo bzw. Placebo/Verum) erfolgte im cross-over Design durch ein vorab festgelegtes Randomisierungsverfahren. Die Untersuchungszeitpunkte während des ersten Einnahmezyklus waren am Studienbeginn (Tag 0), am Ende des 1. Monats (Tag 28) und am Ende des ersten Applikationszyklus nach 4 Monaten (Tag 126). Im zweiten Einnahmezyklus wurde identisch verfahren (Tag 153, Tag 181 und Tag 279). Die Variationstoleranz der Untersuchungstermine betrug bei Tag 28 und Tag 181 ± 3 Tage, bei den restlichen Untersuchungsterminen ± 7 Tage. Zusätzlich wurde eine Aufnahmeuntersuchung maximal sechs Wochen vor Studienbeginn und eine Abschlußuntersuchung vier Wochen nach Studienende (Tag 306) durchgeführt.

3.2.1 Aufnahmeuntersuchung

Maximal sechs Wochen vor Erstapplikation der Studienmedikation erfolgte eine Aufnahmeuntersuchung der potentiellen Probanden, um Ein- und Ausschlusskriterien zu überprüfen. Die Aufnahmeuntersuchung umfaßte eine ausführliche Anamnese und eine allgemeine körperliche Untersuchung mit Messung von Körpergröße, Gewicht, Pulsfrequenz und Blutdruck im Sitzen. Die Blutentnahmen für die Routinelaboruntersuchungen im Zentrallabor der Medizinischen Klinik der Universität Würzburg erfolgten nach zehnstündiger Nahrungskarenz und umfassten hämatologische Parameter einschließlich Differentialblutbild, Leber- und Nierenfunktionsparameter, Elektrolyte, Serumlipidprofil (Gesamtcholesterin, HDL und LDL, Triglyzeride, Lipoprotein(a)) und Prostata-spezifisches Antigen (PSA-Wert). Ferner wurden aus einer Spontanurinprobe pH-Wert, Eiweiß, Glucose, Ketonkörper, Blut und Bakterien bestimmt. Die Probanden wurden mündlich und schriftlich über Ziel, Zweck und mögliche Risiken der Studie aufgeklärt und unterzeichneten anschließend eine Einverständniserklärung. In die Studie eingeschlossene Probanden erhielten ein "Tagebuch", in das sie Datum gebunden Befindlichkeitsänderungen, akute Erkrankungen, vorübergehende Begleitmedikationen und sonstige Vorkommnisse eintragen konnten.

3.2.2 Aktive Phase der Studie

An den Studientagen erschienen die Probanden nach mindestens zehnstündiger Nahrungskarenz in der Ambulanz der Medizinischen Klinik der Universität Würzburg. An jedem Untersuchungstermin wurden in einem Gespräch erneut Ein- und Ausschlusskriterien überprüft, sowie Probandentagebuch und Anzahl der eingenommenen Kapseln kontrolliert. Nach Messung von Gewicht, Größe, Pulsfrequenz und Blutdruck im Sitzen wurde eine allgemeine körperliche Untersuchung durchgeführt. Die anschließende Blutentnahme von ca. 40 ml Nativblut erfolgte mittels Venenpunktion 24

Stunden nach der letzten Einnahme der Studienmedikation (\pm 30 Minuten) außer an den jeweils ersten Untersuchungsterminen der beiden Einnahmephasen. Die Routinelaborparameter im Zentrallabor der Medizinischen Klinik der Universität Würzburg waren mit denen der Aufnahmeuntersuchung identisch. Nach Durchführung der Blutentnahme erhielten die Probanden ein Standardfrühstück, zu dem sie die Studienmedikation einnahmen. Nach dem Frühstück folgte die testpsychologische Untersuchung zur Beurteilung der Befindlichkeit, der Stimmung sowie des sexuellen Erlebens.

3.3 Randomisierung

Die Erstellung der Randomisierungsliste erfolgte unter Zuhilfenahme von SAS, Procedure PLAN (SAS/STAT User's Guide, Version 6, Fourth Edition, Volume 2). Entsprechend der Randomisierung wurden jeweils 10-12 Probanden den folgenden Behandlungsabfolgen zugeordnet:

Behandlungsabfolge A: Prüfmedikation 1 (50 mg DHEA) → Prüfmedikation 2 (Placebo) bzw.

Behandlungsabfolge B: Prüfmedikation 2 → Prüfmedikation 1.

Die Zuordnung zu den beiden Behandlungsabfolgen erfolgte stratifiziert nach der Gruppenzugehörigkeit. Die Gruppe 1 erfaßte die Altersdekade 50-59 Jahre, die Gruppe 2 die Altersdekade 60-70 Jahre. Die Probanden erhielten entsprechend der Reihenfolge ihrer Aufnahme in die aktive Phase der Studie eine aufsteigend fortlaufende Randomnummer.

3.4 Studienmedikation

Die Prüf- und Placebopräparate wurden von Jenapharm GmbH & Co.KG zur Verfügung gestellt. Geprüft wurde die tägliche orale Einnahme von 50 mg DHEA gegenüber Placebo. HPLC (High performance liquid chromatography)-Messungen ergaben einen DHEA-Durchschnittsgehalt einer Verumkapsel von

49,3 ± 0,2 mg DHEA. Bei Zugehörigkeit zur Behandlungsabfolge A erhielten die Probanden über 18 Wochen 1 Kapsel DHEA täglich morgens per os und nach einer vierwöchigen Auswaschphase über 18 Wochen 1 Kapsel Placebo täglich morgens per os. Bei Zugehörigkeit zu Behandlungsabfolge B erfolgte zuerst die 18-wöchige Placeboeinnahme und nach der Auswaschphase die 18-wöchige DHEA-Einnahme.

3.5 Methoden

3.5.1 Allgemeine Labor- und Steroidhormonmessungen

Die Routinelaboruntersuchungen erfolgten im Zentrallabor der Medizinischen Klinik der Universität Würzburg mit Hilfe standardisierter chromogener Assays. Zusätzlich wurden nach der Blutentnahme vier Serummonovetten nach 30-minütigem Stehen lassen bei Raumtemperatur mit 4000 Umdrehungen pro Minute 10 Minuten lang zentrifugiert. Bei der verwendeten Zentrifuge handelt es sich um eine Hettich Zentrifuge, Typ ROTIXA 120R Nr. 4296, Seriennummer 379, Baujahr 1997, zulässige Drehzahl max. 7500. Nach Abseren wurden von jeder Blutprobe 10 Serumproben zu je mindestens einem Milliliter bei -20°C gelagert. Diese Serumproben wurden zur Bestimmung der Steroidhormon-Serumkonzentrationen verwendet.

Die Steroidhormonmessungen erfolgten als Doppelbestimmung mittels spezifischen, direktem Radioimmunoassay im Endokrinologischen Labor der Universität Würzburg mit Hilfe folgender Radioimmunoassays:

DHEA: Diagnostic Systems Laboratories, Inc. (Sinsheim, Deutschland), Kreuzreaktionen mit: DHEAS 0,04%, 4-androsten-3,17-dion 0,46% und Testosteron 0,03%.

DHEAS: Diagnostic Products Corporation (DPC) Biermann (Bad Nauheim, Deutschland), Kreuzreaktionen mit: DHEA 0,08%, Androstendion 0,12%, Testosteron 0,10%, 17β-Estradiol (E2) 0,03% und Estriol 0,03%.

Gesamt-Testosteron (T): DPC Biermann, Kreuzreaktionen mit: Androstendion 0,5%, DHT 3,1%, E2 0,02%.

4-Androsten-3, 17-dion (Androstendion): Diagnostic Systems Laboratories, Inc., Kreuzreaktionen mit: DHEA 0,04%, 5 α -Dihydro-Testosteron (DHT) 0,05%, Östron 0,08%, Östriol 0,03%.

Dihydrotestosteron: Diagnostic Biochem Canada (London, Canada), Kreuzreaktionen mit: 5 β -DHT 4,1%, DHEA 5,5%.

5 α -androstan-3 α , 17 β -diol-17-glucuronid (ADG): Diagnostic System Laboratories, Inc., Kreuzreaktionen mit: DHT-Glucuronid 1,2%, keine Kreuzreaktionen mit 5 α -androstan-3 β ,17 β -diol oder 5 α -androstan-3 α , 17 β -diol-3-glucuronid.

17 β -Östradiol: Biochem Immunosystems (Freiburg, Deutschland), Kreuzreaktionen mit: Östron 1,77%, Östriol 0,47%.

Östron: Diagnostic System Laboratories, Inc., Kreuzreaktionen mit: Östradiol 1,25%, Östron- Sulfat 2,02% und Östriol 0,22%.

Kreuzreaktionen zu anderen für diese Studie relevanten Steroide betragen <0,01%. Die Intra- bzw. Interassayvariations-Koeffizienten betragen bei allen Assays <8% bzw. <12%.

3.5.2 Serumlipide

Die Bestimmung der Gesamtcholesterin- und Triglyzeridserumspiegel, sowie der high density lipoprotein- (HDL-), low density lipoprotein- (LDL-) und Lipoprotein(a)-Serumspiegel erfolgten im Zentrallabor der Medizinischen Klinik der Universität Würzburg unter Zuhilfenahme folgender standardisierter Assays:

Cholesterin: CHOD-PAP (Chromogener Assay)

Triglyzeride: Vollenzymatischer Assay der Firma Roche

HDL: Homogener Immunoassay der Firma Roche

(LDL: Berechnung nach Friedewald)

Lipoprotein(a): Homogener Immunoassay der Firma Roche

3.5.3 Somatotrope Achse

Die Bestimmung der Serumspiegel von insulin-like growth factor 1 (IGF-1) und insulin-like growth factor-binding-protein-3 (IGF-BP3) wurde mit Hilfe folgender standardisierter Assays durchgeführt:

IGF-1: Radioimmunoassay der Firma BioMerieux (Charbonnier les Bains, Frankreich)

IGF-BP3: ELISA Kit, Diagnostic System Laboratories, Inc.

3.5.4 Parameter des Knochenstoffwechsels

Die Parameter des Knochenstoffwechsels wurden mit Hilfe folgender Assays bestimmt:

Serum-Osteocalcin: Radioimmunoassay, Isotopen Diagnostik CIS (Dreieich, Deutschland)

Pyridinolin-„cross-links“: Pyridinolin (PYD) und Desoxypyridinolin (DPD) im Urin: High Performance liquid chromatography (HPLC).

3.5.5 Testpsychologische Untersuchungen

3.5.5.1 Befindlichkeit und Stimmung

Zur testpsychologischen Untersuchung der Befindlichkeit wurden folgende Tests herangezogen: die Symptom-Checkliste von Derogatis, revidierte Version (SCL-90-R), der Mehrdimensionale Befindlichkeitsfragebogen von Steyer, Schwenkmezger, Notz und Eid (MDBF), die deutsche Version der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS-D) und die Kurzform des Gießener Beschwerdebogens (GBB-24).

Die Symptom-Checkliste SCL-90-R beinhaltet 90 Fragen, die sich auf körperliche und psychische Symptome aus den Bereichen „Somatisierung“,

„Zwanghaftigkeit“, „Unsicherheit im Sozialkontakt“, „Depressivität“, „Ängstlichkeit“, „Aggressivität/Feindseligkeit“, „Phobische Angst“, „Paranoides Denken“ und „Psychotizismus“ beziehen. Die verschiedenen Bereiche werden als Subskalen bezeichnet. Ihnen sind eine bestimmte Anzahl Fragen zugeordnet, deren Antwortmöglichkeiten in einer fünfstufigen Skala von „überhaupt nicht“ bis „sehr stark“ angeboten werden und sich jeweils auf die letzten sieben Tage beziehen. Zur Auswertung werden die Subskalenwerte errechnet, indem der fünfstufigen Antwortskala die Werte null bis vier zugeordnet werden, die Summe der Items gebildet und durch die Anzahl der Items geteilt wird. Der sogenannte Global severity index (GSI) wird berechnet, indem die Summe der Subskalenwerte gebildet und durch die Anzahl der Subskalen geteilt wird. Der GSI gibt Auskunft über die psychische Belastung einer Person, wobei ein hoher GSI für eine hohe psychische Belastung spricht. Die Referenzwerte für Männer beziehen sich auf eine Stichprobe von 18 bis 60 Jahre alter gesunder Männer (n = 501), die dem Testmanual beigelegt ist (126).

Der Mehrdimensionale Befindlichkeitsfragebogen von Steyer, Schwenkmezger, Notz und Eid (MDBF) besteht aus 24 Items, die drei Bereiche der aktuellen psychischen Befindlichkeit abfragen: GS (gehobene/gedrückte Stimmung), WM (Wachheit/Schläfrigkeit) und RU (Ruhe/Unruhe). Die Antwortmöglichkeiten werden in einer fünfstufigen Skala von 1 (trifft überhaupt nicht zu) bis 5 (sehr) angeboten. Die Subskalenwerte werden berechnet, indem in den drei Bereichen die Summe der Antwortskala gebildet wird. Ein hoher Skalenwert zeigt eine positive Stimmungslage, ein niedriger Skalenwert eine schlechtere aktuelle Befindlichkeit an (127).

Die deutsche Version des HADS-D (Hospital Anxiety and Depression Scale) ist ein Fragebogen zur Selbstbeurteilung von Angst und Depressivität. Sie besteht aus 14 Items, aus denen eine Angst- und Depressivitätssubskala gebildet werden. Aus den Subskalenwerten können anhand einer Normstichprobe für 18-70-jährige, gesunde Männer (n = 121), die dem Testmanual beigelegt ist, ein T-Wert und die Perzentilenwerte A und D der jeweiligen Subskala abgeleitet werden (128).

In der Kurzform des Giessener Beschwerdebogen (GGB-24) werden vier Beschwerdekompexe (Erschöpfungsneigung, Magenbeschwerden, Gliederschmerzen und Herzbeschwerden) mit jeweils sechs Items erfragt. Der Patient gibt die Ausprägung der jeweiligen Beschwerden auf einer Skala von null bis vier an, woraus der Summenwert der einzelnen Beschwerdekompexe berechnet werden kann. Durch Addieren dieser Summenwerte errechnet man den Gesamtsummenwert der Beschwerdekompexe. Dieser und die Summenwerte der einzelnen Beschwerdekompexe werden bezogen auf eine Normstichprobe 18-60-jähriger Männer (n = 732), die dem Testmanual beigelegt ist, als alters- und geschlechtsbezogener Quartilwert angegeben. Hohe Werte sprechen sowohl beim HADS-D als auch beim GGB-24 für eine starke psychische Beeinträchtigung (129, 130).

3.5.5.2 Fragebogen zum sexuellen Erleben

Da die exakte Erfassung sexueller Erlebnisweisen prinzipiell schwierig ist, wurde eine selbstentwickelte visuelle Analogskala eingesetzt, auf der die Probanden zur Beantwortung der Fragen ihr Kreuz setzen konnten. Dabei wurde der Anfangspunkt der Skala mit "gar nicht", der Endpunkt mit "sehr häufig, sehr stark oder sehr" betitelt. Die Gesamtskala hatte eine Länge von 100 mm. Der Abstand in mm vom Ausgangspunkt der Skala bis zum gesetzten Kreuz wurde gemessen und zur statistischen Berechnung herangezogen.

Folgende vier Fragen wurden gestellt:

1. Wie oft hatten Sie in den letzten sieben Tagen sexuelle Gedanken oder Phantasien?
2. Wie stark war während der letzten sieben Tage Ihr sexuelles Interesse bzw. Verlangen?
3. Wie zufrieden waren Sie mit dem seelischen Anteil/Erleben Ihres Sexuallebens während der letzten sieben Tage?

4. Wie zufrieden waren Sie mit dem körperlichen Anteil/Erleben Ihres Sexuallebens während der letzten sieben Tage?

3.6 Statistik

Alle Daten wurde als Mittelwerte \pm einer Standardabweichung angegeben. Die Mittelwerte der verschiedenen Parameter wurde in einer Varianzanalyse (ANOVA) wiederholt berechnet und verglichen. Dabei wurde eine Methode verwendet, die zur Analyse von in zwei Perioden im cross-over Design wiederholt gemessene Größen entwickelt wurde (131). Die Analyse wurde nach den Prinzipien der Intent-to-treat Auswertung durchgeführt. Die Signifikanz wurde für $p < 0,05$ definiert.

3.7 Ethik

Bezüglich der ethischen Aspekte des Studienvorhabens wurde vor Studienbeginn das Votum der Ethikkommission der Julius-Maximilians-Universität Würzburg eingeholt. Die Zustimmung zum Studienvorhaben wurde erteilt. Alle 22 Probanden erklärten vor Beginn der Studie nach vorausgegangener ausführlicher mündlicher und schriftlicher Aufklärung schriftlich ihr Einverständnis.

Jeder Proband wurde darüber informiert, daß die Teilnahme an der Studie freiwillig ist und er jederzeit ohne Angabe von Gründen aus der Studie ausscheiden kann. Außerdem wurde jeder Proband über die Prüfsubstanz, deren zu erwartenden Wirkungen sowie über mögliche Nebenwirkungen bzw. Risiken in mündlicher und schriftlicher Form aufgeklärt. Wesen, Bedeutung und Tragweite der Studie wurden ebenfalls ausführlich erläutert.

4 Ergebnisse

4.1 Charakterisierung des Screeningkollektivs

Bei 75 Männern (Alter 49-70 Jahre, Durchschnittsalter $59,3 \pm 5,6$ Jahre), die nach dem Telefonscreening die wichtigsten Einschlußkriterien der Studie erfüllten, wurde im Sinne einer Querschnittstudie einmalig der DHEAS-Serumspiegel gemessen. Der durchschnittliche DHEAS-Serumspiegel aller 75 Männer der Screening-Gruppe lag bei 1850 ± 1025 ng/ml, mit einer Streuung zwischen 365 und 5247 ng/ml. In der Altersgruppe von 50-59 Jahren ($n = 37$) wurde ein durchschnittlicher DHEAS-Serumspiegel von 2125 ± 1186 mit Werten zwischen 593 und 5247 ng/ml und in der Altersgruppe von 60-70 Jahren ($n = 37$) von 1569 ± 725 ng/ml mit einer Streuung zwischen 365 und 3523 ng/ml gemessen. Abbildung 3 zeigt die altersabhängige Verteilung der gemessenen DHEAS-Spiegel aller 75 Männer der Screening-Gruppe.

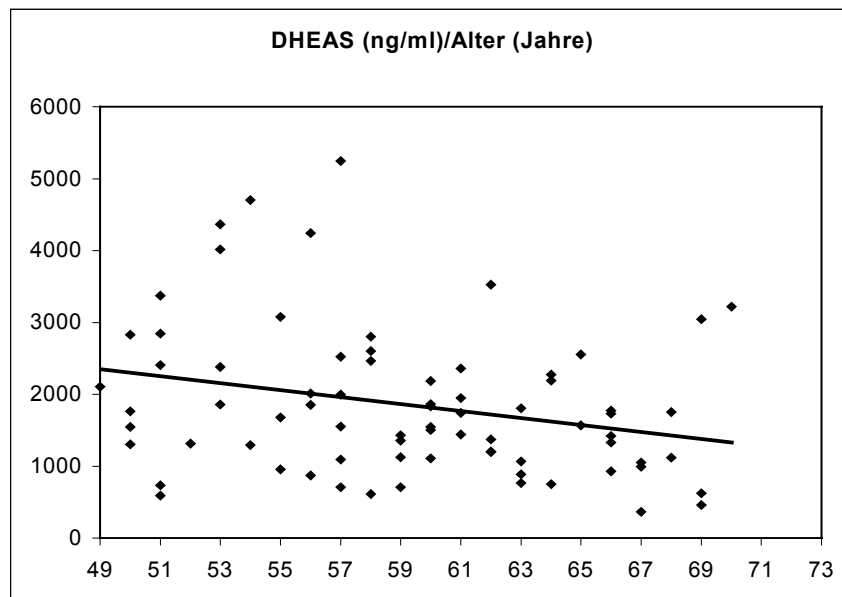


Abbildung 3: DHEAS-Serumkonzentrationen (Einzelwerte) in ng/ml bei 75 männlichen Probanden im Alter zwischen 49 und 70 Jahren, dargestellt für die jeweiligen Jahrgänge.

Die hier dargestellten Serumspiegel stellen ein Querschnittsprofil für Männer im Alter zwischen 49 und 70 Jahren dar. Männer gleichen Alters zeigen eine auffallend weite Streubreite der Einzelwerte. Zu berücksichtigen ist die Tatsache, daß einige Männer einen objektiv oder subjektiv beeinträchtigten Gesundheitszustand aufwiesen.

Von den 75 potentiellen Probanden der Screening-Gruppe hatten 32, also 43% einen DHEAS-Serumspiegel <1500 ng/ml. In diesem Kollektiv betrug der durchschnittliche DHEAS-Serumspiegel 1005 ± 301 ng/ml mit einer Streuung zwischen 365 und 1439 ng/ml. Dabei wurde in der Altersgruppe von 50-59 Jahren ($n = 12$) ein durchschnittlicher DHEAS-Serumspiegel von 994 ± 279 ng/ml bei Werten zwischen 611 und 1358 ng/ml und in der Altersgruppe von 60-70 Jahren ($n = 20$) ein durchschnittlicher DHEAS-Serumspiegel von 1012 ± 313 ng/ml bei Werten zwischen 365 und 1439 ng/ml gemessen.

4.2 Sicherheit

Jeder Proband erhielt über einen Zeitraum von 126 Tagen kumulativ insgesamt 6300 mg DHEA. Im Verlauf der Studie wurden insgesamt 187 unerwünschte Ereignisse aller 22 Probanden gemeldet. 83 unerwünschte Ereignisse traten während der Einnahme von DHEA auf, 104 unerwünschte Ereignisse während der Placebo-Einnahme. Insgesamt wurden 62 verschiedene unerwünschte Ereignisse gemeldet. Die häufigsten dieser unerwünschten Ereignisse waren: Kopfschmerzen ($n = 43$), Grippe-ähnliche Symptome ($n = 16$), Diarrhoe ($n = 13$), abdominelle Schmerzen ($n = 12$), Rückenschmerzen ($n = 8$), Pharyngitis ($n = 7$) und Müdigkeit ($n = 5$). Die Häufigkeit der übrigen unerwünschten Ereignisse betrug jeweils unter fünf.

Von den während der Verblindungsphase aufgetretenen 187 unerwünschten Ereignissen wurden 45 als nicht im Zusammenhang mit der Prüfsubstanz stehend, 137 als unwahrscheinlich im Zusammenhang mit der Prüfsubstanz stehend und 5 als möglicherweise im Zusammenhang mit der Prüfsubstanz stehend beurteilt. Nach der Entblindung wurden nur noch zwei unerwünschte

Ereignisse (Müdigkeit und verstärktes Schwitzen), die jeweils während einer DHEA-Einnahmephase aufgetreten waren, rückwirkend als möglicherweise in Zusammenhang mit der Prüfsubstanz stehend bewertet.

Die Parameter der Routinelaborbestimmungen zeigten sowohl während der DHEA-Applikation als auch während der Placeboeinnahme keine signifikanten Veränderungen. Die durchschnittlichen PSA - Werte änderten sich während der DHEA-Einnahme nicht (Ausgangswert gegenüber 4 Monate DHEA-Applikation: $1,51 \pm 1,15$ versus $1,29 \pm 0,97$ µg/l; $p = 0,18$; Normwert <4 µg/l). Von den anfänglich 22 Probanden mußten zwei Probanden aus der Altersgruppe 60-70 Jahre wegen eines Anstiegs des PSA-Wertes nach einem Monat aus der Studie ausgeschlossen werden. Die daraufhin erfolgte Entblindung legte offen, daß beide Probanden über einen Monat Placebo erhalten hatten. Bei einem der beiden Probanden ergab die veranlaßte urologische Klärung den Verdacht auf ein Prostata-Carcinom, woraufhin der Proband umgehend operiert wurde. Es handelte sich um ein wenig differenziertes, pluriformes Adeno-Carcinom der Prostata (pT3c, pN0, GIIIb). Ein Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation bestand nicht.

4.3 Ergebnisse des Untersuchungskollektivs

4.3.1 Steroidhormonserumspiegel des Gesamtkollektivs

4.3.1.1 Dehydroepiandrosteron (DHEA)

Der Ausgangswert des DHEA-Serumspiegels befand sich mit $10,2 \pm 3,0$ nmol/l im unteren Normbereich 16 bis 79-jähriger Männer (4,9-43,3 nmol/l). An Tag 28 war der durchschnittliche DHEA-Serumwert signifikant auf $18,1 \pm 3,7$ nmol/l ($p < 0,01$) und an Tag 126 signifikant auf $16,5 \pm 6,5$ nmol/l ($p < 0,01$) angestiegen und befand sich somit unter DHEA-Substitution im mittleren Bereich des Normbereichs 16 bis 79-jähriger Männer. Bei der Abschlußuntersuchung betrug der durchschnittliche DHEA-Serumwert $10,9 \pm 5,2$ nmol/l und lag damit wieder im Bereich des Ausgangswertes. Während Placeboeinnahme kam es zu keiner signifikanten Änderung des DHEA-Serumwertes. Abbildung 4 zeigt den durchschnittlichen DHEA-Wert aller 20 Probanden nach vier Monaten DHEA-Einnahme im Gegensatz zu Placebo.

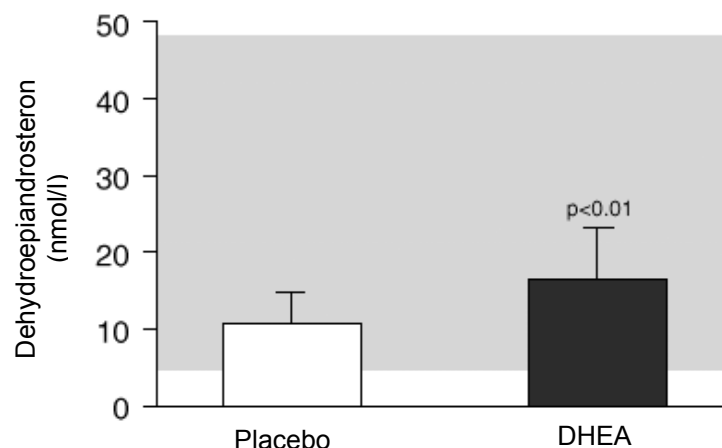


Abbildung 4: Durchschnittliche DHEA-Serumkonzentration in nmol/l bei gesunden, 50-69-jährigen Männern ($n = 20$) nach vier Monaten Einnahme von Placebo und DHEA (50 mg/d). Der schattierte Bereich stellt den Normbereich der DHEA-Serumkonzentration bei Männern dar.

4.3.1.2 Dehydroepiandrosteronsulfat (DHEAS)

Der durchschnittliche DHEAS-Serumwert befand sich mit $3,2 \pm 1,5 \mu\text{mol/l}$ im unteren Normbereich 16 bis 79-jähriger Männer ($2,2\text{-}15,2 \mu\text{mol/l}$). An Tag 28 stieg der durchschnittliche DHEAS-Serumwert signifikant auf $9,5 \pm 3,1 \mu\text{mol/l}$ ($p < 0,01$) und an Tag 126 signifikant auf $9,5 \pm 3,3 \mu\text{mol/l}$ ($p < 0,01$) an und befand sich somit unter DHEA-Substitution im mittleren Bereich des Normbereichs 16 bis 79-jähriger Männer. Vier Wochen nach Beendigung der Studie betrug der durchschnittliche DHEAS-Serumwert aller 20 Probanden $3,2 \pm 1,7 \mu\text{mol/l}$ und lag damit wieder im unteren Normbereich des DHEAS-Serumwerts 16 bis 79-jähriger Männer. Während Placeboeinnahme kam es zu keiner signifikanten Erhöhung des DHEAS-Serumwertes. Abbildung 5 zeigt den durchschnittlichen DHEAS-Serumwert aller 20 Probanden nach vier Monaten DHEA-Einnahme im Gegensatz zu Placebo.

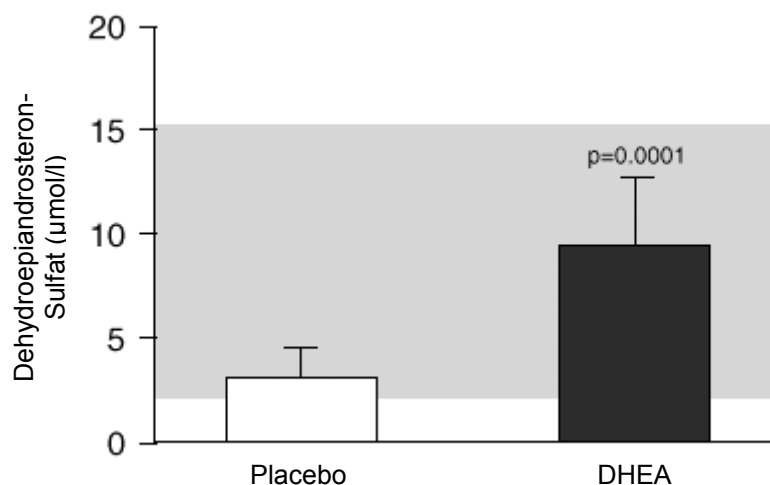


Abbildung 5: Durchschnittliche DHEAS-Serumkonzentration in $\mu\text{mol/l}$ bei gesunden, 50-69-jährigen Männern ($n = 20$) nach vier Monaten Einnahme von Placebo und DHEA (50 mg/d). Der schattierte Bereich stellt den Normbereich der DHEAS-Serumkonzentration bei Männern dar.

4.3.1.3 Androstendion

Der durchschnittliche Androstendion-Serumwert aller 20 Probanden befand sich mit $3,5 \pm 1,2$ nmol/l im Normbereich von Männern (1,0-10,7 nmol/l). An Tag 28 stieg der durchschnittliche Androstendion-Serumwert signifikant auf $6,8 \pm 1,7$ nmol/l ($p < 0,01$) und an Tag 126 signifikant auf $6,6 \pm 3,7$ nmol/l ($p < 0,01$) an und befand sich somit unter DHEA-Substitution im mittleren Bereich des Normbereichs von Männern. Bei der Abschlussuntersuchung war der durchschnittliche Androstendion-Serumwert aller 20 Probanden auf $4,2 \pm 1,3$ nmol/l gesunken. Während Placeboeinnahme kam es zu keiner signifikanten Erhöhung des Androstendion-Serumwertes. Abbildung 6 zeigt den durchschnittlichen Androstendion-Serumwert aller 20 Probanden nach vier Monaten DHEA-Einnahme im Gegensatz zu Placebo.

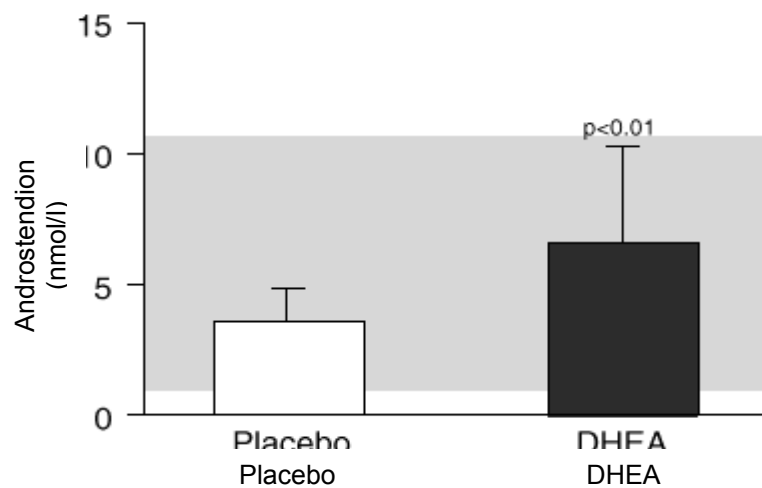


Abbildung 6: Durchschnittliche Androstendion-Serumkonzentration in nmol/l bei gesunden, 50-69-jährigen Männern ($n = 20$) nach vier Monaten Einnahme von Placebo und DHEA (50 mg/d). Der schattierte Bereich stellt den Normbereich der Androstendion-Serumkonzentration bei Männern dar.

4.3.1.4 Androstandiol-Glucuronid (ADG)

Der ADG-Serumwert befand sich mit $10,7 \pm 4,5$ nmol/l im unteren Normbereich von Männern (7,2-46,9 nmol/l). An Tag 28 stieg der durchschnittliche ADG-Serumwert signifikant auf $16,1 \pm 9,0$ nmol/l ($p < 0,01$) und an Tag 126 signifikant auf $16,8 \pm 7,3$ nmol/l ($p < 0,01$) an und befand sich somit unter DHEA-Substitution im mittleren Bereich des Normbereichs von Männern. Vier Wochen nach Beendigung der Studie betrug der durchschnittliche ADG-Serumwert aller 20 Probanden $9,1 \pm 4,8$ nmol/l und lag damit wieder im unteren Normbereich des ADG-Serumwerts von Männern. Während Placebo-einnahme kam es zu keiner signifikanten Erhöhung des ADG-Serumwertes. Abbildung 7 zeigt den durchschnittlichen ADG-Serumwert aller 20 Probanden nach vier Monaten DHEA-Einnahme im Gegensatz zu Placebo.

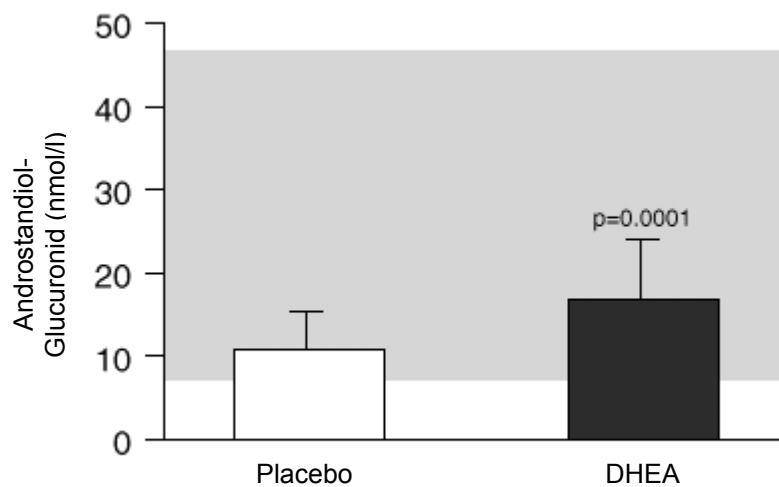


Abbildung 7: Durchschnittliche Androstandiol-Glucuronid-Serumkonzentration in nmol/l bei gesunden, 50-69-jährigen Männern ($n = 20$) nach vier Monaten Einnahme von Placebo und DHEA (50 mg/d). Der schattierte Bereich stellt den Normbereich der Androstandiol-Glucuronid-Serumkonzentration bei Männern dar.

4.3.1.5 Testosteron

Der durchschnittliche Testosteron-Serumwert aller 20 Probanden betrug $18,7 \pm 4,4$ nmol/l. Der Normbereich von Männern liegt im Bereich von 10,4 bis 31,2 nmol/l. Der durchschnittliche Testosteron-Serumwert befand sich somit nahezu im mittleren Bereich des Normbereichs von Männern. Unter DHEA-Substitution kam es zu keinem signifikanten Anstieg des Testosteron-Serumwertes. An Tag 28 betrug der durchschnittliche Testosteron-Serumwert aller 20 Probanden $18,2 \pm 3,9$ nmol/l (n.s.), an Tag 126 $18,6 \pm 4,4$ nmol/l (n.s.). Vier Wochen nach Beendigung der Studie betrug der durchschnittliche Testosteron-Serumwert $17,1 \pm 5,2$ nmol/l und lag damit im Bereich des Ausgangswertes. Während Placeboeinnahme kam es zu keiner signifikanten Zunahme des Wertes. Abbildung 8 zeigt den durchschnittlichen Testosteron-Serumwert aller 20 Probanden nach vier Monaten DHEA-Einnahme im Gegensatz zu Placebo.

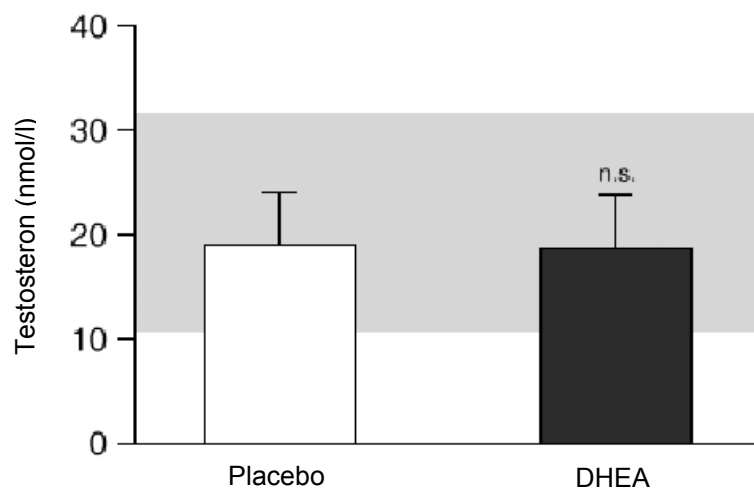


Abbildung 8: Durchschnittliche Testosteron-Serumkonzentration in nmol/l bei gesunden, 50-69-jährigen Männern (n = 20) nach vier Monaten Einnahme von Placebo und DHEA (50 mg/d). Der schattierte Bereich stellt den Normbereich der Testosteron-Serumkonzentration bei Männern dar.

4.3.1.6 Dihydrotestosteron (DHT)

Der durchschnittliche DHT-Ausgangswert befand sich mit $1,07 \pm 0,48$ nmol/l im unteren Normbereich von Männern (0,9-2,6 nmol/l). Unter DHEA-Substitution kam es zu keinem signifikanten Anstieg des DHT-Serumwertes. An Tag 28 betrug der durchschnittliche DHT-Serumwert aller 20 Probanden $1,00 \pm 0,41$ nmol/l (n.s.), an Tag 126 $1,00 \pm 0,46$ nmol/l (n.s.). Vier Wochen nach Beendigung der Studie betrug der DHT-Serumwert $0,92 \pm 0,57$ nmol/l und lag damit wieder im Bereich des Ausgangswertes. Während Placeboeinnahme kam es zu keiner signifikanten Erhöhung des DHT-Serumwertes. Abbildung 9 zeigt den durchschnittlichen DHT-Wert aller 20 Probanden nach vier Monaten DHEA-Einnahme im Gegensatz zu Placebo.

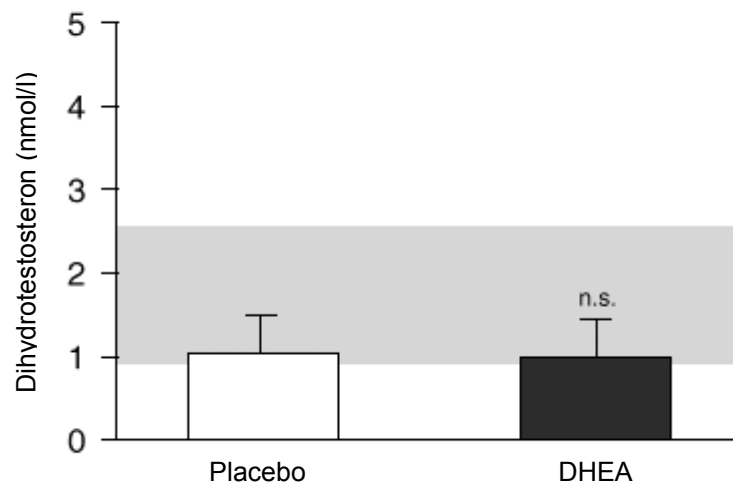


Abbildung 9: Durchschnittliche Dihydrotestosteron-Serumkonzentration in nmol/l bei gesunden, 50-69-jährigen Männern (n = 20) nach vier Monaten Einnahme von Placebo und DHEA (50 mg/d). Der schattierte Bereich stellt den Normbereich der Dihydrotestosteron-Serumkonzentration bei Männern dar.

4.3.1.7 Östron

Der Östron-Serumwert befand sich mit 77 ± 45 pmol/l unterhalb des Normbereichs von Männern (117-465 pmol/l). An Tag 28 war der durchschnittliche Östron-Serumwert signifikant auf 98 ± 36 pmol/l ($p < 0,01$) und an Tag 126 signifikant auf 104 ± 49 pmol/l ($p < 0,01$) angestiegen. Auch unter DHEA-Substitution lag der Östron-Serumwert somit noch unterhalb des Normbereichs von Männern. Bei der Abschlußuntersuchung war der Östron-Serumwert mit 73 ± 46 pmol/l wieder in den Bereich des Ausgangswertes gesunken. Während Placeboeinnahme kam es zu keiner signifikanten Erhöhung des Östron-Serumwertes. Abbildung 10 zeigt den durchschnittlichen Östron-Serumwert nach vier Monaten DHEA-Einnahme im Gegensatz zu Placebo.

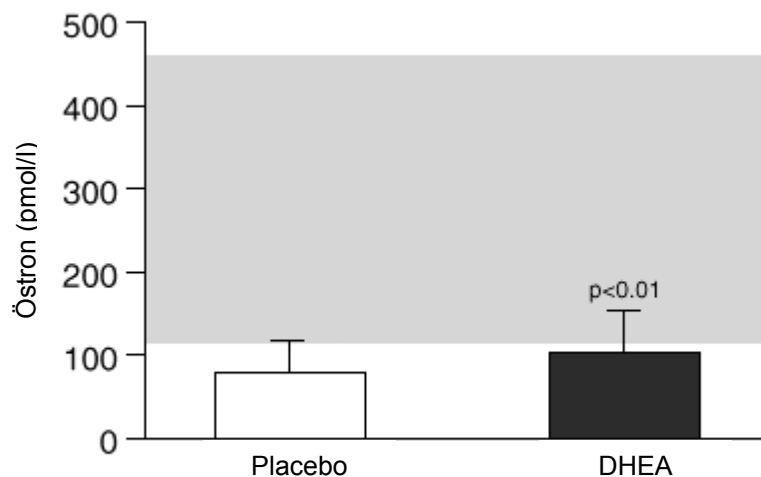


Abbildung 10: Durchschnittliche Östron-Serumkonzentration in pmol/l bei gesunden, 50-69-jährigen Männern ($n = 20$) nach vier Monaten Einnahme von Placebo und DHEA (50 mg/d). Der schattierte Bereich stellt den Normbereich der Östron-Serumkonzentration bei Männern dar.

4.3.1.8 17 β -Östradiol

Der 17 β -Östradiol-Serumwert befand sich mit $27,5 \pm 15,4$ pmol/l unterhalb des Normbereichs von Männern (37-184 pmol/l). Unter DHEA-Substitution kam es zu einem leichten, aber nicht signifikanten Anstieg des 17 β -Östradiol-Serumwertes. An Tag 28 betrug der durchschnittliche 17 β -Östradiol-Serumwert $30,9 \pm 18,4$ pmol/l (n.s.), an Tag 126 $31,0 \pm 22,2$ pmol/l (n.s.). Bei der Abschlußuntersuchung war der 17 β -Östradiol-Serumwert wieder auf $22,9 \pm 14,9$ pmol/l gesunken. Während Placeboeinnahme kam es zu keiner signifikanten Erhöhung des Wertes. Abbildung 11 zeigt den durchschnittlichen 17 β -Östradiol-Serumwert aller 20 Probanden nach vier Monaten DHEA-Einnahme im Gegensatz zu Placebo.

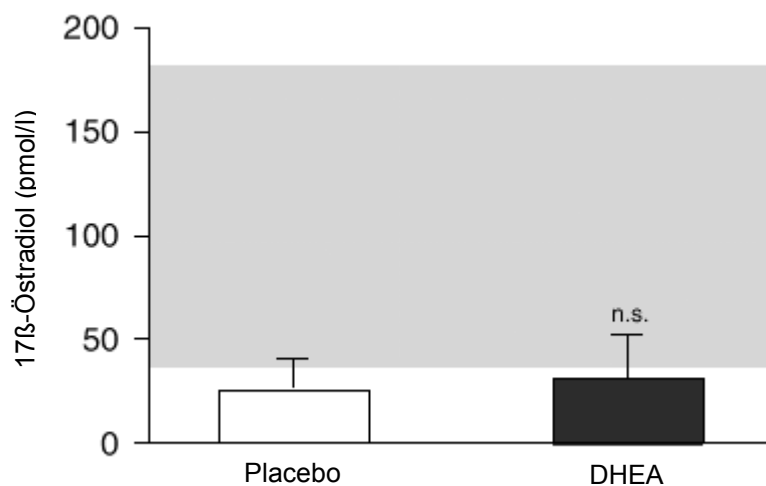


Abbildung 11: Durchschnittliche 17 β -Östradiol-Serumkonzentration in pmol/l bei gesunden, 50-69-jährigen Männern (n = 20) nach vier Monaten Einnahme von Placebo und DHEA (50 mg/d). Der schattierte Bereich stellt den Normbereich der 17 β -Östradiol-Serumkonzentration bei Männern dar.

4.3.1.9 Steroidhormonserumspiegel stratifiziert nach Altersgruppen

Um altersgebundene Veränderungen der Steroidhormonserumwerte durch die DHEA-Applikation zu identifizieren, wurden die Serumwerte nach Altersgruppen aufgeteilt betrachtet (siehe Tabelle 1). Dabei wurde deutlich, daß der signifikante Serumkonzentrationsanstieg von ADG des Gesamtkollektivs zum überwiegenden Teil auf einen signifikanten Anstieg des Serumspiegels in der Altersgruppe 50-59 Jahre zurückzuführen ist. Auch die leichte Zunahme der Serumwerte von Östron und 17 β -Östradiol des Gesamtkollektivs sind die Folge von signifikanten Anstiegen der Serumwerte in der jüngeren Altersgruppe von 50-59 Jahren. In der Altersgruppe von 60-69 Jahren war ein derartiger Anstieg nicht zu verzeichnen.

Bemerkenswerterweise war der Anstieg der Serumkonzentration von DHEA unter DHEA-Applikation in der Altersgruppe von 50-59 Jahren signifikant höher, der Serumkonzentrationsanstieg von DHEAS dagegen in der Altersgruppe von 60-69 Jahren signifikant höher als in der jeweils anderen Altersgruppe. Das Verhältnis von DHEA zu DHEAS war während der DHEA-Einnahme signifikant zu Gunsten von DHEAS verschoben, wobei in der Altersgruppe von 60-69 Jahren der Quotient DHEA/DHEAS signifikant niedriger war als in der jüngeren Altersgruppe.

Tabelle 1: Steroidhormonserumwerte stratifiziert nach Altersgruppen (\pm Standardabweichung) bei gesunden, 50-59-jährigen Männern (n = 12) und 60-69-jährigen Männern (n = 10) mit nativ erniedrigten DHEA-Serumwerten während der vier Monate langen Einnahme von Placebo oder DHEA (50 mg/d).

| Steroidhormon | Altersgruppe (Jahre) | Ausgangswert | 1 Monat | 4 Monate |
|------------------------------------|----------------------|-----------------|--------------------|--------------------|
| DHEA (nmol/l) | 50-59 | 10,4 \pm 3,2 | 19,5 \pm 3,7* ** | 18,3 \pm 7,9* |
| | 60-69 | 9,7 \pm 2,6 | 16,0 \pm 2,6* | 13,9 \pm 1,5* |
| DHEAS (μ mol/l) | 50-59 | 2,9 \pm 1,5 | 8,4 \pm 2,4* | 8,4 \pm 3,1* |
| | 60-69 | 3,6 \pm 1,5 | 11,1 \pm 3,4* ** | 11,1 \pm 3,1* |
| DHEA/DHEAS ratio (nmol/ μ mol) | 50-59 | 4,0 \pm 1,4 | 2,5 \pm 0,7* ** | 2,3 \pm 0,6* ** |
| | 60-69 | 3,0 \pm 0,8 | 1,5 \pm 0,4* | 1,3 \pm 0,3* |
| Androstendion (nmol/l) | 50-59 | 3,5 \pm 1,4 | 7,4 \pm 1,8* | 7,3 \pm 4,5* |
| | 60-69 | 3,4 \pm 1,0 | 6,1 \pm 1,2* | 5,5 \pm 1,3* |
| Androstandiol-glucuronid (nmol/l) | 50-59 | 11,7 \pm 5,2 | 18,4 \pm 10,0* | 20,1 \pm 6,7* ** |
| | 60-69 | 9,2 \pm 2,8 | 12,6 \pm 6,3 | 11,9 \pm 5,4 |
| Testosteron (nmol/l) | 50-59 | 18,6 \pm 5,2 | 18,8 \pm 4,7 | 19,5 \pm 4,5 |
| | 60-69 | 19,0 \pm 3,3 | 17,4 \pm 2,4 | 17,2 \pm 4,0 |
| Dihydrotestosteron (nmol/l) | 50-59 | 1,21 \pm 0,55 | 1,11 \pm 0,46 | 1,12 \pm 0,52 |
| | 60-69 | 0,85 \pm 0,24 | 0,83 \pm 0,28 | 0,82 \pm 0,31 |
| Östron (pmol/l) | 50-59 | 76 \pm 36 | 97 \pm 26* | 101 \pm 40* |
| | 60-69 | 80 \pm 59 | 99 \pm 50 | 107 \pm 63 |
| 17 β -Östradiol (pmol/l) | 50-59 | 25,4 \pm 15,4 | 36,2 \pm 19,1* | 34,9 \pm 24,9 |
| | 60-69 | 30,7 \pm 15,8 | 23,0 \pm 15,0 | 25,1 \pm 17,4 |

* P <0,05 (Ausgangswert gegen ein bzw. vier Monate DHEA- oder Placeboeinnahme)

** P <0,05 (Vergleich zwischen den Altersgruppen 50-59 und 60-69 Jahre)

4.3.1.10 Zusammenfassende Beschreibung der Steroidhormonkonzentrationen des Gesamtkollektivs

Die Ausgangswerte von DHEA, DHEAS, DHT und ADG befanden sich bei Studienbeginn im unteren Bereich der Normbereiche von Männern. Androstenedion und Testosteron lagen nahezu im mittleren Bereich der Normbereiche von Männern, die Serumöstrogene unterhalb der Normbereiche von Männern. Während der DHEA-Einnahme stiegen die Serumwerte von DHEA, DHEAS und Androstendion signifikant in den mittleren Bereich der Normbereiche an. Während die Serumandrogene Testosteron und DHT keinen signifikanten Anstieg unter DHEA-Einnahme zeigten, stieg die Serumkonzentration von ADG signifikant an. Die Serumwerte von Östron und 17 β -Östradiol zeigten zwar während der DHEA-Applikation eine leichte Zunahme, erreichten aber nicht den Normbereich von Männern. Nur bei Östron war der Anstieg signifikant.

Alle signifikanten Serumkonzentrationsanstiege waren schon nach einem Monat DHEA-Einnahme signifikant und zeigten keine nennenswerte Veränderung zwischen dem ersten und vierten Monat der DHEA-Applikation. Vier Wochen nach Beendigung der DHEA-Einnahme waren alle Hormonserumwerte wieder auf ihren Ausgangswert zurückgekehrt.

4.3.2 Serumlipide

Nach vier Monaten DHEA-Einnahme stieg der HDL-Cholesterinspiegel signifikant von 51 ± 15 mg/dl (Ausgangswert an Tag 0) auf 57 ± 18 mg/dl ($p = 0,011$), ohne daß jedoch ein signifikanter Unterschied zu Placebo nach vier Monaten bestand (56 ± 17 mg/dl). Nach einem Monat DHEA-Einnahme zeigte sich mit einem HDL-Cholesterinspiegel von 49 ± 15 mg/dl noch kein signifikanter Anstieg ($p = 0,82$). Bei der Abschlußuntersuchung war der HDL-Cholesterinspiegel mit 55 ± 17 mg/dl annähernd gleich hoch wie nach vier Monate langer DHEA-Einnahme. Unter Placebo-Einnahme veränderte sich der HDL-Cholesterinspiegel nicht signifikant.

Der LDL-Cholesterinspiegel zeigte unter DHEA-Einnahme keine signifikante Veränderung. Der Ausgangswert betrug 136 ± 37 mg/dl, nach einem Monat DHEA-Einnahme lag der LDL-Cholesterinspiegel bei 134 ± 29 mg/dl ($p = 0,74$) und nach vier Monaten DHEA-Einnahme bei 130 ± 34 mg/dl ($p = 0,33$). Bei der Abschlußuntersuchung betrug der LDL-Cholesterinspiegel 125 ± 31 mg/dl.

Der Gesamtcholesterinspiegel zeigte sowohl während der Verum-, als auch während der Placebophase keine signifikante Veränderung. Der Ausgangswert betrug 209 ± 42 mg/dl, nach einem Monat DHEA-Einnahme lag der Gesamtcholesterinspiegel bei 211 ± 37 mg/dl ($p = 0,78$), nach vier Monaten DHEA-Einnahme bei 207 ± 43 mg/dl ($p = 0,74$). Bei der Abschlußuntersuchung betrug der Gesamtcholesterinspiegel 204 ± 32 mg/dl.

Der Triglyceridserumspiegel veränderte sich ebenfalls sowohl während der Verum-, als auch während der Placebophase nicht signifikant. Der Ausgangswert betrug 111 ± 64 mg/dl, nach einem Monat DHEA-Einnahme lag der Triglyceridserumspiegel bei 129 ± 105 mg/dl ($p = 0,22$), nach vier Monaten DHEA-Einnahme bei 100 ± 59 mg/dl ($p = 0,11$). Bei der Abschlußuntersuchung betrug der Gesamtcholesterinspiegel 120 ± 54 mg/dl.

Der Lipoprotein(a)-Serumspiegel zeigte einen abfallenden Trend unter DHEA-Applikation, die aber keine Signifikanz erreichte. Der Ausgangswert betrug $12,6 \pm 13,3$ mg/dl. Nach vier Monaten DHEA-Einnahme war der Lipoprotein(a)-

Serumspiegel auf $12,2 \pm 16,2$ mg/dl ($p = 0,77$), nach vier Monaten DHEA-Einnahme auf $10,3 \pm 10,3$ mg/dl ($p = 0,11$) gesunken. Bei der Abschlußuntersuchung betrug der Lipoprotein(a)-Serumwert $13,4 \pm 16,9$ mg/dl und lag somit wieder im Bereich des Ausgangswertes. Unter Placebo-Einnahme kam es zu keiner signifikanten Veränderung des Lipoprotein(a)-Serumwertes.

Tabelle 2: Durchschnittliche Serumlipidwerte (\pm Standardabweichung) bei gesunden, 50-69-jährigen Männern ($n = 22$) mit nativ erniedrigten DHEA-Serumwerten während der vier Monate langen Einnahme von Placebo oder DHEA (50 mg/d) und der Abschlußuntersuchung.

| Serumparameter | Einnahme | Ausgangswert | 1 Monat | 4 Monate | Abschlußuntersuchung | Referenzwerte für Männer |
|---------------------------|----------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------------|--------------------------|
| HDL-Cholesterin (mg/dl) | Placebo | 54 ± 17 | 55 ± 20 | 56 ± 17 | 55 ± 17 | >50 mg/dl |
| | DHEA | 51 ± 15 | 49 ± 15 | $57 \pm 18^*$ | | |
| LDL-Cholesterin (mg/dl) | Placebo | 144 ± 33 | $135 \pm 25^*$ | $124 \pm 30^*$ | 125 ± 31 | <160 mg/dl |
| | DHEA | 136 ± 37 | 134 ± 29 | 130 ± 34 | | |
| Gesamtcholesterin (mg/dl) | Placebo | 226 ± 45 | 212 ± 30 | $202 \pm 35^*$ | 204 ± 32 | <200 mg/dl |
| | DHEA | 209 ± 42 | 211 ± 37 | 207 ± 43 | | |
| Triglyceride (mg/dl) | Placebo | 119 ± 83 | 112 ± 54 | 109 ± 58 | 120 ± 54 | <200 mg/dl |
| | DHEA | 111 ± 64 | 129 ± 105 | 100 ± 59 | | |
| Lipoprotein(a) (mg/dl) | Placebo | $12,6 \pm 12,7$ | $12,4 \pm 12,0$ | $12,0 \pm 15,2$ | $13,4 \pm 16,9$ | <30 mg/dl |
| | DHEA | $12,6 \pm 13,3$ | $12,2 \pm 16,2$ | $10,3 \pm 10,3$ | | |

* $P < 0,05$ (Ausgangswert gegen ein bzw. vier Monate DHEA- oder Placeboeinnahme)

4.3.3 Somatotrope Achse

Der IGF-1-Serumwert zeigte sowohl unter DHEA- als auch unter Placeboeinnahme keine signifikante Veränderung. Der Ausgangswert betrug 141 ± 36 ng/ml, nach einem Monat DHEA-Einnahme lag der IGF-1-Serumwert bei 147 ± 34 ng/ml ($p = 0,36$), nach vier Monaten DHEA-Einnahme bei 142 ± 30 ng/ml ($p = 0,74$).

IGF-BP3-Serumwert zeigte ebenfalls sowohl unter DHEA- als auch unter Placeboeinnahme keine signifikante Veränderung. Der Ausgangswert betrug 3857 ± 812 ng/ml, nach einem Monat DHEA-Einnahme lag der IGF-BP3-Serumwert bei 3974 ± 734 ng/ml ($p = 0,29$), nach vier Monaten DHEA-Einnahme bei 3973 ± 642 ng/ml ($p = 0,27$).

Auch der Quotient IGF-1/IGF-BP3 zeigte weder unter DHEA-, noch unter Placeboeinnahme eine signifikante Veränderung. Der Ausgangswert betrug $0,22 \pm 0,06$ ng/ml, nach einem Monat DHEA-Einnahme lag der Quotient IGF-1/IGF-BP3 bei $0,22 \pm 0,04$ ($p = 0,88$), nach vier Monaten DHEA-Einnahme bei $0,22 \pm 0,05$ ($p = 0,69$).

Tabelle 3: Parameter der somatotropen Achse (\pm Standardabweichung) bei gesunden, 50-69-jährigen Männern ($n = 22$) mit nativ erniedrigten DHEA-Serumwerten während der vier Monate langen Einnahme von Placebo oder DHEA (50 mg/d) und der Abschlußuntersuchung.

| Serumparameter | Einnahme | Ausgangswert | 1 Monat | 4 Monate | Abschlußuntersuchung |
|--------------------------|----------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------------|
| IGF-1 (ng/ml) | Placebo | 147 ± 36 | 146 ± 43 | 146 ± 35 | 145 ± 35 |
| | DHEA | 141 ± 36 | 147 ± 34 | 142 ± 30 | |
| IGF-BP3 (ng/ml) | Placebo | 3849 ± 636 | 3914 ± 710 | 3830 ± 729 | 4084 ± 797 |
| | DHEA | 3857 ± 812 | 3974 ± 734 | 3973 ± 642 | |
| IGF-1/IGF-BP3 (ng/ml) | Placebo | $0,23 \pm 0,05$ | $0,22 \pm 0,05$ | $0,23 \pm 0,05$ | $0,21 \pm 0,05$ |
| | DHEA | $0,22 \pm 0,06$ | $0,22 \pm 0,04$ | $0,22 \pm 0,05$ | |

* $P < 0,05$ (Ausgangswert gegen ein bzw. vier Monate DHEA- oder Placeboeinnahme)

4.3.4 Parameter des Knochenstoffwechsels

Die Serumkonzentration von Osteocalcin zeigte sowohl während Placeboeinnahme als auch während DHEA-Applikation keine signifikante Veränderung. An Tag 0 betrug der Serumwert $19,7 \pm 4,3$ ng/ml, nach einem Monat DHEA-Einnahme $20,3 \pm 5,3$ ng/ml ($p = 0,39$) und nach vier Monaten DHEA-Einnahme $19,4 \pm 4,6$ ng/ml ($p = 0,62$). Bei der Abschlußuntersuchung lag der Osteocalcin-Serumwert bei $19,6 \pm 4,6$ ng/ml.

Ebenso verhielten sich die Parameter Pyridinolin (PYD) und Desoxypyridinolin (DPD) im Urin und der Quotient PYD/DPD. Es zeigten sich keine signifikanten Veränderungen sowohl unter DHEA- als auch unter Placeboeinnahme.

Der durchschnittliche PYD-Wert im Urin betrug an Tag 0 $34,4 \pm 5,9$ nmol/mmol Kreatinin, nach einem Monat DHEA-Einnahme $46,1 \pm 37,4$ nmol/mmol Kreatinin ($p = 0,18$) und nach vier Monaten DHEA-Einnahme $38,1 \pm 15,1$ nmol/mmol Kreatinin ($p = 0,26$). Bei der Abschlußuntersuchung lag der PYD-Wert im Urin bei $35,0 \pm 6,9$ nmol/mmol Kreatinin.

Der durchschnittliche DPD-Wert im Urin betrug an Tag 0 $6,8 \pm 3,2$ nmol/mmol Kreatinin, nach einem Monat DHEA-Einnahme $9,7 \pm 11,6$ nmol/mmol Kreatinin ($p = 0,32$) und nach vier Monaten DHEA-Einnahme $7,6 \pm 5,5$ nmol/mmol Kreatinin ($p = 0,47$). Bei der Abschlußuntersuchung lag der DPD-Wert im Urin bei $6,5 \pm 3,1$ nmol/mmol Kreatinin.

Der Quotient PYD/DPD betrug an Tag 0 $4,8 \pm 0,9$, nach einem Monat DHEA-Einnahme $5,1 \pm 1,2$ ($p = 0,30$) und nach vier Monaten DHEA-Einnahme $5,4 \pm 1,7$ ($p = 0,094$). Bei der Abschlußuntersuchung lag der Quotient PYD/DPD bei $5,4 \pm 1,3$.

Tabelle 4: Parameter des Knochenstoffwechsels (\pm Standardabweichung) bei gesunden, 50-69-jährigen Männern (n = 22) mit nativ erniedrigten DHEA-Serumwerten während der vier Monate langen Einnahme von Placebo oder DHEA (50 mg/d) und der Abschlußuntersuchung.

| Parameter | Einnahme | Ausgangswert | 1 Monat | 4 Monate | Abschluß- untersuchung |
|--|----------|-----------------|-----------------|-----------------|---------------------------|
| Osteocalcin im Serum (ng/ml) | Placebo | 19,5 \pm 4,5 | 19,9 \pm 4,2 | 19,4 \pm 4,5 | 19,6 \pm 4,6 |
| | DHEA | 19,7 \pm 4,3 | 20,3 \pm 5,3 | 19,4 \pm 4,6 | |
| Pyridinolin (PYD) im Urin (nmol/mmol Kreatinin) | Placebo | 41,5 \pm 26,0 | 35,3 \pm 7,2 | 34,7 \pm 7,5 | 35,0 \pm 6,9 |
| | DHEA | 34,4 \pm 5,9 | 46,1 \pm 37,4 | 38,1 \pm 15,1 | |
| Desoxypyridinolin (DPD) im Urin (nmol/mmol Kreatinin) | Placebo | 9,3 \pm 9,5 | 6,2 \pm 2,9 | 7,0 \pm 2,7 | 6,5 \pm 3,1 |
| | DHEA | 6,8 \pm 3,2 | 9,7 \pm 11,6 | 7,6 \pm 5,5 | |
| Quotient PYD/DPD (mg/dl) | Placebo | 4,8 \pm 1,3 | 5,3 \pm 1,1 | 5,4 \pm 1,6 | 5,4 \pm 1,3 |
| | DHEA | 4,8 \pm 0,9 | 5,1 \pm 1,2 | 5,4 \pm 1,7 | |

* P <0,05 (Ausgangswert gegen ein bzw. vier Monate DHEA-oder Placeboeinnahme)

4.3.5 Testpsychologische Untersuchungen

4.3.5.1 Befindlichkeit und Stimmung

4.3.5.1.1 SCL-90-R

Die Ausgangswerte der neun Subskalen des SCL-90-R lagen im mittleren Bereich des Referenzbereichs 18- bis 60-jähriger Männer (siehe Tabelle 5). Sowohl nach einem als auch nach vier Monaten DHEA-Einnahme kam es in den neun Subskalen des SCL-90-R zu geringfügigen, nicht signifikanten Abnahmen der Subskalenwerte. Im Global severity index (GSI-Wert) addierten sich die geringfügigen Abnahmen der Subskalenwerte zu einer signifikanten Verringerung nach vier Monaten DHEA-Einnahme, die sich allerdings von der

Placebophase nicht signifikant unterschied. Tabelle 5 zeigt die jeweiligen Werte der neun Subskalen und des GSI-Wertes des SCL-90-R.

Tabelle 5: Subskalenwerte des SCL-90-R (\pm Standardabweichung) bei gesunden, 50-69-jährigen Männern (n = 22) mit nativ erniedrigten DHEA-Serumwerten während der vier Monate langen Einnahme von Placebo oder DHEA (50 mg/d).

| SCL-90-R Subskala | Einnahme | Ausgangswert | 1 Monat | 4 Monate | Referenzwerte für Männer (Mittelwert \pm SD) |
|-------------------------------|----------|-----------------|-------------------|------------------|--|
| Somatisierung | Placebo | 0,31 \pm 0,26 | 0,30 \pm 0,29 | 0,31 \pm 0,48 | 0,29 \pm 0,28 |
| | DHEA | 0,37 \pm 0,46 | 0,40 \pm 0,50 | 0,37 \pm 0,44 | |
| Zwanghaftigkeit | Placebo | 0,43 \pm 0,43 | 0,38 \pm 0,42 | 0,44 \pm 0,59 | 0,43 \pm 0,37 |
| | DHEA | 0,56 \pm 0,56 | 0,51 \pm 0,52 | 0,47 \pm 0,56 | |
| Unsicherheit im Sozialkontakt | Placebo | 0,25 \pm 0,32 | 0,20 \pm 0,30 | 0,25 \pm 0,47 | 0,35 \pm 0,34 |
| | DHEA | 0,42 \pm 0,52 | 0,33 \pm 0,44 | 0,31 \pm 0,43 | |
| Depressivität | Placebo | 0,28 \pm 0,33 | 0,26 \pm 0,32 | 0,27 \pm 0,34 | 0,31 \pm 0,30 |
| | DHEA | 0,35 \pm 0,36 | 0,37 \pm 0,37 | 0,32 \pm 0,39 | |
| Ängstlichkeit | Placebo | 0,21 \pm 0,26 | 0,16 \pm 0,25 | 0,23 \pm 0,40 | 0,22 \pm 0,26 |
| | DHEA | 0,26 \pm 0,30 | 0,24 \pm 0,33 | 0,20 \pm 0,33 | |
| Aggressivität/ Feindseligkeit | Placebo | 0,24 \pm 0,28 | 0,16 \pm 0,21 | 0,18 \pm 0,34 | 0,25 \pm 0,31 |
| | DHEA | 0,27 \pm 0,47 | 0,25 \pm 0,38 | 0,19 \pm 0,27 | |
| Phobische Angst | Placebo | 0,10 \pm 0,24 | 0,07 \pm 0,16 | 0,09 \pm 0,17 | 0,11 \pm 0,17 |
| | DHEA | 0,13 \pm 0,27 | 0,13 \pm 0,25 | 0,07 \pm 0,14 | |
| Paranoides Denken | Placebo | 0,28 \pm 0,45 | 0,24 \pm 0,38 | 0,30 \pm 0,52 | 0,32 \pm 0,36 |
| | DHEA | 0,40 \pm 0,54 | 0,43 \pm 0,59 | 0,31 \pm 0,42 | |
| Psychotizismus | Placebo | 0,11 \pm 0,16 | 0,11 \pm 0,20 | 0,13 \pm 0,21 | 0,15 \pm 0,22 |
| | DHEA | 0,17 \pm 0,23 | 0,12 \pm 0,17 | 0,12 \pm 0,17 | |
| Global severity index (GSI) | Placebo | 0,27 \pm 0,26 | 0,23 \pm 0,25** | 0,26 \pm 0,38 | 0,28 \pm 0,21 |
| | DHEA | 0,35 \pm 0,36 | 0,33 \pm 0,34 | 0,29 \pm 0,34* | |

* P <0,05, ** P <0,01 (Ausgangswert gegen ein bzw. vier Monate DHEA-oder Placeboeinnahme)

4.3.5.1.2 MDBF

Die Ausgangswerte des Untersuchungskollektivs lagen zwischen der 60. und 80. Perzentile des MDBF-Vergleichskollektivs (129). Durch die vier Monate lange Einnahme von DHEA waren keine konsistenten signifikanten Verbesserungen der im MDBF abgefragten Items zu verzeichnen.

In den Subskalen GS (gehobene/gedrückte Stimmung) und WM (Wachheit/Schläfrigkeit) des Mehrdimensionalen Befindlichkeitsfragebogen (MDBF) zeigten sich nach vier Monaten DHEA-Einnahme signifikante Verbesserungen im Vergleich zum Ausgangswert. Diese unterschieden sich allerdings im Vergleich zu Placebo nicht signifikant. Tabelle 6 zeigt die Werte der drei Subskalen des MDBF.

Tabelle 6: Subskalenwerte des MDBF (\pm Standardabweichung) bei gesunden, 50-69-jährigen Männern (n = 22) mit nativ erniedrigten DHEA-Serumwerten während der vier Monate langen Einnahme von Placebo oder DHEA (50 mg/d).

| MDBF Subskalen | Einnahme | Ausgangswert | 1 Monat | 4 Monate |
|----------------------------------|-----------------|---------------------|----------------|-----------------|
| GS (gehobene/gedrückte Stimmung) | Placebo | 34,0 \pm 5,3 | 34,7 \pm 4,3 | 34,2 \pm 5,6 |
| | DHEA | 32,9 \pm 5,9 | 32,8 \pm 7,3 | 34,3 \pm 5,3* |
| WM (Wachheit/Schläfrigkeit) | Placebo | 30,9 \pm 5,8 | 33,2 \pm 6,0 | 32,9 \pm 7,5 |
| | DHEA | 30,5 \pm 7,3 | 31,1 \pm 7,0 | 32,7 \pm 6,1* |
| RU (Ruhe/Unruhe) | Placebo | 33,3 \pm 5,0 | 34,0 \pm 5,1 | 33,4 \pm 5,9 |
| | DHEA | 31,8 \pm 4,9 | 33,5 \pm 6,9 | 33,6 \pm 4,4 |

* P <0,05 (Ausgangswert gegen ein bzw. vier Monate DHEA-oder Placeboeinnahme)

4.3.5.1.3 HADS-D

Die Ausgangswerte des Untersuchungskollektivs der deutschen Version der Hospital Anxiety and Depression Scale lagen im Bereich der Referenzwerte altersgleicher Gesunder. Nach vier Monaten DHEA-Einnahme zeigten sich geringfügige, signifikante, im Vergleich zu Placebo allerdings nicht konsistente Veränderungen in den Subskalen "Rohwert Ängstlichkeit", "T Wert Depression", "T Wert Ängstlichkeit" und "Perzentilenwert Depression" im Gegensatz zum Ausgangswert. Während Placeboeinnahme waren ebenfalls signifikanten Veränderungen in den Bereichen "Rohwert Depression" und "T Wert Depression" zu verzeichnen. Tabelle 7 zeigt die Werte der Subskalen des HADS-D.

Tabelle 7: Subskalenwerte des HADS-D (\pm Standardabweichung) bei gesunden, 50-69-jährigen Männern (n = 22) mit nativ erniedrigten DHEA-Serumwerten während der vier Monate langen Einnahme von Placebo oder DHEA (50 mg/d).

| HADS-D Subskalen | Einnahme | Ausgangswert | 1 Monat | 4 Monate | Referenzwerte für Männer (Mittelwert \pm SD) |
|-------------------------------|----------|-----------------|------------------|------------------|--|
| Rohwert Depression | Placebo | 4,2 \pm 3,0 | 3,5 \pm 2,8** | 3,9 \pm 3,3 | 3,7 \pm 2,7 |
| | DHEA | 4,2 \pm 3,7 | 4,2 \pm 3,3 | 3,2 \pm 3,4 | |
| Rohwert Ängstlichkeit | Placebo | 3,9 \pm 3,2 | 4,0 \pm 3,0 | 3,5 \pm 3,8 | 5,1 \pm 3,0 |
| | DHEA | 4,4 \pm 3,4 | 4,0 \pm 3,7 | 3,5 \pm 3,2* | |
| T Wert Depression | Placebo | 54,1 \pm 10,7 | 52,2 \pm 10,6* | 53,8 \pm 12,5 | |
| | DHEA | 55,9 \pm 13,8 | 55,3 \pm 12,8 | 51,8 \pm 13,0* | |
| T-Wert Ängstlichkeit | Placebo | 45,3 \pm 12,4 | 46,2 \pm 11,5 | 44,7 \pm 15,9 | |
| | DHEA | 47,3 \pm 13,4 | 45,6 \pm 14,5 | 43,6 \pm 13,5* | |
| Perzentilenwert Depression | Placebo | 59,8 \pm 28,8 | 55,2 \pm 29,5 | 57,0 \pm 31,3 | |
| | DHEA | 59,9 \pm 29,5 | 61,8 \pm 32,7 | 50,3 \pm 32,5* | |
| Perzentilenwert Ängstlichkeit | Placebo | 39,5 \pm 31,7 | 41,3 \pm 29,4 | 37,0 \pm 36,4 | |
| | DHEA | 43,6 \pm 34,5 | 39,8 \pm 37,8 | 35,3 \pm 33,5 | |

P < 0,05, ** P < 0,01 (Ausgangswert gegen ein bzw. vier Monate DHEA-oder Placeboeinnahme)

4.3.5.1.4 GBB-24

Die Konversion der Rohwerte des Gießener Beschwerdebogens in Quartilwerte zeigte, daß die Ausgangswerte der Männer des Untersuchungskollektivs im Bereich der Referenzwerte altersgleicher Gesunder lagen. Durch die vier Monate lange Einnahme von DHEA waren keine konsistenten signifikanten Verbesserungen der im GBB-24 abgefragten Beschwerdekomplexe zu verzeichnen.

In der Subskala „Erschöpfungsneigung“ zeigte sich nach einem und vier Monaten DHEA-Einnahme eine signifikante Verbesserung des Scores, allerdings ohne signifikanten Unterschied zur Placeboeinnahme. In der Subskala „Gliederschmerzen“ kam es zu einer signifikanten Erniedrigung des Scores nach vier Monaten Placeboeinnahme, ohne signifikanten Unterschied zur DHEA-Einnahme. Tabelle 8 zeigt die Quartilwerte des GBB-24.

Tabelle 8: Quartilwerte des GBB-24 (\pm Standardabweichung) bei gesunden, 50-69-jährigen Männern (n = 22) mit nativ erniedrigten DHEA-Serumwerten während der vier Monate langen Einnahme von Placebo oder DHEA (50 mg/d).

| GBB-24 Subskalen | Einnahme | Ausgangswert | 1 Monat | 4 Monate |
|--|-----------------|---------------------|----------------|-----------------|
| Erschöpfungsneigung Quartilwert | Placebo | 2,6 \pm 1,0 | 2,3 \pm 1,0 | 2,0 \pm 1,2** |
| | DHEA | 2,6 \pm 1,1 | 2,2 \pm 1,1* | 2,3 \pm 1,2* |
| Magenbeschwerden Quartilwert | Placebo | 2,3 \pm 1,1 | 2,4 \pm 1,2 | 2,1 \pm 1,1 |
| | DHEA | 2,3 \pm 1,1 | 2,3 \pm 1,0 | 2,3 \pm 1,1 |
| Gliederschmerzen Quartilwert | Placebo | 2,5 \pm 1,1 | 2,4 \pm 1,0 | 1,9 \pm 0,9* |
| | DHEA | 2,2 \pm 1,0 | 2,2 \pm 1,0 | 2,3 \pm 1,1 |
| Herzbeschwerden Quartilwert | Placebo | 1,6 \pm 0,9 | 1,7 \pm 0,9 | 1,6 \pm 1,0 |
| | DHEA | 1,8 \pm 1,0 | 1,7 \pm 0,8 | 1,8 \pm 1,1 |
| Summenwert der Beschwerde- Komplexe Quartilwert | Placebo | 2,1 \pm 0,9 | 2,1 \pm 1,1 | 1,8 \pm 1,1 |
| | DHEA | 2,1 \pm 1,0 | 2,0 \pm 1,1 | 2,0 \pm 1,1 |

* P < 0,05, ** P < 0,01 (Ausgangswert versus ein bzw. vier Monate DHEA- oder Placeboeinnahme)

4.3.5.2 Fragebogen zum sexuellen Erleben

Nach einer vier Monate langen Einnahme von DHEA kam es zu keiner konsistenten signifikanten Veränderung im sexuellen Erleben. Die Zufriedenheit mit dem körperlichen Anteil des Sexuallebens zeigte zwar nach einem Monat DHEA-Einnahme eine signifikante Zunahme, diese war aber nach vier Monaten nicht mehr nachweisbar. In Tabelle 9 sind die Subskalenwerte der visuellen Analogskala dargestellt.

Tabelle 9: Subskalenwerte in mm Skalenlänge des Fragebogens zum sexuellen Erleben (\pm Standardabweichung) bei gesunden, 50-69-jährigen Männern (n = 22) mit nativ erniedrigten DHEA-Serumwerten während der vier Monate langen Einnahme von Placebo oder DHEA (50 mg/d).

| Subskalen | Einnahme | Ausgangswert | 1 Monat | 4 Monate |
|---|----------|-----------------|------------------|-----------------|
| Häufigkeit der sexuellen Gedanken/ Phantasien (mm Skalenlänge) | Placebo | 49,8 \pm 21,7 | 48,5 \pm 21,6 | 48,2 \pm 19,9 |
| | DHEA | 48,7 \pm 18,5 | 42,2 \pm 19,3 | 49,6 \pm 18,9 |
| Stärke des sexuellen Interesses (mm Skalenlänge) | Placebo | 49,6 \pm 22,1 | 49,2 \pm 20,7 | 49,2 \pm 23,4 |
| | DHEA | 48,8 \pm 20,1 | 42,0 \pm 20,4 | 49,5 \pm 21,7 |
| Zufriedenheit mit dem seelischen Anteil des Sexuallebens (mm Skalenlänge) | Placebo | 48,4 \pm 26,1 | 46,6 \pm 27,9 | 53,5 \pm 27,6 |
| | DHEA | 48,5 \pm 27,0 | 53,6 \pm 27,4 | 51,8 \pm 27,3 |
| Zufriedenheit mit dem körperlichen Anteil des Sexuallebens (mm Skalenlänge) | Placebo | 50,9 \pm 25,7 | 45,8 \pm 27,3 | 55,7 \pm 28,1 |
| | DHEA | 46,5 \pm 28,5 | 53,8 \pm 25,6* | 53,0 \pm 26,4 |

* P < 0,05 (Ausgangswert versus ein bzw. vier Monate DHEA-Einnahme)

5 Diskussion

In dem untersuchten Studienkollektiv gesunder älterer Männer mit einem lebensalterassoziiert niedrigen DHEA/S-Serumspiegel führte die tägliche Einnahme von 50 mg DHEA über einen Zeitraum von vier Monaten zu einem Anstieg der DHEA/S-Serumwerte in physiologische Bereiche junger Männer. Dies war nicht mit signifikanten Verbesserungen in den Bereichen Befindlichkeit, Stimmung und Sexualität verbunden.

Das Wiederherstellen physiologischer Serumspiegel durch die tägliche orale Gabe von 50 mg DHEA bestätigt die Ergebnisse der pharmakokinetischen Studie von Arlt et al., die bei 14 gesunden Männern im Alter von 51-66 Jahren mit niedrigem endogenen DHEA/S-Serumspiegel durch die einmalige Applikation von 50 mg DHEA physiologische Serumspiegel, durch die einmalige Applikation von 100 mg DHEA dagegen supraphysiologische DHEA/S-Serumspiegel erzielten (124). Studien an gesunden älteren Frauen und Männern von Morales et al. (85), Baulieu et al. (132) und Villareal et al. (133), sowie Studien an Frauen mit Nebennierenrindeninsuffizienz von Arlt et al. (123), Gebre-Medhin et al. (134) und die Studie an Frauen und Männern mit Nebennierenrindeninsuffizienz von Hunt et al. (135) zeigen ebenfalls einen Anstieg der DHEA/S-Serumspiegel in physiologische Bereiche nach oraler täglicher Einnahme von 50 mg DHEA. Yen et al. (78) verabreichten 16 älteren Männern und Frauen, Flynn et al. (136) 39 älteren Männern täglich oral 100 mg DHEA und beschreiben einen Anstieg der DHEA/S-Serumspiegel in hochnormale, zum Teil leicht supraphysiologische Bereiche der Serumspiegel junger Männer.

Das Verhältnis von DHEA zu DHEAS verringerte sich in der hier vorliegenden Studie während der DHEA-Einnahme in beiden Altersgruppen signifikant. Dies könnte durch eine vermehrte Sulfatierung von DHEA zu DHEAS, durch eine verringerte Steroidsulfatase-Aktivität und damit einhergehenden Verringerung der Bildung von DHEA aus DHEAS oder durch vermehrte periphere Konversion von DHEA zu Androgenen oder Östrogenen bedingt sein.

In der Altersgruppe von 60-69 Jahren nahm der Quotient von DHEA zu DHEAS signifikant stärker ab als in der jüngeren Altersgruppe. Dies ging mit einem sehr diskreten, nicht signifikanten Anstieg des Serumspiegels von ADG einher, im Gegensatz zu einem deutlich signifikanten Anstieg von ADG in der jüngeren Altersgruppe. Da ADG als repräsentativster Marker des peripheren Androgenmetabolismus anzusehen ist (39, 40), spricht der geringe Anstieg von ADG gegen eine vermehrte periphere Konversion von DHEA als Ursache des verringerten Quotienten DHEA/DHEAS in der höheren Altersgruppe. Vielmehr ist eine vermehrte Sulfatierung von DHEA zu DHEAS und/oder ein verringertes Bereitstellen von DHEA aus DHEAS durch Aktivitätsminderung des Enzyms Steroidsulfatase anzunehmen. Dadurch würde DHEA zu einem größeren Teil in sulfatierter Form im DHEAS-Pool verbleiben. Der signifikant höhere Anstieg der Serumkonzentration von DHEAS in der Altersgruppe von 60-69 Jahren unterstreicht diese Annahme.

Exakte Regulationsmechanismen der Expression und des Aktivitätsgrads der Enzyme DHEA-Sulfotransferase und Steroidsulfatase insbesondere im Hinblick auf Alter, Geschlecht und Substratangebot sind bisher nicht hinreichend bekannt. Aksoy et al. untersuchten die enzymatische Aktivität der DHEA-Sulfotransferase in menschlichen Lebergewebsproben von 94 erwachsenen Probanden und fanden keine signifikanten Korrelationen zwischen der Enzymaktivität und dem Lebensalter und Geschlecht der Probanden, aber hohe individuelle Unterschiede in der Enzymaktivität (137). Diese Ergebnisse wurden von Her et al. an 62 menschlichen Dünndarmgewebsproben bestätigt (138). Falany et al. beschrieben einen Aktivitätsanstieg der DHEA-Sulfotransferase mit steigender Substratkonzentration bis zu einem Maximum von 3 $\mu\text{mol/l}$ DHEA (139), was auf eine zunehmende Sulfatierung bei steigenden, in der hier vorliegenden Studie im nanomolaren Bereich liegenden DHEA-Serumspiegel hinweist.

Die Steroidsulfatase hingegen scheint komplexeren Regulationsmechanismen unterworfen zu sein. Ugele und Regemann untersuchten die Enzymaktivität der Steroidsulfatase an menschlichen Zytotrophoblasten und fanden Hinweise für eine geschlechtsspezifische Regulation der Enzymaktivität mit höheren

Enzymaktivitäten in weiblichen Zytotrophoblastzellen (140). Ebenfalls auf geschlechtsspezifische Unterschiede aber auch auf Zusammenhänge der Enzymaktivität mit reproduktiven Funktionen weisen die Ergebnisse einer Studie von Miyakawa et al., in der signifikant höhere Steroidsulfatase-Aktivitäten in Leukozyten bei im dritten Trimenon schwangeren Frauen im Vergleich zu erwachsenen Männern gemessen wurden (141). Snyder et al. vermuten, daß Testosteron ein Regulator der Steroidsulfatase-Aktivität in peripheren Geweben darstellt, da sie eine Abnahme der Expression des Enzyms nach Kastration von Ratten bei allerdings nur sehr geringen Fallzahlen beobachteten (142). Der Testosteron-Serumspiegel veränderte sich in der hier vorliegenden Studie unter DHEA-Applikation nicht signifikant und steht somit unwahrscheinlich im Zusammenhang mit einer Inhibition der Steroidsulfatase.

Möglicherweise ist der verringerte Quotient DHEA/DHEAS und die damit verbundene reduzierte Verfügbarkeit von DHEA für die periphere Konversion zu potenten Androgenen oder Östrogenen in der älteren Altersgruppe Ausdruck einer altersabhängig verminderten Sulfataseaktivität. Altersabhängige Veränderungen in der Expression von Steroidbiosynthese-Enzymen der Zona reticularis der Nebennierenrinde werden bei Kindern mit dem Beginn der Adrenarchie in Zusammenhang gebracht. So scheint eine vermehrte Expression des Cytochrom P450-Enzyms CYP 17 und eine verminderte Expression des Enzyms 3 β -HSD verantwortlich für die einsetzende Steigerung der DHEA/S-Syntheserate zu sein (35, 143, 144). Über entsprechende enzymatische Veränderungen im Verlauf des altersassoziierten Rückgangs der adrenalen Androgensynthese bei Erwachsenen ist bisher wenig bekannt. Endoh et al. postulieren als mögliche Ursache dieses Syntheserückgangs eine altersabhängige relative Zunahme der Genexpression des Enzyms 3 β -HSD in der Nebennierenrinde (35), was sinkende Produktionsraten der adrenalen Androgenvorstufen DHEA/S zur Folge hat. Darüber hinaus ziehen sie einen, eventuell damit in Zusammenhang stehenden, altersassoziierten Rückgang funktioneller Zona reticularis-Zellen in Betracht.

Bei der Untersuchung von fünf Gewebeproben der Nebennierenrinde erwachsener Patientinnen und Patienten fanden Endoh et al. nach Separation von Zona reticularis- und Zona fasciculata-Zellen sehr niedrige Expressionsraten des Enzyms 3 β -HSD in den Zona reticularis-Zellen (35). Dabei zeigten sich bei dieser geringen Anzahl von Zona reticularis-Zellproben keine altersassoziierten Veränderungen der Genexpression des Enzyms 3 β -HSD. Bei der differenzierteren Untersuchung von 13 Zona fasciculata-Zellproben von Patientinnen und Patienten im Alter von 19 bis 71 Jahren wurde zwar ein Trend zu einer verminderten Genexpression von Steroidbiosynthese-Enzymen mit steigendem Alter deutlich, die Expression des Enzyms 3 β -HSD korrelierte allerdings nicht mit dem Alter der Probanden. Endoh et al. schließen aus diesen Ergebnissen, daß der altersassoziierte Rückgang der adrenalen Androgensynthese beim Erwachsenen am ehesten auf einen progressiven Rückgang der funktionellen Zona reticularis-Zellen, möglicherweise in Zusammenhang mit Apoptose-Phänomenen, zurückzuführen ist. Eine Studie von Parker et al. unterstreicht diese Annahme mit dem Ergebnis, daß mit zunehmendem Alter die Breite der Zona reticularis signifikant abnimmt (145). In der hier vorgestellten Studie wurden in der jüngeren Altersgruppe signifikant höhere DHEA-Serumspiegel gemessen als in der Altersgruppe von 60-69 Jahren. Dies war mit einer signifikanten Erhöhung des ADG-Serumspiegels in dieser Altersgruppe verbunden. Dies deutet, wie bereits oben erwähnt, auf eine erhöhte Androgensynthese in peripheren Zellen unter DHEA-Einnahme. Die Serumkonzentrationen der zirkulierenden Androgene Testosteron und Dihydrotestosteron zeigten dagegen keinen Anstieg unter DHEA-Applikation. Diese Ergebnisse sind unter der Prämisse vereinbar, daß die zirkulierenden Sexualhormone Testosteron und Dihydrotestosteron die intrakrinologischen, gewebespezifischen Synthese- und Wirkungsvorgänge der adrenalen Androgene nicht exakt widerspiegeln (39).

Es existieren nur wenige, mit der hier vorliegenden Studie vergleichbare DHEA-Substitutionsstudien bei älteren, gesunden Männern. Entsprechend den hier vorliegenden Ergebnissen zeigen diese DHEA-Substitutionsstudien mit einer Dauer von drei bis zwölf Monaten und DHEA-Dosen von 50-100 mg

ebenfalls keinen, bzw. nur einen tendenziellen Anstieg der androgenen Metabolite unter DHEA-Applikation (85, 78, 132, 146). Flynn et al. fanden nach drei Monaten DHEA-Einnahme einen signifikanten Anstieg des freien Testosterons bei allerdings unverändertem Serumspiegel des Gesamttestosterons (136). Da der SHBG-(Sex hormone binding globulin-) Serumspiegel nicht gemessen wurde, können Zusammenhänge mit einer veränderten Proteinbindung nicht nachvollzogen werden. Ein leichter, signifikanter Anstieg von freiem Testosteron mit Maximalspiegeln nach $1,86 \pm 1,43$ Stunden bei Applikation von 50 mg DHEA wurde ebenfalls in der pharmakokinetischen Studie von Arlt et al. (124) beobachtet und könnte durch Verdrängung des Testosterons aus der Plasmaalbumin- oder SHBG-Bindung durch rasch anflutendes DHEAS nach DHEA-Gabe bedingt sein. Die Serumspiegel von Gesamttestosteron und Dihydrotestosteron veränderten sich in dieser Studie ebenfalls nicht signifikant.

Neben weitgehend unveränderten Serumandrogenspiegeln zeigten sich unter DHEA-Applikation im Gesamtkollektiv der hier vorliegenden Studie leichte Anstiege der Serumkonzentrationen von Östron und 17β -Östradiol, die bei Östron Signifikanz erreichten und vor allem auf Konzentrationserhöhungen der Östrogene in der jüngeren Altersgruppe zurückzuführen waren. Diese Ergebnisse bestätigten erwartungsgemäß die Beobachtungen der pharmakokinetischen Studie von Arlt et al., die nach einmaliger DHEA-Substitution deutliche Anstiege der östrogenen Metabolite Östron und 17β -Östradiol nachwies (124). Da die Maximalwerte von Östron und 17β -Östradiol nach $3,3 \pm 2,7$ bzw. $4,4 \pm 2,5$ Stunden gemessen wurden, sind in der hier vorliegenden Studie Maximalwerte der Östrogene durch Talspiegelmessungen 24 Stunden nach letztmalig erfolgter DHEA-Einnahme sicherlich nicht erfaßt worden.

Zwei DHEA-Substitutionsstudien an gesunden älteren Männern beschreiben ebenfalls Anstiege der Östrogene (132, 146). Dabei beobachteten Baulieu et al. (132) bei 66 Männern im Alter von 60 bis 79 Jahren nach 12 Monaten DHEA-Einnahme, Flynn et al. (136) bei 39 Männern im Alter von 60 bis 84 Jahren nach drei Monaten DHEA-Einnahme einen signifikanten Anstieg der

Serumkonzentration von 17 β -Östradiol. Östron-Serumwerte wurden in beiden Studien nicht gemessen. Dagegen fanden Morales et al. bei allerdings nur 13 gesunden Männern mit einem Durchschnittsalter von 53,7 \pm 2,5 Jahren nach drei Monate langer DHEA-Einnahme (85) und bei neun Männern im Alter von 50 bis 65 Jahren nach sechs Monaten DHEA-Einnahme (146) keine signifikanten Veränderungen der Serumspiegel von Östron und 17 β -Östradiol. Betrachtet man die Steroidhormonveränderungen nach DHEA-Substitution bei Frauen, werden im Gegensatz zu den Ergebnissen der Studien mit Männern deutliche androgene Effekte der DHEA-Applikation sichtbar. Arlt et al. zeigten an Frauen mit Nebennierenrinden-Insuffizienz, daß die vier Monate lange Gabe von 50 mg DHEA täglich zu signifikanten Serumkonzentrationsanstiegen von Testosteron und Dihydrotestosteron bei unveränderten Östron- und 17 β -Östradiol-Serumspiegeln führte (123). Eine Vielzahl weiterer Studien berichten über vergleichbare androgene Effekte von DHEA bei Frauen (78, 85, 108, 132, 146, 147).

Diese Ergebnisse weisen auf einen geschlechtsspezifischen DHEA-Metabolismus hin, der bei Frauen zu androgenen, bei Männern zu östrogenen Effekten führt und bereits von mehreren Autoren postuliert wurde (3, 51, 148). Dabei scheint die Konversion von DHEA zu Androstendion bei beiden Geschlechtern noch in ähnlichem Maße abzulaufen, bevor der DHEA-Metabolismus dem sexuellen Dimorphismus unterworfen ist. Morales et al. beschrieben in beiden bereits oben erwähnten Substitutionsstudien mit älteren, gesunden Männern signifikante Anstiege des Androstendion-Serumspiegels durch DHEA-Einnahme (85, 146). Dieses Ergebnis wurde in der hier vorliegenden Studie ebenfalls beobachtet. Andere, bereits erwähnte Substitutionsstudien führten keine Messungen von Androstendion durch (136, 132). Die Anstiege der Androstendion-Serumspiegel bei den Männern waren bei Morales et al. allerdings um ein Vielfaches geringer als bei den gleichzeitig untersuchten Frauenkollektiven (85, 146). Diesen geschlechtsspezifischen Unterschied sehen Morales et al. in Zusammenhang mit dem generell größeren Anteil der peripheren, extragonadalen Steroidhormonsynthese bei Frauen.

Bezüglich der Serumlipidwerte fand sich in der hier vorliegenden Studie eine signifikante Zunahme des HDL-Cholesterinspiegels im Gesamtkollektiv nach vier Monaten DHEA-Einnahme, ohne daß jedoch ein signifikanter Unterschied zu Placebo nach vier Monaten bestand. Der Lipoprotein(a)-Serumspiegel zeigte zwar einen abfallenden Trend, veränderte sich aber wie die Serumspiegel des LDL-, und Gesamtcholesterins und der Triglyzeride unter DHEA-Einnahme nicht. Nafziger et al. fanden in einer Querschnittsstudie an 236 Männern und 318 Frauen eine positive Korrelation zwischen dem DHEAS- und HDL-Serumspiegel bei Männern, nicht dagegen bei Frauen (149). Demgegenüber berichten andere DHEA-Substitutionsstudien (85, 146, 150, 151) von einer signifikanten Abnahme des HDL-Cholesterinspiegels bei Frauen. Nachdem Östrogene den Serumspiegel von HDL erhöhen und Androgene einen gegenteiligen Effekt besitzen (152, 153), weisen diese Ergebnisse ebenfalls auf einen sexuellen Dimorphismus der DHEA-Wirkung hin, nämlich östrogene Effekte beim Mann und androgene Effekte bei der Frau. Ebeling und Koivisto postulieren, daß die Wirkungen von DHEA vom jeweils vorliegenden Hormonmilieu abhängen und DHEA bei überwiegend androgenem Milieu östrogene, bei überwiegend östrogenem Milieu dagegen androgene Wirkungen entfaltet (3). Sie sehen darin die Erklärung einer fehlenden Erhöhung des HDL-Serumspiegels bei adipösen Männern, da Adipositas mit erhöhten Östrogenspiegeln assoziiert ist und bei östrogenem Ausgangsmilieu durch eine DHEA-Gabe keine weiteren Östrogeneffekte mehr erzielt werden können. Die relativ uneinheitliche Studienlage zu den Zusammenhängen zwischen DEHA/S und Lipidwerten ist vor dem Hintergrund starker interindividueller Schwankungen im Hormonausgangsmilieu und anderen Einflußfaktoren wie zum Beispiel den Enzymaktivitäten zu betrachten. So berichteten Morales et al. (85, 146) von fehlenden Lipidveränderungen nach DHEA-Gabe bei Männern, Flynn et al. (136) fanden ebenso wie die vorliegende Studie eine Zunahme des HDL-Cholesterinspiegels nach drei Monate langer Einnahme von 100 mg DHEA. Wie bereits oben erwähnt beobachteten Flynn et al. damit einhergehend sowohl signifikante Konzentrationsanstiege von Östradiol als auch von freiem Testosteron.

Bezüglich der somatotropen Achse wurden in der vorliegenden Studie keine signifikanten Veränderungen der Serumwerte von IGF-1, IGF-BP3 oder des Quotienten IGF-1/IGF-BP3 beobachtet. Morales et al. beschrieben dagegen einen signifikanten Anstieg des IGF-1-Serumspiegels in der bereits erwähnten Substitutionsstudie mit einer täglichen DHEA-Dosis von 50 mg an 17 Frauen und 13 Männern über drei Monate (85). Sie sehen diesen Konzentrationsanstieg durch positive Beeinflussung tropher Funktionen möglicherweise in Zusammenhang mit physischen und psychischen Befindlichkeitsverbesserungen der Probanden, die allerdings an nicht validierten Selbstbeobachtungsskalen gemessen wurden (85). Eine Reihe weiterer Substitutionsstudien gehen mit den Ergebnissen der hier vorliegenden Studie konform und berichten über keine signifikanten Veränderungen im Bereich der somatotropen Achse (123, 132, 151).

Die Parameter des Knochenstoffwechsels, der Knochenaufbau-Marker Osteocalcin und die Knochenresorptions-Marker Pyridinolin und Desoxypyridinolin als auch der Quotient Pyridinolin/Desoxypyridinolin veränderten sich in der hier vorgestellten Studie nach vier Monate langer DHEA-Einnahme nicht signifikant. Dieses Ergebnis wurde in den aktuellen Substitutionsstudien von Morales et al. (146) und Baulieu et al. (132) bestätigt. Im untersuchten Frauenkollektiv der Studie von Baulieu et al. (132) sowie bei postmenopausalen Frauen in einer Studie von Labrie et al. (91) zeigte sich eine leichte, aber signifikante Zunahme des Knochenmineralgehalts der Hüftknochen nach 12-monatiger DHEA-Einnahme. Die Effekte von DHEA auf den Knochen scheinen demnach ebenfalls geschlechtsspezifisch zu sein und beruhen höchstwahrscheinlich auf DHEA-induzierten Anstiegen der zirkulierenden Androgene bei Frauen, nicht dagegen bei Männern.

Neben Einflüssen der Substitutionstherapie auf somatische Parameter wurden in der vorliegenden Studie auch Wirkungen von DHEA auf Parameter der körperlichen und seelischen Befindlichkeit sowie der Sexualität untersucht. Arlt et al. fanden bei 24 Frauen mit Nebennierenrindeninsuffizienz nach einer vier Monate lange DHEA-Substitution mit Hilfe validierter testpsychologischer Untersuchungen signifikante Verbesserungen der Befindlichkeit und Sexualität

(123). Im Bereich der Befindlichkeit änderten sich insbesondere die Skalen Depression und Ängstlichkeit und deren physische Korrelate (z.B. Erschöpfungsneigung) signifikant. Von einer Steigerung des Wohlbefindens durch DHEA-Gabe wurde bereits in anderen Studien berichtet, allerdings ohne diese Ergebnisse durch validierte Tests zu belegen (85, 91, 146). Hunt et al. untersuchten bei 24 Frauen und 15 Männern mit Nebennierenrindeninsuffizienz die Wirkung von 50 mg DHEA über drei Monate in einer Placebo-kontrollierten Studie im Cross-over-design (135). An einem validierten Befindlichkeitstest zeigten Hunt et al. eine signifikante Steigerung des Selbstwertgefühls der Probanden unter DHEA-Einnahme. Dies war mit einem Trend zu Verbesserungen in allen Subskalen des Tests (Ängstlichkeit, Depression, Coping-Strategien, soziale Beeinträchtigung) und signifikanten Verbesserungen der Stimmung und Müdigkeit durch die DHEA-Substitution verbunden. Die Probanden profitierten unabhängig vom Geschlecht und Veränderungen der Hormonserumspiegel von der DHEA-Einnahme, was auf zusätzliche Wirkungen von DHEA als neuroaktives Steroid bei den DHEA-defizitären Probanden hindeutet und in diesem Fall gegen geschlechtsspezifische Wirkungen spricht. In der hier vorliegenden Studie an gesunden älteren Männern wurden keine signifikanten Verbesserungen im Bereich der Befindlichkeit und Stimmung durch DHEA-Einnahme im Vergleich zu Placebo beobachtet. Dabei muß berücksichtigt werden, daß die Ausgangswerte des Gesamtkollektivs bei allen angewandten psychologischen Tests in den Bereichen der Referenzwerte altersgleicher Gesunder lagen. In der Studie von Hunt et al. dagegen zeigten die Nebennierenrindeninsuffizienten Probanden bereits bei den Ausgangswerten Beeinträchtigungen in den Bereichen Befindlichkeit, Stimmung und Müdigkeit (135). Der durchschnittliche DHEAS-Serumwert des Gesamtkollektivs der hier vorgestellten Studie lag zum Ausgangszeitpunkt im unteren Normbereich 16 bis 79-jähriger Männer, bei den Nebennierenrindeninsuffizienten Probanden der Studien von Arlt et al (123) und Hunt et al. (135) dagegen mit etwa einem Drittel dieses Wertes deutlich darunter. Der altersassoziierte Rückgang der adrenalen Androgensynthese scheint diesen Ergebnissen zufolge nicht vergleichbar mit dem

pathologischen und frühzeitigen Verlust der DHEA-Produktion bei Patienten mit Nebennierenrindeninsuffizienz zu sein. Des Weiteren kann eine DHEA-Substitution möglicherweise eine krankheitsbedingt beeinträchtigte Befindlichkeit und Stimmung verbessern ohne bei normalen physiologischen Bedingungen weiteren Nutzen zu bringen.

Flynn et al. hatten einen fehlenden Effekt einer DHEA-Gabe auf die Befindlichkeit bei älteren Männern postuliert, stützten ihre Aussage jedoch lediglich auf die Befragung 39 gesunder älterer Männer mit einer geriatrischen „activity of daily life skala“ (136). Wolkowitz et al. zeigten signifikante Verbesserungen depressiver Symptome bei Patientinnen und Patienten mit endogener Depression (115, 116), Bloch et al. signifikante Besserungen der Befindlichkeit bei Patientinnen und Patienten mittleren Alters mit Midlife-Dysthymie mit Hilfe validierter psychometrischer Instrumente (118).

Im Gegensatz zu Beobachtungen der Studie von Arlt et al. bei Frauen mit Nebennierenrindeninsuffizienz, die deutlich positive Effekte einer DHEA-Substitution auf die Zufriedenheit mit dem Sexualleben, der Stärke des sexuellen Interesses und der Häufigkeit sexueller Gedanken und Phantasien beobachteten (123), wurden in der hier vorgestellten Studie nach vier Monaten DHEA-Einnahme keine signifikanten Veränderungen im Bereich des sexuellen Erlebens festgestellt. Die älteren gesunden Männer zeigten im Vergleich zu den Frauen mit Nebennierenrindeninsuffizienz allerdings zum Ausgangszeitpunkt keine Einschränkung im Bereich der Sexualität, da sich auf der visuellen Analogskala die Ausgangswerte aller Fragen in mittleren Bereichen befanden. Weitere DHEA-Substitutionsstudien an älteren gesunden Männern konnten ebenfalls keinen positiven Effekt einer DHEA-Gabe auf die Sexualität nachweisen (85, 132, 136). Reiter et al. fanden signifikante Verbesserungen der erektilen Funktion und anderen Aspekten der Sexualität während DHEA-Einnahme bei älteren Männern mit bekannter erektiler Dysfunktion (154). Diese Ergebnisse weisen auch im Bereich der Sexualität darauf hin, daß eine DHEA-Substitution möglicherweise eine krankheitsbedingt beeinträchtigte Situation verbessert, ohne bei normalen physiologischen Bedingungen weiteren Nutzen zu bringen.

Zusammenfassend wurde in der hier vorliegenden Studie an älteren gesunden Männern mit physiologisch niedrigen DHEA/S-Serumspiegeln im Gegensatz zu den Beobachtungen an Frauen mit Nebennierenrindeninsuffizienz (123) kein Nutzen einer DHEA-Substitution bezüglich der körperlichen und seelischen Befindlichkeit sowie der Sexualität nachgewiesen. Dabei kann nicht ausgeschlossen werden, daß eine längerfristige DHEA-Einnahme möglicherweise doch zu positiven Effekten führt, da sich der Beobachtungszeitraum lediglich auf vier Monate beschränkte. Aussagen zu Männern über 70 Jahren mit niedrigeren DHEA/S-Serumspiegeln können aufgrund der hier vorliegenden Ergebnisse ebenfalls nicht getroffen werden, da sich die Untersuchungen auf die Altersgruppe zwischen 50-70 Jahren beschränkten. Die erhobenen Daten tragen nicht dazu bei, die ungezielte und längerfristige DHEA-Einnahme bei gesunden älteren Männern auf eine ausreichend fundierte wissenschaftliche Grundlage zu stellen. Somit kann eine Empfehlung einer derartigen Substitution aus den hier vorliegenden Ergebnissen nicht abgeleitet werden.

6 Zusammenfassung

Dehydroepiandrosteron (DHEA) und sein Sulfatester Dehydroepiandrosteron-sulfat (DHEAS) gehören zur Gruppe der adrenalen Androgene und sind wichtige Vorläufersubstanzen der Androgen- und Östrogensynthese beim Menschen. Sie stellen quantitativ das Hauptprodukt der Steroidsynthese der menschlichen Nebennierenrinde dar. Die Verstoffwechslung von DHEA/S in potente Androgene oder Östrogene erfolgt außer in steroidbildenden Organen in zahlreichen peripheren Geweben. Labrie prägte für diese Besonderheit der adrenalen Androgene beim Menschen den Begriff der "Intrakrinologie". Der DHEA-Metabolismus hängt dabei sowohl von der enzymatischen Ausstattung der Zellen als auch vom hormonellen Umgebungsmilieu, also geschlechtsspezifischen Faktoren, ab. Darüber hinaus sind direkte Effekte von DHEA/S auf Rezeptoren im Gehirn nachgewiesen worden, so daß auch neurosteroidale Wirkungen durch DHEA/S möglich sind. Als weitere Besonderheit weist die adrenale Androgensynthese beim Menschen einen Rückgang mit zunehmendem Alter auf. Damit stellt sich die Frage, ob niedrigere Serumspiegel von DHEA/S im Alter lediglich eine physiologische Veränderung darstellen oder Zusammenhänge zu pathologischen altersassoziierten Prozessen und Krankheiten bestehen. Tatsächlich geben epidemiologische Studien Hinweise auf eine positive Korrelation zwischen niedrigen DHEA/S-Serumspiegeln und einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität bei Männern. Neben kardio- und vasoprotektiven Effekten werden aber auch anti-proliferative, antioxidative und günstige immunmodulierende Effekte von DHEA/S beschrieben. In Substitutionsstudien an zuvor DHEA-defizitären Menschen wurden Verbesserungen der Befindlichkeit, Stimmung und Sexualität durch DHEA-Einnahme beschrieben. Um mögliche positive und protektive Eigenschaften von DHEA/S bei älteren Männern systematisch zu untersuchen, wurden für die vorliegende prospektive, doppelblinde und Placebo-kontrollierte Studie 22 gesunde, 50-70-jährige Männer mit erniedrigten DHEA/S-Serumspiegeln ausgewählt. Durch Einnahme von 50 mg

DHEA pro Tag über vier Monate wurden die DHEA/S-Serumwerte auf "jugendliche" Werte angehoben und auf Wirksamkeit und Verträglichkeit geprüft. In einem randomisierten cross-over Design wurden neben Veränderungen der Steroidhormonkonzentrationen mit Hilfe validierter psychometrischer Instrumente auch Parameter der körperlichen und seelischen Befindlichkeit sowie der Sexualität untersucht.

Obwohl die DHEA-Einnahme keinen Einfluß auf die Serumspiegel der zirkulierenden Androgene Testosteron- und Dihydrotestosteron hatte, weist ein signifikanter Anstieg von Androstandiol-Glucuronid (ADG) auf eine erhöhte periphere Androgensynthese hin. Die unter DHEA-Einnahme erhöhten Östron- und 17β -Östradiol-Serumspiegel unterstützen die Hypothese eines geschlechtsspezifischen DHEA-Metabolismus, der bei Frauen zu androgenen, bei Männern zu östrogenen Effekten führt.

Im Vergleich zu Placebo kam es unter der DHEA-Einnahme zu keinen signifikanten Veränderungen bei den Serumlipiden oder der Parameter der somatotropen Achse (IGF-1, IGF-BP3) und des Knochenstoffwechsels.

In den Bereichen Befindlichkeit und Sexualität bewegten sich die Ausgangswerte des Studienkollektivs innerhalb der Referenzwerte altersgleicher Gesunder. Durch die Einnahme von DHEA kam es zu keinen signifikanten Verbesserungen im Vergleich zu Placebo. Die Ergebnisse weisen darauf hin, daß eine DHEA-Substitution bei normalen, physiologischen Bedingungen im Gegensatz zu krankheitsbedingten DHEA-defizitären Zuständen, wie zum Beispiel bei Nebennierenrindeninsuffizienz, keinen weiteren Nutzen bringt. Die Empfehlung einer ungezielten, längerfristigen DHEA-Einnahme bei gesunden älteren Männern kann aus den vorliegenden Ergebnissen somit nicht abgeleitet werden.

7 Literaturverzeichnis

1. **Cutler GBJ, Glenn M, Bush M, et al.** 1978 Adrenarche: a survey of rodents, domestic animals, and primates. *Endocrinology* 103:2112-2118
2. **Carlstrom K, Brody S, Lunell NO, et al.** 1988 Dehydroepiandrosterone sulphate and dehydroepiandrosterone in serum: differences related to age and sex. *Maturitas* 10: 297-306
3. **Ebeling P, Koivisto VA.** 1994 Physiological importance of dehydroepiandrosterone. *Lancet* 343: 1479-1481
4. **Butenand A, Dannenbaum H.** 1934 Isolierung eines neuen, physiologisch unwirksamen Sterinderivates aus Männerharn, seine Verknüpfung mit Dehydroandrosteron und Androsteron. *Z Physiol Chemie* 229:192-195
5. **Migeon CJ, Plager JE.** 1954 Identification and isolation of dehydroepiandrosterone from peripheral human blood. *J Biol Chem* 767-772
6. **Lebeau MC, Alberga A, Baulieu EE.** 1964 Adrenal biosynthesis of dehydroisoandrosterone sulfate. *Biochem Biophys Res Commun* 570-572
7. **Vande Wiele RL, MacDonald PC, Gurpide E, Liebermann S.** 1963 Studies on the secretion and interconversion of the androgens. *Rec Progr Horm Res* 275-305
8. **Fierser LF.** 1936 The chemistry of natural products related to phenanthrene. Reinhold Publ. Corp. New York
9. **Fierser LF, Fierser M.** 1959 Steroids. Reinhold Publ. Corp. New York
10. **Baulieu EE, Corpechot C, Dray F, et al.** 1965 An adrenal-secreted "androgene": Dehydroisoandrosterone sulfate. Its metabolism and a

tentative generalization on the metabolism of other steroid conjugates in man. *Rec Progr Horm Res.* 411-500

11. **Siiteri PK, MacDonald PC.** 1966 Placental estrogen biosynthesis during human pregnancy. *J.Clin.Endocrinol Metab* 26:751-761
12. **Martel C, Melner MH, Gagne D, Simard J, Labrie F.** 1994 Widespread tissue distribution of steroid sulfatase, 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase/ delta 5-delta 4 isomerase (3 beta-HSD), 17 beta-HSD 5 alpha-reductase and aromatase activities in the rhesus monkey. *Mol.Cell Endocrinol*
13. **Labrie F.** 1991 Intracrinology. *Mol.Cell Endocrinol* 78:C113-C118
14. **Longcope C.** 1986 Adrenal and gonadal androgen secretion in normal females. *Clin Endocrinol.Metab* 15:213-228
15. **Parker LN.** 1991 Adrenarche. *Endocrinol Metab Clin North Am* 20:71-83
16. **Orentreich N, Brind JL, Rizer RL, Vogelmann JH.** 1984 Age changes and sex differences in serum dehydroepiandrosterone sulfate concentrations throughout adulthood. *J Clin Endocrinol Metab* 59:551-555
17. **Orentreich N, Brind JL, Vogelmann JH, et al.** 1992 Long-term longitudinal measurements of plasma dehydroepiandrosterone sulfate in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 75:1002-1004
18. **Zumoff B, Bradlow HL.** 1980 Sex difference in the metabolism of dehydroepiandrosterone sulfate. *J Clin Endocrinol Metab* 51: 334-336.
19. **Sulcova J, Hill M, Hampf R, Starke L.** 1997 Age and sex related differences in serum levels of unconjugated dehydroepiandrosterone and its sulphate in normal subjects. *J Endocrinol* 154:57-62

20. **Zumoff B, Rosenfeld RS, Strain GW, Levin J, Fukushima DK.** 1980 Sex differences in the twenty-four-hour mean plasma concentrations of dehydroisoandrosterone (DHA) and dehydroisoandrosterone sulfate (DHAS) and the DHA to DHAS ratio in normal adults. *J Clin Endocrinol Metab* 51:330-333
21. **Yamaji T, Ibayashi H.** 1969 Plasma dehydroepiandrosterone sulfate in normal and pathological conditions. *J Clin Endocrinol Metab* 29:273-278
22. **Vermeulen A.** 1980 Dehydroepiandrosterone sulfate and aging. Raven Press, New York 207-217.
23. **Rotter JI, Wong FL, Lifrak ET, Parker LN.** 1985 A genetic component to the variation of dehydroepiandrosterone sulfate. *Metabolism* 34:731-736
24. **Hornsby PJ.** 1995 Biosynthesis of DHEAS by the human adrenal cortex and its age-related decline. *Ann N Y Acad Sci* 29-46
25. **Odell WD, Parker LN.** 1984 Control of adrenal androgen production. *Endocr Res* 617-630
26. **Parker LN.** 1991 Control of adrenal androgen secretion. *Endocrinol Metab Clin North Am* 20:401-421
27. **Parker L, Gral T, Perrigo V, Skowksy R.** 1981 Decreased adrenal androgen sensitivity to ACTH during aging. *Metabolism* 30:601-604
28. **Parker LN, Lifrak ET, Odell WD.** A 60,000 molecular weight human pituitary glycopeptide stimulates adrenal androgen secretion. *Endocrinology* 2003;2092-2100.
29. **Mellon SH, Shively JE, Miller WL.** 1991 Human proopiomelanocortin-(79-96), a proposed androgen stimulatory hormone, does not affect steroidogenesis in cultured human fetal adrenal cells. *J Clin Endocrinol Metab* 72:19-22

30. **Penhoat A, Sanchez P, Jaillard C, et al.** 1991 Human proopiomelanocortin-(79-96), a proposed cortical androgen-stimulating hormone, does not affect steroidogenesis in cultured human adult adrenal cells. *J Clin Endocrinol Metab* 72:23-26
31. **Higuchi K, Nawata H, Maki T, et al.** 1984 Prolactin has a direct effect on adrenal androgen secretion. *Clin Endocrinol Metab* 59:714-718
32. **Mesiano S, Jaffe RB.** 1993 Interaction of insulin-like growth factor-II and estradiol directs steroidogenesis in the human fetal adrenal toward dehydroepiandrosterone sulfate production. *J Clin Endocrinol Metab* 77:754-758
33. **Nestler JE.** 1995 Regulation of human dehydroepiandrosterone metabolism by insulin. *Ann N Y Acad Sci* 774:73-81
34. **Lebrethon MC, Jaillard C, Naville D, et al.** 1994 Effects of transforming growth factor-beta 1 on human adrenocortical fasciculata-reticularis cell differentiated functions. *J Clin Endocrinol Metab* 79:1033-1039
35. **Endoh A, Kristiansen SB, Casson PR, et al.** 1996 The zona reticularis is the site of biosynthesis of dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate in the adult human adrenal cortex resulting from its low expression of 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase. *J Clin Endocrinol Metab* 81:3558-3565
36. **Pasquali R, Casimirri F.** 1993 The impact of obesity on hyperandrogenism and polycystic ovary syndrome in premenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf.)* 39:1-16
37. **Adams JB.** 1985 Control of secretion and the function of C19-delta 5-steroids of the human adrenal gland. *Mol Cell Endocrinol* 41:1-17

38. **Simard J, Labrie F.** 1987 Adrenal C19-5-ene steroids induce full estrogenic responses in rat pituitary gonadotrophs. *J Steroid Biochem* 26:539-546
39. **Horton R.** 1992 Dihydrotestosterone is a peripheral paracrine hormone. *J Androl* 13:23-27
40. **Rittmaster RS, Zwicker H, Thompson DL, et al.** 1993 Androstanediol glucuronide production in human liver, prostate, and skin. Evidence for the importance of the liver in 5 alpha-reduced androgen metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 76:977-982
41. **Baulieu EE.** 1996 Dehydroepiandrosterone (DHEA): a fountain of youth? *J Clin Endocrinol Metab* 81:3147-3151
42. **Sih R, Kamel H, Horani M, et al.** 1999 Dehydroepiandrosterone and pregnenolone. In: Anonymous *Contemporary Endocrinology: Hormone replacement therapy*. Humana Press, Totowa, NJ
43. **Meikle AW, Dorchuck RW, Araneo BA, et al.** 1992 The presence of a dehydroepiandrosterone-specific receptor binding complex in murine T cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 42:293-304
44. **Liu D, Dillon JS.** 2002 Dehydroepiandrosterone activates endothelial cell nitric-oxide synthase by a specific plasma membrane receptor coupled to Galpha(i2,3) *J Biol Chem Jun 14.;277 (24.):21379.-88*
45. **Nestler JE.** 1995 DHEA: a coming of age. In: Anonymous *Ann NY Acad Sci IX-XI*
46. **Pschyrembel W.** 1994 *Klinisches Wörterbuch*. 257 Auflage, Walter de Gruyter Verlag, Berlin, New York
47. **Marmorston J, Lewis JJ, Bernestein JL, et al.** 1957 Excretion of urinary steroids by men and woman with myocardial infarction. *Geriatrics* 297-300

48. **Kask E.** 1959 Ketosteroids and arteriosclerosis. *Angiology* 358-368
49. **Barrett-Connor E, Khaw KT, Yen SS.** 1986 A prospective study of dehydroepiandrosterone sulfate, mortality, and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 315:1519-1524
50. **Barrett-Connor E, Khaw KT.** 1987 Absence of an inverse relation of dehydroepiandrosterone sulfate with cardiovascular mortality in postmenopausal women. *N Engl J Med* 317:711
51. **Barrett-Connor E, Goodman-Gruen D.** 1995 Dehydroepiandrosterone sulfate does not predict cardiovascular death in postmenopausal women. The Rancho Bernardo Study. *Circulation* 91:1757-1760
52. **LaCroix AZ, Yano K, Reed DM.** 1992 Dehydroepiandrosterone sulfate, incidence of myocardial infarction, and extent of atherosclerosis in men. *Circulation* 86:1529-1535
53. **Hautanen A, Manttari M, Manninen V, et al.** 1994 Adrenal androgens and testosterone as coronary risk factors in the Helsinki Heart Study. *Atherosclerosis* 105:191-200
54. **Newcomer LM, Manson JE, Barbieri RL, et al.** 1994 Dehydroepiandrosterone sulfate and the risk of myocardial infarction in US male physicians: a prospective study. *Am J Epidemiol* 140:870-875
55. **Kawai S, Yahata N, Nishida S, et al.** 1995 Dehydroepiandrosterone inhibits B16 mouse melanoma cell growth by induction of differentiation. *Anticancer Res* 15:427-431
56. **Ivanovic S, Agbaba D, Zivanov-Stakic D, et al.** 1990 The urinary dehydroepiandrosterone, androsterone and etiocholanolone excretion of healthy women and women with benign and malignant breast disease. *J Clin Pharm Ther* 15:213-219

57. **Watson RR, Huls A, Araghinikam M, et al.** 1996 Dehydroepiandrosterone and diseases of aging. *Drugs Aging* 9:274-291
58. **Schwartz AG, Fairman DK, Pashko LL, et al.** 1990 The biological significance of dehydroepiandrosterone (DHEA). In: Kalimi M, Regelson W, eds. *The biological role of dehydroepiandrosterone (DHEA)*. Walter de Gruyter, Berlin 7-12.
59. **Jesse RL, Loesser K, Eich DM, et al.** 1995 Dehydroepiandrosterone inhibits human platelet aggregation in vitro and in vivo. *Ann N Y Acad Sci* 774:281-290
60. **Jakubowicz D, Beer N, Rengifo R.** 1995 Effect of dehydroepiandrosterone on cyclic-guanosine monophosphate in men of advancing age. *Ann N Y Acad Sci* 774: 312-315
61. **Bulbrook RD, Hayward JL, Spicer CC, et al.** 1962 Abnormal excretion of urinary steroids by woman with early breast cancer. *Lancet* 1238-1240
62. **Rao MS, Subbarao V, Yeldandi AV, et al.** 1992 Inhibition of spontaneous testicular Leydig cell tumor development in F-344 rats by dehydroepiandrosterone. *Cancer Lett.* 65:123-126
63. **Schwartz AG, Pashko LL.** 1993 Cancer chemoprevention with the adrenocortical steroid dehydroepiandrosterone and structural analogs. *J Cell Biochem Suppl* 17G:73-79
64. **Schwartz AG, Pashko LL.** 1995 Cancer prevention with dehydroepiandrosterone and non-androgenic structural analogs. *J Cell Biochem Suppl* 22:210-217
65. **Klann RC, Holbrook CT, Nyce JW.** 1992 Chemotherapy of murine colorectal carcinoma with cisplatin and cisplatin plus 3'-deoxy-3'-azidothymidine. *Anticancer Res* 12:781-787

66. **Barrett-Connor E, Friedlander NJ, Khaw KT.** 1990 Dehydroepiandrosterone sulfate and breast cancer risk. *Cancer Res* 50:6571-6574
67. **Liberato MH, Sonohara S, Brentani MM.** 1993 Effects of androgens on proliferation and progesterone receptor levels in T47D human breast cancer cells. *Tumour Biol* 14:38-45
68. **Bocuzzi G, Brignardello E, Di Monaco M, et al.** 1992 Influence of dehydroepiandrosterone and 5-en-androstene-3 beta, 17 beta-diol on the growth of MCF-7 human breast cancer cells induced by 17 beta-estradiol. *Anticancer Res* 12:799-803
69. **Bocuzzi G, Di Monaco M, Brignardello E, et al.** 1993 Dehydroepiandrosterone antiestrogenic action through androgen receptor in MCF-7 human breast cancer cell line. *Anticancer Res* 13:2267-2272
70. **Gordon GB, Bush TL, Helzlsouer KJ, et al.** 1990 Relationship of serum levels of dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate to the risk of developing post-menopausal breast cancer. *Cancer Res* 50:3859-3862
71. **Regelson W, Loria R, Kalimi M.** 1994 Dehydroepiandrosterone (DHEA)-the mother steroid. I. Immunologic action. *Ann N Y Acad Sci* 719:553-563
72. **Blauer KL, Poth M, Rogers WM, et al.** 1991 Dehydroepiandrosterone antagonizes the suppressive effects of dexamethasone on lymphocyte proliferation. *Endocrinology* 129:3174-3179
73. **Loria RM, Padgett DA, Huynh PN.** 1996 Regulation of the immune response by dehydroepiandrosterone and its metabolites. *J Endocrinol* 150 Suppl. S209-S220
74. **Loria R, Regelson W, Padgett DA.** 1990 Immune response facilitation and resistance to virus and bacterial infections with

- dehydroepiandrosterone (DHEA). In: Kalimi M, Regelson W, eds. The biological role of dehydroepiandrosterone (DHEA). Berlin, Walter de Gruyter 107-130
75. **Daynes RA, Araneo BA.** 1992 Prevention and reversal of some age-associated changes in immunologic responses by supplemental dehydroepiandrosterone sulfate therapy. *Aging Immun Infect Dis* 135-154
 76. **Daynes RA, Araneo BA, Ershler WB, et al.** 1993 Altered regulation of IL-6 production with normal aging. Possible linkage to the age-associated decline in dehydroepiandrosterone and its sulfated derivative. *J Immunol* 150:5219-5230
 77. **Daynes RA, Dudley DJ, Araneo BA.** 1990 Dehydroepiandrosterone is a natural enhancer of interleukin 2 synthesis by helper T cells. *J Immunol* 793-802
 78. **Yen SS, Morales AJ, Khorram O.** 1995 Replacement of DHEA in aging men and women. Potential remedial effects. *Ann N Y Acad Sci* 774:128-142
 79. **Casson PR, Andersen RN, Herrod HG, et al.** 1993 Oral dehydroepiandrosterone in physiologic doses modulates immune function in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 169:1536-1539
 80. **Chatterton RTJ, Green D, Harris S, et al.** 1996 Longitudinal study of adrenal steroids in a cohort of HIV-infected patients with hemophilia. *J Lab Clin Med* 127:545-552
 81. **Dyner TS, Lang W, Geaga J, et al.** 1993 An open-label dose-escalation trial of oral dehydroepiandrosterone tolerance and pharmacokinetics in patients with HIV disease. *J Acquir Immune Defic Syndr* 6:459-465

82. **van Vollenhoven RF, Engleman EG, McGuire JL.** 1995 Dehydroepiandrosterone in systemic lupus erythematosus. Results of a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Arthritis Rheum* 38:1826-1831
83. **Petri MA, Lahita RG, van Vollenhoven RF, et al.** 2002. Effects of prasterone on corticosteroid requirements of women with systemic lupus erythematosus: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 46(7):1820-1829
84. **Chang DM, Lan JL, Lin HY, Luo SF.** 2002 Dehydroepiandrosterone treatment of women with mild-to-moderate systemic lupus erythematosus: a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 46(11):2924-2927
85. **Morales AJ, Nolan JJ, Nelson JC, Yen SS.** 1994 Effects of replacement dose of dehydroepiandrosterone in men and women of advancing age. *J Clin Endocrinol Metab* 78:1360-1367
86. **Fottner C, Engelhardt D, Weber MM.** 1998 Regulation of steroidogenesis by insulin-like growth factors (IGFs) in adult human adrenocortical cells: IGF-I and, more potently, IGF-II preferentially enhance androgen biosynthesis through interaction with the IGF-I receptor and IGF-binding proteins. *J Endocrinol* 158:409-417
87. **Remer T.** 2000 Adrenarche and nutritional status. *J Pediatr Endocrinol Metab* 13.Suppl. 5:1253-1255
88. **Nestler JE, Strauss JF.** 1991 Insulin as an effector of human ovarian and adrenal steroid metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 20:807-823
89. **Nestler JE, Beer NA, Jakubowicz DJ, Beer RM.** 1994 Effects of a reduction in circulating insulin by metformin on serum dehydroepian-

- drosterone sulfate in nondiabetic men. *J Clin Endocrinol Metab* 78:549-554
90. **Rozenberg S, Ham H, Bosson D, Peretz A, Robyn C.** 1990 Age, steroids and bone mineral content. *Maturitas* 12:137-143
 91. **Labrie F, Diamond P, Cusan L, et al.** 1997 Effect of 12-month dehydroepiandrosterone replacement therapy on bone, vagina, and endometrium in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 82:3498-3505
 92. **Casson PR, Faquin LC, Stentz FB, et al.** 1995 Replacement of dehydroepiandrosterone enhances T-lymphocyte insulin binding in postmenopausal women. *Fertil Steril* 63:1027-1031
 93. **Barrett-Connor E, Kritz-Silverstein D, Edelstein SL.** 1993 A prospective study of dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) and bone mineral density in older men and women. *Am J Epidemiol* 137:201-206
 94. **Baulieu EE.** 1981 Steroid hormones in the brain: Several mechanisms? In: Fuxe K, Gustafsson JA, Wetterberg L, eds. *Steroid hormone regulation of the brain*. Oxford: Pergamon Press 3-14
 95. **Baulieu EE, Robel P.** 1996 Dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate as neuroactive neurosteroids. *J Endocrinol* 150 Suppl:S221-239
 96. **Mellon SH, Deschepper CF.** 1993 Neurosteroid biosynthesis: genes for adrenal steroidogenic enzymes are expressed in the brain. *Brain Res* 629:283-292
 97. **Lanthier A, Patwardhan VV.** 1986 Sex steroids and 5-en-3 beta-hydroxy-steroids in specific regions of the human brain and cranial nerves. *J Steroid Biochem* 25:445-449

98. **Zwain IH, Yen SS.** 1999 Dehydroepiandrosterone: biosynthesis and metabolism in the brain. *Endocrinology* 140:880-887
99. **Compagnone NA, Zhang P, Vigne JL, Mellon SH.** 2000 Novel role for the nuclear phosphoprotein SET in transcriptional activation of P450c17 and initiation of neurosteroidogenesis. *Mol Endocrinol* 14(6):875-888
100. **Heuser G, Eidelberg E.** 1961 Steroid induced convulsions in experimental animals. *Endocrinology* 69:915-924
101. **Majewska MD.** 1995 Neuronal actions of dehydroepiandrosterone. Possible roles in brain development, aging, memory, and affect. *Ann N Y Acad Sci* 774:111-120
102. **Monnet FP, Mahe V, Robel P, Baulieu EE.** 1995 Neurosteroids, via sigma receptors, modulate the [3H]norepinephrine release evoked by N-methyl-D-aspartate in the rat hippocampus. *Proc Natl Acad Sci USA* 92:3774-3778
103. **Majewska MD.** 1992 Neurosteroids: endogenous bimodal modulators of the GABAA receptor. Mechanism of action and physiological significance. *Prog Neurobiol* 38:379-395
104. **Flood JF, Morley JE, Roberts E.** 1992 Memory-enhancing effects in male mice of pregnenolone and steroids metabolically derived from it. *Proc Natl Acad Sci USA* 89:1567-1571
105. **Nasman B, Olsson T, Backstrom T, et al.** 1991 Serum dehydroepiandrosterone sulfate in Alzheimer's disease and in multi-infarct dementia. *Biol Psychiatry* 30:684-690
106. **Dodt C, Dittmann J, Hruby J, et al.** 1991 Different regulation of adrenocorticotropin and cortisol secretion in young, mentally healthy elderly and patients with senile dementia of Alzheimer's type. *J Clin Endocrinol Metab* 72:272-276

107. **Wolf OT, Koster B, Kirschbaum C, et al.** 1997 A single administration of dehydroepiandrosterone does not enhance memory performance in young healthy adults, but immediately reduces cortisol levels. *Biol Psychiatry* 42:845-848
108. **Wolf OT, Neumann O, Hellhammer DH, et al.** 1997 Effects of a two-week physiological dehydroepiandrosterone substitution on cognitive performance and well-being in healthy elderly women and men. *J Clin Endocrinol Metab* 82:2363-2367
109. **Yaffe K, Ettinger B, Pressman A, et al.** 1998 Neuropsychiatric function and dehydroepiandrosterone sulfate in elderly women: a prospective study. *Biol Psychiatry* 43:694-700
110. **Legrain S, Berr C, Frenoy N, et al.** 1995 Dehydroepiandrosterone sulfate in a long-term care aged population. *Gerontology* 41:343-351
111. **Reus VI, Wolkowitz OM, Roberts E, et al.** 1993 Dehydroepiandrosterone (DHEA) and memory in depressed patients (abstract). *Neuropsychopharmacology* 66
112. **Fava M, Rosenbaum JF, MacLaughlin RA, et al.** 1989 Dehydroepiandrosterone-sulfate/cortisol ratio in panic disorder. *Psychiatry Res* 28:345-350
113. **Heuser I, Deuschle M, Luppa P, et al.** 1998 Increased diurnal plasma concentrations of dehydroepiandrosterone in depressed patients. *J Clin Endocrinol Metab* 83:3130-3133
114. **Takebayashi M, Kagaya A, Uchitomi Y, et al.** 1998 Plasma dehydroepiandrosterone sulfate in unipolar major depression. Short communication. *J Neural Transm* 105:537-542

115. **Wolkowitz OM, Reus VI, Keebler A, et al.** 1999 Double-blind treatment of major depression with dehydroepiandrosterone. *Am J Psychiatry* 156:646-649
116. **Wolkowitz OM, Reus VI, Roberts E, et al.** 1997 Dehydroepiandrosterone (DHEA) treatment of depression. *Biol Psychiatry* 41:311-318
117. **Abadie JM, Wright B, Correa G, et al.** 1993 Effect of dehydroepiandrosterone on neurotransmitter levels and appetite regulation of the obese Zucker rat. The Obesity Research Program. *Diabetes* 42:662-669
118. **Bloch M, Schmidt PJ, Danaceau MA, et al.** 1999 Dehydroepiandrosterone treatment of midlife dysthymia. *Biol Psychiatry* 45:1533-1541
119. **Friess E, Trachsel L, Guldner J, et al.** 1995 DHEA administration increases rapid eye movement sleep and EEG power in the sigma frequency range. *Am J Physiol* 268:E107-E113
120. **Schlegel ML, Spetz JF, Robel P, Haug M.** 1985 Studies on the effects of dehydroepiandrosterone and its metabolites on attack by castrated mice on lactating intruders. *Physiol Behav* 34:867-870
121. **Berr C, Lafont S, Debuire B, Dartigues JF, Baulieu EE.** 1996 Relationships of dehydroepiandrosterone sulfate in the elderly with functional, psychological, and mental status, and short-term mortality: a French community-based study. *Proc Natl Acad Sci USA* 93:13410-13415
122. **Rudman D, Shetty KR, Mattson DE.** 1990 Plasma dehydroepiandrosterone sulfate in nursing home men. *J Am Geriatr Soc* 38:421-427

123. **Arlt W, Callies F, van Vlijmen JC, et al.** 1999 Dehydroepiandrosterone replacement in women with adrenal insufficiency. *N Engl J Med* 341:1013-1020
124. **Arlt W, Haas J, Callies F, et al.** 1999 Biotransformation of oral dehydro-epiandrosterone in elderly men: significant increase in circulating estrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 84:2170-2176
125. **Young J, Couzinet B, Nahoul K, et al.** 1997 Panhypopituitarism as a model to study the metabolism of dehydroepiandrosterone (DHEA) in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 82:2578-2585
126. **Franke GH.** 1995 Die Symptom Checkliste von Derogatis, Deutsche Version. Göttingen
127. **Steyer R, Schwenkmezger P, Notz P, et al.** 1994 Theroretical analysis of a multidimensional mood questionnaire (MDBF). *Diagnostica* 320-328
128. **Zigmond AS, Snaith RP.** 1983 The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 67:361-370
129. **Brahler E, Scheer JW.** 1979 [Scaling of psychosomatic by means of the Giessen inventory (GBB) (author's transl)]. *Psychother Med Psychol (Stuttg.)* 29:14-27
130. **Brahler E, Surrey HW, Scheer JW.** 1983 Der Giessener Beschwerdebogen (GBB). Giessen
131. **Wallenstein S, Fisher AC.** 1977 The analysis of the two-period repeated measurements crossover design with application to clinical trials. *Biometrics* 33:261-269
132. **Baulieu EE, Thomas G, Legrain S, et. al.** 2000 Dehydro-epiandrosterone (DHEA), DHEA sulfate, and aging: contribution of the DHEAge Study to a sociobiomedical issue. *Proc Natl Acad Sci USA* 97(8): 4279-4284

133. **Villareal DT, Holloszy JO, Kohrt WM.** 2000 Effects of DHEA replacement on bone mineral density and body composition in elderly women and men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 53(5):561-568
134. **Gebre-Medhin G, Husebye ES, Mallmin H, et al.** 2000 Oral dehydroepiandrosterone (DHEA) replacement therapy in women with Addison's disease. *Clin Endocrinol (Oxf.)* 52(6):775-780
135. **Hunt PJ, Gurnell EM, Huppert FA, et al.** 2000 Improvement in mood and fatigue after dehydroepiandrosterone replacement in Addison's disease in a randomized, double blind trial. *J Clin Endocrinol Metab* 85(12):4650-4656
136. **Flynn MA, Weaver-Osterholtz D, Sharpe-Timms KL, et al.** 1999 Dehydroepiandrosterone replacement in aging humans. *J Clin Endocrinol Metab* 84:1527-1533
137. **Aksoy IA, Sochorova V, Weinshilboum RM.** 1993 Human liver dehydroepiandrosterone sulfotransferase: nature and extent of individual variation. *Clin Pharmacol Ther* 54:498-506
138. **Her C, Szumlanski C, Aksoy IA, Weinshilboum RM.** 1996 Human jejunal estrogen sulfotransferase and dehydroepiandrosterone sulfotransferase: immunochemical characterization of individual variation. *Drug Metab Dispos* 24:1328-1335
139. **Falany CN, Comer KA, Dooley TP, Glatt H.** 1995 Human dehydroepiandrosterone sulfotransferase. Purification, molecular cloning, and characterization. *Ann N Y Acad Sci* 774:59-72
140. **Ugele B, Regemann K.** 2000 Differential increase of steroid sulfatase activity in XX and XY trophoblast cells from human term placenta with syncytia formation in vitro. *Cytogenet Cell Genet* 90:40-46

141. **Miyakawa I, Kawano Y, Taniyama K, Mori N.** 1994 Steroid sulfatase activity in human leukocytes. *Gynecol Obstet Invest* 38:191-193
142. **Snyder VL, Turner M, Li PK, et al.** 2000 Tissue steroid sulfatase levels, testosterone and blood pressure. *J Steroid Biochem Mol Biol* 73(5):251-256
143. **Gell JS, Carr BR, Sasano H, et al.** 1998 Adrenarche results from development of a 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase-deficient adrenal reticularis. *J Clin Endocrinol Metab* 83:3695-3701
144. **Suzuki T, Sasano H, Takeyama J, et al.** 2000 Developmental changes in steroidogenic enzymes in human postnatal adrenal cortex: immunohistochemical studies. *Clin Endocrinol (Oxf.)* 53(6):739-747
145. **Parker CRJ, Mixon RL, Brissie RM, Grizzle WE.** 1997 Aging alters zonation in the adrenal cortex of men. *J Clin Endocrinol Metab* 82:3898-3901
146. **Morales AJ, Haubrich RH, Hwang JY, Asakura H, Yen SS.** 1998 The effect of six months treatment with a 100 mg daily dose of dehydroepiandrosterone (DHEA) on circulating sex steroids, body composition and muscle strength in age-advanced men and women. *Clin Endocrinol (Oxf.)* 49:421-432
147. **Arlt W, Justl HG, Callies F, et al.** 1998 Oral dehydroepiandrosterone for adrenal androgen replacement: pharmacokinetics and peripheral conversion to androgens and estrogens in young healthy females after dexamethasone suppression. *J Clin Endocrinol Metab* 83:1928-1934
148. **Arlt W, Allolio B.** 2001 Dehydroepiandrosterone replacement therapy. *Curr Opin Endocrinol Diabetes*;130-139

149. **Nafziger AN, Jenkins PL, Bowlin SJ, et al.** 1990 Dehydroepiandrosterone, lipids and apoproteins: Associations in a free-living population. *Circulation* 82(Suppl. III), III-469
150. **Casson PR, Santoro N, Elkind-Hirsch K, et al.** 1998 Postmenopausal dehydroepiandrosterone administration increases free insulin-like growth factor-I and decreases high-density lipoprotein: a six-month trial. *Fertil Steril* 70:107-110
151. **Diamond P, Cusan L, Gomez JL, Belanger A, Labrie F.** 1996 Metabolic effects of 12-month percutaneous dehydroepiandrosterone replacement therapy in postmenopausal women. *J Endocrinol* 150 Suppl:S43-50
152. **Semmens J, Rouse I, Beilin LJ, Masarei JR.** 1983 Relationship of plasma HDL-cholesterol to testosterone, estradiol, and sex-hormone-binding globulin levels in men and women. *Metabolism* 32:428-432
153. **Nordoy A, Aakvaag A, Thelle D.** 1979 Sex hormones and high density lipoproteins in healthy males. *Atherosclerosis* 34:431-436
154. **Reiter WJ, Pycha A, Schatzl G, et al.** 1999 Dehydroepiandrosterone in the treatment of erectile dysfunction: a prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Urology* 53:590-594
155. **Daynes RA, Dudley DJ, Araneo BA.** 1990 Regulation of murine lymphokine production in vivo. II. Dehydroepiandrosterone is a natural enhancer of interleukin 2 synthesis by helper T cells. *Eur J Immunol* 20:793-802
156. **Haning RVJ, Chabot M, Flood CA, et al.** 1989 Metabolic clearance rate (MCR) of dehydroepiandrosterone sulfate (DS), its metabolism to dehydroepiandrosterone, androstenedione, testosterone, and dihydrotestosterone, and the effect of increased plasma DS

concentration on DS MCR in normal women. J Clin Endocrinol Metab 69:1047-1052

157. **Loria RM, Inge TH, Cook SS, et al.** 1988 Protection against acute lethal viral infections with the native steroid dehydroepiandrosterone (DHEA). J Med Virol 26:301-314
158. **Steyer R, Schwenkmezger P, Notz P, et al.** 1997 MDBF-Handanweisung. Göttingen: Hofgreffe Verlag für Psychologie
159. **Vermeulen A, Giagulli VA.** 1991 Physiopathology of plasma androstenediol-glucuronide. J Steroid Biochem Mol Biol 39:829-833

Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. B. Allolio für die Auswahl und Überlassung des Themas und seine motivierende Unterstützung während der gesamten Dissertation bedanken.

Mein besonderer Dank gilt Frau Priv.-Doz. Dr. med. W. Arlt für Ihre stets engagierte Betreuung und den unermüdlichen Einsatz mit vielen wertvollen Anregungen und Hilfestellungen für den Fortgang der Arbeit.

Herrn Dr. F. Callies danke ich ebenfalls für seine tatkräftige Unterstützung und stete Hilfsbereitschaft sowie die kollegiale Zusammenarbeit während der Studienphase.

Schließlich möchte ich mich an dieser Stelle herzlich bei allen Mitarbeiter/-innen des endokrinologischen Labors der Medizinischen Klinik der Universitätsklinik Würzburg bedanken, die mir während der gesamten Zeit mit Rat und Tat zur Seite standen.

Lebenslauf

PERSÖNLICHE DATEN

| | |
|--------------|-------------------|
| Name | Ines Luise Köhler |
| Geburtsdatum | 2. Januar 1971 |
| Geburtsort | Marburg/Lahn |

SCHULISCHER WERDEGANG

| | |
|-------------|-------------------------------------|
| 1977 - 1981 | Grundschule Cappel, Marburg/Lahn |
| 1981 - 1985 | Gymnasium Philippinum, Marburg/Lahn |
| 1985 - 1990 | Auersperg Gymnasium, Passau |
| 1990 - 1991 | Au Pair, San Francisco, USA |

STUDIUM / BERUFSAUSBILDUNG

| | |
|---------------|---|
| 1991 - 1993 | Berufsausbildung zur Gärtnerin, Passau |
| 10/93 - 09/95 | Vorklinisches Studium der Humanmedizin, Universität Regensburg |
| 10/95 - 05/00 | Klinisches Studium der Humanmedizin, Universität Würzburg |
| 29.08.1996 | 1. Staatsexamen |
| 29.03.1999 | 2. Staatsexamen |
| 28.05.2000 | 3. Staatsexamen |

PRAKTISCHES JAHR

| | |
|---------------|---|
| 04/99 – 07/99 | Innere Medizin, Spital Uster, Zürich, Schweiz |
| 08/99 – 12/99 | Chirurgie, Chirurgische Universitätsklinik Würzburg |

12/99 – 03/00 Kinder- und Jugendpsychiatrie, Klinik und Poliklinik für
Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie der
Universität Würzburg

BERUFLICHER WERDEGANG

10/00 - 09/01 Ärztin im Praktikum, Psychiatrie und Psychotherapie,
Klinik für Neurologie, Psychiatrie und Psychotherapie,
Universität Köln

10/01 - 03/02 Ärztin im Praktikum, Innere Medizin, Medizinische Klinik
1, Aufnahme, Intensiv, Endokrinologie und Diabetes,
Klinikum Nürnberg Nord

04/02 Assistenzärztin, Innere Medizin,
Abteilung Innere Medizin der Kreisklinik Roth

ZUSATZAUSBILDUNG

05/97 – 05/03 Akupunktur Diplom A der Deutschen Ärztesgesellschaft
für Akupunktur, München

Ines Luise Köhler