

1/1991

SANDORAMA

Das ärztliche Panorama

R 746 - 20

 **SANDOZ**



Prolaktinombehandlung · Urtikaria · Cluster-Kopfschmerz · Heilgott und Heilkult

Titelbild:

Die Kartoffel – Basis für einen neuen Verpackungsrohstoff! Lesen Sie dazu den Beitrag auf Seite 21.



Herausgeber: SANDOZ AG, Nürnberg

Redaktion:

Dr. H.-J. Dennler, Dr. H. Schächtele,
Dr. A. Sternitzke, V. Wiederhold,
C. Wiemer, Dr. M. Wohlgemuth-Bayer

Zuschriften sind zu richten an die Redaktion
des Sandorama, SANDOZ AG
Postfach 810500, 8500 Nürnberg 81

Nachdruck nur mit Genehmigung
der Redaktion und unter Quellenangabe
(Zeitschrift und Firmenname) gestattet
© Copyright 1991 by
SANDOZ PHARMA AG, Basel, Schweiz

Druck: Kirschgarten-Druckerei AG, Basel

Langzeitbehandlung mit Pravidel® bei Prolaktinopatienten

Prof. Dr. W. Winkelmann et al., Köln

Die Ergebnisse einer Langzeitstudie mit Pravidel® an einem größeren Kollektiv von Patienten mit Makro- oder Mikroprolaktinom lassen die Autoren zum Schluß kommen, daß der Einsatz von Dopaminagonisten bei diesen Patientengruppen als Therapieverfahren der ersten Wahl zu betrachten sind.

4



Informationsangebot:

Neu aus der Sandoz-Forschung: Sandostatin®

Der Leser hat die Gelegenheit, diese neue Broschüre kostenlos anzufordern.

11



Was? Wie? Warum? – Konzepte zur Pathogenese der Urtikaria

Dr. G. L. Sussman (Text) und Kam Yu (Bilder), Toronto

Unsere Serie mit übersichtlich dargestellter Information zu aktuellen medizinisch-wissenschaftlichen Begriffen und Zusammenhängen.

13

Spektrum

Umweltfreundliche Verpackungslösungen · Osteoporose-Kongreß in Kopenhagen · Wissenschaftsjournalismus in der DDR · Verbrühungen der Mundhöhle beim Kind · Milch von mit Somatotropin behandelten Kühen · Koronare Herzkrankheit und Lebensstil

21



Pravidel®-Service:

Ein Videofilm-Angebot zur Frühdiagnose bei Morbus Parkinson

Diese Leihkassette und die dazugehörige Begleitbroschüre können Sie kostenlos anfordern.

27



Sandorama-Galerie

Ioan Iacob: «Zwei Stehende» und «Konglomerat», Kaltnadelradierungen, 1990.

28

Der Cluster-Kopfschmerz – seine Varianten und die Beziehungen zur Migräne

Prof. M. Mumenthaler, Bern

Das klassische Bild des Cluster-Kopfschmerzes ist sehr charakteristisch. Doch sind nicht selten bei den Patienten Kopfschmerzvarianten anzutreffen, welche von der typischen Form des Cluster-Kopfschmerzes abweichen.

30

Asklepios – Heilgott und Heilkult

Dr. T. Schnalke und Prof. Dr. R. Wittern, Erlangen

Wer war Asklepios, der in der griechisch-römischen Antike als wirkmächtigster Heilgott verehrt wurde und von dessen Heilkraft Inschriften, Votiv- und Weihegaben sowie literarische Zeugnisse antiker Autoren Zeugnis ablegen?

33



Von allen mit diesem Symbol gekennzeichneten Beiträgen stehen weiterführende Unterlagen zur Verfügung. Eine Anforderungskarte liegt bei.

Langzeitbehandlung mit Pravidel® bei Prolaktinompatienten

Prof. Dr. W. Winkelmann, PD Dr. B. Allolio, Dr. U. Deuß, Dr. D. Heesen, Dr. J. Nieke, Dr. M. Reincke
Innere Medizin II der Universität zu Köln, Krankenhaus Köln-Merheim

In einem großen Kollektiv von 106 Prolaktinompatienten (84 Patienten mit Makroprolaktinom und 22 mit Mikroprolaktinom) ließ sich mit einer Pravidel®-Langzeittherapie bei 94% der Fälle eine Normalisierung und bei den übrigen 6% ein deutlicher Abfall des Serumprolaktins erreichen. Die Patienten wurden langfristig bis zu 14 Jahre kontrolliert, und die Therapie wurde regelmäßig alle 2 Jahre für 4 Wochen unterbrochen. Der Behandlungseffekt zeigt eine Abhängigkeit von der Therapiedauer. Bei 20 Patienten (20% des normalisierten Gesamtkollektivs, 38% der Mikro- und 15% der Makroprolaktinompatienten) ließ sich nach Absetzen von Pravidel eine persistierende Normoprolaktinämie erreichen, die im Mittel 4 und in einem Fall 9 Jahre andauerte. Andererseits kam es jedoch auch nach längerer Normoprolaktinämie im therapiefreien Intervall vereinzelt zu einem Wiederanstieg des Serumprolaktins. Daher sind regelmäßige Kontrolluntersuchungen dieser Patienten sowohl unter Therapie als auch in der Therapiepause erforderlich. Bei Patienten mit persistierender Normoprolaktinämie fand sich eine Störung der Prolaktinregulation mit stark vermindertem Prolaktinanstieg nach TRH bzw. Metoclopramid. Als Ursache dafür kommen verbliebenes Tumorgewebe und/oder Veränderungen der normalen laktotropen Zellen der Adenohypophyse infolge der langjährigen Therapie mit Dopaminagonisten in Betracht.

Die Ergebnisse rechtfertigen den Einsatz von Dopaminagonisten als Therapieverfahren der ersten Wahl sowohl bei Mikroprolaktinomen als auch – von Ausnahmen abgesehen – bei Makroprolaktinomen.

Das Ergotalkaloidderivat Bromocriptin (2-Br- α -ergocryptin, Pravidel®) wurde als erster Vertreter einer neuen Klasse von Medikamenten eingeführt und wird inzwischen seit fast 20 Jahren zur Behandlung der Hyperprolaktinämie eingesetzt [1, 7, 11, 12, 13]. Bromocriptin wirkt durch Stimulation der Dopaminrezeptoren im wesentlichen direkt an der adenohipophysären laktotropen Zelle, darüber hinaus jedoch auch im Hypothalamus. In der Folgezeit sind weitere Ergotalkaloidderivate wie Lisurid, Lergotril, Metergolin und Cabergolin [1, 2, 4] entwickelt worden, die dopaminerg wirksam sind.

Das Prolaktin-produzierende Hypophysenadenom (Prolaktinom) ist die häufigste Form eines adenohipophysären Tumors. Klinische Kardinalsymptome sind bei der Frau ein Amenorrhöe-Galaktorrhöe-Syndrom und beim Mann Potenzstörungen. In Abhängigkeit von der Größe des Tumors und der hormonellen Aktivität werden das *Mikroprolaktinom* (mittlerer Durchmesser < 10 mm, Serumprolaktin bis etwa 250 ng/ml) und das *Makroprolaktinom* (> 10 mm Durchmesser, Serumprolaktin > 250–300 ng/ml) unterschieden. Beide Formen differieren jedoch nicht nur in Durchmesser und Prolaktinkonzentration im Serum, sondern auch hinsichtlich der Oberflächenrezeptoren und der Wachstumstendenz. Das Mikroprolaktinom zeigt im allgemeinen keine weitere Größenzunahme, und eine Behandlungsnotwendigkeit ergibt sich lediglich aus der Amenorrhöe-Galaktorrhöe-Symptomatik sowie aus der Osteoporosegefährdung, die aus dem hypogonadotropen Hypogonadismus resultiert. Das Makroprolaktinom zeigt dagegen, wenn es unbehandelt bleibt, eine deutliche Wachstumsprogression und muß vor allem deshalb therapiert werden. Mit Hilfe dopaminerg wirksamer Pharmaka läßt sich die Hyperprolaktinämie bei Prolaktinompatienten fast ausnahmslos normalisieren, und es kommt darüber hinaus zu einer Verkleinerung des Tumorgewebes [10, 11]. Alternativ steht die neurochirurgische Operation zur Verfügung. Auf die Strahlentherapie kann heute bei Prolaktinompatienten verzichtet werden. Hinsichtlich des Stellenwertes der medikamentösen Therapie und/oder der Operation bei Mikro- bzw. Makroprolaktinompatienten sind jedoch noch einzelne Fragen offen. Zur

Klärung können nur die Ergebnisse von größeren Langzeitstudien beitragen.

Patienten und Methoden

106 Patienten (57 Frauen und 49 Männer im Alter zwischen 25 und 79 Jahren) wurden untersucht und langfristig mit Bromocriptin behandelt. Der Behandlungszeitraum betrug mindestens 2 und höchstens 14 Jahre und lag im Mittel bei 7.6 ± 3.9 Jahren. Nach den oben genannten röntgenologischen und endokrinologischen Kriterien ließ sich das Gesamtkollektiv in 84 Patienten mit Makroprolaktinom (38 Frauen, 46 Männer) und in 22 Patienten mit Mikroprolaktinom (19 Frauen und 3 Männer) unterteilen (Tab. 1). Von den Makroprolaktinompatienten waren 52 vor Einleitung der medikamentösen Therapie wegen ausgeprägter Störungen überwiegend transfrontal operiert worden, ohne daß dadurch eine Normalisierung der Prolaktinkonzentrationen im Serum zu erreichen gewesen wäre. Die Bromocriptindosis wurde wegen unterschiedlich stark ausgeprägter intestinaler, kardiovaskulärer oder neurovegetativer Nebenwirkungen (Übelkeit, selten Erbrechen, Orthostasesymptomatik, Müdigkeit, Raynaud-Symptomatik, Rhinitis vasomotorica) langsam gesteigert und in zwei Einzeldosen nach den Mahlzeiten gegeben (bei einzelnen Patienten waren anfangs symptomatische Maßnahmen, wie z. B. die Gabe von Antazida, erforderlich). Die Bromocriptin-Tagesdosis variierte zwischen 1,25 und 60 mg und betrug im Mittel 15.4 ± 1.5 mg. Bedarfsweise wurde sie bis zum Erreichen der Normoprolaktinämie gesteigert und konnte im allgemeinen im weiteren Verlauf reduziert werden. Wenn die medikamentös induzierte Normalisierung des Serumprolaktins zwei Jahre lang bestanden hatte, wurde regelmäßig eine Therapiepause durchgeführt. Sie dauerte vier Wochen und wurde nur bei persistierender Normoprolaktinämie verlängert. Bei erneutem Wiederanstieg des Serumprolaktins wurde die Therapie fortgeführt und in der Folgezeit in Abständen von zwei Jahren für vier Wochen unterbrochen, um gegebenenfalls eine persistierende Normoprolaktinämie zu erfassen. Zur neuroradiologischen Diagnostik wurden bei allen Patienten Computer-

tomogramme (CT) des Schädels angefertigt bzw. in den letzten Jahren alternativ kernspintomographische Untersuchungen (MR) durchgeführt und in Abständen von ein bis zwei Jahren wiederholt. Ophthalmologische Untersuchungen erfolgten bei allen Patienten mit einem Makroprolaktinom in jährlichen Abständen. Das Prolaktin im Serum wurde radioimmunologisch bestimmt; der obere Normalbereich beträgt beim Mann 15 und bei der Frau 25 ng/ml.

Ergebnisse

Die mittlere Prolaktinkonzentration im Serum schwankte im Tagesprofil bei unbehandelten Patienten zwischen 12066 ng/ml bei ausgeprägtem Makroprolaktinom und 65 ng/ml bei Mikroprolaktinomen. In der Tabelle 1 sind die Ergebnisse einer Langzeitbehandlung über mindestens 2 Jahre mit Bromocriptin bei Prolaktinopatienten zusammengestellt. Nur in 6 von den insgesamt 106 Fällen ließ sich keine Normalisierung des Serumprolaktins erreichen, doch war bei ihnen ein deutlicher Abfall bis in die Nähe des oberen Normbereiches zu verzeichnen. Bei der überwiegenden Mehrzahl, d. h. bei 100 von 106 Patienten, kam es unter Bromocriptin – teilweise sehr rasch innerhalb von Wochen bzw. Monaten, teilweise jedoch auch trotz Dosissteigerung nur verzögert innerhalb von Jahren – zu einem Abfall der mittleren Prolaktinkonzentrationen im Serum in den Normalbereich. Bei insgesamt 20 Patienten ließ sich eine nach Absetzen der Therapie persistierende Normoprolaktinämie erreichen; dabei handelt es sich um 12 von 79 Makroprolaktinopatienten (= 15%) sowie um 8 von 21 Mikroprolaktinopatienten (= 38%).

Unter der Therapie mit Bromocriptin kam es bei allen Patienten, die vorher über Kopfschmerzen geklagt hatten, zu einer raschen Besserung dieser Beschwerden. Sofern durch die Größe des Tumors und/oder eine vorausgegangene Operation keine irreversible Schädigung der Gonadotropinsekretion vorlag, stellte sich bei den Frauen ein normaler Menstruationszyklus mit sistierender Galaktorrhöe und bei den Männern eine Normalisierung der vorher gestörten Libido und Potentia coeundi ein. 7 Patientinnen wurden unter der Bromocriptintherapie gravide.

Bei insgesamt 11 von 79 Patienten mit Makroprolaktinom und Sehstörungen kam es unter der medikamentösen Therapie sehr rasch zu einer Normalisierung des ophthalmologischen Befundes. Bei der Mehrzahl der Patienten ließ sich neuroradiologisch eine Verkleinerung des Tumors nachweisen, in Einzelfällen – besonders bei Patienten mit persistierender Normoprolaktinämie nach Absetzen der Therapie – war kein Tumorgeewebe mehr erkennbar.

Bei den meisten Patienten kam es nach Absetzen der Therapie zu einem erneuten Anstieg des Serumprolaktins über den oberen Normbereich hinaus, auch wenn die Ausgangswerte bei weitem nicht wieder erreicht wurden. Abbildung 1 zeigt über einen Zeitraum von 2–10 Jahren den jeweils nach vierwöchiger Therapiepause eintretenden Wiederanstieg des mittleren Serumprolaktins in Prozenten des Ausgangswertes. Der deutlichste Therapieeffekt war innerhalb der ersten zwei Jahre zu verzeichnen. Es kam zu einem Wiederanstieg des mittleren Serumprolaktins auf $30.4 \pm 3.5\%$ des Ausgangswertes. Der Verlauf zeigt jedoch, daß die Dauer der medikamentös induzierten Normoprolaktinämie die Höhe des Wiederanstiegs noch weiter beeinflusst, denn nach acht bzw. zehn Jahren lagen die Mittelwerte des Serumprolaktins nur bei 16.0 ± 5.6 bzw. $7.7 \pm 1.6\%$ der Ausgangswerte. Die Anzahl der untersuchten Patienten war nach den langen Intervallen

jedoch deutlich geringer, so daß die Aussagefähigkeit der Ergebnisse dadurch eingeschränkt ist.

Eine persistierende Normoprolaktinämie nach Absetzen der Therapie über einen Zeitraum von wenigstens einem Jahr ließ sich bisher bei 12 Makroprolaktinopatienten (7 Frauen und 5 Männer) sowie bei 8 Mikroprolaktinopatienten (7 Frauen und 1 Mann) erreichen. In Tabelle 2 sind die klinischen Daten dieser Patienten zusammengestellt. Das mittlere Serumprolaktin lag vor der Therapie zwischen 5062 und 61 ng/ml. Die Dauer der Bromocriptintherapie schwankte zwischen 2 und 11 Jahren und betrug im Mittel 5.2 ± 2.4 Jahre. Die zur Erhaltung der Normoprolaktinämie zuletzt notwendige Bromocriptindosis betrug zwischen 1.25 und 30 mg/Tag, im Mittel 7.5 ± 1.6 mg/Tag ($\bar{X} \pm \text{SEM}$). Sie lag damit deutlich niedriger als die mittlere Bromocriptindosis von 15.4 ± 1.5 mg/Tag im Ge-

Tab. 1. Bromocriptinlangzeitbehandlung von Prolaktinopatienten über mehr als zwei Jahre.

	n	Makroprolaktinom			Mikroprolaktinom		
		w	m	Σ	w	m	Σ
Gesamtkollektiv	106	38	46	84	19	3	22
keine Normoprolaktinämien unter Therapie	6	2	3	5	0	1	1
Normoprolaktinämie unter Therapie	100			79			21
persistierende Normoprolaktinämie nach Absetzen der Therapie	20	7	5	12 (15%)	7	1	8 (38%)

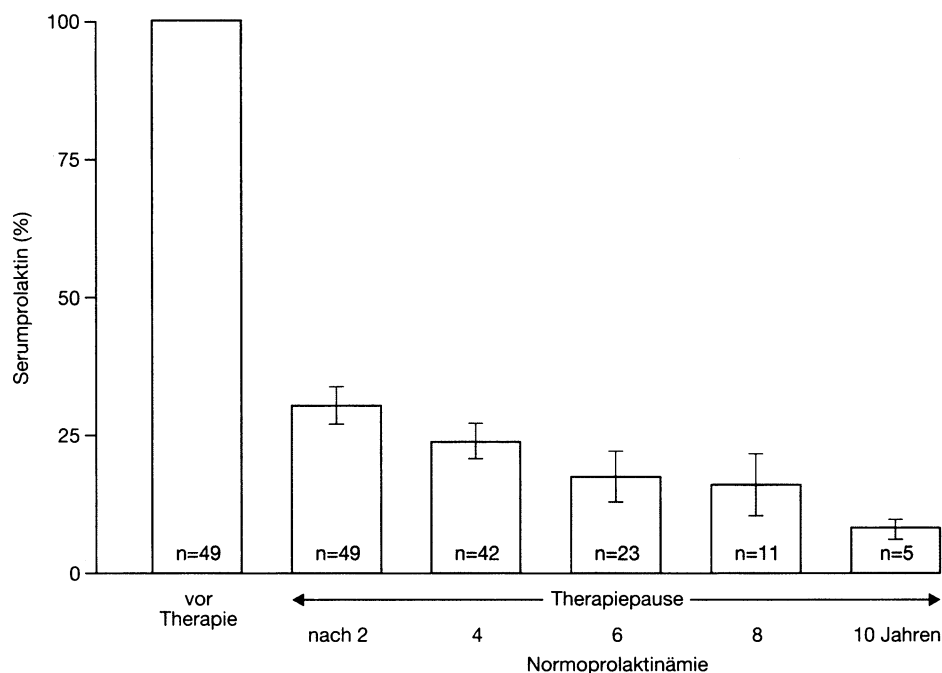


Abb. 1. Wiederanstieg des mittleren Serumprolaktins ($\bar{X} \pm \text{SEM}$) in Prozent des Ausgangswertes vor Therapie nach jeweils vierwöchiger Therapiepause innerhalb einer Bromocriptin-induzierten Normoprolaktinämiephase von 2–10 Jahren Dauer bei Prolaktinopatienten.

Tab. 2. Klinische Daten von 20 Prolaktinopatienten mit persistierender Normoprolaktinämie nach Absetzen der Therapie. w = weiblich, m = männlich

Patient	Geschlecht	Alter (Jahre)	Serumprolaktin vor Therapie (ng/ml)	Operation	Bromocriptin-dosis (mg/24h)	Therapie-dauer (Jahre)	therapiefreies Intervall (Jahre)
<i>mit Makroprolaktinom:</i>							
1. HB	w	50	2823	+	1,75	7	6
2. MB	m	26	2617	-	7,50	9	1,5
3. EB	m	53	2660	+	15,0	3	3
4. WK	m	53	5062	+	20,0	7	1
5. UN	w	57	2295	+	30,0	11	1
6. KP	m	64	466	-	7,5	5	7,5
7. CR	w	43	492	-	2,5	6	4
8. OS	m	54	272	-	5,0	4	6
9. KS	w	41	538	-	7,5	7	2
10. ES	w	79	1711	-	5,0	6	3
11. DS	w	46	297	+	1,25	4	7
12. UT	w	51	256	+	5,0	8	4
<i>mit Mikroprolaktinom:</i>							
13. JA	w	56	74	-	3,75	5	7,5
14. KB	w	60	174	-	10,0	3	3
15. RB	w	41	77	-	7,5	2	2
16. RF	w	41	61	-	1,25	5	4
17. OG	w	50	83	-	5,0	2	6
18. RM	m	43	221	-	10,0	3	1
19. MP	w	58	170	-	2,5	3	2
20. EZ	w	48	99	-	2,5	4	9

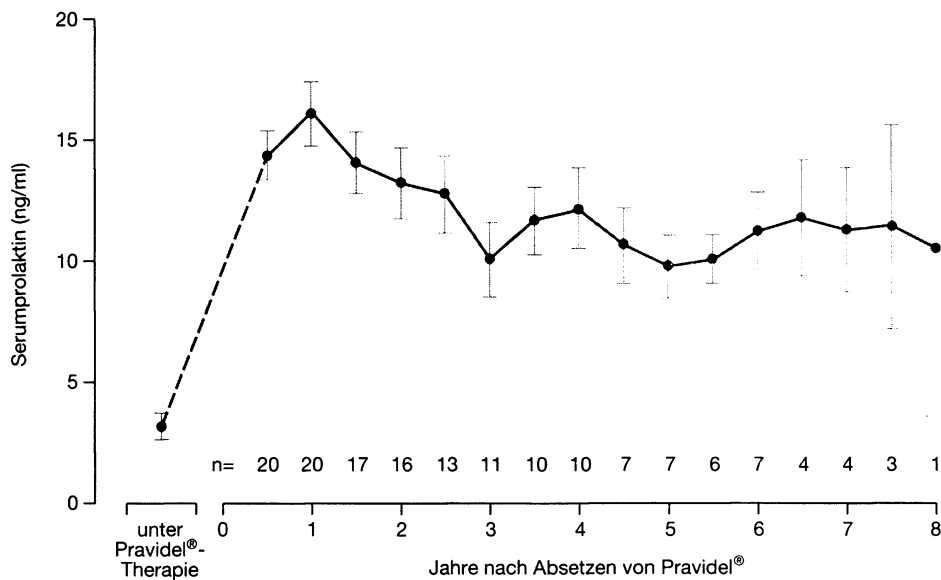


Abb. 2. Mittlere Prolaktinkonzentrationen im Serum bei Patienten mit Bromocriptin-induzierter persistierender Normoprolaktinämie 1-8 Jahre nach Absetzen der Therapie (12 Makroprolaktinom- und 8 Mikroprolaktinopatienten).

samtkollektiv. Das therapiefreie Intervall mit persistierender Normoprolaktinämie variiert bei den 20 Patienten zwischen 1 und 9 Jahren und beträgt im Mittel 4.0 ± 2.5 Jahre. Abbildung 2 zeigt die Mittelwerte des Serumprolaktins bei diesen Patienten 1 bis 8 Jahre nach Absetzen der Bromocriptintherapie. Die Hälfte der Patienten konnte bisher während eines Zeitraumes von wenigstens 4 Jahren regelmäßig nachuntersucht werden; einzelne werden seit 7 bis 9 Jahren kontrolliert. Das Serumprolaktin lag bei diesen Patienten überwiegend im mittleren bis oberen Normbereich und zeigte keine größeren Schwankungen.

Neuroradiologisch fand sich bei der Mehrzahl dieser Patienten eine Verkleinerung des Tumorgewebes, und in Einzelfällen war ein Tumor nicht mehr nachweisbar. Grundsätzlich könnte die gemessene Prolaktinsekretion sowohl aus normalem adenohipophysärem Gewebe als auch aus verbliebenem Tumorgewebe stammen. Zur Klärung dieser Frage wurden funktionsdiagnostische Tests mit Thyreotropin-freisetzendem Hormon (TRH) und Metoclopramid durchgeführt. Abbildung 3 zeigt den TRH-induzierten Anstieg des mittleren Serumprolaktins bei 14 weiblichen und 6 männlichen Prolaktinopatienten im Vergleich zu weiblichen und männlichen gesunden Probanden. Der Anstieg nach 20 Minuten ist bei den Patientinnen mit $18,9 \pm 7,7$ gegenüber $42,2 \pm 12,0$ ng/ml und bei den Patienten mit $13,7 \pm 2,7$ gegenüber $28,7 \pm 8,3$ ng/ml bei gesunden Probanden signifikant niedriger. Auch Metoclopramid (10 mg per os) führte bei den Prolaktinopatienten zu einem signifikant verminderten, nur angedeuteten Anstieg des mittleren Serumprolaktins (Abb. 4). 60 Minuten nach Applikation von Metoclopramid erreichte der Prolaktinanstieg bei Prolaktinopatientinnen nur einen Mittelwert von $26,0 \pm 11,0$ gegenüber 101 ± 21 ng/ml bei gesunden weiblichen Versuchspersonen ($p < 0,01$). Bei den männlichen Prolaktinopatienten war der Unterschied nach 60 Minuten mit $15,7 \pm 0,5$ gegenüber $48,0 \pm 16,0$ ng/ml ähnlich ausgeprägt ($p < 0,05$). Auch nach wiederholter Stimulation mit TRH und Metoclopramid blieb bei Patienten mit persistierender Normoprolaktinämie der Anstieg des Serumprolaktins gleichbleibend vermindert.

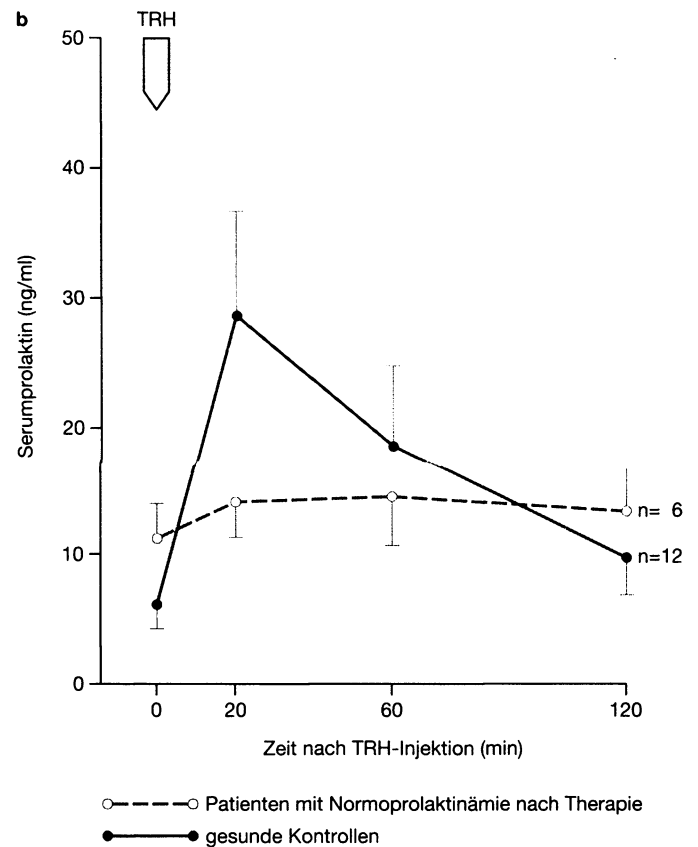
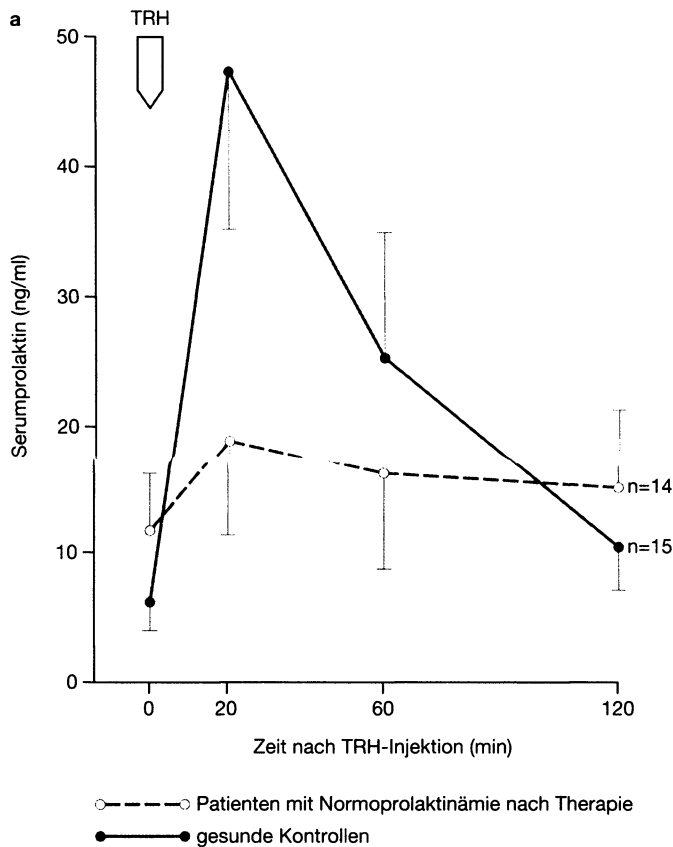


Abb. 3. Anstieg des mittleren Serumprolaktins nach intravenöser Injektion von 0,4 mg Thyreotropin-freisetzendem Hormon (TRH) a) bei weiblichen und b) bei männlichen Prolaktinopatien mit persistierender Normoprolaktinämie nach Absetzen der Therapie im Vergleich zu gesunden weiblichen und männlichen Probanden ($\bar{X} \pm SD$).

Bei zwei weiteren Prolaktinopatien kam es nach längerem therapiefreiem Intervall mit persistierender Normoprolaktinämie zu einem erneuten Anstieg des Serumprolaktins. Abbildung 5 zeigt den Therapieverlauf bei einem dieser beiden Patienten. Postoperativ lag die mittlere Prolaktinkonzentration im Serum bei 2660 ng/ml. Unter der Bromocriptintherapie mit 20 bzw. 15 mg/Tag fiel das mittlere Serumprolaktin innerhalb von vier Jahren bis in den unteren Normbereich von weniger als 2 ng/ml ab. Nach Absetzen von Bromocriptin blieb eine Normoprolaktinämie zwei Jahre lang bestehen, die Mittelwerte stiegen jedoch bis in den oberen Normbereich an.

Vom dritten bis zum fünften Jahr des therapiefreien Intervalls kam es zu einem kontinuierlichen weiteren Anstieg des Serumprolaktins in den pathologischen Bereich bis 31,4 ng/ml, so daß erneut eine Pravidel-Therapie mit 5 mg/Tag eingeleitet wurde, die rasch wieder zu einem Abfall des Serumprolaktins bis in den unteren Normbereich führte.

Diskussion

Durch morphometrische, immunzytochemische und elektronenoptische Untersuchungen

konnte gezeigt werden, daß es unter Bromocriptin zu einer Reduktion des Volumens menschlicher Prolaktinomzellen kommt, die besonders das Zytoplasma, aber auch Zellkern und Nukleoli betrifft [11]. Zusätzlich wirkt die Substanz auf die Zellteilungsrate ein [8]. Darüber hinaus kann es unter der Einwirkung von Ergotalkaloidderivaten zu Blutungen mit nachfolgenden Nekrosen innerhalb des Tumors kommen. Unter dem Einfluß von Dopaminagonisten ließ sich in ausreichend großen Serien neuroradiologisch und/oder ophthalmologisch eine Tumorschrumpfung bei Prolaktinopatien nachweisen. Unter Bromocriptintherapie konnte eine sehr ra-

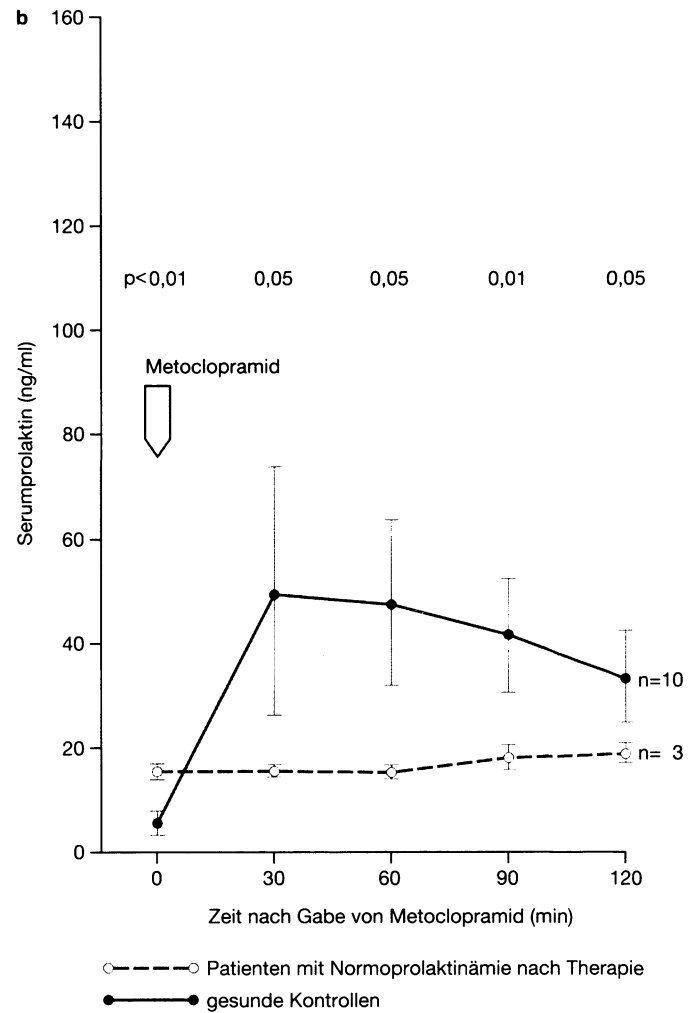
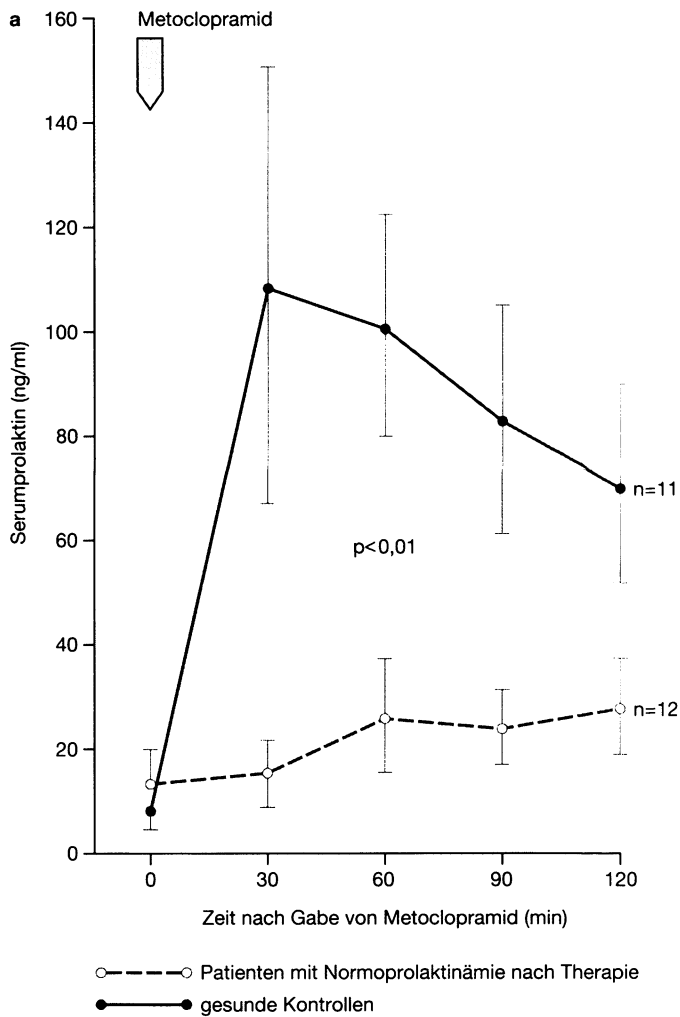


Abb. 4. Anstieg des mittleren Serumprolaktins nach Gabe von 10 mg Metoclopramid per os a) bei weiblichen und b) bei männlichen Prolaktinompatienten mit persistierender Normoprolaktinämie nach Absetzen der Therapie im Vergleich zu gesunden weiblichen und männlichen Probanden ($\bar{X} \pm SD$).

sche Verkleinerung des Tumors gezeigt werden, die allerdings nach Absetzen der Therapie von einer ebenso raschen Reexpansion des Tumors gefolgt wurde [10]. Diese raschen Größenänderungen des Tumors sind wahrscheinlich dadurch bedingt, daß es unter kurzzeitiger Behandlung mit Dopaminagonisten zu einer Verkleinerung des Zellvolumens ausschließlich zu Lasten des Zytoplasmas kommt und noch keine Nekrosen bzw. bindegewebige Umwandlungen des Gewebes auf-

treten [11]. Nach längerer Behandlungsdauer fanden wir bei keinem unserer Patienten während einer Therapiepause Hinweise auf eine erneute Zunahme der Tumorgroße.

Im Gesamtkollektiv kam es bei 94% der Prolaktinompatienten unter der Bromocriptintherapie zu einer Normalisierung des Serumprolaktins und bei den übrigen 6% zu einem Abfall bis in die Nähe des oberen Normbereichs. Bei etwa 60% unserer Patien-

ten mit Makroprolaktinom ließ sich neuro-radiologisch eine eindeutige Tumorverkleinerung nachweisen; bei den übrigen Patienten blieb der Befund weitgehend unverändert. Sehstörungen ließen sich durch die medikamentöse Therapie bei 11 von 12 Patienten normalisieren [14]. KUPERSMITH und Mitarbeiter fanden andererseits bei vier Patienten trotz Normalisierung des Serumprolaktins ein weiteres Tumorwachstum mit progredienten Sehstörungen [5]. Einschränkend muß aller-

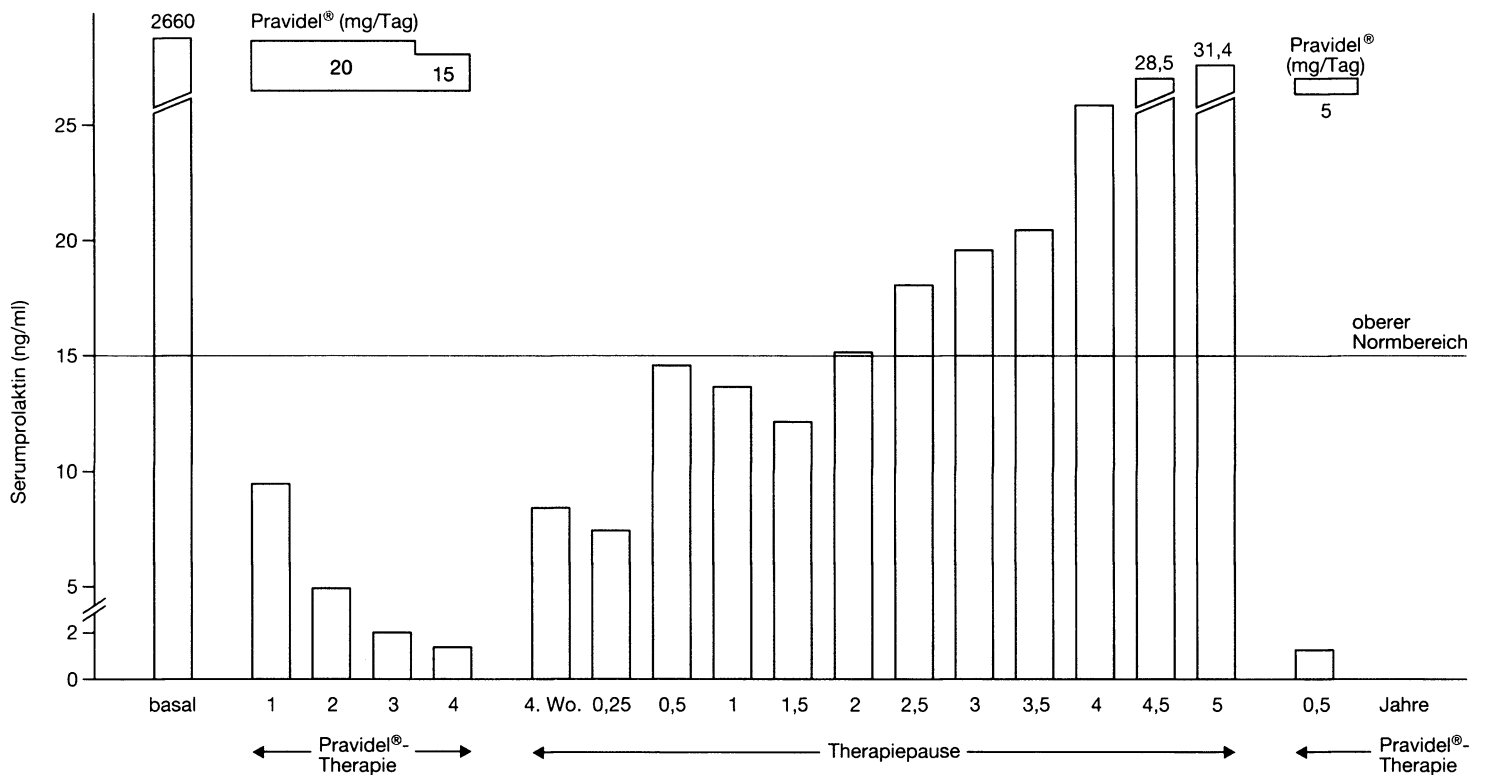


Abb. 5. Therapieverlauf bei einem operierten Makroprolaktinopatienten: Nach 4jähriger Bromocriptintherapie persistierende Normoprolaktinämie während 2 Jahren nach Absetzen der Therapie; anschließend Wiederanstieg des Serumprolaktins über den oberen Normbereich hinaus und erneute Therapiebedürftigkeit.

dings berücksichtigt werden, daß bei einem Patienten sicher kein Prolaktinom, sondern ein hormonell inaktives Adenom mit sogenannter Entzügelungshyperprolaktinämie vorlag, dessen Wachstum durch Dopaminagonisten nicht zu beeinflussen ist. Bei zwei weiteren Patienten bestanden Zweifel an der Compliance. Festzuhalten bleibt jedoch, daß es bei Makroprolaktinopatienten in seltenen Ausnahmefällen trotz Normoprolaktinämie zu einem weiteren Tumorwachstum kommen kann.

Für die Beurteilung des langfristigen Therapieeffektes der Ergotalkaloidderivate sind regelmäßige Behandlungspausen von Bedeutung. Nach kurzer, etwa einjähriger Bromocriptintherapie fand sich in einer anderen

Studie bei der Mehrzahl der Prolaktinopatienten nach einer Therapiepause ein Wiederanstieg des Serumprolaktins auf die Ausgangswerte [1]. In einer weiteren Studie kam es nach einer kurzen Therapiedauer von 9–14 Monaten bei Makroprolaktinopatienten zu einem Wiederanstieg des Serumprolaktins auf 52,3 bzw. 43,3% des Ausgangswertes, während bei Patienten mit Mikroprolaktinomen in der Therapiepause keine persistierende Suppression des Serumprolaktins zu beobachten war. Es bestand eine Korrelation zwischen dem Ausmaß des Prolaktinabfalls unter der Therapie und dem Wiederanstieg nach Therapiepause sowie zwischen der Therapiedauer und dem Wiederanstieg des Serumprolaktins [3]. Unsere Ergebnisse bei Makroprolaktinopatienten stimmen damit

gut überein. Unsere Patienten zeigten nach längerer Behandlungsdauer und bei definierten Auswahlkriterien mit einer zweijährigen Normoprolaktinämie einen deutlichen Therapieeffekt von Bromocriptin, d. h., der Wiederanstieg des Serumprolaktins auf $30,4 \pm 3,5\%$ des Ausgangswertes war geringer. Eine Korrelation zwischen Therapiedauer und persistierender Suppression des Serumprolaktins in den Therapiepausen fand sich auch in unserem Kollektiv, denn nach 10 Jahren lag der mittlere Wiederanstieg nur bei $7,7 \pm 1,6\%$ des Ausgangswertes.

Durch regelmäßige Kontrolluntersuchungen unserer Patienten unter Langzeittherapie konnten wir bei 20% eine persistierende Normoprolaktinämie nach Absetzen von Bromo-

criptin nachweisen; der Anteil lag mit 38% bei den Mikroprolaktinpatienten deutlich höher als bei den Makroprolaktinpatienten (15%). Während eine persistierende Normoprolaktinämie bei einigen Patienten nach einer Therapiedauer von zwei bis vier Jahren auftrat, stellte sie sich bei anderen erst nach sieben bis elf Jahren ein. Trotzdem kann bei Mikroprolaktinpatienten im Einzelfall eine Normalisierung als Spontanverlauf nicht ausgeschlossen werden, da entsprechende, sehr seltene Verläufe beschrieben worden sind. Bisher konnten noch keine ausreichend sicheren Kriterien zum frühzeitigen Erkennen derjenigen Patienten erarbeitet werden, bei denen im weiteren Verlauf mit einer persistierenden Normoprolaktinämie nach Absetzen der Therapie zu rechnen ist. Als prädisponierende Faktoren kommen jedoch ein rascher Abfall des Serumprolaktins, sehr niedrige Prolaktinkonzentrationen im Serum (weniger als 2 ng/ml) und entsprechend niedrige Bromocriptindosen in Betracht.

Bei den Patienten mit persistierender Normoprolaktinämie nach Absetzen der medikamentösen Therapie war ein deutlich verminderter Prolaktinanstieg nach TRH bzw. Metoclopramid nachzuweisen. Als Ursachen dafür sind folgende Möglichkeiten zu diskutieren: Das im Normbereich gelegene, zirkulierende Prolaktin könnte aus verbliebenem Tumorgewebe stammen. Dafür spricht der in Einzelfällen beobachtete Wiederanstieg während einer längeren Therapiephase. Andererseits könnte die langfristige Therapie mit Bromocriptin die Regulation der normalen laktotropen Zellen so verändert haben, daß ein verminderter Anstieg des Serumprolaktins nach TRH bzw. Metoclopramid resultiert. Nur nach Fortsetzung entsprechender Langzeitstudien kann entschieden werden, ob in Einzelfällen von einer Heilung eines Prolaktinoms nach medikamentöser Therapie ausgegangen werden kann.

Hinsichtlich der Operation von Makroprolaktinomen ist zu berücksichtigen, daß dadurch im allgemeinen eine Normalisierung des Serumprolaktins nicht erreicht wird, so daß postoperativ bei der Mehrzahl der Fälle ohnehin eine medikamentöse Behandlung erforderlich ist. Zusätzlich ist zu bedenken, daß auch nach initial erfolgreicher Adenomektomie

durch einen erfahrenen Neurochirurgen eine hohe Rezidivrate beobachtet wird [9].

Schlußfolgerungen

Bei Mikroprolaktinomen gilt die medikamentöse Therapie mit Dopaminagonisten derzeit als Therapie der ersten Wahl. Durch adäquate Dosierung sollte ein Abfall des Serumprolaktins in den unteren Normbereich angestrebt werden. Regelmäßige Kontrollen und Therapiepausen in Abständen von etwa 2 Jahren sind erforderlich, um die Notwendigkeit einer Fortsetzung der Therapie zu überprüfen.

Auch bei Makroprolaktinomen ist die Behandlung mit Dopaminagonisten das Therapieverfahren der ersten Wahl. Neben den Prolaktinbestimmungen sind aber regelmäßige ophthalmologische und neuroradiologische Kontrollen erforderlich. Sofern Sehestörungen vorliegen, sollte die medikamentöse Therapie zunächst auf eine Woche limitiert werden. Kommt es innerhalb dieser kurzen Zeit zu einer Besserung bzw. Normalisierung der Sehestörungen, kann medikamentös weiterbehandelt werden. Nur bei Nichtansprechen der Sehestörungen auf Dopaminagonisten innerhalb einer Woche ist eine Operation indiziert. Im übrigen sollte auch bei Makroprolaktinomen die Operation Sonderfällen vorbehalten sein, so beispielsweise Frauen mit Kinderwunsch. Patienten mit dem ausgesprochen seltenen Prolaktin-produzierenden Karzinom [6] oder mit sehr großen, invasiv wachsenden Tumoren. Auch in diesen Fällen ist jedoch eine kurzfristige präoperative medikamentöse Therapie zur Tumorverkleinerung angezeigt.

Anschrift des Verfassers:

Prof. Dr. W. Winkelmann
Innere Medizin II der Universität zu Köln
Krankenhaus Köln-Merheim
Ostmerheimer Straße 200
5000 Köln 91

Bibliographie:

- [1] Ambrosi B, Travaglini P, Moriondo P, Nissim M, Nava C, Bochicchio D, Faglia G: Effect of bromocriptine and metergoline in the treatment of hyperprolactinaemic states. *Acta endocr. (Kbh.)* 100 (1982), 10.
- [2] Calne DB, Horowski R, McDonald RJ, Wuttke W. (Hrsg.): *Lisuride and other dopamine agonists*. Raven Press, New York 1983.
- [3] Eversmann T, Fahlbusch R, Rjosk H-K, Werder K v: Persisting suppression of prolactin secretion after long-term treatment with bromocriptine in patients with prolactinomas. *Acta endocr. (Kbh.)* 92 (1979), 413.
- [4] Ferrari C, Paracchi A, Gerevini G: Cabergoline treatment of hyperprolactinemic disorders. *J. endocr. Invest.* 13 (Suppl. 2) (1990), 73.
- [5] Kupersmith MJ, Kleinberg D, Warren FA, Budzilovitch G, Cooper P: Growth of prolactinoma despite lowering of serum prolactin by bromocriptine. *Neurosurgery* 24 (1989), 417.
- [6] Landgraf R, Rieder G, Schmiedek P, Clados D, Bise K, Werder K v: Hormone-active intradural spinal metastasis of a prolactinoma – a case report. *Klin. Wschr.* 63 (1985), 379.
- [7] Mori H, Mori S, Saitch Y, Arita N, Aono T, Uozumi T, Mosami H, Matsumoto K: Effects of bromocriptine on prolactin-secreting pituitary adenomas. *Cancer* 56 (1985), 230.
- [8] Nagashima T, Murovic J, Hoshino T, Wilson CB, DeArmond SJ: The proliferative potential of human pituitary tumors in situ. *J. Neurosurg.* 64 (1986), 588.
- [9] Serri O, Rasio E, Beauregard H, Hardy J, Sommer M: Recurrence of hyperprolactinemia after selective transphenoidal adenectomy in women with prolactinoma. *New Engl. J. Med.* 309 (1983), 280.
- [10] Thorner MO, Perryman RL, Rogol AD, Conway BP, MacLeod RM, Logis IS, Morris JL: Rapid changes of prolactinoma volume following withdrawal and reinstitution of bromocriptine. *J. clin. Endocr. Metab.* 53 (1981), 480.
- [11] Tindal GT, Kovacs K, Horvath E, Thorner MO: Human prolactin-producing adenomas and bromocriptine: A histological, immunocytochemical, ultrastructural, and morphometric study. *J. clin. Endocr. Metab.* 55 (1982), 1178.
- [12] Werder K v, Fahlbusch R, Landgraf R, Pickardt CR, Rjosk H-K, Scriba PC: Treatment of patients with prolactinomas. *J. endocr. Invest.* 1 (1978), 47.
- [13] Winkelmann W, Allolio B, Deuß U, Heesen D, Kaulen D, Wilcke O: Medikamentöse Langzeittherapie bei Patienten mit prolaktinproduzierenden Hypophysentumoren. *Akt. Endokr. Stoffw.* 4 (1983), 163.
- [14] Winkelmann W, Allolio B, Deuß U, Heesen D, Jaurisch-Hancke C, Reincke M: Is surgery the first choice of treatment in patients with macroprolactinoma and visual defects? *J. endocr. Invest.* 12 (Suppl. 2) (1989), 137.