

Journal für

Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

Kardiovaskuläre Endokrinologie • Adipositas • Endokrine Onkologie • Andrologie • Schilddrüse • Neuroendokrinologie •
Pädiatrische Endokrinologie • Diabetes • Mineralstoffwechsel & Knochen • Nebenniere • Gynäkologische Endokrinologie

Ein Hormon stellt sich vor: Prolaktin

Dobnig H

*Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel - Austrian
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2011; 4 (2), 36-38*

Homepage:

www.kup.at/klinendokrinologie

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ der



Österreichischen Gesellschaft für
Endokrinologie und Stoffwechsel

Member of the



Indexed in EMBASE/Scopus

Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism
Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

Ein Hormon stellt sich vor: Prolaktin

H. Dobnig

Bei dem folgenden „Steckbrief“ handelt es sich um eine Auswahl von einigen wenigen Punkten, die mir in dieser kurzen Darstellung des Prolaktins (PRL) interessant bzw. wichtig erscheinen und die dieses Kapitel bei Weitem nicht abdecken.

■ Historisches

Kurz nach seiner teilweisen Charakterisierung 1937 glaubte man, dass die hormonelle Steuerung des „inneren Milieus“ höher entwickelter Lebewesen hauptsächlich durch PRL bewerkstelligt wird. Auch für das Funktionieren zwischenmenschlicher Beziehungen hielt man damals das PRL für essenziell. Humanes PRL (Abb. 1) konnte erst 1970 endgültig charakterisiert werden.

■ Laktotrophe Zellen der Hypophyse

Etwa 15–25 % der sezernierenden Zellen der Adenohypophyse sind laktotrophe, also prolaktinproduzierende Zellen. Die meisten dieser Zellen dürften sich entwicklungsmäßig von den GH-produzierenden somatotropen Zellen ableiten. Die Anzahl an laktotropen Zellen ändert sich mit dem Lebensalter nicht, während sich die Sekretion vermindert.

■ PRL-Struktur und -Sekretion

PRL, GH und „placental lactogen-related protein“ sind alle relativ homolog und leiten sich von einem gemeinsamen Vorläufergen ab. Prolaktin ist ein Eiweiß, welches aus 199 Aminosäuren besteht und 3 Disulfid-Brückenbindungen aufweist. Im Blut zirkuliert es als monomeres („kleines“ PRL, 23 kd), als dimeres („big“ PRL, 48–65 kd) oder als polymeres („big, big“ PRL, > 100 kd) PRL. Das monomere PRL hat die höchste biologische Aktivität. Die Prolaktinsekretion steht hauptsächlich unter tonisch-inhibierender Wirkung von Dopamin, das im Hypothalamus sezerniert, über das portale Gefäßsystem in die Adenohypophyse gelangt und dort via Typ-2-Dopaminrezeptoren die PRL-Freisetzung in den laktotropen Zellen inhibiert. Auch TGFβ1, Endothelin-1 und Kalzitonin bremsen die laktotropen Zellen in ihrer Aktivität [1, 2]. Zu den die PRL-Freisetzung stimulierenden Faktoren gehören Östrogen, das hypothalamische PRL-freisetzende Peptid und TRH. Auch wenn Pa-

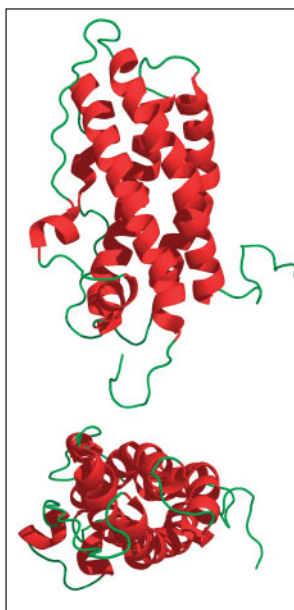


Abbildung 1: 3D-Struktur von Prolaktin. Aus: Wikipedia. Die freie Enzyklopädie. Gemeinfrei.

tienten mit primärer Hypothyreose PRL-Erhöhen auf Grund des TRH-Stimulus aufweisen, so dürfte diese Regulation unter physiologischen Bedingungen nicht relevant sein. Östrogen ist hingegen für die Regulation wichtig und erklärt auch, warum prämenopausale Frauen höhere PRL-Spiegel haben als postmenopausale Frauen oder Männer. Welche Rolle Vasopressin und Oxytozin – den beiden neurohypophysären Hormonen – für die PRL-Sekretion zukommt, wird noch diskutiert.

■ PRL-Rezeptor

Das PRL-Rezeptorgen gehört zur Familie der Zytokinrezeptor-Superfamilie. Nach der PRL-Bindung an den PRL-Rezeptor kommt es zur Dimerisierung und nachfolgenden Phosphorylierung von intrazellulären JAK/STAT-Molekülen [3]. PRL-Rezeptoren werden in zahlreichen Organen exprimiert, wie in der Brustdrüse, Hypophyse, Nebennierenrinde, Leber, Prostata, Niere, dem Ovar, den Hoden, dem Darm, der Haut, der Lunge, dem Myokard, dem Gehirn und den Lymphozyten.

■ Physiologische Funktionen von PRL

PRL war aufgrund seiner Hauptwirkung, nämlich die Milchproduktion der weiblichen Brustdrüse zu initiieren, für das Überleben des Säuglings von Anbeginn an essenziell (Abb. 2). Im Tierreich ist PRL für eine ganze Reihe artspezifischer



Abbildung 2: Kind beim Stillen. Aus: Wikipedia. Die freie Enzyklopädie. Public Domain.

physiologischer Vorgänge und Verhaltensweisen verantwortlich. So reguliert PRL beispielsweise die Kropfsackaktivität und dortige Milchproduktion bei Tauben, stimuliert die extrarenale Kochsalzsekretion bei manchen Fischarten und ermöglicht so erst deren Überleben in Süßwasser, beeinflusst das Verhalten bei der Wassersuche von Molchen und steuert z. T. Paarungs- und elterliches Verhalten bei der Aufzucht von Jungen [4].

Pubertät

Die pubertäre Brustentwicklung beim Menschen dürfte PRL-unabhängig und eher von GH bzw. IGF-1-Stimuli abhängig sein [5]. Erst wenn letztere Faktoren vorhanden sind, können Östrogen und Progesteron die Verzweigung des Milchdrüsenbaumes und sein Vordringen in das Brustfettgewebe bewirken. Nach Abschluss der Pubertät bleibt die Drüsenmorphologie mit kleinen zyklusbedingten Veränderungen bis zum Eintreten einer Schwangerschaft relativ konstant.

Schwangerschaft und Laktation

Während der Schwangerschaft verdoppelt sich das Hypophysenvolumen hauptsächlich durch eine vergrößerte Anzahl PRL-bildender Zellen [6]. Serum-PRL-Spiegel steigen durchschnittlich auf Werte von 200 µg/l und betragen in der Amnionflüssigkeit etwa das 100-Fache davon [7]. Während des 3. Trimesters bilden sich Fetttropfchen innerhalb der alveolären Zellen und die Drüsen füllen sich mit dem Kolostrum. Neben PRL, Östrogen und Progesteron dürften dafür auch das „placental lactogen-related protein“ und das plazentale GH notwendig sein [8]. Vermutlich inhibiert der hohe Östrogen- und Progesteronspiegel während der Schwangerschaft die PRL-induzierte Milchproduktion. Nur wenige Frauen zeigen in dieser Zeit eine minimale provozierbare Galaktorrhö. Mit dem markanten postpartalen Abfall der Östrogen- und Progesteronspiegel wird die Laktation durch hohe PRL-Spiegel und auch durch das Oxytozin schließlich ermöglicht. Letzteres führt durch myoepitheliale Zellkontraktion zur Entleerung der Milchdrüsen. Wird nicht gestillt, sinkt der PRL-Spiegel postpartal innerhalb von 7 Tagen auf Normalwerte ab. In der Frühphase des Stillens liegen die PRL-Werte etwa um 150 µg/l und sinken im weiteren Verlauf nach 5–6 Monaten auf etwa 70 µg/l [9], wobei aber auch dann nach jeder Stillphase ein nachfolgender kurzfristiger PRL-Anstieg festgestellt werden kann. Es ist letztlich unklar, warum in dieser Phase trotz fallender PRL-Werte die Muttermilchproduktion aufrecht erhalten werden kann.

Immunsystem

Einige Arbeiten lassen vermuten, dass dem PRL eine Rolle als Lymphozyten-Wachstumsfaktor zukommt und dass es eventuell auch bei der Immunantwort eine Rolle spielt [10]. Dagegen sprechen jedoch 2 Arbeiten, die bei PRL-Rezeptor- (PRLR-/-) oder PRL-Gen- (PRL-/-) Knock-out-Mäusen keine Veränderung der angeborenen Immunität zeigen konnten [11, 12].

Reproduktion

Ob PRL während des weiblichen Zyklus eine physiologische Rolle spielt, ist unbekannt. Hingegen kennt man die Auswirkungen einer Hyperprolaktinämie auf die Inhibierung der LH- und FSH-Spiegel sowie einer Verkürzung der Lutealphase sehr gut. Die verminderte Aktivität der Granulosazellen führt schließlich zu einem Absinken von Östradiol und konsekutiv

zur Amenorrhö. Beim Mann mit Hyperprolaktinämie sind die LH- und FSH-Pulsatilität abgeschwächt, die Testosteronwerte sowie die Spermienanzahl und -motilität niedrig.

■ Hypoprolaktinämie

Die Literatur hinsichtlich einer eventuellen Auswirkung einer Hypoprolaktinämie beim Menschen ist sehr lückenhaft, bei Nagetieren ist eine z. T. letale Immundefizienz beschrieben worden. Kürzlich wurde aber in einem Kollektiv von 2531 Männern (52 ± 13 Jahre) mit sexueller Dysfunktion nach multivariater Normalisierung der PRL-Werte gezeigt, dass Patienten in der niedrigsten PRL-Quartile häufiger Angststörungen, ein höheres Risiko für ein Metabolisches Syndrom und eine eingeschränkte „peak systolic velocity“ der Penisarterie zeigten [13].

■ Hyperprolaktinämie

In diesem Steckbrief sollen kurz andere Ursachen als das Prolaktinom, die zu einer Hyperprolaktinämie führen können, besprochen werden.

Makroprolaktinämie

Da immerhin etwa 20 % aller Patienten mit „Hyperprolaktinämie“ eine so genannte „Makroprolaktinämie“ aufweisen und kaum bis keine klinische Symptomatik zeigen, ist es wichtig, diese Patienten entweder durch geeignete Auswahl eines PRL-Assays oder Vorbehandlung des Serums mit Polyethylenglykol herauszufiltern, da sie in der Regel keiner Behandlung bedürfen. In diesen Fällen kann die biologisch nur gering aktive „big, big“-PRL-Fraktion bis zu 85 % des zirkulierenden PRL ausmachen.

Gängige Ursachen einer Hyperprolaktinämie

Stress

PRL ist ein bekanntes Stresshormon. Stress als Ursache erhöhter PRL-Werte gilt es bei der Interpretation erhöhter Werte stets zu berücksichtigen. In einer Untersuchung bei 19 Frauen betrug der PRL-Spiegel unmittelbar vor einer Anästhesie rund 40 µg/l, etwa 170 µg/l während der Operation und immerhin noch um 47 µg/l 24 Stunden nach der Operation (normale Werte bis etwa 25 µg/l) [14]. Auch Schädel-Hirn-Traumata können (neben einem möglichen „syndrome of inappropriate antidiuretic hormone hypersecretion“ [SIADH-Syndrom]) zu einer Hyperprolaktinämie führen und/oder einen Ausfall von Hormonachsen der Adenohypophyse verursachen.

Hypothyreose

Etwa 20 % aller Patienten mit Hypothyreose zeigen erhöhte PRL-Werte [15]. Bei einem eigenen Patienten mit schwerer primärer Hypothyreose (TSH um 150 mU/l) konnten wir sogar ein Makroadenom der Hypophyse diagnostizieren, welches sich nach alleiniger Schilddrüsenhormonbehandlung nach 9 Monaten vollständig zurückbildete.

Polyzystisches Ovarsyndrom (PCOS)

Rund 30 % der Patientinnen mit PCOS zeigen eine milde Hyperprolaktinämie, deren Ursache unbekannt ist [16]. In ei-

ner Subgruppe konnte eine Normalisierung der Zyklen durch eine Dopaminagonisten-Therapie erzielt werden.

Niereninsuffizienz

Prolaktinspiegel können bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion bzw. bei Dialysepflichtigkeit geringgradig erhöht sein. Die Ursache liegt in der verminderten glomerulären Filtrationsrate dieser Patienten, aber auch die zentrale TRH-induzierte PRL-Erhöhung ist eingeschränkt.

Medikation

Eine große Anzahl verschiedener Medikamente kann zu geringfügigen oder mäßigen Hyperprolaktinämien führen. Patienten können deshalb über eine eingeschränkte Libido berichten oder eine Galaktorrhö sowie Amenorrhö aufweisen. Meist sind es Neuroleptika, Antidepressiva (selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, Trizyklika), Antihistaminika (Cimetidin, Ranitidin) oder Östrogene (orale Kontrazeptiva), selten andere Medikamente, die für die PRL-Erhöhung verantwortlich sind. Falls die Patienten keine Symptome aufweisen, muss nicht behandelt werden. Andernfalls kann unter Umständen ein kurzer Auslassversuch mit weiterer PRL-Kontrolle und neuer Therapieentscheidung oder die Umstellung auf ein anderes Präparat indiziert sein.

■ Zwei klinische Entitäten verdienen eine kurze Erwähnung

Idiopathische Galaktorrhö mit regulärer Menses

Diese Patientengruppe stellt die größte Gruppe derjenigen Frauen mit unklarer Galaktorrhö dar. Sie zeigen normale Prolaktinspiegel und bei etwa $\frac{2}{3}$ der Patientinnen beginnt die Galaktorrhö nach der Geburt und persistiert auch nach Wiedereinsetzen der Menses. Hierbei dürfte es sich nicht um eine pathologische Entität handeln. In ausgeprägten Fällen kann eine Dopaminagonisten-Therapie auch bei normalem PRL versucht werden.

Chiari-Frommel-Syndrom

Diese Patientinnen haben postpartum eine oft jahrelange milde Hyperprolaktinämie, obwohl sie nicht stillen, zeigen eine Galaktorrhö, eine Amenorrhö und eine Hypo- bzw. Atrophie von Ovar und Uterus [15]. Die Ursache dieses Krankheitsbildes ist unbekannt, die Erkrankung für gewöhnlich selbstlimitierend.

Literatur:

1. Kanyicska B, Lerant A, Freeman ME. Endothelin is an autocrine regulator of prolactin secretion. *Endocrinology* 1998; 139: 5164–73.
2. Sarkar DK, Kim KH, Minami S. Transforming growth factor-beta 1 messenger RNA and protein expression in the pituitary gland: its action on prolactin secretion and lactotropic growth. *Mol Endocrinol* 1992; 6: 1825–33.
3. Gao J, Hughes JP, Auperin B, et al. Interactions among Janus kinases and the prolactin (PRL) receptor in the regulation of a PRL response element. *Mol Endocrinol* 1996; 10: 847–56.
4. Riddle O. Prolactin in vertebrate function and organization. *J Natl Cancer Inst* 1963; 31: 1039–110.
5. Kleinberg DL, Ruan W, Catanese V, et al. Non-lactogenic effects of growth hormone on growth and insulin-like growth factor-I messenger ribonucleic acid of rat mammary gland. *Endocrinology* 1990; 126: 3274–6.
6. Scheithauer BW, Sano T, Kovacs KT, et al. The pituitary gland in pregnancy: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 69 cases. *Mayo Clin Proc* 1990; 65: 461–74.
7. Tyson JE, Hwang P, Guyda H, et al. Studies of prolactin secretion in human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1972; 113: 14–20.
8. Pepe GJ, Albrecht ED. Actions of placental and fetal adrenal steroid hormones in primate pregnancy. *Endocr Rev* 1995; 16: 608–48.
9. Johnston JM, Amico JA. A prospective longitudinal study of the release of oxytocin and prolactin in response to infant suckling in long term lactation. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62: 653–7.
10. Walker SE, Allen SH, McMurray RW. Prolactin and autoimmune disease. *Trends Endocrinol Metab* 1993; 4: 147–51.
11. Horseman ND, Zhao W, Montecino-Rodriguez E, et al. Defective mammatopoiesis, but normal hematopoiesis, in mice with a targeted disruption of the prolactin gene. *EMBO J* 1997; 16: 6926–35.
12. Dorshkind K, Horseman ND. The roles of prolactin, growth hormone, insulin-like growth factor-I, and thyroid hormones in lymphocyte development and function: insights from genetic models of hormone and hormone receptor deficiency. *Endocr Rev* 2000; 21: 292–312.
13. Corona G, Mannucci E, Jannini EA, et al. Hypoprolactinemia: a new clinical syndrome in patients with sexual dysfunction. *J Sex Med* 2009; 6: 1457–66.
14. Noel GL, Suh HK, Stone JG, et al. Human prolactin and growth hormone release during surgery and other conditions of stress. *J Clin Endocrinol Metab* 1972; 35: 840–51.
15. Kleinberg DL, Noel GL, Frantz AG. Galactorrhea: a study of 235 cases, including 48 with pituitary tumors. *N Engl J Med* 1977; 296: 589–600.
16. Franks S. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1995; 333: 853–61.

Korrespondenzadressen:

Ao. Univ.-Prof. Dr. med. Harald Dobnig
Diagnostikinstitut Univ.-Prof. Dr. H. Dobnig GmbH
A-8010 Graz
Jakob-Redtenbachergasse 10

und

Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel
Medizinische Universität Graz
A-8036 Graz
Auenbruggerplatz 15
E-Mail: harald.dobnig@medunigraz.at

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)