

Hormonprofile bei hochbetagten Frauen und potentielle Einflußfaktoren*

W. Eggert-Kruse¹, W. Kruse², G. Rohr³, S. Müller, D. Kreißler-Haag, K. Klinga¹, B. Runnebaum¹

¹ Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Fertilitätsstörungen.

(Direktor: Prof. Dr. med. Dr. med. h. B. Runnebaum), Universitäts-Frauenklinik Heidelberg

² Geriatriisches Zentrum Bethanien am Klinikum der Universität Heidelberg

³ Abteilung Innere Medizin IV, Klinikum Mannheim, Universität Heidelberg

Zusammenfassung

Bei 136 Frauen im Alter von 60–98 (Median 78) Jahren wurden die Serum-Konzentrationen von FSH, LH, Prolaktin, Östradiol-17 β , Testosteron sowie DHEA-S bestimmt und bei einem Teilkollektiv durch GnRH und ACTH-Stimulationsteste ergänzt. Es ergaben sich Medianwerte für FSH von 15,8 ng/ml, LH 6,4 ng/ml, Prolaktin 6,9 ng/ml, Östradiol 16 pg/ml, Testosteron 270 pg/ml und 306 ng/ml für DHEA-S. Die Gonadotropine sowie die Spiegel der anderen Hormone korrelierten nicht mit dem Lebensalter in dieser Population und zeigten ein Plateau bis zum Alter von 98 Jahren. Die Erfassung multipler allgemeiner, klinisch-ärztlicher sowie laborchemischer Parameter zeigt, wie wichtig gerade in einem geriatrischen Kollektiv die Berücksichtigung dieser Patienten-Charakteristika für die Interpretation der Serum-Hormonspiegel ist. Insgesamt ergaben sich deutliche Hinweise dafür, daß der Sekretion von Gonadotropen- und Sexualhormonen auch noch im hohen Alter eine Bedeutung für die Gesundheit zukommt.

Hormonal Profiles in Elderly Women and Potential Influencing Factors

In 136 women with a median age of 78 (60–98) years the serum concentrations of FSH, LH, prolactin, estradiol-17 β , testosterone and DHEA-S were determined completed by GnRH and ACTH stimulation tests in a subgroup. This resulted in median values for FSH of 15.8 ng/ml, LH 6.4 ng/ml, prolactin 6.9 ng/ml, estradiol 16 pg/ml, testosterone 270 pg/ml and 306 ng/ml for DHEA-S. No correlation with age in this population was found for gonadotroping as well as the other hormones for an age level of up to 98 years. Determination of multiple general clinical and laboratory parameters demonstrate the significance particularly in a geriatric group of patients to consider these patient characteristics when interpreting the serum hormone levels. In summary, the results of this prospective study underline the importance for health, of the secretion of gonadotropic and sexual hormones even at a very advanced age.

Einleitung

Durch die absolute und relative Zunahme der hohen Altersklassen verschiebt sich die Bevölkerungspyramide in den Industrieländern zunehmend (Hauser 1986, Schwartz 1986). Diese Entwicklung wird voraussichtlich weiter anhalten, so daß für die nächsten drei Jahrzehnte insbesondere ein Bevölkerungszuwachs oberhalb von 85 Jahren um über 50% erwartet wird (Dinkel 1992). Die mittlere Lebenserwartung eines 1993 geborenen Mädchens dürfte bei über 79 Jahren liegen, sie betrug 1986/87 78,9 Jahre. Bereits jetzt sind etwa 20% der Frauen in Deutschland über 65 Jahre alt (Statistisches Bundesamt). Es ist daher von großer Bedeutung, Informationen zur hormonellen Situation gerade hochbetagter Frauen zu erhalten. Mit dem Älterwerden der Frau sind endokrine Veränderungen und Involutionvorgänge auch mit psycho-sozialen Umstellungen verknüpft. Eben-

so steigt die Erkrankungshäufigkeit, besonders chronischer Krankheiten, deren Einflüsse zu berücksichtigen sind (Harman und Blackman 1992). Veränderungen neuroendokriner Regulationsmechanismen wird eine bedeutende Rolle in physiologischen Altersprozessen („Schrittmachertheorie“), aber auch für die zunehmende Störanfälligkeit komplexer Homöostase-Systeme im Alter beigemessen (Dilman 1981, Finck 1987, Cocchin 1992).

Die hormonellen Veränderungen in der Menopause und der frühen Postmenopause sind in einer Vielzahl von Veröffentlichungen dokumentiert worden, diese beschränken sich jedoch zumeist auf die Altersgruppe bis 65 Jahre. Dagegen existieren für Frauen in der späten Postmenopause und im Senium nur wenige Untersuchungen über die endokrinen Funktionen. Insbesondere besteht Unklarheit darüber, ob die durch die nachlassende Ovarialfunktion induzierte hypergonadotrope Si-

tuation der frühen Postmenopause noch im hohen Alter aufrecht erhalten bleibt, oder ob es in der späten Postmenopause oder gegen Lebensende zu einem Absinken der Gonadotropinspiegel kommt (Chakravarti et al. 1976, Distler und Graf 1986, Trevoux et al. 1986). Es ist außerdem nicht eindeutig geklärt, ob und in welchem Ausmaß die Reaktionsfähigkeit der Hypothalamus-Hypophysen-Achse bis ins hohe Alter erhalten bleibt.

In der vorliegenden Arbeit wurden deshalb Profile von Hypophysen-, Ovarial- und Nebennierenhormonen bei Patientinnen im Alter von 60–98 Jahren untersucht. Diese wurden zu umfassenden klinischen, laborchemischen und psycho-sozialen Parametern in Beziehung gesetzt.

Patientinnen und Methoden

Patientinnen

Untersucht wurden 136 Frauen im Alter von 60–98 Jahren (Median 78 Jahre) (Tab. 1). Zum Zeitpunkt der Untersuchung waren 14 % verheiratet, 62 % verwitwet und 12 % ledig. Die verwitweten Frauen lebten seit ein bis 42 Jahren ohne Partner. 90 % der Frauen hatten ein bis max. 7 Kinder (Median 2 Kinder). Als Schulabschluß wurde von den meisten Frauen der Hauptschulabschluß angegeben, je 2 Frauen hatten mittlere Reife bzw. Abitur. Die meisten der Frauen arbeiteten früher als Hausfrau und/oder als Arbeiterin, 9 Frauen waren Angestellte und eine Patientin hatte studiert. Vor der stationären Aufnahme lebten 51 % der Frauen in der eigenen Wohnung und versorgten sich selbständig. 36 % wohnten bei Angehörigen, hauptsächlich bei den eigenen Kindern, 10 % lebten im Alters- und 3 % im Pflegeheim.

Es handelte sich um stationäre Patientinnen eines geriatrischen Krankenhauses (Zentrum für Geriatrie Bethanien, Heidelberg). Die Einweisung erfolgte in 32 % direkt durch den Hausarzt, in weiteren 15 % als Notaufnahme. Aus anderen Krankenhäusern, vorwiegend chirurgischen Abteilungen, wurden 53 % der Patientinnen in die geriatrische Klinik verlegt. Die akuten Aufnahmegründe sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Jahre	n	(%)
60–64	10	(7)
65–69	15	(11)
70–74	19	(14)
75–79	28	(21)
80–84	29	(21)
85–89	18	(13)
≥ 90	17	(13)
gesamt	136	(100)

Tab. 1 Altersverteilung der untersuchten Patientinnen.

Tab. 2 Grund für die Klinikeinweisung der Patientinnen.

Zustand nach Sturz/Fraktur	37	(27)
neurologische Erkrankung	38	(28)
schwere kardiovaskuläre Erkrankung	20	(15)
gastrointestinale Erkrankung	11	(8)
Malignom	12	(9)
Sonstiges	18	(13)
gesamt	136	(100)

Ausgeschlossen waren Patientinnen unter hormoneller Therapie sowie anamnestisch bekannter längerer Therapie mit Kortikosteroiden. Frauen, die zum Zeitpunkt der Untersuchung geistig desorientiert waren (örtlich, zeitlich, zur Person) wurden ebenfalls nicht in die Studie aufgenommen. Außerdem waren Patientinnen mit hochfieberhaften Infekten, dekompensierter Herzinsuffizienz, schwerem Asthma bronchiale, bekannter allergischer Diathese sowie anamnestisch bekannten Psychosen ausgeschlossen.

Die Untersuchungen waren von der Ethik-Kommission der Medizinischen Gesamtfakultät der Universität Heidelberg genehmigt worden.

Methodik

Neben ausführlicher Anamnese, klinisch-internalistischer und laborchemischer Befunderhebung wurden geriatrisch relevante Funktionsveränderungen der ADL (activities of daily living) sowie die Medikation standardisiert erfaßt (Kruse et al. 1991). Der Allgemein- und Ernährungszustand wurde nach ärztlichem Urteil festgelegt (Volkert et al. 1992). Die Blutentnahmen für die Hormonbestimmungen wurden an einem randomisiert ausgewählten Tag des stationären Aufenthaltes zwischen 7 und 8 Uhr morgens bei der nüchternen Patientin durchgeführt. Die Blutproben wurden sofort zentrifugiert und das Serum bei –20 °C bis zur Hormonuntersuchung eingefroren. Bestimmt wurden die Basalwerte von follikelstimulierendem Hormon (FSH), luteinisierendem Hormon (LH), Prolaktin (Prol), Testosteron (T), Dehydroepiandrosteronsulfat (DHEA-S) und Östradiol-17β (E₂).

Alle Hormonparameter wurden im Labor der Endokrinologischen Abteilung der Univ.-Frauenklinik mittels kommerziellen Radio-Immuno-Assays (RIA) bestimmt. Hierfür wurden für FSH und LH Kits der Firma IRE Flourus, Belgien, für Prolaktin der Delfia-Prolaktin-Kit von IKB Instruments GmbH, Gräfeling, verwendet (für FSH 1 ng = 3,2 mE MRC 78/549, für LH 1 ng = 4,2 mE MRC 68/40, für Prolaktin 1 ng = 36 µE WHO 75/504). Östradiol-17β wurde mittels Kit des Radioisotopenservice, Eidgenössisches Institut für Reaktorforschung, Würenlingen, Schweiz, bestimmt. Mit dem Testosteron RIA-Kit von Sero Diagnostica GmbH, Freiburg, erfolgte die Bestimmung des Gesamttestosterons nach vorheriger Extraktion der Proben mit Ethyläther. DHEA-S wurde mit Hilfe des Kits Coat-a-Count DHEA-SO₄ (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles) bestimmt. Die Intraassay-Varianz lag jeweils unter 10 %, die Interassay-Varianz unter 12 %. WHO-Referenzseren waren bei allen Messungen eingeschlossen.

Stimulationsteste

Bei 16 Patientinnen wurden Stimulationsteste mit Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH) und Adrenocorticotropen Hormon (ACTH) nach vorheriger Aufklärung und Einverständniserklärung durchgeführt. Vor, während und nach den Stimulationstesten wurden Puls und Blutdruck überwacht. Über eine Verweilkanüle in einer Unterarmvene wurden zur Bestimmung der Basalwerte zunächst 20 ml Blut sowie nach 10 min nochmals 10 ml Blut entnommen. Die erhobenen Werte wurden gemittelt. Nach langsamer Injektion von 100 µg GnRH (Serono, Freiburg), gefolgt von 0,25 mg Synacten (entsprechend 25 I.E. ACTH) (Ciba, Wehr) sowie anschließender Spülung der Verweilkanüle mit physiologischer Kochsalzlösung wurde nach 30 min, 60 min sowie nach 120 min jeweils 20 ml Blut zur Bestimmung der stimulierten Hormonparameter entnommen. Die Blutproben wurden sofort zentrifugiert und bei –20 °C bis zur Bestimmung eingefroren.

Die Ausgangs- sowie stimulierten Werte für FSH und LH wurden, wie für die Basalwerte beschrieben, im Hormonlabor der Univ.-Frauenklinik gemessen. Die Bestimmung der

Parameter	FSH	LH	Prolaktin	Östradiol	Testosteron	DHEA-S
10. Perzentile	1,3	1,0	3,6	10,8	134,0	75,0
25. Perzentile	7,7	2,4	4,6	13,6	186,9	155,5
50. Perzentile	15,8	6,4	6,9	16,1	270,1	306,2
75. Perzentile	24,9	9,9	11,8	20,6	410,9	592,4
90. Perzentile	34,3	14,2	18,8	28,1	515,0	857,7
Spannweite	0,5–49,8	0,5–27,0	1,3–53,2	7,4–96,1	41,6–909,0	9,8–2 747,0
Meßeinheit	ng/ml	ng/ml	ng/ml	pg/ml	pg/ml	ng/ml

Tab. 3 Ergebnisse der Hormonanaysen.

Tab. 4 Korrelationen der Serum-Hormonspiegel.

	FSH	LH	Prolaktin	Östradiol	Testosteron
LH	0,86***				
Prolaktin	0,03	0,11			
Östradiol 17β	-0,22*	0,15	-0,06		
Testosteron	0,05	0,06	0,08	0,16	
DHEAS	-0,06	-0,07	-0,19*	0,34**	0,04

Spearman rank correlation; angegeben der Korrelationskoeffizient r
* p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001

Serumkonzentrationen für die Parameter des ACTH-Testes, für Cortisol, 21-Desoxycortisol (21-Des-F), 17-Hydroxyprogesteron (17-OH-Prog), 17-Hydroxy-Pregnenolon (17-OH-Preg), Testosteron, Dihydrotestosteron (DHT), Androstendion, Dehydroepiandrosteron (DHEA) sowie Dehydroepiandrosteronsulfat (DHEA-S) erfolgte im Steroidlabor des Pharmakologischen Instituts der Universität Heidelberg (Prof. Dr. P. Vecsei) mittels eigener, im Laboratorium des Steroidlabors erzeugten Antikörpern nach spezifischer Extraktion und papierchromatographischer Aufarbeitung. Die Intraassayvarianz lag jeweils unter 10 % und die Interassayvarianz unter 15 %.

Statistische Methoden

Alle Daten wurden anonymisiert verschlüsselt und mit Hilfe des SAS (Statistical Analysis System) am Rechenzentrum der Universität Heidelberg ausgewertet. Verwendet wurde Spearman-Rank-Correlation, Chi-Quadrat-Analyse sowie Wilcoxon- und Kruskal-Wallis-Test. Das Signifikanzniveau wurde mit p < 0,05 festgelegt.

Ergebnisse

Basalwerte

Die Resultate der Hormonanaysen sind in Tabelle 3 dargestellt.

Korrelation der Hormone untereinander

Die Zusammenhänge der genannten Hormone wurden durch Spearman-Rank-Correlation ermittelt (siehe Tab. 4). Positive Korrelationen fanden sich zwischen FSH und LH (p < 0,001) sowie zwischen Östradiol-17β und DHEA-S (p < 0,01), negative Korrelationen zwischen FSH und Östradiol-17β sowie zwischen DHEA-S und Prolaktin (p < 0,05).

Ergebnisse der Stimulationsteste

GnRH- und ACTH-Stimulationsteste wurden bei 16 Frauen im Alter von 61–84 Jahren (Median 78 Jahre) durchgeführt. Die Ergebnisse des GnRH-Stimulationstestes zeigt Tabelle 5. Die FSH-Werte stiegen innerhalb der Beobachtungszeit von 120 min im Mittel auf 145 % des Ausgangswertes an. Ein stärkerer Anstieg war für die Serumkonzentrationen des LH zu verzeichnen, mit einem mittleren Anstieg nach 60 min auf 293 %, nach 120 min auf 261 % des Ausgangswertes. Den Ausfall des ACTH-Stimulationstestes sowie die Serumspiegel der basalen Nebennierenrindenhormone gibt Tabelle 6 wieder. Mit Ausnahme des DHEA-S zeigte sich für das Cortisol

	Basalwerte Median (range)	nach 30 min	stimulierte Werte 60 min	120 min
FSH (ng/ml)	15,0 (0,5–28,8)	18,8 (0,8–40,9)	21,4 (1,2–47,3)	21,7 (1,5–40,9)
LH (ng/ml)	6,9 (0,5–19,1)	17,8 (0,5–47,8)	20,2 (0,8–49,3)	18,0 (1,2–46,6)

Tab. 5 Ergebnisse des GnRH-Stimulationstestes* (n = 16).

* nach Gabe von 100 µg GnRH i. v.

Parameter	Basalwerte Median (range)	stimulierte Werte nach 60 min	120 min
Cortisol (µg/ml)	13,8 (7,9–27,5)	22,0	25,8
21-Desoxy-Cortisol (µg/dl)	14,0 (2,0–58,0)	66,9	86,7
DHEA-S (µg/dl)	51,0 (25,0–76,0)	51,5	53,1
DHEA (ng/dl)	212,0 (59,0–429,0)	510,0	647,0
Androstendion (ng/ml)	145,5 (27,8–289,0)	244,5	251,3
Testosteron (ng/dl)	16,4 (5,7–64,4)	24,5	24,8
Dihydro-Testosteron (ng/dl)	2,5 (1,0–6,0)	4,8	4,7
17-OH-Progesteron (ng/ml)	80,0 (23,7–161,0)	326,5	361,5
17-OH-Pregnenolon (ng/ml)	81,0 (20,0–386,0)	641,5	897,0

* nach Gabe von 25 IE ACTH i. v.

Tab. 6 Ergebnisse des ACTH-Stimulationstestes.

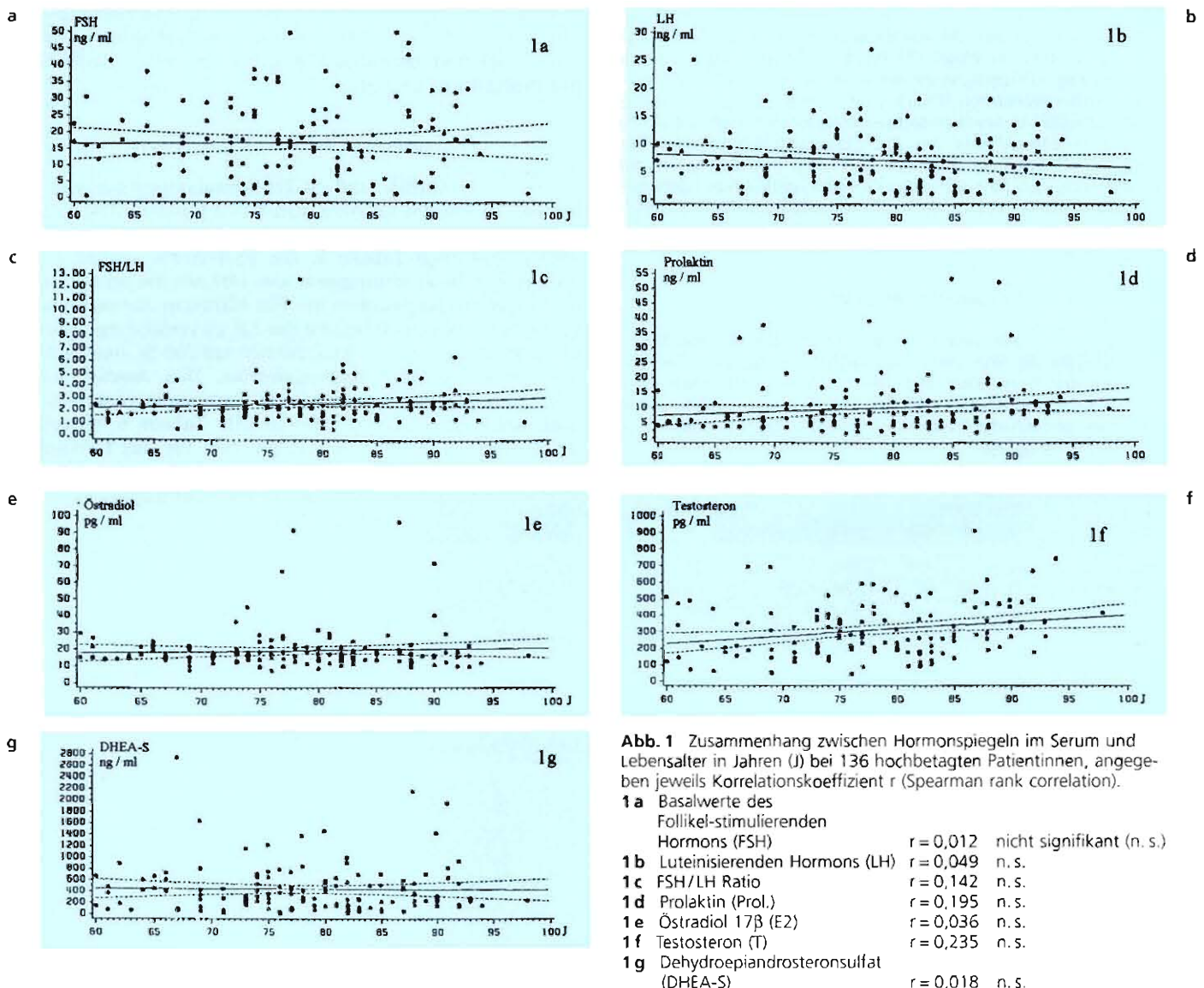
wie für die anderen untersuchten Nebennierenrindenhormone ein deutlicher Anstieg der Medianwerte.

Zusammenhang von Serum-Hormonspiegeln und Lebensalter

Die basalen Serum-Hormonkonzentrationen in Relation zum Lebensalter der untersuchten Patientinnen sind in Abb. 1a–f dargestellt. Bei den postmenopausalen Frauen zeigten die Gonadotropine FSH und LH keine signifikante Korrelation mit dem Lebensalter (Spearman-rank correlation), auch nicht nach Unterteilung in 10-Jahres-Altersgruppen oder nach Mediandichotomisierung (Wilcoxon- und Kruskal-Wallis-Tests). Die FSH-LH-Ratio stand ebenfalls nicht in Relation zum Lebensalter, wie in Abb. 1c dargestellt. Ebenfalls bestand keine signifikante Korrelation zwischen der Höhe des Prolaktinspiegels im Serum und dem Lebensalter der Patientinnen. Nach Mediandichotomisierung zeigte sich bei Patientinnen im Alter von 78–98 Jahren ein etwas höherer Medianwert des Prolaktins (7,9 ng/ml) gegenüber der

jüngeren Gruppe (60–77 Jahre) von 5,8 ng/ml sowie bei Einteilung in 10-Jahres-Altersgruppen mit steigendem Alter leicht höhere Prolaktinwerte (von 5,6 ng/ml auf 8,9 ng/ml). Diese Unterschiede waren jedoch nicht signifikant (ns.).

Die Höhe des Serum-Östradiol-17 β -Spiegels war im untersuchten Kollektiv ebenfalls altersunabhängig. Dieses ließ sich auch nach Einteilung in verschiedene Altersgruppen zeigen. Die Testosteronwerte lagen in der Gruppe der Patientinnen >78 Jahren mit 281,1 pg/ml etwas höher als in der jüngeren Gruppe (<78 Jahre) mit 257,3 pg/ml (Wilcoxon-Test, ns.). Insgesamt bestand keine signifikante Altersrelation. Abb. 1g zeigt, daß in dem untersuchten Patientenkollektiv zwischen dem Serum-DHEA-S-Spiegel und dem Lebensalter in der späten Postmenopause ebenfalls kein Zusammenhang bestand. Bei über 78jährigen fanden sich mit 277,9 ng/ml im Median niedrigere Serumkonzentrationen als bei jüngeren Patientinnen (<78 Jahre) von 346,0 ng/ml, ohne daß dieser Unterschied statistisch signifikant war.



Allgemeine Patienten-Charakteristika und Serum-Hormonkonzentrationen

Der Allgemeinzustand (AZ) war bei 45 % der Patientinnen gut, leicht reduziert bei 34 % und stark reduziert bei 21 % der Frauen. Beim Vergleich der Hormonspiegel in diesen drei Untergruppen ergab sich kein signifikanter Unterschied (Kruskal-Wallis-Test). Bei der Zusammenfassung der beiden ersten Gruppen waren jedoch bei eingeschränktem AZ LH und FSH deutlich niedriger, Prolaktin signifikant höher, als bei Frauen mit gutem AZ (Tab. 7). Bei adipösen Patientinnen lagen FSH und LH signifikant niedriger und E₂ höher. Dies wurde bestätigt beim Vergleich der stark mit den leicht adipösen Frauen und bei Zugrundelegung von ≤ 53 kg als Gewichtsmedian bei Entlassung mit signifikant unterschiedlichen Werten für FSH ($p < 0,001$) sowie LH ($p < 0,02$), ebenfalls für Prolaktin ($p < 0,03$), während E₂ und DHEA-S in dieser Hinsicht unauffällig waren. Einen ausgeprägten Effekt hatte ebenfalls der Hydratationszustand, der entsprechend dem geriatrischen Krankengut sehr unterschiedlich war. 27 % der Patientinnen waren leicht exsikkiert, bei 26 % fanden sich leichte bis starke Ödeme (schwere Ödeme in 5 %). Die Gonadotropine lagen bei Patientinnen der letzten Gruppe deutlich niedriger und waren, wie auch das Prolaktin, höher im Fall einer Exsikkose.

Die Mobilität war bei einem Großteil der hochbetagten Patientinnen eingeschränkt und nur in 22 % gut, ohne daß fremde Hilfe benötigt wurde. 50 % benötigten leichte Unterstützung, z. B. beim Laufen, Waschen oder Anziehen, die übrigen Frauen waren stärker hilfsbedürftig, 21 Frauen waren zum Zeitpunkt der Untersuchung bettlägerig. Es fanden sich jedoch keine deutlichen Unterschiede oder Tendenzen im Hinblick auf die Hormonspiegel. Patientinnen, die aus anderen Kliniken statt direkt aufgrund einer Einweisung vom Hausarzt kamen, hatten deutlich niedrigere Spiegel der Gonadotropine ($p < 0,01$ für FSH), insbesondere diejenigen, die über den Notdienst kamen. Prolaktin und DHEA-S lagen ebenfalls etwas niedriger in dieser Gruppe, ohne daß der Unterschied signifikant wurde.

Wie in Tabelle 8 dargestellt, wurden in einer weiteren Analyse die Patientinnen im Hinblick auf die verschiedenen klinischen Diagnosekomplexe verglichen. Eine Erkrankung des Leber-Gallen-Bereichs lag bei 30 Patientinnen vor. Dies ging einher mit höheren Prolaktin- sowie FSH- und LH-Werten, die anderen Parameter einschließlich des Östradiols zeigten keine Unterschiede. Zu berücksichtigen ist jedoch, daß es sich um eine sehr heterogene Gruppe handelte. Bei Magen-Darm-Erkrankungen (31 %) fanden sich signifikant höhere Testosteronwerte, die Gonadotropine waren deutlich niedriger, Östradiol etwas höher (ns.). Malignome, die bei 18 Patientinnen bekannt waren, standen in keinem signifikanten Zusammenhang mit den Hormonserumspiegeln, FSH und LH waren hier geringfügig niedriger.

Stoffwechselerkrankungen lagen in 56 % vor und korrelierten mit signifikant niedrigerem Prolaktin. In 43 % wurde ein Diabetes mellitus unterschiedlichen Schweregrades diagnostiziert (insulinpflichtig 11 %, eingestellt mit oralen Antidiabetika in 13 % und mit Diät alleine in 19 %). Innerhalb der Diabetes-Gruppe wurden niedrigere Prolaktin- ($p < 0,02$) und LH- sowie höhere Östradiol-Werte gefunden als bei den Patientinnen mit anderen Stoffwechselerkrankungen (Fettstoffwechselstörungen in 11 %).

Urologische Erkrankungen gingen mit höheren Prolaktinspiegeln einher. Die Gonadotropine und das DHEA-S waren in dieser Gruppe etwas erniedrigt (ns.), die übrigen Parameter unauffällig. Der Prolaktinspiegel war insbesondere erhöht bei den Patientinnen mit einer Niereninsuffizienz ($n = 22$), verglichen mit den anderen Patientinnen dieser Gruppe (12,2 vs. 7,5 ng/ml, $p < 0,005$), in dieser Untergruppe lag auch der E₂-Spiegel etwas höher (ns.). Eine Harninkontinenz (HIK), auch leichteren Grades ($n = 44$), stand in keinem signifikanten Zusammenhang mit einem der geprüften Hormonparameter. Eine HIK 3. Grades lag in 17 % vor, auch in dieser Untergruppe unterschieden sich die Hormonparameter nicht von denen der übrigen Frauen. Über derzeitige gy-

Parameter	Patienten %	FSH ng/ml	LH ng/ml	Prolaktin ng/ml	Östradiol pg/ml	Testosteron pg/ml	DHEA-S ng/ml
Allgemeinzustand							
gut	46	17,7	7,7	5,3	15,9	286,2	364,3
reduziert	54	14,2	5,3	8,0	16,2	259,7	277,8
p*		ns.	<0,03	<0,03	ns.	ns.	ns.
Ernährungszustand							
normal	39	17,6	8,5	6,9	15,5	256,3	260,5
reduziert	39	17,7	6,8	8,4	15,9	271,0	308,1
adipös	22	9,7	3,5	5,3	18,7	319,3	425,0
p**		<0,01	<0,04	<0,03	<0,03	ns.	ns.
Hydratationszustand							
normal	47	17,6	7,5	6,3	15,8	269,2	310,7
exsikkiert	27	21,7	7,8	7,9	16,1	280,9	277,9
ödematös	26	11,9	5,1	6,6	16,7	256,9	340,0
p**		<0,02	ns.	ns.	ns.	ns.	ns.
Einweisungsmodus							
durch Hausarzt	32	17,9	7,2	8,4	15,5	312,2	315,4
andere Kliniken	68	13,0	5,4	6,3	16,3	241,9	278,5
(davon aus dem Notdienst) p*	15	9,9	4,0	5,5	16,3	298,6	238,5
		<0,01	ns.	ns.	ns.	ns.	ns.

Tab. 7 Allgemeine Patienten-Charakteristika und Hormonkonzentrationen bei 136 hochbetagten Patientinnen.

dargestellt Medianwerte: * Wilcoxon- bzw. ** Kruskal-Wallis-Test

Parameter	% Patienten	Hormon	Tendenz	Medianwerte ^a	p*
Leber-Galle-Erkrankung	22 %	Prolaktin	höher	9,2 vs. 6,4 ng/ml	<0,03
Magen-Darm-Erkrankung	31 %	Testosteron	höher	346,9 vs. 231,0 pg/ml	<0,01
Stoffwechselerkrankungen	56 %	Prolaktin	niedriger	5,9 vs. 8,7 ng/ml	<0,02
Urologische Erkrankungen	26 %	Prolaktin	höher	10,5 vs. 6,4 ng/ml	<0,01
Herz-Kreislauf-Erkrankungen	67 %	Prolaktin	niedriger	5,5 vs. 7,7 ng/ml	<0,01
Hypertonus	26 %	LH	höher	8,5 vs. 5,4 ng/ml	<0,03
		Östradiol	niedriger	14,8 vs. 16,7 pg/ml	<0,02
Blutdruckerhöhung (diast. > 80 mmHg)	49 %	FSH	höher	16,7 vs. 14,2 ng/ml	<0,05
		LH	höher	7,9 vs. 5,1 ng/ml	<0,01
EKG-Veränderungen + (Rhythmusstörungen)	28 %	DHEAS	niedriger	218,6 vs. 412,0 ng/ml	<0,01

Tab. 8 Zusammenhang von verschiedenen klinischen Parametern und Serumspiegeln der Hormone^a.

^a aufgeführt nur signifikante Zusammenhänge, * Wilcoxon-Test, + definiert als Nicht-Sinusrhythmus

näkologische Probleme berichteten 20 Frauen (15 %). dabei handelte es sich meistens um eine Vulvitis/Kolpitis oder einen ausgeprägten Deszensus. Dies stand in keinem deutlichen Zusammenhang mit den untersuchten Hormonspiegeln.

Neurologisch/psychiatrische Erkrankungen, einschließlich leichteren Störungen, fanden sich oft in diesem geriatrischen Kollektiv (insgesamt 50 %), korrelierten jedoch nicht mit den Hormonprofilen. 21 Frauen dieser Gruppe (15 %) hatten einen Apoplex erlitten. Sie unterschieden sich ebenfalls nicht in signifikanter Weise in den Hormonwerten von den übrigen Patientinnen.

Erwartungsgemäß waren Herz-Kreislauf-Erkrankungen im Diagnosespektrum am häufigsten vertreten, wobei zu berücksichtigen ist, daß es sich hierbei um eine heterogene Gruppe handelte. 37 % der Patientinnen litten an einer Herzinsuffizienz, bei 30 % bestand eine koronare Herzkrankheit. In der Gesamtgruppe lag Prolaktin signifikant höher, FSH und LH waren ebenfalls höher, E₂, T sowie DHEA-S etwas niedriger (ns.). Ein Hypertonus wurde in 26 % diagnostiziert. Diese Patientinnen wiesen ein signifikant höheres LH auf, ebenfalls erhöht war FSH (17,4 vs. 15,4 ng/ml, ns. [p 0,055]). E₂ war in dieser Gruppe signifikant niedriger, außerdem das DHEA-S (260,1 vs. 340,1 ng/ml, ns.), während das Testosteron unauffällig war. Bei Zugrundelegung eines diastolischen Blutdrucks von > 80 mmHg zum Zeitpunkt der Hormonuntersuchung (Median in diesem Kollektiv) fanden sich signifikant höhere FSH- und LH-Werte ohne deutlichen Unterschied in den Östradiol-Spiegeln. Patientinnen, die im EKG Rhythmusstörungen zeigten, hatten signifikant niedrigere DHEA-S-Serumkonzentrationen als Patientinnen mit dokumentiertem Sinusrhythmus.

Die Standard-Laborparameter wurden je nach klinischen Erfordernissen bestimmt. Zur Prüfung des Zusammenhangs mit den Serumspiegeln der hier untersuchten Hormone wurde eine Mediandichotomisierung vorgenommen, d. h. die betreffenden Hormonwerte wurden bei den Frauen mit unter und über dem Medianwert liegenden Laborparametern verglichen. Die Ergebnisse bestätigen im wesentlichen die oben beschriebenen Zusammenhänge. Ein gewisser „Verdünnungseffekt“ korrelierte mit den Spiegeln der Gonadotropine und mit dem Eiweißbindungsverhalten des Testosterons. Der Zusammenhang des Hb-Wertes mit LH sowie der BKS oder des

Gesamteiweißes mit FSH und LH war gleichlaufend (ns.). Östradiol war jeweils gegenläufig, jedoch auch ohne statistische Signifikanz. DHEA-S korrelierte in der Tendenz mit den Östradiol-Spiegeln.

Pathologische Transaminasenwerte (GOT, GPT, gamma-GT) sowie LDH-Erhöhen gingen einher mit signifikant erhöhten Östradiol-Spiegeln. Diese korrespondierten mit niedrigeren Gonadotropinwerten (ns.). Die Nierenfunktion korrelierte signifikant mit dem Prolaktin-Serumspiegel. Ein erhöhter Kreatininwert von > 1,0 mg/dl fand sich bei der Hälfte der Frauen. In dieser Gruppe zeigten sich auch höhere Östrogen- und niedrigere Gonadotropinspiegel (ns.). Zur Prüfung der Schilddrüsenfunktion wurde bei 66 Patientinnen das basale TSH gemessen. Die Ergebnisse standen in keinem deutlichen Zusammenhang mit der Konzentration der hier untersuchten Hormone. Auch im Hinblick auf die weiteren analysierten Laborparameter fanden sich keine signifikanten Relationen.

Entsprechend der Multimorbidität wurden den meisten Patientinnen (90,4 %) eine Vielzahl von Medikamenten verordnet (Median 4, Maximum 9 Präparate). Dieses waren am häufigsten Herz-Kreislauf-Medikamente (Digitalis 49 %, Diuretika 45 %, Kalziumantagonisten 16 %, Nitrate 15 %, β -Blocker 2 %), Antikoagulantien (Heparin 32 %, Thrombozytenaggregationshemmer 7 %, Marcumar 2 %), Analgetika (27 %), Antibiotika (25 %) sowie Psychopharmaka (Neuroleptika/Antiepileptika 20 %, Antidepressiva 20 %, Benzodiazepine 7 %, Antiparkinsonmittel 2 %). Im Hinblick auf die verschiedenen Medikamentengruppen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede oder Tendenzen beim Vergleich der Hormonspiegel. Patientinnen, denen mehr als vier Arzneimittel verordnet wurden, zeigten signifikant niedrigere DHEA-S-Werte als diejenigen mit 0–3 Verordnungen (p < 0,05), während die anderen Hormonparameter diesbezüglich unauffällig waren.

Beim Vergleich der Hormon-Serumspiegel von Patientinnen (n = 14), die während des stationären Aufenthaltes, sowie denen, die innerhalb eines Beobachtungszeitraums von 21 Monaten verstarben (insgesamt n = 29, 21 %), fanden sich keine signifikanten Unterschiede in bezug auf alle geprüften Hormonparameter gegenüber den Frauen, die zu diesem Zeitpunkt noch lebten.

Diskussion

Das hormonelle Screening bei Frauen von 60–98 Jahren ergab Serumspiegel im Median von 15,8 ng/ml für FSH und von 6,4 ng/ml für LH. Diese sind den von Vermeulen (1980) angegebenen postmenopausalen Werten vergleichbar und liegen etwas niedriger als die von Rannevik et al. (1986) ermittelten Gonadotropinspiegel bei Hochbetagten. In der vorliegenden Untersuchung fand sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Höhe der Serum-Gonadotropinspiegel und dem Lebensalter, die hypergonadotrope Situation nach der Menopause blieb bis ins hohe Alter erhalten, und die Medianwerte für FSH und LH zeigten in dieser Population ein Plateau. Dieses Ergebnis war bisher nicht bekannt. Es wurde vermutet, daß Gonadotropinspiegel im hohen Alter, vor allem ab dem 20. Jahr der Postmenopause, sinken (Batrinus et al. 1979, Geller und Scholler 1979, Nasr 1983). Auf ein diesbezüglich unterschiedliches Verhalten von FSH und LH wurde hingewiesen (Chakravarti et al. 1976, Rozenberg et al. 1988) und in der vorliegenden Untersuchung deshalb besonders berücksichtigt. Es konnte gezeigt werden, daß auch die FSH-LH-Ratio nicht mit dem Alter korrelierte und ebenfalls ein Plateau zeigte.

Ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang mit dem Lebensalter fand sich für die Höhe des Serum-Prolaktinspiegels. Dieser lag im Median bei 6,9 ng/ml und ist damit den Werten anderer Studien vergleichbar (Yamaji et al. 1976, Rolandi et al. 1982). Die Angaben in der Literatur zur Altersrelation sind widersprüchlich (Blackman 1987, Greenblatt et al. 1979, Nativitz et al. 1982, Andersen und Schroeder 1980). Ein Zusammenhang des absinkenden Prolaktin-Spiegels mit den ebenfalls niedrigeren Östrogenen in der Postmenopause wurde vermutet (Vekemans und Robyn 1975). Die Werte der hier untersuchten hochbetagten Frauen liegen etwas höher als bei Männern in vergleichbarer Altersstufe (5,6 ng/ml, Alter 60–96 Jahre) (Eggert-Kruse et al. 1987) oder jüngeren, gesunden Männern (Median 5 ng/ml, n = 204, Alter 25–53 Jahre) (Eggert-Kruse et al. 1991). Die Östrogenspiegel der vorliegenden Untersuchung sind in Übereinstimmung mit den von anderen Autoren beschriebenen Werten (Geller und Scholler 1979, Meldrum et al. 1981, Johnston et al. 1985). Sie lagen im Median bei 16,1 pg/ml, es wurden jedoch auch deutlich höhere (Botellallusia et al. 1979, Aiman et al. 1986) sowie niedrigere Werte (Longcope 1971, Wild et al. 1987) angegeben. In der Altersgruppe von 60–98 Jahren fand sich keine signifikante Korrelation mit dem Lebensalter. Bei Absinken auf unterschiedliche prozentuale Werte der prämenopausalen Spiegel wird der Verlauf der Östrogenspiegel auch von anderen Autoren als unverändert bis zum Lebensende beschrieben (Nasr 1983, Noth und Mazzaferri 1985, Rannevik et al. 1986, Trevaux et al. 1986). Im Gegensatz dazu steht eine Untersuchung von Chakravarti et al. 1986, die zunächst ein Absinken der Östradiol-17 β -Werte bis zum 10. postmenopausalen Jahr mit anschließendem Wiederanstieg beschreibt.

Bei der Interpretation von Östrogenspiegeln ist das Körpergewicht zu berücksichtigen, da der Hauptanteil der Östrogene in diesem Lebensabschnitt durch Konversion von Androgenen in Östrogene im sub-

kutanen Fettgewebe gewonnen wird. In diesem typischen geriatrischen Krankengut lag das mittlere Körpergewicht zum Testzeitpunkt mit einem Median von 55 kg relativ niedrig (Spannweite 35–91 kg). Adipöse Patientinnen fanden sich jedoch nicht überdurchschnittlich häufiger in einer bestimmten Altersgruppe des hier untersuchten Kollektivs, ebenfalls nicht Frauen mit eingeschränkter Leber- bzw. Nierenfunktion. Nach dem Erlöschen der ovariellen Östrogensynthese wird bei der postmenopausalen Frau das peripher gebildete Östron zum wichtigsten endogenen Östrogen. Die Serumkonzentration des Östrons in Abhängigkeit vom Lebensalter bleibt zu untersuchen.

Die Androgen-Werte der vorliegenden Studie sind den von anderen Autoren beschriebenen vergleichbar (Vermeulen 1980, Johnston et al. 1985, Wild et al. 1987, Meldrum et al. 1981, Rozenberg et al. 1988). Während der Verlauf der Testosteron-Werte in dieser Altersgruppe widersprüchlich ist, fanden sich bei den hier untersuchten Frauen keine signifikanten Altersrelationen. Einen plateauähnlichen Verlauf zeigten auch die Serumspiegel des DHEA-S. Sie liegen jedoch deutlich niedriger in dieser Altersspanne als bei jüngeren Frauen. Die fehlende Altersabhängigkeit der Serumspiegel im hohen Lebensalter steht im Widerspruch zu den Ergebnissen anderer Studien (Meldrum et al. 1981, Hammond und Orny 1985, Rannevik et al. 1986). Hierbei ist jedoch die Art der Stichprobe zu berücksichtigen. Ein kontinuierliches Absinken der DHEA-S-Werte ab dem 20. Lebensjahr wurde beschrieben, ohne daß die Menopause hierfür einen deutlichen Einschnitt darstellt (Orentlich et al. 1984).

Die Ergänzung der Basalwertbestimmung durch Stimulationsteste in dieser Untersuchung zeigt, daß auch im hohen Alter die Hypothalamus-Hypophysen-Achse funktionsfähig ist. Bei einer Steigerung des LH-Wertes auf das 2,9fache bzw. des FSH-Wertes auf das 1,4fache der Ausgangswerte fand sich in dieser geriatrischen Population jedoch eine geringere Reaktion im Vergleich zu jüngeren gesunden Frauen (Rabe und Runnebaum 1987). Zur Höhe der Serumkonzentrationen des Nebennierenhormonpatterns (basal und stimuliert) im Alter gibt es mit Ausnahme des Cortisols (Vermeulen et al. 1982, Rozenberg et al. 1988) bislang kaum Informationen. Die vorliegende Studie zeigt, daß außer einer Steigerung des Cortisols im Median auf das 1,6fache nach 60 min und das 1,9fache nach 120 min auch die anderen Nebennierenhormone, mit Ausnahme des konstant bleibenden DHEA-S, einen deutlichen Anstieg nach ACTH-Stimulation zeigen.

Die vorliegenden Ergebnisse sind in ihrer Aussagekraft limitiert, da es sich um eine Querschnittsstudie mit nur einmaliger Bestimmung der Serumkonzentrationen handelte. Hormonbestimmungen im zeitlichen Verlauf bei geriatrischen Patientinnen sind in Vorbereitung. Bekannte diurnale Schwankungen bei einigen der untersuchten Hormonspiegel (Nokin et al. 1972, Rolandi et al. 1982, Rozenfeld et al. 1975) wurden durch standardisierten Zeitpunkt der Blutentnahme in den frühen Morgenstunden vermieden. Die Komplexität der verschiedenen Einflußparameter auf die Serumspiegel der Hormone macht die Analyse der endokrinen Situation bei Hochbetagten schwierig, deshalb wurden diese in der vorliegen-

den Studie umfassend, und auch in ihren möglichen Zusammenhängen, berücksichtigt.

Bei dieser Untersuchung handelte es sich um hospitalisierte Patientinnen. Mehrfacherkrankungen, insbesondere chronische Erkrankungen, und ein hohes Ausmaß an funktionellen Behinderungen kennzeichnen geriatrische Patienten. Diese Merkmale finden sich auch bei nicht hospitalisierten Hochbetagten und tragen zur ohnehin mit dem Alter steigenden Variabilität bei (Branch et al. 1984). Die sog. „gesunde“ Normalperson läßt sich somit in dieser Altersgruppe nur schwer finden. Während in der amtlichen Sterbestatistik in Deutschland im Jahre 1905 in 10% Altersschwäche als einzige Diagnose angegeben wurde, betrug dieser Prozentsatz 1978 nur 1%. 50% der Gesamtausgaben der Schweizer Krankenversicherungen sowie fast ein Drittel der Gesamtausgaben einer großen Krankenversicherung in den USA fielen auf die letzten 2 Lebensjahre (Schwartz 1986). Zu potentiellen Einflußgrößen zählt ebenfalls die häufig extensive medikamentöse Therapie. Im Mittel waren den untersuchten Patientinnen 4 verschiedene Arzneimittel verordnet, eine für hospitalisierte Patienten im höheren Lebensalter übliche Größenordnung (Lamy 1980, Nolan und O'Malley 1988, Kruse et al. 1991). Eine statistische Analyse im Hinblick auf die Serumspiegel der untersuchten Hormone ist aufgrund der Komplexität der verschiedenen Medikamente und unterschiedlichen Dosierungen sowie der bedeutsamen möglichen Interaktionen bei gleichzeitiger Gabe verschiedener Medikamente äußerst schwierig. Die Analyse der Hormonwerte in bezug auf einzelne Arzneimittelgruppen, wie Psychopharmaka oder Digitalispräparate, erbrachte jedoch keinen Anhalt für signifikante Beeinflussungen.

Entsprechend der typischen Zusammensetzung eines geriatrischen Krankengutes war der Allgemeinzustand bei einem Großteil (54%) reduziert. Diese Patientinnen hatten signifikant niedrigere Gonadotropinspiegel als Frauen in gutem AZ. Ebenfalls fanden sich bei Einweisung in die Klinik durch den Notarzt als Zeichen einer schwerwiegenden Erkrankung niedrigere FSH-Werte als bei Einweisung durch den Hausarzt. Diese Ergebnisse sind in Übereinstimmung mit den Berichten von Gebhart et al. (1989), die beschrieben, daß bei postmenopausalen Frauen in schwerem Erkrankungszustand die Gonadotropine absanken. Sie fanden in ihrer Untersuchung bei sterbenden Patientinnen extrem niedrige Werte, zeigten jedoch auch, daß bei Schwerstkranken in der Erholungsphase die Gonadotropinspiegel wieder anstiegen.

Während sich kein Unterschied der Mediane des FSH bei normalen und untergewichtigen Patientinnen zeigte, waren die Spiegel bei adipösen Frauen deutlich niedriger. Patientinnen mit Ödemen wiesen signifikant geringere FSH-Konzentrationen auf als diesbezüglich unauffällige Patienten, die FSH-Werte lagen am höchsten bei exsikierten Patientinnen. Der Hydratationszustand wird derzeit beim Vergleich der Gonadotropinwerte zu wenig beachtet und sollte gerade bei Untersuchungen in diesem Lebensabschnitt mehr berücksichtigt werden. Ein Absinken der Gonadotropinspiegel bei Lebererkrankung, insbesondere bei Patienten mit Leberzirrhose, ab-

hängig vom Grad der Dekompensation, wurde beschrieben (Grün et al. 1987, Green 1981) und könnte im Zusammenhang mit der in dieser Studie gefundenen E₂-Erhöhung stehen.

Ein Zusammenhang des Prolaktinspiegels mit der Nierenfunktion ist bekannt und zeigte sich auch in der vorliegenden Untersuchung. Es fand sich außerdem ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Höhe des Serum-Prolaktinspiegels und Herz-Kreislauf-Erkrankungen, besonders deutlich wurde dies bei Patientinnen mit koronarer Herzkrankheit. Auch Horrobin et al. (1973) wiesen eine Prolaktin-Erhöhung bei Herzinfarkt nach, die im Laufe der Zeit wieder rückläufig war. Möglicherweise mit diesen Erkrankungen assoziiert zeigte sich ein deutlicher Zusammenhang des Prolaktins mit dem Allgemeinzustand. Frauen in schlechtem AZ hatten deutlich höhere Prolaktinspiegel, ebenfalls Patientinnen im schlechten EZ. Außer einer bekannten Prolaktin-Erhöhung in psychischen und physischen Streß-Situationen wird der Serumspiegel auch durch eine Vielzahl von Medikamenten beeinflusst (Bohnet 1981). Beziehungen des Prolaktin-Spiegels zu bestimmten Medikamentengruppen, insbesondere den Psychopharmaka, fanden sich jedoch bei den hier untersuchten hochbetagten Patientinnen nicht.

Wie auch für den Metabolismus des Prolaktins ist der Östrogenspiegel wesentlich von der Leberfunktion abhängig. So ließ sich auch in der vorliegenden Studie ein deutlicher positiver Zusammenhang zwischen der Höhe der Östradiol-17 β -Spiegel und der Serumkonzentration der Leberenzyme (GOT, GPT, Gamma-GT, LDH) ausmachen. Erhöhte E₂-Spiegel bei Frauen mit Leberzirrhose sind bekannt. Höhere Serum-Östradiolspiegel bei erhöhten Kreatininwerten in der vorliegenden Studie lassen sich evtl. auf die verminderte Ausscheidung bei eingeschränkter Nierenfunktion zurückführen. Der deutliche Zusammenhang der Konzentration von Östradiol mit dem Ernährungszustand bei hochbetagten Patientinnen bestätigt frühere Untersuchungen in jüngeren Altersklassen (Grodin et al. 1973, Meldrum et al. 1981, Rakoff und Nowrozzi 1978, Vermeulen 1976). In diesem Zusammenhang erklärten sich möglicherweise höhere Östrogenwerte bei Stoffwechselerkrankungen. In der vorliegenden Arbeit waren Diabetes mellitus, Fettstoffwechselstörung und Hyperurikämie mit Übergewicht assoziiert ($p < 0.05$).

Die Leberfunktion hatte ebenfalls einen deutlichen Einfluß auf die Spiegel des Testosterons. Durch veränderte Metabolisierung des Testosterons in der Leber beschrieben auch Grün et al. (1987) erhöhte T-Werte bei Patientinnen mit Leberzirrhose. Für die Serumkonzentration des Testosterons ist der in der vorliegenden Studie gefundene Zusammenhang mit Elektrolytveränderungen sowie Erniedrigung des Serumweiß, des Hämatokrits sowie der BKS in Übereinstimmung mit dem Bindungsverhalten des Testosterons zu berücksichtigen. Zusätzliche Information läßt sich durch die Bestimmung des SHBG erzielen.

Wie für das T fand sich auch für das DHEA-S in der vorliegenden Untersuchung kein Zusammenhang mit dem Ernährungszustand. Im Gegensatz dazu berichteten Hendriks et al. (1968) und Bonney et al.

(1986) über einen positiven Zusammenhang zwischen DHEA-S-Spiegeln und Körpergewicht. Parker et al. (1985) zeigten bei einer männlichen Untersuchungsgruppe bis zum Alter von 86 Jahren einen Abfall von DHEA-S bei schweren Erkrankungszuständen sowie Wade et al. (1988) einen Rückgang der DHEA-S-Spiegel bei Patienten unter Intensivpflege. Auffällig in dem hier untersuchten geriatrischen Krankengut waren signifikant erniedrigte Spiegel des DHEA-S bei den Patientinnen, die an einer Herzrhythmusstörung litten. Ein Zusammenhang des DHEA-S mit kardiovaskulären Erkrankungen, insbesondere einer KHK, konnte auch bei männlichen Patienten der gleichen Altersgruppe (60–96 Jahre) gezeigt werden (Müller 1993). Die Bedeutung von DHEA-S für kardiale Erkrankungen ist bisher nicht endgültig geklärt. Der Östrogengehalt nach der Menopause hängt wesentlich von der Funktion der Nebenniere ab (Brody et al. 1982). Im hohen Alter bleibt das Nebennierenrindengewicht gleich, nur der Bindegewebsanteil nimmt etwas zu. Der Feed-Back-Mechanismus der Nebennieren sowie die zirkadiane Rhythmik bleiben intakt (Nasr 1983). Die Bildung von Östradiol aus Östron wird durch DHEA-S beeinflusst (Reed et al. 1985). Die genaue Funktion des DHEA-S als Hauptsekretionsprodukt der Nebenniere ist unklar. Von Barrett-Connor et al. wurde 1986 bei Männern im Alter von 50–79 Jahren ein signifikanter Zusammenhang der Serumspiegel des DHEA-S mit der Mortalität aufgrund kardiovaskulärer Erkrankungen nachgewiesen. Dies konnte von derselben Arbeitsgruppe jedoch an Frauen nicht bestätigt werden (Barrett-Connor und Khaw 1987). Schon 1959 wurde ein Zusammenhang von Atherosklerose mit der Konzentration der 17-Ketosteroide vermutet (Kask 1959). Es wird angenommen, daß der Abfall des DHEA-S in der Postmenopause eher durch verminderte Produktion von DHEA-S und DHEA als durch erhöhte Clearance zustandekommt, vermutlich durch enzymatische Alterationen. Unklar bleibt, ob vielleicht der Zusammenhang zwischen DHEA-S und kardiovaskulären Komplikationen evtl. durch einen Markereffekt des DHEA-S für andere Faktoren bedingt ist. Ein möglicher Zusammenhang besteht durch den Einfluß des DHEA-S auf die Bildung von Östradiol sowie der Bedeutung des DHEA für den Pentosezyklus, der Synthese des Cholesterins, des Cortisols sowie des Thromboplastins. Eine inverse Relation des DHEA-S mit dem LDL-Cholesterin wurde gezeigt (Barrett-Connor et al. 1986). Die DHEA-S-Spiegel in der Postmenopause, insbesondere in der Altersklasse der Hochbetagten, sollten insgesamt mehr berücksichtigt werden.

Eine Vielzahl von Beobachtungen bestätigt das Bestehen funktioneller Wechselwirkungen zwischen Östrogenen und den biogenen Aminen. Dies bietet u. a. einen therapeutischen Ansatz für eine Hormontherapie bei Depressionen. Noradrenalin und Dopamin sowie andere Neuropeptide spielen eine Rolle bei Regulationsmechanismen der Gonadotropinsekretion (Vermeulen 1980, De Wied et al. 1987). Die Funktion der Neuropeptide wird zunehmend erforscht, doch wenig ist bekannt über das Verhalten bei sehr alten Patientinnen.

Insgesamt geben die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung Hinweise dafür, daß die erhaltene Sekretion von Gonadotropinen und Sexualhormonen auch im hohen Alter von Bedeutung ist für Wohlbefinden und Gesundheit.

Danksagung

Die Autoren danken Herrn Prof. Vecsei und Mitarbeitern, Steroidlabor des Pharmakologischen Instituts der Universität Heidelberg, für die Bestimmung der Nebennierenhormone, sowie Herrn Prof. P. Roebuck, Institut für Medizinische Biometrie der Universität Heidelberg, für die statistische Beratung.

Literatur

- Aiman, J., J. P. Forney, C. R. Parker: Sekretion of androgens and estrogens by normal and neoplastic ovaries in postmenopausal women. *Obstet. Gynecol.* 68 (1986) 1.
- Andersen, J. R., E. Schroeder: The effect in postmenopausal women of natural and artificial oestrogens on the concentration in serum of prolactin. *Acta Endocrinol.* 95 (1980) 433.
- Barrett-Connor, E., K. T. Khaw, S. S. Yen: A prospective study of dehydroepiandrosterone sulfate, mortality and cardiovascular disease. *N. Engl. J. Med.* 315 (1986) 1519.
- Barrett-Connor, E., K. T. Khaw: Absence of an inverse relation of dehydroepiandrosterone sulfate with cardiovascular mortality in postmenopausal women. *N. Engl. J. Med.* 317 (1987) 711.
- Batrinis, M. I., C. H. Panitsa-Fafila, S. P. Pitoulis, S. P. Pavlou, A. Piatidis, Th. Alexandridis: Pituitary hormonal profile in menopause. *Maturitas* 1 (1979) 235.
- Blackman, M. R.: Pituitary hormones and aging. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 16 (1987) 981.
- Bohnet, H.: Prolaktin und seine Bedeutung für die Frau. In Schirren, C., K. Semm: Fortschritte der Fertilitätsforschung 9, Grosse-Verlag (1981) 25.
- Bonney, R. C., M. J. Scanlon, D. L. Jones, M. J. Reed, M. C. Anderson, V. H. T. James: The relationship between oestradiol metabolism and adrenal steroids in the endometrium of postmenopausal women with and without endometrial cancer. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* 22 (1986) 953.
- Botella-Illusa, J., A. Oriel-Bosch, F. Sanchez-Garrido, J. A. F. Tresguerres: Testosterone and 17- β -oestradiol secretion of the human ovary. Normal postmenopausal women, postmenopausal women with endometrial hyperplasia and postmenopausal women with adenocarcinoma of the endometrium. *Maturitas* 2 (1979) 7.
- Branch, L. G., S. Katz, A. Knieselmenn, J. A. Papriando: A prospective study of functional status among community elders. *Am. J. Public Health* 74 (1984) 266.
- Brody, S., K. Carlström, A. Langelius, N. O. Lunell, L. Posenborg: Adrenocortical steroids, bone mineral content and endometrial condition in postmenopausal women. *Maturitas* 2 (1982) 81.
- Chakravarti, S., W. P. Collins, J. D. Forecast, J. R. Newton, D. H. Oram, J. W. W. Studd: Hormonal profiles after the menopause. *Br. Med. J.* 2 (1976) 784.
- Cocchin, D.: Age-related alterations in gonadotropin, adrenocorticotrophic and growth hormone secretion. *Aging Clin. Exp. Res.* 4 (1992) 103–113.
- Dilman, V.: The law of deviation of homeostasis and diseases of aging. John Wright, Boston (1981).
- Dinkel, R. H.: Demographische Alterung: Ein Ausblick unter besonderer Berücksichtigung der Mortalitätsentwicklungen. In Balter, P. G., J. Mittelstraß (Hrsg.): Zukunft des Alters und gesellschaftliche Entwicklung. Walter de Gruyter, Berlin, New York (1992) 62.

- Distler, W., M. Graf: Neurochemische und endokrine Veränderungen in der Prä- und Postmenopause. *Gynäkologe* 19 (1986) 202.
- Eggert-Kruse, W., W. Kruse, S. Müller, K. Klinga, G. Schlierf, B. Runnebaum: Endocrine profile in hospitalized elderly men with regard to gonadotropic function. Proceedings of the International Study Group for Steroid Hormones. 13th Meeting, Rome. *J. Steroid. Biochemistry* 28 (Suppl.) (1987) 165.
- Eggert-Kruse, W., B. Schwallbach, I. Gerhard, W. Tilgen, B. Runnebaum: Influence of serum prolactin on semen characteristics and sperm function. *J. Fert.* 36 (1991) 143.
- Finck, C. E.: Neural and endocrine determinants of senescence: Investigation of causality and reversibility by laboratory and clinical interventions. In Warner, H. R., R. N. Butter, R. L. Sprott, S. L. Schneider (Eds.): *Modern biological theories of aging*. Aging 31, Raven Press, New York 1987 (62).
- Gebhart, S. S. P., N. B. Watts, R. V. Clark, G. Umpierrez, D. Sgoutas: Reversible impairment of gonadotropin secretion in critical illness. *Arch. Intern. Med.* 149 (1989) 1637.
- Geller, A., R. Scholler: FSH and LH pituitary reserve and output in the postmenopause. *Maturitas* 2 (1979) 45.
- Green, M.: Aging and disease. *Clin. Endocrinol. Metab.* 10 (1981) 207.
- Greenblatt, R. B., P. J. Natrajan, V. Tzingounis: Role of the hypothalamus in the aging woman. *Am. J. Geriatric Soc.* 27 (1979) 97.
- Grodin, J. M., P. K. Siiteri, P. C. MacDonald: Source of estrogen production in postmenopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 36 (1973) 207.
- Grün, R., Ch. Günther, H. Kaffarnik: Sexualhormone und Hypophysen-Gonadenachse bei Frauen mit Leberzirrhose in der Postmenopause. *Klin. Wochenschr.* 65 (1987) 411.
- Hammond, C. B., S. J. Orny: Endocrine aspects of the menopause. In Shearman, R. P. (Hrsg.): *Clinical Reproductive Endocrinology*. Churchill Livingstone, Edinburgh, (1985) 185.
- Harman, S. M., M. R. Blackman: The postmenopausal state, the hypothalamic-pituitary axes. In Evans, J. G., T. F. Franklin (Eds.): *Oxford Textbook of Geriatric Medicine*. Oxford University Press, Oxford, New York, Tokyo (1992) 149.
- Hauser, P. M.: Aging and increasing longevity of world population. In Häfner, H., G. Morchel, N. Sartorius (Hrsg.): *Mental health in the elderly. A review of the present state of research*. Springer, Heidelberg, New York (1986) 9.
- Hendriks, A., W. Heyns, P. DeMoor: Influence of low-calorie diet and fasting on the metabolism of dehydroepiandrosterone sulfate in adult obese subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 28 (1968) 1525.
- Horrobin, D. F., A. S. McNeilly, F. S. Jackson, S. Reid, M. Tynan, B. A. Nassar, M. S. Manku, K. Elliott: Prolactin and myocardial infarction. *Lancet* 1 (1973) 1261.
- Johnston, C. C., S. L. Hui, C. Longcope: Bone mass and sex steroid concentration in postmenopausal caucasian diabetics. *Metabolism* 34 (1985) 544.
- Kruse, W., J. Rampmaier, C. Frauenrath-Volkert, J. Wankmüller, P. Oster, G. Schlierf: Drug-prescribing patterns in old age. A study of the impact of hospitalization on drug prescriptions and follow-up survey in patients 75 years and older. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 41 (1991) 441.
- Kask, E.: Ketosteroids and arteriosclerosis. *Angiology* 10 (1959) 358.
- Lamy, P. P.: Prescribing for the Elderly. PSG Publishing Company (1980) 1.
- Longcope, C.: Metabolic clearance and blood production rates of estrogens in postmenopausal women. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 111 (1971) 778.
- Meldrum, D. R., B. J. Davidson, I. V. Tataryn, H. L. Judd: Changes in circulating steroids with aging in postmenopausal women. *Obstet. and Gynec.* 57 (1981) 624.
- Müller, S.: Dissertation Universität Heidelberg (1993).
- Nasr, H.: Endocrine disorders in the elderly. *Med. Clin. N. Amer.* 67 (1983) 481.
- Nokin, J., M. Vekemans, M. L'Hermite, C. Robyn: Circadian periodicity of serum prolactin concentration in man. *Brit. Med. J.* 3 (1972) 561.
- Nolan, L., K. O'Malley: Prescribing for the elderly Part II: Prescribing patterns: differences due to age. *J. Am. Geriatr. Soc.* 36 (1988) 245.
- Notelovitz, M., M. D. Ware, W. C. Buhl, M. C. Dougherty: Prolactin: Effects of age, menopausal status, and exogenous hormones. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 143 (1982) 225.
- Noth, R. H., E. L. Mazzaferri: Age and the endocrine system. In Geokas, M. C. (Hrsg.): *Clinics in geriatric medicine*, Vol. 1, W. B. Saunders Company, Philadelphia (1985) 223.
- Orentlich, N., J. L. Brind, R. L. Rizer, J. H. Vogelmann: Age changes and sex differences in serum dehydroepiandrosterone sulfate concentrations throughout adulthood. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 59 (1984) 551.
- Parker, L., E. R. Levin, E. T. Lifrak: Evidence for adrenocortical adaption to severe illness. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 60 (1985) 947.
- Rabe, T., B. Runnebaum: Funktionsteste und Untersuchungsmethoden in der Gynäkologie und Geburtshilfe. In Runnebaum, B., T. Rabe (Hrsg.): *Gynäkologische Endokrinologie*. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York (1987) 80.
- Rakoff, A. E., K. Nowrozzi: The female climacteric. In Greenblatt, R. B. (Hrsg.): *Geriatric endocrinology, Aging*, Vol. 5. Raven Press, New York (1978) 165.
- Rannevik, G., K. Carlström, S. Jéppson, B. Bjerre, L. Svanberg: A prospective long-term study in women from premenopause to postmenopause. Changing profiles of gonadotrophins, oestrogens and androgens. *Maturitas* 8 (1986) 297.
- Reed, M. J., P. A. Beranek, M. W. Gilchik, V. H. T. James: Conversion of estrone to estradiol and estradiol to estrone in postmenopausal women. *Obstet. and Gynec.* 66 (1985) 361.
- Roland, E., G. Magnani, A. Sannia, T. Barreca: Evaluation of PRL secretion in elderly subjects. *Acta Endocrinol.* 100 (1982) 351.
- Rosenfeld, R. S., B. J. Rosenberg, D. K. Fukushima, I. Hellman: 24-hour secretory pattern of dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 40 (1975) 850.
- Rozenberg, S., D. Bosson, A. Peretz, A. Caufriez, C. Robyn: Serum levels of gonadotropins and steroid hormones in the postmenopause and later life. *Maturitas* 10 (1988) 215.
- Schwartz, F. W.: Lebenserwartung - Morbidität - Mortalität - Demographische Entwicklungstrends und Konsequenzen für die ärztlichen Aufgaben. *Münch. med. Wschr.* 128 (1986) 68.
- Statistisches Bundesamt (Hrsg.): *Statistisches Jahrbuch 1990 für die Bundesrepublik Deutschland*. Metzler-Poeschel, Stuttgart.
- Trevoux, R., J. deBrux, M. Castanier, K. Nahoul, J. P. Soule, R. Scholler: Endometrium and plasma hormone profile in the perimenopause and postmenopause. *Maturitas* 8 (1986) 309.
- Vekemans, M., C. Robyn: Influence of age on serum prolactin levels in women and men. *Br. Med. J.* 138 (1975) 138.
- Vermeulen, A.: The hormonal activity of the postmenopausal ovary. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 42 (1976) 247.
- Vermeulen, A.: Sex hormone status of the postmenopausal woman. *Maturitas* 2 (1980) 81.
- Vermeulen, A.: Adrenal androgens and aging. In Genazzani, A. R., J. H. H. Thijssen, P. K. Siiteri (Hrsg.): *Adrenal androgens*. Raven Press, New York (1980) 207.
- Vermeulen, A., J. P. Deslypere, W. Schellhout, L. Verdonck, R. Rubens: Adrenocortical function in old age: Response to acute adrenocorticotropin stimulation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 54 (1982) 187.
- Volkert, D., W. Kruse, P. Oster, G. Schlierf: Malnutrition in geriatric patients: Diagnostic and prognostic significance of nutritional parameters. *Ann. Nutr. Metab.* 36 (1992) 97.

- Wade, C. E., J. S. Lindberg, J. L. Cockrell, J. M. Lamiell, M. M. Hunt, J. Ducey, T. H. Journey: Upon admission adrenal steroidogenesis is adapted to the degree of illness in intensive care unit patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 67 (1988) 223.
- De Wied, D., T. J. B. van Wimersma Greidanus: The neuropeptide concept and the menopause. In: *Proceedings of the Fifth International Congress on the Menopause, Sorrent/Italien*, 6.–10. April. Parthenon Publ. Casterton Hall, Canforth, U. K., (1987) 3.
- Wild, R. A., J. R. Buchanan, C. Myers, T. Lloyd, L. M. Demers: Adrenal androgens, sex hormone binding globulin and bone density in osteoporotic menopausal women: is there a relationship? *Maturitas* 9 (1987) 55.
- Yamaji, T., K. Shimamoto, M. Ishibashi, K. Kosaka, H. Orimo: Effect of age and sex on circulating and pituitary prolactin levels in human. *Acta Endocrinol.* 83 (1976) 273.

Priv.-Doz. Dr. med. Waltraud Eggert-Kruse

Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie
und Fertilitätsstörungen
Universitäts-Frauenklinik
Voßstraße 9
69115 Heidelberg