

# **ANTIPSYCHOTIKA UND HYPERPROLAKTINÄMIE: PATHOPHYSIOLOGIE, KLINISCHE BEDEUTUNG, ABKLÄRUNG UND THERAPIE**

## **Konsensuspapier einer interdisziplinären Expertengruppe<sup>)\*</sup>**

Anita Riecher-Rössler<sup>1)</sup>, Christoph Schmid<sup>2)</sup>, Stefan Bleuer<sup>3)</sup>, Martin Birkhäuser<sup>4)</sup>

<sup>1)</sup> Psychiatrische Poliklinik, Universitätsspital Basel, Petersgraben 4, CH-4031 Basel

<sup>2)</sup> Universitätsspital Zürich, Departement Innere Medizin, Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Klinische Ernährung, Rämistrasse 100, CH-8091 Zürich

<sup>3)</sup> Gesundheits- und Fürsorgedirektor des Kantons Bern, Rathausgasse 1, CH-3011 Bern

<sup>4)</sup> em. Leiter Abt. für gynaekologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Universitäts-Frauenklinik, Inselspital, Effingerstrasse 102, CH-3010 Bern

Korrespondenz:

Prof. Dr. med. Martin Birkhäuser

Gartenstrasse 67, CH-4052 Basel

e-mail: [martin.birkhaeuser@balcab.ch](mailto:martin.birkhaeuser@balcab.ch)

<sup>)\*</sup> Dieses Manuskript wurde in einer Vorform schon in einer psychiatrischen Fachzeitschrift (Riecher-Rössler et al. 2009) publiziert.

## **TRAILER**

Insbesondere „klassische“ Antipsychotika führen neben anderen Nebenwirkungen zu einer Hyperprolaktinaemie, die wiederum einen Hypogonadismus induzieren kann. Die Folgen davon können bei der Frau Zyklusstörungen bis zur Amenorrhoe, Infertilität, bei beiden Geschlechtern sexuelle Dysfunktion und Osteoporose sein. Diese interdisziplinäre Stellungnahme fasst Pathophysiologie, Klinik, Abklärung, Therapie und Management der antipsychotika-induzierten Hyperprolaktinaemie zusammen. Unter Umständen lohnt sich ein Wechsel von einem traditionellen auf ein „prolaktin-neutrales“ Antipsychotikum.

## ZUSAMMENFASSUNG

Hyperprolaktinämie ist eine häufige, vom Endokrinologen und Gynaekologen meist zu wenig beachtete unerwünschte Wirkung herkömmlicher, aber auch vieler neuerer, so genannt atypischer Neuroleptika, wie Risperidon oder Ziprasidon und v.a. Amisulpirid.

Potentielle Folgen sind neben der - meist fehlenden - Galaktorrhoe eine Suppression der hypothalamisch-hypophysären-gonadalen Achse mit Hypogonadismus, sexueller Dysfunktion und Infertilität. Bei prämenopausalen Frauen finden sich in der Regel Zyklusstörungen und Amenorrhoe mit verminderter Oestradiolsekretion. Deren mögliche metabolische Langzeitfolgen sind insbesondere Osteopenie und Osteoporose mit erhöhtem Frakturrisiko, ev. auch eine Erhöhung der kardiovaskulären Morbidität.

Wenn eine Hyperprolaktinaemie nicht eindeutig einem prolaktin-erhöhenden Neuroleptikum zugeschrieben werden kann, so erfordert sie eine aufwändige Differentialdiagnose. Deshalb sollte idealerweise schon vor der Gabe eines entsprechenden Neuroleptikum eine Prolaktinbestimmung und eine gezielte Anamnese im Hinblick auf die bekannten verschiedenen klinischen Zeichen der Hyperprolaktinämie erfolgen.

Dazu gehört bei der Frau eine genaue Zyklusanamnese, eine gynaekologische Untersuchung und die Beurteilung der Notwendigkeit einer Kontrazeption. Nach der Einstellung auf ein entsprechendes Neuroleptikum sollte die gynaekologische Kontrolle in regelmässigen Abständen wiederholt werden.

Eine eindeutig Neuroleptika-induzierte Hyperprolaktinämie ohne klinische Symptome erfordert neben der gynaekologischen Jahreskontrolle lediglich regelmässige Messungen der Knochendichte mittels DEXA. Treten dagegen

klinische Symptome auf, so kann die Umstellung auf ein Prolaktin-neutrales Neuroleptikum indiziert sein. Dabei ist wegen der sich dann häufig normalisierenden Fertilität unbedingt über das wieder erhöhte Schwangerschaftsrisiko zu informieren und gegebenenfalls erneut eine Kontrazeptionsberatung durchzuführen. Ist eine Umstellung nicht möglich, so sollte bei Frauen eine Östrogensubstitution erfolgen, die bei Kontrazeptionsbedarf auch mittels eines kombinierten oralen Ovulationshemmers erfolgen kann. Auch bei Männern mit Hypogonadismus ist eine Hormonsubstitution (mit Testosteron) indiziert.

Insgesamt sollte die Hyperprolaktinämie bei psychiatrischen Patienten auch von Seite des Endokrinologen und des Gynaekologen künftig stärkere Beachtung finden.

Schlüsselwörter: Prolaktin, Hyperprolaktinämie, Neuroleptika, Hypogonadismus, Osteoporose

## **ABSTRACT**

Hyperprolactinaemia is a frequent but, particularly by endocrinologists and gynaecologists, often neglected side effect not only of typical antipsychotics, but also of many atypical antipsychotics such as risperidone or ziprasidone, and especially amisulpiride.

Besides the often absent galactorrhoea, potential consequences are the suppression of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis with hypogonadism, sexual dysfunction and infertility. In women, irregularities of the menstrual cycle and amenorrhoea with consecutive oestrogen deficiency are frequent. Potential metabolic long term consequences are osteopenia and osteoporosis with an enhanced risk of fractures and potentially also an enhanced cardiovascular risk. Hyperprolactinaemia, if not clearly caused by a prolactin inducing antipsychotic, implies a detailed differential diagnosis. Ideally, prolactin should be measured and a history directed at potential clinical signs of hyperprolactinaemia taken before starting a patient on a new antipsychotic. Part of it are the description of the menstrual cycle, the discussion of the eventual need of a contraception and a gynaecological examination. The gynaecological consultation should be repeated in regular intervals after patients started to take their antipsychotic medication. Hyperprolactinaemia which is clearly due to antipsychotics but without clinical symptoms only requires regular measurements of bone mineral density by DEXA, besides the annual gynaecological controls. However, if clinical symptoms occur, switching to a prolactin sparing antipsychotic may be necessary. In these cases fertility is often regained. The women concerned have to be informed about the enhanced risk of pregnancy and counselled regarding contraception. If switching

is not possible, in women, estradiol has to be substituted. This can be done by prescribing a combined oral contraceptive, if indicated.

Also in men with hypogonadism hormone-substitution (with testosterone) is indicated.

In the future, in psychiatric patients hyperprolactinaemia should be taken more seriously by endocrinologists and gynaecologists.

Keywords: prolactin, hyperprolactinaemia, antipsychotics, hypogonadism, osteoporosis

## 1. EINLEITUNG

Zur Behandlung psychotischer Symptomatik stehen inzwischen zahlreiche Antipsychotika zur Verfügung, die sich neben ihrer unterschiedlichen Wirksamkeit vor allem in ihrem Nebenwirkungsspektrum unterscheiden. Der Kliniker lässt sich bei seinen Überlegungen, auf welches Antipsychotikum er einen Patienten einstellen soll, denn auch zunehmend durch das Nebenwirkungsprofil der jeweiligen Substanz leiten. Herkömmliche typische Neuroleptika werden u.a. wegen der häufig ausgeprägten extrapyramidal-motorischen Nebenwirkungen nicht mehr gerne eingesetzt. Aber auch unter den neueren, so genannten atypischen Antipsychotika gibt es unerwünschte Wirkungen, welche die Indikation bei bestimmten Patientengruppen einschränken, wie etwa das oft erhöhte Risiko für Übergewicht und Diabetes.

In neuerer Zeit wird neben dieser direkten metabolischen Problematik insbesondere auch die unerwünschten Wirkung der Prolaktinerhöhung diskutiert (21; 25; 27; 28; 31; 56; 73; 74; 75). Heute überwiegt die Meinung, dass für die meisten klinischen Nebenwirkungen nicht die Hyperprolaktinaemie selbst, sondern die dadurch bedingte Hemmung der Gonadenachse verantwortlich ist. Eine Hyperprolaktinämie kann offensichtlich bei allen herkömmlichen typischen Neuroleptika, aber auch bei einigen atypischen Antipsychotika der so genannten zweiten Generation auftreten, insbesondere bei Amisulpirid, aber auch bei Risperidon, Ziprasidon und vorübergehend auch bei Olanzapin (Übersicht bei (47)). Neben den klassischen Symptomen einer Hyperprolaktinaemie wie Galaktorrhoe und u.U. Brustvergrößerung werden zahlreiche unerwünschte Folgen der Hyperprolaktinämie-induzierten Hemmung der hypothalamo-hypophyso-gonadalen Achse (40, 85) diskutiert. Bei Frauen sind dies v.a.

Zyklusstörungen bis zu Amenorrhoe, bei Männern erektile Dysfunktion und Ejakulationsstörungen sowie Störungen der Spermatogenese. Bei beiden Geschlechtern finden sich Libidoverlust, Orgasmusstörungen, Infertilität, emotionale Labilität und Depression. Als Langzeitfolgen gelten Osteopenie und Osteoporose und fraglich eine Erhöhung des kardiovaskulären Risikos. Trotz ungenügender Datenlage wird immer wieder ein möglicherweise erhöhtes Mammakarzinom-Risikos zitiert. Die meisten dieser unerwünschten klinischen Veränderungen – mit Ausnahme der Galaktorrhoe und allenfalls der Brustvergrößerung – sind dabei nicht eine direkte Auswirkung der erhöhten Prolaktinsekretion, sondern ein Folge des durch die Hyperprolaktinämie induzierten zentralen Hypogonadismus.

Klinisch stellt sich allerdings die Frage, wie häufig eine Hyperprolaktinämie tatsächlich zu relevanten Symptomen führt - sei es kurzfristig oder langfristig. Leider fehlen entsprechende Studien, um eine Antwort zu geben. Neben der Hyperprolaktinämie selbst spielen bei den unerwünschten Nebenwirkungen oft auch andere Faktoren mit, wie zum Beispiel ein familiär erhöhtes Osteoporose-Risiko. Ferner ist umstritten, ob und inwiefern auch eine asymptomatische Hyperprolaktinämie Konsequenzen haben kann. Schliesslich ist unklar, inwiefern die bei Psychosepatienten beobachtete Hyperprolaktinämie tatsächlich immer und ausschliesslich eine Folge der antipsychotischen Behandlung ist, und inwieweit sie auf andere Ursachen zurückgehen kann, wie zum Beispiel auf eine chronische, durch die Krankheit selbst induzierte Stresssituation.

Die zentrale Frage bleibt aber für den Kliniker, welches Vorgehen bei einer Hyperprolaktinämie gewählt werden soll:

- optimale Abklärung?
- Differentialdiagnose?



- klinisches Management und therapeutisches Vorgehen?
- wann ist eine Dosis-Reduktion des Antipsychotikums gerechtfertigt?
- wann sollte das Antipsychotikum gewechselt werden?,
- wann ist ein Wechsel des Antipsychotikums kontraindiziert?
- welche anderen therapeutischen Möglichkeiten, neben dem Wechsel der Psychopharmaka, gibt es zur symptomatischen Behandlung und/oder zur Vermeidung von Langzeitfolgen?

Diese Fragen sollen in der Folge auf der Basis eines Experten-Konsensus beantwortet werden, der sowohl auf psychiatrischen als auch auf pharmakologischen und endokrinologischen Überlegungen basiert.

Der erarbeitete Konsensus wird in zwei leicht unterschiedlichen Versionen publiziert: 1. einer Version für Psychiater und Neurologen (79), und 2. in der vorliegenden Version für Endokrinologen und Gynaekologen.

## **2. PROLAKTIN, HYPERPROLAKTINAEMIE, ANTIPSYCHOTIKA**

### **2.1. Prolaktin – Physiologie**

Prolaktin ist ein dem Wachstumshormon nahe verwandtes Polypeptidhormon, das in den laktotrophen Zellen des Hypophysenvorderlappens produziert und pulsatil sezerniert wird. Die Hauptfunktion des Prolaktins besteht darin, die Laktation zu induzieren.

Die Kontrolle der Prolaktinproduktion und -sekretion ist komplex. Zahlreiche Substanzen hemmen oder stimulieren die Produktion bzw. Sekretion. Dabei dominiert die Hemmung durch Dopamin, welches u.a. in Neuronen des Hypothalamus gebildet und schliesslich via Portalgefässe zum Hypophysenvorderlappen gelangt, wo es via Dopamin-2-Rezeptoren auf die prolaktinproduzierenden Zellen wirkt. Dopamin wird deshalb auch „Prolaktininhibierender Faktor, PIF“ genannt. Einen spezifischen Prolaktin-stimulierenden Faktor gibt es beim Menschen nicht. Dagegen können TRH und in geringerem Masse Serotonin die Prolaktinsekretion stimulieren, wie dies die Begleithyperprolaktinämie bei primärer Hypothyreose zeigt. Auch Östrogene können im Sinne eines positiven Feedbacks die Prolaktinsynthese stimulieren (58), weshalb in der Zyklusmitte die Prolaktinwerte physiologischerweise höher sind als zu Zyklusbeginn. Im Tierversuch können Östrogene in pharmakologischer Dosierung auch indirekt über ihre antidopaminergen Eigenschaften prolaktinstimulierend wirken (4; 42).

*Abbildung 1 Regelkreise Psyche – Ovarien – Mammae etwa hier einfügen*

## **2.2. physiologische Hyperprolaktinämie**

Als Hyperprolaktinämie werden Prolaktin-Spiegel bezeichnet, welche die Referenzwerte des bestimmenden Labors übersteigen, und bei denen keine Makroprolaktinämie vorliegt. Bei prämenopausalen Frauen liegt die obere Limite des Referenzbereichs bei den meisten heute in Routinelabors eingesetzten Bestimmungsmethoden bei ca. 25 µg/l (entsprechend 530 mU/l) (44; 48), bei postmenopausalen Frauen, also nach etwa dem 50. Lebensjahr, etwas tiefer und

bei Männern bei ca 20 µg/l . Prolaktin zeigt ausgeprägte zirkadiane Schwankungen mit einem Maximum ca. 4 Stunden nach dem Einschlafen (160%) und einem Minimum ca. 6 Stunden nach dem Erwachen (40% des 24-Stunden Mittelwerts) (18). Vorübergehende geringe bis mittelstarke Erhöhungen des Prolaktinspiegels gibt es auch nach Mahlzeiten, nach sexueller Aktivität sowie durch Stress.

Bei Frauen steigt der Prolaktinspiegel in ovulatorischen Zyklen parallel zum Serum-Oestradiol, dem wichtigsten Östrogen, dank dessen positivem Feed-Back bis zum Eisprung an und liegt zu diesem Zeitpunkt höher als in der anschliessenden Gelbkörperphase. Während der Schwangerschaft erhöht sich der Serumprolaktinspiegel auf das 10-20fache der Werte wie sie für die frühe Follikelphase gelten. Bei nicht-stillenden Frauen fällt das Serum-Prolaktin innerhalb von etwa 3 Wochen nach der Entbindung wieder auf die Ausgangswerte ab, bei stillenden Frauen führt hingegen jeder Saugakt zu einem erneuten Prolaktinanstieg, sodass die Prolaktinwerte erst nach dem Abstillen in den üblichen Normbereich gelangen.

Aufgrund der pulsatilen Sekretion und der zahlreichen oben erwähnten physiologischen Einflussfaktoren sind auch beim Gesunden die Prolaktinwerte stark variabel, d.h. „erhöhte“ Prolaktinwerte können auch bei gesunden Individuen gefunden werden. Deshalb soll – wenn immer möglich – eine Blutentnahme zu Prolaktinbestimmung morgens nüchtern durchgeführt werden.

### **2.3. pathologische Hyperprolaktinämie: Ursachen und**

#### **Differentialdiagnose**

Zahlreiche physiologische (siehe oben), aber auch pathologische Ursachen können zu einer Hyperprolaktinämie führen (siehe Tabelle 1).

*Tab. 1 Differentialdiagnose der Hyperprolaktinämie etwa hier einfügen*

In Frage kommen insbesondere Erkrankungen der Hypophyse, wie Tumoren des Hypophysen-Vorderlappens sowie andere ZNS-Erkrankungen. Das Prolaktin ist bei Patienten mit Prolaktinom in der Regel stark erhöht, wobei zwischen Mikro- (Durchmesser < 10 mm) und Makroprolaktinomen (Durchmesser ≥ 10 mm) unterschieden wird. Bei Makroprolaktinomen beträgt der Serumprolaktinwert in der Regel > 200 µg/l. Wie alle grossen Hypophysenadenome können Makroprolaktinome durch Kompression des Chiasma opticum zu Gesichtsfeldausfällen und durch Verdrängung der Resthypophyse zu Hypophyseninsuffizienz führen.

Mässige Erhöhungen finden sich bei verschiedenen supra-, para- und intrasellären Tumoren (inklusive bei endokrin inaktiven Hypophysenadenomen), aber auch bei primärer Hypothyreose, Niereninsuffizienz oder anderen Erkrankungen (siehe Tabelle 1). Gelegentlich lässt sich trotz persistent erhöhtem Prolaktin mit den heutigen Abklärungsmethoden keinerlei Ursache nachweisen („idiopathische Hyperprolaktinämie“). Bei der Frau ist „idiopathische Hyperprolaktinämie“ die häufigste Diagnose bei geringer bis mässiger Prolaktinerhöhung.

Heute wahrscheinlich die häufigste Ursache der Hyperprolaktinämie ist die Einnahme von Medikamenten, speziell von Präparaten, die als Dopaminantagonisten wirken. Dazu gehören die meisten Antipsychotika (siehe unten), aber auch etliche andere Medikamente, wie etwa jene, die als Antiemetica oder zur Beeinflussung der gastrointestinalen Motilität eingesetzt werden (Metoclopramid), daneben andere Psychopharmaka. So können selten auch Antidepressiva mit serotonerger Aktivität wie die SSRI oder trizyklische

Antidepressiva, aber auch MAO-Hemmer, eine leichte Prolaktinerhöhung bewirken (12; 24), Auch ältere hochdosierte orale Kontrazeptiva erhöhen die Prolaktinsekretion mässig (siehe Tabelle 1).

#### **2.4. Antipsychotika und Hyperprolaktinämie**

Es gibt mehrere Hypothesen dazu, wie der unterschiedliche Einfluss der Antipsychotika auf die Prolaktin-Sekretion zu erklären sei. Es wird angenommen, dass diese differentiellen Effekte in der unterschiedlichen molekularen Architektur, der verschiedenen Spezifität für dopaminerge Rezeptoren und in der unterschiedlichen Affinität für die D2-Rezeptoren begründet sind (38; 64). Eine antipsychotische Medikation führt vor allem dann zu erhöhten Prolaktinwerten, wenn eine starke Affinität des Neuroleptikums zu den D2-Rezeptoren der prolaktin-sezernierenden Zellen besteht (38; 64). Entsprechend wurde bei allen herkömmlichen klassischen Antipsychotika der 1. Generation (z.B. Haloperidol, Chlorpromazin) eine deutliche Prolaktinerhöhung festgestellt. Aber auch bei den neueren so genannten atypischen Antipsychotika der 2. Generation ist zum Teil eine mehr oder weniger deutliche Prolaktinerhöhung festzustellen (47). Dies trifft insbesondere auf Amisulprid zu, in geringerem Ausmasse aber auch auf Risperidon, Ziprasidon und bei Beginn der Behandlung auch auf Olanzapin. Nur wenige Antipsychotika führen zu keiner Prolaktinerhöhung, so Clozapin, Quetiapin und Aripiprazol (Übersicht bei (47)). Diese letztgenannten Antipsychotika wurden deshalb auch schon als Antipsychotika der „3. Generation“ bezeichnet (47) (Tab. 2).

*Tab. 2 Neue Nomenklatur der Antipsychotika etwa hier einfügen*

Hyperprolaktinämie bei herkömmlichen Antipsychotika und vielen neuen Atypika ist häufig – unter herkömmlichen Antipsychotika finden sich Prävalenzraten von 30-40% bei Männern und von 60-75% bei Frauen (39; 85). Für Risperidon werden sogar Prävalenzraten bis 88% angegeben (39). Eine neuere Studie zeigt auch bei Ersterkrankten insbesondere für Amisulpirid eine sehr hohe Prävalenzrate (36).

Wie oben bereits erwähnt, erhöhen Clozapin (39; 53) und Quetiapin (5; 84) den Prolaktinspiegel nicht. Olanzapin wird im Allgemeinen auch als wenig prolaktinerhöhend betrachtet, obwohl eine geringe Hyperprolaktinämie bei höheren Dosen oder zu Beginn der Behandlung möglich ist (14; 89). Risperidon (65) und vor allem Amisulpirid (23; 63; 82; 93) verursachen deutliche Prolaktinerhöhungen. Auch Zotepin (61) scheint in der Langzeitbehandlung zu einer Prolaktinerhöhung führen zu können, während bei Ziprasidon nur eine vorübergehende Erhöhung beobachtet wurde (20; 55).

## **2.5. Hyperprolaktinämie bei Patienten mit Schizophrenie**

### ***Hyperprolaktinämie bei unmedizierten Patienten?***

Möglicherweise zeigen Psychose kranke zum Teil auch schon vor Antipsychotikagabe erhöhte Prolaktinwerte. So ergaben eigene Studien (Riecher et al., 70) Hinweise auf eine Hyperprolaktinämie bei ersterkrankten Psychosepatienten und prodromalen Patienten schon ohne Antipsychotikabehandlung. Auch eine gonadale Dysfunktion schon vor antipsychotischer Behandlung konnte gezeigt werden (s.u.). Dies ist nicht weiter erstaunlich, da akute und chronische Stresssituationen auch bei nichtpsychotischen Menschen zu Hyperprolaktinämie führen können. Andere Studien fanden bei unmedizierten Psychose-Patienten keine Prolaktinerhöhungen (67; 68).

### ***Risikogruppen für eine antipsychotikabedingte Hyperprolaktinämie***

Bestimmte Patientengruppen neigen im besonderen Masse dazu, unter Antipsychotika eine Hyperprolaktinämie zu entwickeln. So wurde immer wieder gezeigt, dass Frauen unter einer antipsychotischen Langzeittherapie ein signifikant grösseres Risiko haben, eine Hyperprolaktinämie zu entwickeln, als Männer (43). Möglicherweise sind dabei jüngere Frauen in der reproduktiven Altersgruppe sowie Frauen in der Postpartalzeit sensibler als postmenopausale Frauen (25), dies wahrscheinlich aufgrund des positiven Feed-Backs von Östrogenen auf die Prolaktinsekretion. Auch Kinder und Adoleszente sind womöglich besonders sensibel (96).

## **3. MOEGLICHE FOLGEN DER HYPERPROLAKTINAEMIE**

### **3.1. Beeinflussung der hypothalamo-hypophysär-gonadalen Achse**

Hohe Prolaktinspiegel hemmen die hypothalamisch-hypophysär-gonadale Achse auf verschiedenen Ebenen. Im hypothalamischen Nucleus arcuatus hemmt Prolaktin die Ausschüttung von GnRH (Gonadotropin Releasing Hormone) und vermindert durch die Veränderung des pulsatilen Rhythmus der GnRHFreisetzung die Gonadotropinsekretion der Hypophyse. Dies führt zu einer Hemmung der gonadalen Hormonproduktion und damit einer Reduktion, also bei Frauen vor allem des Östrogenspiegels und bei Männern des Testosteronspiegels. Der Abfall dieses Sexualsteroides kann zu zahlreichen klinischen Symptomen führen.

Bei den verschiedenen klinischen Folgen der Hyperprolaktinämie ist zwischen demjenigen bei Frauen (Tabelle 4) und bei Männern (Tabelle 5) einerseits sowie zwischen Kurz- und Langzeitfolgen andererseits zu unterscheiden.

### **3.2. rasch eintretende klinische Folgen**

Einige Symptome, wie etwa die Galaktorrhoe, resultieren aus einer direkten Aktion des Prolaktins auf das Zellgewebe, wobei der basale Oestrogenspiegel mit einer entscheidenden Rolle spielt, andere Symptome wie etwa die Amenorrhoe resultieren aus dem Prolaktin-induzierten hypothalamischen Hypogonadismus und dem daraus resultierenden Sexualhormondefizit (vergleiche Abb. 1). Die sexuelle Dysfunktion ist somit weniger ein direkter Effekt der Hyperprolaktinämie als eine Folge des Hyperprolaktinämie-bedingten Hypogonadismus.

*Tab. 3 Mögliche Folgen der Hyperprolaktinämie bei Frauen (etwa hier einfügen)*

*Tab. 4 Mögliche Folgen der Hyperprolaktinämie bei Männern (etwa hier einfügen)*

Die wichtige Frage, wie häufig eine antipsychotikainduzierte Hyperprolaktinämie Symptome auslöst, muss mangels ausreichender klinischer Daten offen bleiben. Angaben zur Prävalenz dieser „symptomatischen Hyperprolaktinämie“ sind nur begrenzt vorhanden.



### **Galaktorrhoe**

Galaktorrhoe kann als Folge der Hyperprolaktinämie bei beiden Geschlechtern auftreten, ist aber weit seltener, als dies allgemein angenommen wird. Unter herkömmlichen Antipsychotika findet sich nur bei 10-50% aller Patienten eine Galaktorrhoe. Sie ist somit kein Leitsymptom für eine induzierte Hyperprolaktinämie. Die Galaktorrhoe ist von einer basalen Oestrogenwirkung auf die Brust abhängig und deshalb bei Frauen häufiger als bei Männern (25). Deshalb ist die Prävalenz einer Galaktorrhoe auch bei postmenopausalen Frauen deutlich geringer als bei solchen in der Prämenopause (41).

### **Zyklusanomalien**

Bei Frauen kann die Hyperprolaktinämie durch die gonadale Suppression zu Zyklusunregelmäßigkeiten und Amenorrhoe führen. Jedoch gibt es wie auch bei der nicht medikamentös-induzierten Hyperprolaktinämie keine direkte Korrelation zwischen Prolaktinspiegeln und Zyklusanomalien: während bei manchen Frauen sich eine Amenorrhoe erst bei Prolaktin-Spiegeln über 60 – 100 µg/l (48) entwickelt –, ist dies bei anderen schon bei sehr viel niedrigeren Prolaktinspiegeln der Fall. Frauen unter herkömmlichen Antipsychotika zeigen in 26-78% der Fälle Zyklusanomalien (25). Unter Risperidon lag die Rate unter 48% (39).

### **Mangel an gonadalen Sexualsteroiden**

*Hypogonadismus bei unmedizierten Patienten mit Schizophrenie* Es ist immer zu bedenken, dass bei Patienten und Patientinnen mit Schizophrenie den Hypogonadismus nicht unbedingt die Folge einer antipsychotikainduzierten Hyperprolaktinämie sein muss, sondern zum Teil auch eine direkte Folge der

Erkrankung selbst bzw. erkrankungs-assoziiertes Faktoren sein könnte. Diese Aussage stützt sich auf Beobachtungen, welche vor der Einführung von Antipsychotika in unser therapeutisches Arsenal gemacht wurden: Es gab es schon immer Beobachtungen einer chronischen gonadalen Hypofunktion und eines Hypoöstrogenismus bei Frauen mit Schizophrenie (72; 77). Schon Kraepelin 1909 und Kretschmer 1921 haben berichtet, dass schizophreniekranken Frauen physische Zeichen und andere anatomische Abnormalitäten aufwiesen, die auf eine insuffiziente Funktion der Sexualdrüsen im Sinne eines „Hypoöstrogenismus“ hinwiesen. Bereits in den 30-er Jahren gab es erste Studien zu Östrogenspiegeln in Blut und Urin, die diese Beobachtung bestätigten (vgl. 77). Da es zu jener Zeit noch keine Antipsychotikatherapie gab, können die beobachteten Anomalien nicht als Medikamentennebenwirkungen interpretiert werden.

Auch neuere Studien sprechen dafür, dass Hypogonadismus bei Schizophreniekranken auch unabhängig von Antipsychotikaeinwirkung entstehen kann. So fanden Prentice und Deakin (66) bei schizophreniekranken Frauen keinen Zusammenhang zwischen Zyklusunregelmässigkeit und Antipsychotikadosis oder Serumprolaktinkonzentration. In einer eigenen Studie (72) an 32 schizophrenen Patientinnen fanden wir keine Assoziation zwischen der Antipsychotikadosis und Östrogenspiegeln oder Ovulation. In einer anderen Studie untersuchten wir 44 ersthospitalisierte Frauen mit Schizophrenie im Vergleich zu 33 altersparallelierten gesunden Frauen bezüglich verschiedener Indikatoren für einen Hypogonadismus (75). Die Frauen mit Schizophrenie gaben eine spätere Menarche und gehäuft schon frühere Zyklusunregelmässigkeiten, Hirsutismus und Haarausfall als die Gesunden an, was auf einen Oestrogenmangel mit relativem Androgenübergewicht hinweist. Auch hatten sie

schon vor Beginn der Erkrankung tendenziell mehr Infertilitäts-Probleme gehabt. All dies sind mögliche Hinweise auf eine schon vorbestehende chronische gonadale Hypofunktion, welche vermutlich durch eine vorbestehende hypothalamische Hemmung ausgelöst wird. Das heisst, dass bei schizophreniekranken Frauen auch unabhängig von einer Hyperprolaktinämie ein Hypogonadismus mit Östrogenmangel bestehen kann, entsprechend der Hypothese eines primären (ebenfalls hypogonadotropen) Hypoöstrogenismus bei Schizophrenie (77). Ob dies analog auch für Männer gilt, ist zur Zeit offen.

#### *Hypogonadismus bei antipsychotikainduzierten Hyperprolaktinämie*

Häufig kommt es bei Hyperprolaktinämie durch die gonadale Suppression zu einem Oestrogen- und Testosteronmangel. In einer Studie von Kinnon et al. (39) zeigten 32% der Frauen mit einer antipsychotikainduzierten Hyperprolaktinämie einen erniedrigten Östrogenspiegel, wie er sonst nur bei Frauen mit sekundärer hypothalamischer Amenorrhoe anderer Ursache (z. Bsp. Anorexie, Spitzensport) und bei postmenopausalen Frauen gemessen wird. Smith et al. (85) stellten fest, dass unter konventionellen Antipsychotika 50% aller Frauen hypogonadal waren. Sie fanden eine signifikante negative Korrelation zwischen Prolaktinspiegeln und Sexualhormonspiegeln. Howes et al. (34) untersuchten kürzlich 103 Schizophreniekranken. Sie fanden bei 79% der jungen prämenopausalen Frauen Hypoöstrogenismus und bei 92% erniedrigte Progesteronwerte. 28% der Männer zeigten erniedrigte Testosteronwerte. Es gab jedoch keinen signifikanten Zusammenhang zwischen diesen Werten und den Prolaktinwerten. Bergemann et al. (2005; 8) fanden bei 31 Patientinnen erwartungsgemäss signifikant höhere Prolaktinserumspiegel unter herkömmlichen Antipsychotika als unter Clozapin und Olanzapin. Jedoch zeigten alle drei Gruppen - auch die ClozapinGruppe ohne

Hyperprolaktinämie - deutlich erniedrigte Serumestradiolspiegel, was wiederum für eine basale antipsychotika-unabhängige Einschränkung der Gonadenachse spricht.

Unter herkömmlichen Antipsychotika und dem einzigen bisher untersuchten Atypikum Risperidon war die Hyperprolaktinämie bei Männern mit einem signifikant niedrigeren Testosteronspiegel assoziiert (39). Beim Manne führt eine Hyperprolaktinämie somit zu einer Abnahme der Testosteronproduktion und dadurch der Libido.

### ***Psychische Symptome***

Depression, Angst und Feindseligkeit wurden bei Frauen mit Amenorrhoe und Hyperprolaktinämie häufiger gefunden als bei Frauen mit normalen Prolaktinspiegeln und Zyklen (69; 87). Dabei handelt es sich wahrscheinlich um einen indirekten Effekt über die Erniedrigung des Estradiols. Gerade bezüglich des Estradiolmangels ist in den letzten Jahren zunehmend deutlich geworden, welche negative Effekte dieser auf das psychische Befinden haben kann. So gibt es Hinweise darauf, dass ein Estradiolabfall bzw. ein Defizit ein Risikofaktor für Depression, Psychose, suizidales Verhalten oder kognitive Störungen sein kann (Übersicht bei (75; 76)).

### ***Sexuelle Dysfunktion***

Eine sexuelle Dysfunktion wird von ca. 40% aller Patienten mit Psychose beklagt (91). Howes et al. (34) fanden in ihrer schon oben erwähnten Studie bei schizophreniekranken Frauen 15 mal häufiger, bei schizophreniekranken Männern vier mal häufiger eine sexuelle Dysfunktion als bei Kontrollpersonen aus der Hausarztpraxis. Es scheint – nach Gewichtszunahme – diejenige

unerwünschte Wirkung zu sein, welche die Patienten am meisten beeinträchtigt und ist sicherlich auch ein häufiger Grund für Non-Compliance.

Die sexuelle Dysfunktion bei Patienten mit Schizophrenie kann natürlich viele vorbestehende Gründe haben, die mit der Erkrankung selbst oder krankheitsassoziierten Faktoren wie sozialer Isolation zu tun haben. Somit ist die antipsychotikainduzierte Hyperprolaktinämie wahrscheinlich nur eine von vielen Ursachen.

Smith et al. (86) konnten zeigen, dass bei Männern mit Hyperprolaktinämie der Prolaktinspiegel positiv korreliert mit erektiler Dysfunktion und negativ korreliert mit der Qualität des Orgasmus. Bei Frauen korrelierte er negativ mit Libido und Erregung. Die Patientinnen in der Studie hatten herkömmliche Antipsychotika eingenommen. Allerdings handelt es sich hier wiederum möglicherweise nicht nur um eine direkte Folge der Hyperprolaktinämie, sondern auch um eine indirekte Folge des Hypogonadismus, da bei Frauen mit idiopathischer Hyperprolaktinämie unter Oestrogensubstitution kein Libidoverlust eintritt. Unter Clozapin scheint es geringere Raten sexueller Dysfunktion zu geben als unter anderen Antipsychotika (2; 95). Die Studienlage zu atypischen Antipsychotika ist jedoch begrenzt.

### ***Infertilität***

Durch die gonadale Suppression kommt es bei der Frau aufgrund der Follikelreifungsstörung häufig zu einer Infertilität, wobei eine Oligo-Amenorrhoe alleine kein sicherer Indikator für eine verminderte Fertilität ist (10; 13). Somit ist auch bei unregelmässigen Zyklen bei fehlendem Kinderwunsch eine zuverlässige Kontrazeption obligat.

Vor allem bei der Umstellung eines prolaktin-erhöhenden auf ein prolaktin-neutrales Neuroleptikum besteht ein sehr hohes Risiko einer ungewollten

Schwangerschaft, da sich durch die Umstellung der Zyklus häufig normalisiert und wieder ein Eisprung erfolgt.

### ***Adipositas, Diabetes***

Hyperprolaktinämie scheint generell assoziiert mit (insbesondere viszeraler) Adipositas. Wie eingangs erwähnt, gehören Adipositas und Typ 2 Diabetes zu den häufigeren der schwerwiegenden Nebenwirkungen zahlreicher neuerer „atypischer“ Antipsychotika wie Clozapin, Olanzapin, Risperidon und Quetiapine. Die Gewichtszunahme ist dabei wohl nicht Folge der Hyperprolaktinämie sondern Folge der Dopamin-2 Rezeptor-vermittelten Wirkung auf hypothalamische Zentren; als Ausdruck („Marker“) des verminderten dopaminergen Tonus werden dann oft aber auch erhöhte Prolaktinwerte gefunden.

### **3.3. später eintretende klinische Folgen**

#### ***Urogenitale Symptome/Hautalterung***

Auch hier gilt, dass nicht die Hyperprolaktinämie selbst zu urogenitalen Symptomen und Hautveränderungen führt, sondern dass dies eine sekundäre Folge des Oestrogenmangels ist.

#### ***Osteopenie und Osteoporose***

Eine primäre oder sekundäre Amenorrhöe führt mit oder ohne Hyperprolaktinämie zu einer verminderten Knochendichte mit erhöhtem Frakturrisiko (26; 81). Unter Antipsychotika wurde verschiedentlich eine reduzierte Knochendichte gefunden(1; 3; 30; 33; 35; 40; 51; 52; 60), wobei die Studien bezüglich des Kausalzusammenhanges nicht einheitlich sind. Howes et al. (33) konnten bei Patienten unter Antipsychotika keinen direkten Zusammenhang zwischen

Prolaktinspiegel und Knochendichte nachweisen. Abraham et al. (1) fanden zwar eine Korrelation zwischen Hyperprolaktinaemie und Knochenstoffwechsel (evaluiert mit Hilfe von Knochenmarkern), doch nicht zwischen Prolaktinspiegel und Knochendichte. Im Gegensatz zu diesen Studien mit kurzer Beobachtungszeit wiesen Kishimoto et al. (40) bei ihren Patienten mit hohen Serumprolaktinwerten eine signifikante negative Korrelation zwischen ZScore und der Therapiedauer nach. Zudem fanden die Autoren eine negative Korrelation zwischen der Dauer der Erkrankung und dem Z-Score, unabhängig von den Prolaktinwerten. Auch Meaney et al. (52) und O'Keane and Meaney (60) fanden bei Langzeittherapie von Antipsychotika mit Hyperprolaktinämie eine dosisabhängig vermehrte Abnahme der Knochendichte (siehe Abbildung 2).

*Abbildung 2 hier einsetzen*

Umgekehrt konnte durch die Gabe von Dopamin-Agonisten bei Männern mit nicht-medikamentöser Hyperprolaktinaemie parallel zur Normalisierung der Prolaktinspiegel auch eine weitere Abnahme der Knochendichte verhindert werden (16). Interessant ist die Vergleichsstudie von Becker et al. (7): Praemenopausale Frauen unter Risperidon wiesen im Gegensatz zur Gruppe unter Olanzapin weder eine Hyperprolaktinaemie noch eine Reduktion der Knochendichte auf (vergleiche auch Abb. 2). Allerdings wird die Knochendichte neben dem vermutlich ausschlaggebenden Mangel an Sexualsteroiden auch von verschiedenen andern, krankheitsimmanenten und krankheitsassoziierten Faktoren beeinflusst. Dazu gehören physische Aktivität, Ernährung, Rauchen, Kalzium- und Vitamin D-Versorgung. Von möglichen negativen Folgen auf die

Knochendichte mit erhöhtem Osteoporoserisiko ist vor allem dann auszugehen, wenn ein Geschlechtshormonmangel besteht.

Eine reduzierte Knochendichte und Osteoporose ist bei psychisch Kranken insbesondere deshalb zu befürchten, da sich bei ihnen meist mehrere Risikofaktoren kombinieren, und da die antipsychotische Behandlung mit Begleit-Hyperprolaktinämie meist schon in jungen Jahren beginnt und sich über mehrere Jahrzehnte erstreckt. Wie oben dargelegt, besteht ein erhöhtes Osteoporoserisiko auch bei unmedizierten Patienten mit aus anderen Gründen eingeschränkter Funktion der Gonadenachse. Bei Frauen mit psychosebedingter sekundärer Amenorrhoe ist das Risiko gleich stark erhöht wie bei einer sekundären hypothalamischen Amenorrhoe jeder anderen Ursache (26). Eine Bestimmung der Knochendichte mittels DEXA ist nach jeder Amenorrhoedauer von 6 Monaten indiziert. Eine Osteoporose erhöht das Frakturrisiko.

### ***Kardiovaskuläre Risiken***

Die möglichen kardiovaskulären Risiken bei Frauen mit sekundärer Amenorrhoe oder vorzeitiger Menopause sind vermutlich eine Folge des Oestrogenmangels, der u.a. zu einer Endothelschädigung führen kann. Dass das kardiovaskuläre Risiko bei vorzeitiger Menopause erhöht ist, zeigen die klassischen Daten der Framingham-Studie (17): in jeder einzelnen Altergruppe ist im Vergleich zu gleichaltrigen prämenopausalen Frauen das kardiovaskuläre Risiko der bereits postmenopausalen Frauen höher. Zudem wiesen Merz et al. (54) nach, dass bei der prämenopausalen Frau die Höhe der endogenen Oestradiol-Spiegel das Ausmass der Atherosklerose bestimmen: je höher das Serum-Oestradiol, desto weniger leidet eine Frau unter atherosklerotischen Veränderungen (siehe Abb. 3).



### *Abbildung 3 hier einsetzen*

Schliesslich besteht bei Frauen mit einer Menopause vor dem Alter von 45 Jahren ein erhöhtes Risiko für Herzinfarkte (62). Gemeinsam sind den in diesen Kollektiven beschriebenen Frauen tiefe endogene Serum-Oestradiol-Werte. Bei hypogonaden Frauen mit Hyperprolaktinämie finden sich ebenfalls tiefe Oestradiolwerte. Bisher wurde allerdings das kardiovaskuläre Risiko bei psychotischen Frauen mit und ohne Antipsychotika nicht untersucht. Doch kann aus Analogie zu den oben beschriebenen Arbeiten ein Risikoanstieg auch bei hypogonaden Frauen mit Schizophrenie nicht ausgeschlossen werden. Für hypogonade Männer mit Schizophrenie liegen keinerlei Daten vor, die uns eine Aussage erlauben könnten.

### ***Kognition***

Wichtig im Zusammenhang mit der Schizophrenie ist insbesondere auch die Frage, ob das sekundäre Oestrogendefizit die kognitiven Funktionen kurzfristig oder langfristig negativ beeinflusst.

Oestrogenrezeptoren finden sich im ganzen Gehirn, speziell gehäuft jedoch vor allem im frontobasalen Kortex. Der frontobasale Kortex ist der hauptsächliche cholinerge Innervator des Hippocampus. Das cholinerge Neurotransmittersystem ist wichtig für die Regulation des Gedächtnisses und des Lernens, der Hippocampus für die Vermittlung kognitiver Funktionen. In Tiermodellen wurden verschiedene Mechanismen identifiziert, wie Östrogene kognitive Funktionen zu beeinflussen vermögen: Nachgewiesen wurde eine direkte oestrogen-bedingte Aktivierung des cholinergen Systems (46; 59) sowie eine indirekte oestrogen-bedingte Aktivierung des Glutamat-Systems. Glutamat ist

ebenfalls beteiligt bei Lernen und Gedächtnis (19), bei oestrogen-bedingter neuronaler Stimulation (32), und bei der Neuroprotektion (50). In grossen Interventions-Studien bei postmenopausalen Frauen zeigten konjugierte Östrogene keine signifikanten Wirkungen auf die Kognition (37; 49); wenn günstige Effekte gefunden wurden (11; 71), so waren diese diskret. Die Wirkung von 17- $\beta$  Estradiol auf die Kognition wurde bisher nicht gezielt überprüft, obwohl dies erfolgversprechender wäre, da v. a. für das 17- $\beta$  Estradiol Effekte im Gehirn nachgewiesen sind. Auch war in den oft zitierten Studien der Abstand zwischen Eintritt der Menopause und Beginn der Oestrogensubstitution ausgesprochen lang, das „window of opportunity“ wurde möglicherweise verpasst (9; 76; 83; 97). Die muss leider auch für alle im Rahmen des Women's Health Initiative Trials und seiner Unterstudien erhobenen Daten gesagt werden: Die Rekrutierung der Studienteilnehmerinnen erfolgte im Durchschnitt erst ca. 10 Jahre nach der Menopause. Somit dürfen aus diesen Daten kein fehlender Schutz von Oestrogenen auf die Kognition abgeleitet werden, wenn die Hormongabe rechtzeitig begonnen wird.

### ***Mamma-Karzinom-Risiko***

Tierversuche weisen darauf hin, dass eine Hyperprolaktinämie bei Mäusen die Inzidenz von Brusttumoren erhöhen könnte (92). Beim Menschen sind die Angaben hierzu widersprüchliche (25). Es liegen keine Daten zum Mamma-Karzinom-Risiko bei Frauen mit idiopathischer Hyperprolaktinämie vor. Auch findet sich nur eine Studie zu medikamentös induzierter Hyperprolaktinaemie. Diese grosse epidemiologische Studie fand bisher unbestätigte Hinweise auf ein leicht, aber signifikant erhöhtes Mamma-Karzinom-Risiko durch antipsychotische

Dopaminrezeptorantagonisten (90). Die Kausalität bleibt allerdings unklar, zumal Mammakarzinome immer multifaktoriell entstehen. Möglicherweise spielt hier die Hyperprolaktinämie gar nicht die hauptentscheidende Rolle, sondern vielmehr die Adipositas, die Hyperinsulinämie, sowie andere, von der Medikation und dem Prolaktin unabhängige, assoziierte Risikofaktoren.

Das Vorgehen bei psychotischen Frauen mit vorbestehendem Mammakarzinom ist im Einzelfall immer mit dem behandelnden Onkologen abzusprechen. Es könnte möglicherweise selten prolaktinsensitive Mammakarzinome geben, bei denen prolaktinerhöhende Antipsychotika vermieden werden sollten.

#### **4. ABKLAERUNG**

Die entscheidende Grundlage ist die Erhebung einer umfassenden Anamnese (siehe unten), insbesondere auch bezüglich körperlichen Erkrankungen, und die Erhebung eines differenzierten Status, wozu bei Frauen eine gynaekologische Untersuchung gehört.

Zeigt eine Patientin oder ein Patient unter Antipsychotikagabe eines oder einige der oben genannten Symptome, die durch eine Hyperprolaktinämie bedingt sein könnten, so sollte der Prolaktinspiegel untersucht werden.

Die **Blutentnahme** hat wenn immer möglich morgens (vor 9.30 Uhr) nüchtern zu erfolgen, nach 30-minütigem ruhigem Liegen, ohne vorheriges Rauchen und ohne vorherige Einwirkung irgendwelcher Stressoren. Bei Frauen ist die Blutentnahme

sofern möglich am 1. bis 5. Zyklustag durchzuführen und der Zyklustag bei der Entnahme ist zu notieren.

Ist der Prolaktinwert einmalig erhöht, so sollte dies zunächst durch eine erneute Blutentnahme bestätigt, bei der o.g. Idealbedingungen einzuhalten sind.

Gleichzeitig sollte überprüft werden, ob nicht Makroprolaktin das Messergebnis beeinflusst (siehe oben). Kommt die labortechnische Hyperprolaktinämie nur durch eine klinisch bedeutungslose Makroprolaktinämie (Vorhandensein eines „big“ oder „big-big“-Prolaktins) zustande, sind keine weiteren Massnahmen erforderlich.

Bestätigt sich aber eine eigentliche Prolaktin-Erhöhung, so sind differentialdiagnostische Überlegungen anzustellen (siehe oben). Für einen Zusammenhang mit der Antipsychotikagabe spricht insbesondere, wenn die Symptome nach Ansetzen der Antipsychotika begonnen haben (94), jedoch können die Symptome auch noch nach längerer Zeit einsetzen.

Daher ist es dringend zu empfehlen, schon vor Beginn einer antipsychotischen Medikation eine genaue Anamnese bezüglich Zyklus, Sexualefunktion etc. durchzuführen. Vor einer Gabe von potentiell prolaktinerhöhenden Antipsychotika ist auch eine Prolaktinmessung zu anzuraten, um einen zuverlässigen Ausgangswert vor Therapiebeginn zu besitzen.

Diagnostisch wegweisend schliesslich ist ein Absetz- oder Auslassversuch. Bei Patienten mit oraler Antipsychotikaeinnahme reicht im Allgemeinen schon ein Absetzen des Antipsychotikums für 72 Stunden. Wenn der Prolaktinspiegel daraufhin fällt, ist klar, dass die Hyperprolaktinämie durch das Antipsychotikum

bedingt war (25). Dies ist jedoch bei Depotgabe nicht machbar, da das Prolaktin über Monate erhöht sein kann (25).

## 5. THERAPIE UND MANAGEMENT

Falls es sich bestätigt, dass die Hyperprolaktinämie medikamentös bedingt ist, und klinische Symptome vorhanden sind (siehe oben), so kann zunächst versucht werden, die Dosis des Antipsychotikums zu reduzieren. Dabei besteht jedoch ein erhöhtes Rückfallrisiko.

Alternativ – oder wenn die Dosisreduktion nicht zu einer Normalisierung des Prolaktinspiegels führt – kann das Antipsychotikum auf ein „prolaktinneutrales“ Antipsychotikum umgestellt werden. Dasselbe gilt, wenn zwar noch keine aktuellen Symptome vorhanden sind, jedoch ein erhöhtes Risiko für mögliche Langzeitfolgen besteht (z.B. zusätzlich erhöhtes Osteoporose-Risiko in der Eigen- oder Familienanamnese) (Abb. 4).

*Abb. 4: Guidelines Prolaktinmanagement etwa hier einfügen*

Wird eine Therapie-Umstellung bei Frauen durchgeführt, so ist sie unbedingt nochmals über das Risiko einer unerwünschten Schwangerschaft aufzuklären, und bei Bedarf vor der Umstellung eine zuverlässige Kontrazeption zu beginnen. So kann die Umstellung auf ein „prolaktinneutrales“ Antipsychotikum ohne

konsekutive Hyperprolaktinämie wieder eine normale Zyklustätigkeit mit Ausbildung fertiler Follikel erlauben, so dass es zu einer Wiederherstellung der Fertilität mit ungeplanter Schwangerschaft kommt. Eine ungeplante Schwangerschaft sollte aber gerade bei psychosekranken Frauen unbedingt vermieden werden, zum einen wegen der potentiellen Teratogenität von Antipsychotika, wenn diese bei unerkannter Schwangerschaft im 1. Trimenon weiter eingenommen werden. Zum anderen ist auch aus krankheitsbedingten psychosozialen Gründen eine Schwangerschaft bei einer schizophreniekranken Frau immer besonders sorgfältig zu planen oder ggf. auch zu verhüten. Deshalb sollte bei Umstellung von prolaktinerhöhenden auf prolaktinneutrale Antipsychotika immer eine eingehende Kontrazeptionsberatung durch den Gynäkologen erfolgen, wobei auch die Problematik der Compliance sowie der allenfalls notwendigen gleichzeitigen Oestrogensubstitution miteinbezogen werden muss. War zuvor eine Oestrogensubstitution als notwendig eingestuft werden, sollte (ausser bei Kontraindikationen) präferentiell auf einen kombinierten oralen Ovulationshemmer gewechselt werden.

Oft ist eine Antipsychotika-Umstellung jedoch nicht indiziert – so etwa bei hohem Rückfallrisiko und/oder früheren misslungenen Umstellungsversuchen. Auch müssen viele Patienten wegen schlechter Medikamentencompliance auf ein Depotantipsychotikum eingestellt werden. Depotantipsychotika haben darüber hinaus den Vorteil, dass im Vergleich zur oralen Applikationsform eine kleinere Substanzmenge für die gleiche klinische Wirksamkeit erforderlich ist. Für Risperidon Consta konnte auch gezeigt werden, dass eine Umstellung vom oralen Risperidon zu einer Reduktion der Prolaktinspiegel führt (6).

Persistieren Hyperprolaktinämie und klinische Oestrogenmangel -Symptome, so sollte (alternativ) die Substitution der Geschlechts-Hormone erwogen werden. Die Oestrogen-Substitution bei Frauen ist allgemein akzeptiert. Eine Substitution ist bei beiden Geschlechtern insbesondere dann zu empfehlen, wenn der Hyperprolaktinämie-induzierte Hypogonadismus über länger als 6 Monate anhält, unabhängig davon, ob subjektive Beschwerden vorliegen.

Bei Frauen gelten zur Substitution die gleichen Regeln wie bei Vorliegen einer hypothalamischen Amenorrhoe anderer Ursache. Ausgenommen bei Frauen nach Hysterektomie muss immer eine Oestrogen-Gestagen-Kombination verwendet werden (zyklisch oder kontinuierlich-kombiniert), bei der die Oestrogenkomponente entsprechend der individuellen Bedürfnisse 1-2 mg Estradiol/Tag (per os) oder 25-50 microg/Tag (transdermal) betragen sollte. In der Regel ist eine Bestimmung der Estradiol-Spiegel (ausser zur Kontrolle der Compliance) nicht hilfreich. Anstelle der Oestrogensubstitution kann bei Bedarf auch eine kontrazeptive Pille verabreicht werden, sofern keine Kontraindikationen, wie z.B. Neigung zur Thromboembolie, ein behandeltes Mamma-Karzinom oder andere Oestrogen-empfindliche Tumoren vorliegen. Eine zusätzliche Androgensubstitution empfiehlt sich bei jungen Frauen nur nach beidseitiger Ovaryektomie und konsekutiver vorzeitiger Menopause. Durch eine Oestrogen-Substitution werden allerdings Symptome, die direkt durch die Hyperprolaktinämie bedingt sind, wie z.B. die Galaktorrhoe, nicht gebessert. Gerade bei noch jungen Frauen sollte ein Oestrogendefizit in jedem Falle ersetzt werden, um die genannten negativen Langzeitfolgen zu verhindern – dies in enger Kooperation mit einer Gynäkologin/einem Gynäkologen und unter Berücksichtigung der Kontraindikationen. Die Hormonersatztherapie sollte mindestens bis zum normalen Menopausenalter von ca. 51 Jahren fortgeführt werden. Bei Frauen ab

ca. 45 Jahren können durch die Peri- und Postmenopause zum Teil ähnliche Symptome wie durch eine Hyperprolaktinämie entstehen. Allerdings können die klassischen vasomotorischen Beschwerden, insbesondere Wallungen, nicht durch eine Hyperprolaktinämie bedingt sein, so dass dadurch in der Regel eine Differentialdiagnose zum klimakterischen Syndrom möglich wird. Hat die Frau Beschwerden, so ist dennoch nicht immer zu entscheiden, ob diese auf den natürlichen Abfall der gonadalen Hormone, auf die Psychose selbst oder auf die Hyperprolaktinämie zurückgehen. Die Sicherung der Diagnose gelingt durch den Nachweis eines erhöhten Serum-FSH-Wertes bei gleichzeitig tief-normalem Serum-Estradiol. In jedem Fall kann in der Peri- und Postmenopause mit einer Hormonersatztherapie eine symptomatische Verbesserung erreicht werden (9). Auch hier wird (ausser nach Hysterektomie) das  $17\beta$ -Estradiol immer in Kombination mit Gestagenen gegeben (9).

Diese Akzeptanz der Behandlung des Hypogonadismus gilt leider deutlich weniger für die Testosteron-Substitution bei Männern. Oft wird unterschätzt, dass ein chronischer Testosteronmangel (Werte unterhalb des Referenzbereiches des bestimmenden Labors) auch bei Männern neben dem klinisch fassbaren Libido-Verlust und anderen Symptomen zu einer Osteoporose führen kann (Tabelle 4). Bei Männern wird am besten ein intramuskuläres Testosteron-Depot-Präparat eingesetzt.

Sollte das prolaktinerhöhende Antipsychotikum beibehalten werden, so ist eine regelmässige klinische Anamnese und Untersuchung bezüglich der oben genannten Symptome und Langzeitfolgen durchzuführen. Der Prolaktinspiegel sollte im ersten Jahr möglichst 3-monatlich, dann jährlich gemessen werden (57).



Besteht die Hyperprolaktinämie über mehr als 12 Monate oder eine sekundäre Amenorrhoe (unabhängig von den Prolaktinspiegeln) mehr als 6 Monate, so muss eine Untersuchung der Knochendichte erfolgen (80). Die Knochendichte sollte sowohl bei Fortbestehen der Amenorrhoe als auch nach Einleiten einer allenfalls indizierten Therapie regelmässig kontrolliert werden (in der Regel alle 2 Jahre).

Patientinnen mit einer Osteopenie oder gar Osteoporose sollten vom Spezialisten weiter betreut werden, damit allenfalls zusätzliche Grundkrankheiten ausgeschlossen und modifizierbare Risikofaktoren (Vitamin D-Mangel, Rauchen, Bewegungsmangel etc.) nach Möglichkeit eliminiert werden können. Falls eine Substitution der Oestrogene kontraindiziert scheint, ist eine Bisphosphonattherapie in Erwägung zu ziehen. Bei prämenopausalen Frauen liegen dazu aber keinerlei Langzeitdaten vor.

Von manchen Autoren wird bei Hyperprolaktinämie unter Antipsychotika die Gabe eines Dopaminrezeptoragonisten (Bromocriptin oder Cabergolin) empfohlen. Diese bei idiopathischer Hyperprolaktinämie gängige Behandlung ist jedoch unserer Ansicht nach nicht empfehlenswert für psychosekranke Patienten, weil Dopaminrezeptoragonisten auch die antipsychotische Wirkung der Antipsychotika antagonisieren und damit einen psychotischen Rückfall auslösen und/oder eine Erhöhung der Antipsychotikadosis notwendig machen können.

## 6. SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die neuroendokrine Problematik – auch der neuen Antipsychotika – ist heute allgemein bekannt. Eine Hyperprolaktinämie kann symptomatisch oder asymptomatisch verlaufen. Symptome – gerade im sexuellen Bereich – werden von den betroffenen Personen oft schambedingt verschwiegen, von Klinikern vermutlich zu oft tabuisiert und bleiben deshalb unbeachtet. Da sowohl kurz als auch lang dauernde Hyperprolaktinämien bei Männern und Frauen schwerwiegende körperliche und z.T. psychische Folgen haben können, verletzt die oben erwähnte Tabuisierung das Prinzip „primum nil nocere“. Nur die Erhebung einer differenzierten Anamnese und eine umfassende körperliche Untersuchung ermöglichen, eine Hyperprolaktinämie „lege artis“ zu beurteilen und die notwendigen Entscheidungen zu treffen. Um dies zu unterstützen hat die Expertengruppe neben der Publikation Algorithmen und andere Hilfsmittel ausgearbeitet, die dem Kliniker im Alltag die Entscheide erleichtern sollen. Es sei ganz speziell darauf hingewiesen, dass psychosekranke Frauen mit antipsychotischer Langzeittherapie oft schon in jungem Alter eine „iatrogene“ hypothalamische Amenorrhoe aufweisen. Eine Oestrogensubstitution ist bei jungen Frauen mit hypothalamischem Hypogonadismus bis zum normalen Menopausenalter von ca. 51 Jahren praktisch immer zu befürworten. Diese sollte bei bestehendem Risiko für eine unerwünschte Schwangerschaft durch eine sichere Kontrazeption ersetzt oder ergänzt werden.

Auch beim Mann ist es zu empfehlen, einen hypothalamischen Hypogonadismus bei Hyperprolaktinämie wegen seiner häufig unterschätzten Kurz- und Langzeitfolgen zu substituieren.

## Literatur

1. Abraham, G., Wynn Wynn, P., Kaminski, J., Joseph, A., Kohegyi, E., Josiassen R.C. Effects of Elevated Serum Prolactin on Bone Mineral Density and Bone Metabolism in Female Patients With Schizophrenia: A Prospective Study. *Am J Psychiatry* 2003; 160:1618–1620
2. Aizenberg, D., I. Modai, A. Landa, I. Gil-Ad, and A. Weizman, 2001, Comparison of sexual dysfunction in male schizophrenic patients maintained on treatment with classical antipsychotics versus clozapine: *J Clin.Psychiatry*, v. 62, no. 7, p. 541-544.
3. Akande, B., A. Wieck, and P. Haddad, 2002, Bone mineral density in premenopausal women with antipsychotic-induced hyperprolactinaemia: *Eur Neuropsychopharmacol*, v. 12, no. S3, p. S311-S312.
4. Arita, J., and F. Kimura, 1987, Direct inhibitory effect of long term estradiol treatment on dopamine synthesis in tuberoinfundibular dopaminergic neurons: in vitro studies using hypothalamic slices: *Endocrinology*, v. 121, no. 2, p. 692-698.
5. Arvanitis, L. A., and B. G. Miller, 1997, Multiple fixed doses of "Seroquel" (quetiapine) in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a comparison with haloperidol and placebo. The Seroquel Trial 13 Study Group: *Biol.Psychiatry*, v. 42, no. 4, p. 233-246.
6. Bai, Y. M., T. T. Chen, B. Wu, C. H. Hung, W. K. Lin, T. M. Hu, C. Y. Lin, and P. Chou, 2006, A comparative efficacy and safety study of long-acting risperidone injection and risperidone oral tablets among hospitalized patients: 12-week randomized, single-blind study: *Pharmacopsychiatry*, v. 39, no. 4, p. 135-141.
7. Becker, D., Liver, O., Mester, R., Rapoport, M., Weizman A., Weiss, M. Risperidone, but not olanzapine, decrease bone mineral density in female premenopausal schizophrenia patients. *J Clin Psychiatr* 2003; 64: 761-765
8. Bergemann, N., Ch. Mundt, P. Parzer, B. Runnebaum, and F. Resch, 2005, Hypoestrogenism and Estrogen Replacement Therapy in Women Suffering from Schizophrenia, in N Bergemann and A Riecher-Rössler eds., *Estrogen Effects in Psychiatric Disorders*: Wien, Springer, p. 123-144.
9. Birkhauser, M. H., N. Panay, D. F. Archer, D. Barlow, H. Burger, M. Gambacciani, S. Goldstein, J. A. Pinkerton, and D. W. Sturdee, 2008, Updated practical recommendations for hormone replacement therapy in the peri- and postmenopause: *Climacteric.*, v. 11, no. 2, p. 108-123.
10. Canuso, C. M., J. M. Goldstein, J. Wojcik, R. Dawson, D. Brandman, A. Klibanski, J. J. Schildkraut, and A. I. Green, 2002, Antipsychotic medication, prolactin elevation, and ovarian function in women with schizophrenia and schizoaffective disorder: *Psychiatry Res.*, v. 111, no. 1, p. 11-20.

11. Carlson, M. C., P. P. Zandi, B. L. Plassman, J. T. Tschanz, K. A. Welsh-Bohmer, D. C. Steffens, L. A. Bastian, K. M. Mehta, and J. C. Breitner, 2001, Hormone replacement therapy and reduced cognitive decline in older women: the Cache County Study: *Neurology*, v. 57, no. 12, p. 2210-2216.
12. Checkley, S., 1991, Neuroendocrine effects of psychotropic drugs: *Baillieres Clin.Endocrinol.Metab*, v. 5, no. 1, p. 15-33.
13. Compton, M. T., and A. H. Miller, 2001, Sexual side effects associated with conventional and atypical antipsychotics: *Psychopharmacol Bull.*, v. 35, no. 3, p. 89-108.
14. Crawford, A. M., C. M. Beasley, Jr., and G. D. Tollefson, 1997, The acute and long-term effect of olanzapine compared with placebo and haloperidol on serum prolactin concentrations: *Schizophr Res*, v. 26, no. 1, p. 41-54.
15. De Kleijn, M., van der Schouw, Y.T., , Yolanda van der Graaf, Y., Reproductive history and cardiovascular disease risk in postmenopausal women. A review of the literature. *Maturitas* 33 (1999) 7–36)
16. Di Somma, C., Colao, A., Di Sarno, A., Klain, M., Landi, M.L., Faccioli, G., Pivonello, R., Panza, N., Salvatore, M., Lombardi, G. Bone Marker and Bone Density Responses to Dopamine Agonist Therapy in Hyperprolactinemic Males. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 807–813
17. Framingham Study, DHEW No 74, 1974
18. Frantz, A. G., 1978, Prolactin: *N.Engl.J.Med.*, v. 298, no. 4, p. 201-207.
19. Gazzaley, A. H., N. G. Weiland, B. S. McEwen, and J. H. Morrison, 1996, Differential regulation of NMDAR1 mRNA and protein by estradiol in the rat hippocampus: *J Neurosci*, v. 16, no. 21, p. 6830-6838.
20. Goff, D. C., T. Posever, L. Herz, J. Simmons, N. Kletti, K. Lapierre, K. D. Wilner, C. G. Law, and G. N. Ko, 1998, An exploratory haloperidol-controlled dose-finding study of ziprasidone in hospitalized patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: *J Clin.Psychopharmacol*, v. 18, no. 4, p. 296-304.
21. Goodnick, P. J., L. Rodriguez, and O. Santana, 2002, Antipsychotics: impact on prolactin levels: *Expert.Opin Pharmacother.*, v. 3, no. 10, p. 1381-1391.
22. Greenspan FS, and Gardner DG, 2004, Greenspan FS, and Gardner DG Basic and Clinical Endocrinology: McGraw Hill Companies, Lange Medical Books.
23. Grunder, G., H. Wetzel, R. Schlosser, I. Angheliescu, A. Hillert, K. Lange, C. Hiemke, and O. Benkert, 1999, Neuroendocrine response to antipsychotics: effects of drug type and gender: *Biol.Psychiatry*, v. 45, no. 1, p. 89-97.
24. Haddad, P., and A. Wieck, 2000, Antidepressant induced hyperprolactinaemia (abstract): *J Psychopharmacol*, v. 14, no. S3, p. A28.
25. Haddad, P. M., and A. Wieck, 2004, Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia: mechanisms, clinical features and management: *Drugs*, v. 64, no. 20, p. 2291-2314.

26. Haenggi W, Casez JP, Birkhaeuser MH, Lippuner K, Jaeger P. Bone mineral density in young women with long-standing amenorrhea: limited effect of hormone replacement therapy with ethinylestradiol and desogestrel. *Osteoporos Int.* 1994 Mar;4(2):99-103.
27. Halbreich U. The spectrum of estrogens, estrogen agonists and serms. *The International Journal of Neuropsychopharmacology* 5 (Suppl 1), S12. 2002.  
Ref Type: Abstract
28. Halbreich, U., and L. S. Kahn, 2003, Hyperprolactinemia and schizophrenia: mechanisms and clinical aspects: *J.Psychiatr Pract.*, v. 9, no. 5, p. 344-353.
29. Halbreich, U., B. J. Kinon, J. A. Gilmore, and L. S. Kahn, 2003, Elevated prolactin levels in patients with schizophrenia: mechanisms and related adverse effects: *Psychoneuroendocrinology*, v. 28 Suppl 1, p. 53-67.
30. Halbreich, U., N. Rojansky, S. Palter, M. Hreshchyshyn, J. Kreeger, Y. Bakhai, and R. Rosan, 1995, Decreased bone mineral density in medicated psychiatric patients: *Psychosom.Med.*, v. 57, no. 5, p. 485-491.
31. Hammer, M., and G. Arana, 1998, Hyperprolactinaemia in antipsychotic-treated patients. Guidelines for avoidance and management: *CNS Drugs*, v. 10, no. 3, p. 209-222.
32. Henderson, V. W., 1997, Estrogen, cognition, and a woman's risk of Alzheimer's disease: *Am J Med*, v. 103, no. 3A, p. 11S-18S.
33. Howes, O. D., Wheeler, M. J., Meaney A.-M., O'Keane, V., Fogelman, I., Blake, G., Murray, R.M., Shubulade Smith, S. Bone Mineral Density and Its Relationship to Prolactin Levels in Patients Taking Antipsychotic Treatment. *J Clin Psychopharmacol* 2005; 25: 259–261
34. Howes, O. D., M. J. Wheeler, L. S. Pilowsky, S. Landau, R. M. Murray, and S. Smith, 2007, Sexual function and gonadal hormones in patients taking antipsychotic treatment for schizophrenia or schizoaffective disorder: *J Clin.Psychiatry*, v. 68, no. 3, p. 361-367.
35. Hummer, M., Malik, P., Gasser, R.W., Hofer, A., Kemmler, G., Naveda, R.C., Rettenbacher, M.A., Fleischhacker, W.W. Osteoporosis in Patients With Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2005; 162:162–167
36. Kahn, R. S. et al., 2008, Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial: *Lancet*, v. 371, no. 9618, p. 1085-1097.
37. Kang, J. H., J. Weuve, and F. Grodstein, 2004, Postmenopausal hormone therapy and risk of cognitive decline in community-dwelling aging women: *Neurology*, v. 63, no. 1, p. 101-107.
38. Kapur, S., R. B. Zipursky, and G. Remington, 1999, Clinical and theoretical implications of 5-HT<sub>2</sub> and D<sub>2</sub> receptor occupancy of clozapine, risperidone, and

- olanzapine in schizophrenia: *Am J Psychiatry*, v. 156, no. 2, p. 286-293.
39. Kinnon, B., J. Gilmore, H. Lui, and et al., 2003, Prevalence of hyperprolactinemia in schizophrenic patients treated with conventional antipsychotic medications or risperidone: *Psychoendocrinology*, v. 28, no. S2, p. 55-68.
40. Kishimoto, T., Watanabe, K., Shimada, N., Makita, K., Yagi, G., Kashima, H. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia inhibits the hypothalamo-pituitarygonadal axis and reduces bone mineral density in male patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry*, 2008; 69(3):385-91.
41. Kleinberg, D. L., J. M. Davis, C. R. de, B. B. Van, and M. Brecher, 1999, Prolactin levels and adverse events in patients treated with risperidone: *J Clin.Psychopharmacol*, v. 19, no. 1, p. 57-61.
42. Kukstas, L. A., C. Domec, L. Bascles, J. Bonnet, D. Verrier, J. M. Israel, and J. D. Vincent, 1991, Different expression of the two dopaminergic D2 receptors, D2415 and D2444, in two types of lactotroph each characterised by their response to dopamine, and modification of expression by sex steroids: *Endocrinology*, v. 129, no. 2, p. 1101-1103.
43. Kuruvilla, A., J. Peedicayil, G. Srikrishna, K. Kuruvilla, and A. S. Kanagasabapathy, 1992, A study of serum prolactin levels in schizophrenia: comparison of males and females: *Clin.Exp.Pharmacol.Physiol*, v. 19, no. 9, p. 603-606.
44. Lenton, E. A., L. M. Brook, O. Sobowale, and I. D. Cooke, 1979, Prolactin concentrations in normal menstrual cycles and conception cycles: *Clin.Endocrinol.(Oxf)*, v. 10, no. 4, p. 383-391.
45. Løkkegaard E., Jovanovic Z., Heitmann B.L., Keiding N., Ottesen B., Pedersen A.T. The association between early menopause and risk of ischaemic heart disease: Influence of Hormone Therapy. *Maturitas* 53 (2006) 226–233
46. Luine, V. N., 1985, Estradiol increases choline acetyltransferase activity in specific basal forebrain nuclei and projection areas of female rats: *Exp.Neurol*, v. 89, no. 2, p. 484-490.
47. Maguire, G. A., 2002, Prolactin elevation with antipsychotic medications: mechanisms of action and clinical consequences: *J.Clin.Psychiatry*, v. 63 Suppl 4, p. 56-62.
48. Marken, P. A., R. F. Haykal, and J. N. Fisher, 1992, Management of psychotropic-induced hyperprolactinemia: *Clin.Pharm.*, v. 11, no. 10, p. 851-856.
49. Matthews, K., J. Cauley, K. Yaffe, and J. M. Zmuda, 1999, Estrogen replacement therapy and cognitive decline in older community women: *J Am Geriatr.Soc.*, v. 47, no. 5, p. 518-523.

50. McEwen, B. S., 1999, Clinical review 108: The molecular and neuroanatomical basis for estrogen effects in the central nervous system: *J Clin Endocrinol.Metab*, v. 84, no. 6, p. 1790-1797.
51. Meaney, A. M., and V. O'Keane, 2007, Bone mineral density changes over a year in young females with schizophrenia: relationship to medication and endocrine variables: *Schizophr.Res.*, v. 93, no. 1-3, p. 136-143.
52. Meaney, A. M., S. Smith, O. D. Howes, M. O'Brien, R. M. Murray, and V. O'Keane, 2004, Effects of long-term prolactin-raising antipsychotic medication on bone mineral density in patients with schizophrenia: *Br.J Psychiatry*, v. 184, p. 503-508.
53. Meltzer, H. Y., D. J. Goode, P. M. Schyve, M. Young, and V. S. Fang, 1979, Effect of clozapine on human serum prolactin levels: *Am.J Psychiatry*, v. 136, no. 12, p. 1550-1555.
54. Merz CN, Johnson BD, Sharaf BL, et al. Hypoestrogenemia of hypothalamic origin and coronary artery disease in premenopausal women: a report from the NHLBI-sponsored WISE Study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:413-419.
55. Miceli, J. J., K. D. Wilner, R. A. Hansen, A. C. Johnson, G. Apseloff, and N. Gerber, 2000, Single- and multiple-dose pharmacokinetics of ziprasidone under non-fasting conditions in healthy male volunteers: *Br.J Clin.Pharmacol.*, v. 49 Suppl 1, p. 5S-13S.
56. Miller, K. K., 2004, Management of hyperprolactinemia in patients receiving antipsychotics: *CNS Spectr.*, v. 9, no. 8 Suppl 7, p. 28-32.
57. Molitch, M. E., 2000, Antipsychotic drug-induced hyperprolactinemia: clinical implications: *Endocr.Pract.*, v. 6, no. 6, p. 479-481.
58. Molitch, M., 2007, Prolactin, in S Melmed ed., *The pituitary*: Cambridge (MA), Blackwell Science, p. 136-186.
59. Morley, B. J., J. F. Rodriguez-Sierra, and R. W. Clough, 1983, Increase in hypothalamic nicotinic acetylcholine receptors in prepuberal female rats administered estrogen: *Brain Res*, v. 278, no. 1-2, p. 262-265.
60. O'Keane, V. and Anna Maria Meaney, A.M. Antipsychotic Drugs. A New Risk Factor for Osteoporosis in Young Women With Schizophrenia? *J Clin Psychopharmacol* 2005;25:26-31
61. Otani, K., T. Kondo, S. Kaneko, M. Ishida, and Y. Fukushima, 1994, Correlation between prolactin response and therapeutic effects of zotepine in schizophrenic patients: *Int.Clin.Psychopharmacol*, v. 9, no. 4, p. 287-289.
62. Palmer JR, Rosenberg L, Shapiro S. Reproductive factors and risk of myocardial infarction. *Am J Epidemiol* 1992;136:408-16
63. Paparrigopoulos, T., J. Liappas, E. Tzavellas, I. Mourikis, and C. Soldatos, 2007, Amisulpride-induced hyperprolactinemia is reversible following discontinuation: *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, v. 31, no. 1, p. 92-

96.

64. Petty, R. G., 1999, Prolactin and antipsychotic medications: mechanism of action: *Schizophr Res*, v. 35 Suppl, p. S67-S73.

65. Peuskens, J., 1995, Risperidone in the treatment of patients with chronic schizophrenia: a multi-national, multi-centre, double-blind, parallel-group study versus haloperidol. Risperidone Study Group: *Br.J Psychiatry*, v. 166, no. 6, p. 712-726.

66. Prentice, D., J Deakin. Role of neuroleptic drugs and organic mechanisms in the aetiology of menstrual irregularities in schizophrenic women. *Schizophr Res* 6[2 Special Issue], 114. 1992.

67. Rao, M. L., G. Gross, A. Halaris, G. Huber, M. Marler, B. Strebel, and P. Braunig, 1993, Hyperdopaminergia in schizophreniform psychosis: a chronobiological study: *Psychiatry Res*, v. 47, no. 2, p. 187-203.

68. Rao, M. L., G. Gross, B. Strebel, A. Halaris, G. Huber, P. Braunig, and M. Marler, 1994, Circadian rhythm of tryptophan, serotonin, melatonin, and pituitary hormones in schizophrenia: *Biol.Psychiatry*, v. 35, no. 3, p. 151-163.

69. Reavley, A., A. D. Fisher, D. Owen, F. H. Creed, and J. R. Davis, 1997, Psychological distress in patients with hyperprolactinaemia: *Clin.Endocrinol.(Oxf)*, v. 47, no. 3, p. 343-348.

70. Rechsteiner, E., J Aston, N Bull, A Riecher-Roessler. Prolactin serum levels in individuals at risk for psychosis, first episode patients and depressive controls. *Der Nervenarzt* 77[3], s152. 2007.  
Ref Type: Abstract

71. Rice, M. M., A. B. Graves, S. M. McCurry, L. E. Gibbons, J. D. Bowen, W. C. McCormick, and E. B. Larson, 2000, Postmenopausal estrogen and estrogen-progestin use and 2-year rate of cognitive change in a cohort of older Japanese American women: The Kame Project: *Arch Intern.Med*, v. 160, no. 11, p. 1641-1649.

72. Riecher-Rössler, A., H. Häfner, A. Dütsch-Strobel, and M. Stumbaum, 1998, Gonadal function and its influence on psychopathology. A comparison of schizophrenic and non-schizophrenic female inpatients: *Archives of Women's Mental Health*, v. 1, p. 15-26.

73. Riecher-Rössler, A., 2003a, Oestrogene und gonadale Achse - Implikationen für die Therapie von Frauen mit Schizophrenien: *Nervenarzt*, v. 74, p. 398-405.

74. Riecher-Rössler, A., 2003b, Schizophrenia, menopause and estrogen replacement therapy: a review, in AR Genazzani ed., *Hormone Replacement Therapy and The Brain*: Boca Raton, London, New York, Washington, D.C., The Parthenon Publishing Group, p. 168-176.



75. Riecher-Rössler, A., 2005, Estrogens and Schizophrenia, in N Bergemann and A Riecher-Rössler eds., Estrogen Effects in Psychiatric Disorders: Wien, Springer, p. 31-52.
76. Riecher-Rössler, A., and de Geyter C., 2007, The forthcoming role of treatment with oestrogens in mental health: *Swiss.Med.Wkly.*, v. 137, no. 41-42, p. 565-572.
77. Riecher-Rössler, A., and H. Häfner, 1993, Schizophrenia and oestrogens-is there an association?: *Eur.Arch.Psychiatry Clin.Neurosci.*, v. 242, no. 6, p. 323-328.
78. Riecher-Rössler, A., H. Kuhl, and J. Bitzer, 2006, Psychische Störungen in Zeiten hormoneller Umstellung bei Frauen - Eine selektive Übersicht: *Neuropsychiatrie*, v. 20, no. 3, p. 155-165.
79. Riecher-Rössler A, Schmid C, Stefan Bleuer S und Martin Birkhäuser M. Antipsychotika und Hyperprolaktinämie: Pathophysiologie, Klinische Bedeutung, Abklärung und Therapie. Konsensuspapier einer interdisziplinären Expertengruppe Neuropsychiatrie, Band 23, Nr. 2/2009, S. 1–13
80. Royal College of Physicians, 1999, Royal College of Physicians Osteoporosis: clinical guidelines for prevention and treatment: London, Royal College of Physicians.
81. Schlechte, J.A., Sherman, B., Martin, R. Bone density in amenorrheic women with and without hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 56: 1120-1123
82. Schlosser, R., G. Grunder, I. Anghelescu, A. Hillert, S. Ewald-Grunder, C. Hiemke, and O. Benkert, 2002, Long-term effects of the substituted benzamide derivative amisulpride on baseline and stimulated prolactin levels: *Neuropsychobiology*, v. 46, no. 1, p. 33-40.
83. Sherwin BB, 2005, Estrogen and memory in women: how can we reconcile the findings?: *Hormones and Behavior*, v. 47, p. 371-375.
84. Small, J. G., S. R. Hirsch, L. A. Arvanitis, B. G. Miller, and C. G. Link, 1997, Quetiapine in patients with schizophrenia. A high- and low-dose double-blind comparison with placebo. Seroquel Study Group: *Arch.Gen.Psychiatry*, v. 54, no. 6, p. 549-557.
85. Smith, S., Wheeler, M.J., Murray, R., O'Keane, V. The Effects of Antipsychotic-Induced Hyperprolactinaemia on the Hypothalamic-Pituitary-Gonadal Axis. *J Clin Psychopharmacol* 2002; 22:109–1
86. Smith, S. M., V. O'Keane, and R. Murray, 2002, Sexual dysfunction in patients taking conventional antipsychotic medication: *Br.J Psychiatry*, v. 181, p. 49-55.
87. Sobrinho, L. G., 1993, The psychogenic effects of prolactin: *Acta*

Endocrinol.(Copenh), v. 129 Suppl 1, p. 38-40.

88. Taubert HD, and Kuhl H, 1995, Taubert HD, and Kuhl H Kontrazeption mit Hormonen: Stuttgart, Thieme Verlag.

89. Tollefson, G. D., and A. J. Kuntz, 1999, Review of recent clinical studies with olanzapine: Br.J Psychiatry Suppl, no. 37, p. 30-35.

90. Wang, P. S., A. M. Walker, M. T. Tsuang, E. J. Orav, R. J. Glynn, R. Levin, and J. Avorn, 2002, Dopamine antagonists and the development of breast cancer: Arch.Gen.Psychiatry, v. 59, no. 12, p. 1147-1154.

91. Weiden, P., J. Mackell, and D. McDonell, 2002, Sexual dysfunction and adherence to antipsychotic therapy in schizophrenia [abstract]: Eur Neuropsychopharmacol, v. 12, no. S13, p. S316.

92. Welsch, C. W., and H. Nagasawa, 1977, Prolactin and murine mammary tumorigenesis: a review: Cancer Res, v. 37, no. 4, p. 951-963.

93. Wetzel, H. et al., 1998, Amisulpride versus flupentixol in schizophrenia with predominantly positive symptomatology -- a double-blind controlled study comparing a selective D2-like antagonist to a mixed D1-/D2-like antagonist. The Amisulpride Study Group: Psychopharmacology (Berl), v. 137, no. 3, p. 223-232.

94. Windgassen, K., U. Wesselmann, and M. H. Schulze, 1996, Galactorrhea and hyperprolactinemia in schizophrenic patients on neuroleptics: frequency and etiology: Neuropsychobiology, v. 33, no. 3, p. 142-146.

95. Wirshing, D. A., J. M. Pierre, S. R. Marder, C. S. Saunders, and W. C. Wirshing, 2002, Sexual side effects of novel antipsychotic medications: Schizophr Res, v. 56, no. 1-2, p. 25-30.

96. Wudarsky, M., R. Nicolson, S. D. Hamburger, L. Spechler, P. Gochman, J. Bedwell, M. C. Lenane, and J. L. Rapoport, 1999, Elevated prolactin in pediatric patients on typical and atypical antipsychotics: J Child Adolesc.Psychopharmacol, v. 9, no. 4, p. 239-245.

97. Yaffe, K., M. Haan, A. Byers, C. Tangen, and L. Kuller, 2000, Estrogen use, APOE, and cognitive decline: evidence of gene-environment interaction: Neurology, v. 54, no. 10, p. 1949-1954.

## TABELLEN

**Tabelle 1: Die Differentialdiagnose der Hyperprolaktinämie umfasst u.a. physiologisch, krankheitsbedingt medikamentös**

**Tabelle 1: Differentialdiagnose der Hyperprolaktinämie**

<b>physiologisch, krankheitsbedingt</b>	<b>medikamentös</b>
<i>Stress (Sport, Infarkt, Infekt etc.)</i>	<i>Konventionelle Antipsychotika</i> (z.B. Haloperidol)
<i>Brust-(inkl. -Wand) Stimulation (Piercing, Mastitis, Herpes zoster, Trauma etc.)</i>	<i>Viele atypische Antipsychotika</i> (z.B. Amisulpirid)
<i>Schwangerschaft (inkl. Schein-)/Stillzeit</i>	
<i>Hypothyreose</i>	<i>Antidepressiva</i>
<i>Niereninsuffizienz</i>	Serotonerge trizyklische Antidepressiva Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer Monoaminoxidasehemmer
<i>ZNS-Erkrankungen</i>	
Hypothalamische Tumoren und Metastasen; Kraniopharyngeome, ZNS-Germinome, Meningeome, Chordome etc	<i>Andere Substanzen</i>
Histiozytose, Sarkoidose	Antiemetika
Entzündliche Erkrankungen, HIV etc.	Reserpin
Disseminierte Autoimmunerkrankungen	α-Methyldopa
Vaskuläre Erkrankungen	d-Fenfluramin
Status nach kranialer Bestrahlung	Kokain, Opiate
Posttraumatisch (Hypophysenstielläsion)	Verapamil
	Cimetidin
<i>Erkrankungen der Hypophyse</i>	Östrogene; Orale Antikonzeptiva
Prolaktinome (Mikro- und Makroadenome)	<i>Antirheumatika</i>
Akromegalie (mit Co-Sekretion von Prolaktin)	
Endokrin inaktive Makro- und Mikroadenome	<i>Nikotin</i>
Empty sella, (Rathke-)Zysten	<i>Marihuana</i>
etc.	etc.

Adaptiert nach Halbreich et al., 2003 (28)]

**Tabelle 2: Neue Nomenklatur der Antipsychotika**

Antipsychotikum	Wirkung	EPS/TD <sup>1)</sup>	Prolaktin
1. Generation (z.B. Haloperidol, Chlorpromazin)	Beschränkt auf Positivsymptome	Stark	Erhöhend
2. Generation (z.B. Amisulpirid, Risperidon, Zotepin, Ziprasidon?)	Positiv- und Negativsymptome	Dosis- abhängig	Erhöhend
3. Generation (z.B. Clozapin, Quetiapin, (Olanzapin), Aripiprazol)	Breites Spektrum	Gering	neutral

Modifiziert nach Maguire 2002 (47)

<sup>1)</sup> (EPS/TD: Extrapyramidale-motorische Störung / Tardive Dyskinesie)

**Tabelle 3: Direkte und indirekte mögliche Folgen der Hyperprolaktinämie bei Frauen**

**- Galaktorrhoe, Brustvergrößerung**

**- Gonadale Suppression**

- Libidoverlust, Orgasmusstörung
- Zyklusunregelmässigkeiten, Amenorrhoe
- Anovulation, Infertilität
- Oestrogenmangel mit
  - frühen Folgen:
    - urogenitale Symptome, Dysparaneurie
    - Depression, Angst
    - Emotionale Labilität, Rückfallrisiko für Psychose?
  - späten Folgen:
    - Osteopenie, Osteoporose, erhöhtes Frakturrisiko
    - Hautalterung
    - kardiovaskuläre Risiken
    - kognitive Störungen/Alzheimer-Demenz?

**- Eventuell minimale Erhöhung des Brustkrebsrisikos**

---

**Tabelle 4: Direkte und indirekte mögliche Folgen der Hyperprolaktinämie bei Männern**

- **Galaktorrhoe/Gynäkomastie**
  - **Spermatogenese ↓, Infertilität**
  - **gonadale Suppression/Testosteronmangel**
    - Libidoverlust
    - Erektile Dysfunktion, Ejakulationsstörung
    - Depression
    - Energiemangel, Müdigkeit
    - Muskelschwäche
    - Anämie
    - dünne, trockene Haut
    - Osteopenie/Osteoporose
    - kardiovaskuläres Risiko (?)
-

**ABBILDUNGEN**  
s. sep. Datei