

Journal für

Reproduktionsmedizin und Endokrinologie

– Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology –

Andrologie • Embryologie & Biologie • Endokrinologie • Ethik & Recht • Genetik
Gynäkologie • Kontrazeption • Psychosomatik • Reproduktionsmedizin • Urologie



Hyperprolaktinämie: Stellenwert der Makroprolaktinämie

Hinney B, Wuttke W

J. Reproduktionsmed. Endokrinol 2005; 2 (5), 278-280

www.kup.at/repromedizin

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ: AGRBM, BRZ, DVR, DGA, DGGEF, DGRM, D-I-R, EFA, OEGRM, SRBM/DGE

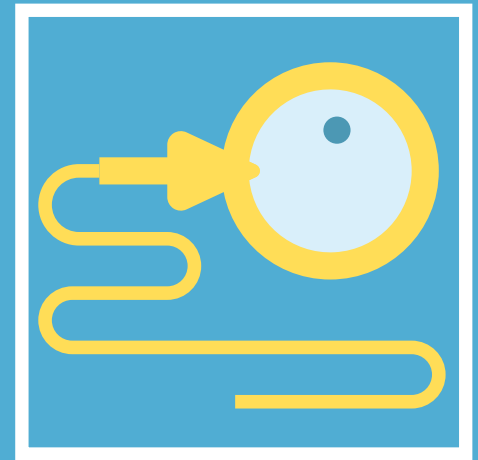
Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Scopus

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft, A-3003 Gablitz

SAVE THE DATE

10. DVR-KONGRESS

20.09.-22.09.2023



World Conference Center **BONN**

Prof. Dr. med. Jean-Pierre Allam
PD Dr. rer. nat. Verena Nordhoff
Prof. Dr. med. Nicole Sanger

BACK TO THE FUTURE

Hyperprolaktinämie: Stellenwert der Makroprolaktinämie

B. Hinney¹, W. Wuttke²

Prolaktinbestimmungen gehören zur Routinediagnostik bei zahlreichen Krankheitsbildern. Im Gegensatz zu früheren Empfehlungen werden sie nicht nur bei Verdacht auf Hyperprolaktinämie durchgeführt. Bei deutlich erhöhten Prolaktinwerten muß nach Ausschluß medikamentöser Ursachen eine bildgebende Diagnostik der Hypophyse erfolgen. Diese Diagnostik liefert nicht selten pathologische Befunde, die in Kenntnis der Diagnose Hyperprolaktinämie als Prolaktinom gedeutet werden und vielfach medikamentöse Behandlungen und regelmäßige Kontrollen nach sich ziehen. Erst in neuerer Zeit ist bekannt, daß bei etwa 23 % aller hyperprolaktinämischen Patienten die Prolaktinerhöhung auf Prolaktin-komplexe (big-big-Prolaktin oder Makroprolaktin) zurückzuführen ist. Makroprolaktin wird vom Immunoassay wie monomeres Prolaktin (mPRL) erkannt, hat aber eine wesentlich geringere biologische Wirkung [1]. Bei Nachweis einer Makroprolaktinämie (mPRL < 40 %) sollte die Indikation zur Einleitung einer medikamentösen Therapie und zu regelmäßigen Hypophysenuntersuchungen sehr streng gestellt werden.

Schlüsselwörter: Prolaktin, Makroprolaktin, Prolaktinom

Hyperprolactinaemia: Relevance of Macroprolactinaemia. In recent years evidence has accumulated that hyperprolactinaemia must not necessarily be associated with prolactinomas or treatment with dopamine antagonists because aggregated prolactin molecules in association with IgG are also measured by the current immunoassays used for routine diagnostic purposes. These prolactin aggregates are called macroprolactin and they are biologically inactive. For many endocrine workups, particularly in reproductive medicine, determination of prolactin is mandatory. It is currently estimated that approximately 25 % of all hyperprolactinaemias are due to macroprolactin and therefore clinically irrelevant. This may lead to follow-up diagnostic and therapeutic steps which could be reduced or avoided if a test for macroprolactin would have been performed. Such test is easily done by polyethylene-glycol induced precipitation of macroprolactin. **J Reproduktionsmed Endokrinol 2005; 2 (5): 278–80.**

Key words: prolactin, macroprolactin, prolactinoma

Prolaktin ist ein Polypeptid aus 199 Aminosäuren, das Molekulargewicht beträgt 23 kD. Die Struktur ähnelt dem menschlichen Wachstumshormon (hGH) und dem humanen plazentaren Laktogen (hPL). Die Synthese erfolgt vorwiegend in den zahlreichen laktotrophen Zellen des Hypophysenvorderlappens. Daneben gibt es noch verschiedene andere Synthesorte, z. B. die Dezidua und das Endo- und das Myometrium. Erhöhte Prolaktinspiegel (Normwerte für Frauen: 4–23 ng/ml = 90–550 µE/ml; für Männer: 3–15 ng/ml = 70–350 µE/ml) können die hypothalamische GnRH-Ausschüttung supprimieren, dies führt zu unterschiedlichen Störungen der Ovarialfunktion, zusätzlich kommt es nicht selten zu einer unerwünschten Galaktorrhö.

Die Regulation des Prolaktinserumspiegels erfolgt nicht über Produkte der Zielorgane, sie unterliegt vielmehr einer dualen Regulation durch hypothalamische Faktoren, die über die portale Zirkulation zur Hypophyse gelangen. Das dominante Signal ist überwiegend inhibitorisch, diese Hemmung erfolgt über den Neurotransmitter Dopamin direkt an der Hypophyse. Stimulierend wirken dagegen u. a. TSH-releasing-Hormon (TRH) und einige andere hypothalamische Peptide, deren physiologische Wirkung bei der Prolaktinregulation unklar ist. Die Balance der hemmenden und stimulierenden Einflüsse bestimmt die Menge des vom Hypophysenvorderlappen sezernierten Prolaktins. Der Serumspiegel wird weiterhin u. a. durch die renale Elimination bestimmt. Die Ausschüttung von Prolaktin erfolgt pulsatil, außerdem besteht eine Tag-Nacht-Rhythmik.

Als wesentliche Ursachen einer Hyperprolaktinämie gelten Medikamente mit dopaminantagonistischer Wirkung,

die ungeklärte funktionelle Hyperprolaktinämie und prolaktinsezernierende Hypophysenadenome (Prolaktinome). Daneben gibt es zahlreiche weitere Ursachen. Die möglichen Ursachen einer Hyperprolaktinämie sind in Tabelle 1 dargestellt.

Wie sich aus Tabelle 1 ergibt, können zahlreiche Ursachen einer Prolaktinerhöhung auf Störungen im Bereich der Hypophyse zurückgeführt werden. Zur Abklärung einer Hyperprolaktinämie gehört daher nach Ausschluß medikamentöser Ursachen die Untersuchung der Hypophyse mit bildgebenden Verfahren, in erster Linie mittels MRT. Im Vordergrund steht dabei die Suche nach Prolaktinomen, da größere Prolaktinome das *Chiasma opticum* komprimieren und zu Gesichtsfeldausfällen führen können. Für Prolaktinome gilt dabei eine relativ lineare Beziehung zwischen Größe und Prolaktinserumspiegel. Mikroprolaktinome (Durchmesser < 10 mm) führen meist zu Prolaktinspiegeln zwischen 100 und 250 ng/ml. Bei Patienten mit Makroprolaktinomen (Durchmesser ≥ 10 mm) liegen die Spiegel dagegen meist über 250 ng/ml [2].

Die positive Beziehung zwischen Prolaktinserumspiegel und Größe des Prolaktinoms darf allerdings nicht dazu verleiten, leicht erhöhte Prolaktinspiegel zu ignorieren. Außer Prolaktinomen gibt es nichtprolaktinsezernierende Tumoren, die den Hypophysenstiel komprimieren und damit eine Prolaktinerhöhung verursachen. Bei Kompression des Hypophysenstiels gelangt das prolaktinhemmende Dopamin nicht mehr zum HVL, dies hat eine meist milde Prolaktinerhöhung zur Folge (stalk effect). Wegen der schlecht abschätzbaren Folgen derartiger Tumoren ist jedoch die neurochirurgische Abklärung dringend anzuraten [3, 4].

Eingegangen: 11.07.2005; akzeptiert nach Revision: 22.08.2005

Aus der ¹Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe und der ²Abteilung Klinische und Experimentelle Endokrinologie der Georg-August-Universität Göttingen

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. Dr. med. Bernd Hinney, Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe, Georg-August-Universität Göttingen, D-37075 Göttingen, Robert-Koch-Straße 40; E-Mail: bhinney@med.uni-goettingen.de

Tabelle 1: Ursachen einer Hyperprolaktinämie (mod. nach [1])

Physiologische Ursache	Medikamente
Schwangerschaft	Dopaminrezeptorantagonisten
Stillen	Antipsychotika
Bruststimulation (Untersuchung der Brust)	Antiemetika
Geschlechtsverkehr	Dopaminsenkende Medikamente
Streß	Antidepressiva
Schlaf	verschiedene Hormone
Sport	Opiate
Nahrungsaufnahme	Verapamil
	Cimetidin (intravenös)

Erkrankungen der Hypophyse

- Prolaktinome
- Gemischte Wachstumshormon-, Prolaktin- oder ACTH-produzierende Tumoren
- Intra-/periselläre Tumoren mit Kompression des Hypophysenstiels (nichtsezierierende Adenome, Germinome, Meningiome, Gliome, Metastasen)
- Intraselläre Zysten
- Zysten der Rathke-Tasche

Hypothalamische Erkrankungen und Erkrankungen des Hypophysenstiels

- Granulomatöse Erkrankungen (Sarkoidose, Tuberkulose, eosinophile Granulome)
- Tumoren (Kraniopharyngeome, Hamartome, Gliome, Germinome, Metastasen)
- Zustand nach Bestrahlung der Hypophyse
- Verletzung des Hypophysenstiels
- Empty Sella
- Gefäßerkrankungen (Aneurysma, arteriovenöse Fehlbildungen)
- Hypophysitis

Andere pathologische Ursachen

- Primärer Hypothyreoidismus
- Chronische Niereninsuffizienz
- Leberzirrhose
- Trauma der Thoraxwand einschließlich *Herpes zoster*
- PCO-Syndrom
- Ektope Prolaktinsekretion (sehr selten)

Angesichts der möglicherweise folgenschweren Probleme im Hypophysenbereich ist es somit sinnvoll und üblich, trotz der nicht unerheblichen Kosten auch nur mäßig erhöhte Prolaktinspiegel (ab 50 ng/ml) durch ein MRT der Hypophyse abklären zu lassen, wobei insbesondere auch die supra-hypophysäre Region beschrieben werden sollte.

Makroprolaktinämie

Menschliches Serumprolaktin kann in verschiedenen Formen mit unterschiedlichem Molekulargewicht vorliegen. Durch Gelfiltrations-Chromatographie lassen sich drei Formen trennen:

- monomeres Prolaktin (mPRL), MG 23 kD
- big-Prolaktin (bPRL), MG 50–60 kD
- big-big-Prolaktin (bbPRL) oder Makroprolaktin, MG 150–170 kD

Normalerweise liegt Prolaktin vorwiegend als mPRL mit einem Anteil von < 1 % bbPRL vor. Allerdings finden sich bei manchen Patientinnen trotz fehlender Hinweise auf eine Hyperprolaktinämie deutlich erhöhte Prolaktinserumspiegel, hier ergibt die chromatographische Trennung nicht selten einen erhöhten Anteil von bbPRL, was als Makroprolaktinämie (vergl. aber Makroprolaktinom!) bezeichnet wird. Die meist fehlenden Symptome einer Hyperprolaktinämie werden auf die geringe biologische Aktivität des Makroprolaktins zurückgeführt. Bei bbPRL handelt es sich vorwiegend um IgG-mPRL-Komplexe, teilweise aber auch um kovalent und nicht kovalent gebundene Aggregate von mPRL (Abb. 1). Da die Standardmethode zum Nachweis von Makroprolaktin (Gelfiltrations-Chromatographie) sehr aufwendig ist, wird inzwischen die Fällung mit Polyäthylenglykol (PEG) als Routineverfahren bevorzugt. Wenn der Prolaktinanteil nach PEG-Fällung unter 40 % liegt, spricht man von einer Makroprolaktinämie, diese Grenze ist aber umstritten [5–7]. Bei Hyperprolaktinämie wurde in 23 % der Fälle eine Makroprolaktinämie nachgewiesen [8].

Die Bedeutung des Makroprolaktins besteht darin, daß Immunoassays zwischen biologisch wirksamem monomeren Prolaktin und Makroprolaktin nicht unterscheiden können. Es werden somit erhöhte, aber biologisch unwirksame Prolaktinspiegel gemessen (Pseudohyperprolaktinämie). Für die Beurteilung der Befunde ist bemerkenswert, daß Makroprolaktin von den auf dem Markt befindlichen Immunoassays in unterschiedlichem Ausmaß erkannt wird [9]. Daher muß jedes Hormonlabor wissen, ob der eingesetzte Prolaktinassay ausschließlich mPRL mißt oder Kreuzreaktionen mit bPRL oder bbPRL eingeht.

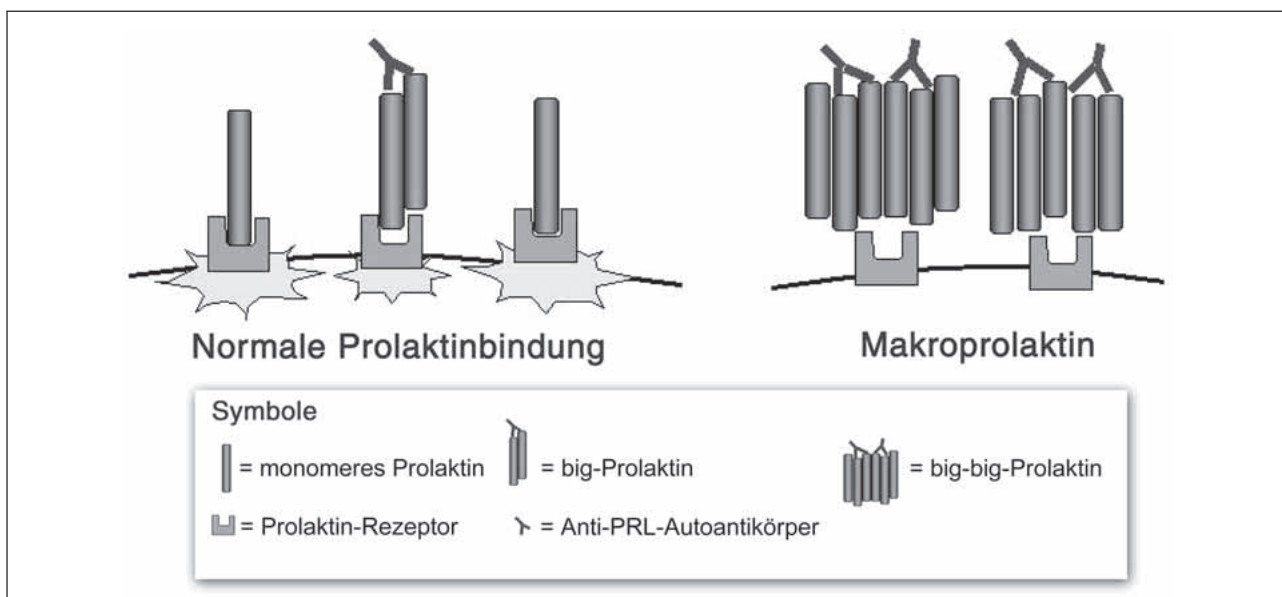


Abbildung 1: Schematische Darstellung des Bindungsverhaltens von mPRL und bbPRL (mod. nach [3]). Makroprolaktin – obwohl aus mehreren Prolaktinmolekülen bestehend – kann nicht an den Prolaktinrezeptor binden und ist deshalb biologisch weitgehend inaktiv.

Tabelle 2: Befunde von 14 Patientinnen mit Hyperprolaktinämie. Bei 8 Patientinnen fand sich eine Makroprolaktinämie (monomeres Prolaktin < 40 %). Bei zwei dieser acht Patientinnen war zunächst nach MRT-Untersuchung ein Prolaktinom diagnostiziert worden, Patientin 2 und 6. (Mod. nach [10])

Pat.	Alter	Prolaktin			Anamnese	Hypophysenbefund (NMR)	Galaktorrhö
		vor Fällung µE/ml	nach Fällung µE/ml	nicht gefällt [%]			
1	24	3622	183	5	Mukoviszidose, Zyklus regelmäßig	o. B.	Nein
2	34	3304	292	9	Oligomenorrhö	Prolaktinom? Arachnoidalzyste	Nein
3	39	2306	262	11	Polymenorrhö	Gesichtsfeld o. B.	Ja
4	24	1984	235	12	Sek. Amenorrhö	o. B.	Nein
5	46	3504	476	14	Unregelm. Zyklus	o. B.	Nein
6	29	2695	776	29	Befindlichkeitsstörung	Prolaktinom? Kein pathologischer Befund	Nein
7	33	1100	318	29	Sek. Amenorrhö	nicht untersucht	Nein
8	39	1974	630	32	Sek. Sterilität	nicht untersucht	Nein
9	32	1024	628	61	Prim. Sterilität	nicht untersucht	Ja
10	23	2534	1590	63	Sek. Amenorrhö	Zyste 18 x 12 mm	Ja
11	19	1769	1186	66	Unregelm. Zyklus	Adenom 7 mm	Nein
12	28	1254	980	78	Sek. Sterilität	o. B.	Nein
13	23	2109	1708	81	Sek. Amenorrhö	Zystischer Befund 8 mm	Nein
14	22	1277	1047	82	Oligomenorrhö	Mikroprolaktinom	Nein

Da heute aus den verschiedensten Gründen Prolaktin bestimmt wird – häufig wird einfach nur ein „Hormonstatus“ erhoben – finden sich immer häufiger erhöhte Prolaktinspiegel bei asymptomatischen Patienten. Diese Ergebnisse können zu aufwendigen weitergehenden Maßnahmen führen. Meist wird eine bildgebende Diagnostik und eine medikamentöse Therapie eingeleitet, weiterhin werden häufige Kontrolluntersuchungen durchgeführt. Nicht selten wird in Kenntnis der „Hyperprolaktinämie“ auch im MRT fälschlich eine Raumforderung beschrieben. Von 14 Patientinnen mit Hyperprolaktinämie konnten wir bei etwa der Hälfte eine Makroprolaktinämie nachweisen. Von vier nach MRT-Untersuchung als Prolaktinom eingestuft Befunden wurden zwei in Kenntnis der Makroprolaktinämie revidiert (Tab. 2) [10].

Die Diagnose Makroprolaktinämie soll vor allem der Vermeidung unnötiger Kontrolluntersuchungen und Therapien dienen. Dabei muß berücksichtigt werden, daß etwa 10 % der asymptomatischen gesunden Erwachsenen auffällige MRT-Hypophysenbefunde ohne klinische Relevanz aufweisen [8]. Ob MRT-Untersuchungen der Hypophyse bei Patientinnen mit hohem Makroprolaktinanteil und normalen Prolaktinspiegeln nach PEG-Fällung notwendig sind, ist zur Zeit noch umstritten. Wahrscheinlich ist es – auch aus forensischen Gründen – empfehlenswert, zumindest bei Erstdiagnose eine MRT-Kontrolle von einem erfahrenen Radiologen durchführen zu lassen. Medikamentöse Behandlungen sollten jedoch nur bei entsprechenden Beschwerden eingeleitet werden. Bei Galaktorrhö und gleichzeitig bestehender Makroprolaktinämie dürfte eine prolaktinsenkende Therapie empfehlenswert sein. Im Falle einer Sterilität mit normaler Follikelreifung und guter Lutealfunktion ist eine Makroprolaktinämie jedoch kein Grund für eine prolaktinsenkende Therapie.

Über die Entstehung von Makroprolaktin ist bisher wenig bekannt. Offenbar wird das von der Hypophyse ausgeschüttete mPRL bei vorhandenen Anti-PRL-Autoantikörpern zu bbPRL aggregiert. Zu den relativ hohen Serumkonzentrationen kommt es u. a. durch die verminderte renale Clearance der bbPRL-Komplexe. In der Gesamtpopulation ist die Makroprolaktinämie recht selten. Für

Frauen wird eine Prävalenz von 0,2 % und für Männer von 0,02 % angegeben [11]. Bei 326 impotenten Männern fand sich allerdings mit 6 Fällen von Makroprolaktinämie eine deutlich höhere Prävalenz [12]. Bei Kindern wurde eine Makroprolaktinämie bisher selten beschrieben. Dies dürfte allerdings in erster Linie auf die seltenen Prolaktinbestimmungen bei Kindern zurückzuführen sein [11]. Bei Schwangeren scheint Makroprolaktinämie häufiger als in der Normalpopulation vorzukommen: In einer Untersuchung an 209 gesunden Frauen zu verschiedenen Zeitpunkten der Schwangerschaft konnte in acht Fällen (3,8 %) eine Makroprolaktinämie nachgewiesen werden [13].

Literatur:

- Mah PM, Webster J. Hyperprolactinemia: etiology, diagnosis, and management. *Semin Reprod Med* 2002; 20: 365–74.
- Liu JK, Couldwell WT. Contemporary management of prolactinomas. *Neurosurg Focus* 2004; 16: E2.
- Serri O, Chik CL, Ur E, Ezzat S. Diagnosis and management of hyperprolactinemia. *CMAJ* 2003; 169: 575–81.
- Hinney B, Emons G. Update zur Hyperprolaktinämie. *Gynäkologe* 2005; 38: 310–4.
- Cattaneo F, Kappeler D, Muller B. Macroprolactinaemia, the major unknown in the differential diagnosis of hyperprolactinaemia. *Swiss Med Wkly* 2001; 131: 122–6.
- Glezer A, D'Alva CB, Salgado LR, Musolino NR, Serafini P, Vieira JG, Bronstein MD. Pitfalls in pituitary diagnosis: peculiarities of three cases. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 57: 135–9.
- Suliman AM, Smith TP, Gibney J, McKenna TJ. Frequent misdiagnosis and mismanagement of hyperprolactinemic patients before the introduction of macroprolactin screening: application of a new strict laboratory definition of macroprolactinemia. *Clin Chem* 2003; 49: 1504–9.
- Toldy E, Locsei Z, Szabolcs J, Goth MI, Kneffel P, Szoke D, Kovacs GL. Macroprolactinemia: the consequences of a laboratory pitfall. *Endocrine* 2003; 22: 267–73.
- Smith TP, Suliman AM, Fahie-Wilson MN, McKenna TJ. Gross variability in the detection of prolactin in sera containing big big prolactin (macroprolactin) by commercial immunoassays. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 5410–5.
- Hinney B, Pitzel L, Vossenrich R, Wuttke W, Emons G. Makroprolaktin als Ursache erhöhter Prolaktinserumspiegel. 54. Kongreß der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Düsseldorf, 10–14. September 2002.
- Gibney J, Smith TP, McKenna TJ. Clinical relevance of macroprolactin. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 62: 633–43.
- Guay AT, Sabharwal P, Varma S, Malarkey WB. Delayed diagnosis of psychological erectile dysfunction because of the presence of macroprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2512–4.
- Pascoe-Lira D, Duran-Reyes G, Contreras-Hernandez I, Manuel-Apolinar L, Blanco-Favela F, Leanos-Miranda A. Frequency of macroprolactinemia due to autoantibodies against prolactin in pregnant women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 924–9.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD 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](#)