

Prolaktin

Einfluss auf Zyklus, Fertilität und Brust

Astrid Baege
Praxisinhaberin Swiss Breast Care

23. Kongress für Praktische Gynäkologie & Geburtshilfe
20.-21.04.2021



1

Prolaktin - Laktotropes Hormon - Laktotropin

- Polypeptid-Hormon
- Erstmals beschrieben und isoliert durch Prof. Oscar Riddle im Jahre 1939
- Identifiziert durch seine Funktion, die Produktion von Taubenmilch (crop milk) zu induzieren
- Benannt nach seiner Hauptfunktion, die Stimulation der Laktation in Säugetieren
- Besteht aus 1 Kette mit 198 Aminosäuren, Molekülmasse von ~23 kDa
- Tertiärstruktur des Polypeptids wird durch drei Disulfidbrücken bestimmt
- Multiple posttranslationelle Varianten, die sich in Grösse, Phosphorylierung und Glykosylierung und in Folge auch ihrer Aktivität unterscheiden (14, 16, 22 kDa)
- strukturelle Ähnlichkeit zu Somatotropin und Plazenta-Laktogen
- Lokalisation: Chromosom 6
- Signaling via transmembranen Prolaktin-Rezeptor (Chromosom 5) im Zielgewebe, ubiquitär exprimiert
- Intrazelluläre Signaltransmission via zyttoplasmatische Proteine



3D-Prolaktin-Struktur



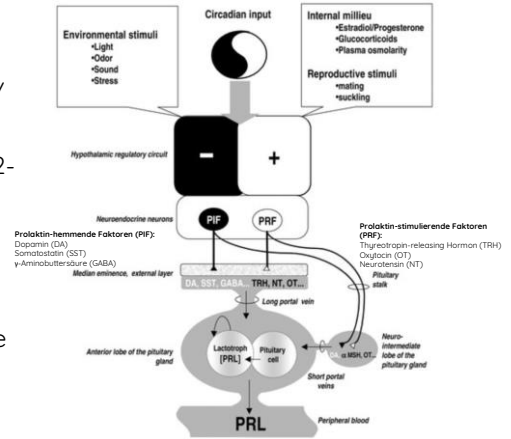
Phillipps HR et al: Molecular & Cell Endocrinology 2020; 502



2

Synthese

- Laktotrope Zellen (15-20%) der Adenohypophyse des Hypophysenvorderlappens (endokrin)
- ZNS, Immunsystem (Lymphozyten), Uterus, Ovarien, Brustdrüse, Decidua, Prostata, Fettgewebe, Testis, (autokrin / parakrin), teils unabhängig vom dopaminergen System
- Ausschüttung: whs. circardialer Rhythmus (niedrigste Werte 2-3h nach dem Erwachen)
- Stimulation: Schwangerschaft (Östrogen), Saugstimulus (Oxytocin), Hypoglykämie, Hypothyreose (TRH), Histamine, Licht, Stress, Geruch, Geräusche, Non-REM-Schlaf, körperliche Aktivität
- Hemmung: Neurotransmitter Dopamin (Hypothalamus) via D2-Dopamin-R laktotropher Zellen, Prolaktin (short loop neg Feedback)



Freeman ME et al. Physiological Reviews 2000; 80(4)

A.Baegel

23. Kongress für Praktische Gynäkologie & Geburtshilfe



3

Funktion

- Mehr als 300 biologische Funktionen
- Stimulation von Wachstum und Differenzierung der Brustdrüse, insbesondere während der Schwangerschaft
- Laktation während der Stillperiode
- Ovulationshemmung (Hemmung pulsatiler LH-Ausschüttung)

Limitierte Datenlage, möglicherweise Species-abhängig

- Mediator des immunoneuroendokrinen Netzwerks: Regulation der humoralen und zellulären Immunantwort
- Osmoregulation: Einfluss auf Wassertransport durch Amnionmembran, Natrium/Chlorid/Calcium-Transport des intestinalen Epitheliums
- Angiogenese: sowohl hemmende als auch stimulierende Eigenschaften
 - Prolaktin 16 kDa Variante inhibiert Angiogenese
- Ontogenese von Pankreas-Stammzellen (funktionale β -Zell Reserve) –experimentelle Daten

A.Baegel

23. Kongress für Praktische Gynäkologie & Geburtshilfe



4

Hyperprolaktinämie

Definition

– Pathologisch erhöhte zirkulierende Prolaktin-Werte (>20–25 ng per ml / 420–500 mIU per l) ausserhalb von Schwangerschaft & Stillzeit

Ursachen

- Hauptursache: Prolaktinom der Hypophyse (Tumor der laktotrophen Zellen) 50% der Fälle, höchste Prävalenz Frauen 16-48Lj
- Reduzierte Dopamin-Synthese, Freigabe oder Transport von Dopamin (Hypothalamus-, Hypophysenstil-Tumoren, entzündliche Prozesse)
- Medikamente: Dopamin-Antagonisten (Blockade von Dopamin D2-Rezeptoren) Psychopharmaka, Antiemetika, Methyl dopa-Antihypertensiva, Östrogene, Opiate
- Auto-/parakrine und ektope Prolaktinproduktion (Dermoid des Ovars, Hypernephroma, Bronchogenes Karzinom)
- Endokrinopathien: Hypothyreose (TRH) 40% der Fälle, Adrenocortikale Insuffizienz
- PCO-Syndrom (Mechanismus nicht klar definiert) 7-52% der Fälle
- Chronisches Nierenversagen
- Ideopathisch
- Mutation im Prolaktin-Rezeptor mit Funktionsverlust → Fehlen des neg Feedback-Mechanismus (limitierte Datenlage)

Bernard V et al: Nature Rev Endocrinology 2019; 15
Bernichtein S et al: J Endocrinology 2010; 206

A.Baege

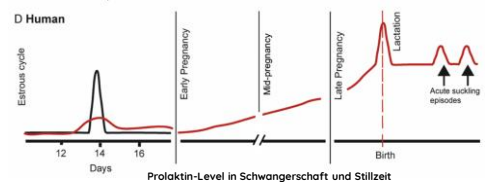
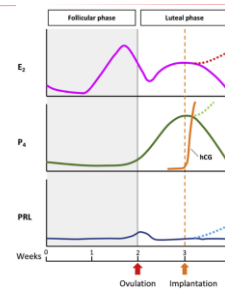
23. Kongress für Praktische Gynäkologie & Geburtshilfe



5

Einfluss: Zyklus

- Prolaktin-Level sind generell höher in prämenopausalen Frauen
- Midzyklischer Anstieg (Ovulation), beeinflusst durch Östrogen-Level
 - in der Praxis oft ignoriert
- Prolaktin-Anstieg führt konzentrationsabhängig zu Oligo- / Amenorrhoe, Abnahme von Serum-E2 und -Progesteron über eine GnRH Hemmung, Anovulation und Lutealphasen-Defizienz
- Östrogen hat einen direkten stimulierenden Einfluss auf die Genexpression in laktotrophen Zellen der Hypophyse
- Östrogen reguliert TIDA Neuronen des Hypothalamus
- Schwangerschaft
 - Plazenta-Laktogene agieren ebenfalls mit Prolaktin-R und übernehmen ab Mitte der SS die Stimulation der Brustdrüse
 - Prolaktin-Peak 24-36h vor Geburt, induziert durch Progesteron-Abfall und Östrogen-Anstieg initiiert die Laktation



Tanner MJ et al: Australian & New Zealand J Obstetrics & Gynaecol 2011;51

A.Baege

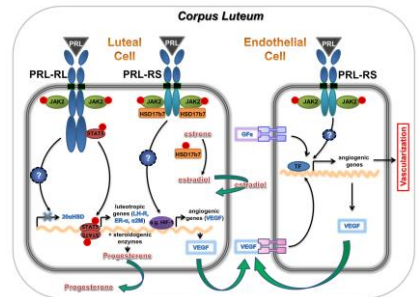
23. Kongress für Praktische Gynäkologie & Geburtshilfe



6

Einfluss: Fertilität

- Direkter inhibierender Einfluss auf Steroidogenese
- Verminderung der Sekretion von Östrogen & Progesteron in den Ovarien
- Follikeldreifungsstörung
- Verminderte Progesteron-Sekretion → Lutealphasen-Defizienz → verminderte sekretorische Transformation des Endometriums → Einfluss auf Implantation und Wachstum des Embryos
- Prolaktin-Rezeptor-Knockout: Fehlen der normalen Lutealfunktion → Sterilität infolge gestörter Oogenese und Implantationsversagen
- Erhöhte Abortneigung
- Libidoverlust



Sokhadze K et al. Int J Reprod Biomed 2020; 18(12)

A.Baege

23. Kongress für Praktische Gynäkologie & Geburtshilfe



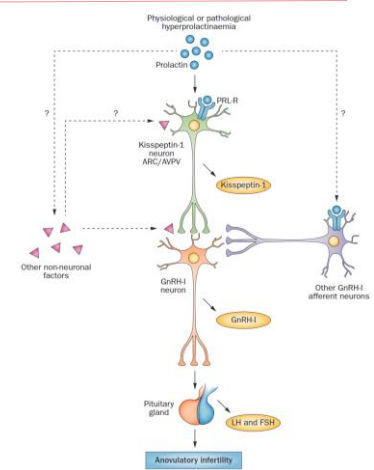
7

Hyperprolaktinämie: Einfluss auf Fertilität

- eine der häufigsten endokrinen Ursachen für Infertilität prämenopausaler Frauen
- führt zu Amenorrhoe verursacht durch hypogonadotrope Anovulation und Hypogonadismus mit Reduktion der Östrogen- & Progesteron-Produktion
- Studien zeigen Evidenz, dass Gonadotropin-Mangel indirekt Folge einer Prolaktin-induzierte Suppression der hypothalamischen GnRH-Ausschüttung ist, via Prolaktin-Rezeptor exprimierenden Metastasis-Suppressor Kisspeptin-1 (KiSS-1) Neuronen im Hypothalamus
 - KiSS-1-Suppression reduziert die Sekretion von GnRH-I → Suppression pulsatiler LH und FSH-Sekretion → Verlust der ovariellen Stimulation → Infertilität
- Prolaktin hat möglicherweise auch direkte Effekte an anderen GnRH-afferenten Neuronen
- Stimulierung der adrenalen Androgen-Synthese

Therapieansatz

- KiSS-1 Administration zur Wiederherstellung der Fertilität; Daten zeigen, dass die gonadale Achse reaktiviert werden kann in Frauen mit Dopamin-Agonisten Resistenz oder Intolleranz



Bernard V et al: Nature Reviews Endocrinology 2015; 11
Glezer A et al: Endotext 2018

A.Baege

23. Kongress für Praktische Gynäkologie & Geburtshilfe



8

Hyperprolaktinämie – Abklärung & Therapie

Diagnostik

- Milde, moderate (40% ideopathisch) und schwere Form, cave Makroprolaktin
- Anamnese: Medikamente? (72h absetzen, wenn möglich)
- Ausschluss anderer endokriner Erkrankungen & Schwangerschaft
- MRI der Hypophyse

Therapie

- Mikroprolaktinom (<10mm): keine Therapie wenn asymptomatisch und/oder postmenopausal
- Synthetische Dopamin-Analoga (Bromocriptin, Cabergolin, Quinagolid)
- Therapieresistenz: Wechsel des Präparats
- 2nd line: Chirurgische Tumorentfernung, 3rd line: Radiotherapie
- Schwangerschaft: Medikamente stoppen, wenn möglich, sonst Bromocriptin Medikament der Wahl

- Entwicklung neuer Medikamente
 - selective ER-Modulatoren
 - Aromatase-Inhibitoren
 - Somatostatin-Analoga

Bernard V et al: Nature Rev Endocrinology 2019; 15
Bernichtein S et al: J Endocrinology 2010; 206

A.Baegel

23. Kongress für Praktische Gynäkologie & Geburtshilfe



9

Einfluss: Brust

- Proliferation und Differenzierung des Brustdrüsengewebes
 - Zusammenspiel mit Östrogen, Progesteron, and Glucocorticoiden
 - Prolaktin-Knockout Modell: Fehlen der lobulo-alveolären Einheiten
 - Embryonalphase: Aktivierung der Brust-Stammzellen via MAPK, AKT und JAK-2 Signaling
 - Postnatalphase: orchestriert ductale Verzweigung und Alveologenese
 - Postpubertalphase: unterstützt Immuzellinfiltration
- Laktogenese (Milchproduktion)
 - Aufnahme von Aminosäuren und Glukose
 - Synthese der Milchproteine Casein und α -Lactalbumin, Laktose- und Milchfett
- Galaktopoese (Milchsekretion) während Stillperiode
- Galaktorrhoe im Rahmen einer Hyperprolaktinämie

- Positive (signifikante) Assoziation zwischen Prolaktin-Level und Mamma-Ca Risiko, insbesondere ER+ (limitierte Daten zeigen eine Risikoerhöhung von 1.6)



Karajazi O et al: Semin Cell Dev Biol 2020
Tworoger SS et al: Cancer Letters 2006; 243

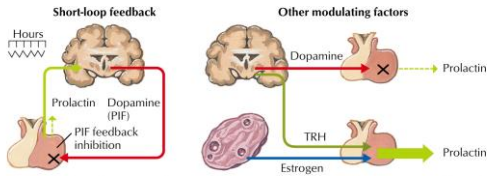
A.Baegel

23. Kongress für Praktische Gynäkologie & Geburtshilfe



10

Summary



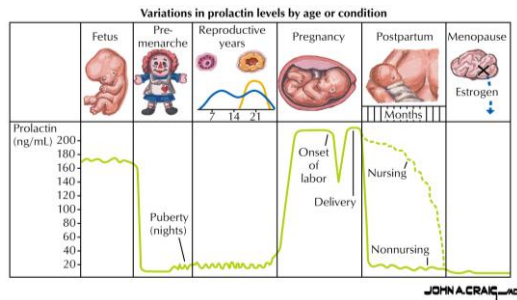
Prolactin-inhibiting factor (PIF), thought to be dopamine, modulates prolactin secretion. Elevated prolactin levels increase PIF secretion and cause feedback inhibition of prolactin secretion (short-loop feedback inhibition). Estrogen and TRH stimulate prolactin secretion



Breast development: Prolactin, along with GH, estrogen, progesterone, and adrenocorticoids, is necessary for breast development

Pregnancy: In pregnancy, elevated prolactin, estrogen, and progesterone increase alveolobular development. High estrogen levels inhibit lactation

Lactation: Sudden decrease in estrogen and progesterone in presence of prolactin results in milk production. Oxytocin stimulates milk release



A.Baege

23. Kongress für Praktische Gynäkologie & Geburtshilfe



11



Dr. med. Astrid Baege
Dr. med. (i) Federica Chiesa
Dr. med. Eliane Sarasin Ricklin

Swiss Breast Care
Toblerstrasse 51
8044 Zürich

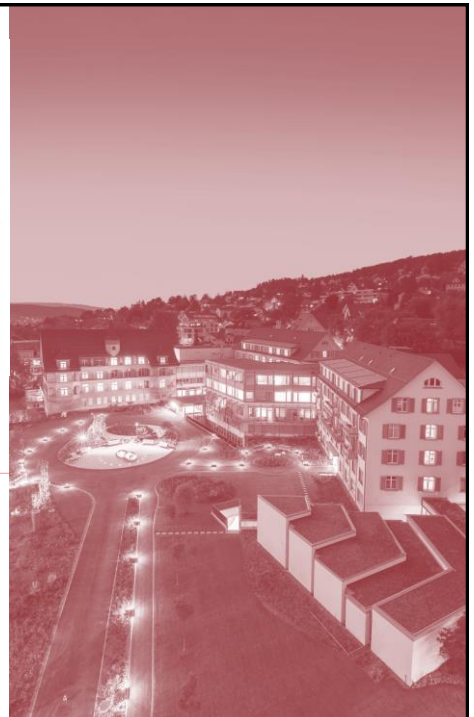
Telefon +41 (0) 43 268 29 99
welcome@swissbreastcare.ch
Website im Aufbau



Praxis für Brustgesundheit
an der Klinik Bethanien

Beratung | Prävention | Diagnostik
Therapie | Nachsorge | Gesundheit der Frau

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit



12