

**Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Klinik und Poliklinik für  
Neurochirurgie  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Walter Stummer**

**Hyperprolaktinämie bei jungen Frauen  
mit fraglichem MRT-Befund:  
Indikation zur Operation?**

**INAUGURAL-DISSERTATION**

**zur**

**Erlangung des doctor medicinae**

**der Medizinischen Fakultät  
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster**

**Vorgelegt von  
Schlingmann-Mischer, Heike  
aus Lemgo  
2017**

Gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen  
Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Mathias Herrmann

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Christian Ewelt
2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Antje Gottschalk

Tag der mündlichen Prüfung 29.03.2017

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie

-Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Walter Stummer-

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Christian Ewelt

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Antje Gottschalk

## **Zusammenfassung**

### **Hyperprolaktinämie bei jungen Frauen mit fraglichem MRT-Befund: Indikation zur Operation?**

Schlingmann-Mischer, Heike

Die vorliegende Arbeit basiert auf einer retrospektiven Analyse von 40 Patienten (38 Frauen und 2 Männer). Sie hat das Ziel, Ursachen, Symptome, Therapiemöglichkeiten sowie deren Auswirkungen bei Patienten mit Hyperprolaktinämie im Zeitraum vom 01.01.2009 bis zum 01.08.2014 einer umfassenden Auswertung zu unterziehen.

Diese retrospektive Datenanalyse kommt zu dem Ergebnis, dass bei 33 Frauen mit Hyperprolaktinämie 33,3 % der Fälle asymptomatisch verlaufen, gefolgt von Zyklusstörungen (26,7 %), Galaktorrhoe (15,6 %), unerfülltem Kinderwunsch (11,1 %), Kopfschmerzen (8,9 %) und Gynäkomastie (2,2 %). Die häufigsten Ursachen sind zu 27 % ein positiver Sellabefund in Form eines Tumors, 22 % Arzneimittel (Neuroleptika), 19 % idiopathische Verlaufsformen und 19 % Mikro- und Makroprolaktinome.

Die Therapie besteht primär seit Jahrzehnten bei nachgewiesenen Prolaktinomen in der Gabe der Dopamin-Agonisten, z.B. Cabergolin und Bromocriptin.

Eine Indikation zur Operation bei nachgewiesenen Prolaktinomen besteht nur dann, wenn die pharmakologische Therapie nicht zum gewünschten Erfolg führt und sich die Prolaktinwerte aufgrund von Resistenzen oder Unverträglichkeitsreaktionen nicht reduzieren oder behandeln lassen. Ferner, wenn das Tumorstadium progredient verläuft, sich eine Tumorausdehnung in der Schwangerschaft nicht durch Dopamin-Agonisten hemmen lässt oder der individuelle Wunsch des Patienten darin besteht, auf längere Sicht keine Dopamin-Agonisten einnehmen zu wollen.

Weiterhin sollte Frauen mit einer Hyperprolaktinämie und fraglichem Sellabefund keine Operation angeraten werden, da diese in der Regel sehr gut auf Dopamin-Agonisten ansprechen oder sich die Werte der Hyperprolaktinämie im Verlauf alleine reduzieren.

**Tag der mündlichen Prüfung: 29.03.2017**

## ERKLÄRUNG

Ich gebe hiermit die Erklärung ab, dass ich die Dissertation mit dem Titel:

Hyperprolaktinämie bei jungen Frauen mit fraglichem  
MRT-Befund: Indikation zur Operation?

---

---

in der/im (Klinik, Institut, Krankenanstalt):

Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie

---

---

unter der Anleitung von:

Priv.-Doz.- Dr. med. Christian Ewelt

1. selbständig angefertigt,
2. nur unter Benutzung der im Literaturverzeichnis angegebenen Arbeiten angefertigt und sonst kein anderes gedrucktes oder ungedrucktes Material verwendet,
3. keine unerlaubte fremde Hilfe in Anspruch genommen,
4. sie weder in der gegenwärtigen noch in einer anderen Fassung einer in- oder ausländischen Fakultät als Dissertation, Semesterarbeit, Prüfungsarbeit, oder zur Erlangung eines akademischen Grades, vorgelegt habe.

Münster, 04.09.2016

Ort, Datum

Heike Schlingmann-Mischer

Heike Schlingmann-Mischer/ Unterschrift

## Inhaltsverzeichnis

|  |    |
|--|----|
| Abkürzungsverzeichnis .....  | 4  |
| 1 Einleitung .....   | 8  |
| 1.1 Prolaktin .....  | 8  |
| 1.2 Hyperprolaktinämie .....   | 11 |
| 1.3 Makroprolaktinämie .....   | 12 |
| 1.4 Prolaktinome .....   | 12 |
| 1.5 Diagnostik .....   | 13 |
| 1.5.1 Stimulationstests.....   | 14 |
| 1.5.2 Störfaktoren und Fehlerquellen.....                                    | 14 |
| 1.6 Klinik .....   | 15 |
| 1.7 Ursachen.....  | 18 |
| 1.7.1 Physiologische Ursachen der Hyperprolaktinämie .....                   | 18 |
| 1.7.2 Analytische Ursachen .....   | 18 |
| 1.7.3 Pathologische und Pharmakologische Ursachen der Hyperprolaktinämie ... | 18 |
| 1.8 Therapie .....   | 24 |
| 1.8.1 Konservative Therapie .....  | 24 |
| 1.8.2 Operative Therapie .....   | 27 |
| 1.8.3 Strahlentherapie.....  | 28 |
| 1.8.4 Therapie der Makroprolaktinome .....                                   | 29 |
| 1.8.5 Therapie der Riesen-Prolaktinome.....                                  | 30 |
| 1.8.6 Therapie maligner Prolaktinome .....                                   | 31 |
| 1.8.7 Therapie in der Schwangerschaft.....                                   | 31 |
| 1.8.8 Algorithmus der Hyperprolaktinämie .....                               | 32 |
| 1.9 Nebenwirkungen und Folgen der Hyperprolaktinämie .....                   | 33 |
| 1.10 Zielsetzung.....  | 35 |

|       |  |    |
|-------|--|----|
| 2     | Material und Methoden .....  | 36 |
| 2.1   | Laborwertbestimmungen .....  | 36 |
| 2.1.1 | Prolaktinmessung .....   | 36 |
| 2.1.2 | Big Prolaktin.....   | 38 |
| 2.2   | Patientenauswahl .....   | 39 |
| 2.3   | Aufnahme der Patientendaten .....  | 40 |
| 2.4   | Bildgebung .....   | 40 |
| 2.5   | Statistische Auswertung .....  | 42 |
| 3     | Ergebnisse.....  | 44 |
| 3.1   | Das Patientenkollektiv .....   | 44 |
| 3.1.1 | Geschlechterverteilung .....   | 44 |
| 3.1.2 | Altersverteilung .....   | 44 |
| 3.1.3 | Gruppeneinteilung.....   | 48 |
| 3.2   | Symptome aller Patienten .....   | 55 |
| 3.2.1 | Leitsymptome nach Patientengruppen .....   | 57 |
| 3.3   | Ursachenanalyse in den Patientengruppen mit Hyperprolaktinämie .....                 | 59 |
| 3.3.1 | Ursachenverteilung auf die Gruppen mit Hyperprolaktinämie.....                       | 60 |
| 3.4   | Therapie .....   | 61 |
| 3.4.1 | Konservative Therapie bei Hyperprolaktinämie .....                                   | 61 |
| 3.4.2 | Therapie bei Patientinnen mit einem Prolaktinom .....                                | 63 |
| 3.4.3 | Therapierte und nicht therapierte Patienten mit Hyperprolaktinämie im Vergleich..... | 64 |
| 3.4.4 | Wirkungsweisen der Therapien bei Hyperprolaktinämie.....                             | 65 |
| 3.5   | Auswirkung und Verlauf der Therapie.....   | 66 |
| 3.5.1 | Veränderung des Prolaktinspiegels mit und ohne Therapie .....                        | 67 |
| 4     | Diskussion .....   | 68 |
| 4.1   | Patientenpopulation.....   | 68 |
| 4.2   | Prolaktin .....  | 68 |

|   |     |
|---|-----|
| 4.3 Diagnostik .....  | 69  |
| 4.4 Leitsymptome der Hyperprolaktinämie .....                         | 71  |
| 4.5 Ursachen der Hyperprolaktinämie .....                             | 73  |
| 4.6 Hyperprolaktinämie junger Frauen mit fraglichem Sellabefund ..... | 76  |
| 4.7 Sellabefund ohne Hyperprolaktinämie .....                         | 77  |
| 4.8 Therapie .....  | 78  |
| 4.8.1 Therapie der Hyperprolaktinämie .....                           | 78  |
| 4.8.2 Therapie der Makroprolaktinämie.....                            | 80  |
| 4.8.3 Therapie bei Schwangerschaftswunsch .....                       | 81  |
| 4.8.4 Therapie der Mikroprolaktinome und Makroprolaktinome.....       | 81  |
| 4.8.5 Chirurgische Therapie.....                                      | 84  |
| 4.8.6 Strahlentherapie.....   | 85  |
| 4.9 Schlussfolgerung.....   | 86  |
| 5 Zusammenfassung .....   | 89  |
| 6 Abbildungsverzeichnis .....   | 92  |
| 7 Tabellenverzeichnis .....   | 93  |
| 8 Literaturverzeichnis.....   | 94  |
| 9 Danksagung.....   | 111 |
| 10 Lebenslauf .....   | 112 |
| 11 Anhang .....   | I   |



## Abkürzungsverzeichnis

|           |                                |
|-----------|--------------------------------|
| <b>A+</b> | Androstendion erhöht           |
| A2        | Sekundäre Amenorrhoe           |
| ACTH      | Adrenocortikotropes Hormon     |
| Abb.      | Abbildung                      |
| At        | Atemnot                        |
| <br>      |                                |
| <b>Br</b> | Bromocriptin                   |
| <br>      |                                |
| <b>C</b>  | hypophysärer Hypocortisolismus |
| Cab       | Cabergolin                     |
| cCT       | craniale Computer Tomographie  |
| <br>      |                                |
| <b>DA</b> | Dopamin-Agonisten              |
| df        | Freiheitsgerade                |
| DHEA      | Dehydroepiandrosteron          |
| Diag.     | Diagnose                       |
| Dys       | Dysmenorrhoe                   |
| <br>      |                                |
| <b>E</b>  | Erbrechen                      |
| eingetr.  | eingetreten                    |
| Er        | andere Erkrankungen            |
| <br>      |                                |
| <b>F</b>  | Fallzahl                       |
| FSH       | Follikelstimulierendes Hormon  |
| <br>      |                                |
| <b>G</b>  | Geschlechtshormone             |
| Ga        | Galaktorrhoe                   |
| Gew-      | Gewichtsverlust                |
| Gew+      | Gewichtszunahme                |
| GnRH      | Gonadotropin-Releasing-Hormon  |
| Gy        | Gynäkomastie                   |

|                    |  |
|--------------------|--|
| <b>H</b>           | Hypophysenbefund/ Sellabefund                                    |
| H <sub>0</sub>     | Nullhypothese  |
| H <sub>1</sub>     | Alternativhypothese  |
| H und P+           | Sellabefund und Hyperprolaktinämie                               |
| H und Pn           | Sellabefund und Prolaktin normal                                 |
| <br>               |  |
| <b>I</b>           | Ideopathisch   |
| ICSI               | Intracytoplasmatische Spermieninjektion                          |
| IE                 | Internationale Einheiten   |
| IgA                | Immunglobulin A  |
| IGF-1              | Insulin-like growth factor                                       |
| IgG                | Immunglobulin G  |
| IQR                | Interquartile Range  |
| <br>               |  |
| <b>JAK 2-STAT5</b> | Januskinase 2-Signal Transducer and Activator of Transcription 5 |
| <br>               |  |
| <b>K</b>           | Kopfschmerzen  |
| K-S-Test           | Kolmogorov-Smirnov-Test  |
| K-W-Test           | Kruskal-Wallis Test  |
| k.A.               | keine Angaben  |
| <br>               |  |
| <b>LH</b>          | Luteinisierendes Hormon  |
| l.                 | lymphozytäre   |
| <br>               |  |
| <b>M</b>           | Medikament   |
| m                  | männlich   |
| Max.               | Maximum  |
| Med.               | Median   |
| Min.               | Minimum  |
| MRT                | Magnet Resonanz Tomographie                                      |
| <br>               |  |
| <b>N</b>           | Neurogen und Psychiatrisch                                       |
| n                  | Anzahl   |

|                    |   |
|--------------------|---|
| Neuroch.           | Neurochirurgie  |
| Neurolep.          | Neuroleptika  |
| Nr.                | Nummer  |
| <b>Ö-</b>          | Östrogen erniedrigt                                   |
| <b>Ö+</b>          | Östrogen erhöht                                       |
| <b>Ö+++</b>        | Östrogen stark erhöht                                 |
| OI                 | Oligomenorrhoe  |
| OP                 | Operation   |
| OP1                | transnasale transsphenoidale mikroskopische Operation |
| OP2                | transnasale transsphenoidale endoskopische Operation  |
| <b>p</b>           | Irrtumswahrscheinlichkeit                             |
| P+                 | Hyperprolaktinämie                                    |
| Pat.               | Patient   |
| PCO-Syndrom        | Polyzystisches Ovarsyndrom                            |
| Pn                 | Prolaktin normal                                      |
| Pr                 | Progesteron   |
| pos                | positiv   |
| Prolak.            | Prolaktin   |
| <b>Qui</b>         | Quinagolid  |
| <b>S</b>           | Substanzen  |
| Schw               | Schwindel   |
| SD                 | Standartabweichung                                    |
| SDH                | Schilddrüsenhormone                                   |
| Sellab.            | Sellabefund   |
| SS                 | Schwangerschaft                                       |
| STH                | Somatotropes Hormon                                   |
| <b>Tab.</b>        | Tabelle   |
| TSH                | Thyreidea stimulierendes Hormon                       |
| <b>U-/M-W-Test</b> | U-/Mann-Whitney-Test                                  |

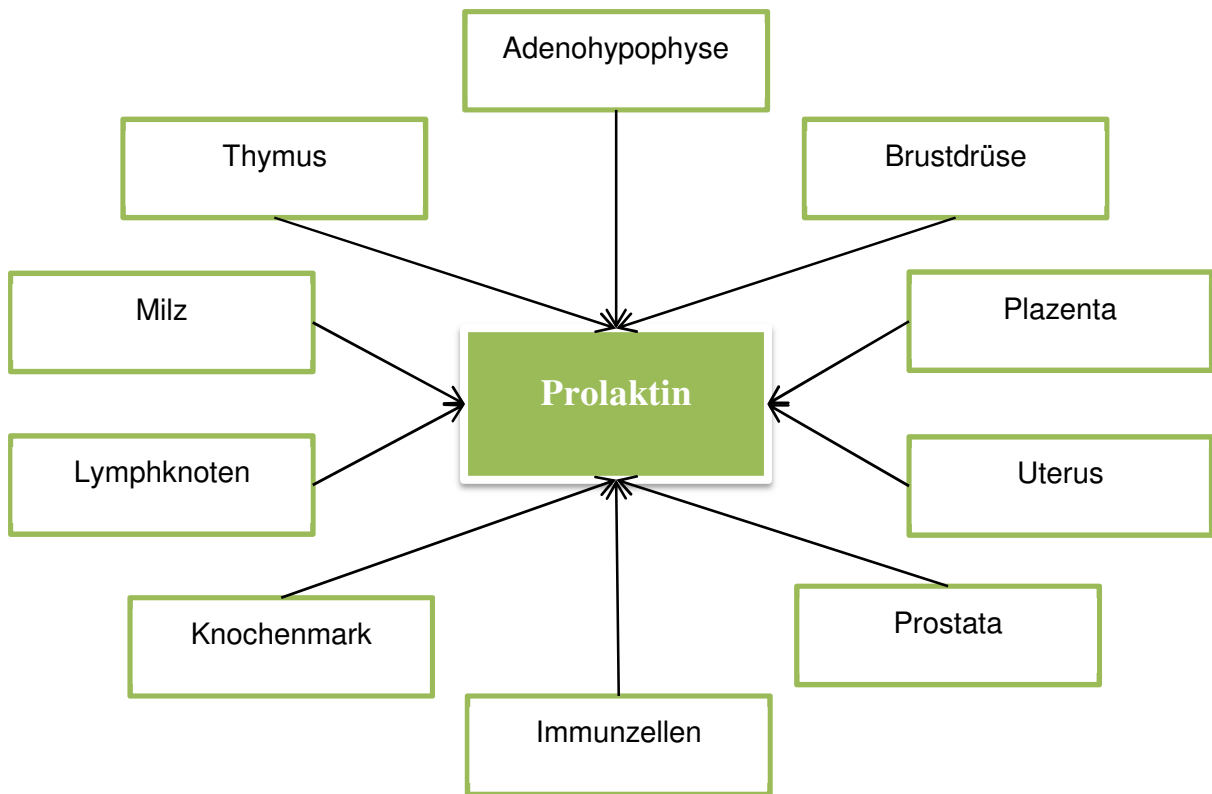
|          |                                 |
|----------|---------------------------------|
| uKW      | unerfüllter Kinderwunsch        |
| UW       | unzureichende Wirkung           |
| Ü        | Übelkeit                        |
| <br>     |                                 |
| VD       | Visuelles Defizit               |
| VIP      | Vasoaktives intestinales Peptid |
| <br>     |                                 |
| w        | weiblich                        |
| <br>     |                                 |
| X        | Mittelwert                      |
| <br>     |                                 |
| Z        | Zufallsbefund                   |
| <br>     |                                 |
| $\chi^2$ | Chi-Quadrat-Test                |
| %GS      | Prozent nach Gesamtsumme        |
| %ZS      | Prozent nach Zeilensumme        |

### **1 Einleitung**

Patienten mit fraglichem Sellabefund und Hyperprolaktinämie werden in dieser Datenanalyse bezüglich der effektivsten Therapiemöglichkeiten näher betrachtet. Dabei werden standardisierte Behandlungsmethoden mit Dopamin-Agonisten mit den neueren chirurgischen Möglichkeiten verglichen und kritisch in ihrer Auswirkung analysiert.

#### **1.1 Prolaktin**

Prolaktin, auch laktotropes Hormon oder Laktotropin genannt, wird hauptsächlich von laktotropen, azidophilen Zellen zu ca. 20 % in der Pars tuberalis der Adenohypophyse gebildet und in den Blutkreislauf abgegeben. Zusätzlich gibt es noch weitere Orte an denen außerhalb der Adenohypophyse Prolaktin gebildet wird. Dazu zählen die Brustdrüse, Plazenta, Uterus, Prostata, Gehirn, Immunorgane wie Thymus, Milz, Lymphknoten, Knochenmark und die Immunzellen [1, 2]. Dieses humane Hormon ist ein einkettiges Polypeptid und besteht aus 199 Aminosäuren und drei Disulfidbrücken. Seine Struktur ähnelt dem Somatotropin [3].



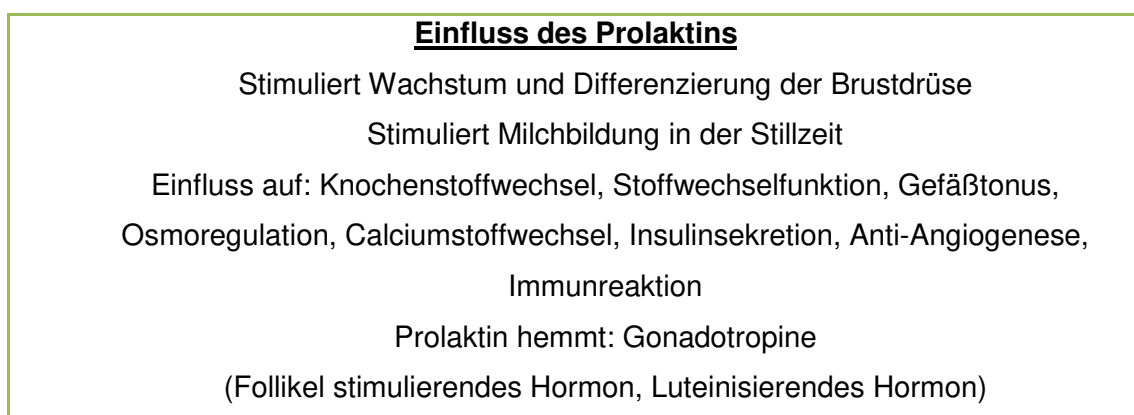
**Abb. 1 Bildungsorte Prolaktin**

[1, 2]

Der Neurotransmitter Dopamin (Prolaktostatin) entsteht über die Zwischenstufe L-Dopa aus der Aminosäure Tyrosin. Dopamin fungiert als Prolaktostatin und somit inhibitorisch über D2-Rezeptoren auf die laktotropen Zellen der Hypophyse. Die Prolaktinausschüttung erfolgt in einem zirkadianen Tag-Nacht-Rhythmus besonders in der zweiten Nachthälfte, somit sind die Prolaktinspiegel um das 2-3 fache während der Schlafphase erhöht. Als exzitatorische Prolaktoliberine hingegen wirken Thyreotropin Releasing Hormone (TRH), vasoaktives intestinales Peptid (VIP), Angiotensin II, endogene Opiode, Östrogene, Serotonin, Melatonin, Vitamin D, Gonadotropin Releasing Hormon (GnRH) und Oxytocin [3]. Ein eigenes Liberin ist nicht bekannt, vermutlich wirken noch einige andere Substanzen wie Endorphine als Prolaktoliberin [4].

Die physiologische Funktion des Prolaktins besteht darin, das Wachstum und die Differenzierung der Brustdrüse während der Schwangerschaft, sowie die Milchbildung im Verlauf der Stillzeit, zu regulieren. Eine vermehrte Ausschüttung von Prolaktin

erfolgt über den Saugreiz des Kindes an der Mamille, da es dadurch zur Hemmung der Dopamin-Ausschüttung kommt. Prolaktin hat regulierende Einflüsse auf den Knochenstoffwechsel, zeigt immunologische Reaktion und Stoffwechselfunktion [5-7]. Weiterhin spielt Prolaktin eine Rolle bei der Osmoregulation, beim Calciumstoffwechsel, bei der Verringerung der Glucose-stimulierten Insulinsekretion, der Anti-Angiogenese, Gefäßverengung und Anti-Vasopermeabilität und der Immunregulation [2]. Prolaktin hat zusätzlich einen direkt supprimierenden Einfluss auf die Gonadotropine follikelstimulierendes Hormon (FSH) und luteinisierendes Hormon (LH). Diese Hemmung kann physiologisch den Eisprung unterdrücken. Neben den bisher genannten Faktoren wie Stillzeit, Schwangerschaft und nächtlichem Anstieg bewirken auch der Geschlechtsverkehr, die Corpus-Luteum-Phase, Thyreoliberin, Endorphine, Stress, körperliche Anstrengung, Non-Rapid Eye Movement-Schlaf (NREM-Schlaf), Hypoglykämie und Nahrungsaufnahme einen Anstieg der Prolaktinwerte. Prolaktin wird durch Proteasen abgebaut. Seine Halbwertszeit liegt bei ca. 50 Minuten [3, 4, 8].



**Abb. 2 Einfluss des Prolaktins**

[5-7]

Prolaktin kann mittels Immunoassays nachgewiesen werden. Mit der Gelfiltrations-Chromatographie lassen sich drei Formen des Prolaktins unterscheiden [9].

1. Monomeres Prolaktin, MG 23 kDa (kleines Prolaktin)
2. Big-Prolaktin, MG 50-60 kDa (großes Prolaktin)
3. Big-Big-Prolaktin oder Makroprolaktin, MG 150-170 kDa.

Die Normalwerte von Prolaktin im Blut dienen der groben Beurteilung von Prolaktin-Veränderungen. Die Referenzwerte der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster liegen bei Frauen zwischen 2,8- 29,1 ng/ml und bei Männern zwischen 2,1- 17,7 ng/ml.

**Tab. 1 Einfluss auf Prolaktin durch Prolaktostatine und Prolaktoliberine**

| Prolaktostatine           | Prolaktoliberine                      |
|---------------------------|---------------------------------------|
| Dopamin                   | Thyreotropin-Releasing-Hormon (TRH)   |
| γ-Aminobuttersäure (GABA) | Vasoaktives intestinales Peptid (VIP) |
|                           | Angiotensin II                        |
|                           | Endogene Opioide                      |
|                           | Östrogen                              |
|                           | Serotonin                             |
|                           | Melatonin                             |
|                           | Vitamin D                             |
|                           | GnRH                                  |
|                           | Oxytocin                              |
|                           | Histamin                              |
|                           | Substanz P                            |

[3, 10]

## 1.2 Hyperprolaktinämie

Definitionsgemäß handelt es sich bei der Hyperprolaktinämie der Frau um eine erhöhte pathologische Prolaktinkonzentration, die durch das Vorhandensein von überschüssigem Prolaktin im Serum charakterisiert ist. Diese kann zu einer Einschränkung der pulsatilen GnRH-Freisetzung und somit zu einer Ovarialinsuffizienz, die sich durch Follikelreifungsstörungen, Zyklusstörungen und Fertilitätsstörungen darstellen kann, führen [11]. Die Hyperprolaktinämie ist eine relativ häufige Ursache der Unfruchtbarkeit. Angst und Depression beeinträchtigen zunehmend die Lebensqualität der weiblichen Patienten. Dieses könnte eine Auswirkung der Hyperprolaktinämie auf das zentrale Nervensystem sein [12].



Beim Mann kann die Hyperprolaktinämie zu Fertilitätsproblemen, erektiler Dysfunktion, Verlust der Libido, Gynäkomastie, Galaktorrhoe, Verlust der Spermienqualität und auch Veränderung der Lebensqualität führen [10].

Die Prävalenz der Hyperprolaktinämie liegt unter Erwachsenen bei circa 0,4 %. Bei Patienten mit sekundärer Amenorrhoe kommt diese zu 9-17 % vor [13]. Die Hyperprolaktinämie ist ein häufiger Befund in der klinischen Endokrinologie und Prolaktinome gehören zu den häufigsten Tumorarten der Hypophyse [14].

### **1.3 Makroprolaktinämie**

Es lassen sich durch Gelfiltrations-Chromatographie drei Formen des Prolaktins mit unterschiedlichem Molekulargewicht unterscheiden. Eine davon ist das Makroprolaktin, welches an Immunglobulin G (IgG) gebunden ist und somit eine geringe biologische Aktivität besitzt [15]. Wie es genau zu einer Makroprolaktinämie kommt, ist noch nicht geklärt. Es wird angenommen, dass das von der Hypophyse ausgeschüttete monomere Prolaktin mit den vorhandenen Anti-Prolaktin-Autoantikörpern zum Big-Big-Prolaktin-Komplex aggregiert. Aufgrund der verminderten renalen Clearance der Makroprolaktinkomplexe kommen unter anderem die relativ erhöhten Serumkonzentrationen vor. Die Makroprolaktinämie wird in der Gesamtpopulation als relativ selten mit einer Prävalenz von 0,2 % für Frauen und 0,02 % für Männer eingeschätzt [16].

### **1.4 Prolaktinome**

Prolaktinome sind Prolaktin produzierende Hypophysenadenome und die häufigste Ursache einer organisch bedingten Hyperprolaktinämie. Über 40 % aller Hypophysenadenome sind Prolaktinome [7]. Die Prävalenz der Prolaktinome wird auf 500 Fälle pro eine Million Einwohner geschätzt [17]. Diese sind fast immer gutartig und werden nach ihrer Größe in Mikro- und Makroprolaktinome unterteilt. Mikroprolaktinome haben einen Durchmesser kleiner als 1 cm in der Regel mit Prolaktinwerten zwischen 100-200 ng/ml, in einzelnen Fällen <100 ng/ml oder >500

ng/ml. Makroprolaktinome haben einen Durchmesser größer als 1 cm mit Prolaktinwerten >250 ng/ml [18]. Makroprolaktinome reagieren in der Regel sehr empfindlich auf die Behandlung mit Dopamin-Agonisten. Über 90 % der Prolaktinome sind kleine, intraselläre Tumoren [10, 19]. Riesen Prolaktinome sind mit einem Durchmesser über 4 cm definiert [20]. Es besteht aber auch die Möglichkeit, dass diese Adenome aggressiv oder lokal invasiv wachsen und somit eine Kompression der anliegenden Strukturen der Hypophyse bewirken. Aus diesem Grunde sollte eine Gesichtsfeldmessung durchgeführt werden [7]. Maligne Prolaktinome sind extrem selten und bei Hypophysenkarzinomen werden meistens keine Hormonaktivitäten nachgewiesen [6]. Prolaktinome kommen in den meisten Fällen zufällig vor, es ist allerdings ein gehäuftes familiäres Vorkommen beschrieben worden [21]. Wie die Entstehung eines Prolaktinoms zu erklären ist, ist noch nicht bekannt. Es wird wahrscheinlich eine frühere Genmutation stattgefunden haben, die zu einer mutierten Stammzelle der Hypophyse geführt hat [22].

### 1.5 Diagnostik

Die Diagnose wird nach der Erstellung der Anamnese, körperlichen Befunderhebung und der Blutuntersuchung gestellt. Wichtig ist es dabei die physiologischen Ursachen, wie zum Beispiel Schwangerschaft, Stillzeit, pharmakologische Ursachen sowie Erkrankungen, die eine Hyperprolaktinämie mit sich führen, herauszufiltern. Dabei sollten die basalen Hormone im Serum von LH, FSH, Prolaktin, TSH, Adrenocortikotropes Hormon (ACTH), Somatotropes Hormon (STH), Schilddrüsenhormone, Cortisol und Insulin-like growth factor (IGF-1) bestimmt werden. Zusätzlich besteht die Möglichkeit mittels Gabe von Releasing-Hormonen wie: 100 µg GnRH, 200 µg Thyreotropin-Releasing-Hormon, 100 µg Wachstumshormon-Releasing-Hormon, 100 µg Corticotropin-Releasing-Hormon im kombinierten Hypophysenfunktionstest die fehlende Stimulierbarkeit der Hypophysenhormone zu testen. Dabei werden intravenöse Blutabnahmen nach 30, 60 und 90 Minuten durchgeführt. Eine MRT-Untersuchung der Sellaregion und die Prüfung des Gesichtsfeldes sind weitere wichtige diagnostische Parameter [23].

### 1.5.1 Stimulationstests

Da Metoclopramid die dopaminergen Rezeptoren hemmt, kann mit Hilfe des Metoclopramidtests zwischen einer latenten und manifesten Hyperprolaktinämie differenziert werden. Dazu wird der Prolaktinspiegel vor und nach Gabe von 1 Ampulle Metoclopramid (10 mg) zwischen dem 20. und 22. Zyklustag bestimmt. Eine manifeste Hyperprolaktinämie liegt dann vor, wenn die bereits erhöhten Werte um das 20-fache ansteigen [11].

Der Thyreotropin-Releasing-Hormon-Test ist ein Stimulationstest, der eine Differenzierung zwischen einem Prolaktinom von anderen Ursachen einer Hyperprolaktinämie möglich macht. Bei einem Prolaktinom erfolgt die Prolaktinsekretion autonom und es kommt nur zu einem geringen Anstieg. Eine Erhöhung über 30 % vom Basalwert ausgehend, würde auf ein Makroprolaktinom nach der Stimulation mit 200 µg TRH hinweisen [10, 24, 25].

Allerdings sind Stimulationstests der Hypophyse nicht immer geeignet [7, 26]. Bei dem Verdacht eines großen Hypophysentumors besteht die Gefahr einer akuten Nekrose. Im Gegensatz zu den Stimulationstests besteht auch die Möglichkeit durch Inhibition mit Dopamin-Agonisten für einige Monate einen Abfall an monomerem Prolaktin zu erzielen [27].

### 1.5.2 Störfaktoren und Fehlerquellen

Ein Empty-Sella-Syndrom ist eine Sonderform, welche von einer angeborenen unvollständigen Bildung des Diaphragma sellae ausgeht. Die Sella erscheint leer, da die Hypophyse durch eine vermehrte Ausdehnung des Subarachnoidalraumes an die Seite gedrängt wurde [10].

Ein weiterer Effekt ist der Hook-Effekt, der dann auftritt, wenn die Serumkonzentration von Prolaktin extrem hoch ist, und die Anzahl der zirkulierenden Antikörper eine Sättigung im Immunoassay verursacht, was zu falsch-niedrigen Ergebnissen führen kann [7].

Das biologisch inaktive Makroprolaktin hingegen ist ein Komplex aus Prolaktin mit einem Antikörper, sodass die Clearance-Rate erniedrigt ist, und somit falsch positive Werte entstehen können [7].

Der Stalk Effect wird durch einen Dopaminmangel hervorgerufen, der aufgrund einer Störung im Hypothalamus und des portablen Transportes auftritt. Dadurch ergeben sich erhöhte Prolaktinwerte [28].

### 1.6 Klinik

Symptome, die bei einer Hyperprolaktinämie auftreten können, sind häufig durch Störungen in der Hypothalamus-Hypophysenachse zu sehen und erfolgen langsam einschleichend. Prinzipiell kann diese Erkrankung in jedem Alter vorkommen. Die Folgen sind bei Frauen Oligomenorrhoe, Amenorrhoe, Galaktorrhoe, Unfruchtbarkeit, Gynäkomastie und Abnahme der Libido. Bei Männern kann es zu Hypogonadismus, Unfruchtbarkeit, Galaktorrhoe, Gynäkomastie, Libido und Wertminderung kommen. Ferner besteht bei beiden Geschlechtern die Problematik, eine Hypophysenvorderlappeninsuffizienz mit Störungen der Hormone ACTH, TSH, LH/FSH sowie psychische Symptome wie Depression oder Angstzustände zu entwickeln. Bei Jugendlichen besteht die Gefahr einer verzögerten Pubertät, Galaktorrhoe, Gynäkomastie und primären Amenorrhoe. Raumfordernde Prozesse im Bereich der Sella, wie sie eher beim Prolaktinom zu finden sind, können sich in Form von Gesichtsfeldeinschränkungen, Sehstörungen und Kopfschmerzen widerspiegeln [10, 11, 29]. 75 % der Patienten mit Galaktorrhoe und Amenorrhoe weisen eine Hyperprolaktinämie auf. Von diesen Patienten haben 30 % Prolaktin-sezernierende Tumore [30].

Eine aktuelle Studie von 2009 zeigt, dass von 1330 Probanden aus der gesunden Bevölkerung 3,68 % eine Makroprolaktinämie aufweisen und es dabei keinen Unterschied zwischen den Geschlechtern gibt. Etwa drei Viertel der Patienten mit Makroprolaktinämie hatten Anti-Prolaktin-Autoantikörper [31].

Eine weitere Studie von 1994 belegt, dass 10 % der Frauen und 10 % der Männer aus 100 getesteten gesunden Probanden zwischen 18 und 60 Jahren Hypophysenanomalien in MRT-Aufnahmen aufwiesen. Die meisten

Hypophysenadenome bleiben anscheinend asymptomatisch und benötigen keine Behandlung [32].

**Klinische Merkmale der Hyperprolaktinämie**

Hyperprolaktinämie, Galaktorrhoe, Oligomenorrhoe, Amenorrhoe, Gynäkomastie, unerfüllter Kinderwunsch, Unfruchtbarkeit, verminderte Libido, erektile Dysfunktion, Osteoporose, ophthalmologische Symptome

**Abb. 3 Klinische Merkmale der Hyperprolaktinämie**

[10, 11, 29]

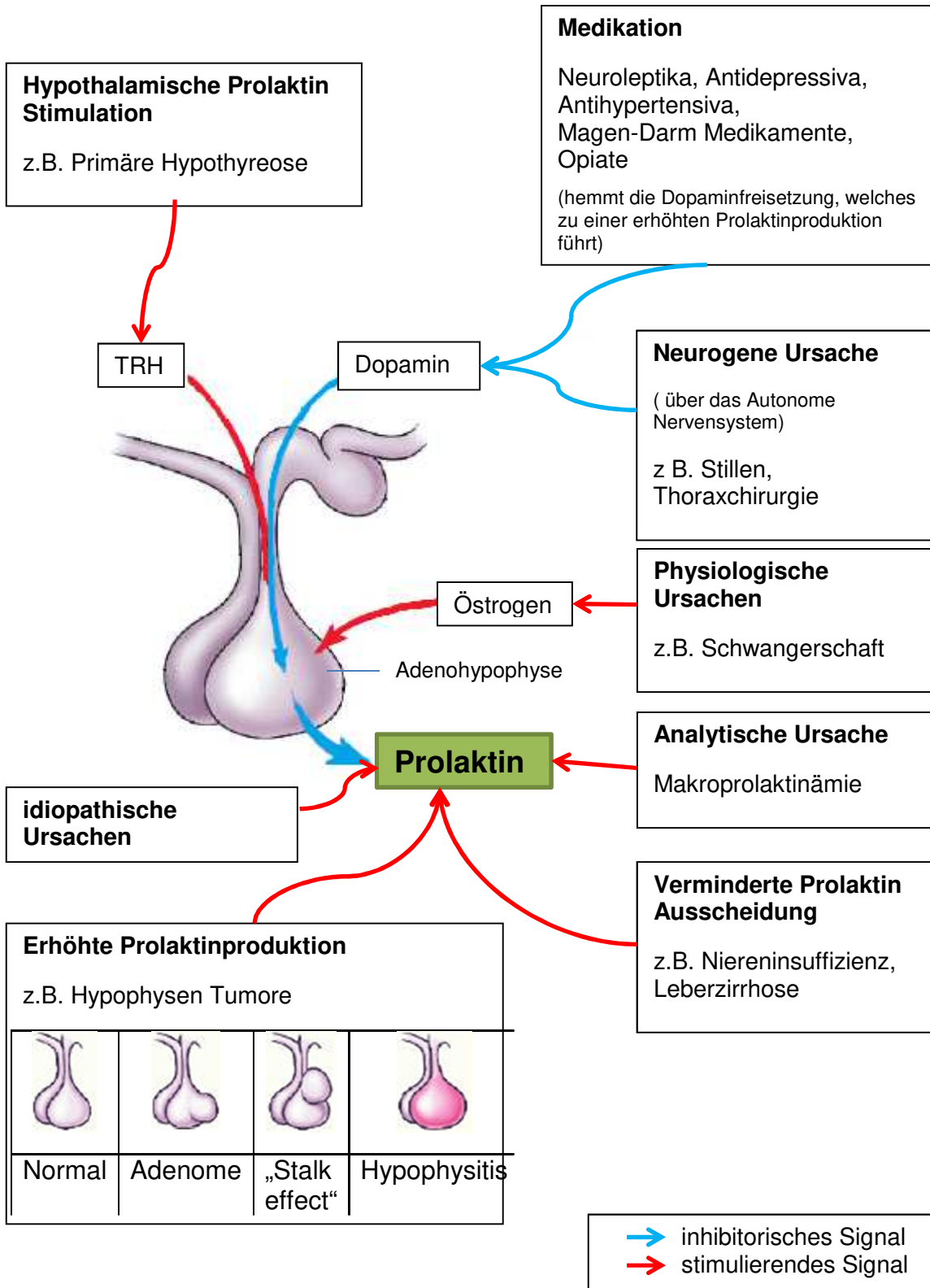


Abb. 4 Einflussnehmende Faktoren auf die Prolaktinausschüttung

[33, 34]

## **1.7 Ursachen**

### **1.7.1 Physiologische Ursachen der Hyperprolaktinämie**

Die Ursachen einer Hyperprolaktinämie sind vielfältig. Physiologische Prolaktinerhöhungen können zum Beispiel durch Schwangerschaft, Stillzeit, körperliche Aktivität, Schlaf und Stress bedingt sein.

### **1.7.2 Analytische Ursachen**

Dazu zählt die Ermittlung des Makroprolaktins. Makroprolaktin hat nur eine minimale biologische Aktivität und somit keinen bekannten Krankheitswert. Dieses ist wichtig zu wissen, damit es nicht zu Fehldiagnosen, unnötigen Bildgebungen, chirurgischen oder pharmakologischen unangemessenen Behandlungen kommt [27]. Aus diesem Grund sollte zuerst eine Makroprolaktinämie ausgeschlossen werden [27].

### **1.7.3 Pathologische und Pharmakologische Ursachen der Hyperprolaktinämie**

Pathologische Prolaktinerhöhungen können durch hypophysäre Störungen, wie zum Beispiel einem Prolaktinom, einer Hyperplasie Prolaktin sezernierender Hypophysenzellen, Akromegalie mit Begleithyperprolaktinämie und Hypophysitis, erfolgen. Ebenso können Störungen im Bereich des Hypothalamus und des Hypophysenstiels eine Prolaktinerhöhung zur Folge haben. Dazu zählen die Enzephalitis, Sarkoidose, primäre Hypothyreose, Neoplasien im Bereich des Hypothalamus (Kraniopharyngeom, Dysgerminom, Astrozytom und andere Tumore), Empty-Sella-Syndrom, traumatische Hypophysenstielläsionen nach chirurgischen Eingriffen und Unfällen, nicht prolaktinproduzierende intra- oder supraselläre Tumoren sowie granulomatöse Erkrankungen der basalen Meningen (Sarkoidose). Neurogene

und psychiatrische Störungen, wie Reizung von Thoraxnerven, Narben- und Verbrennungsnarben im Thoraxbereich und psychiatrische Erkrankungen spielen ebenfalls eine Rolle. Darüber hinaus können Nieren- oder Leberversagen, endokrine Erkrankungen wie Hypothyreose, Polyzystisches Ovarialsyndrom (PCO) und andere allgemeine Erkrankungen einen Einfluss auf den Prolaktinspiegel nehmen. Postpartale Hypophyseninsuffizienz oder Östrogenmangelzustände erniedrigen eher den Prolaktinspiegel [11, 29, 35].

Über 60 % der Patienten mit Leberzirrhose haben eine milde Hyperprolaktinämie [36]. Es besteht keine Korrelation zwischen dem Prolaktin und dem Schweregrad des Leberversagens [37].

Bei einem Nierenversagen ergeben sich ebenfalls erhöhte Prolaktinspiegel aufgrund der verminderten Clearance. Diese Werte können erst nach einer Nierentransplantation auf Normalwerte sinken [38, 39].

Die primäre Hypothyreose führt zu einer TRH-Hypersekretion aufgrund des fehlenden negativen T3-Feedbacks, welches die Prolaktinsekretion anregt. Eine Therapie mit L-Thyroxin kann diesen Zustand korrigieren [40].

In der Literatur wird angegeben, dass es keine Hinweise dafür gibt, dass zwischen einem PCO-Syndrom und der Hyperprolaktinämie eine pathophysiologische Verbindung besteht, sondern ihre Beziehung eher als zufällig gesehen wird [41].

Eine Mutation durch eine Histidin- 188- Arg- Substitution des Prolaktin-Rezeptorgens kann zu einer familiär idiopathischen Hyperprolaktinämie führen [42]. Der Prolaktin-Rezeptor gehört in die Familie der Zytokinrezeptoren, der über die Januskinase-2-Signaltransduktion und Aktivatoren der Transkription 5 (JAK2-STAT5) Signale vermittelt [43].

Als wesentliche Ursache der Hyperprolaktinämie gelten insbesondere auch Medikamente mit dopaminantagonistischer Wirkung [44], da der vorherrschende physiologische Inhibitor, das Dopamin, eine Blockade der endogenen Dopamin-Rezeptoren verhindert [45]. An erster Stelle sind die antipsychotischen Medikamente zu nennen, die über Dopamin D2- und D4-Rezeptoren im mesolimbischen Bereich des Gehirns greifen. Eine Erhöhung des Prolaktins wird über die Dopamin D2-Rezeptoren vermittelt [46, 47]. Ältere Neuroleptika wie Phenothiazine, Butyrophenone und Thioxanthene können individuell je nach Patient eine Anhebung des Prolaktinwertes bewirken [29]. Bei chronischem Gebrauch entwickeln 40-90 % der Patienten hyperprolaktinämische Symptome, wie zum Beispiel Galaktorrhoe, Amenorrhoe oder Impotenz. Frauen haben dabei eine 2,6-fach erhöhte Prävalenz eine



Hyperprolaktinämie zu entwickeln als Männer [48]. Eine Reihe neuer atypischer Antipsychotika, wie Clozapin [49] und in neuerer Zeit Olanzapin und Quetiapin, haben keine oder nur sehr wenig Einfluss auf den Prolaktinspiegel [47]. Leider können diese neuen atypischen Antipsychotika zu Adipositas und Typ-2-Diabetes führen. Die Gewichtszunahme ist auf die Dopamin D2-Rezeptorwirkung und nicht auf die Hyperprolaktinämie zurückzuführen [50]. Risperidon führte bei 96 % der Frauen im gebärfähigen Alter zur Hyperprolaktinämie und 56 % bekamen Symptome, wie Oligomenorrhoe oder sekundäre Amenorrhoe [48]. Studien bei Kindern, die mit Risperidon behandelt wurden, zeigten keine verzögerte Reifung [51].

Zu den Antidepressiva gehören die tri- und tetrazyklischen Antidepressiva, Monoaminoxidase-Inhibitoren, selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer und andere. Inwieweit trizyklische Antidepressiva eine Hyperprolaktinämie bewirken ist aufgrund der geringen Datenmengen noch schwer abzuschätzen. Amitriptylin verursachte bei 16 % der Patienten eine leichte Prolaktinerhöhung [52]. Clomipramin führte bei 60 % der Männer und 87,5 % der Frauen zu einer Hyperprolaktinämie [53]. Ob Monoaminoxidase-Inhibitoren eine Ursache für die Hyperprolaktinämie darstellen ist ebenfalls noch nicht genügend geklärt [29]. Bei den selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern ist die Anzahl gut dokumentierter Fallberichte äußerst gering. Lediglich ein gut dokumentierter Fall zeigt nach Gabe von Fluoxetin eine Galaktorrhoe, die sich nach Absetzen des Medikamentes reversibel zeigte [54].

Opioide und Kokain haben ebenfalls einen Einfluss über den  $\mu$ -Rezeptor auf die Prolaktinwerte. Opioide hemmen die Dopaminsekretion und stimulieren somit die Prolaktinfreisetzung [55, 56].

Blutdrucksenkende Mittel wie Verapamil, Alpha-Methyl-Dopa und Reserpin können eine Hyperprolaktinämie bewirken. Patienten, die mit Verapamil behandelt wurden, zeigten bis zu 8,5 % erhöhte Prolaktinspiegel sowie Symptome der Galaktorrhoe [57].

Magen-Darm-Medikamente wie Metoclopramid und Domperidon sind häufig verwendete Mittel, die die Magen-Darm-Motilität erhöhen und die Magenentleerung fördern. Diese sind Dopamin D2-Rezeptor-Blocker und verursachen über 50 % eine Hyperprolaktinämie sowie Amenorrhoe und Galaktorrhoe. Wenn die Medikation nicht länger als ein Jahr andauert, ist dieser Zustand reversibel [58].

Östrogene sind besonders in der Schwangerschaft für die laktotrope Hyperplasie und Hyperprolaktinämie physiologischer Weise verantwortlich. Eine Studie mit 230 gesunden Frauen zeigt, dass die derzeit verfügbaren oralen Kontrazeptiva keinen Einfluss auf den Prolaktinspiegel haben [59]. Eine andere Studie hingegen führt zu

dem Ergebnis, dass ca. 30 % der Frauen mit oralen Kontrazeptiva eine Hyperprolaktinämie entwickeln [60]. Diese Erhöhungen seien aber eher milde [26].

Da Östrogene die Prolaktinsekretion erhöhen, können hohe Dosen von Östrogengaben, wie sie zur Geschlechtsumwandlung bei Mann-zu-Frau-Transsexuellen gegeben werden, eine Entwicklung von Prolaktinomen bewirken [61].

Ebenfalls kann übermäßiger Alkoholkonsum über einen längeren Zeitraum bei Frauen zu anovulatorischen Zyklen und Hyperprolaktinämie führen. Denn Alkohol erhöht nicht nur den Serumspiegel des Prolaktins, sondern führt zu einer Proliferation der laktotropen Zellen der Hypophyse [62].

Falls keine nachweisbare Ursache für die Hyperprolaktinämie zu ermitteln ist, bezeichnet man diese als idiopathische Hyperprolaktinämie [63].

**Tab. 2 Ursachen, die zu einem erhöhten Prolaktinspiegel führen**

|  |  |
|--|--|
| <b>physiologische Ursachen:</b>          | Schwangerschaft, Stillzeit, Schlaf, Nahrungsaufnahme, Hypoglykämie, körperliche Aktivität, Stress, Non-REM-Schlaf, Angst vor Blutabnahmen, Bruststimulation, Koitus, zyklusabhängige Prolaktinerhöhungen (späte folliculäre und luteale Phase)   |
| <b>analytische Ursachen:</b>             | Makroprolaktinämie   |
| <b>Kompression des Hypophysenstiels:</b> | Tumoren (Kraniopharyngeome, Astrozytome, Meningeome, Dysgerminome, Hypophysentumore), Metastasen, Empty Sella, infiltrative Läsionen (Sarkoidose, Histiozytose, Lymphome, Hypophysitis), postoperative Strahlentherapie, traumatische Hypophysenstielläsionen, chirurgische Eingriffe, supraselläre Eingriffe  |
| <b>hypophysäre Ursachen:</b>             | Prolaktinome (Mikro- und Makroprolaktinome), metastasierende Tumore, Hypophysitis, Akromegalie, Cushing Syndrom, Morbus Addison  |
| <b>allgemeine Erkrankungen:</b>          | Hypothyreose, Niereninsuffizienz, Nierenzellkarzinom, Leberzirrhose alkoholische und nicht alkoholische, Insulinhypoglykämie, Hyperandrogenämie, Eierstockteratome, Gonadoblastom, Gebärmutterhalskrebs, Endometriose, ektope prolaktinproduzierende Tumoren (Bronchialkarzinome, Hypernephrene), Non-Hodgkin-Lymphom, kolorektales Adenokarzinom, neurogene und psychische Erkrankungen, Epileptische Anfälle, Brustwandläsionen (Narben, Verbrennungsnarben, Thoraxchirurgie, Thorakotomie, Herpes Zoster, etc.), Verletzungen des Rückenmarkes (cervikales Ependymom, Tabes, extrinsische Tumoren, etc.) Aneurysmen der Arteria carotis interna |
| <b>idiopathische Ursachen:</b>           | ohne offensichtliche Diagnose<br>Achtung: Makroprolaktinämie ausschließen  |
| <b>toxische Ursachen:</b>                | Alkohol, Heroin, Kokain  |

[11, 29, 35]

**Tab. 3 Prolaktin stimulierende Mittel**

| Indikation /Wirkmechanismus              | Wirkstoff   |
|--|---|
| Neuroleptika                             | typisch:<br>Phenothiazine +++<br>Thioxanthene +++<br>Butyrophenone +++<br><br>atypisch:<br>Risperidon +++<br>Molindon ++<br>Quetiapin +<br>Olanzapin +<br>Ziprasidon 0<br>Aripiprazol 0 |
| Antidepressiva                           | Tri- und Tetrazyklische Antidepressiva<br>Amitriptylin +<br>Desipramin +<br>Clomipramin +++   |
| Monoaminoxidase-Hemmer                   | Pargylin +++<br>Clorgyline ++<br>Tranlycypromin ±   |
| Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer | Paroxetin ±<br>Citalopram ±<br>Fluvoxamin ±   |
| Antihypertensiva                         | zentralwirksame:<br>α-Methyldopa,<br>Clonidin,<br>Reserpin<br>Kalziumantagonisten:<br>Verapamil   |
| Magen-Darm-Medikamente                   | Metoclopramid<br>Domperidon,<br>Chlorpromazin,<br>Ranitidin,<br>Cimetidin   |
| Östrogene                                |   |
| Opiate und Kokain                        |   |

[11, 29, 35]

Wirkung auf Patienten: 0= keine Wirkung, ±= minimale Zunahme, += Anstieg bei 25 % der Patienten, ++ Anstieg bei 25-50 % der Patienten, +++Anstieg bei mehr als 50 % der Patienten.

**Tab. 4 Prolaktin inhibierende Medikamente**

| <b>Indikation/ Wirkmechanismus</b> | <b>Wirkstoff</b>  |
|------------------------------------|---|
| Antihypotonikum                    | Dihydroergotamin<br>Dopamin                                       |
| Psychoanaleptikum                  | Fenetyllin  |
| Migränemittel                      | Lisurid<br>Methysergid  |
| Prolaktinhemmer                    | Bromocriptin<br>Cabergolin<br>Lisurid<br>Metergolin<br>Quinagolid |
| blutungsstillendes Mittel          | Methylergometrin  |
| Opiatantidot                       | Naloxon   |
| Sympathikolytikum                  | Dihydroergocristin  |
| Appetitzügler                      | Fenfluramin   |
| durchblutungsförderndes Mittel     | Piribedil   |
| Parkinsonmittel                    | Levodopa  |

[11, 29, 35]

## 1.8 Therapie

### 1.8.1 Konservative Therapie

Das Hauptziel der Therapie der Hyperprolaktinämie besteht darin, die Symptome, die mit einem hohen Prolaktinspiegel assoziiert sind, zu verbessern. Indikationen für die Behandlung sind Unfruchtbarkeit und Fertilitätsstörungen mit dem Ziel der Wiederherstellung des Eisprungs bei Patienten, die schwanger werden möchten. Die Größe eines Hypophysentumors lässt sich mit Hilfe des Einsatzes der Dopamin Agonisten reduzieren, da es dadurch zu der angestrebte Senkung des Prolaktinwertes kommt [33]. Schließlich sollten nach Möglichkeit pharmakologische Ursachen, wie

medikamenteninduzierte Hyperprolaktinämien oder auch physiologische Ursachen wie z.B. Stress reduziert werden [64].

Für die Behandlung der Hyperprolaktinämie werden Dopamin-Agonisten wie z.B. Bromocriptin, Cabergolin, Pergolid und Quinagolid eingesetzt. Beobachtungsstudien haben für diese Medikamente ermittelt, dass eine Tumorreduktion von ca. 62 %, eine Auflösung von Gesichtsfelddefekten von ca. 67 %, die Normalisierung einer Amenorrhoe von ca. 78 %, Verbesserung der Unfruchtbarkeit von ca. 53 %, Verbesserung der sexuellen Funktion von ca. 67 %, Reduzierung der Galaktorrhoe von ca. 86 % und eine Normalisierung des Prolaktinspiegels von ca. 68 % zu erzielen ist [65].

Dopamin ist ein endogener Ligand für Prolaktin. Mittlerweile werden fünf Dopamin-Rezeptor-Subtypen klassifiziert. Insbesondere unterscheiden sich die Dopamin-Agonisten in ihrem pharmakologischen Profil und ihrer Selektivität zwischen D1- und D2-Rezeptoren. D2-Rezeptoren befinden sich auf der Zelloberfläche laktotroper Zellen. Hierüber binden die Dopamin-Agonisten, reduzieren die Aktivität der Adenylatcyclase und hemmen somit die Prolaktinsekretion [66]. D1-Rezeptoren stimulieren hingegen die Adenylatcyclase.

Bromocriptin ist ein seit vielen Jahren eingesetzter Dopamin-Agonist und somit ein gut etabliertes, kostengünstiges, sicheres und bekanntes Medikament. Es wirkt über D1-Antagonisten- und D2-Agonisten Rezeptoren, hat eine Halbwertszeit von nur 3,3 Stunden und muss somit mehrmals täglich in Dosen von 2,5-10 mg eingenommen werden. Bromocriptin ist sehr effektiv bei der Behandlung von Hyperprolaktinämie, zeigt jedoch Nebenwirkungen wie Übelkeit, Schwindel und Kopfschmerzen, Müdigkeit, Psychosen und Stimmungsschwankungen, sodass ca. 12 % der Patienten dieses Medikament nicht tolerieren. Es gibt auch einige Patienten, die eine Resistenz gegenüber Bromocriptin entwickeln [33]. Ursache dieser Resistenz soll eine molekulare Veränderung im laktotropen D2-Rezeptor liegen [67].

In der Schwangerschaft besteht kein Hinweis auf teratogene oder embryotoxische Nebenwirkungen [7, 68]. Dennoch sollte, sobald eine Schwangerschaft gesichert wird, dieses Medikament abgesetzt werden [7, 69]. In dringenden Fällen besteht jedoch die Möglichkeit der Gabe von Bromocriptin und Cabergolin. Allerdings sollten Pergolid und Quinagolid nicht verwendet werden. Die meisten Erfahrungsberichte liegen bei dem Bromocriptin vor, wobei die angeborene Fehlbildungsrate nicht höher liegt, als in der allgemeinen Bevölkerung [70, 71].

Cabergolin ist ebenfalls ein Ergotaminderivat, allerdings der 2. Generation. Seine Affinität zum D1-Rezeptor ist schwächer, dafür zeigt Cabergolin aber eine hohe Affinität zu D2-Rezeptoren. Seine Halbwertszeit liegt bei 65 Stunden und somit muss dieses Medikament nur ein- oder zweimal wöchentlich mit nur 0,25-2 mg appliziert werden [72].

Cabergolin und Bromocriptin zeigen gleiche Nebenwirkungen, wie zum Beispiel Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, orthostatische Hypotonie, verstopfte Nase, Krämpfe und psychiatrische Erkrankungen, jedoch sind die Schwere und Häufigkeit bei Cabergolin geringer ausgeprägt. In Ausnahmefällen kann Cabergolin eine hämolytische Anämie bewirken [73]. Dennoch ist Cabergolin das effektivere und nebenwirkungsärmere Medikament und Mittel der ersten Wahl [74]. Cabergolin hat eine agonistische Wirkung am Serotonin-5HT<sub>2B</sub>-Rezeptor. Es ist möglich, dass dieses die Ursache darstellt, weshalb Cabergolin fibrotische und seröse Entzündungen sowie Herzklappenveränderungen hervorrufen kann, insbesondere wenn Tagesdosen über 3 mg über einen längeren Zeitraum gegeben werden. Das Herzklappenrisiko soll dabei mit der Dosis korrelieren [75]. Eine andere Studie belegt, dass weder Bromocriptin noch Cabergolin eine relevante Herzklappeninsuffizienz herbeiführt. Beide Medikamente stehen in Verdacht Veränderungen bezüglich Fibrosen an den Herzklappen verursachen zu können. Somit stellt Bromocriptin diesbezüglich keine sicherere Alternative dar [76].

Quinagolid ist kein Ergotaminderivat. Es ähnelt dem Apomorphin und bindet selektiv an D2-Rezeptoren. Es hat eine Halbwertszeit von 24 Stunden. Quinagolid reduziert sowohl die Prolaktinwerte als auch die Tumorgroße [77]. Eine einjährige Studie zur Prolaktinombehandlung vergleicht Cabergolin und Quinagolid. Das Ergebnis zeigt, dass es bei beiden zu einer Normalisierung der Prolaktinwerte in über 85 % der Fälle gekommen ist. Eine Reduzierung der Tumorgroße liegt bei Quinagolid zwischen 22-25 % und bei Cabergolin zwischen 30-31 % vor [78].

Pergolid ist ein synthetisches Ergotamin-Derivat mit langwirkendem D2- und D1-Agonismus. Dieser Dopamin-Agonist ist ca. 100 mal stärker als Bromocriptin, seine Nebenwirkungen ähneln dem Bromocriptin [79]. Bei Pergolid besteht allerdings die Gefahr, wie bei Cabergolin, eine Herzklappeninsuffizienz zu entwickeln [75]. Aus diesem Grunde wurde Pergolid in den USA aus der klinischen Anwendung genommen. Ob die niedrigen Dosierungen von Cabergolin und Quinagolid bei der Hyperprolaktinämiebehandlung zu einer Herzklappeninsuffizienz führen können, ist noch nicht genügend erforscht. Eine Studie von 2012 mit höheren Dosierungen, wie sie

bei der Parkinsonerkrankung verabreicht werden, gibt zu 42 % eine Mitralklappeninsuffizienz und zu 26 % eine Aortenstenose oder Insuffizienz an [80]. Eine aktuelle Querschnittsstudie mit Gaben von Cabergolin und Bromocriptin kann keinen Zusammenhang zwischen diesen Medikamenten und signifikanten Herzklappenveränderungen bestätigen. Um dennoch sicher zu gehen, sollte zu Beginn einer Behandlung mit Dopamin-Agonisten eine Echokardiographie erfolgen. Diese sollte im Therapieverlauf in regelmäßigen Abständen von 6-12 Monaten wiederholt werden [81].

Die Rezidivrate nach Absetzen der Dopamin-Agonisten ist relativ hoch. Es besteht die Möglichkeit, dass sich der Prolaktinspiegel selbst nach jahrelanger Therapie in 29 % der Fälle normalisieren kann [82]. Patienten deren Tumorgroße nach Cabergolinbehandlung von zwei oder mehreren Jahren reduziert wurde, wiesen 18 Monate nach Absetzen des Medikamentes ein Rezidiv in 63 % der Fälle auf. Die Gesamtrisikorate liegt bei 54 % [83]. Ein Auslassversuch (z.B. Cabergolin) sollte nur dann empfohlen werden, wenn mindestens eine zwei- oder dreijährige Therapie und keine MRT-Veränderungen in den letzten zwei Jahren aufgetreten sind [7].

Die primäre Therapie bei medikamenteninduzierter Hyperprolaktinämie besteht in einem Auslassversuch über 3-4 Tage. Psychoaktive Medikamente haben in der Regel eine länger anhaltende Wirkung und müssen in Absprache mit dem behandelnden Arzt abgesetzt werden. Auch Substitutionen durch ähnliche Medikamente müssen besonders auf psychoaktiver Ebene intensiv beaufsichtigt werden [84]. Risperidon kann eine klinisch relevante Hyperprolaktinämie bewirken. Falls diese Therapie mit Risperidon weitergeführt werden muss, können zusätzlich Dopamin-Agonisten wie Bromocriptin oder Cabergolin eingesetzt werden, ohne dass sich das psychische Krankheitsbild verschlechtert [85]. Alternativ könnte eine Östrogen-Ersatz-Therapie weiterhelfen [7].

### **1.8.2 Operative Therapie**

Die erste transsphenoidale Operation wurde im Jahr 1907 von Hermann Schloffer an der Universität Innsbruck durchgeführt [86]. 50 Jahre später erfolgte die erste transsphenoidale mikrochirurgische selektive Adenomektomie [87], vor 20 Jahren wurde die Hypophyse über den endoskopischen, endonasalen Zugang erreicht [88].



An erster Stelle sollte die Behandlung mit den Dopamin-Agonisten Cabergolin und Bromocriptin stehen. Diese bewirken zum einen eine Normalisierung des Prolaktinspiegels und zum anderen eine Verringerung der TumorgroÙe [7].

An zweiter Stelle steht bei nicht Ansprechen der medikamentösen Therapie, Unverträglichkeitsreaktionen und Komplikationen die Hypophysenchirurgie. Die meist transssphenoidal durchgeführte Prolaktinomextirpation ist aufgrund der medikamentösen Behandlungsverfahren nur bei weniger als 10 % der Patienten indiziert [6, 7, 82]. Zu den Indikationen zählen Gesichtsfeldausfälle, Kompression des Sehnervs und neurologische Defizite [89]. Eine transssphenoidale Operation führt bei Mikroprolaktinomen mit Prolaktinspiegeln < 200 ng/ml zu einer Heilungsrate von 90 %, bei Makroprolaktinomen mit zum Teil Prolaktinspiegeln > 200 ng/ml jedoch zu weniger als 50 % Heilungsrate [90]. Das Rezidivrisiko bei operativen Eingriffen wird in einer Studie von 2003 zwischen 30-60 % angegeben [34]. Laut Serri O. et al liegt die Erfolgsquote chirurgischer Eingriffe bei Mikroprolaktinomen nur bei 75 % und bei Makroprolaktinomen bei 26 % [34]. Der Behandlungserfolg ist abhängig von der TumorgroÙe, Invasivität, Lokalisation, Wachstumsrichtung oder der hormonellen Aktivität [91]. Ferner kann ein chirurgischer Eingriff zu Hypophyseninsuffizienz, Blutungen, Meningitis, Gefäßverletzungen, Abszess, Diabetes insipidus, Liquorrhoe, Schlaganfall, Sehstörungen und Mortalität führen [33]. Eine Studie zeigt, dass die chirurgische Maßnahme bei Kindern mit Makroprolaktinomen in der Regel nicht kurativ ist. Somit wird für die postoperative Behandlung die Gabe von Dopamin-Agonisten weiterhin notwendig sein [92]. Um das pathologische vom normalen Hypophysengewebe besser differenzieren und somit Schädigungen der umliegenden Strukturen vermeiden zu können, kann Indocyaningrün, ein Fluoreszenzfarbstoff, bei endoskopischen endonasalen transssphenoidalen Operationen eingesetzt werden [93]. Ein weiteres Verfahren zur intraoperativen Markierung tumoröser Strukturen ist die 5-Aminolävulinsäure [94].

### **1.8.3 Strahlentherapie**

Die Strahlentherapie spielt in der Prolaktinombehandlung nur eine untergeordnete Rolle. Dieses ist aufgrund der sehr effektiven medikamentösen und chirurgischen Therapiemöglichkeiten zu erklären.

Nur bei Versagen der medikamentösen oder operativen Therapie besteht noch die Möglichkeit der externen und stereotaktischen Strahlentherapie. Bei der stereotaktischen Radiotherapie wird die „Radiochirurgie“ mit einer einzeitigen Bestrahlung von der Radiotherapie mit mehrzeitiger Bestrahlung differenziert. Gamma-Knife und Brenn-Strahlen-Operationen liefern eine hohe Strahlendosis auf einen kleinen Zielbereich, um das umliegende Gewebe zu schonen, und können in einer einzigen Behandlungssitzung zum Erfolg führen [95].

Die Gamma-Knife Radiochirurgie erzielte eine Remissionrate von 26 % der behandelten Patienten mit Prolaktinomen. Dieses ist kein besonders gutes Ergebnis und sollte eher bei kleinen Tumoren, die nicht mit Dopamin-Agonisten behandelt werden können, Anwendung finden. Es gibt nur sehr wenige Erfahrungsberichte, in denen Prolaktinome mittels Gamma-Knife Strahlen behandelt wurden, da die pharmakologische und chirurgische Vorgehensweise mit hoher Wirksamkeit zum Erfolg führt. Komplikationen in Form von Hypophyseninsuffizienz in 28 %, Hirnnervenlähmungen in 7 % der Fälle, neuropsychiatrische Störungen, zerebrale Ischämien und sekundäre Tumoren sind möglich [96]. Strahleninduzierte sellär gelegene Fibrosarkome zeigen nach 6,5 Monaten, von Beginn der gestellten Diagnose, keine guten Ergebnisse. Als Folgen können sowohl Sekundärtumore als auch Todesfälle auftreten [97].

Die Protonen-Radiochirurgie für hypophysäre, endoselläre Adenome wurde in einer Studie mit 465 Patienten untersucht. Dabei wurden Einzeldosen von 80-100 Gy mittels Protonenstrahlen gegeben. Das Ergebnis zeigte eine 80%ige Remission und zu 15 % eine Stabilisierung der Erkrankung. Ferner zeigten sich durch die Protonenbestrahlung keine lebensbedrohlichen Komplikationen, sodass diese wirksame Methode im Einzelfall Anwendung finden kann [98].

### **1.8.4 Therapie der Makroprolaktinome**

Makroprolaktinome sind Tumore mit einer Größe über 1 cm und kommen nur noch mit einer Häufigkeit von ca. 5 % der Prolaktinome vor. Ein asymptomatisches, kleines Makroprolaktinom wird primär mit einem Dopamin-Agonisten behandelt, da dieser sowohl die Hyperprolaktinämie als auch die Tumorgöße positiv beeinflussen kann. Innerhalb einer ein- oder zweiwöchigen Therapie können 80 % der Prolaktinome mehr

als 25 % ihres Volumens verlieren. Der Prolaktinspiegel wird ebenfalls bis zu 50 % gesenkt. Der Erfolg der Tumorreduktion kann sogar über Monate hinweg progredient verbessert werden [7]. Eine Behandlung mit Cabergolin kann in 10 % der Fälle eine komplette Tumorreduktion herbeiführen [68, 99]. Der Verlauf sollte mit Serum- und MRT-Kontrollen erfolgen. Bei 90 % der prämenopausalen Frauen stellten sich wieder ovulatorische Zyklen ein. Bei der Behandlung von Cabergolin gab es laut Colao et al. nur zu 4,5 % der Fälle Nebenwirkungen, die aber ein Abbrechen der Behandlung nicht erforderlich machten [7, 100, 101].

Ein operativer Eingriff ist bei einem Makroadenom nur dann indiziert, wenn Resistenzen und Unverträglichkeitsreaktionen auf Dopamin-Agonisten, Sehverluste oder neurologische Defizite aufkommen [102, 103].

### **1.8.5 Therapie der Riesen-Prolaktinome**

Ein Riesen-Prolaktinom wird mit einer Größe über 4 cm deklariert. Diese sind mit einer Prävalenz von 0,5 und 4,4 % aller Tumoren der Hypophyse angegeben. Auch bei diesen riesigen und aggressiven Tumoren wird als erstes eine Behandlung mit Cabergolin empfohlen, um die Tumorgöße zu reduzieren [104]. Dopamin-Agonisten haben selbst bei dieser Tumorgöße das Potential eine Verkleinerung bis zu 50 % zu erzielen. Eine vollständige chirurgische Entfernung wird selten erreicht und es besteht oft noch der Bedarf postoperativ einen Dopamin-Agonisten mit hinzuzuziehen. Die Gesamtremissionsrate liegt bei 53,2 % [105].

Der Fall eines 13-jährigen Jungen mit Exophthalmus, bilateralem Papillenödem und Hydrocephalus, aufgrund eines Riesen-Prolaktinoms, konnte durch Cabergolin und Quinagolid schnell und komplett verbessert werden, sodass keine Operation mehr notwendig war [106]. Ein anderes Beispiel eines 14-jährigen Mädchens mit einem Riesen-Prolaktinom zeigte, dass nach einer Cabergolinbehandlung normale Prolaktinwerte und eine beeindruckende Tumorschrumpfung erzielt wurde [107]. Es werden zahlreiche Ereignisse dieser Art auch in großflächig angelegten Studien mit dem gleichen Ergebnis beschrieben [108-111]. Laut Maiter et al. erreichen Dopamin-Agonisten eine Normalisierung der Prolaktinwerte um 60-70 %. Die Neurochirurgie zeige in diesen Fällen erhebliche Raten von Morbidität und Mortalität [112].

Sicherlich ist die endonasale endoskopische Chirurgie eine sehr gute Methode, um diese großen Prolaktinome zu therapieren. Leider gibt es explizit zu diesem Thema sehr wenig vergleichbare Literatur. Kassam und Prevedello/Jagannathan veröffentlichten in ihren Publikationen gute Erfolge mit den endoskopischen endonasalen Verfahren. In einer Studie mit 800 Patienten, die Kassam analysierte, hatten 313 Patienten Hypophysenadenome, die aber nicht näher nach Art und Größe differenziert wurden. Das Alter der Studienteilnehmer lag im Mittel bei 49,21 Jahren [113-115].

### **1.8.6 Therapie maligner Prolaktinome**

Maligne Prolaktinome kommen bis zu 0,5 % der Hypophysentumore vor und haben ein hohes Potential zu metastasieren und sind mit einer schlechten Prognose assoziiert [116].

Der Einsatz von Temozolomid, ein alkylierendes Chemotherapeutikum, hemmt die Zellproliferation, induziert Apoptose in Hypophysenadenomen und reduziert die hormonelle Sekretion der Prolaktinome [117]. Die Erfahrungsberichte von malignen Prolaktinombehandlungen sind sehr unbefriedigend, da die chirurgischen und strahlentherapeutischen Maßnahmen in der Regel palliativen Charakter haben und die Chemotherapie wenig oder keinen Nutzen bringt. Diese Krebsarten verlaufen meist tödlich [7].

Medikamentöse Behandlung, Chirurgie, Bestrahlung und Temozolomid stellen hier ein multimodales Management dar [112].

### **1.8.7 Therapie in der Schwangerschaft**

Mikroprolaktinome zeigen in der Regel kaum ein zunehmendes Tumorwachstum, sodass die Dopamin-Agonisten abgesetzt werden können. Der Patient sollte regelmäßig überwacht werden und nur bei Komplikationen wie starken Kopfschmerzen oder visuellen Auffälligkeiten eine Magnet Resonanz Tomographie (MRT)-Diagnostik

ohne Gadolinium bekommen. Bei progredientem Tumorwachstum besteht die Möglichkeit einen Dopamin-Agonisten einzusetzen. Bei Makroprolaktinomen sollte eine Therapie mit Dopamin-Agonisten bestenfalls ein Jahr vor der Schwangerschaft beginnen, um die Tumorgröße zu reduzieren. Es besteht auch die Möglichkeit einer chirurgischen Intervention. Makroprolaktinome haben leider die Tendenz von 15-35 % zu expandieren. Der Einsatz von Dopamin-Agonisten während der Schwangerschaft muss individuell geklärt werden, es besteht auch notfalls die Möglichkeit in dem zweiten Trimester der Schwangerschaft einen chirurgischen Eingriff zu tätigen [20, 118].

### 1.8.8 Algorithmus der Hyperprolaktinämie

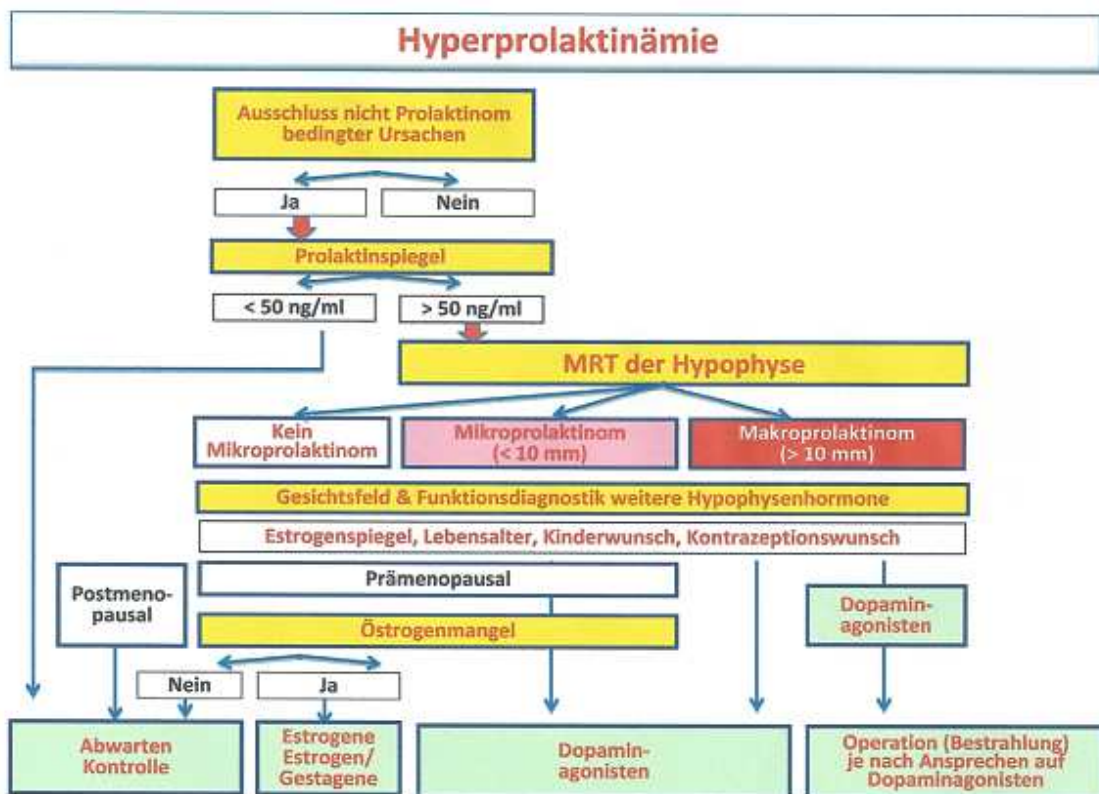


Abb. 5 Diagnostik und Therapie bei Hyperprolaktinämie und Management bei Prolaktinomen

[119]

Dieser Algorithmus von der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin stellt die Vorgehensweise in der Diagnostik und Therapie bei Hyperprolaktinämie dar. Nach Bestimmung des Prolaktinspiegels wird das folgende Vorgehen entschieden. Bei Werten kleiner 50 ng/ml reichen Verlaufskontrollen zunächst aus. Die Ursachen für die erhöhten Prolaktinwerte sollten danach abgeklärt werden. Bei Werten größer als 50 ng/ml ist die MRT-Bildgebung der Hypophyse erforderlich, um eine Differenzierung zwischen kleinen Prolaktinomen, Mikroprolaktinomen oder Makroprolaktinomen treffen zu können. Eine genauere Betrachtung des Ausmaßes des Befundes kann mittels einer Gesichtsfeldmessung, Funktionsdiagnostik weiterer Hypophysenhormone oder Bestimmung des Östrogenspiegels erzielt werden. Für die Diagnostik und Therapie sind Informationen über das Lebensalter, Aussagen über Kinderwunsch und Kontrazeption von Bedeutung. In Abhängigkeit der individuellen Befunde, post- oder prämenopausaler Patienten werden abwartende Kontrollen, Östrogen- und Gestagengaben, Dopamin-Agonisten oder Operationen (Bestrahlung) empfohlen.

### **1.9 Nebenwirkungen und Folgen der Hyperprolaktinämie**

Experimentelle Studien zeigten, dass Prolaktin die Proliferation von Brustkrebszellen *in vitro* und das Wachstum des Mammakarzinoms bei Nagern fördern kann [120, 121]. Es wurde ein erhöhtes Gesamtkrebsrisiko bei Patienten mit Hyperprolaktinämie gefunden, vor allem hämatopoetischen Krebs und Magenkrebs, aber kein erhöhtes Risiko für Brustkrebs bei Frauen und eher ein niedrigeres Risiko für Prostatakrebs bei Männern [122].

Eine primäre oder sekundäre Amenorrhoe führt auf lange Sicht zu einer verminderten Knochendichte, unabhängig davon, ob eine Hyperprolaktinämie existiert. Eine chronische Hyperprolaktinämie reduziert die Ausschüttung der Sexualhormone und dieses führt zu einer geringeren Mineralisierung des Knochens [123]. Da Prolaktin einen direkten Einfluss auf die Knochendichte hat, ist es wichtig bei länger bestehender Hyperprolaktinämie Knochendichtemessungen vorzunehmen, um osteoporotische Frakturen zu verhindern. Hierbei ist besonders die Wirbelsäule betroffen [124].

Makroprolaktin soll eine Rolle in der Pathophysiologie der Atheroskleroseentwicklung spielen. Das Vorhandensein von Prolaktinrezeptoren in den Makrophagen kann zu lokalen Entzündungsreaktionen in den atherosklerotischen Plaques führen [125].

Prolaktin ist ein diabetogen wirkendes Hormon, welches mit Insulinresistenz einhergehen kann [126]. Eine neuere Studie unterstützt diese These, dass hohe Prolaktinspiegel mit Hyperinsulinämie in Verbindung mit der Insulinresistenz bei prämenopausalen Frauen gebracht werden kann [127].

Erhöhte Prolaktinspiegel werden in Zusammenhang mit Gewichtszunahmen gesehen [128]. Wobei diese Gewichtszunahmen nur bei Männern dokumentiert wurden [129]. Ein Gewichtsverlust scheint sich nicht zwingend, aber dennoch häufig, unter der Prolaktin-Behandlung mit Dopamin-Agonisten zu ergeben [129].

Eine bestehende Hyperprolaktinämie kann sich nach einer Schwangerschaft in 17-37 % der Fälle wieder normalisieren [130]. Ebenso können die Wechseljahre einen positiven Effekt, aufgrund der sinkenden Östrogenspiegel, haben [131].

Bei der Multiplen Sklerose kann Prolaktin eine positive Wirkung auf den Krankheitsverlauf ausüben. Es scheint so, als ob das Stillen postpartal das Risiko für Schübe minimieren kann [132]. Darüber hinaus besteht die Möglichkeit, dass Prolaktin das Potential haben könnte, die Remyelinisierung zu fördern [133].

Prolaktin steht in dem Verdacht, sich ungünstig auf Autoimmunerkrankungen auszuwirken. Dieses Hormon besitzt proinflammatorische und anti-apoptotische Wirkung, verbessert die Proliferationsantwort auf Antigene und Mitogene und erhöht die Produktion von Immunglobulinen und Autoantikörpern [134]. Eine Hyperprolaktinämie ist bei einigen Autoimmunerkrankungen vermehrt beobachtet worden, vor allem beim systemischen Lupus erythematodes. Dopamin-Agonisten erzielten eine signifikante Verbesserung in der Therapie des Lupus erythematodes [1]. Sowohl die Hyperprolaktinämie als auch die Makroprolaktinämie zeigen eine Auswirkung auf die Thrombozytenaktivität. Somit besteht möglicherweise ein erhöhtes Risiko für Schlaganfälle oder anderer thrombogen wirkender Effekte [135, 136]. Prolaktin kann seine Wirkung auf die Thrombozytenaggregation sowohl über die Gerinnungsfaktoren als auch auf das fibrinolytische System ausüben [137].

Da man in Primaten und Nagetieren Prolaktinrezeptoren in der inneren und äußeren Kernschicht sowie Ganglienschicht der Netzhaut gefunden hat, könnte Prolaktin eine Rolle in der menschlichen Netzhaut spielen [138]. Vielleicht könnte Prolaktin als therapeutisches Medium bei der Netzhautablösung genutzt werden [139]. Eine andere Studie kommt zu einem ähnlichen Ergebnis, wobei die Induktion einer Hyperprolaktinämie einen neuen Therapieansatz bei der diabetischen Retinopathie darstellen könnte [140].

Zum Abschluss stellt sich noch eine moderne Frage, wie und ob ein Brustwarzenpiercing mit Hyperprolaktinämie assoziiert ist, da dieses einen chronischen Stimulus bewirkt. Zum Glück hatte kein Proband dieser Studie mit fast ausschließlich bilateralem Piercing eine Hyperprolaktinämie zu befürchten [141].

## 1.10 Zielsetzung

Die Zielsetzung der vorliegenden Dissertation ist es, anhand retrospektiver Daten zu analysieren, ob eine Indikation zur Operation im hypophysären Bereich bei jungen Frauen mit Hyperprolaktinämie und fraglichem Sellabefund besteht?

Es müssen dafür sowohl die diagnostischen Möglichkeiten und die bisher standardisierten Behandlungsmethoden mit Dopamin-Agonisten, als auch die neueren chirurgischen Möglichkeiten kritisch in Bezug auf Wirksamkeit, Sicherheit, Komplikationen, Rezidiventwicklung und Langzeiterfahrungen erforscht und betrachtet werden.

Grundvoraussetzung einer erfolgreichen Therapie ist eine detaillierte, logische, systematische, detektivische und diagnostische Vorgehensweise, um den genauen Ursprung der Hyperprolaktinämie zu ermitteln. Dieses stellt die Grundvoraussetzung für eine optimale und effektive Therapiegestaltung dar.

Folgende Fragen sollen für dieses spezielle Patientenkollektiv beantwortet werden:

1. Welche Symptome bestehen vorzugsweise?
2. Worin liegt die Ursache der Hyperprolaktinämie?
3. Besteht eine Notwendigkeit die Hyperprolaktinämie zu behandeln?
4. Gibt es Unterschiede in der Therapie junger Patienten?
5. Welchen Einfluss hat die gewählte Therapieform auf die erhöhten Prolaktinwerte und Beschwerden der Patienten?
6. Welche operativen Komplikationen oder Nebenwirkungen der Dopamin-Agonisten treten auf?
7. Wann ist welche Therapieform indiziert?



## 2 Material und Methoden

### 2.1 Laborwertbestimmungen

#### 2.1.1 Prolaktinmessung

Erhöhte Prolaktinwerte über dem Referenzwert von 30 ng/ml, unter Ausschluss einer Schwangerschaft oder Stillzeit, deuten auf eine Hyperprolaktinämie hin. Diese ist eine der häufigsten hypothalamo-hypophysären Funktionsstörung in der Endokrinologie [142].

Aufgrund der zirkadianen Rhythmik des Prolaktins ist die Blutabnahme bei nüchternen Patienten zwischen 8 und 10 Uhr am aussagekräftigsten [142].

Da Stress einen Einfluss auf den Prolaktinwert nehmen kann, sollte der Patient möglichst ruhig und stressfrei liegen. Blutabnahmen aus Venenverweilkanülen sollten vermieden werden [142].

Vor der Blutabnahme müssen Brustuntersuchung vermieden werden und das Serum sollte ein Probevolumen von 25 µl haben [142].

Die Prolaktin-Referenzwerte sind alters- und geschlechtsabhängig. Das Zentrallabor Münster ermittelt das Prolaktin im Serum mit dem ADVIA Centaur- und ADVIA Centaur XP- System von Siemens. Die Sensitivität und der Messbereich liegen zwischen 0,3-200 ng/ml (6,4-4240 µIE/ml) [142].

#### Testprinzip

Zusammenfassung und Erläuterung des Tests von Siemens Healthineers:

„Der ADVIA Centaur Prolaktin-Test ist ein an zwei Stellen ansetzender Sandwich-Immunoassay unter Anwendung der direkten Chemielumineszenz-Technologie, bei dem jeweils konstante Mengen zweier Antikörper eingesetzt werden. Der erste Antikörper, im Lite-Reagenz, ist ein mit Acridiniumester markierter, polyklonaler Ziege-Anti-Prolaktin-Antikörper. Der zweite Antikörper, in der Solid Phase, ist ein monoklonaler Maus-Anti-Prolaktin-Antikörper, der kovalent an paramagnetische Partikel gebunden ist [142].

Das System führt automatisch die folgenden Schritte durch:

- dispensiert 25 µl Probe in eine Küvette

- dispensiert 100 µl Lite-Reagenz und inkubiert es 5,0 Minuten lang bei 37 °C
- dispensiert 450 µl Solid Phase und inkubiert sie 2,5 Minuten lang bei 37 °C
- trennt, aspiriert und wäscht die Küvetten mit entionisiertem Wasser
- dispensiert jeweils 300 µl Reagenz A (Säure) und Reagenz B (Base), um die Chemielumineszenz-Reaktion auszulösen
- zwischen der Prolaktinmenge in der Patientenprobe und den vom System gemessenen relativen Lichteinheiten besteht eine direkt-proportionale Beziehung [142].

### Hinweise zum Verfahren

Ergebnisberechnung: das System gibt die gemessenen Prolaktin-Serumwerte in ng/ml (Masseneinheit) bzw. µIE/ml (SI-Einheiten) an, je nachdem, welche Einheiten in den Testdefinitionen gewählt wurden. Die Umrechnungsformel lautet: 1 ng/ml = 21,2 µIE/ml“ [142].

### Verdünnung

Serumproben mit einer Prolaktinkonzentration von mehr als 200 ng/ml (4240 µIE/ml) müssen verdünnt und erneut getestet werden, um ein genaues Ergebnis zu erhalten. Bei der automatischen Verdünnung ist darauf zu achten, dass ADVIA Centaur Multi-Diluent 1, bestehend aus Pferdeserum mit Natriumazid (0,1 %), geladen ist und folgende Systemparameter eingestellt sind: Verdünnungsgrenzen: ≤ 200 ng/ml und ein Verdünnungsfaktor von 2,5. Falls anschließend die Patientenproben den automatischen Verdünnungsbereich übersteigen, können die Proben noch manuell verdünnt werden [142].

### High-Dose-Hook-Effekt

Hierunter versteht man falsch-niedrig gemessene Prolaktinspiegel, die durch sehr hohe Antigenkonzentrationen verursacht werden. Patientenproben mit Prolaktinwerten bis zu 30.000 ng/ml (636.000 µIE/ml) werden in diesem Test mit größer als 200 ng/ml (4240 µIE/ml) angegeben [142].

### Erwartungswerte

Die Erwartungswerte für Prolaktin-Test wurden im Voraus anhand von 661 Serumproben von gesund erscheinenden Personen ermittelt. Basierend auf einem Konfidenzintervall von 95 % ergaben sich folgende Referenzwerte:

**Tab. 5 Prolaktinwerte**

| Kategorie              | N   | Mittelwert (ng/ml) | Bereich (ng/ml) |
|------------------------|-----|--------------------|-----------------|
| <b>Frauen</b>          | 202 | 9,6                | 2,8 bis 29,2    |
| <b>Nicht schwanger</b> |     |                    |                 |
| <b>Schwanger</b>       | 216 | 61,7               | 9,7 bis 208,5   |
| <b>Postmenopausal</b>  | 104 | 6,9                | 1,8 bis 20,3    |
| <b>Männer</b>          | 139 | 7,0                | 2,1 bis 17,7    |

[142, 143]

Jedes Labor sollte seine eigenen Referenzwerte für die diagnostische Auswertung der Testergebnisse ermitteln [142, 143].

### **2.1.2 Big Prolaktin**

Das Big Prolaktin macht 10-20 % des gesamten Serum Prolaktins aus. Diese Form des Prolaktins scheint ein Dimer zu sein, es gibt aber nur sehr wenige Aussagen darüber, wie sein chemisch-physikalisches Verhalten aussieht. Nach derzeitigen Erkenntnissen soll es dem Makroprolaktin ähneln und eine minimale Bioaktivität besitzen [27, 144, 145].

### **2.1.3 Makroprolaktin oder Big-Big-Prolaktin**

Beim Gesunden macht das Makroprolaktin, ein hochmolekularer Komplex bestehend aus Prolaktin und Immunglobulin G (IgG) oder Immunglobulin A (IgA), weniger als 10 % vom gesamt Serum-Prolaktin aus [31]. Die Reaktivität des Makroprolaktins im Siemens Centaur Immunoassay ist relativ schwach. Die Polyethylen-Glykol-Fällung ist die Technik, die am häufigsten für den Nachweis von Makroprolaktin eingesetzt wird [146]. Die Polyethylen-Glykol-Fällung trennt Proteine entsprechend ihrer Löslichkeit und ihres Molekulargewichtes in wässriger PEG-Lösung und stellt eine einfache, leicht zugängliche reproduzierbare Screening Methode für hyperprolaktinämische Seren dar [147].

Falls eine Prolaktinerhöhung auf das Makroprolaktin zurückzuführen ist und entsprechende Symptome einer Hyperprolaktinämie zu erkennen sind, besteht die Möglichkeit mittels Dopamin-Agonisten diese zu behandeln. Die Indikation zur Therapie sollte sehr streng gestellt und mit regelmäßigen Hypophysen-Untersuchungen gesichert werden, da das Makroprolaktin in der Regel nicht von pathologischem Charakter ist. Falls dieser nur in der Messung erscheint, sollte eine unnötige Therapie vermieden werden. [148]. (Siehe Einleitung S. 14 1.7.2)

### **2.2 Patientenauswahl**

Diese retrospektive Studie umfasst 40 Patienten, im Alter zwischen 15 und 40 Jahren mit Hyperprolaktinämie, die sich sowohl in der Ambulanz des Universitätsklinikums Münster in der Klinik für Neurochirurgie, als auch in der Ambulanz des Universitätsklinikums Münster in der Abteilung für Endokrinologie, in dem Zeitraum von 2009-2014 eingefunden haben.

Die Patientenakten werden mit dem Orbis®-System, einem digitalen, multimedialen, applikationsintegriertem Krankenhaus-Dokumentationssystem, verwaltet. Dieses ist ein Agfa HealthCare System, ein Anbieter von integrierten IT-Lösungen in Mortsel, Belgien. Dieses bietet den Funktionsumfang einer elektronischen Patientenakte, in welcher sich Anamnesen, Ergebnisse von Untersuchungen und durchgeführten Therapien, Diagnosen und Befunddokumentationen, Arztbriefe und vieles mehr befinden [149].

Die Datenbank des Orbis®-Systems am Universitätsklinikum Münster wurde anhand folgender Einschlusskriterien analysiert: Hyperprolaktinämie, Prolaktinom, endokrine Dysfunktion und weibliches Geschlecht zwischen 15-40 Jahren im Zeitraum vom 01.01.2009 bis 01.08.2014.

Die ursprünglich aus der Datenbank des Orbis®-Systems zur Verfügung gestellte Liste umfasste 296 Patienten. Alle 296 Patientenakten wurden analysiert. 40 Patienten konnten in die Arbeit integriert werden, die restlichen 256 erfüllten nicht gleichzeitig alle Einschlusskriterien.

Es wurden die Patienten in die Studie mit einbezogen, deren Prolaktinspiegel in den Serumproben über 30 ng/ml (Referenzbereich: nicht schwangere Frauen zwischen 2,8-29,2 ng/ml und Männer zwischen 2,1-17,7 ng/ml) lagen und sich die Diagnose einer

Hyperprolaktinämie bestätigt hatte. Ebenso wurden fragliche selläre Befunde, die sich im Magnetresonanz-Bildgebungsverfahren gezeigt hatten, integriert.

Ausschluss Kriterien waren physiologische Ursachen wie Schwangerschaft und Stillzeit, Patientinnen in der Peri- oder Postmenopause, sowie Patientinnen außerhalb des 15.-40. Lebensjahres.

Abweichend von der Regel wurden drei Patientinnen außerhalb des 15.-40. Lebensjahres aufgenommen, ebenfalls zwei männliche Patienten mit sellärem Befund, mit und ohne Hyperprolaktinämie, sowie sechs weibliche Patienten mit einem sellären Befund ohne Hyperprolaktinämie.

### **2.3 Aufnahme der Patientendaten**

Zunächst wurden die persönlichen Patientendaten wie Patientenummer, Alter und Geschlecht erfasst und anonym codiert. Anschließend die Prolaktinwerte und deren Verlauf, endokrine hormonelle Laborwerte, Sehstörungen, Magnetresonanztomographie Befunde und ihre Kontrollen, klinische Symptome (Galaktorrhoe, Gynäkomastie, Kopfschmerzen, visuelles Defizit, sekundäre Amenorrhoe, Oligomenorrhoe, Dysmenorrhoe, unerfüllter Kinderwunsch, Gewichtszunahme und -abnahme sowie Schwindel), Medikamente, Therapie in Form von Dopamin-Agonisten, transsphenoidale Operation, Verlauf und mögliche Ursachen in einer Excel Tabelle festgehalten.

Es wurden alle Patienten nach ihrem persönlichen Befinden befragt und um eine Erlaubnis zur Datenfreigabe gebeten. Ebenso wurden alle Ärzte bezüglich des Behandlungsverlaufs kontaktiert.

### **2.4 Bildgebung**

Die Magnetresonanztomographie (MRT), arbeitet mit Magnetfeldern und Radiowellen, in dem das Verhalten von Protonen in einem starken Magnetfeld beobachtet wird. Es ist ein modernes, detailliertes, sicheres, dünnschichtiges, sensitives und optimales Schnittbildverfahren, mit hervorragender räumlicher Auflösung und höchstem

Weichteilkontrast zur Diagnosestellung und Therapieüberwachung. Die hohe Aussagekraft der Magnetresonanztomographie entsteht durch das unterschiedliche Magnetisierungsverhalten in den unterschiedlichen Geweben. Dazu wird der Patient in ein sehr starkes Magnetfeld gebracht, in welches eine elektromagnetische Radio-Welle eingestrahlt und danach wieder ausgeschaltet wird. Daraufhin sendet der Patient ein Signal aus, welches der Bildgebung dient [150-152]. Dieser Effekt kann durch den Einsatz von Kontrastmitteln, meist dem paramagnetischen Gadolinium, verbessert werden. Dieses Kontrastmittel führt zu einer Signalintensitätsänderung. Dadurch kommt es zu einer Verkürzung der T1- und T2-Werte. Dieses lässt den Tumor hell erscheinen. Das den Tumor umlagernde Ödem bleibt dabei unbeeinflusst. Gadolinium kann nur die defekte Blut-Hirn-Schranke überwinden, nicht hingegen die intakte. Aufgrund dieser Tatsache lassen sich mittels Kontrastmittelgaben Läsionen innerhalb des Gehirns sehr gut darstellen [152]. Die T1-Relaxation ist eine Zeit des Wiederaufbaus der Longitudinalmagnetisierung und beträgt 300-2000 ms und hängt von der Wärmeleitfähigkeit des Gewebes ab. Die T2-Relaxation beträgt 30-150 ms und gibt den Rückgang der Transversalmagnetisierung an [150-152]. In der T1-Relaxation stellen sich Fettgewebe mit schnellem Wärmetransfer hell und Flüssigkeiten eher dunkel dar. In der T2-Relaxation wirken Flüssigkeiten hell. Knochen wirkt aufgrund seines geringen Wassergehaltes dunkel und kann somit nicht gut mit der Magnetresonanztomographie beurteilt werden [150-152]. Da pathologisches und erkranktes Gewebe oft einen höheren Wassergehalt als gesundes Gewebe hat, kann dieser Zustand mit dem Magnetresonanzverfahren differenziert und Informationen über Tumorgroße, Ausdehnung und Charakteristika bildlich dokumentiert werden. Dieses Verfahren eignet sich besonders gut zur Darstellung des Gehirns, des Rückenmarks und des Bewegungsapparates. Es stellt den Goldstandard in der Diagnostik von Hypophysenadenomen dar, da bereits Veränderungen ab 2 mm auffällig werden. Kontraindikationen sind aufgrund des starken Magnetfeldes jegliche zur Dislokation neigende magnetisierbare Metallteile im menschlichen Körper sowie Phobien [150-152].

Die craniale Computertomographie (cCT) ist ebenfalls ein bildgebendes Verfahren, bei dem Schnittbilder des Gehirns angefertigt werden. Hierbei handelt es sich um eine radiologische Untersuchungsmethode, die eingesetzt werden kann, wenn eine Kontraindikation für die Magnetresonanztomographie zum Beispiel bei Cochlea- oder Schrittmacherimplantaten besteht. Allerdings lassen sich hiermit nicht kleinste

Adenome diagnostizieren, dafür aber Verkalkungen, die in der Magnetresonanztomographie nicht so gut darstellbar sind.

### 2.5 Statistische Auswertung

Die erhobenen Daten wurden verschlüsselt und in einer Excel®-Tabelle (Microsoft, USA) aufgenommen. Mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Excel® Version 2010 von Microsoft, dessen Hauptsitz in Redmond (Washington, USA) liegt, wurden die Daten formatiert und direkt als SPSS-Datei erfasst. Das SPSS-Programm der Firma IBM ist eine Software (Version 22) für statistische Datenanalysen [153].

Nach Überprüfung der Fehlerfreiheit erfolgten die notwendige Variablenbenennung und die analoge Verschlüsselung der Variablenausprägung.

Dementsprechend konnten die Merkmale in quantitative und qualitative kategorisiert werden.

Für diejenigen Variablen mit  $\geq 2$  Ausprägungen („Qualitative/ Kategoriale Daten“) wurden Häufigkeitsanalysen (ein-/zweidimensional) durchgeführt und tabellarisch zusammengestellt.

Mess- und Skalenwerte bzw. quantitativ-verteilte Variablendaten wurden auf ihre Verteilungsform vor der weiteren Auswertung untersucht. Als adäquates statistisches Verfahren zur Überprüfung der Daten auf Normalverteilung wurde der Kolmogorov-Smirnov-Test (K-S-Test) angewendet [154-156].

Es wurde dabei unter Annahme der Nullhypothese ( $H_0$ ), die besagt, dass die Daten normalverteilt sind überprüft, ob gegenüber dieser Vereinbarung kein Widerspruch erhoben werden kann. Ist das Ergebnis des K-S-Tests signifikant, also die berechnete Irrtumswahrscheinlichkeit ( $p \leq 0,05$ ) kleiner oder gleich dem vereinbarten 5%igen Signifikanzniveaus, kann die angenommene Normalverteilung der überprüften Variablendaten verworfen werden. An deren Stelle tritt dann die Alternativhypothese ( $H_1$ ), welche besagt, dass die Variablendaten von der Normalverteilung signifikant abweichen.

Graphische Darstellungen veranschaulichen quantitativ-verteilte Variablendaten mittels Boxplot-Darstellungen, Kreis- und Säulendiagramme.

Nach Feststellung der Verteilungsform überprüfter quantitativer Variablen­daten konnte in der vorliegenden Arbeit zur Untersuchung von Mittelwerten/Medianen der nicht-parametrische Tests von Kruskal-Wallis (für > 2 Ausprägungen) eingesetzt werden.

Der nicht-parametrische Mann-Whitney-U-Test (U-/M-W-Test) wurde zur Prüfung von Gruppen und Untergruppen unabhängiger Stichproben bezüglich signifikanter Unterschiede (als Signifikanzniveau wurde die Irrtumswahrscheinlichkeit  $p < 0,05$  festgelegt) eingesetzt [154-156].

Durch Anwendung des Chi-Quadrat-Tests ( $\chi^2$ -Test) nach Pearson erfolgte die Analyse mittels einer Kreuztafel auf Unabhängigkeit [154].

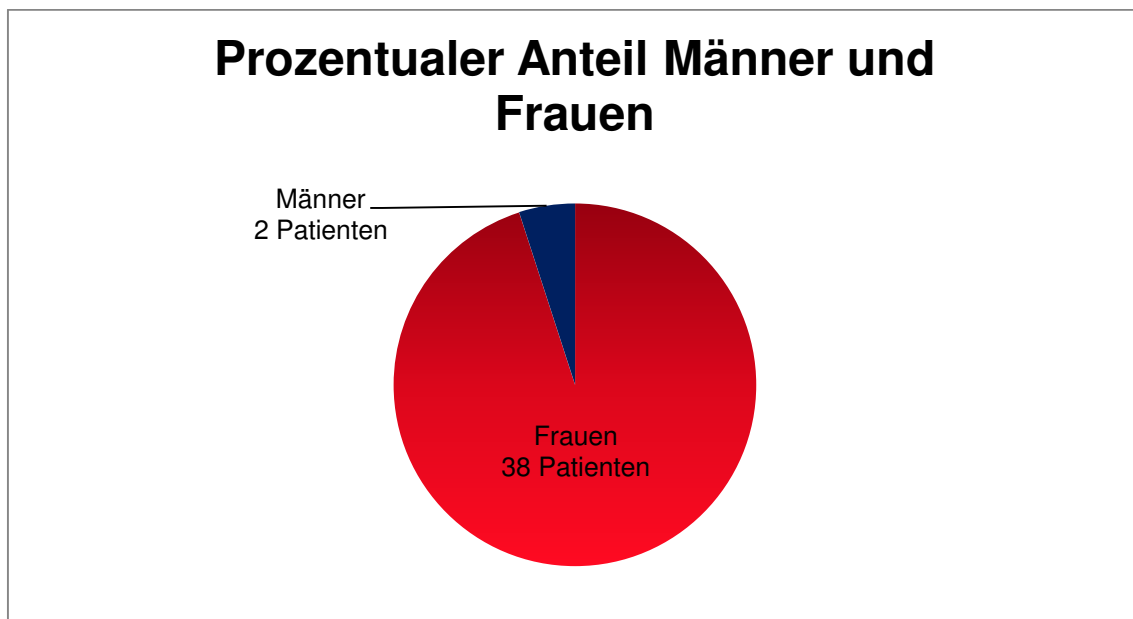


## 3 Ergebnisse

### 3.1 Das Patientenkollektiv

#### 3.1.1 Geschlechterverteilung

Die Studie umfasst die Auswertung von insgesamt 38 Frauen und 2 Männern, wie sie in Abbildung 6 dargestellt sind.



**Abb. 6 Geschlechterverteilung**

Anzahl der Männer 2 (5 %) Patienten, Anzahl der Frauen 38 (95 %) Patienten.

#### 3.1.2 Altersverteilung

Tabelle 6 stellt die Altersverteilung aller Patienten (n=40) dar, sowie das Alter bei Diagnosebeginn, die Behandlungsdauer und die gemessenen Prolaktinwerte.

**Tab. 6: Altersverteilung und Prolaktinwerte**

| Variable                                  | F  | X     | SD     | Min. | Max.  | Med. | Exzess | Schiefe | K-S-T: p |
|---|----|-------|--------|------|-------|------|--------|---------|----------|
| A03: Alter (Jahre)                        | 40 | 32,05 | 8,42   | 13   | 56    | 32,0 | 1,9    | ,6      | ,019     |
| A04: Bekanntwerden der Diagnose (Jahre)   | 40 | 27,90 | 8,50   | 13   | 53    | 27,0 | 2,3    | 1,0     | ,047     |
| A03-A04: Differenz (Jahre)                | 40 | 4,15  | 5,43   | 0    | 32    | 3,0  | 17,8   | 3,7     | ,000     |
| A05: Prolaktin basal (ng/ml)              | 40 | 74,18 | 115,02 | 4,1  | 702,2 | 47,7 | 23,7   | 4,5     | ,000     |
| A06: Kontrolle 1: Prolaktin basal (ng/ml) | 40 | 43,00 | 56,46  | ,0   | 275,9 | 27,7 | 7,5    | 2,5     | ,000     |
| A07: Kontrolle 2: Prolaktin basal (ng/ml) | 40 | 15,94 | 26,36  | ,0   | 126,0 | ,0   | 7,0    | 2,4     | ,000     |

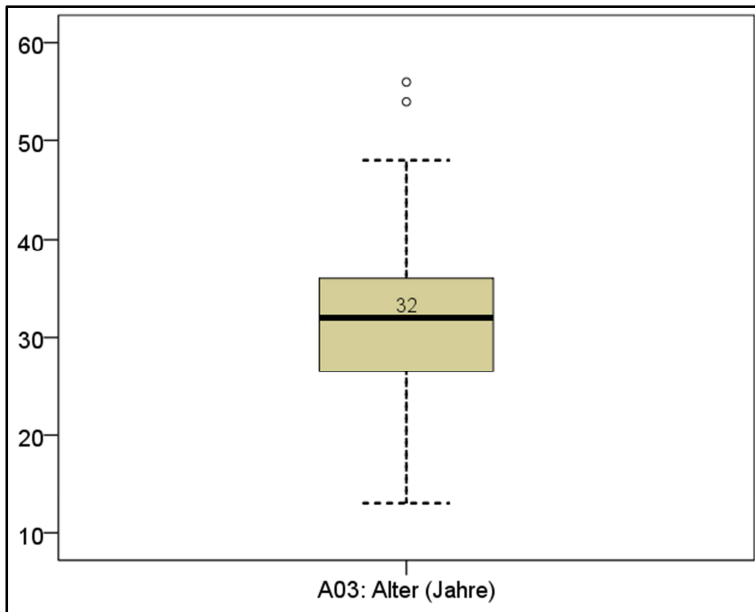
Ergebnisse der beschreibenden Statistik und Signifikanzprüfung der untersuchten Variablendaten auf Normalverteilung mittels des Kolmogorov-Smirnov-Tests (K-S-T: F= Fallzahl, X= Mittelwert, SD= Standardabweichung, Min./Max.= kleinster/ größter Wert; Med.= Median, p= Irrtumswahrscheinlichkeit). Die Kontrolle 1 und 2 der basalen Prolaktinwerte sind aus den chronologischen Verlaufskontrollen entnommen worden (,0 bedeutet hierbei nicht benannt).

Anhand des Ergebnisses des K-S-Tests weichen die Variablendaten bei sämtlichen Variablen von der Normalverteilung statistisch signifikant ab (Tab. 6, letzte Spalte:  $p < 0,05$ ). Damit wurde die vorausgesetzte Irrtumswahrscheinlichkeit der Nullhypothese ( $H_0$ ), d. h. die Datenverteilung nahezu normalverteilt ist, verworfen. Sie wird also durch die Annahme der Alternativhypothese ( $H_1$ ), d. h. nicht normalverteilt, ersetzt.

Diese Auswertung bezieht sich auf die gesamte Patientenpopulation ( $n=40$ ). Daraus ergibt sich, dass der Median des Alters der Patienten bei 32 Jahren liegt, bei Bekanntwerden der Diagnose lag der Median bei 27 Jahren.

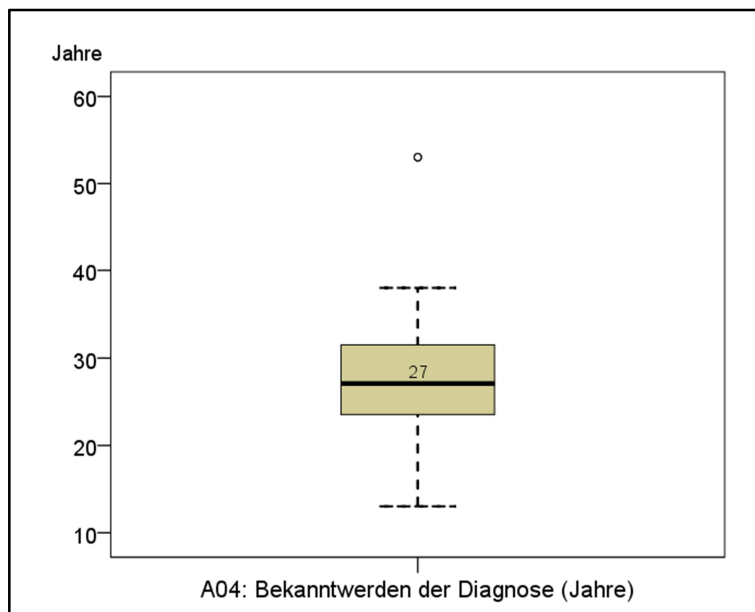
Es ergibt sich eine individuelle Zeitspanne zwischen Bekanntwerden der Diagnose und dem Zeitpunkt der ermittelten Patientendaten. Diese liegt in der Gruppe ( $n=40$ ) bei einem Median von 3 Jahren.

Die folgenden Boxplot-Abbildungen 7-9 geben ergänzend einen visuellen Eindruck der Datenverteilung der untersuchten Variablen wieder.



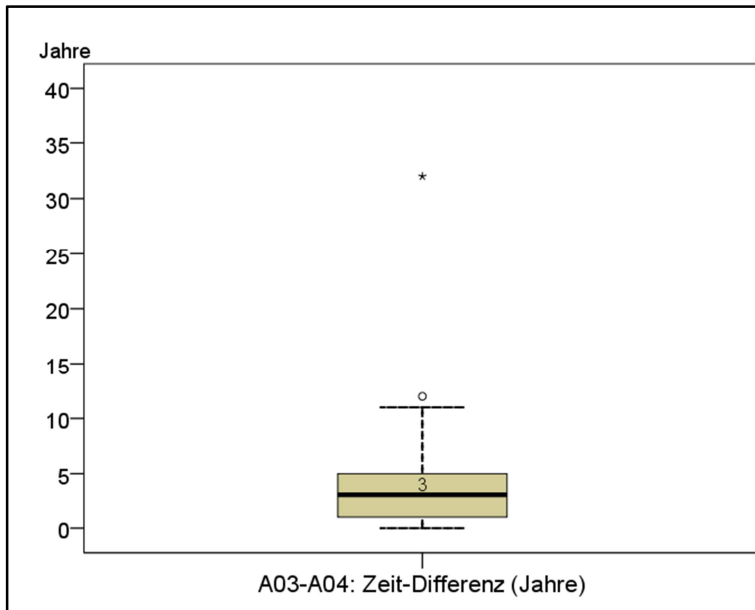
**Abb. 7: Verteilung des Patientenalters**

(dicke Linie in Box: Median= 32 Jahre; gestrichelte Linien: Konfidenzintervalle; o= Ausreißer-Werte; \*= Extremwerte)



**Abb. 8: Verteilung des Bekanntwerdens der Diagnose in Lebensjahren**

(dicke Linie in Box : Median= 27 Jahre; gestrichelte Linien: Konfidenzintervalle; o= Ausreißer-Werte; \*= Extremwerte)

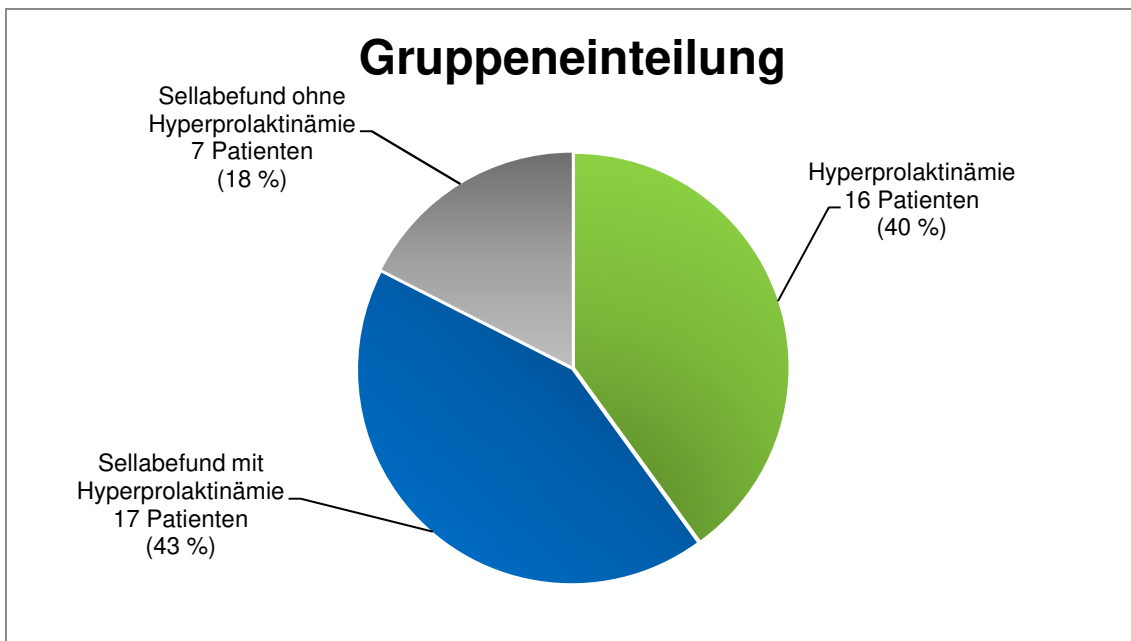


**Abb. 9: Verteilung der derzeitigen Behandlungsdauer**

Die Behandlungsdauer ist die Jahresdifferenz zwischen Patientenalter (A03) und Jahr der festgestellten Diagnose (A04). (fette Linie in Box: Median= 3 Jahre; gestrichelte Linien: Konfidenzintervalle; o= Ausreißer-Werte; \*= Extremwerte)

### 3.1.3 Gruppeneinteilung

Das Patientenkollektiv kann in drei Gruppen unterteilt werden. Diese sind mit H und P+, P+, H und Pn bezeichnet worden. Die Gruppe H und P+ ist durch einen positiven Sellabefund mit einer Hyperprolaktinämie gekennzeichnet und beinhaltet 17 (43 %) von 40 Patienten. 16 (40 %) von 40 Patienten befinden sich in der P+ Gruppe, die eine reine Hyperprolaktinämie besitzt. Die letzte Gruppe betrifft 7 (18 %) von 40 Patienten und wird mit H und Pn präsentiert. Diese Patienten verzeichnen einen positiven Sellabefund, welcher mit normalen Prolaktinwerten einhergeht.



**Abb. 10 Gruppeneinteilung**

Die untersuchte Gruppe setzt sich aus 40 Patienten zusammen und teilt sich in 3 Gruppen auf: 16 (40 %) Patienten in die Gruppe Hyperprolaktinämie (P+), 17 (43 %) Patienten in die Gruppe Sellabefund mit Hyperprolaktinämie (H und P+) und 7 (18 %) Patienten in die Gruppe Sellabefunde ohne Hyperprolaktinämie (H und Pn).

Nachstehend wird eine ausführliche Wiedergabe der berechneten Prüfmaße der beschreibenden Statistik angegeben (Tab. 7). Signifikanzprüfungen zur Datenverteilung gibt der durchgeführte Kolmogorov-Smirnov-Test (K-S-Test) an.

Signifikanzvergleiche unter den Teilgruppen werden auch hier nichtparametrisch durchgeführt. Es wird zuerst der Kruskal-Wallis-Test für drei Teilgruppen angewendet. Ist das Ergebnis des Tests signifikant, werden paarweise Vergleiche unter den drei Teilgruppen durchgeführt. Entsprechend wird die Irrtumswahrscheinlichkeit  $p \leq 0,05$  nach der Bonferroni-Methode korrigiert. Demnach gilt als Signifikanzniveau bei drei Teilgruppen folgender Wert:  $p = 0,05$  geteilt durch  $3 = 0,017$ .

**Tab. 7: Signifikanzprüfung unter den Teilgruppen**

| A12: Gruppen    |            | A03:<br>Alter<br>(Jahre)  | A04:<br>Bekanntwerden<br>der Diagnose<br>(Jahre) | A03-A04:<br>Differenz<br>(Jahre) | A05: Prolaktin<br>basal (ng/ml) | A06: Kontrolle<br>1: Prolaktin<br>basal (ng/ml) | A07:<br>Kontrolle<br>2 (wie<br>A05) |
|-----------------|------------|---------------------------|--|----------------------------------|---------------------------------|---|-------------------------------------|
| 1: H und P+     | F          | 17                        | 17   | 17                               | 17                              | 17  | 17                                  |
|                 | X          | 30,12                     | 26,59  | 3,53                             | 120,82                          | 64,49   | 19,84                               |
|                 | SD         | 5,96                      | 6,59   | 3,02                             | 164,16                          | 74,75   | 23,48                               |
|                 | Min.       | 17                        | 14   | 0                                | 21,0                            | ,0  | ,0                                  |
|                 | Max.       | 39                        | 38   | 11                               | 702,2                           | 275,9   | 70,0                                |
|                 | Median     | 31,0                      | 26,0   | 3,0                              | 52,8                            | 37,4  | 11,6                                |
|                 | Exzess     | -3                        | -2   | 1,0                              | 10,8                            | 3,4   | ,0                                  |
|                 | Schiefe    | -,5                       | -,1  | 1,2                              | 3,1                             | 1,8   | 1,1                                 |
| <b>K-S-Test</b> | <b>p =</b> | <b>,200<sup>c,d</sup></b> | <b>,200<sup>c,d</sup></b>                        | <b>,033<sup>c</sup></b>          | <b>,001<sup>e</sup></b>         | <b>,054<sup>c</sup></b>                         | <b>,040<sup>c</sup></b>             |
| 2: P+           | F          | 16                        | 16   | 16                               | 16                              | 16  | 16                                  |
|                 | X          | 31,94                     | 27,81  | 4,13                             | 52,00                           | 36,24   | 18,76                               |
|                 | SD         | 4,37                      | 4,65   | 3,36                             | 28,49                           | 33,12   | 32,78                               |
|                 | Min.       | 24                        | 20   | 0                                | 4,1                             | ,0  | ,0                                  |
|                 | Max.       | 38                        | 36   | 12                               | 123,9                           | 110,3   | 126,0                               |
|                 | Median     | 32,5                      | 28,0   | 3,0                              | 51,6                            | 35,1  | 4,1                                 |
|                 | Exzess     | -,8                       | -,9  | 1,5                              | 1,6                             | ,0  | 7,9                                 |
|                 | Schiefe    | -,5                       | ,0   | 1,3                              | ,7                              | ,7  | 2,6                                 |
| <b>K-S-Test</b> | <b>p =</b> | <b>,200<sup>c,d</sup></b> | <b>,200<sup>c,d</sup></b>                        | <b>,079<sup>c</sup></b>          | <b>,200<sup>c,d</sup></b>       | <b>,200<sup>c,d</sup></b>                       | <b>,001<sup>e</sup></b>             |
| 3: H und Pn     | F          | 7                         | 7  | 7                                | 7                               | 7   | 7                                   |
|                 | X          | 37,00                     | 31,29  | 5,71                             | 11,60                           | 6,29  | ,00                                 |
|                 | SD         | 16,69                     | 16,78  | 11,63                            | 8,05                            | 8,64  | ,00                                 |
|                 | Min.       | 13                        | 13   | 0                                | 4,8                             | ,0  | ,0                                  |
|                 | Max.       | 56                        | 53   | 32                               | 25,2                            | 20,9  | ,0                                  |
|                 | Median     | 37,0                      | 29,0   | 1,0                              | 8,0                             | ,0  | ,0                                  |
|                 | Exzess     | -1,5                      | -1,7   | 6,9                              | -,5                             | -,6   | .                                   |
|                 | Schiefe    | -,3                       | ,4   | 2,6                              | 1,0                             | 1,0   | .                                   |
| <b>K-S-Test</b> | <b>p =</b> | <b>,200<sup>c,d</sup></b> | <b>,200<sup>c,d</sup></b>                        | <b>,000<sup>c</sup></b>          | <b>,200<sup>c,d</sup></b>       | <b>,015<sup>c</sup></b>                         | <b>,007<sup>c</sup></b>             |
| Gesamtsumme     | F          | 40                        | 40   | 40                               | 40                              | 40  | 40                                  |
|                 | X          | 32,05                     | 27,90  | 4,15                             | 74,18                           | 43,00   | 15,94                               |
|                 | SD         | 8,42                      | 8,50   | 5,43                             | 115,02                          | 56,46   | 26,36                               |
|                 | Min.       | 13                        | 13   | 0                                | 4,1                             | ,0  | ,0                                  |
|                 | Max.       | 56                        | 53   | 32                               | 702,2                           | 275,9   | 126,0                               |
|                 | Median     | 32,0                      | 27,0   | 3,0                              | 47,7                            | 27,7  | ,0                                  |
|                 | Exzess     | 1,9                       | 2,3  | 17,8                             | 23,7                            | 7,5   | 7,0                                 |
|                 | Schiefe    | ,6                        | 1,0  | 3,7                              | 4,5                             | 2,5   | 2,4                                 |
| <b>K-S-Test</b> | <b>p =</b> | <b>,019<sup>c</sup></b>   | <b>,047<sup>c</sup></b>                          | <b>,000<sup>c</sup></b>          | <b>,000<sup>c</sup></b>         | <b>,000<sup>c</sup></b>                         | <b>,000<sup>c</sup></b>             |

Ergebnisse der beschreibenden Statistik und Signifikanzprüfung der untersuchten Variablendaten (A03 – A07) nach Ursachengruppe (A12) auf Normalverteilung mittels des Kolmogorov-Smirnov-Tests (K-S-T: F= Fallzahl, X= Mittelwert, SD= Standardabweichung, Min./Max.= kleinster/größter Wert; Med.= Median, p= Irrtumswahrscheinlichkeit).

Anhand der Ergebnisse obiger Tabelle 7 ist die Datenverteilung bei den meisten Variablen (A03 bis A07) nach dem K-S-Test in allen Teilgruppen der Variablen „Ursachengruppe A12“ (vgl. Tab. 7, 1. Spalte) und bei allen Variablen in der Gesamtheit (vgl. Tab. 7, letzte Zeile) nicht normalverteilt.

#### **Gruppe Sellabefund mit Hyperprolaktinämie (H und P+)**

Diese Gruppe (n=17) setzt sich aus 16 Frauen und einem Mann zusammen mit einem Median von 31 Jahren. Zu Diagnosebeginn waren diese Patienten 26 Jahre (Median) jung. Sechs Patientinnen sind an einem Mikroprolaktinom und eine Patientin an einem Makroprolaktinom (mit einem Prolaktinwert von 702,2 ng/ml) erkrankt. Zehn Patienten verzeichnen einen auffälligen fraglichen Sellabefund. Der Median der basalen Prolaktinwerte liegt bei 52,8 ng/ml mit einem Interquartilsabstand von 101. Der Prolaktin-Referenzbereich bei Frauen ist zwischen 2,8-29,1 ng/ml festgelegt.

#### **Gruppe Hyperprolaktinämie (P+)**

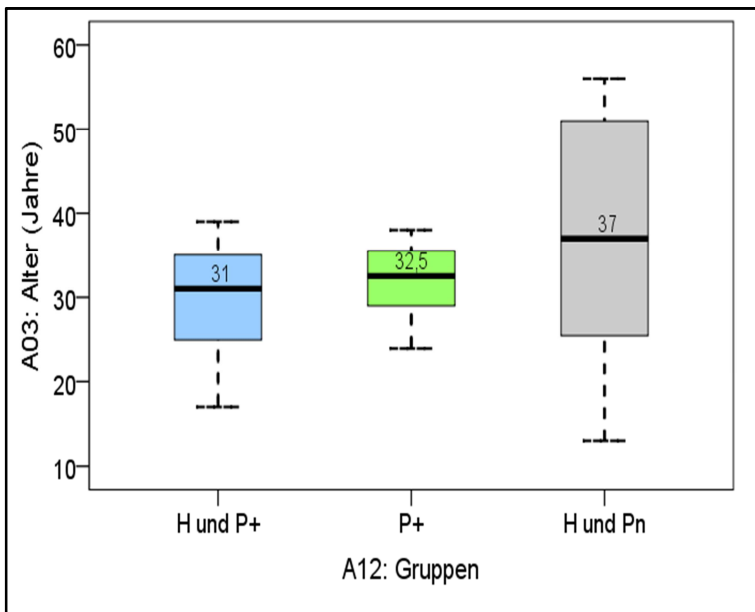
Diese Gruppe umfasst 16 Frauen im Alter von 32,5 Jahren (Median), deren Diagnose mit 28 Jahren (Median) gestellt wurde. Der basale Prolaktinwert liegt bei 51,3 ng/ml (Median).

#### **Gruppe Sellabefund ohne Hyperprolaktinämie (H und Pn)**

Diese Gruppe (n=7) besteht aus einem Mann und sechs Frauen, die sich in einer ähnlichen Altersgruppe (Median: 37 Jahren) befinden. Bei diesen Patienten liegen auffällige Sellabefunde vor, die mit normalen Prolaktinwerten (Median: 8,0 ng/ml) einhergehen.

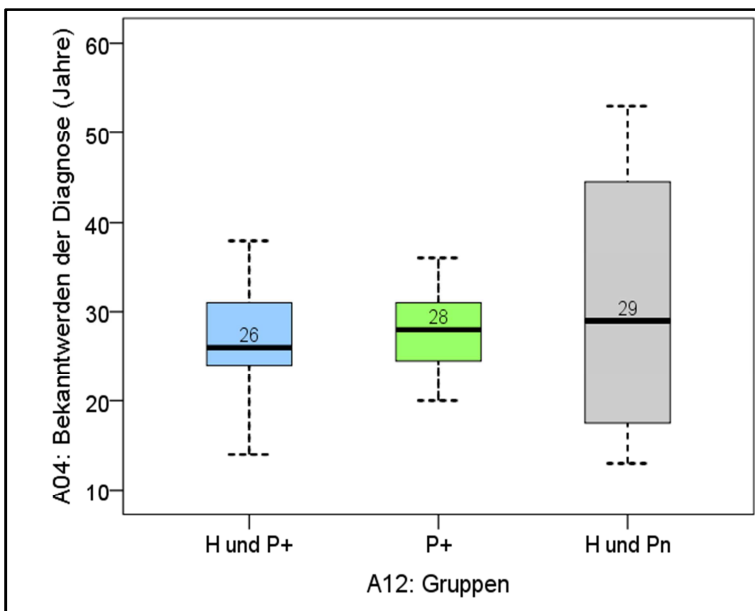
Die Signifikanzprüfung zwischen diesen Teilgruppen (H und P+, P+, H und Pn) ist in der Tabelle 8 erfolgt. Hier zeigt sich kein signifikantes Verhalten bezüglich Alter, Bekanntwerden der Diagnose sowie der Differenz zwischen Alter und Diagnose. Ein paarweiser Vergleich zwischen den drei Teilgruppen für diese Variablen führt zu keiner Signifikanz. Die basalen Prolaktinwerten in erster Messung und die später im Verlauf entnommenen Kontrollen 1 und 2 sind signifikant ( $p < 0,05$ ).

**Darstellung der Gruppen in Boxplot-Diagrammen (Abbildung Abb.11- Abb.16)**



**Abb. 11: Verteilung des Patientenalters nach Gruppen**

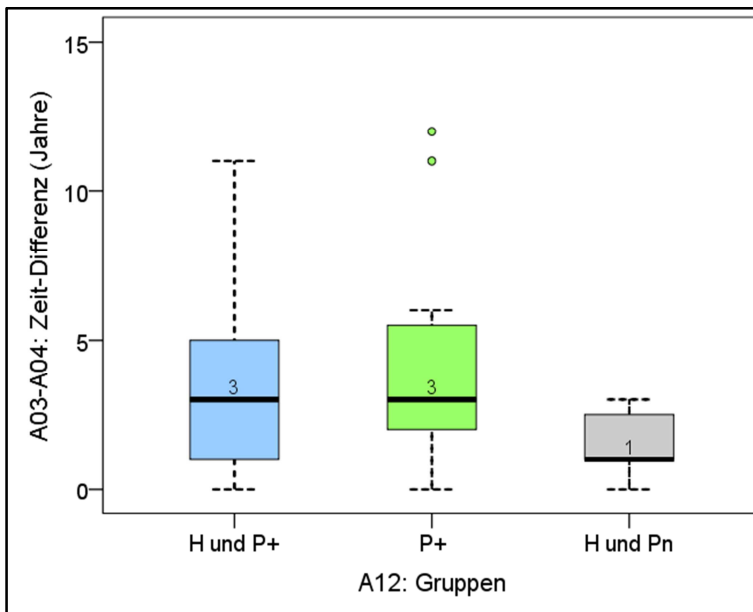
Darstellung des Median/Alter: H und P+: 31 Jahre; P+: 32,5 Jahre; H und Pn: 37 Jahre



**Abb. 12 Verteilung der Diagnosestellung (Lebensjahre) nach Gruppen**

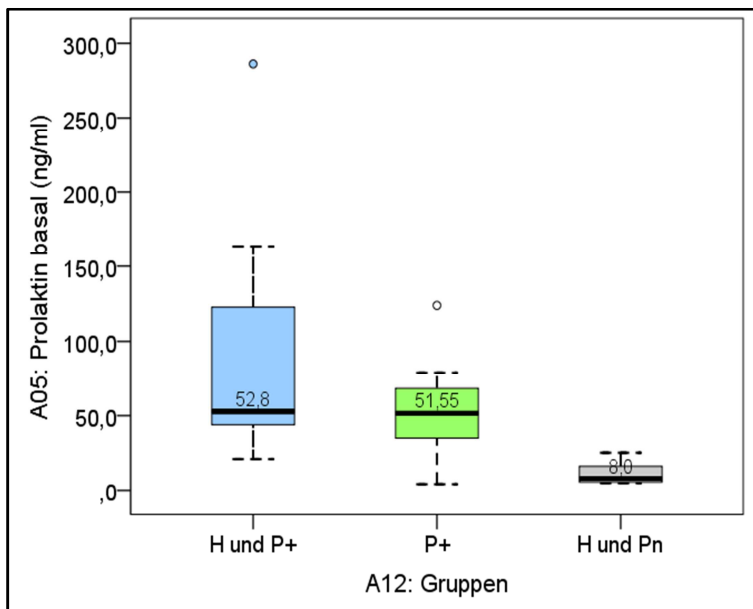
Darstellung des Median/Diagnosestellung : H und P+: 26 Jahre; P+: 28 Jahre; H und Pn: 29 Jahre





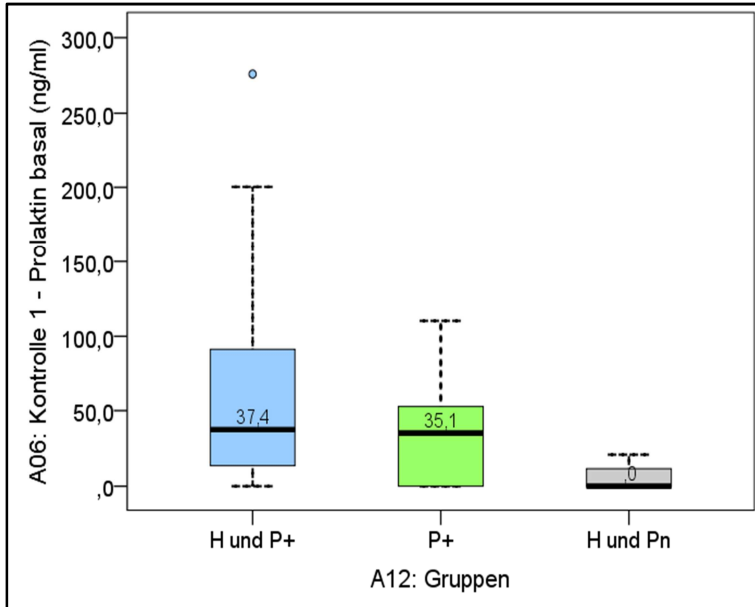
**Abb. 13: Verteilung der derzeitigen Behandlungsdauer in den Gruppen**

Darstellung des Median zwischen Alter des Patienten bei Diagnosestellung und dem Alter der erhobenen Daten: H und P+: 3 Jahre; P+: 3 Jahre; Pn: 1 Jahr



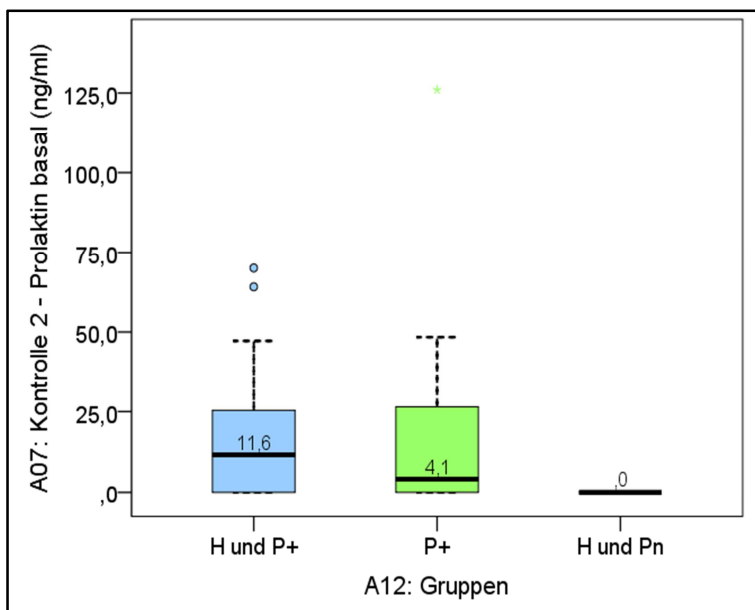
**Abb. 14: Verteilung der Prolaktin basal (ng/ml) nach Gruppen**

Median der basalen Prolaktinwerte: H und P+: 52,8 ng/ml; P+: 51,55 ng/ml; H und Pn: normale Prolaktinwerte



**Abb. 15: Verteilung der „Prolaktin basal (ng/ml) - Kontrolle 1“ nach Gruppen**

Median der Prolaktinwerte Kontrolle 1: H und P+: 37,4 ng/ml; P+: 35,1 ng/ml; H und Pn: normale Prolaktinwerte



**Abb. 16: Verteilung der „Prolaktin basal (ng/ml) - Kontrolle 2 nach Gruppen**

Median der Prolaktinwerte Kontrolle 2: H und P+: 11,6 ng/ml; P+: 4,1 ng/ml; H und Pn: Prolaktin normal

In der folgenden Tabelle 8 findet eine Signifikanzprüfung zwischen den drei Teilgruppen der untersuchten Variablen A03 bis A07 mittels des Kruskal-Wallis-Tests (K-W-Test) statt.

**Tab. 8: Signifikanzprüfung zwischen den Teilgruppen (H und P+; P+; H und Pn)**

| Variable:                      | A12: Gruppen | H  | Mittlerer Rang | K-W-Test |    |      |
|--------------------------------|--------------|----|----------------|----------|----|------|
|                                |              |    |                | $\chi^2$ | df | p=   |
| A03: Alter (Jahre)             | 1: H und P+  | 17 | 18,24          | 1,516    | 2  | ,469 |
|                                | 2: P+        | 16 | 21,16          |          |    |      |
|                                | 3: H und Pn  | 7  | 24,50          |          |    |      |
|                                | Gesamtsumme  | 40 |                |          |    |      |
| A04: Bekannt. Diagnose (Jahre) | 1: H und P+  | 17 | 19,53          | ,206     | 2  | ,902 |
|                                | 2: P+        | 16 | 21,28          |          |    |      |
|                                | 3: H und Pn  | 7  | 21,07          |          |    |      |
|                                | Gesamtsumme  | 40 |                |          |    |      |
| A03-A04: Differenz (Jahre)     | 1: H und P+  | 17 | 20,32          | 2,512    | 2  | ,285 |
|                                | 2: P+        | 16 | 23,16          |          |    |      |
|                                | 3: H und Pn  | 7  | 14,86          |          |    |      |
|                                | Gesamtsumme  | 40 |                |          |    |      |
| A05: Prolaktin basal (ng/ml)   | 1: H und P+  | 17 | 26,12          | 15,379   | 2  | ,000 |
|                                | 2: P+        | 16 | 21,06          |          |    |      |
|                                | 3: H und Pn  | 7  | 5,57           |          |    |      |
|                                | Gesamtsumme  | 40 |                |          |    |      |
| A06: Kontrolle 1               | 1: H und P+  | 17 | 24,68          | 8,102    | 2  | ,017 |
|                                | 2: P+        | 16 | 20,72          |          |    |      |
|                                | 3: H und Pn  | 7  | 9,86           |          |    |      |
|                                | Gesamtsumme  | 40 |                |          |    |      |
| A07: Kontrolle 2               | 1: H und P+  | 17 | 23,50          | 6,397    | 2  | ,041 |
|                                | 2: P+        | 16 | 21,25          |          |    |      |
|                                | 3: H und Pn  | 7  | 11,50          |          |    |      |
|                                | Gesamtsumme  | 40 |                |          |    |      |

Für die Variablen A03, A04 und A03-A04 ist das Ergebnis des K-W-Tests nicht signifikant ( $p > 0,05$ ). Ein paarweiser Vergleich zwischen den drei Teilgruppen für diese Variablen führt zu keiner Signifikanz. Die Kontrolle 1 und 2 stellen die basalen Prolaktinwerte im Verlauf gemessen dar.

### 3.2 Symptome aller Patienten

Bei der Fragestellung, welche Symptome bestanden, zeigten sich folgende Ergebnisse:

16 (29 %) Patienten erklärten keine Symptome gehabt zu haben, 9 (16 %) Patienten klagten über Kopfschmerzen, 7 (13 %) Patienten gaben eine Galaktorrhoe, 6 (11 %) Patienten eine sekundäre Amenorrhoe und 5 (9 %) Patienten eine Oligomenorrhoe an. 5 (9 %) Patienten klagten über einen unerfüllten Kinderwunsch, 2 (4 %) Patienten verspürten eine Gynäkomastie, jeweils 1 (2 %) Patient litt unter Dysmenorrhoe, visuellem Defizit, Gewichtszunahme, Gewichtsabnahme und Schwindel. Dadurch, dass die meisten Patienten mehr als ein Symptom aufwiesen, kann die Diskrepanz zwischen 40 Patienten und 55 Symptomen erklärt werden.

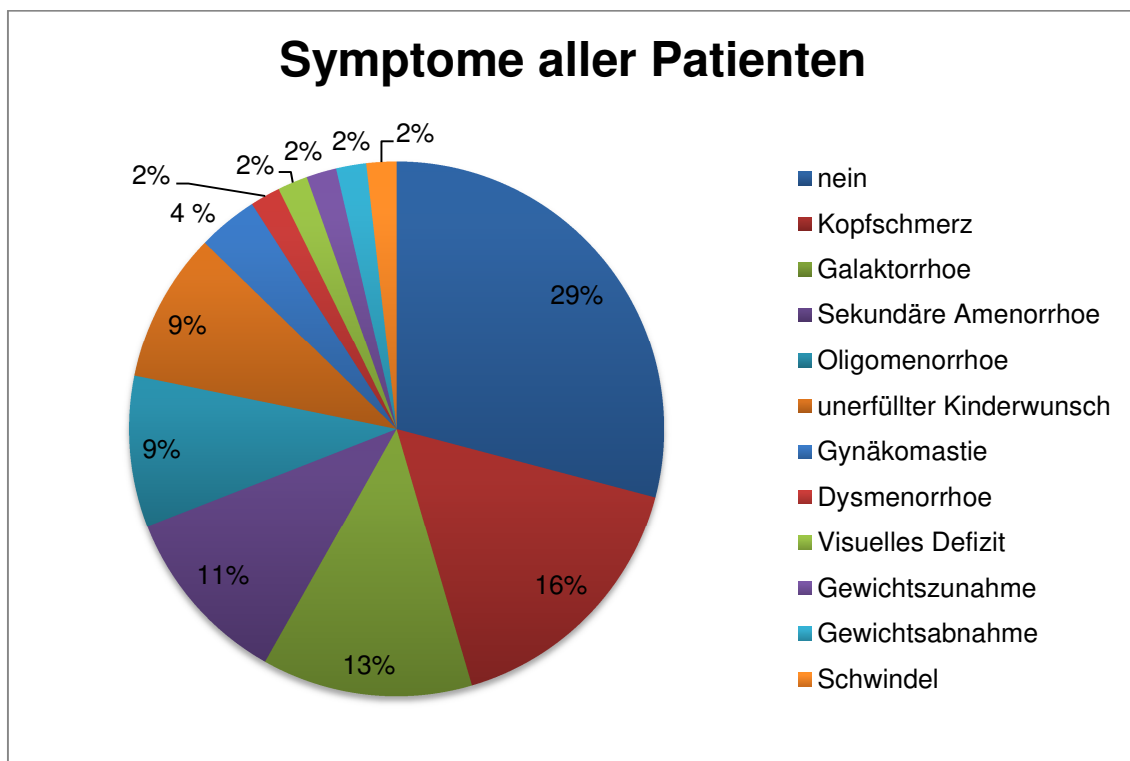


Abb. 17: Darstellung der Symptome aller Patienten

**Tab. 9: Beschreibende Statistik der Symptome**

| Variable:        | A05: Prolaktin basal |       |        |       |        |        |        |         | K-S-Test |
|------------------|----------------------|-------|--------|-------|--------|--------|--------|---------|----------|
| B11:<br>Symptome | F                    | X     | SD     | Min.  | Max.   | Median | Exzess | Schiefe | p =      |
| 0 = nein         | 16                   | 53,35 | 28,92  | 12,30 | 123,90 | 49,20  | ,87    | ,89     | ,200     |
| 1 = ja           | 24                   | 88,06 | 146,24 | 4,10  | 702,20 | 47,65  | 14,37  | 3,57    | ,000     |
| Gesamt           | 40                   | 74,18 | 115,02 | 4,10  | 702,20 | 47,65  | 23,73  | 4,53    | ,000     |

Die vorherige Tab.9 gibt das Ergebnis der Signifikanzprüfung mittels des Kolmogorov-Smirnov-Tests (K-S-Test) zwischen den Symptomen (B11) wieder.

(F= Fallzahl, X= Mittelwert, SD= Standardabweichung, Min./Max.= kleinster/größter Wert, p= Irrtumswahrscheinlichkeit).

**Tab. 10: Signifikanzprüfung der Symptome**

| Variable: A05 Prolaktin basal (ng/ml) |    |                   |                    |             |    |      |
|---------------------------------------|----|-------------------|--------------------|-------------|----|------|
| B11: Symptome                         | F  | Mittlerer<br>Rang | Summe der<br>Ränge | U-/M-W-Test |    |      |
|                                       |    |                   |                    | U-Wert      | df | p =  |
| 0: nein                               | 16 | 21,34             | 341,5              | 178,5       | 1  | ,709 |
| 1=ja                                  | 24 |                   | 478,5              |             |    |      |
| Gesamtsumme                           | 40 |                   |                    |             |    |      |

Signifikanzprüfung zwischen den Teilgruppen (B11=Symptome: 0=nein, 1=ja) der untersuchten Variablen Prolaktin basal (A05: in ng/ml) nach U-/ Mann-Whitney-Test (U-/M-W-Test). (F= Fallzahl, df= Freiheitsgerade, p= Irrtumswahrscheinlichkeit).

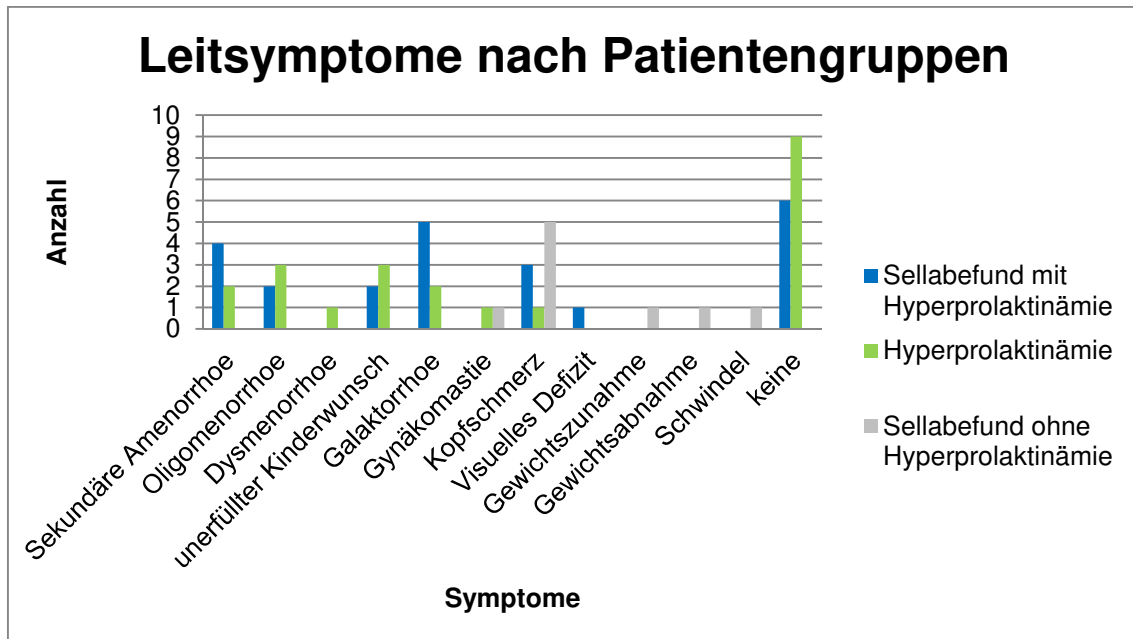
Wie aus Tabelle 10 zu entnehmen ist, besteht kein signifikanter Unterschied ( $p > 0,05$ ) des gemessenen „Prolaktin basal“ zwischen den Patienten mit und ohne Symptomen.

### 3.2.1 Leitsymptome nach Patientengruppen

Die Patientengruppe mit Sellabefund und Hyperprolaktinämie (n=17) zeigt Leitsymptome wie: 6 Fälle (26 %) ohne Symptome, 5 Patientinnen (21,7 %) mit Galaktorrhoe, 4 Patientinnen (17,4 %) mit sekundärer Amenorrhoe, 3 Patientinnen (13 %) mit Kopfschmerzen, 2 Patientinnen (8,7 %) mit Oligomenorrhoe, 2 Patientinnen (8,7 %) mit unerfülltem Kinderwunsch und 1 Patientin (4,3 %) mit visuellem Defizit. Die am meisten in dieser Gruppe aufgeführten Symptome sind asymptomatische, Galaktorrhoe und die sekundäre Amenorrhoe.

In der Patientengruppe mit Hyperprolaktinämie (n=16) geben 9 Patientinnen (41 %) keine Symptome an, 3 Patientinnen (13,6 %) eine Oligomenorrhoe, 3 Patientinnen (13,6 %) einen unerfüllten Kinderwunsch, 2 Patientinnen (9 %) eine sekundäre Amenorrhoe, 2 Patientinnen (9 %) eine Galaktorrhoe und je 1 Patientin (4,5 %) eine Gynäkomastie, Dysmenorrhoe und Kopfschmerzen. Zusammenfassend sind die häufigsten Symptome auch hier keine, unerfüllter Kinderwunsch und Oligomenorrhoe.

Die Gruppe mit Sellabefund ohne Hyperprolaktinämie (n=7): beinhaltet: 5 Patienten (62,5 %) mit Kopfschmerz und je 1 (14 %) mit Gewichtszunahme, Gewichtsabnahme und Schwindel. Diese Gruppe hat als auffälligstes Symptom den Kopfschmerz zu verzeichnen.



**Abb. 18: Darstellung der Leitsymptome nach Patientengruppen**

Häufigkeitsverteilung in Abhängigkeit der Gruppen (mit Mehrfachnennungen)

Tab. 11: Häufigkeitsverteilung der Symptome in den Gruppen: H und P+; P+ (n=33)

| Symptome: H und P+; P+   | Anzahl | Prozent |
|--------------------------|--------|---------|
| Keine                    | 15     | 33,3 %  |
| Zyklusstörungen          | 12     | 26,7 %  |
| Galaktorrhoe             | 7      | 15,6 %  |
| unerfüllter Kinderwunsch | 5      | 11,1 %  |
| Kopfschmerz              | 4      | 8,9 %   |
| Gynäkomastie             | 1      | 2,2 %   |
| visuelles Defizit        | 1      | 2,2 %   |

Tab. 12: Häufigkeitsverteilung der Symptome in der Gruppe H und P+ (n=17)

| Symptome: H und P+       | Anzahl | Prozent |
|--------------------------|--------|---------|
| Keine                    | 6      | 26 %    |
| Zyklusstörungen          | 6      | 26 %    |
| Galaktorrhoe             | 5      | 21,7 %  |
| unerfüllter Kinderwunsch | 2      | 8,7 %   |
| Kopfschmerz              | 3      | 13 %    |
| Gynäkomastie             | 0      | 0 %     |
| visuelles Defizit        | 1      | 4,3 %   |

Tab. 13: Häufigkeitsverteilung der Symptome in der Gruppe P+ (n=16)

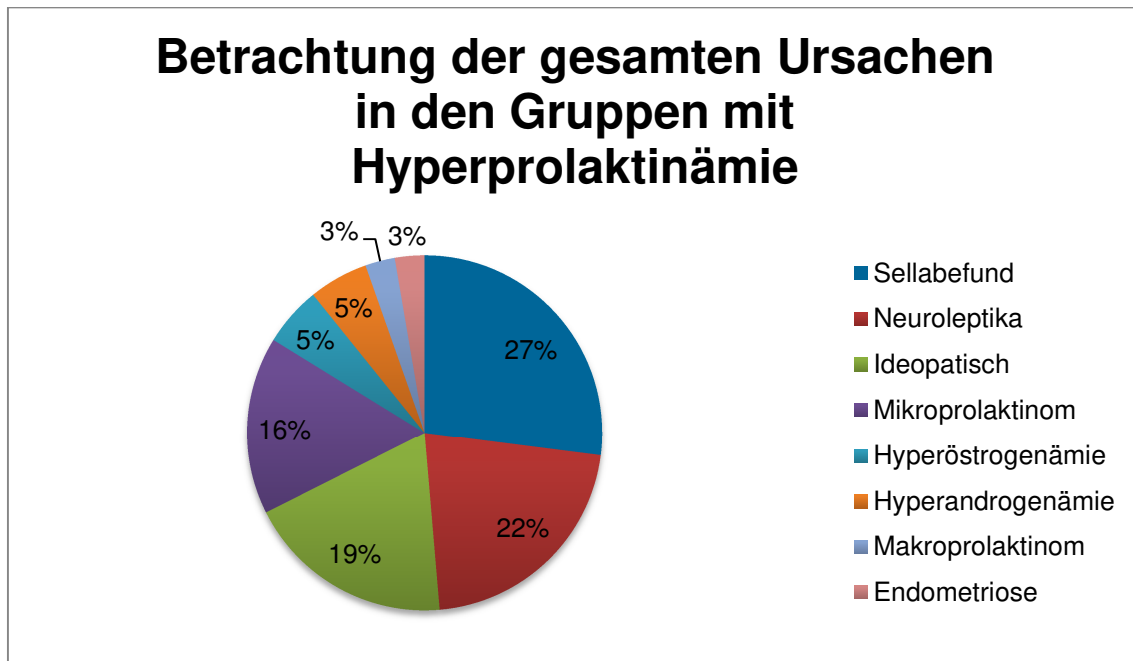
| Symptome: P+             | Anzahl | Prozent |
|--------------------------|--------|---------|
| Keine                    | 9      | 41 %    |
| Zyklusstörungen          | 6      | 27 %    |
| Galaktorrhoe             | 2      | 9 %     |
| unerfüllter Kinderwunsch | 3      | 13,6 %  |
| Kopfschmerz              | 1      | 4,5 %   |
| Gynäkomastie             | 1      | 4,5 %   |
| visuelles Defizit        | 0      | 0 %     |

Tab. 14: Häufigkeitsverteilung der Symptome in der Gruppe H und Pn (n=7)

| Symptome: H und Pn       | Anzahl | Prozent |
|--------------------------|--------|---------|
| Keine                    | 0      | 0 %     |
| Zyklusstörungen          | 0      | 0 %     |
| Galaktorrhoe             | 0      | 0 %     |
| unerfüllter Kinderwunsch | 0      | 0 %     |
| Kopfschmerz              | 5      | 83,3 %  |
| Gynäkomastie             | 1      | 16,7 %  |
| visuelles Defizit        | 0      | 0 %     |

### 3.3 Ursachenanalyse in den Patientengruppen mit Hyperprolaktinämie

Die Ursachenbetrachtung bezieht sich auf alle 33 Patienten mit einem erhöhten Prolaktinspiegel. Hierbei fallen vier dominierende Ursachen auf. An erster Stelle ist ein positiver auffälliger Sellabefund in 27 % der Fälle zu nennen. Hier handelt es sich um andere Hypophysentumoren, Kraniopharyngeome, Kolloidzysten oder Entzündungen. An zweiter Stelle stehen die Neuroleptika mit 22 %, gefolgt von den idiopathischen Ursachen mit 19 % und dem Vorhandensein von Mikroprolaktinomen 16 %.



**Abb. 19: Darstellung der Ursachen bei Patienten mit Hyperprolaktinämie (n=33)**

10 (27 %) der Patienten haben einen positiven Sellabefund, 8 (22 %) der Patienten nehmen Neuroleptika, 7 (19 %) Patienten haben eine idiopathische Ursache, 6 (16 %) der Patienten besitzen ein Mikroprolaktinom, je 2 (5 %) der Patienten verzeichnen eine Hyperöstrogenämie bzw. eine Hyperandrogenämie, 1 (3 %) Patient besitzt ein Makroprolaktinom und 1 (3 %) Patient eine Endometriose. Da es im Einzelfall nicht zu entscheiden ist, welche Ursache zur Hyperprolaktinämie geführt hat, steht eine höhere Anzahl der Ursachen der Patientenanzahl gegenüber.



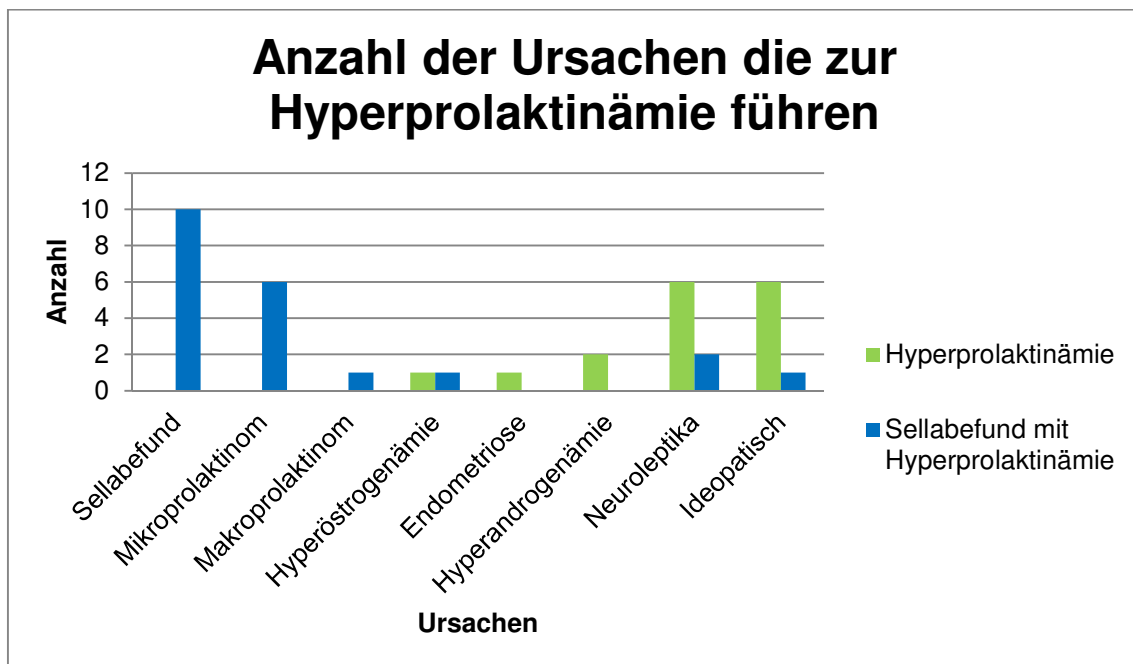
### 3.3.1 Ursachenverteilung auf die Gruppen mit Hyperprolaktinämie

Interessant ist die nähere Betrachtungsweise der Ursachen in den Gruppen:

Die Gruppe Sellabefund mit Hyperprolaktinämie (n=17) hat als alleinige Ursache in 10 Fällen den positiven Sellabefund (47,6 %), 6 Mikroprolaktinome (28,6 %) und 1 Makroprolaktinom (4,8 %) zu verzeichnen.

Eine untergeordnete Ursache bei 2 Patientinnen spielen Neuroleptika (9,5 %) und Idiopathische Ursachen (4,8 %).

Im Vergleich dazu treffen in der Gruppe mit reiner Hyperprolaktinämie (n=16) alleinige Ursachen bezüglich Endometriose (6,25 %) und Hyperandrogenämie (6,25 %) zu. Hauptsächlich finden hier in 6 Fällen die Neuroleptika (37,5 %) und in 6 weiteren Fällen idiopathische Ursachen (37,5 %) ihren Ursprung.



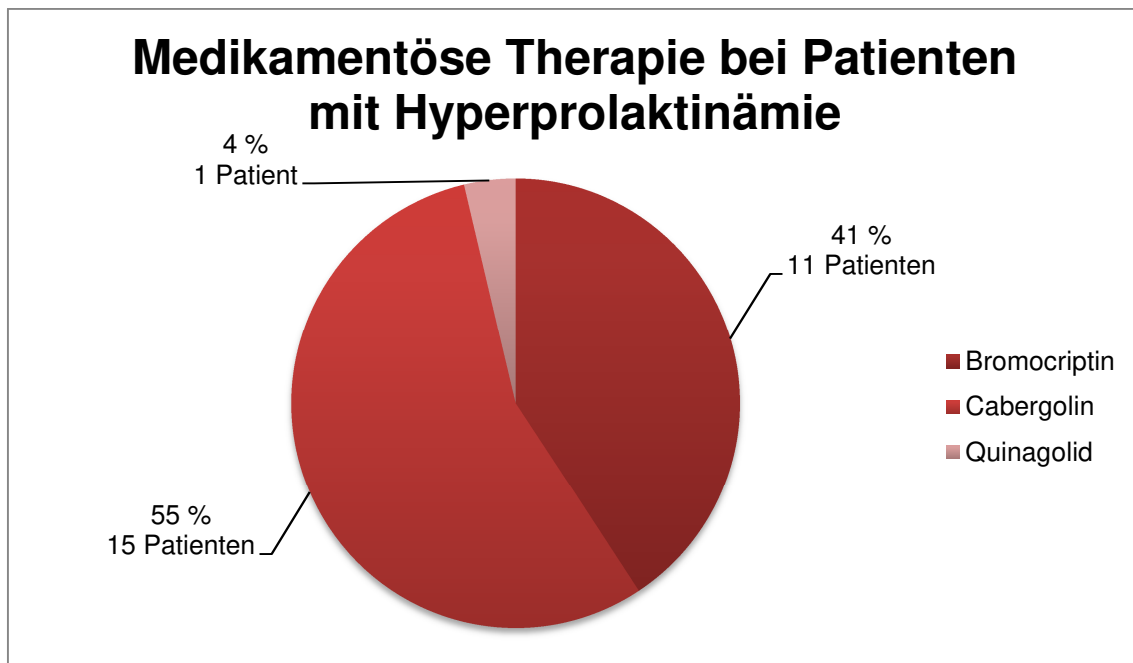
**Abb. 20: Darstellung der Ursachen verteilt auf die Gruppen**

Darstellung der Ursachen verteilt auf die Gruppen: Sellabefund mit Hyperprolaktinämie (n=17); Hyperprolaktinämie (n= 16).

### 3.4 Therapie

#### 3.4.1 Konservative Therapie bei Hyperprolaktinämie

27 Patientinnen mit Hyperprolaktinämie erhielten eine medikamentöse Therapie mit den Dopamin-Agonisten Bromocriptin, Cabergolin und Quinagolid. Davon erhielten 15 der Patientinnen (55 %) Cabergolin und 11 der Patientinnen (41 %) Bromocriptin. Nur 1 Patientin (4 %) erhielt Quinagolid. 3 Patientinnen versuchten einen zweiten oder dritten Dopamin-Agonisten, wenn der primär gegebene eine unzureichende Wirkung hatte oder zu Nebenwirkungen führte.



**Abb. 21: Darstellung der Aufteilung der gegebenen Dopamin-Agonisten**

Darstellung der Aufteilung der gegebenen Dopamin-Agonisten bei 27 Patientinnen mit Hyperprolaktinämie.

**Tab. 15: Kreuztabelle zwischen den Variablen Bromocriptin und Cabergolin**

|                   |         |        | D08: Cabergolin |        | Gesamtsumme |
|-------------------|---------|--------|-----------------|--------|-------------|
|                   |         |        | 0: nein         | 1: ja  |             |
| D07: Bromocriptin | 0: nein | Anzahl | 10              | 12     | 22          |
|                   |         | % ZS   | 45,5 %          | 54,5 % | 100,0 %     |
|                   |         | % GS   | 30,3 %          | 36,4 % | 66,7 %      |
|                   | 1: ja   | Anzahl | 8               | 3      | 11          |
|                   |         | % ZS   | 72,7 %          | 27,3 % | 100,0 %     |
|                   |         | % GS   | 24,2 %          | 9,1 %  | 33,3 %      |
| Gesamtsumme       |         | Anzahl | 18              | 15     | 33          |
|                   |         | % ZS   | 54,5 %          | 45,5 % | 100,0 %     |
|                   |         | % GS   | 54,5 %          | 45,5 % | 100,0 %     |

0 Zellen (0,0 %) haben die erwartete Anzahl von weniger als 5. Die erwartete Mindestanzahl ist 5,00.

Berechnung nur für eine 2x2-Tabelle

Bedeutung der in den folgenden Kreuztabellen verwendeten Abkürzungen:

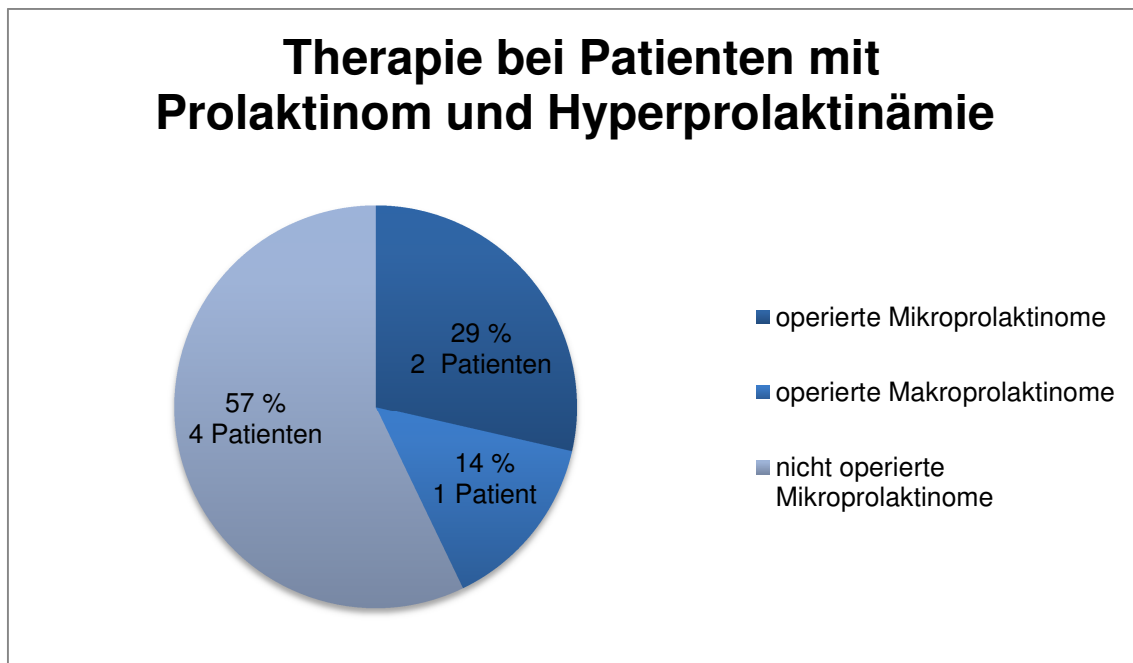
% ZS = Prozent nach Zeilensumme, % GS = Prozent nach Gesamtsumme, df= degrees of freedom (Freiheitsgrade), p= Irrtumswahrscheinlichkeit (vereinbarte Signifikanzgrenze  $p \leq 0,05$ ), Chi-Quadrat:  $\chi^2 = 2,200$ , df = 1,  $p = 0,138$

Aus Tabelle 15 geht hervor, dass zwischen den beobachteten Häufigkeiten bei der Kombination der Variablen Bromocriptin (D07) und Cabergolin (D08) kein signifikanter Unterschied vorliegt. Der berechnete Chi-Quadrat-Wert von 2,200 ist statistisch nicht signifikant ( $p = 0,138 > 0,05$ ).

### 3.4.2 Therapie bei Patientinnen mit einem Prolaktinom

Diese 7 Patientinnen stammen aus der Gruppe Sellabefund mit Hyperprolaktinämie. Insgesamt handelt es sich um 6 Patientinnen mit einem Mikroprolaktinom, wobei 2 Patientinnen nach Vorbehandlung mit Dopamin-Agonisten mit der transnasalen transsphenoidalen mikroskopischen Operationstechnik behandelt wurden. Die übrigen 4 Patientinnen erhielten eine medikamentöse Therapie mit Dopamin-Agonisten.

1 Patientin mit Makroprolaktinom wurde ohne Vorbehandlung mit Dopamin-Agonisten mittels der transnasalen transsphenoidalen endoskopischen Vorgehensweise operiert.



**Abb. 22: Darstellung der Therapie bei Patienten mit Mikro- oder Makroprolaktinomen**

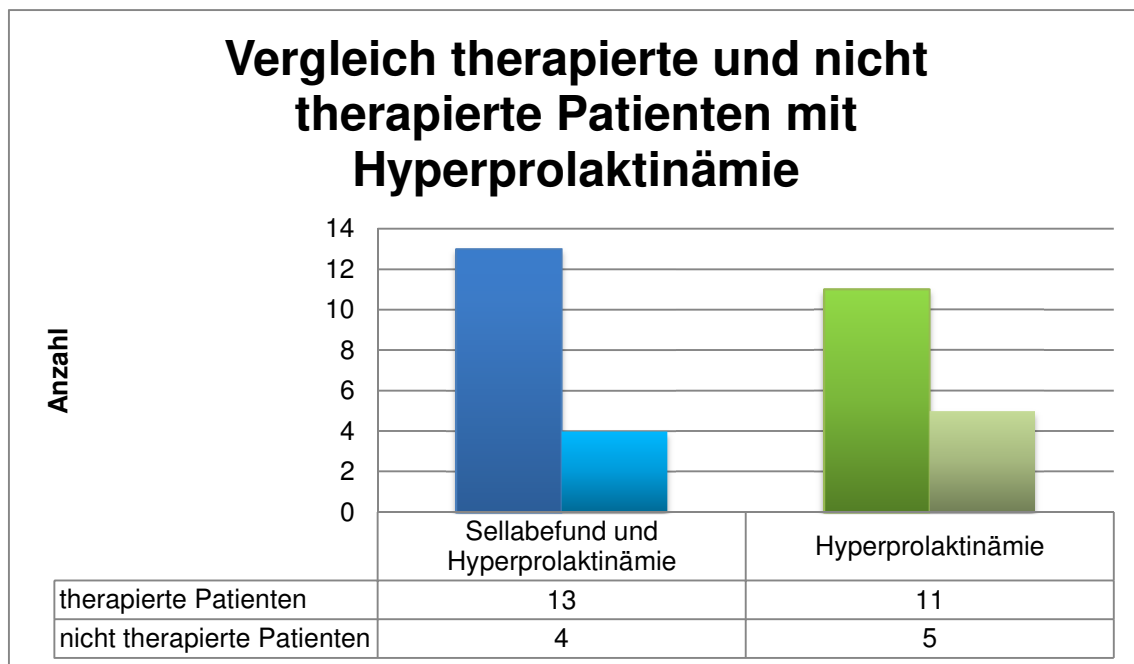
Darstellung der Therapie bei Patienten mit Mikro- oder Makroprolaktinom: 2 (29 %) operierte Patienten mit einem Mikroprolaktinom, 1 (14 %) operierter Patient mit einem Makroprolaktinom, 4 (57 %) nicht operierte Patienten mit einem Mikroprolaktinom.

### 3.4.3 Therapierte und nicht therapierte Patienten mit Hyperprolaktinämie im Vergleich

In beiden Gruppen wurden einige Patienten nicht behandelt.

In der Patientengruppe Sellabefund mit Hyperprolaktinämie gab es 4 Patienten. Bei genauerer Betrachtung lässt sich erkennen, dass sich bei zwei Patienten die Prolaktinwerte ohne Therapie verbesserten. In den zwei weiteren Fällen lagen zum einen eine Neuroleptikabehandlung und zum anderen eine Hyperöstrogenämie zugrunde.

In der Gruppe Hyperprolaktinämie wurden 5 Patienten nicht therapiert. Hier lag ein einheitliches Bild vor. Alle 5 Patienten erhielten eine Therapie mit Neuroleptika und wiesen als Nebenwirkung erhöhte Prolaktinwerte auf.



**Abb. 23: Vergleich therapierte und nicht therapierte Patienten**

In der Gruppe Sellabefund und Hyperprolaktinämie (n=17) sind 13 (76,5 %) Patienten therapiert und 4 (23,5 %) Patienten nicht therapiert worden. In der Gruppe Hyperprolaktinämie (n=16) sind 11 (69 %) der Patienten behandelt und 5 (31 %) Patienten nicht behandelt worden.

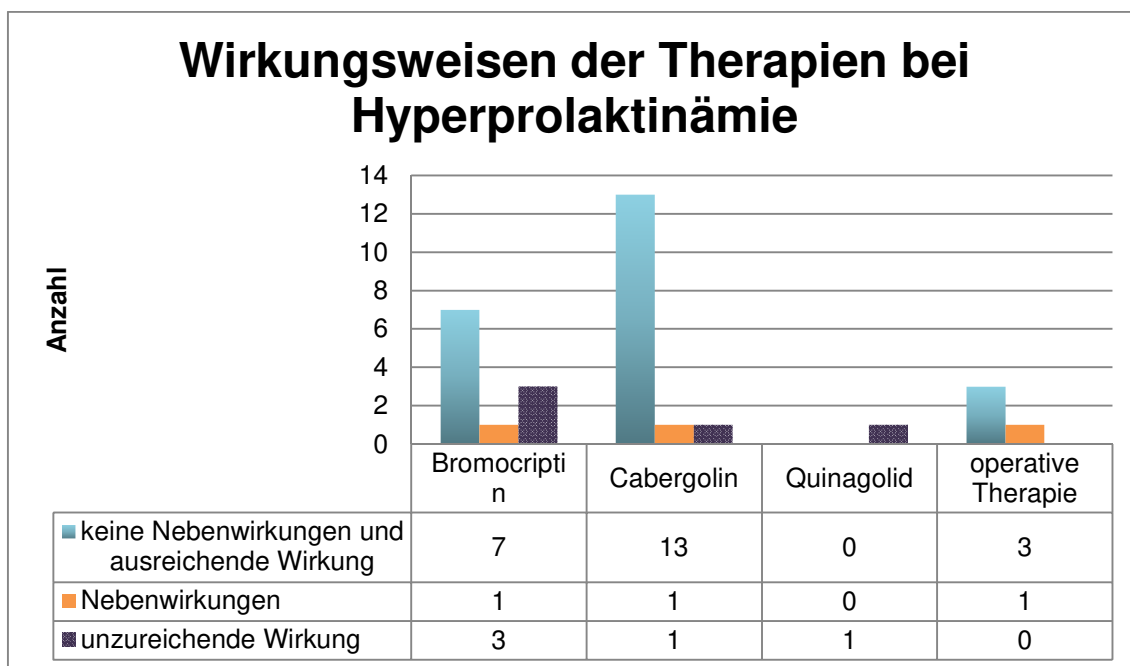
### 3.4.4 Wirkungsweisen der Therapien bei Hyperprolaktinämie

Cabergolin ist das meist verschriebene Medikament (50 %) bei 15 Patientinnen. Im Verhältnis hat es die wenigsten Nebenwirkungen (6,7 %) (Atemnot, Erbrechen, Schwindel und Übelkeit) und unzureichenden Wirkungen (6,7 %) in je einem Fall zu verzeichnen. Zu 86,6 % treten keine Nebenwirkungen auf.

Bromocriptin ist ebenfalls ein häufig gegebener Dopamin-Agonist (36,6 %). Es kommt in 9,1 % der Fälle zu Nebenwirkungen (Atemnot, Erbrechen, Schwindel und Übelkeit) und in 27,3 % zu unzureichenden Wirkungen. Keine Nebenwirkungen betreffen 63,6 % der Behandelten.

Quinagolid (3,3 %) wurde an dritter Stelle nach erfolgloser Therapie mit Bromocriptin und Cabergolin bei einer Mikroprolaktinom-Patientin eingesetzt. Dieser Dopamin-Agonist wirkte nicht besser, sodass eine transnasale transsphenoidale Operation notwendig wurde.

Die operative Therapie (10 %) war bezüglich der Verbesserung des Prolaktinspiegels in allen Fällen erfolgreich. Postoperativ stellte sich bei einer Patientin ein Hypocortisolismus ein.



**Abb. 24: Erfassung der Wirkungsweisen der Therapien**

Die konservative Therapie zeigt bei Bromocriptin (n=11), dass 7 (63,6 %) der Patientinnen gut dieses Medikament vertragen haben, 1 (9,1 %) Patientin Nebenwirkungen verspürte und 3 (27,3 %) Patientinnen eine unzureichende Wirkung wahrnahmen. Cabergolin (n= 15) vermerkt in 13 (86,6 %) Fällen keine Nebenwirkungen, 1 (6,7 %) Patientin mit Nebenwirkung und 1 (6,7 %) Patientin mit unzureichender Wirkung. Quinagolid (n=1) wirkt bei 1 (100 %) Patientin unzureichend. Die operative Therapie (n=4) weist in 3 (75 %) Fällen keine und in 1 (25 %) Fall Nebenwirkung auf.

### **3.5 Auswirkung und Verlauf der Therapie**

#### **Unerfüllter Kinderwunsch:**

4 Patientinnen stellten sich aufgrund eines unerfüllten Kinderwunsches vor. Bei allen wurde eine Hyperprolaktinämie diagnostiziert. Jede von ihnen wurde mit einem Dopamin-Agonisten eingestellt. Zwei Patientinnen bekamen Cabergolin, wobei sich bei einer eine Schwangerschaft einstellte. Bromocriptin wurde in den anderen beiden Fällen verabreicht, welches zu keinem positiven Ergebnis führte. Ein positives Schwangerschaftsergebnis erfolgte lediglich nach dem dritten Versuch mit intracytoplasmatischer Spermieninjektion (ICSI).

#### **Neuroleptika:**

8 Patientinnen (n=33) erhielten Neuroleptika. Dieses war laut der Patientenakten die wahrscheinlichste Ursache für die Hyperprolaktinämie. Der Mittelwert des Prolaktins lag bei 65,3 ng/ml  $\pm$  einer Standardabweichung von 28,0. Davon erhielten 6 Patientinnen keine Therapie, es fand auch kein Austausch mit einem anderen Neuroleptikum statt. 2 Patientinnen wurden zusätzlich mit Bromocriptin behandelt, um den Prolaktinwert zu reduzieren.

#### **Auslassversuch mit dem Dopamin-Agonisten Bromocriptin:**

1 Patientin mit Mikroprolaktinom und Hyperprolaktinämie (Prolaktin:90 ng/ml) wurde seit 8 Jahren mit Bromocriptin therapiert. Ein Auslassversuch mit dem Dopamin-Agonisten führte sofort zum Anstieg des Prolaktinwertes, sodass dieser wiederaufgenommen werden musste.

In 2 weiteren Fällen erfolgten Auslassversuche mit Bromocriptin bei Prolaktinwerten zwischen 40-50 ng/ml. Hier wurde die Behandlung mit Bromocriptin nicht wieder aufgenommen.

### 3.5.1 Veränderung des Prolaktinspiegels mit und ohne Therapie

In dieser Darstellung wurden 27 Patienten mit erhöhten Prolaktinwerten betrachtet. Bei den übrigen 6 Patienten mit Hyperprolaktinämie konnte aufgrund keiner Angaben keine Aussage über eine Veränderung des Prolaktinspiegels getätigt werden. Eine Patientengruppe (n=3) erhielt keine Therapie, davon verbesserten sich bei 2 Patienten (66 %) die Prolaktinspiegel, während 1 Patientin (33,3 %) keine Veränderung hatte. Eine Gruppe (n=21) erhielt eine medikamentöse Therapie, wobei 17 Patientinnen (81,0 %) mit Erfolg und 4 Patientinnen (19,0 %) ohne Erfolg behandelt wurden. Die operativ versorgte Gruppe (n=3) hatte in allen 3 Fällen (100 %) postoperativ verbesserte Prolaktinwerte.

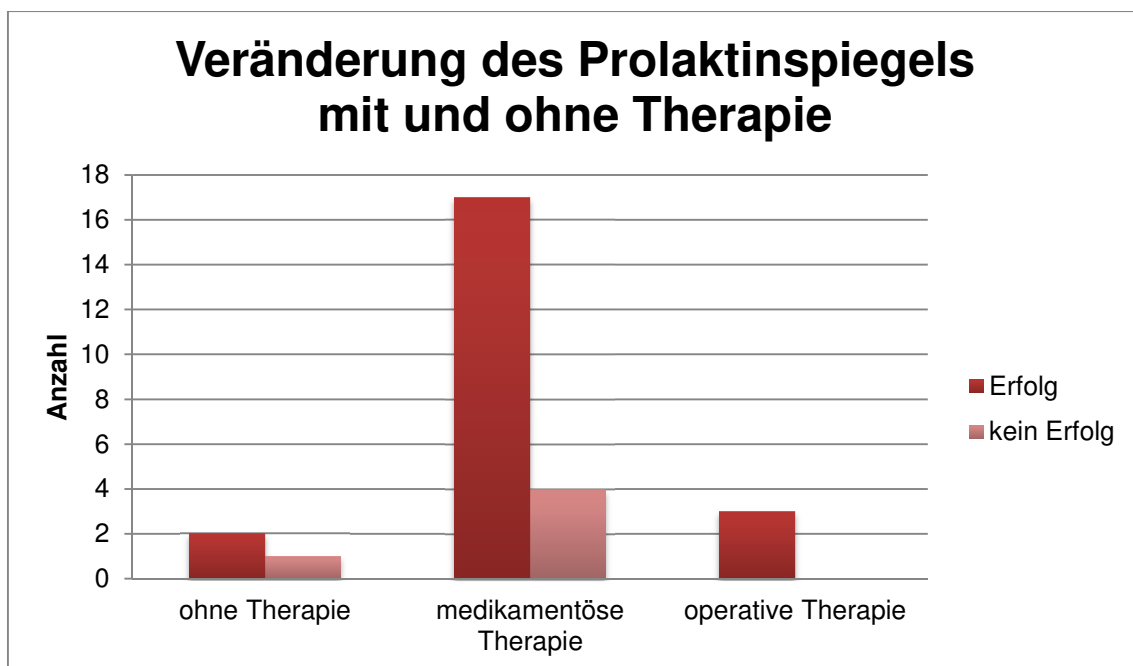


Abb. 25: Auswirkung der Maßnahmen auf den Prolaktinspiegel (n=27)



### 4 Diskussion

#### 4.1 Patientenpopulation

Münster ist eine Stadt mit insgesamt 299.708 Einwohnern im Jahr 2013, davon sind 143.029 männlich und 156.679 weiblich. Die hohe Anzahl an Studenten von insgesamt 54.866, davon 27.066 Studenten und 27.800 Studentinnen im Jahr 2012/2013 führte dazu, dass, bedingt durch die hohe Population besonders junger Menschen, ein gehäuftes Vorkommen an Hyperprolaktinämie-Fällen zu finden war [157]. Das Universitätsklinikum Münster verzeichnete die Diagnose Hyperprolaktinämie in der Neurochirurgie und Endokrinologie im Zeitraum vom 01.01.2009 bis zum 01.08.2014 bei 33 Patienten im Alter von 15 bis 40 Jahren. Dies erklärt den relativ hohen Anteil an jungen Frauen, die zur weiteren Abklärung einer OP-Indikation mit einer Hyperprolaktinämie und fraglichem MRT-Befund in der Sella in die ambulante Sprechstunde des Universitätsklinikums Münster der Neurochirurgie kamen.

#### 4.2 Prolaktin

Prolaktin ist ein hauptsächlich in der Adenohypophyse gebildetes Proteohormon. Es gehört zu den nicht glandotropen Hormonen, das heißt, es fungiert als Effektorhormon, welches nicht auf endokrine Drüsen, sondern auf Erfolgsorgane wirkt. Laktotrope Zellen produzieren Prolaktin und lassen sich mit einem sauren Farbstoff anfärben. Sie sind somit azidophile Zellen [158].

Die physiologischen basalen Prolaktinwerte schwanken bei Frauen zwischen 2,8-29,1 ng/ml und 3-14,7 ng/ml bei Männern. Ob beim Mann Prolaktin eine physiologische Funktion besitzt, ist noch nicht geklärt.

Eine Gegenüberstellung der Prolaktinwerte in den beiden Patientengruppen (n=33) mit Hyperprolaktinämie zeigte, dass in der Gruppe mit Sellabefund (n=17) höhere Mittelwerte ( $\bar{x}=120,82 \pm 164,16$ ) vorlagen als in der Gruppe ohne Sellabefund (n=16) ( $\bar{x}=52 \pm 28,5$ ). Erwartungsgemäß decken sich diese Ergebnisse mit den Literaturangaben.

Sind bei einer Hyperprolaktinämie die Prolaktinspiegel nur milde erhöht und ist der Patient symptomfrei (z. B. keine Zyklusstörungen, keine Galaktorrhoe), sollten diese Prolaktinspiegel in gleichmäßigen Abständen kontrolliert werden. Milde Hyperprolaktinämien können unter der Einnahme von Kontrazeptiva entstehen. In der Regel besteht keine pathologische Relevanz. Inwieweit die Definition einer milden Hyperprolaktinämie formuliert werden kann, ist in der Literatur nicht eindeutig fixiert. In unserem Fall werden Prolaktinwerte zwischen 30-200 ng/ml bei Frauen als milde Hyperprolaktinämie eingestuft. Bezogen auf dieses relativ junge Patientenkollektiv weisen alle Patienten eine milde Hyperprolaktinämie auf, bis auf eine Ausnahme (Makroprolaktinom: 702,2ng/ml)(Tab. 17 1 Teil Auswertungstabelle).

Empfohlen wird deshalb bei Werten ab 50 ng/ml, ohne erkennbare Ursache, eine kernspintomographische Untersuchung zur Abklärung der Hypophysenregion durchführen zu lassen [10]. Die Wahrscheinlichkeit, dass ein Hypophysenadenom in Form eines Mikroadenoms vorliegt, soll bei Prolaktinwerten über 50 ng/ml bei rund 1:5 liegen und bei Prolaktinwerten bis 100 ng/ml auf 1:2 ansteigen. Bei Werten über 1000 ng/ml muss von einem Makroprolaktinom ausgegangen werden [10].

Die Patientin mit Makroprolaktinom (basales Prolaktin 702,2 ng/ml) aus unserer Studie stellte sich mit verschwommenem Sehen, auffälligem neurologischen Sehbefund und Oligomenorrhoe vor. In der folgenden MRT-Untersuchung wurde eine 2,7 x 2,1 cm große Raumforderung in der Hypophyse erkannt, die das Chiasma opticum komprimierte. Dieses Makroprolaktinom wurde transnasal, transsphenoidal exstirpiert, ohne vorhergehende Gabe von Dopamin-Agonisten. Es folgen seit fünf Jahren in regelmäßigen Abständen Verlaufskontrollen, um ein Rezidiv ausschließen zu können. Die Operation verlief erfolgreich und komplikationslos, ein Rezidiv war bisher auszuschließen.

### **4.3 Diagnostik**

Die Sicherung der Diagnose Hyperprolaktinämie und das Erkennen der Ursache sind eine enorme Herausforderung und von großer Bedeutung für den Behandlungserfolg. Wie in der Einleitung bereits erklärt, sollen nach Erstellung der Anamnese, körperlicher Befunderhebung, Blutuntersuchungen, Magnetresonanztomographie (bei Verdacht auf Prolaktinom) sowie eventuellen Stimulationstests, die Störfaktoren und Fehlerquellen

wie Empty-Sella-Syndrom, Hook-Effekt, Stalk-Effekt und das inaktive Makroprolaktin ausgeschlossen werden (siehe 1.5.2). In diesem untersuchten Patientenkollektiv spielen diese Einflussfaktoren keine Rolle.

Mikro- und Makroadenome lassen sich durch koronare sowie sagittale MRT in T1-Wichtung nativ und nach Gadolinium-Gabe dynamisch darstellen. Dynamisch darstellen bedeutet, dass während der Kontrastmittelanflutung und -abflutung im entsprechenden Gewebe bereits MRT-Aufnahmen durchgeführt werden. Durch diese Weiterentwicklung des MRT-Verfahrens und der Beurteilung der dynamischen Sequenzen ist es möglich, die Verdachtsdiagnosen eines Prolaktinoms oder einer sellären Auffälligkeit zu erhärten oder auszuschließen. Radiologische Charakteristika sind die einseitige Anhebung des Diaphragma sellae, einseitige Absenkung der Sella turcica sowie eine Verlagerung des Hypophysenstiels zur Gegenseite [159]. Eine Kompression des Chiasma opticums ist ein wichtiges radiologisches Indiz, meist verbunden mit einem Makroadenom, welches häufig eine transnasale transsphenoidale Operation notwendig macht. Zur diagnostischen Abklärung wurde die von uns untersuchte Patientengruppe mittels Magnetresonanztomographie näher betrachtet. Eine Kompression des Chiasma opticums lag nur in einem Fall, bedingt durch das Makroprolaktinom, vor.

Physiologische Ursachen wie Schwangerschaft, Stillzeit, körperliche Aktivität, Schlaf und Stress müssen von analytischen und pathologischen differenziert werden. Leichte Steigerungen der Prolaktin-Serumwerte können alleine Ursprung zentraler neuronaler Fehlsteuerungen sein und werden als funktionelle Störungen bezeichnet. Prolaktin wird als Stresshormon tituliert [19]. Alleine diese Tatsache lässt vermuten, dass nicht jede Hyperprolaktinämie behandlungsbedürftig sein kann.

Die retrospektive Analyse anamnestischer und diagnostischer Daten dieser Studie war zum Teil unvollständig, da die Patienten auswärts vorththerapiert oder weitertherapiert wurden. In Einzelfällen war die nachträgliche Ermittlung initialer Prolaktinwerte, 1. und 2. Kontrollen im Verlauf, Dosierungen der Dopamin-Agonisten, Dauer und Auswirkung der Therapie nicht möglich. Es war auch nicht nachvollziehbar, ob die Blutabnahmen in den frühen Morgenstunden unter basalen Bedingungen durchgeführt worden sind. Dies ist sicherlich eine Schwachstelle in der Auswertung und dem Vergleich der Patienten untereinander.

### 4.4 Leitsymptome der Hyperprolaktinämie

Wie bereits in dem Abschnitt Ergebnisse ausgewertet, sind typische Manifestationen der Hyperprolaktinämie (n=33) asymptomatische Verlaufsformen (n=15), Zyklusstörungen (n=12), darunter sekundäre Amenorrhoe, Oligomenorrhoe sowie Dysmenorrhoe, Galaktorrhoe (n=7), unerfüllter Kinderwunsch (n=5), Kopfschmerzen (n=4) und Gynäkomastie (n=1). Mehrfachnennungen waren möglich (Abb.18).

In Tabelle 16 wird diese Studie mit Hyperprolaktinämie mit drei weiteren verglichen. Die Vergleichsstudien (Valette-Kasic (2007), Vilar (2007), Isik (2012)) listen die Symptome undifferenziert nach der Ursache (Adenomen) auf. Die Ergebnisse sind sehr unterschiedlich. In der vorliegenden Untersuchungsgruppe liegen tendenziell geringe relative Anteile bezüglich nur Galaktorrhoe, nur Menstruationsstörungen oder deren Kombination vor. Daraus lässt sich schließen, dass die selektive und kombinierte Symptombetrachtung von Galaktorrhoe und Menstruationsstörungen sehr individuell bedingt sein kann.

Anders verhält es sich mit der Angabe über asymptomatische Verläufe (45,5 %), die in dieser Studie relativ hoch ausfällt. Die Aussage zweier weiterer Studien, dass nur wenige Patienten mit Prolaktinomen asymptomatisch seien, kann hiermit nicht bestätigt werden [160, 161]. Die Erklärung könnte darin liegen, dass 21,2 % der Patienten (n=33) dieser Studie Neuroleptika konsumierten, die in den Vergleichsstudien zu den Ausschlusskriterien gehörten. Ferner sind die Ergebnisse aus verschiedenen Ländern mit unterschiedlichen Gesundheitssystemen erhoben worden: Valette et al. (Frankreich), Vilar et al. (Brasilien), Isik et al. (Türkei). Die Anzahl der Studienteilnehmer war bei Isik et al. (n=249) und Valette et al. (n=262) im Vergleich zu dieser Studie (n=33) sehr hoch. Sicherlich ist ein Vergleich verschiedener Studien miteinander nicht immer möglich, da die Grundvoraussetzungen, Einschluss- und Ausschlusskriterien unterschiedlich vereinbart worden sind. Ein fraglicher Sellabefund mit Hyperprolaktinämie war in keiner dieser Studien Schwerpunkt der Betrachtung. Außerdem wurden in unserer Studie hauptsächlich junge Frauen im gebärfähigen Alter aufgenommen.

**Tab. 16 Vergleich dieser Studie mit drei weiteren Studien**

| Klinische Befunde                   | Diese Studie            |                 |                  | Vergleichsstudien        |                 |                 |
|-------------------------------------|-------------------------|-----------------|------------------|--------------------------|-----------------|-----------------|
|                                     | Hyperprolaktinämie n=33 | mit Adenom n=17 | ohne Adenom n=16 | Valette-Kasic 2002 n=262 | Vilar 2007 n=96 | Isik 2012 n=224 |
| mittleres Alter                     | 31 ± 5,25               | 30,1 ± 5,9      | 31,9 ± 4,4       | 32,8 ± 9,5               | 36,4 ± 10,5     | 35,0 ± 10,1     |
| Prolaktin (ng/ml)                   | 84,8 ± 123,7            | 120,8 ± 164,16  | 52 ± 28,5        | 45,2 ± 29,8              | 565,9 ± 2726,4  | 125,3 ± 123,9   |
| nur Galaktorrhoe                    | 9,1 %                   | 11,8 %          | 6,3 %            | 32 %                     | 29 %            | 38,8 %          |
| nur Menstruationsstörung            | 15,2 %                  | 11,8 %          | 18,8 %           | 15 %                     | 26 %            | 30 %            |
| Galaktorrhoe + Menstruationsstörung | 9,1 %                   | 11,8 %          | 6,3 %            | 34 %                     | 34 %            | k.A.            |
| keine Symptome                      | 45,5 %                  | 35,3 %          | 56,3 %           | k.A.                     | 11 %            | 11 %            |

[145, 162, 163] n= Anzahl, k.A.= keine Angabe

Laut Weyerstahl sollen bei 15-40 % der Patientinnen mit Hyperprolaktinämie Zyklusstörungen unterschiedlichen Ausmaßes im Vordergrund der Symptomatik stehen. Interessant war die Formulierung, dass nicht jeder Patient mit Hyperprolaktinämie eine Galaktorrhoe aufweist und im Umkehrschluss nicht jede Galaktorrhoe zwingend mit einer Hyperprolaktinämie vergesellschaftet ist. Das Spektrum der klinischen Merkmale wird ebenfalls aufgeteilt in Galaktorrhoe, Oligomenorrhoe, Amenorrhoe, Gynäkomastie, unerfüllter Kinderwunsch und Unfruchtbarkeit [11, 164].

In dieser Dissertation wurden zwei Männer mit aufgeführt. Ein 17-jähriger Mann mit fraglichem Sellabefund, unauffälliger Hypophyse im MRT und einer rechts temporal beschriebenen Arachnoidalzyste. Eine Hyperprolaktinämie (43,9 ng/ml) und Kopfschmerzen wurden dokumentiert. Es erfolgte bezüglich des erhöhten Prolaktinwertes aber keinerlei Therapie, da dieser in den folgenden Kontrolluntersuchungen normalwertig ausfiel. Dieses könnte durch Stress und Aufregung erklärt werden. Ein weiterer 20-jähriger Mann mit fraglichem Sellabefund, gekennzeichnet durch eine inhomogen kontrastierete, altersentsprechende, relativ

kräftige, aber als physiologisch zu betrachtende Adenohypophyse ohne Befunddynamik, stellte sich in der Hypophysensprechstunde vor. Er hatte keine Hyperprolaktinämie, dafür aber eine Gynäkomastie, Kopfschmerzen, Gewichtszunahme, Migräne und Depression. Bei ihm wurde als einzige Therapie eine chirurgische Brustverkleinerung vorgenommen. Mit diesem Beispiel soll verdeutlicht werden, dass die Sellaregion sehr individuell erscheinen kann. Einerseits kann sie prominenter und kräftiger, andererseits feiner und kleiner in Erscheinung treten, ohne pathologischen Charakter zu haben.

Im Vergleich dazu werden klinische Zeichen der Hyperprolaktinämie beim Mann mit Androgenmangel, Infertilität, Störungen der Libido und Erektionsstörungen beschrieben. Seltener hingegen treten eine Gynäkomastie, Galaktorrhoe oder asymptomatische und beschwerdefreie Verläufe auf. Zusätzlich können raumfordernde selläre Prozesse Symptome wie Kopfschmerzen und Gesichtsfelddefekte hervorrufen [10].

Laut Literatur sollen 25-50 % der Frauen im gebärfähigen Alter eine Konturvergrößerung der Hypophyse haben, die sich wieder geben soll und daher nicht irrtümlicherweise als Adenom deklariert werden sollte [165].

### **4.5 Ursachen der Hyperprolaktinämie**

Aufgrund mehrerer Freisetzungsorte für Prolaktin, wie in der Einleitung beschrieben, können die Ursachen der Hyperprolaktinämie sehr vielfältiger Natur sein. Es gilt somit, pathologisch bedingte Systemerkrankungen auszuschließen (siehe Abb. 2).

Vergleicht man die beiden Gruppen mit Hyperprolaktinämie (n=33) miteinander, so ergibt sich Folgendes:

In der Gruppe Sellabefund mit Hyperprolaktinämie (n=17) kommen alleinige Ursachen wie positive Sellabefunde (27 %), Mikroprolaktinome (16 %) und ein Makroprolaktinom (3 %) vor.

Diese positiven oder fraglichen Sellabefunde (n=10) setzen sich wie folgt zusammen: Vier Patienten hatten den Verdacht auf ein Mikroadenom mit freiem mittelständigem Hypophysenstiel und freiem abgrenzbarem Chiasma opticum. Drei davon wurden mit Dopamin-Agonisten erfolgreich behandelt. Die vierte Patientin erhielt trotz des Verdachtes auf ein Mikroadenom, welches sich als rundliche hypodense Läsion der

Sellaregion im MRT darstellte, keine Therapie mit Dopamin-Agonisten, da sie zusätzlich Neuroleptika bekam, die auch für eine Hyperprolaktinämie verantwortlich gemacht werden können. Bei einer anderen Patientin wurde ein 7 x 10 mm großes hypodenses Adenom in der Adenohypophyse diagnostiziert, welches nicht ursächlich für die leicht erhöhten Prolaktinwerte sein soll. Aus diesem Grunde wurde dieses nicht therapiert, sondern nur in seinem Verlauf kontrolliert. Eine weitere Patientin mit leichter Hypodensität, Verdacht auf ein Mikroprolaktinom und Prolaktinwerten von 103,7 ng/ml wurde mit Cabergolin behandelt, wobei sich die Prolaktinwerte auf Normalniveau herunterregulieren ließen. Es stellte sich unter der Therapie eine Schwangerschaft ein, sodass das Cabergolin abgesetzt wurde. Ein Mann mit rechts temporaler Arachnoidalzyste und unauffälliger Hypophyse, aber erhöhten Prolaktinwerten, wurde nicht weiter behandelt. Eine andere Patientin mit Zustand nach Meningoenzephalitis und fokaler Epilepsie ohne Prolaktinom, aber leicht erhöhten Prolaktinwerten, wurde ebenfalls in ihrem Verlauf kontrolliert. Ferner wurden in diese Rubrik noch zwei weitere Patientinnen gezählt. Das Hypophysenadenom der einen Patientin wurde mit Neuroleptika und Bromocriptin behandelt. In diesem Fall war dieses eine mögliche Kombination, da Quetiapin, ein atypisches Neuroleptikum der neueren Generation, eingesetzt wurde, welches in nur sehr seltenen Fällen einen Einfluss auf das Prolaktin haben soll. Die andere Patientin mit einem atypischen Adenom und leichten Prolaktinerhöhungen von 47,6 ng/ml wurde mit Cabergolin therapiert. Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die Einteilung der fraglichen Sellabefunde bei jungen Frauen eine sehr inhomogene Gruppe mit eher diskreten abgrenzbaren Mikroadenomen, Hypodensitäten oder einem Prolaktinom darstellt. Diese wurden häufig mit Dopamin-Agonisten erfolgreich behandelt oder in ihrem Verlauf kontrolliert. Die Prolaktinwerte der fraglichen Sellabefunde lagen im Mittel bei  $63,3 \text{ ng/ml} \pm 41,4$ .

Bei bis zu 25 % der Patienten mit Mikroprolaktinomen und Werten unter 100 ng/ml sollen Pseudoprolaktinome, arzneimittelinduzierte Hyperprolaktinämien oder systemische Erkrankungen die Ursache darstellen [18].

Mikroprolaktinome (n=6) zeigten in dieser Datenanalyse im Mittel Prolaktinwerte von  $119,85 \text{ ng/ml} \pm 94,4$  und das Makroprolaktinom (n=1)  $702,2 \text{ ng/ml}$ .

In der Gruppe Hyperprolaktinämie (n=16) hingegen dominieren Neuroleptika (22 %), idiopathische Ursachen (19 %) sowie Hyperandrogenämie (5 %).

Die relativ häufig erscheinende idiopathische Ursache in sieben von 33 Fällen (19 %) kann im Vergleich zu aktuellen Literaturangaben als eher niedrig eingestuft werden. Hier werden sogar Angaben von bis zu 40 % gemacht [166].

Neuroleptika nehmen in der vorliegenden Studie einen Platz mit 22 % ein. Eine große Variabilität zeigt sich in anderen medikamenteninduzierten Auswertungen. In 82,2 % der Fälle waren Antidepressiva und Neuroleptika in der Monotherapie oder in Kombination für die Hyperprolaktinämie verantwortlich [161]. Eine Studie mit 106 Patienten ergab, dass Risperidon (81 %), Olanzapin (35 %), Ziprasidon (29 %) und typische Antipsychotika (38 %) eine Hyperprolaktinämie verursachen können [167]. Im Vergleich dazu stellten Petit et al. weitere Pharmazeutika, die eine medikamenteninduzierte Hyperprolaktinämie herbeiführen sollen, dar: 28-31 % Neuroleptika, 26 % Antidepressiva, 5 % H<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonisten und 10 % andere Medikamente [168].

Diese Arzneimittel bewirken einen Antagonismus mit Dopamin-Rezeptoren (Risperidon, Haloperidol), Hemmung der Dopaminproduktion im Hypothalamus (Verapamil, Morphin), Hemmung der Wiederaufnahme von Dopamin (Trizyklische Antidepressiva, Amphetamin) oder Hemmung der Serotonin-Wiederaufnahme (Opiate) [6, 29, 169].

Da eine Hyperandrogenämie, besonders adrenale Androgene (DHEA, DEAS), mit einer Hyperprolaktinämie verbunden ist, sollte der Prolaktinspiegel überprüft werden [11].

Wie bereits in der Einleitung 1.2 gezeigt, können die Ursachen der Hyperprolaktinämie sehr vielfältig sein. Dazu gehören neben den medikamenteninduzierten Auslösern, physiologische Gründe wie Schwangerschaft und Stillzeit, analytische wie zum Beispiel die Makroprolaktinämie, Kompressionen auf den Hypophysenstiel durch Tumoren oder Metastasen, hypophysäre Ursachen wie Prolaktinome oder Hypophysitis, allgemeine Erkrankungen wie Hypothyreose, Niereninsuffizienz sowie idiopathische oder toxische Einflüsse. Ferner sollte, laut Richtlinien für die Diagnose und Behandlung der Hyperprolaktinämie, eine Magnetresonanztomographie erfolgen, um die Sellaregion sicher beurteilen zu können. Falls keine Ursache für die Hyperprolaktinämie ausfindig gemacht werden kann, handelt es sich am wahrscheinlichsten um eine idiopathische Form. Diese sollte in drei- bis sechsmonatigen Abständen kontrolliert werden [13, 35, 170].



### 4.6 Hyperprolaktinämie junger Frauen mit fraglichem Sellabefund

Diese Studie zeigte sechs junge Frauen mit fraglichem Sellabefund und Hyperprolaktinämie, deren Ursache nicht mit einer Neuroleptika-Therapie oder Hyperöstrogenämie in Zusammenhang gebracht werden kann. Der Mittelwert vom basalen Prolaktin lag bei  $63,3 \text{ ng/ml} \pm 41,4$ , und die auftretenden Symptome waren durch Galaktorrhoe (30 %), Zyklusstörungen (20 %), unerfüllten Kinderwunsch (20 %), Kopfschmerzen (20 %) und asymptomatischen Verlauf (10 %) gekennzeichnet. Fünf Patientinnen wurden mit Dopamin-Agonisten therapiert, eine Patientin erhielt keine Therapie.

Die Ursache könnte dadurch erklärt werden, dass die bildgebenden Verfahren nicht immer sensitiv genug sind, um die kleinsten Mikroprolaktinome erkennen zu können. Es ist somit nicht ausgeschlossen, dass in diesen Fällen kleinste Mikroprolaktinome für die Hyperprolaktinämie mit ihren Symptomen verantwortlich sind.

Interessant ist auch die Studie von Burrow et al., die in Sektionsbefunden Hypophysenadenome analysierte und zu dem Ergebnis kam, dass bei bis zu 26 % der Gesamtbevölkerung Mikroadenome vorkommen [171]. Diese Aussage könnte die Frage nach der Differenzialdiagnose einer idiopathischen Hyperprolaktinämie aufwerfen.

Eine idiopathische Hyperprolaktinämie kann durch das Vorhandensein von Anti-Hypophysen-Antikörpern erklärt werden. Eine Studie von De Bellis et al. untersuchte diese Fragestellung. Dabei zeigten alle Anti-Hypophysen-Antikörper negativer Patienten mit idiopathischer Hyperprolaktinämie normale Hypophysenfunktionen, während Antihypophysen-Antikörper positiver Patienten mit Hyperprolaktinämie eine Beeinträchtigung der Hypophysenregion aufwies. Es wurde in diesen Fällen eine Therapie mit Cabergolin empfohlen [172].

Was unterscheidet nun junge Frauen mit fraglichem Sellabefund von Frauen mit Prolaktinom in der postmenopausalen Periode?

Der Unterschied besteht darin, dass der überwiegende Anteil junger Frauen eher durch ein Mikroadenom mit milden Hyperprolaktinämien und den oben genannten Symptomen gekennzeichnet ist, außerdem sind diese Frauen zwischen 20 und 40 Jahren viel häufiger betroffen (siehe unsere Studie).

Im Vergleich dazu eine Studie über Prolaktinome bei postmenopausalen Frauen aus dem Jahr 2014: Diese Patientinnen, mit einem Durchschnittsalter von 63,6 Jahren,

unterscheiden sich nicht nur hinsichtlich des Alters, sondern auch bezüglich der Prolaktinomgröße und Prolaktinproduktion. Die Prolaktinome sind eher sehr groß und wachsen invasiv, sodass eine Kompression des Chiasma opticums resultieren kann. Interessant ist, dass die Prolaktinspiegel dieser älteren Frauen häufig sehr hoch ausfallen, aber kaum Symptome einer Hyperprolaktinämie manifest werden. Dieses ist durch die eingeschränkte Funktion des Ovars zu erklären. Ferner soll die reduzierte Östrogenproduktion eine Rolle spielen. Diese Frauen sprechen aber genauso wie die Jüngeren sehr gut auf Dopamin-Agonisten an, sodass nur im Einzelfall eine Operation in Betracht gezogen werden muss [173].

### **4.7 Sellabefund ohne Hyperprolaktinämie**

Diese Gruppe (n=7) stellte eine Art Kontrollgruppe dar und setzte sich aus sechs Frauen und einem Mann zusammen. Das Durchschnittsalter lag bei 37 Jahren  $\pm$  16,69. Alle zeigten einen auffälligen unklaren Sellabefund, der in diesen Fällen nicht mit einer Hyperprolaktinämie kombiniert war. Die MRT-Befunde zeigten Auffälligkeiten wie voluminöse, kräftige, inhomogene oder vergrößerte Adenohypophysen. Die erklärenden Ursachen konnten nur in zwei Fällen aufgedeckt werden. Hierbei lagen ein juveniles Xanthogranulom und eine lymphozytäre Adenohypophysitis vor. Das juvenile Xanthogranulom einer 13-jährigen Patientin manifestierte sich im MRT durch seine raumfordernde Wirkung mit Vorbuckelung der Hypophyse nach cranial, Anhebung des Diaphragma sellae, Verlagerung des Hypophysenstiels nach links sowie durch eine rechts laterale Ummauerung der Arteria carotis interna mit Verschiebung des Gefäßes nach rechts. Präoperativ klagte die Patientin über Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit mit der Folge eines Panhypopituitarismus, Diabetes insipidus und einer Addison-Krise. Die hypophysäre Raumforderung wurde mittels der transnasalen, transsphenoidalen Resektion entfernt. Die lymphozytäre Adenohypophysitis bildete sich mit Vergrößerung der Adenohypophyse und vermehrter Kontrastmittelanreicherung im MRT ab. In Verlaufskontrollen dominierte ein stabiler Befund mit seitensymmetrischer Volumenvermehrung der Adenohypophyse, ohne Hinweis auf ein Mikroadenom. Symptomatisch hatte die Patientin Kopfschmerzen, Polydipsie und Polyurie. Es ergab sich somit kein Hinweis auf ein Prolaktinom. Die Therapie besteht zurzeit in regelmäßigen Verlaufskontrollen. Eine andere Patientin fiel durch eine leicht

voluminöse Hypophyse mit homogener Kontrastmittelanreicherung ohne Hinweis auf ein Hypophysenadenom auf. Ursächlich für diese Untersuchung waren eine Gynäkomastie und Gewichtszunahmen. Persistierende, unklare, rezidivierende Cephalgien waren der Grund einer anderen Patientin, die Hypophysensprechstunde aufzusuchen. Das MRT bildete in seinen Verlaufskontrollen inhomogene unveränderte Areale ab, die nicht einer weiteren Therapie bedurften. Eine weitere leichte Vergrößerung der Adenohypophyse betraf eine junge Patientin mit Gewichtsverlust. Die Adenohypophyse stellte sich größenkonstant und benigne im MRT dar und ließ sich homogen mit Kontrastmittel anreichern. Mit auffälligen Symptomen wie Cephalgien und Schlafstörungen kam eine Patientin, deren Hypophyse sich bemerkenswert groß präsentierte, mit einem Abstand von 2-3 mm zu dem Sehnerv. Aber auch diese wurde nur weiter kontrolliert. Der männliche Patient mit Cephalgien zeigte zusätzlich eine ausgeprägte Gynäkomastie ohne Prolaktinerhöhung, die operativ korrigiert wurde. Interessant an dieser Gruppe waren die auffällig häufig vorkommenden Cephalgien in fünf von sieben Fällen, welche die Patienten zum Arzt führten. Das Xanthogranulom wurde operativ entfernt, aber kein weiterer Patient aufgrund seines Sellabefundes therapiert. Es fanden lediglich kontinuierlich Kontrolluntersuchungen statt.

### **4.8 Therapie**

#### **4.8.1 Therapie der Hyperprolaktinämie**

Die Therapie richtet sich nach den individuellen Beschwerden und Bedürfnissen der Patienten mit Hyperprolaktinämie. Das primäre Ziel besteht darin, die Fruchtbarkeit wiederherzustellen und die Ursachen der Beschwerden zu bekämpfen. Die Anamnese, Laboruntersuchungen und gegebenenfalls eine Magnetresonanztomographie geben Aufschluss über die Vorgehensweise.

Der Goldstandard einer behandlungsbedürftigen Hyperprolaktinämie ist durch die konservative Gabe von Dopamin-Agonisten gekennzeichnet. In einer retrospektiven Studie mit 455 Patienten mit Hyperprolaktinämie konnte unter Gabe von Cabergolin eine Normalisierung der Prolaktinwerte bei 92 % der Patienten mit idiopathischer

Hyperprolaktinämie oder Mikroprolaktinomen erreicht werden. Bei 77 % von 181 Patienten mit Makroadenomen wurden ebenfalls normale Prolaktinwerte erzielt [99].

In der vorliegenden Untersuchung betrifft dieses 23 Patientinnen (n=33). In 20 Fällen werden die Dopamin-Agonisten Bromocriptin (n=8) und Cabergolin (n=12) in Monotherapieform eingesetzt. Dabei schafft es Bromocriptin in 62,5 % und Cabergolin in 92 % der Fälle, die Prolaktinwerte zu normalisieren.

Operative Resektionen sind bei Mikroprolaktinomen (n=6) in zwei Fällen nach Vorbehandlung mit Dopamin-Agonisten mittels der transnasalen, transsphenoidalen mikroskopischen Operation und bei einer Makroprolaktinom-Patientin mittels der transnasalen, transsphenoidalen endoskopischen Operation durchgeführt worden. Neun Patienten (n=33) erhielten keine Therapie.

Bevor bei leichten Prolaktinerhöhungen ein Dopamin-Agonist eingesetzt wird, sollte in jedem Fall der Ausschluss systemischer Erkrankungen, wie zum Beispiel die häufig vorkommende Schilddrüsendysfunktion, erfolgen. 40 % der Patienten mit manifester Hypothyreose und 22 % der Patienten mit subklinischer Hypothyreose (TSH erhöht bei normalen Schilddrüsenwerten) sollen leichte Erhöhungen der Prolaktinwerte aufweisen [45, 174, 175]. Dieses ist auch in unserer Studie der Fall. Vier Patienten zeigten auffällige Schilddrüsenwerte, welche alle behandelt wurden, sodass sich ein euthyreoter Zustand eingestellt hatte.

In der Literatur wird eine Patientin mit negativem Sellabefund und Prolaktinwerten von 151,89 ng/ml beschrieben, bei der ein Uterusmyom Ursache des erhöhten Prolaktinwertes war, der nach Hysterektomie wieder auf Normalwert fiel [176].

Ovulatorische Zyklen mit milder Hyperprolaktinämie müssen nicht zwingend behandelt werden. Erst wenn aufgrund einer Ausschlussdiagnose eine Therapie indiziert ist, sind Dopamin-Agonisten zur Normalisierung der Prolaktinwerte mit Wiederherstellung der Zyklusphasen das Mittel der ersten Wahl [35].

Bei Prolaktinomen führt die Therapie mit Dopamin-Agonisten zusätzlich zur Tumorreduktion. Eine transsphenoidale, mikrochirurgische Operation kann bei Unverträglichkeiten, Resistenzentwicklung, aber genauso bei größeren Adenomen mit komprimierender Wirkung indiziert sein [7, 35].

Gibt es Hinweise auf eine medikamentös bedingte Hyperprolaktinämie, wie zum Beispiel durch Neuroleptika, könnte eine Umstellung auf ein anderes Medikament erfolgen. Alleine acht Patientinnen (n=33) erhielten in dieser Studie Neuroleptika, die mit großer Wahrscheinlichkeit für die hohen Prolaktinwerte ( $\bar{x}=65,9 \pm 28,0$ ) verantwortlich gemacht werden können. Obwohl in allen Fällen eine

Hyperprolaktinämie vorlag, erfolgte keine Umstellung auf ein anderes Neuroleptikum. Sechs Patientinnen zeigten keine Symptome auf die erhöhten Prolaktinwerte und wurden nicht therapiert. Eine Patientin entwickelte eine Galaktorrhoe, welche mit Bromocriptin behandelt wurde. Bei einer anderen Patientin wurde zusätzlich ein positiver Sellabefund festgestellt, der ebenfalls mit Bromocriptin therapiert wurde. Aripiprazol, Ziprasidon und Olanzapin sind zum Beispiel atypische antipsychotische Arzneimittel, die keine Hyperprolaktinämie verursachen. Es wird daher empfohlen, für drei bis vier Tage die verdächtigen Medikamente abzusetzen, um feststellen zu können, ob diese die Ursache für die erhöhten Prolaktinwerte waren [35].

Eine Studie kam zu dem interessanten Ergebnis, dass 10 % der normalen Bevölkerung ein nicht behandlungsbedürftiges Mikroadenom in der Hypophyse besaß [177]. Eine Metaanalyse aller englischsprachigen Artikel aus dem Jahr 2004 ergab, dass die Gesamtprävalenz der Hypophysentumore bei ca. 16 % lag [178].

### **4.8.2 Therapie der Makroprolaktinämie**

In dieser Studie gibt es keinen Fall von Makroprolaktinämie. Da sie aber bei ca. 40 % der Patienten mit Hyperprolaktinämie auftreten soll, und somit eine häufige Ursache darstellt, werden einige Informationen dazu gegeben. Die Makroprolaktinämie führt nur bei einem kleinen Teil der Patienten zu hyperprolaktinämischen Symptomen [179]. Makroprolaktin ist eine Isoform des Prolaktins mit hohem Molekulargewicht und sollte mittels der Polyethylenglykol-Fällung herauskristallisiert werden, da es zu falsch positiven Werten führen kann [180]. Da seine biologische Aktivität sehr gering ist, müssen erhöhte Werte nicht pathologischen Charakter haben und zu Symptomen der Hyperprolaktinämie führen [145]. Die Makroprolaktinämie stellt meistens eine gutartige Erkrankung dar, die nicht behandelt werden muss und in der Diagnostik einbezogen werden sollte, um Fehldiagnosen und unnötige Behandlungen zu vermeiden [181].

### 4.8.3 Therapie bei Schwangerschaftswunsch

In dieser Studie wünschten sich vier Patientinnen mit milder Hyperprolaktinämie, schwanger zu werden. Es wurde in allen vier Fällen eine Behandlung mit Dopamin-Agonisten eingeleitet. Die Ursachen lagen in zwei Fällen bei einem positiven Sellabefund und in den anderen beiden Fällen in einer idiopathischen hyperprolaktinämischen Genese. Obwohl Dopamin-Agonisten das Mittel der ersten Wahl sind, trat nur bei zwei der Patientinnen die ersehnte Schwangerschaft ein. Dabei wurde die eine Patientin mit positivem Sellabefund mittels Cabergolin und die andere Patientin mit idiopathischer Hyperprolaktinämie mittels Bromocriptin behandelt.

Dopamin-Agonisten sollen das Potenzial besitzen, Mikroadenome bis hin zum kompletten Verschwinden zurückbilden zu können. Unter dieser Therapie sollen sich die erhöhten Prolaktinwerte verbessern. Führt dieses nicht zum gewünschten Erfolg, besteht die Möglichkeit, alternativ einen anderen Dopamin-Agonisten auszuprobieren [26]. Cabergolin hat das Potenzial, bei ungefähr 90 % der Patienten die Prolaktinwerte zu normalisieren. Während einer ein- bis zweijährigen Therapie kann die Tumormasse erheblich reduziert werden, wobei 40 % der Tumoren sogar komplett verschwinden [68, 99].

Ist trotz Gabe von Dopamin-Agonisten kein Eisprung zu verzeichnen, kann eine Stimulation der Eierstöcke mittels Anti-Östrogenen, Gonadotropinen oder pulsierenden GnRH-Analoga versucht werden [33]. Ist eine Schwangerschaft bestätigt worden, sollte der gegebene Dopamin-Agonist abgesetzt werden, um eventuelle Schädigungen in der fetalen Entwicklung zu vermeiden. Bromocriptin zeigte in den Studien keine teratogenen oder embryotoxischen Wirkungen und könnte somit bei Bedarf in der Schwangerschaft weiter verabreicht werden [182]. Cabergolin ist ebenfalls ein geeignetes Mittel für eine weiterführende Therapie in der Schwangerschaft [183].

### 4.8.4 Therapie der Mikroprolaktinome und Makroprolaktinome

Prolaktinome machen ungefähr 40 % aller Hypophysenadenome aus. Mikroprolaktinome haben dabei einen Anteil von ca. 95 % [184]. Diese zeigen in der Regel kein progredientes Wachstum. Zwischen dem 20. und 50. Lebensjahr

dominieren diese bei Frauen im Vergleich zu Männern im Verhältnis 10:1. Erst ab dem 50. Lebensjahr ist das Verhältnis zwischen den Geschlechtern ausgeglichen [185-187]. Insgesamt wurden in dieser Studie sieben Prolaktinom-Patientinnen betrachtet. Die weitere Gliederung kann in sechs Mikroprolaktinome und ein Makroprolaktinom vorgenommen werden.

Die Behandlung der Mikroprolaktinome (n=6) verlief wie folgt: Vorbehandlung mit Dopamin-Agonisten, gefolgt von der transnasalen, transsphenoidalen mikroskopischen Operation (n=2) und den konservativ medikamentösen Maßnahmen durch Bromocriptin (n=1) und Cabergolin (n=3).

Die eine Operation wurde durchgeführt, weil die Patientin schwere Nebenwirkungen (Atemnot, Erbrechen, Übelkeit) auf Bromocriptin und Cabergolin verspürte und sich aufgrund dessen für den chirurgischen Eingriff entschied. Postoperativ entwickelte sich ein Hypocortisolismus.

Die andere Operation wurde mit Prolaktinwerten (122,7 ng/ml und 200,3 ng/ml) nach unzureichender Therapie mit den Dopamin-Agonisten Bromocriptin, Cabergolin und Quinagolid empfohlen und verlief erfolgreich und komplikationslos.

Die Verlaufsformen der rein konservativen Maßnahmen waren effizient und lösten keine Nebenwirkungen aus. Ein besonders hervorzuhebendes Beispiel betraf eine Patientin, die seit sieben Jahren mit Cabergolin aufgrund der Prolaktinwerte (151,5 ng/ml), Galaktorrhoe und Mikroprolaktinom behandelt wurde. Cabergolin wurde bis zum Eintritt der Schwangerschaft verabreicht und dann abgesetzt. Sie brachte nach einer komplikationslos verlaufenden Schwangerschaft ein gesundes Kind zur Welt.

Das Makroprolaktinom (n=1) wurde direkt mittels der transnasalen, transsphenoidalen endoskopisch geführten Operation entfernt. Dieser Eingriff erfolgte ohne Vorbehandlung mit Dopamin-Agonisten, da dieses Makroprolaktinom mit einer Raumforderung der Hypophyse (2,7 x 2,1 cm) und Verlagerung des Chiasma opticums mit auffälligem neurologischem Sehnervenbefund einherging. Präoperativ gemessene Prolaktinwerte von 702,2 ng/ml fielen postoperativ auf Normalwerte von 13,6 ng/ml.

Die Ziele der Prolaktinombehandlung bestehen darin, die Folgen der übermäßigen Hormonproduktion (z. B. Unfruchtbarkeit, Galaktorrhoe, Zyklusstörungen, Osteoporose) zu reduzieren. Ferner sollen Expansionen der Tumormassen erkannt und entsprechend behandelt werden.

In der Vergangenheit, vor Einführung des Dopamin-Agonisten Bromocriptin in den 1970er Jahren, waren die Erfolge in der Neurochirurgie recht enttäuschend. Die

Langzeitergebnisse stellten eine Rezidiventwicklung von 30 % bei Mikroprolaktinomen und 90 % bei Makroprolaktinomen dar [10].

In der Mehrzahl der Fälle ist die medikamentöse Therapie mit Dopamin-Agonisten hoch wirksam und bildet die Grundlage der Behandlung.

Eine Gegenüberstellung von zwei Studien über die Tumorreduktion mit Bromocriptin [188] und Cabergolin [100] kam zu dem Ergebnis, dass sowohl Bromocriptin (n=27) mit 66 % als auch Cabergolin (n=28) mit 100 % sehr erfolgreich die Prolaktinwerte senken konnten. Des Weiteren erzielten Bromocriptin (64 %) und Cabergolin (96 %) eine 50%ige Tumorreduktion.

Eine andere Studie stellte zwei Behandlungswege bei Makroprolaktinomen (n=31) dar. Dabei erhielt die eine Gruppe (n=17) eine chirurgische Therapie mit Dopamin-Agonisten, die andere Gruppe (n=14) hingegen nur Dopamin-Agonisten. Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich über acht Jahre und kam zu folgendem Ergebnis. Eine Tumorreduktion garantiert keine besseren Ergebnisse als eine reine Therapie mit Dopamin-Agonisten. Eine Operation sollte demzufolge nur bei Non-Respondern, Medikamentenunverträglichkeit oder schweren neurologischen Komplikationen indiziert sein [189].

Es soll nur in seltenen Fällen (7 %) das Risiko bestehen, dass ein Mikroadenom an Größe zunehmen kann. Ferner soll die Gefahr, dass bei gleichbleibenden Prolaktinspiegeln die Tumorgöße zunimmt, sehr gering sein. Es empfiehlt sich daher, immer regelmäßig Prolaktinbestimmungen und MRT-Bildgebungsverfahren durchführen zu lassen [190].

Sicherlich kann bei bestehender Oligo- oder Amenorrhoe ein orales Kontrazeptivum verabreicht werden. Ein Hypogonadismus kann zu niedrigen Östrogenwerten beitragen, was zu einer Reduzierung der Knochendichte führen kann [191]. Patienten mit Hyperprolaktinämie haben ein 4,5-fach erhöhtes Osteoporoserisiko [192]. Ferner besteht bei einem Östrogenmangel die Gefahr, kardiovaskuläre Erkrankungen zu entwickeln. Eine Hormonersatztherapie kann bei der Hyperprolaktinämie eingesetzt werden und soll sich nicht negativ auf das Wachstum der Mikroadenome auswirken [193].

Bei jungen Frauen werden in der Regel Mikroprolaktinome diagnostiziert, während bei postmenopausalen Frauen diese sehr selten vorkommen. Prolaktinome, die sich nach der Menopause entwickeln, sind in der Regel groß, invasiv wachsend und sprechen sehr gut auf Dopamin-Agonisten an [194].



### 4.8.5 Chirurgische Therapie

Die chirurgische Behandlung von Prolaktinomen hat sich in den letzten 30 Jahren sicherlich immens verbessert und weiterentwickelt. In den Leitlinien für Prolaktinome wird eine primäre Behandlung mit Dopamin-Agonisten immer noch empfohlen und durchgeführt. Deshalb sind die Fallberichte für die primäre endoskopisch geführte transsphenoidale Vorgehensweise bei Mikro- und kleinen Makroadenomen dünn gesät. Laut Literaturangaben erfolgt in den seltensten Fällen eine chirurgische Initialtherapie bei der Behandlung von Hyperprolaktinämie und Prolaktinomen. Wie erfolgreich ein chirurgischer Eingriff im Endeffekt ist, ist von der Art, Größe, Invasivität des Tumors und Versiertheit des Neurochirurgen abhängig.

Auch wenn die folgenden Studien nicht dem empfohlenen Goldstandard in der Vorgehensweise bei der Behandlung eines Prolaktinoms entsprechen, ist das Ergebnis trotzdem sehr eindrucksvoll. Diese Studie zeigt zwei Behandlungswege der chirurgischen Therapie von Prolaktinomen. Die eine Gruppe mit bestehendem Mikroadenom wurde initial chirurgisch behandelt. Die andere Gruppe mit Makroadenom bekam zuerst eine medikamentöse Therapie mit Dopamin-Agonisten und im Anschluss den chirurgischen Eingriff. Alle Patienten wurden mit der transsphenoidalen, mikrochirurgischen Vorgehensweise operiert. Die Ergebnisse zeigten, dass die erste Gruppe, die initial eine Operation bekam, zu 92 % und die mit Dopamin-Agonisten anbehandelte Gruppe nur zu 42 % beschwerdefrei war [195].

Eine andere Studie mit primärer operativer Vorgehensweise aus dem Jahr 2010 kam zu dem Ergebnis, dass 91 % der Patienten mit Mikroprolaktinomen und 80 % der Patienten mit Makroprolaktinomen eine langfristige Remission aufzeigten. Die Komplikationen bei Mikroadenomen seien dabei sehr gering [196].

Die Sterberate wurde mit unter 0,5 % angegeben. Die Rate der Morbidität lag bei 3,54 % und könnte zur Entwicklung eines transienten Diabetes insipidus, Liquorrhoe und selten okulomotorischen Lähmungen, Erblindung, Schlaganfall, Gefäßverletzungen, Meningitis oder Abszess führen [197, 198].

Das Auftreten von Rezidiven erfolgte nach einigen Studien innerhalb der ersten drei bis fünf Jahre postoperativ. Wobei die Rückfälle eher eine wieder auftretende Hyperprolaktinämie aufwiesen als ein Tumorzidiv [199].

Die Rezidivrate bei Mikroprolaktinomen nach der chirurgischen Behandlung lag bei 8,9 % [196]. Im Vergleich dazu beschrieb eine andere Studie mit Mikroprolaktinomen ein relatives Rezidivrisiko von 5,6 % [105].

Makroprolaktinome zeigen eine höhere Wahrscheinlichkeit von 23 % wieder aufzutreten. [82]. Eine postoperativ wiederkehrende Hyperprolaktinämie würde dann mit Dopamin-Agonisten behandelt werden [196].

Die endoskopisch oder mikrochirurgisch geführte, minimalinvasive endonasale, transsphenoidale Operationstechnik ist nach heutigem Stand sicherlich die schnellste, effektivste und risikoärmste Vorgehensweise, um ein Prolaktinom chirurgisch zu behandeln. Präoperativ erhalten die Patienten in der Regel Antibiotika und Glukokortikoide. Die durchschnittliche Dauer der Operation beträgt ungefähr zwei bis drei Stunden und wird in Vollnarkose durchgeführt [200]. Zunächst wird ein Zugang im hinteren Drittel der Nasenscheidewand reseziert, dann mit Highspeed-Bohrern und Küretten die vordere Wand der Sella geöffnet. Mikroadenome werden en bloc entnommen oder auskürettiert, während Makroadenome in Teilen reseziert werden [200]. Der Verschluss der Sella kann mit Mukosalappen, Klebevliesen oder einem Vicryl-Pflaster erfolgen [196].

Um gezielt das tumoröse Areal besser erkennen zu können, kann, neben dem Endoskop oder Mikroskop, eine bewegliche intraoperative MRT-Bildgebungseinheit sowie ein fluoreszierender Farbstoff eingesetzt werden. Die transsphenoidale endoskopische Resektion von Mikroadenomen soll eine 85%ige Heilungsrate bewirken [201, 202]. Die gesamte Heilungsrate, laut Hofstetter, liegt bei ca. 60 %. Die unterschiedlichen Angaben sind individuell abhängig, je nach neurochirurgischem Zentrum und der Länge der Verlaufsbeobachtungen. Somit liegen keine allgemeingültigen Daten vor.

### **4.8.6 Strahlentherapie**

Die Strahlentherapie spielt in der Behandlung von Prolaktinomen eine untergeordnete Rolle und wurde an keinem der Patienten in dieser Studie durchgeführt. Sie kommt dann zum Tragen, wenn sowohl die chirurgischen als auch die medikamentösen Behandlungen nicht ausreichend zum Behandlungserfolg beigetragen haben. Die

konventionelle Strahlentherapie in Form der stereotaktischen Bestrahlung wird eher bei großen Tumoren und bei kleineren Resttumoren eingesetzt werden [82].

### 4.9 Schlussfolgerung

In Übereinstimmung mit den Hyperprolaktinämie-Studien der letzten 30 Jahre, sollten Dopamin-Agonisten immer noch das Mittel der ersten Wahl in der Behandlung bei jungen Patienten mit Hyperprolaktinämie bleiben. Die Erfahrungen, die aus den Studien mit Dopamin-Agonisten gesammelt wurden, zeigen durchgängig die effektive Wirksamkeit in Hinblick auf Normalisierung der erhöhten Prolaktinspiegel und Reduzierung der Tumorgöße. Zu nennen sind hier das ältere Bromocriptin und das neuere Cabergolin. Nach heutigem Stand ist Cabergolin das teurere, aber auch wirksamere Mittel mit weniger Nebenwirkungen und Erfolg auf dauerhafte Remission. Es stellt das Mittel der ersten Wahl dar. Ob mit der Gabe von Cabergolin und evtl. auch Bromocriptin ein erhöhtes Risiko für Herzklappenanomalien besteht, wird widersprüchlich diskutiert und sollte mittels der Echokardiographie vor und während der Behandlung beobachtet werden. Wenn Dopamin-Agonisten einschleichend zu Therapiebeginn dosiert werden, kann dieses das Ausmaß an Nebenwirkungen reduzieren. Es besteht bei Non-Respondern oder Unverträglichkeitsreaktionen jederzeit die Möglichkeit, auf einen anderen Dopamin-Agonisten auszuweichen.

In vielen Fällen müssen Dopamin-Agonisten nicht das gesamte Leben eingenommen werden. Ob ein Absetzen möglich ist, kann in Form von Auslassversuchen mit MRT- und Laborkontrollen gesichert werden. Dafür gibt es in der Literatur keine Richtlinien, es wird aber beschrieben, dass nach längerer Therapiedauer, meist über Jahre mit Normoprolaktinämie und unauffälligem Sellabefund, Auslassversuche unternommen werden sollten.

Es mag verlockend klingen, wenn mit einem einzigen neurochirurgischen Eingriff zumindest - mit etwas Glück - die Symptome verschwinden. Keine Dauermedikation, keine Nebenwirkungen der Medikamente, keine Laborkontrollen, keine MRT-Kontrollen, keine Angst vor Veränderungen. Aber ist das so?

Die transnasale transsphenoidale Operation ist ein Eingriff, der nicht rückgängig gemacht werden kann. Hier stehen die Risiken dieses operativen Eingriffs, wenn sie auch gering sind, wie zum Beispiel Sehverlust oder Gefäßverletzungen im Blickfeld.

Es ist auch nicht ausgeschlossen, dass sich ein Rezidiv bildet. Dann müssten weiterhin Dopamin-Agonisten eingesetzt oder eine wiederholende Operation angestrebt werden. Die gesammelten Erfahrungen in der primären Behandlung der Hyperprolaktinämie der letzten Jahrzehnte basieren auf der Gabe von Dopamin-Agonisten. Erst wenn sich diese Prolaktinome nach pharmakologischer Vorbehandlung resistent gegen Dopamin-Agonisten verhalten oder weiterhin verdrängende, visuelle oder neurologische Defizite ausüben, besteht eine Indikation zur neurochirurgischen Operation.

Die meisten Hypophysentumoren sind weiche, gut abgrenzbare Läsionen, die sich im Bereich der Sella turcica befinden. Prolaktinome neigen zu dystrophischen Verkalkungen, die mikroskopisch zu erkennen sind. Eventuell umfassen diese die gesamte Hypophyse als „Hypophysen-Stein“ [203].

Dopamin-Agonisten haben das Potenzial, den Tumor präoperativ zu verkleinern, können aber in einer Vielzahl der Prolaktinome histologische Veränderungen hervorrufen [203]. Diese Tumoren können umfangreiche perivaskuläre und interstitielle Fibrosen entwickeln [204]. Aufgrund der harten Konsistenz nach Dopamin-Agonisten-Behandlung sei es für den Neurochirurgen erschwert, den Tumor zu entfernen. Ferner besteht die Gefahr, dass Reste des veränderten Prolaktinoms stehen bleiben, welches dann zu einem Rezidiv führen könnte. Laut einer Studie sind die Ergebnisse bezüglich der Prolaktinnormalisierung und Wiederherstellung der Fruchtbarkeit mittels der minimalinvasiven chirurgischen Therapie und der Bromocriptin-Behandlung gleichzusetzen. Allerdings sei die Behandlung eines Makroadenoms mit Bromocriptin effektiver als eine transsphenoidale chirurgische Entfernung [205].

Neurochirurgen haben in den letzten Jahrzehnten eher kompliziertere, größere und schwierigere Fälle betreut, die durch Dopamin-Agonisten nicht mehr effektiv genug behandelt werden konnten.

Ob nun letztendlich die Kosten einer langjährigen Therapie mit Dopamin-Agonisten höher sind als eine transsphenoidale Operation, lässt sich schwer klären. Das hängt auf der einen Seite davon ab, über welchen Zeitraum diese Medikamente benötigt werden und auf der anderen Seite, ob sich nach dem Eingriff Komplikationen eingestellt haben, die wiederum einer Therapie bedürfen.

Die Hyperprolaktinämie ist seit vielen Jahren sicher und wirksam mit Dopamin-Agonisten behandelt worden. Unverträglichkeitsreaktionen und Resistenzentwicklung sowie große Prolaktinome, die verdrängende Auswirkung haben, gaben bisher Anlass, einen operativen Eingriff zu gewährleisten. Nur wenige großflächig angelegte Studien behandeln jedes Mikro- oder Makroprolaktinom chirurgisch. Es fehlen Informationen in

Langzeitstudien, die Aussagen über die Nebenwirkungen und Rezidiventwicklungen über mehrere Jahre hinweg mit den heute zur Verfügung stehenden chirurgischen Techniken machen, sodass eine endonasale, transsphenoidale Resektion den Dopamin-Agonisten vorzuziehen wäre.

In dieser Studie wurde der Schwerpunkt auf junge Patientinnen im gebärfähigen Alter mit Hyperprolaktinämie und fraglichem Sellabefund gelegt. Diese waren in allen Fällen durch milde Formen der Hyperprolaktinämie auffällig geworden. Zusätzlich bestand der Verdacht eines bestehenden Mikroadenoms in der Sellaregion. Mit dieser Arbeit soll verdeutlicht werden, dass es wichtig ist, diesen jungen Frauen intensivste Diagnostik zukommen zu lassen (Hormonstatus, MRT), um die Ursache der Hyperprolaktinämie zu sichern. In jedem Fall wurde hier deutlich, dass keine Operation notwendig war, sondern Dopamin-Agonisten ausreichten, um diese Patientengruppe erfolgreich behandeln zu können. Regelmäßige Kontrollen der Prolaktinwerte und der Sellaregion mittels der MRT-Bildgebung sollten zur Verlaufsbestimmung folgen.

Somit wäre die Antwort auf die Frage, ob eine operative Indikation bei jungen Frauen mit Hyperprolaktinämie und fraglichem Sellabefund besteht, mit NEIN zu beantworten.

## 5 Zusammenfassung

Der Aufgabenschwerpunkt der vorliegenden Arbeit bestand darin, einen umfassenden Überblick über die Ursachen, Symptome, konservativen und operativen Therapiemöglichkeiten und deren Auswirkung auf die Hyperprolaktinämie in einem speziellen Patientenkollektiv von Frauen im Alter zwischen 15 und 40 Jahren zu untersuchen. Dazu wurden krankheitsbezogene Daten von 296 Patienten mit positivem Sellabefund und Hyperprolaktinämie aus den Ambulanzen für Neurochirurgie und Endokrinologie des Universitätsklinikums Münster erfasst und analysiert. Aus dieser Gruppe wurden 38 Frauen und zwei Männer mit den oben genannten Einschlusskriterien, die sich im Zeitraum zwischen dem 01.01.2009 und 01.08.2014 vorgestellt hatten, in dieser Studie analysiert.

Wir konnten feststellen, dass die Hyperprolaktinämie junger Frauen (n=33) eine Erkrankung ist, die sehr häufig mit asymptomatischen Verläufen (33,3 %), Zyklusstörungen (26,7 %), Galaktorrhoe (15,6 %), unerfülltem Kinderwunsch (11,1 %), Kopfschmerz (8,9 %) und Gynäkomastie (2,2 %) verbunden ist.

Die häufigsten Ursachen der Hyperprolaktinämie, bezogen auf 33 Patienten, waren: positive und fragliche Sellabefunde (27 %), Arzneimittel (22 %), idiopathische Hyperprolaktinämie (19 %), Mikro- und Makroprolaktinome (19 %).

Zu den eindeutig positiven Sellabefunden zählten: sechs Mikroprolaktinome und ein Makroprolaktinom. Bei den fraglichen Sellabefunden (n=10) wurde in einigen Fällen der Verdacht eines Mikroadenoms geäußert oder auffällige Befunde wie Hypodensitäten oder atypische Adenome beschrieben.

Um detailliertere Aussagen treffen zu können, wurden die 33 Patienten mit Hyperprolaktinämie folgendermaßen aufgeteilt:

Eine Patientengruppe mit positivem Sellabefund (n=17) und einem milden Prolaktinwert von  $\bar{x}=120,82 \pm 164,16$  wies Leitsymptome auf wie: asymptomatische Verläufe (29 %), Zyklusstörungen (25 %), Galaktorrhoe (20,1 %), Kopfschmerzen (12,5 %), unerfüllten Kinderwunsch (8,3 %) und visuelles Defizit (4,1 %).

Die andere Patientengruppe mit reiner Hyperprolaktinämie (n=16) und einem milden Prolaktinwert von  $\bar{x}=52,0 \pm 28,5$  zeigte Eigenschaften wie: keine Symptome (41 %), Zyklusstörungen (27,3 %), unerfüllten Kinderwunsch (13,6 %), Galaktorrhoe (9 %) und Kopfschmerz (4,5 %).

Schwerpunktmäßig wurde in dieser Studie die Gruppe junger, sexuell aktiver, gebärfähiger Frauen mit fraglichem Sellabefund und Hyperprolaktinämie analysiert. In dieser Formation ergaben sich milde Prolaktinspiegel bis 200 ng/ml, mit dem Verdacht auf kleine Mikroadenome, die sich im MRT abbildeten. Im Vergleich dazu sollen bei postmenopausalen Frauen eher große, invasiv wachsende Prolaktinome manifest werden, mit hohen Prolaktinwerten, aber nahezu keinen Symptomen der Hyperprolaktinämie, da die Funktion der Ovarien in der Regel reduziert ist.

Die beobachteten Leitsymptome dieser Studie waren alle für die Hyperprolaktinämie spezifisch, verglichen mit anderen Studien kann die prozentuale Verteilung der Symptome allerdings sehr unterschiedlich ausfallen und somit im Umkehrschluss keine Herleitung anhand der Symptome auf die Ursache erfolgen.

Die hohe Anzahl asymptomatischer Verlaufsformen sogar bei Prolaktinom-Patientinnen verdeutlicht die Notwendigkeit, kostenintensive kernspintomographische Verfahren zur Abklärung der Hypophysenregion einzusetzen. Dieses wird bei Werten ab 50 ng/ml von der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin empfohlen.

Zur Diagnostik und Verlaufskontrolle sollten regelmäßig die MRT-Befunde und Prolaktinwerte überprüft werden. Ferner sind Untersuchungen des Herzens bei Dopamin-Agonisten-Gabe sowie Knochendichtemessungen wichtige zu kontrollierende Parameter.

Im Allgemeinen muss eine Makroprolaktinämie bei hohen Werten ausgeschlossen werden, da diese biologisch inaktiv ist und aufgrund falsch positiver Werte eine unnötige Behandlung einleiten würde. Aber auch physiologisch vorkommende Hyperprolaktinämie, wie sie in der Stillzeit oder Schwangerschaft auftreten kann, muss von pathologischen Hyperprolaktinämien differenziert werden. Pathologische Hyperprolaktinämien können zum Beispiel bei hypophysären Ursachen entstehen (z. B. Prolaktinome, Hypophysitis, Akromegalie), Kompressionen des Hypophysenstiels (z. B. Tumoren, Metastasen, Strahlentherapie), allgemeinen Erkrankungen (z. B. Hypothyreose, Niereninsuffizienz), idiopathischen Hyperprolaktinämien ohne erkennbare Ursache sowie aus toxischen Gründen (z. B. Alkoholabusus und Ähnliches).

Die Therapieziele der Hyperprolaktinämie bestehen darin, die Ursachen und deren Auswirkungen zu behandeln. Nicht zwingend müssen ovulatorische Zyklen mit milder Hyperprolaktinämie therapiert werden.

Ist eine Therapie nach intensiver Diagnostik indiziert, besteht die empfohlene Primärtherapie seit Jahrzehnten sehr erfolgreich in der Gabe von Dopamin-Agonisten. An erster Stelle ist hier das Cabergolin, gefolgt vom Bromocriptin zu nennen, aber auch Pergolid und Quinagolid sind wertvolle Alternativen. In der Schwangerschaft sollten nur Cabergolin oder Bromocriptin verabreicht werden. Eine einschleichende Therapie ist ratsam, um die Folgen der Nebenwirkungen minimal halten zu können.

Die gründliche Überprüfung der einschlägigen Literatur über die pharmakologischen und chirurgischen Behandlungsmöglichkeiten der Hyperprolaktinämie im Vergleich mit den Ergebnissen aus dieser Studie ergibt, dass jede Therapieform eine zu würdigende Rolle darstellt. Die jahrelange Weiterentwicklung endonasaler, transsphenoidaler operativer Vorgehensweisen in der Neurochirurgie stellt eine sehr wichtige Therapieoption dar. Dazu zählt die Resistenzentwicklung, Unverträglichkeitsreaktion auf Dopamin-Agonisten, progredientes Tumorwachstum und vorhersehbare Tumorausdehnungen in der Schwangerschaft, die sich nicht durch Dopamin-Agonisten behandeln lassen. Ferner sollte der individuelle Wunsch des Patienten, Dopamin-Agonisten nicht auf längere Sicht einnehmen zu müssen, respektiert werden. In schwerwiegenden Fällen sollte ein optimales multimodales und interdisziplinäres Management inklusive der Strahlentherapie in Betracht gezogen werden.

Mit jeder Modalität müssen sowohl Nutzen als auch Risiken für diese jungen Patienten mit fraglichem Sellabefund und Hyperprolaktinämie überprüft werden. Es sollten regelmäßige Prolaktinmessungen und MRT-Bildgebungen im Verlauf erfolgen. Die Dopamin-Agonisten sind und bleiben aufgrund ihrer signifikanten Wirkung, sowohl die Prolaktinwerte als auch die Tumorgröße reduzieren zu können, die Therapieform der ersten Wahl. Ob eine Indikation zur Operation besteht, muss individuell entschieden werden, kann aber definitiv für dieses untersuchte junge Patientenkollektiv als nicht indiziert deklariert werden.



## 6 Abbildungsverzeichnis

|   |    |
|---|----|
| Abb. 1 Bildungsorte Prolaktin.....  | 9  |
| Abb. 2 Einfluss des Prolaktins.....   | 10 |
| Abb. 3 Klinische Merkmale der Hyperprolaktinämie .....                                      | 16 |
| Abb. 4 Einflussnehmende Faktoren auf die Prolaktinausschüttung .....                        | 17 |
| Abb. 5 Diagnostik und Therapie bei Hyperprolaktinämie und Management bei Prolaktinomen..... | 32 |
| Abb. 6 Geschlechterverteilung .....   | 44 |
| Abb. 7: Verteilung des Patientenalters .....  | 46 |
| Abb. 8: Verteilung des Bekanntwerdens der Diagnose seit Jahren .....                        | 46 |
| Abb. 9: Verteilung der derzeitigen Behandlungsdauer .....                                   | 47 |
| Abb. 10 Gruppeneinteilung .....   | 48 |
| Abb. 11: Verteilung des Patientenalters nach Gruppen.....                                   | 51 |
| Abb. 12 Verteilung der Diagnosestellung (Jahre) nach Gruppen.....                           | 51 |
| Abb. 13: Verteilung der derzeitigen Behandlungsdauer in den Gruppen .....                   | 52 |
| Abb. 14: Verteilung der Prolaktin basal (ng/ml) nach Gruppen.....                           | 52 |
| Abb. 15: Verteilung der „Prolaktin basal (ng/ml) - Kontrolle 1“ nach Gruppen .....          | 53 |
| Abb. 16: Verteilung der „Prolaktin basal (ng/ml) - Kontrolle 2 nach Gruppen.....            | 53 |
| Abb. 17: Darstellung der Symptome aller Patienten.....                                      | 55 |
| Abb. 18: Darstellung der Leitsymptome nach Patientengruppen.....                            | 57 |
| Abb. 19: Darstellung der Ursachen bei Patienten mit Hyperprolaktinämie (n=33) .....         | 59 |
| Abb. 20: Darstellung der Ursachen verteilt auf die Gruppen.....                             | 60 |
| Abb. 21: Darstellung der Aufteilung der gegebenen Dopamin-Agonisten .....                   | 61 |
| Abb. 22: Darstellung der Therapie bei Patienten mit Mikro- oder Makroprolaktinomen.....     | 63 |
| Abb. 23: Vergleich therapierte und nicht therapierte Patienten.....                         | 64 |
| Abb. 24: Erfassung der Wirkungsweisen der Therapien.....                                    | 65 |
| Abb. 25: Auswirkung der Maßnahmen auf den Prolaktinspiegel (n=27) .....                     | 67 |

**7 Tabellenverzeichnis**

|   |      |
|---|------|
| Tab. 1 Einfluss auf Prolaktin durch Prolaktostatine und Prolaktoliberine .....        | 11   |
| Tab. 2 Ursachen, die zu einem erhöhten Prolaktinspiegel führen .....                  | 22   |
| Tab. 3 Prolaktin stimulierende Mittel .....   | 23   |
| Tab. 4 Prolaktin inhibierende Medikamente .....                                       | 24   |
| Tab. 5 Prolaktinwerte .....   | 38   |
| Tab. 6: Altersverteilung und Prolaktinwerte .....                                     | 45   |
| Tab. 7: Signifikanzprüfung unter den Teilgruppen .....                                | 49   |
| Tab. 8: Signifikanzprüfung zwischen den Teilgruppen (H und P+; P+; H und Pn) .....    | 54   |
| Tab. 9: Beschreibende Statistik der Symptome .....                                    | 56   |
| Tab. 10: Signifikanzprüfung der Symptome .....  | 56   |
| Tab. 11: Häufigkeitsverteilung der Symptome in den Gruppen: H und P+; P+ (n=33) ..... | 58   |
| Tab. 12: Häufigkeitsverteilung der Symptome in der Gruppe H und P+ (n=17) .....       | 58   |
| Tab. 13: Häufigkeitsverteilung der Symptome in der Gruppe P+ (n=16) .....             | 58   |
| Tab. 14: Häufigkeitsverteilung der Symptome in der Gruppe H und Pn (n=7) .....        | 58   |
| Tab. 15: Kreuztabelle zwischen den Variablen Bromocriptin und Cabergolin .....        | 62   |
| Tab. 16 Vergleich dieser Studie mit drei weiteren Studien .....                       | 72   |
| Tab. 17 1. Teil Auswertungstabelle: Betrachtung Alter und Prolaktinwerte .....        | I    |
| Tab. 18 2. Teil der Auswertungstabelle: Bewertung der Symptome .....                  | III  |
| Tab. 19 3. Teil Auswertungstabelle: Ursachenbetrachtung .....                         | V    |
| Tab. 20 4. Teil A Auswertungstabelle: Therapie der Hyperprolaktinämie .....           | VII  |
| Tab. 21 4. Teil B Auswertungstabelle: Therapie der Hyperprolaktinämie .....           | VIII |
| Tab. 22 5. Teil Auswertungstabelle: Auswirkung und Verlauf der Therapie .....         | IX   |

## 8 Literaturverzeichnis

1. **Orbach, H., et al.**, Prolactin and autoimmunity: hyperprolactinemia correlates with serositis and anemia in SLE patients. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2012. 42(2): p. 189-98.
2. **Ben-Jonathan, N., et al.**, Extrapituitary prolactin: distribution, regulation, functions, and clinical aspects. *Endocr Rev*, 1996. 17(6): p. 639-69.
3. **Silbernagel, S.L., F.**, Taschenatlas Pathophysiologie. Vol. 3. 2009: Thieme.
4. **Horn, F.M., I.; Schneider, N.; Grillhösl, C.; Berghold, S.; Lindenmeier, G.**, Biochemie des Menschen. Vol. 3. 2005.
5. **Shibli-Rahhal, A. and J. Schlechte**, The effects of hyperprolactinemia on bone and fat. *Pituitary*, 2009. 12(2): p. 96-104.
6. **Mancini, T., F.F. Casanueva, and A. Giustina**, Hyperprolactinemia and prolactinomas. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2008. 37(1): p. 67-99, viii.
7. **Casanueva, F.F., et al.**, Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2006. 65(2): p. 265-73.
8. **Silbernagel, S.D., A.**, Taschenatlas Physiologie. Vol. 7. 2006: Thieme.
9. **Sinha, Y.N.**, Structural variants of prolactin: occurrence and physiological significance. *Endocr Rev*, 1995. 16(3): p. 354-69.
10. **Nieschlag, E.B., H.; Nieschlag, s.**, Andrologie. Vol. 3. 2009.
11. **Weyerstahl, T.S., M.**, Gynäkologie und Geburtshilfe. Vol. 4. 2013: Thieme.
12. **Kars, M., et al.**, Quality of life is decreased in female patients treated for microprolactinoma. *Eur J Endocrinol*, 2007. 157(2): p. 133-9.
13. **Biller, B.M., et al.**, Guidelines for the diagnosis and treatment of hyperprolactinemia. *J Reprod Med*, 1999. 44(12 Suppl): p. 1075-84.

14. **Daly, A.F., et al.**, High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006. 91(12): p. 4769-75.
15. **Smith, T.P., et al.**, Technology insight: measuring prolactin in clinical samples. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, 2007. 3(3): p. 279-89.
16. **Gibney, J., T.P. Smith, and T.J. McKenna**, Clinical relevance of macroprolactin. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2005. 62(6): p. 633-43.
17. **Miyai, K., et al.**, Asymptomatic Hyperprolactinaemia and Prolactinoma in the general population- mass screening by paired assays of serum prolactin. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1986. 25(5): p. 549-554.
18. **Vilar, L., M. Fleseriu, and M.D. Bronstein**, Challenges and pitfalls in the diagnosis of hyperprolactinemia. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 2014. 58(1): p. 9-22.
19. **Levy, A.**, Interpreting raised serum prolactin results. *BMJ*, 2014. 348: p. g3207.
20. **Glezer, A. and M.D. Bronstein**, Prolactinoma. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 2014. 58: p. 118-123.
21. **Melmed, S.**, Update in pituitary disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008. 93(2): p. 331-8.
22. **Sobrinho, L.G., et al.**, Letters to the Editor. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1995. 43(4): p. 511-513.
23. **Müller, O.E., G.; Fahlbusch,F.; Hensen,J.; Ranke,MB.; Stalla,GK.; Strasburger,CJ.**, Hypothalamus und Hypophyse. In: *Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (ed) Rationelle Diagnostik und Therapie in Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel. Vol. 2. 2003.*
24. **Gsponer, J., et al.**, Diagnosis, treatment, and outcome of pituitary tumors and other abnormal intrasellar masses. Retrospective analysis of 353 patients. *Medicine (Baltimore)*, 1999. 78(4): p. 236-69.
25. **Le Moli, R., et al.**, Establishment of reference values for endocrine tests. II: Hyperprolactinemia. *Neth J Med*, 1999. 55(2): p. 71-5.
26. **Schlechte, J.A.**, Clinical practice. Prolactinoma. *N Engl J Med*, 2003. 349(21): p. 2035-41.

27. **Fahie-Wilson, M. and T.P. Smith**, Determination of prolactin: The macroprolactin problem. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2013. 27(5): p. 725-742.
28. **Gudelsky, G.A. and J.C. Porter**, Release of dopamine from tuberoinfundibular neurons into pituitary stalk blood after prolactin or haloperidol administration. *Endocrinology*, 1980. 106(2): p. 526-9.
29. **Molitch, M.E.**, Drugs and prolactin. *Pituitary*, 2008. 11(2): p. 209-18.
30. **Shennenberger, D.e.a.**, Hyperprolactinemia. *E-Medicine*, 2011.
31. **Hattori, N., T. Ishihara, and Y. Saiki**, Macroprolactinaemia: prevalence and aetiologies in a large group of hospital workers. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2009. 71(5): p. 702-8.
32. **Hall, W.A., et al.**, Pituitary magnetic resonance imaging in normal human volunteers: occult adenomas in the general population. *Ann Intern Med*, 1994. 120(10): p. 817-20.
33. **Crosignani, P.G.**, Current treatment issues in female hyperprolactinaemia. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 2006. 125(2): p. 152-164.
34. **Serri, O., et al.**, Diagnosis and management of hyperprolactinemia. *CMAJ*, 2003. 169(6): p. 575-81.
35. **Glezer, A. and M.D. Bronstein**, Approach to the patient with persistent hyperprolactinemia and negative sellar imaging. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012. 97(7): p. 2211-6.
36. **Nardoni, A., et al.**, [Prolactin in chronic alcoholic liver diseases with and without gynecomastia]. *Minerva Med*, 1985. 76(1-2): p. 37-42.
37. **Morgan, M.J., AW,AW.; Gore,MB.; Wills,MR.; Sherlock,S.;** Serum prolactin in liver disease and its relationship to gynecomastia. *Gut*, 1978. 19: p. 170-174.
38. **McKenna, T.M. and P.D. Woolf**, Prolactin metabolic clearance and resistance to dopaminergic suppression in acute uremia. *Endocrinology*, 1985. 116(5): p. 2003-7.

39. **Lim, V.S., S.C. Kathpalia, and L.A. Frohman**, Hyperprolactinemia and impaired pituitary response to suppression and stimulation in chronic renal failure: reversal after transplantation. *J Clin Endocrinol Metab*, 1979. 48(1): p. 101-7.
40. **Hekimsoy, Z.K., S.; Güçlü, F.; Özmen,B.**, the prevalence of hyperprolactinemia in overt and subclinical hypothyroidism. *Endokrine*, 2010. 12: p. 1011-1015.
41. **Robin, G., et al.**, [Physiopathological link between polycystic ovary syndrome and hyperprolactinemia: myth or reality?]. *Gynecol Obstet Fertil*, 2011. 39(3): p. 141-5.
42. **Newey, P.J., et al.**, Mutant prolactin receptor and familial hyperprolactinemia. *N Engl J Med*, 2013. 369(21): p. 2012-20.
43. **O'Shea, J.J., S.M. Holland, and L.M. Staudt**, JAKs and STATs in immunity, immunodeficiency, and cancer. *N Engl J Med*, 2013. 368(2): p. 161-70.
44. **Verhelst, J. and R. Abs**, Hyperprolactinemia: pathophysiology and management. *Treat Endocrinol*, 2003. 2(1): p. 23-32.
45. **Molitch, M.E.**, Disorders of prolactin secretion. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2001. 30(3): p. 585-610.
46. **Maguire, G.A.**, Prolactin elevation with antipsychotic medications: mechanisms of action and clinical consequences. *J Clin Psychiatry*, 2002. 63 Suppl 4: p. 56-62.
47. **Wieck, A. and P. Haddad**, Hyperprolactinaemia caused by antipsychotic drugs. *BMJ*, 2002. 324(7332): p. 250-2.
48. **Kinon, B.J., et al.**, Prevalence of hyperprolactinemia in schizophrenic patients treated with conventional antipsychotic medications or risperidone. *Psychoneuroendocrinology*, 2003. 28, Supplement 2(0): p. 55-68.
49. **Meltzer, H.Y., et al.**, Effect of clozapine on human serum prolactin levels. *Am J Psychiatry*, 1979. 136(12): p. 1550-5.
50. **Riecher-Rössler, A., et al.**, Antipsychotika und Hyperprolaktinämie: Pathophysiologie, klinische Bedeutung, Abklärung und Therapie. *Gynäkologische Endokrinologie*, 2009. 7(3): p. 171-182.

51. **Dunbar, F., et al.**, Growth and sexual maturation during long-term treatment with risperidone. *Am J Psychiatry*, 2004. 161(5): p. 918-20.
52. **Meltzer, H.F., VS.; Tricou,BJ.**, Effect of antidepressants on neuroendocrine axis in humans.In: Costa E, Racagni G (eds) *Typical and atypical antidepressants: clinical practice*. Raven Press New York, NY, 1982: p. 303-316.
53. **Jones, R.B., D.K. Luscombe, and G.V. Groom**, Plasma prolactin concentrations in normal subjects and depressive patients following oral clomipramine. *Postgrad Med J*, 1977. 53 Suppl 4: p. 166-71.
54. **Peterson, M.C.**, Reversible Galactorrhea and Prolactin Elevation Related to Fluoxetine Use. *Mayo Clin Proc*, 2001. 76(2): p. 215-216.
55. **Van Vugt, D.A., et al.**, Interaction between opiates and hypothalamic dopamine on prolactin release. *Life Sci*, 1979. 24(25): p. 2361-7.
56. **Gudelsky, G.A. and J.C. Porter**, Morphine- and opioid peptide-induced inhibition of the release of dopamine from tuberoinfundibular neurons. *Life Sci*, 1979. 25(19): p. 1697-702.
57. **Romeo, J.H., et al.**, Hyperprolactinaemia and verapamil: prevalence and potential association with hypogonadism in men. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1996. 45(5): p. 571-575.
58. **Aono, T., et al.**, Clinical and endocrinological analyses of patients with galactorrhea and menstrual disorders due to sulpiride or metoclopramide. *J Clin Endocrinol Metab*, 1978. 47(3): p. 675-80.
59. **Davis, J.R.E., C. Selby, and W.J. Jeffcoate**, Oral contraceptive agents do not affect serum prolactin in normal women. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1984. 20(4): p. 427-434.
60. **Reyniak, J.V., et al.**, Incidence of hyperprolactinemia during oral contraceptive therapy. *Obstet Gynecol*, 1980. 55(1): p. 8-11.
61. **Cunha, F.S., et al.**, Diagnosis of prolactinoma in two male-to-female transsexual subjects following high-dose cross-sex hormone therapy. *Andrologia*, 2014.
62. **Sarkar, D.K.**, Hyperprolactinemia following chronic alcohol administration. *Front Horm Res*, 2010. 38: p. 32-41.

63. **Sluijmer, A.V. and R.E. Lappohn**, Clinical history and outcome of 59 patients with idiopathic hyperprolactinemia. *Fertil Steril*, 1992. 58(1): p. 72-7.
64. **Luciano, A.A.**, Clinical presentation of hyperprolactinemia. *J Reprod Med*, 1999. 44(12 Suppl): p. 1085-90.
65. **Melmed, S., et al.**, Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011. 96(2): p. 273-88.
66. **Ben-Jonathan, N.H., R.**, Dopamine as a Prolactin (PRL) Inhibitor. *Endocr Rev*, 2001. 22(6): p. 724-763.
67. **Bression, D., et al.**, Dopaminergic receptors in human prolactin-secreting adenomas: a quantitative study. *J Clin Endocrinol Metab*, 1980. 51(5): p. 1037-44.
68. **Di Sarno, A., et al.**, Resistance to cabergoline as compared with bromocriptine in hyperprolactinemia: prevalence, clinical definition, and therapeutic strategy. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001. 86(11): p. 5256-61.
69. **Ciccarelli, E., et al.**, Long-term treatment with cabergoline, a new long-lasting ergoline derivate, in idiopathic or tumorous hyperprolactinaemia and outcome of drug-induced pregnancy. *J Endocrinol Invest*, 1997. 20(9): p. 547-51.
70. **Jones, J., et al.**, Cabergoline treatment for a large macroprolactinoma throughout pregnancy. *J Obstet Gynaecol*, 1997. 17(4): p. 375-6.
71. **Krupp, P. and C. Monka**, Bromocriptine in pregnancy: safety aspects. *Klin Wochenschr*, 1987. 65(17): p. 823-7.
72. **Ferrari, C., et al.**, Long-lasting prolactin-lowering effect of cabergoline, a new dopamine agonist, in hyperprolactinemic patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 1986. 63(4): p. 941-5.
73. **Gurbuz, F., et al.**, The first report of cabergoline-induced immune hemolytic anemia in an adolescent with prolactinoma. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2014. 27(1-2): p. 159-63.
74. **Wang, A.T., et al.**, Treatment of hyperprolactinemia: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*, 2012. 1: p. 33.



75. **Schade, R., et al.**, Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation. *N Engl J Med*, 2007. 356(1): p. 29-38.
76. **Elenkova, A., et al.**, Increased prevalence of subclinical cardiac valve fibrosis in patients with prolactinomas on long-term bromocriptine and cabergoline treatment. *Eur J Endocrinol*, 2012. 167(1): p. 17-25.
77. **Barlier, A. and P. Jaquet**, Quinagolide--a valuable treatment option for hyperprolactinaemia. *Eur J Endocrinol*, 2006. 154(2): p. 187-95.
78. **Di Sarno, A., et al.**, The effect of quinagolide and cabergoline, two selective dopamine receptor type 2 agonists, in the treatment of prolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2000. 53(1): p. 53-60.
79. **Franks, S., et al.**, Treatment of hyperprolactinaemia with pergolide mesylate: acute effects and preliminary evaluation of long-term treatment. *Lancet*, 1981. 2(8248): p. 659-61.
80. **Steffensen, C., et al.**, Heart valve disease among patients with hyperprolactinemia: a nationwide population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012. 97(5): p. 1629-34.
81. **Drake, W.M., et al.**, A cross-sectional study of the prevalence of cardiac valvular abnormalities in hyperprolactinemic patients treated with ergot-derived dopamine agonists. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014. 99(1): p. 90-6.
82. **Gillam, M.P., et al.**, Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocr Rev*, 2006. 27(5): p. 485-534.
83. **Kharlip, J., et al.**, Recurrence of hyperprolactinemia after withdrawal of long-term cabergoline therapy. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009. 94(7): p. 2428-36.
84. **Meltzer, H.Y.F., VS.**, Serum prolactin levels in schizophrenia-effect of antipsychotic drugs: a preliminary report. In: Sachar J (ed) *Hormones, behavior, and psychopathology*. Raven Press New York, NY, 1976: p. 177-190.
85. **Tollin, D.S.R.**, use of the dopamine agonists bromocriptine and cabergoline in the management of riperidone-induced hyperprolactinemia in patients with psychotic disorders. *J Endocrinol Invest*, 2000. 23(11): p. 765-770.
86. **Schmidt, R.F., et al.**, Hermann Schloffer and the origin of transsphenoidal pituitary surgery. *Neurosurg Focus*, 2012. 33(2): p. E5.

87. **Hardy, J.**, Transphenoidal microsurgery of the normal and pathological pituitary. *Clin Neurosurg*, 1969. 16: p. 185-217.
88. **Jankowski, R., et al.**, Endoscopic pituitary tumor surgery. *Laryngoscope*, 1992. 102(2): p. 198-202.
89. **Freda, P.U.B., Albert M.; Katznelson, Laurence; Molitch, Mark E.; Montori, Victor M.; Post, Kalmon D.; Vance, Mary Lee** Pituitary Incidentaloma: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2011. 96(4): p. 894-904.
90. **Liu, J.K. and W.T. Couldwell**, Contemporary management of prolactinomas. *Neurosurg Focus*, 2004. 16(4): p. 1-11.
91. **Seegenschmiedt, M.M., H.B.; Trott, K.R.**, Hypophysen-Adenom. *Medizinische Radiologie*. 2008.
92. **Eren, E., et al.**, Clinical course of hyperprolactinemia in children and adolescents: a review of 21 cases. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 2011. 3(2): p. 65-9.
93. **Litvack, Z.N., G. Zada, and E.R. Laws, Jr.**, Indocyanine green fluorescence endoscopy for visual differentiation of pituitary tumor from surrounding structures. *J Neurosurg*, 2012. 116(5): p. 935-41.
94. **Eljamel, S.**, 5-ALA Fluorescence Image Guided Resection of Glioblastoma Multiforme: A Meta-Analysis of the Literature. *International Journal of Molecular Sciences*, 2015: p. 14.
95. **Tsang, R.W., et al.**, Role of radiation therapy in clinical hormonally-active pituitary adenomas. *Radiother Oncol*, 1996. 41(1): p. 45-53.
96. **Pouratian, N., et al.**, Gamma knife radiosurgery for medically and surgically refractory prolactinomas. *Neurosurgery*, 2006. 59(2): p. 255-66; discussion 255-66.
97. **Kurosaki, M., et al.**, A case report of sarcoma of the sella caused by postoperative radiotherapy for a prolactin-producing pituitary adenoma. *Brain Tumor Pathol*, 2014. 31(3): p. 187-91.
98. **Granov, A.M., et al.**, [The results of proton radiosurgery for pituitary endosellar adenomas]. *Vopr Onkol*, 2013. 59(4): p. 465-9.

99. **Verhelst, J., et al.**, Cabergoline in the treatment of hyperprolactinemia: a study in 455 patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999. 84(7): p. 2518-22.
100. **Colao, A., et al.**, Macroprolactinoma shrinkage during cabergoline treatment is greater in naive patients than in patients pretreated with other dopamine agonists: a prospective study in 110 patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000. 85(6): p. 2247-52.
101. **Popovic, V., et al.**, Growth hormone secretion elicited by GHRH, GHRP-6 or GHRH plus GHRP-6 in patients with microprolactinoma and macroprolactinoma before and after bromocriptine therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1998. 48(1): p. 103-108.
102. **Papanastasiou, L., et al.**, Brain and optic chiasmal herniation following cabergoline treatment for a giant prolactinoma: wait or intervene? *Hormones (Athens)*, 2014. 13(2): p. 290-5.
103. **Iglesias, P. and J.J. Diez**, Macroprolactinoma: a diagnostic and therapeutic update. *QJM*, 2013. 106(6): p. 495-504.
104. **Corseello, S.M., et al.**, Giant prolactinomas in men: efficacy of cabergoline treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2003. 58(5): p. 662-70.
105. **Kreutzer, J., et al.**, Operative treatment of prolactinomas: indications and results in a current consecutive series of 212 patients. *Eur J Endocrinol*, 2008. 158(1): p. 11-8.
106. **Cackett, P., et al.**, Proptosis as the presenting sign of giant prolactinoma in a prepubertal boy: successful resolution of hydrocephalus by use of medical therapy. *Future Oncol*, 2012. 8(12): p. 1621-6.
107. **Christoforidis, A., et al.**, Impressive shrinkage of a giant prolactinoma treated with cabergoline in a prepubescent girl. What now? *Neuro Endocrinol Lett*, 2013. 34(4): p. 275-7.
108. **Delgrange, E., et al.**, Giant prolactinomas in women. *Eur J Endocrinol*, 2014. 170(1): p. 31-8.
109. **Moraes, A.B., et al.**, Giant prolactinomas: the therapeutic approach. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2013. 79(4): p. 447-56.
110. **Dash, S., et al.**, Acute shrinkage of a giant prolactinoma, masquerading as an erosive skull base tumour, with cabergoline. *QJM*, 2013. 106(1): p. 85.

111. **Ippersiel, W., N. Misson, and J.E. Donckier**, Dramatic shrinkage of a giant prolactinoma in a male patient under medical management. *Acta Clin Belg*, 2012. 67(2): p. 140-1.
112. **Maiter, D. and E. Delgrange**, Therapy of endocrine disease: the challenges in managing giant prolactinomas. *Eur J Endocrinol*, 2014. 170(6): p. R213-27.
113. **Amin B. Kassam, et al.**, Endoscopic endonasal skull base surgery: analysis of complications in the authors' initial 800 patients. *Journal of Neurosurgery*, 2011. 114(6): p. 1544-1568.
114. **Fernandez-Miranda, J.C., et al.**, Endonasal endoscopic pituitary surgery: is it a matter of fashion? *Acta Neurochir (Wien)*, 2010. 152(8): p. 1281-2; author reply 1282.
115. **Jagannathan, J., et al.**, Arachnoid diverticula associated with anterior cranial base tumors: technical case report. *Neurosurgery*, 2007. 61(1): p. E172-3; discussion E173.
116. **Pernicone, P.J., et al.**, Pituitary carcinoma: a clinicopathologic study of 15 cases. *Cancer*, 1997. 79(4): p. 804-12.
117. **Sheehan, J., et al.**, Temozolomide-induced inhibition of pituitary adenoma cells. *Journal of Neurosurgery*, 2011. 114(2): p. 354-358.
118. **Bronstein, M.D., D.B. Paraiba, and R.S. Jallad**, Management of pituitary tumors in pregnancy. *Nat Rev Endocrinol*, 2011. 7(5): p. 301-10.
119. **Rabe, T.R., N.; Schopohl, J.; Wildt, L.; Mueck, AO.; Bohnet, HG.; Strowitzki, T.**, Prolaktin und Hyperprolaktinämie Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin (DGGEF) e.V. *Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology*, 2013.
120. **Liby, K., et al.**, Prolactin overexpression by MDA-MB-435 human breast cancer cells accelerates tumor growth. *Breast Cancer Res Treat*, 2003. 79(2): p. 241-52.
121. **Welsch, C.W., et al.**, Enhancement by prolactin of carcinogen induced mammary cancerigenesis in the male rat. *Br J Cancer*, 1975. 32(4): p. 427-31.
122. **Berinder, K., et al.**, Cancer risk in hyperprolactinemia patients: a population-based cohort study. *Eur J Endocrinol*, 2011. 165(2): p. 209-15.

123. **Byerly, M., et al.**, Clinical implications of antipsychotic-induced hyperprolactinemia in patients with schizophrenia spectrum or bipolar spectrum disorders: recent developments and current perspectives. *J Clin Psychopharmacol*, 2007. 27(6): p. 639-61.
124. **Mazziotti, G., et al.**, Vertebral fractures in males with prolactinoma. *Endocrine*, 2011. 39(3): p. 288-93.
125. **Reuwer, A.Q., et al.**, The prolactin receptor is expressed in macrophages within human carotid atherosclerotic plaques: a role for prolactin in atherogenesis? *J Endocrinol*, 2011. 208(2): p. 107-17.
126. **Landgraf, R., et al.**, Prolactin: a diabetogenic hormone. *Diabetologia*, 1977. 13(2): p. 99-104.
127. **Atmaca, A., et al.**, Evaluation of body weight, insulin resistance, leptin and adiponectin levels in premenopausal women with hyperprolactinemia. *Endocrine*, 2013. 44(3): p. 756-61.
128. **Kok, P., et al.**, Prolactin release is enhanced in proportion to excess visceral fat in obese women. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004. 89(9): p. 4445-9.
129. **Greenman, Y., K. Tordjman, and N. Stern**, Increased body weight associated with prolactin secreting pituitary adenomas: weight loss with normalization of prolactin levels. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1998. 48(5): p. 547-53.
130. **Crosignani, P.G., et al.**, Is pregnancy the best treatment for hyperprolactinaemia? *Hum Reprod*, 1989. 4(8): p. 910-2.
131. **Karunakaran, S., R.C. Page, and J.A. Wass**, The effect of the menopause on prolactin levels in patients with hyperprolactinaemia. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2001. 54(3): p. 295-300.
132. **Langer-Gould, A., et al.**, Exclusive breastfeeding and the risk of postpartum relapses in women with multiple sclerosis. *Arch Neurol*, 2009. 66(8): p. 958-63.
133. **Gregg, C., et al.**, White matter plasticity and enhanced remyelination in the maternal CNS. *J Neurosci*, 2007. 27(8): p. 1812-23.
134. **Krysiak, R., A. Kedzia, and B. Okopien**, Unfavorable effects of hyperprolactinemia in autoimmune endocrine disorders. *Neuro Endocrinol Lett*, 2012. 33(3): p. 298-300.

135. **Medic-Stojanoska, M., et al.**, The influence of hyperprolactinemia on coagulation parameters in females with prolactinomas. *Srp Arh Celok Lek*, 2014. 142(5-6): p. 314-9.
136. **Anaforoglu, I., et al.**, Macroprolactinemia, like hyperprolactinemia, may promote platelet activation. *Endocrine*, 2010. 37(2): p. 294-300.
137. **Erem, C., et al.**, Blood coagulation, fibrinolysis and lipid profile in patients with prolactinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2010. 73(4): p. 502-7.
138. **Rivera, J.C., et al.**, Expression and cellular localization of prolactin and the prolactin receptor in mammalian retina. *Exp Eye Res*, 2008. 86(2): p. 314-21.
139. **Arnold, E., et al.**, The hormone prolactin is a novel, endogenous trophic factor able to regulate reactive glia and to limit retinal degeneration. *J Neurosci*, 2014. 34(5): p. 1868-78.
140. **Arnold, E., et al.**, High levels of serum prolactin protect against diabetic retinopathy by increasing ocular vasoinhibins. *Diabetes*, 2010. 59(12): p. 3192-7.
141. **Sun, G.E., et al.**, Is chronic nipple piercing associated with hyperprolactinemia? *Pituitary*, 2013. 16(3): p. 351-3.
142. **Siemens Healthcare Diagnostics Inc., T., NY 10591-5097 USA**, ADVIA Centaur, ADVIA Centaur XP. 2008.
143. **Siemens Healthcare Diagnostics Inc., T., NY 10591-5097 USA**, ADVIA Centaur, ADVIA Centaur XP, Prolaktin. 2014.
144. **Fahie-Wilson, M.N., R. John, and A.R. Ellis**, Macroprolactin; high molecular mass forms of circulating prolactin. *Ann Clin Biochem*, 2005. 42(Pt 3): p. 175-92.
145. **Vallette-Kasic, S., et al.**, Macroprolactinemia revisited: a study on 106 patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002. 87(2): p. 581-8.
146. **Kavanagh, L., et al.**, Specificity and clinical utility of methods for the detection of macroprolactin. *Clin Chem*, 2006. 52(7): p. 1366-72.

147. **Fahie-Wilson, M., et al.**, Macroprolactin and the Roche Elecsys prolactin assay: characteristics of the reaction and detection by precipitation with polyethylene glycol. Clin Chem, 2000. 46(12): p. 1993-5.
148. **Khandwala, H.M.**, Macroprolactinemia in a patient with infertility and hyperprolactinemia. South Med J, 2006. 99(11): p. 1282-4.
149. **Münster, U.** Leistungsspektrum der Abteilung GB IT-Klinische Systeme. Available from: <http://klinikum.uni-muenster.de/index.php?id=3094>.
150. **Buchfelder, M. and S. Schlawer**, Imaging of pituitary pathology. Handb Clin Neurol, 2014. 124C: p. 151-166.
151. **Bonneville, J.F., F. Bonneville, and F. Cattin**, [MRI of the pituitary gland: indications and results in gynaecology and in obstetrics]. Gynecol Obstet Fertil, 2005. 33(3): p. 147-53.
152. **Schild, P.D.m.H.**, MRI made easy, ed. 2.Auflage. 1997.
153. **Süselbeck, B.**, SPSS Software für statistische Datenanalyse. 2013, Westfälische Wilhelms Universität Münster: Münster.
154. **Weiß, C.**, Basiswissen Medizinische Statistik. 6. Auflage. 2013: Springer.
155. **Janssen, J.L., W.**, Statistische Datenanalyse mit SPSS für Windows ed. Auflage. 2003: Springer Hamburg.
156. **Diehl, J.M.S., Thomas**, Statistik mit SPSS Version 10 + 11 / Joerg M. Diehl ; Thomas Staufenbiel. 2002: Eschborn bei Frankfurt am Main : Klotz.
157. **Statistik, S.M.S.-S.d.** Zahlen, Daten, Fakten für Münster in der Jahresstatistik 2013. 2013; Available from: <http://www.muenster.de/stadt/stadtplanung/zahlen.html>.
158. **Thomas, C.**, Histopathologie. 1992: Schattauer. 387.
159. **Famini, P., M.M. Maya, and S. Melmed**, Pituitary magnetic resonance imaging for sellar and parasellar masses: ten-year experience in 2598 patients. J Clin Endocrinol Metab, 2011. 96(6): p. 1633-41.
160. **Huang, W. and M.E. Molitch**, Evaluation and management of galactorrhea. American family physician, 2012. 85(11): p. 1073-1080.

161. **Vilar, L., et al.**, Diagnosis and management of hyperprolactinemia: results of a Brazilian multicenter study with 1234 patients. *J Endocrinol Invest*, 2008. 31(5): p. 436-444.
162. **Isik, S., et al.**, Clinical and radiological findings in macroprolactinemia. *Endocrine*, 2012. 41(2): p. 327-333.
163. **Vilar, L., et al.**, Clinical and laboratory features greatly overlap in patients with macroprolactinemia or monomeric hyperprolactinemia. *Minerva endocrinologica*, 2007. 32(2): p. 79-86.
164. **Molitch, M.E.**, Nonfunctioning pituitary tumors and pituitary incidentalomas. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2008. 37(1): p. 151-71, xi.
165. **Rennert, J. and A. Doerfler**, Imaging of sellar and parasellar lesions. *Clin Neurol Neurosurg*, 2007. 109(2): p. 111-24.
166. **Majumdar, A. and N.S. Mangal**, Hyperprolactinemia. *J Hum Reprod Sci*, 2013. 6(3): p. 168-175.
167. **Johnsen, E., et al.**, Antipsychotic-induced hyperprolactinemia: a cross-sectional survey. *J Clin Psychopharmacol*, 2008. 28(6): p. 686-690.
168. **Petit, A., et al.**, [Drug-induced hyperprolactinemia: a case-non-case study from the national pharmacovigilance database]. *Therapie*, 2002. 58(2): p. 159-163.
169. **Vilar, L., L.A. Naves, and M. Gadelha**, Pitfalls in the diagnosis of hyperprolactinemia. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 2003. 47(4): p. 347-357.
170. **Melmed, S., et al.**, Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2011. 96(2): p. 273-288.
171. **Burrow, G.N., et al.**, Microadenomas of the Pituitary and Abnormal Sellar Tomograms in an Unselected Autopsy Series. *New England Journal of Medicine*, 1981. 304(3): p. 156-158.
172. **De Bellis, A., et al.**, Antipituitary antibodies in idiopathic hyperprolactinemic patients. *Ann N Y Acad Sci*, 2007. 1107: p. 129-35.



173. **Shimon, I., et al.**, Women with prolactinomas presented at the postmenopausal period. *Endocrine*, 2014. 47(3): p. 889-94.
174. **Hekimsoy, Z., et al.**, The prevalence of hyperprolactinaemia in overt and subclinical hypothyroidism. *Endocrine journal*, 2009. 57(12): p. 1011-1015.
175. **Honbo, K.S., A.J. Van Herle, and K.A. Kellett**, Serum prolactin levels in untreated primary hypothyroidism. *The American journal of medicine*, 1978. 64(5): p. 782-787.
176. **Simsir, I.Y., et al.**, A case of an ectopic prolactinoma. *Gynecol Endocrinol*, 2012. 28(2): p. 148-9.
177. **Naidich, M.J. and E.J. Russell**, Current approaches to imaging of the sellar region and pituitary. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 1999. 28(1): p. 45-79, vi.
178. **Ezzat, S., et al.**, The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review. *Cancer*, 2004. 101(3): p. 613-9.
179. **Donadio, F., et al.**, Patients with macroprolactinaemia: clinical and radiological features. *Eur J Clin Invest*, 2007. 37(7): p. 552-7.
180. **Leite, V., et al.**, Characterization of big, big prolactin in patients with hyperprolactinaemia. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1992. 37(4): p. 365-72.
181. **Yuen, Y.P., et al.**, Macroprolactin-a cause of pseudohyperprolactinaemia. *Hong Kong Med J*, 2003. 9(2): p. 119-21.
182. **Tan, S.L. and H.S. Jacobs**, Rapid Regression through Bromocriptine Therapy of a Suprasellar Extending Prolactinoma during Pregnancy. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 1986. 24(3): p. 209-215.
183. **Robert, E., et al.**, Pregnancy outcome after treatment with the ergot derivative, cabergoline. *Reprod Toxicol*, 1996. 10(4): p. 333-7.
184. **Fernandez, A., N. Karavitaki, and J.A. Wass**, Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2010. 72(3): p. 377-82.
185. **Azeemuddin, M., R. Naqi, and M. Wasay**, A descriptive study to find possible correlation between MRI findings of pituitary gland and serum prolactin level. *J Pak Med Assoc*, 2013. 63(6): p. 739-42.

186. **Colao, A., et al.**, Gender differences in the prevalence, clinical features and response to cabergoline in hyperprolactinemia. *Eur J Endocrinol*, 2003. 148(3): p. 325-31.
187. **Mindermann, T. and C.B. Wilson**, Age-related and gender-related occurrence of pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1994. 41(3): p. 359-364.
188. **MOLITCH, M.E., et al.**, Bromocriptine as Primary Therapy for Prolactin-Secreting Macroadenomas: Results of a Prospective Multicenter Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1985. 60(4): p. 698-705.
189. **Hofle, G., et al.**, Surgery combined with dopamine agonists versus dopamine agonists alone in long-term treatment of macroprolactinoma: a retrospective study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 1998. 106(3): p. 211-6.
190. **Sisam, D.A., J.P. Sheehan, and O.P. Schumacher**, Lack of demonstrable tumor growth in progressive hyperprolactinemia. *Am J Med*, 1986. 80(2): p. 279-80.
191. **Schlechte, J.A., B. Sherman, and R. Martin**, Bone density in amenorrheic women with and without hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab*, 1983. 56(6): p. 1120-3.
192. **Vartej, P., C. Poiana, and I. Vartej**, Effects of hyperprolactinemia on osteoporotic fracture risk in premenopausal women. *Gynecol Endocrinol*, 2001. 15(1): p. 43-7.
193. **Testa, G., et al.**, Two-year treatment with oral contraceptives in hyperprolactinemic patients. *Contraception*, 1998. 58(2): p. 69-73.
194. **Shimon, I., et al.**, Women with prolactinomas presented at the postmenopausal period. *Endocrine*, 2014.
195. **Gnjidic, Z., et al.**, Surgical treatment of prolactinomas--our experience. *Coll Antropol*, 2014. 38(2): p. 571-6.
196. **Babey, M., et al.**, Pituitary surgery for small prolactinomas as an alternative to treatment with dopamine agonists. *Pituitary*, 2011. 14(3): p. 222-30.
197. **Sudhakar, N., A. Ray, and J.A. Vafidis**, Complications after trans-sphenoidal surgery: our experience and a review of the literature. *Br J Neurosurg*, 2004. 18(5): p. 507-12.

198. **Barker, F.G., 2nd, A. Klibanski, and B. Swearingen**, Transsphenoidal surgery for pituitary tumors in the United States, 1996-2000: mortality, morbidity, and the effects of hospital and surgeon volume. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003. 88(10): p. 4709-19.
199. **Massoud, F., et al.**, Transsphenoidal adenomectomy for microprolactinomas: 10 to 20 years of follow-up. *Surg Neurol*, 1996. 45(4): p. 341-6.
200. **Hofstetter, C.P., et al.**, Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery for functional pituitary adenomas. *Neurosurg Focus*, 2011. 30(4): p. E10.
201. **Dehdashti, A.R., et al.**, Pure endoscopic endonasal approach for pituitary adenomas: early surgical results in 200 patients and comparison with previous microsurgical series. *Neurosurgery*, 2008. 62(5): p. 1006-15; discussion 1015-7.
202. **Frank, G., et al.**, The endoscopic versus the traditional approach in pituitary surgery. *Neuroendocrinology*, 2006. 83(3-4): p. 240-8.
203. **Asa, S.**, Adenoma causing prolactin excess. Vol. 4. 2011.
204. **Nagasaka, T., et al.**, Sarcomatous transformation of pituitary adenoma after bromocriptine therapy. *Human Pathology*, 1998. 29(2): p. 190-193.
205. **Rawe, S.E., et al.**, Prolactinomas: surgical therapy, indications and results. *Surg Neurol*, 1980. 14(3): p. 161-7.

## 9 Danksagung

In ganz besonderem Maße möchte ich mich bei Priv.-Doz. Dr. med. Christian Ewelt bedanken, der sowohl Ansprechpartner als auch Betreuer dieser Arbeit von der ersten Besprechung an bis hin zur letzten Korrektur war. Er hat mit seinen wertvollen Erfahrungen, fundiertem Fachwissen, vielen Ideen aber auch konstruktiver Kritik zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen. Besonders angenehm war seine außerordentlich sympathische, ruhige und zielstrebige Art. Es war mir eine Freude in Zusammenarbeit mit ihm diesen wissenschaftlichen Beitrag zu leisten.

Bei Frau Prof. Dr. med. Karin Hengst und Herrn Dr. med. Reinhold Gellner möchte mich für Ihre Kooperation und Freigabe der Patientendaten aus der Endokrinologie bedanken.

Bedanken möchte ich mich bei Prof. Dr. med. Jerzy-Roch Nofer für die tatkräftigen und sachkundigen Erklärungen bezüglich der Auswertungen und Analysen der Prolaktinwerte.

Ein Dankeschön an alle Mitarbeitern der Neurochirurgie Ambulanz für die ausgesprochen angenehme und freundliche Atmosphäre.

Bei Herrn Iñaki Soto Rey und Herrn Philipp Bruland möchte ich mich für die Übermittlung der Patientendaten aus der medizinischen Datenbank des Orbissystems bedanken.

Meinen beiden Söhnen Florian und Felix Mischer gebührt der größte Dank von ganzem Herzen für die fortwährende Hilfestellung und wertvollen Anregungen bei meiner Arbeit. An dieser Stelle möchte ich mich ganz besonders bei Felix für seine zahlreichen Tipps und ausgezeichnete Unterstützung im Bereich der elektronischen Datenverarbeitung bedanken. Somit hat er mir die Fertigstellung der Dissertation erleichtert und ermöglicht.

**10 Lebenslauf**



## 11 Anhang

Tab. 17 1. Teil Auswertungstabelle: Betrachtung Alter und Prolaktinwerte

| Nr. | Ge schlecht | Alter Pat. | Bekannt Diag. | Prolak. basal | Kontrolle 1 | Kontrolle 2 | endokrine Dysfunktion | Ursachen |    |      |
|-----|-------------|------------|---------------|---------------|-------------|-------------|-----------------------|----------|----|------|
| 1   | w           | 33         | 31            | 32,6          | 37,4        | 25,4        | nein                  | H        | P+ | I    |
| 2   | w           | 39         | 38            | 21,0          | 8,2         | 21,3        | nein                  | H        | P+ |      |
| 3   | w           | 35         | 27            | 122,7         | 200,3       | 0,0         | G(Pr+)                | H        | P+ |      |
| 4   | w           | 32         | 31            | 103,7         | 102,5       | 70,0        | nein                  | H        | P+ |      |
| 5   | w           | 37         | 37            | 286,2         | 275,9       | 0,0         | nein                  | H        | P+ |      |
| 6   | w           | 33         | 32            | 50,0          | 64,5        | 0,0         | nein                  | H        | P+ |      |
| 7   | w           | 25         | 24            | 163,5         | 9,8         | 0,0         | nein                  | H        | P+ |      |
| 8   | w           | 34         | 34            | 18,1          | 0,0         | 0,0         | nein                  |          | P+ | I    |
| 9   | m           | 17         | 14            | 43,9          | 24,1        | 0,0         | nein                  | H        | P+ |      |
| 10  | w           | 28         | 26            | 27,1          | 63,8        | 0,0         | nein                  | H        | P+ | M    |
| 11  | w           | 24         | 22            | 39,7          | 55,2        | 47,2        | G(Ö+)                 | H        | P+ | S    |
| 12  | w           | 31         | 29            | 12,3          | 20,9        | 0,0         | nein                  | H        | Pn |      |
| 13  | m           | 20         | 19            | 8             | 0,0         | 0,0         | nein                  | H        | Pn |      |
| 14  | w           | 56         | 53            | 4,9           | 0,0         | 0,0         | nein                  | H        | Pn |      |
| 15  | w           | 13         | 13            | 25,2          | 14,8        | 0,0         | G,SDH                 | H        | Pn |      |
| 16  | w           | 54         | 53            | 19,9          | 0,0         | 0,0         | G                     | H        | Pn |      |
| 17  | w           | 37         | 36            | 4,8           | 0,0         | 0,0         | G                     | H        | Pn |      |
| 18  | w           | 48         | 16            | 6,1           | 8,3         | 0,0         | G                     | H        | Pn |      |
| 19  | w           | 38         | 32            | 4,1           | 44,4        | 13,3        | G(Ö+++)               |          | P+ | S    |
| 20  | w           | 37         | 32            | 52,8          | 31,2        | 64,1        | G,SDH                 | H        | P+ | M    |
| 21  | w           | 37         | 26            | 39,5          | 31,6        | 16,9        | nein                  |          | P+ | I    |
| 22  | w           | 36         | 31            | 21,8          | 36,1        | 11,8        | G(Ö-)                 |          | P+ | I    |
| 23  | w           | 36         | 36            | 45,6          | 0,0         | 0,0         | nein                  |          | P+ | M    |
| 24  | w           | 35         | 24            | 151,5         | 101,0       | 9,8         | nein                  | H        | P+ |      |
| 25  | w           | 35         | 31            | 50,1          | 46,3        | 0,0         | nein                  |          | P+ | I    |
| 26  | w           | 35         | 31            | 123,9         | 110,3       | 126,0       | nein                  |          | P+ | M    |
| 27  | w           | 33         | 30            | 30,4          | 0,0         | 0,0         | G                     |          | P+ | I    |
| 28  | w           | 32         | 20            | 53,6          | 34,1        | 0,0         | G(A+),SDH             |          | P+ | S    |
| 29  | w           | 31         | 25            | 79,1          | 22,7        | 36,0        | G(A+),SDH             |          | P+ | S;Er |
| 30  | w           | 31         | 28            | 702,2         | 13,6        | 23,0        | nein                  | H        | P+ |      |
| 31  | w           | 31         | 29            | 65,1          | 80,1        | 39,6        | nein                  |          | P+ | M    |
| 32  | w           | 31         | 26            | 71,7          | 15,6        | 11,6        | nein                  | H        | P+ |      |
| 33  | w           | 30         | 27            | 53,0          | 0,0         | 0,0         | SDH                   |          | P+ |      |
| 34  | w           | 27         | 24            | 47,7          | 1,9         | 19,9        | nein                  | H        | P+ |      |
| 35  | w           | 25         | 23            | 70,0          | 75,8        | 48,4        | G(Pr+)                |          | P+ | M;S  |
| 36  | w           | 24         | 20            | 47,6          | 0,0         | 0,0         | nein                  | H        | P+ |      |
| 37  | w           | 24         | 21            | 39,5          | 39,3        | 0,0         | nein                  |          | P+ | I    |
| 38  | w           | 24         | 16            | 90,0          | 91,3        | 45,0        | nein                  | H        | P+ |      |
| 39  | w           | 28         | 25            | 66,7          | 0,0         | 0,0         | nein                  |          | P+ | M    |
| 40  | w           | 26         | 24            | 71,5          | 59,1        | 8,2         | nein                  |          | P+ | M    |

Nr. = Nummer, w= weiblich; m= männlich; Pat. = Patient; Alter (in Jahren); Bekannt Diag. = Bekanntwerden der Diagnose (in Jahren); Prolak. = Prolaktin; Prolaktin basal gemessen in (ng/ml); G= Geschlechtshormone; Pr= Progesteron; Ö= Östrogen; A= Androgen; += erhöht; +++= stark erhöht; -= erniedrigt; SDH= Schilddrüsenhormon; H= Hypophysenbefund;

P+= Hyperprolaktinämie; Pn= Prolaktin normal; I= Idiopathisch; M= Medikament (Neuroleptika) ; S= Substanz (Hyperöstrogenämie, Hyperandrogenämie);

Er= andere Erkrankungen (Endometriose);

G: bedeutet, dass Parameter der Geschlechtshormone nicht im Normalbereich liegen, diese aber keine Bedeutung bei der Hyperprolaktinämie haben;

SDH: bedeutet, dass diese Patienten eine Schilddrüsenerkrankung besitzen, die behandelt wird und somit unbeeinflusst den Prolaktinspiegel lässt.



Tab. 18 2. Teil der Auswertungstabelle: Bewertung der Symptome

| Nr. | Prolak. basal | Symptome |     |     |     |    |    |   |    |      |      | Ursachen |   |    |      |
|-----|---------------|----------|-----|-----|-----|----|----|---|----|------|------|----------|---|----|------|
| 1   | 32,6          |          |     |     |     |    |    |   |    |      |      | nein     | H | P+ | I    |
| 2   | 21,0          |          |     |     |     |    |    |   |    |      |      | nein     | H | P+ |      |
| 3   | 122,7         | A2       |     |     |     |    |    |   |    |      |      |          | H | P+ |      |
| 4   | 103,7         |          |     |     | uKW |    |    |   |    |      |      |          | H | P+ |      |
| 5   | 286,2         | A2       |     |     |     |    |    |   |    |      |      |          | H | P+ |      |
| 6   | 50,0          | A2       |     |     | uKW |    |    |   |    |      |      |          | H | P+ |      |
| 7   | 163,5         |          |     |     |     | Ga |    |   |    |      |      |          | H | P+ |      |
| 8   | 18,1          | A2       | Ol  |     |     | Ga | Gy | K |    |      |      |          |   | P+ | I    |
| 9   | 43,9          |          |     |     |     |    |    | K |    |      |      |          | H | P+ |      |
| 10  | 27,1          |          |     |     |     |    |    |   |    |      |      | nein     | H | P+ | M    |
| 11  | 39,7          |          |     |     |     |    |    |   |    |      |      | nein     | H | P+ | S    |
| 12  | 12,3          |          |     |     |     |    |    |   |    |      |      | nein     | H | Pn |      |
| 13  | 8,0           |          |     |     |     |    | Gy | K |    | Gew+ |      |          | H | Pn |      |
| 14  | 4,9           |          |     |     |     |    |    | K |    |      |      |          | H | Pn |      |
| 15  | 25,2          |          |     |     |     |    |    | K |    |      | Schw |          | H | Pn |      |
| 16  | 19,9          |          |     |     |     |    |    |   |    | Gew- |      |          | H | Pn |      |
| 17  | 4,8           |          |     |     |     |    |    | K |    |      |      |          | H | Pn |      |
| 18  | 6,1           |          |     |     |     |    |    | K |    |      |      |          | H | Pn |      |
| 19  | 4,1           |          | Dys | uKW |     |    |    |   |    |      |      |          |   | P+ | S    |
| 20  | 52,8          |          |     |     |     |    |    |   |    |      |      | nein     | H | P+ | M    |
| 21  | 39,5          |          |     |     |     |    |    |   |    |      |      | nein     |   | P+ | I    |
| 22  | 21,8          | A2       |     |     |     |    |    |   |    |      |      |          |   | P+ | I    |
| 23  | 45,6          |          |     |     |     |    |    |   |    |      |      | nein     |   | P+ | M    |
| 24  | 151,5         |          |     |     |     | Ga |    |   |    |      |      |          | H | P+ |      |
| 25  | 50,1          |          |     |     | uKW |    |    |   |    |      |      |          |   | P+ | I    |
| 26  | 123,9         |          |     |     |     |    |    |   |    |      |      | nein     |   | P+ | M    |
| 27  | 30,4          |          |     |     |     |    |    |   |    |      |      | nein     |   | P+ | I    |
| 28  | 53,6          |          | Ol  |     |     |    |    |   |    |      |      |          |   | P+ | S    |
| 29  | 79,1          |          |     |     |     |    |    |   |    |      |      | nein     |   | P+ | S;Er |
| 30  | 702,2         |          | Ol  |     |     |    |    |   | VD |      |      |          | H | P+ |      |
| 31  | 65,1          |          |     |     |     |    |    |   |    |      |      | nein     |   | P+ | M    |
| 32  | 71,7          |          | Ol  |     |     | Ga |    | K |    |      |      |          | H | P+ |      |
| 33  | 53,0          |          |     |     |     |    |    |   |    |      |      | nein     |   | P+ |      |
| 34  | 47,7          | A2       |     |     |     | Ga |    |   |    |      |      |          | H | P+ |      |
| 35  | 70,0          |          |     |     |     |    |    |   |    |      |      | nein     |   | P+ | M;S  |
| 36  | 47,6          |          |     |     |     | Ga |    | K |    |      |      |          | H | P+ |      |
| 37  | 39,5          |          | Ol  |     | uKW |    |    |   |    |      |      |          |   | P+ | I    |
| 38  | 90,0          |          |     |     |     |    |    |   |    |      |      | nein     | H | P+ |      |
| 39  | 66,7          |          |     |     |     | Ga |    |   |    |      |      |          |   | P+ | M    |
| 40  | 71,5          |          |     |     |     |    |    |   |    |      |      | nein     |   | P+ | M    |

Nr. Nummer; Prolak. = Prolaktin; Prolaktin basal: gemessen in ng/ml; A2= sekundäre Amenorrhoe; Ol= Oligomenorrhoe; Dys= Dysmenorrhoe; uKW= unerfüllter

Kinderwunsch; Ga= Galaktorrhoe; Gy= Gynäkomastie; K= Kopfschmerz; VD= visuelles Defizit; Gew. = Gewicht; += erhöht; -= erniedrigt; Schw= Schwindel; H= Hypophysenbefund; P+= Hyperprolaktinämie; Pn= Prolaktin normal; I= idiopathisch; M= Medikament; S= Substanz, Er= andere Erkrankung

Tab. 19 3. Teil Auswertungstabelle: Ursachenbetrachtung

| Nr. | endokrine<br>Dysfunktion | Ursachen |         | Besonderheit           | MRT<br>Befund | Mikropro-<br>laktinom | Makropro-<br>laktinom |
|-----|--------------------------|----------|---------|------------------------|---------------|-----------------------|-----------------------|
|     |                          |          |         |                        |               |                       |                       |
| 8   | nein                     |          | P+ I    | nein                   | nein          | nein                  | nein                  |
| 19  | G(Ö+++)                  |          | P+ S    | SS nach 3.ICSI         | nein          | nein                  | nein                  |
| 21  | nein                     |          | P+ I    | nein                   | nein          | nein                  | nein                  |
| 22  | G(Ö-)                    |          | P+ I    | SS kontraindiziert     | nein          | nein                  | nein                  |
| 23  | nein                     |          | P+ M    | Neuroleptika           | nein          | nein                  | nein                  |
| 25  | nein                     |          | P+ I    | nein                   | nein          | nein                  | nein                  |
| 26  | nein                     |          | P+ M    | Neuroleptika           | nein          | nein                  | nein                  |
| 27  | G                        |          | P+ I    | nein                   | nein          | nein                  | nein                  |
| 28  | G(A+), SD                |          | P+ S    | nein                   | nein          | nein                  | nein                  |
| 29  | G(A+), SD                |          | P+ S;Er | Endometriose           | nein          | nein                  | nein                  |
| 31  | nein                     |          | P+ M    | Neuroleptika           | nein          | nein                  | nein                  |
| 33  | SD                       |          | P+      | P+ post partum         | nein          | nein                  | nein                  |
| 35  | G(Pr+)                   |          | P+ M;S  | Hirsutismus, Neurolep. | nein          | nein                  | nein                  |
| 37  | nein                     |          | P+ I    | nein                   | nein          | nein                  | nein                  |
| 39  | nein                     |          | P+ M    | Epilepsie, Neurolep.   | nein          | nein                  | nein                  |
| 40  | nein                     |          | P+ M    | Neuroleptika           | nein          | nein                  | nein                  |
| 1   | nein                     | H        | P+ I    | nein                   | Sellab.       | nein                  | nein                  |
| 2   | nein                     | H        | P+      | nein                   | pos           | ja                    | nein                  |
| 3   | G(Pr+)                   | H        | P+      | nein                   | pos           | ja                    | nein                  |
| 4   | nein                     | H        | P+      | nein                   | Sellab.       | nein                  | nein                  |
| 5   | nein                     | H        | P+      | nein                   | pos           | ja                    | nein                  |
| 6   | nein                     | H        | P+      | nein                   | Sellab.       | nein                  | nein                  |
| 7   | nein                     | H        | P+      | Ga post partum         | Sellab.       | nein                  | nein                  |
| 9   | nein                     | H        | P+      | nein                   | Sellab.       | nein                  | nein                  |
| 10  | nein                     | H        | P+ M    | Neuroleptika           | Sellab.       | nein                  | nein                  |
| 11  | G(Ö+)                    | H        | P+ S    | Epilepsie              | Sellab.       | nein                  | nein                  |
| 20  | G, SD                    | H        | P+ M    | Neuroleptika           | Sellab.       | nein                  | nein                  |
| 24  | nein                     | H        | P+      | Cab bis Eintritt SS    | pos           | ja                    | nein                  |
| 30  | nein                     | H        | P+      | nein                   | pos           | nein                  | ja                    |
| 32  | nein                     | H        | P+      | nein                   | Sellab.       | nein                  | nein                  |
| 34  | nein                     | H        | P+      | nein                   | pos           | ja                    | nein                  |
| 36  | nein                     | H        | P+      | nein                   | Sellab.       | nein                  | nein                  |
| 38  | nein                     | H        | P+      | ohne Br sofort P+      | pos           | ja                    | nein                  |
| 12  | nein                     | H        | Pn      | nein                   | Sellab.       | nein                  | nein                  |
| 13  | nein                     | H        | Pn      | OP Gynäkomastie        | Sellab.       | nein                  | nein                  |
| 14  | nein                     | H        | Pn      | nein                   | Sellab.       | nein                  | nein                  |
| 15  | G, SD                    | H        | Pn      | Xanthogranulom         | Sellab.       | nein                  | nein                  |
| 16  | G                        | H        | Pn      | nein                   | Sellab.       | nein                  | nein                  |
| 17  | G                        | H        | Pn      | l. Adenohypophysitis   | Sellab.       | nein                  | nein                  |
| 18  | G                        | H        | Pn      | nein                   | Sellab.       | nein                  | nein                  |

Nr. = Nummer; G= Geschlechtshormone; Ö= Östrogen; A= Androgen; P= Progesteron; += erhöht; +++= sehr erhöht; -= erniedrigt; SDH= Schilddrüsenhormone; H= Hypophysenbefund; P+= Hyperprolaktinämie; Pn= Prolaktin normal; I= Idiopathisch; S= Substanz; M=Medikament; Er= andere Erkrankung; SS= Schwangerschaft; ICSI= intracytoplasmatische Spermieninjektion; Neurolep. = Neuroleptika; GA= Galaktorrhoe; Cab.=Cabergolin; Br= Bromocriptin; OP= Operation; l. Adenohypophysitis= lymphozytäre Adenohypophysitis; Sellab. = Sellabefund; pos= positiv, MRT= Magnetresonanztomographie

Tab. 20 4. Teil A Auswertungstabelle: Therapie der Hyperprolaktinämie

| Nr. | Ursachen |    |      | Mikroprolaktinom | Makroprolaktinom | Bromo-cryptin | Caber-golin | Quina-golid |
|-----|----------|----|------|------------------|------------------|---------------|-------------|-------------|
| 1   | H        | P+ | I    | nein             | nein             | nein          | nein        | nein        |
| 2   | H        | P+ |      | ja               | nein             | ja            | ja          | nein        |
| 3   | H        | P+ |      | ja               | nein             | ja            | ja          | ja          |
| 4   | H        | P+ |      | nein             | nein             | nein          | ja          | nein        |
| 5   | H        | P+ |      | ja               | nein             | nein          | ja          | nein        |
| 6   | H        | P+ |      | nein             | nein             | nein          | ja          | nein        |
| 7   | H        | P+ |      | nein             | nein             | nein          | ja          | nein        |
| 8   |          | P+ | I    | nein             | nein             | ja            | nein        | nein        |
| 9   | H        | P+ |      | nein             | nein             | nein          | nein        | nein        |
| 10  | H        | P+ | M    | nein             | nein             | nein          | nein        | nein        |
| 11  | H        | P+ | S    | nein             | nein             | nein          | nein        | nein        |
| 19  |          | P+ | S    | nein             | nein             | ja            | nein        | nein        |
| 20  | H        | P+ | M    | nein             | nein             | ja            | nein        | nein        |
| 21  |          | P+ | I    | nein             | nein             | nein          | ja          | nein        |
| 22  |          | P+ |      | nein             | nein             | ja            | nein        | nein        |
| 23  |          | P+ | M    | nein             | nein             | nein          | nein        | nein        |
| 24  | H        | P+ |      | ja               | nein             | nein          | ja          | nein        |
| 25  |          | P+ | I    | nein             | nein             | ja            | nein        | nein        |
| 26  |          | P+ | M    | nein             | nein             | nein          | nein        | nein        |
| 27  |          | P+ | I    | nein             | nein             | ja            | ja          | nein        |
| 28  |          | P+ | S    | nein             | nein             | nein          | ja          | nein        |
| 29  |          | P+ | S,Er | nein             | nein             | nein          | ja          | nein        |
| 30  | H        | P+ |      | nein             | ja               | nein          | nein        | nein        |
| 31  |          | P+ | M    | nein             | nein             | nein          | nein        | nein        |
| 32  | H        | P+ |      | nein             | nein             | nein          | ja          | nein        |
| 33  |          | P+ |      | nein             | nein             | nein          | ja          | nein        |
| 34  | H        | P+ |      | ja               | nein             | nein          | ja          | nein        |
| 35  |          | P+ | M;S  | nein             | nein             | nein          | nein        | nein        |
| 36  | H        | P+ |      | nein             | nein             | nein          | ja          | nein        |
| 37  |          | P+ |      | nein             | nein             | ja            | nein        | nein        |
| 38  | H        | P+ |      | ja               | nein             | ja            | nein        | nein        |
| 39  |          | P+ | M    | nein             | nein             | ja            | nein        | nein        |
| 40  |          | P+ | M    | nein             | nein             | nein          | nein        | nein        |

Nr. = Nummer; H= Hypophysenbefund; P+=Hyperprolaktinämie; I= Idiopathisch; M= Medikament; S= Substanz; Er= andere Erkrankung  
Dopamin-Agonisten: Bromocriptin, Cabergolin, Quinagolid

**Tab. 21 4. Teil B Auswertungstabelle: Therapie der Hyperprolaktinämie**

| Nr. | Nebenwirkung von DA | unzureichende Wirkung von DA | Neurochirurgie | post OP Defizit | Strahlentherapie |
|-----|---------------------|------------------------------|----------------|-----------------|------------------|
| 1   | nein                | nein                         | nein           | nein            | nein             |
| 2   | Br,Cap:At,E,Schw,Ü  | nein                         | OP1            | C               | nein             |
| 3   | nein                | Br,Cap,Quin                  | OP1            | nein            | nein             |
| 4   | nein                | nein                         | nein           | nein            | nein             |
| 5   | nein                | nein                         | nein           | nein            | nein             |
| 6   | nein                | nein                         | nein           | nein            | nein             |
| 7   | nein                | nein                         | nein           | nein            | nein             |
| 8   | nein                | Br                           | nein           | nein            | nein             |
| 9   | nein                | nein                         | nein           | nein            | nein             |
| 10  | nein                | nein                         | nein           | nein            | nein             |
| 11  | nein                | nein                         | nein           | nein            | nein             |
| 19  | nein                | nein                         | nein           | nein            | nein             |
| 20  | nein                | nein                         | nein           | nein            | nein             |
| 21  | nein                | nein                         | nein           | nein            | nein             |
| 22  | nein                | nein                         | nein           | nein            | nein             |
| 23  | nein                | nein                         | nein           | nein            | nein             |
| 24  | nein                | nein                         | nein           | nein            | nein             |
| 25  | nein                | nein                         | nein           | nein            | nein             |
| 26  | nein                | nein                         | nein           | nein            | nein             |
| 27  | nein                | Br                           | nein           | nein            | nein             |
| 28  | nein                | nein                         | nein           | nein            | nein             |
| 29  | nein                | nein                         | nein           | nein            | nein             |
| 30  | nein                | nein                         | OP2            | nein            | nein             |
| 31  | nein                | nein                         | nein           | nein            | nein             |
| 32  | nein                | nein                         | nein           | nein            | nein             |
| 33  | nein                | nein                         | nein           | nein            | nein             |
| 34  | nein                | nein                         | nein           | nein            | nein             |
| 35  | nein                | nein                         | nein           | nein            | nein             |
| 36  | nein                | nein                         | nein           | nein            | nein             |
| 37  | nein                | nein                         | nein           | nein            | nein             |
| 38  | nein                | nein                         | nein           | nein            | nein             |
| 39  | nein                | nein                         | nein           | nein            | nein             |
| 40  | nein                | nein                         | nein           | nein            | nein             |

Br= Bromocriptin; Cap= Cabergolin; Quin= Quinagolid; DA= Dopamin-Agonisten; At= Atemnot; E= Erbrechen; Schw= Schwindel; Ü= Übelkeit; OP1= transnasale transsphenoidale mikroskopische Operation; OP2= transnasale transsphenoidale endoskopische Operation; OP= Operation; C= Hypocortisolismus

Tab. 22 5. Teil Auswertungstabelle: Auswirkung und Verlauf der Therapie

| Nr. | Prolak. basal | Kontrolle 1 | Kontrolle 2 | eingetr. SS | Verbesserung der Prolaktinwerte | Auslassversuch DA | Wiederaufnahme DA |
|-----|---------------|-------------|-------------|-------------|---------------------------------|-------------------|-------------------|
| 1   | 32,6          | 37,4        | 25,4        | nein        | ja                              | nein              | nein              |
| 2   | 21,0          | 8,2         | 21,3        | nein        | ja                              | nein              | nein              |
| 3   | 122,7         | 200,3       | 0,0         | nein        | ja                              | nein              | nein              |
| 4   | 103,7         | 102,5       | 70,0        | ja          | ja                              | nein              | nein              |
| 5   | 286,2         | 275,9       | 0,0         | nein        | nein                            | nein              | nein              |
| 6   | 50,0          | 64,5        | 0,0         | nein        | ja                              | nein              | nein              |
| 7   | 163,5         | 9,8         | 0,0         | nein        | ja                              | nein              | nein              |
| 8   | 18,1          | 0,0         | 0,0         | nein        | nein                            | nein              | nein              |
| 9   | 43,9          | 24,1        | 0,0         | nein        | ja                              | nein              | nein              |
| 10  | 27,1          | 63,8        | 0,0         | nein        | k.A.                            | nein              | nein              |
| 11  | 39,7          | 55,2        | 47,2        | nein        | nein                            | nein              | nein              |
| 19  | 4,1           | 44,4        | 13,3        | ja, 3 ICSI  | ja                              | ja                | nein              |
| 20  | 52,8          | 31,2        | 64,1        | nein        | k.A.                            | ja                | nein              |
| 21  | 39,5          | 31,6        | 16,9        | nein        | ja                              | nein              | nein              |
| 22  | 21,8          | 36,1        | 11,8        | nein        | ja                              | nein              | nein              |
| 23  | 45,6          | 0,0         | 0,0         | nein        | k.A.                            | nein              | nein              |
| 24  | 151,5         | 101,0       | 9,8         | ja          | ja                              | nein              | nein              |
| 25  | 50,1          | 46,3        | 0,0         | nein        | nein                            | nein              | nein              |
| 26  | 123,9         | 110,3       | 126,0       | nein        | k.A.                            | nein              | nein              |
| 27  | 30,4          | 0,0         | 0,0         | nein        | ja                              | nein              | nein              |
| 28  | 53,6          | 34,1        | 0,0         | nein        | ja                              | nein              | nein              |
| 29  | 79,1          | 22,7        | 36,0        | nein        | ja                              | nein              | nein              |
| 30  | 702,2         | 13,6        | 23,0        | nein        | ja                              | nein              | nein              |
| 31  | 65,1          | 80,1        | 39,6        | nein        | k.A.                            | nein              | nein              |
| 32  | 71,7          | 15,6        | 11,6        | nein        | ja                              | nein              | nein              |
| 33  | 53,0          | 0,0         | 0,0         | nein        | ja                              | nein              | nein              |
| 34  | 47,7          | 1,9         | 19,9        | nein        | ja                              | nein              | nein              |
| 35  | 70,0          | 75,8        | 48,4        | nein        | k.A.                            | nein              | nein              |
| 36  | 47,6          | 0,0         | 0,0         | nein        | ja                              | nein              | nein              |
| 37  | 39,5          | 39,3        | 0,0         | ja          | ja                              | nein              | nein              |
| 38  | 90,0          | 91,3        | 45,0        | nein        | ja                              | ja                | ja                |
| 39  | 66,7          | 0,0         | 0,0         | nein        | k.A.                            | nein              | nein              |
| 40  | 71,5          | 59,1        | 8,2         | nein        | k.A.                            | nein              | nein              |

Nr.= Nummer; Prolak. = Prolaktin; Prolaktin basal und Kontrolle 1,2 gemessen in ng/ml; eingetr. SS= eingetretene Schwangerschaft; ICSC= Intracytoplasmatische Spermieninjektion; k.A.= keine Angabe; DA= Dopamin-Agonisten