

Diplomarbeit

Medikamentös resistente Prolaktinome: Ein klinischer Fallbericht

eingereicht von

Tetiana Feshchenko

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor(in) der gesamten Heilkunde Drⁱⁿ. med. univ.

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Innere Medizin

Klin. Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie

unter der Anleitung von

Priv.-Doz. Dr. med. Verena Theiler-Schwetz

Graz, 19. Mai 2026

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.

Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.

Graz, 19. Mai 2026

Tetiana Feshchenko, eh.

Danksagung

Ich möchte allen, die mich während des Verfassens dieser Diplomarbeit und während meines gesamten Studiums unterstützt haben, meinen tiefsten Dank aussprechen. An erster Stelle gilt mein aufrichtiger Dank meiner Betreuerin für die wertvollen Ratschläge, die Geduld und die professionelle Begleitung. Ihre Unterstützung und Ihr Auge für Details waren entscheidend für die Fertigstellung dieser Arbeit.

Ein besonderer Dank gilt meiner Familie – für ihr Verständnis, ihren Glauben an mich und ihre Geduld in den stressigsten Momenten. Ich danke meinen Freunden, die mich nicht nur moralisch unterstützt, sondern mir auch geholfen haben, mich auf das Wesentliche zu konzentrieren.

Diese Arbeit ist das Ergebnis einer gemeinsamen Anstrengung, wofür ich jedem, der an meiner Seite war, aufrichtig dankbar bin.

Zusammenfassung

Prolaktinome sind die häufigsten hormonell aktiven Tumoren der Hypophyse und machen bis zu 40 % aller Adenome dieser Lokalisation aus. Trotz der Wirksamkeit der Standardtherapie mit Dopaminagonisten (DA) zeigen etwa 10–15 % der Patient:innen eine Therapieresistenz, was eine ernsthafte klinische Herausforderung darstellt. Diese Studie zielt darauf ab, einen klinischen Fall eines Patienten mit einem Prolaktinom zu analysieren, das auf eine medikamentöse Therapie resistent ist.

Methodik:

Es wird eine klinisch-analytische Fallstudie eines 1990 geborenen Mannes mit einem Makroprolaktinom vorgestellt, das gegen Standarddosierungen von Cabergolin resistent war. Es wurde eine umfassende Untersuchung durchgeführt, einschließlich dynamischer MRT des Gehirns und Beurteilung des Hormonprofils.

Ergebnisse:

Die Analyse des klinischen Falls bestätigte eine partielle Resistenz gegenüber Dopaminagonisten. Der dritte chirurgische Eingriff ermöglichte eine Reduktion des Tumorumfanges um 60 % und eine Senkung des Prolaktinspiegels von 1450 auf 690 mIE/L.

Schlussfolgerungen:

Ein kombinierter Ansatz aus chirurgischer Volumenreduktion und niedrig dosierter DA-Therapie kann eine effektive Strategie für Patient:innen mit resistenten Prolaktinomen sein.

Abstract

Prolactinomas are the most common type of hormonally active pituitary adenomas, which in most cases can be effectively treated with dopamine agonists. However, 10–15% of patients develop resistance to drug therapy, necessitating alternative treatment approaches. The mechanisms of resistance include reduced expression of D2 receptors, genetic mutations, and structural changes in the tumor tissue. Despite existing clinical guidelines, the optimal management strategy for patients with resistant prolactinomas remains controversial, especially in cases of intolerance to standard medication doses. This study aims to analyze the effectiveness of a combined approach to treating a resistant prolactinoma based on a clinical case and to develop an algorithm for the management of such patients.

Methods:

A retrospective analysis was performed on the clinical case of a patient with a macroprolactinoma that was resistant to standard doses of cabergoline. The evaluation of results included the dynamics of prolactin levels and changes in tumor size according to MRI findings.

Results:

The combined treatment, including a third surgical procedure and subsequent low-dose cabergoline therapy, resulted in a significant reduction in tumor volume (by 60 %) and a decrease in prolactin levels from 1450 to 690 mIU/L.

Conclusions:

In cases of resistance to standard doses of dopamine agonists, a combined approach involving surgical treatment followed by low-dose pharmacotherapy may be an effective strategy.

Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung	i
Danksagung	ii
Zusammenfassung	iii
Abstract	iv
Abkürzungsverzeichnis	viii
Abbildungsverzeichnis	ix
Tabellenverzeichnis	x
1 Einleitung	1
1.1 Prolaktinome: Epidemiologie und Pathogenese	2
1.2 Klinisches Bild und Diagnose von Prolaktinomen	2
1.3 Behandlungsmethoden von Prolaktinomen	4
1.3.1 Medikamentöse Therapie: Dopaminagonisten	4
1.3.2 Chirurgische Behandlung	6
1.3.3 Strahlentherapie	7
1.4 Resistenz gegenüber Dopaminagonisten: Definition und Mechanismen	8
1.4.1 Molekulare Mechanismen der Resistenz	9
1.4.2 Klinische Prädiktoren der Resistenz	10
1.5 Moderne Ansätze zur Behandlung resistenter Prolaktinome	11
1.5.1 Aktualität des Problems und Begründung der Studie	12
2 Materialien und Methoden der Studie	13
2.1 Studiendesign und Einschlusskriterien für Patient:innen	13
2.1.1 Methoden der klinischen Untersuchung	13
2.1.2 Labordiagnostik	14
2.1.3 Bestimmung des Prolaktinspiegels	15
2.1.4 Makroprolaktin-Test	15

2.1.5	Beurteilung der Schilddrüsenfunktion	16
2.1.6	Beurteilung der gonadotropen Achse	16
2.1.7	Ausschluss anderer endokriner Störungen	16
2.1.8	Biochemische Marker der Resistenz	16
2.1.9	Molekulargenetische Untersuchungen	17
2.1.10	Überwachung der Behandlungseffektivität	17
2.1.11	Bildgebende Verfahren	18
2.2	Behandlungsmethoden und Bewertung ihrer Wirksamkeit	19
2.2.1	Pharmakologische Therapie	20
2.2.2	Medikamentenwechsel bei Resistenz	20
2.2.3	Chirurgische Behandlung	21
2.2.4	Strahlentherapie	22
2.2.5	Kombinierte Behandlungsansätze für resistente Prolaktinome .	22
2.2.6	Behandlungsansätze für aggressive Prolaktinome	22
3	Eigene Ergebnisse	26
3.1	Klinischer Fall eines Patienten mit resistentem Prolaktinom	26
3.1.1	Anamnese und Erstuntersuchung	28
3.1.2	Ergebnisse der Labor- und instrumentellen Untersuchungen . .	28
3.1.3	Versuche einer medikamentösen Therapie und deren Ergebnisse	29
3.1.4	Analyse der Entwicklung der Behandlungsresistenz	29
3.2	Chirurgische Behandlung eines resistenten Prolaktinoms	30
3.2.1	Begründung der Wahl der chirurgischen Methode	31
3.2.2	Ergebnisse des chirurgischen Eingriffs	31
3.3	Postoperativer Verlauf und weitere Beobachtung	32
3.3.1	Hormoneller Status nach der Operation	32
3.3.2	Dynamik der neurologischen Symptome	32
3.3.3	Langzeitergebnisse der Behandlung	33
4	Diskussion der Ergebnisse	34
4.1	Analyse des klinischen Falles im Kontext moderner Ansätze zu resistenten Prolaktinomen	34
4.2	Vergleich mit Literaturdaten zur Wirksamkeit verschiedener Behandlungsmethoden bei resistenten Prolaktinomen	35
4.3	Algorithmus zur Behandlung von Patienten mit Dopaminagonisten-resistenten	38
4.4	Einschränkungen der Studie	40
	Literaturverzeichnis	42

Abkürzungsverzeichnis

5-HIAA	5-Hydroxyindolessigsäure
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
AD	Dopaminagonisten
AIP	Arylhydrocarbon-Rezeptor-interagierendes Protein
D2	Dopaminrezeptoren Typ 2
DA	Dopaminagonisten
EBRT	Externe Bestrahlungsradiotherapie
EMT	Epithelial-mesenchymaler Übergang
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
GH	Wachstumshormon (Growth Hormone)
Ki-67	Marker für Zellproliferation
LH	Luteinisierendes Hormon
MAPK/ERK	Mitogen-aktivierte Proteinkinase / Extrazellulär signalregulierende Kinase
MEN1	Multiple endokrine Neoplasie Typ 1
mIE/L	Milli-internationale Einheiten pro Liter
MRT	Magnetresonanztomographie
mTOR	Mammalian Target of Rapamycin
ng/ml	Nanogramm pro Milliliter
PEG	Polyethylenglykol
PI3K/Akt	Phosphatidylinositol-3-Kinase / Proteinkinase B
PRDM2	PR-Domain containing Protein 2
SRS	Stereotaktische Radiochirurgie
SF3B1	Splice Factor 3b Subunit 1
TSH	Thyreoida-stimulierendes Hormon
T4	Thyroxin
VEGF	Vaskulärer Endothelialer Wachstumsfaktor

Abbildungsverzeichnis

1	Algorithmus zur Untersuchung von Patient:innen mit Verdacht auf Prolaktinom	14
2	Algorithmus der Labordiagnostik mit Prolaktin	17
3	MRT der Hypophyse	19
4	Algorithmus zur Behandlung von Patient:innen mit Dopaminagonisten-resistenten Prolaktinomen	38

Tabellenverzeichnis

1	Behandlungsmethoden des Prolaktinoms und ihre Wirksamkeit	24
2	Chronologie des Krankheitsverlaufs bei einem Patienten mit Makroprolaktinom	27
3	Vergleichstabelle der Methoden für resistente Prolaktinome	37

Kapitel 1

Einleitung

Das Prolaktinom stellt das häufigste hormonell aktive Hypophysenadenom dar und macht bis zu 40% aller Tumoren dieser Lokalisation aus [1, 4]. Es handelt sich um eine gutartige Neubildung, die eine übermäßige Menge an Prolaktin produziert, was zur Entwicklung einer Hyperprolaktinämie mit nachfolgenden klinischen Konsequenzen führt: Hypogonadismus, Menstruationsstörungen bei Frauen, verminderte Libido und Fertilität bei Männern, Galaktorrhö sowie Kompressionssymptome bei Makroadenomen wie Kopfschmerzen, Sehstörungen und Hypopituitarismus [3, 6, 13].

Die führende therapeutische Strategie ist die medikamentöse Behandlung mit Dopaminagonisten (DA), wobei Cabergolin aufgrund seiner hohen Wirksamkeit und guten Verträglichkeit das Medikament der ersten Wahl ist [2, 33]. In den meisten Fällen gelingt es, eine Senkung des Prolaktinspiegels, eine Verkleinerung der Tumorgroße, die Wiederherstellung der reproduktiven Funktion und sogar das Absetzen der Behandlung zu erreichen [4, 16]. In der klinischen Praxis treten jedoch zunehmend Fälle von Prolaktinomen auf, die resistent gegenüber der Therapie sind – sowohl vollständig als auch partiell, mit einer Diskrepanz des klinischen Effekts oder dem Fehlen einer Dynamik des Hormonprofils [19, 52].

Die Resistenz gegenüber DA ist ein multifaktorielles Phänomen, das sowohl durch zelluläre Mechanismen (geringe Expression von D2-Rezeptoren, Tumorfibrose) als auch durch genetische Mutationen bedingt sein kann, die die Empfindlichkeit gegenüber dopaminerger Stimulation herabsetzen [5, 15]. Darüber hinaus vertragen einige Patient:innen DA aufgrund der Nebenwirkungen, wie beispielsweise, psychiatrische Störungen und impulsives Verhalten nicht, was die Fortsetzung der Therapie unmöglich macht [9, 10]. In solchen Situationen entsteht die Notwendigkeit, alternative Ansätze einzubeziehen, einschließlich chirurgischer Eingriffe, Strahlentherapie und sogar des Einsatzes von Zytostatika bei aggressiven Tumoren [4, 44, 47].

Ziel dieser Arbeit ist die umfassende Untersuchung eines klinischen Falles eines Patienten mit einem Prolaktinom, das gegenüber der medikamentösen Behandlung resistent ist, mit einer detaillierten Analyse des diagnostischen Algorithmus, der

pathophysiologischen Mechanismen der Resistenz, der Begründung der Behandlungsstrategie und der Bestimmung der Schlüsselpunkte eines interdisziplinären Ansatzes im Management solcher Patient:innen. Das dargestellte klinische Beispiel veranschaulicht die Herausforderungen der modernen Endokrinologie und Neurochirurgie bei der Behandlung von Prolaktinomen, die auf die Erstlinientherapie nicht ansprechen.

1.1 Prolaktinome: Epidemiologie und Pathogenese

Prolaktinome sind hormonell aktive Adenome des Hypophysenvorderlappens, die Prolaktin sezernieren. Sie machen bis zu 40% aller Hypophysentumoren aus, wobei sie bei Frauen im reproduktiven Alter, bei denen häufiger Mikroadenome entdeckt werden, überwiegen. Bei Männern hingegen finden sich eher Makroadenome, oft mit invasivem Wachstum [1, 4]. Der primäre pathogenetische Mechanismus ist die Proliferation laktotroper Zellen mit einer Störung der dopaminergen Kontrolle der Prolaktinsekretion. In einigen Fällen werden Veränderungen der D2-Rezeptoren oder Anomalien in den Signalwegen beobachtet, die zu einer verminderten Reaktion auf die Therapie beitragen [5, 19]. Hohe Prolaktinspiegel verursachen Hypogonadismus, Menstruationsstörungen, Galaktorrhö, Infertilität und bei Makroadenomen neurologische Symptome aufgrund des Drucks auf umliegende Strukturen [3, 6].

Nach aktuellen Daten ist die Pathogenese des Prolaktinoms heterogen: Neben dem hormonellen Ungleichgewicht spielen genetische und molekulare Faktoren eine wichtige Rolle, insbesondere Mutationen der Gene AIP und MEN1, sowie die Aktivierung der Signalwege PI3K/Akt/mTOR, die die proliferative Aktivität der Tumorzellen erhöhen [5, 15]. In einigen Fällen zeigt der Tumor einen aggressiven Verlauf – Invasion in die Sinus cavernosus, Therapieresistenz, was einen multidisziplinären Behandlungsansatz erfordert [44].

Besondere Aufmerksamkeit verdient das Phänomen der Makroprolaktinämie – die Präsenz immunreaktiver, aber biologisch inaktiver Prolaktinformen, die zu einer falsch-positiven Diagnose führen können. In solchen Fällen kann der Prolaktinspiegel hoch sein, jedoch ohne entsprechende Klinik, was eine sorgfältige Laboranalyse erfordert [4]. Die pathogenetische Vielfalt von Prolaktinomen erfordert somit einen individuellen Ansatz bei der Diagnose und Therapie jedes Patienten.

1.2 Klinisches Bild und Diagnose von Prolaktinomen

Die klinischen Manifestationen von Prolaktinomen sind eng mit dem Grad der Hyperprolaktinämie und der Tumorgröße verbunden. Bei Frauen sind die charakteristischsten Symptome Oligo- oder Amenorrhoe, Galaktorrhö, verminderte Libido und Infertilität. Oft führen diese Symptome bereits in frühen Stadien der Erkrankung zu

einem Besuch bei Gynäkolog:innen oder Endokrinolog:innen, was eine frühzeitige Diagnose von Mikroprolaktinomen begünstigt. Bei Männern ist die Klinik weniger spezifisch: Hypogonadismus, verminderte Libido, erektile Dysfunktion und reduzierte Muskelmasse werden spät erkannt, und die Diagnose wird oft erst bei Vorliegen eines Makroprolaktinoms mit neurologischen Symptomen wie Kopfschmerzen, bitemporaler Hemianopsie und manchmal Anzeichen von Hypopituitarismus gestellt [3, 4, 6, 13].

Die biochemische Diagnose basiert auf der Bestimmung des Prolaktinspiegels im Serum. Werte von >200 ng/ml deuten in der Regel auf ein Makroadenom hin, während bei Mikroadenomen der Spiegel selten 100-150 ng/ml überschreitet [1, 33]. Gleichzeitig erfordern stark erhöhte Werte (bis zu Tausenden von ng/ml) den Ausschluss eines Laborartefakts – des sogenannten "Hook-Effekts", bei dem eine übermäßige Menge des analysierten Hormons zu falsch niedrigen Ergebnissen führt. In solchen Fällen ist eine serielle Verdünnung der Proben vor der Wiederholung der Analyse erforderlich [4, 25].

Eine weitere wichtige diagnostische Falle ist die Makroprolaktinämie – das Vorhandensein biologisch inaktiver Prolaktinformen, die die Analyseergebnisse künstlich erhöhen können. Daher sollte bei fehlenden klinischen Symptomen trotz erhöhten Prolaktins unbedingt eine Untersuchung mittels Polyethylenglykol (PEG)-Fällung zur Detektion von Makroprolaktin durchgeführt werden [4].

Die bildgebende Diagnostik umfasst die Magnetresonanztomographie (MRT) der Hypophyse mit Kontrastmittel, die es ermöglicht, die Tumorgroße, ihre Lokalisation, das Vorhandensein einer Invasion in den Sinus cavernosus oder einer suprasellären Ausdehnung sowie den Zustand der umgebenden Strukturen – des Chiasma opticum, der dritten Ventrikel, des Hirnstamms – zu beurteilen [27, 30]. Bei großen Tumoren mit Kompressionszeichen ist eine Konsultation eines Neurochirurgen und Ophthalmologen mit Beurteilung der Gesichtsfelder indiziert [4, 50].

Zusätzlich sollte eine Differentialdiagnose zu funktionell inaktiven Hypophysenadenomen, sekundärer Hyperprolaktinämie bei Hypothyreose, Zirrhose, chronischer Niereninsuffizienz sowie bei Einnahme von Medikamenten, die das dopaminerge System beeinflussen (Antipsychotika, Opiate, Antihypertensiva), durchgeführt werden [11, 49]. Bei Verdacht auf Hormonmangel ist die Beurteilung anderer Hypophysenhormone wie TSH, ACTH, LH, FSH, Somatotropin usw. erforderlich.

Die genaue Diagnose eines Prolaktinoms basiert auf einer Analyse klinischer, labormedizinischer und radiologischer Daten unter Berücksichtigung möglicher Fehler und komorbider Zustände, die den Prolaktinspiegel beeinflussen können.

1.3 Behandlungsmethoden von Prolaktinomen

Die Basis der Prolaktinom-Behandlung ist die medikamentöse Therapie mit Dopaminagonisten (DA), die als Erstlinienstandard anerkannt ist. Das effektivste und bestverträgliche Medikament ist Cabergolin, das Bromocriptin in Bezug auf die Wirksamkeit bei der Normalisierung des Prolaktinspiegels, der Induktion der Tumorregression und der Häufigkeit der Wiederherstellung der reproduktiven Funktion übertrifft [2, 33, 37]. In den meisten Fällen ermöglicht Cabergolin die Kontrolle der Erkrankung, und bei einem Drittel der Patient:innen ist ein vollständiger Therapieabbruch ohne Rezidiv möglich [4, 25].

Die chirurgische Behandlung, in der Regel über einen transsphenoidalen Zugang, wird bei Resistenz oder Unverträglichkeit gegenüber DA, schnellem Tumorwachstum, Kompression des Chiasma opticum, Hypophysenapoplexie sowie bei persönlichen Präferenzen des Patienten in Betracht gezogen [10, 28]. Die Wirksamkeit der Operation hängt von der Tumorgroße, dem Grad der Invasion und der Erfahrung des Neurochirurgen ab: Bei Mikroadenomen ist die Rate der vollständigen Entfernung und Remission signifikant höher als bei Makroprolaktinomen mit Invasion [18, 32].

Die Strahlentherapie wird nur begrenzt eingesetzt, hauptsächlich bei Patient:innen mit aggressiven oder rezidivierenden Tumorformen, die resistent gegen medikamentöse und chirurgische Behandlung sind. Moderne Methoden, insbesondere das Gamma-Knife, ermöglichen eine Verkleinerung der Tumorgroße und eine Normalisierung des Prolaktinspiegels innerhalb weniger Jahre, sind jedoch mit dem Risiko der Entwicklung eines Hypopituitarismus verbunden [22, 44].

Neuere Ansätze erwägen den Einsatz einer Chemotherapie (Temozolomid) bei aggressiven Prolaktinomen mit hohem mitotischem Index oder Proliferationsmarkern (Ki-67), die Anzeichen von malignem Verhalten zeigen [5, 44]. Auch das Potenzial von zielgerichteten Therapien (mTOR-Inhibitoren, Tyrosinkinase-Inhibitoren) und Immuntherapien wird erforscht, doch die klinische Erfahrung in diesem Bereich ist derzeit begrenzt [4].

Somit sollte der Ansatz zur Prolaktinom-Behandlung individualisiert sein, unter Berücksichtigung der Tumorgroße, ihrer Aggressivität, des Therapieansprechens, der Medikamentenverträglichkeit und der persönlichen Bedürfnisse des Patienten. In Fällen von Resistenz ist ein multidisziplinärer Ansatz unter Einbeziehung eines Endokrinologen, Neurochirurgen, Radiologen und bei Bedarf eines Onkologen erforderlich.

1.3.1 Medikamentöse Therapie: Dopaminagonisten

Dopaminagonisten (DA) sind die Erstlinientherapie bei Prolaktinomen, da sie nicht nur den Prolaktinspiegel im Serum senken, sondern auch das Tumolvolumen

reduzieren können. Das Hauptziel sind die D2-Dopaminrezeptoren auf den lactotrophen Zellen der Hypophyse. Ihre Stimulation hemmt die Synthese und Sekretion von Prolaktin und induziert die Apoptose der Tumorzellen.

Unter den verwendeten Präparaten werden Cabergolin und Bromocriptin am häufigsten eingesetzt. Cabergolin ist ein Ergotderivat mit hoher Affinität zu D2-Rezeptoren, einer langen Halbwertszeit (über 60 Stunden) und einer besseren Verträglichkeit im Vergleich zu Bromocriptin. Es ermöglicht eine Therapie 1-2 Mal pro Woche, was die Therapietreue erheblich verbessert. Die Standard-Anfangsdosis beträgt 0,25 mg zweimal wöchentlich mit anschließender Titration, bis der angestrebte Prolaktinspiegel und der klinische Effekt erreicht sind. Bei vielen Patient:innen überschreitet die Dosis 1 mg/Woche nicht, obwohl sie in Fällen von Resistenz 3,5 mg/Woche und mehr erreichen kann [2, 52].

Bromocriptin ist ein älteres Präparat, das häufiger eingenommen werden muss (2-3 Mal täglich), eine kürzere Wirkdauer hat und häufiger Nebenwirkungen (Übelkeit, orthostatische Hypotonie, Kopfschmerzen) verursacht. Es bleibt jedoch eine wichtige Alternative bei Unverträglichkeit von Cabergolin und wird aufgrund seiner nachgewiesenen Sicherheit in der Schwangerschaft auch für die Familienplanung empfohlen [6, 17].

Der Einsatz von DA führt bei 80–90 % der Patient:innen zu einer Normalisierung des Prolaktinspiegels, bei 60–80 % zu einer Tumorregression und bei Frauen zur Wiederherstellung des Ovulationszyklus sowie der Libido bei Männern [4, 33]. Bei stabiler Normoprolaktinämie und Tumorverkleinerung kann ein Versuch der schrittweisen Absetzung der Therapie unter Kontrolle von MRT und Hormonüberwachung in Betracht gezogen werden.

Die Therapie erfordert eine individuelle Dosisanpassung, regelmäßige Laborkontrollen und eine MRT nach 6 Monaten Behandlungsbeginn. Darüber hinaus wird vor Beginn der Cabergolin-Therapie eine Echokardiographie mit Beurteilung des Herzklappenapparats empfohlen, da das Medikament in Parkinson-Dosen mit dem Risiko einer Klappenfibrose assoziiert ist. In der endokrinologischen Praxis wird dieses Risiko als gering eingeschätzt, aber eine Kontrolle ist bei langfristiger Anwendung hoher Dosen obligatorisch [3, 9].

Zusammenfassend sind Dopaminagonisten eine effektive und sichere Behandlungsmethode für Prolaktinome mit nachgewiesenem klinischem Nutzen. Gleichzeitig erfordert die Therapie eine dynamische Überwachung, Kontrolle der Nebenwirkungen und Bewertung der Wirksamkeit, um rechtzeitig Entscheidungen bezüglich Eskalation, Chirurgie oder Therapieabbruch treffen zu können.

1.3.2 Chirurgische Behandlung

Die chirurgische Intervention nimmt einen wichtigen Platz im Behandlungsalgorithmus des Prolaktinoms ein, wenn eine Resistenz oder Unverträglichkeit gegenüber der medikamentösen Therapie vorliegt oder wenn vitale Strukturen komprimiert werden. Die Hauptindikationen für eine Operation sind: fehlende Wirkung von Dopaminagonisten (DA), Sehstörungen aufgrund von Chiasmakompression, Hypophysenapoplexie, Unverträglichkeit von DA-Nebenwirkungen oder der persönliche Wunsch des Patienten [10, 28, 32].

Der Standard-Operationszugang ist die transsphenoidale endoskopische oder mikroskopische Adenomektomie. Beide Methoden ermöglichen eine maximal schonende Tumorentfernung durch den Nasengang ohne Kraniotomie. Die endoskopische Methode gewinnt aufgrund besserer Visualisierung, geringerer Traumatisierung, kürzerer Hospitalisierungsdauer und geringerer Komplikationsraten zunehmend an Bedeutung [30, 35].

Die Remissionsrate nach der Operation hängt maßgeblich von der Größe des Prolaktinoms und dessen Invasionsgrad ab. Bei Mikroadenomen erreicht die Rate der vollständigen Entfernung und Normalisierung des Prolaktinspiegels 70-90 %, während sie bei Makroadenomen mit kavernöser Invasion deutlich niedriger ist, im Bereich von 30-50% [18, 28]. In solchen Fällen dient die Operation der Debulking-Funktion, indem sie das Tumolvolumen reduziert und die Wirksamkeit der nachfolgenden medikamentösen Therapie verbessert.

Postoperative Komplikationen umfassen Liquorrhoe, Blutungen, Infektionen (Meningitis, Sinusitis) sowie die Entwicklung eines Hypopituitarismus, der eine Hormonersatztherapie erforderlich macht [30, 54]. Bei entsprechender Erfahrung des neurochirurgischen Teams und moderner Ausstattung bleiben die Risiken jedoch akzeptabel und die Ergebnisse langfristig stabil.

Ein wichtiger Aspekt ist die sorgfältige präoperative Planung, insbesondere die Beurteilung der MRT, des Gesichtsfeldes, des gesamten Hormonprofils und des funktionellen Zustands des Patienten. Im Falle einer partiellen Tumorentfernung oder eines Krankheitsrezidivs nach der Operation wird in der Regel eine Wiederaufnahme der medikamentösen Therapie oder, falls erforderlich, eine Strahlentherapie eingeleitet [4, 18, 44].

Zusammenfassend ist die chirurgische Behandlung eine effektive Option bei sorgfältig ausgewählten Patient:innen mit Prolaktinomen, insbesondere bei Komplikationen oder DA-Resistenz. Sie sollte als integrierter Schritt im Rahmen eines multidisziplinären Ansatzes zur Behandlung solcher Patient:innen betrachtet werden.

1.3.3 Strahlentherapie

Die Strahlentherapie ist die dritte Option in der Behandlung von Prolaktinomen und wird bei Ineffektivität oder Unverträglichkeit der medikamentösen und chirurgischen Behandlung in Betracht gezogen. Obwohl moderne Dopaminagonisten, insbesondere Cabergolin, eine hohe Wirksamkeit zeigen, weisen 10-20 % der Patient:innen eine Resistenz oder nur eine partielle Reaktion auf die Behandlung auf. In solchen Fällen wird ein strahlentherapeutischer Eingriff klinisch sinnvoll, insbesondere bei Vorliegen eines aggressiven oder invasiven Prolaktinoms [47, 52].

Zu den Methoden der Strahlentherapie gehören die fraktionierte externe Strahlentherapie (EBRT) und die stereotaktische Radiochirurgie (SRS), z.B. Gamma-Knife oder CyberKnife. EBRT beinhaltet die mehrfache Bestrahlung des Tumors mit kleinen Dosen (üblicherweise 1,8–2 Gy pro Sitzung) über einen Zeitraum von 5–6 Wochen, was eine schrittweise Reduzierung der Tumoraktivität ermöglicht. Im Gegensatz dazu ist SRS eine gezielte Einmalbestrahlung (oder wenige Male) des Tumors mit einer hohen Dosis und millimetergenauer Präzision, die eine bessere Wachstumskontrolle bei geringerem Schädigungsvolumen des gesunden Gewebes gewährleistet [22, 30].

Die klinische Wirksamkeit beider Methoden hängt von der Tumorgröße, ihrer Lokalisation und früheren Interventionen ab. Die Radiochirurgie ist effektiver für kleine verbleibende oder 10 rezidivierende Tumoren, insbesondere wenn sie keine kritischen Strukturen wie das Chiasma opticum infiltrieren. Studien zeigen, dass bei über 70% der Patient:innen nach SRS eine Stabilisierung der Tumorgröße erreicht werden kann und bei einem Drittel eine Normalisierung des Prolaktinspiegels innerhalb von 2-5 Jahren nach der Behandlung [22, 44].

Zu den Komplikationen der Strahlentherapie gehört am häufigsten die Entwicklung eines Hypopituitarismus mit gestörter Sekretion eines oder mehrerer Hypophysenhormone. Die Häufigkeit dieser Komplikation erreicht 30 - 60 % innerhalb von 5–10 Jahren nach EBRT und ist bei SRS etwas geringer, obwohl sie von der Dosis und dem Volumen des zu bestrahlenden Gewebes abhängt [30, 44]. Darüber hinaus besteht bei der Strahlentherapie ein potenzielles Risiko einer strahlenbedingten Schädigung der Sehnerven oder des Chiasmas, insbesondere bei ungenauer Positionierung oder großer Tumorgröße.

Wichtig ist eine sorgfältige Patientenauswahl, insbesondere für stereotaktische Methoden, da diese bei Tumoren, die näher als 2 mm an den Sehnervenstrukturen liegen, nicht empfohlen werden. In solchen Fällen wird eine fraktionierte Bestrahlung bevorzugt. Patient:innen bedürfen einer langfristigen endokrinologischen Überwachung zur frühzeitigen Erkennung hormoneller Defizite sowie einer regelmäßigen MRT-Kontrolle mindestens einmal jährlich.

Die Strahlentherapie ist eine effektive, aber begrenzt angewandte Strategie im

Management von Prolaktinomen, hauptsächlich in resistenten, rezidivierenden oder aggressiven Fällen. Ihre Anwendung erfordert hohe Präzision, Erfahrung und einen multidisziplinären Ansatz.

1.4 Resistenz gegenüber Dopaminagonisten: Definition und Mechanismen

Resistenz gegenüber Dopaminagonisten (DA) ist ein klinisch bedeutsames Problem, das den Verlauf von Prolaktinomen bei einem Teil der Patient:innen kompliziert. Darunter versteht man das Fehlen oder eine unzureichende Reaktion auf die DA-Therapie in Form einer persistierenden Hyperprolaktinämie und des Ausbleibens einer Tumorverkleinerung. Nach den Kriterien wird eine Resistenz gegenüber Cabergolin festgestellt, wenn der normale Prolaktinspiegel bei einer Dosis von ≥ 2 mg/Woche nicht erreicht werden kann oder wenn die Tumorverkleinerung laut MRT $< 50\%$ beträgt [2, 34, 52].

Eine primäre Resistenz wird von Beginn der Behandlung an beobachtet, während eine sekundäre Resistenz nach einer anfänglichen Reaktion auf die Therapie auftritt. Die Prävalenz der Resistenz beträgt etwa 10–15 % bei der Behandlung mit Cabergolin und bis zu 25 % bei der Anwendung von Bromocriptin, was die Überlegenheit von Cabergolin als Medikament der Wahl bestätigt [2, 47].

Die pathogenetischen Mechanismen der Resistenz sind komplex und noch nicht vollständig geklärt. Einer der Hauptmechanismen wird als verminderte Expression oder Mutation der D2-Dopaminrezeptoren in den laktotrophen Zellen angesehen. Es wurde auch festgestellt, dass Prolaktinome mit geringer D2-Rezeptordichte schlechter auf die Behandlung ansprechen und zu aggressivem Wachstum neigen (5, 19). Zusätzliche Faktoren sind Veränderungen in den Signalwegen (PI3K/Akt/mTOR, MAPK), die das autonome proliferative Potenzial des Tumors fördern [15, 44].

Andere Hypothesen umfassen den epithelial-mesenchymalen Übergang (EMT), der die Invasivität von Prolaktinomen sowie die Aktivität von Molekülen, die die Apoptose blockieren, insbesondere Bcl-2, erhöht. Immunhistochemische Untersuchungen von Geweben resistenter Prolaktinome zeigen eine erhöhte Expression von Ki-67 und p53, was mit der proliferativen Aktivität und einer potenziellen malignen Transformation korreliert [5, 44].

Bei Patient:innen mit genetischen Syndromen (z. B. MEN1, AIP-Mutationen) sind Prolaktinome häufiger multifokal, weisen eine atypische Histologie auf und zeigen eine schlechtere Prognose und therapeutische Reaktion [19]. Daher wird in Fällen von Resistenz eine genetische Beratung und molekulare Diagnostik empfohlen.

Die Aufklärung der molekularen und zellulären Mechanismen, die der Resistenz

gegenüber Dopaminagonisten zugrunde liegen, spielt eine Schlüsselrolle bei der Wahl der weiteren Behandlungsstrategie. Dies ermöglicht einen fundierteren Ansatz bei der Dosis-Eskalation, der rechtzeitigen Einbeziehung chirurgischer oder strahlentherapeutischer Behandlungen und in Einzelfällen die Teilnahme des Patienten an klinischen Studien mit neuen therapeutischen Methoden.

1.4.1 Molekulare Mechanismen der Resistenz

Die Resistenz von Prolaktinomen gegenüber Dopaminagonisten (DA) ist die Folge komplexer Veränderungen auf der Ebene zellulärer Signalwege, der Rezeptorexpression und genetischer Mutationen. Einer der Schlüsselfaktoren ist die als vermindert oder verändert angenommene Expression von D2-Dopaminrezeptoren im Tumorgewebe. Das Vorhandensein defekter oder quantitativ unzureichender Rezeptoren führt zu einer gestörten Bindung des Medikaments an das Zielmolekül, wodurch die erwartete biochemische und morphologische Reaktion ausbleibt.

In-vitro-Studien und immunhistochemischen Analysen von Prolaktinomen mit geringer Therapieempfindlichkeit zeigten eine reduzierte Expression des DRD2-Gens, das den D2-Rezeptor kodiert, sowie eine verminderte Dichte der Rezeptoren selbst auf der Oberfläche der Tumorzellen. Darüber hinaus wurden bei einem Teil der Patient:innen Mutationen in den Signalkaskaden festgestellt, die das Signal vom Rezeptor zu intrazellulären Effektoren übertragen, insbesondere in den Systemen PI3K/Akt, MAPK/ERK und mTOR. Die Aktivierung dieser Signalwege gewährleistet die Proliferation, das Überleben der Zellen und die Resistenz gegenüber Apoptose, was die Wirksamkeit des dopaminergen Einflusses erheblich reduziert [5, 15].

Ein wichtiges Element der Pathogenese ist auch die Verstärkung anti-apoptotischer Signale. Zum Beispiel wurde in Geweben resistenter Tumoren eine erhöhte Expression von Proteinen der Bcl-2-Familie festgestellt, die den programmierten Zelltod hemmen. Dies erschwert die Reduzierung der Tumormasse selbst bei Normalisierung des Prolaktinspiegels im Blut. Ein hoher Grad der nukleären Expression der Proteine p53 und Ki-67, der in resistenten Formen nachgewiesen wurde, deutet auf eine erhöhte proliferative Aktivität und eine potenzielle biologische Aggressivität des Tumors hin [5, 44].

Besondere Aufmerksamkeit verdient auch der Zusammenhang zwischen genetischen Syndromen (insbesondere MEN1 oder AIP-Genmutationen) und der Therapieresistenz. In solchen Fällen zeigen Prolaktinome häufig einen aggressiveren klinischen Verlauf, sprechen schlecht auf pharmakologische Einflüsse an und erfordern kombinierte Behandlungsansätze [19, 26].

Die Gesamtheit dieser molekularen Veränderungen bildet das klinische Bild eines Tumors, der auf übliche Dosen von Dopaminagonisten nicht anspricht, und erfordert

einen personalisierten Behandlungsansatz, der sich an Biomarkern und potenziellen Zielen für neue therapeutische Strategien orientiert.

1.4.2 Klinische Prädiktoren der Resistenz

Die Identifizierung klinischer Faktoren, die mit einer hohen Wahrscheinlichkeit mit der Ineffektivität einer Standardtherapie mit Dopaminagonisten (DA) assoziiert sind, ermöglicht es, Patient:innen rechtzeitig zu erkennen, die eine engmaschigere Überwachung und eine frühe Einbeziehung alternativer Ansätze benötigen. Der häufigste klinische Marker für Resistenz ist die Größe des Prolaktinoms zum Zeitpunkt der Diagnose. Makroadenome, insbesondere mit Invasion in die Sinus cavernosus oder mit Kompression der Sehstrukturen, zeigen seltener eine Abnahme des Prolaktinspiegels und eine Reduktion der Tumormasse durch Dopaminrezeptoragonisten [10, 28, 52].

Ein weiterer wichtiger Prädiktor ist ein sehr hoher initialer Prolaktinspiegel im Serum, der in einigen Fällen 5000-10 000 mIE/L überschreitet. Ein solches biochemisches Profil korreliert oft mit einem voluminösen, invasiven Tumor, der eine geringe Expression von D2-Rezeptoren oder Anzeichen einer erhöhten proliferativen Aktivität aufweist [4, 25].

Darüber hinaus kann das Fortbestehen oder die Progression klinischer Symptome unter der Behandlung insbesondere der Kopfschmerzen, Sehstörungen oder Hypogonadismus ebenfalls auf eine potenzielle DA-Resistenz hindeuten. Solche Patient:innen erfordern eine schnelle Überprüfung der Medikamentendosis und eine Kontroll-MRT [33, 47].

Besondere Aufmerksamkeit sollte Männern mit Makroprolaktinomen gewidmet werden, da in dieser Gruppe die Häufigkeit der Resistenz signifikant höher ist. Dies liegt teilweise daran, dass Hypophyseadenome bei Männern oft später entdeckt werden, wenn sie bereits größere Dimensionen und eine ausgeprägtere Invasion aufweisen, was das Erreichen eines zufriedenstellenden Effekts durch die Pharmakotherapie erschwert [4, 13].

Es wurde auch ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Rezidiven nach chirurgischer Behandlung und einem verminderten therapeutischen Effekt von DA festgestellt. In solchen Fällen können die Tumore ein verändertes biologisches Profil oder eine erworbene Resistenz aufweisen, was einen multidisziplinären Ansatz erfordert [28, 38].

Zusammenfassend ist die Bewertung klinischer Prädiktoren der Resistenz ein integraler Bestandteil der Planung und Anpassung der Behandlungsstrategie. Sie sollte von den ersten Stadien des Patientenmanagements an unter Berücksichtigung des biochemischen, radiologischen und symptomatischen Profils der Erkrankung durchgeführt werden.

1.5 Moderne Ansätze zur Behandlung resistenter Prolaktinome

Die Resistenz gegenüber Dopaminagonisten (DA), insbesondere Cabergolin, stellt weiterhin eine ernsthafte klinische Herausforderung dar. Unter Resistenz versteht man typischerweise das Ausbleiben einer Normalisierung des Prolaktinspiegels oder eine unzureichende Verkleinerung des Tumors bei Anwendung einer adäquaten Medikamentendosis über mindestens 6 Monate. Die Häufigkeit der Resistenz variiert je nach Studie: für Bromocriptin liegt sie bei bis zu 25 %, für Cabergolin bei 10-15 % [47].

Bei Patient:innen mit bestätigter Resistenz bleibt die erste Strategie die schrittweise Erhöhung der Cabergolin-Dosis bis zur maximal tolerierbaren Dosis. In einigen Fällen kann dies auch bei anfänglicher Ineffektivität von Standard Dosen zu einem biochemischen Ansprechen führen [2, 52]. Bei Nebenwirkungen oder zunehmender Tumormasse ist dieser Ansatz jedoch begrenzt.

Bei Ineffektivität der medikamentösen Behandlung ist der nächste Schritt die transsphenoidale Chirurgie. Ein chirurgischer Eingriff kann bei Patient:innen mit begrenzter Tumorinvasion und klar abgegrenzten Tumoren wirksam sein, ebenso bei Kompression des Chiasma opticum oder wiederkehrenden Kopfschmerzen [18]. Bei Patient:innen mit resistenten Makroadenomen ermöglicht die Chirurgie das Erreichen einer Remission oder zumindest eine Reduzierung der Tumormasse und eine Erhöhung der Empfindlichkeit gegenüber einer nachfolgenden medikamentösen Therapie.

Radiochirurgische Methoden, insbesondere der Gamma Knife, werden als Alternative zur Chirurgie oder in der postoperativen Phase bei verbleibendem aktivem Gewebe eingesetzt. Dieser Ansatz ermöglicht bei den meisten Patient:innen eine Stabilisierung oder schrittweise Senkung des Prolaktinspiegels, obwohl der klinische Effekt erst nach einigen Jahren eintreten kann [22, 44].

Für spezielle Fälle, insbesondere bei aggressivem Krankheitsverlauf, invasivem Tumorwachstum oder Rezidiven nach allen Behandlungsarten, wird der Einsatz von Temozolomid, einem alkylierenden Chemotherapeutikum, in Betracht gezogen. In mehreren Publikationen zeigte es Wirksamkeit bei Prolaktinomen mit Anzeichen einer Anaplasie oder einem Verlust von Dopaminrezeptoren [44].

Auch werden zielgerichtete Therapien (z. B. mTOR-Inhibitoren, VEGF) erforscht, diese Ansätze sind jedoch derzeit auf experimentelle Protokolle beschränkt. Es gibt auch Daten über den Nutzen kombinierter Ansätze – zum Beispiel Chirurgie in Kombination mit hochdosiertem Cabergolin [19].

Moderne Leitlinien betonen die Bedeutung eines multidisziplinären Ansatzes im Management solcher Patient:innen – unter Einbeziehung eines Endokrinologen, Neurochirurgen, Radiologen und Psychiaters bei Vorliegen begleitender psychoemotionaler

Störungen [40].

1.5.1 Aktualität des Problems und Begründung der Studie

Prolaktinome sind die häufigsten hormonell aktiven Hypophysentumoren, die meist gutartig verlaufen und gut auf eine medikamentöse Behandlung ansprechen. Dennoch zeigen etwa 10-20 % der Patient:innen ein unzureichendes Ansprechen auf die Standardtherapie mit Dopaminagonisten, was klinische Schwierigkeiten mit sich bringt und einen multidisziplinären Ansatz für das Management solcher Fälle erfordert [2, 5, 47]. Genau diese Patientenkohorte benötigt besondere Aufmerksamkeit, da eine Verzögerung bei der Anpassung der Behandlung zum Fortbestehen von Symptomen, weiterem Tumorwachstum und der Schädigung umliegender Strukturen führen kann.

Besonders relevant ist die Untersuchung klinischer Marker für Resistenz, molekularer Mechanismen der Therapieresistenz und alternativer therapeutischer Ansätze. Obwohl allgemeine Empfehlungen für das Management von Prolaktinomen existieren, weist jeder Fall eines resistenten Tumors individuelle Besonderheiten auf, was eine Standardisierung der Behandlung erschwert. Dies unterstreicht die Notwendigkeit einer klinischen Analyse solcher Fälle als Quelle praktischer Erfahrung zur Optimierung diagnostischer und therapeutischer Strategien.

Die vorliegende Studie, basierend auf einem konkreten klinischen Fall eines medikamentös resistenten Prolaktinoms, zielt darauf ab, die Ursachen der Resistenz und die Wirksamkeit der angewendeten Ansätze zu analysieren. Ihre Ergebnisse können dazu beitragen, die Behandlungsstrategie für Patient:innen mit ähnlichen Krankheitsformen zu verbessern und als Grundlage für weitere Forschungen in diesem Bereich dienen.

Kapitel 2

Materialien und Methoden der Studie

2.1 Studiendesign und Einschlusskriterien für Patient:innen

Die Studie hat einen klinisch-analytischen Charakter und basiert auf der retrospektiven Analyse eines spezifischen Falles eines Prolaktinoms, das sich als resistent gegenüber medikamentöser Therapie erwies. Ziel ist die vertiefte Untersuchung der Besonderheiten des Krankheitsverlaufs, der diagnostischen Schwierigkeiten und der Wirksamkeit der angewendeten Behandlungsansätze im Kontext aktueller Empfehlungen.

Studienobjekt ist ein Patient mit einer bestätigten Diagnose eines Prolaktinoms, der in einem spezialisierten endokrinologischen Zentrum betreut wurde. Die Daten wurden basierend auf der Analyse der medizinischen Dokumentation, den Ergebnissen von Hormonuntersuchungen, der MRT der Hypophyse, des chirurgischen Eingriffs und der Dynamik des klinischen Zustands erhoben.

Die Auswahl gerade dieses klinischen Beispiels ist durch seinen illustrativen Wert begründet, um die praktischen Aspekte des Managements von Patient:innen mit Prolaktinomen, die gegen die Standardtherapie resistent sind, zu verstehen.

2.1.1 Methoden der klinischen Untersuchung

Die umfassende Untersuchung von Patient:innen mit Verdacht auf Prolaktinom umfasst eine stufenweise Diagnostik unter Anwendung klinischer, laborchemischer und bildgebender Methoden. Der erste Schritt ist die Anamneseerhebung und die Analyse charakteristischer Beschwerden: bei Frauen – Amenorrhoe, Galaktorrhö, Infertilität; bei Männern – verminderte Libido, erektile Dysfunktion; bei beiden Geschlechtern – Kopfschmerzen, Sehstörungen [1].

Die biochemische Bestätigung der Hyperprolaktinämie erfolgt durch die Messung

des Prolaktinspiegels im Serum nüchtern. Bei erhöhten Werten ist eine Wiederholung der Untersuchung zwingend erforderlich, um stressbedingte oder pharmakologische Faktoren auszuschließen. Es wird außerdem empfohlen, einen Test auf Makroprolaktin durchzuführen, um falsch-positive Ergebnisse zu vermeiden [3].

Die MRT der Hypophyse mit Kontrastmittel ist die Schlüsselmethode zur Bildgebung von Prolaktinomen. Sie ermöglicht die Bestimmung der Größe, Lokalisation und Invasivität des Tumors sowie die Beurteilung der Kompression des Chiasma opticum und der Beteiligung der Sinus cavernosus [6] (Abb. 1).



Abbildung 1: Algorithmus zur Untersuchung von Patient:innen mit Verdacht auf Prolaktinom

Für die Bestimmung des Ausmaßes der Schädigung der Sehbahn ist eine ophthalmologische Untersuchung mit Gesichtsfeldmessung mittels automatisierter Perimetrie wichtig, insbesondere bei Vorhandensein von Makroadenomen [33].

2.1.2 Labordiagnostik

Die Labordiagnostik ist ein entscheidender Schritt zur Bestätigung der Hyperprolaktinämie, zur Beurteilung des Hormonprofils des Patienten und zum Ausschluss sekundärer Ursachen für erhöhte Prolaktinspiegel. Im Kontext der Diagnose von Prolaktinomen, insbesondere solchen, die gegen medikamentöse Therapie resistent sind, spielen Laboruntersuchungen eine entscheidende Rolle, nicht nur für die Diagnosestellung, sondern auch für die Überwachung der Behandlungseffektivität und die Prognose des Krankheitsverlaufs.

2.1.3 Bestimmung des Prolaktinspiegels

Die grundlegende Untersuchung ist nach wie vor die Bestimmung der Prolaktinkonzentration im Serum. Gemäß den Empfehlungen der Endocrine Society und der Pituitary Society sollte die Blutprobe morgens, nüchtern und nach mindestens 20-30 Minuten Ruhe entnommen werden, um den Einfluss von Stress und körperlicher Aktivität auf das Ergebnis zu minimieren [33, 40]. Es ist wichtig, eine Stimulation der Brustdrüsen vor der Blutentnahme zu vermeiden, da dies zu einem falsch erhöhten Prolaktinspiegel führen kann.

Die quantitative Beurteilung des Prolaktinspiegels ermöglicht nicht nur die Bestätigung der Hyperprolaktinämie, sondern auch eine grobe Einschätzung der Tumorgroße. Prolaktinspiegel, die 2000-2500 mIE/L (100-125 ng/ml) überschreiten, sind hochverdächtig für das Vorhandensein eines Prolaktinoms, und bei Makroadenomen erreichen sie häufig über 5000 mIE/L (250 ng/ml) [33]. Bei riesigen Prolaktinomen kann die Prolaktinkonzentration jedoch 100.000-200.000 mIE/L (5000-10.000 ng/ml) erreichen [46].

Bei sehr hohen Prolaktinspiegeln kann der sogenannte „Hook-Effekt“ auftreten – ein Laborphänomen, bei dem eine übermäßige Antigenkonzentration (in diesem Fall Prolaktin) zu falsch niedrigen Ergebnissen bei immunometrischen Assays führt [52]. Dies ist besonders wichtig bei der Diagnose von Makroprolaktinomen zu berücksichtigen, wenn eine Diskrepanz zwischen einem relativ niedrigen Prolaktinspiegel und einer großen Tumorgroße zur Verdünnung der Probe zum Ausschluss des „Hook-Effekts“ anregen sollte.

Im Falle einer Hyperprolaktinämie ist eine Wiederholung der Hormonmessung zur Bestätigung des Ergebnisses erforderlich, insbesondere bei Grenzbereichen oder fehlenden klinischen Symptomen [49].

2.1.4 Makroprolaktin-Test

Ein wichtiger Schritt in der Labordiagnostik ist der Makroprolaktin-Test – eine biologisch inaktive Form von Prolaktin, die große Immunkomplexe mit IgG bildet [3, 33]. Eine Makroprolaktinämie wird bei etwa 40 % der Hyperprolaktinämie-Fälle gefunden, wobei in 20 % davon eine Galaktorrhö, in 45 % eine Oligo- oder Amenorrhoe und in 20 % ein Hypophysenadenom vorliegen [49]. Der Nachweis von Makroprolaktin vermeidet eine Fehlinterpretation der Ergebnisse und eine ungerechtfertigte Diagnose und Behandlung eines Prolaktinoms.

Das Screening auf Makroprolaktin erfolgt mittels Polyethylenglykol (PEG)-Präzipitation. Bei Nachweis einer signifikanten Menge an Makroprolaktin (Wiederfindung nach PEG-Präzipitation <40 %) ist eine weitere Behandlung mit Dopaminagonisten in der Regel nicht erforderlich, sofern keine klinischen Symptome einer

Hyperprolaktinämie vorliegen [33, 40].

2.1.5 Beurteilung der Schilddrüsenfunktion

Parallel zur Bestimmung des Prolaktinspiegels wird die Schilddrüsenfunktion (TSH, freies T4) beurteilt, da eine primäre Hypothyreose eine häufige Ursache für sekundäre Hyperprolaktinämie aufgrund einer erhöhten Sekretion von Thyreotropin-Releasing-Hormon ist [25, 33]. Bei 40 % der Patient:innen mit primärer Hypothyreose wird ein erhöhter Prolaktinspiegel beobachtet [33]. Daher ist der Ausschluss einer Hypothyreose ein obligatorischer Schritt in der Differentialdiagnose der Hyperprolaktinämie.

2.1.6 Beurteilung der gonadotropen Achse

Die Beurteilung der gonadotropen Achse (FSH, LH, Östradiol bei Frauen, Testosteron bei Männern) ermöglicht die Erkennung eines hypogonadotropen Hypogonadismus – einer häufigen Komplikation des Prolaktinoms. Hypogonadismus tritt bei über 90% der Männer mit Prolaktinomen auf und ist einer der Hauptgründe für den Arztbesuch [42]. Bei Frauen im reproduktiven Alter sind Menstruationsstörungen und Infertilität ebenfalls häufig primäre Manifestationen der Erkrankung.

Die Beurteilung der gonadotropen Funktion ist besonders wichtig für die Überwachung der Wirksamkeit der Behandlung mit Dopaminagonisten, da die Wiederherstellung der normalen Gonadenfunktion eines der Schlüsselkriterien für den Therapieerfolg ist [14, 33].

2.1.7 Ausschluss anderer endokriner Störungen

Bei Verdacht auf Beeinträchtigung anderer Hypophysenfunktionen, insbesondere bei Makroprolaktinomen mit suprasellärer Ausdehnung, wird die zusätzliche Untersuchung der ACTH-, Cortisol-, Somatotropin- und IGF-1-Spiegel empfohlen [14, 33]. Dies ermöglicht die Erkennung eines Hypopituitarismus – eines Zustands, der eine entsprechende Hormonersatztherapie erfordert.

Eine erweiterte biochemische Analyse (Leberwerte, Kreatininspiegel, Elektrolyte) hilft, systemische Erkrankungen zu erkennen, die den Prolaktinspiegel oder den Verlauf der endokrinen Pathologie beeinflussen können [4]. Insbesondere kann eine Nieren- oder Leberinsuffizienz aufgrund einer verminderten Prolaktin-Clearance eine Hyperprolaktinämie verursachen.

2.1.8 Biochemische Marker der Resistenz

Im Kontext der Untersuchung resistenter Prolaktinome verdienen biochemische Marker, die das Ansprechen auf die Therapie mit Dopaminagonisten vorhersagen kön-

nen, besondere Aufmerksamkeit. Initiale Prolaktinspiegel von >1000 ng/ml (20000 mIE/L) sind mit einer höheren Wahrscheinlichkeit einer Resistenz gegenüber Standarddosen von Cabergolin assoziiert [52].

Eine potenzielle Rolle bei der Vorhersage der Resistenz gegenüber Dopaminagonisten könnten spezifische Biomarker wie zirkulierende Mikro-RNAs und Stoffwechselprofile spielen [40]. Diese Ansätze befinden sich jedoch noch im Forschungsstadium und sind nicht in die klinische Routinepraxis implementiert.

2.1.9 Molekulargenetische Untersuchungen

Für Patient:innen mit resistenten Prolaktinomen, insbesondere mit frühem Krankheitsbeginn oder familiärer Anamnese endokriner Tumoren, werden molekulargenetische Untersuchungen zur Erkennung von Mutationen in den Genen MENIN, AIP, PRDM2 und SF3B1 empfohlen [15, 19, 40]. Die Identifizierung solcher Mutationen ist nicht nur für das Verständnis der Pathogenese der Erkrankung, sondern auch für die Prognose des Verlaufs und die Wahl der optimalen therapeutischen Strategie von großer Bedeutung.

2.1.10 Überwachung der Behandlungseffektivität

Laboruntersuchungen sind ein integraler Bestandteil der Überwachung der Wirksamkeit der Prolaktinom-Behandlung. Der Prolaktinspiegel sollte monatlich während der Dosistitration von Dopaminagonisten und nach Erreichen der Normoprolaktinämie alle 3-6 Monate kontrolliert werden [40, 50].

In Fällen von resistenten Prolaktinomen, insbesondere bei Anwendung hoher Cabergolin-Dosen (>2 mg/Woche), wird empfohlen, die Leberfunktion regelmäßig zu beurteilen und eine echokardiographische Untersuchung zum Nachweis einer möglichen Klappeninsuffizienz am Herzen durchzuführen [3, 40] (Abb. 2).

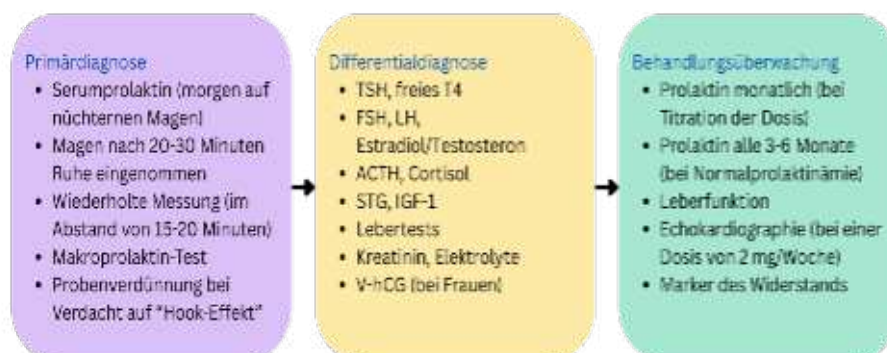


Abbildung 2: Algorithmus der Labordiagnostik mit Prolaktin

Im Allgemeinen sollte die Labordiagnostik bei Prolaktinom streng standardisiert sein, wobei mögliche physiologische und medikamentöse Faktoren berücksichtigt werden müssen, die das Ergebnis beeinflussen können, insbesondere die Einnahme von Antipsychotika, Antidepressiva, Antihistaminika oder Östrogenen [41]. Die Interpretation der Ergebnisse sollte im Kontext des klinischen Bildes, der Daten aus bildgebenden Untersuchungsmethoden und der Anamnese des Patienten erfolgen, um eine genaue Diagnose und eine wirksame Behandlung zu gewährleisten.

2.1.11 Bildgebende Verfahren

Die bildgebende Diagnostik ist entscheidend für die Bestätigung eines Prolaktinoms, die Beurteilung seiner Größe, Lokalisation, des Invasionsgrades und seines Einflusses auf benachbarte Strukturen. Als Goldstandard in der Diagnostik von Prolaktinomen gilt die Magnetresonanztomographie (MRT) des Gehirns mit Kontrastmittel (Gadolinium) [6].

Die MRT ermöglicht eine klare Visualisierung der Anatomie der Sella turcica, der Adenomgröße, ihrer morphologischen Merkmale und des Nachweises einer suprasellären Ausbreitung. Bei Makroadenomen (>10 mm) ist es wichtig, den Grad der Kompression des Chiasma opticum, das Einwachsen in die Sinus cavernosus oder knöcherne Destruktionen zu beurteilen. Dies ist entscheidend für die Wahl der weiteren Behandlungsstrategie [28].

In Fällen, in denen die primäre MRT keine eindeutige Antwort liefert (z. B. bei Mikro-Adenomen <10 mm oder technischen Artefakten), wird eine Wiederholungsuntersuchung nach 3-6 Monaten empfohlen. In bestimmten Situationen kann eine Hochfeld-MRT (3 Tesla) für eine präzisere Tumorvisualisierung eingesetzt werden [13] (Abb. 3).

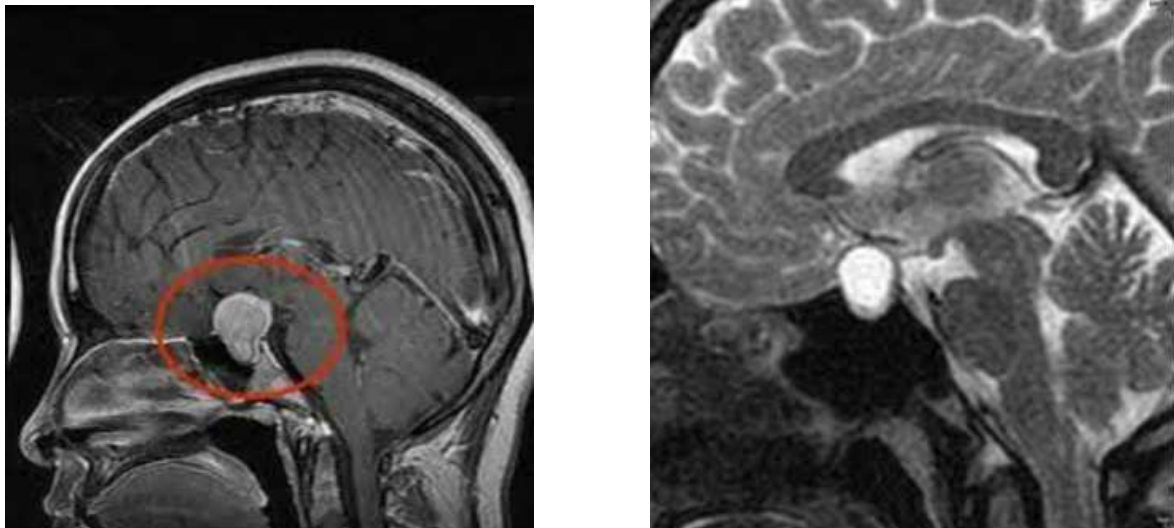


Abbildung 3: MRT der Hypophyse

Die Computertomographie (CT) hat aufgrund des geringen Weichteilkontrastes eine begrenzte Bedeutung bei der Diagnose von Prolaktinomen, kann aber zur Beurteilung von knöchernen Veränderungen der Schädelbasis oder bei Kontraindikationen für die MRT eingesetzt werden [35].

Gelegentlich werden funktionelle Neuroimaging-Methoden (z. B. PET oder SPECT) in komplexen klinischen Fällen verwendet, insbesondere bei Verdacht auf aggressive Tumoren oder in der postoperativen Überwachung [44].

Somit ist ein qualitativ hochwertiges Neuroimaging ein integraler Bestandteil des diagnostischen Algorithmus, der nicht nur die Anwesenheit eines Prolaktinoms bestätigt, sondern auch das Ausmaß seiner klinischen Bedeutung bestimmt und die weitere Behandlung individualisiert.

2.2 Behandlungsmethoden und Bewertung ihrer Wirksamkeit

Die Behandlung von Prolaktinomen zielt darauf ab, drei Hauptziele zu erreichen: Normalisierung des Prolaktinspiegels, Reduktion der Tumorgröße und Beseitigung klinischer Symptome, die sowohl mit Hyperprolaktinämie als auch mit der Tumormasse zusammenhängen. Besondere Aufmerksamkeit erfordern Patient:innen mit Prolaktinomen, die gegen die Standardtherapie resistent sind, für die ein individueller Ansatz unter Berücksichtigung der Besonderheiten des Krankheitsverlaufs entwickelt werden muss.

2.2.1 Pharmakologische Therapie

Dopaminagonisten (DA) bleiben die Grundlage der Behandlung von Prolaktinomen. Ihre Wirkung basiert auf der Aktivierung von Dopamin-D2-Rezeptoren auf der Oberfläche der laktotropen Zellen, was zur Hemmung der Prolaktinsynthese und -sekretion sowie zur Hemmung der Proliferation von Tumorzellen führt.

Cabergolin ist das Medikament der ersten Wahl aufgrund seiner höheren Wirksamkeit und besseren Verträglichkeit im Vergleich zu anderen DA [2, 33, 37]. Bei Anwendung von Standarddosen Cabergolin (0,5-2,0 mg/Woche) wird bei 80-90 % der Patient:innen mit Mikroprolaktinomen und bei 70-80 % der Patient:innen mit Makroprolaktinomen eine Normalisierung des Prolaktinspiegels erreicht. Eine Reduktion der Tumorgröße um 50% oder mehr wird in 60-80% der Fälle beobachtet [2, 48].

Die Anfangsdosis von Cabergolin beträgt 0,25-0,5 mg einmal pro Woche mit schrittweiser Erhöhung bis zum Erreichen des therapeutischen Effekts. In Fällen von Resistenz kann die Dosis auf 3,5-7 mg/Woche und sogar höher erhöht werden, sofern dies nicht mit signifikanten Nebenwirkungen verbunden ist [52]. Die Überwachung der Wirksamkeit erfolgt durch die Bestimmung des Prolaktinspiegels und die Beurteilung der Tumorgröße mittels MRT.

Bromocriptin war der erste DA, der zur Behandlung von Prolaktinomen eingesetzt wurde und wird immer noch bei Patient:innen mit Unverträglichkeit von Cabergolin verwendet [33, 40]. Die Standarddosis beträgt 2,5-15 mg/Tag, aufgeteilt in 2-3 Gaben. Die Wirksamkeit von Bromocriptin ist geringer als die von Cabergolin: Eine Normalisierung des Prolaktinspiegels wird bei 60-80% der Patient:innen erreicht [37, 40].

Quinagolid ist ein selektiver D2-Rezeptoragonist, der nicht zur Ergolingrouppe gehört. Er wird in einer Dosis von 75-150 µg/Tag angewendet. In seiner Wirksamkeit übertrifft er Bromocriptin, ist aber Cabergolin unterlegen [16, 40].

2.2.2 Medikamentenwechsel bei Resistenz

Bei Resistenz gegen einen DA wird der Wechsel zu einem anderen Medikament empfohlen. Studien zeigen, dass etwa 80% der Bromocriptin-resistenten Patient:innen gut auf Cabergolin ansprechen [2, 47]. In Fällen von Resistenz gegenüber Standarddosen von Cabergolin ist eine Erhöhung der Dosis bis zur maximaltolerierbaren Dosis möglich, dies erhöht jedoch das Risiko von Nebenwirkungen, insbesondere einer Herzklappenfibrose [3, 40].

Bei DA-Resistenz können alternative pharmakologische Ansätze in Betracht gezogen werden: Somatostatin-Analoga (Octreotid, Pasireotid) zeigten in Einzelfällen eine gewisse Wirksamkeit, insbesondere bei gemischten Prolaktin-Somatotropin-sezernierenden Adenomen [7, 8, 47]. Der Wirkmechanismus ist mit der Expression

von Somatostatinrezeptoren auf Prolaktinomzellen verbunden.

Selektive Östrogenrezeptormodulatoren und Aromatasehemmer werden hinsichtlich ihrer Rolle von Östrogenen in der Prolaktinom-Pathogenese als potenzielle Behandlungsoptionen untersucht, die Daten zu ihrer Wirksamkeit sind jedoch begrenzt [11, 47].

Ropinirol, ein Nicht-Ergolin-Dopaminagonist, zeigte vielversprechende Ergebnisse in experimentellen Studien als Alternative für Patient:innen mit Unverträglichkeit gegenüber Ergolin-Präparaten [29].

2.2.3 Chirurgische Behandlung

Die transssphenoidale Chirurgie ist die Methode der Wahl für Patient:innen mit Dopaminagonisten-resistenten Prolaktinomen oder bei Unverträglichkeit von DA [38, 40]. In den letzten Jahren ist ein Trend zur früheren Anwendung der chirurgischen Behandlung zu beobachten, insbesondere bei Mikroprolaktinomen, angesichts der hohen Wirksamkeit und des geringen Komplikationsrisikos moderner chirurgischer Techniken [18, 21, 32].

Der endoskopische transssphenoidale Zugang gewinnt aufgrund der besseren Visualisierung des Operationsfeldes, der geringeren Traumatisierung und der höheren Rate der radikalen Tumorentfernung zunehmend an Popularität (35, 38). Laut Palamar et al. (2016) wird eine hormonelle Remission nach endoskopischer transssphenoidaler Entfernung in 100% der Fälle von Mikroprolaktinomen und in 58,3% der Makroprolaktinome erreicht [38].

Die Wirksamkeit der chirurgischen Behandlung hängt von der Größe und Invasivität des Tumors, der Erfahrung des Neurochirurgen und der gewählten Technik ab. Bei Mikroprolaktinomen beträgt die Remissionsrate 80-90%, bei Makroprolaktinomen ohne Kaverosus-Sinus-Invasion 50-60% und bei invasiven Makroprolaktinomen weniger als 30 % [28, 40].

Indikationen für die chirurgische Behandlung sind:

- Resistenz gegenüber maximalen Dosen von Dopaminagonisten
- Unverträglichkeit der medikamentösen Therapie
- Hypophysenapoplexie
- Kompression des Chiasma opticum mit fortschreitender Sehverschlechterung, die auf DA-Therapie nicht anspricht
- Liquorrhoe, induziert durch Tumorverkleinerung unter DA-Einnahme
- Wunsch des Patienten, insbesondere jungen Alters, eine lebenslange medikamentöse Therapie zu vermeiden [18, 21, 40]

Komplikationen der chirurgischen Behandlung umfassen Hypopituitarismus (5–10 %), Diabetes insipidus (5–15 %), Liquorrhoe (1–5 %), Meningitis (1–2 %), Schädigung der inneren Halsschlagader (<1 %) und Sehstörungen (<1 %) [30, 40]. Die Häufigkeit der Komplikationen ist in spezialisierten Zentren mit großer Erfahrung deutlich geringer.

2.2.4 Strahlentherapie

Die Strahlentherapie wird als dritte Behandlungsoption für Prolaktinome eingesetzt, wenn die medikamentöse Therapie und die chirurgische Behandlung unwirksam oder unmöglich waren [22, 40, 44]. Moderne Techniken wie die stereotaktische Radiochirurgie (Gamma-Knife, CyberKnife) ermöglichen es, eine hohe Strahlendosis direkt auf den Tumor zu liefern.

Die Wirksamkeit entwickelt sich allmählich: Eine Normalisierung des Prolaktinspiegels wird bei 25–50 % der Patient:innen innerhalb von 2–5 Jahren beobachtet. Die Reduktion der Tumorgroße kann bis zu 10 Jahre dauern.

Einschränkungen der Strahlentherapie umfassen eine hohe Häufigkeit der Entwicklung von Hypopituitarismus (bis zu 50% innerhalb von 10 Jahren), das Risiko einer Strahlennekrose und neurovaskulärer Komplikationen sowie eine Verzögerung des therapeutischen Effekts [22, 44]. Daher setzen Patient:innen in der Regel die DA-Einnahme fort, bis der Effekt der Strahlentherapie eintritt.

2.2.5 Kombinierte Behandlungsansätze für resistente Prolaktinome

Bei Prolaktinomen, die gegen die Standardbehandlung resistent sind, werden häufig kombinierte Ansätze angewendet:

- **Chirurgische Tumorverkleinerung:** Das Debulking erhöht die Empfindlichkeit des Restgewebes gegenüber DA [52].
- **DA mit Somatostatin-Analoga:** Zeigte vielversprechende Ergebnisse bei gemischten Adenomen [7, 47].
- **Sequenzielle Anwendung:** Chirurgie und Strahlentherapie für aggressive Prolaktinome [44].

2.2.6 Behandlungsansätze für aggressive Prolaktinome

Aggressive Prolaktinome zeichnen sich durch invasives Wachstum, hohe proliferative Aktivität und Resistenz gegenüber der Standardtherapie aus. Für solche Tumoren wurden spezielle Therapieansätze entwickelt:

Temozolomid ist ein alkylierendes Chemotherapeutikum, das sich bei der Behandlung von aggressiven und malignen Prolaktinomen als wirksam erwiesen hat [44]. Es wird in einer Dosis von 150-200 mg/m² über 5 Tage alle 28 Tage für insgesamt 6-12 Zyklen angewendet. Ein Ansprechen auf die Behandlung wird bei 55-70% der Patient:innen beobachtet.

Zielgerichtete Therapien, einschließlich Tyrosinkinase-Inhibitoren, mTOR-Inhibitoren, antiangiogenetische Medikamente und Immuntherapie, werden als potenzielle Ansätze zur Behandlung extrem aggressiver Prolaktinome und Prolaktinsezernierender Karzinome untersucht, die Daten zu ihrer Wirksamkeit sind jedoch begrenzt [44, 47] (Tab. 1).

Tabelle 1: Behandlungsmethoden des Prolaktinoms und ihre Wirksamkeit

Methoden der Behandlung	Präparat / Methode	Effektivität (%) Normalisierung Prolaktin	Effektivität (%) Klinische Reaktion
<i>Medikamentöse Therapie (Erstlinie)</i>			
Dopaminagonisten	Cabergolin (0,5–2 mg/Woche)	80–90 %	→ 85–95 %
	Bromocriptin (2,5–15 mg/Tag)	60–80 %	→ 70–85 %
	Quinagolid (75–150 µg/Tag)	70–85 %	→ 75–90 %
<i>Alternative medikamentöse Therapie (bei DA-Resistenz)</i>			
Somatostatin-Analoga	Pasireotid, Octreotid	10–30 %	→ 15–30 %
Nicht-Ergolin-DA	Ropinirol	Begrenzte Daten	→ Begrenzte Daten
Chemotherapie	Temozolomid (150–200 mg/m ²)	35–50 %	→ 30–45 %
<i>Chirurgische Behandlung (Zweitlinie)</i>			
Transsphe- noidale Chirurgie	Mikroskopisch / Endoskopisch	80–100 % (Mikro) / 40–70 % (Makro)	→ 85–95 %
<i>Strahlentherapie (Drittlinie)</i>			
Radiochirurgie	Gamma-Knife	25–50 % (nach 2–5 J.)	→ 50–70 %
Stereotaktische Therapie		20–40 % (nach 2–5 J.)	→ 40–60 %
<i>Kombinierte Ansätze</i>			
Chirurgie + DA	Debulking + Cabergolin	60–80 %	→ 75–90 %
Multimodal	Chir. + Strahl. + TMZ	50–70 %	→ 60–75 %

Biochemische Reaktion – Normalisierung des Prolaktinspiegels im Blutserum. Bei einer Standardtherapie mit DA wird empfohlen, den Prolaktinspiegel während der Dosistitration monatlich und nach Erreichen einer Normoprolaktinämie alle 3–6 Monate zu kontrollieren [40].

Radiologische Reaktion – Verringerung der Tumorgröße gemäß MRT-Befund. Die

erste Kontrolluntersuchung sollte 3 Monate nach Beginn der Therapie durchgeführt werden, danach alle 6-12 Monate bis zur Stabilisierung der Größe und anschließend jährlich [40].

Klinisches Ansprechen – Rückgang der Symptome der Hyperprolaktinämie (Wiederherstellung der Menstruationsfunktion und Fruchtbarkeit, Verschwinden der Galaktorrhoe) und der mit der Tumormasse verbundenen Symptome (Verbesserung des Sehvermögens, Rückgang der Kopfschmerzen).

Zu den Kriterien für die Resistenz gegenüber einer AD-Therapie gehören die Unmöglichkeit, den Prolaktinspiegel zu normalisieren und/oder das Tumervolumen um mindestens 50% zu verringern, wenn über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten die maximal verträglichen Dosen der Medikamente angewendet wurden [19, 52].

Kapitel 3

Eigene Ergebnisse

3.1 Klinischer Fall eines Patienten mit resistentem Prolaktinom

Der Patient, ein Mann, geboren 1990, stellte sich mit Beschwerden über eine langanhaltende, ausgeprägte Galaktorrhö, verminderte Libido und erektile Dysfunktion vor. Es wurden keine Anzeichen einer Gynäkomastie festgestellt. In der Anamnese stand ein diagnostiziertes Makroprolaktinom mit zwei neurochirurgischen Operationen (die erste im Jahr 2010, die zweite im Jahr 2012). Nach der zweiten Operation wurde eine medikamentöse Therapie mit dem Dopaminagonisten Cabergolin (Dostinex) begonnen.

Der Patient nahm das Medikament aufgrund ausgeprägter Nebenwirkungen unregelmäßig ein: Nach Einnahme der Standarddosis (0,5mg aufgeteilt auf 2 Dosen pro Woche) litt er an starken Kopfschmerzen und generalisierten Muskelschmerzen. Aus diesem Grund nahm er seit 2017 täglich eine halbe Tablette ein. Trotz der Langzeittherapie persistieren die Symptomatik und ein erhöhter Prolaktinspiegel, was auf eine medikamentöse Resistenz hindeutet.

In der klinischen Anamnese findet sich eine Episode suizidalen Verhaltens durch medikamentöse Intoxikation, die das Eingreifen des psychiatrischen Dienstes erforderte. Der Patient erhielt fortan eine begleitende Pharmakotherapie: Pregabalin (Lyrica) 400 mg/Tag und Duloxetine 60 mg/Tag, zusätzlich zu Vitamin D in Form von Oleovit (25 Tropfen wöchentlich) sowie Tramadol (Tramabene) - bei Bedarf.

Die MRT-Ergebnisse im Verlauf zeigen eine stabile Größe des Resttumors: 2022 – $2,0 \times 1,4 \times 1,8$ cm; 2023 – unverändert; 2025 – geringfügige Progression der Größe auf $2,2 \times 1,6 \times 1,9$ cm. Im Juni 2025 wurde der Patient einer dritten chirurgischen Intervention (23.06.25) aufgrund des residualen Prolaktinoms unterzogen (Tab. 2).

Tabelle 2: Chronologie des Krankheitsverlaufs bei einem Patienten mit Makroprolaktinom

Jahr / Datum	Ereignis oder Zustand	Kommentar
2010	Erste Operation	Transssphenoidale Resektion eines Makroprolaktinoms
2012	Zweite Operation	Tumorrezidiv, erneute Operation
2012	Beginn der Cabergolin-Einnahme	Nach der zweiten Operation; Dosis – individuell
2017	Beginn der stabilen Einnahme von ½ Tablette Dostinex/Tag	Wegen schlechter Verträglichkeit der vollen Dosis
2022	MRT: 2,0 × 1,4 × 1,8 cm	Resttumor
2023	MRT: unverändert	Keine Dynamik
2025 (Anfang)	MRT: 2,2 × 1,6 × 1,9 cm	Geringfügige Progression
23.06.2025	Dritte Operation	Wegen Resttumor
Aktueller Zustand	Ausgeprägte Galaktorrhö, erektile Dysfunktion	Symptome der Resistenz
Begleitmedikation	Lyrica, Duloxetin, Vitamin D, Tramabene	Hintergrundbehandlung; Suizid in der Anamnese
Begleitdiagnose	Hypogonadotroper Hypogonadismus (D35.2)	Libidoverlust, Testosteron vermindert

Die begleitende endokrine Diagnose ist ein hypogonadotroper Hypogonadismus, bestätigt durch die Ergebnisse der Hormonuntersuchungen. Es liegt ein Testosteronmangel mit entsprechenden klinischen Manifestationen vor – sexuelle Dysfunktion, Asthenie, Stimmungsstörungen.

Dieser klinische Fall demonstriert ein Prolaktinom mit partieller Resistenz gegenüber Cabergolin, der Notwendigkeit wiederholter chirurgischer Eingriffe und einem multidisziplinären Management unter Einbeziehung eines Endokrinologen, Neurochirurgen und Psychiaters.

3.1.1 Anamnese und Erstuntersuchung

Beim Patienten, geboren 1990, wurde im jungen Alter ein Makroprolaktinom festgestellt. Es wurden zwei neurochirurgische Eingriffe (2010, 2012) durchgeführt, wonach eine Therapie mit Cabergolin begonnen wurde. Unter der Behandlung zeigte sich ein partielles Ansprechen, jedoch nahm er aufgrund von Unverträglichkeit der vollen Dosis (ausgeprägte Kopfschmerzen und Myalgien) ab 2017 nur ½ Tablette täglich ein.

Der Patient klagte über Galaktorrhö, erektile Dysfunktion und verminderte Libido. Die Befunde der objektiven Untersuchung bestätigten das Vorliegen eines hypogonadotropen Hypogonadismus. In der Anamnese findet sich eine Episode eines medikamentösen Suizidversuchs, der eine psychiatrische Intervention erforderte. Die Begleittherapie umfasste fortan Duloxetin, Pregabalin, Vitamin D und Tramadol.

Basierend auf den anamnestischen Daten und der klinischen Symptomatik wurde die Notwendigkeit einer umfassenden Beurteilung des Hormonprofils sowie einer dynamischen Überwachung des Tumorprozesses mittels bildgebender Verfahren begründet. Die Ergebnisse der entsprechenden Labor- und instrumentellen Untersuchungen sind im nächsten Unterabschnitt aufgeführt.

3.1.2 Ergebnisse der Labor- und instrumentellen Untersuchungen

Bei der primären hormonellen Untersuchung wurde ein konstant erhöhter Prolaktinspiegel festgestellt, der unter Langzeittherapie mit Cabergolin persistierte. Darüber hinaus wurde ein Abfall des Gesamt-Testosterons im Serum registriert, was den Zustand des hypogonadotropen Hypogonadismus bestätigte. Die FSH- und LH-Spiegel waren entsprechend erniedrigt oder an der unteren Grenze des Normbereichs. Andere Parameter der Hypophysenfunktion (Cortisol, TSH, freies T4) blieben im Normbereich.

Die Magnetresonanztomographie (MRT) des Gehirns mit Kontrastmittel zeigte das Vorhandensein eines Resttumors im Bereich der Sella turcica. Im Jahr 2022 betrugen die Abmessungen des Prolaktinoms $2,0 \times 1,4 \times 1,8$ cm, im Jahr 2023 gab es keine Veränderungen.

Im Jahr 2025 wurde eine geringfügige Progression festgestellt: $2,2 \times 1,6 \times 1,9$ cm. Die Struktur der Neubildung war heterogen, mit Anzeichen von Fibrose und unregelmäßigen Rändern. Eine Kompression des Chiasmas oder Anzeichen einer Invasion außerhalb des suprasellären Bereichs wurden nicht festgestellt.

Die ophthalmologische Untersuchung des Gesichtsfelds ergab keine wesentlichen Beeinträchtigungen. Die Perimetrie im Verlauf zeigte keine negative Dynamik. Der allgemeine neurologische Status war ohne fokale Symptome.

Die erhaltenen Ergebnisse bestätigten die Persistenz eines funktionell aktiven Prolaktinoms, trotz chirurgischer Behandlung und Langzeitmedikation.

3.1.3 Versuche einer medikamentösen Therapie und deren Ergebnisse

Nach der zweiten neurochirurgischen Operation im Jahr 2012 wurde dem Patienten Cabergolin als Basismedikation zur medikamentösen Behandlung verschrieben. Die ursprüngliche Dosis betrug 1 Tablette pro Tag (0,5 mg), jedoch berichtete der Patient über ausgeprägte Nebenwirkungen – intensive Kopfschmerzen, Muskelschwäche und ein allgemeines Unwohlsein. Aus diesem Grund wurde die Dosierung auf ½ Tablette pro Tag reduziert, die der Patient seit 2017 nahm.

Trotz der langen Einnahmedauer des Präparats zeigt sich nur ein partielles klinisches Ansprechen. Die Galaktorrhö persistierte, die Libido- und Erektionsstörungen bilden sich nicht zurück. Im Verlauf zeigten die Laborparameter nur einen geringfügigen Abfall des Prolaktinspiegels ohne das Erreichen normaler Werte. Auch eine hormonelle Remission des hypogonadotropen Hypogonadismus konnte nicht erreicht werden.

Der Patient unterbrach die Behandlung periodisch aufgrund der Nebenwirkungen oder psychoemotionaler Instabilität, bedingt durch eine Anamnese depressiver Störungen und eines medikamentösen Suizidversuchs. Dies erschwerte zusätzlich die Einhaltung des therapeutischen Regimes.

Angesichts des Fortbestehens eines aktiven Prolaktinoms, des Ausbleibens einer Normalisierung des Hormonspiegels und der negativen Größenentwicklung laut MRT-Daten wurde der Schluss gezogen, dass eine partielle medikamentöse Resistenz gegenüber den Dopaminagonisten vorlag. In der Folge wurde die Entscheidung für einen erneuten chirurgischen Eingriff getroffen, um die Tumormasse zu reduzieren und das Ansprechen auf die Therapie zu verbessern.

3.1.4 Analyse der Entwicklung der Behandlungsresistenz

Unter der Langzeittherapie mit dem Dopaminagonisten Cabergolin zeigte der Patient nur eine partielle Senkung des Prolaktinspiegels und eine Persistenz der klinischen Manifestationen der Hyperprolaktinämie. Dabei blieben die Symptome, insbesondere Galaktorrhö und erektile Dysfunktion, konstant bestehen. Trotz dynamischer Überwachung und periodischer Anpassungen des Behandlungsregimes konnte keine vollständige hormonelle Remission erreicht werden.

Die Entwicklung der Resistenz gegenüber der medikamentösen Therapie ist wahrscheinlich sowohl auf molekulare Faktoren (verminderte Expression oder Mutation der Dopamin-D2-Rezeptoren) als auch auf individuelle pharmakokinetische Besonderheiten zurückzuführen. Darüber hinaus könnte die Dosisbegrenzung des Medikaments aufgrund schlechter Verträglichkeit zu einer unzureichenden Konzentration des Wirk-

stoffs zur Hemmung des prolaktinsezernierenden Gewebes beigetragen haben.

Die Analyse der MRT-Daten bestätigte eine progressive, wenn auch nicht aggressive, Zunahme der Größe des Resttumors, was auf seine funktionelle Aktivität trotz der durchgeführten Behandlung hindeutet. Das Fehlen von Veränderungen in den Gesichtsfeldern und minimale neurobildgebende Anzeichen einer Invasion schlossen ein Fortschreiten des Tumors auf Mikroebene nicht aus.

Ein signifikanter klinischer Faktor, der die Behandlungsresistenz verstärkt haben könnte, ist der psychoemotionale Zustand des Patienten. Begleitende depressive Symptomatik, mangelnde Compliance, instabile Medikamenteneinnahme, Suizidversuch in der Anamnese – all dies schafft Bedingungen für eine unvollständige Realisierung des Potenzials der medikamentösen Therapie.

In ihrer Gesamtheit entsprechen die klinischen sowie die labor- und bildgebenden Kriterien der Definition einer partiellen Resistenz gegenüber Dopaminagonisten, die eine Änderung der Behandlungsstrategie erforderte.

3.2 Chirurgische Behandlung eines resistenten Prolaktinoms

Aufgrund der Ineffektivität der konservativen Behandlung, der klinischen Symptomprogression und der morphologischen Zunahme des Tumors im MRT wurde die Entscheidung für einen erneuten chirurgischen Eingriff getroffen. Die Operation wurde am 23. Juni 2025 über einen transssphenoidalen Zugang durchgeführt.

Die präoperative Planung umfasste eine neurochirurgische Konsultation, die Beurteilung des Hormonprofils und eine erweiterte MRT mit Kontrastmittel. Die Tumorgöße zum Zeitpunkt der Operation betrug $2,2 \times 1,6 \times 1,9$ cm. Die Tumorstruktur entsprach einer Mischform mit fibrösen Arealen, was die partielle Resistenz gegenüber Dopaminagonisten erklären könnte.

Der chirurgische Eingriff verlief komplikationslos. Im postoperativen Verlauf stand der Patient unter dynamischer Überwachung durch einen Endokrinologen, Neurochirurgen und Ophthalmologen. Die postoperative MRT bestätigte eine signifikante Reduktion des Tumorgewebsvolumens. Laborchemisch wurde eine Tendenz zur Senkung des Prolaktinspiegels festgestellt. Dem Patienten wurde empfohlen, die niedrig dosierte Cabergolin-Therapie mit schrittweiser Titration wieder aufzunehmen.

Die chirurgische Behandlung ermöglichte es, die hormonelle Belastung zu reduzieren und die Lebensqualität zu verbessern. Zukünftig sind eine Kontroll-MRT in 6 Monaten und ein vierteljährliches hormonelles Monitoring geplant.

3.2.1 Begründung der Wahl der chirurgischen Methode

Im konkreten klinischen Fall wurde die Entscheidung für einen chirurgischen Eingriff durch mehrere Faktoren bestimmt: eine partielle Resistenz gegenüber Cabergolin, eine fortschreitende Zunahme des Tumors im $\neg$ MRT-Bild sowie das Fortbestehen der Symptomatik, insbesondere der Galaktorrhö und des Hypogonadismus. Der Patient vertrug die volle Dosis des Dopaminagonisten schlecht, was die Möglichkeiten der Pharmakotherapie einschränkte. Der transsphenoidale Zugang wurde als die am wenigsten invasive und effektivste Methode zur Entfernung eines mittelgroßen Adenoms gewählt, was durch moderne klinische Empfehlungen bestätigt wird.

3.2.2 Ergebnisse des chirurgischen Eingriffs

Der operative Eingriff wurde am 23. Juni 2025 mittels transsphenoidaler Tumorsektion durchgeführt. Der Zugang erfolgte durch die Nasenhöhle unter Verwendung endoskopischer Technik, was die intraoperative Traumatisierung minimierte und das Komplikationsrisiko senkte. Während des Eingriffs wurde eine partielle Entfernung des Prolaktinoms erreicht: Eine vollständige Exzision der fibrösen Areale war aufgrund der dichten Konsistenz des Gewebes und seiner engen Anhaftung an die Struktur des Diaphragma sellae erschwert.

Der postoperative Verlauf war ohne wesentliche Komplikationen. Es wurden keine Anzeichen von nasaler Liquorrhoe, Infektionen oder Sehstörungen festgestellt. Der Patient verweilte 7 Tage auf der neurochirurgischen Abteilung, hiernach wurde er endokrinologisch weiterbetreut.

In den ersten Wochen nach der Operation wurde ein Abfall des Prolaktinspiegels festgestellt, obwohl sich Prolaktin nicht vollständig normalisierte. Angesichts dessen wurde die Therapie mit Cabergolin in einer reduzierten Dosis von 0,25 mg jeden zweiten Tag mit anschließender Titration wieder aufgenommen. Der Patient vertrug das Präparat zufriedenstellend, ohne die zuvor üblichen Nebenwirkungen.

Eine Kontroll-MRT, die 2 Monate nach der Operation durchgeführt wurde, zeigte eine Reduktion des restlichen Tumorgewebes um etwa 60%. Eine Kompression des Chiasmas oder Anzeichen einer aktiven Vaskularisierung wurden nicht festgestellt. Laut Perimetrie und neurologischer Untersuchung gab es keine Veränderungen.

Aus klinischer Sicht bemerkte der Patient eine Abnahme der Galaktorrhö, eine moderate Verbesserung der Libido und eine Stimmungsstabilisierung. Im Rahmen der begleitenden psychiatrischen Therapie wurden Duloxetine und Lyrica in der vorherigen Dosierung beibehalten.

Somit ermöglichte der chirurgische Eingriff eine partielle Dekompression, eine Reduktion der hormonellen Aktivität des Tumors und eine Verbesserung der Verträglichkeit der medikamentösen Therapie. Im weiteren Verlauf ist die Fortsetzung der

konservativen Behandlung unter regelmäßiger Überwachung geplant.

3.3 Postoperativer Verlauf und weitere Beobachtung

Im postoperativen Verlauf befand sich der Patient unter multidisziplinärer Überwachung durch den Neurochirurgen, Endokrinologen und Psychiater. Dank der durchgeführten transsphenoidalen Resektion des Prolaktinoms konnte eine partielle Reduktion der Tumormasse um ca. 60% (laut MRT-Daten) und eine Senkung des Prolaktinspiegels um mehr als 40% der Ausgangswerte erreicht werden. Die postoperative Behandlung umfasste eine niedrig dosierte Erhaltungstherapie mit Cabergolin in einer Dosis von 0,25 mg jeden zweiten Tag, die vom Patienten ohne die zuvor aufgetretenen Nebenwirkungen gut vertragen wurde. Es erfolgte auch eine regelmäßige Überwachung des Hormonprofils und eine Kontroll-MRT alle 6 Monate. Die psychiatrische Unterstützung blieb unverändert: Duloxetine 60 mg einmal täglich, Pregabalin 400 mg zweimal täglich. Die komplexe Strategie gewährleistete eine Stabilisierung des klinischen Zustands und eine Reduktion der Symptomatik, insbesondere der Galaktorrhö und der erektilen Dysfunktion.

3.3.1 Hormoneller Status nach der Operation

Im frühen postoperativen Verlauf zeigte sich ein moderater, aber stabiler Rückgang des Prolaktinspiegels. Zwei Wochen nach dem chirurgischen Eingriff betrug die Prolaktinkonzentration 850 mIE/L, während sie vor der Operation 1450 mIE/L überschritten hatte. Zwei Monate später, unter niedrig dosierter Cabergolin-Therapie (0,25 mg jeden zweiten Tag), sank der Prolaktinspiegel auf 690 mIE/L. Obwohl die Werte über den Referenzbereichen lagen, war die Tendenz zum Rückgang offensichtlich und stabil. Die LH- und FSH-Werte blieben an der unteren Grenze des Normbereichs, und der Gesamt-Testosteronspiegel zeigte einen leichten Anstieg (von 7,4 auf 9,8 nmol/L), was auf eine teilweise Wiederherstellung der Gonadenfunktion hindeutet. Die Dynamik des Hormonprofils bestätigte die Wirksamkeit des kombinierten chirurgischen und medikamentösen Ansatzes bei der Behandlung eines Prolaktinoms, das gegenüber einer Dopaminagonisten-Monotherapie resistent war.

3.3.2 Dynamik der neurologischen Symptome

Im Verlauf der postoperativen Phase zeigte der Patient keine neuen neurologischen Beschwerden. Zum Zeitpunkt der Hospitalisierung waren die Sehfunktionen intakt, sodass das Hauptaugenmerk auf der Prävention sekundärer Komplikationen lag. Die Überwachung des neurologischen Status erfolgte mittels neurologischer Untersuchung, Beurteilung der Hirnnervenfunktion, ophthalmologischer Untersuchung

(einschließlich Perimetrie) sowie einer allgemeinen Beurteilung des kognitiven und motorischen Zustands. Der Zustand des Patienten blieb stabil, ohne Anzeichen einer intrakraniellen Hypertonie oder neuer neurologischer Störungen.

Bereits in den ersten Wochen nach der Operation bemerkte er eine Abnahme der Intensität der Kopfschmerzen, eine Verbesserung des Schlafes und des allgemeinen Wohlbefindens. Eine neurologische Kontroll-Untersuchung ist für September 2025 geplant, um die weitere Dynamik zu beurteilen.

3.3.3 Langzeitergebnisse der Behandlung

Zum Zeitpunkt der Verfassung dieser Arbeit ist ein Monat seit dem chirurgischen Eingriff vergangen, daher ist die Bewertung der Langzeitergebnisse vorläufig. Dennoch wurden bereits kurzfristig positive Veränderungen sowohl im klinischen als auch im laborchemischen Bereich festgestellt. Laut MRT-Daten verringerte sich das Tumolvolumen um über 60%, der Prolaktinspiegel sank von 1450 mIE/L auf 690 mIE/L unter Einnahme von Cabergolin in einer Dosis von 0,25 mg jeden zweiten Tag.

Der Patient berichtet über eine Abnahme der Galaktorrhö, eine teilweise Verbesserung der sexuellen Funktion, eine Stimmungsstabilisierung und eine Verbesserung des Schlafes. Die Nebenwirkungen, die zuvor unter der vollen Dosis Cabergolin auftraten, treten nicht mehr auf. Ein stabiler psychoemotionaler Zustand wird unter der begleitenden psychiatrischen Therapie aufrechterhalten.

Eine vollständige Bewertung der Langzeitwirksamkeit der Behandlung ist nach einer mindestens 6-monatigen Beobachtungszeit möglich. Geplant sind nun eine wiederholte MRT und die Beurteilung des Hormonstatus im September-Oktober 2025 zur Verifizierung der Dynamik. Die Ergebnisse in diesem Stadium geben Anlass zu vorsichtigem Optimismus hinsichtlich des Erreichens einer stabilen klinisch-endokrinen Remission.

Kapitel 4

Diskussion der Ergebnisse

4.1 Analyse des klinischen Falles im Kontext moderner Ansätze zu resistenten Prolaktinomen

Der vorgestellte klinische Fall eines männlichen Patienten, geboren 1990, mit der Diagnose Makroprolaktinom, ist ein repräsentatives Beispiel für eine komplexe klinische Situation – ein medikamentös resistentes Prolaktinom, das einen multimodalen Behandlungsansatz erforderte.

Der Patient wies ein für Männer mit Prolaktinomen typisches klinisches Bild auf: hypogonadotroper Hypogonadismus, ausgeprägte Galaktorrhö, Libido- und Potenzstörungen, erektile Dysfunktion. Diese Symptome entsprechen vollständig den klassischen Manifestationen der Hyperprolaktinämie bei Männern, die in der Literatur beschrieben sind [25, 42]. Es ist anzumerken, dass das Fehlen einer Gynäkomastie bei vorhandener Galaktorrhö eine etwas untypische Situation darstellt, dies steht jedoch nicht im Widerspruch zum möglichen klinischen Bild.

Eine Besonderheit dieses Falles ist der chronische, rezidivierende Verlauf der Erkrankung, der chirurgische Eingriffe (Operationen in den Jahren 2010 und 2012) sowie eine Langzeit-Pharmakotherapie mit Cabergolin (Dostinex) seit 2012, die bis heute andauert, erforderte. Dabei ist wichtig zu beachten, dass der Patient aufgrund ausgeprägter Nebenwirkungen höherer Dosen (starke Kopfschmerzen und Gliederschmerzen) nur 0,5 Tabletten (0,25 mg) Dostinex täglich einnahm. Diese Dosierung betrug etwa 1,75 mg pro Woche, was unter den Standarddosen zur Behandlung resistenter Makroprolaktinome liegt [40, 52].

MRT-Untersuchungen zeigten in den letzten Jahren stabile Tumorgrößen: $2 \times 1,4 \times 1,8$ cm im Jahr 2022 und $2,2 \times 1,6 \times 1,9$ cm im Jahr 2025, was auf eine gewisse Wirksamkeit der aktuellen Therapie bei der Kontrolle der Tumorgröße hindeutete, auch trotz der suboptimalen Dosierung des Dopaminagonisten.

In diesem Fall konnte eine Resistenz gegenüber Dopaminagonisten festgestellt

werden, da gemäß internationalen Kriterien [19, 34, 52] Resistenz definiert ist als:

- Unfähigkeit, den Prolaktinspiegel zu normalisieren.
- Unfähigkeit, das Tumervolumen um mindestens 50% zu reduzieren bei Dosen $\geq$ 2 mg/Woche.

Das klinische Bild des Patienten (Fortbestehen von Galaktorrhö und Symptomen des Hypogonadismus) wies darauf hin, dass die Hyperprolaktinämie trotz Langzeittherapie mit Cabergolin bestehen blieb. Die Unmöglichkeit, die Medikamentendosis aufgrund ausgeprägter Nebenwirkungen zu erhöhen, ist ebenfalls ein charakteristisches Merkmal, das die Behandlung erschwerte.

Gemäß den aktuellen Klassifikationen (19) kann in diesem Fall von einer partiellen Resistenz gesprochen werden, da ein gewisser Therapieeffekt (Stabilisierung der Tumorgroße) beobachtet wurde, jedoch ohne das Erreichen einer vollständigen Remission. Dieser Typ von Resistenz tritt bei etwa 15-20% der Patienten mit Prolaktinomen auf, insbesondere bei Männern mit Makroadenomen [2, 19, 52].

Beachtenswert ist die psychiatrische Anamnese des Patienten – ein Suizidversuch durch medikamentöse Intoxikation in der Vergangenheit und die aktuelle Einnahme psychotroper Medikamente (Lyrica 400 mg zweimal täglich, Duloxetin 60 mg täglich, Tramabene bei Bedarf). Diese Daten können sowohl den direkten Einfluss der chronischen Erkrankung und des Hypogonadismus auf den psychoemotionalen Zustand des Patienten als auch mögliche Nebenwirkungen der Langzeittherapie mit Dopaminagonisten widerspiegeln. Es ist bekannt, dass Dopaminagonisten Impulskontrollstörungen und psychiatrische Störungen verursachen können, insbesondere bei prädisponierten Patienten [9, 10].

Die kürzliche Operation (23.06.2025) deutet auf die Fortsetzung einer aktiven Behandlungsstrategie hin, die den modernen Empfehlungen für einen multimodalen Ansatz bei resistenten Prolaktinomen entspricht [40, 44].

4.2 Vergleich mit Literaturdaten zur Wirksamkeit verschiedener Behandlungsmethoden bei resistenten Prolaktinomen

Der vorgestellte klinische Fall ermöglicht es, die angewendeten therapeutischen Ansätze mit modernen Empfehlungen und Literaturdaten zur Behandlung resistenter Prolaktinome zu vergleichen. Die Tabelle zeigt einen Vergleich der Wirksamkeit verschiedener Behandlungsmethoden gemäß den Literaturdaten und deren Anwendung in unserem klinischen Fall.

Die Analyse der Tabelle zeigt, dass in diesem klinischen Fall eine begrenzte Anzahl therapeutischer Optionen im Vergleich zu den in der Literatur empfohlenen angewendet wurde. Insbesondere erhielt der Patient Cabergolin in einer suboptimalen Dosis aufgrund der Unverträglichkeit höherer Dosen, es wurde jedoch kein Wechsel zu einem anderen Dopaminagonisten vorgenommen. Die chirurgische Behandlung wurde dreimal durchgeführt, was auf den rezidivierenden Charakter der Erkrankung hinweist, jedoch wurden Methoden wie Strahlentherapie, Temozolomid und Testosteronersatztherapie (noch) nicht angewendet.

Der multimodale Ansatz, der laut Literatur die Behandlungseffektivität um 20-30% steigert und in 60-80% der Fälle eine Krankheitskontrolle gewährleistet, wurde in diesem Fall teilweise angewendet. Diese Analyse ermöglicht es, potenzielle Wege zur Optimierung der therapeutischen Strategie für ähnliche Patienten in der Zukunft zu identifizieren (Tab. 3).

Tabelle 3: Vergleichstabelle der Methoden für resistente Prolaktinome

Methode der Behandlung	Literaturdaten	Im klinischen Fall
Cabergolin (Standarddosis)	• Dosis: 0,5–2 mg/Woche • Normalisierung Prolaktin: 70–80 % • (Makro)Tumorreduktion ≥ 50 %: 60–80 % • Nebenwirkungen: 5–15 %	• Dosis: 0,25 mg/Tag ($\approx 1,75$ mg/Woche) • Dauer: seit 2012 • Effekt: Stabilisierung der Tumorgroße
Cabergolin (hohe Dosen)	• Dosis: 3,5–7 mg/Woche • Zusätzliche Prolaktin-Normalisierung: 15–20 % • Wirksamkeit bei Resistenz: 30–50 % • Nebenwirkungen: 20–40 %	Nicht angewendet aufgrund von Unverträglichkeit
Wechsel des DA	• Prolaktin-Normalisierung: Bromocriptin ~ 59 %, Cabergolin ~ 83 % • Effekt bei Unverträglichkeit: 15–40 %	Nicht angewendet
Transsphenoidale Chirurgie	• Remission Makroadenome: 40–70 % • Rezidivrate: 18–50 % • Endoskopische Radikalität: 39 %	Dreimal durchgeführt: 2010, 2012, 2025. Rezidiv nach den ersten beiden OPs. Aktuelle Größe: $2,2 \times 1,6 \times 1,9$ cm
Strahlentherapie	• Tumorkontrolle: 90 % • Normalisierung Prolaktin: 25–50 % • Eintritt des Effekts: 2–5 Jahre	Nicht angewendet
Temozolomid	• Dosis: 150–200 mg/m² • Wirksamkeit bei aggressiven Tumoren: 40–60 %	Nicht angewendet
Multimodaler Ansatz	• Steigerung der Effektivität: um 20–30 % • Krankheitskontrolle: 60–80 % • 5-Jahres-Rezidivfreiheit: 60–80 %	Teilweise: Kombination aus Chirurgie (3x) und medikamentöser Therapie

Somit zeigt der Vergleich mit Literaturquellen, dass die Kombination aus chirurgischem Eingriff und medikamentöser Therapie die effektivste Taktik in Fällen von Resistenz gegenüber Standarddosen von Dopaminagonisten bleibt.

4.3 Algorithmus zur Behandlung von Patienten mit Dopaminagonisten-resistenten

Prolaktinomen auf der Grundlage eines klinischen Falls kann der folgende sein: Basierend auf der Analyse des dargestellten klinischen Falls sowie auf aktuellen Literaturdaten kann der folgende Behandlungsalgorithmus für Patient:innen mit Dopaminagonisten-resistenten Prolaktinomen vorgeschlagen werden (Abb.4):

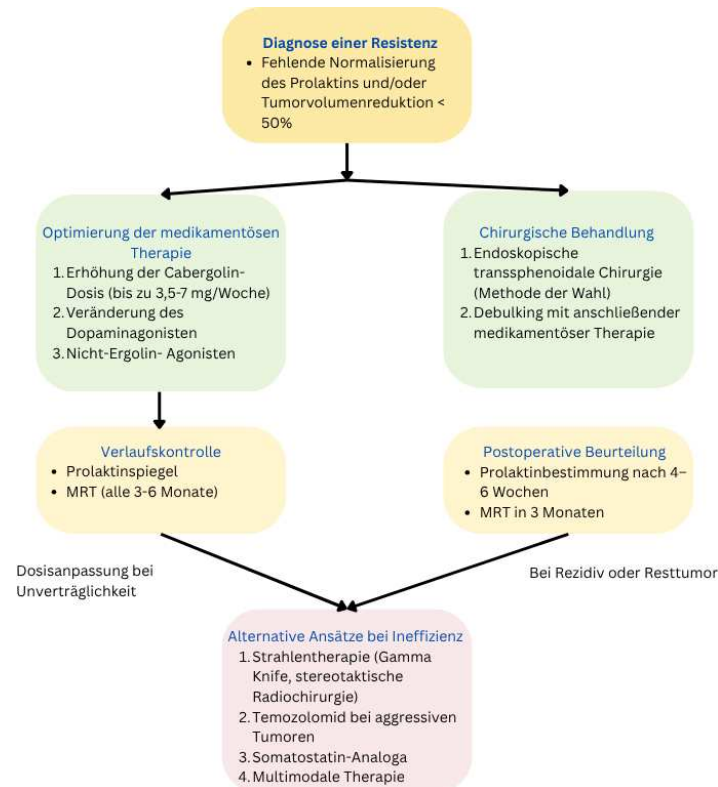


Abbildung 4: Algorithmus zur Behandlung von Patient:innen mit Dopaminagonisten-resistenten Prolaktinomen

1. Diagnose der Resistenz:

- Bestimmung des Prolaktinspiegels unter adäquaten Dosen von Dopaminagonisten (≥ 2 mg/Woche Cabergolin über ≥ 6 Monate)
- MRT des Gehirns mit Kontrastmittel zur Beurteilung der Dynamik der Tumorgöße
- Beurteilung klinischer Symptome (Galaktorrhö, Hypogonadismus etc.)
- Bestimmung der maximal verträglichen Dosis von Dopaminagonisten

2. Optimierung der medikamentösen Therapie:

- Schrittweise Erhöhung der Cabergolin-Dosis bis zur maximal verträglichen Dosis (bis 3,5-7 mg/Woche)
- Bei Cabergolin-Unverträglichkeit – Wechsel zu Bromocriptin oder Quinagolid
- Prüfung der Möglichkeit des Einsatzes von Nicht-Ergolin-Dopaminagonisten (Ropinirol)
- Korrektur eines begleitenden Hypogonadismus (Testosteronersatztherapie bei Männern, sofern keine Kontraindikationen vorliegen)

3. Chirurgische Behandlung: Indiziert bei:

- Unverträglichkeit adäquater Dosen von Dopaminagonisten
- Fehlendem biochemischem Ansprechen auf maximale Medikamentendosen o Progressivem Tumorwachstum unter medikamentöser Therapie
- Kompression des Chiasma opticum mit Sehstörungen
- Präferenz für endoskopische transsphenoidale Chirurgie Bei großen invasiven Tumoren
- Debulking-Strategie mit anschließender Fortsetzung der medikamentösen Therapie

4. Postoperatives Management:

- Beurteilung des Prolaktinspiegels 4-6 Wochen nach der Operation
- MRT-Kontrolle nach 3 Monaten
- Bei Normalisierung des Prolaktinspiegels – Beobachtung
- Bei persistierender Hyperprolaktinämie – Wiederaufnahme der medikamentösen Therapie, möglicherweise in niedrigeren Dosen

5. Strahlentherapie: Indiziert bei:

- Ineffektivität der medikamentösen und chirurgischen Behandlung - Resttumor nach subtotaler Resektion
- Rezidiven nach chirurgischer Behandlung
- Präferenz für stereotaktische Radiochirurgie (Gamma-Knife)
- Erforderlich ist eine langfristige Überwachung der Hypophysenfunktionen (hohes Risiko für Hypopituitarismus)

6. Alternative Ansätze für aggressive/resistente Prolaktinome:

- Temozolomid – für Tumoren mit hohem Proliferationsindex (Ki-67 >3 %)
- Somatostatin-Analoga (Pasireotid) – bei vorhandener Expression von Somatostatinrezeptoren
- Kombinationstherapie (Chirurgie + Strahlentherapie + medikamentöse Therapie)
- Experimentelle Ansätze (mTOR-Inhibitoren, Zielgerichtete Medikamente)

7. Überwachung von Nebenwirkungen:

- Regelmäßige Echokardiographie bei langfristiger Anwendung hoher Dosen von Cabergolin
- Beurteilung des psychoemotionalen Zustands, Screening auf Impulskontrollstörungen
- Überwachung der Knochenmineraldichte
- Korrektur von Stoffwechselstörungen

Im vorliegenden klinischen Fall wurde dieser Algorithmus im Großen und Ganzen eingehalten. Der Patient erhielt eine medikamentöse Therapie, und bei unzureichender Wirksamkeit wurde eine chirurgische Behandlung durchgeführt. Eine Besonderheit des Falles ist die Unverträglichkeit von Standard Dosen Cabergolin und der rezidivierende Verlauf der Erkrankung, der wiederholte chirurgische Eingriffe erforderte.

4.4 Einschränkungen der Studie

Trotz der erzielten positiven Ergebnisse gilt es, eine Reihe von Einschränkungen zu beachten, die die Verallgemeinerbarkeit der Schlussfolgerungen dieser klinischen Beobachtung beeinflussen. Erstens basiert die Studie auf einem einzelnen klinischen Fall, was die Möglichkeit einschränkt, die gewonnenen Daten auf eine breitere Patientenpopulation mit resistenten Prolaktinomen zu extrapolieren.

Zweitens beträgt die Dauer der postoperativen Beobachtung derzeit nur einen Monat, was keine Bewertung der langfristigen Stabilität der Hormonkontrolle und der Dynamik des residualen Tumorgewebes zulässt. Langzeitergebnisse werden erst in einigen Monaten verfügbar sein, was für eine objektive Bewertung der Wirksamkeit des kombinierten Ansatzes wichtig ist.

Darüber hinaus wurde die Behandlung des Patienten von einer begleitenden psychiatrischen Therapie begleitet, die potenziell die subjektive Bewertung von Beschwerden wie Kopfschmerzen oder verminderter Libido beeinflussen und die Interpretation eines Teils der Symptome erschweren könnte.

Es ist zu berücksichtigen, dass zum Zeitpunkt des Abschlusses dieser Diplomarbeit die histologische Untersuchung noch nicht abgeschlossen war, was die pathomorphologische Verifizierung der Diagnose einschränkt.

Folglich sind weitere Studien mit einer größeren Anzahl von Patient:innen, einer längeren Beobachtungsdauer und erweiterten labor- und instrumentellen Bewertungen zur Bestätigung der Wirksamkeit der gewählten Behandlungsstrategie und zur Feststellung von Prädiktoren des therapeutischen Ansprechens erforderlich.

Literaturverzeichnis

- [1] Maiter D. Management of Dopamine Agonist-Resistant Prolactinoma. *Neuroendocrinology*. 2019;109(1):42-50. doi: 10.1159/000495775.
- [2] Vroonen L, et al. Prolactinomas resistant to standard doses of cabergoline. *Eur J Endocrinol*. 2012;167(5):651-62. doi: 10.1530/EJE-12-0236.
- [3] Melmed S, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(2):273-88.
- [4] Glezer A, Bronstein MD. Prolactinoma. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2014;58(2):118-23. doi: 10.1590/0004-2730000002961.
- [5] Biagetti B, Simò R. Molecular Pathways in Prolactinomas. *Int J Mol Sci*. 2021;22(20):11247.
- [6] Casanueva FF, et al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;65(2):265-73.
- [7] Auriemma RS, et al. Approach to the Patient With Prolactinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023;108(9):2400-2423.
- [8] Bronstein MD. Prolactinomas and pregnancy. *Pituitary*. 2005;8(1):31-8.
- [9] De Sousa SMC, et al. Impulse Control Disorders in Dopamine Agonist-Treated Hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(3).
- [10] De Sousa SMC. Dopamine agonist therapy for prolactinomas: do we need to rethink the place of surgery? *Endocr Oncol*. 2022;2(1):R31-R50.
- [11] Dubossarska Yu.O. Ratsionalnyi pidkhid do likuvannia hiperprolaktynemyi u zhynok. *Zhurnal «Zdorov'ya Ukrayiny»*. 2017;2(26).
- [12] Pavlov S.V., et al. Endokrynolohiia v pytanniakh ta vidpovidiakh. *Zaporizhzhia: ZDMFU*; 2024.
- [13] Fernandes V, et al. Ten-year follow-up of a giant prolactinoma. *BMJ Case Rep*. 2015.

- [14] Fleseriu M, et al. Hormonal replacement therapy in hypopituitarism. *Lancet*. 2020;396(10253):637-651.
- [15] Fukuhara N, et al. Update in Pathogenesis, Diagnosis, and Therapy of Prolactinoma. *Cancers (Basel)*. 2022;14(15):3604.
- [16] Gillam MP, et al. Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocr Rev*. 2006;27(5):485-534.
- [17] Glezer A, Bronstein MD. Prolactinomas, cabergoline, and pregnancy. *Endocrine*. 2014;47(1):64-9.
- [18] Honegger J, et al. Surgery for prolactinomas: a better choice? *Pituitary*. 2020;23(1):45-51.
- [19] Ilovayskaya I, Vagapova G. Resistance to dopamine agonists in the treatment of prolactinomas. *Almanac of Clinical Medicine*. 2023.
- [20] Imran SA, et al. Managing prolactin-secreting adenomas during pregnancy. *Can Fam Physician*. 2007;53(4):653-8.
- [21] Iuliano SL, et al. Changes in the Options for Management of Prolactin Secreting Pituitary Adenomas. *J Neurol Surg B Skull Base*. 2021.
- [22] Ježková J, Marek J. Gamma knife radiosurgery for pituitary adenomas. *Minerva Endocrinol*. 2016;41(3):366-76.
- [23] Zakordonets V.O. Adenomy hipofiza, shcho sekretuiut somatotropnyi hormon. PhD Thesis. Kyiv; 2020.
- [24] Shvaiko S.Ie., et al. ZALOZY Vnutrishnoi sekretsii ta obmin rechovyn. Luts'k: Vezha-Druk; 2015.
- [25] Klibanski A. Clinical practice. Prolactinomas. *N Engl J Med*. 2010;362(13):1219-26.
- [26] Korbonits M, et al. Consensus guideline for the diagnosis and management of pituitary adenomas in childhood. *Nat Rev Endocrinol*. 2024;20:290–309.
- [27] Korol P.O., Ivakh M.O. Suchasna hibridna vizualizatsiia neiroendokrynnykh pukhlyn. *Ukr. Radiol. Oncol. J*. 2021;29(4):108–118.
- [28] Kreutzer J, et al. Operative treatment of prolactinomas: indications and results. *Eur J Endocrinol*. 2008;158(1):11-8.

- [29] Liu S, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ropinirole in patients with prolactinomas. *Br J Clin Pharmacol*. 2019;85(2):366-376.
- [30] Lobatto DJ, et al. Preoperative risk factors for postoperative complications in endoscopic pituitary surgery. *Pituitary*. 2018;21(1):84-97.
- [31] Maiter D, Chanson P. Prolactin, Prolactinoma, and Pregnancy. 2022. doi: 10.1017/9781009030830.008.
- [32] Mann JA, et al. A Narrative Review of Surgery for Prolactinomas. *J Clin Med*. 2025;14(4):1089.
- [33] Molitch ME. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia. *JAMA*. 2017;317(14):1464-1474.
- [34] Molitch ME. Dopamine resistance of prolactinomas. *Pituitary*. 2003;6(1):19-27.
- [35] Møller MW, et al. Endoscopic vs. microscopic transsphenoidal pituitary surgery. *Sci Rep*. 2020;10(1):21942.
- [36] Slyvka Ya.I., Savka Yu.M. *Klinichna patofiziologhiia endokrynnoi systemy*. Uzhhorod; 2023.
- [37] Nunes V, et al. Cabergoline versus bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemia. *Pituitary*. 2011;14:259-65.
- [38] Palamar O.I., et al. Prolaktynomy: chy mozhlyva khirurhichna hormonalna remisiia? *Clin Endocrinol Endocr Surg (Ukraine)*. 2016;(1):53-59.
- [39] Colao A, et al. Prolactinomas Resistant to Standard Dopamine Agonists Respond to Chronic Cabergoline Treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(3):876–883.
- [40] Auriemma RS, et al. The safety of treatments for prolactinomas. *Expert Opin Drug Saf*. 2016;15(4):503-12.
- [41] Peuskens J, et al. The effects of antipsychotics on serum prolactin levels. *CNS Drugs*. 2014;28(5):421-53.
- [42] Pinzone JJ, et al. Primary medical therapy of micro- and macroprolactinomas in men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(9):3053-7.
- [43] Prager D, Braunstein GD. Pituitary disorders during pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1995;24(1):1-14.

- [44] Raverot G, et al. ESE Clinical Practice Guidelines for the management of aggressive pituitary tumours. *Eur J Endocrinol*. 2018;178(1):G1-G24.
- [45] Rogers A, et al. Diagnosis and management of prolactinomas. *BMJ*. 2014;349:g5390.
- [46] Shrivastava RK, et al. Giant prolactinomas: clinical management and long-term follow up. *J Neurosurg*. 2002;97(2):299-306.
- [47] Souteiro P, Karavitaki N. Dopamine agonist resistant prolactinomas: any alternative medical treatment? *Pituitary*. 2020;23(1):27-37.
- [48] Tirosh A, Shimon I. Current approach to treatments for prolactinomas. *Minerva Endocrinol*. 2016;41(3):316-23.
- [49] Tronko MD, et al. National consensus on the management of patients with hyperprolactinemia 2016. *Med. Aspects Women's Health*. 2017;1(106).
- [50] Tritos NA, Miller KK. Diagnosis and Management of Pituitary Adenomas: A Review. *JAMA*. 2023;329(16):1386-1398.
- [51] Kyselov SM, et al. Vnutrishnia medytsyna: Osnovy diahnostyky, likuvannia ta profilaktyky. Zaporizhzhia: ZDMU; 2021.
- [52] Vroonen L, et al. Prolactinomas resistant to standard doses of dopamine agonists. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(9):E1593-604.
- [53] Wang AT, et al. Treatment of hyperprolactinemia: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2012;1:33.
- [54] Chumak P.Ya., et al. *Khirurgichni khvoroby*. Ternopil: TDMU; 2006.

Anhang: Methodischer Hinweis: Einsatz von KI

Zur Unterstützung bei der Recherche geeigneter Datenquellen sowie zur sprachlichen Überprüfung von Übersetzungen und zur Strukturierung des deutschen Textes wurde ChatGPT (OpenAI) und Claude (Anthropic) als Hilfsmittel verwendet. Die inhaltliche Auswahl, Interpretation der Daten sowie die finale Darstellung der Ergebnisse erfolgten eigenständig.

Zusammenfassung der Prompts

1. **Formatierung & Layout:** „Überarbeite das Deckblatt meiner Diplomarbeit exakt nach den Richtlinien der MedUni Graz. Achte darauf, dass der akademische Grad 'Doktor(in) der gesamten Heilkunde (Dr. med. univ.)' in einer eigenen Zeile steht und entferne alle englischen Übersetzungen im administrativen Teil.“
2. **Eidesstattliche Erklärung:** „Formatiere die eidesstattliche Erklärung so, dass Ort und Datum linksbündig und ausgeschrieben stehen (z. B. Graz, 24. April 2026). Entferne die englische Declaration of Academic Integrity.“
3. **Gendersprache:** „Prüfe den Text auf konsistente Gendersprache. Ändere Formulierungen wie 'Patient:innen' in die von der Universität bevorzugte Form 'Patient:innen'.“
4. **Technische Umsetzung (LaTeX):** „Erstelle mir den LaTeX-Code für eine Titlepage in Overleaf, bei der der Text zentriert ist, aber das Datum am Ende der Seite linksbündig steht.“
5. **Strukturierung:** „Hilf mir, die bereits geschriebenen Inhalte meiner Zusammenfassung und des Abstracts in die geforderten Sektionen (Methodik, Ergebnisse, Schlussfolgerungen) zu gliedern, ohne den fachlichen Inhalt zu verändern.“