

Akromegalie-Screening in Schlaf-Labor-Zentren

Burkhard L. Herrmann¹, Christian Berg² und Klaus Mann²

¹Technologiezentrum Bochum, ²Universitätsklinikum Essen, Klinik für Endokrinologie

Die Akromegalie ist definiert als eine pathologisch gesteigerte Sekretion von Wachstumshormon (GH: growth hormone), die durch die Gabe von Glukose nicht suppressierbar ist. In 98-99 % der Fälle geht sie von einem meist monoklonalen Adenom der somatotropen Zellen des Hypophysenvorderlappens aus. Eine Akromegalie kann auch im Rahmen einer multiplen endokrinen Neoplasie (MEN Typ I) zusammen mit einem primären Hyperparathyreoidismus und gastrointestinalen Tumoren auftreten.

Die Akromegalie ist eine chronisch progredient verlaufende Krankheit, die mit einem Häufigkeitsgipfel im mittleren Lebensalter – durchschnittliches Diagnosealter 40-44 Jahre – auftritt. Sie ist eine seltene Krankheit, deren Prävalenz mit 40-70 Fällen/Million und deren Inzidenz mit 3-4 Fällen/Million/Jahr angegeben wird. Diese Zahlen erscheinen jedoch zu niedrig (Dunkelziffer 50 %), da auf Grund der Seltenheit und des anfangs unspezifischen Verlaufs durchschnittlich 7-10 Jahre zwischen Krankheitsbeginn und Diagnosestellung liegen. Auf Grund des schleichenden Verlaufs ist es somit Ziel, diese Erkrankung frühzeitig zu entdecken.

Bei den meisten Patienten entsteht der Verdacht einer Akromegalie auf Grund der typischen klinischen Symptome, die durch eine Stimulation des Knorpelwachstums entstehen. 98 % der Patienten weisen eine Vergrößerung der Akren und Veränderungen der Gesichtsknochen wie eine Progenie und supraorbitale Wülste auf. Über 90 % leiden unter einer Weichteilschwellung der Hände und Füße.

Laborchemisch wird die Akromegalie durch die Bestimmung des IGF-1 Spiegels (Insulin-like growth factor I bzw. Somatomedin C) und der fehlenden Suppression von GH unter 1 ng/ml im oGTT diagnostiziert. Zusätzlich

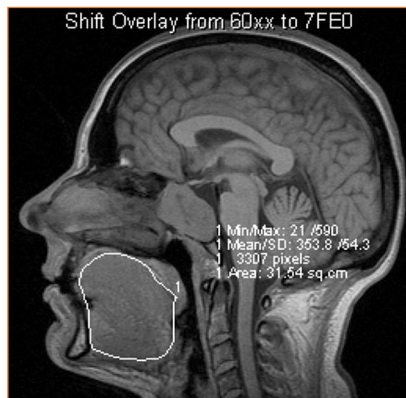
muss auf jeden Fall eine bildgebende Diagnostik mit einer Kernspintomographie zur genauen Lokalisation und Ausdehnung des Tumors durchgeführt werden. In 76 % der Fälle finden sich Mikroadenome nach Grad I und II der Hardy Klassifikation, die innerhalb der Hypophyse liegen. In 24 % der Fälle liegen Makroadenome nach Grad III und IV vor, die die Grenzen der Hypophyse überschreiten. Die Veränderungen, die durch eine vermehrte Sekretion von GH im Körper ausgelöst werden, lassen sich in vier große Gruppen unterteilen:

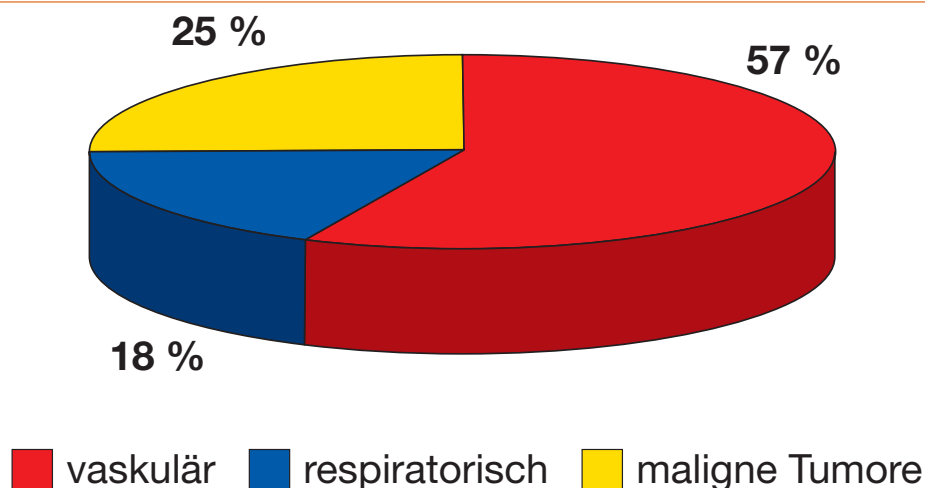
- Lokale Effekte des Tumors durch die Raumforderung in der Hypophyse
- Veränderungen des Bewegungsapparates durch eine Stimulation des enchondralen und appositionellen Knochenwachstums sowie Veränderungen der Haut und des Weichteilgewebes

- Symptome durch das Wachstum der viszeralen Organe
- endokrine und metabolische Störungen.

Ziel einer Therapie ist es, die GH- und IGF-1-Spiegel wieder in den Normalbereich zu senken, die Tumorgöße zu reduzieren und dabei die Hypophysenfunktionen zu erhalten. Erreicht werden kann dies durch eine meist transsphenoidale Adenomextirpation. Bei Mikroadenomen (<10mm) werden mit 75 % gute Heilungschancen erreicht. Unterstützend kann bei Makroadenomen oder ungünstiger Lokalisation eine Bestrahlung der Hypophyse angewandt werden. Meist erfolgt eine fraktionierte Bestrahlung mit Dosen von 1.4 bis 1.6 Gy. Oft geht jedoch eine erfolgreiche Senkung des GH-Spiegels mit einer Hypophysenvorderlappeninsuffizienz (Ausfall der Stress-, Schilddrüsen- und Gonadenfunktion) einher.

Zur Überbrückung vor der Operation, bis zum Wirkungseintritt der Bestrahlung oder bei fehlendem Behandlungserfolg kann eine medikamentöse Therapie eingeleitet werden. Dies geschieht in erster Linie mit Somatostatin-Analoga (Octreotide und Lanreotide), den Dopaminagonisten (Bromocriptin, Cabergolin) oder dem GH-Rezeptor-Antagonisten Pegvisomant.





Häufigste Todesursachen bei Akromegalie

Die Prognose der Akromegalie hängt sehr stark von einer möglichst frühen Diagnose und einer erfolgreichen Therapie ab. Denn durch die Folgeerkrankungen, die sich durch den erhöhten GH- und IGF-1-Spiegel entwickeln, ist die Akromegalie eine Erkrankung mit erhöhter Mortalität und verkürzter Lebenserwartung. Im Vergleich zu gleichaltrigen gesunden Menschen ist die Mortalität um das Doppelte erhöht. Die Lebenszeit ist im Vergleich zur Restbevölkerung um 10 Jahre verkürzt, die durchschnittliche Lebenserwartung liegt zwischen 57 und 64 Jahren.

Die drei Haupttodesursachen sind in der obigen Grafik dargestellt.

Für die erhöhte Inzidenz des Auftretens von malignen Tumoren scheint in erster Linie der erhöhte IGF-1-Spiegel verantwortlich zu sein. Er steigert durch seine proliferative und anti-apoptische Aktivität das Entstehen und das Wachstum von Tumoren. Die Inzidenz von Mammakarzinomen ist z. B. um das Vierfache erhöht.

Die vaskulären Todesursachen teilen sich in zerebro- und kardiovaskuläre Erkrankungen. Die bei 80 % aller Patienten vorliegende Herzbeteiligung bei der Akromegalie ist durch den direkten Einfluss des GH und des IGF-1 auf den Herzmuskel und die myokardiale Perfusion zu erklären. Es resultie-

ren komplexe Kontraktions- und Relaxationsstörungen sowie gehäuft Arrhythmien. Zusätzlich wird das Risiko einer Herzerkrankung durch das vermehrte Auftreten einer Hypertonie und eines Diabetes mellitus erhöht.

Patienten mit einer Akromegalie leiden in ca. 25-50 % an einer Schlaf-bezogenen Atemstörung bzw. einem Schlaf-Apnoe-Syndrom. Hierbei handelt es sich vorwiegend um eine obstruktive Atemregulationsstörung, die durch die Verengung der oberen Atemwege (Makroglossie, Uvulahypertrophie, Weichteilschwellung des Pharynx etc.) hervorgerufen wird.

Durch eine erfolgreiche Therapie nimmt das Risiko, an Folgeerkrankungen zu erkranken, ab. Durch das rückläufige Zungenvolumen und Abnahme der Weichteilschwellung nach Behandlung mit Octreotide (Sandostatin®) nimmt der AHI (Apnoe-Hypoe-Index) ab. Patienten mit Akromegalie schnarchen somit häufig und klagen dadurch über eine zunehmende Müdigkeit während des Tages.

Somit fallen akromegale Patienten zunehmend in Schlaflabor-Zentren erstmalig auf. Aus diesem Grunde wurde 2004 im Universitätsklinikum Essen (Klinik für Endokrinologie) ein Screening-Programm gestartet mit einer Laufdauer von 2 Jahren, das in

Schlaf-Labor-Zentren auf die charakteristischen Merkmale der Akromegalie hinweist. Seit dieser Zeit wurden GH und IGF-1 aus Serumproben von 745 Patienten (631 m, 114 w, Alter 57±12 Jahre) aus 19 Schlaf-Laborzentren analysiert. Bei 8 Patienten konnte eine Akromegalie durch einen GH-Suppressionstest und einen anschließenden bildgebenden Nachweis eines Hypophysenadenoms bestätigt werden. 5 dieser Patienten sind bereits operiert.

Bei jeder 100. zugesandten Blutprobe hat sich somit der Verdacht der Akromegalie bestätigt. Bei 15 weiteren Proben muss wegen diskret erhöhter altersentsprechender IGF-1-Werte ein GH-Suppressionstest durchgeführt werden. Das Screening hat folglich zur Diagnosefindung einer bislang unbekannteren Akromegalie entscheidend beigetragen.

Das Screening-Programm wurde von der Novartis GmbH unterstützt.

PD Dr. med. Burkhard L. Herrmann
Institut für Kardio-Diabetes
und Endokrinologie
Technologiezentrum Bochum
 Universitätsstr. 142
 44799 Bochum