

Hyperprolaktinämie bei Kindern und Jugendlichen unter antipsychotischer Medikation

Monika Oser-Meier^a, Primus E. Mullis^a, Ullrich Preuss^b

^a Pädiatrische Endokrinologie/Diabetologie/Metabolik, Universitätskinderklinik Bern, Inselspital Bern

^b ASKLEPIOS Fachklinikum Brandenburg, Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Brandenburg, Deutschland

Quintessenz

- Antipsychotische Medikamente sind D₂-Rezeptor-Antagonisten und können somit zu einer Hyperprolaktinämie führen, welche entsprechend der Psychopharmaka dosis- und wirkstoffabhängig ist.
- Als Folgen der Hyperprolaktinämie können u.a. gestörte Pubertätsentwicklung, Menstruationsstörungen, Gynäkomastie und Galaktorrhoe auftreten.
- Eine Überwachung der Kinder und Jugendlichen unter antipsychotischer Therapie ist wichtig.
- Der Prolaktinserumspiegel sollte nur bestimmt werden, wenn klinische Symptome einer Hyperprolaktinämie auftreten.
- Serumspiegel <200 ng/ml: Dosisreduktion oder Wechsel auf anderes Antipsychotikum, Serumspiegel >200 ng/ml: Tumorsuche mittels MRT des Schädels.

Einleitung

Bei Kindern und Jugendlichen werden zunehmend häufiger antipsychotische Medikamente für ein weites Spektrum von Verhaltensauffälligkeiten (z.B. *attention deficit and hyperactivity syndrome* [ADHS; früher POS], autistische Störung), affektive Störungen (z.B. Depression, bipolare Störungen) und Schizophrenie eingesetzt. Diese Medikamente haben neben den bekannten neurologischen (v.a. extrapyramidalmotorische) auch endokrinologische Nebenwirkungen wie Gewichtszunahme, metabolische Folgeerkrankungen der Adipositas (z.B. Insulinresistenz, Hyperlipidämie) und Hyperprolaktinämie.

Vor allem die Antipsychotika der ersten Generation wie Haloperidol und der zweiten Generation wie Risperidon können zu einer Hyperprolaktinämie führen (Tab. 1 [↔]) [1].

Mit dieser Zusammenstellung möchten wir darauf eingehen, was eine Hyperprolaktinämie zur Folge haben kann und welche Überwachung deshalb Kinder und Jugendliche unter einer antipsychotischen Therapie erhalten sollten.

Physiologie von Prolaktin

Prolaktin ist ein Polypeptid, besteht aus 198 Aminosäuren und wird in den laktotrophen Zellen der Adeno-

hypophyse (Hypophysenvorderlappen) gebildet. Im Blut zirkuliert Prolaktin in unterschiedlichen Formen, als Monomer, Dimer und Polymer, wobei die monomere Form am bioaktivsten ist. Die Hauptfunktionen des Prolaktins sind Stimulation des Brustwachstums während der Schwangerschaft sowie der Milchproduktion in der Zeit der Laktation. Noch nicht vollständig geklärt ist die Funktion von Prolaktin bei Männern und nicht stillenden Frauen; jedoch wird eine Stimulation von Zellen des Immunsystems vermutet [2].

Prolaktin wird pulsatil aus der Adenohypophyse sezerniert, dies mit 13–14 Pulsspitzen (Peaks) pro Tag. Die maximale Sekretion ist nachts, vier Stunden nach Schlafbeginn, das Sekretionsminimum kann sechs Stunden nach dem Aufwachen gemessen werden. Vorübergehend leichte Anstiege des Prolaktinspiegels können nach dem Essen, bei Stress und sexueller Aktivität gefunden werden [1].

Wie alle hypophysären Hormone unterliegt auch das Prolaktin der Kontrolle des Hypothalamus, der über die Produktion von verschiedenen Faktoren die Synthese und Sekretion von Prolaktin steuert. Betont werden muss, dass das Prolaktin als einziges Hormon der Adenohypophyse durch eine tonische Inhibition der Sekretion reguliert wird und nicht über eine Stimulation. Als Prolaktin-inhibierender Faktor (PIF) wirkt Dopamin, welches in den tuberoinfundibulären Neuronen des Hypothalamus gebildet, an den Nervenendigungen in die Eminentia mediana sezerniert und über das Portalsystem zum Hypophysenvorderlappen transportiert wird, um dort an den Dopamin-2-(D₂-)Rezeptoren der laktotrophen Zellen zu binden. Dies bewirkt die Hemmung der Prolaktinsekretion.

Im Gegensatz zu Dopamin wirken andere hypothalamische Faktoren stimulierend auf die Prolaktinsekretion, wie etwa das Thyreotropin-Releasing-Hormon (TRH), das vasoaktive intestinale Polypeptid (VIP), endogene Opiode, Serotonin und Oxytocin. Wird Prolaktin sezerniert, wirkt es über ein negatives Feedback zu den tuberoinfundibulären Neuronen, so dass folglich mehr Dopamin gebildet und somit die Prolaktinsekretion gehemmt wird (Abb. 1 [↔]).

Normale Prolaktinserumwerte bei Kindern (Jungen und Mädchen) vor der Pubertät sind tiefer als 15 ng/ml, nach Abschluss der Pubertät sind die Prolaktinserumwerte bei Frauen niedriger als 25 ng/ml (bis 200–300 ng/ml in der Laktationsperiode) und bei Männern niedriger als 20 ng/ml. Die Werte sind bei Frauen höher, da Östrogene die Genexpression von Prolaktin stimulieren. Kinder beiderlei Geschlechts haben also deutlich geringere Prolaktinspiegel als Erwachsene [1, 2].

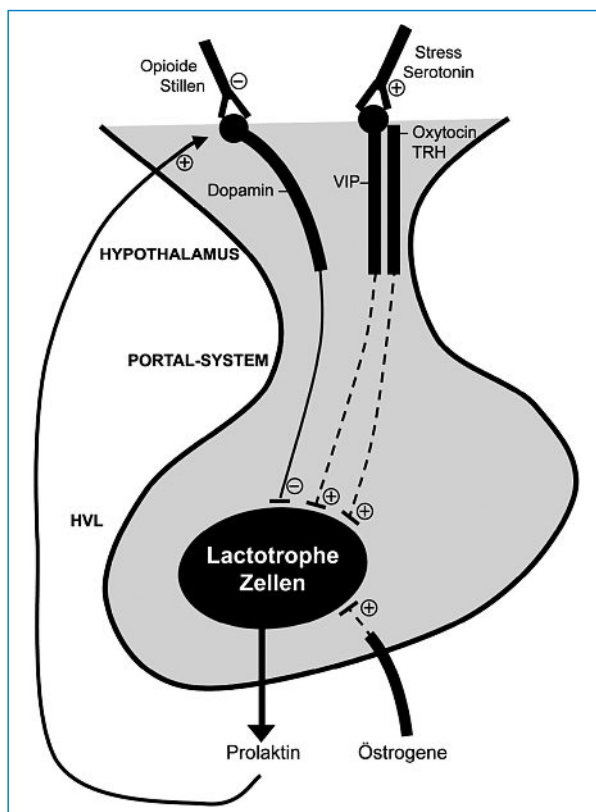


Monika Oser-Meier

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Tabelle 1. Übersicht der Antipsychotika.

1. Generation = klassische Neuroleptika		2. Generation = atypische Antipsychotika		3. Generation = Dopaminsystem-stabi- lisierende Antipsychotika	
Haloperidol	Haldol®	Risperidon	Risperdal®	Aripiprazol	Abilify®
		Olanzapin	Zyprexa®		
		Ziprasidon	Zeldox®		
		Quetiapin	Seroquel®		
		Clozapin	Leponex®		

**Abbildung 1**

Regulation der Prolaktinsekretion: Der überwiegende Einfluss durch den Hypothalamus ist inhibitorischer Natur und wird durch Dopamin vermittelt. Stimulierende hypothalamische Faktoren sind das Thyreotropin-Releasing-Hormon (TRH), das vasoaktive intestinale Polypeptid (VIP) und Oxytocin; sie führen zu einer Prolaktinsekretion aus den laktotropen Zellen des Hypophysenvorderlappens (HVL). Erhöhte Östrogenspiegel führen zu einer Stimulation der Prolaktinbildung und -freisetzung.

Folgen der Hyperprolaktinämie

Da Prolaktin das Wachstum der Brustdrüse bewirkt sowie die Milchproduktion stimuliert, kann es bei einer Hyperprolaktinämie zu Gynäkomastie und Galaktorrhoe kommen. Während die Gynäkomastie beide Geschlechter gleich betrifft, tritt die Galaktorrhoe häufiger bei postpubertären Frauen auf.

Des Weiteren supprimiert Prolaktin die Sekretion des Gonadotropin-Releasing-Hormons (GnRH) aus dem Hypothalamus, wodurch in der Folge die Sekretion von luteinisierendem Hormon (LH) und von follikelstimulierendem Hormon (FSH) aus der Hypophyse gehemmt wird. Eine Hyperprolaktinämie kann entsprechend zu

einem sekundären funktionellen hypogonadotropen Hypogonadismus bei Frauen und Männern führen und somit zu erniedrigten Östrogen- beziehungsweise Testosteronspiegeln. Bei Kindern und Jugendlichen kann dies folgende Klinik bewirken: Verzögerung des Verlaufs der pubertären Entwicklung, Wachstumsstörung, psychovegetative Symptome. Frauen im reproduktiven Alter können von einer primären oder sekundären Amenorrhoe oder Oligomenorrhoe betroffen sein.

Bei Erwachsenen mit Hyperprolaktinämie und Hypogonadismus konnte in Studien eine Abnahme der Knochendichte und ein erhöhtes Frakturrisiko gezeigt werden. Ob eine Hyperprolaktinämie mit Auftreten eines Hypogonadismus bei Kindern und Jugendlichen zu einer ungenügenden Knochenmineralisation führt, ist aktuell noch unklar und muss in Verlaufsstudien erforscht werden. Eine Hyperprolaktinämie bewirkt eine erniedrigte Libido bei beiden Geschlechtern und durch eine direkte zentralnervöse Wirkung erektile Dysfunktion bei Männern. Weiterhin steigert Prolaktin in der Nebennierenrinde auf noch ungeklärte Weise die Produktion der adrenalen Androgene Androstendion und Dehydroepiandrosteron (DHEA), was bei Frauen zu Hirsutismus und Akne führen kann [1, 2].

Die Häufigkeit und Stärke dieser Symptome sind schlecht voraussagbar. Es scheint eine individuell unterschiedliche Sensitivität auf hohe Prolaktinserumwerte zu geben, da nicht alle Patienten mit einer Hyperprolaktinämie eine Folgesymptomatik entwickeln [4]. Eine Dosisabhängigkeit konnte jedoch klar gefunden werden: So ist die Wahrscheinlichkeit, die obengenannten Symptome zu entwickeln, bei hohen Prolaktinspiegeln (>100 ng/ml) gegenüber geringen und moderaten Spiegelerhöhungen (ca. 30–50 ng/ml) erhöht [1, 2].

Psychotrope Medikamente und Effekt auf die Prolaktinsekretion

Alle klassischen antipsychotischen Substanzen (Erstgeneration, Tab. 1) wirken als Antagonisten auf die Mehrzahl der Dopaminrezeptoren, was nach einigen Wochen Therapie bis zu einem zehnfachen Ansteigen des Prolaktinspiegels führen kann. Im Verlauf sinkt der Serumprolaktinspiegel bei vielen Patienten wieder ab, unabhängig davon, ob die entsprechende Medikation weiterhin eingenommen wird, und pendelt sich nach Monaten und Jahren auf ein (fast) normales Niveau ein. Atypische Antipsychotika (Zweitgeneration) weisen eine grössere Variabilität in der Dopaminrezeptoraffinität und dadurch teilweise sogar Antagonismuswirkung auf, weshalb sie unterschiedlich stark auf die Sekretion des Prolaktins Einfluss nehmen. Beispielsweise Clozapin (Zweitgeneration) zeigt eine niedrige Affinität für den Dopaminrezeptor und bewirkt deshalb nur kurze und vorübergehend relevante Serumprolaktinerhöhung jeweils direkt nach der Dosisaufnahme. Aripiprazol (Drittgeneration) bindet gut am Dopaminrezeptor, hat aber weniger eine hemmende als mehr eine agonistische Dopaminwirkung. Unter Aripiprazol kann der Prolaktinspiegel folglich deutlich unter die Normalwerte sinken [1, 3]. Die relative Wirksamkeit der Substanzen auf das

Serumprolaktin kann in folgender Reihenfolge dargestellt werden:

Risperidon>Paliperidon>Haloperidol>Olanzapin>Ziprasidon>Quetiapin>Clozapin>Aripiprazol [4].

Weil Östrogene die Synthese von Prolaktin stimulieren (Abb. 1), haben postpubertäre Frauen stärkere Prolaktinantworten unter antipsychotischer Therapie als präpubertäre Mädchen und Männer jeglichen Alters [4]. Stark wirksame Neuroleptika wie Risperidon bewirken bei der Hälfte der Frauen eine Amenorrhoe oder Oligomenorrhoe, die Häufigkeit der Galaktorrhoe liegt zwischen 5 und 10%.

Eine niederländische Review von 29 Studien über Hyperprolaktinämie bei Kindern und Jugendlichen unter antipsychotischer Therapie zeigte eine Inzidenz der Hyperprolaktinämie von 90% unter Haloperidol, 80% unter Pimozid, 62% unter Risperidon, 31% unter Olanzapin und 12% unter Quetiapin. 4,8% dieser Kinder und Jugendlichen mit Hyperprolaktinämie entwickelten Gynäkomastie, Galaktorrhoe, Zyklusstörungen und sexuelle Dysfunktion. Es wird vermutet, dass die Folgeerkrankungen bei Hyperprolaktinämie eher unterschätzt werden, da sie teilweise als physiologische Klinik während der Pubertätsentwicklung (Gynäkomastie, unregelmässige Menstruationszyklen) interpretiert werden [5]. Mit Neuroleptika behandelte Kinder vor Eintreten der Pubertät sind trotz Hyperprolaktinämie meist asymptomatisch, weil die gonadalen Funktionen nicht beeinflusst werden.

Befürchtete Langzeitfolgen einer antipsychotischen Therapie sind einerseits erniedrigte Knochendichte und andererseits Auftreten von Hypophysentumoren. Eine Studie bei Kindern und Jugendlichen, in der 83 Knaben im Alter zwischen 7 und 17 Jahren unter Therapie mit Risperidon und selektiven Serotonin-Reuptake-Hemmern (SSRIs) über drei Jahre verfolgt wurden, wies eine negative Assoziation zwischen Hyperprolaktinämie und Knochendichte am distalen Radius auf. Aber auch die SSRIs zeigten unabhängig von einer Hyperprolaktinämie einen die Knochendichte reduzierenden Effekt. Interessanterweise konnte in dieser Studie keine Minderproduktion von Testosteron als Folge eines Hypogonadismus bei Prolaktinämie gefunden werden, was eine direkte Wirkung von Prolaktin auf den Knochenauf- und -umbau suggeriert. Bei Frauen mit Prolaktin-sezernierendem Tumor konnte wiederum gezeigt werden, dass die durch eine Hyperprolaktinämie verursachte Osteoporose abhängig ist von einem bestehenden Hypogonadismus [1].

Bei Untersuchungen der Ätiologie von benignen hypophysären Tumoren waren 20% der Patienten unter antipsychotischer Therapie und knapp 70% davon unter Therapie mit Risperidon. Es ist unklar, ob ein direkter Zusammenhang zwischen der antipsychotischen Medikation und dem Auftreten von Hypophysentumoren besteht oder ob es sich hiermit um ein *selection bias* und/oder Kohorteneffekt handelt. Denn bei 3–27% der Autopsien werden Inzidentalome gefunden, und Risperidon ist aktuell das meistverschriebene atypische Antipsychotikum. Es führt häufig zu einer Hyperprolaktinämie, zum Teil mit Folgesymptomatik, was wiederum die In-

dikation zur MRT-Schädeluntersuchung ergibt [4]. Langzeitstudien sind nötig, um den Effekt der Neuroleptika auf die Knochenmineralisation sowie die Entstehung von hypophysären Tumoren zu untersuchen.

Überwachung der Patienten unter antipsychotischer Medikation

Bei Kindern und Jugendlichen unter antipsychotischer Therapie sollten in jeder Konsultation anamnestisch und klinisch Wachstum und Pubertätsentwicklung überprüft werden, nach Gynäkomastie und Galaktorrhoe sowie bei jungen Frauen nach Menstruationsunregelmässigkeiten gesucht bzw. gefragt werden. Wenn Abweichungen auftreten, die mit einer Hyperprolaktinämie im Zusammenhang stehen könnten, sollte der Serumprolaktinspiegel am besten morgens vor Einnahme der ersten Dosis des Neuroleptikums bestimmt werden. Falls eine Hyperprolaktinämie bestätigt wird, müssen andere Ursachen dafür ausgeschlossen werden, wie z.B. Schwangerschaft, orale Antikonzeption, Hypothyreoidismus und Nierenfunktionsstörungen. Deshalb sollten ein Schwangerschaftstest durchgeführt, das Serum-TSH und das Serumkreatinin bestimmt werden. Bei Prolaktinserumwerten <200 ng/ml und klinischen Symptomen einer Hyperprolaktinämie sollte eine Veränderung der Medikation, wie sie unten folgt, in die Wege geleitet werden.

Bei Prolaktinserumwerten >200 ng/ml ist vermutlich primär nicht die antipsychotische Medikation verantwortlich, sondern eine andere zugrunde liegende Pathologie wie ein Hypophysenadenom oder ein parasellärer Tumor. Deshalb ist eine MRT des Schädels indiziert. Ist ein suprasellärer Tumor nachweisbar, ist als Nächstes zu überprüfen, ob dieser verantwortlich ist für die Hyperprolaktinämie. Denn nur 30% aller Hypophysenadenome sezernieren Prolaktin. Dazu sollte das Neuroleptikum über 1–2 Wochen abgesetzt werden und erneut eine Prolaktinserummessung erfolgen. Normalisiert sich der Spiegel, ist davon auszugehen, dass das Medikament und nicht der Tumor die Ursache für die Erhöhung war [4].

Wie bereits erwähnt, sind mit Neuroleptika behandelte Kinder vor dem Eintreten der Pubertät trotz Hyperprolaktinämie meist asymptomatisch, weil die gonadalen Funktionen nicht beeinflusst werden. Deshalb sind im präpubertären Alter Spiegelmessungen nicht notwendig.

Therapie der Hyperprolaktinämie bei antipsychotischer Medikation

Die Therapie der Hyperprolaktinämie bei antipsychotischer Therapie kann durch eine Dosisreduktion des Medikaments oder den Wechsel auf ein Neuroleptikum mit geringerer D₂-Rezeptor-Affinität und somit geringem Risiko einer Hyperprolaktinämie, wie z.B. Quetiapin oder Clozapin, erfolgen [4]. Alternativ kann die zusätzliche Gabe von Aripiprazol wegen des partiellen Dopaminagonismus eine Lösung sein [3]. Ist eine Änderung der Medikation nicht möglich, können zur Thera-

pie des Hypogonadismus je nach Geschlecht Östrogene oder Testosteron verabreicht werden [4].

Nur eine geringe Zahl der Patienten benötigt einen Dopaminagonisten wie z.B. Bromocriptin, Carbergolin oder Amantadin.

Bei nur milder Symptomatik kann mit einer Therapie über 6–12 Monate zugewartet werden mit dem Wissen, dass sich der Prolaktinserumwert im Verlauf trotz persistierender Medikation normalisieren kann [4].

Zusammenfassung

Die Prolaktinsekretion aus den laktotrophen Zellen der Adenohypophyse wird reguliert über eine tonische Inhibition durch Dopamin.

Antipsychotische Medikamente sind D₂-Rezeptor-Antagonisten und verdrängen somit Dopamin vom Rezeptor, was zu einer vermehrten Sekretion von Prolaktin und dadurch zu einer Hyperprolaktinämie führt, welche dosis- und wirkstoffabhängig ist. Das grösste Risiko einer Hyperprolaktinämie besteht unter Medikation mit Haloperidol (Erstgeneration) und Risperidon (Zweitgeneration). Bei ca. 4,8% der mit Antipsychotika therapierten Kinder und Jugendlichen kommt es aufgrund der Hyperprolaktinämie zu Folgesymptomatik wie gestörter Pubertätsentwicklung, Menstruationsstörungen, Gynäkomastie und Galaktorrhoe. Deshalb ist eine Überwachung der Kinder und Jugendlichen unter antipsychotischer Therapie unumgänglich. Es sollte auf-

merksam in der Anamnese und Klinik nach einer Folgesymptomatik gesucht werden. Ist eine solche auffindbar, muss in einem nächsten Schritt der Prolaktinserumwert bestimmt werden. Nach Ausschluss einer anderen Ursache sollte bei einem Spiegel <200 ng/ml eine Dosisreduktion oder ein Wechsel auf ein anderes Antipsychotikum erfolgen. Bei Spiegeln >200 ng/ml sollte eine MRT des Schädels zur Tumorsuche veranlasst werden.

Korrespondenz:

Dr. med. Monika Oser-Meier

Paediatric endocrinology, diabetology and metabolism

Inselspital

CH-3010 Bern

monika.oser@insel.ch

Literatur

- Rosenbloom A. Hyperprolactinemia with antipsychotic drugs in children and adolescents. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2010. pii:159402. Epub 2010. Aug 24.
- Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen R. *Williams Textbook of Endocrinology*, Ninth Edition 2002.
- Shim J-C, et al. Adjunctive treatment with a dopamine partial agonist, aripiprazole, for antipsychotic-induced hyperprolactinemia: A placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry.* 2007;164:1404–10.
- Correll CU, Carlson HE. Endocrine and metabolic adverse events of psychotropic medications in children and adolescents. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry.* 2006;45(7):771–91.
- Roke Y, Van Harten PN, Boot AM, Buitelaar JK. Antipsychotic medication in children and adolescents: a descriptive review of the effects on prolactin level and associated side effects. *J Child Adolesc Psychopharmacology.* 2009;19(4):403–14.

CME www.smf-cme.ch

1. Welche der folgenden Aussagen trifft zu? Die Prolaktinsynthese ...

- A steigt unter dem Einfluss von Östrogenen.
- B findet in den laktotrophen Zellen der Neurohypophyse statt.
- C erfolgt nur während der Schwangerschaft und Laktation.
- D ist bei Männern stets auf einem Basisniveau.
- E wird als einziges Hormon der Adenohypophyse über einen stimulierenden Einfluss des Hypothalamus reguliert.

2. Bei einer 16-jährigen jungen Frau, die sich wegen einer vermehrten Müdigkeit und sekundären Amenorrhoe vorstellt, wird ein Serumprolaktinspiegel von 70 ng/ml gemessen. Mit welcher der folgenden Möglichkeiten ist die Hyperprolaktinämie *am wenigsten* erklärbar?

- A Antipsychotische Therapie mit Risperdal® (Risperidon).
- B Angst vor einem drohenden Arbeitsplatzverlust.
- C Primäre Hypothyreose (Hashimoto's disease).
- D Prolaktinom.
- E Schwangerschaft.