

Für die ärztliche Praxis

Erfahrung heilkunde

ACTA MEDICA EMPIRICA



Wolfgang Bayer
Karlheinz Schmidt



Hormondiagnostik im mittleren Lebensalter

Was messen und wie interpretieren?

SONDERDRUCK
mit freundlicher Empfehlung
überreicht durch
Labor Dr. Bayer

Hormondiagnostik im mittleren Lebensalter

Was messen und wie interpretieren?

Zusammenfassung

Im Rahmen des Alterungsprozesses kommt es bereits im mittleren Lebensalter zu Veränderungen wichtiger hormoneller Regelkreise, was u.a. Menopause, Andropause, Adrenopause und Somatopause mit einer Abnahme der entsprechenden Hormonkonzentrationen einschließt. Hieraus ergeben sich spezielle Erfordernisse an eine adäquate Hormondiagnostik.

Östron (E1) ist neben Östradiol (E2) und Östriol eines der drei Hauptöstrogene. In der Menopause kommt es zu einem starken Rückgang der Östradiol-Bildung und Östron liegt dann in höherer Serum-Konzentration vor. Die Erfassung des Östrogen-Status der postmenopausalen Frau sollte daher E2 und E1 einschließen.

Die Testosteron-Produktion beginnt ab dem 4. Lebensjahrzehnt abzusinken, wobei die Konzentrationen des freien bioaktiven Testosterons überproportional abnimmt. Dessen Berechnung ergibt daher zusätzliche diagnostische Informationen. Ergänzend ist eine Bestimmung von LH und FSH zu empfehlen.

Dehydroepiandrosteron (DHEA), ein Steroid-Hormon der Nebennierenrinde, ist Vorläufersubstanz für weitere Steroidhormone und hat eigenständige physiologische Funktionen. DHEA-Konzentrationen fallen ab dem 3. Lebensjahrzehnt mit einer Rate von ca. 3 % pro Jahr ab, was für andere NNR-Hormone nicht nachzuweisen ist.

Die Sekretion von Wachstumshormon (HGH) durch die Hypophyse erfolgt stark pulsatil und eine direkte Bestimmung von HGH im Serum ist wenig sinnvoll. Physiologische Wirkungen von HGH werden vorwiegend durch Insulin-like growth factors (IGF's) vermittelt, wobei die Bestimmung von IGF-I als Parameter für das im Tagesmittel verfügbare HGH etabliert ist.

Schlüsselwörter

Alterungsprozess, hormonelle Veränderungen, Östrogene, Androgene, DHEA, Wachstumshormon, Melatonin.

Abstract

Aging is interrelated with changes in various endocrine systems including menopause in women, androgen deficiency in man, and decreases of DHEA and growth hormone serum concentrations. Monitoring of hormone status in this age is of significant importance.

Beside estradiol (E2) and estriol, estrone (E1) is one of the major estrogens. In postmenopausal women a sharp decline of the estradiol level is evident and estrone is now found in higher serum concentrations. Evaluation of the estrogen status in postmenopausal women therefore should include determination of E2 and E1.

Testosterone production declines steadily beginning in the fourth decade of life, while sex hormone binding globulin (SHBG) concentration increases. Calculation of free bioactive testosterone involves additional diagnostic information.

Dehydroepiandrosterone (DHEA), a steroid hormone secreted by the adrenal cortex is a precursor for other steroid hormones and has specific physiologic functions of its own. DHEA concentrations decline progressively with age, but this age-related decline is not found for other adrenal steroids.

Growth hormone (GH) shows a pulsating release from the pituitary gland and has short half-life time. Direct determination of GH in serum is not a reliable marker for GH production. Hormonal effects of GH are mediated by a group of insulin-like growth factors (IGF's) and IGF-I reflects GH production and is an accepted aid for the evaluation of GH related disorders.

Keywords

Aging, hormonal dysbalances, estrogens, androgens, DHEA, growth hormone, melatonin.

Einleitung

Der Alterungsprozess ist durch spezifische Veränderungen zellulärer und extra-zellulärer Funktionen gekennzeichnet, wie z.B. einer veränderten Zellteilung, einem Verlust an Knochenmasse, einer Abnahme elastischer Fasern im

Bindegewebe und nachlassenden zentralnervösen, immunologischen, sensorischen und endokrinen Funktionen. Besonders auffällig im Rahmen des Alterungsprozesses sind die bereits im mittleren Lebensalter nachzuweisenden Veränderungen in wichtigen hormonellen Regelkreisen,

was u.a. Menopause, Andropause, Adrenopause und Somatopause mit einer Abnahme der Aktivität der entsprechenden Hormone einschließt (Abb. 1). Auch andere Hormone, wie z.B. das Melatonin zeigen rückläufige Konzentrationen.

Während es bei der Frau infolge des weitgehenden Ausfalls der ovariellen Funktion zu einem raschen Absinken der Sekretion von Hormonen wie Östradiol und Progesteron und häufig zu einer hieraus abzuleitenden spezifischen Symptomatik kommt, liegen die Verhältnisse beim Mann anders. Die Konzentration des wichtigsten androgenen Hormons, des Testosterons, zeigt einen langsameren und kontinuierlichen Abfall, die Samenproduktion bleibt in der Regel bestehen und ein mit den nachlassenden Hormonspiegeln assoziierter Symptomenkomplex ist meist unspezifisch. Solche Veränderungen können Verkleinerung der Hoden, Gewichtszunahme, Haarausfall, Abnahme der Muskelkraft, erektile Dysfunktion und weitere Symptome beinhalten. Durch die Assoziation von Alterungsprozessen mit rückläufigen Hormonkonzentrationen ergeben sich im mittleren Lebensalter spezielle Erfordernisse an eine adäquate Hormondiagnostik. Eine sinnvolle Bewertung der Daten setzt die Kenntnis alters-adjustierter Normalbereiche voraus, die eine wichtige Grundlage für eine Entscheidung über eine individuell angepasste Hormonersatztherapie darstellen. In der vorliegenden Arbeit werden die wichtigsten Laborparameter und ihre Interpretation dargestellt.

Östrogene

Östron (E1) ist neben Östradiol (E2) und Östriol eines der drei Hauptöstrogene des menschlichen Organismus. Während der fertilen Phase der Frau stellt Östradiol das mengenmäßig häufigste Östrogen dar, da die Ovarien vorwiegend Östradiol und nur zu einem geringen Teil Östron produzieren. Mit dem Erlöschen der Ovarialfunktion in der Menopause kommt es zu einem starken Rückgang der Östradiol-Bildung. Östron, das unter dem Einfluss von Aro-

matasen in peripheren Geweben aus Androgenen gebildet werden kann, liegt dann in höherer Konzentration vor. Das Verhältnis E1/E2, das in der fertilen Phase bei ca. 0,5 liegt, steigt postmenopausal auf Werte von ca. 3 an, was die deutliche Verschiebung zugunsten des Östrons widerspiegelt. Östron ist die wichtigste Östrogen-Quelle in der Postmenopause und die Erfassung des Östrogen-Status der postmenopausalen Frau (Abb. 2) muss daher die Bestimmung von **E2 und E1** einschließen [13, 17]. Sinnvollerweise wird die Erfassung des postmenopausalen Hormon-Status der Frau ergänzt durch die Messung des Progesterons und der hypophysären Hormone LH und FSH.

Kontrovers diskutiert wurde in den letzten Jahren die Frage eines Östrogenmangels des alternden Mannes. Welche Daten liegen hierzu vor? Gibt es verlässliche Normalbereiche? Für Östradiol nennt *Rimkus* [18] einen „Normalbereich“ von 50–100 ng/l, während *Jöckenhövel* 7–23 ng/l angibt [15]. Eine neue Studie an 300 klinisch unauffälligen Männern verschiedenen Alters ergab für 21–30-jährige einen Bereich zwischen 9,7–42,2 ng/l [9]. Erst nach dem 50. Lebensjahr kommt es nach dieser Untersuchung zu einem Absinken des Östradiols beim Mann. Die Hauptmenge des Östradiols beim Mann entsteht durch periphere Konversion aus Androgenen. Das altersbedingte Absinken des Testosterons führt damit auch zu einem Abfall des Östradiols und eine medikamentöse Anhebung von Testosteron wird daher auch das Östradiol beeinflussen. Eine Ausnahme stellen die jedoch eher seltenen Aromatase-Defekte dar [4], bei denen die Umwandlung von Testosteron in Östradiol eingeschränkt ist.

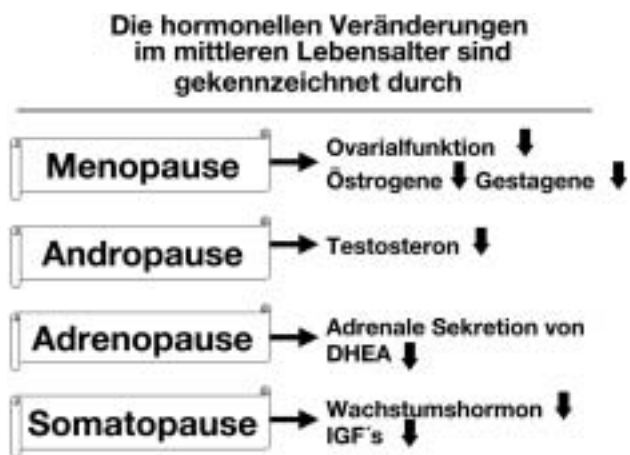


Abb. 1: Altersbedingte Veränderungen in wichtigen hormonellen Regelkreisen

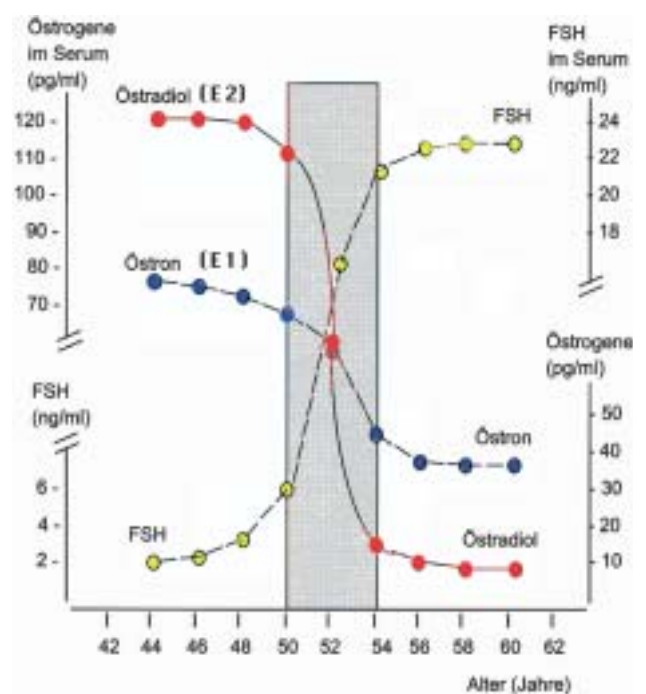


Abb. 2: Östrogene und FSH in der Postmenopause (nach K. Klinga, mit freundlicher Genehmigung des Autors)

Der androgene Status des Mannes

Testosteron ist das Leithormon der androgenen Hormone des Mannes. Es wird in den Leydig-Zellen der Hoden unter dem stimulierenden Einfluss des hypophysären Hormons LH gebildet. Testosteron weist selbst hormonelle Aktivität auf und es kann zum biologisch aktiveren Dihydrotestosteron und unter dem Einfluss von Aromatasen auch zu Östradiol umgewandelt werden.

Im 4. Lebensjahrzehnt beginnt die Testosteron-Produktion abzusinken und bis zum 70. Lebensjahr verringern sich die Testosteron-Konzentrationen im Blut um ca. 30 %. Parallel dazu kommt es zu einem kontinuierlichen Anstieg der Konzentration des Sexualhormon-bindenden-Globulins (SHBG), an das ca. 44 % des Testosterons gebunden sind. Dies führt zu einem überproportionalen Abfall des bioaktiven freien Testosterons, das sich aus den Konzentrationen von Testosteron und SHBG als **freier Androgen-Index (FAI)** berechnen lässt und dieser Index halbiert sich zwischen dem 30. und 70. Lebensjahr.

$$\text{FAI} = \frac{\text{Testosteron (nmol/l)} \times 100}{\text{SHBG (nmol/l)}}$$

Welche Grenzwerte können für das Testosteron benannt werden? Die interdisziplinäre Arbeitsgruppe „Der alternde Mann“ gibt eine Entscheidungsgrenze von 12,0 nmol/l (3,5 µg/l) an [11], Vermeulen einen Grenzwert von 11,0 nmol/l (3,2 µg/l) [20]. Den Wert von 12 nmol/l unterschreiten nach einer neuen Studie ca. 60 % aller Männer über 50 Jahren [9].

Bei der Beurteilung der Testosteron-Konzentrationen muss eine zirkadiane Rhythmik berücksichtigt werden. Morgendliche Werte sind ca. 20 % höher als abendliche. Intensive körperliche Arbeit kann zu einer Verminderung des Testosterons führen ebenso wie schwere Leber- und Nierenerkrankungen sowie Stress.

Bei niedrigen basalen Testosteron-Werten sollte eine Bestimmung der hypophysären Hormone LH und FSH angeschlossen werden. Hohes FSH und LH bei niedrigem Testosteron wiesen auf eine testikuläre Ursache (primärer

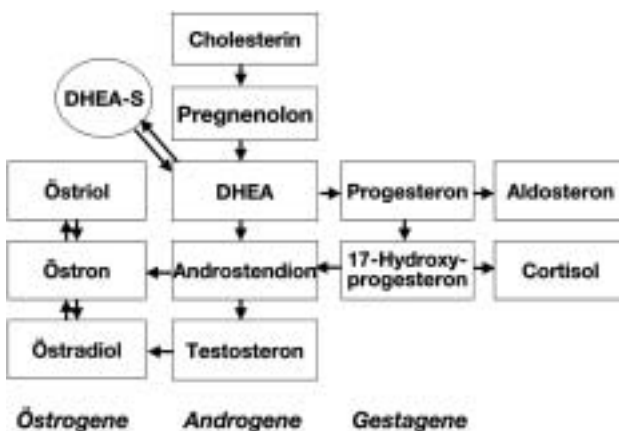


Abb. 3: Stoffwechselwege von Steroidhormonen in vereinfachter Darstellung

Hypogonadismus) des Testosteronmangels hin, niedrige Werte von LH und FSH auf eine hypophysäre Ursache (sekundärer Hypogonadismus) [14].

Dehydroepiandrosteron (DHEA)

DHEA und sein Sulfat, das DHEA-S werden in der Zona reticularis der Nebennierenrinde gebildet. Im Blut kommt DHEA-S in ca. 500fach höherer Konzentration als DHEA vor. DHEA-S wird daher meist zur Bestimmung des DHEA-Status herangezogen. Beide Metabolite stehen in einem Gleichgewichtsverhältnis. Die DHEA-S-Konzentrationen sind höher als die aller anderen Steroidhormone, dabei besitzt nur das nicht-sulfatierte freie DHEA biologische Aktivität. DHEA kommt eine Schlüsselrolle im Stoffwechsel der Steroidhormone zu (Abb. 3).

Aus DHEA können zahlreiche weitere Steroidhormone gebildet werden: Androgene, Östrogene und Gestagene und, in weiteren Metabolisierungsschritten, auch Gluco- und Mineralocorticoide. Interessant ist, dass es unter DHEA-Gabe bei Frauen zu einer vermehrten Bildung von Androgenen, bei Männern jedoch von Östrogenen kommt.

Daneben hat DHEA eigenständige physiologische Funktionen [16]. Es beeinflusst Hirnfunktionen (und wurde daher auch als Neurohormon bezeichnet), den Knochenstoffwechsel, wobei niedriges DHEA mit niedriger Knochendichte korreliert ist und hat immunmodulatorische Wirkungen. So induziert es die Bildung von IL-2 und beeinflusst das TH1/TH2-Verhältnis. Auch ein altersbedingter Abfall von Wachstumshormon wird gehemmt.

Die DHEA-S-Konzentrationen zeigen ein Maximum im 3. Lebensjahrzehnt und fallen dann mit einer durchschnittlichen Rate von 2–3 % pro Jahr ab [2]. Werden im Alter von 30–40 Jahren beim Mann noch Werte zwischen 2500 und 4000 µg/l gefunden, liegen die Werte bei 50–60-jährigen nur noch bei 1500 bis 2500 µg/l (Abb. 4).

Interessanterweise zeigt das in der Zona fasciculata der Nebenniere gebildete Cortisol keinen Konzentrationsabfall mit zunehmenden Lebensalter, so dass es zu einer Verschiebung des DHEA/Cortisol-Quotienten zugunsten

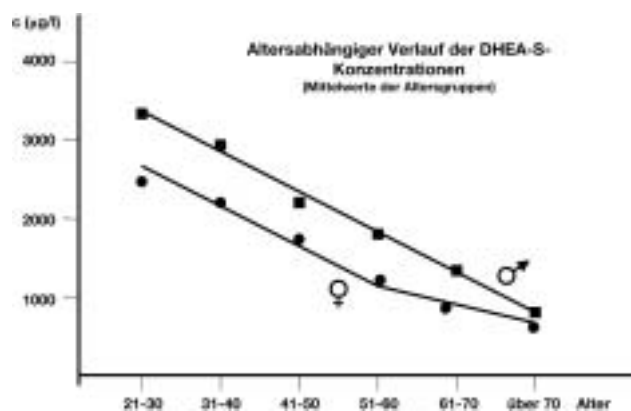


Abb. 4: Abnahme der DHEA-S-Konzentrationen mit dem Alter

des Cortisols kommt, was auch Konsequenzen für Immunfunktionen hat. Ursächlich weist der selektive Rückgang der DHEA-Produktion auf morphologische Veränderungen im Bereich der Zona reticularis hin. Auch eine altersabhängige Abnahme der Aktivität von intraadrenalen Enzymen des DHEA-Stoffwechsels kann hier eine Rolle spielen.

Die somatotrope Achse

Unter dem Einfluss des im Hypothalamus gebildeten GHRH (growth hormone releasing hormone) wird in der Hypophyse Wachstumshormon gebildet (HGH = human growth hormone, auch STH = somatotropes Hormon). Die HGH-Sekretion erfolgt pulsatil mit etwa 9–10 GHRH-gesteuerten Maxima innerhalb von 24 Stunden. Mit Ausnahme des Nervengewebes stimuliert Wachstumshormon das Wachstum nahezu sämtlicher Gewebe. Wachstumshormon vermittelt seine physiologischen Wirkungen über Somatomedine, in der neueren Literatur meist als Insulin-like growth factors (IGF-I, usw.) bezeichnet. HGH/IGF zeigen anabole Wirkungen und stimulieren die Wachstumsprozesse, der Muskelaufbau wird begünstigt, die Qualität der Knochen- und Knorpelmatrix verbessert und die Lipolyse gefördert. Von besonderer Bedeutung ist das in der Leber gebildete IGF-I, das gleichzeitig in einem negativen Rückkopplungsmechanismus die HGH-Synthese und -Sekretion in der Hypophyse hemmt. Der Alterungsprozess geht auch mit einer deutlichen Verminderung der HGH-Sekretion einher und es wurde hierfür der Begriff der **Somatopause** geprägt. Bereits ab dem 20. Lebensjahr fallen die Konzentrationen von HGH/IGF kontinuierlich (1–2 % pro Jahr) ab und gehen bei einem 50-jährigen auf ca. die Hälfte der Ausgangswerte zurück. Durch die sehr stark pulsatile Sekretion von HGH ist die direkte Bestimmung dieses Hormons wenig sinnvoll, da Einzelwerte nicht repräsentativ für die mittlere Sekretion von HGH sind. Es hat sich vielmehr bewährt, die unter HGH-Einwirkung gebildeten IGF's zu messen, wobei vor allem das in der Leber gebildete IGF-I zur Diagnostik herangezogen wird, da es das im Tagesmittel verfügbare HGH reflektiert [19, 21]. IGF-Bindungsproteine wie IGFBP-3 können diese Diagnostik ergänzen.

IGF's sind nicht nur Wachstumsfaktoren, sondern auch Apoptose-Hemmer und es konnten Erhöhungen der IGF's bei verschiedenen Tumorerkrankungen nachgewiesen werden. Hohe IGF-I-Konzentrationen korrelieren mit einem erhöhten Risikos für Prostata-Ca. [6, 7], Mamma-Ca. [12], Lungen-Ca. [22] und kolorektalen Carcinomen [10]. Während niedrige IGF-I-Konzentrationen daher auf eine verminderte Sekretion von Wachstumshormon hinweisen, können erhöhte Werte Suspektzeichen im Hinblick auf eine konsumierende Erkrankung darstellen.

Melatonin

Das Hormon Melatonin spielt eine wesentliche Rolle bei der Steuerung des Schlaf-/Wach-Rhythmus, besitzt anti-

oxidative Eigenschaften und möglicherweise tumorprotektive Wirkungen [3]. Es wird in der Zirbeldrüse (Epiphyse) unter dem Einfluss von Dunkelheit bzw. der Hemmung durch Licht synthetisiert und unterliegt daher einem ausgeprägten zirkadianen Rhythmus mit einem Sekretionsmaximum zwischen 2 und 4 Uhr nachts. Am Tage gewonnene Blutproben sind daher nicht repräsentativ für die nächtliche Melatoninbildung. Melatonin wird in der Leber hydroxyliert und mit Sulfat konjugiert. Die Ausscheidung von Melatonin-Sulfat im ersten Morgenharn spiegelt die nächtliche Melatoninsekretion wider [5, 8], wobei dieser Harn den Zeitraum von 2 Uhr nachts bis 6 Uhr morgens abdecken sollte. Auch beim Melatonin nimmt die Sekretion mit zunehmendem Lebensalter deutlich ab.

Zusammenfassung

In zahlreichen Studien konnten in den letzten Jahren altersadjustierte Normalbereiche für wichtige Hormone wie z.B. Androgene, Östrogene, DHEA usw. etabliert werden, die als eine Grundlage für eine individuell angepasste Hormonersatztherapie herangezogen werden können. Es muss auf die Anwendung entsprechend evaluierter Testsysteme geachtet werden – hiervon kann jedoch nicht generell ausgegangen werden, so dass gezielte Nachfragen beim Labor zu empfehlen sind. Unter Berücksichtigung dieser Gesichtspunkte können die nachfolgend aufgelisteten Untersuchungen zur Hormondiagnostik im mittleren Lebensalter empfohlen werden (Abb. 5). Eine Bewertung der Labordaten muss in jedem Fall vor dem Hintergrund der klinischen Gesamtsituation der Patientin/des Patienten gesehen werden. Ohne Vorliegen einer mit einem Hormonmangel korrelierbaren klinischen Symptomatik ist eine nachgewiesene Konzentrationsminderung eines bestimmten Hormons allein keine ausreichende Indikation zur Einleitung einer Hormontherapie. Neben hormonellen Maßnahmen sollten immer auch nicht-hormonelle therapeutische Strategien Berücksichtigung

<p>Gesamt-Testosteron und SHBG sind die primären Parameter für den Androgen-Status, ergänzend LH und FSH</p>	<p>Östrogen-Status der Frau: Östadiol (E2) ist das Leithormon in der fertilen Phase, Östron (E1) in der Postmenopause</p>
<p>DHEA-S ist der wichtigste Marker zur Bestimmung des DHEA-Status</p>	<p>IGF-I und IGFBP-3 sind die Hauptparameter zur Abschätzung der HGH-Sekretion</p>
<p>Die morgendliche Ausscheidung von Melatonin-Sulfat spiegelt die nächtliche Melatonin-Sekretion wider</p>	

Abb. 5: Sinnvolle Parameter der Hormondiagnostik im mittleren Lebensalter

finden. Dies schließt ernährungsmedizinische Ansätze, körperliche Aktivierung, Ausgleich von Defiziten bei Mikronährstoffen, Verhaltenstraining wie Stress-Coping und weitere Maßnahmen ein. So wirkt eine Reduktion von Körpergewicht und vor allem von Körperfett einer Insulinresistenz entgegen und eine abendliche Kalorienrestriktion erhöht die nächtliche Ausschüttung von Wachstumshormon. Interaktionen zwischen Mikronährstoffen und Hormonen sind zu beachten. So kann im Tierversuch durch Kupferdepletion ein DHEA-Mangel induziert werden. Andererseits führt z.B. eine Belastung mit dem Schwermetall Blei zu einem Rückgang der Testosteron-Spiegel beim Mann. Solche Zusammenhänge sollten diagnostisch und therapeutisch verstärkt Berücksichtigung finden.

Literatur

- [1] Bartsch C et al: Nocturnal urinary 6-sulphatoxymelatonin excretion is decreased in primary breast cancer patients compared to age-matched controls and shows negative correlation with tumor-size. *J Pineal Res* 1997; 23: 53–58.
- [2] Baulieu E et al: Studies on dehydroepiandrosterone (DHEA) and its sulfate during aging. *C R Acad Scie Paris* 1995; 318: 7–11.
- [3] Brzezinski A: Melatonin in humans. *N Engl J Med* 1997; 336: 186–195.
- [4] Carani C et al: Effect of testosterone and estradiol in a man with aromatase deficiency. *N Engl J Med* 1997; 337: 91–95.
- [5] Cavallo A et al: 6-Hydroxymelatonin sulfate excretion in human puberty. *J Pineal Res* 1996; 21: 225–230.
- [6] Chan JM et al: Plasma insulin-like growth factor I and prostate cancer risk: a prospective study. *Science* 1998; 279: 563–566.
- [7] Chan JM et al: Insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF binding protein-3 as predictors of advanced-stage prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1099–1106.
- [8] Cook MR et al: Morning urinary assessment of nocturnal melatonin secretion in older women. *J Pineal Res* 2000; 28: 41–47.
- [9] DPC Biermann GmbH: Firmenmitteilungen NEWS & VIEWS, Ausgabe Mai 2001.
- [10] Giovannucci E et al: A prospective study of plasma insulin-like growth factor-1 and binding protein-3 and risk of colorectal neoplasia in women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9: 345–349.
- [11] Haidl G et al: Konsensuspapier „Der alternde Mann“. *Reproduktionsmedizin* 2000; 16: 439–440.
- [12] Harkinson SE et al: Circulating concentrations of insulin-like growth factor-I and risk of breast cancer. *Lancet* 1998; 351: 1393–1396.
- [13] Holst T v et al: Die Bedeutung von Übergewicht für die Bioverfügbarkeit der Östrogene bei Frauen in der Prä- und Postmenopause. *Akt Endokr Stoffw* 1989; 10: 13–16.
- [14] Jockenhövel F: Diagnostik des männlichen Hypogonadismus. *J Lab Med* 2001; 25: 365–372.
- [15] Jockenhövel F: Männlicher Hypogonadismus – aktuelle Aspekte der Androgensubstitution. Bremen: UNI-MED; 1999.
- [16] Kalimi M, Regelson W: Dehydroepiandrosterone (DHEA). *Biochemical, physiological and clinical aspects*. Berlin, New York: Walter de Gruyter; 2000.
- [17] Klinga K: Östron als Leithormon der postmenopausalen Frau. Abstracts „Hormonelle und nicht-hormonelle Anti-Aging-Strategien“, Stuttgart: Symposium November 2002.
- [18] Rimkus V: Substitution des männlichen Klimakteriums mit Östradiol-Hemihydrat. *Der Männerarzt* 2000; 1: 3–4.
- [19] Van Dessel HJ et al: Serum and follicular fluid levels of insulin-like growth factor-I (IGF-I), IGF-II and IGF-binding protein-1 and -3 during the normal menstrual cycle. *J Clin Endo-crinol Metab* 1996; 81: 1224.
- [20] Vermeulen A: Andropause. *Maturitas* 2000; 34: 5–15.
- [21] Yu H et al: Insulin-like growth factors (IGF-I, free IGF-I and IGF-II) and insulin-like growth factor binding proteins (IGFBP-2, IGFBP-3, IGFBP-6, and ALS) in blood circulation. *J Clin Lab Anal* 1999a; 13: 166–172.
- [22] Yu H et al: Plasma levels of insulin-like growth factor-I and lung cancer risk: a case control analysis. *J Natl Cancer Inst* 1999b; 91: 151–156.

Korrespondenzadresse

Dr. rer. nat. *Wolfgang Bayer* und
 Prof. Dr. Dr. med. *Karlheinz Schmidt*
 Laboratorium für spektralanalytische und biologische
 Untersuchungen Dr. Bayer GmbH
 Bopserwaldstr. 26
 70184 Stuttgart
 Tel.: 07 11/16 41 80
 Fax: 07 11/16 41 818