

DEHYDROEPIANDROSTERON: BIOLOGISCHE WIRKUNGEN UND BEDEUTUNG FÜR DIE KLINISCHE PRAXIS

Von Alan R. Gaby, M.D.

Übersetzung aus dem amerikanischen Englisch von Siegfried Schlett und Heribert Härtinger.
Titel des Originals: "Dehydroepiandrosterone: Biological Effects and Clinical Significance."
Erschienen in: *Alternative Medicine Review. A Journal of Clinical Therapeutics* 1(2):60-69.

DHEA und sein Sulfat DHEAS haben in den letzten Jahren häufig als "Wunderdroge", "Jugend zum Schlucken" oder "Jungbrunnen" von sich reden gemacht. Dass vereinfachende Sensationsmeldungen dieser Art wiederholt auf Kritik aus den Reihen der medizinischen Forschung gestoßen sind, ist selbstverständlich und berechtigt. Dringend erforderlich sind deshalb wissenschaftliche Untersuchungen und Erfahrungsberichte, die sich in der gebotenen Breite und Differenziertheit mit den Wirkungen und Einsatzmöglichkeiten von DHEA befassen. Besondere Beachtung verdient in diesem Zusammenhang sicherlich die folgende Studie von Alan R. Gaby, M.D., die wir Ihnen hiermit in ungekürzter deutscher Erstübersetzung präsentieren. Gaby ist Professor für nutriologische Medizin an der amerikanischen Bastyr University (Seattle/Washington) und Verfasser zahlreicher Fachbeiträge, monographischer Studien und Lehrbücher. In der Fachwelt gilt Gaby als herausragender Kenner der medizinischen Literatur. Nicht zuletzt sind die hier vorgestellten Therapieempfehlungen aber auch das Ergebnis seiner mehr als fünfzehnjährigen Erfahrung in der klinischen Praxis. Sie findet ihren Niederschlag auch in den Behandlungskonzepten nach Gaby & Wright, die in der US-amerikanischen Nährstoffmedizin seit vielen Jahren einen festen Platz einnehmen. (Informationen dazu bei PreventNetwork) H.H.

ZUSAMMENFASSUNG

Dehydroepiandrosteron (DHEA) ist ein vorwiegend in den Nebennieren gebildetes Steroidhormon. Seine Produktionsrate übertrifft die aller anderen NNR-Hormone bei weitem. Die medizinische Forschung ging lange Zeit davon aus, die Bedeutung von DHEA beschränke sich auf seine Prohormonfunktion bei der Bildung von Sexualhormonen wie Östrogen und Testosteron. Diese Ansicht wurde in den letzten Jahren grundlegend revidiert. Die Ergebnisse zahlreicher experimenteller und klinischer Studien und nicht zuletzt auch der Nachweis von DHEA-Rezeptoren in Leber, Nieren und Testes von Ratten sprechen eindeutig für eine primäre physiologische Funktion dieses Steroids. Die Serumkonzentrationen von DHEA nehmen im Alter kontinuierlich ab. Ein solcher altersabhängiger Rückgang der Produktionsrate lässt sich für kein anderes NNR-Hormon feststellen. Es gibt epidemiologische Indizien dafür, dass hohe DHEA-Spiegel mit einer gesteigerten Lebenserwartung und einem verbesserten Schutz gegen kardiovaskuläre Erkrankungen und Krebs korrelieren. Damit liegt die Vermutung nahe, dass verschiedene Manifestationen des Alternsprozesses auf DHEA-Mangelzustände zurückzuführen sein könnten. Ergebnisse von Tierversuchen und Labortests deuten darauf hin, dass die Gabe von DHEA möglicherweise gegen Adipositas, Diabetes, Krebs (Mamma-, Kolon- und Leberkarzinom) und kardiovaskuläre Erkrankungen schützt, die zelluläre Immunabwehr verbessert und lebensverlängernd wirken könnte. Für den Menschen wird zudem ein potentieller Zusammenhang zwischen DHEA und Autoimmunkrankheiten

(z.B. Lupus erythematoses, rheumatoide Arthritis, Multiple Sklerose) postuliert; dasselbe gilt für das chronische Müdigkeitssyndrom, AIDS, allergische Erkrankungen, Osteoporose und Morbus Alzheimer. Die Anwendung von DHEA hat sich bislang als sicher erwiesen. Angesichts fehlender Langzeituntersuchungen können Nebenwirkungen bei längerdauernder Behandlung allerdings nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Eine Supplementierung mit DHEA erfordert daher stets besondere Umsicht von Seiten des behandelnden Arztes.

Einleitung

Das im Jahre 1934 identifizierte Steroidhormon Dehydroepiandrosteron (DHEA) wird vorwiegend in den Nebennieren und in geringerem Umfang in den Hoden bzw. Ovarien sezerniert. Seine Produktionsrate liegt weit über der aller anderen Steroide der Nebennieren.

Ogleich die Serumkonzentrationen von DHEA und seines Esters DHEA-Sulfat (DHEAS) die Blutspiegel aller übrigen NNR-Steroide um das 20fache übersteigen, blieb der physiologische Stellenwert von DHEA bis vor wenigen Jahren unerforscht. Da DHEA in andere Hormone, wie z.B. Östrogen und Testosteron, umgebaut werden kann, galt die Funktion des peripheren Prohormon-Pools lange als seine einzige physiologische Eigenschaft. Die Tatsache, dass mittlerweile DHEA-Rezeptoren in Leber, Nieren und Keimdrüsen von Ratten nachgewiesen wurden, spricht jedoch sehr für eine eigenständige, spezifische physiologische Bedeutung von DHEA (1).

Seit einigen Jahren hat DHEA als potentiell "Anti-Aging-Hormon" und als mögliches Therapeutikum für eine stattliche Zahl klinischer Indikationen verstärkt die Aufmerksamkeit der medizinischen Forschung auf sich gezogen. Ausgelöst wurde dieses Interesse durch zwei verschiedene Anhaltspunkte. Zum einen fallen im Alter die DHEA-Serumspiegel kontinuierlich ab. So werden im Vergleich zu jungen Erwachsenen bei 70-Jährigen im Durchschnitt nur noch 20% der peripheren DHEA-Konzentration gemessen. Ein solcher altersassoziiierter Rückgang ist bei keinem anderen NNR-Hormon zu beobachten. Zum anderen weisen epidemiologische Daten darauf hin, dass hohe DHEA-Spiegel mit einer erhöhten Lebenserwartung und einem verbesserten Schutz gegen kardiovaskuläre Erkrankungen und Krebs einhergehen. Angesichts dieser Daten wurde mehrfach ein Zusammenhang zwischen einer Reihe von altersbedingten Veränderungen und DHEA-Defiziten postuliert.

Ferner konnte im Tiermodell wiederholt demonstriert werden, dass mit der Verabfolgung von DHEA eine präventive Wirkung im Hinblick auf Adipositas, Diabetes, Krebs und Herzkrankheiten, eine Verbesserung der immunologischen Abwehr und eine Steigerung der Lebenserwartung erzielt werden kann (2). Die meisten dieser Studien wurden an Mäusen und Ratten durchgeführt, die von Natur aus niedrige Plasma-DHEA-Konzentrationen aufweisen. Die Frage, ob die genannten Ergebnisse auf den Menschen übertragbar sind, bedarf deshalb der weiteren Klärung. Dennoch legt eine wachsende Anzahl von Untersuchungen am Menschen in Verbindung mit vielversprechenden Beobachtungen innovativer Kliniker den Schluss nahe, dass man auch im Bereich der Humanmedizin von einem therapeutischen Nutzen dieses Hormons ausgehen kann. Sollte der Nachweis gelingen, dass DHEA beim Menschen den Alternsprozess verlangsamt und zuverlässig gegen bestimmte Krankheiten schützt, dürfte sich die DHEA-Supplementierung endgültig als bahnbrechende Neuerung in der modernen Medizin durchsetzen.

Anti-Aging-Effekt

Tierexperimentelle Daten deuten darauf hin, dass DHEA möglicherweise retardierend auf den Alternsprozess wirkt. Hormonbehandelte Mäuse zeigten geringere äußere Alterserscheinungen und hatten ein glänzenderes Fell und weniger graue Haare als Kontrolltiere (3). In einer doppelblinden Crossover-Studie erhielten 30 Probanden im Alter zwischen 40 und 70 Jahren entweder 50 mg/die DHEA oder Plazebo über einen Zeitraum von 3 Monaten. Unter der DHEA-Behandlung gaben 67% der männlichen und 84% der weiblichen Probanden eine deutliche Steigerung des physischen und psychischen Wohlbefindens an. Die Libido blieb unverändert, Nebenwirkungen waren nicht zu beobachten (4).

Nach meiner Erfahrung finden sich bei älteren Patienten, die an Asthenie, Muskelatrophie, Tremor, Müdigkeit, Depressionen, nachlassender Gedächtnisleistung und anderen altersassoziierten Veränderungen leiden, häufig im unteren Normbereich liegende oder subnormale DHEAS-Spiegel. Mit einer DHEA-Supplementierung (i.d.R. 5-10 mg/die für Frauen und 10-20 mg/die für Männer) lässt sich häufig bereits nach 2 Wochen eine positive Wirkung auf Gemütszustand, Vitalität, Gedächtnisleistung, Appetit und Hautkolorit erzielen. Unter fortgesetzter Behandlung können sich diese Effekte verstärken. Selbst bei altersbedingtem Muskelschwund ist eine partielle Regeneration möglich.

Krebsprophylaxe

Bei einem Mäusestamm mit Neigung zu spontanen Mammakarzinomen ließ sich die Tumorbildung durch die Verabreichung von DHEA hemmen (5). Ebenso konnte DHEA im Mäuseversuch seine Schutzwirkung gegenüber chemisch induzierten Kolon- (6) und Leberkarzinomen (7) sowie gegen Papillome der Haut (8) unter Beweis stellen.

Prämenopausale Frauen mit Brustkrebs wiesen signifikant niedrigere DHEA-Konzentrationen im Plasma auf als altersgleiche gesunde Frauen. Dagegen fanden sich bei postmenopausalen Frauen mit Brustkrebs signifikant höhere DHEA-Spiegel als in einer altersgleichen Kontrollgruppe (9). Eine weitere Studie führte zu dem Ergebnis, dass das Brustkrebsrisiko von Teilnehmerinnen, deren DHEA-Werte im oberen Drittel lagen, um 60% geringer war als bei den Probandinnen, deren DHEA-Spiegel im unteren Drittel angesiedelt waren (10). In einer prospektiven Fallkontrollstudie waren die DHEA- und DHEAS-Serumspiegel bei Patienten, die später an Blasenkrebs erkrankten, im Vergleich zu den Patienten, die nicht an Blasenkrebs erkrankten, signifikant erniedrigt (11).

Diese Daten lassen auf eine antikarzinogene Wirkung von DHEA sowie auf einen möglichen Zusammenhang zwischen niedrigen DHEA-Spiegeln und einem erhöhten Krebsrisiko schließen. Weitere Untersuchungen, aus denen man Richtlinien für einen Einsatz von DHEA in der Onkologie ableiten könnte, stehen allerdings noch aus. Die Beobachtung, dass an Brustkrebs erkrankte postmenopausale Frauen in einigen Fällen erhöhte DHEA-Spiegel aufweisen, und die Tatsache, dass DHEA partiell in Östrogen und Testosteron transferiert wird, mahnen zur Vorsicht. Insbesondere wäre noch zu klären, ob die möglichen antikarzinogenen Effekte von DHEA die prostatakrebsfördernde Wirkung einer zusätzlichen Testosteronproduktion bzw. die brustkrebsstimulierende Wirkung einer gesteigerten Östrogensynthese überwiegen können. Bis zur endgültigen Beantwortung dieser Fragen sollte bei Patienten mit erhöhtem Risiko für hormonabhängige Krebsformen eine DHEA-Behandlung mit besonderer Vorsicht angegangen werden.

Immunologische Wirkungen

DHEA beeinflusst die zelluläre Immunabwehr in mehrfacher Hinsicht. Einige dieser Effekte scheinen auf der antagonistischen Wirkung von DHEA gegenüber Glukokortikoiden zu basieren. DHEA hemmte bei Mäusen die suppressive Wirkung von Dexamethason auf die Lymphozytenproliferation (12) und verhinderte die Glukokortikoid-induzierte Thymusinvolution (13). Bei brandverletzten Mäusen konnte die Immunkompetenz durch die Verabreichung von DHEA erhalten werden (14) - ein Effekt, der allem Anschein nach über den antiglukokortikoidalen Mechanismus hinausgeht (15). Ferner konnten Mäuse durch DHEA-Gaben gegen akut letale Infektionen mit Coxsackie-Viren des Typs B4 und Herpes-simplex-Typ-2-induzierte Enzephalitiden geschützt werden. Offenbar wirkt DHEA derart, dass es die infektionsbedingte Suppression der Immunantwort verhindert (16).

Auch beim Menschen konnte die immunstimulierende Wirkung von DHEA gezeigt werden. In einer Doppelblindstudie bewirkte die Gabe von täglich 50 mg DHEA bei postmenopausalen Frauen (mittleres Alter 56,1 Jahre) einen zweifachen Aktivitätsanstieg der natürlichen Killerzellen (NK) und einen Abfall der T-Helferzellfraktion um 6% (17). Der Anstieg der NK-Zell-Aktivität lässt eine mögliche Verbesserung der Immunüberwachung im Hinblick auf Krebserkrankungen und Virusinfektionen erwarten, während sich der Rückgang der T-Helferzellen negativ auswirken könnte. Da andererseits DHEA bekanntermaßen die T-Zell-vermittelte Immunantwort stimuliert (18), könnte die Reduktion der T-Helferzellen lediglich Ausdruck einer gesteigerten T-Zell-Aktivität sein. Obwohl die Tragweite dieser immunologischen Veränderungen bisher nicht eindeutig geklärt ist, gilt es zu bedenken, dass eine DHEA-Dosis von 50 mg/die bei einer Gruppe postmenopausaler Frauen zu supraphysiologischen Serumspiegeln führte (19). Niedrigere Dosierungen könnten deshalb unter Umständen sinnvoller sein und eine eindeutigere Verbesserung der Immunantwort bewirken.

Behandlung von Autoimmunkrankheiten

Aus der Beobachtung, dass DHEA bei der NZBxNZW-Maus (Tiermodell für spontanen Lupus) den Schweregrad von Nierenschädigungen günstig beeinflussen konnte, schloss man auf einen potentiellen Nutzen von DHEA für die Behandlung autoimmunologischer Erkrankungen. Aus diesem Grund wurde eine klinische Untersuchung an zehn Frauen mit leichtem bis mittelschwerem systemischem Lupus erythematodes (SLE) durchgeführt (20). Alle Patientinnen erhielten 200 mg/die DHEA über einen Zeitraum von 3 bis 6 Monaten. Acht der zehn Teilnehmerinnen berichteten eine Verbesserung von Allgemeinbefinden und Vitalität sowie ein Nachlassen der Abgeschlagenheit und/oder anderer Krankheitssymptome. Das klinische Gutachten ergab bei allen Patientinnen einen deutlichen Rückgang der Krankheitsaktivität. Nach 3 Monaten hatte sich der durchschnittliche Prednisonbedarf von 14,5 mg/die auf 9,4 mg/die reduziert. Bei zwei von drei Patientinnen mit ausgeprägter Proteinurie war ein deutlicher, im dritten Fall ein mäßiger Rückgang der Proteinausscheidung zu beobachten. Eine signifikante Korrelation zwischen DHEA- bzw. DHEAS-Serumwerten und klinischer Reaktion bestand nicht. Auch die jeweils vor Therapiebeginn gemessenen Serumkonzentrationen hatten keinen prädiktiven Wert im Hinblick auf den Behandlungserfolg. Die Nebenwirkungen beschränkten sich auf eine leichte bis mäßige Dermatitis acneiformis und einen moderaten Hirsutismus.

Darüber hinaus gaben Patienten mit Multipler Sklerose nach Einnahme relativ hoher DHEA-Dosen eine verbesserte Leistungsfähigkeit und ein gesteigertes Lebensgefühl an (21).

Seit Beginn der 90er Jahre wird DHEA von einer wachsenden Zahl praktizierender Ärzte bei Autoimmunerkrankungen verordnet. Bei Patienten, die Prednison oder verwandte Arzneimittel einnehmen, liegt vor Therapiebeginn die Plasma-DHEA- bzw. DHEAS-Konzentration in der Regel unterhalb des Normbereichs, da diese Medikamente die

Funktion der Nebennieren supprimieren. Nach meiner Erfahrung finden sich allerdings auch bei autoimmunkranken Patienten ohne Kortikoid-Medikation häufig erniedrigte DHEA- und DHEAS-Spiegel.

Eine 76-jährige Patientin mit rheumatoider Arthritis, die regelmäßig 5 mg/die Prednison einnahm, wurde in meiner Praxis vorgestellt. Nach mehrwöchiger Verabreichung von 10 mg/die DHEA besserten sich ihre Gelenkbeschwerden, so dass das Prednison abgesetzt werden konnte. Eine andere Patientin mit schwer kontrollierbarer Dermatomyositis zeigte unter DHEA (2mal täglich 10 mg) eine signifikante Verbesserung der Symptomatik und konnte die Prednison-Dosis um 50% reduzieren. Bei einer Patientin, die seit drei Jahren an rezidivierenden Blutungen infolge einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung litt, blieben nach Einnahme von täglich 15 mg DHEA weitere Blutungsereignisse aus. Zwei SLE-Patientinnen zeigten unter DHEA eine Besserung der Symptomatik. In beiden Fällen hatten sich niedrige Dosen als wirkungslos erwiesen. Erst nach einer Dosiserhöhung auf mindestens 100 mg/die zeigten sich deutliche Resultate.

Lamson behandelte sechs Colitis-ulcerosa-Patienten mit DHEA. Eine konventionelle Therapie in Kombination mit diätetischen Maßnahmen war ohne Erfolg geblieben. In allen sechs Fällen verbesserten sich unter DHEA sowohl Blutungsneigung und Diarrhoe als auch der Allgemeinzustand (22).

Auch Patienten mit chronischem Müdigkeitssyndrom (CFS) konnten unter DHEA von einer Besserung der Symptomatik berichten. Da bei einigen CFS-Patienten ein Kortisolmangel das primäre Problem zu sein scheint und DHEA als Kortisolantagonist wirkt, könnte eine DHEA-Therapie in diesen Fällen eine Verschlechterung der Symptomatik zur Folge haben. Vor einer Supplementierung mit DHEA sollten daher bei diesen Patienten sowohl der DHEA-Spiegel als auch die Kortisolwerte bestimmt werden.

AIDS

Vorläufige Studienergebnisse scheinen zu belegen, dass DHEA-Gaben auch in der Behandlung von AIDS sinnvoll sein könnten. So hemmt DHEA einer Studie zufolge die HIV-Replikation (23). Auch konnte unter DHEA eine Steigerung der Immunabwehr bei viralen Infekten nachgewiesen werden. Ferner werden bei HIV-Infizierten erniedrigte DHEA-Spiegel gemessen, die mit zunehmender Progression zum AIDS-Vollbild weiter absinken (24). In einer Studie an 108 HIV-infizierten Männern mit geringfügig erniedrigten T-Helferzell-Zahlen (200 bis 499) zeigte sich, dass das Progressionsrisiko bei Patienten mit subnormalen DHEA-Werten im Vergleich zu Patienten mit normalen DHEA-Spiegeln um den Faktor 2,34 erhöht war (25). Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass ein DHEA-Mangel für das Immunversagen bei HIV-infizierten Patienten mitverantwortlich sein könnte.

Dyner et al. untersuchten den Nutzen von DHEA in der Behandlung HIV-infizierter Patienten. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass DHEA weder die CD4-Werte noch die Serum-p24-Antigen-Spiegel günstig beeinflusst (26). Allerdings ist zum Studiendesign kritisch anzumerken, dass die verabreichte Dosis (750-2250 mg/die) unverhältnismäßig hoch ist und möglicherweise außerhalb des therapeutischen Fensters liegt, innerhalb dessen DHEA seine positiven Wirkungen entfaltet. Die Theorie des therapeutischen Fensters wurde am Fall von Kortisol überzeugend belegt. Wie bekannt, steigert Kortisol bei physiologischer Konzentration die Immunfunktion, während ein Kortisolmangel ebenso wie ein Kortisolexzess zu einer Störung der Immunabwehr führt. In künftigen Studien zum Einsatz von DHEA bei HIV-infizierten Patienten sollten daher geringere Dosen (evtl. 50 bis 200 mg/die) verabreicht werden.

Allergien

8 Patienten mit hereditären Angioödemem wurden über 3 bis 29 Monate in ein- bis dreitägigen Abständen mit Tagesdosen von jeweils 37 mg bzw. 74 mg DHEAS (entspricht

25 respektive 50 mg/die DHEA) behandelt. Bei allen acht Patienten stellte sich eine dramatische klinische Besserung ein (27).

Auch praktizierende Ärzte, die DHEA bei Nahrungsmittelallergien und chemischer Sensibilität einsetzen, berichten von Behandlungserfolgen im Sinne einer Abmilderung der Symptomatik. Ich selbst hatte ebenfalls Patienten mit multipler chemischer Sensibilität, die auf physiologische DHEA-Dosen (5-15 mg/die für Frauen; 10-30 mg/die für Männer) ansprachen. Eine Prognose hinsichtlich des individuellen Behandlungserfolgs erweist sich allerdings als schwierig.

Subnormale DHEAS-Serumspiegel sind auch bei Asthmatikern ein häufiger Befund. Teilweise dürfte der DHEA-Mangel von einer Nebennierenrindensuppression als Folge einer Kortikosteroid-Medikation herrühren. Allerdings wurden bei 21% der Asthmatiker, die keine Steroide einnahmen, ebenfalls erniedrigte DHEAS-Werte gefunden (28). Auch die Langzeitanwendung von inhalierbaren Kortikosteroiden kann ein DHEA-Defizit auslösen. In einer Untersuchung an 36 postmenopausalen asthmatischen Frauen waren bei den Teilnehmerinnen, die mindestens 1 mg/die Beclomethasonpropionat erhielten, die DHEA-Serumkonzentrationen gegenüber der Kontrollgruppe um fast 50% erniedrigt. Offenbar reichen die bei der Inhalation resorbierten Kortikosteroidmengen aus, um eine Suppression der Nebennieren zu bewirken (29).

Ich hatte zwei Patientinnen mit langjährig bestehendem Asthma, bei denen nach Einnahme von täglich 10 mg DHEA eine klinische Besserung eintrat. Bei einer der Patientinnen bildeten sich zur Überraschung ihres Hals-Nasen-Ohren-Arztes auch die chronischen Nasenpolypen zurück.

Adipositas

DHEA-Gaben verhinderten die Entwicklung einer Adipositas bei Mäusen mit genetischer Disposition zur Fettleibigkeit (30). In Studien am Menschen konnte die Bedeutung von DHEA

für die Adipositas-Behandlung bisher allerdings nicht belegt werden.

Kardiovaskuläre Erkrankungen

DHEA verringerte im Kaninchenversuch die Ausprägung der Atherosklerose nach Verfütterung cholesterinreicher Nahrung (31). Für DHEAS konnte zudem eine digitalisähnliche Wirkung nachgewiesen werden. So stellte DHEAS bei 11 gesunden Erwachsenen 62-100% der gesamten digitalisartigen Faktoren ("digitalis-like factors") im Plasma (32).

Bei Männern mit Herzkrankheiten in der Vorgeschichte sind die mittleren DHEAS-Spiegel signifikant niedriger als bei Männern ohne kardiale Vorerkrankung. Bei gesunden männlichen Probanden ohne HKK-Anamnese war eine niedrige Plasma-DHEAS-Konzentration (unter 140 µg/dl) altersbereinigt mit einem mehr als 3-mal höheren Risiko einer tödlichen kardiovaskulären Erkrankung assoziiert (33). Ähnliche Ergebnisse werden von anderen Autoren berichtet (34). In einer weiteren epidemiologischen Untersuchung konnte dagegen nur ein mäßiger protektiver Effekt von DHEA aufgezeigt werden (35).

Bei Frauen ließ sich keine inverse Korrelation zwischen DHEAS-Werten und kardiovaskulärem Risiko herstellen. Vielmehr war die Häufigkeit tödlich verlaufender Herz-Kreislauf-Krankheiten am höchsten bei den Frauen, deren DHEAS-Spiegel im obersten Drittel lag, und am niedrigsten bei den Frauen mit DHEAS-Werten im mittleren Drittel (U-förmige Verteilung) (36).

Osteoporose

Ab der Menopause kommt es zu einer Reduzierung der ovariellen DHEA-Synthese. Obgleich die Ovarien nicht der Hauptbildungsort von DHEA sind, fallen die DHEA-Serumspiegel postmenopausal um mehr als 60% (37) ab.

Mögliche Zusammenhänge zwischen einem DHEA-Mangel und Osteoporose wurden aufgrund einer Studie an Frauen mit primärer

Nebennierenrindeninsuffizienz (Morbus Addison) postuliert. Nach Einsetzen der Menopause kam es bei diesen Patientinnen zu einem ungewöhnlich rasch fortschreitenden Knochenschwund, der mit einer auffallenden Reduktion der Plasmakonzentrationen von DHEA und Testosteron einherging (Unterschreitung der Werte gesunder postmenopausaler Frauen um 94% bzw. 63%) (38). Diese Befunde sprechen für eine essentielle Bedeutung von DHEA und/oder Testosteron für den Erhalt der Knochenmasse bei Frauen nach der Menopause. Im Rahmen einer weiteren Studie wurde bei 105 Patientinnen im Alter von 45 bis 69 Jahren die Knochendichte von Lendenwirbeln, Hüfte und Radius gemessen. 50 Frauen wiesen Normalwerte auf, in 55 Fällen wurde eine Verminderung der Knochendichte festgestellt. Bei den Patientinnen mit verminderter Knochendichte waren die DHEAS-Serumspiegel im Durchschnitt um 60% niedriger als bei den Probandinnen mit Normalbefunden. Frauen mit erniedrigten DHEA-Werten hatten ein 40-mal höheres Osteoporoserisiko als Frauen mit normalen DHEA-Werten. Zwischen Östrogenspiegeln und Knochendichte konnte dagegen keine Beziehung hergestellt werden (39). Auch in einer Gruppe von 29 postmenopausalen Frauen bestand eine signifikante positive Korrelation zwischen dem Knochenmineralgehalt in distaler Speiche und Elle einerseits und den altersbereinigten DHEA-Serumspiegeln andererseits (40).

Dieser Schutzfunktion von DHEA könnten verschiedene Mechanismen zugrunde liegen. Zum einen ist bekannt, dass sich eines der Abbauprodukte von DHEA (5-Androsten-3 α ,17 β -diol) eng an Östrogenrezeptoren bindet. Es ist daher möglich, dass DHEA ebenso wie Östrogen den Knochenabbau hemmt. Zum zweiten gibt es Anhaltspunkte dafür, dass Androgene (wie u.a. auch DHEA und Testosteron) den Knochenaufbau und die Kalziumresorption anregen (41). Drittens ist davon auszugehen, dass der teilweise Umbau von DHEA in Östrogen und Testosteron einen zusätzlichen Schutz vor Knochensubstanzverlusten bietet.

Postmenopausalen Frauen mit DHEAS-Serumspiegeln nahe oder unterhalb der unteren Normgrenze empfehle ich häufig niedrigdosiertes DHEA (normalerweise 5-10 mg/die). In einigen Fällen stellt sich unter DHEA eine Besserung der Symptome ein; dies gilt z.B. für Hitzewallungen, die in der Regel auf Östrogen-Defizite zurückgeführt werden. Eine Kombination von DHEA und naturidentischem Progesteron (meist in Form von topisch anwendbaren Cremes) kann bei Hitzewallungen wirksamer sein als eine Monotherapie mit einer dieser Substanzen.

Demenz

Im Tierversuch mit Mäusen verbesserte intrazerebroventrikulär verabreichtes DHEA oder DHEAS die Resultate bestimmter Gedächtnistests (42). In einer klinischen Studie haben Sunderland et al. bei Alzheimer-Patienten niedrige DHEA-Spiegel gemessen (43). Andere Autoren konnten diese Beobachtung nicht bestätigen (44). In einer nicht-kontrollierten Studie mit relativ kleiner Fallzahl schien DHEA bei männlichen Alzheimer-Patienten eine moderate Verbesserung in Bezug auf kognitive Fähigkeiten und Verhalten zu bewirken (45).

Diabetes

Der Zusatz von 0,4% DHEA zur Nahrung machte bei genetisch diabetischen Mäusen eine Hyperglykämie rückgängig, erhielt die Funktion der Betazellen aufrecht und steigerte die Insulinempfindlichkeit (46). Bei einem diabetischen Patienten wurde zwar unter DHEA ein positiver Effekt auf eine bestehende Insulinresistenz beobachtet (47); bei anderen Patienten hingegen führten sehr hohe DHEA-Dosierungen (1600 mg/die über 28 Tage) zu leichten Anomalien des Glukosestoffwechsels (48). Daher ist die Bedeutung von DHEA für das therapeutische Management bei Diabetes nach wie vor unklar.

Toxizität von DHEA

Im Vergleich zu anderen Steroidhormonen scheint DHEA relativ sicher zu sein. Bei gesunden freiwilligen Probanden bewirkte die

28tägige Gabe von 1600 mg/die zwar eine messbare Insulinresistenz. Weitere signifikante Nebenwirkungen traten jedoch nicht auf. In den erwähnten Studien zum systemischen Lupus erythematosus erwies sich eine über mehrere Monate verabfolgte Dosis von 200 mg/die als gut verträglich, wenn man von einer leichten bis mäßigen Akne und einzelnen Fällen von leichtem Hirsutismus absieht.

Bei Ratten bewirkte die Beigabe von 0,6% DHEA zum Futter eine Reduzierung des Körpergewichts und begünstigte die Entwicklung chemisch induzierter Pankreaspräkanzerosen (49). Obgleich die verabreichte Dosis extrem hoch war - die äquivalente Dosierung für den Menschen würde annähernd 2000 mg/die betragen - gibt dieser Befund zu erkennen, dass DHEA keineswegs völlig unbedenklich ist und deshalb mit Vorsicht eingesetzt werden sollte.

Hinweise zur sicheren Anwendung

Wie dieser Überblick gezeigt hat, verspricht der Einsatz von DHEA mögliche Erfolge in der Prävention altersbedingter Degenerationserscheinungen und in der Behandlung verschiedener Krankheiten.

Innovative Therapeuten haben daher bereits vor geraumer Zeit mit der Verordnung von DHEA begonnen. Auch die Öffentlichkeit zeigt sich angesichts des proklamierten jugenderhaltenden Effekts zunehmend an DHEA interessiert.

Nach derzeitigem Forschungsstand ist die Gabe von DHEA relativ sicher. Erkenntnisse bezüglich der Langzeitwirkung fehlen allerdings bislang, so dass mögliche Nebenwirkungen bei langfristiger Anwendung nicht auszuschließen sind. Der therapeutische Einsatz dieses Hormons erfordert deshalb besondere Umsicht. Einige Therapeuten verordnen zwar routinemäßig eine Dosis von 50 mg/die für gesunde Frauen und 100 mg/die für gesunde Männer. Die Bedenken, die im Hinblick auf die Langzeitsicherheit dieser möglicherweise supraphysiologischen Dosierungen geäußert werden, erscheinen allerdings durchaus berechtigt.

Anders als bei Hydrokortison (Kortisol), dessen physiologische Substitutionsdosis bekannt ist, ist für DHEA die physiologische Dosis nicht geklärt. Möglicherweise liegt sie jedoch niedriger, als viele praktizierende Ärzte annehmen. Ich hatte eine Patientin mit schwerer Nebennierenrindeninsuffizienz, die gut auf eine Tagesdosis von 15 mg DHEA ansprach und mit einer deutlichen klinischen Besserung reagierte. Ihr anfangs kaum nachweisbares Serum-DHEAS stieg bei dieser Dosierung auf einen Wert im unteren Normbereich an. Eine andere Patientin mit bilateraler Adrenalektomie in der Anamnese gab unter niedrigdosiertem DHEA (5-10 mg/die) ebenfalls eine merkbare Besserung ihrer Beschwerden an.

In meiner Praxis verordne ich gewöhnlich DHEA-Mengen von 5-15 mg/die für Frauen und 10-30 mg/die für Männer. Dieser Dosisbereich reicht bei vielen Patienten aus. In den Fällen, in denen der Behandlungserfolg ausblieb, war meist auch eine Dosiserhöhung nicht hilfreich. Die einzige Ausnahme bildeten Patienten mit Lupus oder anderen Autoimmunkrankheiten, die für die gewünschte Wirkung zuweilen 100 mg/die und mehr benötigten. Ich verordne DHEA normalerweise in Form von Kapseln auf Hydroxymethylzellulose-Basis. Meist empfehle ich, 2-mal täglich (gewöhnlich morgens und abends) jeweils die halbe Dosis einzunehmen.

Die Bestimmung der DHEA- und DHEAS-Serumspiegel wird in den meisten Labors durchgeführt. Allerdings stellt sich hier die generelle Frage, inwieweit sich eine Therapie auf diese Messungen stützen sollte. Auch ist unklar, welcher von beiden Werten (DHEA oder DHEAS) der zuverlässigere ist. Das an meinem Standort ansässige Labor gibt als Normbereich von DHEAS 350-4300 ng/ml für Frauen bzw. 800-5600 ng/ml für Männer an, wobei die Werte vieler älterer Personen nahe oder unterhalb der unteren Normgrenze liegen. Ich ziehe es allerdings vor, von einem altersangepassten Referenzbereich (wie er von manchen Labors propagiert wird) keinen Gebrauch zu machen, da offensichtlich ein altersbedingter Abfall der DHEAS-Spiegel nicht wünschenswert ist.

Sofern aus klinischer Sicht eine DHEA-Therapie indiziert erscheint, würde ich bei Frauen mit DHEAS-Serumwerten unter 600 ng/ml und bei Männern mit Werten unter 1200 ng/ml eine Supplementierung in Betracht ziehen. Da gesicherte Hinweise auf eine optimale Serumkonzentration bislang fehlen, rate ich aus Sicherheitsgründen zum Einsatz niedriger Dosen.

Was die Therapiedauer betrifft, so erscheint bei Patienten mit altersbedingtem DHEA-Defizit eine lebenslange Supplementierung generell sinnvoll. Bei anderen Patienten hingegen sollte wegen des Fehlens von Langzeituntersuchungen von Fall zu Fall entschieden werden.

Nach meiner Beobachtung entwickeln ca. 10% aller Patienten, die Schilddrüsenhormone einnehmen, nach Beginn der DHEA-Behandlung Symptome einer Hyperthyreose.

Diese Beobachtung deckt sich mit dem Ergebnis einer Studie, der zufolge DHEA die Wirkung von Schilddrüsenhormonen potenziert (50). Sobald die Schilddrüsenhormongaben reduziert wurden, bildete sich die Hyperthyreosesymptomatik zurück. Die Patienten berichteten, dass sie sich unter DHEA plus niedrigdosierten Schilddrüsenhormonen besser fühlten als unter einer Schilddrüsenhormon-Monotherapie.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die DHEA-Supplementierung möglicherweise zu den bedeutendsten therapeutischen Fortschritten der letzten beiden Jahrzehnte zählt. Allerdings sollte der behandelnde Arzt dieses Hormon mit Vorsicht einsetzen, um seine günstigen Wirkungen zu optimieren und die Risiken auf ein Mindestmaß zu beschränken

Literatur

Die Literaturliste kann bei PreventNetwork angefordert werden.

Herausgegeben von: Prevent-Network München 2001 - www.preventnetwork.com. Alle Rechte vorbehalten.
Gewerbliche Verwendung, Nachdruck, Vervielfältigung über Datenverarbeitungsanlagen und Internet nur nach Genehmigung durch PreventNetwork gestattet.

PreventNetwork, Strangenhäuschen 26, 52070 Aachen
online@preventnetwork.com, Tel. (+49) (0)180 - 511 44 30 Fax (+49) (0)180 - 511 44 35

Büro Wien: PreventNetwork, austria@preventnetwork.com,