

Prolaktin – Welche Rolle spielt es in der Kinder- und Jugendgynäkologie?

B. Delisle

Prolaktin (PRL) ist ein sehr vielseitiges Hormon, das neben der Brustentwicklung und Laktation unterschiedliche Funktionen in den Bereichen der Reproduktion, der Sexualität, dem Stoffwechsel und der Immunität hat [1, 2]. Es wird im Hypophysenvorderlappen gebildet und ist eng mit den anderen Hypophysenhormonen verbunden. Während im Erwachsenenalter eine Hyperprolaktinämie relativ häufig vorkommt, ist sie im Kindes- und Jugendalter eher selten. Für die Kinder- und Jugendgynäkologie sind vor allem die durch eine Hyperprolaktinämie bedingten Störungen der Ovarialfunktion, die zu Hypogonadismus führen können, von Bedeutung. In diesem Artikel soll eine Einführung in die Regulation und Wirkung von Prolaktin gegeben werden, und die wichtigsten Auslöser für eine Hyperprolaktinämie bei Mädchen und Jugendliche besprochen werden.

Regulation der Prolaktinsekretion

PRL wird hauptsächlich in den laktotropen Zellen des Hypophysenvorderlappens (HVL) gebildet und pulsatil abgegeben. Im Schlaf ist die Konzentration um das zwei- bis dreifache höher. Andere Synthesorte sind unter anderem das Endo-

metrium und die Plazenta. Die Regulation der Prolaktinsekretion ist komplex. Viele Neurotransmitter, Neurohormone, Neuropeptide, verschiedene metabolische Substanzen und Hormonsignale sind daran beteiligt.

Die Regulation erfolgt nicht wie bei den anderen Hypophysenhormonen über Releasing-Hormone sondern

primär über Prolaktin-hemmende Faktoren (prolactin inhibiting factors -PIF) oder Prolaktin-freisetzende Faktoren (PRF): Der wichtigste Vertreter der PIF ist das Dopamin, das über das hypothalamisch-hypophysäre Pfortadersystem des Hypophysenstiels zum HVL gelangt und die Freisetzung von PRL hemmt [1, 3] (► Abb. 1). Jede Störung der Dopaminsynthese oder des hypothalamisch-hypophysären

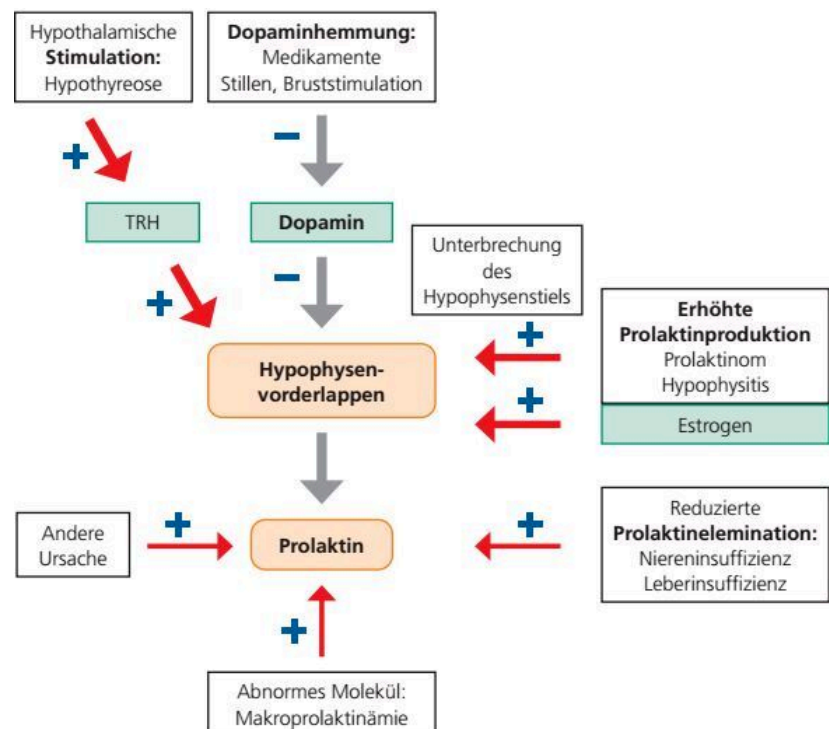


Abb. 1: Regulation der Prolaktinsekretion.

Pfortaderkreislaufs führt zu einer Enthemmung der Prolaktinsynthese und zu einer Hyperprolaktinämie. Daneben sind die gamma-Aminobuttersäure, das Somatostatin, und Wachstumshormone entscheidende Faktoren [1,4].

Prolaktin-freisetzende Faktoren

- Physiologische Prolaktinerhöhung: Östrogene bewirken ein pos. Feedback. Daher kommt es in der Zyklusmitte zu leicht erhöhten Prolaktinwerten. In der Schwangerschaft sind die Prolaktinspiegel 10–20-fach höher. Beim Stillen, Manipulation oder Stimulation der Brust, bei Geschlechtsverkehr und bei Schmerzen, Krampfanfällen, Sport und Stress erhöhen sich die Prolaktinwerte. Endorphine, endogene Opiode, vasoaktive Peptide, Zytokine, Serotonin, Noradrenalin und Oxytocin sind u. a. PRF
- Thyreotropin-Releasing Hormon (TRH): direkte stimulierende Wirkung auf die Hypophyse (Begleithyperprolaktinämie bei primärer Hypothyreose)
- Medikamente (Dopaminantagonisten): Antipsychotika, Antidepressiva, Antemetika, Antihypertensiva
- Hypothalamisch/hypophysäre Störung: Prolaktinom, Akromegalie, Hypophysenadenom, Hypophysitis, hypothalamische Tumore, Störung des hypothalamisch-hypophysären Portalkreislauf (Abriss, Tumor mit Druck auf Hypophysenstiel)
- idiopathische Hyperprolaktinämie: in ca. 10 % der Fälle kann keine Ursache gefunden werden [2]

Physiologischer Effekt des PRL

Es sind mehr als 300 verschiedene Funktionen des Hormons bekannt. Die Hauptfunktion ist die Induktion und Aufrechterhaltung der Laktation. Über eine Beeinflussung der Kisspeptinuronen im Hypothalamus hat es Einfluss auf Freisetzung

des Gonadotropin-Releasing-Hormons (GnRH). Eine Hyperprolaktinämie hemmt die GnRH-Ausschüttung und Follikelreifung und führt zu Verzögerung der Pubertät und zu Zyklus-, Fertilitäts- und Sexualstörungen [1, 3].

Diagnostik

Da PRL tageszeitliche und zyklische Schwankungen aufweist, sollte eine Bestimmung in der Follikelphase, zwischen acht und zehn Uhr morgens, unter Ruhebedingungen und stressfrei erfolgen [5]. Die Normwerte sind alters- und geschlechtsabhängig. Die Normwerte für Frauen liegen bei 4–23 ng/ml (90–550 µE/ml, bei Männern 3–15 ng/ml (70–350 µE/ml)) [1]. Die Grenzwerte für Mädchen vor Beginn der Pubertät (Tannerstadium B1) liegen bei 12 ng/ml und nach Erreichen des Tannerstadiums B5 bei 20 ng/ml. Bei Werten über 100 ng/ml und/oder Symptomen wie Kopfschmerz oder Gesichtsfeldausfällen kann der Auslöser ein Hypophysentumor sein. Hier sollte ein MRT des Schädels veranlasst werden [6]. Bei sehr hohen Prolaktinwerten ohne Symptome und unauffälligem MRT kann die Ursache ein biologisch inaktives Prolaktinaggregat (Makroprolaktin, big-prolactin, big-big-prolactin) sein. Makroprolaktine sind durch eine Polyethylenglykol (PEG)-Fällung nachweisbar [5].

Prolaktinmangel

Ein Prolaktinmangel im Kindesalter ist meist Teil einer multiplen Hypophyseninsuffizienz in Kombination

Ätiologie der Hyperprolaktinämie im Kindes- und Jugendalter

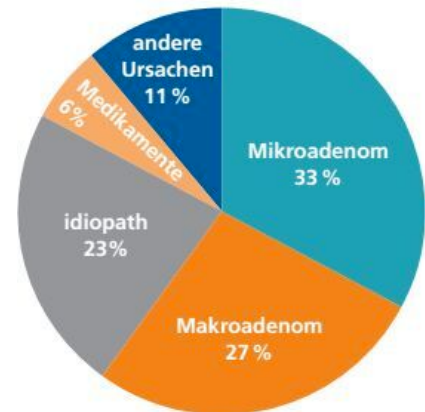


Abb. 2: Ätiologie der Hyperprolaktinämie im Kindes- und Jugendalter; mod. nach [2].

mit anderen Hormonausfällen. Nach bisherigen Erkenntnissen muss ein Prolaktinmangel nicht substituiert werden [4].

Hyperprolaktinämie im Kindes- und Jugendalter

Im Gegensatz zum Erwachsenenalter ist eine Hyperprolaktinämie im Kindes- und Jugendalter sehr selten. Die geschätzte Inzidenz liegt bei 1:1.000.000. Daher gibt es nur wenige Studien, die in der Regel auch nur geringe Fallzahlen aufweisen. Eine der zurzeit größten Multi-center-Studie stammt aus der Türkei [2] mit 233 Patienten, davon 206 weiblich und 17 männlichen unter 18 Jahren mit einem Durchschnittsalter von 15,3 Jahren.

Hyperprolaktinämie: Symptome

Ein Bestandteil der Basisdiagnostik bei Wachstumsstörung, ausbleiben-

Arzneistoff	Dosis	Nebenwirkungen
Bromocriptine	2,5–15 mg/Tag	Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen
Cabergoline	0,5–3,0 mg/Woche	Orthostatische Hypotension, Herzklappenveränderungen (hohe Dosen)
Quinagolide	0,03–0,5 mg/Tag	Kopfschmerz, Schwindel, Schwächegefühle
Pergolide	50–250 µg/Tag	Stimmungsveränderungen, Exazerbation einer Psychose

Tab. 1: Therapieempfehlung Prolaktinom; mod. nach [7].

der/verzögerter Pubertät, sekundärer Amenorrhö und Zyklusstörungen ist die Bestimmung des PRL. Hohe Prolaktinspiegel hemmen im Hypothalamus die Ausschüttung des GnRH und damit die Gonadotropinsekretion (FSH, LH) der Hypophyse. Dies führt zu einem Hypogonadismus. Daneben sind typische Symptome Milchabsonderung (Galaktorrhö) außerhalb der Stillzeit, Gynäkomastie bei männlichen Jugendlichen und in 20 % Gewichtszunahme [2]. Kopfschmerz und Visusstörungen sind typische Symptome bei Hypophysentumoren.

Prolaktinom

Das Prolaktinom ist der häufigste hormonaktive Hypophysentumor. Er kann in jedem Lebensalter vorkommen, ist am häufigsten zwischen dem 20. und 60. Lebensjahr, und sehr selten im Kindes- und Jugendalter. Bei

jüngeren Betroffenen überwiegt der Anteil der Frauen deutlich [7].

Mikroprolaktinome sind Tumore, die kleiner als 1 cm sind. Bei Makroprolaktinomen (> 1 cm) kann es zu Verdrängung der Hypophyse und zum Panhypopituitarismus kommen. Typische Symptome sind Pubertätsstörungen, Zyklusstörungen (primäre, sekundäre Amenorrhö, Oligomenorrhö), Galaktorrhö, Gynäkomastie und Kopfschmerzen. Bei großen Tumoren treten unter anderem Kopfschmerz, Gesichtsfeldeinschränkung und neurologische Störungen auf [7, 8].

Therapie

Dopamin-Agonisten (Bromocriptin, Cabergolin) führen zur Hemmung der Prolaktinsekretion und in über 85 % der Fälle zur Schrumpfung des Prolaktinoms. Auch im Kindes- und

Jugendalter hat sich Cabergolin als Mittel erster Wahl etabliert, da es sehr effektiv und gut verträglich ist (► Tab. 1). Typische Nebenwirkungen können orthostatische Hypotension, Schwindel, Übelkeit, trockene Nase, Verstopfung und selten Psychosen und digitale Vasospasmen sein [7, 8].

Eine operative Therapie ist bei Mikroprolaktinomen, die nicht auf die medikamentöse Therapie ansprechen, und bei neurochirurgischen Notfällen (Hydrozephalus, Beeinträchtigung des N. opticus) notwendig [7,8].

Weitere hypophysäre und hypothalamische Tumore

Auch andere Hypophysenadenome, Kraniopharyngeom, Dysgerminom, Rathke'sche Zyste und granulomatöse Erkrankungen (Sarkoidose, tuberöse Sklerose) können durch eine Störung der Dopaminbildung oder des Dopamintransports im Hypophysenstiel zu einer Prolaktinerhöhung führen.

Hyperprolaktinämie durch Medikamente

Antipsychotische Medikamente

Antipsychotische Medikamente werden im Kindes- und Jugendalter nicht nur für Psychosen, sondern auch für ein weites Spektrum von Verhaltensauffälligkeiten (ADHS, autistische Störungen, Depressionen u. a.) eingesetzt [9]. Alle klassischen Antipsychotika (Pipamperon, Tiaprid, Haloperidol) wirken antagonistisch auf Dopaminrezeptoren und können somit zu einer Hyperprolaktinämie führen. Atypische Antipsychotika (Zweitgeneration: Risperidon, Quetiapin, Aripiprazol, Olanzapin) wirken sich unterschiedlich stark auf die Prolaktinsekretion aus. Da Östrogene die Prolaktinsynthese stimulieren, zeigen präpubertäre Mädchen und Jungen/Männer eine geringere Auswirkung auf den Prolaktinspiegel [9]. Bei Kindern treten unter Antipsy-

Medikament		Risiko	Verordnung im Kindes- und Jugendalter
Anti-psychotika	1. Generation (klassische Neuroleptika):		
	Pipamperon	++++	möglich bei Schlafstörungen und psychomotorischer Erregungsstörung ab fünf Jahren bei Chorea Huntington
	Tiaprid	++++	
	2. Generation (atypische Neuroleptika):		
	Risperidon	+++	ab fünf Jahren
	Amisulprid, Sulpirid	+++	ab sechs Jahren
	Olanzapin	++	nicht für Kinder- und Jugendliche zugelassen
	Quetiapin	+	nicht für Kinder- und Jugendliche zugelassen
	Aripiprazol	+	ab 13 Jahren bei bipolarer Störung ab 15 Jahre bei Schizophrenie
	Clozapin	+	ab 16 Jahren
Anti-depressiva	Trizyklische Antidepressiva:		
	Clomipramin	+++	ab sechs Jahren bei Zwangsstörungen
	Amitriptylin	+	ab sechs Jahren bei Enuresis
	Desipramin	+	ab zwölf Jahren
	Selektive Serotonin-wiederaufnahmehemmer:		
Paroxetin	-/+	ab acht Jahren	
Fluoxetin	-	ab acht Jahren bei Depressionen	
Antiemetika	Domperidon	+++	ab zwölf Jahren möglich
	Metoclopramid	+++	ab zwölf Jahren möglich
Antihypertensiva	Verapamil	+	möglich
	Methyldopa	++	möglich

Tab. 2: Medikamente, die eine Hyperprolaktinämie bedingen können (adaptiert nach [11]). Risiko für Hyperprolaktinämie: sehr hoch +++++, hoch +++, mittel++, niedrig +, kein Risiko –

chotika Prolaktinerhöhungen häufiger auf als bei Erwachsenen.

Die am häufigsten verordneten Präparate im Kindes- und Jugendalter in Deutschland sind Risperidon, Pipamperon, Quetiapin, Tiaprid, Aripiprazol, Chlorprothixen, Melperon, Olanzapin, Levomepromazin, Sulpirid [10]. Die geringsten Auswirkungen auf den Prolaktinspiegel haben Quetiapin, Clozapin und Aripiprazol (► Tab. 2).

Therapie: Bei milden Symptomen abwarten, da die Prolaktinspiegel im Laufe der Therapie sinken, Dosisreduktion oder Wechsel auf ein Medikament mit geringer Wirkung auf den Prolaktinspiegel (Quetiapin, Clozapin, Aripiprazol) [9], Behandlung des Östrogenmangels mit hormonellen kombinierten Kontrazeptiva oder Hormonersatztherapie.

Andere Medikamente

- Trizyklische Antidepressiva und selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer können zu einer Prolaktinerhöhung führen, jedoch im geringeren Ausmaß als Antipsychotika
- Antiemetika: Metoclopramid kann bei Kindern als Mittel zweiter Wahl verordnet werden; Domperidon ist ab zwölf Jahre zugelassen. Beide Medikamente können zu einer deutlichen Prolaktinerhöhung führen
- Antihypertensiva wie Reserpin und Methyl dopa können zu einer Hyperprolaktinämie führen, werden im Kindes- und Jugendalter jedoch eher selten verordnet

Hyperprolaktinämie: Weitere Ursachen

- Hypothyreose: Das TRH ist ein Prolaktin-stimulierender Faktor. Bei einer (subklinischen) Hypothyreose kommt es daher nicht nur zum Anstieg des TRH, sondern auch zu einer Prolaktinerhöhung [13, 14]

Zusammenfassung

Prolaktin wird von dem Hypophysenvorderlappen gebildet und sezerniert. Die Regulation erfolgt über ein komplexes Zusammenspiel zwischen Prolaktinfreisetzenden und -hemmenden Faktoren, wobei primär eine hemmende Funktion durch Dopamin im Vordergrund steht. Eine Hyperprolaktinämie tritt meist mit Beginn der Pubertät und beim weiblichen Geschlecht auf. Im Kindesalter sind Prolaktinome oder Medikamente der Hauptauslöser für eine Hyperprolaktinämie. Die Hauptsymptome sind Zyklusstörungen, Galaktorrhö und Gynäkomastie. Bei Zyklusstörungen sollte auch immer eine Hyperprolaktinämie in die Differentialdiagnose mit einbezogen werden. Cabergolin ist bei Kindern und Jugendlichen mit Hyperprolaktinämie bei wöchentlicher Einnahme und wenigen beschriebenen Nebenwirkungen als effektives Medikament einzustufen.

Schlüsselwörter: Hyperprolaktinämie – Dopamin – Galaktorrhö – Psychopharmaka – Zyklusstörungen

Summary

Prolactin – which role does it play in the pediatric and adolescent gynecology?
B. Delisle

Prolactin is a hormone produced and secreted by the anterior pituitary glands. Its homeostasis is a result of a complex balance between stimulating and inhibiting factors. Secretion of prolactin is predominantly inhibited by dopamine. Hyperprolactinemia is most frequently observed after onset of puberty and in females. In children, hyperprolactinemia is mostly caused by pituitary adenomas or drugs. Menstrual irregularity, galactorrhea and gynecomastia are commonly seen in these patients. Hyperprolactinemia should be considered in the differential diagnosis of women with menstrual problems. Cabergoline is an effective treatment in children because of its weekly usage and absence of significant side effects.

Keywords: Hyperprolactinemia – dopamine – galactorrhea – psychotropic drugs – menstrual disturbances

- Polyzystisches Ovarialsyndrom (PCOS): Es gibt eine kontroverse Diskussion, ob PCOS eine Ursache für Prolaktinerhöhung sein kann [1–3, 13, 15, 16]

Korrespondenzadresse:
Dr. Birgit Delisle
Münsinger Str. 28
81477 München
ebemdelisle@t-online.de

Vollständige
Literatur:



Interessenkonflikt:

Die Autorin erklärt, dass bei der Erstellung des Beitrags kein Interessenkonflikt im Sinne der Empfehlung des International Committee of Medical Journal Editors bestand.

Dr. Birgit Delisle

