

Diplomarbeit

**Metabolische Parameter bei PatientInnen mit
Hyperprolaktinämie vor und nach Behandlung:
eine retrospektive Studie**

eingereicht von

Rosaria Librizzi

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor(in) der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Innere Medizin, Klinische Abteilung für Endokrinologie und
Diabetologie**

unter der Anleitung von

Dr. med. univ. Verena Schwetz

Univ.- Prof. Dr. med. univ. Barbara Obermayer-Pietsch

Graz, den 01.07.2017

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 01.07.2017

Rosaria Librizzi eh.

Danksagungen

An dieser Stelle bedanke ich mich bei meinen beiden Betreuerinnen Univ.- Prof. Dr. med. univ. Barbara Obermayer-Pietsch und Dr. med. univ. Verena Schwetz, die mir die Möglichkeit gaben, diese Diplomarbeit zu verfassen und somit zugleich einen Einblick in dieses interessante Themengebiet der Endokrinologie gewährten.

Ein besonders großer Dank gilt Dr. med. univ. Verena Schwetz, die mich im gesamten Prozess der Erstellung dieser Arbeit begleitete und mich hervorragend betreute. Sowohl in organisatorischen als auch in inhaltlichen Fragen und Problemen stand sie mir stets hilfsbereit zur Seite und bot mir die bestmögliche Unterstützung.

Zu guter Letzt danke ich meiner Familie, die mir das Studium ermöglichte und stets für mich da ist. Ihr widme ich diese Diplomarbeit.

Zusammenfassung

Einleitung: Das Prolaktinom ist die primäre und gleichzeitig auch häufigste Ursache einer Hyperprolaktinämie. Es macht rund 40 % aller Hormon-produzierenden Hypophysenadenome aus. Behandelt wird das Prolaktinom primär medikamentös mit Dopamin-Agonisten (DA). Nach den Empfehlungen der „Endocrine Society“ ist Cabergolin das Medikament der Wahl, da es erhöhte Prolaktinwerte in den Normbereich senkt, zu einer Schrumpfung des Tumors führt und somit die mit dem Prolaktinom einhergehenden Symptome und Beschwerden behebt. Neben den klassischen Symptomen einer Hyperprolaktinämie im Rahmen eines Hypogonadismus, haben neuere Studien nun gezeigt, dass Prolaktinom-PatientInnen im Vergleich zu gesunden Kontrollgruppen gehäuft abnorme metabolische Parameter aufweisen. Die Behandlung des Prolaktinoms mit einem DA führte, zusätzlich zur Normalisierung der Prolaktinkonzentration und somit Wiederherstellung der Gonadenfunktion, zu einer Verbesserung der metabolischen Parameter. Die Ergebnisse sind jedoch spärlich und uneinheitlich. Das Ziel dieser Arbeit war es, Lipid- und Glukoseparameter bei PatientInnen mit Prolaktinom-bedingter Hyperprolaktinämie vor und nach Behandlung zu vergleichen.

Methoden: Für diese retrospektive Datenanalyse wurden 55 PatientInnen mit Mikro- und Makroprolaktinom inkludiert, die von Januar 2004 bis April 2014 in der Ambulanz der klinischen Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie der Universitätsklinik für Innere Medizin der Medizinischen Universität Graz erstmalig vorstellig geworden waren. Es wurden die metabolischen Parameter – Gesamt-, LDL-, HDL-Cholesterin, Triglyzeride, Nüchtern-Glukose, Hb1Ac und der BMI – dieser PatientInnen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose (unbehandelte Hyperprolaktinämie) und nach erstmalig dokumentierter Normalisierung der Prolaktinwerte unter der Cabergolin-Therapie (Follow-up) erhoben und miteinander verglichen.

Ergebnisse: Eine Normalisierung der Prolaktinwerte konnte im Schnitt nach 9 Monaten Cabergolin (Median 0,5 mg pro Woche) erzielt werden. Das Prolaktin sank dabei signifikant von im Median 220,60 ng/ ml (IQR 82,40-898,60) auf 11,20 ng/ ml (IQR 3,40-18,60; $p < 0,001$). Unter der Therapie kam es ebenfalls zu einer signifikanten Senkung des Gesamtcholesterins von 191 mg/ dl (IQR 168,00-242,00) auf 181 mg/ dl (IQR 163,00-215,00; $p < 0,001$) und des LDL-Cholesterins von 121,73 mg/ dl (SD \pm 40,68) auf 109,71 mg/ dl (SD \pm 37,14; $p < 0,002$). Des Weiteren kam es zu einer signifikanten Zunahme der Östradiolwerte bei den Frauen von 20,00 pg/ ml (IQR 12,78-29,20) auf

40,80 pg/ ml (IQR 20,00-89,08; $p = 0,002$) und der Gesamttestosteronwerte (TT) bei den Männern von 1,83 ng/ ml (IQR 1,48-2,58) auf 2,27 ng/ ml (IQR 1,78-4,29; $p = 0,012$). Mittels multipler Regressionsanalyse wurde untersucht, ob die Konzentrationsänderungen in den Prolaktinwerten und in den Sexualhormonen (unabhängige Variable) verantwortlich sind für die Konzentrationsänderungen im Gesamt- und LDL-Cholesterin. In der Regressionsanalyse zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang.

Conclusio: Zusammenfassend konnte nach 9 Monaten Cabergolin-Therapie und erzielter Normoprolaktinämie eine signifikante Verbesserung des Gesamt- und LDL-Cholesterins beobachtet werden, jedoch keine Veränderung im Glukosestoffwechsel und im BMI. Eine Therapie über einen längeren Zeitraum könnte möglicherweise zu einer Verbesserung aller metabolischen Parameter führen. Durch das retrospektive Studiendesign lässt sich keine Aussage über die Ursache für diese Veränderungen treffen. Um die Zusammenhänge besser verstehen zu können, fehlen bis dato randomisiert-kontrollierte prospektive Studien an größeren PatientInnenkollektiven.

Schlüsselbegriffe: Prolaktinom, Hyperprolaktinämie, metabolische Parameter,
Lipidmetabolismus

Abstract

Introduction: Prolactinomas are the most frequent cause of hyperprolactinaemia accounting for almost 40 % of all hormone-secreting pituitary adenomas. They are successfully treated with dopamine agonists (DA). The “Endocrine Society” suggests cabergoline as first choice in the medical treatment of prolactinomas. Cabergoline normalizes elevated prolactin concentrations, leads to shrinking of the tumor volume thus eliminating prolactinoma-associated symptoms and complaints. In addition to the classic symptoms of hyperprolactinaemia including hypogonadism, recent studies have shown that prolactinoma patients often have adverse metabolic parameters in comparison to healthy control groups. After the treatment with DA patients often show an improvement in metabolic parameters, the causal relationship being still unknown. The aim of this study was to compare parameters of lipid and glucose metabolism in patients with prolactinoma-associated hyperprolactinaemia before and after treatment.

Methods: In this retrospective study 55 patients with micro- and macroprolactinoma were included who had presented in the outpatient clinic of the Division of Endocrinology and Diabetology, Department of Internal Medicine, Medical university of Graz, from January 2004 to April 2014. Metabolic parameters, i.e. total cholesterol, LDL-, HDL-cholesterol, triglycerides, fasting glucose, Hb1Ac and BMI, were collected at baseline during hyperprolactinaemia and at follow-up after normalisation of prolactin levels by medical therapy.

Results: Normalisation of prolactin levels could be achieved after a median of 9 months of treatment with a median cabergoline dose of 0,5 mg/ week. Prolactin decreased significantly from 220,60 ng/ ml (IQR 82,40-898,60) to 11,20 ng/ ml (IQR 3,40-18,60; $p < 0,001$). Comparison of glucose and lipid parameters at baseline and follow-up after prolactin normalisation showed a significant reduction in total cholesterol from 191,00 mg/ dl (IQR 168,00-242,00) to 181,00 mg/ dl (IQR 163,00-215,00; $p < 0,001$) and in LDL-cholesterol from 121,73 mg/ dl (SD \pm 40,68) to 109,71 mg/ dl (SD \pm 37,14; $p < 0,002$). Furthermore, a significant increase of estradiol in women from 20,00 pg/ ml (IQR 12,78-29,20) to 40,80 pg/ ml (IQR 20,00-89,08; $p = 0,002$) and a significant increase of total testosterone (TT) in men from 1,83 ng/ ml (IQR 1,48-2,58) to 2,27 ng/ ml (IQR 1,78-4,29; $p = 0,012$) was found. To determine whether changes in prolactin and sexual hormones (independent variable) are associated with changes in total and LDL-

cholesterol (dependent variable) multiple regression analysis was performed. However, no significant association could be found.

Conclusion: In conclusion, after 9 months of cabergoline treatment and successful normalisation of prolactin levels, a significant improvement of total cholesterol and LDL-cholesterol, but not in glucose metabolism and BMI, could be observed. Extension of treatment over a longer period of time could possibly lead to an improvement of all metabolic parameters. The retrospective design of this study does not allow any conclusions on causality of this observation. Randomized controlled trials including a greater number of patients are warranted.

Key words: prolactinoma, hyperprolactinaemia, metabolic parameters, lipid metabolism

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	ii
Zusammenfassung	iii
Abstract.....	v
Inhaltsverzeichnis	vii
Glossar und Abkürzungen	ix
Abbildungsverzeichnis	xi
Tabellenverzeichnis	xii
1 Einleitung	1
1.1 Prolaktinom.....	1
1.1.1 Definition, Ätiologie.....	1
1.1.2 Epidemiologie, Klassifikation	1
1.1.3 Klinische Manifestationen.....	2
1.1.3.1 Klassische Symptome einer Hyperprolaktinämie – Hypogonadotroper Hypogonadismus	2
1.1.3.2 "Masseneffekt"	3
1.1.4 Differentialdiagnosen – Sekundäre Ursachen einer Hyperprolaktinämie	5
1.1.5 Diagnose eines Prolaktinoms	7
1.1.5.1 Messung der Prolaktinserumkonzentration	7
1.1.5.2 Bildgebung	8
1.1.6 Therapie eines Prolaktinoms	9
1.1.6.1 Medikamentöse Therapie	10
1.1.6.2 Chirurgische Therapie und Radiotherapie.....	12
1.1.6.3 Prolaktinome und Schwangerschaft	13
1.2 Metabolische Parameter.....	14
1.2.1 Body Mass Index (BMI).....	14
1.2.2 Lipide und Lipoproteine	15
1.2.3 Nüchtern-Glukose und Glykohämoglobin (Hb1Ac)	17
1.2.4 Relevanz für die Bestimmung metabolischen Parameter	18
1.3 Aktueller Forschungsstand zu metabolischen Parametern und Prolaktinom- bedingter Hyperprolaktinämie	19
1.4 Zielsetzung und Fragestellung	24

2	Material und Methoden	25
2.1	Studiendesign	25
2.2	Rekrutierung des PatientInnenkollektivs.....	25
2.2.1	Ein- und Ausschlusskriterien	25
2.2.2	Aufschlüsselung anhand der Ein- und Ausschlusskriterien	27
2.3	Datenerfassung und Datenauswertung	30
2.3.1	Studienparameter.....	30
2.3.2	Statistische Analyse.....	31
3	Ergebnisse.....	33
3.1	Charakterisierung des PatientInnenkollektivs	33
3.2	Metabolische Parameter vor Cabergolin-Therapie.....	36
3.3	Metabolische Parameter bei wiederhergestellter Normoprolaktinämie	36
3.4	Korrelations- und Regressionsanalyse	42
4	Diskussion	44
5	Conclusio.....	48
6	Literaturverzeichnis.....	49

Glossar und Abkürzungen

ACTH	Adrenocortikotropes Hormon
BMI	Body Mass Index
CT	Computertomographie
DA	Dopamin-Agonist
DXA	Doppelröntgenabsorptiometrie
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
FT	Freies Testosteron
ft3	Freies Trijodthyronin
ft4	Freies Tetrajodthyronin
GH	Growth hormone/ Wachstumshormon
GnRH	Gonadotropin-Releasing Hormon
Hb1Ac	Glykohämoglobin/ glykiertes Hämoglobin
HDL-Cholesterin	High-Density-Lipoprotein-Cholesterin
HOMA-IR	Homeostatic-model-assessment of insulin-resistance
IGF-1	Insulin-like growth factor 1
IQR	Interquartilsabstand
LDL-Cholesterin	Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin
LH	Luteinisierendes Hormon
LKH Graz	Landeskrankenhaus Graz
LPL	Lipoproteinlipase
MEDOCS	Medizinisches Dokumentationssystem
MRT	Magnetresonanztomographie
NCEP	National Cholesterol Education Program
PROCAM-Studie	Prospective Cardiovascular Münster Studie
SD	Standardabweichung
SHBG	Sexualhormonbindendes Globulin
SSRI	Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer
TRH	Thyrotropin-Releasing Hormon
TSH	Thyreidea-stimulierendes Hormon
TT	Gesamttestosteron
VLDL-Cholesterin	Very-Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin
WC	Waist circumference/ Taillenumfang/ Bauchumfang

WHO World Health Organization/ Weltgesundheitsorganisation
WHR Waist-hip-ratio/ Taillen-Hüft-Relation

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Schematische Darstellung der Hypophysenregion und umliegender Strukturen: (A) Koronalansicht, (B) Axialansicht.....	4
Abbildung 2 Magnetresonanztomographie (MRT)eines Mikroprolaktinoms (A) und Makroprolaktinoms (B)	9
Abbildung 3 Aufschlüsselung der PatientInnen mit Hyperprolaktinämie im Überblick ...	29
Abbildung 4 Kreisdiagramm – Geschlechtsstratifizierte Darstellung der Verteilung von Mikro- und Makroprolaktinomen im PatientInnenkollektiv.....	33
Abbildung 5 Gestapeltes Balkendiagramm – Geschlechtsstratifizierte Darstellung über das Vorkommen eines sekundären Hypogonadismus im PatientInnenkollektiv vor Cabergolin-Therapie (bei Hyperprolaktinämie)	35
Abbildung 6 Vergleich der Gesamtcholesterinwerte vor und nach Prolaktinnormalisierung unter Cabergolin-Therapie mittels Boxplot.....	39
Abbildung 7 Vergleich der LDL-Cholesterinwerte vor und nach Prolaktinnormalisierung unter Cabergolin-Therapie mittels Boxplot.....	39
Abbildung 8 Vergleich der Östradiolwerte der Frauen vor und nach Prolaktinnormalisierung unter Cabergolin-Therapie mittels Boxplot.....	40
Abbildung 9 Vergleich der Gesamttestosteronwerte (TT) der Männern vor und nach Prolaktinnormalisierung unter Cabergolin-Therapie mittels Boxplot.....	41
Abbildung 10 Vergleich des freien Testosterons (FT) der Männer vor nach Prolaktinnormalisierung unter Cabergolin-Therapie mittels Boxplot.....	41
Abbildung 11 Gestapeltes Balkendiagramm – Sekundärer Hypogonadismus im Follow-up (bei erstmaliger Prolaktinnormalisierung unter Cabergolin-Therapie)	42

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 <i>Liste der Hyperprolaktinämie-induzierenden Medikamente</i>	6
Tabelle 2 <i>BMI-Klassifikation</i>	14
Tabelle 3 <i>Normwerte Lipide</i>	17
Tabelle 4 <i>Nüchtern-Glukose und Hb1Ac – Normwerte sowie Referenzbereiche für die Diagnose eines Diabetes mellitus und seiner Vorstufe</i>	18
Tabelle 5 <i>Normwerte von LH, FSH, Östradiol und TT</i>	31
Tabelle 6 <i>Tumorgröße und Prolaktinkonzentration – Stratifiziert nach Geschlecht und Klassifikation</i>	34
Tabelle 7 <i>Klinische Symptome der Hyperprolaktinämie – Absolute und relative Häufigkeiten</i>	35
Tabelle 8 <i>Deskriptive Statistik mit Unterschiedlichkeitsprüfung der hormonellen Parameter vor und nach Prolaktinnormalisierung unter Cabergolin-Therapie</i>	37
Tabelle 9 <i>Deskriptive Statistik mit Unterschiedlichkeitsprüfung der metabolischen Parameter vor und nach Prolaktinnormalisierung unter Cabergolin-Therapie</i>	38

Einleitung

1.1 Prolaktinom – Primäre Ursache einer Hyperprolaktinämie

1.1.1 Definition, Ätiopathogenese

Das Prolaktinom ist ein Prolaktin-produzierender Hypophysentumor, der aus laktotrophen Zellen der Adenohypophyse besteht. Eine exzessive Produktion und Sekretion des Hormons Prolaktin sind charakteristisch für das Adenom. (1)

Der Pathomechanismus für die Entstehung eines Prolaktinoms ist noch nicht eindeutig geklärt. Wie bei allen Hypophysenadenomen wird ein monoklonaler Ursprung angenommen, d.h. eine Zelle entzieht sich durch eine Reihe von Mutationen der Zellregulation und proliferiert unkontrolliert. Während Prolaktinome vorrangig sporadisch entstehen, werden sie gelegentlich auch bei PatientInnen mit multipler endokriner Neoplasie Typ 1 beobachtet, sodass eine hereditäre Komponente vermutet wird. (2) (3) (4)

1.1.2 Epidemiologie, Klassifikation

Mit 40-57 % ist das Prolaktinom der häufigste hormonesezernierende Hypophysentumor. (5) (6) Im Jahr erkranken 6-10 pro 1 Million Menschen neu an einem Prolaktinom. Daraus errechnet sich eine Prävalenz von 60-100 pro 1 Million Menschen. (7) Neuere Studien beschreiben eine höhere Prävalenz von 44-62 pro 100.000 EinwohnerInnen. (5) (8) Am häufigsten werden sie bei Erwachsenen im Alter von 20-60 Jahren beobachtet. (5) (9) Die höchste Inzidenzrate haben Frauen im reproduktionsfähigen Alter zwischen 25 und 34 Jahren. (10) Nach dem 50. Lebensjahr sind beide Geschlechter gleich häufig betroffen. (11)

Anhand der Tumorgröße können Prolaktinome in Mikro- (< 10 mm Durchmesser) und Makroprolaktinome (≥ 10 mm Durchmesser) unterteilt werden. (1) Solche, die ≥ 40 mm im Durchmesser umfassen und signifikant extrasellär, d.h. über die Sella turcica hinaus, expandieren, werden als Giant Prolaktinome definiert. (12)

Während die Symptomatik eines Mikroprolaktinoms überwiegend aus der exzessiven Prolaktinsekretion und seiner Wirkung auf den Hormonhaushalt resultiert, sind die größeren Prolaktinome zusätzlich mit Symptomen verbunden, die durch die Masse des Tumors verursacht werden. Der Tumor wächst in seine Umgebung, drückt auf umliegende

Strukturen und beeinträchtigt somit ihre regelrechte Funktion. Diese Symptome werden auch unter dem Begriff des „Masseneffekts“ aufgeführt. Circa 90 % aller Prolaktinome sind klein und wachsen nicht über die Sella turcica hinaus. Sie werden vor allem bei Frauen beobachtet. Männer erkranken hingegen deutlich häufiger an Makroprolaktinomen, die im Durchschnitt größer sind als solche einer Frau. Zudem sind Männer durchschnittlich 10 Jahre älter als Frauen bei Diagnosestellung. (5) (13) Diese Unterschiede zwischen Frauen und Männern werden einerseits damit begründet, dass Frauen mit Hyperprolaktinämie unter einer größeren symptomatischen Belastung als Männer leiden, sodass sie früher ärztliche Hilfe aufsuchen. Eine Hyperprolaktinämie ist bei Männern vergleichsweise klinisch schwieriger zu diagnostizieren. Die Symptome werden von den Betroffenen unterschätzt und die Diagnose verspätet gestellt, oft nachdem der Tumor aufgrund seines Wachstums bereits Strukturen in seiner Umgebung komprimiert hat. (14) Andererseits werden geschlechtsspezifische Unterschiede im Tumorwachstum angenommen, da Prolaktinome des Mannes möglicherweise ein größeres proliferatives Potential aufweisen und schneller bzw. aggressiver wachsen. (15)

Prolaktinome sind überwiegend gutartig. Maligne Prolaktinome sind sehr selten. In der Literatur werden circa 50 Fälle beschrieben. Sie zeichnen sich durch eine hohe Rezidivrate und eine Resistenzentwicklung gegenüber der Therapie aus. Eine Unterscheidung zwischen Adenom und Karzinom gestaltet sich histologisch, klinisch und biochemisch schwer. Der Verdacht bestätigt sich, sobald der Tumor metastasiert ist. Die Prognose eines malignen Prolaktinoms ist sehr schlecht. Nur 60 % aller berichteten Fälle überleben über ein Jahr nach der Entwicklung von Metastasen. (16)

1.1.3 Klinische Manifestationen

1.1.3.1 Klassische Symptome der Hyperprolaktinämie – Hypogonadotroper

Hypogonadismus

Die führenden Symptome prämenopausaler Frauen mit Hyperprolaktinämie sind Zyklusstörungen (90 %) in Form einer Oligo- bzw. Amenorrhoe sowie Infertilität und Galaktorrhoe (80 %). (3) (17) Die Galaktorrhoe ist definiert als eine außerhalb der Schwangerschaft und meist beidseitig auftretende milchige Sekretion aus einem oder mehreren Milchgängen. (18) Vor allem nach der Unterbrechung einer oralen Kontrazeption wird die Amenorrhoe häufig entdeckt. Einen Zusammenhang zwischen der

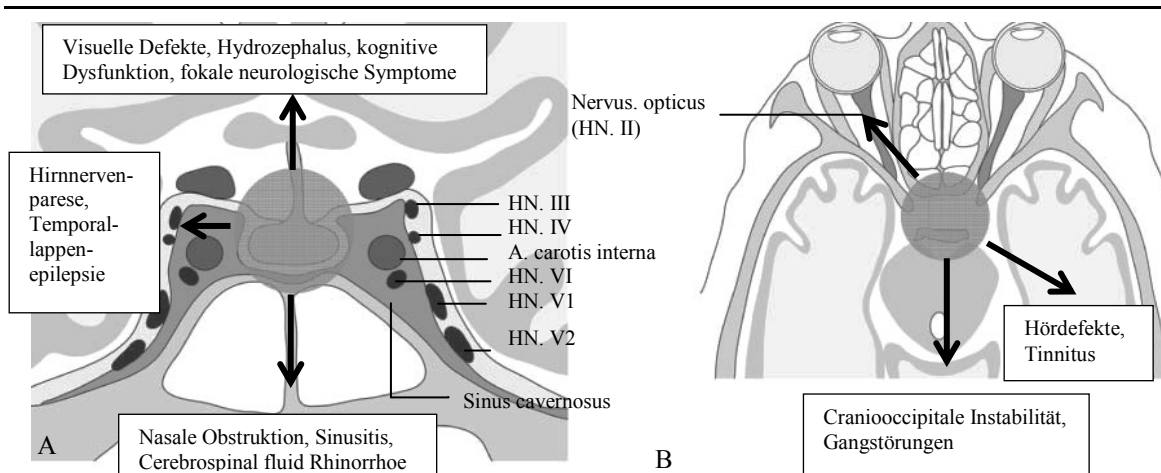
Entstehung eines Prolaktinoms und der Einnahme eines oralen Kontrazeptivums besteht jedoch nicht. (17) Ein Überschuss an Prolaktin äußert sich bei den Männern in Libidoverlust, erektiler Dysfunktion, Infertilität (vermindertes Ejakulatvolumen, Oligospermie) (19) und Gynäkomastie. In seltenen Fällen wird eine Galaktorrhoe beschrieben. (20) Die oben genannten Symptome leiten sich von der physiologischen Funktion des Hormons Prolaktin ab. Eine vermehrte Produktion liegt naturgemäß während einer Schwangerschaft vor und dient dazu, die Milchproduktion in der weiblichen Brust zu induzieren (Laktogenese) sowie diese nach der Geburt weiterhin aufrechtzuerhalten (Galaktopoese). Gleichzeitig beeinflusst Prolaktin die Follikelreifung im Ovar postpartum und verhindert somit eine erneute Gravidität in kürzester Zeit. (4)

Die pathologisch bedingte Hyperprolaktinämie erzeugt eine sexuelle und gonadale Dysfunktion bei beiden Geschlechtern als Folge eines hypogonadotropen Hypogonadismus. Die erhöhte Prolaktinkonzentration hemmt die pulsatile Freisetzung des Gonadotropin-Releasing Hormons (GnRH) aus dem Hypothalamus. Auf diese Weise unterbricht sie die pulsatile Sekretion des luteinisierenden (LH) sowie follikelstimulierenden Hormons (FSH) aus der Hypophyse, einschließlich der Synthese von Östrogen und Testosteron in den Gonaden. (21) (22) Die Höhe und Dauer der Hyperprolaktinämie bestimmt das Ausmaß der Gonadenstörung. Leichte Prolaktinerhöhungen führen bei Frauen zu anovulatorischen Zyklen oder einer Lutealinsuffizienz mit verminderten Progesteronwerten. (23) Dadurch können Patientinnen einen Menstruationszyklus aufweisen, aber dennoch infertil sein. (20)

Eine länger bestehende Hyperprolaktinämie führt durch den Östrogen- bzw. Testosteronmangel zu einem Verlust der Knochendichte bei beiden Geschlechtern. Naliato et al. konnten in ihrer Studie einen Zusammenhang zwischen der Knochendichte und der Dauer der Amenorrhoe feststellen. Nachdem das Prolaktin therapiebedingt in den Normbereich gesunken ist, wird ein erneuter Anstieg der Knochendichte beobachtet. Die ursprüngliche Knochendichte kann jedoch meist nicht mehr wiederhergestellt werden. (24) (25) Als eine weitere Folge des Testosteronmangels bestehen gelegentlich ein verminderter Bartwuchs sowie eine normochrome normozytäre Anämie bei Männern. (1)

1.1.3.2 „Masseneffekt“

Makroprolaktinome und Giant Prolaktinome können, unabhängig vom Geschlecht, zusätzlich mit neurologischen Symptomen assoziiert sein. Aufgrund ihrer Größe komprimieren sie Strukturen in unmittelbarer Nähe zur Hypophyse. (Abbildung 1)



Die Hypophyse imponiert in Form und Größe einer Erbse. Anatomisch befindet sich die Hypophyse an der Schädelbasis auf Höhe der Nase. Sie liegt eingebettet in der Fossa hypophysialis des Türkensattels, einer knöchernen Vertiefung auf der Innenseite des Os sphenoidale. (26) Die Hypophyse ist allseits von Dura mater umgeben. Begrenzt wird sie lateral vom Sinus cavernosus. In diesem verlaufen Arteria carotis interna (A. carotis interna), Nervus oculomotorius (N. III), Nervus trochlearis (N. IV), Nervus abduzens (N. VI) und Nervus ophthalmicus (N. V). Diese innervieren die Augenmuskeln und ermöglichen gemeinsam die umfangreiche Augenbewegung. Caudal und frontal befindet sich der Sinus sphenoidalis. Von cranial grenzt das Diaphragma sellae, die Cisterna suprasellaris, das Chiasma opticum sowie der dritte Ventrikel an die Hypophyse. (27)

Abbildung 1 Schematische Darstellung der Hypophysenregion und umliegender Strukturen: (A) Koronalansicht, (B) Axialansicht. Die Pfeile deuten die möglichen Expansionsrichtungen eines Makro- und Giant Prolaktinoms an mit seinen daraus resultierenden Symptomen und Komplikationen. (12)

Am häufigsten treten Kopfschmerzen und Sehstörungen auf. Abhängig von der Lokalisation der Kompression des Sehnervs können unitemporale oder bitemporale Gesichtsfeldausfälle auftreten. Bei länger andauernder Kompression ist eine Atrophie des Sehnervs mit irreversiblen Sehverlust möglich. Eine laterale Ausdehnung des Adenoms in den Sinus cavernosus komprimiert die darin verlaufenden Hirnnerven (III-VI). Ausfälle dieser Hirnnerven äußern sich in einer Ptosis, Ophthalmoplegie und Diploidie. Komprimiert das Prolaktinom die Hypophyse oder den Hypophysenstiel, können weitere bzw. alle Hormonachsen in Mitleidenschaft gezogen werden. Man spricht von einer partiellen bzw. kompletten Hypophyseninsuffizienz, auch Hypopituitarismus genannt. (17) (28) (29) Im Hypophysenstiel verlaufen die Axone der hypothalämischen Neurone sowie ein Pfortadergeflecht. Über diese stehen die Hypophyse und der Hypothalamus im ständigen Austausch. (26) Die Verdrängung des Hypophysenstiels unterbricht die Interaktion zwischen Hypothalamus und Hypophyse.

Giant Prolaktinome können in äußerst seltenen Fällen aufgrund ihrer größeren Ausdehnung Symptome erzeugen, die eher untypisch für Hypophysenadenome sind. Abhängig von der Ausbreitungsrichtung können sie u.a. Temporallappenepilepsien, orale Automatismen,

olfaktorische Halluzinationen sowie eine Demenz hervorrufen. Ein Hydrozephalus cerebri entsteht, wenn der Tumor den dritten Ventrikel auf Höhe der Foramina Monroii komprimiert und somit den Abfluss des cerebrospinalen Liquors behindert. (12)

1.1.4 Differentialdiagnosen – Sekundäre Ursachen einer Hyperprolaktinämie

Neben dem Prolaktinom als primäre Ursache einer Hyperprolaktinämie existieren eine Reihe von Erkrankungen, die mit einer Hyperprolaktinämie einhergehen können. Sie werden unter dem Begriff der sekundären Hyperprolaktinämien zusammengefasst.

Dazu zählen einerseits gemischt hormonaktive Adenome der Hypophyse, die beispielsweise sowohl das Wachstumshormon (Growth hormone (GH)) als auch das Hormon Prolaktin sezernieren. Andererseits können auch nicht hormonaktive Adenome, Meningeome, Kraniopharyngeome für eine vermehrte Prolaktinkonzentration im Serum verantwortlich sein. Ein Empty-Sella-Syndrom¹, Aneurysmen, Hypophysenmetastasen sowie Entzündungen und Systemerkrankungen im Bereich der Hypophyse sind weitere Ursachen einer Hyperprolaktinämie. (30) (31) (32) Grund dafür ist eine Enthemmung der Prolaktinsekretion. Anders als die anderen hypophysären Hormone unterliegt das Hormon Prolaktin überwiegend einem hemmenden Einfluss im Zentralnervensystem, der durch den hypothalamischen Neurotransmitter Dopamin erzeugt wird. Dopamin stammt aus Neuronen innerhalb des Nucleus arcuatus im Hypothalamus. Entsprechend ihrer anatomischen Projektion werden die Neurone in drei Subgruppen unterteilt: tuberoinfundibulär, tuberohypophyseal, periventrikulär hypophyseal. Sie bilden gemeinsam eine funktionelle Einheit als Prolaktin inhibierende Neurone. Prolaktin hat zudem kein endokrines Zielgewebe, auf das es wirkt, sodass ein klassisches hormonelles negatives Feedbacksystem fehlt. Über kurze Rückkoppelungsschleifen reguliert es sich selbst, indem es die Sekretion seines Gegenspielers Dopamin stimuliert. (33)

Bei raumfordernden Prozessen werden die dopaminergen Neurone des Hypothalamus bzw. des Hypophysenstiels durch Kompression zerstört bzw. der Dopamintransport vom Hypothalamus zur Hypophyse unterbunden. In beiden Fällen bleibt der hemmende Effekt des Dopamins auf die Prolaktin-produzierenden laktotrophen Zellen der Hypophyse aus. Man spricht in diesem Fall auch von einer Begleithyperprolaktinämie. (34)

¹ „leere Sella“ bezeichnet eine große knöcherne Sella. Durch eine Aussackung des mit Liquor gefüllten Subarachnoidalraums kommt es zu einer Verdrängung der in der Sella gelegenen Hypophyse.

Erkrankungen der Schilddrüse, Nieren und Leber können ebenfalls eine Hyperprolaktinämie erzeugen. Bei einer primär manifesten Hypothyreose ist das Thyrotropin-Releasing Hormon (TRH) im Serum kompensatorisch erhöht. TRH wirkt stimulierend auf die Prolaktinsekretion. Bei einer Niereninsuffizienz oder einer Lebererkrankung kann die Elimination von Prolaktin eingeschränkt sein. Medikamente, die die Freisetzung von Dopamin aus dem Hypothalamus inhibieren oder seine Wirkung herabsetzen, können ebenfalls eine Hyperprolaktinämie induzieren. (3) Tabelle 1 fasst die wichtigsten Hyperprolaktinämie-induzierenden Medikamente zusammen. Antipsychotika sind die häufigsten Medikamente, die mit einer Hyperprolaktinämie assoziiert sind (40-90 %). PatientInnen, die das Medikament Risperidon einnehmen, sind zu 50-100 % davon betroffen. (35)

Eine Schwangerschaft, Laktation, Stress, Koitus, Sport und Schlafmangel sind physiologische Ursachen einer Hyperprolaktinämie. (35)

Hyperprolaktinämie-induzierende Medikamente

Dopamin-Rezeptor-Antagonisten	Antidepressiva
Antipsychotika	Trizyklische Antidepressiva
Sulpirid	Selektive Serotonin- Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI)
Risperidon	
Thioxanthen	Hormone/ orale Kontrazeptiva
Butyrophenon	Östrogene
Phenothiazin	Antiandrogene
Antiemetika	Opiate
Metoclopramid	Antihypertensivum
Domperidon	Verapamil
Dopamin-abbauende Agenzien	Antihistaminikum
Alpha-Methyldopa	Cimetidin (intravenös)
Reserpin	

Tabelle 1 Liste der Hyperprolaktinämie-induzierenden Medikamente (30)

1.1.5 Diagnose eines Prolaktinoms

Klinische Symptome einer Hyperprolaktinämie, eine Erhöhung der Prolaktinkonzentration im Serum sowie eine Raumforderung in der Magnetresonanztomographie (MRT) weisen auf ein Prolaktinom hin. Nachdem PatientInnen Symptome einer Hyperprolaktinämie aufzeigen, wird eine Blutabnahme veranlasst. Bei Vorliegen einer Hyperprolaktinämie müssen im nächsten Schritt sekundäre Ursachen einer Hyperprolaktinämie ausgeschlossen werden. (3) Wenn keine sekundären Ursachen vorliegen, wird sodann eine Bildgebung der Hypophyse veranlasst.

1.1.5.1 Messung der Prolaktinserumkonzentration

Die Prolaktinkonzentration im Serum ist im Allgemeinen bei Frauen höher als bei Männern. Die normale Prolaktinkonzentration beträgt bei Frauen < 25 ng/ ml (2,8-29,2) bzw. bei Männern < 20 ng/ ml (2,1-17,7)². Diese Referenzbereiche können abhängig vom Radioimmunoassay leicht variieren. (36)

Eine Erhöhung der Prolaktinkonzentration im Serum über den Referenzbereich wird als Hyperprolaktinämie definiert. Im Allgemeinen besteht eine positive Korrelation zwischen Tumorgroße und Prolaktinserumkonzentration. Während Prolaktinkonzentrationen > 500 ng/ ml diagnostisch für ein Makroprolaktinom sind, sind Konzentrationen > 250 ng/ ml hinweisend für das Vorliegen eines Makroprolaktinoms. Giant Prolaktinome weisen deutlich höhere Prolaktinserumwerte von > 1000 ng/ ml auf. Konzentrationen zwischen 25-100 ng/ ml werden bei Mikroprolaktinomen, aber häufig auch bei Medikamenten-induzierter Hyperprolaktinämie beobachtet. Medikamente wie Risperidon und Metoclopramid können wiederum sogar Prolaktinkonzentrationen von > 200 ng/ ml erzeugen. (12) (35)

Besteht der Verdacht einer Medikamenten-induzierten Hyperprolaktinämie wird zur Erhärtung bzw. zum Ausschluss der Diagnose das Medikament – sofern möglich – für drei Tage abgesetzt und das Serumprolaktin erneut bestimmt, da eine Normalisierung des Serumprolaktins nach Absetzen der Medikation circa drei Tage benötigt. (35)

Für die Diagnose einer Hyperprolaktinämie ist eine einmalige Bestimmung eines erhöhten Prolaktinwertes ausreichend. Die Blutabnahme erfolgt tageszeitunabhängig. Da Stress leichte Prolaktinerhöhungen erzeugt, ist auf eine stressfreie Venenpunktion zu achten. Des

² In Klammern sind der untere und obere Referenzbereich der Prolaktinwerte jeweils für Männer und Frauen angegeben, wie sie von der Endokrinologie Laborplattform des Landeskrankenhauses (LKH) Graz ausgegeben werden.

Weiteren sollte zwischen der Blutabnahme und einer proteinreichen Mahlzeit bzw. dem morgendlichen Erwachen eine Stunde abgewartet werden. Bei Unsicherheiten ist eine Messwiederholung an einem anderen Tag anzustreben. Um eine mögliche Pulsatilität des Hormons zu berücksichtigen, können zwei Blutabnahmen im Abstand von 15 bis 20 Minuten durchgeführt werden. Dies ist aber nicht zwingend erforderlich. (36)

Bei der Messung der Prolaktinkonzentration existieren zwei Fehlerquellen, die mit einfachen Mitteln vermieden werden können. Dabei handelt es sich um die Makroprolaktinämie und den „Hook Effekt“.

Das Prolaktin ist ein Polypeptid mit einer Größe von 23 kD. Etwa 85 % des im Serum zirkulierenden Prolaktins liegen in monomerer Form vor und stellen die bioaktive Form dar. Neben der monomeren Form gibt es polymere Formen wie das Makroprolaktin. Es weist eine Größe von > 100 kDa auf und bildet sich aus aggregiertem monomerem Prolaktin sowie Antigen-Antikörper-Komplexen mit Immunglobulinen. Im Gegensatz zur monomeren Form zeigt das Makroprolaktin nur eine geringe bis keine biologische Aktivität. (35) (36) Bei einer Makroprolaktinämie sind die PatientInnen klinisch unauffällig, weisen jedoch erhöhte Prolaktinkonzentrationen auf, da das Makroprolaktin über den gleichen Radioimmunoassay erfasst wird wie das monomere Prolaktin. Durch die Zugabe von Polyethylenglycol wird das Makroprolaktin aus der Probe entfernt. Eine Makroprolaktinämie liegt vor, wenn nach Ausfällung mittels Polyethylenglycol der monomere Prolaktinanteil ≤ 40 % beträgt. (37) (38) Beim Hook Effekt weisen die PatientInnen klassische Symptome einer Hyperprolaktinämie auf, die Serumkonzentrationen liegen jedoch im Normbereich. Hierbei handelt es sich um ein Artefakt des Radioimmunoassays. Durch die hohen Prolaktinkonzentrationen werden fälschlicherweise beide Antikörper des zweiseitigen Radioimmunoassays gesättigt. Bei bestehender Diskrepanz zwischen Tumorgröße und Prolaktinkonzentration sollte die Prolaktinmessung in verdünnter Form 1:100 wiederholt vorgenommen werden. (36)

1.1.5.2 Bildgebung

Die Magnetresonanztomographie (MRT) mit dem Kontrastmittel Gadolinium ist das bildgebende Mittel der Wahl. Sie gibt Rückschlüsse auf die Morphologie des Tumors sowie auf den Grad der eventuellen Expansion der Hypophyse in umliegende Strukturen. (39) Wenn die Durchführung einer MRT kontraindiziert ist, dann ist eine kontrastmittelgestützte Computertomographie (CT) alternativ möglich. (3) Die MRT dient

zudem als Verlaufskontrolle nach dem Einleiten oder Absetzen der medikamentösen Therapie. Bei einem Mikroprolaktinom erfolgt 1 Jahr nach Diagnosestellung eine radiologische Verlaufskontrolle, da Mikroprolaktinome selten wachsen. Falls jedoch Hinweise für einen progredienten Verlauf bestehen, wie steigende Prolaktinwerte bzw. neu auftretende Symptome, wird die erste Verlaufskontrolle bereits nach 3 Monaten angeraten. Makroprolaktinome werden von vornherein 3 Monate nach Diagnosestellung und Therapieeinleitung zum ersten Mal radiologisch kontrolliert. Anders als Mikroprolaktinome sind zudem längerfristige Kontrollen notwendig. (35)

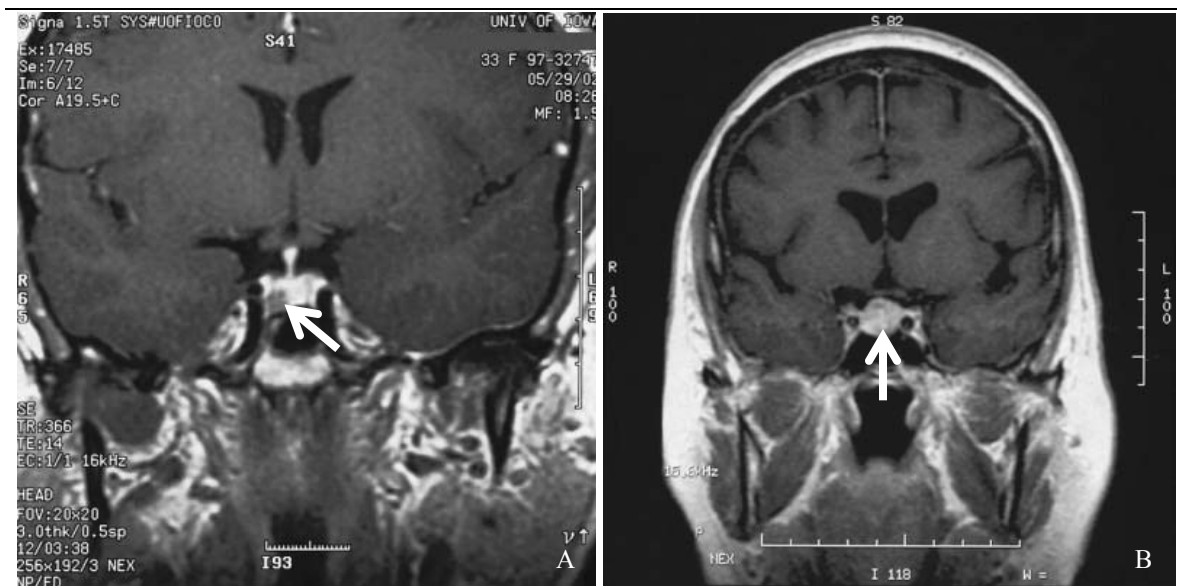


Abbildung 2 Magnetresonanztomographie (MRT) eines Mikroprolaktinoms (A) und Makroprolaktinoms (B) (17) Der weiße Pfeil deutet jeweils auf die Raumforderung

1.1.6 Therapie eines Prolaktinoms

Das Ziel der Behandlung eines Prolaktinoms ist es, die Symptome zu lindern und die Funktion der Adenohypophyse wiederherzustellen. Außerdem soll eine Progression verhindert werden. Eine Reduktion der Symptomatik wird durch eine Suppression der exzessiven Prolaktinsekretion sowie durch eine Schrumpfung des Tumors erzielt. Die Behandlung eines Prolaktinoms erfolgt primär medikamentös, kann in seltenen Fällen aber auch chirurgisch und radiotherapeutisch erfolgen. (11)

Eine Therapieindikation besteht bei PatientInnen mit symptomatischem Mikroprolaktinom sowie mit Makroprolaktinom. Asymptomatische PatientInnen mit Mikroprolaktinom bedürfen nicht zwangsweise einer Therapie, da Mikroprolaktinome selten wachsen. Dennoch sollten sie engmaschig kontrolliert werden. (14)

1.1.6.1 Medikamentöse Therapie

Dopamin-Agonisten (DA) sind die Therapie der Wahl in der Behandlung eines Prolaktinoms. (35) Die Wirkung beruht in einer Hemmung der Prolaktinsekretion aus den physiologischen sowie tumorösen laktotrophen Zellen der Adenohypophyse durch Bindung an den Dopamin D2-Rezeptor auf ihrer Zelloberfläche. DA bewirken zudem eine Tumorverkleinerung durch eine Volumenabnahme der laktotrophen Zellen. Dies geschieht zunächst durch die Hemmung der Prolaktinsekretion und in weiterer Folge durch Inhibition der Gentranskription und Prolaktinsynthese. (11)

Die am häufigsten verwendeten DA sind die Ergotderivate Cabergolin und Bromocriptin. Cabergolin (Dostinex) ist ein selektiver D2-Rezeptor-Agonist. Die initiale Dosis beträgt meist 0,5 mg pro Woche (i.e. Dostinex 0,5 mg 2x1/2 Tbl. pro Woche). Im Durchschnitt benötigen PatientInnen mit Mikroprolaktinom 0,5 mg und PatientInnen mit Makroprolaktinom 1 mg pro Woche. Die Dosis wird langsam gesteigert bis der gewünschte Effekt erzielt wird. Die Erhaltungsdosis liegt zwischen 0,25-3,0 mg pro Woche und wird auf zwei bis sieben Tage die Woche aufgeteilt. Im Verlauf der Therapie kann die Erhaltungsdosis schrittweise auf die kleinstmögliche und effektivste Dosis reduziert werden. (14) (20) (35) (40) Bromocriptin (Parlodel) ist ein D2-Rezeptor-Agonist und D1-Rezeptor-Antagonist. Bromocriptin hat eine kürzere Halbwertszeit als Cabergolin und wird dadurch häufig zwei bis drei Mal täglich eingenommen. Die Initialdosis beträgt 0,625-1,25 mg und wird auf eine Erhaltungsdosis von 2,5-15 mg täglich erhöht. (14) (20)

Die „Endocrine Society“ empfiehlt in der Behandlung eines Prolaktinoms Cabergolin den anderen DA vorzuziehen. (35) Im Vergleich zu Bromocriptin weist Cabergolin eine höhere Wirksamkeit in der Normalisierung der Prolaktinkonzentration im Serum auf und erzielt in kürzerer Zeit eine effektivere Schrumpfung des Tumors. Zudem ist die Einnahme von Cabergolin seltener und gleichzeitig mit weniger schweren Nebenwirkungen verbunden. Webster et al. untersuchten in ihrer Studie dazu 495 Frauen mit Hyperprolaktinämiebedingter Amenorrhoe. Eine Normoprolaktinämie entwickelten 83 % bzw. 59 % der Patientinnen unter Cabergolin- bzw. Bromocriptin-Einnahme. Unter Cabergolin- bzw. Bromocriptin-Therapie hatten 72 % bzw. 52 % der Patientinnen erneut einen ovulatorischen Zyklus oder wurden unter der Therapie schwanger. Nebenwirkungen schilderten 68 % bzw. 78 % der Patientinnen unter Cabergolin- bzw. Bromocriptin-Therapie. (41) Ähnliche Ergebnisse wurden auch bei Männern beobachtet. (42)

Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Benommenheit sowie Stimmungsschwankungen sind häufige Nebenwirkungen einer Therapie mit DA. (14) Außerdem wurde in der Vergangenheit mit der Anwendung von DA die Entwicklung einer Herzklappeninsuffizienz in Zusammenhang gebracht, vor allem wenn DA hochdosiert (> 3,0 mg) und für längere Zeit eingenommen werden. (43) Auriemma et al. zeigten kürzlich aber, dass eine Langzeittherapie von 5 Jahren mit Cabergolin zu keinen signifikanten Herzklappenerkrankungen führte. (44)

Cabergolin ist sowohl in der Behandlung von Mikro- als auch Makroprolaktinomen erfolgreich einsetzbar. Dies demonstrierten Colao et al. in ihrer Studie an 51 Männern mit Prolaktinom. Von diesen wiesen 10 bzw. 41 Patienten ein Mikro- bzw. ein Makroprolaktinom mit den typischen Symptomen des „Masseneffekts“ (Kopfschmerzen, Sehstörungen, Hypopituitarismus) zusätzlich zum hypogonadotropen Hypogonadismus mit niedrigen Testosteronkonzentrationen im Serum auf. Nach einer Therapiedauer von 24 Monaten mit Cabergolin sank bei 75,6 % bzw. 80 % der Patienten mit Makro- bzw. Mikroprolaktinom das Prolaktin in den Normbereich. Bei 73,7 % bzw. 72,8 % der Patienten mit Makro- bzw. Mikroprolaktinom konnte eine signifikante Größenabnahme des Tumors verzeichnet werden. Des Weiteren verbesserte sich bei den meisten Patienten die Symptomatik. So hatten 83 % bzw. 50 % der Patienten mit Makro- bzw. Mikroprolaktinom nach der Therapie keine Kopfschmerzen mehr. Bei 75 % bzw. circa 60 % der Patienten mit Makroprolaktinom bildeten sich die Sehstörung bzw. der Hypopituitarismus zurück. (45)

Nach erfolgreicher Tumorverkleinerung, Absinken des Serumprolaktins in den Normbereich und Besserung der Symptome kann in Abhängigkeit vom Ausgangsbefund (Mikro-, Makroprolaktinom) Cabergolin ausschleichend abgesetzt werden. In einer prospektiven Beobachtungsstudie untersuchten Colao et al. die Langzeitwirkung von Cabergolin an 200 PatientInnen mit tumorbedingter (105 Mikro-, 70 Makroprolaktinome) sowie nichttumorbedingter Hyperprolaktinämie (25 PatientInnen). Innerhalb von 2 bis 5 Jahren nach dem Absetzen der Therapie entwickelten 24-36 % der TeilnehmerInnen eine Rezidiv-Hyperprolaktinämie. Diese fiel jedoch niedriger aus als bei Diagnosestellung. Ein erneutes Tumorwachstum wurde nicht beobachtet. PatientInnen, die vor dem Absetzen der Therapie keinen Tumorrest im MRT aufwiesen, hatten eine geringere Rezidivrate als jene PatientInnen mit einem Tumorrest. (46) Eine anhaltende Remission der

Hyperprolaktinämie wurde bei 80 % der PatientInnen erzielt, die vor dem Absetzen des Medikaments Prolaktinwerte $\leq 5,4$ ng/ml und einen Tumordurchmesser $\leq 3,1$ mm besaßen. (47) Zudem besteht eine größere Erfolgsrate in der Reduktion der Tumorgöße von Makroprolaktinomen unter Cabergolin, wenn PatientInnen mit keinem anderen DA vorbehandelt wurden. (48) Lombardi et al. zeigten in ihrer Studie, dass PatientInnen unter Cabergolin-Therapie häufiger eine Tumorverkleinerung aufwiesen, wenn die Prolaktinkonzentration unter den Normbereich gesenkt wurde. (49)

1.1.6.2 Chirurgische Therapie und Radiotherapie

Die transspheoidale Hypophysenadenomexstirpation ist die Standardmethode in der Operation von Hypophysenadenomen. Sie ermöglicht eine Entfernung des Adenoms über das Nasenloch. Eine Operation mit Eröffnung der Schädeldecke ist solchen Tumoren vorbehalten, die transspheoidal nicht entfernt werden können. Dabei handelt es sich um PatientInnen mit großen Tumoren, die suprasellär oder parasellär expandieren, sowie mit solchen, die sich in Richtung Frontal- und Temporallappen ausdehnen. (11) Die chirurgische Therapie kommt zum Einsatz, wenn die Behandlung mit einem DA keinen Erfolg brachte. (20) (39) Eine Progredienz im Tumorwachstum oder eine persistierende Kompression des Chiasma opticum stellen Indikationen zur Operation dar. Ein Apoplex ist eine weitere wichtige Operationsindikation. (20) PatientInnen, die eine Intoleranz oder eine Resistenz gegenüber DA entwickeln, werden ebenfalls operiert. Eine Intoleranz beschreibt eine Unverträglichkeit gegen das Medikament. Eine Resistenz beschreibt hingegen einen Zustand, bei dem bei maximal tolerierbarer Dosis keine Normalisierung der Prolaktinkonzentration und keine Tumorgrößenreduktion von 50 % erreicht wurden. (11) Des Weiteren stellen PatientInnen mit Makroprolaktinom und gleichzeitig bestehender psychiatrischer Komorbidität eine Operationsindikation dar. In solchen Fällen kann die Behandlung mit einem DA problematisch sein, da DA die Wirkung von Antipsychotika aufheben und zu einer Exazerbation der psychiatrischen Grunderkrankung führen können. (20) (35)

Die Radiotherapie eines Prolaktinoms kann konventionell oder stereotaktisch mittels Gamma Knife erfolgen. Im Vergleich zur medikamentösen und chirurgischen Therapie ist die Radiotherapie weniger erfolgsversprechend und allgemein mit größeren Nebenwirkungen verbunden. (11) Daher wird sie in Fällen eingesetzt, in denen sowohl die

medikamentöse als auch die chirurgische Therapie keinen Erfolg brachten. Davon betroffen sind vor allem PatientInnen mit resistentem Prolaktinom. (35)

1.1.6.3 Prolaktinome und Schwangerschaft

Im Falle einer eintretenden Schwangerschaft wird bei bestehender medikamentöser Therapie eines Prolaktinoms empfohlen, den DA sofort abzusetzen. Bei größeren Prolaktinomen wie Makroadenomen kann es unter Umständen sinnvoll sein, die Therapie mit dem DA fortzusetzen. Während einer Schwangerschaft nimmt die Hypophyse an Größe zu und verdoppelt ihr Volumen. Die physiologisch erhöhten Östrogenwerte während einer Schwangerschaft bewirken eine Hyperplasie der laktotrophen Zellen in der Hypophyse mit vermehrter Produktion von Prolaktin. Bestehende Symptome infolge einer Kompression oder Verdrängung wie das Chiasma-Opticum-Syndrom können sich daher verschlechtern. Wenn eine medikamentöse DA-Therapie notwendig wird, dann wird statt Cabergolin der Einsatz von Bromocriptin bevorzugt, da es mehr Erfahrungsberichte im Zusammenhang mit einer Schwangerschaft gibt. Eine Einnahme sowohl von Cabergolin als auch von Bromocriptin zeigte jedoch im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung keine erhöhte Abort- oder kongenitale Missbildungsrate sowie auch keine Langzeitfolgen bei den Kindern. Von Laborkontrollen zur Prolaktinmessung wird in der Schwangerschaft abgeraten, da eine Hyperprolaktinämie physiologisch besteht. Sowohl Mikroprolaktinome als auch Makroprolaktinome weisen selten ein symptomatisches Tumorwachstum während einer Schwangerschaft auf. Daher werden vor allem Patientinnen mit Mikroprolaktinomen nur jedes Trimester klinisch untersucht, sofern keine Symptome bestehen. MRT-Kontrollen sind allgemein zu vermeiden. Falls eine MRT doch notwendig wird, sollte diese ohne Gadolinium erfolgen. Patientinnen mit einem Makroprolaktinom und bekannter Resistenz gegenüber DA sollte im Voraus eine chirurgische Intervention angeraten werden. (35) (50)

Auriemma et al. untersuchten in einer Beobachtungsstudie die Rezidivrate für die Entwicklung einer Hyperprolaktinämie nach einer Schwangerschaft oder nach der Stillzeit. 68 % der Patientinnen, die unter der Therapie mit Cabergolin schwanger wurden, blieben postpartum normoprolaktinämisch. Zusätzlich war Stillen mit keinem signifikant erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Rezidiv-Hyperprolaktinämie assoziiert. (51)

1.2 *Metabolische Parameter*

1.2.1 **Body Mass Index (BMI)**

Der Body Mass Index (BMI) ist ein Maß zur Bestimmung der Body Composition und errechnet sich aus der Division des Gewichtes in Kilogramm und der Körpergröße in Metern zum Quadrat (kg/m^2). Übergewicht und Adipositas sind definiert als eine über das normale Maß hinausgehende Vermehrung des Körperfetts. (52) Dies entspricht einem Körperfettanteil von $> 25\%$ bei Männern und $> 35\%$ bei Frauen. (53) Anhand des BMI lässt sich das Körpergewicht klassifizieren, da der BMI signifikant mit dem Gesamtkörperfettanteil korreliert. So spricht man bei einem BMI zwischen $25 \text{ kg}/\text{m}^2$ und $29,9 \text{ kg}/\text{m}^2$ von Übergewicht und ab $30 \text{ kg}/\text{m}^2$ von Adipositas. (Tabelle 2) (52) (54) Vor allem für epidemiologische Studien hat sich der BMI etabliert, da er leicht und kostengünstig zu ermitteln ist. Somit wird der BMI auch für die Bestimmung der Prävalenz von Übergewicht und Adipositas sowie zur Abschätzung des relativen Risikos für Komorbiditäten eingesetzt. (55)

Körpergewichtsklasse	BMI (kg/m^2)	Risiko für Komorbiditäten
Untergewicht	$< 18,5$	Niedrig
Normalgewicht	18,5-24,9	Durchschnittlich
Übergewicht (Präadipositas)	25,0-29,9	Gering erhöht
Adipositas Grad 1	30,0-34,9	Erhöht
Adipositas Grad 2	35,0-39,9	Hoch
Adipositas Grad 3	$\geq 40,0$	Sehr hoch

Die BMI-Klassifikation gilt gleichermaßen für Frauen und Männer im erwachsenen Alter. Adipositas ist mit zahlreichen Krankheiten assoziiert. Das relative Risiko für Komorbiditäten erhöht sich mit steigendem BMI.

Tabelle 2 BMI-Klassifikation (54)

Ein erhöhter BMI muss nicht immer auf Übergewicht hinweisen. Dies gilt auch für den umgekehrten Fall. So kann ein niedriger BMI auch in Verbindung mit einem erhöhten Körperfettanteil vorkommen. Folgende Beispiele verdeutlichen dies: Während z.B. junge Erwachsene einen erhöhten BMI aufgrund vermehrter Muskelmasse aufzeigen, weisen hingegen meistens ältere Menschen aufgrund ihrer amuskulären Statur im Verhältnis zu ihrem Körperfettanteil einen niedrigen BMI auf. Demnach kann der BMI den

Körperfettanteil oftmals unter- bzw. überschätzen und ist mit Vorsicht zu interpretieren. (55)

Ein weiteres Maß zur Bestimmung der Body Composition ist die Taille-Hüft-Relation (waist-hip-ratio (WHR)). Im Gegensatz zum BMI berücksichtigt die WHR die Fettverteilung im Körper. Man unterscheidet dabei zwischen einer gynoiden und einer androiden Adipositas. Bei der gynoiden Form ist die Fettmasse hauptsächlich peripher (gluteal-femoral) lokalisiert und hat einen geringeren Krankheitswert. Die androide Form entspricht einer Stammfettsucht mit der Anhäufung der Fettmasse intraabdominal (abdominal, zentral, viszeral) und ist häufiger mit Komorbiditäten verbunden. Eine androide Adipositas liegt bei Frauen mit einer WHR $> 0,85$ und bei Männer mit einer WHR $> 1,0$ vor. (56) Ein häufiger als die WHR verwendetes und zugleich leicht zu ermittelndes Maß zur Beurteilung der Fettverteilung ist die Bestimmung des Taillenumfanges, auch Bauchumfang genannt (waist circumference (WC)). Eine abdominellen Adipositas liegt vor, wenn der WC ≥ 102 cm bei den Männern, ≥ 88 cm bei den Frauen misst. (54) (55) Es besteht die Möglichkeit einer genaueren Bestimmung der Fettmasse mithilfe bildgebender Verfahren, wie CT, MRT und Doppelröntgenabsorptiometrie (DXA). (52) Diese werden allerdings aufgrund ihrer geringeren Verfügbarkeit und ihres hohen Kosten- und Zeitaufwandes im Klinikalltag zu diesem Zweck nicht routinemäßig eingesetzt.

Da der abdominelle Fettgehalt stärker mit den metabolischen Risikofaktoren korreliert als der Gesamtkörperfettgehalt, empfiehlt die nationale Gesundheitsorganisation sowohl bei Männern als auch bei Frauen mit einem BMI > 25 - 34 kg/m² zusätzlich den WC zu bestimmen. (52) (57)

1.2.2 Lipide und Lipoproteine

Da Fette hydrophob, wasserunlöslich, sind, werden sie im Blut durch Transportvesikel, sogenannte Lipoproteine, transportiert. Lipoproteine setzen sich aus Lipiden (Triglyzeriden, Cholesterin, Cholesterinestern, Phospholipiden) und Apolipoproteinen zusammen. Letztere fungieren als Rezeptorliganden oder haben Enzymaktivität. Durch Ultrazentrifugierung und Elektrophorese können die Lipoproteine in Dichteklassen unterteilt werden. Beginnend mit den größten und weniger dichten zu immer kleiner werdenden und dichteren Lipoproteinen unterscheidet man Chylomikronen, Very-Low-

Density-Lipoproteine (VLDL), Intermediate-Density-Lipoproteine (IDL), Low-Density-Lipoproteine (LDL) und High-Density-Lipoproteine (HDL).

Die Funktion der Chylomikronen und der VLDL besteht darin, das periphere Gewebe mit Triglyzeriden und Cholesterin zu versorgen. Die über die Nahrung aufgenommenen Fette werden in Chylomikronen verpackt. Durch Umgehung der Pfortader gelangen sie von der Darmmukosa über die Lymphe (Ductus thoracicus) in die Peripherie zur Muskulatur und zum Fettgewebe. Die Reste (remnants) werden zur Leber befördert. Dort werden sie zu dichteren VLDL verpackt und erneut ausgesandt. Durch Triglyzerid-Abgabe verlieren die VLDL an Größe und werden zu IDL und schließlich zu LDL. Diese bestehen überwiegend aus Cholesterin. Überschüssiges Cholesterin wird von HDL aufgenommen und zur Ausscheidung in die Leber transportiert. Während die Zellen über Enzyme verfügen, um Cholesterin zu synthetisieren, fehlen ihnen solche zur Elimination. Der Körper eliminiert Cholesterin über die Galle durch Produktion von Gallensäure (reverser Cholesterintransport). (58) Somit besitzt HDL im Gegensatz zu LDL eine antiatherogene Wirkung, indem es das Cholesterin bei erhöhtem Angebot im Körper niedrig hält. LDL ist hingegen an der Entstehung der Arteriosklerose beteiligt, indem es sich in die Intima, die innerste Gefäßwand, einlagert. LDL wird umgangssprachlich auch als „böses Cholesterin“ bezeichnet. Als Gesamtcholesterin wird die Summe der Cholesterinkonzentrationen aller Lipoproteine im Körper bezeichnet.

Störungen des Fettstoffwechsels werden als Dyslipidämien bezeichnet. Ätiopathogenetisch unterscheidet man reaktiv-physiologische, sekundäre, primäre (hereditär-familiär) Formen der Dyslipidämie und Mischformen. Die Dyslipidämie ist ein Symptom, das oft bei Krankheitszuständen wie z.B. dem metabolischen Syndrom³ auftritt. In Tabelle 3 sind die Referenzbereiche der Lipide zusammengefasst. Abhängig davon, welche Komponenten erhöht sind – Triglyzeride, Gesamtcholesterin oder beide – werden deskriptiv drei Gruppen unterschieden: Hypertriglyzeridämie, Hyperlipidämie, kombinierte Hyperlipidämie. (59) Bei einer Konstellation mit erhöhten Konzentrationen der Triglyzeride und der small-density-LDL bei gleichzeitig bestehender Verminderung des HDL spricht man von einer atherogenen Dyslipidämie. (60)

³ Das metabolische Syndrom ist ein Syndrom, das sich dadurch auszeichnet, dass mehrere metabolische Risikofaktoren (arterielle Hypertonie, atherogene Dyslipidämie, abnorme Nüchtern-Glukose, abdominale Adipositas) gleichzeitig auftreten. (53) Es existieren zwei führende Definitionen, die geringe Unterschiede in den Kriterien aufweisen. Eine Definition stammt vom “National Cholesterol Education Program” (NCEP). (60)

		Normwerte Lipide
Triglyzeride		$\leq 200 \text{ mg/ dl}$ bzw. $\leq 150 \text{ mg/dl}$ ($1,7 \text{ mmol/ l}$)*
HDL-Cholesterin	Männer	$\geq 40 \text{ mg/ dl}$ ($1,03 \text{ mmol/ l}$)
	Frauen	$\geq 50 \text{ mg/ dl}$ ($1,29 \text{ mmol/ l}$)
LDL-Cholesterin		$100\text{-}130 \text{ mg/ dl}$
Gesamtcholesterin		$\leq 200 \text{ mg/ dl}$

HDL-Cholesterin: High-Density-Lipoprotein-Cholesterin; LDL-Cholesterin: Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin;
 * In der Literatur existieren zwei Referenzbereiche für die Triglyzeride. Sie sind beide in der Tabelle angeführt.

Tabelle 3 Normwerte Lipide

1.2.3 Nüchtern-Glukose und Glykohämoglobin (Hb1Ac)

Die Nüchtern-Glukose, auch Nüchternblutzucker genannt, ist definiert als die Konzentration der Glukose im Plasma nach einer Periode von 8 Stunden ohne Nahrungsaufnahme. Die Nüchtern-Glukose ist eine der Hauptkriterien für die Diagnosestellung eines Diabetes mellitus und seiner Vorstufe (Tabelle 4). Durch die Messung der Nüchtern-Glukose kann bei einem zweimal bestätigten Wert $\geq 126 \text{ mg/ dl}$ ($\geq 7,0 \text{ mmol/ l}$) bzw. bei zwei unterschiedlichen positiven Tests (d.h. Nicht-nüchtern-Glukose, Nüchtern-Glukose, Hb1Ac, oraler Glukosetoleranztest) die Diagnose eines Diabetes mellitus gestellt werden. (59) (61) (62) (63)

Während die Nüchtern-Glukose eine Momentaufnahme des Glukosestoffwechsels darstellt, spiegelt das glykierte Hämoglobin (Hb1Ac), auch Glykohämoglobin genannt, die Plasmaglukose der vergangenen 8-12 Wochen wider. Demnach wird das Hb1Ac auch als Langzeitblutzucker bezeichnet und gilt als der beste Parameter für die Qualitätsbeurteilung einer Blutglukoseeinstellung. Durch eine irreversible Glykierung⁴ der Beta-Kette des Hämoglobins mit Glukose entstehen vier Subfraktionen von glykiertem Hämoglobin, wobei Hb1Ac die größte Fraktion ausmacht und somit im Messverfahren Anwendung findet. Das Hb1Ac kann in Prozent (%) und mmol/ mol angegeben werden, wobei letztere Einheit die aktuellere Form darstellt. Der Umrechnung der Einheit von % in mmol/ mol liegt folgende Formel zugrunde (64):

$$\text{HbA1c mmol/ mol} = (\% \text{ HbA1c} - 2,15) \cdot 10,9.$$

⁴ Nicht-enzymatisch erfolgte Anlagerung eines Glukosemoleküls an Lipide oder Proteine – in diesem Fall an die Peptidkette des Hämoglobins.

Stadien	Nüchtern-Glukose venös	Hb1Ac
Diabetes mellitus	≥ 126 mg/ dl (≥ 7,0 mmol/ l)	≥ 6,5 % (≥ 47,54 mmol/ mol)
Abnorme Nüchtern-Glukose	100-125 mg/ dl (5,6-6,9 mmol/ l)	5,7-6,4 % (38,80-46,45 mmol/ mol)
Normal	< 100 mg/ dl (< 5,6 mmol/ l)	< 5,7 % (< 38,80 mmol/ mol)

Es sind die Normwerte und Referenzwerte der Nüchtern-Glukose und des Hb1Ac für die jeweiligen Stadien der Glukosestörung dargestellt.

Tabelle 4 Nüchtern-Glukose und Hb1Ac – Normwerte sowie Referenzbereiche für die Diagnose eines Diabetes mellitus und seiner Vorstufe

1.2.4 Relevanz für die Bestimmung metabolischer Parameter

Laut Alfred Wirths Lehrbuch „Adipositas“ konnten Manson et al. in ihrer „Nurse’s Health“ Studie (1995) zeigen, dass mit einem BMI > 25 kg/ m² das Morbiditäts- und mit einem BMI > 27 kg/ m² das Mortalitätsrisiko steigt. Ganz besonders begünstigen Übergewicht und Adipositas das Risiko für Störungen des Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels. (56) Mit der Vermehrung der Körperfettmasse besteht laut Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization (WHO)) aus dem Jahre 2000 ein 3-fach erhöhtes relatives Risiko unter anderem für die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2, von Dyslipidämien und einer Insulinresistenz. (54) (55) Der Diabetes mellitus Typ 2 stellt eine Folge der viszeralen Adipositas dar. Eine chronische Hyperglykämie führt zunächst über die Entwicklung einer Hyperinsulinämie und anschließend einer Insulinresistenz in weiterer Folge zu einem relativen Insulinmangel. (56) (59)

Die Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) Studie befasste sich umfassend mit der Prävalenz kardiovaskulärer Risikofaktoren in Abhängigkeit vom Körpergewicht. Dabei konnte gezeigt werden, dass Übergewicht die Prävalenz um ein Mehrfaches erhöht. (65) Die kurze Zusammenschau dieser Fakten rechtfertigt die Überwachung der metabolischen Parameter von PatientInnen mit erhöhtem Risiko und verdeutlicht ihre Relevanz für das klinische Outcome dieser PatientInnen.

1.3 Aktueller Forschungsstand zu metabolischen Parametern und Prolaktinom-bedingter Hyperprolaktinämie

Prolaktinom-PatientInnen weisen neben den klassischen Symptomen der Hyperprolaktinämie oftmals zusätzlich Veränderungen im Lipid- und Glukosestoffwechsel sowie in der Body Composition auf. (66) (67) (68) In mehreren Studien zeigte man, dass die Behandlung des Prolaktinoms mit einem DA bei PatientInnen zu einer Verbesserung der metabolischen Parameter führen kann. (69) (70) (71)

PatientInnen mit Hyperprolaktinämie besitzen gehäuft abnorme Lipid- und Glukoseparameter. Die Ergebnisse stammen aus Querschnittsstudien mit 20-40 StudienteilnehmerInnen. Arslan et al. (66) und De Assunção Alves Rodrigues et al. (67) beobachteten bei unbehandelten Prolaktinom-PatientInnen bzw. PatientInnen mit bestehender Hyperprolaktinämie im Vergleich zu gesunden Kontrollgruppen signifikant erhöhte Werte von Triglyzeriden (66) (67), Insulinresistenz (gemessen anhand des Homeostasis-Model-Assessment of Insulin-Resistance (HOMA-IR)) (66) (67), Nüchtern-Glukose (66) sowie erniedrigte Werte von HDL (67) und Adiponektin (67). In den Untersuchungen von Erem et al. wiesen unbehandelte Prolaktinom-PatientInnen im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe ein signifikant erhöhtes Gesamtcholesterin, LDL und Apolipoprotein B⁵ auf. (68)

De Assunção Alves Rodrigues et al. unterschieden in ihrer Studie zusätzlich zwischen Prolaktinom-PatientInnen mit Hyperprolaktinämie und PatientInnen, die infolge einer adäquaten Behandlung mit einem DA normoprolaktinämisch waren. Die zuvor bei den hyperprolaktinämischen PatientInnen gefundenen Veränderungen in den metabolischen Parametern bestanden mit Ausnahme der Hypoadiponektinämie bei den normoprolaktinämischen PatientInnen nicht. (67) Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Behandlung der Prolaktinom-PatientInnen mit einem DA und die damit erzielte Senkung der Prolaktinwerte in den Normbereich eine positive Wirkung auf die Lipid- und Glukoseparameter haben könnte.

Der Einfluss von DA auf den Lipid- und Glukosestoffwechsel wurde im Rahmen weniger prospektiver und einiger retrospektiver Beobachtungsstudien mit häufig geringer PatientInnenzahl untersucht. Die PatientInnenkollektive umfassten 21-43 Prolaktinom-

⁵ Das Apolipoprotein B ist ein Hauptproteinbestandteil des LDL-Cholesterins.

PatientInnen. In diesen Studien konnte nach einer Therapie von 6-12 Monaten mit dem DA Cabergolin bei Prolaktinom-PatientInnen eine signifikante Reduktion des LDL-Cholesterins (69) (70) (71), des Gesamtcholesterins (69), der Triglyzeride (69) (71) und eine Steigerung des HDL (69) beobachtet werden. Des Weiteren kam es unter der Therapie zu einer Senkung der HOMA-IR (69) (71) und einer Zunahme der gemessenen Insulinsensitivität (69) (70). Dos Santos Silva et al. verzeichneten in ihren Nachforschungen eine signifikante Verringerung der Nüchtern-Glukose. (71) Ciresi et al. beobachteten zusätzlich eine signifikante Abnahme des HbA1c-Wertes. (69)

Eine Hyperprolaktinämie scheint zudem einen negativen Einfluss auf die Body Composition zu haben. Berinder et al. untersuchten 14 Prolaktinom-PatientInnen und konnten unter anderem eine signifikante Senkung des BMI sowie des WC unter der 6-monatigen Therapie mit Bromocriptin beobachten. (72) Ciresi et al. fanden eine signifikante Abnahme der WC nach 12 Monaten Cabergolin-Einnahme. (69) Prolaktinom-PatientInnen unter adäquater medikamentöser Therapie wiesen in den Nachforschungen von De Assunção Alves Rodrigues et al. eine signifikant niedrigere WHR auf als Prolaktinom-PatientInnen mit einer bestehenden Hyperprolaktinämie. (67) In anderen Studien blieben Veränderungen in der Body Composition aus. (71) (73)

Naliato et al. beschäftigten sich in zwei Querschnittsstudien ebenfalls mit der Body Composition von Prolaktinom-PatientInnen. Im Gegensatz zu den zuvor genannten Studien bedienten sie sich zusätzlich der DXA zur Bestimmung des Körperfettgehaltes. Im Jahre 2014 untersuchten Naliato et al. den Körperfettgehalt von 11 neu diagnostizierten männlichen Patienten mit Hyperprolaktinämie. Der Körperfettgehalt dieser hyperprolaktinämischen Patienten wurde mit dem von 9 normoprolaktinämischen Patienten unter Cabergolin-Therapie und einer gesunden Kontrollgruppe verglichen. Den Ergebnissen zufolge haben Patienten mit einem neu diagnostizierten Prolaktinom einen höheren Körperfettgehalt als normoprolaktinämische Prolaktinom-Patienten und die gesunde Kontrollgruppe. (74) Im Jahre 2007 waren 31 brasilianische prämenopausale und nicht-adipöse Frauen mit Prolaktinom Gegenstand ihrer Forschung. Sie schlossen adipöse Patientinnen aus, um eine Assoziation zwischen Adipositas und dem metabolischen Syndrom zu vermeiden. Die Patientinnen mit Hyperprolaktinämie besaßen im Vergleich zu normoprolaktinämischen Patientinnen und zu gesunden Patientinnen aus der Kontrollgruppe hingegen einen vergleichbaren Körperfettgehalt. (75)

In den oben beschriebenen Studien verbesserten sich unter der Therapie mit den DA Cabergolin und Bromocriptin die Prolaktinwerte der PatientInnen signifikant. Ob eine Normalisierung der Prolaktinwerte ausschlaggebend für die Veränderungen in den metabolischen Parametern ist, wird kontrovers diskutiert. Ciresi et al. stellten in ihrer Studie fest, dass sich die Veränderungen im Lipid- und Glukosestoffwechsel unabhängig vom Grad der Prolaktinsenkung einstellten. Ferner ging aus ihren Untersuchungen hervor, dass höhere Dosen ($> 0,5$ mg/ Woche) einen größeren Effekt erzielten. (69) Auriemma et al. beobachteten die Wirkung von Cabergolin auf das metabolische Profil von 61 Prolaktinom-PatientInnen über einen längeren Zeitraum. Die Erhebung der metabolischen Parameter erfolgte zu Therapiebeginn, nach einer 12-monatigen und 60-monatigen Einnahme des Medikaments Cabergolin. Nach 12 Monaten war bei 90 % der StudienteilnehmerInnen das Prolaktin in den Normbereich gesunken. Dabei konnte eine Reduktion des Gesamtcholesterins sowie des HOMA-IR erzielt werden. Nach 60 Monaten lagen bei 93 % der TeilnehmerInnen die Prolaktinwerte im Normbereich. Zusätzlich kam es unter anderem zu einer signifikanten Veränderung von LDL, HDL, der Triglyzeride, des Insulin-Sensitivitätsindex sowie des Körpergewichts, des BMI und des WC. Aus den beschriebenen Ergebnissen lässt sich schlussfolgern, dass eine längere Behandlung mit Cabergolin zu effektiveren Resultaten führt. Daher raten Auriemma et al. die Therapie mit Cabergolin über einen längeren Zeitraum durchzuführen, um die bestmögliche Wirkung auf das metabolische Profil von PatientInnen mit Hyperprolaktinämie zu erzielen. (76)

Die Veränderungen im metabolischen Profil veranlassten WissenschaftlerInnen dazu, Prolaktinom-PatientInnen auch unter kardiovaskulären Gesichtspunkten zu untersuchen. Einige Autoren betrachteten zusätzlich zum Lipidprofil inflammatorische Marker sowie die Carotis-Intima-Media-Dicke. Jiang et al. konnten zeigen, dass PatientInnen mit Hyperprolaktinämie im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe signifikant erhöhte Werte der Carotis-Intima-Media-Dicke, der Triglyzeride, des HOMA-IR, der Apolipoprotein B/ Apolipoprotein A1 Ratio und der Entzündungsmarker aufweisen. (77) Inancli et al. fanden eine Verbesserung der Entzündungsmarker sowie eine Abnahme der Carotis-Intima-Media-Dicke, nachdem die PatientInnen mit einem DA therapiert worden waren. Die Verbesserungen der Parameter stellten sich unabhängig von der Reduktion des Prolaktins, des LDL, des Gesamtcholesterins und des BMI ein. (70) Ähnliche Beobachtungen machten auch Serri und seine Kollegen in einer anderen Studie. (78)

Aussagen zu den Mechanismen lassen sich nicht eindeutig treffen. Die wenigen publizierten Daten zu dieser Thematik stammen hauptsächlich aus Tierversuchen vor allem an Mäusen oder aus *in vitro* Untersuchungen. Anhand der Ergebnisse aus diesen Experimenten wurden aus pathophysiologischer Sicht vier Hypothesen aufgestellt, die die Veränderungen im Lipid- und Glukosemetabolismus bei gleichzeitig vorliegender Hyperprolaktinämie erklären könnten.

Die erste Hypothese postuliert einen direkten Einfluss des Hormons Prolaktin auf das Fettgewebe. Hinweise für diese Hypothese lieferte die Detektion der Expression von vier Prolaktin-Rezeptor-Isoformen im abdominalen Fettgewebe. (79) Des Weiteren hat Prolaktin Einfluss auf die Lipoproteinlipase (LPL), ein Schlüsselenzym des Fettstoffwechsels. Es wurde gezeigt, dass Prolaktin die Aktivität der LPL im Fettgewebe hemmt. Hierbei handelt es sich um einen physiologischen Mechanismus zur Regulation des Fettgewebismetabolismus während der Laktation. (79) Die LPL ist ein essentielles und Raten-limitierendes Enzym in der Bereitstellung von freien Fettsäuren, indem sie Kerne triglyzeridreicher Lipoproteine, von Chylomikronen und VLDL hydrolysiert. (80) Diese freien Fettsäuren werden für den verstärkten Fettmetabolismus während der Laktation benötigt. In diesem Fall ist die Produktion von Triglyzeriden aus freien Fettsäuren in der Brustdrüse erhöht. Gleichzeitig ist der Metabolismus im Fettgewebe vermindert. (81)

Ein mit der Hyperprolaktinämie bestehender sekundärer Hypogonadismus wird als zweite mögliche Ursache für die Veränderungen im Lipidprofil von Prolaktinom-PatientInnen vermutet. Diese Annahme stützen Untersuchungen von Auriemma et al. an 32 männlichen Patienten mit Prolaktinom. Sie bildeten 2 Patientengruppen, 22 Prolaktinom-Patienten mit Hypogonadismus (Gesamttestosteron (TT) < 8 nmol/l) sowie 10 Prolaktinom-Patienten ohne Hypogonadismus (TT > 8nmol/l), und erhoben das metabolische Profil vor sowie nach einer 12-monatigen und 24-monatigen Cabergolin-Therapie. Die Ergebnisse ihrer Studie zeigten, dass Prolaktinom-PatientInnen mit sekundärem Hypogonadismus erhöhte Werte von BMI, Körpergewicht und WC haben im Vergleich zu Patienten ohne sekundären Hypogonadismus. (82) Zu einer ähnlichen Annahme kamen Fahy et al. durch ihre Untersuchungen an Frauen in der Menopause. (83)

Dopamin spielt eine Rolle in der Erhöhung des Energieumsatzes und der verminderten Nahrungsaufnahme. (2) Die dritte Hypothese vermutet, dass ein verminderter Dopamingehalt, wie er auch bei einer Hyperprolaktinämie vorliegt, das Körpergewicht

sowie den Fettgehalt beeinflusst. In Tierversuchen konnte durch die Verabreichung von DA eine Reduktion der Fettpolster retroperitoneal, eine Verbesserung der Glukosetoleranz und eine Abnahme der nächtlichen Lipolyse beobachtet werden. (84) Diese sowie weiter oben im Text beschriebene Veränderungen der metabolischen Parameter von Prolaktinom-PatientInnen könnten möglicherweise die Wirkung von aktivierten Dopamin-Rezeptoren Typ 2 unter regelmäßiger DA-Therapie widerspiegeln.

Die vierte Hypothese besagt, dass die Raumforderung selbst für die Veränderungen im Metabolismus verantwortlich sein könnte. Greenman et al. analysierten retrospektiv die Daten von 42 PatientInnen mit einem Prolaktinom vor dem Beginn einer Therapie sowie nach einer 18-monatigen Einnahme des DA Bromocriptin. Als Kontrollgruppe dienten 36 PatientInnen mit hormoninaktivem Hypophysenadenom. Dadurch sollte zusätzlich ein möglicher raumfordernder Einfluss auf die Gewichtsveränderungen von Prolaktinom-PatientInnen untersucht werden. Die Ergebnisse dieser Studie unterstützen jedoch einen solchen Zusammenhang nicht. Ihre Untersuchungen ergaben, dass PatientInnen mit Prolaktinom übergewichtig waren und eine Senkung der Prolaktinserumwerte in den Normbereich wiederum zum Gewichtsverlust führte. PatientInnen mit hormoninaktivem Hypophysenadenom verloren nach einer operativen Behandlung stattdessen nicht signifikant an Gewicht. (85)

Zusammenfassend zeigen die Veränderungen in den metabolischen Parametern von Prolaktinom-PatientInnen eine große Varietät. Die Ergebnisse sind sehr uneinheitlich und lassen somit keine absoluten Schlussfolgerungen zu.

1.4 Zielsetzung und Fragestellung

Ziel und Motivation dieser Arbeit war es, mögliche Zusammenhänge zwischen einer Prolaktinom-bedingten Hyperprolaktinämie und metabolischen Parametern zu beleuchten. Durch die Untersuchungen sollte vor allem eruiert werden, ob die Glukose- und Lipidstoffwechselfparameter durch die Behandlung des Prolaktinoms mit Cabergolin positiv beeinflusst werden. Es stellt sich die Frage, ob Auslenkungen im Glukose- und Lipidstoffwechsel alleine auch bei asymptomatischen PatientInnen mit Mikroprolaktinom als Therapieindikation betrachtet werden sollen. Konkret wurden folgende Fragestellungen bearbeitet:

1. Haben PatientInnen mit einer Prolaktinom-bedingten Hyperprolaktinämie abnorme metabolische Parameter bzw. besteht ein Zusammenhang zwischen dem Hormon Prolaktin und den metabolischen Parametern?
2. **Hauptfragestellung: Gibt es eine Verbesserung im Lipidstoffwechsel, d.h. eine Veränderung von Gesamtcholesterin, HDL, LDL und der Triglyzeride nach einer adäquaten DA-Therapie?**
3. Können Verbesserungen der Nüchtern-Glukose und des Hb1Ac beobachtet werden?
4. Lässt sich nach der Therapie eine Verbesserung des BMI verzeichnen?
5. Sind in den Untersuchungen Unterschiede zwischen Männern und Frauen zu erkennen?

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine retrospektive, monozentrische Beobachtungsstudie. Es wurden PatientInnen mit Mikro- und Makroprolaktinom berücksichtigt, die im Zeitraum von Januar 2004 bis April 2014 in der Endokrinologie Ambulanz der klinischen Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie der Universitätsklinik für Innere Medizin der Medizinischen Universität Graz vorstellig geworden waren. In dieser retrospektiven Datenanalyse wurden metabolische Parameter von Prolaktinom-PatientInnen vor Beginn der Behandlung mit dem DA Cabergolin und nach wiederhergestellter Normoprolaktinämie infolge der Therapie miteinander verglichen. Die Datenerhebung erfolgte aus open MEDOCS, dem medizinischen Dokumentationssystem des LKH-Universitätsklinikums Graz. Die Erlaubnis, die Studie durchführen zu dürfen, wurde vor Studienbeginn von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz eingeholt.

2.2 Rekrutierung des PatientInnenkollektivs

Um alle Prolaktinom-PatientInnen ausfindig zu machen, wurde zu Beginn der Studie eine open MEDOCS-Abfrage durchgeführt und alle Befunde aus der Endokrinologie Ambulanz mit der „Diagnose Prolaktinom“ herausgefiltert und in einer Excel Tabelle gespeichert. Die Tabelle enthielt somit 2539 Einträge von PatientInnen mit Hyperprolaktinämie jeglicher Ätiologie sowie auch Verdachtsfälle. Insgesamt waren 611 PatientInnen mit dem Verdacht einer Hyperprolaktinämie im Zeitraum von Januar 2004 bis April 2014 in der endokrinologischen Ambulanz vorstellig gewesen. Im nächsten Schritt galt es die PatientInnen anhand der vorher festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien zu selektieren.

2.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

In die Studie wurden sowohl prä- und postmenopausale Frauen als auch Männer im erwachsenen Alter mit der Diagnose eines Prolaktinoms einbezogen. Die Diagnose wurde anhand der allgemeingültigen Leitlinie der „Endocrine Society“ gestellt. (35) Folgende 3 Kriterien, welche im Kapitel 1.1 im Detail beschrieben sind, wurden herangezogen: Klinische Symptome einer Hyperprolaktinämie, erhöhte Serumprolaktinwerte und der bildgebende Nachweis eines Hypophysentumors mittels MR. In Anlehnung an das

Studiendesign und die Fragestellungen konnten nur PatientInnen für die Analyse berücksichtigt werden, für die sowohl Daten vor Beginn der Einnahme von Cabergolin als auch Daten bei erstmaliger Prolaktinnormalisierung unter der Therapie vorhanden waren. PatientInnen, bei denen große Datenmengen für die Analyse fehlten, eigneten sich nicht für die Untersuchung. Dazu zählten PatientInnen mit unvollständigen Ausgangsdaten sowie PatientInnen mit fehlenden Daten der wichtigen Parameter (v.a. der Prolaktin- und Lipidwerte) in der Nachuntersuchung. Durch die Neueinführung des Dokumentationssystems open MEDOCS im Jahre 2002 bis 2004 waren PatientInnen-Daten vor und während dieses Zeitraums nicht zurückverfolgbar. Auch PatientInnen, deren Prolaktinwerte unter der DA-Therapie im gesamten Betrachtungszeitraum nicht in den Normbereich sanken, mussten ausgeschlossen werden. Des Weiteren wurden PatientInnen mit sekundären Ursachen einer Hyperprolaktinämie, d.h. mit physiologisch bedingter, medikamentös induzierter Hyperprolaktinämie sowie mit einer Begleithyperprolaktinämie (siehe Kapitel 1.1), ausgeschlossen. Darunter fielen unter anderem die Daten von PatientInnen mit der Diagnose einer manifesten Hypothyreose. PatientInnen mit einer latenten Hyper- bzw. Hypothyreose und Euthyreose unter Schilddrüsenhormon-Substitution bzw. thyreostatischer Therapie konnten eingeschlossen werden. Außerdem wurden von der Studie sowohl PatientInnen mit einem gemischt hormonaktiven Tumor als auch PatientInnen mit einer bereits stattgehabten transspenoidalen Hypophysenadenomexstirpation oder Gamma Knife-Therapie ausgeschlossen. Zudem konnten PatientInnen mit zusätzlichen Ursachen eines Hypogonadismus⁶ nicht berücksichtigt werden, um mögliche Einflüsse durch das Fehlen von Sexualhormonen auf den Fettstoffwechsel zu vermeiden. Von den PatientInnen, die Östrogene und Gestagene im Rahmen der Kontrazeption oder als Hormonersatztherapie bzw. Testosteron als Hormonersatztherapie einnahmen, wurden jene eingeschlossen, die die Medikation bereits vor Beginn der Studie eingenommen hatten. Diejenigen, die diese während des Studienverlaufs verschrieben bekamen, wurden nicht mit in die Arbeit einbezogen. Auch wurden PatientInnen nicht berücksichtigt, die vor oder während der Analyse antidiabetische und cholesterinsenkende Medikamente einnahmen. Dazu zählen Fibrate, Statine, Insulinpräparate und orale Antidiabetika. Durch diese Ausschlusskriterien sollten die Einflussfaktoren auf den Glukose- und Fettstoffwechsel möglichst auf die Prolaktinhöhe sowie auf das Medikament Cabergolin reduziert werden.

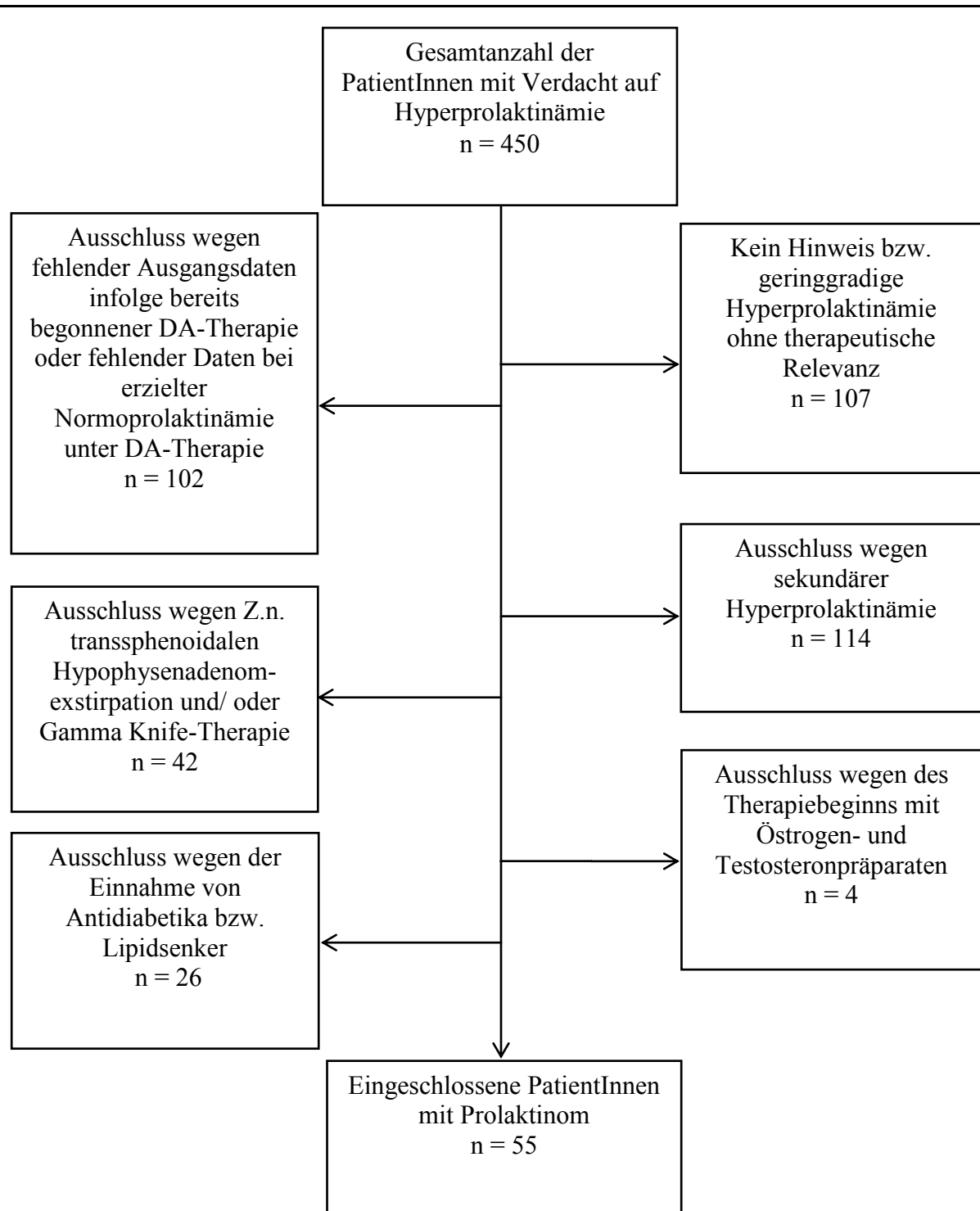
⁶ Mit zusätzlichen Ursachen eines Hypogonadismus sind u.a. primäre Formen gemeint. Bei einem primären Hypogonadismus besteht eine Organfunktionsstörung in den Gonaden (Hoden bzw. Ovar) selbst. Diese kann genetisch sowie erworben (z.B. Kastration, Trauma) sein.

2.2.2 Aufschlüsselung anhand der Ein- und Ausschlusskriterien

Bei 161 der 611 PatientInnen mit Verdacht auf Hyperprolaktinämie lag die Erstdiagnose vor dem Jahr 2004. Diese PatientInnen wurden im Voraus ausgeschlossen. Infolge dieser Einschränkung wurden in der Studie die Daten von insgesamt 450 PatientInnen mit möglicher Hyperprolaktinämie durchgesehen. (Abb.3) Zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung wiesen 60 von 450 PatientInnen keine Hyperprolaktinämie mehr auf. Weitere 47 PatientInnen hatten geringgradig erhöhte Prolaktinwerte, die höchstwahrscheinlich nicht durch ein Prolaktinom verursacht worden waren. Diese PatientInnen erhielten demnach auch keine Behandlung mit einem DA und wurden aus der Studie ausgeschlossen. Bei 82 PatientInnen fehlten Ausgangsdaten der zu untersuchenden Parameter. Dies lag zum einen daran, dass einige PatientInnen von ÄrztInnen außerhalb des LKH Graz eine Therapie mit einem DA verordnet bekommen hatten. Zum anderen waren wiederum die Lipid- und Glukosewerte nicht miterhoben worden. Hingegen fehlten bei weiteren 19 PatientInnen die Daten nahezu aller metabolischen Parameter zum Zeitpunkt der wiederhergestellten Normoprolaktinämie unter der DA-Therapie. In der Studie konnte 1 Patient mit einem Giant Prolaktinom ebenfalls nicht berücksichtigt werden. Unter Cabergolin-Therapie war das Prolaktin dieses Patienten deutlich gesunken. Bei der letzten Kontrolle lag der Prolaktinwert jedoch immer noch weit über dem Normbereich, sodass ein Einschluss dieses Patienten die Resultate verfälscht hatte.

Bei weiteren 114 PatientInnen führte eine sekundäre Ursache einer Hyperprolaktinämie zum Ausschluss. Diese lassen sich wie folgt aufteilen: In 26 Fällen waren Stress oder Schlafmangel der Auslöser. Eine medikamentös induzierte Hyperprolaktinämie wurde bei 52 PatientInnen durch die Einnahme von Risperidon, Haloperidol, Antidepressiva aus der Klasse der SSRI oder trizyklische Antidepressiva diagnostiziert. In weiteren 5 Fällen stand die Hyperprolaktinämie im Zusammenhang mit einer manifesten Hypothyreose. Ferner wurde bei 4 PatientInnen eine Makroprolaktinämie diagnostiziert. Weitere 4 PatientInnen wurden während der Behandlung schwanger. Bei 21 PatientInnen wurde eine Begleithyperprolaktinämie diagnostiziert. In 8 Fällen war diese bedingt durch die Kompression bzw. Destruktion des Hypophysenstiels infolge eines Kraniopharyngeoms, eines Empty-Sella-Syndroms oder als Resultat einer Polychemotherapie mit mehrmaliger Bestrahlung eines Histiocytems. Die anderen 13 PatientInnen wiesen ein inaktives oder gemischt hormonaktives Hypophysenadenom auf. Bei 2 weiteren PatientInnen fehlte im MRT das morphologische Korrelat zur gemessenen Hyperprolaktinämie im Serum, sodass keine eindeutige Diagnose eines Prolaktinoms gestellt werden konnte.

Bei weiteren 42 PatientInnen erfolgte die Behandlung des Prolaktinoms mittels einer transspenoidalen Hypophysenadenomexstirpation oder Gamma Knife-Therapie. Wiederum 4 PatientInnen begannen während des Studienverlaufs eine Hormonersatztherapie mit Östrogen- bzw. Testosteron-Präparaten. Weitere 26 PatientInnen standen unter antidiabetischer bzw. lipidsenkender Therapie. Schlussendlich wurden 55 PatientInnen (23 Frauen, 32 Männer) mit Prolaktinom im Alter von 16-77 Jahren in die Studie eingeschlossen.



DA: Dopamin-Agonist

Die Grafik gibt einen Überblick über die Rekrutierung des PatientInnenkollektivs anhand der Ein- und Ausschlusskriterien. Es wurden 450 PatientInnen mit Verdacht einer Hyperprolaktinämie betrachtet. Die beschriebene Aufschlüsselung dient lediglich der Nachvollziehbarkeit der rekrutierten Prolaktinom-PatientInnen aus dem umfangreichen Kollektiv potentieller StudienteilnehmerInnen. Die ausgeschlossenen PatientInnen konnten teilweise auch mehrere Ausschlusskriterien erfüllen, die allerdings in der Analyse nicht sichtbar werden.

Abbildung 3 Aufschlüsselung aller PatientInnen mit Hyperprolaktinämie im Überblick

2.3 Datenerfassung und Datenauswertung

Die zur Bearbeitung der Fragestellungen notwendigen Daten stammen aus den Arztbriefen sowie den Laborbefunden zum Zeitpunkt der Erstdiagnosestellung (der unbehandelten Hyperprolaktinämie) und zum Zeitpunkt der erstmaligen Prolaktinnormalisierung (Follow-up) unter der Therapie mit dem DA Cabergolin.

2.3.1 Studienparameter

Zur näheren Beschreibung des PatientInnenkollektivs und ihrer Erkrankung wurden die Symptome der Hyperprolaktinämie erfasst, die die PatientInnen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung schilderten: Amenorrhoe, Oligomenorrhoe, Galaktorrhoe, Gynäkomastie, Libido-, und Potenzstörung. Des Weiteren wurde ermittelt, ob die Patientinnen prämenopausal waren oder sich in der Menopause befanden. Zudem wurde die Medikamentenwochendosis bestimmt. Dabei enthält eine Dostinex Tablette 0,5 mg des Wirkstoffes Cabergolin. Für die Bestimmung des Tumorummens wurde zunächst der Längen-, Breiten- und Tiefendurchmesser – sofern vorhanden – in cm notiert. Die Angaben waren jedoch zu unvollständig, sodass die Tumorgöße mittels des größten Tumordurchmessers in cm beschrieben wurde. Adenome mit einem Tumordurchmesser ≥ 1 cm wurden als Makroprolaktinome und solche, die < 1 cm umfassten, als Mikroprolaktinome klassifiziert. Die Therapiedauer wurde in Monaten (mehr als 14 Tage aufgerundet und weniger als 14 Tage abgerundet) angegeben und entspricht der Zeitspanne vom Zeitpunkt der Therapieeinleitung bis zum Zeitpunkt der erstmalig dokumentierten Normalisierung der Prolaktinwerte.

Des Weiteren wurde der basale Hormonstatus (Prolaktin, TT, freies Testosteron (FT), Östradiol, FSH, LH, sexualhormonbindendes Globulin (SHBG), Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH), freies Trijodthyronin (fT3), freies Tetrajodthyronin (fT4), adrenocortikotropes Hormon (ACTH), Cortisol, GH, Insulin-like growth factor 1 (IGF-1)) erfasst. Das FT wurde anhand der Formel nach Vermeulen ermittelt, die Albumin, TT und SHBG berücksichtigt.

Mittels der Gonadotropine FSH und LH sowie der Sexualhormone, Östradiol und Progesteron bei der Frau und TT bzw. FT beim Mann, konnten die PatientInnen auf das Vorhandensein eines hypogonadotropen Hypogonadismus analysiert werden. Die verwendeten Referenzwerte sind in Tabelle 5 aufgeführt und stammen aus dem endokrinologischen Laborbefund des LKH-Universitätsklinikums Graz.

Normwerte von LH, FSH, Östradiol und TT

Normwerte Frau

FSH im Serum:

Follikelphase: 1.3-11.0 mIE/ ml
 Lutealphase: 1.1-11.0 mIE/ ml
 Peak: 6.2-20.0 mIE/ ml
 Postmenopause: 9.1-150.0 mIE/ ml

LH im Serum:

Follikelphase: 0.5-9.2 mIE/ ml
 Lutealphase: < 0.1-14.0 mIE/ ml
 Zyklusmitte: 11.3-67.5 mIE/ ml
 Postmenopause: 11.0-70.0 mIE/ ml

Östradiol im Serum:

Follikelphase: n.n.-160.0 pg/ ml
 Follikelphase: 2.-3. Tag: n.n.-84.0 pg/ ml
 Perioovulation: +/- 3 Tage: 34.0-400.0 pg/ ml
 Lutealphase: 27.0-246.0 pg/ ml
 Postmenop.: unbehandelt: n.n.-30.0 pg/ ml
 Postmenop.: behandelt: n.n.-93.0 pg/ ml
 Orale Kontrazeption.: n.n.-102.0 pg/ ml

Normwerte Mann:

FSH: 1.3-12.0 mIE/ ml
 LH: 0.8-8.5 mIE/ ml
 Östradiol: 9.50-36.7 pg/ ml
 TT: 2.41-8.30 ng/ ml

Tabelle 5 Normwerte von LH, FSH, Östradiol und TT

Für die Ermittlung der anthropometrischen Daten wurden das Körpergewicht in Kilogramm und die Körpergröße in Metern erhoben. Mittels dieser Information konnte der BMI durch Division des Körpergewichts in Kilogramm und der Körpergröße in Metern zum Quadrat (kg/m^2) errechnet und eine Aussage über die Body Composition der PatientInnen getroffen werden. Des Weiteren wurden alle zu Verfügung stehenden Lipid- und Glukoseparameter erfasst: Gesamtcholesterin, HDL-, LDL-Cholesterin, Triglyzeride, Nüchtern-Glukose, Hb1Ac.

2.3.2 Statistische Analyse

Die Beschreibung des PatientInnenkollektivs erfolgte mittels deskriptiver Statistik. Zur Überprüfung, ob die erhobenen Parameter normalverteilt waren, wurde der Kolmogorov-Smirnov-Test angewendet. Normalverteilte Parameter wurden mittels Mittelwert und Standardabweichung (SD) und nicht normalverteilte Variablen mittels Median und Interquartilsabstand (IQR) dargestellt. Nominal skalierte Daten wurden anhand absoluter und relativer Häufigkeiten dargestellt. Da die Parameter vor und nach Therapie

miteinander verglichen wurden, handelt es sich in dieser Arbeit um eine verbundene Stichprobe. Zur Unterschiedlichkeitsprüfung von Variablen, die sowohl vor der Therapie als auch in der Nachuntersuchung normalverteilt waren, wurde der T-Test bei verbundener Stichprobe herangezogen. Hingegen wurden Variablen, die vor und/ oder nach der Therapie nicht normalverteilt waren, mit dem Wilcoxon-Test analysiert. Dabei handelt es sich um einen nichtparametrischen Test für verbundene Stichproben. Zur Untersuchung von Zusammenhängen zwischen den erhobenen Parametern wurden abschließend eine Korrelations- sowie eine Regressionsanalyse durchgeführt. Für Daten, die sowohl vor der Therapie als auch in der Nachuntersuchung normalverteilt waren, wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson, im anderen Fall der Korrelationskoeffizient nach Spearman verwendet. Für die statistische Analyse wurde das SPSS Programm Version 22.0 verwendet. Ergebnisse mit einem p-Wert $\leq 0,05$ wurden als statistisch signifikant gewertet.

3 Ergebnisse

3.1 Charakterisierung des PatientInnenkollektivs

In der vorliegenden Studie hatten entsprechend der Größendefinition 23 PatientInnen ein Mikro- und 32 PatientInnen ein Makroprolaktinom. Eine geschlechtsspezifische Auftrennung zeigte, dass von den 32 PatientInnen mit Makroprolaktinomen mehr als zwei Drittel (n = 23, 71,88 %) Männer waren. Von den 23 PatientInnen mit Mikroprolaktinomen waren 60,87 % (n = 14) Frauen. (Abb.4) Die Frauen waren bei Erstdiagnose im Median 38 Jahre (IQR 25-50), die Männer 41 Jahre alt (IQR 27-58).

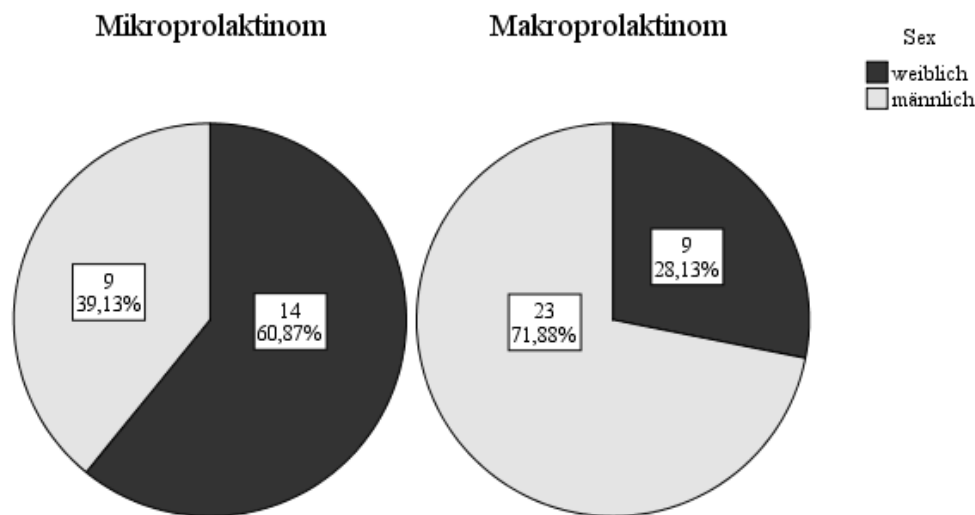


Abbildung 4 Kreisdiagramm – Geschlechtsstratifizierte Darstellung der Verteilung von Mikro- und Makroprolaktinomen im PatientInnenkollektiv

Während die Tumorgöße der Prolaktinome der Frauen im Median 0,6 cm (IQR 0,4-1,4) und die Prolaktinwerte im Median 86,40 ng/ ml (IQR 60,23-200) betragen, besaßen die Prolaktinome der Männer eine Größe von im Median 1,4 cm (IQR 0,9-2,7) mit Prolaktinwerten von im Median 651,40 ng/ ml (IQR 200-1364,83). In Tabelle 6 sind die Prolaktinkonzentrationen sowie die Tumorgöße nochmals nach Geschlecht und Tumorklassifikation stratifiziert im Vergleich dargestellt.

Tumorgröße (cm) und Prolaktinkonzentration (ng/ ml)			
	n (Ist/Soll)	Median (IQR)	Min-Max
Männer	Mikroprolaktinom (9/9) in cm	0,60 (0,35-0,85)	0,20-0,90
	Prolaktin (9/9) in ng/ml	173,90 (53,70-268,35)	34,70-281,30
	Makroprolaktinom (20/23) in cm	2,25 (1,33-3,45)	1,00-7,50
	Prolaktin (23/23) in ng/ml	913,40 (463-1907,50)	100,70-14154,00
Frauen	Mikroprolaktinom (13/14) in cm	0,40 (0,25-0,60)	0,15-0,80
	Prolaktin (14/14) in ng/ml	64,70 (52,20-104,8)	32,90-200,00
	Makroprolaktinom (8/9) in cm	1,60 (1,10-1,95)	1,00-2,10
	Prolaktin (9/9) in ng/ml	198,90 (80,76-626,05)	74,80-991,70

Die Daten wurden mittels des Kolmogorov-Smirnov-Tests auf eine Normalverteilung geprüft. Die Parameter waren nicht normalverteilt und wurden mittels Median (IQR) dargestellt. Bei 5 PatientInnen konnte aus den Arztbriefen keine genaue Angabe der Tumorgröße entnommen werden. Eine Klassifikation in Mikro- und Makroprolaktinom lag jedoch vor.

Tabelle 6 Tumorgröße und Prolaktinkonzentration – Stratifiziert nach Geschlecht und Klassifikation

Für 60,9 % (n = 14) der in die Studie eingeschlossenen Teilnehmerinnen lagen Angaben bezüglich des Menstruationszyklus vor, wobei 92,9 % (n = 13) dieser Patientinnen eine Amenorrhoe hatten. Von den 14 Frauen, die zur Galaktorrhoe eine Auskunft gaben, wurde bei 9 dieses Symptom beobachtet.

Im Vergleich zu den Frauen litten 45 % (n = 5) der 11 männlichen Teilnehmer, die eine Angabe machten, an einer Gynäkomastie. Eine Galaktorrhoe hatten 33,3 % (n = 3) der 9 Männer, die Auskunft gaben. Deutlich häufiger wurden von den Männern ein Libidoverlust und eine Potenzstörung beschrieben. Eine Angabe zur Libido machten 25 Patienten, wobei 80 % (n = 20) einen Verlust der Libido bestätigten. Eine Aussage zur Potenz trafen 24 Patienten. Davon wiesen 79,2 % (n = 19) eine Störung auf, während 20,8 % (n = 5) beschwerdefrei bezüglich dieses Symptoms waren.

Die beschriebenen Symptome sind sowohl beim Mann als auch bei der Frau auf den sekundären Hypogonadismus zurückzuführen. Dieser konnte bei der Mehrheit der TeilnehmerInnen laborchemisch untermauert werden. (Abb.5)

Klinische Symptome der Hyperprolaktinämie

	Abs. Häufigkeit	Rel. Häufigkeit (%)		Abs. Häufigkeit	Rel. Häufigkeit (%)
<u>Frauen</u>			<u>Männer</u>		
Amenorrhoe	13/14	92,9	Libidostörung	20/25	80,0
Galaktorrhoe	9/23	64,3	Potenzstörung	19/24	79,2
Gynäkomastie	0/22	-	Gynäkomastie	5/11	45,5
Menopause	3/16	18,8	Galaktorrhoe	3/9	33,3
Hypogonadismus	17/22	77,3	Hypogonadismus	22/31	71,0

Tabelle 7 Klinische Symptome der Hyperprolaktinämie – Absolute und relative Häufigkeiten

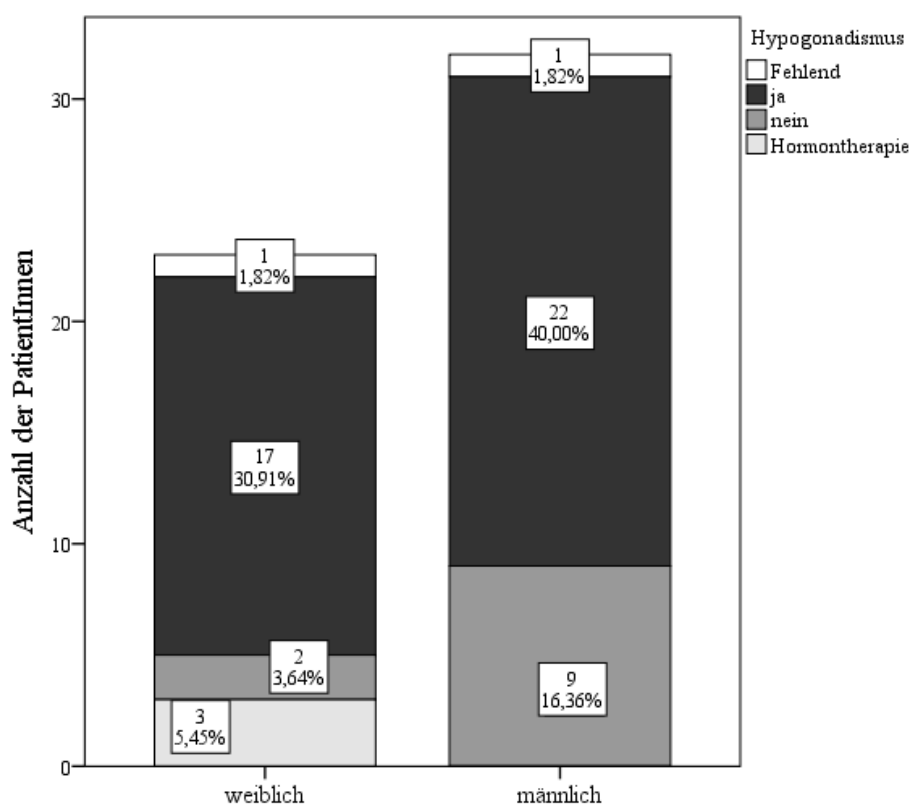


Abbildung 5 Gestapeltes Balkendiagramm – Geschlechtsstratifizierte Darstellung über das Vorkommen des sekundären Hypogonadismus im PatientInnenkollektiv vor Cabergolin-Therapie (bei Hyperprolaktinämie)

Bei 96,9 % (n = 31) der Männer konnte das Labor bezüglich eines Hypogonadismus analysiert werden. Davon konnte bei 71 % (n = 22) ein Hypogonadismus nachgewiesen werden. Auch bei fast allen Frauen, bis auf 4 Patientinnen, konnte das Labor bezüglich

eines Hypogonadismus untersucht werden. Dabei wiesen 77,3 % (n = 17) einen Hypogonadismus auf. Bei 9,1 % (n = 2) zeigte sich kein Hypogonadismus. 13,6 % (n = 3) erhielten eine Hormontherapie mit einem Östrogenpräparat und wurden daher gesondert angeführt. Bei 1 Patientin fehlten die Laborwerte zur Bestimmung eines Hypogonadismus. Zusammenfassend war das häufigste Prolaktinom-assoziierte Symptom bei der Frau eine Zyklusunregelmäßigkeit mit 92,9 %, gefolgt von einer Galaktorrhoe mit 64,3 %. Das Prolaktinom manifestierte sich beim Mann am häufigsten durch eine Libido- und Potenzstörung mit circa 80 %, gefolgt von einer Gynäkomastie mit 45 % und einer Galaktorrhoe mit 33,3 %.

3.2 Metabolische Parameter vor Cabergolin-Therapie

Bei Betrachtung aller Fälle wies das PatientInnenkollektiv einen BMI im Mittel von 27,86 kg/m² (SD ± 5,84) auf. In der Betrachtung der Daten beider Geschlechter getrennt voneinander hatten die Frauen einen BMI im Mittel von 25,25 kg/m² (SD ± 7,28) und die Männer von 29,21 kg/m² (SD ± 4,52). Laut WHO-Klassifikation waren die Frauen somit als leicht übergewichtig, die Männer hingegen als stark übergewichtig einzustufen. Die Nüchtern-Glukose lag bei Betrachtung aller PatientInnen im Median bei 87 mg/dl und somit im Normbereich. Bei Betrachtung der PatientInnen-Daten im Detail hatte ein Patient vor Therapiebeginn eine Nüchtern-Glukose von 120 mg/dl im Sinne einer abnormen Nüchtern-Glukose. Eine Patientin wies eine Nüchtern-Glukose von ≥ 126 mg/dl im Sinne eines Diabetes mellitus auf. Eine Hypercholesterinämie wurde bei 26 PatientInnen gefunden. Bei 14 PatientInnen wurden Triglyzeride von > 150 mg/dl detektiert, 4 davon hatten Triglyzeride > 200 mg/dl. Eine kombinierte Hyperlipidämie wiesen 10 PatientInnen auf mit Triglyzeriden > 150 mg/dl bzw. 3 davon mit Triglyzeriden > 200 mg/dl.

3.3 Metabolische Parameter bei wiederhergestellter Normoprolaktinämie

Im Folgenden wurden die erhobenen Parameter mittels deskriptiver Statistik analysiert und in Tabelle 8 und 9 dargestellt. Es wurden die Daten der einzelnen Parameter vor der Therapie und die Daten derselben Parameter nach Normalisierung der Prolaktinwerte unter der Therapie mit Cabergolin verglichen.

Die PatientInnen wurden mit einer Cabergolin-Dosis von im Median 0,5 mg pro Woche (IQR 0,5-0,8) therapiert. Unter Betrachtung aller Fälle sank nach im Schnitt 9 Monaten

(IQR 4-16) das Prolaktin von im Median 220,60 ng/ ml (IQR 82,40-898,60) auf 11,20 ng/ ml (IQR 3,40-18,60) signifikant (p-Wert < 0,001) in den Normbereich.

Deskriptive Statistik mit Unterschiedlichkeitsprüfung

Parameter (Einheit)	Zeit	n		Mittelwert/ Median	Min	Max	SD/ IQR		p-Wert
		G	F				25	75	
Prolaktin (ng/ ml)	vor	55	0	220,60	32,90	14154	82,40	898,60	< 0,001
	nach	55	0	11,20	0,80	36,70	3,40	18,60	
FSH (mIE/ ml)	vor	54	1	3,96	0,25	15,80	2,29	6,85	0,025
	nach	54	1	4,65	0,25	72,28	2,47	8,68	
LH (mIE/ ml)	vor	54	1	1,55	0,15	9,60	0,69	3,06	0,588
	nach	54	1	2,02	0,22	23,40	0,59	3,90	
Östradiol** (pg/ ml)	vor	22	1	20,00	5,00	46,90	12,78	29,20	0,002
	nach	22	1	40,80	5,00	343,00	20,00	89,08	
TT* (ng/ ml)	vor	31	1	1,83	0,60	5,79	1,48	2,58	0,012
	nach	31	1	2,27	1,09	6,36	1,78	4,29	
FT* (ng/ dl)	vor	21	11	0,037	0,013	0,050	0,033	0,045	0,014
	nach	13	19	0,054	0,028	0,107	0,037	0,070	
SHBG (nmol/ l)	vor	52	3	36,30	9,60	110,10	23,05	55,45	< 0,001
	nach	44	11	43,95	11,00	200,00	28,88	68,65	

n: Anzahl der PatientInnen; G: gültig/ vorhanden; F: fehlend; FSH: follikelstimulierendes Hormon; LH: luteinisierendes Hormon; Östradiol** bei Frauen; TT*: Gesamttestosteron bei Männern; FT*: freies Testosteron bei Männern; SHBG: Sexualhormon-bindendes Globulin; Normalverteilte Parameter wurden mittels Mittelwert und Standardabweichung dargestellt, nicht normalverteilte Parameter hingegen mittels Median und Interquartilsabstand (IQR). ^a kennzeichnet Parameter, die normalverteilt waren. Die Unterschiedlichkeitsprüfung erfolgte mittels T-Test. Alle anderen Parameter waren nicht normalverteilt und wurden mittels Wilcoxon-Test für nichtparametrische Variablen auf eine Unterschiedlichkeit analysiert.

Tabelle 8 Deskriptive Statistik mit Unterschiedlichkeitsprüfung der hormonellen Parameter vor und nach Prolaktinnormalisierung unter Cabergolin-Therapie

Deskriptive Statistik mit Unterschiedlichkeitsprüfung

Parameter (Einheit)	Zeit	n		Mittelwert/ Median	Min	Max	SD/ IQR		p-Wert
		G	F				25	75	
Gewicht (kg)	vor	43	12	87,40	58,00	138,00	19,38		0,286 ^a
	nach	30	25	86,43	56,00	121,00	18,46		
BMI (kg/m ²)	vor	42	13	27,86	20,07	47,19	5,84		0,313 ^a
	nach	29	26	28,48	19,15	41,04	5,56		
Glukose (mg/ dl)	vor	54	1	87,00	70,00	221,00	80,00	93,00	0,457
	nach	54	1	87,00	60,00	278,00	82,00	94,00	
Hb1Ac (mmol/ mol)	vor	6	49	36,81	34,43	39,00	34,86	37,50	0,727
	nach	13	42	34,00	31,00	70,49	32,00	38,90	
Gesamt-C (mg/ dl)	vor	55	0	191,00	130,00	336,00	168,00	242,00	< 0,001
	nach	55	0	181,00	93,00	281,00	163,00	215,00	
HDL-C (mg/ dl)	vor	45	10	55,00	32,00	110,00	44,00	70,50	0,100
	nach	50	5	53,00	32,00	102,00	44,75	70,25	
LDL-C (mg/ dl)	vor	44	11	121,73	50,00	219,00	40,68		0,002 ^a
	nach	50	5	109,71	30,00	194,00	37,14		
Triglyzeride (mg/ dl)	vor	55	0	91,00	37,00	294,00	62,00	152,00	0,359
	nach	54	1	98,00	33,00	342,00	64,00	128,25	

n: Anzahl der PatientInnen; G: gültig/ vorhanden; F: fehlend; BMI: Body Mass Index; Hb1Ac: Glykohämoglobin; Gesamt-C: Gesamtcholesterin; HDL-C: High-Density-Lipoprotein-Cholesterin; LDL-C: Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin; Normalverteilte Parameter wurden mittels Mittelwert und Standardabweichung dargestellt, nicht normalverteilte Parameter hingegen mittels Median und Interquartilsabstand. ^a kennzeichnet Parameter, die normalverteilt waren. Die Unterschiedlichkeitsprüfung erfolgte mittels T-Test. Alle anderen Parameter waren nicht normalverteilt und wurden mittels Wilcoxon-Test für nichtparametrische Variablen auf eine Unterschiedlichkeit analysiert.

Tabelle 9 Deskriptive Statistik mit Unterschiedlichkeitsprüfung der metabolischen Parameter vor und nach Prolaktinnormalisierung unter Cabergolin-Therapie

Das Gesamtcholesterin nahm von im Median 191 mg/ dl (IQR 168,00-242,00) auf 181 mg/ dl (IQR 163,00-215,00) signifikant ab. (Abb.6) Das LDL verringerte sich von im Mittel 121,73 mg/ dl (SD ± 40,68) auf 109,71 mg/ dl (SD ± 37,14) signifikant. (Abb.7)

Diese Ergebnisse blieben nach einer geschlechtergetrennten Betrachtung der Daten bestehen. (Daten nicht dargestellt.)

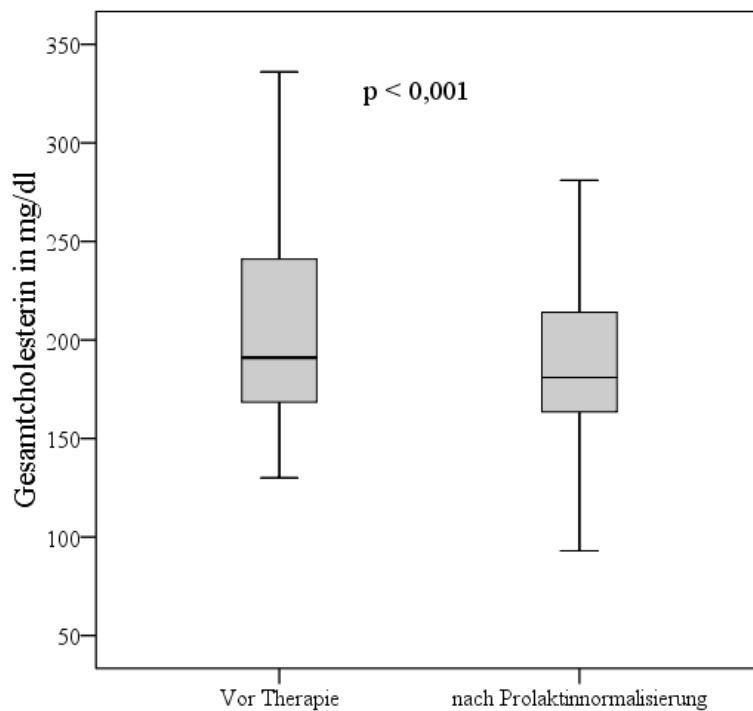


Abbildung 6 Vergleich der Gesamtcholesterinwerte vor und nach Prolaktinnormalisierung unter Cabergolin-Therapie mittels Boxplot

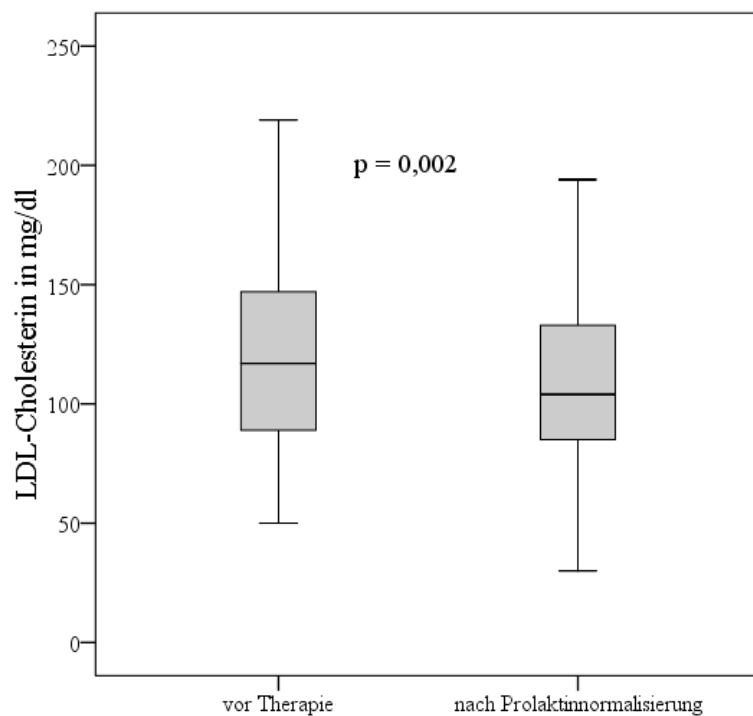


Abbildung 7 Vergleich der LDL-Cholesterinwerte vor und nach Prolaktinnormalisierung unter der Cabergolin-Therapie mittels Boxplot

Das HDL, die Triglyzeride und die Nüchtern-Glukose blieben unter Betrachtung aller Fälle annähernd unverändert. Die erhöhte Nüchtern-Glukose im Sinne eines Diabetes mellitus des einen Patienten blieb nach Cabergolin-Therapie bestehen. Nach Prolaktinnormalisierung wiesen 2 weitere Patienten erstmals eine abnorme Nüchtern-Glukose (100-125 mg/ dl) auf. Eine Hypercholesterinämie wurde bei 24 PatientInnen, eine Hypertriglyzeridämie bei 8 PatientInnen festgestellt. Eine kombinierte Hyperlipidämie wurde bei insgesamt 7 PatientInnen beobachtet. Veränderungen im BMI konnten nicht beobachtet werden. Der BMI lag im Mittel bei 29,91 kg/ m² (SD ± 4,23) bei den Männern und 25,31 kg/ m² (SD ± 7,00) bei den Frauen.

Unter der Cabergolin-Therapie war auch eine signifikante Veränderung der Geschlechtshormone zu beobachten. Vor Beginn der Cabergolin-Therapie betrug das Östradiol bei den Frauen im Median 20,00 pg/ ml (IQR 12,78-29,20) und stieg nach Prolaktinnormalisierung auf 40,80 pg/ ml (IQR 20,00-89,08) signifikant an. (Abb.8) Unter Betrachtung aller Fälle stieg das TT nicht signifikant, unter Betrachtung der Geschlechter getrennt voneinander erhöhte sich das TT bei den Männern von im Median 1,83 ng/ ml (IQR 1,48-2,58) auf 2,27 ng/ ml (IQR 1,78-4,29). (Abb.9)

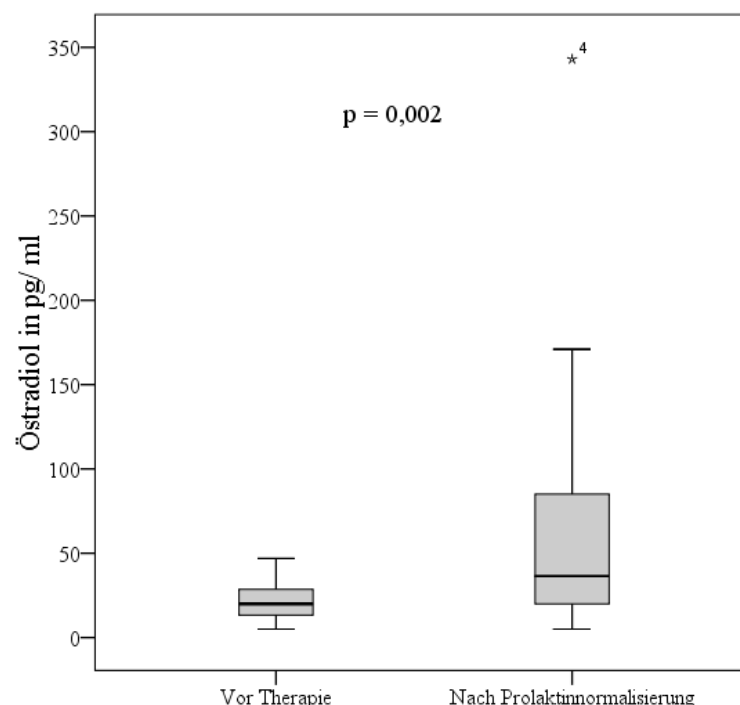


Abbildung 8 Vergleich der Östradiolwerte der Frauen vor und nach Prolaktinnormalisierung unter Cabergolin-Therapie mittels Boxplot

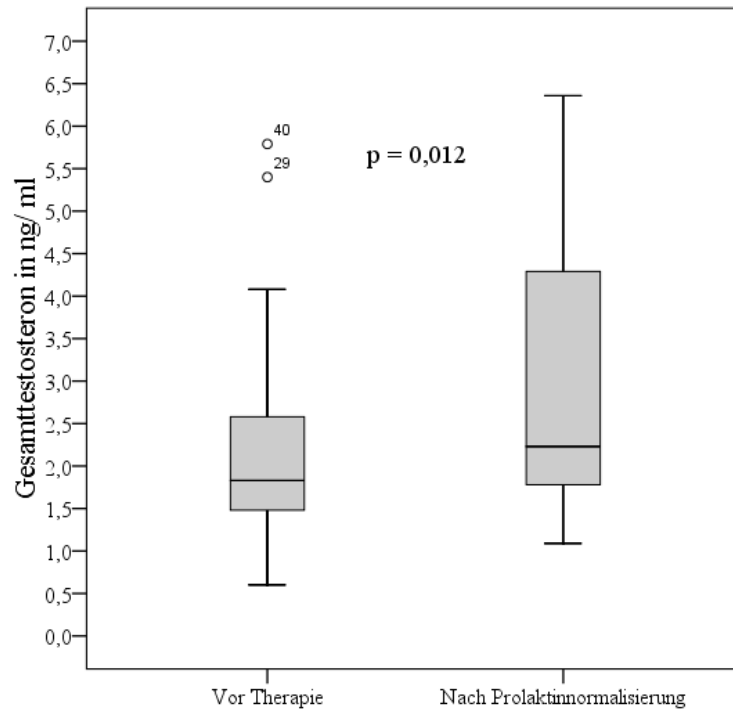


Abbildung 9 Vergleich der Gesamttestosteronwerte (TT) der Männer vor und nach Prolaktinnormalisierung unter Cabergolin-Therapie mittels Boxplot

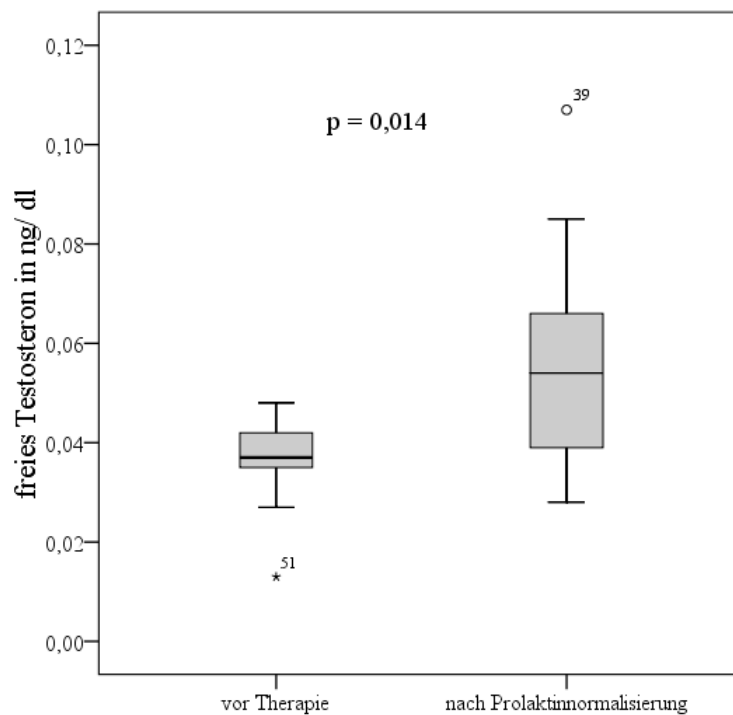


Abbildung 10 Vergleich des freien Testosterons (FT) der Männer vor und nach Prolaktinnormalisierung unter Cabergolin-Therapie mittels Boxplot

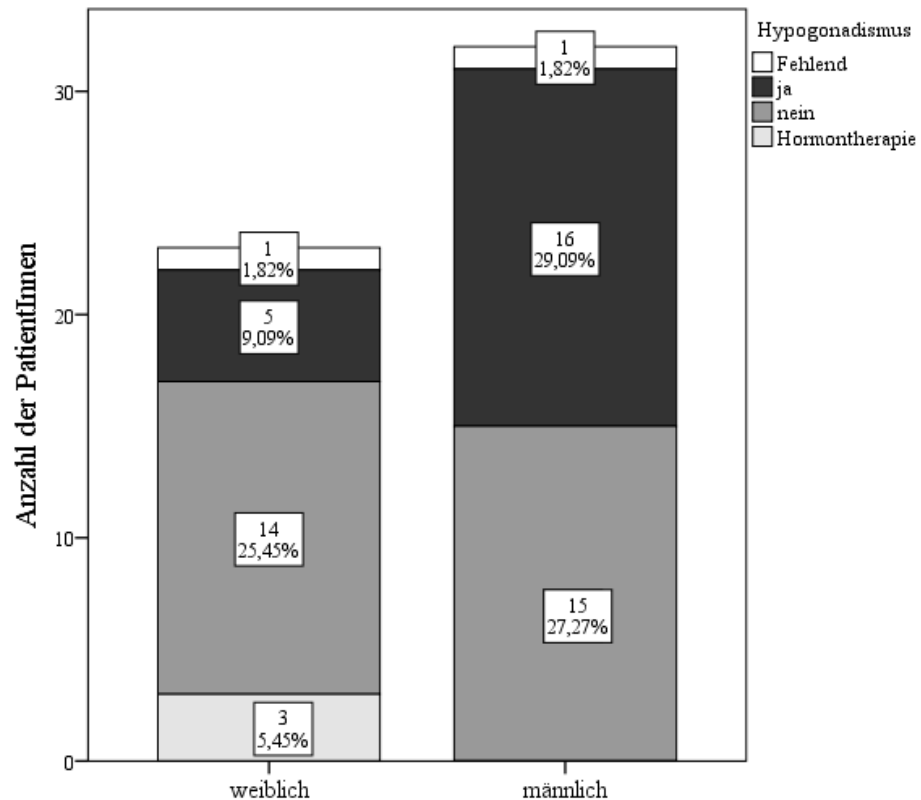


Abbildung 11 Gestapeltes Balkendiagramm – Hypogonadismus im Follow-up (bei erstmaliger Prolaktinnormalisierung unter Cabergolin-Therapie)

Zusammenfassend zeigte sich nach Normalisierung des Prolaktinspiegels eine signifikante Reduktion des Gesamtcholesterins und LDL-Cholesterins. Außerdem nahmen das FSH und das SHBG bei beiden Geschlechtern sowie das Östradiol bei den Frauen und das TT sowie das FT bei den Männern signifikant zu. Ein sekundärer Hypogonadismus (laborchemisch) konnte bei 38,18 % beobachtet werden. (Abb.11) Im Vergleich dazu hatten vor der Therapie insgesamt 70,91 % der StudienteilnehmerInnen einen Hypogonadismus. (Abb.5)

3.4 Korrelations- und Regressionsanalyse

Um einen möglichen Zusammenhang zwischen den Parametern zu untersuchen, wurde eine Korrelationsanalyse durchgeführt. Dazu wurden die Prolaktinwerte und alle in dieser Arbeit betrachteten metabolischen Parameter vor Cabergolin-Therapie und zum Zeitpunkt der Prolaktinnormalisierung miteinander korreliert. Die Korrelationsanalyse ergab eine signifikante Assoziation zwischen dem Prolaktin und dem TT vor der Einnahme von Cabergolin ($r = 0,391$, $p = 0,004$). In allen anderen Fällen lieferte die Analyse kein signifikantes Ergebnis. (Ergebnisse nicht dargestellt)

Mittels der Regressionsanalyse wurde untersucht, ob die unter Therapie erzielte Konzentrationsänderung des Hormons Prolaktin sowie die Konzentrationsänderungen der Geschlechtshormone Östradiol bei der Frau bzw. Testosteron beim Mann (unabhängige Variable) einen Einfluss auf die Veränderung der LDL- und der Gesamtcholesterinwerte (abhängige Variable) hatten. Die Regressionsanalyse ergab in allen Fällen kein signifikantes Ergebnis. (Ergebnisse nicht dargestellt)

4 Diskussion

In dieser retrospektiven Studie zeigte sich in einer Kohorte von PatientInnen mit Mikro- und Makroprolaktinom durch die medikamentöse Behandlung mit Cabergolin nach Erreichen einer Normoprolaktinämie eine signifikante Reduktion von LDL- und Gesamtcholesterin. Es konnte jedoch kein Effekt auf Parameter des Glukosestoffwechsels oder auf den BMI festgestellt werden.

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Berinder et al. Sie analysierten u.a. das Lipidprofil von 8 Frauen und 6 Männern mit Prolaktinom nach 2 und 6 Monaten Therapie mit einem DA. Nach 2 Monaten normalisierten sich die Prolaktinwerte bei allen PatientInnen. Zudem reduzierte sich das Gesamt- und LDL-Cholesterin signifikant, während HDL-Cholesterin und die Triglyzeride annähernd unverändert blieben. (72) Auriemma et al. analysierten die Wirkung von Cabergolin auf den Fett- und Glukosestoffwechsel über einen längeren Zeitraum, d.h. nach 12 und 60 Monaten Therapie. Nach 12 Monaten lag bei 90 % der TeilnehmerInnen der Prolaktinwert im Normbereich. Des Weiteren kam es zu einer signifikanten Reduktion des Gesamtcholesterins und des HOMA-IR, während LDL-Cholesterin eine sinkende Tendenz zeigte. Nach 60 Monaten normalisierte sich bei weiteren 3 % der TeilnehmerInnen der Prolaktinwert. Zudem kam es zu einer signifikanten Verbesserung aller übrigen metabolischen Parameter (u.a. LDL-, HDL- und Gesamtcholesterin, Triglyzeride, Nüchtern-Glukose, BMI, Körpergewicht). (76) Während die PatientInnen in der Studie von Auriemma et al. mit Cabergolin therapiert wurden, war in der Studie von Berinder et al. Bromocriptin vorrangig eingesetzt worden. Cabergolin erhielt nur eine Patientin aufgrund einer Unverträglichkeit gegenüber Bromocriptin. Aus diesen Ergebnissen könnte angenommen werden, dass Gesamtcholesterin und LDL-Cholesterin die ersten Parameter sind, die sich unter der Behandlung mit Cabergolin verbessern. Eine Therapie über einen längeren Zeitraum könnte möglicherweise auch in unserer Studie zur Normalisierung aller untersuchten metabolischen Parameter führen, wie es in der Studie von Auriemma et al. der Fall war. Der Zeitraum von im Median 9 Monaten könnte daher möglicherweise zu kurz sein, um Effekte auf den Glukosestoffwechsel und den BMI beobachten zu können. Denn auch in der Studie von Ciresi et al. mit einer längeren Beobachtungsdauer von 12 Monaten sank der Hb1Ac nach erfolgreicher Cabergolin-Therapie signifikant. (69) Eine signifikante Reduktion der Nüchtern-Glukose erzielten Dos Santos Silva et al. jedoch auch in ihrer Studie nach bereits 6 Monaten Therapie mit einem DA. (71) Eine mögliche Erklärung für den fehlenden Effekt in unserer Kohorte könnte daher auch die Tatsache sein, dass die Glukosestoffwechselfparameter bei

fast allen unserer PatientInnen vor Therapiebeginn bereits im Normbereich lagen, sodass in unserer Analyse keine signifikante Verbesserung mehr möglich war. Des Weiteren ist eine Aussage über den Hb1Ac in unserer Kohorte aufgrund der häufig fehlenden Werte nur eingeschränkt möglich.

Den BMI betreffend zeigte sich in der Studie von Doknic et al. bei Prolaktinom-PatientInnen unter Bromocriptin-Therapie nach 6 Monaten eine signifikante Reduktion. (86) Eine andere Studie verzeichnete erst nach über einem Jahr einen Gewichtsverlust unter Bromocriptin. (85) Auriemma et al. konnten eine signifikante Reduktion des BMI nach 60 Monaten Cabergolin-Therapie nachweisen, während sich Veränderungen im Labor bereits nach 12 Monaten Therapie offenbarten. Möglicherweise manifestieren sich Veränderungen auf den Fettstoffwechsel zunächst im Labor bevor sie körperlich sichtbar bzw. anthropometrisch messbar werden.

Die in unserer Studie beobachteten BMI-Unterschiede zwischen Männern und Frauen mit leichter Übergewichtigkeit bei den Frauen und starker Übergewichtigkeit bei den Männern konnten auch durch eine Untersuchung von Doknic und ihren KollegInnen untermauert werden. Unbehandelte Männer mit Prolaktinom hatten ein signifikant höheres Körpergewicht und BMI als Frauen mit unbehandeltem Prolaktinom. (86) Allerdings lag zum BMI in jener Studie von Doknic et al. aufgrund des retrospektiven Charakters, ebenso wie in unserer Kohorte, keine weitere Aufschlüsselung des Körpergewichts in Muskel- und Fettmasse vor. Die Studie von Naliato et al. hingegen untersuchte den Fettanteil ihrer PatientInnen an 6 verschiedenen Körperstellen mittels DXA sowie den BMI. In der Studie wurden 3 PatientInnen-Gruppen unterschieden: neu diagnostizierte Prolaktinom-PatientInnen, eine Gruppe unter Cabergolin-Therapie sowie eine Kontrollgruppe. Der BMI war bei allen 3 Gruppen annähernd vergleichbar. Die Fettverteilung unterschied sich zwischen den Gruppen aber deutlich. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied des Körperfetts an Armen, Beinen und ein signifikanter Unterschied im Gesamtkörperfettanteil zwischen den neudiagnostizierten Prolaktinom-PatientInnen und der Kontrollgruppe. Ein Vergleich zwischen den neudiagnostizierten und den therapierten Prolaktinom-PatientInnen zeigte einen signifikanten Unterschied im Fettanteil im Bereich der Arme, im Brustbereich und den Gesamtkörperfettanteil betreffend. Ein Vergleich zwischen den therapierten Prolaktinom-PatientInnen und der Kontrollgruppe zeigte keinen signifikanten Unterschied. Dennoch wiesen die PatientInnen in der Kontrollgruppe an allen 6 untersuchten Körperstellen höhere Fettanteile auf als die PatientInnen unter Cabergolin-Therapie. Dieses Ergebnis war jedoch nicht signifikant. (74)

Passend zu unseren Ergebnissen, die einen signifikanten Anstieg des Östradiols bei den Frauen und des TT und des FT bei den Männern zeigte, kam es auch in der Studie von Fahy et al. zu einem Anstieg des Östradiolspiegels, auch wenn dieser Anstieg zu den Ausgangswerten nicht signifikant war. In der Studie wurde die Therapiedauer nicht angegeben. (73) Dieses Ergebnis spiegelt den bekannten Einfluss des Hormons Prolaktin auf die Gonadenfunktion wider. Eine Hyperprolaktinämie hemmt die pulsatile GnHR-Ausschüttung mit einer konsekutiven Hemmung der Gonadotropine FSH und LH. Durch das Ausbleiben der Gonadotropine fehlt die Stimulation der Gonaden mit der Produktion der Geschlechtshormone. Ein Rückgang der Prolaktinwerte bzw. Normalisierung der Serumwerte hebt die Hemmung wieder auf. Die signifikante Zunahme des Gonadotropins FSH in unserer Studie unterstreicht diesen Effekt. Allerdings persistierte bei 21 PatientInnen der hypogonadotrope Hypogonadismus. Eine vollständige Normalisierung der Hormone des gonadotropen Systems wurde nach 9 Monaten Cabergolin-Therapie und nach Normalisierung der Prolaktin-Serumwerte noch nicht erzielt. Auch hier wäre eine längere Einnahme von Cabergolin möglicherweise zielführend.

Die in dieser Kohorte detektierte Korrelation zwischen Prolaktin und TT vor Therapiebeginn konnte in den zuvor genannten Studien nicht gezeigt werden. Der Einfluss von Testosteron auf das Körperfett wurde jedoch in vielen Studien bereits belegt. Dabei führte eine Testosterontherapie nicht nur zur Reduktion des Körperfetts, sondern zeigte auch Konzentrationsabfälle des Gesamt- sowie des LDL-Cholesterins und der Triglyzeride. (87) Eine multivariate Regressionsanalyse in der Studie von Naliato et al. konnte den Einfluss von Prolaktin als auch von Testosteron auf das Körperfett untermauern. (74) Somit zeigt dieses Ergebnis, dass nicht nur der Abfall des Prolaktins sondern auch der Anstieg der Sexualhormone per se höchstwahrscheinlich einen Einfluss auf die Veränderung der Lipidwerte in unserer Studie hatte, eine Vermutung, die durch den retrospektiven Charakter der Studie jedoch nicht geklärt werden kann.

Als limitierender Faktor dieser Studie erwies sich somit das retrospektive Studiendesign. PatientInnen-Daten waren eingeschränkt zurückverfolgbar, sodass eine große Anzahl an Prolaktinom-PatientInnen aufgrund fehlender Daten aus der Studie ausgeschlossen werden mussten. Dies birgt einen Selektionsbias mit sich. Zudem ist das Thema sehr neu und wenig erforscht, sodass bei der Datenerhebung am Patienten in der Vergangenheit vor allem anthropometrische Daten zu wenig berücksichtigt wurden.

Um diese Fragestellung besser beantworten zu können, wäre eine randomisiert-kontrollierte Studie angebracht, um Störvariablen möglichst gering zu halten. Des Weiteren wären eine Vereinheitlichung der zu untersuchenden Hormon- und Lipidparameter sowie der Parameter des Glukosestoffwechsels für PatientInnen mit Hyperprolaktinämie von Vorteil, um eine bessere Vergleichbarkeit der Forschungsergebnisse sowie auch eine bessere Routineversorgung zu gewährleisten.

Aus unserer Studie lässt sich nicht auf die Ursache für die Verbesserung der Lipidparameter nach Normalisierung der Prolaktinwerte schließen. Die Arbeit spiegelt den aktuellen Wissensstand dieser Thematik wider. Mit einem PatientInnenkollektiv von 55 PatientInnen zählt diese Arbeit zu einer der größeren Studien, die sich mit dieser Thematik befassen.

5 Conclusio

Die Ergebnisse dieser retrospektiven Datenanalyse belegen, dass nach 9 Monaten medikamentöser Therapie mit dem DA Cabergolin das Gesamt- und LDL-Cholesterin bei Prolaktinom-PatientInnen signifikant gesenkt werden konnte, während eine Verbesserung der Nüchtern-Glukose nicht beobachtbar war. Mit einem PatientInnenkollektiv von 55 PatientInnen zählt diese Arbeit zu eine der größeren Studien, die sich mit dieser Thematik befassten.

Ausgehend von der hohen Prävalenz einer Hyperprolaktinämie und der Bedeutung des Lipidmetabolismus für das klinische Outcome bestärken die Ergebnisse dieser Studie die Wichtigkeit der Thematik und die Notwendigkeit PatientInnen mit Prolaktinom auch unter metabolischen Gesichtspunkten engmaschiger zu monitorisieren. Eine genauere Überwachung und Vereinheitlichung der Untersuchungsparameter würde die notwendigen Forschungsdaten liefern und eine Vergleichbarkeit schaffen, um die Zusammenhänge besser verstehen zu können.

6 Literaturverzeichnis

1. Kars M, Dekkers OM, Pereira AM, Romijn JA. Update in prolactinomas. *Neth J Med.* 2010;68(3):104–12.
2. Ben-Jonathan N, Hnasko R. Dopamine as a prolactin (PRL) inhibitor. *Endocr Rev.* 2001;22(6):724–63.
3. Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA, Abs R, Bonert V, Bronstein MD, et al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006;65(2):265–73.
4. Jockenhövel, Friedrich. *Erkrankungen von Hypothalamus und Hypophyse.* 1. Auflage. Bremen: UNI- MED; 2002.
5. Fernandez A, Karavitaki N, Wass JAH. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010;72(3):377–82.
6. Arafah BM, Nasrallah MP. Pituitary tumors: pathophysiology, clinical manifestations and management. *Endocr Relat Cancer.* 2001;8:287–305.
7. Davis JR, Farrell WE, Clayton RN. Pituitary tumours. *Reproduction.* 2001;121(3):363–71.
8. Daly AF, Rixhon M, Adam C, Dempegioti A, Tichomirowa MA, Beckers A. High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liège, Belgium. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(12):4769–75.
9. Ciccarelli A, Daly AF, Beckers A. The epidemiology of prolactinomas. *Pituitary.* 2005;8(1):3–6.
10. Kars M, Souverein PC, Herings RMC, Romijn JA, Vandenbroucke JP, De Boer A, et al. Estimated age- and sex-specific incidence and prevalence of dopamine agonist-treated hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(8):2729–34.
11. Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G, Colao A. Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocr Rev.* 2006;27(5):485–534.
12. Maiter D, Delgrange E. Therapy of endocrine disease: the challenges in managing giant prolactinomas. *Eur J Endocrinol.* 2014;170(6):213–27.
13. Colao A, Di Sarno A, Cappabianca P, Briganti F, Pivonello R, Di Somma C, et al. Gender differences in the prevalence, clinical features and response to cabergoline in hyperprolactinemia. *Eur J Endocrinol.* 2003;148(3):325–31.
14. Colao A. The prolactinoma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009;23:575–96.
15. Delgrange E, Trouillas J, Maiter D, Donckier J, Tourniaire J. Sex-related difference in the growth of prolactinomas: a clinical and proliferation marker study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(7):2102–7.
16. Kars M, Roelfsema F, Romijn JA, Pereira AM. Malignant prolactinoma: case report and review of the literature. *Eur J Endocrinol.* 2006;155(4):523–34.
17. Schlechte JA. Prolactinoma. *N Engl J Med.* 2003;349(21):2035–41.
18. Leidenberger, Freimut Strowitzki T, Ortmann O. *Klinische Endokrinologie für Frauenärzte.* 3. Auflage. Heidelberg: Springer; 2005.
19. De Rosa M, Zarrilli S, Di Sarno A, Milano N, Gaccione M, Boggia B, et al.

- Hyperprolactinemia in men: clinical and biochemical features and response to treatment. *Endocrine*. 2003;20(1/2):75–82.
20. Klibanski A. Prolactinomas. *N Engl J Med*. 2010;362(13):1219–26.
 21. Sartorio A, Pizzocaro A, Liberati D, De Nicolao G, Veldhuis JD, Faglia G. Abnormal LH pulsatility in women with hyperprolactinaemic amenorrhoea normalizes after bromocriptine treatment: deconvolution-based assessment. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2000;52(6):703–12.
 22. Dorrington J, Gore-Langton RE. Prolactin inhibits oestrogen synthesis in the ovary. *Nature*. 1981;290(5807):600–2.
 23. Hancke K, Weiss J. Hyperprolaktinämie aus gynäkologischer Sicht. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;5(3):16–9.
 24. Naliato ECDO, Violante AHD, Caldas D, Farias MLF, Bussade I, Lamounier Filho A, et al. Bone density in women with prolactinoma treated with dopamine agonists. *Pituitary*. 2008;11(1):21–8.
 25. Shibli-Rahhal A, Schlechte J. The effects of hyperprolactinemia on bone and fat. *Pituitary*. 2009;12(2):96–104.
 26. Anderhuber F, Pera F. *Waldeyer Anatomie des Menschen*. 19. Auflag. Berlin/Boston: De Gruyter; 2012.
 27. Ludvik B, Kraupp M LA. *Endokrinologie und Stoffwechsel*. 4. Auflage. Wien: Facultas. WUV; 2010.
 28. Rogers A, Karavitaki N, Wass JAH. Diagnosis and management of prolactinomas and non-functioning pituitary adenomas. *BMJ*. 2014;349:g5390.
 29. Allolio B, Schulte HM, Pavel M, Wiedenmann B. *Praktische Endokrinologie*. 2. Auflage. München: Urban & Fischer in Elsevier; 2010.
 30. Mah PM, Webster J. Hyperprolactinemia: etiology, diagnosis, and management. *Semin Reprod Med*. 2002;20(4):365–74.
 31. Conner P, Fried G. Hyperprolactinemia; etiology, diagnosis and treatment alternatives. *Acta Obs Gynecol Scand*. 1998;77:249–62.
 32. Gungor A, Gokkaya N, Bilen A, Bilen H, Akbas E, Karadeniz Y, et al. Pituitary insufficiency and hyperprolactinemia associated with giant intra- and suprasellar carotid artery aneurysm. *Case Rep Med*. 2015;1–3.
 33. Grattan DR. 60 years of neuroendocrinology: the hypothalamo-prolactin axis. *J Endocrinol*. 2015;226(2):T101-22.
 34. Rossmannith WG. Hyperprolaktinämie: Eine praxisnahe Darstellung. *Gynäkologe* [Internet]. 2006;39(11):883–98. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00129-006-1900-8>
 35. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte J a, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(2):273–88.
 36. Chahal J, Schlechte J. Hyperprolactinemia. *Pituitary*. 2008;11(2):141–6.
 37. Hinney B, Wuttke W. Hyperprolaktinämie: Stellenwert der Makroprolaktinämie. *J Reprod Med Endocrinol*. 2005;2(5):278–80.
 38. Hattori N. Macroprolactinemia: a new cause of hyperprolactinemia. *J Pharmacol Sci*. 2003;92:171–7.

39. Iglesias P, Diez JJ. Macroprolactinoma: a diagnostic and therapeutic update. *QJM*. 2013;106(6):495–504.
40. Verhelst J, Abs R, Maiter D, Bruel A Van Den, Vandeweghe M, Velkeniers B, et al. Cabergoline in the treatment of hyperprolactinemia: a study in 455 patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(7):2518–22.
41. Webster J, Piscitelli G, Polli A, Ferrari CI, Ismail I, Scanlon MF. A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. *N Engl J Med*. 1994;331:904–9.
42. De Rosa M, Colao A, Di Sarno A, Ferone D, Landi M, Zarrilli S, et al. Cabergoline treatment rapidly improves gonadal function in hyperprolactinemic males: a comparison with bromocriptine. *Eur J Endocrinol*. 1998;138(3):286–93.
43. Colao A, Galderisi M, Di Sarno A, Pardo M, Gaccione M, D’Andrea M, et al. Increased prevalence of tricuspid regurgitation in patients with prolactinomas chronically treated with cabergoline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(10):3777–84.
44. Auriemma RS, Pivonello R, Perone Y, Grasso LFS, Ferreri L, Simeoli C, et al. Safety of long-term treatment with cabergoline on cardiac valve disease in patients with prolactinomas. *Eur J Endocrinol*. 2013;169(3):359–66.
45. Colao A, Vitale G, Cappabianca P, Briganti F, Ciccarelli A, De Rosa M, et al. Outcome of cabergoline treatment in men with prolactinoma: effects of a 24-month treatment on prolactin levels, tumor mass, recovery of pituitary function, and semen analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(4):1704–11.
46. Colao A, Di Sarno A, Cappabianca P, Di Somma C, Pivonello R, Lombardi G. Withdrawal of long-term cabergoline therapy for tumoral and nontumoral hyperprolactinemia. *N Engl J Med*. 2003;349(21):2023–33.
47. Colao A, Di Sarno A, Guerra E, Pivonello R, Cappabianca P, Caranci F, et al. Predictors of remission of hyperprolactinaemia after long-term withdrawal of cabergoline therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;67(3):426–33.
48. Colao A, Di Sarno A, Landi ML, Scavuzzo F, Cappabianca P, Pivonello R, 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):2247–52.
49. Lombardi M, Lupi I, Cosottini M, Rossi G, Manetti L, Raffaelli V, et al. Lower prolactin levels during cabergoline treatment are associated to tumor shrinkage in prolactin secreting pituitary adenoma. *Horm Metab Res*. 2014;46:939–42.
50. Molitch ME. Prolactinoma in pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011;25(6):885–96.
51. Auriemma RS, Perone Y, Di Sarno A, Grasso LFS, Guerra E, Gasperi M, et al. Results of a single-center observational 10-year survey study on recurrence of hyperprolactinemia after pregnancy and lactation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(1):372–9.
52. National Institutes of Health. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults—the evidence report. *Obes Res*. 1998;6(Suppl.2):51–179.
53. Grundy SM. Obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(6):2595–600.
54. Deutsche Adipositas Gesellschaft, Deutsche Diabetes Gesellschaft, Deutsche

Gesellschaft für Ernährung e.V., Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin e.V. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur „Prävention und Therapie der Adipositas“. 2. Auflage. 2014. 1-106 p.

55. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Rep Ser.* 2000;894:1–268.

56. Wirth A. Adipositas. 3. Auflage. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2008.

57. Després J, Lemieux I, Prud'homme D. Treatment of obesity: need to focus on high risk abdominally obese patients. *Br Med J.* 2001;322:716–20.

58. Horn Florian, Moc Isabelle, Schneider Nadine. Biochemie des Menschen. 3. Auflage. Stuttgart: Thieme; 2005.

59. Herold G. Innere Medizin. Köln; 2013.

60. National cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). Third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III) final report. *Circulation.* 2002;106(25):3143–421.

61. Hader C, Beischer W, Braun A, Dreyer M, Friedl A, Füsgen I, et al. Evidenzbasierte Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft: Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Alter. *Diabetes und Stoffwechsel.* 2004;13:30–54.

62. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* [Internet]. 2015;38(Supplement_1):S8–16. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/cgi/doi/10.2337/dc15-S005>

63. Österreichische Diabetes Gesellschaft. Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis. *Wien Klin Wochenschr.* 2016;128(Suppl.2):37–228.

64. Reinauer H, Scherbaum WA. Diabetes mellitus: Neuer Referenzstandard für HbA_{1c}. *Dtsch Arztebl.* 2009;106(17):805–6.

65. Schulte H, von Eckardstein A, Cullen P, Assmann G. Übergewicht und kardiovaskuläres Risiko. *Herz* [Internet]. 2001;26(3):170–7. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00059-001-2281-3>

66. Arslan MS, Topaloglu O, Sahin M, Tural E, Gungunes A, Cakir E, et al. Preclinical atherosclerosis in patients with prolactinoma. *Endocr Pract.* 2014;20(5):447–51.

67. de Assunção Alves Rodrigues LF, Campos SMS, Miranda PAC, Bizzi MF, Sales Do Amaral PH, Giannetti A V., et al. Prolactinoma: a condition associated with hypoadiponectinemia. *Horm Metab Res.* 2012;44(11):832–8.

68. Erem C, Kocak M, Nuhoglu I, Yilmaz M, Ucuncu O. Blood coagulation, fibrinolysis and lipid profile in patients with prolactinoma. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010;73(4):502–7.

69. Ciresi A, Amato MC, Guarnotta V, Lo Castro F, Giordano C. Higher doses of cabergoline further improve metabolic parameters in patients with prolactinoma regardless of the degree of reduction in prolactin levels. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013;79(6):845–52.

70. Inancli SS, Usluogullari A, Ustu Y, Caner S, Tam AA, Ersoy R, et al. Effect of cabergoline on insulin sensitivity, inflammation, and carotid intima media thickness in patients with prolactinoma. *Endocrine.* 2013;44(1):193–9.

71. dos Santos Silva CM, Barbosa FRP, Lima G a B, Warszawski L, Fontes R,

- Domingues RC, et al. BMI and metabolic profile in patients with prolactinoma before and after treatment with dopamine agonists. *Obesity (Silver Spring)*. 2011;19(4):800–5.
72. Berinder K, Nyström T, Höybye C, Hall K, Hulting AL. Insulin sensitivity and lipid profile in prolactinoma patients before and after normalization of prolactin by dopamine agonist therapy. *Pituitary*. 2011;14(3):199–207.
73. Fahy U, Hopton MI, Hartog M, Bolton CH, Hull MG. The lipoprotein profile of women with hyperprolactinaemic amenorrhoea. *Hum Reprod*. 1999;14(2):285–7.
74. Naliato ECO, Violante a. HD, Gaccione M, Caldas D, Lamounier Filho A, Loureiro CR, et al. Body fat in men with prolactinoma. *J Endocrinol Invest*. 2008;31(11):985–90.
75. Naliato ECO, Violante AHD, Caldas D, Filho AL, Loureiro CR, Fontes R, et al. Body fat in nonobese women with prolactinoma treated with dopamine agonists. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;67(6):845–52.
76. Auriemma RS, Granieri L, Galdiero M, Simeoli C, Perone Y, Vitale P, et al. Effect of cabergoline on metabolism in prolactinomas. *Neuroendocrinology*. 2013;98(4):299–310.
77. Jiang XB, Li CL, He DS, Mao ZG, Liu DH, Fan X, et al. Increased carotid intima media thickness is associated with prolactin levels in subjects with untreated prolactinoma: a pilot study. *Pituitary*. 2014;17(3):232–9.
78. Serri O, Li L, Mamputu JC, Beauchamp MC, Maingrette F, Renier G. The influences of hyperprolactinemia and obesity on cardiovascular risk markers: effects of cabergoline therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;64(4):366–70.
79. Ling C, Svensson L, Odén B, Weijdegård B, Edén B, Edén S, et al. Identification of functional prolactin (PRL) receptor gene expression: PRL inhibits lipoprotein lipase activity in human white adipose tissue. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(4):1804–8.
80. Wang H, Eckel RH. Lipoprotein lipase: from gene to obesity. *Physiol Endocrinol Metab*. 2009;297:E271–88.
81. Ben-Jonathan N, Hugo ER, Brandebourg TD, LaPensee CR. Focus on prolactin as a metabolic hormone. *Trends Endocrinol Metab*. 2006;17(3):110–6.
82. Auriemma RS, Galdiero M, Vitale P, Granieri L, Lo Calzo F, Salzano C, et al. Effect of chronic cabergoline treatment and testosterone replacement on metabolism in male patients with prolactinomas. *Neuroendocrinology*. 2015;101(1):66–81.
83. Tchernof A, Poehlman ET, Despres JP. Body fat distribution, the menopause transition, and hormone replacement therapy. *Diabetes Metab*. 2000;26(1):12–20.
84. Cincotta AH, Meier AH. Bromocriptine inhibits in vivo free acid oxidation and hepatic glucose output in seasonally obese hamsters (*Mesocricetus auratus*). *Metab Clin Exp*. 1995;44(10):1349–55.
85. Greenman Y, Tordjman K, Stern N. Increased body weight associated with prolactin secreting pituitary adenomas: weight loss with normalization of prolactin levels. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1998;48(5):547–53.
86. Doknic M, Pekic S, Zarkovic M, Medic-Stojanoska M, Dieguez C, Casanueva F, et al. Dopaminergic tone and obesity: an insight from prolactinomas treated with bromocriptine. *Eur J Endocrinol*. 2002;147(1):77–84.
87. Schubert M, Jockenhövel F. Testosteron und das metabolische Syndrom. *Urologe*. 2010;49(1):47–50.

