

Aus dem Institut für klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin
Direktor Univ. -Prof. Dr. med. Matthias Nauck
der Universitätsmedizin der Ernst- Moritz- Arndt- Universität Greifswald



**„Thromboembolische Ereignisse bei Hypophysentumoren –
ist die Hyperprolaktinämie ein Risikofaktor? “**

Inaugural- Dissertation

Zur Erlangung des Akademischen Grades

Doktor der Medizin (Dr. med.)

der Universitätsmedizin der Ernst- Moritz- Arndt- Universität

Greifswald

2013

vorgelegt von

Marcus Wagenschwanz

Geb. am 24.10.1978

in Meiningen

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reiner Biffar

Vorsitzender : Prof. Dr. H. W. Schroeder

1. Gutachter : Prof. Dr. M. Blüher

2. Gutachter : Prof. Dr. H.Wallaschowski

Datum Disputation : 28.10.2013 um 15:30 Uhr

Ort, Raum : Seminarraum B 148 – Bettenhaus N 3 – Sauerbruchstrasse, Greifswald

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	Seite 5
1.1	Die physiologische Blutgerinnung und mögliche Folgen	
1.2	Die hormonelle Beeinflussung der Blutgerinnung	
1.3	Prolaktin als prokoagulatorisches Hormon	
1.4	Prolaktin als immunmodulatorisches Hormon	
1.5	Ursachen für eine Hyperprolaktinämie	
1.6	Hyperprolaktinämie bei intrakraniellen Tumoren	
1.7	Weitere prothrombogene Risikofaktoren	
2	Aufgabenstellung	Seite 15
3	Material und Methoden	Seite 16
3.1	Die Patientendatenbank	
3.2	SHIP (Study of Health in Pomerania)	
3.2	Statistik	
4	Ergebnisse	Seite 21
4.1	Allgemeine Patienteninformationen	
4.2	Charakteristika der Hypophysenadenompatienten und SHIP- Probanden	
4.3	Der spezifische Vergleich zwischen den präoperativen Gruppen	
4.3.1	Patienten mit einem hormoninaktivem Hypophysenadenom und SHIP- Probanden	
4.3.2	Patienten mit einer Akromegalie und SHIP- Probanden	
4.3.3	Patienten mit einem Prolaktinom und SHIP- Probanden	
4.4	Vergleich zwischen den Patientengruppen im postoperativen Verlauf	

5	Diskussion und Fehlerbetrachtung	Seite 36
5.1	Beurteilung der Ergebnisse – die Thrombosehäufigkeit	
5.2	Einfluss der weiteren betrachteten Risikofaktoren	
5.3	Die prothrombogene Rolle von Prolaktin	
5.4	Prolaktin und Inflammationsreaktion – ein neuer Ansatz?	
5.5	Fehlerbetrachtung	
6	Zusammenfassung	Seite 45
7	Literaturverzeichnis	Seite 46

1. Einleitung

1.1 Die physiologische Blutgerinnung und mögliche Folgen

"Blut ist ein ganz besonderer Saft." - Johann Wolfgang von Goethe, Faust I, Vers 1740
/ Mephistopheles

Dieser Satz ist in ähnlicher Abwandlung schon seit der frühen Menschheitsgeschichte und Hippokrates von Kos bekannt. Er beinhaltet neben der Aussage, dass Blut viele besondere Funktionen hat, auch die Tatsache, dass ein größerer Blutverlust für den Körper eine schwerwiegende Beeinträchtigung seiner Funktion wenn nicht sogar den Tod darstellt. Somit ist es „existenziell“ den Verlust von „Lebenssaft“ so gering wie möglich zu halten. Dieses Ziel verfolgt die Blutgerinnung.

Die Blutgerinnung ist eine systematische und stufenweise Aktivierung verschiedener Faktoren und Bestandteile des Blutes. Hieran sind neben der Blutstromhämodynamik auch korpuskuläre Blutbestandteile und Bestandteile der flüssigen Phase des Blutes beteiligt. Letztendlich führt sie primär zu der Entstehung eines Fibrinnetzes und sekundär zu der Ausbildung eines Thrombus der korpuskulären Blutbestandteile innerhalb des Gefäßsystems. Der Thrombus kann durch Plasmin und andere Substanzen wieder aufgelöst werden. Nach der primären Blutstillung und der sekundären Blutgerinnung tritt die Wundheilung ein.

Durch verschiedene Faktoren kann neben einer gesteigerten auch eine verminderte Gerinnungsfunktion entstehen. Dies kann zu einer erhöhten Thromboserate oder zu einer verstärkten Hämophilie führen. Wenn eine Thrombose vorliegt besteht zudem das Risiko eine Thromboembolie.

In der gesunden Normalbevölkerung tritt eine Thrombose praktisch nicht auf. Die altersabhängige Häufigkeit eines spontanen Ereignisses liegt hier zwischen 1:10.000 bis 1:100 Einwohner/ Jahr [1]. Allerdings sind verschiedene Risikofaktoren und prothrombogene Situationen bekannt, welche die Entstehung begünstigen können

[2]. Die klinische Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer Thrombose kann durch den Wells Score abgeschätzt werden. Zur weiteren Diagnostik stehen laborchemische (z.B. Gerinnungstestverfahren), nicht-invasive (z.B. Kompressions- bzw. Duplexsonografie) und invasive Methoden (z.B. Phlebografie) zur Verfügung. Die Therapie der Becken-Beinvenenthrombose kann konservativ, angiografisch - interventionell oder chirurgisch erfolgen. Bei allen Therapie sollte eine Antikoagulation erfolgen [1-5].

Eine akute Thromboembolie bzw. ein akuter thrombotischer Gefäßverschluss kann verschiedene Verlaufsformen haben. Diese reichen von klinischer Beschwerdefreiheit, über akute Beschwerden der betroffenen Körperregion (schmerzhafte Bewegungseinschränkung, Schwellung oder ähnliches) bis zu lebensbedrohlichen Verläufen. Hier sind insbesondere zentrale und periphere Gefäßverschlüsse wie bei der Lungenembolie, dem Apoplex, dem Herzinfarkt, der Darmischämie oder die peripheren Extremitätenischämie zu nennen. Diese Akutsituationen können mit einer erhöhten Letalität verbunden sein [1,3-5].

Eine Thrombose oder Thromboembolie kann neben dem arteriellen Stromgebiet auch das venöse System betreffen. Das akute Eintreten kann ebenfalls zu schweren Komplikationen führen. Als Beispiel ist hier die paradoxe Embolie bei bisher unerkannten rechts-links Shunt oder eine Phlegmasia coerulea dolens zu nennen. Als eine langfristige Komplikation ist bei spezifischen postthrombotischen Veränderungen des Venensystems insbesondere das postthrombotische Syndrom anzuführen. Hiervon können bis zu 50% der Patienten innerhalb von 10 Jahre nach einer Becken-Bein-Venenthrombose betroffen sein [3].

Eine weitere schwere Folge ist die Lungenembolie. Sie kann akut einen letalen Verlauf nehmen oder zu einer dauerhaften kardio-pulmonalen Belastungseinschränkung führen. Bei mehr als 50% der Patienten mit einer akuten Becken- oder Beinvenenthrombose kann szintigrafisch eine Lungenembolie nachgewiesen werden. Die Inzidenz der letalen Lungenembolie hat in den letzten Jahrzehnten durch die Verbesserung der Diagnostik (Echokardiografie, Computertomografie, ...) und Behandlung (interventionelle Thrombektomie, interventionelle V.cava- Schirm Implantation, selektive Katheter- Lysetherapie, ...)

deutlich abgenommen. Weiterhin sind dennoch etwa 0,11% der hospitalisierten Patienten mit einer Becken-Beinvenen- Thrombose davon betroffen [4,5].

Darüberhinaus stellt eine Thrombose und deren Komplikationen bzw. Folgeerkrankungen, neben einer körperlichen und psychischen Belastung für den Patienten, auch einen gesundheitsökonomischen Faktor dar [59].

Die medizinische Forschung hat innerhalb der letzten Dekaden viel über die Ursachen, die Diagnostik und die Behandlung von verschiedenen Krankheiten erreicht. Dennoch sind noch nicht alle Faktoren und Ursachengefüge aufgedeckt. Die Kenntnis der vielfältigen prothrombogenen Risikofaktoren ist somit ein wichtiger Baustein zur Vermeidung des akuten und chronischen Krankheitskomplexes.

1.2. Die hormonelle Beeinflussung der Blutgerinnung

Endokrinologische Erkrankungen beeinflussen das hämostatische Gleichgewicht. Die Folgen können von einem subklinischen Verlauf mit Veränderungen von Gerinnungstests bis zu einer gesteigerten Thrombose- und Thromboembolierate oder einer Hämophilie reichen.

In bisherigen Studien konnte eine Beeinflussung der Gerinnungsaktivität bei einer Schilddrüsenstoffwechselstörung, einer Kortisolspiegelveränderung und für „growth hormon“ (GH)- bzw. „insulin-like growth factor“ (IGF1)- Schwankungen nachgewiesen werden.

Hierbei zeigte sich bei einer Hyperthyreose eine Zunahme der Thromboserate und bei einer Hypothyreose eine milde Blutungsneigung. Als Ursachen werden eine Schilddrüsenhormon abhängige Konzentrationsänderung von Gerinnungsfaktoren, insbesondere Faktor VIII, Faktor IX, Faktor XI, Plasminogen und der von-Willebrand-Faktor (vWF) beschrieben [6-9].

Bei einem Hyperkortisolismus zeigt sich eine prothrombogene Situation, während bei einem Hypokortisolismus eine Hämophilie auftritt. Hierbei wird als Ursache die Kortisol abhängige Konzentrationsänderung von Faktor VIII und dem vWF angesehen [9-11].

Für einen GH- bzw. IGF-I Anstieg ergeben sich Hinweise auf eine prothrombogene Gerinnungsbeeinflussung. Weitere Untersuchungen zu den Ursachen und Wirkungsmechanismen stehen hier allerdings noch aus [9,12-15].

Ein weiteres gerinnungsbeeinflussendes Hormon ist Prolaktin, auf dessen Wirkungen im Kapitel 1.3 eingegangen wird.

1.3. Prolaktin als ein prothrombogenes Hormon

Prolaktin (PRL) ist ein pluripotent wirksames Hormon des Hypophysenvorderlappens. Das wichtigste Zielorgan sind die Brustdrüsen, an denen PRL die Reifung und die Milchproduktion beeinflusst [16]. Weiterhin ist eine prolaktinabhängige Beeinflussung der Hämostase und der Entzündungsreaktion nachgewiesen worden [9,17-19,22,24,29,43,49,53,55]. Im Rahmen der SHIP Studie konnte eine positive Assoziation zwischen PRL und der kardio-vaskulären Mortalität belegt werden [29,57]. PRL wird in der Hypophyse aber auch im endokrin aktiven Fettgewebe gebildet [25,42,50]. Einen Prolaktinrezeptor kann man auf verschiedenen Zelloberflächen nachweisen. Neben den Rezeptoren zur Autoregulation an den hypophysären Bildungszellen und den Brustdrüsengewebe finden sich Prolaktinrezeptoren auf Fettgewebszellen sowie auf Lymphozyten und Thrombozyten [18,19,21].

Die Prolaktinwirkung innerhalb der Hämostase kommt durch eine Rezeptor gekoppelte Beeinflussung der korpuskulären Blutbestandteile und/ oder durch eine Veränderung der Mediatoren (ADP Wirkung und P- Selektin) zustande. Die Thrombozyten zeigen auf ihrer Oberfläche einen PRL- Rezeptor. Die Dichte der Rezeptoren ist direkt von der PRL- Serumkonzentration abhängig. Dieser führt über mehrere Signalwege zu verschiedenen Effekten und Reaktionen des Thrombozyten. Hierzu zählt der „signal transducers and activators of transcription pathway“ welcher die intrazellulären Signalwege in Abhängigkeit von der PRL- Konzentration und der PRL- Rezeptordichte beeinflusst. Weiterhin zählen der „Phosphatidylinositol-3-kinase“ Weg welcher die Stoffwechselaktivität und Apoptosefähigkeit des

Thrombozyten reguliert, sowie der „mitogen-activated protein kinase“ Weg welcher die Proliferation der thrombozytären Vorstufen beeinflusst dazu [21].

Die Untersuchungen von Wallaschofski et al und Merten et al belegten eine PRL-abhängige Thrombozytenaktivierung. Hierbei konnte eine PRL-abhängige ADP Konzentrationsänderung und damit ein Anstieg des Adhäsionsmoleküls P-Selektin nachgewiesen werden [19,22,23]. Dies führt zu einer sekundären Bindungsverstärkung zwischen korpuskulären Blutbestandteilen, insbesondere von Thrombozyten und Leukozyten. In der Studie von Wallaschofski et al konnten bei normalen PRL Serumkonzentrationen auch normale P-Selektin Werte nachgewiesen werden. Bei Patienten mit einem PRL-Serumkonzentration <1000 mU/ l zeigten sich marginal erhöhte und bei Patienten mit PRL-Serumkonzentration >1000 mU/ l zeigten sich stark erhöhte P-Selektin Konzentrationen. Hieraus wurde die Schlussfolgerung gezogen, dass eine erhöhte PRL-Konzentration eine erhöhte Thrombozytenaggregation und somit eine prothrombogene Situation bedingen kann [24,25].

Als klinisches Korrelat wurde eine Personengruppe mit erhöhten PRL- Werten gesucht. Hier wurden sich Frauen in dem letzten Trimenon der Schwangerschaft und insbesondere in der postpartalen Phase ausgewählt. Aufgrund der PRL-abhängigen Milchbildung liegt hier eine physiologische Hyperprolaktinämie vor. Zudem zeigt diese Patientengruppe eine erhöhte Thrombose bzw. Thromboembolierate, wobei die Ursachen multifaktoriell sind [5,26].

Eine Verbindung zwischen der Hyperprolaktinämie, im Rahmen der Schwangerschaft und bei Hypophysentumoren, und eine erhöhte Thrombozytenaggregation durch eine PRL bedingte ADP und P-Selektin Veränderung, konnte ebenfalls belegt werden [19].

Um das direkte PRL-abhängige Thromboserisiko nachzuweisen wurde durch Wallaschofski et al eine weitere Studie durchgeführt. Hier wurden Patienten mit prothrombogenen Risikofaktoren, einem Patientenkollektiv mit erhöhten PRL-Werten aber ohne zusätzliche prothrombogene Risikofaktoren und eine gesunde Vergleichsgruppe gegenübergestellt. Die PRL-Werte in der gesunden Vergleichsgruppe und bei den Patienten mit prothrombogenen Risikofaktoren waren nicht signifikant unterschiedlich im Gegensatz zur Patientengruppe mit bekannt erhöhtem Prolaktinwert ($p < 0,0001$).

Innerhalb der gesunden Vergleichsgruppe und in der Patientengruppe mit prothrombogenen Risikofaktoren fanden sich keine Thromboseereignisse. Bei den Patienten mit erhöhten Prolaktinwerten fanden sich hingegen sechs Thromboseereignisse bei 136 Patienten (8,1%). Weiterhin lag bei drei dieser Thrombosepatienten eine klinisch relevante Lungenembolie vor (50%) [22].

Dies zeigte ein deutlich erhöhtes Risiko für Thrombosen und thromboembolische Ereignisse bei einer Hyperprolaktinämie. Somit könnten auch andere Situationen in denen eine Hyperprolaktinämie auftritt mit einer gesteigerten Thromboserate vergesellschaftet sein.

Auf dieser Grundlage haben andere Forschungsgruppen (Atmaca et al und Reuwer et al) versucht die Ergebnisse zu belegen. Hierbei wurde in einem Patientenkollektiv mit schwangeren Frauen und erhöhten PRL Serumkonzentrationen keine Beeinflussung der Thrombozytenfunktion bei in vivo Testverfahren nachgewiesen werden [45]. Weiterführend konnte ein alleiniger PRL- Effekt auf die Thrombozytenaggregation nicht nach vollzogen werden. Eine stimulierende Beeinflussung der ADP abhängigen Thrombozytenaggregation unter ansteigende PRL- Konzentrationen konnte belegt werden. Diesbezüglich wurde von dem Autor die Existenz eines thrombozytären PRL- Rezeptors und die alleinige prothrombogene PRL- Funktion in Frage gestellt. Eine weitere Ursache der differenten Ergebnisse der beiden Forschungsgruppen lag in den unterschiedlichen Testverfahren [43].

Die aktuell in der Literatur vorliegenden Ergebnisse zeigen sich somit nicht eindeutig. Die Beantwortung der Frage, ob PRL mit einem erhöhtem Thromboserisiko verknüpft ist, ist aktuell nicht vollständig möglich. Aus dieser Situation heraus haben wir einen weiteren Untersuchungsansatz gebildet. Dieser sollte die Häufigkeit von thrombotischen Ereignissen bei Hypophysentumorpatienten und einer erhöhten PRL- Serumkonzentrationen untersuchen.

1.4 Prolaktin als immunmodulatorisches Hormon

Während der aktiven Phase einer Entzündungsreaktion lassen sich ebenfalls erhöhte PRL-Serumkonzentrationen nachweisen. Hierbei konnte im Rahmen der SHIP-Studie und Bluttestverfahren ein direkter Zusammenhang zwischen der Konzentration von inflammatorischen Markern, insbesondere Interleukin (IL)- 1, IL- 2 und IL- 6 und der PRL- Serumkonzentration aufgezeigt werden. Durch IL und PRL kommt es zu einer direkten Aktivierung der T-Lymphozyten und der NK-Zellen [27-29].

IL stellen die Mediatoren einer Entzündungsreaktion dar. Durch PRL kann die IL-Wirkung verstärkt werden. Diese Effekte sind somit proinflammatorische Regelgrößen der Entzündungskrankheiten. Während einer Entzündungsreaktion zeigt sich auch ein erhöhtes Thromboserisiko [5].

Wenn PRL neben der direkten Thrombozytenwirkung auch einen Einfluss auf die Entzündungsreaktion hat, kann bei einer Hyperprolaktinämie eine prothrombogene Situation entstehen.

1.5. Ursachen für eine Hyperprolaktinämie

Eine Hyperprolaktinämie kann durch viele verschiedene Faktoren ausgelöst werden. Zum einen durch direkte Wirkung auf die Hypophyse oder die PRL- bildenden Zellen oder Indirekt über die Beeinflussung der PRL- Wirkungs- und Regelkreisläufe. Die direkte PRL- Sekretion kann z.B. durch Druck auf die Hypophyse oder durch die Aktivierung des PRL- Systems z.B. im Rahmen einer Entbindung oder der Laktationsphase ausgelöst werden. Die indirekte PRL- Wirkungsveränderung kann durch Veränderungen der Antagonisten oder der Zielstrukturen erfolgen.

In einer akuten Stresssituation zeigt sich eine Dopamin abhängige Steigerung der Prolaktinsekretion [30].

Die Einnahme von Hormonpräparaten, insbesondere von Ovulationshemmern mit hohem Progesteronanteil sind ebenfalls mit einem Anstieg der PRL- Serumkonzentration verbunden [31]. Eine Hyperprolaktinämie kann auch durch andere Medikamentennebenwirkung hervorgerufen werden, insbesondere bei der Einnahme von Psychopharmaka mit einem Dopaminantagonismus [32,33],

Die Hyperprolaktinämie kann ein Symptom bei intrazerebralen Tumoren sein. Über den Zusammenhang zwischen intrazerebralen Tumoren, Hyperprolaktinämie und Thrombose bzw. thromboembolischen Ereignissen wird im Kapitel 1.6 eingegangen.

1.6 Hyperprolaktinämie bei intrakraniellen Tumoren

Innerhalb der Gruppe der intrakraniellen Tumore nehmen Hypophysentumore nur einen geringen Anteil ein (etwa 5%). Am häufigsten finden sich hormonaktive Adenome, davon überwiegend Prolaktinome. Dem gegenüber finden sich hormoninaktive Adenome nur in etwa 30% der Fälle.

Bei einem intrakraniellen Tumorwachstum kann es zu einem Anstieg des intrakraniellen Drucks kommen. Dieser wirkt, neben dem direkten Tumolvolumen, auch auf die Hypophyse und damit auf die PRL-bildenden Zellen. Dies kann zu einer Begleithyperprolaktinämie führen [34].

Die Therapie dieser Tumore kann medikamentös oder chirurgisch erfolgen.

In der Neurochirurgie stellt die Thrombose ein häufiges perioperatives Risiko dar. Dies erklärt sich durch die meist langwierige Dauer der operativen Maßnahmen, der postoperativen Ruhe- bzw. Immobilitätsphase und der eingeschränkt möglichen Antikoagulation. Auf eine prophylaktische bzw. therapeutische Antikoagulation muss häufig aufgrund des intrakraniellen Blutungsrisikos verzichtet werden. Im postoperativen Verlauf ist bei vielen Patienten eine hormonelle Medikamentengabe notwendig, welche wiederum ein prothrombogenes Risiko enthalten kann [5,32,33,35,36].

Somit stellen neurochirurgische Patienten mit einem intrakraniellen Tumor, einer Hyperprolaktinämie und einer eingeschränkten perioperativen Thromboseprophylaxe ein Patientenkollektiv mit deutlich erhöhtem Thromboserisiko dar.

1.7 Weitere prothrombogene Risikofaktoren

Viele mit einer Thrombose assoziierte und prothrombogene Faktoren sind bekannt. Bei dem Auftreten einer Thrombose zeigt sich meistens ein Ursachengefüge verantwortlich wobei verschiedene Faktoren in unterschiedlicher Schwere einen

Einfluss nehmen können. Hierbei kann man zwischen temporären (Immobilität, Schwangerschaft, Infektion) und persistierenden (genetische Gerinnungsstörung) Einflussgrößen unterscheiden.

Im Rahmen meiner Arbeit wurde aufgrund der vorliegenden Dokumentation der Patientendatenbank eine Vorauswahl der zu betrachtenden Risikofaktoren getroffen. Somit beschränke ich mich an dieser Stelle auf eine genauere Ausführung der eingeschlossenen Merkmale.

Ein allgemein bekannter prothrombogener Faktor ist der chronische Nikotinkonsum. Er bedingt ein etwa 1,5- fach erhöhtes Thromboserisiko [37].

Ein weiterer Faktor ist der chronische Alkoholkonsum. Hierbei kommt es zu einer Verschiebung zwischen den pro- und antikoagulatorischen Gerinnungsfaktoren. In Abhängigkeit von der Regelmäßigkeit und der Konsummenge kann ein erhöhtes Risiko für eine Thrombose nachgewiesen werden. Dieser Trend lässt sich bei Weinkonsum jedoch nicht beweisen, hier sind regelmäßig geringe Mengen mit einem protektiven Thromboserisiko verbunden. Bei einer Leberfunktionsstörung aufgrund eines chronischen Alkoholkonsums kann eine Synthesestörung vorliegen und damit eher eine Hämophilie auftreten [38].

Weiterhin wird das Vorliegen eines Diabetes mellitus Typ 2 als prothrombogener Risikofaktor angesehen. Hierbei spielt insbesondere die thrombozytenaktivierende und proinflammatorische Insulinwirkung eine Rolle [39].

Die Adipositas und das damit vermehrt vorhandene endokrin aktive Fettgewebe ist ebenfalls als ein prothrombogener Faktor anerkannt [40-42]. In einer Studie von Friedrich et al. konnte im Rahmen der SHIP- Studie ein direkter Zusammenhang zwischen Mortalität, der PRL- Serumkonzentration und dem BMI bzw. „waist-to-height ratio“ nachgewiesen werden [20].

Im fortgeschrittenen Alter steigt das Risiko für das Auftreten einer Thrombose. Die Ursachen hierfür sind multifaktoriell. Die altersabhängige Thromboserate ohne weitere Risikofaktoren beträgt bei einem 20 Jährigen Menschen etwa 1:10000 pro Jahr, bei einem 60- Jährigen etwa 1:1000 pro Jahr und bei einem 90- Jährigen etwa 1:100 pro Jahr [5].

Ein geschlechtsspezifisches Risiko für die Thromboseentstehung kann grundsätzlich nicht angenommen werden [5]. Dennoch zeigen sich einige Situationen in denen es bei weiblichen Patienten zu einer gesteigerten Thromboserate kommen kann. Dies

kann im Rahmen der peripartalen Phase der Fall sein. Durch die Geburt und die beginnende Milchproduktion kommt es zu einer erhöhten PRL- Serumkonzentration. Zudem sind die Patientinnen häufig mobilitätseingeschränkt [45,57]. Diese Faktoren können zu einem deutlich erhöhten Thromboserisiko führen.

2. Aufgabenstellung

Ziel der folgenden Arbeit ist es, die Häufigkeit von Thrombose- Ereignissen bei Patienten mit einem Hypophysenadenom gegenüber einer „gesunden“ Normalbevölkerung zu untersuchen. Insbesondere sollte die prothrombogene Rolle des Hormons Prolaktin heraus gearbeitet werden.

Hierzu wurden drei neurochirurgische Patientengruppen mit einem Hypophysentumor und einer Hyperprolaktinämie mit gesunden Probanden der SHIP-Studie verglichen.

Weitere prothrombogene Risikofaktoren wie Alter, Geschlecht, Body-mass-Index (BMI), ein chronischer Nikotin- und Alkoholkonsum sowie das Vorliegen eines Diabetes mellitus Typ 2 wurden in der Auswertung berücksichtigt.

3. Material und Methoden

3.1 Die Patientendatenbank

Die vorliegende Arbeit beinhaltet eine retrospektive Analyse einer Datenbank. Die Erhebung erfolgte anhand der Patienten der Neurochirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Erlangen. Diese Patienten sind im Zeitraum von 1998 bis 2004 betreut worden. Der Dokumentation liegt ein standardisierter Fragebogen zugrunde. Insgesamt konnten 950 Patienten mit einem histologisch gesicherten Hypophysentumor in die Datenbank aufgenommen werden.

Mittels eines Fragebogens wurden retrospektiv Daten erhoben und in einer Datenbank zusammengetragen. Hierbei wurden die Daten in prä- und postoperativ unterteilt. Der präoperative Zeitpunkt entsprach der Erstvorstellung bzw. der ersten stationären Aufnahme. Der postoperative Zeitpunkt beschreibt die Wiedervorstellung nach der chirurgischen Therapie. Weitere „follow up“ Untersuchungszeitpunkte wurden ebenfalls dokumentiert.

Die Datenbank enthielt personenbezogene Angaben (Name, Alter, Geschlecht, Größe in cm, Gewicht in kg) sowie Ergebnisse von medizinischen Test- und Nachweisverfahren. Hier ist insbesondere der Prolaktinspiegel im Serum in $\mu\text{g/l}$ zum jeweiligen Vorstellungszeitpunkt zu nennen.

Zudem fanden sich Informationen über das neurochirurgische OP- Verfahren, über die pathologisch- histologische Einordnung des Tumors, über den MRT- Befund mit einer Beschreibung der Ausdehnung und die regelmäßige Medikamenteneinnahme. Weiterhin wurden Komplikationen, wie eine postoperative Blutung oder eine weiterführende Therapie (Radiotherapie, erneute OP), dokumentiert. Diese Merkmale waren nicht Gegenstand unserer Fragestellung und wurden somit in der weiteren Bearbeitung nicht berücksichtigt.

Weiterhin wurden vordefinierte Risikofaktoren dokumentiert. Dazu zählten der Nikotin- und Alkoholkonsum, das Vorhandensein eines Diabetes mellitus Typ 2 und der BMI. Bei den untersuchten Risikofaktoren galten teilweise vordefinierte Grenzwerte. Der BMI wurde nach der allgemein gültigen Formel $\text{BMI} = \text{Gewicht in kg} /$

(Körpergröße in m)² berechnet. Für das Vorliegen eines mit „ja“ gewerteten Alkoholkonsums galt bei Männern die Zufuhr $\geq 30\text{g/ Tag}$ und bei Frauen $\geq 20\text{g/ Tag}$ als relevanter Konsum. Für die Angaben des Nikotinkonsums, das Vorliegen eines Diabetes mellitus Typ 2 und die Erfassung des Ereignisses Thrombose wurden keine Grenzwerte definiert. Das alleinige Vorhandensein wurde mit „ja“ gewertet.

Alle Patienten, die jünger als 20 Jahre und älter als 80 Jahre waren wurden ausgeschlossen, um einem identischen Altersbereich zur Kontrollgruppe zu erreichen. Zudem wurden Patienten mit anderen Tumorarten aus der Datenbank entfernt. Dies waren insgesamt 74 Patienten, welche im Flussdiagramm unter „Sonstiges“ zusammengefasst wurden. Somit standen für die Aufteilung in die Patientengruppen noch 876 Patienten zur Verfügung

Ausgehend von den 876 Patienten der Ursprungsdatenbank wurden alle Patienten ohne Informationen zu dem untersuchten Merkmal Thrombose und den Einflussvariablen ausgeschlossen.

In den Hauptanalysen konnten somit die Daten von 262 Patienten verwendet werden. Dies entsprach 29,9% der ursprünglich ermittelten Patienten.

In einer zusätzlichen Analyse wurden Veränderungen in den Einflussvariablen über einen postoperativen Zeitraum betrachtet. Hierzu mussten wiederum alle Patienten mit fehlenden Informationen zu dem Ereignis Thrombose und den weiteren untersuchten Merkmalen ausgeschlossen werden. Insgesamt standen dann noch 222 Patienten für die Analyse zur Verfügung. Dies entsprach 25,3% der ursprünglichen Patientengruppe und 84,7% der präoperativ untersuchten Patienten.

Die Aufteilung der Studienpopulation wird in dem Flussdiagramm in Abbildung 1 gezeigt.

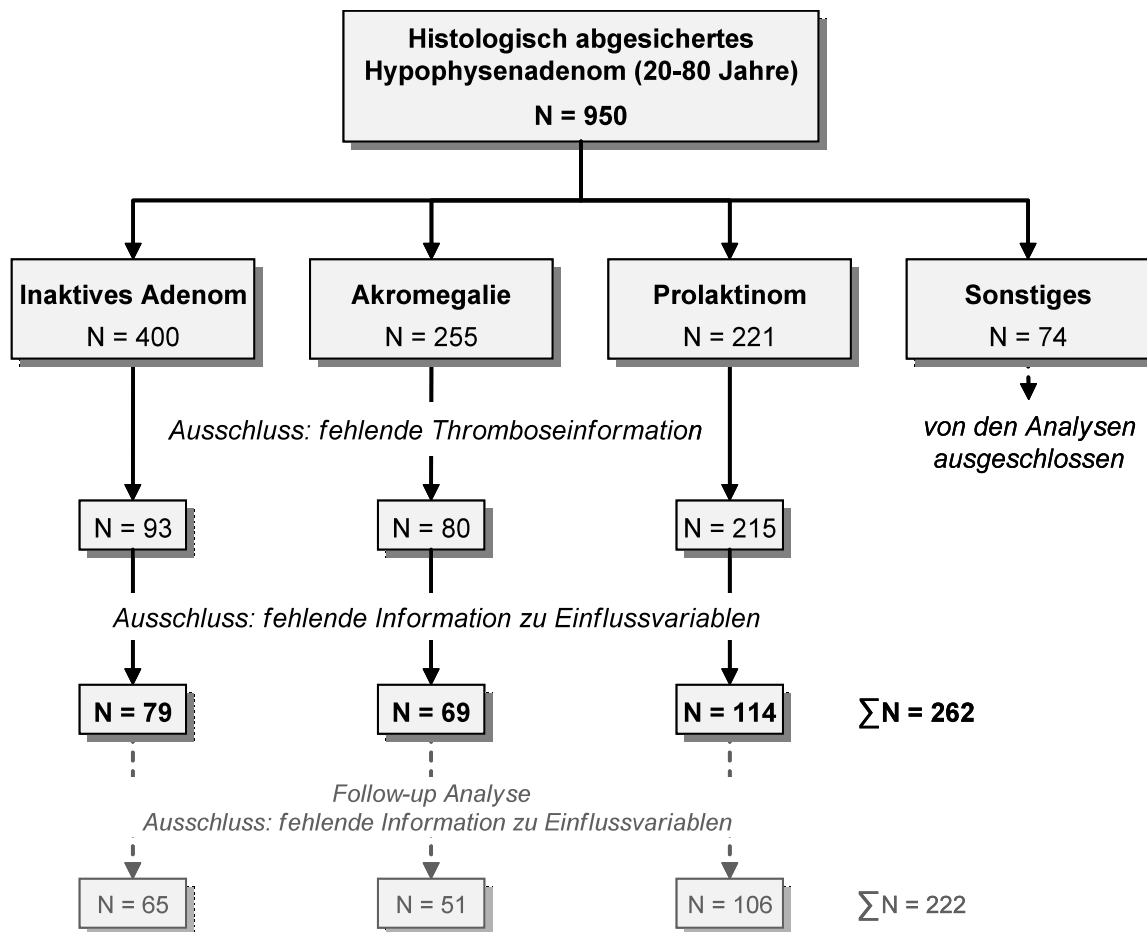


Abbildung 1 - Flussdiagramm der betrachteten Patientengruppen

3.2. SHIP (Study of Health in Pomerania)

Als repräsentative Vergleichsgruppe im Sinne einer Normalbevölkerung wurde die Study of Health in Pomerania (SHIP) ausgewählt.

SHIP ist eine epidemiologische, repräsentative und bevölkerungsbezogene Studie in der Region Vorpommern in Mecklenburg-Vorpommern mit ca. 212.000 Einwohnern in den ehemaligen Landkreisen (Anklam-Land, Greifswald-Land und Stralsund-Land) und den drei Städten (Anklam, Greifswald und Stralsund). Der Ziehung der repräsentativen Zufallsstichprobe lag ein Zwei-Stufen-Stichproben Verfahren zugrunde. In der ersten Stufe wurde eine Stichprobe von 32 Orten und Gemeinden aus der Region ermittelt. In der zweiten Stufe erfolgte die randomisierte, alters- und geschlechtsstratifizierte Ziehung von 7008 Probanden aus den Registern der Einwohnermeldeämter in den ermittelten Städten. Zwischen Oktober 1997 und Mai 2001 wurden 4308 Probanden im Alter zwischen 20 und 79 Jahren in den Untersuchungszentren Stralsund und Greifswald untersucht sowie zu gesundheitlichen Themen befragt.

Zu den Untersuchungsmethoden gehörten ein standardisiertes, computergestütztes Interview, ein Selbstausfüller-Fragebogen sowie medizinische und zahnmedizinische Untersuchungen. Darüber hinaus wurden Blut- und Urinproben gewonnen. Die SHIP-Studie erfasst neben den Erkrankungshäufigkeiten weitere Einflussfaktoren wie den sozialen und beruflichen Status und mögliche gesundheitsbeeinträchtigende Verhaltensweisen sowie psychische bzw. physische Komorbiditäten. Das Ziel war die Abbildung der Gesamtheit und der Komplexität von Gesundheit und von krankheitsbeeinflussenden Verhalten.

Für eine genauere Beschreibung der Untersuchungsmethoden und der Patientencharakteristika wird auf die entsprechende Literatur verwiesen [43].

Für die Auswertung wurden in einer ersten Analyse alle Probanden mit vollständiger Information zu den untersuchten Faktoren (N = 4095) als Kontrollen verwendet. In einer zweiten spezifischen Analyse wurden die Daten von alters- und geschlechtsgematchte Kontrollen (Verhältnis 1:4) herangezogen (N = 1048).

3.3 Statistik

Zur Beschreibung der Studienpopulationen wurden Verfahren der deskriptiven Statistik angewandt. Für nominalskalierte Merkmale wurden die erwarteten mit den beobachteten Häufigkeiten mittels Fisher-Exakt-Test verglichen. Der Vergleich des Median erfolgte durch den Kruskal-Wallis-Test.

Alle statistischen Analysen erfolgten mit dem Programm SAS 9.2 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). Die Erstellung von Grafiken wurde mit dem Programm IBM SPSS Version 19 (IBM Company, Armonk, New York, USA) durchgeführt.

4. Ergebnisse

4.1 Allgemeine Patienteninformationen

Die Patienten der Hypophysendatenbank wurden, wie im Flussdiagramm dargestellt extrahiert und anschließend mit den alters- und geschlechtsgematchten SHIP-Probanden verglichen (Abbildung 1+ 2).

Die Datenbank erfasste ursprünglich 950 Patienten mit einem histologisch gesicherten Hypophysentumor. Nach Ausschluss der Patienten mit anderen als den drei betrachteten Tumorarten und außerhalb der betrachteten Altersgrenzen standen noch 876 Patienten zur Verfügung.

Darunter fanden sich 400 Patienten mit einem hormoninaktiven Hypophysenadenom. Durch fehlende Informationen konnten zum präoperativen bzw. postoperativen Zeitpunkt nur 79 (19%) bzw. 65 (16,3%) Patienten eingeschlossen werden.

Weiterhin waren 255 Patienten mit einem STH-/ GH- produzierenden Tumor bzw. einer Akromegalie in der Datenbank enthalten. In die Betrachtung konnten zum präoperativen 69 (27%) und zum postoperativen Zeitpunkt 51 (20%) Patienten aufgenommen werden.

Weiterhin konnten 221 Patienten mit einem Prolaktinom ermittelt werden. In die Betrachtung konnten zum präoperativen 114 (51,6%) Patienten und zum postoperativen Zeitpunkt 106 Patienten (47,9%) eingeschlossen werden.

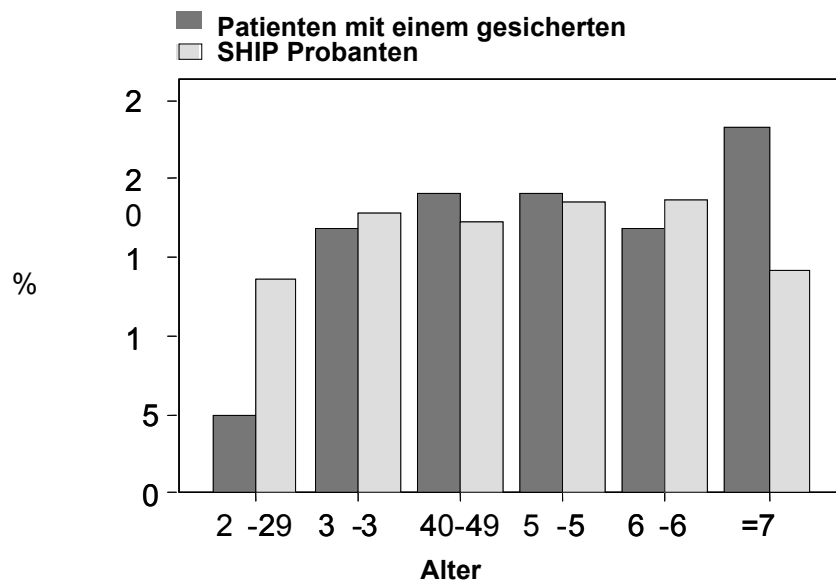


Abbildung 2 - Altersverteilung der Patientengruppe mit einem Hypophysentumor und der SHIP- Kontrollgruppe

4.2 Charakteristika der Hypophysenadenompatienten und SHIP- Probanden

In der ursprünglichen Datenbank konnten 950 Patienten mit einem Hypophysentumor eingeschlossen werden, in der Gruppeneinteilung konnten 876 Patienten betrachtet werden.

Nach Ausschluss aller Patienten mit fehlenden Informationen zu den betrachteten Merkmalen konnten zum präoperativen Zeitpunkt 262 Patienten (29,9%) in die Untersuchung eingeschlossen werden.

Dieses Kollektiv beinhaltete 103 männliche (39,3%) und 159 weibliche (60,7%) Patienten. Der Anteil der männlichen Patienten war bei den hormoninaktiven Hypophysenadenompatienten (45,6%) höher als in den beiden anderen Patientengruppen mit Akromegalie (39,1%) und Prolaktinom (35,1%). Das Durchschnittsalter aller drei Gruppen der Hypophysenadenompatienten lag bei 54 Jahre (min. 42; max. 68 Jahre) wobei die hormoninaktiven Hypophysenadenompatienten (69 Jahre) durchschnittlich älter waren als die Akromegalie- (57 Jahre) und die Prolaktinompatienten (42 Jahre).

Die durchschnittliche PRL- Serumkonzentration lag bei 26,6 µg/l (min. 10,2; max. 97,6 µg/l) und der durchschnittliche BMI betrug 26,9 kg/m² (min. 23,7; max. 31,0 kg/m²).

Des Weiteren fanden sich 24,4% der Patienten (N= 64) mit einem chronischen Nikotinkonsum, 27,1% mit einem chronisch erhöhten Alkoholkonsum (N= 71) und 6,1% der Patienten (N= 16) mit einem Diabetes mellitus Typ 2.

Insgesamt konnten 12 Thrombose- Ereignisse (4,6%) nachgewiesen werden. Diese verteilten sich mit einem Ereignis auf die männlichen Patienten (1,0 %) und 11 Ereignissen auf die weiblichen Patientinnen (6,9 %).

Die SHIP- Studie umfasst 4308 Probanden. Von diesen konnten nach Ausschluss aller Probanden mit fehlenden Informationen zu den untersuchten Faktoren noch 4095 Probanden eingeschlossen werden.

Hierbei fanden sich 2012 männliche (49,1%) und 2083 weibliche (50,9%) Probanden. Das Durchschnittsalter lag bei 50 Jahren (min. 35; max. 63 Jahre).

Die PRL- Serumkonzentration lag bei 5,7 µg/l (min. 4,0; max. 8,3 µg/l). Der durchschnittliche BMI betrug 26,9 kg/m² (min. 23,8; max. 30,1 kg/m²).

Die Risikofaktoren waren wie folgt verteilt: 64,3% der Probanden (N= 2633) mit einem chronischen Nikotinkonsum, 14,7 % der Probanden (N= 603) mit einem chronisch erhöhtem Alkoholkonsum und 7,9 % der Probanden (N= 324) mit einem Diabetes mellitus Typ 2.

Insgesamt konnten 38 Thrombose- Ereignisse dokumentiert werden. Hierbei entfielen 10 (0,5 %) Ereignisse auf die männlichen und 28 (1,3 %) Ereignisse auf die weiblichen Probanden.

Die untersuchten Merkmale sind in Tabelle 1 gegenübergestellt. Die Abbildung 3 zeigt den Vergleich der PRL- Serumkonzentration zwischen beiden Gruppen.

	Patienten mit Hypophysen- adenom	SHIP	p*
N	262	4095	
Männlich [% (N)]	39,3 (103)	49,1 (2012)	<0,01
Alter (Jahre)	54 (42; 68)	50 (36; 63)	<0,01
Raucher [% (N)]	24,4 (64)	64,3 (2633)	<0,01
Erhöhter Alkoholkonsum [% (N)]	27,1 (71)	14,7 (603)	<0,01
Diabetes mellitus [% (N)]	6,1 (16)	7,9 (324)	0,34
BMI (kg/m ²)	26,9 (23,7; 31,0)	26,9 (23,8; 30,1)	0,50
Thrombosen gesamt [% (N)]	4,6 (12)	0,9 (38)	<0,01

SHIP = Study of Health in Pomerania, BMI = Body-Mass-Index. Kontinuierliche Parameter sind angegeben als Median (25.; 75. Perzentil). *Fisher-Exakt Test (kategoriale Parameter) oder Kruskal-Wallis-Test (kontinuierliche Parameter).

Tabelle 1 – Gegenüberstellung der untersuchten Merkmale der Hypophysenadenompatienten und der SHIP- Probanden

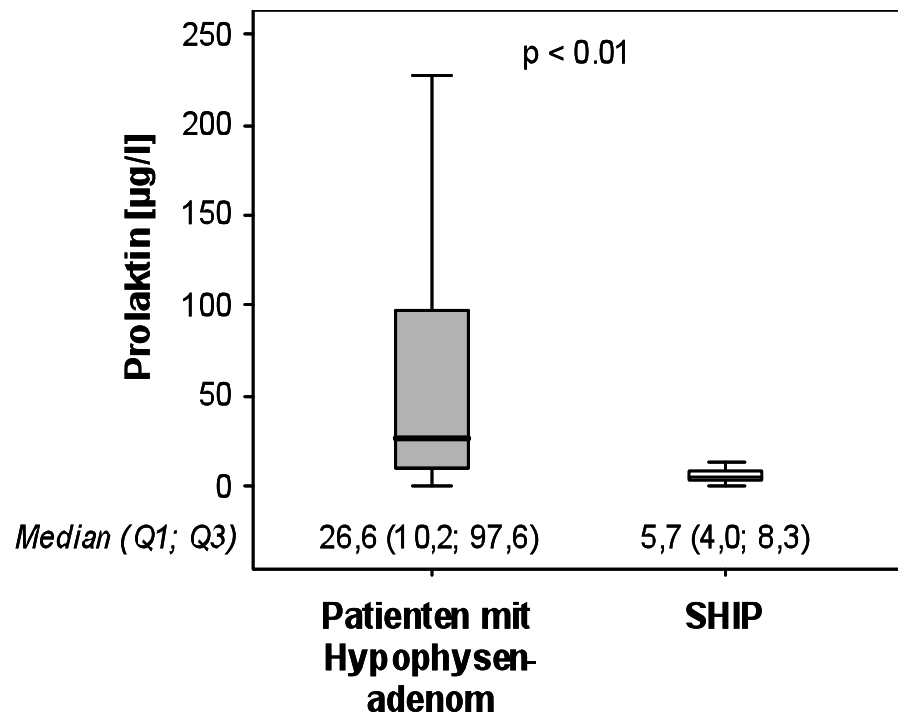


Abbildung 3 - Boxplot der Prolaktinspiegel [µg/l] bei Patienten mit einem Hypophysenadenom und der SHIP Probanden (Box: 25. -75. Perzentil; Querbalken: Median)

4.3. Spezifischer Vergleich zwischen den präoperativen Gruppen

Die neurochirurgischen Patienten der ursprünglichen Datenbank wurden in drei Gruppen aufgeteilt. Die Einteilung erfolgte anhand von drei Hypophysentumorarten, welche bei allen eingeschlossenen Patienten histologisch gesichert wurde. Die gebildeten Gruppen beinhalteten Patienten mit einem hormoninaktiven Hypophysenadenom, Patienten mit einer Akromegalie und Patienten mit einem Prolaktinom.

Die verschiedenen Merkmale der Patientengruppen wurden dann im Vergleich zu den SHIP- Probanden auf statistische Relevanz geprüft. In den folgenden Kapiteln wird näher auf die Gegenüberstellung der Patientengruppen und der SHIP- Probanden zum präoperativen Zeitpunkt eingegangen.

4.3.1 Patienten mit einem hormoninaktiven Hypophysenadenom und SHIP- Probanden

Aus der Hypophysendatenbank konnten nach Ausschluss aller Patienten mit fehlenden Informationen 79 Patienten mit einem histologisch gesicherten hormoninaktiven Hypophysenadenom eingeschlossen werden. Aus der SHIP- Studie konnten nach Alter- und Geschlechtmatching eine Kontrollgruppe von N= 316 (Verhältnis 1:4) zugeordnet werden.

Das gematchte Durchschnittsalter lag bei 69 Jahren, der Anteil männlicher Patienten bei 45,6%.

Der Risikofaktor Nikotinkonsum fand sich mit sechs Patienten (7,6%) bei den hormoninaktiven Hypophysenadenompatienten und mit 175 Probanden (55,4%) in der SHIP- Gruppe. Der Unterschied in beiden Gruppen war statistisch relevant ($p < 0,01$). Ein chronischer Alkoholkonsum fand sich bei den hormoninaktiven Hypophysenadenompatienten (N= 7 (8,9%)) häufiger als bei den SHIP- Probanden (N= 25 (7,9%)). Das Vorliegen eines Diabetes mellitus Typ 2 fand sich weniger häufig bei hormoninaktiven Hypophysenadenompatienten (N= 4 (5,1%)) als bei den SHIP- Probanden (N= 45 (14,2%)). Der BMI war mit 27,7kg/m² bei beiden Gruppen gleich.

Die PRL- Serumkonzentration lag bei den hormoninaktiven Hypophysenadenompatienten (Median 13,8 µg/l (min. 7,2; max. 25,5 µg/l)) erwartungsgemäß über dem der SHIP- Probanden (Median 5,2µg/l (min. 3,7; max. 7,4 µg/l)). Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war statistisch relevant ($p < 0,01$).

Das zu untersuchende Thrombose- Ereignis fand sich bei den Patienten mit hormoninaktiven Hypophysenadenom (N= 7 (8,9%)) häufiger als bei den SHIP- Probanden (N= 1 (0,3%)). Die Differenz zwischen beiden Gruppen war statistisch relevant ($p < 0,01$). Von der Thrombose waren in beiden Gruppen ausschließlich Frauen betroffen. Bei den hormoninaktiven Hypophysenadenom- Patientinnen fanden sich bei sieben von 43 Frauen (16,3%) und unter den SHIP- Probandinnen eine von 172 Frauen (0,6%) mit einer Thrombose. Das weibliche Geschlecht hat in beiden Gruppen überwogen (60,7% und 50,9%).

Die untersuchten Charakteristika beider Gruppen sind in Tabelle 2 und in der Abbildung 3 zusammengefasst.

	Patienten mit inaktivem Adenom	SHIP	p
N	79	316	
Männlich [% (N)]	45,6 (36)	45,6 (144)	-
Alter (Jahre)	69 (57; 76)	69 (58; 76)	-
Raucher [% (N)]	7,6 (6)	55,4 (175)	<0,01
Erhöhter Alkoholkonsum [% (N)]	8,9 (7)	7,9 (25)	0,82
Diabetes mellitus [% (N)]	5,1 (4)	14,2 (45)	0,03
BMI (kg/m ²)	27,7 (24,7; 30,5)	27,7 (25,4; 30,3)	0,80
Thrombosen gesamt [% (N)]	8,9 (7)	0,3 (1)	<0,01

SHIP = Study of Health in Pomerania, BMI = Body-Mass-Index. Kontinuierliche Parameter sind angegeben als Median (25.; 75. Perzentil). *Fisher-Exakt Test (kategoriale Parameter) oder Kruskal-Wallis-Test (kontinuierliche Parameter) wurden für Gruppenvergleiche verwendet.

Tabelle 2 – Gegenüberstellung der Merkmale der hormoninaktiven Hypophysenadenompatienten und der SHIP- Probanden

4.3.2 Patienten mit einer Akromegalie und SHIP- Probanden

Aus der Hypophysendatenbank konnten nach Ausschluss aller Patienten mit fehlenden Informationen 69 Patienten mit einer Akromegalie eingeschlossen werden. Aus der SHIP- Studie konnte eine gematchte Kontrollgruppe von N= 276 (Verhältnis 1:4) zugeordnet werden.

Das Durchschnittsalter lag bei 57 Jahren, der Anteil der männlichen Patienten bei 39,1%.

Der Risikofaktor chronischer Nikotinkonsum fand sich bei den Akromegaliepatienten (N= 21 (30,4%)) weniger häufig als bei den SHIP- Probanden (N= 164 (59,4%)). Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war statistisch relevant ($p < 0,01$).

Ein chronisch erhöhter Alkoholkonsum fand sich häufiger bei den Akromegaliepatienten (N= 11 (15,9%)) als bei den SHIP- Probanden (N= 28 (10,1%)).

Das Vorliegen eines Diabetes mellitus Typ 2 fand sich ebenfalls häufiger bei den Akromegaliepatienten (N= 10 (14,5%)) als bei den SHIP- Probanden (N= 31 (11,2%)).

Der BMI lag mit 27,8 kg/m² bei den Akromegaliepatienten nur unwesentlich unter dem der SHIP- Probanden (28,2kg/m²).

Die PRL- Serumkonzentration lag bei den Akromegaliepatienten (Median 13,8 µg/l (min. 7,2; max. 25,5 µg/l)) erwartungsgemäß über dem der SHIP- Probanden (5,2 µg/l (min. 3,7; max. 7,4 µg/l)). Der Unterschied war statistisch relevant ($p < 0,01$).

Das Thrombose- Ereignis fand sich weniger häufig bei den Akromegaliepatienten (N= 2 (2,9%)) als bei den SHIP- Probanden (N= 4 (1,5%)). Hiervon waren innerhalb beider Gruppen überwiegend Frauen betroffen. Bei den Akromegalie- Patientinnen fanden sich zwei von 42 Patientinnen (4,8%) und bei den SHIP- Probandinnen fanden sich drei von 168 Frauen (1,8 %) mit einer Thrombose.

Die untersuchten Merkmale beider Gruppen sind in Tabelle 3 und in Abbildung 3 zusammengefasst.

	Patienten mit Akromegalie	SHIP	p
N	69	276	
Männlich [% (N)]	39,1 (27)	39,1 (108)	-
Alter (Jahre)	57 (50; 68)	57 (49; 69)	-
Raucher [% (N)]	30,4 (21)	59,4 (164)	<0,01
Erhöhter Alkoholkonsum [% (N)]	15,9 (11)	10,1 (28)	0,20
Diabetes mellitus [% (N)]	14,5 (10)	11,2 (31)	0,53
BMI (kg/m ²)	27,8 (25,6; 32,4)	28,2 (24,9; 30,8)	0,56
Thrombosen gesamt [% (N)]	2,9 (2)	1,5 (4)	0,34

SHIP = Study of Health in Pomerania, BMI = Body-Mass-Index. Kontinuierliche Parameter sind angegeben als Median (25.; 75. Perzentil). *Fisher-Exakt Test (kategoriale Parameter) oder Kruskal-Wallis-Test (kontinuierliche Parameter) wurden für Gruppenvergleiche verwendet.

Tabelle 3 – Gegenüberstellung der untersuchten Merkmale der Akromegaliepatienten und der SHIP- Probanden

4.3.3 Patienten mit einem Prolaktinom und SHIP- Probanden

Aus der Hypophysendatenbank konnten nach Ausschluss aller Patienten mit fehlenden Informationen 114 Patienten mit einem Prolaktinom eingeschlossen werden. Aus der SHIP- Studie konnten nach Alters- und Geschlechtsmatching eine Kontrollgruppe von N= 456 (Verhältnis 1:4) zugeordnet werden.

Das gematchte Durchschnittsalter lag bei 42 Jahren, der Anteil männlicher Patienten bei 35,1%.

Der Risikofaktor Nikotinkonsum fand sich bei den Prolaktinompatienten (N= 37 (32,5%)) weniger als bei den SHIP- Probanden (N= 307 (67,3%)). Der Unterschied war statistisch relevant ($p < 0,01$).

Ein erhöhter Alkoholkonsum fand sich häufiger bei den Prolaktinompatienten (N= 53 (46,5%)) als bei den SHIP- Probanden (N= 59 (12,9%)). Der Unterschied war ebenfalls statistisch relevant ($p < 0,01$).

Ein Diabetes mellitus Typ 2 fand sich bei den Prolaktinompatienten (N= 2 (1,8%)) seltener als bei den SHIP- Probanden (N= 18 (4,0%)). Der BMI lag mit 25,6 bzw. 25,9 kg/m² in beiden Gruppen etwa gleich.

Die PRL- Serumkonzentration lag wie erwartet bei den Prolaktinompatienten (Median 109 µg/l (min. 52; max. 434 µg/l)) deutlich höher als bei den SHIP- Probanden (6,3 µg/l (min. 4,4; max. 9,6 µg/l)). Der Unterschied war statistisch relevant ($p < 0,01$).

Das Thrombose- Ereignis fand sich häufiger bei den Prolaktinompatienten (N= 3 (2,6%)) als bei den SHIP- Probanden (N= 1 (0,2%)). Hiervon waren in beiden Gruppen vorwiegend Frauen betroffen. Innerhalb der Gruppe der Prolaktinompatienten fanden sich zwei (2,7%) und bei den SHIP- Probanden eine (0,3%) Thrombosen bei den weiblichen Patienten bzw. Probanden.

Die untersuchten Faktoren sind in Tabelle 4 und Abbildung 3 zusammengefasst.

	Patienten mit Prolaktinom	SHIP	p
N	114	456	
Männlich [% (N)]	35,1 (40)	35,1 (160)	-
Alter (Jahre)	42 (33; 52)	41 (33; 52)	-
Raucher [% (N)]	32,5 (37)	67,3 (307)	<0,01
Erhöhter Alkoholkonsum [% (N)]	46,5 (53)	12,9 (59)	<0,01
Diabetes mellitus [% (N)]	1,8 (2)	4,0 (18)	0,39
BMI (kg/m ²)	25,6 (21,9; 30,8)	25,9 (22,6; 29,6)	0,84
Thrombosen gesamt [% (N)]	2,6 (3)	0,2 (1)	0,03

SHIP = Study of Health in Pomerania, BMI = Body-Mass-Index. Kontinuierliche Parameter sind angegeben als Median (25.; 75. Perzentil). *Fisher-Exakt Test (kategoriale Parameter) oder Kruskal-Wallis-Test (kontinuierliche Parameter) wurden für Gruppenvergleiche verwendet.

Tabelle 4 – Gegenüberstellung der Patienten mit Prolaktinom und SHIP- Probanden

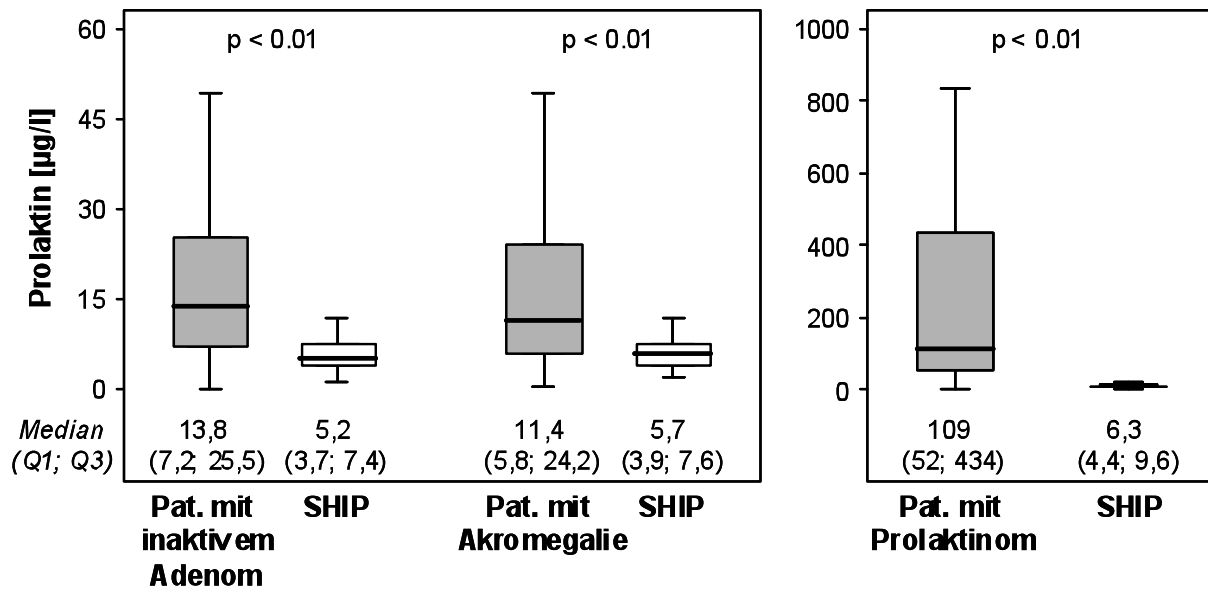


Abbildung 3 - Boxplot der Prolaktinspiegel [µg/l] bei Patienten mit inaktivem Hypophysenadenom, Akromegalie und Prolaktinom sowie den alters- und geschlechtsgematchten Kontrollen der SHIP- Probanden (Box: 25.-75. Perzentil; Querbalken: Median)

4.4 Vergleich zwischen den Patientengruppen im postoperativen Verlauf

Als postoperativer Verlauf wurde der Zeitraum von der chirurgischen Therapie bis zur ersten Wiedervorstellung des Patienten gewählt. Eine Differenzierung zwischen dem Zeitraum des postoperativen stationären Aufenthaltes und des nicht stationären Verlaufes war retrospektiv nicht mehr möglich.

Es konnten 65 Patienten mit einem behandelten hormoninaktiven Hypophysenadenom, 51 Patienten mit einer behandelten Akromegalie und 106 Patienten mit einem behandelten Prolaktinom nachbetrachtet werden. Die Rückläuferquote lag somit zwischen 73,6 bis 82,2%.

In allen Patientengruppen zeigte sich zwischen dem prä- und postoperativen Zeitpunkt ein Rückgang der PRL-Serumkonzentration. Der Rückgang innerhalb der behandelten Prolaktinom- Patientengruppe (Median vormals 109 µg/l und aktuell 15,1 µg/l) war statistisch relevant ($p < 0,01$). Innerhalb der beiden anderen Gruppen zeigte sich keine statistische Relevanz.

Die Häufigkeit der Risikofaktoren zeigte sich im postoperativen Verlauf tendenziell rückläufig aber ohne statistische Relevanz. Der Einflussfaktor BMI wurde postoperativ nicht dokumentiert und konnte somit nicht mehr berücksichtigt werden.

Die Häufigkeit der Thromboserate zeigte sich im postoperativen Verlauf uneinheitlich. Während bei den Patienten mit einem behandelten hormoninaktiven Hypophysenadenom die Thromboserate sank (von 8,9% auf 4,6%), stieg sie bei den Patienten mit der behandelten Akromegalie (von 2,9% auf 3,9%) und dem behandelten Prolaktinom (von 2,6% auf 3,8%) an. Eine statistische Signifikanz ergab sich hieraus allerdings nicht.

Die Thromboseereignisse betrafen in allen perioperativen Patientengruppen eher weibliche Patienten. Bei den behandelten hormoninaktiven Hypophysentumorpatienten fanden sich zwei Thrombosen, bei den behandelten Akromegaliepatienten fanden sich ebenfalls zwei Thrombosen und bei den behandelten Prolaktinompatienten drei Patientinnen mit einer Thrombose.

	Patienten mit inaktivem Adenom	Patienten mit Akromegalie	Patienten mit Prolaktinom
N	65	51	106
Raucher [% (N)]	4,6 (3)	19,6 (10)	28,3 (30)
Erhöhter Alkoholkonsum [% (N)]	6,2 (4)	11,8 (6)	45,3 (48)
Diabetes mellitus [% (N)]	4,6 (3)	11,8 (6)	1,9 (2)
Prolaktin [$\mu\text{g/l}$]	9,7 (6,2; 14,7)	7,6 (5,8; 13,1)	15,1 (8,1; 53,9)
Thrombosen innerhalb der follow-up Periode [% (N)]	4,6 (3)	3,9 (2)	3,8 (4)

Kontinuierliche Parameter sind angegeben als Median (25.; 75. Perzentil). *Fisher-Exakt Test (kategoriale Parameter) oder Kruskal-Wallis-Test (kontinuierliche Parameter) wurden für Gruppenvergleiche verwendet.

Tabelle 5 – Vergleich der perioperativen Gruppen mit einem behandelten hormoninaktiven Hypophysenadenom, einer behandelten Akromegalie und einem behandelten Prolaktinom

5. Diskussion und Fehlerbetrachtung

Meine Arbeit umfasst die statistische Aufarbeitung einer Datenbank und den Vergleich der Ergebnisse mit einem Kollektiv der Normalbevölkerung. Hierzu wurden die SHIP- Studie als ein Kollektiv einer Normalbevölkerung mit einer Gruppe von neurochirurgischen Patienten verglichen. Die neurochirurgischen Patienten wurden anhand verschiedener Tumorarten unterteilt.

Ziel meiner Arbeit war es, die gruppenspezifischen Merkmale und Unterschiede in Bezug auf das Auftreten einer Thrombose darzulegen. Als entscheidender Risikofaktor für das Auftreten einer Thrombose wurde der Parameter der PRL- Serumkonzentration gewählt. Insbesondere sollte ein Zusammenhang zwischen einer erhöhten PRL- Serumkonzentration und einer damit verbundenen gesteigerten Thromboserate nachgewiesen werden.

5.1. Beurteilung der Ergebnisse – die Thrombosehäufigkeit

In einer gesunden Normalbevölkerung ist das Auftreten einer spontanen Thrombose maximal 1% [1,3-5]. Die Probanden der SHIP- Studie zeigten eine vergleichbare Thromboserate von 0,9%.

Innerhalb der hier betrachteten Patientengruppen mit einem Hypophysentumor zeigte sich eine Gesamthromboserate im präoperativen Betrachtungszeitraum von 4,6%. Dieser Unterschied ist im Vergleich zur SHIP- Studie signifikant ($p < 0,01$). Die Thromboserate bei neurochirurgischen Patienten mit einem Hypophysentumor ist erhöht.

Die Thromboserate der Patienten mit einem hormoninaktiven Hypophysenadenom (8,9%) lag höher als in den beiden anderen Patientengruppen mit einer Akromegalie (2,9%) und einem Prolaktinom (2,6%). Alle drei Thromboseraten lagen über denen der Normalbevölkerung bzw. der zum Vergleich heran gezogenen SHIP- Studie. Dies weist auf ein allgemeines prothrombogenes Risiko im Rahmen von Tumorerkrankungen hin.

Die PRL- Serumkonzentration der neurochirurgischen Patienten lag signifikant über der der SHIP- Probanden (Median 13,8 µg/l (min. 7,2; max. 25,5 µg/l vs. Median 5,2 µg/l (min. 3,7; max. 7,4 µg/l)). Die PRL- Serumkonzentration der Prolaktinom Gruppe war erwartungsgemäß am höchsten (Median 109 µg/l (min. 52; max. 434 µg/l)).

In Bezug auf die Ausgangshypothese wurde erwartet, dass die Thromboserate in der Gruppe mit dem höchsten PRL- Serumspiegel (der Prolaktinomgruppe) im Vergleich zu den anderen Patientengruppen am höchsten ausfallen müsste. Dieser Beweis konnte nicht erbracht werden. Da die hormoninaktiven Hypophysenadenompatienten einerseits die höchste Thromboserate aber andererseits nicht die höchsten PRL- Serumkonzentrationen aufwiesen.

Bei Patienten mit intrakraniellen Tumoren ist eine Thrombose bzw. ein thromboembolisches Ereignis eine häufige Komplikation. Die perioperative Thromboserate beträgt hier etwa 10% [35,36].

Im postoperativen Betrachtungszeitraum bzw. bis zum Zeitpunkt des ersten „follow up“ zeigte sich in allen betrachteten Patientengruppen zusammen eine Thromboserate von 4,1%. Dieser Wert lag sowohl leicht unter der präoperativen Thrombosehäufigkeit (4,6%) als auch stark unter der in der Literatur angegebenen perioperativen Häufigkeit für neurochirurgische Patienten (10%). Somit kann erfreulicher Weise bei den hier betrachteten neurochirurgischen Patientenkollektiven nicht von einem erhöhten postoperativen Thromboserisiko ausgegangen werden. Einschränkend hierfür muss allerdings angeführt werden, dass aus der Datenbank keinerlei Informationen über eine perioperative Thromboseprophylaxe zu entnehmen war.

Bei der gruppenspezifischen Betrachtung zeigt sich wiederum eine höhere Thromboserate bei den Patienten mit einem behandelten hormoninaktiven Hypophysentumor (4,6%) im Gegensatz zu den beiden anderen neurochirurgischen Patientengruppen mit behandelter Akromegalie (3,9%) und einem behandelten Prolaktinom (3,8%).

Die Reduktion der postoperativen Thromboserate (4,6% vs. 8,9%) bei den Patienten mit einem hormoninaktiven Hypophysenadenom war statistisch signifikant ($p < 0,01$). Bei den Patienten mit Akromegalie (2,9 % vs. 3,9 %) und Prolaktinom (2,6 % vs. 3,8

%) nahm die postoperative Thromboserate sogar zu. Eine statistische Relevanz lag hier aber nicht vor.

Die PRL- Serumkonzentrationen sanken in allen drei postoperativen Beobachtungsgruppen. Nur in der behandelten Prolaktinomgruppe waren die präoperativen und postoperativen Werte signifikant gesunken (15,1 µg/l vs. 109 µg/l) ($p < 0,01$).

Dennoch lag die PRL- Serumkonzentration der behandelten Prolaktinopatienten über der der beiden anderen neurochirurgischen Patientengruppen mit einem behandelten hormoninaktivem Hypophysenadenom (9,7 µg/l) und einer behandelten Akromegalie (7,6 µg/l).

Im Sinne der Ausgangshypothese wurde die höchste Thromboserate in der Gruppe mit der höchsten PRL- Serumkonzentration erwartet. Dieser Beweis konnte nicht erbracht werden. Die behandelten Prolaktinom- Patienten hatten nicht die höchste Thromboserate, aber die Thromboserate stieg im postoperativen Zeitraum trotz signifikanter Reduktion der PRL- Serumkonzentration an. Ein Zusammenhang zwischen der PRL- Serumkonzentration und der Thrombosehäufigkeit kann hier möglich sein.

Die postoperative PRL- Serumkonzentration in allen Gruppen der betrachteten neurochirurgischen Patienten lag weiterhin über der der SHIP- Probanden (5,7 µg/l). Des Weiteren fand sich eine höhere postoperative Thromboserate der neurochirurgischen Patienten im Vergleich zu den SHIP- Probanden. Dies unterstützt die Tatsache das Prolaktin einen Einfluss auf die Thrombosehäufigkeit hat.

5.2 Einfluss der weiteren betrachteten Risikofaktoren

Bei einer Thrombose bzw. einer Thromboembolie werden häufig die allgemein üblichen Risikofaktoren aufgeführt [5]. Repräsentativ wurden in meiner Arbeit das Geschlecht, das Alter, der chronische Nikotin- und Alkoholkonsum, das Vorliegen eines Diabetes mellitus Typ 2 und der BMI betrachtet.

Die Risikofaktoren Geschlecht, Alter und chronischer Alkoholkonsum waren in der Hypophysentumorgruppe im Vergleich zu den SHIP- Probanden signifikant erhöht (jeweils $p < 0,01$).

Die Thrombose- Ereignisse traten innerhalb der neurochirurgischen Patientengruppen meiner Arbeit vorwiegend bei weiblichen Patienten auf. Die aktuelle Literatur geht nicht von einem geschlechtsspezifischen Thromboserisiko aus [45,57]. Unsere Ergebnisse zeigen ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Thrombose unter den vorliegenden Patientencharakteristika.

Die Thrombosehäufigkeit ist altersabhängig, wobei mit dem zunehmenden Alter die Thromboserate steigt [5]. Durch das steigende Alter nehmen auch die Polymorbidität der Patienten und die Häufigkeit von Tumorerkrankungen zu. Die Ergebnisse meiner Arbeit unterstreichen diese Annahme, somit kann das erhöhte Alter als prothrombogener Risikofaktor angesehen werden.

Ein chronisch erhöhter Alkoholkonsum kann, wie in Kapitel 1.7 beschrieben, in Abhängigkeit von Dauer, Menge und Art bzw. Qualität des Alkohols, sowohl als prothrombogener, aber auch als hämophiler Faktor gewertet werden. In der gruppenspezifischen Betrachtung der neurochirurgischen Patienten zeigte sich nur der Alkoholkonsum innerhalb der Gruppe der Prolaktinopatienten als signifikant erhöht ($p < 0,01$). Anhand dieser Ergebnisse kann der chronische Alkoholkonsum nicht als ein prothrombogener Risikofaktor angesehen werden.

Die Häufigkeit des Vorliegens eines Diabetes mellitus Typ 2 bzw. die BMI- Erhöhung zeigten sich zwischen der präoperativen Hypophysentumorgruppe und den SHIP- Probanden als nicht signifikant unterschiedlich. Somit haben beide betrachteten Faktoren innerhalb der hier eingeschlossenen Patientengruppen keinen statistischen Zusammenhang zu der Thromboserate.

Der Risikofaktor chronischer Nikotinkonsum überwog in der SHIP- Gruppe signifikant ($p < 0,01$). Dies kann als ein Risikofaktor der Thrombose innerhalb einer gesunden Normalbevölkerung gewertet werden.

Die Häufigkeit der Risikofaktoren im postoperativen Zeitraum zeigte sich tendenziell zwar rückläufig aber ohne statistische Relevanz. Somit hat sich im postoperativen Betrachtungszeitraum die Beeinflussung auf die Thromboserate durch die zusätzlich betrachteten Risikofaktoren nicht verändert.

5.3 Die prothrombogene Rolle von Prolaktin

Die ersten Arbeiten über das Auftreten und die Häufigkeiten von Thrombosen bzw. thromboembolischen Ereignissen beziehen sich meistens auf eine klinische Beobachtung oder postmortale Sektionsergebnisse. Hierbei wurde bei Patienten mit Tumoren und speziell bei Patienten mit intrakraniellen Tumoren eine erhöhte Rate an Thrombosen bzw. Thromboembolien festgestellt [35,36].

In weiteren wissenschaftlichen Abhandlungen wurden nach Risikofaktoren für das Auftreten einer Thrombose gesucht und viele verschiedene Faktoren ermittelt [1,4,5]. Die Rolle von Hormonen und deren Beeinflussung der Gerinnungsaktivität bzw. der Gerinnungsfaktoren ist erst seit kürzerer Zeit in den Fokus der wissenschaftlichen Forschung gerückt [9].

Neben einer Hyperthyreose, einem Hyperkortisolismus und einem erhöhten GH- bzw. IGF-I Spiegel ist insbesondere PRL und die Hyperprolaktinämie als ein prothrombogener Risikofaktor dargestellt worden. Diese Vermutung konnten durch den Nachweis eines PRL- Rezeptors auf der Thrombozytenoberfläche gestützt werden [16]. Zudem fanden sich PRL- abhängige thrombozytäre Signalwege welche eine sekundäre Bindungsverstärkung über die ADP Konzentration und den P- Selektin Bindungsmechanismus vermittelten [17-23]. Weiterführend ist eine verstärkte Thrombozytenaggregation unter ansteigender PRL- Konzentration dargelegt worden [22,23]. Dieser Nachweis konnte von anderen Forschungsgruppen nicht belegt werden [44].

Der klinische Zusammenhang zwischen einer erhöhten PRL- Serumkonzentration und einer gesteigerten Thromboserate wird in der aktuellen Literatur kontrovers diskutiert [44-47]. Auch in meiner Betrachtung konnte ein signifikanter PRL- Effekt in Bezug auf die Thromboserate nicht nachgewiesen werden.

Dennoch zeigte sich die Thromboserate innerhalb der prä- und postoperativen neurochirurgischen Patientengruppen meiner Arbeit erhöht. In allen Patientengruppen lag auch eine erhöhte PRL- Serumkonzentration vor. Somit kann eine prothrombogene Beeinflussung der Thrombozytenfunktion im Rahmen einer Hyperprolaktinämie nicht ausgeschlossen werden.

Die weitere Erforschung der Wirkung von PRL ist hierfür notwendig. Zudem können prospektive klinische Studien zur Klärung der Fragestellung beitragen. In diesem Rahmen sollten insbesondere Daten zu Gerinnungstestverfahren, vorbestehenden Gerinnungsstörungen, die Einnahme gerinnungsbeeinflussender Medikamente insbesondere mit thrombozytärer Wirkung, der angewandten Thromboseprophylaxe, des medikamentösen und/ oder chirurgischen Therapieverfahrens und über die Lokalisation und Ausdehnung der Thrombose zur Beantwortung der Fragestellung beitragen.

Auch scheint eine Verbindung zwischen der Thrombosehäufigkeit und der PRL-Serumkonzentration vor allem bei spezifischen Krankheitsbildern vorzuliegen. Hier sind neben akuten kardiovaskulären Erkrankungen [53-55] auch chronische immunologische Erkrankungen mit einer erhöhten PRL- Serumkonzentration nachgewiesen worden [56]. Ein weiterer Ansatz kann in der Klärung der peripartalen Phase liegen.

5.4 Prolaktin und Inflammationsreaktion – ein neuer Ansatz?

Auch wenn aktuell nicht von einer direkten prothrombogenen Prolaktinwirkung ausgegangen werden kann, muss eine Co-Funktion bei Thrombosen und thromboembolischen Ereignissen angenommen werden. Diese Annahme setzt neben den bekannten Wirkungsmechanismen von PRL weitere Effekte voraus.

Eine Hyperprolaktinämie ist in der Untersuchung von Ursachen weiterer häufiger Krankheiten aufgefallen, insbesondere bei akuten kardiovaskulären Ereignissen und chronischen immunologischen Prozessen kann [51,53-55,57].

Weiterhin fanden sich erhöhte PRL- Serumkonzentrationen im Rahmen metabolischer Störungen. Hier insbesondere bei Störungen des Lipidstoffwechsels und der verminderten Insulinsensitivität bzw. bei diabetogener Stoffwechsellage. Die Ursachen werden hier einerseits über das endokrin aktive Fettgewebe mit spezifischen PRL- Rezeptoren und einer eigenständigen PRL-Produktion gesehen [42,48,50] andererseits aber auch über eine induzierte hyperreaktive prokoagulatorische Thrombozytenfunktion und eine Suppression der Fibrinolyse im Rahmen der gestörten Glukosetoleranz [14,39,41,49].

Die Hyperprolaktinämie und das Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen bzw. akuten kardial bedingten Ereignissen scheinen ebenfalls miteinander verknüpft. Hier kann eine erhöhte PRL- Serumkonzentration im Rahmen des akuten Koronarsyndroms, des Apoplexes und eines Myokardinfarkts nachgewiesen werden [27-30,51,57]. Eine wichtige Grundlage aller dieser Erkrankungen ist die Arteriosklerose. Diese wird durch eine chronische Inflammationsreaktion des Gefäßendothels hervorgerufen und führt im weiteren Verlauf zur Ausbildung einer Plaque [49,52,53].

Eine Hyperprolaktinämie findet man auch bei chronischen Entzündungskrankheiten [54,55]. Als grundlegender Mechanismus ist die PRL abhängige Konzentrationsänderung von Interleukinen als Mediatoren der Entzündungsreaktion nachgewiesen worden. Ob die PRL abhängige Interleukin- Konzentrationsänderung auf direkte PRL- Effekte zurückzuführen ist oder aber eine unspezifische allgemeine Reaktion im Rahmen der Entzündungsreaktion ist, ist bisher nicht vollständig geklärt. Die aktuelle Studienlage zeigt zumindest eine Co- Funktion von PRL im Rahmen einer Inflammationsreaktion. Sowohl bei einer akuten als auch bei der chronischen Entzündung zeigt sich ein erhöhtes Thromboserisiko.

Ein weiterer neuer Forschungsansatz stellt hier andere Zielstrukturen für PRL und damit neue mögliche Effekte bzw. Wirkungsweisen in Aussicht. Hier ist insbesondere der „tissue factor“ anzuführen [56]. In wieweit dieser Forschungsansatz eine Lösungsmöglichkeit bietet, bleibt abzuwarten. Letztendlich muss durch die weitere wissenschaftliche Forschung die Rolle von PRL und deren Wirkungsmechanismen geklärt werden.

5.5 Fehlerbetrachtung

Meine Arbeit beinhaltet die statistische Auswertung einer Patientendatenbank und den Vergleich mit einer repräsentativen Normalbevölkerung. Zudem wurden die Ergebnisse und deren Interpretation in den Kontext der aktuellen wissenschaftlichen Literatur gesetzt.

Die Patientendaten wurden mittels eines Fragebogens erfasst und in einer Datenbank zusammen getragen. Eine fragebogen bezogene Erfassung von klinischen Daten ist kein standardisiertes Vorgehen. Die Effektivität der Befragung und die wissenschaftliche Auswertbarkeit können durch einen Informationsverlust eingeschränkt sein.

Das Interview (SHIP- Probanden) ist ein effektiveres Verfahren. Hier kann durch die Interaktion der Gesprächspartner die Effektivität des Fragebogens und damit dessen Aussagekraft gesteigert werden. Allerdings besteht hier das Risiko der Informations-Vorselektion und somit der Verlust von Fakten.

Die Datenerfassung mittels Fragebogen und die retrospektive Datenauswertung wird auch in Zukunft eine klinische Studie nicht ersetzen können. Dennoch bieten die Beschreibung der eigenen Beobachtungen bzw. der patientenbezogenen Daten und der Vergleich mit einer gesunden Normalbevölkerung bzw. mit der wissenschaftlichen Literatur und Lehrmeinung eine Möglichkeit, potentiell beeinflussende Faktoren auf ihre Relevanz zu überprüfen.

Die Datenauswertung und deren ablesbare Ergebnisse sind umso aussagekräftiger, je mehr Patienten eingeschlossen werden können und je weniger Störfaktoren auftreten. Insbesondere auf den Ausschluss einer großen Anzahl von Patienten, muss in meiner Arbeit hingewiesen werden. Dies wurde durch die unzureichende Erfassung der Daten notwendig. Eine Steigerung der Patientenzahl und eine genauere Dokumentation könnten die statistische Aussagekraft der betrachteten Parameter steigern.

Durch die detaillierte und umfassende Dokumentation im Rahmen der SHIP- Studie ist ein wirksames Instrument zur Beurteilung der gesunden Normalbevölkerung geschaffen worden. Durch die regionalen Grenzen der SHIP- Studie ist eine überregionale Reproduzierbarkeit der Daten jedoch nur eingeschränkt möglich.

Weitere Störfaktoren der statistischen Bearbeitung wurden durch die Selektion der betrachteten Risikofaktoren erreicht. Die Dokumentation der SHIP- Probanden hätte weitere Möglichkeiten geboten, die mangelnde Dokumentation der Patientendatenbank jedoch nicht.

Die Patientendatenbank hätte noch weitere relevante Endpunkte von Gerinnungsstörung geboten. Insbesondere die Häufigkeiten von Myokardinfarkt und das Auftreten von Apoplex- Ereignissen im Untersuchungszeitraum. Die

Dokumentation war hierbei jedoch so stark eingeschränkt, dass eine sinnvolle Auswertung nicht möglich war.

Eine Unterscheidung zwischen „rein operativen“ und „operativen- medikamentösen“ Therapieregimen sowie die Unterscheidung nach verschiedenen OP- Verfahren müssen als weitere potentielle Fehlerquellen angeführt werden. Hierzu ist keine Unterteilung der eingeschlossenen Patienten erfolgt, da sich hieraus zu kleine Betrachtungsgruppen mit kaum reproduzierbaren Ergebnissen ergeben hätten.

Ein weiteres Problem liegt in der fehlenden Dokumentation der perioperativen Thromboseprophylaxe bzw. in der Erfassung einer gerinnungsbeeinflussenden medikamentösen Therapie. Hier ist keine vorbestehende Medikation und keine Therapieform der Thromboseprophylaxe (medikamentös, physikalisch) dokumentiert worden.

Unsere Arbeit zeigt einige Mängel der retrospektiven Datenerhebung. Diese Mängel haben die Ergebnisse und somit die Beantwortung meiner zugrundeliegenden Hypothese beeinflusst.

Wir konnten keinen eindeutigen Beweis für die PRL- abhängige Steigerung der Thrombose rate finden. Dennoch zeigen uns die vorliegenden Daten einen Trend für PRL als einen Co- Faktor der Blutgerinnung.

Letztendlich liegen in der aktuellen Literatur keine vergleichbare Studie bzw. keine vergleichbaren Daten vor und somit stellt diese Arbeit einen weiteren Lösungsansatz für die Beantwortung der Fragestellung „PRL und dessen prothrombogene Funktion“ dar. Weitere prospektive Studien können und müssen zur endgültigen Klärung beitragen.

"Habe nun, ach! Philosophie, Juristerei und Medizin, Und leider auch Theologie!
Durchaus studiert, mit heißem Bemühn. Da steh ich nun, ich armer Tor! Und bin so
klug als wie zuvor." - *Faust I, Vers 354 ff. / Faust - Anfangsverse Faust I*

6. Zusammenfassung

Innerhalb der Normalbevölkerung ist das Auftreten von Thrombosen oder gar thromboembolischen Ereignissen nicht zu erklären. Zwangsläufig müssen hier verschiedene Risiken bzw. prothrombogene Faktoren bestehen welche diese Ereignisse auslösen. Hier können bisher asymptomatische Gerinnungsstörungen oder okkulte Tumorleiden eine Rolle spielen. Weitere Ursachen können Änderungen von Hormonspiegeln sein. Das pluripotent wirkende Hormon Prolaktin ist als Modulator der Thrombozytenfunktion und der proinflammatorischen Reaktion nachgewiesen worden.

Unsere Arbeit zeigt keinen signifikanten Unterschied in der Thromboserate der neurochirurgischen Patienten mit einer Hyperprolaktinämie im Vergleich zu einer Normalbevölkerung bzw. der als repräsentativ gewerteten SHIP- Probanden. Dennoch ist die Thromboserate bei erhöhter Prolaktin- Serumkonzentration erhöht. Somit muss Prolaktin als ein Co- Faktor der Thromboseentstehung gewertet werden.

Die Therapie der Akut- und Spätfolgen einer Thrombose stellt neben der Belastung für den Patienten eine zunehmende gesundheits-ökonomische Problematik dar. Somit kommt der eingehenden Darstellung der verschiedenen Risikofaktoren bzw. der Ursachengefüge eine entscheidende Bedeutung zu.

In der weiterführenden Erforschung der Prolaktinzielstrukturen und der Wirkungsmechanismen sowie der Auflage von prospektiven Studien kann zur endgültigen Klärung beitragen werden.

7. Literaturverzeichnis

- 1 - Die tiefe Venenthrombose
Diem C, Stammler F, Amendt K
Dt Ärztebl 1997; 94: A-301–311
- 2 - Venous thrombosis: a multicausal disease.
Rosendaal FR
Lancet. 1999 Apr 3;353(9159):1167-73
- 3 - Prophylaxe tiefer Bein- und Beckenvenenthrombose
Moerchel C, Kroeger K
Dtsch Ärzteblatt 2007; 104(42): A 2886-93
- 4 - The Diagnosis and Treatment of Acute Pulmonary Embolism
Schellhaaß, A.; Walther, A.; Konstantinides, S.; Böttiger, B.
Dtsch Arztebl Int 2010; 107(34-35): 589-95
- 5 - Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie
AWMF Leitlinienregister Nr. 065/002
- 6 - Haemostasis in hypothyroidism.
Ford HC, Carter JM
Postgrad Med J 66:280–284 (1990)
- 7 - Blood coagulation and fibrinolytic activity in hypothyroidism.
Erem C, Kavgaci H, Ersöz HO, Hacıhasanoglu A, Ukinç K, Karti SS, Deger O,
Telatari M.
Int J Clin Pract 57:78–81 (2003)
- 8 - Coagulation disorders in thyroid diseases.
Hofbauer LC, Heufelder AE
Eur J Endocrinol 136:1–7 (1997)

- 9 – The coagulation system in endocrine disorders: a narrative review
A. Squizzato, V.E.A. Gerdes, W. Ageno, H.R. Büller
Intern Emerg Med (2007) 2:76–83
- 10 – Anticoagulant prophylaxis markedly reduces thromboembolic complications in Cushing's syndrome.
Boscaro M, Sonino N, Scarda A, Barzon L, Fallo F, Sartori MT, Patrassi GM, Girolami A.
J Clin Endocrinol Metab 87:3662–3666 (2002)
- 11 - Effects of shortterm glucocorticoids on hemostatic factors in healthy volunteers.
Brotman DJ, Girod JP, Posch A, Jani JT, Patel JV, Gupta M, Lip GY, Reddy S, Kickler TS.
Thromb Res 118:247–252 (2005)
- 12 - Anomalies of lipoprotein pattern and fibrinolysis in acromegalic patients: relation to growth hormone levels and insulin-like growth factor
Wildbrett J, Hanefeld M, Fücker K, Pinzer T, Bergmann S, Siegert G, Breidert M
Exp Clin Endocrinol Diabetes 105:331–335 (1997)
- 13 - Longterm treatment with growth hormone decreases plasminogen activator inhibitor-1 and tissue plasminogen activator in growth hormone-deficient adults.
Johansson JO, Landin K, Johannsson G, Tengborn L, Bengtsson BA.
Thromb Haemost 76:422–428 (1996)
- 14 - Effects of growth hormone and insulin- like growth factor I on the immune system.
Auernhammer CJ, Strasburger CJ
Eur J Endocrinol 133:635–645 (1995)

- 15 - Endothelial dysfunction in hypopituitary adults with growth hormone deficiency.
Evans LM, Davies JS, Goodfellow J, Rees JAE, Scanlon MF
Clin Endocrinol (Oxf) 50:456–464 (1999)
- 16 – Prolactin: Structure, Function and Regulation of Secretion
Freemann M.E., Kanyicska B., Lerant A. and Gyo Rgy Nagy
Physiological Reviews Vol. 80, No. 4, October 2000
- 17 - Regulation of prolactin receptor mRNA expression in peripheral lymphocytes in rats in response to changes in serum concentrations of prolactin.
Di Carlo R, Bole-Feysot C, Gualillo O, Meli R, Nagano M, Kelly PA.
Endocrinology 136: 4713–4716, 1995
- 18 - Prolactin and immunomodulation.
Reber PM.
Am J Med 1993; 95: 637±44.
- 19 - PRL as a novel potent cofactor for platelet aggregation.
Wallaschofski H, Donné M, Eigenthaler M, Hentschel B, Faber R, Stepan H, Kokschi M, Lohmann T.
J Clin Endocrinol Metab. 2001 Dec; 86(12):5912-9.
- 20 - Associations of anthropometric parameters with serum TSH, prolactin, IGF-I, and testosterone levels: results of the study of health in Pomerania (SHIP).
Friedrich N, Roszkopf D, Brabant G, Völzke H, Nauck M, Wallaschofski H
Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2010 Apr;118(4):266-73.
- 21 - Prolactin (PRL) and Its Receptor: Actions, Signal Transduction Pathways and Phenotypes Observed in PRL Receptor Knockout Mice
Christine Bole-Feysot, Vincent Goffin, Marc Edery, Nadine Binard and Paul Kelly
Endocrine Reviews 19(3): 225–268 - 1998

- 22 – Prolactin receptor signaling during platelet activation
Wallaschofski H, Kobsar A, Kokschar M, Siegemund A, Hentschel B, Tuschy U,
Lohmann T, Sokolova O, Eigenthaler M.
Horm Metab Res 35:228–235 (2003)
- 23 – P-selectin expression on platelets determines size and stability of platelet
aggregates.
Merten M, Thiagarajan P.
Circulation. 2000 Oct 17;102(16):1931-6.
- 24 – Hyperprolactinemia in patients on antipsychotic drugs causes ADP-stimulated
platelet activation that might explain the increased risk for venous
thromboembolism: pilot study.
Wallaschofski H, Eigenthaler M, Kiefer M, Donné M, Hentschel B, Gertz HJ,
Lohmann T.
J Clin Psychopharmacol. 2003 Oct;23(5):479-83.
- 25 – Differences in platelet activation by prolactin and leptin.
Wallaschofski H, Kobsar A, Sokolova O, Siegemund A, Stepan H, Faber R,
Eigenthaler M, Lohmann T.
Horm Metab Res. 2004 Jul;36(7):453-7.
- 26 - Oral contraceptives and venous thromboembolism consensus opinion from an
international workshop held in Berlin, Germany in December 2009.
Reid RL, Westhoff C, Mansour D, de Vries C, Verhaeghe J, Boschitsch E,
Gompel A, Birkhäuser M, Krepelka P, Dulicek P, Iversen OE, Khamoshina M,
Dezman LV, Fruzzetti F, Szarewski A, Wilken-Jensen C, Seidman D, Kaaja R,
Shapiro S.
J Fam Plann Reprod Health Care. 2010 Jul;36(3):117-22.
- 27 – Lack of relevant association between prolactin and immune responses in
patients with chronic heart failure.
Wallaschofski H, Lohmann T, Stumpf C, Daniel WG, Garlich CD.
Eur J Clin Invest. 2003 Nov;33(11):1018;

- 28 – Hyperprolactinaemia in patients with heart failure: clinical and immunogenetic correlations.
Limas CJ, Kroupis C, Haidaroglou A, Cokkinos DV.
Eur J Clin Invest. 2002 Feb;32(2):74-8.
- 29 – The association of serum prolactin concentration with inflammatory biomarkers - cross-sectional findings from the population-based Study of Health in Pomerania.
Friedrich N, Schneider HJ, Spielhagen C, Markus MR, Haring R, Grabe HJ, Buchfelder M, Wallaschofski H, Nauck M.
Clin Endocrinol (Oxf). 2011 Oct;75(4):561-6.
- 30 – stress and hormones
Ranabir S, Reetu K
Indian J Endocrinol Metab. 2011 Jan-Mar; 15(1): 18–22.
- 31 – Assessing the risk of venous thromboembolic events in women taking progestin-only contraception: a meta-analysis.
Mantha S, Karp R, Raghavan V, Terrin N, Bauer KA, Zwicker JI.
BMJ. 2012 Aug 7;345:e4944.
- 32 – Hyperprolactinemia in patients on antipsychotic drugs causes ADP-stimulated platelet activation that might explain the increased risk for venous thromboembolism: pilot study.
Wallaschofski H, Eigenthaler M, Kiefer M, Donné M, Hentschel B, Gertz HJ, Lohmann T.
J Clin Psychopharmacol. 2003 Oct;23(5):479-483.
- 33 – Antipsychotic induced hyperprolaktinemia and sexual dysfunction.
Compton MT, Miller AH
Psychopharmacol bull. 2002; 36: 143-164

- 34 - Pituitary tumors and hyperprolactinemia.
Malarkey WB, Johnson JC.
Arch Intern Med. 1976 Jan;136(1):40-4.
- 35 – Thromboembolic phenomena in neurosurgical patients operated upon for primary and metastatic brain tumors.
Constantini S, Kornowski R, Pomeranz S, Rappaport ZH.
Acta Neurochir (Wien). 1991;109(3-4):93-7.
- 36 - Venous Thromboembolism in Neurosurgery and Neurology Patients: a review
Hamilton MG, Hull RD, Pineo GF.
Neurosurgery 34; 280-296: 1994
- 37 – Smoking increases the risk of venous thrombosis and acts synergistically with oral contraceptive use.
Pomp ER, Rosendaal FR, Doggen CJ.
Am J Hematol. 2008 Feb;83(2):97-102.
- 38 – Alcohol consumption, types of alcoholic beverages and risk of venous thromboembolism - the Tromsø Study.
Hansen-Krone IJ, Brækkan SK, Enga KF, Wilsgaard T, Hansen JB.
Thromb Haemost. 2011 Aug;106(2):272-8. Epub 2011 May 26.
- 39 – Inflammation and thrombosis in diabetes.
Hess K, Grant PJ.
Thromb Haemost. 2011 May;105 Suppl 1:S43-54. Epub 2011 Apr 11.
- 40 – Body mass index is associated with the development of the post-thrombotic syndrome.
Ageno W, Piantanida E, Dentali F, Steidl L, Mera V, Squizzato A, Marchesi C, Venco A.
Thromb Haemost. 2003 Feb;89(2):305-9.

- 41 – Abnormally high prevalence of major components of the metabolic syndrome in subjects with early-onset idiopathic venous thromboembolism.
Di Minno MN, Tufano A, Guida A, Di Capua M, De Gregorio AM, Cerbone AM, Tarantino G, Di Minno G.
Thromb Res. 2011 Mar;127(3):193-7. Epub 2011 Jan 13.
- 42 – Adipocyte prolactin: regulation of release and putative functions.
Brandebourg T, Hugo E, Ben-Jonathan N.
Diabetes Obes Metab. 2007 Jul;9(4):464-76.
- 43 - Cohort profile: the study of health in Pomerania.
Völzke H, Alte D, Schmidt CO, Radke D, Lorbeer R, Friedrich N, Aumann N, Lau K, Piontek M, Born G, Havemann C, Ittermann T, Schipf S, Haring R, Baumeister SE, Wallaschofski H, Nauck M, Frick S, Arnold A, Jünger M, Mayerle J, Kraft M, Lerch MM, Dörr M, Reffellmann T, Empen K, Felix SB, Obst A, Koch B, Gläser S, Ewert R, Fietze I, Penzel T, Dören M, Rathmann W, Haerting J, Hannemann M, Röpcke J, Schminke U, Jürgens C, Tost F, Rettig R, Kors JA, Ungerer S, Hegenscheid K, Kühn JP, Kühn J, Hosten N, Puls R, Henke J, Gloger O, Teumer A, Homuth G, Völker U, Schwahn C, Holtfreter B, Polzer I, Kohlmann T, Grabe HJ, Roskopf D, Kroemer HK, Kocher T, Biffar R, John U, Hoffmann W.
Int J Epidemiol. 2011 Apr;40(2):294-307.
- 44 - Prolactin does not affect human platelet aggregation or secretion.
Reuwer AQ, Nieuwland R, Fernandez I, Goffin V, van Tiel CM, Schaap MC, Berckmans RJ, Kastelein JJ, Twickler MT.
Thromb Haemost. 2009 Jun;101(6):1119-27.
- 45 – Hyperprolactinemia of pregnancy is not associated with increased in vivo platelet activity and shortened in vitro bleeding times.
Atmaca A, Gurlek A, Dagdelen S, Erarslan N, Buyukasik Y, Gultekin M, Karamursel BS, Onderoglu L.
Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2006 Apr;114(4):188-91.

- 46 – Prolactin and venous thrombosis: indications for a novel risk factor?
van Zaane B, Squizzato A, Reuwer AQ, van Zanten AP, Twickler MT, Dekkers OM, Cannegieter SC, Büller HR, Gerdes VE, Brandjes DP.
Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2011 Mar;31(3):672-7.
- 47 – Prolactin as a modulator of platelet function and thrombosis: the end of the story, or a new beginning?
Heida NM, Schäfer K, Konstantinides S.
Thromb Haemost. 2009 Jun;101(6):991-2.
- 48 - Blood coagulation, fibrinolysis and lipid profile in patients with prolactinoma.
Erem C, Kocak M, Nuhoglu I, Yilmaz M, Ucuncu O.
Clin Endocrinol (Oxf). 2010 Oct;73(4):502-7.
- 49 - Endothelial function, insulin sensitivity and inflammatory markers in hyperprolactinemic pre-menopausal women
Dilek Yavuz, Oğuzhan Deyneli, Ihsan Akpınar, Erdem Yıldız, Hülya Gözü, Özlem Sezgin, Goncagü, I Haklar and Sema Akalın
European Journal of Endocrinology (2003) 149 187–193
- 50- Co-activation of platelets by prolactin or leptin--pathophysiological findings and clinical implications.
Wallaschofski H, Kobsar A, Sokolova O, Eigenthaler M, Lohmann T.
Horm Metab Res. 2004 Jan;36(1):1-6.
- 51 – The influences of hyperprolactinemia and obesity on cardiovascular risk markers: effects of cabergoline therapy.
Serri O, Li L, Mamputu JC, Beauchamp MC, Maingrette F, Renier G.
Clin Endocrinol (Oxf). 2006 Apr;64(4):366-70.

- 52 – Increased prolactin in acute coronary syndromes as putative Co-activator of ADP-stimulated P-selectin expression.
Raaz D, Wallaschofski H, Stumpf C, Yilmaz A, Cicha I, Klinghammer L, Daniel WG, Lohmann T, Garlichs CD.
Horm Metab Res. 2006 Nov;38(11):767-72.
- 53 – Prolactin is involved in the systemic inflammatory response in myocardial infarction.
Reuwer AQ, van Zaane B, van Wissen M, van Zanten AP, Twickler MT, Gerdes VE.
Horm Metab Res. 2011 Jan;43(1):62-5. Epub 2010 Sep 30.
- 54 – The relationship between serum prolactin levels and disease activity in patients with Behcet's disease.
Atasoy M, Karatay S, Yildirim K, Kadi M, Erdem T, Senel K.
Cell Biochem Funct. 2006 Jul-Aug;24(4):353-6.
- 55 – Prolactin and autoimmunity.
De Bellis A, Bizzarro A, Pivonello R, Lombardi G, Bellastella A.
Pituitary. 2005;8(1):25-30.
- 56 – The missing link between atherosclerosis, inflammation and thrombosis: is it tissue factor?
Cimmino G, D'Amico C, Vaccaro V, D'Anna M, Golino P.
Expert Rev Cardiovasc Ther. 2011 Apr;9(4):517-23.
- 57- Positive association of serum prolactin concentrations with all-cause and cardiovascular mortality.
Haring R, Friedrich N, Völzke H, Vasan RS, Felix SB, Dörr M, Meyer Zu Schwabedissen HE, Nauck M, Wallaschofski H.
Eur Heart J. 2012 Jul 26.

- 58 - Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy: diagnosis, complications, and management.
Brown HL, Hiett AK.
Clin Obstet Gynecol. 2010 Jun;53(2):345-59.
- 59 - Bonner Venenstudie der Deutschen Gesellschaft für Phlebologie
E. Rabe, F. Pannier-Fischer, K. Broman, K. Schuldt, A. Stang, Ch. Poncar
M. Wittenhorst, E. Bock, S. Weber, K.-H. Jöckel
Phlebologie 2003; 32: 1-14