

J. Gynäkol. Endokrinol. AT 2021 · 31:102–105  
<https://doi.org/10.1007/s41974-021-00195-7>  
 Angenommen: 29. Juni 2021  
 Online publiziert: 26. Juli 2021  
 © Der/die Autor(en) 2021



**Katharina Walch**

Klin. Abt. für gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

## Hyperprolaktinämie bei der Frau

### Ätiologie und Pathogenese

Prolaktin ist ein Peptidhormon, welches in den sog. laktotrophen Zellen des Hypophysenvorderlappens (HVL) gebildet wird und im Gegensatz zu den anderen hypophysären Hormonen primär unter inhibitorischer Kontrolle durch den Hypothalamus steht. Die Regulation erfolgt dabei durch Dopamin, den sog. Prolaktin-Releasing-Inhibiting-Faktor (PIF), welcher in das hypothalamo-hypophysäre Portalgefäßsystem abgegeben wird. Zusätzlich können das Thyreotropin-Releasing-Hormon (TRH) und das Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH) die Prolaktinsekretion provozieren.

Während des Menstruationszyklus verändern sich die Prolaktinwerte u. a. abhängig vom Östradiol-Serumspiegel, wobei eine positive Korrelation zwischen Östrogen und Prolaktin besteht. Die niedrigsten Prolaktinspiegel mit Werten zwischen 5 und 25 ng/ml misst man daher in der frühfollikulären Zyklusphase. Periovulatorisch und in der zweiten Zyklusphase ist der Prolaktinspiegel höher als basal.

Die Sekretion von Prolaktin unterliegt einem zirkadianen Rhythmus mit höheren Spiegeln während des Schlafes. Ebenso wurden postprandial und nach körperlicher Anstrengung oder Geschlechtsverkehr erhöhte Prolaktinspiegel gemessen.

Physiologischerweise kommt es während der Schwangerschaft zum kontinuierlichen Anstieg der Serum-Prolaktinspiegel mit Maximalwerten um den Entbindungszeitpunkt und in der Wochenbettphase. Schwangerschaft und Stillzeit sind somit die häufigsten physiologischen Ursachen für eine Hyperprolaktinämie. Prolaktin fördert die Entwicklung der weiblichen Brustdrüse sowie die Produktion und Sekretion

der Muttermilch; während des Stillens steigt der Prolaktinspiegel durch die Manipulation an der Brustwarze bzw. den Saugreiz. Diese durch regelmäßiges und häufiges Stillen hervorgerufene Hyperprolaktinämie führt meist zu einer physiologischen, relativen postpartalen Anovulation und der sog. „Stillamenorrhö“, welche jedoch keinen sicheren Kontrazeptionsschutz darstellt – besonders, wenn die Stillintervalle größer werden, die Prolaktinspiegel sinken und die Follikelreifung wieder einsetzt.

### Ursachen und diagnostische Abklärung

Eine Hyperprolaktinämie tritt bei ca. 1 % der Bevölkerung auf.

Neben den o. g. physiologischen Ursachen für eine Hyperprolaktinämie (Lutealphase, Schwangerschaft, Stillzeit, nach Nahrungsmittelzufuhr, nachts oder nach körperlicher Anstrengung) gibt es auch eine Reihe pathologischer Zustände, die mit Prolaktinerhöhung einhergehen können.

Dazu zählen physischer und psychischer Stress bzw. belastende Lebenssituationen.

Neben proteinreicher Kost kann auch jegliche „Stimulation“ im brustnahen Bereich wie Piercings, Thoraxwandverletzungen oder auch Herpes Zoster in diesem Bereich zu einer Prolaktinerhöhung führen.

Im Zuge der Bestimmung der Serumprolaktinspiegel ist daher darauf zu achten, dass keine Palpation der Mammae vor der Blutabnahme erfolgt, die – wenn möglich – nüchtern und frühfollikulär durchgeführt werden soll.

Leicht erhöhte Prolaktinspiegel ohne klinische Symptomatik sollen zunächst kontrolliert und eine sog. „Makro-

prolaktinämie“ mittels Polyethylenglykol(PEG)-Fällung ausgeschlossen werden. Dabei wird die biologisch aktive monomere Form von der biologisch kaum aktiven Aggregatform („Big-Big-Prolaktin“) unterschieden.

Bei Frauen mit polyzystischem Ovar-Syndrom (PCOS) findet man nicht selten auch eine milde Hyperprolaktinämie. Dies wird durch die erhöhten Testosteronspiegel und deren Aromatisierung im HVL mit konsekutiver östrogenbedingter Steigerung der Prolaktinsekretion erklärt.

Auch eine bestehende Schilddrüsen-dysfunktion im Sinne einer Hypothyreose kann über den TRH-Anstieg mit einer begleitenden Hyperprolaktinämie einhergehen.

Bei chronischer Leber- oder Niereninsuffizienz finden sich gelegentlich erhöhte Serumprolaktinspiegel aufgrund mangelnder Elimination.

Besonders wichtig ist es, im Rahmen der Abklärung eine exakte Anamnese inkl. Medikamentenanamnese zu erheben. Wechselwirkungen mit Dopaminantagonistisch wirkenden Präparaten wie Neuroleptika, Antidepressiva, Antihypertensiva oder Antiemetika oder auch exogene Östrogenzufuhr können eine Hyperprolaktinämie hervorrufen.

Die häufigste pathologische Ursache für einen stark erhöhten Prolaktinspiegel (Werte bis zu 200 ng/ml), das Prolaktinom, ist gleichzeitig der häufigste hormonproduzierende Hypophysentumor des Menschen. Die Höhe des Serumprolaktinspiegels korreliert dabei meist mit der Größe dieses gutartigen Tumors. Man unterscheidet Mikroprolaktinome (Durchmesser ≤ 10 mm) von Makroprolaktinomen (Durchmesser > 10 mm). Bereits bei Prolaktinspiegeln > 70 ng/ml sollte zum Tumorausschluss eine Mag-

netresonanztomografie (MRT) durchgeführt werden, in welcher Prolaktinome ab 2–3 mm Durchmesser erkannt werden können. Jährlich erkranken etwa 50–60 Personen pro 1 Mio. Einwohner an einem Prolaktinom. Frauen sind dabei deutlich häufiger betroffen als Männer, vor allem vor der Menopause. Die meisten Prolaktinome findet man bei Personen zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr.

Entzündliche Erkrankungen von Hypothalamus oder Hypophyse, Verletzungen oder Kompression des Hypophysenstiels (Wegfall der hemmenden Wirkung des Dopamins, sog. „Entzügelungshyperprolaktinämie“) sind selten, können aber auch zur Hyperprolaktinämie führen.

Nicht immer lässt sich eine eindeutige Ursache für die Hyperprolaktinämie ausmachen. Milde Formen sind oft „idiopathisch“, wobei Stress, aber auch „Miniprolaktinome“ (welche noch nicht mittels MRT diagnostiziert werden können) als Auslöser diskutiert werden.

### Klinisches Bild und Symptomatik

Die Höhe des Prolaktinspiegels korreliert typischerweise mit dem Schweregrad der klinischen Symptomatik im Sinne eines pathophysiologischen Kontinuums. Bei stark ausgeprägter Hyperprolaktinämie kommt es zum völligen Ausbleiben des Eisprungs mit daraus resultierender Amenorrhö. Die Hyperprolaktinämie führt aufgrund einer Hemmung der GnRH-Sekretion zu einer verminderten Ausschüttung von follikelstimulierendem Hormon (FSH) und luteinisierendem Hormon (LH), sodass es zu fehlendem Follikelwachstum und niedrigen Östrogenspiegeln kommt. Ein über einen längeren Zeitraum bestehender relativer Östrogenmangel kann daher zur Abnahme der Knochendichte führen. Daher ist in diesen Fällen die Substitution von Kalzium/Vitamin D und ggf. auch Östrogen/Gestagen zu diskutieren.

Aber auch geringfügig oder passager erhöhte Prolaktinspiegel verursachen oft Follikelreifungsstörung, anovulatorische Zyklen, Lutealinsuffizienz, prämenstruelles Syndrom und Tempoanoma-

J. Gynäkol. Endokrinol. AT 2021 · 31:102–105 <https://doi.org/10.1007/s41974-021-00195-7>  
© Der/die Autor(en) 2021

K. Walch

### Hyperprolaktinämie bei der Frau

#### Zusammenfassung

Hyperprolaktinämie ist eine häufige Ursache für Zyklusstörungen und unerfüllten Kinderwunsch und bedarf immer der diagnostischen Abklärung. Leitsymptom ist eine – meist beidseitige – Galaktorrhö. Erhöhte Serumprolaktinspiegel können idiopathisch oder physiologisch im Rahmen von Schwangerschaft, Stillzeit, Stress, körperlicher Betätigung oder auch im Schlaf auftreten. Als pathologische Ursachen sind Schilddrüsenunterfunktion, Leber-, Niereninsuffizienz, Einnahme bestimmter Medikamente, polyzystisches Ovar-Syndrom (PCOS), Thoraxwandverletzungen und

auch Hypophysenadenome zu nennen, wobei Letztere meist mit stark erhöhten Prolaktinspiegeln einhergehen und mittels MRT abgeklärt werden sollen. Die Therapie erfolgt heute meist konservativ mit den sog. Dopaminagonisten. Diese Übersichtsarbeit beleuchtet die verschiedenen Aspekte der Hyperprolaktinämie aus gynäkologischer Sicht.

#### Schlüsselwörter

Dopaminagonist · Galaktorrhö · Amenorrhö · Kinderwunsch · Prolaktinom

### Hyperprolactinemia in Women

#### Abstract

Hyperprolactinemia is a common cause for menstrual irregularities and infertility and a diagnostic workup should therefore be initiated. The leading symptom is galactorrhea. Hyperprolactinemia may occur idiopathically, during pregnancy, lactation, stress, physical activity, or sleep. Pathological causes include hypothyroidism, liver and kidney insufficiency, the use of certain medications, polycystic ovary syndrome (PCOS), chest wall injuries, and pituitary

adenomas. In the latter situation, excessively elevated prolactin levels can be detected, and an MRI should be performed. In most cases, therapy with dopamine agonists is possible. This review deals with the different aspects of hyperprolactinemia in the gynecological setting.

#### Keywords

Dopamine agonist · Galactorrhea · Amenorrhea · Infertility · Prolactinoma

lien – bis hin zu völligem Ausbleiben der Regel. Die Hyperprolaktinämie ist in 10–20% der Fälle von sekundärer Amenorrhö ursächlich für diese verantwortlich.

Bei Patientinnen mit unerfülltem Kinderwunsch soll im Rahmen eines basalen Hormonstatus immer auch die Serumprolaktinkonzentration bestimmt werden – vor allem, wenn zusätzliche Zyklusunregelmäßigkeiten bestehen.

Patientinnen mit Hyperprolaktinämie zeigen neben Zyklusstörungen mitunter psychische Veränderungen wie depressive Verstimmung, Antriebslosigkeit oder Libidoverlust.

Leitsymptom der Hyperprolaktinämie ist aber die (meist beidseitige) Galaktorrhoe. Diese wird in drei Schweregrade eingeteilt: nur wenige Tropfen (Grad 1), mehrere Tropfen (Grad 2), spontane

Sekretion (Grad 3). Auch wenn zu meist erhöhte Prolaktinspiegel für die milchige Sekretion aus der Brustdrüse verantwortlich sind, muss vor allem bei einseitiger und/oder blutiger Sekretion diese zytologisch abgeklärt und eine Galaktografie und Mammografie zum Ausschluss eines malignen Geschehens initiiert werden.

(Makro-)Prolaktinome können durch Kompression des Chiasma opticum zu Gesichtsfeldausfällen (hemitemporale Anopsie, sog. „Scheuklappensehen“) führen. Hier sollten immer eine augenärztliche Untersuchung sowie eine Vorstellung beim internistischen Endokrinologen und ggf. auch beim Neurochirurgen erfolgen.

## Therapeutische Optionen

Die Therapie der Hyperprolaktinämie richtet sich nach der zugrundeliegenden Ursache. Beruhen die erhöhten Prolaktinspiegel auf einer anderen Erkrankung (Niereninsuffizienz, Hypothyreose etc.), so steht deren Behandlung im Vordergrund.

Bei einer Hyperprolaktinämie als Medikamentennebenwirkung sollte die Dosis – wenn möglich – reduziert oder auf ein anderes Präparat umgestellt werden; immer ist in diesen Fällen jedoch ein interdisziplinärer Ansatz und Rücksprache mit dem behandelnden Neurologen, Psychiater oder Kardiologen obligat.

Sowohl die funktionelle als auch die tumorbedingte Hyperprolaktinämie stellen eine Indikation zur konservativ-medikamentösen Therapie dar. Diese erfolgt in der Regel mit Dopaminagonisten, welche zu einer Hemmung der Synthese und Sekretion von Prolaktin führen. Während früher meist Bromocriptin und Lisurid zum Einsatz kamen, sind heute Quinagolid und Cabergolin Mittel der ersten Wahl. Vor allem Letzteres zeichnet sich durch günstiges Nebenwirkungsprofil und hohe PatientInnen-Compliance aus, da es aufgrund der langen Halbwertszeit nur 1–2× pro Woche eingenommen werden muss. Die Dosis von Cabergolin (Dostinex®) beträgt 0,5–1 mg pro Woche. Dieses Präparat wird auch vorzugsweise zum primären Abstillen verwendet (in einer Dosis von 2×0,5 mg einmalig). Quinagolid (Norprolac®) wird immer einschleichend verabreicht (3 Tage lang 25 µg/d, für weitere 3 Tage 50 µg/d, erst ab dem 7. Einnahmetag 75 µg/d, danach ggf. langsame Steigerung auf 150–300 µg/d). Das „ältere“ Präparat Bromocriptin (Parlodel®) war der erste effektive Prolaktininhibitor, sodass es mit diesem Präparat auch die meisten Ergebnisse klinischer Studien gibt. Aufgrund der vergleichsweise schlechteren Verträglichkeit kommt es jedoch heute kaum noch zum Einsatz. Generell umfassen die Nebenwirkungen der Dopaminagonisten Übelkeit, Schwindel und orthostatische Dysregulation mit Hypotonie und Kollapsneigung; daher sollte die Einnahme abends stets vor dem

Schlafengehen idealerweise im Rahmen einer kleinen Mahlzeit erfolgen.

Bei langfristiger hochdosierter Einnahme von Dopaminagonisten wurde ein erhöhtes Risiko für Herzklappenveränderungen beschrieben, sodass in diesen Fällen regelmäßige echokardiologische Untersuchungen empfohlen sind.

Auch bzgl. der tumorindizierten Hyperprolaktinämie besteht heute weitestgehender Konsens, dass hier zunächst ein konservativer Therapieansatz gewählt werden soll. Unter Einnahme der Dopaminagonisten kommt es bei ca. 80 % der Patientinnen zu einem Schrumpfen oder gar Verschwinden des Prolaktinoms und einer Normalisierung der Serumprolaktinspiegel. Allerdings muss die Therapie meist jahrelang durchgeführt und der Prolaktinspiegel regelmäßig (Prolaktin als „Tumormarker“!) kontrolliert werden – zunächst monatlich, später viertel- bis halbjährlich.

Bei Gesichtsfeldeinschränkungen, Kopfschmerzen oder therapierefraktärer Hyperprolaktinämie (bzw. Größenzunahme des Prolaktinoms unter Therapie mit Dopaminagonisten) ist eine neurochirurgische Intervention obligat.

Die Patientinnen müssen darüber aufgeklärt werden, dass es unter Einnahme von Dopaminagonisten meist innerhalb weniger Wochen zur Senkung der Prolaktinenserumspiegel und zum Wiederauftreten ovulatorischer Zyklen kommt. Bei Kontrazeptionswunsch ist daher an effiziente Verhütung zu denken, wobei auch hormonelle Kontrazeptiva genommen werden können.

Bei Kinderwunsch und Eintritt einer Schwangerschaft soll die Einnahme der Dopaminagonisten prinzipiell unterbrochen werden. In Einzelfällen kann jedoch die Fortführung der Therapie „off-label“ diskutiert werden.

Das Risiko für ein Wachstum des Prolaktinoms ist während der Schwangerschaft sehr gering: ca. 2 % bei Mikroprolaktinomen und ca. 21 % bei Makroprolaktinomen.

Die Betreuung von Makroprolaktinom-Patientinnen mit Kinderwunsch und in der Schwangerschaft sollte immer engmaschig, interdisziplinär und in Absprache mit der Patientin erfolgen.

## Korrespondenzadresse



**Assoc. Prof. PD Dr. med. Katharina Walch**  
Klin. Abt. für gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Medizinische Universität Wien  
Währinger Gürtel 18–20, 1090 Wien, Österreich  
katharina.walch@meduniwien.ac.at

**Funding.** Open access funding provided by Medical University of Vienna.

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** K. Walch gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

**Open Access.** Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

## Weiterführende Literatur

1. Biagetti B et al (2021) Macroprolactin: from laboratory to clinical practice. Practice guideline. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2020.12.002>. Online ahead of print
2. Epidemiology, diagnosis and treatment of Prolactinomas: The old and the new. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2019;33(2):101290.
3. Fachi MM et al (2021) Efficacy and safety in the treatment of hyperprolactinemia: a systemic review and network meta-analysis. *J Clin Pharm Ther*. <https://doi.org/10.1111/jcpt.13460>. Online

4. Grubinger E, Wildt L, Mattle V (2009) Neue Aspekte in der Diagnostik und Therapie der Hyperprolaktinämie. J Reproduktionsmed Endokrinol 6:35–38
5. Hancke K, Weiss M (2020) Hyperprolaktinämie aus gynäkologischer Sicht. J Klin Endokrinol Stoffw 13:130–134
6. Leidenberger E, Strowitzki T, Orthmann O (2009) Klinische Endokrinologie für Frauenärzte, 4. Aufl. Springer, Heidelberg
7. Melmed S (2011) Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 96(2):273–288
8. Molitch M (2017) Diagnosis and treatment of pituitary adenomas: a review. JAMA 317(5):516–524

**Hinweis des Verlags.** Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

## Reproduktionsmedizin - Zahlen und Fakten für die Beratung

Markus S. Kupka

**Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH 2021, 1. Auflage 2021, ISBN: 978-3-437-24944-09, eISBN 978-3-437-06231-5**

**Insgesamt 136 Seiten in 15 Kapitel gegliedert, Adressensammlung des Herausgebers und der Autoren, Abkürzungsverzeichnis, Inhaltsverzeichnis, Literaturnachweise, alphabetisches Register, sowie ein detaillierter Abbildungsnachweis**



Der international bekannte und anerkannte Frauenarzt Markus Kupka, mit Schwerpunkt Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, hat mit vierzehn Ko-Autoren, aus Deutschland und der Schweiz, alle aus dem Fachgebiet der assistierten Reproduktion, einen sehr klar strukturierten und gut verständlichen Leitfaden über dieses so wichtige Gebiet der Kinderwunschbehandlung verfasst.

Es wird in den einzelnen Kapiteln über die verschiedenen Behandlungsmöglichkeiten, angefangen von den verschiedenen ovariellen Stimulationsmöglichkeiten, mit ihren Vor- und Nachteilen, bis hin zu den einzelnen reproduktionsmedizinischen Techniken genau eingegangen und diese auch genau beschrieben.

Dabei werden die verschiedenen Indikationen für IVF und ICSI, aber auch die sogenannten Zusatzbehandlungsmöglichkeiten (sog. add ons) angeführt und besprochen. Besonders hervorzuheben ist, dass die Autoren auch auf die Erfolgchancen der einzelnen Behandlungsmöglichkeiten eingehen und die Erfolgsraten auch mit dem DIR (Deutsches IVF Register) belegen.

Der Autor gibt auch einen interessanten Überblick über die Voraussetzungen von ART in den benachbarten Staaten und setzt sich mit dem Reproduktionstourismus kurz auseinander. Das Buch sollte jede interessierte Kollegin und jeder interessierte Kollege in seiner Bibliothek haben, können doch damit sehr anschaulich Kinderwunschpaare beraten, auch bereits auf die Erfolgchancen eingegangen und damit den Paaren bei der Entscheidungsfindung hilfreich zur Seite gestanden werden.

**Franz Fischl**