

AUS DER SEKTION ENDOKRINOLOGIE UND STOFFWECHSELKRANKHEITEN –  
ZENTRUM FÜR INNERE MEDIZIN DER UNIVERSITÄTSMEDIZIN ROSTOCK  
DIREKTOR: PROF. DR. MED. H. S. WILLENBERG

# UNTERSUCHUNGEN ZUM ZUSAMMENHANG VON PROLAKTIN UND DEHYDROEPIANDROSTERON-SULFAT BEI HYPOPHYSENPATIENTEN

INAUGURALDISSERTATION  
ZUR  
ERLANGUNG DES AKADEMISCHEN GRADES  
DOKTOR DER MEDIZIN  
DER  
UNIVERSITÄTSMEDIZIN ROSTOCK

VORGELEGT VON  
VERENA BRACKEMEYER  
AUS ROSTOCK

ROSTOCK, NOVEMBER 2019

**Dekan**

Prof. Dr. med. univ. Emil C. Reisinger

**Gutachter**

Prof. Dr. med. Holger S. Willenberg

*Universitätsmedizin Rostock, Zentrum für Innere Medizin*

Prof. Dr. med. Markus Tiedge

*Universitätsmedizin Rostock, Institut für Medizinische Biochemie und Molekularbiologie*

Prof. Dr. med. Jörg Flitsch

*Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Institut für Neurochirurgie*

**Eingereicht** am 01.11.2019

**Verteidigt** am 06.01.2021

## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	
Tabellenverzeichnis.....	
I. Einleitung.....	1
1.1 Prolaktin .....	1
1.1.1 Hyperprolaktinämie .....	2
1.2 Adenome der Hypophyse im Allgemeinen .....	3
1.3 Prolaktinome .....	4
1.3.1 Diagnostik .....	5
1.3.2 Therapie.....	6
1.3.3 Rezidive / Prognose.....	7
1.4 Dehydroepiandrosteron-Sulfat .....	8
1.4.1 Funktion .....	9
1.5 Insulin-like-growth factor 1 .....	11
II. Studienziele .....	12
2.1 Was ist unklar? .....	12
2.2 Welche Fragestellungen leiten wir deshalb ab? .....	14
III. Patienten und Methoden .....	15
3.1 Studiendesign und Einschlusskriterien .....	15
3.2 Verwendete Testverfahren.....	16
IV. Ergebnisse.....	17
4.1 Zusammensetzung der Studienkohorte .....	17
4.2 Häufigkeitsverteilungen in der Studie .....	19
4.3 Allgemein .....	22
4.4 Patienten mit einem gesunden Hypophysenvorderlappen .....	24
4.5 Mikroprolaktinome.....	25
4.6 Normalisierte Prolaktinwerte .....	26
4.7 Alter.....	27
4.8 Body-Mass-Index .....	28
4.9 Insulin-like-growth factor 1 .....	29
4.10 Geschlechtsspezifische Unterschiede .....	30
V. Diskussion .....	32
5.1 Bewertung der Verteilung .....	32
5.2 Interpretation der Ergebnisse.....	33
5.3 Weitere Fehleranalyse .....	35
VI. Zusammenfassung .....	37
VII. Anhang .....	I
7.1 Literaturverzeichnis.....	I

7.2	Thesen .....	V
7.3	Danksagung .....	VI
7.4	Eidesstattliche Versicherung.....	VII
7.5	Lebenslauf .....	VIII

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
Abs.	Abschnitt
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
BMI	Body-Mass-Index
DHEA	Dehydroepiandrosteron
DHEA-S	Dehydroepiandrosteron-Sulfat
GH	Growth-hormone, Somatotropin
GnRH	Gonadotropin-releasing hormone
HVL	Hypophysenvorderlappen
IGF-1	Insulin-like-growth factor 1
IQR	Interquartilsabstand
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl
NNR	Nebennierenrinde
p	Signifikanz
$r_s$	Korrelationskoeffizient
Tab.	Tabelle
UKD	Universitätsklinikum Düsseldorf
UMR	Universitätsmedizin Rostock

## **Tabellenverzeichnis**

Tab. 1 Verteilung von Mikro- und Makroadenomen nach Geschlecht. ....	19
Tab. 2 Deskriptive Statistik über die Verteilung des Datensatzes .....	19
Tab. 3. Korrelationen zwischen dem Alter, BMI, Prolaktin, DHEA-S und IGF-1 .....	23
Tab. 4 Korrelationen bei Patienten mit intakter Hypophysenvorderlappenfunktion.....	24
Tab. 5 Korrelationen bei Patienten mit Mikroprolaktinom .....	25
Tab. 6 Korrelation zwischen Prolaktin, DHEA-S und dem Alter .....	27
Tab. 7 Korrelation zwischen Prolaktin, DHEA-S und dem BMI .....	28
Tab. 8 Korrelation zwischen DHEA-S und IGF-1 .....	29
Tab. 9 Nach Geschlecht getrennte Analyse.....	31
Tab. 10. Korrelationen nach betrachteten Subgruppen dieser Arbeit .....	37

### I. Einleitung

#### 1.1 Prolaktin

Prolaktin ist ein Hypophysenhormon, welches als Hauptfunktion bei Schwangeren ein Wachstum des Brustdrüsengewebes und *post partum* die Laktation ermöglicht. Es wird von den laktotropen Zellen des Hypophysenvorderlappens (HVL) produziert und sowohl pulsatil als auch episodisch sezerniert, wobei es einem Tag-Nacht-Rhythmus unterliegt (Shenenberger D, 2018; Freeman ME, 2000). Die Normwerte für Prolaktin im Serum liegen bei Frauen bei ca. 25 ng/ml (690 mU/ml) und bei Männern < 15 ng/ml (414 mU/ml) (Smith TP, 2007). Dabei sind die höchsten Konzentrationen in der ersten Nachthälfte, die niedrigsten vormittags zu erwarten (Rabe T, 2013). Für seine Vergleichbarkeit sollte der Prolaktinspiegel idealerweise vormittags gemessen werden (Smith TP, 2007). Den größten regulatorischen Einfluss auf den Prolaktin-Serumspiegel hat Dopamin. Dieses gelangt aus dem Hypothalamus über den Hypophysenstiel in die Hypophyse (Serri O, 2003) und inhibiert über Dopaminrezeptoren die Prolaktinausschüttung. Prolaktin freisetzende Faktoren sind unter anderem Östrogene, *Thyreotropin-releasing hormone* (TRH), *Vasoactive intestinal peptide* (VIP) und Serotonin (Freeman ME, 2000).

### 1.1.1 Hyperprolaktinämie

Als Ursache einer Hyperprolaktinämie sind zunächst die physiologischen Gründe zu nennen, zu denen z.B. Schwangerschaft, Stillen, Stimulation der Brustwarze und Stress zählen.

Ebenso können zahlreiche Medikamente den Prolaktinspiegel erhöhen; insbesondere, wenn sie auf die hemmende Wirkung des Dopamins Einfluss nehmen. Hierzu gehören z.B. Dopaminrezeptorantagonisten (wie Antipsychotika und Antiemetika), Antidepressiva (Trizyklische Antidepressiva und Serotonin-Wiederaufnahmehemmer), einige Bluthochdruckmittel ( $\alpha$ -Methyldopa, Reserpin und Verapamil), Hormone (Östrogene und Antiandrogene) sowie Opiate (Mah PM, 2002).

Auch Erkrankungen wie Leberzirrhose und chronische Niereninsuffizienz, also eine Beeinträchtigung der Organe, die für den Abbau und Ausscheidung des Prolaktins zuständig sind, können zu einer Hyperprolaktinämie führen, ebenso wie das Polyzystische Ovarialsyndrom oder eine primäre Hypothyreose.

Eine weitere pathologische Ursache sind Schäden und/oder Kompression des *Hypophysenstiels*, sodass die inhibitorische Wirkung des Dopamins behindert wird. Dies kann in Zusammenhang mit granulomatösen Erkrankungen, Infiltrationen, verschiedensten Tumoren, nach Bestrahlung oder einer *suprasellären* Operation der Fall sein (Melmed S, 2011).

Bei der Hypophyse können neben dem klassischen Prolaktinom weitere hormonaktive und – inaktive (Makro-) Adenome für einen erhöhten Prolaktinspiegel ursächlich sein, ebenso wie Operationen der Hirnanhangsdrüse und andere Traumata (Mah PM, 2002; La Torre D, 2007).

Leitsymptom einer Hyperprolaktinämie kann ein durch die Suppression des *hypothalamischen Gonadotropin-releasing hormone* (GnRH) ausgelöster Hypogonadismus sein. In Folge dessen wird die Sekretion von LH und FSH unterdrückt (Abbara A, 2018). Bei Frauen kommt es zu Amenorrhö (90 % der Fälle), Infertilität und durch den Östrogenmangel langfristig zur Osteoporose sowie zur Galaktorrhoe (< 80 %), wobei letzteres eine noch ausreichende Gonadotropinsekretion voraussetzt. Beim Mann geht die Hyperprolaktinämie mit Libidoverlust und Potenzstörungen einher (Casanueva FF, 2006).



## 1.2 Adenome der Hypophyse im Allgemeinen

Man unterteilt Adenome der Hypophyse anhand ihrer Größe in Mikro- (Durchmesser < 1 cm) und Makroadenome (Durchmesser > 1 cm). Umso größer der Tumor, desto eher kommt es durch Verdrängung und Destruktion anderer Hypophysenzellen zu Funktionseinschränkungen und folglich zu einer partiellen oder kompletten Hypophyseninsuffizienz. Des Weiteren kann sich der Tumor mit zunehmender Größe auf *supraselläre* Strukturen ausdehnen (Iglesias P, 2017). Dabei kann das Adenom das *Chiasma opticum* oder die im *Sinus cavernosus* verlaufenden Strukturen (die Hirnnerven III-VI und die *A. carotis interna*) komprimieren (Fu W, 2017). Zu den Folgen gehören Gesichtsfeldeinschränkungen, Doppelbilder und Kopfschmerzen (Rabe T, 2013).

Hypophysenadenome kommen mit einer Inzidenz von 6-8 und Prävalenz von 40-70 Fällen pro 100.000 Einwohner vor. Davon ist die Mehrzahl (90 %) endokrin aktiv, wobei Prolaktinome mit > 50 % den größten Teil der hormonaktiven Tumore ausmachen. Deutlich seltener kommen Growth-hormone (GH, Somatotropin)- oder Adrenocorticotropes Hormon (ACTH)- sezernierende Adenome vor, welche das klinische Bild einer Akromegalie bzw. eines *Morbus Cushing*s verursachen können (Rabe T, 2013). Das Größenwachstum von Hypophysenadenomen konnte über eine Zeitdauer von wenigen Jahren nicht erfasst werden, weshalb von einer sehr langsamen Progredienz auszugehen ist (Iglesias P, 2017).

### 1.3 Prolaktinome

Prolaktinome sind Prolaktin-sezernierende Adenome der Hypophyse, wobei das Ausmaß der Hyperprolaktinämie meist mit der Tumorgroße korreliert. Sie können in jedem Lebensalter auftreten (beschrieben sind Patienten vom 2.-80. Lebensjahr). Frauen, und diese insbesondere im gebärfähigen Alter, machen die größte Patientengruppe aus (Casanueva FF, 2006). Bei ihnen wird das Adenom durch die Hyperprolaktinämie und die dadurch verursachte Amenorrhö meist frühzeitig auffällig, sodass 90 % der Prolaktinome zum Zeitpunkt der Diagnosestellung Mikroprolaktinome sind (Shenenberger, 2018). Bei postmenopausalen Frauen fehlen diese endokrinen Symptome, sodass ihrer Diagnose meist als Zufallsbefund einer Bildgebung gestellt wird. Da bei nur 5-10 % der Mikroprolaktinome eine Wachstumstendenz festgestellt werden kann (Casanueva FF, 2006), bleibt ein bei Diagnosestellung asymptomatischer Tumor dies im Verlauf auch oft (Delgrange E, 1997).

Wenn auch Mikroprolaktinome insgesamt häufiger sind als Makroprolaktinome (Rabe T, 2013), werden bei Männern letztere öfter diagnostiziert (Iglesias P, 2012) und zwar mit durchschnittlich 40 Lebensjahren (Iglesias P, 2018). Bei Männern zeigt sich die Hyperprolaktinämie unspezifischer in Form einer sexuellen Dysfunktion, sodass das Adenom häufig erst durch seine Größe erkannt wird. Es ist zu diskutieren, ob Männer diese Symptome länger tolerieren, ehe sie ärztlichen Rat suchen. Auch scheint die männliche gonadotrope Achse insgesamt unempfindlicher für eine Hyperprolaktinämie zu sein, was durch das längere Aufrechterhalten des normalen Testosteronspiegels belegt wird. Nicht nur die spätere Diagnose, sondern auch die Beschaffenheit des Prolaktinoms scheint sich zwischen den Geschlechtern zu unterscheiden. So haben Prolaktinome bei Männern tendenziell eine höhere Proliferationsrate und der Tumor ist aggressiver (Iglesias P, 2012). Nichtsdestotrotz ist eine maligne Entartung sehr selten (Casanueva FF, 2006).

### 1.3.1 Diagnostik

Von zentraler Bedeutung bei der Diagnosestellung eines Prolaktinoms ist ein erhöhter Prolaktinspiegel, doch sollten zunächst häufige Differentialdiagnosen (Abs. 1.1.1) ausgeschlossen werden (Klibanski, 2010). Wegweisend ist das Ausmaß der Hyperprolaktinämie, welches bei Prolaktinomen meist stärker ist als bei anderen zugrundeliegenden Ursachen. Liegt ein Prolaktinom vor, so korreliert die Höhe des Prolaktinspiegels in der Regel positiv mit der Tumorgroße (Serri O, 2003). So können Hyperprolaktinämien bis 100 ng/ml oft auf Medikamente, Funktionsstörungen oder bereits ein Mikroprolaktinom zurückzuführen sein. Bei Werten von über 150 ng/ml liegt wahrscheinlich ein Mikroprolaktinom und bei Werten über 250 ng/ml meist ein Makroprolaktinom vor (Casanueva FF, 2006).

Fällt ein Patient mit einem erhöhten Prolaktin-Serumspiegel auf, so sollten vor der Verdachtsdiagnose eines Prolaktinoms alternative Ursachen wie Schwangerschaft, eingeschränkte Nieren- und Leberfunktion und eine Hyperprolaktinämie verursachende Medikamente ausgeschlossen werden (Melmed S, 2011). Es reicht in der Regel eine einmalig erfasste Hyperprolaktinämie, wobei die Blutabnahme optimaler Weise mindestens eine Stunde nach dem Aufwachen und ohne unnötigen Stress erfolgen sollte (Casanueva FF, 2006).

Zur Diagnosesicherung eines Tumors und zur Abschätzung seiner Größe sollte im nächsten Schritt eine Bildgebung der *Sella* erfolgen. Dabei ist eine Dünnschicht-Magnetresonanztomographie (MRT) mit Kontrastmittel nach Möglichkeit zu bevorzugen und eine Computertomographie mit Kontrastmittel die zweite Wahl. Eine unauffällige Bildgebung schließt ein Mikroadenom jedoch nicht sicher aus. Auch bleibt bei einem gesicherten Adenom die Restunsicherheit, ob es sich um ein Prolaktinom handelt, da jede Raumforderung des HVL den Hypophysenstiel komprimieren und so eine Hyperprolaktinämie auslösen kann (Casanueva FF, 2006). Unabhängig von seiner Genese sollte eine Überprüfung der *hypophysären* Partialfunktionen erfolgen. Um eine Kompression im *Chiasma opticum* auszuschließen, sollte eine Überprüfung des Gesichtsfeldes durchgeführt werden (Rabe T, 2013). Die Frage, ob das Adenom ein Prolaktinom ist, kann abschließend nur ein Ansprechen auf eine Therapie mit Dopaminagonisten klären (Casanueva FF, 2006).

### 1.3.2 Therapie

Ziel der Behandlung des Prolaktinoms ist es, die Prolaktinspiegel zu senken, die Tumormasse zu verringern, sowie die Funktion der Gonaden wiederherzustellen (Melmed S, 2011). Dabei ist die Notwendigkeit einer Therapie von verschiedenen Faktoren wie dem Ausmaß der Hyperprolaktinämie, der Größe des Prolaktinoms, dem Lebensalter des Patienten, einem möglichen Kinderwunsch und dem Östrogenspiegel abhängig.

Bei asymptomatischen Patienten kann es ausreichend sein, abzuwarten und den Prolaktinspiegel regelmäßig zu kontrollieren. Prämenopausale Patientinnen, die Östrogenmangelsymptome wie Amenorrhö zeigen und aktuell keinen Kinderwunsch haben, können mit Östrogenpräparaten behandelt werden, wenngleich eine eventuell zunehmende Hyperprolaktinämie dadurch verschleiert wird. Der Einfluss dieser Medikamente auf eine eventuelle Größenzunahme des Prolaktinoms ist nicht abschließend erforscht, bisherige Studien wiesen aber nicht darauf hin. Im Vergleich zu den sonst üblichen Dopaminagonisten haben orale Kontrazeptiva ein geringeres Nebenwirkungspotential (Melmed S, 2011).

In vielen Fällen ist aber eine Therapie indiziert. Hierfür werden als erste Wahl Dopaminagonisten (wie Cabergolin oder Bromocriptin) eingesetzt, unter denen sich der Prolaktinspiegel bereits nach wenigen Tagen deutlich reduziert. Dies sollte auch bei Makroprolaktinomen mit Gesichtsfeldausfällen die erste Therapieoption sein (Casanueva FF, 2006). Regelmäßige Messungen der Prolaktinspiegel, Verlaufs-MRTs sowie eine Gesichtsfeldüberprüfung bei Makroprolaktinomen sollten durchgeführt werden.

Erst bei nicht ausreichendem Ansprechen auf Dopaminagonisten oder Unverträglichkeit ist eine operative Entfernung notwendig (Casanueva FF, 2006). Der bevorzugte Zugangsweg ist dabei *transsphenoidal* (über Nase und Nasennebenhöhlen), selten muss auf die *transkranielle* Operation zurückgegriffen werden (Rabe T, 2013). Während die Bestrahlung in den letzten Jahren wegen schlechter Ergebnisse und dem Risiko einer Hypophyseninsuffizienz nur nach Ausschöpfen von pharmakologischer und operativer Therapie eingesetzt wurde (Mah PM, 2002), könnte sie mit der Weiterentwicklung der stereotaktischen Radiochirurgie (dem so genannten „*Gamma Knife*“) zukünftig eine größere Rolle spielen (Narayan V, 2018). In den seltenen Fällen eines malignen Prolaktinoms sind eine Operation oder Radiotherapie die einzige Therapieoption (Casanueva FF, 2006), da bisherige Erfahrungen mit Chemotherapie zu nur unbefriedigenden Ergebnissen geführt haben (Melmed S, 2011).

### 1.3.3 Rezidive / Prognose

Die medikamentöse Therapie mit Dopaminagonisten ist häufig über Jahre hinweg notwendig. In einer Studie zeigte sich selbst in einer ausgewählten Patientengruppe (Normalisierung der Prolaktinspiegel unter dem Dopaminagonisten Cabergolin) eine Rezidivrate von ca. 60 %, der hauptsächliche Anteil davon innerhalb des ersten Jahres. Die Größe des verbliebenen Tumors vor dem Absetzen des Dopaminagonisten korreliert dabei positiv mit dem Risiko eines Rezidivs (18 % pro verbleibenden mm Durchmesser Tumorgöße) (Kharlip J, 2009). Mitunter die Ergebnisse dieser Studie sind in die Empfehlung der amerikanischen *Pituitary Society* eingegangen. Demnach soll ein Auslassversuch von Dopaminagonisten nach zwei Jahren Therapie, normalisierten Prolaktinspiegeln und nicht mehr erkennbarer Tumormasse im MRT versucht werden (Melmed S, 2011).

#### 1.4 Dehydroepiandrosteron-Sulfat

Dehydroepiandrosteron (DHEA) und seine sulfatierte Form Dehydroepiandrosteron-Sulfat (DHEA-S) bilden die Vorstufe des Androgens Androstendion bzw. des Östrogens Androstendiol, welches vorrangig in der *Zona reticularis* der Nebennierenrinde (NNR) bzw. in den Ovarien aus Cholesterol synthetisiert wird (Klinge CM, 2018). Die Synthese wird von GnRH über LH bzw. CRH/ADH und ACTH reguliert (Rabe T, 2015). DHEA sichert es als Vorstufe den Bedarf zur Synthese von Sexualhormonen, was für Männer eine zusätzliche extratestikuläre und für Frauen eine wichtige extraovarielle Quelle ist. Dies gilt für postmenopausale Frauen und dem damit einhergehenden Wegfall der Ovarialfunktion umso mehr (Labrie, 2010).

DHEA liegt in deutlich geringeren Konzentrationen im Serum vor, hat durch seine rasche Elimination eine kürzere biologische Halbwertszeit und unterliegt im Tagesverlauf deutlich höheren Schwankungen als seine veresterte Form DHEA-S. Solange es bei der Fragestellung nicht um eine Hyperandrogenämie im engeren Sinne geht, wird aus diesen Gründen bevorzugt DHEA-S zur Charakterisierung der adrenalen Funktion bestimmt (Rabe T, 2015). Dabei steigen die Plasmakonzentrationen von DHEA-S mit Beginn der Pubertät an und erreichen den höchsten Peak bei Männern bis zum 25. Lebensjahr und bei Frauen bis zum 20. (Orentreich N, 1984). Es folgt ein stetiger Abfall um ca. 2 % jährlich (Rabe T, 2015), sodass beispielsweise im Alter von 70 Jahren nur noch ein Fünftel im Vergleich zum höchsten Wert vorliegt. Die DHEA-S Mittelwerte in einer Studie von 1984 lagen in der Gruppe der 20 bis 25-jährigen Studienteilnehmern bei den Männern bei rund 350 µg/dl (87,5 µmol/l) und Frauen 230 µg/dl (57,5 µmol/l), im Alter von 65-69 nur noch bei 83 µg/dl (20,8 µmol/l) bzw. 47 µg/d (11,8 µmol/l). Dabei lag in allen betrachteten Gruppen eine große Spannweite der Messwerte von bis zu 40 % und 250 %, ausgehend von den Mittelwerten, vor (Orentreich N, 1984). Der altersabhängige Verlauf scheint vom ACTH unabhängig zu geschehen, da sowohl ACTH als auch das ihm nachgeordnete Hormon Cortisol mit dem Alter konstant bleiben. Es wird vermutet, dass der DHEA-S-Spiegel durch die altersabhängige Abnahme gut funktionierender Zellen in der *Zona reticularis* der NNR rückläufig ist (Kasayama S, 2007).

Neben dem Alter gibt es weitere Faktoren, die mit einem niedrigeren DHEA-S-Spiegel assoziiert sind, wie z.B. eine NNR-Insuffizienz, Autoimmunerkrankungen, Immunsuppression, Rauchen, starkes Übergewicht, einige Arzneimittel und Tumorerkrankungen ("Wundermittel": DHEA- ein Hormon mit vielfältigen Wirkungen, 2002). Außerdem wurden niedrigere DHEA-S-Spiegel bei Patienten mit Diabetes, Osteoporose, Alzheimer und anderen fortschreitenden Alterserscheinungen gemessen. Erhöhte DHEA-S Werte finden sich dagegen bei Androgen sezernierenden adrenocorticalen Tumoren, dem polyzystischem Ovarialsyndrom, Kalorienreduktion, Sport und einigen Medikamenten (Rabe T, 2015).

### 1.4.1 Funktion

DHEA-S kann von peripheren Geweben aufgenommen, in der Zelle desulfatiert und zu Androgenen und Östrogenen verstoffwechselt werden. Dabei kommt DHEA-S hauptsächlich in Ovarien, Hoden, Prostata, Plazenta, Fettgewebe, Leber und Gehirn vor (Klinge CM, 2018). Während seine Funktion als Vorläuferhormon für Androgene und Östrogene lange bekannt ist, sind weitere Bedeutungen im Organismus Bestandteil aktueller Studien. In Untersuchungen, in welchen den Probanden DHEA substituiert wurde, erhöhte sich bei Frauen vermehrt die Androgenkonzentration im Blut und bei Männern die der Östrogene.

Ein generelles Problem ist die Unterscheidung zwischen einer möglichen, direkten Wirkung von DHEA-S von der indirekten über die Geschlechtshormone (Arlt W, 2003). Ein Beispiel dafür ist der mutmaßlich positive Effekt einer regelmäßigen DHEA-Gabe auf die Knochendichte. Eine Erhöhung ließ sich in einer 2006 veröffentlichten Placebo-Kontroll-Studie bei beiden Geschlechtern signifikant feststellen (Jankowski CM, 2006). Dieselben Autoren kamen zwei Jahre später zu dem Ergebnis, dass dies weniger ein direkter Effekt des DHEA-S, sondern vorrangig auf erhöhte Östradiolspiegel zurückzuführen sei (Jankowski CM, 2008).

Anhand der Patientengruppen, bei denen niedrige DHEA-S-Spiegel vorliegen, lassen sich die Ansatzpunkte der aktuellen Forschungen ableiten. Ein genereller „*Anti-aging*“-Effekt konnte dabei nicht entdeckt werden (Rabe T, 2015), wohl aber eine erhöhte Sterblichkeit bei älteren Menschen mit niedrigen DHEA-S Spiegeln (Labrie, 2010).

Darüber hinaus ließen sich die einzelnen Ergebnisse der vielen Studien zu DHEA nur unregelmäßig reproduzieren. Beispiele dafür sind die fragwürdige Zunahme der Insulinsensitivität, ein niedrigeres Risiko für *Diabetes mellitus* Typ 2 (Brahimaj A, 2017), die sinkenden Cholesterinspiegel (Dhatariya K, 2005), die verbesserten Blutfettwerte (Lasco A, 2001) gegenüber den abnehmenden HDL-Konzentrationen (Petri MA, 2004). Des Weiteren wird eine zunehmende Muskelmasse (Valenti G, 2004), sowie ein positiver Effekt bei kardiovaskulären Erkrankungen (Savineau JP, 2013) durch eine verbesserte Endothelfunktion (Kawano H, 2003) beschrieben.

Wiederholt schloss man aus den Studien, dass sich unter DHEA-Substitution das allgemeine Wohlbefinden der Studienteilnehmer verbessere, sie antriebsstärker würden und sich bestehende Depressionen verbesserten. In einer Metaanalyse wurden diese psychischen Veränderungen bei Frauen näher betrachtet und die Schwäche einiger dieser Studien aufgezeigt (Panjari M, 2007). Einen Zusammenhang zwischen Alzheimer und niedrigen DHEA-S-Spiegeln ist ein weiteres Studienergebnis (Weill-Engerer S, 2002), während andere in DHEA einen protektiven Effekt von durch Stress ausgelösten Schäden am Gehirn beobachtet haben wollten (Kimonides VG, 1998).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Funktion des DHEA-S unvollständig erforscht ist und die Ergebnisse widersprüchlich sind. Gründe dafür sind eine geringe Studienkohorte oder ein kurzer Beobachtungszeitraum (Arlt W, 2003). Auch wäre es zu diskutieren, ob der tatsächliche Effekt von DHEA-S überschätzt wird.



### 1.5 Insulin-like-growth factor 1

Der *Insulin-like-growth factor 1* (IGF-1), ist ein dem Insulin strukturell ähnlicher Wachstumsfaktor, der in der Leber gebildet wird. Er hat in seiner Konzentration einen ähnlichen Lebenszeitverlauf wie DHEA-S. Der Serumspiegel von IGF-1 ist bei der Geburt niedrig, steigt bis zur Pubertät an und fällt dann mit zunehmendem Alter wieder ab (Shanmugalingam T, 2016). Die durchschnittlichen Normwerte bei jungen Erwachsenen liegen bei ca. 150 - 400 ng/ml (19,7 – 52,4 nmol/l) und bei 60 - 70 Jährigen bei 80 - 220 ng/ml (10,5 – 28,8 nmol/l), Frauen haben jeweils etwas niedrigere Referenzwerte als Männer (Chanson P, *et al.*, 2016). Reguliert wird IGF-1 über GH aus der Hypophyse. Dem vorgeschaltet ist die Regulation über den *Hypothalamus* mit dem *Growth-hormone-releasing-hormone* (GHRH). Dessen Ausschüttung wird vom ebenfalls aus dem *Hypothalamus* stammenden Somatostatin gehemmt, ebenso wie durch die negative Rückkopplung von Glukose, Glukokortikoiden sowie der Endprodukte (Armakolas N, 2016). Auch Ghrelin ist ein Faktor, der die GH-Synthese und -sekretion stimuliert (Rodríguez-Pacheco F). Die Somatopause, also ein durch den Hypothalamus verursachter, stetiger Abfall des GH-Spiegels mit dem Alter, erklärt den regressiven Verlauf des IGF-1. Einen Hinweis auf eine periphere Ursache gibt es nicht (Kasayama S, 2007).

IGF-1 wirkt über membranständige IGF-1-Rezeptoren in den meisten Zelltypen und Geweben des Körpers. Dabei hat IGF-1 einen steigernden Einfluss auf die Zellproliferation und verhindert die Apoptose von Zellen. Er fördert das Knochen- und Knorpelwachstum sowie die Eiweißsynthese in der Muskulatur (Armakolas N, 2016). Eine therapeutische Substitution könnte bei degenerativen Muskelerkrankungen die Symptome der Erkrankung lindern (Spinazzola JM, 2017), birgt aber aufgrund seiner anabolen Wirkung die Gefahr einer missbräuchlichen Verwendung zu Doping-Zwecken (Brzezińska E, 2014). Nicht zu vernachlässigen ist außerdem das karzinogene Potential von IGF-1. So wurden in einer Studie bei Patienten mit Tumorleiden erhöhte IGF-1-Werte mit einem beschleunigten Fortschreiten der Erkrankung sowie einem früheren Tod assoziiert (Major JM, 2010).

### **II. Studienziele**

#### **2.1 Was ist unklar?**

Bereits in den 1970er Jahren wurde in verschiedenen Studien ein Zusammenhang zwischen DHEA-S und Prolaktin festgestellt. So wurden 1977 signifikant erhöhte DHEA- und DHEA-S-Spiegel im Plasma bei Patienten mit Hyperprolaktinämie beschrieben (Vermeulen A, 1977). Dagegen wurden 1989 bei nur 31 % der Prolaktinom-Patienten erhöhte DHEA-S Werte gemessen, sodass die Autoren eine signifikante Korrelation mit DHEA-S ausschlossen. Mögliche Fehlerquellen in vorangegangenen Studien, die Gegenteiliges belegten, seien eine geringe Patientenzahl und generell große, individuelle Unterschiede der Serum-DHEA-S Konzentrationen bei gesunden Menschen (Yamaji T, 1989).

2016 wurde das Thema erneut aufgegriffen, dieses Mal unter besonderer Betrachtung eines metabolischen Syndroms (Perić B, 2016). In der Patientengruppe dieser Studie waren unbehandelte Hypophysentumore sämtlicher Genese, 29 davon Prolaktinome. Das Resultat war eine von Alter, Geschlecht und Tumorgroße unabhängige positive Assoziation zwischen DHEA-S und Prolaktinomen, welche nicht mehr signifikant blieb, wenn man den Body-Mass-Index (BMI) hinzuzog. Unbeeinflusst vom BMI korrelierten bei Patienten mit einem Prolaktinom DHEA-S und Prolaktin miteinander. Diese Studie erbrachte einen weiteren Hinweis, dass ein Zusammenhang zwischen den beiden Hormonen besteht. Allerdings ist eine einzige Studie mit einer Personengruppe von 29 Individuen kaum ausreichend, um eine allgemeingültige Antwort zu treffen.

Falls es einen relevanten Zusammenhang zwischen Prolaktin und DHEA-S gibt, könnte dieser auf das Gewebe der NNR zurückzuführen sein. So wurde ein direkter, ACTH-unabhängiger Einfluss von Prolaktin auf die Androgensekretion der NNR vermutet, da DHEA und DHEA-S altersabhängige Veränderungen zeigen, während die Sekretion von ACTH und Cortisol konstant bleibt (Vermeulen A, 1977). Nicht identifizierte, extraadrenale Faktoren könnten das Wachstum der NNR beeinflussen und somit auch die Konzentrationen von DHEA-S (Dringenberg, 2013). Übereinstimmend dazu konnten Prolaktinrezeptoren in der NNR nachgewiesen werden. Zellkulturen aus adrenalen Zellen erhöhten unter Einfluss von Prolaktin ihre Steroidsynthese. Dies war bei Cortisol und Aldosteron deutlicher als bei DHEA zu beobachten, wobei für jedes Hormon die Gewebeproben von nur jeweils 3 bzw. 2 Patienten untersucht wurden (Glasow A, 1996).

Eine weitere Unklarheit ist, ob es neben dem parallelen altersabhängigen Konzentrationsverlauf von DHEA-S und IGF-1 eine Abhängigkeit zwischen den beiden Metaboliten gibt, obwohl sie verschiedenen Achsen zugeordnet sind. Anlass dafür gaben Forschungsergebnisse, wonach sich die IGF-1-Spiegel unter DHEA Substitution erhöhten (Yen SS, 1995). Unterstützend fand eine andere Forschungsgruppe einen altersunabhängigen Zusammenhang bei Frauen

(Kasayama S, 2007), wohingegen Raynaud-Simon *et al.*, in ihrer Veröffentlichung von 2001 eine signifikante Korrelation zwischen DHEA-S und IGF-1 insbesondere dem Alter zuschrieben.

### 2.2 Welche Fragestellungen leiten wir deshalb ab?

Im Kern dieser Arbeit soll es um den erst anfänglich erforschten Zusammenhang zwischen DHEA-S und Prolaktin gehen. Sollte dieser bestehen, stellt sich uns die Frage, ob er in Subgruppen nach bestimmten Merkmalen besonders stark ausgeprägt ist und welche Einflüsse mögliche Störvariablen haben.

Aufgrund der widersprüchlichen Datenlage wird in dieser Studie mituntersucht, ob es einen altersunabhängigen Zusammenhang zwischen DHEA-S und IGF-1 gibt.

#### **Folgende Detailfragen sollen in dieser Studie beantwortet werden:**

- Welche Korrelationen lassen sich in unserem Datensatz finden und lässt sich der vermutete Zusammenhang zwischen Prolaktin und DHEA-S in unseren eigenen Patientenkohorten reproduzieren?
  - Um den möglichen Störfaktor einer eingeschränkten Hypophysenfunktion kleinzuhalten, soll der vermutete Zusammenhang zwischen Prolaktin und DHEA-S in einzelnen Kohorten mit möglichst intakter adrenokortikotropen Achse analysiert werden. Dies ist bei Mikroprolaktinomen durch das geringere Ausmaß einer Kompression des angrenzenden Gewebes zu erwarten. In einer zweiten Gruppe wurden anhand der Hormonspiegel die Hypophysenfunktion bewertet und Patienten mit mindestens einer defizitären Hypophysenachse ausgeschlossen.
  - Die Heterogenität des Datensatzes nutzend, wollen wir der Frage nachgehen, ob eine mögliche Korrelation auch ohne Hyperprolaktinämie besteht.
- Lässt sich ein möglicher Zusammenhang auf Störvariablen zurückzuführen?
  - Da DHEA-S auch von der Glukosestoffwechsellage und dem BMI abhängig sein könnte, soll geklärt werden, ob der BMI als ein Teilaspekt des metabolischen Syndroms als Störvariable auszuschließen ist.
  - Aufgrund des altersabhängigen Verlaufs einiger Hormone, einschließlich des DHEA-S, stellt sich uns die Frage, ob das Alter als eine Störvariable der mutmaßlichen Korrelation zwischen Prolaktin und DHEA-S zu werten ist.
- Der Datensatz soll dahingehend untersucht werden, ob eine mögliche Korrelation zwischen DHEA-S und IGF-1 allein auf den parallelen Konzentrationsverlauf mit dem Alter zurückzuführen ist, oder ob es einen altersunabhängigen Zusammenhang zwischen den beiden Metaboliten gibt.
- Zuletzt soll die Patientenkohorte auf geschlechtsspezifische Unterschiede bei den möglichen Korrelationen der Hormone untersucht werden.

## III. Patienten und Methoden

### 3.1 Studiendesign und Einschlusskriterien

Zur Beantwortung der im vorherigen Abschnitt (Abs.) genannten Frage wurde im Rahmen der SHIP-PAGE Studie (*steroid hormones in patients with pituitary, adrenal or gonadal endocrinopathie*) eine retrospektive, klinische Analyse durchgeführt. Hierfür liegt ein positives Votum der Ethikkommission der Universitätsmedizin Rostock vor (Ethik-Nr. A 2016-0088).

Es wurden die Patientendaten aller Patienten, die sich mit der Diagnose eines Prolaktinoms im Zeitraum vom 01.01.2000 bis zum 30.11.2018 in ambulanter oder stationärer Behandlung der *Sektion Endokrinologie und Stoffwechselkrankheiten der Universitätsmedizin Rostock* (UMR) befanden, nachträglich auf die zuvor genannten Fragestellungen hin ausgewertet. Dafür wurden alle in elektronischer Form vorliegenden Arztbriefe der Station und Ambulanz in dem betreffenden Zeitraum mit dem Stichwort „Prolaktinom“ durchsucht. Bei Vorliegen dieses Tumors wurde der Patient vorläufig in das Studienkollektiv aufgenommen und fehlende Angaben in den Arztbriefen zum Patienten oder seiner Laborwerte aus dem internen Patientenregister SAP ergänzt. Um eine größere Aussagekraft treffen zu können, wurden in Kooperation mit dem Universitätsklinikum Düsseldorf (UKD, Funktionsbereich Spezielle Endokrinologie, Leiter: Prof. Dr. med. M. Schott) die dortigen Patientendaten unter den gleichen Kriterien ausgewertet und die Fallzahl somit erweitert (Studiennummer-Nr. 4264). Dies betraf die Daten aller Patienten, die sich mit der Diagnose eines Prolaktinoms im Zeitraum vom 01.01.2000 bis 30.06.2014 in Behandlung der *Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Rheumatologie des Universitätsklinikums Düsseldorf* befanden.

Die aus diesen Quellen gewonnen Daten wurden mittels des Microsoft Programmes Excel unter den Kriterien: Name, Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, BMI, Tumorgöße, Jahr der Diagnose, medikamentöse Therapie, Vorhandensein einer Operation, Insuffizienzen des HVL oder einzelner Achsen, Laborspiegel von Prolaktin, DHEA-S, IGF-1 und weiterer Hormone, die letztendlich nicht weiter ausgewertet wurden (ACTH, Cortisol, LH, FSH, freies Triiodthyronin, freies Thyroxin, Thyreoidea-stimulierendes Hormon, Testosteron, 17 $\beta$ -Estradiol) erfasst.

Die Patientendaten beider Kliniken wurden als eine Kohorte zusammengefasst. Da einige Laborwerte der beiden Kliniken in verschiedenen Einheiten angegeben wurden, sind die entsprechenden Werte der UMR auf die im UKD üblichen Einheiten umgerechnet worden. Für die Beantwortung der unter Abs. 2.2 aufgeführten Fragen wurden, neben der Auswertung der gesamten Studienpopulation, einzelne Subgruppen nach Tumorgöße, Hypophysenfunktion und Geschlecht unterteilt und einzeln analysiert. Im Unterschied zu Perić *et al.* sind die Ausschlusskriterien dieser Studie weicher, sodass Patienten, deren Prolaktinom bereits in Behandlung war, nicht ausgeschlossen wurden. Die Auswertung erfolgte mittels des IBM Statistikprogramms SPSS (Version 25) bzw. mit einer erweiternden Syntax.

#### **3.2 Verwendete Testverfahren**

Um eine Übersicht über die Verteilung der erhobenen Daten zu erhalten, wurde mittels SPSS eine deskriptive Statistik durchgeführt, in der die Minimal- und Maximalwerte, der Mittelwert, der Median und die Standardabweichung beschrieben wurde. Zusätzlich wurden Box-Plots erstellt, welche graphisch genauere Auskunft über die Streuung geben.

Um mathematisch zu testen, ob und bei welchen Eigenschaften eine Normalverteilung vorliegt, wurde der Kolmogorov-Smirnov-Test durchgeführt. Dies ist ein nicht-parametrisches Testverfahren, das für stetige, diskrete und sogar rangskalierte Merkmale verwendet werden kann. Es prüft, ob mehrere Zufallsvariablen die gleiche Verteilung besitzen. Da dies nicht zwingend eine Normalverteilung sein müsste, wurde der Test durch Lilliefors dahingehend modifiziert. Die theoretische Normalverteilung einer Stichprobe wird dabei anhand ihres Mittelwertes und ihrer Standardabweichung bestimmt. Berechnet wird der Abstand der empirischen zur theoretischen Normalverteilung.

In diesem Datensatz errechneten sich nach Anwendung des Kolmogorov-Smirnov-Tests bei einigen Kriterien statistisch signifikante Abweichungen der Häufigkeitsverteilung von der Normalverteilung. Zudem lag, insbesondere beim Prolaktinspiegel, eine breite Streuung der Daten mit deutlichen Ausreißern vor. Parametrische Testverfahren, für die eine Normalverteilung ohne Ausreißer Grundvoraussetzung ist, sind in diesem Datensatz nicht anwendbar. Das gilt z.B. für den häufig verwendeten Pearson Korrelationskoeffizienten, bei dem das errechnete Ergebnis schon von einem einzigen Ausreißer stark verzerrt werden kann.

Aus diesem Grund wurde in dieser Studie auf das Spearman-Rho-Testverfahren zurückgegriffen, welches als nicht-parametrischer Test auf einer Rangordnung basiert.

## **IV. Ergebnisse**

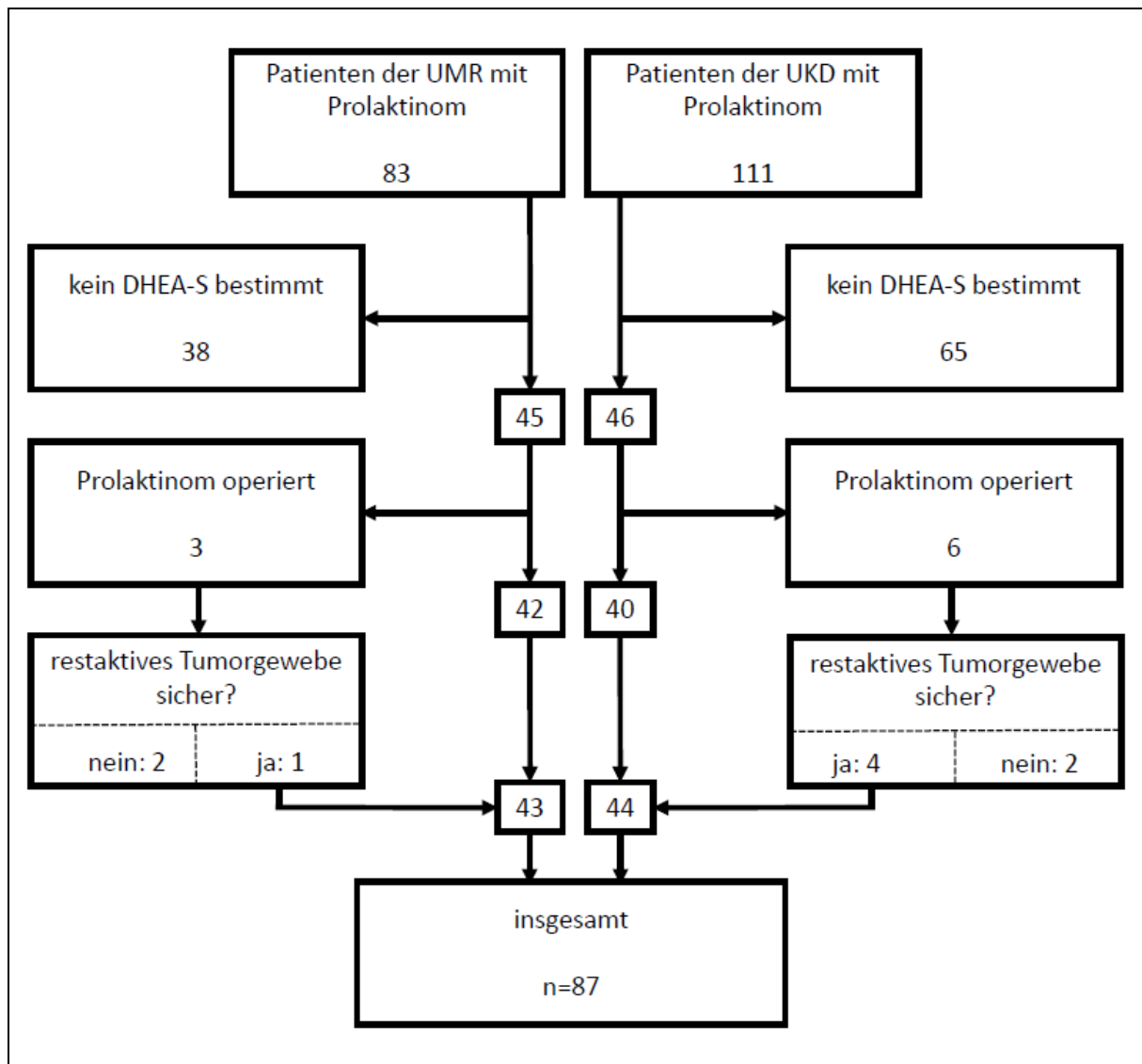
### **4.1 Zusammensetzung der Studienkohorte**

In den zuvor beschriebenen Zeiträumen wurden aus dem Patientenpool der UMR und des UKD insgesamt 194 Patienten mit Prolaktinom erfasst. Mit einbezogen wurden alle Patienten mit einer sicheren Diagnose oder in wenigen unsicheren Fällen dem Prolaktinom als wahrscheinlichste Arbeitsdiagnose, die sich im Therapieverlauf nicht falsifiziert hat. Lag aufgrund der bekannten Datenlage nur ein Verdacht vor, wurde der Patient nicht in die Studie mit aufgenommen.

Die Bestimmung des Hormonspiegels von DHEA-S wurde für die Patienten in der klinischen Praxis für die weitere Therapie nur teilweise als relevant eingestuft, sodass dieser nicht routinemäßig mitbestimmt wurde. Da der Wert für diese Studie aber unerlässlich ist, stellt das Fehlen ein Ausschlusskriterium dar. Die Laborergebnisse der Patienten gingen jeweils nur einmal in die Studie mit ein, eine Verlaufsanalyse gab es nicht. Lagen mehrere Blutabnahmen zu verschiedenen Zeitpunkten vor, wurde derjenige genommen, bei dem der DHEA-S Wert vorlag. Dadurch war die Auswahl des Laborwertes in der Mehrheit der Fälle eindeutig. Gab es mehrere Messungen mit DHEA-S, so wurde manuell nach folgenden Kriterien ausgewählt: Ein Zeitraum wurde eher gewählt, wenn eine Therapiepause vorlag und eher nicht, wenn Faktoren vorlagen, bei denen ein Einfluss auf den Hormonhaushalt und/oder das Tumorgeschehen denkbar wäre (z.B. Schwangerschaft, Stillzeit, unmittelbar nach einer Operation). Bestanden noch immer mehrere gleichwertige Messungen, wurde die früheste zugrunde gelegt.

Zuletzt wurden diejenigen Patienten aus der Studienkohorte ausgeschlossen, bei denen zu dem Zeitpunkt der Labormessung eine vollständige, operative Tumorentfernung vorangegangen war. An dem HVL voroperierte Patienten verblieben nur dann im Datensatz, wenn aufgrund späterer MRT-Aufnahmen oder der Laborwerte (vorliegender Prolaktin-Exzess) von einem fortbestehenden, hormonaktiven Resttumorgewebe auszugehen war.

Letztendlich verblieben 87 Patienten in dieser Studie, dessen Verteilung das Flussdiagramm in Abbildung (Abb.) 1 zeigt.

**Abb. 1.: Flussdiagramm zur Übersicht der aufgenommenen Patienten in die Studie**

Von den 83 Patienten mit einem Prolaktinom der UMR und den 111 der UKD verblieben nach Ausschluss der Kriterien „kein DHEA-S bestimmt“ und einem operierten Tumor ohne sichere Restaktivität eine Gesamtzahl von 87 Patienten.



## 4.2 Häufigkeitsverteilungen in der Studie

Von den 87 Patienten in dieser Studie sind 52 weiblich und 35 männlich (Tabelle (Tab.) 1). In 17 Fällen konnte anhand der Arztbriefe im Nachhinein die Tumorgroße nicht mehr ermittelt werden. Von den verbleibenden 70 Patienten sind deutlich mehr Patienten mit Makroprolaktinomen Teil dieser Studie, insbesondere bei den Männern. Im Folgenden haben wir eine Korrelationsanalyse mittels Spearman-Rho durchgeführt, in welcher dem Alter die Tumorgroße entgegengestellt wurde. Dabei wurde für die Tumorgroße eine Nominalskala mit den beiden Charakteristika „Mikro“- und „Makroprolaktinom“ zugrunde gelegt. Es ergab sich mit der Signifikanz (p) von 0,004 ein Korrelationskoeffizient ( $r_s$ ) von 0,339.

**Tab. 1 Verteilung von Mikro- und Makroadenomen nach Geschlecht**

Verteilung	weiblich		männlich		gesamt	
	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent
Mikroadenom	23	44 %	6	29 %	29	33 %
Makroadenom	18	35 %	23	41 %	41	47 %
Angabe fehlend	11	21 %	6	29 %	17	20 %
gesamt	52	60 %	35	40 %	87	100 %

Häufigkeitsverteilung der Patienten dieser Studie nach Geschlecht und Tumorgroße.

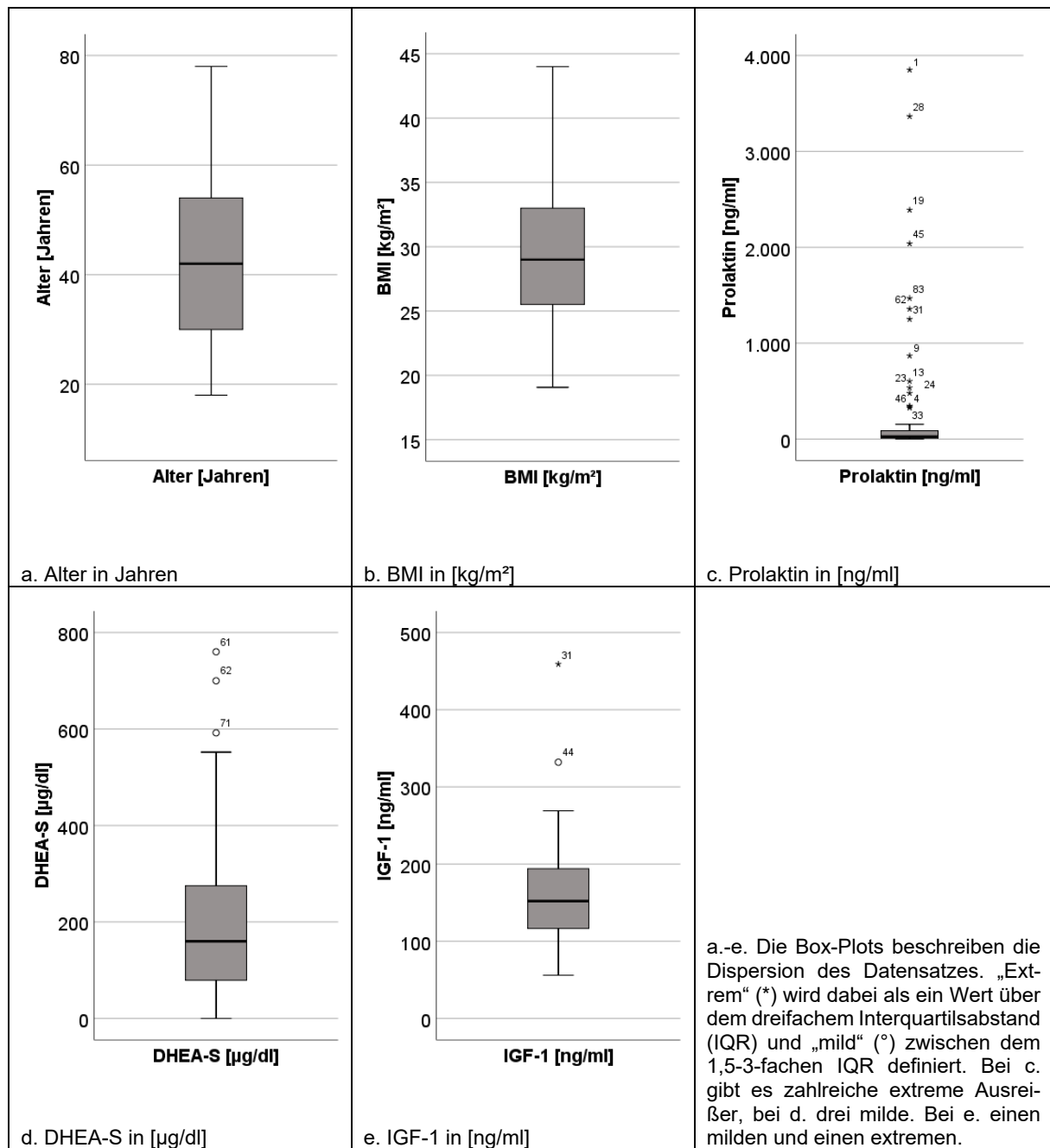
Des Weiteren wurde in der deskriptiven Statistik jeweils Minimal- und Maximalwerte angegeben sowie Mittelwert, Standardabweichung und Median berechnet. Eine Übersicht dazu gibt Tab. 2. Die Box-Plots der Abb. 2 zeigen die Verteilung des Datensatzes graphisch.

**Tab. 2 Deskriptive Statistik über die Verteilung des Datensatzes**

	Alter [Jahren]	BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	Prolaktin [ng/ml]	DHEA-S [µg/dl]	IGF-1 [ng/ml]
Anzahl gültig	87	62	87	87	68
fehlend	0	25	0	0	19
Minimum	18	19	< 0,001	< 0,001	56
Maximum	78	44	3.850,0	760	459
Mittelwert	43,3	29,5	250,2	204,9	160,2
Median	42,0	29,0	26,9	160,0	152,0
Standardabweichung	15,644	6,226	667,197	161,167	66,665

Beschreibung der Verteilung von Alter, BMI, Prolaktin, DHEA-S und IGF-1

**Abb. 2 Graphische Darstellung über die Verteilungen des Datensatzes**



Während sich die Verteilungen des Alters und des BMIs in den Box-Plots symmetrisch darstellen, liegt bei den an dieser Stelle betrachteten Laborparametern Prolaktin, DHEA-S und IGF-1 aufgrund der deutlichen Ausreißer eine Asymmetrie vor. Dabei ist zu beachten, dass in dieser Kohorte bei einigen Patienten die Angaben für den BMI und/oder IGF-1 nicht bekannt waren, weshalb bei diesen Werten eine geringere Teilmenge vorliegt. Besonders auffällig ist eine große Spannweite der Werte beim Prolaktin (Abb. 2c). Diese lässt sich so erklären, dass die Prolaktinome der Patienten, abhängig auch von ihrer unterschiedlichen Größe, einen sehr

unterschiedlichen Prolaktin-Exzess verursachen. Zudem befand sich eine Vielzahl der Patienten zum Zeitpunkt der Datenerhebung über eine längere Zeit in Therapie, sodass der Wert dementsprechend supprimiert ist.

Um über den graphischen Eindruck hinaus präzisere Aussagen über das Vorhandensein beziehungsweise Fehlen einer Normalverteilung treffen zu können, wurde mithilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests eine rechnerische Prüfung vorgenommen. In unserem Datensatz lässt sich dabei eine statistisch signifikante Abweichung der Häufigkeitsverteilung von der Normalverteilung nach Signifikanzkorrektur nach Lilliefors bei Alter, Prolaktin und DHEA-S feststellen. Bei den beiden verbleibenden untersuchten Merkmalen, BMI und IGF-1, könnte eine Normalverteilung vorliegen. Eindeutig ist dies nicht, da der Test einen sicheren Umkehrschluss nicht zulässt (Ebermann E, 2006-2011) und es sich bei dem Testergebnis dieser Werte um die „untere Grenze der Signifikanz“ handelt.

### 4.3 Allgemein

#### **Welche Korrelationen lassen sich in dem Datensatz finden und welche Schlüsse lassen sich daraus ziehen?**

Wie zu erwarten errechnet sich eine negative, hoch signifikante Korrelation zwischen DHEA-S und IGF-1 jeweils mit dem Alter. Dies entspricht dem lang bekannten altersabhängigen Verlauf beider.

Die Kernfrage dieser Arbeit beantwortet sich vorerst mit folgender Korrelation: in dem zugrunde liegenden Datensatz zeichnet sich ein hoch signifikanter, stark positiver Korrelationskoeffizient von Spearman-Rho zwischen den Prolaktin- und den DHEA-S-Spiegeln ab. Dieser zeigt sich in dieser Patientenkohorte ebenso stark wie der oben beschriebene zwischen DHEA-S bzw. IGF-1 und dem Alter.

Allerdings errechnet sich in dieser Kohorte ein negativer Zusammenhang zwischen dem Alter und dem Prolaktin. Inwiefern diese Korrelationen Störfaktoren für den Zusammenhang mit Prolaktin und DHEA-S darstellen, beantwortet Abs. 4.7.

Auch gibt es zwischen DHEA-S und IGF-1 ein signifikanter Zusammenhang, wenn auch nicht so stark wie zum Alter. Auf diesen Aspekt soll in Abs. 4.9 weiter eingegangen werden.

Ein weiterer ermittelter Zusammenhang ist ein signifikant positiver Korrelationskoeffizient zwischen BMI und Alter.

Zusammenfassend ist anhand dieser Ergebnisse von einer Korrelation von Prolaktin und DHEA-S bei Patienten mit einem hormonaktiven Prolaktinom auszugehen.

**Tab 3. Korrelationen zwischen dem Alter, BMI, Prolaktin, DHEA-S und IGF-1**

Korrelation nach Spearman-Rho		Alter	BMI	Prolaktin	DHEA-S	IGF-1
Alter	Korrelationskoeffizient	1,000	0,320	-0,251	-0,403	-0,435
	Signifikanz		0,011	0,019	< 0,001	< 0,001
	Anzahl	87	62	87	87	68
BMI	Korrelationskoeffizient	0,320	1,000	-0,091	-0,009	-0,283
	Signifikanz	0,011		0,480	0,945	0,046
	Anzahl	62	62	62	62	50
Prolaktin	Korrelationskoeffizient	-0,251	-0,091	1,000	0,463	0,121
	Signifikanz	0,019	0,480		< 0,001	0,326
	Anzahl	87	62	87	87	68
DHEA-S	Korrelationskoeffizient	-0,403	-0,009	0,463	1,000	0,244
	Signifikanz	< 0,001	0,945	< 0,001		0,045
	Anzahl	87	62	87	87	68
IGF-1	Korrelationskoeffizient	-0,435	-0,283	0,121	0,244	1,000
	Signifikanz	< 0,001	0,046	0,326	0,045	
	Anzahl	68	50	68	68	68

Es besteht mit  $p < 0,001$  eine negative Korrelation zwischen dem Alter und jeweils DHEA-S und IGF-1, sowie mit  $p = 0,019$  zwischen dem Alter und Prolaktin. Prolaktin und DHEA-S korrelieren positiv mit  $p < 0,001$  miteinander.

#### 4.4 Patienten mit einem gesunden Hypophysenvorderlappen

##### Zeigt sich ein verstärkter Zusammenhang zwischen Prolaktin und DHEA-S bei Patienten mit einem gesunden HVL?

In diesem Abschnitt sollen nur die HVL-gesunden Patienten aus der Kohorte betrachtet werden. Dadurch sinkt zwar definitionsgemäß die absolut betrachtete Anzahl (n), doch es ist davon auszugehen, dass diese Gruppe die repräsentativste Aussagekraft hat, da die Hormonantwort auf das Prolaktinom nicht so stark von der Hypophysenvorderlappeninsuffizienz überlagert wird.

Tatsächlich verschwinden einige Korrelationen, die in der Auswertung des gesamten Datensatzes noch signifikant waren. Die Korrelation zwischen Prolaktin und DHEA-S bleibt mit gleichem Korrelationskoeffizienten bei gleicher Signifikanz bestehen, ebenso der Zusammenhang von Alter und IGF-1. Die negative Korrelation zwischen dem Alter und DHEA-S bleibt hingegen nicht mehr signifikant (Tab. 4).

**Tab. 4 Korrelationen bei Patienten mit intakter Hypophysenvorderlappenfunktion**

Korrelation nach Spearman-Rho		Alter	BMI	Prolaktin	DHEA-S	IGF-1
Alter	Korrelationskoeffizient	1,000	0,362	-0,269	-0,206	-0,485
	Signifikanz		0,054	0,089	0,196	0,005
	Anzahl	41	29	41	41	32
BMI	Korrelationskoeffizient	0,362	1,000	0,075	-0,046	-0,194
	Signifikanz	0,054		0,700	0,811	0,353
	Anzahl	29	29	29	29	25
Prolaktin	Korrelationskoeffizient	-0,269	0,075	1,000	0,462	-0,069
	Signifikanz	0,089	0,700		0,002	0,708
	Anzahl	41	29	41	41	32
DHEA-S	Korrelationskoeffizient	-0,206	-0,046	0,462	1,000	0,139
	Signifikanz	0,196	0,811	0,002		0,448
	Anzahl	41	29	41	41	32
IGF-1	Korrelationskoeffizient	-0,485	-0,194	-0,069	0,139	1,000
	Signifikanz	0,005	0,353	0,708	0,448	
	Anzahl	32	25	32	32	32

Die Korrelation zwischen DHEA-S und Prolaktin bleibt in der Kohorte mit intakter Hypophysenvorderlappenfunktion unverändert stark und hoch signifikant bestehen.

#### 4.5 Mikroprolaktinome

##### Zeigt sich ein verstärkter Zusammenhang zwischen Prolaktin und DHEA-S bei Patienten mit Mikroprolaktinom?

Für die Subgruppe der Mikroprolaktinome gilt Ähnliches wie für die Patienten mit gesunden HVL: es sind tendenziell die Patienten mit eingeschlossen, bei der am meisten von einer physiologischen Reaktion auszugehen ist, da das gesunde Gewebe nicht so stark vom Tumor komprimiert wird. Dabei ist zu beachten, dass es eine Überschneidung beider Kriterien gibt. Denn umso größer der Tumor, desto wahrscheinlicher ist eine Insuffizienz des HVL. Bei einer deutlich verringerten Fallzahl ( $n = 29$ ) bleibt signifikant nur noch die Effektstärke von Prolaktin und DHEA-S bestehen. Dabei erhöht sich der Korrelationskoeffizient deutlich.

**Tab. 5 Korrelationen bei Patienten mit Mikroprolaktinom**

Korrelation nach Spearman-Rho		Alter	BMI	Prolaktin	DHEA-S	IGF-1
Alter	Korrelationskoeffizient	1,000	0,187	-0,226	-0,094	-0,311
	Signifikanz		0,473	0,239	0,627	0,139
	Anzahl	29	17	29	29	24
BMI	Korrelationskoeffizient	0,187	1,000	0,074	0,108	-0,184
	Signifikanz	0,473		0,779	0,680	0,511
	Anzahl	17	17	17	17	15
Prolaktin	Korrelationskoeffizient	-0,226	0,074	1,000	0,643	-0,033
	Signifikanz	0,239	0,779		< 0,001	0,880
	Anzahl	29	17	29	29	24
DHEA-S	Korrelationskoeffizient	-0,094	0,108	0,643	1,000	-0,046
	Signifikanz	0,627	0,680	< 0,001		0,831
	Anzahl	29	17	29	29	24
IGF-1	Korrelationskoeffizient	-0,311	-0,184	-0,033	-0,046	1,000
	Signifikanz	0,139	0,511	0,880	0,831	
	Anzahl	24	15	24	24	24

Die Korrelation der Variablen Alter, BMI, Prolaktin, DHEA-S und IGF-1 bei Patienten mit Mikroprolaktinom. Allein die Korrelation zwischen Prolaktin und DHEA-S bleibt signifikant bestehen, der Korrelationskoeffizient erhöht sich deutlich im Vergleich zur gesamten Kohorte.

#### **4.6 Normalisierte Prolaktinwerte**

**Korrelieren die Serumspiegel von Prolaktin und DHEA-S auch dann miteinander, wenn durch die Therapie keine Hyperprolaktinämie mehr vorliegt?**

Ein noch nicht betrachteter Aspekt ist die Korrelation zwischen den untersuchten Hormonen bei therapierten Patienten. In der nun ausgewählten Gruppe sind ausschließlich Patienten, die aktuell keine Hyperprolaktinämie mehr vorweisen. In einigen Fällen lagen sogar Werte unterhalb des Normalbereiches vor. Das Ergebnis ist eine mit  $r_s = 0,391$  und  $p = 0,018$  signifikante Korrelation zwischen Prolaktin und DHEA-S in dieser Gruppe. Dies zeigt, dass auch ohne Prolaktinexzess ein Zusammenhang zwischen Prolaktin und DHEA-S besteht.



#### 4.7 Alter

##### Korrelieren Prolaktin und DHEA-S, nachdem man das Alter als beeinflussende Variable für DHEA-S heraus rechnet?

In Tab. 3, in der die Korrelationen des gesamten Datensatzes betrachtet wurden, fiel mit  $p = 0,019$  eine negative Korrelation zwischen Prolaktin und dem Alter auf. Da der mit dem Alter abnehmende DHEA-S-Spiegel allgemein bekannt ist, wirft dies die Frage auf, ob das Alter einen Einfluss auf den Zusammenhang zwischen Prolaktin und DHEA-S hat. Um diese Frage zu beantworten, wurde eine partielle, nicht parametrische Korrelation mit dem Alter als Kontrollvariable durchgeführt. Das Ergebnis zeigt Tab. 6. Aus dieser wird ersichtlich, dass der Korrelationskoeffizient bei gleichbleibender Signifikanz nur geringfügig kleiner wird, wenn man neben der Korrelation von Prolaktin und DHEA-S das Alter als Kontrollvariable angibt. Das Alter ist somit wahrscheinlich nur eine geringfügige Störvariable.

**Tab. 6 Korrelation zwischen Prolaktin, DHEA-S und dem Alter**

Korrelation nach Spearman-Rho		Prolaktin	DHEA-S	Alter
Prolaktin	Korrelationskoeffizient	1,000	0,463	-0,251
	Signifikanz		< 0,001	0,019
DHEA-S	Korrelationskoeffizient	0,463	1,000	-0,403
	Signifikanz	< 0,001		< 0,001

a. für  $n = 87$

Kontrollvariable: Alter		Prolaktin
DHEA-S	Korrelationskoeffizient	0,409
	Signifikanz	< 0,001

b. für  $n = 84$

Diese Tabelle verdeutlicht, dass nicht nur Prolaktin und DHEA-S mit hohen Korrelationskoeffizienten ( $r_s = 0,463$ ) und auf  $p < 0,001$  stark signifikant korrelieren, sondern sowohl Prolaktin ( $p = 0,019$ ) als auch DHEA-S ( $p < 0,001$ ) negativ mit dem Alter korrelieren. Rechnet man den Einfluss des Alters heraus, so verbleibt ein ebenso signifikanter, mit  $r_s = 0,409$  nur leicht verringerter, Korrelationskoeffizient zwischen Prolaktin und DHEA-S.

#### 4.8 Body-Mass-Index

##### Ist ein möglicher Zusammenhang zwischen Prolaktin und DHEA-S dem BMI zuzuschreiben?

Perić *et al.* beschreiben in ihrer Studie einen signifikanten Zusammenhang zwischen Prolaktin und DHEA-S. Dagegen war eine in selbiger Studie gefundene Korrelation von Prolaktinomen und DHEA-S auf den BMI zurückzuführen und blieb somit nicht signifikant. Dies gibt Anlass, den BMI als Komponente des metabolischen Syndroms mit einer neuen Patientengruppe auf seinen Einfluss als Störvariable zu überprüfen.

Da nicht bei allen Patienten dieser Studie Angaben zu Größe und Gewicht vorliegen, reduziert sich die Größe der Kohorte für diese Fragestellung von 87 auf 62. Eine Überprüfung der verbleibenden 62 Patienten ergab in der einfachen Korrelation nach Spearman-Rho zwischen Prolaktin und DHEA-S eine mit  $p < 0,001$  hoch signifikante Korrelation mit nahezu identischem Korrelationskoeffizienten wie in dem des gesamten Datensatzes. Wie schon für das Alter, wurde eine nicht parametrische partielle Korrelation mit dem Spearman-Rho-Test durchgeführt. Aus dieser ist ersichtlich, dass der BMI in diesem Datensatz keinen Einfluss hat.

**Tab. 7 Korrelation zwischen Prolaktin, DHEA-S und dem BMI**

Korrelation nach Spearman-Rho		Prolaktin	DHEA-S	BMI
Prolaktin	Korrelationskoeffizient	1,000	0,468	-0,091
	Signifikanz		< 0,001	0,480
DHEA-S	Korrelationskoeffizient	0,468	1,000	-0,009
	Signifikanz	< 0,001		0,945

a. für n = 62

Kontrollvariable: BMI		Prolaktin
DHEA-S	Korrelationskoeffizient	0,469
	Signifikanz	< 0,001

b. für n = 59

Sowohl Prolaktin als auch DHEA-S korrelieren nicht nennenswert mit dem BMI. Bezieht man den BMI als Störvariable für die Korrelation zwischen Prolaktin und DHEA-S mit ein, bleibt es bei einem nahezu unveränderten Korrelationskoeffizienten zwischen den beiden Hormonen. Dabei ist zu beachten, dass sich aufgrund des teils nicht bekannten BMI die Anzahl der miteingeschlossenen Patienten für diese Fragestellung verringert.

#### 4.9 Insulin-like-growth factor 1

##### Korreliert DHEA-S mit IGF-1?

Wie in Abs 2.1 beschrieben, erhöhte sich der IGF-1-Spiegel bei DHEA-Substitution und wurde in einer anderen Studie ein altersunabhängiger Zusammenhang zwischen DHEA-S und IGF-1 allein bei Frauen festgestellt, während weitere Studien dies widerlegen. Da die Ergebnisse widersprüchlich sind und die Patientenkohorten andere waren, wurde dieser Aspekt von uns mitbetrachtet.

Schaut man sich die Korrelation in der gesamten Patientengruppe dieser Studie an, bei welcher der IGF-1 Wert bekannt war ( $n = 68$ ), so lässt sich mit  $r_s = 0,244$  und  $p = 0,045$  eine mäßig starke Korrelation erkennen. Nimmt man das Alter aber als Kontrollvariable einer partiellen Korrelation nach Spearman-Rho, so verschwindet eine signifikante Korrelation. Hierdurch ist offensichtlich, dass die Korrelation zwischen DHEA-S und IGF-1 im Wesentlichen auf das Alter zurückzuführen ist bzw. sich Altersveränderungen beide Hormonspiegel ähnlich auswirken. Auf die geschlechtsspezifischen Unterschiede soll im nächsten Abschnitt genauer eingegangen werden.

**Tab. 8 Korrelation zwischen DHEA-S und IGF-1**

Korrelation nach Spearman-Rho		DHEA-S	IGF-1	Alter
DHEA-S	Korrelationskoeffizient	1,000	0,244	-0,430
	Signifikanz		0,045	< 0,001
IGF-1	Korrelationskoeffizient	0,244	1,000	-0,435
	Signifikanz	0,045		< 0,001

a. für  $n = 68$

Kontrollvariable: Alter		DHEA-S
IGF-1	Korrelationskoeffizient	0,070
	Signifikanz	0,572

b. für  $n = 65$

DHEA-S und IGF-1 korrelieren jeweils hoch signifikant negativ mit dem Alter, während sie untereinander mit einem niedrigeren Signifikanzniveau und geringerem Koeffizienten korrelieren. Betrachtet man das Alter als Störvariable, verbleibt nur ein sehr geringer, nicht signifikanter Korrelationskoeffizient zwischen DHEA-S und IGF-1.

#### **4.10 Geschlechtsspezifische Unterschiede**

##### **Gibt es bei den Ergebnissen relevante Unterschiede zwischen den Geschlechtern?**

Für Frauen und Männer gelten generell verschiedene Normwerte bei den Hormonspiegeln. Dennoch wurden beide Geschlechter in dieser Studie bisher nur gemischt betrachtet. In diesem Abschnitt soll es um mögliche geschlechtsspezifische Unterschiede gehen. Dabei ist zu beachten, dass, neben einiger fehlender Werte beim IGF-1, mit  $n = 52$  mehr Frauen in der Studie betrachtet wurden als Männer ( $n = 35$ ).

Bei beiden Geschlechtern gibt es einen negativen Zusammenhang jeweils zwischen DHEA-S und dem Alter sowie zwischen IGF-1 und dem Alter. Diese Korrelation ist bei Männern deutlich stärker als bei Frauen. Dass es, wenn schon nicht insgesamt, zumindest bei Frauen einen Zusammenhang zwischen IGF-1 und DHEA-S Konzentrationen im Blut gibt, lässt sich für diesen Datensatz klar widerlegen. Der positive Korrelationskoeffizient ist bei beiden Geschlechtern mit einer nahezu identischen Effektstärke nicht signifikant ausgeprägt.

Prolaktin und DHEA-S korrelieren in beiden Kohorten signifikant positiv miteinander, wenn auch bei Frauen deutlicher als bei Männern. Ein weiterer Unterschied ist bei dem negativ korrelierenden altersabhängigen Prolaktinspiegel erkennbar, welcher bei Frauen stärker und vor allem deutlich signifikanter ist.

**Tab. 9 Nach Geschlecht getrennte Analyse**

Korrelation nach Spearman-Rho		Alter	Prolaktin	DHEA-S	IGF-1
Alter	Korrelationskoeffizient	1,000	-0,374	-0,455	-0,283
	Signifikanz		0,006	0,001	0,073
	Anzahl	52	52	52	41
weiblich	Korrelationskoeffizient	1,000	-0,298	-0,603	-0,613
	Signifikanz		0,083	< 0,001	0,001
	Anzahl	35	35	35	27
männlich	Korrelationskoeffizient	-0,374	1,000	0,461	0,021
	Signifikanz	0,006		0,001	0,895
	Anzahl	52	52	52	41
Prolaktin	Korrelationskoeffizient	-0,298	1,000	0,362	0,309
	Signifikanz	0,083		0,033	0,117
	Anzahl	35	35	35	27
weiblich	Korrelationskoeffizient	-0,455	0,461	1,000	0,289
	Signifikanz	0,001	0,001		0,067
	Anzahl	52	52	52	41
Männer	Korrelationskoeffizient	-0,603	0,362	1,000	0,290
	Signifikanz	< 0,001	0,033		0,142
	Anzahl	35	35	35	27
männlich	Korrelationskoeffizient	-0,283	0,021	0,289	1,000
	Signifikanz	0,073	0,895	0,067	
	Anzahl	41	41	41	41
IGF-1	Korrelationskoeffizient	-0,613	0,309	0,290	1,000
	Signifikanz	0,001	0,117	0,142	
	Anzahl	27	27	27	27

Vergleich der Korrelationen beider Geschlechter. Bei Männern und Frauen zeigen sich von den Tendenzen her gleiche Zusammenhänge, wenn auch verschieden stark ausgeprägt und signifikant. So zeigt sich die Korrelation zwischen Prolaktin und DHEA-S bei Frauen stärker, ebenso wie zwischen Prolaktin und dem Alter. Bei Männern kristallisiert sich der altersabhängige Verlauf von DHEA-S und IGF-1 besonders heraus.

## **V. Diskussion**

### **5.1 Bewertung der Verteilung**

Mit 87 Personen umfasst diese Studie, soweit es uns bekannt ist, eine deutlich größere Anzahl an Patienten mit einem Prolaktinom als in bisherigen Studien zu diesem Thema betrachtet wurden. Von diesen waren rund 60 % ( $n = 52$ ) weiblich und 40 % ( $n = 35$ ) männlich. Insgesamt wurden bei 33 % der Patienten ein Mikro- und bei 47 % ein Makroprolaktinom diagnostiziert. Bei den restlichen 20 % war die Adenomgröße im Nachhinein nicht mehr zu ermitteln. Dass die Inzidenz von Prolaktinomen bei Frauen höher als bei Männern liegt ist bekannt, wobei die Daten für ein genaues Geschlechterverhältnis je nach Studie variieren. In der Anzahl von Mikro- zu Makroprolaktinomen weicht der Datensatz dieser Studie jedoch deutlich zu Gunsten der Makroprolaktinome von der üblichen Verteilung ab. Dabei ist zu beachten, dass die Größe des Adenoms aufgrund des retrospektiven Studiendesigns in 20 % der Fälle nicht herausgefunden werden konnte, und das tatsächliche Verhältnis somit von dem ermittelten abweichen kann. Es wäre höchstens eine Mutmaßung, ob die Angabe einer Tumorgöße tendenziell häufiger bei kleineren Befunden ungenannt bliebe. Trotz dieser Ungenauigkeit bleibt insbesondere eine Diskrepanz zwischen der beobachteten Häufigkeit anderer Studien und den in Relation dazu zu wenigen Frauen mit Mikroprolaktinomen in diesem Datensatz.

Übereinstimmend mit vorangegangenen Studien ist die Korrelation zwischen dem Alter und der Tumorgöße. Dies ist damit zu erklären, dass Mikroprolaktinome besonders häufig Frauen im gebärfähigen Alter betreffen und Makroprolaktinome oft bei Männern um die 40 Jahre vorkommen und damit im Durchschnitt etwas später. Der Datensatz steht in diesem Punkt somit im Konsens mit der bekannten Epidemiologie.

Einschränkend ist zu beachten, dass mittels nichtparametrischer Tests dem Alter lediglich die zwei Gruppen „Mikro- und Makroprolaktinom“ gegenüber gestellt wurden und nicht der größte Querschnitt des Prolaktinoms in Millimetern. Eine weitere Ungenauigkeit kommt dadurch zustande, dass bei den Patienten jeweils das Alter in die Studie mit einfließt, welches sie zum Zeitpunkt der zu Grunde liegenden Labormessung hatten. Dieses Alter ist in einigen Fällen ein späteres als das zur Diagnosestellung.

## 5.2 Interpretation der Ergebnisse

In dem untersuchten Datensatz konnte mittels Spearman-Rho eine hoch signifikante, stark positive Korrelation zwischen Prolaktin- und DHEA-S gefunden werden (Abs. 4.3). Diese zeigte sich ebenso stark wie andere, gut erforschte Zusammenhänge. So präsentierten sich in der gleichen Analyse DHEA-S und IGF-1 jeweils negativ mit dem Alter korrelierend, was mit dem bekannten altersabhängigen Verlauf beider übereinstimmt.

Im Folgenden wurden einzelne Subgruppen, Patienten mit gesunder HVL-Funktion (Abs. 4.4) und Mikroprolaktinome (Abs. 5.3), untersucht. Dabei zeigte sich die Korrelation zwischen Prolaktin und DHEA-S stärker reproduzierbarer als diejenige zwischen jeweils DHEA-S und IGF-1 mit dem Alter.

Weiter sollten mögliche Störvariablen für die gefundene Korrelation ausgeschlossen werden. In Betracht kamen das Alter (Abs. 4.7) und der BMI (Abs. 4.8). Ersteres korrelierte, wenn auch nur schwächer und mit geringerem Signifikanzniveau, gleich gerichtet mit DHEA-S und IGF-1. Einen möglichen Einfluss des BMI hatten Perić *et al.* untersucht und schließlich ausgeschlossen, wobei die von ihnen untersuchte Kohorte kleiner war und sich eine einmalig untersuchte Patientengruppe nicht zwangsläufig auf die Allgemeinheit übertragen lässt. Beide möglichen Drittvariablen wurden mittels partieller, nicht parametrischer Korrelation ausgewertet. Dabei konnte der BMI sicher als Störvariable ausgeschlossen werden und auch das Alter hat nur einen geringfügigen Einfluss.

Nachdem sich die Korrelation durch die oben genannten Aspekte bekräftigen ließ, wurde eine weitere Subgruppe betrachtet: Patienten mit einem Prolaktinom, deren Prolaktinspiegel therapiebedingt nicht mehr erhöht waren (Abs. 4.6). Die Korrelation zwischen Prolaktin und DHEA-S ließ sich auch hier reproduzieren, wenn auch mit geringerem Korrelationskoeffizienten und Signifikanzniveau. Das führt zu der Überlegung, ob es einen generellen Zusammenhang zwischen den beiden Hormonen unabhängig vom Tumorgeschehen gibt.

Abs. 4.9 greift die widersprüchliche Datenlage auf, ob DHEA-S- und IGF-1-Spiegel unabhängig vom Alter miteinander korrelieren, obwohl sie verschiedenen Achsen zugeordnet werden. Dies konnte für diesen Patientenpool bei Prolaktinom-Patienten widerlegt werden, sowohl insgesamt wie auch einzeln für beide Geschlechter (Abs. 4.10).

Eine weitere gefundene Auffälligkeit war die negative Korrelation zwischen dem Alter und dem Prolaktin. Bereits bei der Analyse der gesamten Kohorte (Abs. 4.3) war diese sichtbar, bei der nach Geschlechtern getrennten Auswertung zeigte sie sich bei den Frauen besonders ausgeprägt und hoch signifikant. Bei gesunden Probandinnen wäre physiologischerweise davon auszugehen, dass ihr Prolaktinspiegel im Blut im fortpflanzungsfähigen Alter höher ist als postmenopausal, sodass es zu altersabhängigen Unterschieden käme. Dieser biologische Effekt

sollte aufgrund des Prolaktinoms überdeckt sein. Geht man nun davon aus, dass ein Prolaktinom bei prämenopausalen Frauen aufgrund von Zyklusstörungen frühzeitig und in der Größe als Mikroprolaktinom erkannt wird, würde man einen positiven Zusammenhang erwarten. Dennoch zeigen die Ergebnisse eine stark signifikante negative Korrelation zwischen dem Alter und Prolaktin. Bei Männern geht die Tendenz in die gleiche Richtung, die negative Korrelation ist aber nicht signifikant. Eine mögliche Erklärung ist ein insgesamt funktionstüchtigeres hormonproduzierendes Gewebe und somit auch der NNR bei jüngeren Menschen, sodass diese mit einer höheren Hormonkonzentration auf die Veränderungen durch den Tumor reagieren.

Auch die geschlechtergetrennte Auswertung bestätigte den mehrfach beschriebenen Zusammenhang zwischen Prolaktin und DHEA-S. Bei den Männern war der Korrelationskoeffizient jedoch niedriger, was sich damit erklären lässt, dass bei ihnen besonders viele Makroprolaktinome vorkamen, welche die Funktion des HVL besonders stark einschränken.

Die in dieser Studie sichtbare positive Korrelation zwischen Prolaktin- und DHEA-S-Spiegeln ist gerade deshalb so hervorzuheben, weil DHEA-S neben ACTH auch über GnRH reguliert wird, welches von Prolaktin gehemmt wird. Ob der Zusammenhang kausal ist, kann durch das retrospektive Studiendesign nicht geklärt werden. Allerdings lassen die Ergebnisse aus experimentellen Studien (Glasow A, 1996) eine Verbindung zwischen Prolaktin und DHEA-S über das adrenale Gewebe vermuten. Nach der Dringenberg-Hypothese könnte es auch sein, dass durch trophe Stimulation durch einen Wachstumsfaktor wie Prolaktin oder IGF-1 die Gewebetiefe der Nebenniere reguliert wird, was sich nach der *critical width*-Hypothese hauptsächlich in einem Zuwachs der *Zona reticularis* und der Sekretionskapazität für DHEA-S niederschlagen würde.

Zu einem späten Zeitpunkt im Progress dieser Arbeit wurde eine prospektive Studie zu der Androgen-Sekretion bei Patienten mit Prolaktinom veröffentlicht (Moria *et. al.* 2019). In dieser wurde ein hoch signifikanter Zusammenhang zwischen Prolaktin und DHEA-S vor sowie im Verlauf der Therapie der Patienten beschrieben. Die Ergebnisse dieser Forschung sind analog mit denen unserer Studie, was die untersuchte Korrelation zwischen Prolaktin und DHEA-S bekräftigt.



### 5.3 Weitere Fehleranalyse

Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns können Fehler bezüglich der Validität der verwendeten Daten nicht ausgeschlossen werden. Dies kann zu folgenden übergeordneten Fehlern geführt haben:

- Der Zeitraum der zugrunde gelegten Labormessung zog sich über 14 (UKD) bzw. 18 (UMR) Jahre und stammt aus zwei verschiedenen Laboren. Daher ist es möglich, dass zur Erfassung der Laborparameter verschiedene Assays verwendet wurden, ohne dass dies im Nachhinein nachvollziehbar wäre. Auch kommt durch die Angabe in verschiedenen Messeinheiten eine weitere Ungenauigkeit und Fehlerquelle hinzu.
- Ferner standen bei einigen Patienten mehrere Laborergebnisse, teils über eine Zeitspanne von Jahren, zur Auswahl. Da pro Patient nur die Laborbefunde eines Zeitraumes mit in die Studie einfließen, musste dieser manuell ausgewählt werden, wodurch ein systematischer Fehler entstehen könnte. Nach welchen Kriterien hier ausgewählt wurde, ist in Abs. 4.1 aufgeführt.
- Von den insgesamt 194 Patienten mit diagnostiziertem Prolaktinom wurden 103 aus der Studie ausgeschlossen, weil der DHEA-S Wert nicht bestimmt wurde. Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns und weil wir keine Blutabnahme ohne therapeutische Konsequenz für den Patienten durchführen wollten, konnten diese Werte nicht mehr nachgetragen werden. Diese Vorauswahl ist als systemischer Fehler zu betrachten, insbesondere, da es sein kann, dass der Wert des Östrogen bestimmt wurde, um eine Hyperandrogenämie auszuschließen. Dies würde die Patientenkohorte dieser Studie verzerren.
- Viele Hormone im Körper variieren je nach Tageszeit, Schlafrhythmus, *prä-* und *postprandial* und bei Frauen je nach Zyklusphase. Diese Einflussfaktoren konnten nicht systematisch erfasst werden und sind als mögliche Störvariable zu betrachten. Außerdem existieren neben einem Prolaktinom einige weitere Faktoren (siehe Abs. 1.1.1) die einen Einfluss auf die Höhe des Prolaktinspiegels haben. Auch hieraus ergeben sich mögliche Störvariablen.
- In dieser Studie wurden Patienten in unterschiedlichen Stadien ihres Prolaktinoms gemischt betrachtet. Dadurch konnte die Patientenkohorte deutlich vergrößert werden. Auch war es möglich, Patienten ohne aktuell vorliegende Hyperprolaktinämie gesondert auszuwerten. Dieses Vorgehen birgt Fehlerquellen, allen voran der Einfluss des Dopaminagonisten und/oder der Teilresektion auf die Tumoraktivität, sowie eine nicht sicher erfassbare Compliance des Patienten bei seiner Medikamenteneinnahme.
- Des Weiteren ist zu hinterfragen, bei welcher Studiengröße eine ausreichende Anzahl erreicht ist, um repräsentative Ergebnisse zu bekommen. Erschwerend kommt die große

Spannweite der Prolaktinspiegel hinzu. Dafür, dass die Größe des Studienkollektivs genügte, spricht die in den Teilgruppen häufig hohe Signifikanz der Korrelationen und die Übereinstimmung der Ergebnisse mit vorangegangenen Studien.

## VI. Zusammenfassung

In diese retrospektive Studie wurden 87 Patienten der UMR und des UKD mit einem diagnostizierten Prolaktinom aufgenommen und zusammen ausgewertet. Verglichen wurden neben Charakteristika wie Geschlecht, Alter, BMI, Tumorgroße und HVL-Funktion die erhobenen Laborspiegel. Das Hauptaugenmerk lag dabei auf einer möglichen Korrelation zwischen Hormonen und Faktoren verschiedener Achsen: Prolaktin, DHEA-S und IGF-1.

Dabei fanden wir heraus, dass Prolaktin stark signifikant mit DHEA-S korreliert. Dies geschieht unabhängig vom BMI und auch das Alter ist als eine kaum ins Gewicht fallende Störvariable zu bewerten. Grund dafür könnte eine direkte Wirkung von Prolaktin auf die NNR sein.

Bei Patienten mit intakter HVL-Funktion und/oder den Patienten, deren Prolaktinom kleiner als 1 cm groß war, lässt sich ein größerer Korrelationskoeffizient errechnen. Die Korrelation bleibt sogar bei Patienten bestehen, deren Prolaktinspiegel therapiebedingt nicht mehr erhöht sind. Weitere Studien sind an dieser Stelle nötig.

DHEA-S und IGF-1 haben jeweils einen altersabhängigen Verlauf, korrelieren aber nicht miteinander.

Diese Studienergebnisse ließen sich, wenn auch teilweise in unterschiedlichen Ausmaßen, bei beiden Geschlechtern zeigen. Abschließend ist hervorzuheben, dass aufgrund einer Korrelation nicht zwangsläufig von einer Kausalität auszugehen ist.

**Tab 10. Korrelationen nach betrachteten Subgruppen dieser Arbeit**

Korrelation zwischen Prolaktin und DHEA-S	$r_s$	p	n
Gesamte Kohorte	0,463	< 0,001	87
Patienten mit gesundem HVL	0,462	0,002	41
Patienten mit Mikroprolaktinomen	0,643	< 0,001	29
Patienten ohne Hyperprolaktinämie	0,391	0,018	36
partielle Korrelation, Kontrollvariable: Alter	0,409	< 0,001	84
partielle Korrelation, Kontrollvariable: BMI	0,469	< 0,001	59
Frauen	0,461	0,001	52
Männer	0,362	0,033	35

Zwischen Prolaktin und DHEA-S besteht durchgängig, meist stark signifikant, eine Korrelation

## VII. Anhang

### 7.1 Literaturverzeichnis

17. Februar 2002. "Wundermittel": DHEA- ein Hormon mit vielfältigen Wirkungen. [online]. *Deutsche Apotheker Zeitung*, 34. Verfügbar unter: <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2002/daz-8-2002/uid-5535>
- ABBARA A, CLARKE SA, NESBITT A, ALI S, COMNINOS AN, HATFIELD E, MARTIN NM, SAM AH, MEERAN K, DHILLO WS., 2018. Interpretation of Serum Gonadotropin Levels in Hyperprolactinaemia. [online]. *Neuroendocrinology*, 105-113. *Neuroendocrinology*. Verfügbar unter: doi:10.1159/000489264.
- ARLT W, A.B., 2003. Mitteilungen der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie. Stellungnahme für die Hormon-toxikologie-Kommission der DGE - Therapeutisches Potential, 4-6.
- ARMAKOLAS N, ARMAKOLAS A, ANTONOPOULOS A, DIMAKAKOS A, STATHAKI M, KOUTSILIERIS M, 2016. The role of the IGF-1 Ec in myoskeletal system and osteosarcoma pathophysiology. [online]. *Critical reviews in oncology/hematology*, 137-145. *Critical reviews in oncology/hematology*. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.critrevonc.2016.11.004.
- BRAHIMAJ A, MUKA T, KAVOUSI M, LAVEN JS, DEGHAN A, FRANCO OH, 2017. Serum dehydroepiandrosterone levels are associated with lower risk of type 2 diabetes: the Rotterdam Study. [online]. *Diabetologia*, 137-145. *Diabetologia*. Verfügbar unter: doi:10.1007/s00125-016-4136-8
- BRZEZIAŃSKA E, DOMAŃSKA D, JEGIER A, 2014. Gene doping in sport - Perspectives and risks. [online]. *Biology of Sport*, 251-259. *Biology of Sport*. Verfügbar unter: doi:10.5604/20831862.1120931.
- CASANUEVA FF, MOLITCH ME, SCHLECHTE JA, ET AL., 2006. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. [online]. *Clinical Endocrinology*, 265-273. *Clinical Endocrinology*. Verfügbar unter: doi:10.1111/j.1365-2265.2006.02562.x
- CHANSON P, ARNOUX A, MAVROMATI M, BRAILLY-TABARD S, MASSART C, YOUNG J, PIKETTY ML, SOUBERBIELLE JC AND VARIETE INVESTIGATORS., 2016. Reference Values for IGF-I Serum Concentrations: Comparison of Six Immunoassays. [online]. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. Verfügbar unter: doi:10.1210/jc.2016-1257.
- DELGRANGE E, TROUILLAS J, MAITER D, DONCKIER J, TOURNIAIRE J., 1997. Sex-related difference in the growth of prolactinomas: a clinical and proliferation marker study. [online]. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. Verfügbar unter: doi:10.1210/jcem.82.7.4088
- DHATARIYA K, BIGELOW ML, NAIR KS., 2005. Effect of dehydroepiandrosterone replacement on insulin sensitivity and lipids in hypoadrenal women [online]. *Diabetes*, 765-769. *Diabetes*. Verfügbar unter: doi:10.2337/diabetes.54.3.765
- DRINGENBERG T, SCHWITALLA M, HAASE M, SCHERBAUM WA, WILLENBERG HS., 2013. Control of CYP11B2/CYP11B1 expression ratio and consequences for the zonation of the adrenal cortex. [online]. *Hormone and metabolic research*, 81-85. *Hormone and metabolic research*. Verfügbar unter: doi:10.1055/s-0032-1331210
- EBERMANN E, 2006-2011. 3.1.3.3.2.1 Kolmogorov-Smirnov-Test mit SPSS [online]. 18. Juni 2010 [Zugriff am: 16. Oktober 2019]. Verfügbar unter: <https://www.univie.ac.at/ksa/elearning/cp/quantitative/quantitative-62.html>
- FREEMAN ME, KANYICSKA B, LERANT A, NAGY G, 2000. Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. [online]. *Physiological reviews*, 1523-1631. *Physiological reviews*. Verfügbar unter: doi:10.1152/physrev.2000.80.4.1523
- FU W, DUAN L, GENG S. Surgical Outcomes of Cavernous Sinus Syndrome in Pituitary Adenomas. [online]. *World Neurosurgery*, 526-533. *World Neurosurgery*. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.wneu.2017.08.049.
- GLASOW A, BREIDERT M, HAIDAN A, ANDEREGG U, KELLY PA, BORNSTEIN SR., 1996. Functional aspects of the effect of prolactin (PRL) on adrenal steroidogenesis and distribution of the PRL receptor in the human adrenal gland. [online]. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 3103-3111. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. Verfügbar unter: doi:10.1210/jcem.81.8.8768882
- IGLESIAS P, ARCANO K, BERROCAL VR, BERNAL C, VILLABONA C, DÍEZ JJ, 2018. Giant Prolactinoma in Men: Clinical Features and Therapeutic Outcomes. [online]. *Hormone and metabolic research*, 791-796. *Hormone and metabolic research*. Verfügbar unter: doi:10.1055/a-0752-0741.

- IGLESIAS P, ARCANO K, TRIVIÑO V, GARCÍA-SANCHO P, DÍEZ JJ, VILLABONA C, CORDIDO F., 2017. Prevalence, Clinical Features, and Natural History of Incidental Clinically Non-Functioning Pituitary Adenomas. [online]. *Endocrinology*, 654-659. Endocrinology. Verfügbar unter: doi:10.1055/s-0043-115645.
- IGLESIAS P, BERNAL C, VILLABONA C, CASTRO JC, ARRIETA F, DÍEZ JJ, 2012. Prolactinomas in men: a multicentre and retrospective analysis of treatment outcome. [online]. *Clinical Endocrinology*, 281-287. Clinical Endocrinology. Verfügbar unter: doi:10.1111/j.1365-2265.2012.04351.x.
- JANKOWSKI CM, GOZANSKY WS, KITTELSON JM, VAN PELT RE, SCHWARTZ RS, KOHRT WM., 2008. Increases in bone mineral density in response to oral dehydroepiandrosterone replacement in older adults appear to be mediated by serum estrogens. [online]. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 4767-4773. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. Verfügbar unter: doi:10.1210/jc.2007-2614
- JANKOWSKI CM, GOZANSKY WS, SCHWARTZ RS, DAHL DJ, KITTELSON JM, SCOTT SM, VAN PELT RE, KOHRT WM., 2006. Effects of dehydroepiandrosterone replacement therapy on bone mineral density in older adults: a randomized, controlled trial. [online]. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 2986-2993. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. Verfügbar unter: doi:10.1210/jc.2005-2484
- KASAYAMA S, MORITA S, OTSUKI M, ASANUMA N, SAITO H, MUKAI M, KOGA M., 2007. Independent association between insulin-like growth factor-I and dehydroepiandrosterone sulphate in women in middle adulthood. [online]. *Clinical Endocrinology*, 797-802. Clinical Endocrinology. Verfügbar unter: doi:10.1111/j.1365-2265.2007.02815.x
- KAWANO H, YASUE H, KITAGAWA A, HIRAI N, YOSHIDA T, SOEJIMA H, MIYAMOTO S, NAKANO M, OGAWA H., 2003. Dehydroepiandrosterone supplementation improves endothelial function and insulin sensitivity in men. [online]. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 3190-3195. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. Verfügbar unter: doi:10.1210/jc.2002-021603
- KHARLIP J, SALVATORI R, YENOKYAN G, WAND GS., 2009. Recurrence of hyperprolactinemia after withdrawal of long-term cabergoline therapy. [online]. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 2428-2436. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. Verfügbar unter: doi:10.1210/jc.2008-2103
- KIMONIDES VG, KHATIBI NH, SVENDSEN CN, SOFRONIEW MV, HERBERT J., 1998. Dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA-sulfate (DHEAS) protect hippocampal neurons against excitatory amino acid-induced neurotoxicity. [online]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1852-1857. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. Verfügbar unter: doi:10.1073/pnas.95.4.1852
- KLIBANSKI A, 2010. Clinical practice. Prolactinomas. [online]. *The New England Journal of Medicine*, 1219-1226. The New England Journal of Medicine. Verfügbar unter: doi:10.1056/NEJMc0912025
- KLINGE CM, CLARK BJ, PROUGH RA., 2018. Dehydroepiandrosterone Research: Past, Current, and Future. [online]. *Vitamins and hormones*, 1-28. Vitamins and hormones. Verfügbar unter: doi:10.1016/bs.vh.2018.02.002
- LA TORRE D, FALORNI A., 2007. Pharmacological causes of hyperprolactinemia. *Therapeutics and clinical risk management*, 929-951. Therapeutics and clinical risk management.
- LABRIE F., 2010. DHEA, important source of sex steroids in men and even more in women [online]. *Progress in brain research*, 97-148. Progress in brain research. Verfügbar unter: doi:10.1016/S0079-6123(10)82004-7.
- LASCO A, FRISINA N, MORABITO N, GAUDIO A, MORINI E, TRIFILETTI A, BASILE G, NICITA-MAURO V, CUCINOTTA D., 2001. Metabolic effects of dehydroepiandrosterone replacement therapy in postmenopausal women. [online]. *European journal of endocrinology*, 457-461. European journal of endocrinology. Verfügbar unter: doi:10.1530/eje.0.1450457
- MAH PM, W.J., 2002. Hyperprolactinemia: etiology, diagnosis, and management. [online]. *Seminars in reproductive medicine*, 365-374. Seminars in reproductive medicine. Verfügbar unter: doi:10.1055/s-2002-36709
- MAJOR JM, LAUGHLIN GA, KRITZ-SILVERSTEIN D, WINGARD DL, BARRETT-CONNOR E., 2010. Insulin-like growth factor-I and cancer mortality in older men. [online]. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 1054-1059. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. Verfügbar unter: doi:10.1210/jc.2009-1378
- MELMED S, CASANUEVA FF, HOFFMAN AR, KLEINBERG DL, MONTORI VM, SCHLECHTE JA, WASS JAH., 2011. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. [online]. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 273-288. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. Verfügbar unter: doi:10.1210/jc.2010-1692.

- MORIA Y, KORTBAWI R, EL-ASMAR N, ARAFAH BM, 2019. Increased androgen secretion in patients with prolactinomas: the impact of altered HPA function. [online]. *Pituitary*, 170-178. Pituitary. Verfügbar unter: doi:10.1007/s11102-019-00948-w.
- NARAYAN V, MOHAMMED N, BIR SC, SAVARDEKAR AR, PATRA DP, BOLLAM P, NANDA A., 2018. Long-Term Outcome of Nonfunctioning and Hormonal Active Pituitary Adenoma After Gamma Knife Radiosurgery. [online]. *World Neurosurgery*, 824-832. World Neurosurgery. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.wneu.2018.03.094
- ORENTREICH N, BRIND JL, RIZER RL, VOGELMAN JH, 1984. Age changes and sex differences in serum dehydroepiandrosterone sulfate concentrations throughout adulthood. [online]. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 551-555. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. Verfügbar unter: doi:10.1210/jcem-59-3-551
- PANJARI M, D., SR., 2007. DHEA therapy for women: effect on sexual function and wellbeing. [online]. *Human reproduction update*, 239-248. Human reproduction update. Verfügbar unter: doi:10.1093/humupd/dml055
- PERIĆ B, KRULJAC I, ŠUNDALIĆ S, PEĆINA HI, JOVIĆ A, ŠTEFANOVIĆ M, BUTORAC D, VRKLJAN M., 2016. Obesity and hypercholesterolemia in patients with prolactinomas: Could DHEA-S and growth hormone be the missing link? [online]. *Endocrine Research*, 200-6. Endocrine Research. Verfügbar unter: doi:10.3109/07435800.2015.1135444.
- PETRI MA, MEASE PJ, MERRILL JT, ET AL., 2004. Effects of prasterone on disease activity and symptoms in women with active systemic lupus erythematosus. [online]. *Arthritis and rheumatism*, 2858-2868. Arthritis and rheumatism. Verfügbar unter: doi:10.1002/art.20427
- RABE T, AHRENDT HJ, ALBRING C, ET AL. Dehydroepiandrosterone and its Sulfate. Joint Statement by the German Society for Gynecological Endocrinology and Reproductive Medicine (DGGEF) and the German Professional Association of Gynecologists (BVG), 2015, 318-341.
- RABE T, REISCH N, SCHOPOHL J, WILDT L, MUECK AO, BOHNET HG, STROWITZKI T, 2013. Prolaktin und hyperprolaktinämie Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin (DGGEF) e.V. *Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie*, 101-128. Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie.
- RAYNAUD-SIMON A, LAFONT S, BERR C, DARTIGUES JF, BAULIEU EE, LE BOUC Y., 2001. Plasma insulin-like growth factor I levels in the elderly: relation to plasma dehydroepiandrosterone sulfate levels, nutritional status, health and mortality. [online]. *Gerontology*, 198-206. Gerontology. Verfügbar unter: doi:10.1159/000052799
- RODRÍGUEZ-PACHECO F, LUQUE RM, GARCÍA-NAVARRO S, GRACIA-NAVARRO F, CASTAÑO JP, MALAGÓN MM., 2005. Ghrelin induces growth hormone (GH) secretion via nitric oxide (NO)/cGMP signaling. [online]. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 452-453. Annals of the New York Academy of Sciences. Verfügbar unter: doi:10.1196/annals.1327.087
- SAVINEAU JP, MARTHAN R, DUMAS DE LA ROQUE E., 2013. "Role of DHEA in cardiovascular diseases. [online]. *Biochemical pharmacology*, 718-726. Biochemical pharmacology. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.bcp.2012.12.004
- SERRI O, CHIK CL, UR E, EZZAT S., 2003. Diagnosis and management of hyperprolactinemia. *Canadian Medical Association journal*, 575-581. Canadian Medical Association journal.
- SHANMUGALINGAM T, BOSCO C, RIDLEY AJ, VAN HEMELRIJCK M, 2016. Is there a role for IGF-1 in the development of second primary cancers? [online]. *Cancer medicine*, 3353-3367. Cancer medicine. Verfügbar unter: doi:10.1002/cam4.871
- SHENENBERGER D, 16 Mai 2018, 12:00. *Hyperprolactinemia* [online] [Zugriff am: 16. Oktober 2019]. Verfügbar unter: <https://emedicine.medscape.com/article/121784-overview>
- SMITH TP, KAVANAGH L, HEALY ML, MCKENNA TJ., 2007. Technology insight: measuring prolactin in clinical samples. [online]. *Nature clinical practice. Endocrinology & metabolism*, 279-289. Nature clinical practice. Endocrinology & metabolism. Verfügbar unter: doi:10.1038/ncpendmet0447
- SPINAZZOLA JM, K.L.M., 2016. Pharmacological therapeutics targeting the secondary defects and downstream pathology of Duchenne muscular dystrophy. [online]. *Expert Opinion on Orphan Drugs*, 1179-1194. Expert Opinion on Orphan Drugs. Verfügbar unter: doi:10.1080/21678707.2016.1240613

VALENTI G, DENTI L, MAGGIO M, CEDA G, VOLPATO S, BANDINELLI S, CERESINI G, CAPPOLA A, GURALNIK JM, FERRUCCI L., 2004. Effect of DHEAS on skeletal muscle over the life span: the InCHIANTI study. [online]. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 466-472. The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences. Verfügbar unter: doi:10.1093/gerona/59.5.m466

VERMEULEN A, SUY E, RUBENS R., 1977. Effect of prolactin on plasma DHEA (s) levels. [online]. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 1222-1225. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. Verfügbar unter: doi:10.1210/jcem-44-6-1222

WEILL-ENGERER S, DAVID JP, SAZDOVITCH V, LIERE P, EYCHENNE B, PIANOS A, SCHUMACHER M, DELACOURTE A, BAULIEU EE, AKWA Y., 2002. Neurosteroid quantification in human brain regions: comparison between Alzheimer's and nondemented patients. [online]. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 5138-5143. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. Verfügbar unter: doi:10.1210/jc.2002-020878

YAMAJI T, ISHIBASHI M, TAKAKU F, TERAMOTO A, TAKAKURA K, TAKAMI M, FUKUSHIMA T, KAMOI K, 1989. Role of prolactin in age-related change in serum dehydroepiandrosterone sulphate concentrations. [online]. *Acta endocrinologica*, 655-660. Acta endocrinologica. Verfügbar unter: doi:10.1530/acta.0.1200655

YEN SS, 2001. Dehydroepiandrosterone sulfate and longevity: new clues for an old friend. [online]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 8167-8169. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. Verfügbar unter: doi:10.1073/pnas.161278698

YEN SS, MORALES AJ, KHORRAM O., 1995. Replacement of DHEA in aging men and women. Potential remedial effects. [online]. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 128-142. Annals of the New York Academy of Sciences. Verfügbar unter: doi:10.1111/j.1749-6632.1995.tb17377.x

## **7.2 Thesen**

1. Prolaktin korreliert stark signifikant mit DHEA-S, obwohl beide Hormone einer unterschiedlichen Regulation unterliegen.
2. Bei Patienten mit intakter Funktion des Hypophysenvorderlappens und / oder einem Prolaktinom  $< 1$  cm ist diese Korrelation noch stärker.
3. Um den Zusammenhang zwischen Prolaktin und DHEA-S aufzuzeigen, bedarf es keiner Hyperprolaktinämie.
4. Die Korrelation zwischen Prolaktin und DHEA-S ist unabhängig vom BMI und nur geringfügig auf das Alter zurückzuführen.
5. DHEA-S und IGF-1 haben jeweils einen altersabhängigen Verlauf, korrelieren aber nicht miteinander.
6. Die gefundenen Korrelationen lassen sich, wenn auch im unterschiedlichen Ausmaß, für Frauen und Männer nachweisen.
7. Die Korrelation zwischen Prolaktin und DHEA-S könnte auf eine direkte Wirkung des Prolaktins auf die Nebennierenrinde zurückzuführen sein.



### **7.3 Danksagung**

Bedanken möchte ich mich bei allen, die mir die Erstellung meiner Dissertation ermöglicht und mich unterstützt haben.

Ein besonders herzlicher Dank geht an Herrn Prof. Dr. med. Holger S. Willenberg für die Überlassung des Themas und seiner guten Betreuung mit stets ausführlichen und konstruktiven Gesprächen.

Weiter möchte ich mich beim Funktionsbereich Spezielle Endokrinologie, unter Leitung von Prof. Dr. med. M. Schott, des Universitätsklinikums Düsseldorf bedanken. Durch die freundliche Kooperation konnte der Umfang an Patientendaten dieser Arbeit bedeutend vergrößert werden.

Außerdem möchte ich mich bei meinen Freunden und meiner Schwester bedanken, die diese Arbeit kritisch gelesen und kommentiert haben. Ebenso möchte ich mich bei meiner Familie und meinem Freund für die vielseitige Unterstützung bedanken.

#### **7.4 Eidesstattliche Versicherung**

Ich versichere eidesstattlich durch eigenhändige Unterschrift, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder sinngemäß aus Veröffentlichungen entnommen sind, habe ich als solche kenntlich gemacht.

Die Arbeit ist noch nicht veröffentlicht und ist in gleicher oder ähnlicher Weise noch nicht als Studienleistung zur Anerkennung oder Bewertung vorgelegt worden. Ich weiß, dass bei Abgabe einer falschen Versicherung die Prüfung als nicht bestanden zu gelten hat.

Rostock, Januar 2021

Verena Brackemeyer

## **7.5 Lebenslauf**

*Aus Datenschutzrechtlichen Gründen entfernt*