



- ▶ **Sowohl in den fertilen als auch perimenopausalen Jahren** kann eine (klinisch manifeste) Hyperprolaktinämie auftreten.
- ▶ Abhängig vom Alter der Frau handelt es sich um eine „echte“ oder um eine **zyklusabhängige (physiologische) Erhöhung des Prolaktins**, dies gilt es zu differenzieren.

Wann soll, wann muss behandelt werden?

# Menopause-Diagnostik: Hyperprolaktinämie

## Prolaktin physiologisch

**Prolaktin** (HPRL, Human Prolactin) enthält 199 Aminosäuren und wird im Hypophysenvorderlappen gemeinsam mit Somatotropin und Plazentalaktogen gebildet. 35–40 % aller Hypophysenzellen sind somatotrope Zellen.

Prolaktin wird – im Unterschied zum Somatotropin – nur von einem einzelnen Gen kodiert, dennoch gibt es mehrere Isoformen, die durch posttranskriptionelle oder posttranslationale Veränderungen entstehen. Die einzelnen Moleküle können assoziieren und so unterschiedliche Isoformen (Big-Prolaktin = dimeres Prolaktin, Big-big-Prolaktin = trimeres Prolaktin) bilden.

**Prolaktin-Releasing-Hormon:** Das Prolaktin-Releasing-Hormon besteht aus 20 Aminosäuren und wurde in einem Extrakt des Hypothalamus nachgewiesen. Es führt durch eine verstärkte Freisetzung von Arachidonsäure zu einer Prolaktinausschüttung.<sup>1</sup>

**Prolaktinrezeptor:** Prolaktin kann seinen eigenen Rezeptor up-regulieren, was während der Schwangerschaft sowie in der Pubertät der Fall ist. Aber auch Sexualsteroide schei-

nen einen Einfluss zu haben. Testosteron erhöht die Anzahl der Prolaktinrezeptoren und reduziert die Rezeptorzahl in der Leber; im Unterschied dazu wird durch Östrogen der Prolaktinrezeptor in der Leber up-reguliert.<sup>2</sup>

**Prolaktinsekretion:** Prolaktin wird normalerweise pulsatil freigesetzt. Innerhalb von 24 Stunden beobachtet man ungefähr 40 Impulse. Die gesteigerte nächtliche Prolaktinsynthese resultiert eher aus einer Zunahme der Pulsamplitude als aus einer Veränderung der Pulsfrequenz. Die pulsatile Freisetzung ist auch bei Patientinnen mit einem Prolaktinom zu beobachten, es geht allerdings die zirkadiane Rhythmik verloren. Die Periodizität der Prolaktinimpulse liegt im Hypothalamus.

Die Serumprolaktinspiegel schwanken innerhalb der einzelnen Spezies sehr. Beim Menschen liegen sie zwischen 5–8 und 25–28 ng/ml. Prolaktin ist einer starken Fluktuation unterworfen. In der Pubertät steigt es bei Mädchen um vieles stärker an als bei Knaben; während des Menstruationszyklus korreliert Prolaktin nahezu mit dem Östrogenspiegel und weist periovulatorisch hohe Konzentrationen auf. Es steigt auch während der Lutealphase an.<sup>3</sup>



**Univ.-Prof. Dr. Doris Maria Gruber**  
Fachärztin für  
Frauenheilkunde  
und Geburtshilfe,  
Wien

In der Schwangerschaft steigt Prolaktin auf 200–300 ng/ml und bereitet so die Laktation vor: Sowohl die Frequenz als auch die Amplitude des Prolaktins sind für den Stillakt essenziell.

**Prolaktin und Wasserhaushalt:** Die Osmoregulation ist bei vielen Tieren (Fischen und Vögeln) über Prolaktin geregelt.

Auch bei Säugetieren ist eine osmoregulatorische Wirkung erhalten geblieben: Die renale Natrium- und Kaliumausscheidung wird gedrosselt und damit die Natriumrückresorption gesteigert. Auch beim Menschen wird die intestinale Salzabsorption gesteigert, der Salzgehalt im Schweiß verringert und die Amnionflüssigkeit reduziert.

In der Perimenopause beklagen einige Patientinnen einen vermehrten Harndrang, ohne dabei vermehrt getrunken zu haben oder

ohne dass eine andere Ursache für Pollakurie vorliegen würde. Auch die Transpiration verändert sich in der Menopause. Inwiefern bei beiden Phänomenen Prolaktin eine Rolle spielt, kann nur vermutet werden. Die verminderte Tränenflüssigkeit in der Menopause scheint aber auch einen Zusammenhang mit Prolaktin zu haben.<sup>1</sup>

**Laborbestimmung:** Aus bisher nicht vollständig geklärten Gründen kommt es bei etwa 0,2 % aller Frauen und 0,02 % aller Männer durch Aggregation von Prolaktinmolekülen zur Bildung sog. Makroprolaktinformen. Makroprolaktin ist biologisch inaktiv. Eine klinische Relevanz ist bisher nicht klar nachgewiesen. Bedeutung hat es aber in der Labordiagnostik der Hyperprolaktinämie, da Immunoassays Makroprolaktin miterfassen und dadurch eine Hyperprolaktinämie vorgetäuscht werden kann. Es besteht die Gefahr von überflüssigen MRT-Kontrollen. Um dies zu vermeiden, ist bei allen erhöhten Prolaktinwerten eine Mitbestimmung nach PEG-Fällung durchzuführen, was von vielen Labors automatisch bei Hyperprolaktinämie erfolgt.

#### **Prolaktinhemmfaktoren:**

- **Dopamin** ist der wichtigste Faktor, der die Prolaktinsekretion unterdrückt. Dopamin wird im Nucleus infundibularis gebildet und gelangt von dort in das hypophysäre Portalblut. An der Hypophyse wirkt es direkt supprimierend. Aufgrund dieser Wirkung kommen als Therapie Dopamin-Agonisten zur Anwendung. Opiate können den Prolaktinspiegel deswegen anheben, weil sie den inhibierenden Effekt des Dopamins verringern.
- **Östradiol** bewirkt – bereits nach 20 Minuten Steroidbehandlung – eine Stimulation und eine Hypertrophie der laktotropen Zellen durch eine Aktivierung der Prolaktin-Gen-Transkription. Östradiol reduziert die supprimierende Aktion des Dopamins, indem es die Anzahl der Dopaminrezeptoren verringert und es erhöht die Anzahl der TRH-Rezeptoren. Dies erklärt auch, warum in manchen Prolaktinomen die Ansprechbarkeit auf Dopamin reduziert ist.

**Wirkung des Prolaktins auf das Ovar:** Prolaktin ist für die Progesteronsynthese essenziell; ein zu starkes Absenken des Prolaktinspiegels führt zu einer Lutealinsuffizienz und zu einer Progesteronabnahme – vergleichbar einer Hyperprolaktinämie –, die ebenfalls mit einer Lutealinsuffizienz verbunden sein kann. Die Östrogenbildung wird durch das Prolaktin antagonisiert, indem es die durch FSH induzierte Aromataseaktivität erniedrigt.<sup>5</sup>

#### **Diagnostik der Hyperprolaktinämie**

Bei gesichertem Nachweis einer ausgeprägten Hyperprolaktinämie (> 50 ng/ml) und bei therapieresistenter Hyperprolaktinämie (Ausschluss exogener Faktoren) ist die Methode der Wahl die MRT-Untersuchung in axialer und koronarer Schichtung. Dazu ist die Applikation eines Kontrastmittels notwendig. Die Nachweisgrenze eines Tumors liegt bei einem DM von 4 mm. Es wird zwischen Mikroprolaktinom (< 1 cm) und Makroprolaktinom (> 1 cm) unterschieden. Weiters sollte im radiologischen Befund die exakte topografische Beurteilung umgebender anatomischer Strukturen und die Richtung des Tumorwachstums angegeben sein.

#### **Konsequenzen für die Perimenopause/Menopause**

Sowohl der perimenopausale Beschwerdenkomplex wie auch die Hyperprolaktinämie per se, aber auch Schilddrüsendysfunktionen sind einander in der klinischen Ausprägung sehr ähnlich. Deshalb ist es wichtig, die Differenzialdiagnosen zu kennen, um dann eine gezielte Behandlung einleiten zu können. Da zum Zeitpunkt der Perimenopause/Menopause vermehrt Hormonmessungen wegen beginnender klimakterischer Beschwerden durchgeführt werden, ist es um so wichtiger zu wissen: 1. ob noch ein regelmäßiger Zyklus vorliegt und 2. wenn ja, an welchem Tag die Blutabnahme gemacht wurde. Die Hormonwerte-Bestimmung sollte so umfangreich wie nötig sein. Die anovulatorischen Zyklen in diesen Jahren bedingen oftmals eine relative Hyperöstrogenämie, wodurch begleitend auch sehr oft eine Hyperprolaktinämie gefunden wird. Es ist weiters notwendig, die Schilddrüsenwerte und vor

allem den TSH-Wert mitzubestimmen, da es zu einer perimenopausalen Mitreaktion der Schilddrüse in beide Richtungen kommen kann. Es werden sowohl Überfunktionen als auch Unterfunktionen gefunden. Die Differenzierung, welches Organ vorrangig bzw. ursächlich an den Beschwerden beteiligt ist, zeigt der Hormonbefund nicht immer eindeutig, sondern es liegt sehr viel mehr an der klinischen Erfahrung des/der behandelnden Arztes/Ärztin, wie im individuellen Fall weiter vorzugehen ist.

Bei einer milden Hyperprolaktinämie muss die Patientin nach dem Gebrauch von Pharmaka befragt werden. Antipsychotika, Antidepressiva, Antiemektika, Antihistaminika, Antihypertensiva, Opiate und Hormonpräparate (Östrogene und Antiandrogene (CPA) stimulieren die Prolaktinfreisetzung. Aber auch andere extragenitale Faktoren, wie Stress, physische Aktivität und Hypoglykämie, können eine Erhöhung des Prolaktins bewirken.

Die Biosynthese und die Sekretion des Prolaktins werden von zentralen hypothalamischen, aber auch von peripheren Faktoren wie den Gonaden und der Schilddrüse reguliert.

Triiodthyronin inhibiert die Prolaktinsynthese wahrscheinlich auf der Ebene der Prolaktin-Gen-Transkription. Bei hypothyreoten Patientinnen, bei denen gleichzeitig auch eine Hyperprolaktinämie besteht, kann durch einen Schilddrüsenhormonersatz die Prolaktinsekretion normalisiert werden.

#### **Hinweise für die Praxis**

Die Behandlungsbedürftigkeit der Hyperprolaktinämie hängt vom Vorhandensein eines Adenoms ab sowie von der Frage, ob Kinderwunsch bzw. klinische Symptome der Hyperprolaktinämie (Galaktorrhö) bestehen oder nicht. Entsprechend der Höhe des Prolaktinspiegels, nach Ausschluss einer iatrogenen Hyperprolaktinämie bzw. einer Schilddrüsendysfunktion soll über bildgebende Verfahren die Hypophyse dargestellt werden, um ein Mikroadenom bzw. ein Makroadenom nicht zu übersehen. Bei Frauen, die hormonelle Kontrazeptiva nehmen, aber auch unter einer Hormonersatztherapie steigt das Prolaktin oft an. Dies ist durch die genex-

pressive Wirkung des Östrogens auf die Prolaktin-Gene zu erklären. In indirekter Weise kann man damit, bei sonst normoprolaktinämischen Patientinnen, die unter einer Hormonersatztherapie stehen, auf die richtige Dosierung des Östrogens schließen. Eine kontinuierliche Erhöhung des Prolaktinspiegels unter einer Hormonersatztherapie kann ein Hinweis darauf sein, dass die Östrogen-dosierung zu hoch ist.

Der Zusammenhang zwischen Östrogen und Prolaktin ist auch die Erklärung dafür, warum es in der Schwangerschaft zu einer Vergrößerung der Hypophyse kommt, die mitunter den Sehnerv komprimieren kann. Werden hyperprolaktinämische Frauen schwanger, so ist aus diesem Grund eine Überwachung der Hypophyse angezeigt.

Auch im Myometrium und weiters im Myom wird Prolaktin sezerniert. LH und TSH üben auf die Prolaktinsekretion des Uterus einen stimulativen Einfluss aus – Prolaktin im Überangebot wirkt auf das Myometrium mitogen, was möglicherweise auch für die Myomentstehung von Bedeutung sein kann.

Vor allem in der Postmenopause, wenn die Gonadotropine hoch sind, ist das Myometrium sensibel für die gonadotropin-stimulierende Prolaktinsynthese.

Mit Erreichen der Menopause besteht die reelle Chance, dass sich der Prolaktinspiegel von alleine normalisiert, im Vergleich zu Frauen in den fertilen Jahren. Sollte es zu einer De-novo-Entstehung eines Prolaktinoms in der Menopause kommen, so ist das medikamentöse Ansprechen sehr gut.<sup>6</sup>

Der Wiederanstieg des Prolaktins nach einem Jahr Therapie mit Cabergolin ist um so mehr gegeben, je höher die Ausgangswerte des Prolaktinwertes vor Therapiebeginn waren und je weiter die Frau von der hormonellen Menopause entfernt war.<sup>7</sup> Eine Hyperprolaktinämie scheint auch ein gewisser Risikofaktor für das kardiovaskuläre System zu sein, besonders was den Gefäßtonus anbelangt.<sup>8</sup>

### Therapie der Hyperprolaktinämie

Den gestörten Regulationskreis zwischen Prolaktin und Dopamin kann man durch eine auf den ersten Blick ebenfalls paradox erscheinende exogene Zufuhr von Dopamin-

Agonisten unterbrechen. Der applizierte Dopaminagonist gelangt über die normale periphere Blutzirkulation in den Hypophysenvorderlappen und supprimiert dort Prolaktin. Durch die Reduktion des Prolaktins kommt es im weiteren Verlauf zu einer verringerten Stimulation des zentralen Dopamins und damit zu einer Wiederaufnahme der GnRH-Pulsation. Der direkte Verbindungsweg zwischen dem hypothalamischen Dopamin und dem hypophysären Prolaktin, der bei der essenziellen Hyperprolaktinämie gestört ist, wird über eine systemische Dopamin-Agonistenapplikation „bypassmäßig“ umgangen. Der eigentliche pathophysiologische Grund für eine essenzielle Hyperprolaktinämie liegt demnach höchstwahrscheinlich in einer hypothalamisch-hypophysären Zirkulationsstörung, in deren Rahmen Dopamin über den Hypophysenstiel nicht in die laktotropen Zellen des Hypophysenvorderlappens gebracht werden kann.

Unter der Behandlung eines Prolaktinagonisten bilden sich Mikroadenome (< 1 cm Durchmesser) meist zurück; inwieweit auch bei Makroadenomen die alleinige konservative Therapie angezeigt ist, muss von Fall zu Fall nach Rücksprache mit einem Neurochirurgen entschieden werden.

Die häufigsten Symptome der Hyperprolaktinämie sind Galaktorrhö, Oligo- bzw. die Amenorrhö und Sterilität sowie Zeichen einer Hyperandrogenämie. Letztere ist auf die bereits erwähnte, durch Prolaktin induzierte Stimulation der Thekazellen zurückzuführen.

Derzeit stehen drei Substanzgruppen zur Verfügung: Bromocriptin, Lisurid und Cabergolin, wobei die geringeren Nebenwirkungen der letztgenannten Substanz nach den bisherigen Erfahrungen auf Grund ihrer spezifischen Bindung an die D2-laktotrope Zelle zurückzuführen ist. Auf Grund der ubiquitären Dopaminrezeptoren im menschlichen Organismus ist bei Verabreichung eines Dopaminagonisten mit unerwünschten Nebenwirkungen im Bereich des Gastrointestinaltraktes sowie im kardiovaskulären System zu rechnen.

Hyperprolaktinämische Patientinnen neigen vermehrt zur Osteoporose, was bei der Beratung berücksichtigt werden soll.

### Praktisches Vorgehen bei Hyperprolaktinämie

Bei klinischen Symptomen der Hyperprolaktinämie (z. B. Galaktorrhö), vor allem aber bei Kinderwunsch ist der Prolaktinspiegel auf physiologische Normen zu senken. Bei Makroadenomen (Prolaktinom von mehr als 1 cm im Durchmesser) wird man, um eine weitere Vergrößerung des Adenoms zu verhindern, unabhängig von Symptomatik und Kinderwunsch eine medikamentöse Therapie vornehmen.

Bei Frauen mit einem Makroadenom und verdrängungsbedingten neurologischen Ausfallserscheinungen (Gesichtsfeldeinschränkungen, Sehstörungen) ist die neurochirurgische Konsultation notwendig.

Bei Frauen mit Mikroadenom, ohne Beschwerden und ohne Kinderwunsch kann auf eine Therapie verzichtet, wohl aber müssen kurzfristige Kontrollen des Prolaktinspiegels durchgeführt werden.

Die Therapiekontrolle sollte sowohl die klinisch als auch laboranalytisch Überwachung und ggf. mit Bildgebung sein. Es werden Serumprolaktinspiegelmessung zumindest alle 3 bis 6 Monate empfohlen.

Ein Auslassversuch kann nach 1–3-jähriger Dopamin-Agonisten-Einnahme erfolgen. Bei tumorbedingter Hyperprolaktinämie wäre zumindest 1-mal im Jahr eine MRT-Untersuchung indiziert und eine weitere neurochirurgische Beratung. ■

<sup>1</sup> Hinuma S. et al.: A prolactin-releasing peptide in the brain. *Nature* 1998; 393 (6682): 272–6

<sup>2</sup> Ibata Y. et al.: Morphological survey of prolactin-releasing peptide and its receptor with special reference to their functional roles in the brain. *Review Neurosci Res* 2000; 38 (3): 223–30

<sup>3</sup> Cocks Eschler D. et al.: Prolactinoma through the female life cycle. *Review Endocrine* 2018; 59 (1): 16–29. Epub 2017 Nov 24

<sup>4</sup> Mathers W.D. et al.: Menopause and tear function: the influence of prolactin and sex hormones on human tear production. *Comparative Study Cornea* 1998; 17 (4): 353–8

<sup>5</sup> Schwärzler P. et al.: Prolactin gene expression and prolactin protein in premenopausal and postmenopausal human ovaries. *Fertil Steril* 1997; 68 (4): 696–701

<sup>6</sup> Greenman Y. et al.: Prolactinomas and menopause: any changes in management? *Pituitary* 2020; 23 (1): 58–64

<sup>7</sup> Indirli R. et al.: Cabergoline Withdrawal Before and After Menopause: Outcomes in Microprolactinomas. *Horm Cancer* 2019; 10 (2–3): 120–127. Epub 2019 Apr 18

<sup>8</sup> Georgiopoulos G. et al.: Prolactin as a predictor of endothelial dysfunction and arterial stiffness progression in menopause. *J Hum Hypertens* 2017; 31 (8): 520–524. Epub 2017 Mar 23