

1.7.2 Synonyme

- Prolaktinom
- Mikroprolaktinom
- Makroprolaktinom
- Hyperprolaktinämie

1.7.3 Definition

- fast immer (> 99 %) gutartiges Hypophysenadenom mit autonomer Prolaktinsekretion
- unterschieden wird zwischen Mikroprolaktinomen (< 1 cm) und Makroprolaktinomen (≥ 1 cm).

1.7.4 Epidemiologie

- Prolaktinome sind die häufigsten hormonproduzierenden Hypophysenadenome.

Häufigkeit

- Inzidenz ca. 100 Neuerkrankungen/1 Million Einwohner und Jahr
- Prävalenz ca. 40 Erkrankte/100 000 Einwohner
- in Sektionsuntersuchungen Mikroadenome der Hypophyse mit immunhistochemischem Nachweis von Prolaktin bei 4–5 % aller Untersuchten

Altersgipfel

- Frauen: 32 Jahre
- Männer: 47 Jahre

Geschlechtsverteilung

- Frau zu Mann 5:1
- Mikroprolaktinome 6:1
- Makroprolaktinome 1:1

Prädisponierende Faktoren

- permissive Rolle der Östrogene wird diskutiert

1.7.5 Ätiologie und Pathogenese

- entstehen fast immer durch eine somatische Mutation, die zu einer monoklonalen Proliferation führt; als Ursache wird eine Veränderung des hypothalamischen Dopamintonus sowie der Einfluss von Cytokinen und Wachstumsfaktoren (z. B. NGF und TGF-β) vermutet
- genetische Ursache bei MEN I, MEN IV, Carney-Komplex und AIP-Mutationen

1.7.6 Klassifikation und Risikostratifizierung

- Mikroprolaktinome = ca. 60–65 % aller Prolaktinome, häufig keine oder sehr geringe Wachstumstendenz
- Makroprolaktinome können invasiv wachsen und umgebende Strukturen komprimieren, z. B. Chiasma-Syndrom
- gute Korrelation zwischen Prolaktinspiegel und Prolaktinomgröße

1.7.7 Symptomatik

- Leitsymptom Hypogonadismus
 - Frauen: Oligo- bis Amenorrhoe, chronische Anovulation, Infertilität, Galaktorrhö, Mastodynie, Hirsutismus, Osteoporose
 - Männer: Libidoverlust, erektile Dysfunktion, Oligo- bis Azoospermie, Infertilität, nachlassender Bartwuchs, Verkleinerung der Hoden, Osteoporose
- Folgen der Raumforderung bei Makroprolaktinomen
 - Kopfschmerzen
 - Gesichtsfeldeinschränkungen und Visusverschlechterung
 - andere Hirnnervenausfälle, z. B. Augenmuskelparesen
 - Ausfall anderer Partialfunktionen des HVL
 - Hirndruck

1.7.8 Diagnostik

Diagnostisches Vorgehen

- Wichtig: genaue Anamnese + vielfältige andere Ursachen einer Hyperprolaktinämie bedenken
- grundsätzlich biochemische Labordiagnostik vor Bildgebung
 - insbesondere bei geringer Hyperprolaktinämie (bis 75 ng/ml) Wiederholung der Prolaktinbestimmung vor MRT der Sella
- s. ► Abb. 1.9

Anamnese

- Abfragen der Symptomatik und anderer Ursachen einer Hyperprolaktinämie, insbesondere genaue Medikamentenanamnese

Körperliche Untersuchung

- Inspektion: Hinweise für einen Hypogonadismus (Haut, Körperbehaarung)
- fingerperimetrische Prüfung der Gesichtsfelder und Prüfung der Augenmotilität (Hirnnervenausfälle)
- Messung von Blutdruck und Puls

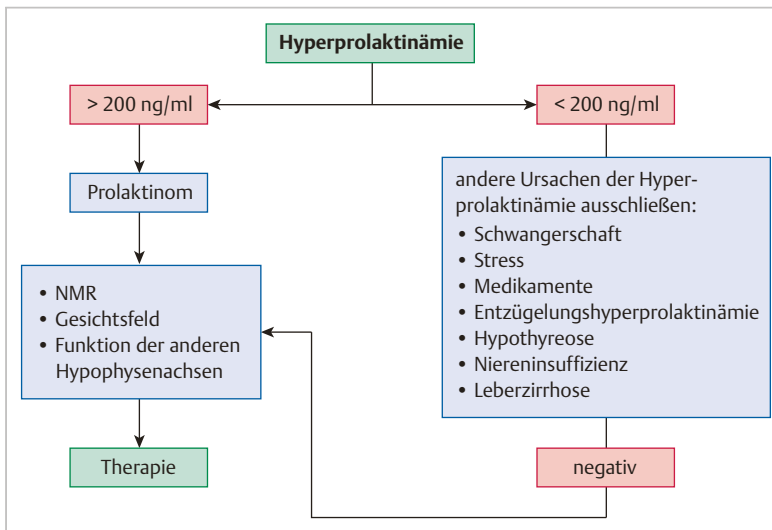


Abb. 1.9 Diagnostisches Vorgehen bei Vorliegen einer Hyperprolaktinämie.

Labor

- Bestimmung des Prolaktinspiegels (Vermeidung von größerem Stress des Patienten, keine vorherige Palpation der Brust)
 - Cave: falsch hoher Prolaktinspiegel durch sog. Makroprolaktin
 - Cave: falsch niedriger Prolaktinspiegel bei Makroprolaktinom durch den sog. High-Dose-Hook-Effekt
 - Normwerte Frauen bis 25 ng/ml, Männer bis 20 ng/ml
 - Umrechnung: 1 ng/ml entspricht 21,2 µU/ml
- Überprüfung der übrigen Funktionen des HVL, insbesondere die gonadale Achse
- Ausschluss Hypothyreose sowie relevante Leber- und Niereninsuffizienz

Bildgebende Diagnostik

MRT

- MRT der Sella möglichst ohne und mit Kontrastmittel in koronarer und sagittaler Schichtführung mit einer Schichtdicke von 2–3 mm

Histologie, Zytologie und klinische Pathologie

Molekulargenetische Diagnostik

- bei anamnestischen Hinweisen auf das Vorliegen einer genetischen Erkrankung (MEN I, Carney-Komplex, AIP-Mutation)

1.7.9 Differenzialdiagnosen

- s. ► Tab. 1.3

1.7.10 Therapie

Therapeutisches Vorgehen

- Es stehen vier Therapieoptionen zur Verfügung:
 - Abwarten mit Substitution des Hypogonadismus
 - medikamentöse Behandlung
 - neurochirurgische Intervention
 - Strahlentherapie
- s. ► Abb. 1.10

Tab. 1.3 Differenzialdiagnosen.

Differenzialdiagnose	Bemerkungen
Schwangerschaft	physiologischer Prolaktinanstieg bis ca. 350 ng/ml
Stillen	physiologischer Prolaktinanstieg bis 250 ng/ml
medikamentös induzierte Hyperprolaktinämie	Neuroleptika Antidepressiva Antiemetika Opiate Östrogene (hoch dosiert) Cyproteronazetat (hoch dosiert) Antihistaminika
Entzügelungshyperprolaktinämie bei <ul style="list-style-type: none"> hormoninaktiven Hypophysenmakroadenomen entzündlichen Erkrankungen des Hypophysenstiels (z. B. Hypophysitis, Sarkoidose, Histiozytose) suprasellären Raumforderungen (z. B. Lymphome, Metastasen, Kraniopharyngeom) Verletzungen des Hypophysenstiels (z. B. nach Schädelbasisfraktur) 	Durch Kompression, Verletzung oder Entzündung des Hypophysenstiels kann das hypothalamische Dopamin die hypophysäre Prolaktinsekretion nicht mehr ausreichend hemmen.
Kosekretion von Prolaktin bei anderen hormonaktiven Hypophysenadenomen (z. B. Akromegalie, TSH-sezernierendem Hypophysenadenom, Morbus Cushing)	–
terminale Niereninsuffizienz	–
schwere Hypothyreose (bei längerer Dauer, TSH > 30 µU/ml)	–
polyzystisches Ovarsyndrom	–
Nebennierenrindeninsuffizienz	–

Allgemeinmaßnahmen

- Da kleine intraselläre Mikroprolaktinome (deutlich < 1 cm Durchmesser) nur äußert selten ein Wachstum zeigen, ist eine kausale Therapie nicht zwingend indiziert, wenn bis auf den Hypogonadismus keine wesentlichen klinischen Symptome vorliegen und kein Kinderwunsch besteht. In diesen Fällen reicht eine Substitution des Hypogonadismus mit Sexualsteroiden (z. B. Östrogen-/Gestagensubstitution bzw. Testosteron).

Pharmakotherapie

- Bei Vorliegen eines Makroprolaktinoms, Kinderwunsch oder störender Galaktorrhö ist die Gabe von Dopaminagonisten der ersten oder zweiten Generation (► Tab. 1.4) Therapie der ersten Wahl.
 - Die längsten Erfahrungen (> 40 J.) bestehen mit Bromocriptin, eine bessere Verträglichkeit bieten Cabergolin (Dostinex, Cabaseril) und Quinagolid (Norprolac) (seit Mitte der 90er Jahre verfügbar).

- Bromocriptin führt bei 80- 85 %, Cabergolin bei bis zu 90 % der behandelten Patienten zur Normalisierung der Prolaktinspiegel.
- Die Wirkung der Therapie wird am Abfall der Prolaktinspiegels sichtbar. Bei sehr großen Makroprolaktinomen (giant prolactinomas) sollte mindestens eine Kontrolle in den ersten 24 h nach Beginn der Therapie erfolgen und dann in wöchentlichen Abständen bis zum Erreichen der angestrebten Dosis des Dopaminagonisten.
- Bei 50–75 % der Patienten mit Makroprolaktinomen kommt es unter der Behandlung mit Cabergolin zu einer Tumorverkleinerung um mehr als 50 %. Sehr große Makroprolaktinome mit ausgeprägtem Chiasmasyndrom oder anderen Hirnnervenausfällen sprechen häufig innerhalb von wenigen Stunden bis Tagen auf eine niedrig dosierte Gabe von Dopaminagonisten an. Tritt bei solchen großen Adenomen am Anfang der Behandlung eine plötzliche rasche Visus- und Gesichtsfeldverschlechterung ein, so liegt meist eine akute Einblutung in das oft zystische Adenom vor. Dies stellt einen Notfall dar, der einer raschen neurochirurgischen Intervention zur Entlastung der Sehnerven bedarf.
- Circa 5 % aller Patienten weisen eine echte Resistenz gegenüber Dopaminagonisten auf.

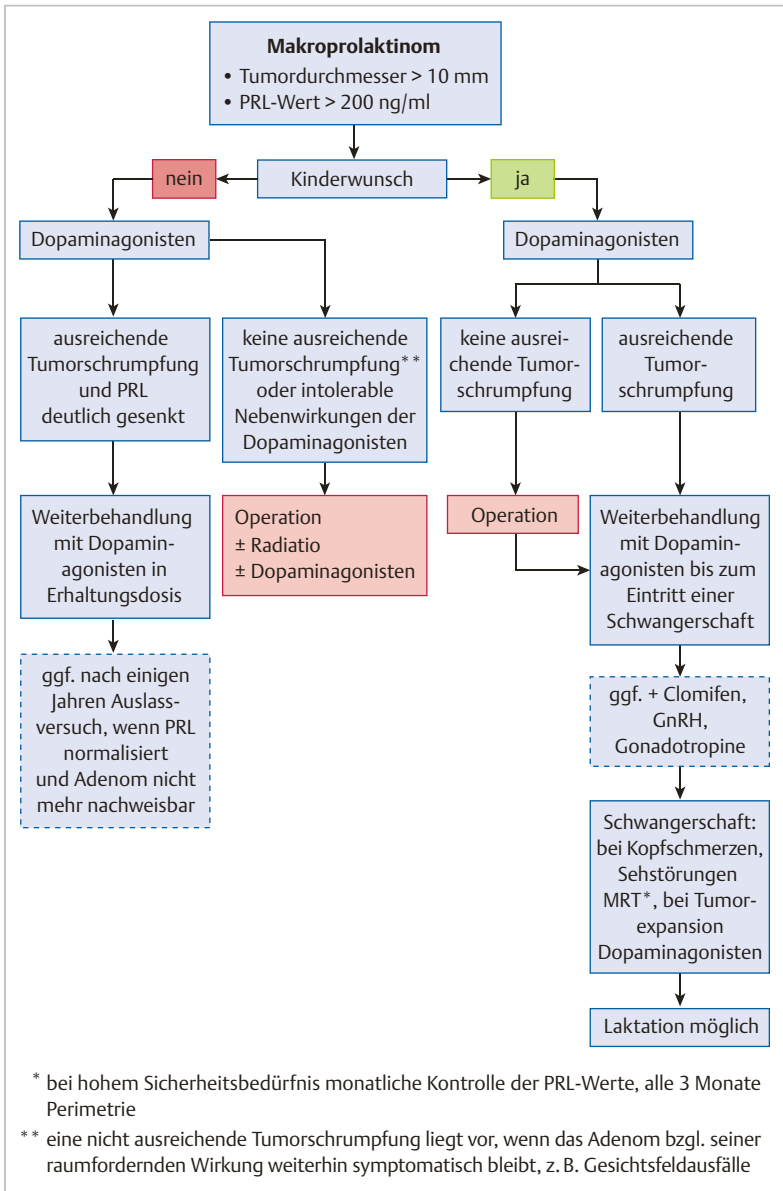


Abb. 1.10 Therapeutisches Vorgehen bei Makroprolaktinomen.

Tab. 1.4 Dopaminagonisten zur Behandlung der Hyperprolaktinämie.

Generation	Substanz	Dosierung
1. Generation	Bromocriptin 2,5 mg	2–3x tgl. (bis max. 15–30 mg/d)
	Lisurid 0,2 mg	2–3x tgl. (bis max. 2 mg/d)
	Metergolin 4 mg	2–3x tgl. (bis max. 24 mg/d)
2. Generation	Cabergolin	2x 0,5 mg/Woche (bis max. 3,5 mg/Woche)
	Quinagolid	1x 75–150 µg tägl. (bis zu 600 µg/d)

- Bei 5 bis 10 % aller Patienten wird die Therapie mit Dopaminagonisten wegen Nebenwirkungen nicht dauerhaft vertragen.
Nebenwirkungen der Dopaminagonisten:
 - orthostatische Beschwerden
 - Übelkeit bis zum Erbrechen und Schwindel bei vielen Patienten in geringem Umfang zu Beginn der Therapie > immer einschleichend und möglichst in den Abendstunden beginnen (z. B. 1,25 mg Bromocriptin oder 0,25 mg Cabergolin bzw. 25 µg Quinagolid); Dosis nur in kleinen Schritten steigern und erst nach Verringerung etwaiger Nebenwirkungen; genannte Nebenwirkungen treten unter Cabergolin und Quinagolid seltener und milder auf
 - selten psychiatrische Nebenwirkungen wie das Auftreten von Psychosen oder Rezidive bekannter Psychosen; bilden sich nach Absetzen der Dopaminagonisten vollständig zurück
 - minimales Risiko einer relevanten Herzklappen-Veränderung für Patienten, die mit Cabergolin behandelt werden; zur Kontrolle bei Dosis < 2 mg/Woche jährliche Auskultation ausreichend; echokardiografische Kontrollen nur bei Patienten mit auffälligem Auskultationsbefund, Dosis von mindestens 3 mg Cabergolin/Woche und/oder Patienten über 50 Jahren, die weiterhin Cabergolin benötigen; eine Dosisreduktion zum frühestmöglichen Zeitpunkt ist anzustreben.

Operative Therapie

- bei nachgewiesener Resistenz des Prolaktinoms gegen Dopaminagonisten oder intolerablen Nebenwirkungen der dopaminagonistischen Therapie
- dringliche Indikation bei Vorliegen eines Makroprolaktinoms und bei rasch (innerhalb von Tagen!) progredientem Visus- und Gesichtsfeldverlust und/oder klinischen Hirndruckzeichen
 - immer ohne Zeitverzug möglichst interdisziplinär zwischen Neurochirurgen und Endokrinologen klären, ob durch sofortige Gabe von Dopaminagonisten bei engmaschiger stationärer Überwachung ein operativer Eingriff vermeidbar ist
- transsphenoidale Hypophysenoperation führt bei ca. 60–75 % der Patienten mit Mikroprolaktinomen langfristig zu Normoprolaktinämie, wenn das neurochirurgische Zentrum über große Erfahrung in der Hypophysenchirurgie verfügt; bei Patienten mit Makroprolaktinomen durch alleinige Operation Normalisierung von 25 %, vornehmlich bei kleineren Makroadenomen, die im Wesentlichen auf die Sella beschränkt sind; bei ca. 6–10 % der Patienten mit Makroadenomen entsteht durch neurochirurgischen Eingriff erhebliche Morbidität (HVL- und HLL-Insuffizienz, Hirnnervenausfälle)

Strahlentherapie

- konventionelle externe Bestrahlung nur bei invasiv wachsenden Makroadenomen, die durch eine medikamentöse Therapie und/oder eine operative Therapie in Hinblick auf das Adenomwachstum nicht beherrscht werden können
- Normalisierung der Prolaktinspiegel bei 25–50 %
- meist relativ rasches Sistieren des Wachstums der Adenome; häufig kompletter Effekt der Radiatio erst nach 5–10 Jahren
- bei > 50 % Hypophyseninsuffizienz
- scheinbar kein schnellerer Wirkungseintritt durch neuere stereotaktische Bestrahlungsmethoden; Reduktion von Nebenwirkungen noch ungeklärt

Sonstiges

- Therapie in der Schwangerschaft
 - wegen hohem Östrogenspiegel deutlicher Prolaktinanstieg um 200 ng/ml sowie Größenzunahme des Hypophysenvolumens > bei Vorliegen eines Prolaktinoms Risiko einer Größenzunahme
 - Mikroprolaktinom:
 - nach Feststellung der Schwangerschaft dopaminagonistische Therapie absetzen > symptomatische Vergrößerung während der Schwangerschaft nur bei 1–2 %; entwickelt sich doch eine raumfordernde Wirkung, kann die dopaminagonistische Behandlung (Bromocriptin) niedrig dosiert mit gutem Erfolg wieder begonnen werden
 - bildgebende Kontrollen nur bei erheblicher klinischer Symptomatik, klinische Kontrolle alle 2–3 Monate
 - regelmäßige Kontrolle der Prolaktinspiegel wegen schwangerschaftsbedingtem Anstieg umstritten
 - regelmäßige Gesichtsfeldkontrolle nicht erforderlich, aber rasche Überprüfung bei vermehrten Kopfschmerzen oder subjektiven Visus- und Gesichtsfeldstörungen
 - transsphenoidale Hypophysenoperation in der Schwangerschaft ist eine Rarität und nur bei fehlender Wirksamkeit bzw. Unverträglichkeit von Bromocriptin indiziert
 - meist problemlos Stillen nach Entbindung bei unkompliziertem Schwangerschaftsverlauf, dennoch gelegentliche Kontrollen des Prolaktinspiegels, übersteigt er die physiologischerweise während des Stillens erhöhten Werte, im Einzelfall die Durchführung eines MRT erwägen
 - Makroprolaktinom:
 - Schwangerschaft sollte erst angestrebt werden, wenn deutliche Verkleinerung durch dopaminagonistische Therapie dokumentiert
 - symptomatische Vergrößerungen nach Absetzen der medikamentösen Therapie bei bis zu 32 %

- Bei Adenomen, die vor Behandlung erheblich raumfordernd waren, Vorgehen bei Kinderwunsch im Einzelfall besprechen
- neurochirurgische Tumorverkleinerung vor Schwangerschaft oder Fortführung der medikamentösen Behandlung während der gesamten Schwangerschaft gelegentlich erforderlich
- deutlich verringertes Risiko einer symptomatischen Vergrößerung bei Patientinnen, die vor der Schwangerschaft operiert oder bestrahlt wurden; allerdings Eintritt einer spontanen Schwangerschaft durch Vorbehandlung erschwert
- engmaschige Kontrollen von Prolaktinspiegel und Gesichtsfeld nach Eintritt der Schwangerschaft notwendig, in Einzelfällen auch eine kernspintomografische Darstellung der Sellaregion

1.7.11 Verlauf und Prognose

- Prolaktinspiegel = wesentlicher Parameter der Nachsorge
- Mikroprolaktinom:
 - Kontrollen im ersten Jahr der Therapie alle 3–4 Monate
 - bei erfolgreicher dopaminagonistischer Therapie nach etwa 1 Jahr kernspintomografische Kontrolle
 - bei Verkleinerung im weiteren Verlauf MRT-Kontrollen nur vor dem Absetzen der Dopaminagonisten oder bei unerwarteten erheblichen Prolaktinanstiegen
- Makroprolaktinom:
 - insbesondere in den ersten Wochen und Monaten häufigere Prolaktin-Kontrollen
 - zusätzlich prüfen, ob eine vorliegende Hypophyseninsuffizienz ausreichend substituiert wird
 - MRT-Kontrolle ist meist nach 6 Monaten anzuraten, im Einzelfall bei sehr großen raumfordernden Prolaktinomen mit langsamen Abfall der Prolaktinspiegel im ersten Jahr auch häufiger
- Behandlung mit Dopaminagonisten nach bisheriger Studienlage für die meisten Patienten mit Prolaktinomen (insbesondere Makroprolaktinomen) lebenslang erforderlich, Dosis meist im Lauf der Behandlung schrittweise um 50–75 % reduzierbar; bei ca. 20–25 % der Patienten mit persistierend normalem Prolaktin (meistens Mikroprolaktinome) kann medikamentöse Therapie erfolgreich abgesetzt werden; beste Chancen auf erfolgreichen Auslassversuch nach Normalisierung der Prolaktinspiegel durch Cabergolin-Gabe über mind. 2 Jahre und Verkleinerung des Prolaktinoms um mehr als 90 %
- normale Lebenserwartung, außer beiden äußert seltenen prolaktinproduzierenden Hypophysenkarzinomen
- sehr gute Chancen auf Wiederherstellung gestörter Fertilität und Erreichen einer Schwangerschaft

1.7.12 Literatur zur weiteren Vertiefung

- [1] Caputo C, Prior D, Inder WJ. The need for annual echocardiography to detect cabergoline-associated valvulopathy in patients with prolactinoma: a systematic review and additional clinical data. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3: 906–913
- [2] Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 273–288
- [3] Molitch ME. Endocrinology in pregnancy: management of the pregnant patient with a prolactinoma. *Eur J Endocrinol* 2015; 172: R205–R213
- [4] Soto-Pedre E, Newey PJ, Bevan JS et al. The epidemiology of hyperprolactinaemia over 20 years in the Tayside region of Scotland: the Prolactin Epidemiology, Audit and Research Study (PROLEARs). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2017; 86: 60–67

1.8 Akromegalie (Hypothalamus und Hypophyse)

Christof Schöfl

1.8.1 Steckbrief

Das Krankheitsbild der Akromegalie wird durch eine unkontrollierte Ausschüttung von Wachstumshormon (GH), das wiederum die Freisetzung von Insulin-like Growth Factor (IGF-1) aus der Leber stimuliert, verursacht. Beginnt die Erkrankung vor Abschluss des Längenwachstums, führt dies zu einem hypophysären Gigantismus. Bei weitem die häufigste Ursache ist ein GH-produzierendes Hypophysenadenom. Seltene Ursachen sind eine unkontrollierte Sekretion von GHRH (Growth-Hormone-Releasing-Hormon) durch einen hypothalamischen oder einen neuroendokrinen Tumor und die ektope Produktion von GH. Folgen des GH- und IGF-1-Exzesses sind charakteristische Änderungen der Physiognomie und Körperkonstitution sowie zahlreiche Folgeerkrankungen. Die raumfordernde Wirkung des Adenoms kann zu Kopfschmerzen, Sehstörungen, Hirnnervenausfällen oder hypophysären Funktionsausfällen führen. Die Erkrankung ist mit einer reduzierten Lebensqualität und einer erhöhten Morbidität sowie Mortalität assoziiert.

1.8.2 Synonyme

- Gigantismus

1.8.3 Definition

- Erkrankung, die durch dauerhafte, autonome Überproduktion von GH und konsekutiv von IGF-1 verursacht wird.

1.8.4 Epidemiologie

Häufigkeit

- Prävalenz: 70–140 Patienten pro 1 Mio. Einwohner
- Inzidenz: ca. 4–6 neue Fälle pro 1 Mio. Einwohner

Altersgipfel

- Das mittlere Alter bei Diagnosestellung liegt bei 40–45 Jahren, bei Frauen bei ca. 47 und bei Männern bei ca. 41 Jahren.

Geschlechtsverteilung

- gleich

Prädisponierende Faktoren

- bis auf seltenen genetische Ursachen (s. 1.8.5) keine

1.8.5 Ätiologie und Pathogenese

- In über 95 % der Fälle ist ein Wachstumshormon-sezierendes Hypophysenadenom Ursache einer Akromegalie. Histologisch können dicht (densely) und gering (sparsely) granulierte Adenome unterschieden werden. Die gering granulierten Adenome (ca. 26 %) kommen eher bei jüngeren Patienten vor und sind eher aggressiv wachsend. Etwa 30 % der Adenome produzieren zusätzlich noch Prolaktin, davon sind etwa 85 % gemischte (bizzelluläre) Adenome und 15 % mammosomatotrope Adenome, sehr selten sind azidophile Stammzelladenome. Bei etwa 40–50 % der Adenome findet sich als Ursache eine somatische aktivierende Mutation im GNAS-Gen.
- In weniger als 5 % der Fälle kommt es durch eine vermehrte Sekretion von GHRH durch einen hypothalamischen oder neuroendokrinen Tumor (z. B. Lunge oder Pankreas) zu einer Stimulation der Freisetzung von GH und zu einer Hyperplasie der somatotropen Zellen der Hypophyse. Noch seltener ist eine ektope Produktion von GH Ursache einer Akromegalie.
- Hereditäre Erkrankungen, die aufgrund von Keimbahnmutationen zu einer Akromegalie führen können, sind die multiple endokrine Neoplasie (MEN) Typ 1 (Menin-Gen) und Typ 4 (CDKN1B-Gen), Mutationen im AIP-Gen, der Carney-Komplex (PRKAR1A-Gen) und der X-linked Akrogigantismus (Xq26.3 Mikroduplikation bzw. Mutation im GPR101-Gen).

1.8.6 Symptomatik

- Die klinische Symptomatik (► Tab. 1.5) entwickelt sich i. d. R. sehr langsam und über Jahre. Oft ist es sehr schwierig den Beginn der Erkrankung zu definieren. Vom Beginn der Symptomatik bis zur Diagnose vergehen im Mittel geschätzt 5–10 Jahre.

Tab. 1.5 Klinische Symptomatik der Akromegalie.

Symptom	Häufigkeit
Vergrößerung der Gesichtszüge	bis zu 100 %
Vergrößerung von Händen und Füßen	bis zu 100 %
Makroglossie, Kieferwachstum und Vergrößerung der Zahnabstände	–
vermehrtes Schwitzen	50–90 %
Kopfschmerzen	40–90 %
Gelenk-, Knochen- und Rückenschmerzen bei hypertropher Arthropathie	–
Parästhesien, z. B. Karpaltunnelsyndrom	30–50 %
Sehstörungen	5–50 %
Zyklusstörungen bzw. Libido- und Potenzverlust	30–80 % bzw. 10–50 %
Kardiomyopathie, linksventrikuläre Hypertrophie, Arrhythmien	bis zu 90 %
arterielle Hypertonie	20–50 %
obstruktive Schlafapnoe	20–50 %
Glukoseintoleranz und Diabetes mellitus	ca. 60 % und ca. 25 %
(Knoten-)Struma	bis zu 90 %
Kolonpolypen	ca. 25 %
osteoporotische Wirbelkörperfrakturen	–

1.8.7 Diagnostik

Diagnostisches Vorgehen

- IGF-1 bestimmen
 - bei typischen klinischen Zeichen einer Akromegalie
 - bei Kindern mit beschleunigtem Längenwachstum
 - im Rahmen der Abklärung eines Hypophysentumors
 - bei Patienten, die mehrere der folgenden Symptome/Erkrankungen aufweisen:
 - Schlafapnoe
 - Diabetes mellitus Typ 2
 - arterielle Hypertonie
 - Karpaltunnelsyndrom
 - Hyperhidrose
 - Kopf- und Gelenkschmerzen

- wenn IGF-1 erhöht oder grenzwertig, zur Sicherung der Diagnose Glukosesuppressionstest mit Bestimmung von GH durchführen
- im Anschluss an biochemische Diagnose MRT der Sellaregion (bei Kontraindikationen Dünnschicht-CT) durchführen
- bei Nachweis eines Makroadenoms ophthalmologische Untersuchung (Gesichtsfeld und Visus) durchführen
- weitere Untersuchungen zur Evaluation von Komorbiditäten:
 - Echokardiografie
 - Schilddrüsenultraschall
 - Koloskopie
- bei V. a. ektope GHRH/GH-Sekretion weitere bildgebende Diagnostik, z. B.:
 - Thorax-Abdomen-CT
 - Octreotidscan
 - DOTATE-PET/CT
 - FDG-PET/CT

Merke

Bei klinischem Verdacht auf das Vorliegen einer Akromegalie ist der IGF-1 zu bestimmen. Bei erhöhtem oder grenzwertigem IGF-1 erfolgt die Abklärung mittels Bestimmung von GH im Glukosesuppressionstest. Bei gesicherter Diagnose erfolgt ein MRT der Sellaregion.

Anamnese

- Symptome eines Wachstumshormonexzesses (z. B. Schwitzen, Parästhesien, Weichteilschwellungen, Zunahme der Ring- und Schuhgröße, Gelenkschmerzen, Schnarchen)
- Symptome einer hypophysären Raumforderung (z. B. Kopfschmerzen, Sehstörungen, Doppelbilder)
- Symptome einer Hypophyseninsuffizienz (z. B. Zyklusstörungen, Libido- und Potenzprobleme, Adynamie, Müdigkeit, Kälteintoleranz, Gewichtsverlust, Übelkeit)
- Komorbiditäten (z. B. arterielle Hypertonie, Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen, Diabetes mellitus, Karpaltunnelsyndrom, Schlafapnoe, Struma, Osteoporose, Darmpolypen)
- Familienanamnese (z. B. Akromegalie, Hypophysenadenome, multiple endokrine Neoplasie (MEN), Carney-Komplex)
- weitere endokrine Erkrankungen (z. B. Struma, Hyperparathyreoidismus, GEP-NEN [gastroenteropankreatische neuroendokrine Neoplasie])

Körperliche Untersuchung

- Inspektion (Gesicht, Zähne, Zunge, Hände, Füße, Körperproportionen, Hautfibrome [Stielwarzen], Epheliden)
- kardiale Untersuchung, Blutdruck, Puls
- Schilddrüse
- orientierende neurologische Untersuchung (z. B. Fingerperimetrie, Hirnnerven, Karpaltunnelsyndrom)

Labor

- IGF-1 im Rahmen des Screenings und der Diagnosesstellung sowie zur Kontrolle der Krankheitsaktivität im Verlauf; Beurteilung anhand Assay-spezifischer altersnormierter Referenzbereiche
- ggf. IGFBP-3 (IGFBP: Insulin-like Growth Factor Binding Protein; bei Akromegalie erhöht, aber Überschneidung mit Gesunden)
- GH im oralen Glukosesuppressionstest (75 g Glukose) zur Diagnosesicherung (normal GH < 1 ng/ml) und zur Kontrolle des Behandlungserfolgs nach Operation (wahrscheinlich nicht geeignet unter Therapie mit Somatostatinanaloga)
- GH basal nicht zur Diagnose, sondern nur zur Verlaufsbeurteilung der Krankheitsaktivität unter Therapie geeignet (nicht geeignet unter Therapie mit Pegvisomant)
- GHRH (nur bei V. a. ektope Produktion)
- Abklärung einer Hypophyseninsuffizienz
- Nüchtern-Glukose und Glukose im Glukosesuppressionstest (OGTT), HbA1c, Lipide

Bildgebende Diagnostik

Sonografie

- Schilddrüse und Echokardiografie bei Diagnosesstellung und im Verlauf

CT

- Dünnschicht-CT der Sellaregion bei Kontraindikation für MRT

MRT

- Dünnschicht-MRT der Sellaregion vor und nach Kontrastmittelgabe ist Bildgebung der Wahl

Szintigrafie

- Octreotidscan bei V. a. ektope Hormonproduktion (GH oder GHRH)

PET/PET-CT

- DOTATE/PET-CT (ggf. auch FDG/PET-CT) bei V. a. ektope Hormonproduktion (GH oder GHRH)

Instrumentelle Diagnostik

Hormonkatheter

- ggf. zur Sicherung einer ekto- oder GH-Produktion

Sonstiges

- ophthalmologische Untersuchung (Perimetrie, Visus)
- Koloskopie bei Diagnosestellung und im Verlauf (gemäß gastroenterologischen Empfehlungen)
- ggf. Schlaflaboruntersuchung

Histologie, Zytologie und klinische Pathologie

Histologie

- Adenomgewebe gemäß WHO-Kriterien histologisch untersuchen und klassifizieren

Molekulargenetische Diagnostik

- bei positiver Familienanamnese (Akromegalie oder Hypophysenadenome)
- bei Diagnose im Kindes- und Jugendalter
- bei anamnestischen und klinischen Hinweisen für MEN1/4, Carney-Komplex oder X-LAG
- ggf. bei aggressiv wachsenden Adenomen

1.8.8 Differenzialdiagnosen

- Syndrom des akromegaloiden Gesichts mit Hypertrichose (Acromegaloid Facial Appearance Syndrome [AFA-Syndrom]): Pat. mit eindeutig akromegalem Aspekt, jedoch ohne laborchemischen Nachweis einer GH-Hypersekretion

1.8.9 Therapie

Therapeutisches Vorgehen

- Therapieoptionen sind:
 - Operation
 - Pharmakotherapie mit Somatostatinanaloga, dem GH-Rezeptor-Antagonisten Pegvisomant und Dopaminagonisten
 - Strahlentherapie
- Therapieziel = Normalisierung von IGF-1 (Assay-spezifischer alterskorrigierter Referenzbereich) und Suppression von GH im Glukosesuppressionstest auf < 1 ng/ml bzw. ein basales GH < 1 ng/ml unter Therapie bei gleichzeitiger Erhaltung der Hypophysenfunktionen und Beseitigung des Tumors bzw. Kontrolle des Tumorwachstums
- zu den Behandlungsoptionen s. ► Abb. 1.11



Merke

Therapieziel ist eine Normalisierung des GH-Exzesses und der IGF-1-Spiegel bei Erhaltung der Hypophysenfunktionen und Beseitigung des Tumors bzw. Kontrolle eines weiteren Tumorwachstums.

Allgemeinmaßnahmen

- konsequente Therapie aller Komorbiditäten

Pharmakotherapie

- Gelingt es operativ nicht, die Krankheit zu heilen bzw. die Krankheitsaktivität zu kontrollieren oder ist eine

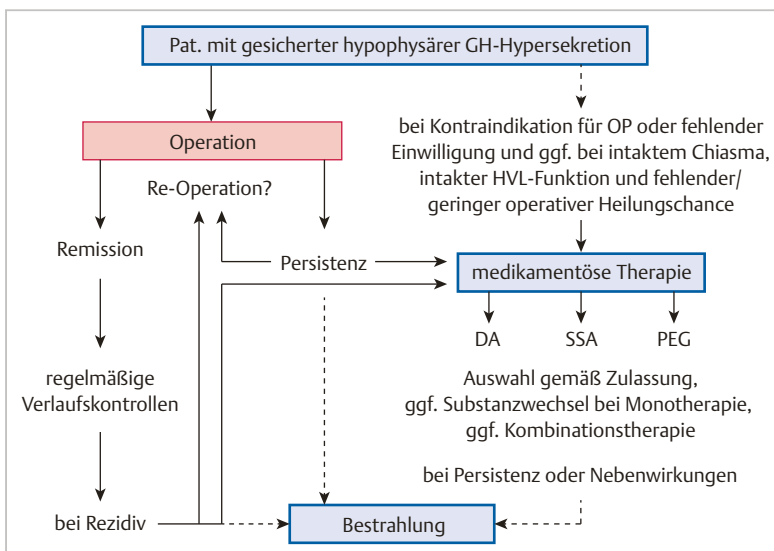


Abb. 1.11 Behandlungsoptionen eines Patienten mit einem GH-produzierenden Hypophysenadenom.