

Medizinische Fakultät
der
Universität Duisburg–Essen

Zentrum für Innere Medizin
Aus der Klinik für Endokrinologie

**Frühe myokardiale Perfusionsstörungen
bei Patienten mit aktiver Akromegalie**

Inaugural–Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
durch die Medizinische Fakultät
der Universität Duisburg–Essen

vorgelegt von
Stefanie Ferdin-Deppe, geb. Ferdin
aus Bielefeld
2003

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. H. Grosse-Wilde
1. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. med. K. Mann
2. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. med. G. Heusch

Tag der mündlichen Prüfung: 17.12.2003

Veröffentlichungen

Herrmann, B.L., Brandt-Mainz, K., Saller, B., Bruch, C., Wieneke, H., Ferdin, S., Hahn, S., Erbel, R., Bockisch, A., Mann, K. (2003): Early myocardial perfusion abnormalities in patients with active acromegaly. *Horm. Met. Res.* 35, 1-6

Herrmann, B.L., Bruch, C., Saller, B., Bartel, T., Ferdin, S., Erbel, R., Mann, K. (2002): Acromegaly: Evidence of a direct relation between disease activity and cardiac dysfunction in patients without ventricular hypertrophy. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 56, 595-602

Bruch, C., Herrmann, B.L., Schwermund, A., Bartel, T., Mann, K., Erbel, R. (2002): Impact of disease activity on left ventricular performance in patients with acromegaly. *Am Heart J* 144, 538-543

Herrmann, B.L., Bruch, C., Saller, B., Ferdin, S., Dages, N., Ose, C., Erbel, R., Mann, K. (2001): Occurrence of ventricular late potentials in patients with active acromegaly. *Clin. Endocrinol.* 55, 201-207

Meiner Familie

1 Einleitung.....	3
1.1 Ziel der Studie.....	11
2 Methodik.....	12
2.1 Studienaufbau.....	12
2.2 Patientenkollektiv der Versuchsgruppe	12
2.3 Patientenkollektiv der Kontrollgruppe.....	15
2.4 Hormonbestimmungen	15
2.5 SPECT.....	16
2.6 Echokardiographie.....	18
2.7 Belastungs-EKG.....	19
2.8 Statistik.....	20
3 Ergebnisse	21
3.1 Labor-Auswertung	21
3.2 Belastungs-EKG-Auswertung	22
3.3 Koronarangiographie-Auswertung	23
3.4 Echokardiographie-Auswertung	24
3.5 SPECT-Auswertung	26
4 Diskussion.....	30
5 Zusammenfassung.....	39
6 Literaturverzeichnis	40
7 Anhang.....	53

Abkürzungen

Abb.	Abbildung
h	Stunden
min	Minuten
n.s.	nicht signifikant
REM	rapid eye movement - Schlafphase
s.c.	subkutan
sek	Sekunden

1 Einleitung

Die Akromegalie ist definiert als eine pathologisch gesteigerte Sekretion von Wachstumshormon (growth hormone, GH), die durch Gabe von Glukose nicht supprimierbar ist. In 98% der Fälle geht sie von einem meist monoklonalen Adenom der somatotropen Zellen des Hypophysenvorderlappens aus (90). In etwa 1% entsteht eine somatotrope Hyperplasie der Hypophyse durch eine ektope oder eutope Bildung von Somatotropin-Releasinghormon (GHRH) (75). Äußerst selten existiert eine ektope GH-Sekretion (55). 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 (22, 60, 69). Sie ist eine seltene Krankheit, deren Prävalenz mit 40-70 Fällen/Millionen und deren Inzidenz mit 3-4 Fällen/Millionen/Jahr angegeben wird (1, 7, 21, 70). Diese Zahlen erscheinen jedoch zu niedrig, da aufgrund der Seltenheit und des anfangs unspezifischen Verlaufs durchschnittlich 7-10 Jahre zwischen Krankheitsbeginn und Diagnosestellung liegen (41).

Bei den meisten Patienten entsteht der Verdacht einer Akromegalie aufgrund der typischen klinischen Symptome, die durch eine Stimulation des Knorpelwachstums entstehen. Nach einer Studie von Ezzat et al. zeigen 97% der Patienten eine Vergrößerung der Akren und Veränderungen der Gesichtsknochen wie eine Progenie und supraorbitale Wülste (22). Über 90% leiden unter einer Weichteilschwellung der Hände und Füße. Eine Hyperhidrosis tritt in 76% auf (Abb. 1).

Hormonanalytisch wird die Akromegalie durch die Bestimmung des basalen GH - Spiegels im Serum diagnostiziert. Aufgrund der zirkadianen Rhythmik mit der höchsten Ausschüttung während der Nacht und der kurzen Halbwertszeit von 20 min sind mehrere Messungen über den Tag verteilt nötig. Der Insulin-like growth

factor-1 (IGF-1) wird durch GH stimuliert und hat eine Plasmahalbwertszeit von 5-7 h, so dass er dem Integral des über den Tag sezernierten GH entspricht.

Entsprechend den Richtlinien der Konsensuskonferenz im Jahre 1999 besteht eine Akromegalie, wenn ein zufälliger GH-Wert nicht $<0.4 \mu\text{g/L}$ bei einem erhöhten altersentsprechenden IGF-1-Spiegel liegt und/ oder der GH-Spiegel nach 75 g Glukose (oGTT) in 30 minütigen Abständen über 120 min nicht $<1 \mu\text{g/L}$ abfällt (29). Bei klinischem Verdacht und biochemischem Nachweis aufgrund einer vermehrten GH-Sekretion wird eine bildgebende Diagnostik durch eine Magnetresonanztomographie der Hypophysenregion durchgeführt. 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 (81, 88). Inwieweit die Octreotidszintigraphie oder das PET-CT (Protonenemissionstomogramm) in die Diagnostik mit eingebunden werden sollen, ist bislang unklar. Zum jetzigen Zeitpunkt haben sie im klinischen Alltag noch keine Bedeutung.

Die klinischen Merkmale, die durch den GH-Exzess hervorgerufen werden, lassen sich in vier Gruppen unterteilen:

1. Lokale Effekte des Tumors durch die Raumforderung in der Hypophyse
2. Veränderungen des Bewegungsapparates durch eine Stimulation des enchondralen und appositionellen Knochenwachstums sowie Veränderungen der Haut und des Weichteilgewebes
3. Symptome durch das Wachstum der viszeralen Organe
4. Endokrine und metabolische Störungen

Die Prävalenz der einzelnen Symptome ist in der nachfolgenden Grafik dargestellt (41).

Einleitung

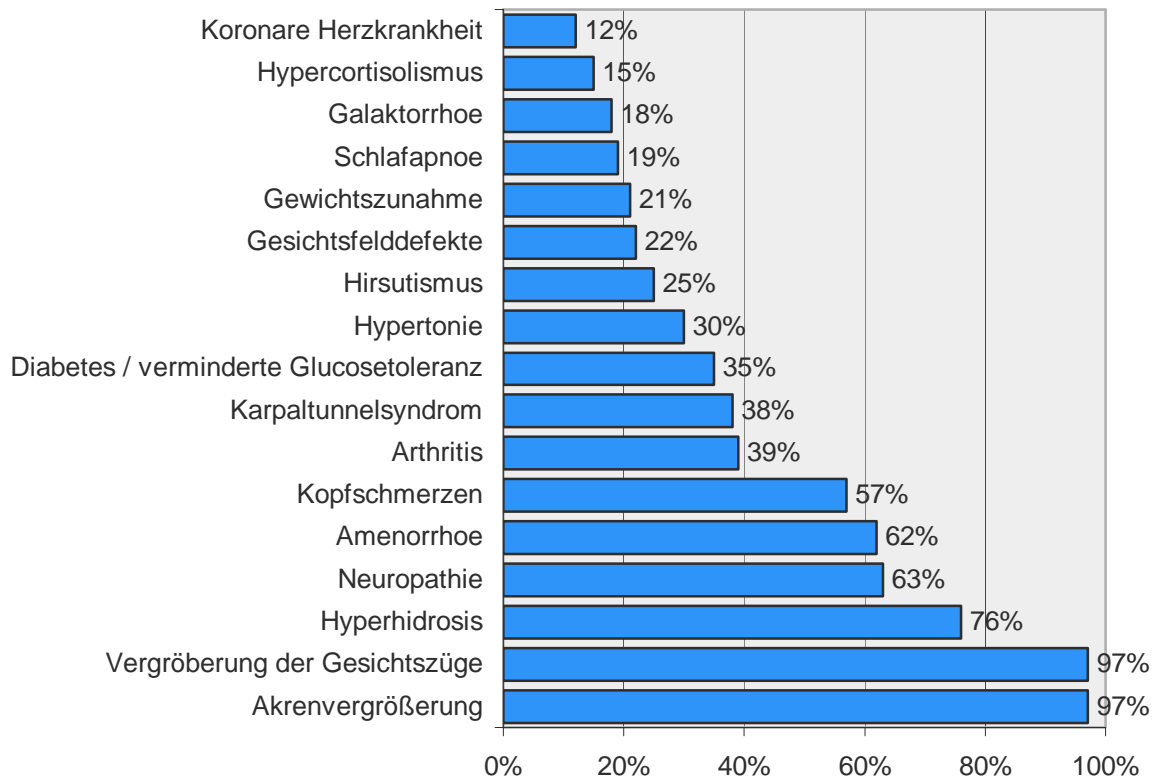


Abb. 1: Klinische Symptome der Akromegalie

Ziel einer Therapie ist es, die GH- und IGF-1-Spiegel zu normalisieren. Nach den Konsensus-Richtlinien zur Betreuung von Patienten mit Akromegalie ist die Therapie der Wahl derzeit die transssphenoidale Resektion des Hypophysenadenoms (54). Bei Mikroadenomen (<10 mm) werden mit 75% gute Heilungschancen erreicht (24). Unabhängig von der Tumorgöße werden bei 65% der Patienten GH-Spiegel von <math><5 \mu\text{g/L}</math> erreicht (88). Ob eine präoperative Vorbehandlung mit Somatostatinanaloga die operativen Erfolge verbessert, wird derzeit in einer randomisierten prospektiven Multicenter-Studie geprüft. Patienten mit einem deutlich erhöhten Operationsrisiko sollten primär auf Somatostatinanaloga eingestellt werden.

Bei vorhandener Restaktivität nach Hypophysenoperation besteht die Möglichkeit einer stereotaktischen Bestrahlung des Hypophysenadenoms. Meist erfolgt eine fraktionierte Bestrahlung mit Dosen von 1.4 bis 1.6 Gray (90). Die Effizienz ist erst nach Monaten bzw. Jahren nachweisbar. Oft geht eine erfolgreiche Senkung des GH-Spiegels jedoch mit einer partiellen oder kompletten Hypophysenvorderlappeninsuffizienz einher (56).

Zur Überbrückung vor der Hypophysenoperation bis zum Wirkungseintritt der Bestrahlung oder bei fehlendem Behandlungserfolg kann bzw. muss eine medikamentöse Therapie eingeleitet werden. In erster Linie erfolgt diese mit Somatostatinanaloga (Octreotid und Lanreotid) oder auch mit Dopaminagonisten (Bromocriptin, Cabergolin). Primär werden Dopaminagonisten zur Therapie eines Prolaktinoms eingesetzt. Wenngleich der antiproliferative Effekt von Bromocriptin auf somatotrope Adenome schwach ausgeprägt ist, sind die Dopaminagonisten der zweiten Generation (z.B. Cabergolin) deutlich wirksamer (90). Hierunter sind Normalisierungen des IGF-1-Spiegels in bis zu 30% der Fälle beschrieben worden (17). Nach täglicher subkutaner Octreotidgabe (100 oder 250 µg s.c. alle 8 Stunden) konnte bei 49-53% der Patienten eine Senkung der GH-Spiegel unter einen Wert von <5 ng/ml festgestellt werden. Altersentsprechende Normalwerte für IGF-1 wurden bei 55-68% der behandelten Patienten erreicht (23). In der gleichen Studie wurde eine Verkleinerung des Adenoms je nach Octreotiddosis bei 19 bzw. 40% der Patienten festgestellt. Es sprechen jedoch nur Patienten auf Octreotid und Lanreotid an, deren Tumore die Somatostatinrezeptoren 2 und 5 exprimieren (90). Um die Effektivität einer Langzeittherapie abschätzen zu können, empfiehlt es sich, den akuten Abfall des GH nach einer einmaligen Gabe von 100 µg Octreotid zu messen (90). Neben der mehrmals täglichen subkutanen Injektion von Octreotid besteht die Möglichkeit der intramuskulären Injektion eines Octreotid-Depot-Präparates, welches die Substanz Octreotid mikroverkapselt und eine konstante Wirksamkeit über 28 Tage hat. Hierunter konnten Normalisierungen des IGF-1-Spiegels in bis zu 70% der Fälle erreicht werden. Eine neue Therapiemöglichkeit stellt die Behandlung mit den GH-Rezeptor-Antagonisten (Pegvisomant) dar (67, 80). Dabei handelt es sich um gentechnisch

veränderte GH-Moleküle, die eine hohe Bindungsaffinität zu den GH-Rezeptoren aufweisen und deren Dimerisation verhindern. Bei einer Studie mit 112 Patienten konnte der IGF-1-Spiegel in bis zu 89% der Fälle normalisiert werden (80).

Die Prognose der Akromegalie hängt sehr stark von einer möglichst frühen Diagnose und einer erfolgreichen Therapie ab (69). Durch die Folgeerkrankungen, die aus dem GH-Exzess und dem dadurch bedingten erhöhten IGF-1-Spiegel resultieren, ist die Akromegalie eine Erkrankung mit erhöhter Mortalität und verkürzter Lebenserwartung. Im Vergleich zu gleichaltrigen gesunden Menschen ist die Mortalität um das Doppelte erhöht (1, 21, 22). Die Lebenserwartung ist im Vergleich zur Restbevölkerung um 10 Jahre reduziert und liegt zwischen 57-64 Jahren (1, 7, 69).

Die drei Haupttodesursachen sind in der nachfolgenden Grafik dargestellt (Abb.2).

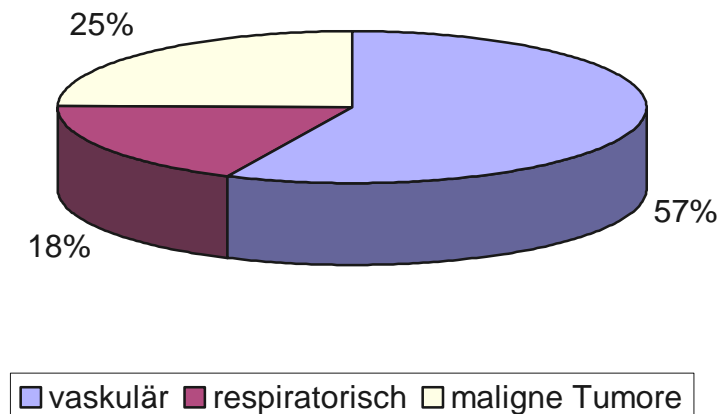


Abb. 2: häufigste Todesursachen bei Akromegalie

Die respiratorischen Todesursachen werden in erster Linie durch die Schlafapnoe verursacht. Diese tritt bei über 50% der Patienten auf und wird einerseits durch eine Obstruktion der oberen Luftwege ausgelöst, z.B. durch die Vergrößerung der Zunge und der Pharynxstrukturen, andererseits spielen zentrale Mechanismen im

Atemzentrum eine entscheidende Rolle (30, 31). Die Schlafapnoe induziert Konzentrationsstörungen durch eine Tagesmüdigkeit und führt durch die Schlafapnoe-bedingte Hypoxie zu einer myokardialen Minderversorgung mit Sauerstoff und konsekutiven Herzrhythmusstörungen. Durch eine heterogene Ventilation der Lunge kann sich eine pulmonale Hypertonie entwickeln, die wiederum zusammen mit der verminderten Oxigenierung des Blutes zu einem Cor pulmonale führen kann.

Die erhöhte Inzidenz von malignen Tumoren scheint in erster Linie auf den erhöhten IGF-1-Spiegel zurückzuführen zu sein (7, 21, 33, 46). Er steigert durch seine proliferative und antiapoptotische Aktivität das Entstehen und das Wachstum von Tumoren (6). Im Einzelnen ist die Inzidenz an Mammakarzinomen um das Vierfache erhöht (60). Zwei- bis dreifach erhöht ist das Risiko, an gastrointestinalen Tumoren wie Colon-, Magen- und Ösophaguskarzinomen zu erkranken (73). Dabei ist das häufigste gastrointestinale Karzinom mit einer dreifach erhöhten Inzidenz das Colonkarzinom, welches sich in den meisten Fällen aus hyperplastischen Polypen entwickelt, die bei 20% der Patienten mit Akromegalie zu finden sind (62, 73, 82).

Die vaskulären Todesursachen lassen sich in zerebrovaskuläre Erkrankungen (häufigste Todesursache bei Frauen) und in kardiovaskuläre Erkrankungen (häufigste Todesursache bei Männern) aufteilen (69). Mit insgesamt 35% sind die kardiovaskulären Erkrankungen die häufigste Todesursache der Patienten mit Akromegalie (7). Die bei 80% aller Patienten vorliegende Herzbeteiligung bei der Akromegalie scheint durch den direkten Einfluss des GH und des IGF-1 auf den Herzmuskel zu entstehen (66). Sie reicht von initial diastolischen Funktionsstörungen bis zu systolischen Funktionsstörungen, meist ausgelöst durch eine Hypertrophie, bis hin zu Herzinsuffizienz, koronarer Herzkrankheit und ventrikulären Arrhythmien (28, 43, 50, 64). Zusätzlich erhöht wird das Risiko einer Herzerkrankung durch die begleitenden kardiovaskulären Risikofaktoren wie die Akromegalie-bedingte Hypertonie, die Dyslipoproteinämie und den Diabetes mellitus (9, 41).

Im Einzelnen sind die Häufigkeiten der kardialen Erkrankungen in der nachfolgenden Grafik dargestellt (Abb.3).

Einleitung

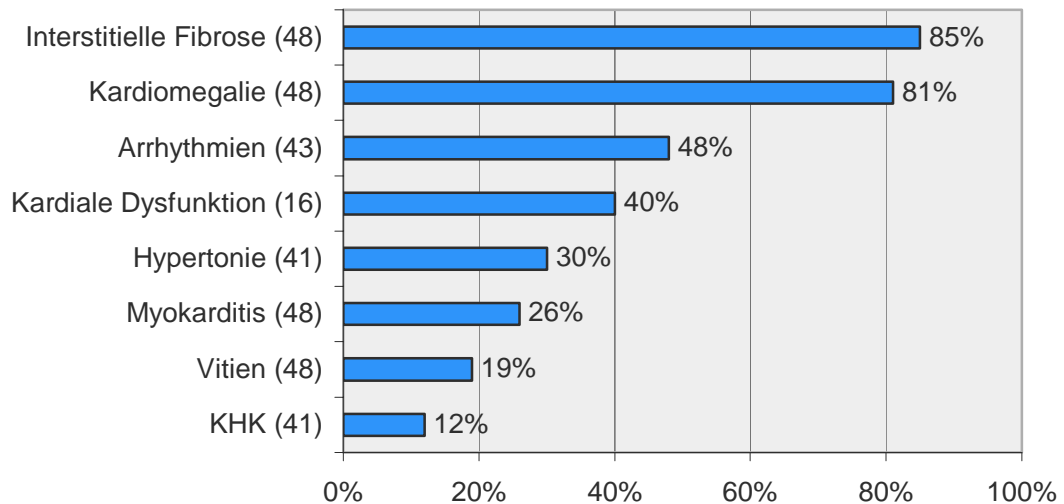


Abb. 3: Häufigkeiten der kardialen Erkrankungen

In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage, ob die Prognose der Akromegalie durch eine erfolgreiche Senkung der GH- und IGF-1-Spiegel verbessert werden kann.

Ein bestehendes Schlafapnoe-Syndrom kann durch eine erfolgreiche Therapie erheblich verbessert werden. Die nächtlichen Atemstörungen werden seltener, die REM-Schlafphasen länger (4, 32). Diese Verbesserungen sind überwiegend ein Resultat der Abnahme der Weichteilschwellung der Zunge und des Pharynx (88). Die Prävalenz des Diabetes mellitus lässt sich nach erfolgreicher Therapie (GH < 2 ng/ml) von 18% auf 7% senken (41). Die Prävalenz der Hypertonie kann von 32% auf 22% vermindert werden (41).

Da das Vorliegen eines Diabetes mellitus und einer Hypertonie das Risiko einer Kardiomyopathie und einer koronaren Herzkrankheit erhöhen, ist eine optimale Behandlung akromegaler Patienten durch die Normalisierung des IGF-1 und des GH-Spiegels von entscheidender Bedeutung (1, 69, 86). Die bei akromegalen Patienten beschriebene Kardiomyopathie unterliegt einem immer gleichen

Entstehungsmechanismus. Noch bevor die Akromegalie-typische Kardiomyopathie bzw. linksventrikuläre Hypertrophie entsteht, sind bereits strukturelle und funktionelle Störungen zu erkennen. Strukturelle Veränderungen lassen sich bioptisch durch lymphozytäre Infiltrationen, interstitielle Fibrosen sowie erhöhte Apoptoseraten nachweisen (27, 48). Erste funktionelle Störungen zeigen sich durch diastolische Dysfunktionen, welche sich durch eine Gewebe-Doppler-Untersuchung über der Mitralklappe verifizieren lassen (10, 39). Erst im späteren Stadium der Akromegalie entstehen systolische Funktionsstörungen, die im weiteren Verlauf in einer globalen Herzinsuffizienz resultieren können (25, 48, 50). Diesbezüglich konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass durch eine erfolgreiche Exstirpation des GH produzierenden Hypophysenadenoms oder durch die Therapie mit Octreotid die linksventrikuläre Muskelmasse, die Dicke des interventrikulären Septums und die Hinterwanddicke des linken Ventrikels abnimmt (49, 50, 59). Ferner konnten Colao et al. sowie Lombardi et al. in mehreren Studien nachweisen, dass die suffiziente Therapie mit Octreotid die linksventrikuläre Funktion bei Patienten mit Akromegalie verbessert (14, 15, 16, 49, 50). Neben funktionellen Störungen zeigen sich auch gehäuft auftretende Arrhythmien, die überwiegend ventrikulären Ursprungs sind (44). Unabhängig von der linksventrikulären Hypertrophie, jedoch abhängig von der Krankheitsaktivität weisen akromegale Patienten ein erhöhtes arrhythmogenes Potential durch den positiven Nachweis von ventrikulären Spätpotentialen auf (40). Durch Flussmessungen im Bereich der Brachialarterie bei akromegalen Patienten konnte bereits durch eine Abnahme der Fluss-abhängigen Dilatation (flow mediated dilation: FMD) eine Störung der endothelialen Funktion nachgewiesen werden (12, 20). Bislang liegen jedoch keine Daten zur myokardialen Perfusion bei Patienten mit Akromegalie vor.

In den letzten Jahren hat sich die Myokardszintigraphie in SPECT (Single Photon Emission Computer Tomography)-Technik zu einer etablierten Methode entwickelt, um mikrovaskuläre und makrovaskuläre Störungen der Myokarddurchblutung nachzuweisen (3, 85).

1.1 Ziel der Studie

Ziel unserer Studie war es, bei kardial klinisch asymptomatischen Patienten mit einer aktiven Akromegalie das Vorhandensein von frühen myokardialen Perfusionsstörungen mit der SPECT-Technik zu verifizieren.

2 Methodik

2.1 Studienaufbau

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine prospektive Querschnittsstudie. Eine Gruppe aus 11 selektionierten Patienten mit einer aktiven Akromegalie wurde 11 nicht-akromegalen Patienten gegenübergestellt (geschlechts- und altersgematched). Neben der Bestimmung der Krankheitsaktivität der akromegalen Patienten wurde die Hypophysenfunktion untersucht. Bei allen Patienten wurde ein Ruhe-EKG, ein Belastungs-EKG, eine transthorakale Echokardiographie und eine Myokardszintigraphie in SPECT-Technik durchgeführt. Klinische oder elektrokardiographische Hinweise einer koronaren Herzerkrankung führten zum Ausschluss aus der Studie. Bei den 11 nicht-akromegalen Patienten wurde eine transthorakale Echokardiographie und eine Myokardszintigraphie in SPECT-Technik durchgeführt. Eine koronare Herzerkrankung wurde durch eine Herzkatheteruntersuchung ausgeschlossen.

2.2 Patientenkollektiv der Versuchsgruppe

Unsere Versuchsgruppe bestand aus elf Patienten, vier Frauen und sieben Männern im Alter von 51 ± 12 Jahren, mit einer Akromegalie. Zum Zeitpunkt unserer Studie war bei 8 Patienten (73%) eine transsphenoidale Operation durchgeführt worden und bei zwei Patienten (18%) zusätzlich eine Bestrahlung des Tumors. Ein Patient war zweimal operiert und bestrahlt worden. Drei Patienten (27%) wurden mit Somatostatin-Analoga behandelt: Zwei Patienten erhielten 30 mg Octreotid-Acetat (Sandostatin LAR®) einmal monatlich intramuskulär, ein Patient erhielt zweimal monatlich 30 mg Lanreotid intramuskulär. Die Krankheitsdauer wurde festgelegt auf den Zeitraum zwischen dem ersten Auftreten von Symptomen, das anhand von alten Fotos ermessen werden konnte, und unserer Studie. Sie lag bei unseren Patienten zwischen

1 und 18 Jahren. Insgesamt waren zwei Patienten schon über zehn Jahre erkrankt, bei fünf Patienten war die Akromegalie seit zwei bis zehn Jahren bekannt, und bei vier Patienten wurde sie vor weniger als einem Jahr diagnostiziert.

Das Therapieschema der einzelnen Patienten zeigt die nachfolgende Tabelle (Abb. 4).

Nr.	Alter	Geschlecht	Krankheitsdauer (Jahre)	Operationsdatum	Jahre seit Operation	Bestrahlungsdatum	Medikamente
1	44	w	2	1997	2		no
2	61	m	5	1994	5		no
3	66	m	14	1986+87	12	1992+95	Octreotid
4	65	m	5	1995	4		no
5	44	m	1	1999	0		no
6	38	w	1				Octreotid
7	42	m	5	1995	4	1997	Lanreotid
8	71	m	1				no
9	42	m	1				no
10	39	w	7	1993	6		no
11	50	w	18	1981	18		no

Abb. 4: Therapieschema der Patienten mit aktiver Akromegalie

Voraussetzung für die Studienteilnahme war die aktive Akromegalie nach den Kriterien von Giustina et al. (29). Es wurde bei allen Patienten nüchtern der Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) bestimmt. Ferner wurde ein oraler Glukose-Toleranztest mit 75 g Glukose durchgeführt, bei dem vor der Glukoseaufnahme, sowie in 30 minütigen Abständen über 120 min GH bestimmt wurde. Bei der fehlenden Suppression von GH nach Glukosebelastung und/oder einem IGF-1-Spiegel über dem altersgemäßen Normalbereich (25-39 Jahre: 114-492 µg/L; 40-54 Jahre: 90-360 µg/L; ≥55 Jahre: 71-290 µg/L) ist die Akromegalie als aktiv

einzustufen. Bei akromegalen Patienten unter dopaminagonistischer Therapie oder Somatostatinanaloga klassifiziert ein erhöhter IGF-1-Wert die aktive Akromegalie.

Als kardiovaskuläre Risikofaktoren bestimmten wir das Gewicht, den Blutdruck, den Nikotinkonsum, den Blutzucker, das Gesamtcholesterin, LDL, HDL, sowie die Triglyceride. Die Größe und das Gewicht wurden nach dem Body-Mass-Index in Relation gesetzt. Dieser lag mit 26.6 ± 2.7 kg/m² im Bereich des Übergewichts. Der Blutdruck wurde im Sitzen am rechten Arm nach einer 10 minütigen Ruhepause gemessen. Mit einem systolischen Wert von 134 ± 13 mmHg und einem diastolischen Wert von 82 ± 8 mmHg lag er im oberen Normbereich. Bei einem Patienten (9%) bestand ein Nikotinkonsum (20 packyears). Drei Patienten (27%) nahmen Antihypertensiva, keiner nahm Lipidsenker oder Antidiabetika. Bei keinem der Patienten bestand eine klinisch relevante Angina pectoris (CCS-Grad I) oder eine Dyspnoe (NYHA-Grad I). Bei drei von elf Patienten wurde eine eventuell vorliegende koronare Herzerkrankung angiographisch ausgeschlossen.

Zur Diagnostik der weiteren Hypophysenpartialfunktionen wurden folgende Hormonwerte bestimmt: freies Thyroxin (fT4), Gesamtrijodthyronin (T3), Gesamtthyroxin (T4), TSH, Cortisol, Testosteron, Östradiol, FSH, LH und Prolaktin. Alle Patienten waren über mindestens 6 Monate bei vorliegender Kompromittierung der Hypophysenpartialfunktionen adäquat substituiert.

Als Insulinresistenz wird eine verminderte Insulinwirkung an den Zielgeweben bezeichnet. In diesem Zusammenhang fanden Hansen et al. und Rizza et al. heraus, dass erhöhte GH-Spiegel eine periphere und hepatische Insulinresistenz induzieren können (34, 71). Konsekutiv entwickelt sich eine gestörte Glukosetoleranz, die bei 35-50% aller Patienten mit Akromegalie vorliegt (41). Um eine Insulinresistenz nachzuweisen, wurde im Rahmen der morgendlichen nüchternen Blutentnahme der Insulinspiegel bestimmt. Um die Insulinresistenz zu berechnen, nutzten wir die HOMA IR-Methode (homeostasis model assessment of insulin resistance), welche neben der Clamp-Technik eine etablierte Methode zur Bestimmung der Insulinsensitivität/ Insulinresistenz darstellt (53, 68). Ihre

Genauigkeit ist besonders hoch bei Patienten mit normalen Glukosewerten, wie sie auch bei unserer Versuchsgruppe vorliegen (68).

Die Insulinresistenz wird mit folgender Formel berechnet:

nüchterner Insulinspiegel ($\mu\text{U/ml}$) x nüchterner Blutzuckerspiegel (mmol/l) / 22.5.

2.3 Patientenkollektiv der Kontrollgruppe

Die Kontrollgruppe bestand aus elf Patienten, fünf Frauen und sechs Männern im Alter von 51 ± 15 Jahren, bei denen eine koronare Herzerkrankung durch eine Koronarangiographie ausgeschlossen wurde. Entsprechend wurden auch bei diesen Patienten die kardiovaskulären Risikofaktoren Gewicht, Blutdruck, Nikotinkonsum, Blutzucker, Gesamtcholesterin, LDL, HDL und die Triglyceride bestimmt. Der Body-Mass-Index ($27.0\pm 5.0 \text{ kg/m}^2$) unterschied sich im Vergleich zu unserer Versuchsgruppe nicht signifikant. Der systolische Blutdruck lag bei $132\pm 12 \text{ mmHg}$, der diastolische Blutdruck lag bei $75\pm 14 \text{ mmHg}$, was wiederum keinen signifikanten Unterschied zur Versuchsgruppe darstellte. Sieben der elf Patienten (64%) nahmen niedrigdosiert Antihypertensiva ein, fünf Patienten (45%) nahmen Lipidsenker, ein Patient (9%) nahm $50 \mu\text{g}$ L-Thyroxin zur Strumaprophylaxe ein. Zwei Patienten (18%) hatten einen Diabetes mellitus Typ 2. Fünf Patienten (45%) gaben einen regelmäßigen Nikotinkonsum an.

2.4 Hormonbestimmungen

Die GH-Spiegel wurden mit einer immunometrischen Chemilumineszenzmessung (Nichols Institute Diagnostics GmbH, Bad Nauheim, Deutschland) bestimmt, die durch den WHO 1st International Standard (80/505) für GH kalibriert wurde. Die Normwerte liegen dabei bei $<5 \mu\text{g/L}$. Die Intra- und Inter-Assay-Varianz im unteren Randbereich der Standardkurve lag bei 5.4%, respektive 7.9%.

Die IGF-1-Plasmakonzentrationen wurden mit einer immunoradiometrischen Messung (Nichols Institute Diagnostics GmbH, Bad Nauheim, Deutschland) bestimmt, die durch das WHO 1st International Reference Reagent 87/518 kalibriert wurde. Die altersentsprechenden Normwerte sind: 25-39 Jahre: 114-492 µg/L; 40-54 Jahre: 90-360 µg/L; ≥55 Jahre: 71-290 µg/L. Die Variationskoeffizienten lagen im Bereich der niedrigen IGF-1 Konzentrationen bei 2.4% und 5.2%. Die übrigen Laborwerte wurden mit Standardmessungen bestimmt.

2.5 SPECT

Die Myokardszintigraphie ist eine Untersuchung, die es ermöglicht, die myokardiale Perfusion visuell darzustellen. Sie schließt sich einem elektrokardiographischen Verdacht einer koronaren Herzkrankheit an. Bei allen unseren Patienten wurde eine Myokardszintigraphie in SPECT-Technik mit der radioaktiven Substanz 201-Thallium-Chlorid (Tl-Cl) durchgeführt. Da sich viele Perfusionsstörungen erst unter Belastung manifestieren, wurden die Patienten morgens nüchtern auf einem Fahrradergometer belastet. Da dies bei einem Patienten nicht möglich war, wurde bei ihm die Herzdurchblutung medikamentös mit Persantin gesteigert. Beim Belastungsmaximum wurde den Patienten intravenös 70 MBq der Gammastrahlung aussendenden Substanz 201-Thallium-Chlorid injiziert. Nach einer weiteren Minute unter Belastung erfolgte die Stressaufnahme mit einer Drei-Kopf-Gamma-Kamera (Siemens MultiSPECT 3, Hoffmann Estates, IL), die sich um den Oberkörper dreht. Nach 3-4 Stunden Erholung wurde die zweite Aufnahme in Ruhe durchgeführt. 93 Projektionen erfolgten während einer 360° Drehung, 40 sek/Projektion/Bild in einer 128 x 128 Matrix. Die Projektionsdaten wurden durch eine gefilterte Rückprojektion mit einem Butterworth Filter (cutoff 0.8 pix⁻¹, order 5) rekonstruiert. Die Ausschnitte der kurzen Achse und der horizontalen und vertikalen langen Achse wurden nach den Bull-Eye Methoden ausgewertet. Die Ergebnisse wurden visuell und

quantitativ von zwei verschiedenen Mitarbeitern der Klinik für Nuklearmedizin in Unkenntnis der Patientengruppen erstellt. Um Artefakte aufgrund verschiedener Herzgrößen zu minimieren, wurden unter Ausschluss des Apex und der Herzbasis 16 zentrale Segmente des linken Ventrikels bewertet. Jedes Segment wurde dabei mit einem Prozentwert von 0-100% bewertet, der angab, wie viel Nuklid sich an dieser Stelle des Herzens angereichert hatte. Weiterhin wurde für jeden Patienten ein Mittelwert der Nuklidanreicherung in den bewerteten 16 Segmenten errechnet, der die durchschnittliche Nuklidanreicherung im Herzen dieses Patienten angab. Die Standardabweichung dieses Mittelwerts beschreibt somit die Inhomogenität der Nuklidanreicherung.

Als zusätzlicher Parameter wurde bei unserer Versuchsgruppe der Washout bestimmt. Liegt der Wert unter 40%, gilt dies als Hinweis einer gegebenenfalls vorliegenden koronaren Herzerkrankung.

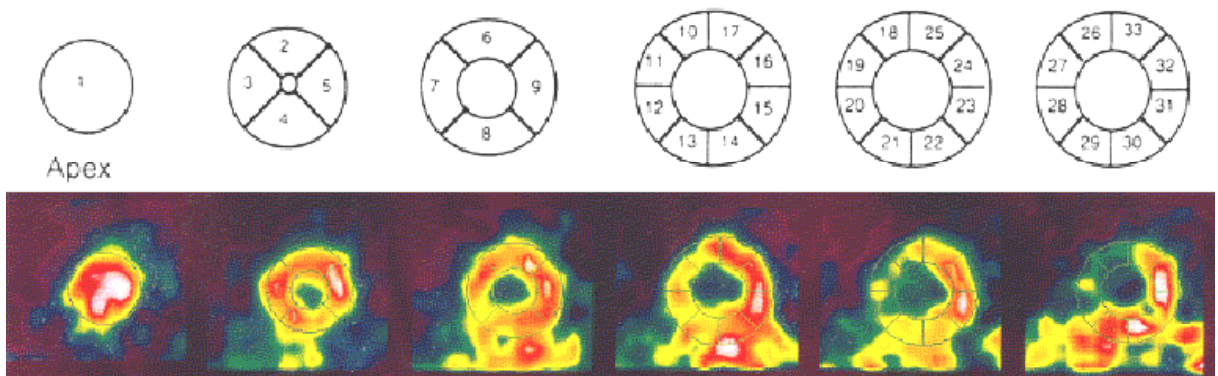


Abb. 5: Stressaufnahme der kurzen Achse, ausgewertet nach den Bull-Eye Methoden, eines Patienten mit aktiver Akromegalie. Die Bilder entstanden vom Apex zur Herzbasis des linken Ventrikels. Analysiert wurden die Segmente 2-17.

2.6 Echokardiographie

Die Echokardiographie diente zur Bestimmung der Dimensionen der Herzhöhlen, der zeitlichen Dimensionsänderungen sowie der Ausmaße von Septum, Hinterwand und Klappen. Eine eindimensionale, zweidimensionale und eine Doppler transthorakale Echokardiographie wurden mit einem mechanischen Ultraschall System durchgeführt, ausgestattet mit 2.5 und 3.5 mHz Schallköpfen (Hewlett Packard Sonos 5500). Um spätere Analysen zu ermöglichen, wurden die Bilder auf Video aufgenommen. Die Aufnahmen der Aorten- und Mitralklappe wurden in Standardeinstellung untersucht. Danach wurde der linke Ventrikel im M-Mode bei einer Papiergeschwindigkeit von 25 mm/s aufgenommen. Die M-Mode Einstellung wurde auf Höhe der Cordae tendineae genutzt, um die enddiastolische und endsystolische Größe des linken Ventrikels zu messen (LVDDI und LVDSI), ebenso wie die Dicke des interventrikulären Septums (IVSD) und der hinteren Wand des linken Ventrikels (HWd). Ferner wurde der Durchmesser des linken Vorhofs (LA) zum Zeitpunkt der Endsystole gemessen. Die Mittelwerte von drei Herzzyklen wurden für die Berechnungen des Muskelmassenindex (MMI) des linken Ventrikels, der Ejektionsfraktion (EF) und der anderen abgeleiteten Größen benutzt.

Das linksventrikuläre enddiastolische Volumen (LVEDV) und das linksventrikuläre endsystolische Volumen (LVESV) werden berechnet nach dem Halbzylinder-Halbellipsoid-Modell. Dazu wird zum jeweiligen Zeitpunkt des Herzzyklus die Fläche der kurzen Achse parasternal auf Höhe der Mitte der Papillarmuskeln ermittelt (A_m) und die Längsachse apikal von der Ventrikelspitze bis zur Mitralklappe im 2- oder 4-Kammerblick gemessen (L). Das Volumen ergibt sich aus dem fünffachen Produkt von A_m und L, geteilt durch 6. Aus der Differenz von LVEDV und LVESV errechnet man das linksventrikuläre Schlagvolumen (LVSV). Der Quotient aus LVSV und LVEDV ergibt die Ejektionsfraktion. Sie gibt an, um wie viel Prozent sich das Volumen des linken Ventrikels nach der Systole verringert hat. Die Verkürzungsfraktion (FS) errechnet man aus der Differenz des enddiastolischen Innendurchmessers (EDD) und endsystolischen

Innendurchmessers (ESD), dividiert durch den EDD und multipliziert mit 100. Die FS gibt an, um wie viel Prozent sich der Innendurchmesser des linken Ventrikels nach der Systole verringert hat.

Der Muskelmassenindex errechnet sich nach folgender Formel:

$$\text{LVMM} = 1.04 \times [(\text{LVEDD} + \text{HWd} + \text{IVSD})^3 - (\text{LVEDD})^3] - 14$$

Die Auswertung wurde in Unkenntnis anderer Patienten-bezogener Daten von den Mitarbeitern der Klinik für Kardiologie erhoben.

2.7 Belastungs-EKG

Das Belastungs-EKG wurde durchgeführt, um eventuell auftretende Belastungsischämien und Rhythmusstörungen nachzuweisen.

Das Belastungs-EKG bestand aus einem Untersuchungsprogramm, bei dem der Patient unter steigender genormter Belastung auf einem Fahrradergometer treten musste. Begonnen wurde mit 50 Watt, gesteigert wurde in 25 Watt Abständen. Die Aussagekraft ist dann erhöht, wenn die Belastung in den Bereich der kardialen Auslastung geführt wird. Diese wird bestimmt, indem man für jeden Patienten die maximal anzustrebende Herzfrequenz (HF) mit folgender Formel ausrechnet:

$$\text{maximale HF} = 220 - \text{Alter des Patienten}$$

Während der gesamten Belastung wurden das EKG und der Blutdruck gemessen. Die kontinuierliche EKG-Registrierung erfolgte über die drei Extremitätenableitungen, die vorne an den Schultern und den Hüften befestigt wurden, und die sechs Brustwandableitungen. Die Blutdruckmanschette wurde am rechten Arm angelegt. Der Blutdruck wurde vor Beginn der Belastung gemessen und dann alle zwei Minuten mit Beginn der nächsten Leistungsstufe.

2.8 Statistik

Die statistische Auswertung der Untersuchungsergebnisse wurde mit dem Programm GraphPad Prism Version 3.0 durchgeführt. Zu jedem Parameter wurden Mittelwert und Standardabweichung mit Column statistics berechnet. Die Signifikanz ist in Wahrscheinlichkeitsgraden (p) angegeben. Das Signifikanzniveau wurde dabei mit $p < 0.05$ festgelegt. Sollten zwei Werte zueinander in Relation gesetzt werden, wurde ein ungepaarter t-Test mit Korrektur nach Welch angewandt. Alle Werte sind, wenn nicht anders bezeichnet, als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. Die Spannweite der Werte ist in Klammern [] angegeben.

3 Ergebnisse

3.1 Labor-Auswertung

Die Auswertung der IGF-1- und GH-Spiegel, die die noch bestehende Aktivität der Akromegalie dokumentieren sollte, ergab folgende Resultate:

Der Mittelwert des IGF-1-Spiegels lag bei $546.5 \pm 230.6 \mu\text{g/L}$. Die Mittelwerte der GH-Spiegel lagen vor Glukosegabe bei $31.1 \pm 56.4 \mu\text{g/L}$ [0.5-189.0 $\mu\text{g/L}$], nach 60 min bei $42.5 \pm 87.0 \mu\text{g/L}$ [1.6-253.0 $\mu\text{g/L}$] und nach 120 min bei $24.5 \pm 38.4 \mu\text{g/L}$ [1.4-108 $\mu\text{g/L}$]. Bei sieben Patienten (64%) bestand eine gonadotrope Insuffizienz, bei vier Patienten (36%) eine thyreotrope Insuffizienz und bei vier Patienten (36%) eine kortikotrope Insuffizienz. Alle Patienten wurden zum Zeitpunkt unserer Studie über mindestens 6 Monate adäquat hinsichtlich etwaiger Ausfälle von Hypophysenteilfunktionen substituiert.

Bei einer morgendlichen nüchternen Blutentnahme wurden das Gesamtcholesterin, das HDL-Cholesterin, das LDL-Cholesterin und die Triglyceride bestimmt (siehe Abb. 6). Der Nüchternplasmaglukosespiegel lag bei $95.9 \pm 13.4 \text{ mg/dl}$ versus $119.6 \pm 37.1 \text{ mg/dl}$.

Vergleicht man die Werte der kardiovaskulären Risikofaktoren im ungepaarten t-Test mit Welch Korrektur, ergaben sich weder bei einem der Lipidparameter noch bei der Plasmaglukose signifikante Unterschiede.

	Versuchsgruppe	Kontrollgruppe	Signifikanzwert
Alter (Jahre)	51±12	51±15	0.97 (n.s.)
Body-Mass-Index (kg/m²)	26.6±2.7	27.0±5.0	0.84 (n.s.)
Cholesterin (mg/dl)	214.5±57.4	242.5±57.7	0.28 (n.s.)
Triglyceride (mg/dl)	140.6±70.1	188.6±100.4	0.23 (n.s.)
LDL-Cholesterin (mg/dl)	148.7±50.2	147.5±43.7	0.96 (n.s.)
HDL-Cholesterin (mg/dl)	48.8±16.4	45.0±12.9	0.56 (n.s.)
Plasmaglukose (mg/dl)	95.9±13.4	119.6±37.1	0.10 (n.s.)
systol. Blutdruck (mmHg)	133.6±13.1	131.5±12.3	0.70 (n.s.)
diastol. Blutdruck (mmHg)	82.3±7.9	74.5±14.2	0.15 (n.s.)

Abb. 6: Vergleich der kardiovaskulären Risikofaktoren, Versuchsgruppe (Patienten mit aktiver Akromegalie) versus Kontrollgruppe (n.s.: nicht signifikant)

Um die Insulinresistenz zu bestimmen, wurde bei neun der elf Patienten unserer Versuchsgruppe der morgendliche nüchterne Insulinspiegel bestimmt. Es ergab sich ein Mittelwert von $12.5 \pm 5.5 \mu\text{U/ml}$. Ferner wurde der Nüchternplasmaglukosewert von mg/dl umgerechnet in mmol/l. Der Mittelwert lag bei $5.38 \pm 0.73 \text{ mmol/l}$. Nach der Formel des HOMA IR ergab sich ein Mittelwert von 3.03 ± 1.47 , so dass bei sieben unserer neun untersuchten Patienten (78%) ein ermittelter Wert über dem Normbereich < 2.5 festgestellt wurde und somit eine Insulinresistenz vorlag.

3.2 Belastungs-EKG-Auswertung

Bei jedem Patienten wurden die maximal erreichte Leistung, die maximale Herzfrequenz (HF) und die maximal erreichten Blutdruckwerte angegeben. Die HF diente insbesondere zur Beurteilung der altersentsprechenden maximalen kardialen Ausbelastung.

Bei keinem unserer Patienten musste das Belastungs-EKG aufgrund von Angina pectoris Beschwerden oder aufgrund von EKG-Veränderungen frühzeitig abgebrochen werden (CCS I und NYHA I). Der Mittelwert der maximal erreichten Leistung lag bei 138 ± 30 Watt. Die Patienten erreichten mit einem Mittelwert der erreichten HF von 142 ± 20 /min $84\pm 10\%$ der errechneten maximal möglichen Herzfrequenz. Der Mittelwert des maximalen systolischen Blutdrucks betrug 202 ± 21 mmHg, der Mittelwert des maximalen diastolischen Blutdrucks 103 ± 10 mmHg. Damit steigerten die Patienten ihren systolischen Blutdruck in Ruhe um durchschnittlich 51% und ihren diastolischen Blutdruck um 25%.

Max. Leistung (Watt)	138±30
Max. Herzfrequenz (Schläge/Minute)	142±20
Max. Herzfrequenz (%)	84±10
Max. systolischer Blutdruck (mmHg)	202±21
Max. diastolischer Blutdruck (mmHg)	103±10

Abb. 7: Kardiale Auslastung der Versuchsgruppe (Patienten mit aktiver Akromegalie) während des Belastungs-EKG's

3.3 Koronarangiographie-Auswertung

Bei keinem unserer Patienten ergab sich ein Hinweis auf eine stenosierende koronare Herzkrankheit. Es wurde bei jedem Patienten der Kontrollgruppe die koronare Flussreserve gemessen, die angegeben wird als das x-fache des Koronarflusses in Ruhe. Es ergab sich ein normaler Mittelwert von 3.2 ± 1.0 . Bei 5 Patienten war der Einzelwert jedoch leicht erniedrigt (2.4-3), bei einem Patienten war er deutlich erniedrigt (1.5). Die koronare Flussreserve korreliert weder mit dem Mittelwert der Nuklidanreicherung in den untersuchten Segmenten noch mit dem Muskelmassenindex als Zeichen einer Hypertrophie. Da auch eine koronare

Herzkrankheit nicht die Ursache der erniedrigten Flussreserve sein kann, lässt sich eine genaue Erklärung ohne weitergehende Untersuchungen nicht finden.

3.4 Echokardiographie-Auswertung

Bei allen Patienten wurden die interventrikuläre Septumdicke (IVSD), die Hinterwanddicke des linken Ventrikels (HWd) und der Innendurchmesser des linken Vorhofs (LA) gemessen. Berechnet wurden die Ejektionsfraktion (EF), die Verkürzungsfraktion (FS), der Muskelmassenindex (MMI), der Index des diastolischen und des systolischen Durchmessers des linken Ventrikels (LVDDI und LVDSI), der Index des enddiastolischen und des endsystolischen Volumens des linken Ventrikels (LVEDVI und LVESVI) und der Index des Schlagvolumens (SVI). In unserer Versuchsgruppe lag die interventrikuläre Septumdicke (IVSD) bei 1.09 ± 0.28 cm und die Hinterwanddicke (HWd) bei 0.95 ± 0.19 cm. Der linke Vorhof (LA) maß 3.94 ± 0.76 cm. Die Mittelwerte der zu errechnenden Parameter ergaben folgendes: MMI: 125 ± 41 g/m², EF: $62 \pm 6\%$, FS: $36 \pm 0.5\%$, LVDDI: 2.70 ± 0.26 cm/m², LVDSI: 1.86 ± 0.48 cm/m², LVEDVI: 68.80 ± 34.36 ml/m², LVESVI: 29.50 ± 11.77 ml/m² und SVI: 38.60 ± 28.26 ml/m². Damit lag nur der Wert der FS leicht oberhalb des Normalbereichs, bei 6 Patienten war die FS erhöht (Abb.8). Eine Akinesie fand sich bei keinem Patienten, eine Hypokinesie (inferior) nur bei einem.

Bei der Kontrollgruppe wurden die gleichen Parameter gemessen. Die IVSD wurde mit 1.11 ± 0.24 cm und die HWd mit 0.98 ± 0.24 cm bestimmt. Der linke Vorhof maß 4.05 ± 0.62 cm, der MMI lag bei 122 ± 33 g/m². Die EF betrug $57 \pm 9\%$ und die FS $35 \pm 7\%$. Die Indices des linken Ventrikels ergaben in dieser Gruppe folgende Werte: LVDDI: 2.66 ± 0.37 cm/m², LVDSI: 1.73 ± 0.25 cm/m², LVEDVI: 46.33 ± 12.25 ml/m², LVESVI: 20.11 ± 9.09 ml/m², SVI: 26.00 ± 6.21 ml/m². Damit lagen die Mittelwerte der Kontrollgruppe alle im Normbereich.

Die in Abb.8 gegenübergestellten Parameter verdeutlichen, dass sich kein signifikanter Unterschied beider Gruppen bezüglich statischer und dynamischer

Ergebnisse

myokardialer Parameter ergab. Insbesondere waren die linksventrikulären Muskelmassenindices nahezu identisch, welches für die spätere Auswertung der Nuklidverteilung des Thalliums im Rahmen der Myokardszintigraphie von entscheidender Bedeutung war. Auch die Parameter der diastolischen (FS) und der systolischen Funktion (EF) unterschieden sich nicht signifikant voneinander.

Referenzwerte	Versuchsgruppe	Kontrollgruppe	Signifikanzwert
MMI (g/m²) (<140 g/m ²)	125±41 [55-218]	122±33 [79-178]	0.84 (n.s.)
IVSD (cm) (0.5-1.3 cm)	1.09±0.28 [0.7-1.7]	1.11±0.24 [0.8-1.5]	0.87 (n.s.)
HWd (cm) (0.5-1.3 cm)	0.95±0.19 [0.6-1.2]	0.98±0.24 [0.7-1.6]	0.70 (n.s.)
EF (%) (48-71%)	62±6 [52-71]	57±9 [41-68]	0.24 (n.s.)
FS (%) (25-35%)	36±0.5 [21-44.1]	35±7 [19-45]	0.80 (n.s.)
LA (cm) (2.5-4.5 cm)	3.94±0.76 [2.8-5.7]	4.05±0.62 [3.2-4.8]	0.72 (n.s.)
LVDDI (cm/m²) (2.0-3.2 cm/m ²)	2.70±0.26 [2.4-3.2]	2.66±0.37 [2.1-3.5]	0.80 (n.s.)
LVDSI (cm/m²) (1.4-2.2 cm/m ²)	1.86±0.48 [1.4-2.9]	1.73±0.25 [1.2-2.1]	0.45 (n.s.)
LVEDVI (ml/m²) (43-83 ml/m ²)	68.80±34.36 [43-161]	46.33±12.25 [31-70]	0.08 (n.s.)
LVESVI (ml/m²) (21-33 ml/m ²)	29.50±11.77 [20-54]	20.11±9.09 [11-41]	0.07 (n.s.)
SVI (ml/m²) (24-50 ml/m ²)	38.60±28.26 [14-114]	26.00±6.21 [18-37]	0.20 (n.s.)

Abb. 8: Vergleich der echokardiographischen Parameter, Versuchsgruppe (Patienten mit aktiver Akromegalie) versus Kontrollgruppe (n.s.: nicht signifikant)

3.5 SPECT-Auswertung

Nach jeder SPECT-Untersuchung wurde die Nuklidanreicherung (%) in den 16 Segmenten gemessen. Die Standardabweichung der 16 nuklidaufnehmenden Segmente war ein Maß für die Homogenität bzw. Inhomogenität der Nuklidaufnahme. Die durchschnittliche Nuklidanreicherung (G) der Patienten mit aktiver Akromegalie lag bei $82.99 \pm 2.85\%$, die Standardabweichung (G) dieser Gruppe betrug $11.11 \pm 2.35\%$. Im Vergleich dazu war die durchschnittliche Nuklidanreicherung (G) der Kontrollgruppe signifikant höher ($85.48 \pm 1.29\%$, $p=0.021$) und die Standardabweichung (G) signifikant niedriger ($8.77 \pm 1.39\%$, $p=0.012$).

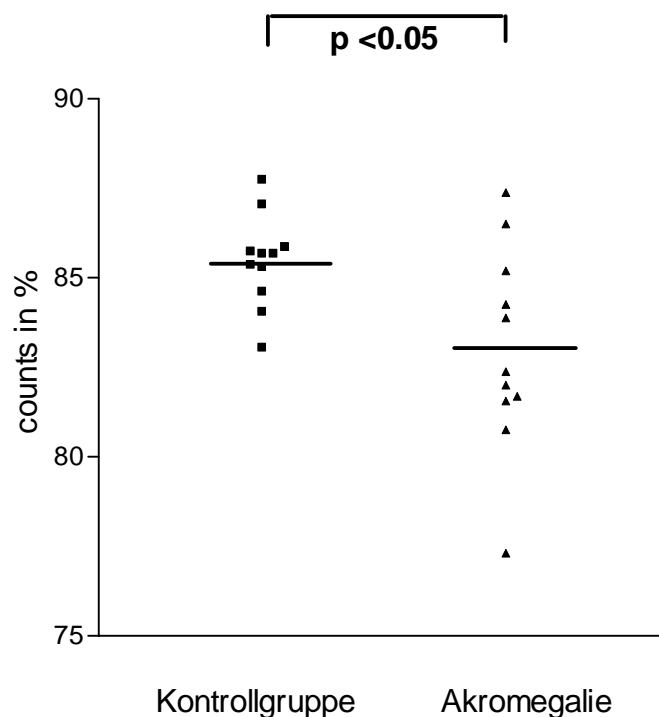


Abb. 9: Vergleich der durchschnittlichen Nuklidaufnahme pro Segment des linken Ventrikels, Versuchsgruppe (Patienten mit aktiver Akromegalie, $n=11$) versus Kontrollgruppe ($n=11$)

Ergebnisse

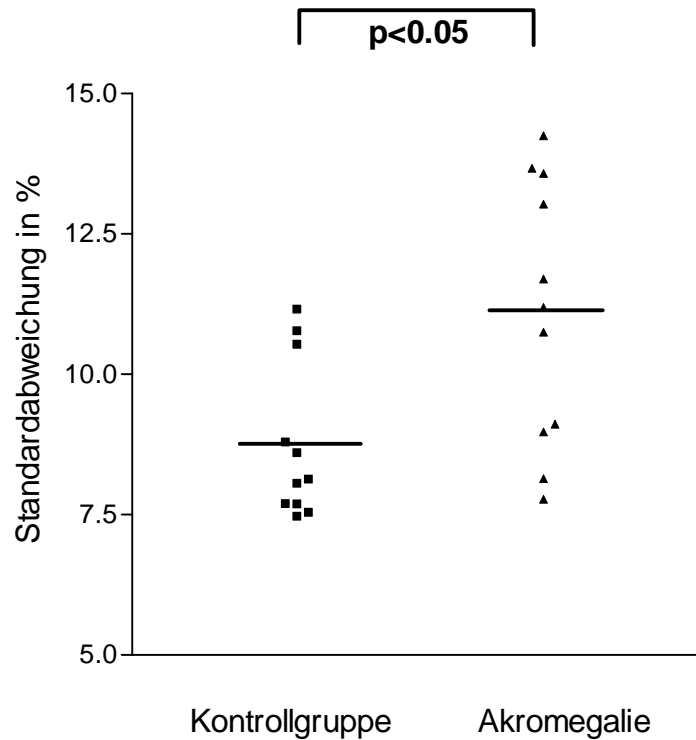


Abb. 10: Standardabweichung als Hinweis auf eine inhomogene myokardiale Nuklidverteilung nach Applikation von ^{201}Tl -Chlorid, Versuchsgruppe (Patienten mit aktiver Akromegalie, $n=11$) versus Kontrollgruppe ($n=11$)

Dies bedeutet, dass die myokardiale Nuklidaufnahme als Hinweis auf die myokardiale Durchblutung bei aktiver Akromegalie vermindert ist. Als Hinweis auf die mikrovaskuläre Störung ist die Nuklidaufnahme bei akromegalischen Patienten signifikant inhomogener (höhere Standardabweichung). Für eine adäquate Vergleichbarkeit beider Gruppen war es eine notwendige Voraussetzung, dass sowohl ein vergleichbarer Body-Mass-Index als auch ein vergleichbarer Muskelmassenindex vorlagen.

Weitere Voraussetzungen der Vergleichbarkeit waren das Alter und der Ausschluss eines Diabetes mellitus, da diese sonst die Auswertung der Ergebnisse zusätzlich beeinflusst hätten.

Vergleicht man jedoch die Nuklidanreicherung und deren Inhomogenität in Abhängigkeit zum Alter innerhalb der Versuchsgruppe, stellt man fest, dass die myokardiale Perfusionsstörung der an Akromegalie erkrankten Patienten unabhängig vom Alter ist (Abb.11).

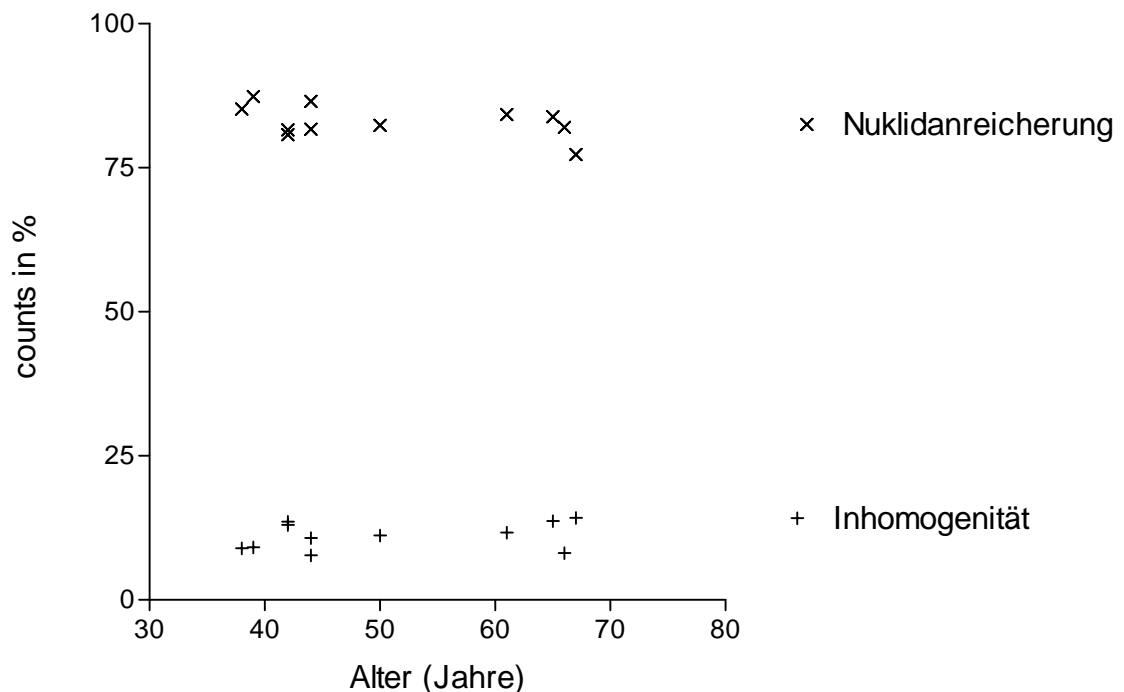


Abb. 11: Nuklidanreicherung und deren Inhomogenität in Abhängigkeit zum Alter der Patienten mit aktiver Akromegalie

Der bei der Versuchsgruppe bestimmte Washout lag bei $43.6 \pm 10.1\%$. Damit liegt er oberhalb der 40% Grenze, unter der der Verdacht einer koronaren Herzerkrankung gestellt wird. Betrachtet man die Werte der Patienten im Einzelnen, so liegen bei zwei Patienten die Werte unter 40%. Aufgrund des

Ergebnisse

Gesamtergebnisses der Szintigraphie und der bei diesen Patienten durchgeführten Koronarangiographie bestätigte sich jedoch bei beiden nicht der Verdacht einer koronaren Herzkrankheit.

4 Diskussion

Ziel unserer Studie war es, Mikrovaskularisationsstörungen des Herzens bei Patienten mit Akromegalie zu untersuchen. Viele dieser Patienten leiden zusätzlich an einer Dyslipoproteinämie, einer Hypertonie oder einem Diabetes mellitus. Dies sind Risikofaktoren für die Entstehung einer Arteriosklerose und einer koronaren Herzkrankheit, durch die Durchblutungsstörungen des Herzens verursacht werden können. Es ist deshalb oft schwierig zu differenzieren, welche Veränderungen primär durch die Akromegalie ausgelöst werden, und welche sekundär durch ein gleichzeitig vorhandenes kardiovaskuläres Risikoprofil entstanden sind. Wir untersuchten deshalb eine sehr selektive Gruppe von Patienten mit Akromegalie. Alle Patienten hatten zum Zeitpunkt unserer Studie eine aktive Akromegalie. Eine koronare Herzkrankheit und ein Diabetes mellitus wurden bei allen Patienten ausgeschlossen. Die Lipidwerte, die Blutdruckwerte und der Body-Mass-Index waren vergleichbar mit denen der Kontrollgruppe. Auch bei den Patienten der Kontrollgruppe wurde eine stenosierende koronare Herzkrankheit koronarangiographisch ausgeschlossen. Zudem waren mehr Raucher in der Kontrollgruppe (5/11), und zwei dieser Patienten wurden wegen eines Diabetes mellitus Typ 2 behandelt. Obwohl das kardiovaskuläre Risikoprofil der Kontrollgruppe schlechter war als das unserer Versuchsgruppe, war die myokardiale Perfusion der Patienten mit Akromegalie signifikant geringer und inhomogener. Somit scheint die Aktivität der Akromegalie die direkte Ursache der Durchblutungsstörungen zu sein.

Für das Vorliegen einer primären Herzmuskelerkrankung der an Akromegalie erkrankten Patienten sprechen Studien, bei denen andere Risikofaktoren einer myokardialen Schädigung wie eine koronare Herzkrankheit, eine arterielle Hypertonie und ein Diabetes mellitus ausgeschlossen wurden, und dennoch eine Hypertrophie und eine Funktionseinschränkung festgestellt wurden (39, 78). Eine Studie von Minniti et al. dokumentiert den direkten Einfluss der GH- und IGF-1-Hypersekretion auf die kardialen Veränderungen (58). 20 Patienten mit Akromegalie, die unter 30 Jahre alt waren und normotone Blutdruckwerte sowie

eine normale Glukosetoleranz hatten, wurden mit 20 gesunden nicht-akromegalen Personen gleichen Alters verglichen. Auch bei diesen jungen, an Akromegalie erkrankten Patienten zeigten sich eine erhöhte linksventrikuläre Masse und eine subklinische biventrikuläre diastolische Dysfunktion. Diese Studie mit jungen Patienten ist aus zwei Gründen besonders interessant.

Erstens sind die Hypophysentumore bei jungen Menschen aggressiver und verursachen dadurch deutlich früher Symptome und somit auch Organveränderungen. Dies wird bestätigt durch Nabarro et al., die bei jüngeren Patienten einen signifikant kürzeren Zeitraum zwischen dem Entstehen erster Symptome und der Diagnosestellung fanden (60). Zweitens besitzen sie noch keine altersbedingten Gefäß- und Herzveränderungen, welches für die erhöhten GH- und IGF-1-Spiegel als Ursache der myokardialen Frühveränderungen spricht. Dies wird unterstützt durch die Arbeit von Mathews et al., die im Myokard einen GH-Rezeptor exprimiert haben, und Engelmann et al., die in ventrikulären Myozyten den IGF-1 Rezeptor exprimieren konnten (19, 52). IGF-1 und GH weisen zudem neben ihrer endokrinen auch eine autokrine oder parakrine Wirkung in Myozyten auf (9).

Die daraus entstehenden spezifischen Herzveränderungen einer Akromegalie lassen sich nach Lombardi et al. in vier Stadien einteilen (50):

1. erhöhte Kontraktilität, hohe Auswurfleistung
2. myokardiale Hypertrophie mit interstitieller Fibrose, die eine diastolische Dysfunktion mit verschlechterter Leistung bei Belastung bewirkt
3. Dilatation der Ventrikel mit Kompromittierung der diastolischen und zusätzlich der systolischen Funktion in Ruhe und unter Belastung
4. Kardiomegalie mit dekompensierter Herzinsuffizienz

Betrachtet man unter Berücksichtigung der obengenannten Punkte die einzelnen echokardiographischen Parameter unserer Versuchsgruppe, stellt man fest, dass bei sechs Patienten (55%) der Wert der Verkürzungsfraction als systolischer Funktionsparameter erhöht und somit die Kontraktilität gesteigert war. Die

Ejektionsfraktion als systolischer Funktionsparameter war bei allen Patienten im Normbereich. Der Muskelmassenindex war als Zeichen einer myokardialen Hypertrophie bei zwei (18%) unserer Patienten erhöht ($>140 \text{ g/m}^2$). Anhand des Belastungs-EKG's zeigte sich bei durchschnittlich erreichten 84% der maximalen Herzfrequenz keine verminderte Leistung unter Belastung. Demnach befanden sich unsere Patienten überwiegend im Stadium 1 mit Übergang zu Stadium 2 der Herzveränderungen nach Lombardi et al. (50). Auch Hypokinesien als Zeichen einer eingeschränkten Kontraktilität aufgrund einer Minderdurchblutung ließen sich nur in geringem Maße bei einem akromegalen Patienten in der Echokardiographie erkennen. Die von uns nachgewiesenen Perfusionsstörungen scheinen frühe myokardiale Veränderungen zu sein, die sich noch nicht echokardiographisch verifizieren lassen. Ein Großteil der Studien, die durch Akromegalie bedingte kardiale Veränderungen untersuchten, zeigten bereits echokardiographische Veränderungen in Form von diastolischen und systolischen Funktionsstörungen sowie einer linksventrikuläre Hypertrophie (25, 26, 57, 72, 78). Folglich wurden in diesen Studien Patienten untersucht, die sich in einem fortgeschritteneren Stadium der kardialen Mitbeteiligung im Rahmen einer Akromegalie befanden. Da die SPECT-Untersuchung mit 93-100% eine sehr hohe Sensitivität aufweist, eignet sie sich sehr gut zum Nachweis früher Perfusionsstörungen (2, 3). Sie ist sensitiver als die Ruheechokardiographie, jedoch vergleichbar mit der Stressechokardiographie. Sie ist nicht invasiv und somit risikoärmer für den Patienten als eine Koronarangiographie mit Ventrikulographie. Auch im Vergleich zur plantaren Szintigraphie ließ sich bei der SPECT-Untersuchung eine größere Spezifität, Sensitivität und Präzision beim Erkennen von myokardialen Durchblutungsstörungen durch die Drei-Kopf-Kamera nachweisen (45).

Für die hier aufgezeigten Perfusionsstörungen liegen verschiedene Erklärungsmodelle zu Grunde. Takata et al. führten bei 82 Patienten mit einer hypertrophen Kardiomyopathie eine SPECT-Untersuchung durch (77). Sie fanden heraus, dass der Washout in den hypertrophen Regionen signifikant niedriger war als in den Regionen mit normaler Wanddicke. Folglich besteht, laut dieser Studie, ein Zusammenhang zwischen einer Hypertrophie des Herzmuskels und der

Durchblutung des Herzens. Dieses Ergebnis wird bestätigt von Astarita et al., die ebenfalls eine Thallium- Szintigraphie bei Patienten mit ventrikulärer Hypertrophie durchführten (3). Vergleicht man die Ergebnisse der SPECT-Untersuchung unserer Patienten mit einem erhöhten Muskelmassenindex mit den Patienten mit einem normwertigen Muskelmassenindex, lässt sich weder bei den Patienten der Versuchsgruppe noch bei denen der Kontrollgruppe ein signifikanter Unterschied oder eine Korrelation feststellen. Der Muskelmassenindex hatte somit keinen Einfluss auf die hier gezeigten frühen Perfusionsstörungen.

Vergleicht man die Studien von Takata et al. und Astarita et al. mit unserer Studie, so muss betont werden, dass diese jedoch nur Patienten mit einer Hypertrophie untersuchten und die regionalen Unterschiede der Wanddicken innerhalb eines Herzens verglichen (3, 77). In unserer Studie hatten jedoch 77% der Patienten eine normale Wanddicke des Herzens.

Eine weitere Ursache der Durchblutungsstörung könnte eine endotheliale Dysfunktion sein. Diese ist ein frühes und möglicherweise reversibles Zeichen im komplexen Prozess der Atherogenese (74). Ihre Entstehung wird begünstigt durch Nikotin, freie Radikale und oxigenierte Lipoproteine sowie durch eine erhöhte Reibung an der Zelloberfläche der Endothelzellen, wie sie zum Beispiel im Rahmen einer Hypertonie auftritt (65). Ist eine Schädigung des Endothels entstanden, liegt ein erhöhter Gefäßwiderstand vor, der dadurch entsteht, dass weniger Stickstoffoxid (NO) synthetisiert und sezerniert wird.

Wieneke et al. führten bei Patienten ohne eine stenosierende koronare Herzkrankheit eine SPECT-Untersuchung und eine Koronarangiographie durch (85). Allen Patienten wurde eine intrakoronare Injektion des endothelabhängigen Vasodilatators Acetylcholin verabreicht. Sie zeigten, dass nach Injektion von Acetylcholin die koronare Perfusion bei den Patienten, die eine verminderte Nuklidanreicherung in der SPECT-Untersuchung hatten, geringer anstieg als bei den Patienten mit einer besseren Nuklidanreicherung. Dies könnte darauf hinweisen, dass eine endotheliale Dysfunktion die Nuklidanreicherung und damit die Durchblutung dieser Patienten verschlechtern kann.

Lepej et al. führten bei Patienten mit einer Insulinresistenz und mikrovaskulären Gefäßveränderungen eine SPECT-Untersuchung durch und fanden im Vergleich

zur gesunden Kontrollgruppe eine verminderte Nuklidanreicherung (47). Da 78% unserer Patienten eine Insulinresistenz haben, reflektiert dies eine gegebenenfalls vorliegende endotheliale Dysfunktion, die die kompromittierte myokardiale Perfusion begünstigt. Pinkney et al. untersuchten die Ursachen und die Auswirkungen einer endothelialen Dysfunktion und wiesen nach, dass eine Insulinresistenz eine endotheliale Dysfunktion der Kapillargefäße induzieren kann (65).

Auch in anderen Studien wurde eine endotheliale Dysfunktion bei Patienten mit Akromegalie festgestellt (20). Chanson et al. untersuchten die Durchblutung der rechten Hand bei akromegalischen Patienten im Vergleich zu einem nicht-akromegalischen Kontrollkollektiv nach Erwärmung auf 44°C, bei postokklusiver Hyperämie und nach Abkühlung der anderen Hand (11). Die unspezifische Vasodilatation durch die Erwärmung der Hand unterschied sich in beiden Gruppen nicht voneinander. Die endothelabhängige Vasodilatation, die eine postokklusive Hyperämie auslöst, war jedoch bei den Patienten mit Akromegalie signifikant eingeschränkt. Zudem konnte eine erhöhte sympathikusabhängige Vasokonstriktion gefunden werden, ausgelöst durch die Abkühlung der anderen Hand. Diese Studie bestätigt somit das Vorhandensein einer endothelialen Dysfunktion sowohl peripher als auch kardial bei Patienten mit Akromegalie.

Die myokardiale Perfusion scheint sich von der peripheren Perfusion akromegalischer Patienten zu unterscheiden. Chanson et al. wiesen durch eine Rechtsherzkatheteruntersuchung nach, dass das Herzzeitvolumen bei erniedrigtem systemischen Gefäßwiderstand erhöht ist (12). Eine direkte Dopplermessung der Brachialarterie zeigte dagegen einen erhöhten regionalen Gefäßwiderstand und damit einen erniedrigten regionalen Blutfluss. Diese These einer heterogenen Verteilung des Herzauswurfvolumens wird unterstützt von Avagnina et al., die eine gesteigerte Durchblutung des Leberplasmas bei Patienten mit einer Akromegalie feststellten (5).

Brevetti et al. untersuchten sonographisch die Aa. carotis communis und die Aa. brachialis von 18 Patienten mit aktiver Akromegalie, 12 Patienten mit durch Operation und/ oder Bestrahlung erfolgreich behandelte Akromegalie und 28 Vergleichspersonen (8). Sie fanden einen verdickten Intima-Media-Durchmesser

der Aa. carotis bei den 30 Patienten mit Akromegalie. Die endothelabhängige Vasodilatation war bei den Patienten mit aktiver Akromegalie signifikant schlechter als bei den erfolgreich therapierten Patienten. Dennoch fand sich auch bei diesen eine signifikante Verschlechterung der Endothelfunktion gegenüber den Vergleichspersonen. Die endotheliale Dysfunktion scheint somit mit der Krankheitsaktivität zu korrelieren.

Bislang liegen wenig histologische Daten zu möglichen myokardialen Veränderungen bei Akromegalen vor. Lie und Grossman führten eine retrospektive Analyse von 27 autopsierten Patienten mit Akromegalie durch (48). Eine Kardiomegalie fand sich dabei in 81%, das mittlere Herzgewicht lag mit 486 g über dem Normalgewicht von 250-350 g. Eine myokardiale Hypertrophie lag in 93% vor. Die Myokardhypertrophie ist einerseits durch die Hypertrophie der Myozyten andererseits durch die Zunahme der interstitiellen Fibrose bedingt (18). Die bei 85% nachgewiesene interstitielle Fibrose ist auch nach erfolgreicher Therapie für die erhöhte Arrhythmieneigung verantwortlich (9). In 19% der Autopsien wurde eine ungleichmäßige Anordnung der Myokardfasern festgestellt. Bei 22% lagen Wandverdickungen der kleinen intramuralen Koronaräste entsprechend einer small vessel disease vor.

Eine Myokarditis, die in 26% der Autopsien zu finden war, ist histologisch erkennbar an interstitiellen Zellinfiltraten, die bei 59% gefunden wurden, sowie Myozytennekrosen, die ebenfalls vermehrt bei Patienten mit Akromegalie zu finden waren (9). In 33% zeigten sich interstitielle lymphomononukleare Zellinfiltrate. Laut einer Studie von Frustaci et al. ist auch die Apoptoserate der Myozyten und der interstitiellen Zellen um das 300-500-fache erhöht (27). Interessant wäre es, anhand einer Myokardbiopsie festzustellen, ob Veränderungen wie eine small vessel disease, Lymphozyteninfiltrationen, interstitielle Fibrose und eine erhöhte Apoptoserate auch bei unseren Patienten vorgelegen hätten, und ob Anzahl und Ausprägung mit dem Ausmaß der Durchblutungsstörung korreliert hätten. Aufgrund der Nebenwirkungen einer Biopsieentnahme wäre dies jedoch bei fehlender klinischer Indikation und Relevanz für den einzelnen Patienten unter ethischen Gesichtspunkten zu diskutieren.

Eine weitere Ursache für die verminderte Durchblutung der Herzen im Rahmen einer Akromegalie könnte der direkte regulierende Einfluss des IGF-1 auf die Koronargefäße sein. Hasdai et al. untersuchten in vitro die Wirkung von IGF-1 auf die epikardialen Koronargefäße von Schweinen (35, 36, 37). Dabei stellten sie fest, dass IGF-1 eine endothelunabhängige und NO-unabhängige relaxierende Wirkung auf die Koronargefäße hat, die durch eine Schwächung der durch Endothelin vermittelten Vasokonstriktion entsteht. Diese verstärkte Relaxation könnte ein Slow-flow Phänomen auslösen, durch das die Myokardperfusion beeinträchtigt werden könnte.

In einigen Punkten scheinen die Wirkungen von GH und IGF-1 im Widerspruch zu der von uns festgestellten verminderten Durchblutung bei den Patienten mit Akromegalie zu stehen. So hat IGF-1 an den Gefäßen ebenso wie am Herzen eine autokrine und parakrine Funktion, die den vaskulären Tonus und den Blutfluss beeinflusst (42). IGF-1 wird gebildet von den glatten Muskelzellen der Gefäße. Die Rezeptoren der Endothelzellen haben eine besonders hohe Affinität zu IGF-1 (63). Dort stimuliert IGF-1 die endotheliale NO-Produktion und bewirkt so indirekt eine regionale Vasodilatation. Im Rahmen der endothelialen Dysfunktion ist die NO-Produktion und Ausschüttung erniedrigt und somit die Vasodilatation vermindert (20). Die morphologischen Veränderungen der Gefäße bei Patienten mit Akromegalie scheinen so ausgeprägt zu sein, dass die verminderte Durchblutung der kleinen peripheren Gefäße jedoch nicht durch die lokalen GH- und IGF-1-Wirkungen kompensiert werden kann.

Ein weiterer Widerspruch zeigt sich bei der Kinetik des Thallium-201, das bei der SPECT-Untersuchung als Radionuklid verwendet wird. Die Aufnahme des Thalliums in die Zellen erfolgt über die Na^+K^+ -ATPase. Es wird anstelle des Kaliums in die Zelle transportiert, seine intrazelluläre Bindung ist jedoch stärker (83, 84). Laut einer Studie von Shimamura et al. steigert GH die Aktivität der Na^+K^+ -ATPase in Leber, Niere und Gehirn (76). Bei der Annahme, dass die Aktivität der Na^+K^+ -ATPase auch im Herzen erhöht ist, müsste bei den Patienten mit Akromegalie und GH-Exzess mehr Thallium in die Zellen aufgenommen

werden. Da die Thalliumaufnahme jedoch vermindert ist, scheint dies insbesondere auf eine Kompromittierung kleiner myokardialer Gefäße hinzuweisen (small vessel disease). Diese Vermutung müsste mit weiteren Studien bestätigt werden, in denen man die Aktivität der Na⁺K⁺-ATP'ase im Herzen bei normalem und erhöhtem GH-Spiegel misst.

Auch am Herzen existieren parakrine und autokrine Wirkungen, die sich positiv auf die myokardiale Funktion auswirken (9). So wirkt IGF-1 positiv inotrop durch eine Sensibilisierung der Myofilamente gegenüber Calcium und durch eine erhöhte Konzentration der höherenergetischen V3 Myosin-Isoform, die bei Ratten mit einem GH sezernierenden Tumor festgestellt wurde (13, 79). Diese Steigerung der Kontraktilität ist nur in der Anfangsphase der Erkrankung erkennbar und wird später durch die entstehende Hypertrophie überlagert.

Als weitere positive Wirkung von IGF-1 fanden O'Connell und Clemmons heraus, dass IGF-1 die Insulinsensitivität erhöht, wohingegen GH die Insulinsensitivität reduziert (61). Aufgrund dessen, dass 78% der akromegalen Patienten eine Insulinresistenz aufwiesen (HOMA IR), scheint diesbezüglich gegebenenfalls der GH-Einfluss auf das Myokard zu überwiegen.

Neben der Krankheitsaktivität scheint die Krankheitsdauer ein unabhängiger Parameter für das Auftreten myokardialer Veränderungen zu sein. Lie und Grossman teilten 27 autopsierte Patienten nach ihrer Krankheitsdauer in zwei Gruppen ein: Gruppe I kürzer als 10 Jahre erkrankt, Gruppe II länger als 10 Jahre erkrankt (48). Anhand dieser Einteilung fanden sie einen Zusammenhang zwischen der Krankheitsdauer und dem Herzgewicht sowie dem Bestehen einer Hypertonie. Kahaly et. al. untersuchten 32 Patienten mit Akromegalie mittels 24 Stunden Langzeit-EKG und Echokardiographie und fanden dabei heraus, dass der Schweregrad der ventrikulären Arrhythmien von der Krankheitsdauer abhängt (43). Er ist jedoch unabhängig von den gemessenen Hormonwerten. Frustaci et al. untersuchten präoperativ 10 Patienten mit Akromegalie (27). Die Myokardbiopsien verglichen sie mit denen von nicht akromegalen Patienten mit Mitralklappenersatz. Die Apoptoserate der Myozyten war gegenüber der Kontrollgruppe um das 495fache, die der interstitiellen Zellen um das 305fache erhöht. Die

Apoptosehäufigkeit beider Zellarten korrelierte mit der Krankheitsdauer. Es wurde jedoch kein Zusammenhang mit den GH- und IGF-1-Spiegeln gefunden. Dass die Apoptoserate bei Akromegalen erhöht ist, könnte eine Ursache für die spätere Kompromittierung der myokardialen Funktion sein. Die Stimulation der Apoptose scheint dabei so stark zu sein, dass die lokalen Wirkungen des IGF-1 nicht genügend entgegenwirken können. Ein Ursache dafür könnte ein vermindertes Ansprechen der Herzzellen auf IGF-1 durch eine Desensibilisierung aufgrund des chronisch erhöhten Spiegels sein. In unserer Studie konnte allerdings kein Zusammenhang zwischen der Krankheitsdauer bzw. der Höhe der GH- oder IGF-1-Spiegel und der Durchblutung des Herzens hergestellt werden.

Rajasoorya et al. verfassten eine retrospektive Studie, in der sie 151 Patienten mit Akromegalie über einen Zeitraum von 25 Jahren untersuchten (69). Sie fanden heraus, dass die Überlebenszeit von der Höhe des GH-Spiegels nach durchgeführter Therapie und dem Alter bei der Diagnosestellung abhängt. Nach unserer Studie ließ sich jedoch kein Zusammenhang zwischen dem Alter bei Diagnosestellung und den SPECT-Ergebnissen feststellen.

Die Perfusionsstörungen scheinen somit einerseits durch morphologische Veränderungen der Gefäße bedingt zu sein, die durch eine Sklerose die Regulierung des Gefäßtonus beeinträchtigen, und andererseits durch den direkten Einfluss von GH und IGF-1 auf den Gefäßtonus, der eine vermehrte Relaxation bewirkt, bedingt zu sein (38).

5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie sollte untersucht werden, ob sich bei kardial asymptomatischen Patienten mit aktiver Akromegalie durch eine Myokardszintigraphie in SPECT-Technik frühe myokardiale Perfusionsstörungen nachweisen lassen, bevor echokardiographisch erkennbare myokardiale Funktionsstörungen vorliegen.

Dazu wurden bei einer Versuchsgruppe, die aus Patienten mit aktiver Akromegalie bestand, Belastungs-EKG, Echokardiographie und SPECT-Untersuchung durchgeführt und die Ergebnisse verglichen mit einer Kontrollgruppe gleichen Alters.

Es konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einer aktiven Akromegalie bereits bei fehlendem Nachweis myokardialer Funktionsstörungen Perfusionsstörungen aufweisen, die durch die Myokardszintigraphie in SPECT-Technik verifiziert werden konnten. Verglichen mit einer altersentsprechenden Kontrollgruppe wiesen Akromegale eine verminderte und unregelmäßigere Nuklidaufnahme in der SPECT-Untersuchung auf. Die Perfusionsstörung ist unabhängig von der linksventrikulären Hypertrophie, dem Alter und der Krankheitsdauer. Als mögliche frühe Veränderungen sind neben einer endothelialen Dysfunktion eine beginnende interstitielle Fibrose, Lymphozyteninfiltrationen sowie eine erhöhte Apoptoserate der Myozyten zu diskutieren. Die SPECT-Untersuchung scheint somit bei Patienten mit einer aktiven Akromegalie eine sensitive Untersuchungsmethode zu sein, mit der sich schon vor dem Auftreten von Symptomen frühzeitig eine myokardiale Beteiligung der Akromegalie in Form von Mikrovaskularisationsstörungen nachweisen lässt.

6 Literaturverzeichnis

Zeitschriftenartikel

1. Alexander, L., Appleton, D., Hall, R., Ross, W.M., Wilkinson, R. (1980): Epidemiology of acromegaly in the Newcastle region. Clin. Endocrinol. 12, 71-79
2. Amanullah, A.M., Kiat, H., Friedman, J.D., Berman, D.S. (1996): Adenosine technitium-99m sestamibi myocardial perfusion SPECT in women: Diagnostic efficacy in detection of coronary artery disease. J. Am. Coll. Cardiol. 27, 803-809
3. Astarita, C., Nicolai, E., Liguori, E., Gambardella, S., Rumolo, S., Maresca, F.S. (1998): Dipyridamole-echocardiography and thallium exercise myocardial scintigraphy in the diagnosis of obstructive coronary or microvascular disease in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy and angina. G. Ital. Cardiol. 28, 996-1004
4. Astrom, C., Christensen, L., Gjerris, F., Trojaborg, W. (1991): Sleep in acromegaly before and after treatment with adenomectomy. Neuroendocrinology 53, 328-331
5. Avagnina, P., Martini, M., Terzolo, M., Sansoe, G., Peretti, P., Tinivella, M., Pia, A., Molino, G., Angeli, A. (1996): Assessment of functional liver mass and plasma flow in acromegaly before and after treatment with octreotide. Metabolism: Clinical and Experimental. 45, 109-113
6. Bari, D., Gridley, G., Ron, E., Weiderpass, E., Mellekjaer, L., Ekbo, A., Olsen, J.H., Baron, J.A., Fraumeni, J.F.Jr. (2002): Acromegaly and cancer risk: A cohort study in Sweden and Denmark. Cancer Causes Control 13, 395-400

7. Bengtsson, B.A., Eden, S., Ernest, I., Oden, A., Sjörgren, B. (1988): Epidemiology and long term survival in acromegaly. *Acta. med. Scand.* 223, 327-335
8. Brevetti, G., Marzullo, P., Silvestro, A., Pivonello, R., Oliva, G., di Somma, C., Lombardi, G., Colao, A. (2002): Early vascular alterations in acromegaly. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 87, 3174-3179
9. Brickman, W.J., Silverman, B.L. (2000): Cardiovascular effects of growth hormone. *Endocrine.* 12, 153-161
10. Bruch, C., Herrmann, B.L., Schwermund, A., Bartel, T., Mann, K., Erbel, R. (2002): Impact of disease activity on left ventricular performance in patients with acromegaly. *Am. Heart. J.* 144, 538-543
11. Chanson, P., Maison, P., Demolis, P., Young, J., Giudicelli, J.-F., Schaison, G. (1999): Endothelial dysfunction and increased sympathetic vasoconstriction in normotensive acromegalic patients. *Official Endo '99 Science Planner*
12. Chanson, P., Megnien, J.L., del Pino, M., Coirault, C., Merli, I, Houdouin, L., Harris, A.G., Levenson, J., Lecarpentier, Y., Simon, A., Chela, D. (1998): Decreased regional blood flow in patients with acromegaly. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 49, 725-731
13. Cittadini, A., Ishiguro, Y., Strömer, H., Spindler, M., Moses, A.C., Clark, R., Douglas, P.S., Ingwall, J.S., Morgan, J.P. (1998): Insulin-like growth factor-1 but not growth hormone augments mammalian myocardial contractility by sensitizing the myofilament to Ca^{2+} through a wortmannin-sensitive pathway: Studies in rat and ferret isolated muscles. *Circ. Res.* 83, 50-59

14. Colao, A., Couculo, A., Marzullo, P., Nicolai, E., Ferone, D., Della Monte, A.M., Pivonello, R., Salvatore, M., Lombardi, G. (2001): Is the acromegalic cardiomyopathy reversible? Effect of 5-year normalization of growth hormone and insulin-like growth factor-1 levels on cardiac performance. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86, 1551-1557
15. Colao, A., Cuocolo, A., Marzullo, P., Nicolai, E., Ferone, D., Della Morte, A.M., Petretta, M., Salvatore, M., Lombardi, G. (1999): Impact of patient's age and disease duration on cardiac performance in acromegaly: A radionuclide angiography study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 84, 1518-1523
16. Colao, A., Cuocolo, A., Marzullo, P., Nicolai, E., Ferone, D., Florimonte, L., Salvatore, M., Lombardi, G. (1999): Effects of 1-year treatment with octreotide on cardiac performance in patients with acromegaly. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 84, 17-23
17. Cozzi, R., Attanasio, R., Barausse, M., Dallabonzana, D., Orlandi, P., Da Re, N., Branca, V., Oppizzi, G., Gelli, D. (1998): Cabergoline in acromegaly: A renewed role for dopamine agonist treatment? *Eur. J. Endocrinol.* 139, 516-521
18. Cuocolo, A., Nicolai, E., Fazio, S., Pace, L., Maurea, S., Cittadini, A., Sacca, L., Salvatore, M. (1995): Impaired left ventricular diastolic filling in patients with acromegaly: Assessment with radionuclide angiography. *J. of Nuclear Medicine* 36, 196-201
19. Engelmann, G.L., Boehm, K.D., Haskell, J.L., Kharrallah, P.A., Ilan, J. (1989): Insulin-like growth factors and neonatal cardiomyocyte development: Ventricular gene expression and membrane receptor variations in normotensive and hypertensive rats. *Mol. Cell. Endocrinol.* 63, 1-14

20. Evans, L.M., Davies, J.S. (1998): Heterogeneous haemodynamics in acromegaly: Evidence of endothelial dysfunction? *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 49, 711-712
21. Extabe, J., Gaztambide, S., Latorre, P., Vazquez, J. (1993): Acromegaly: an epidemiological study. *J. Endocrinol. Invest* 16, 181-187
22. Ezzat, S., Forster, M.J., Berchtold, P., Redelmeier, D., Boerlin, V., Harris, A.G., (1994): Acromegaly: Clinical and biochemical features in 500 patients. *Medicine* 73, 233-240
23. Ezzat, S., Snyder, P.J., Young, W.F., et al. (1992): Octreotide treatment of acromegaly: A randomized multicenter study. *Ann. Intern. Med.* 117, 711-718
24. Fahlbusch, R., Honegger, J., Buchfelder, M. (1992): Surgical management of acromegaly. *Endocrin. Metab. Clin. North Am.* 22, 669-692
25. Fazio, S., Cittadini, A., Cuocolo, A., Merla, B., Sabatini, D., Colao, A., Biondi, B., Lombardi, G., Sacca, L. (1994): Impaired cardiac performance is a distinct feature of uncomplicated acromegaly. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 75, 441-446
26. Fazio, S., Cittadini, A., Sabatini, D., Merola, B., Colao, A.M., Biondi, B., Lombardi, G., Sacca, L. (1993): Evidence for biventricular involvement in acromegaly: A doppler echocardiographic study. *Eur. Heart J.* 14, 26-33
27. Frustaci, A., Chimenti, C., Setoguchi, M., Guerra, S., Corsello, S., Crea, F., Leri, A., Kajstura, J., Anversa, P., Maseri, A. (1999): Cell death in acromegalic cardiomyopathy. *Circulation* 99, 1426-1434

28. Galanti, G., Cappelli, B., Diricatti, G., Mininni, S., Vono, M.C., Gensini, G.F. (1996): Systolic and diastolic cardiac function in acromegaly. An echocardiographic study. *Ann. Ital. Med. Int.* 11, 27-32
29. Giustina, A., Barkan, A., Casanueva, F.F., Cavagnini, F., Frohman, L., Ho, K., Veldhuis, J., Wass, J., Von Werder, K., Melmed, S. (2000): Criteria for cure of acromegaly: A consensus statement. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 85, 526-529
30. Grunstein, R.R., Ho, K.K.Y., Sullivan, C.E. (1991): Sleep apnea in acromegaly. *Ann. Intern. Med.* 115, 527-532
31. Grunstein, R.R., Ho, K.Y., Berthon-Jones, M., Stewart, D., Sullivan, C.E. (1994): Central sleep apnea is associated with increased ventilatory response to carbon dioxide and hypersecretion of growth hormone in patients with acromegaly. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 150, 496-502
32. Grunstein, R.R., Ho, K.K.Y., Sullivan, C.E. (1994): Effect of octreotide, a somatostatin analog, on sleep apnea in patients with acromegaly. *Ann. Intern. Med.* 121, 478-483
33. Hankinson, S.E., Willett, W.C., Colditz, G.A., Hunter, D.J., Michaud, D.S., Deroo, B., Rosner, B., Speizer, F.E., Pollak, M. (1998): Circulating concentrations of insulin-like growth factor-1 and risk of breast cancer. *Lancet* 351, 1393-1396
34. Hansen, I., Tsalikian, E., Beaufrere, B., Gerich, J., Haymond, M., Rizza, R. (1986): Insulin resistance in acromegaly: Defects in both hepatic and extrahepatic insulin action. *Am. J. Physiol.* 250, E269-273

35. Hasdai, D., Holmes, D.R.Jr., Richardson, D.M., Izhar, U., Lerman, A. (1998): Insulin and IGF-1 attenuate the coronary vasokonstrictor effects of endothelin-1 but not of sarafotoxin 6c. *Cardiovasc. Res.* 39, 644-650
36. Hasdai, D., Nielsen, M.F., Rizza, R.A., Holmes, D.R.Jr., Richardson, D.M., Cohen, P., Lerman, A. (1999): Attenuated in vitro coronary arteriolar vasorelaxation to insulin-like growth factor-1 in experimental hypercholesterolemia. *Hypertension* 34, 89-95
37. Hasdai, D., Rizza, R.A., Holmes, D.R.Jr., Richardson, D.M., Cohen, P., Lerman, A. (1998): Insulin and Insulin-like growth factor-1 cause coronary vasorelaxation in vitro. *Hypertension* 32, 228-234
38. Herrmann, B.L., Brandt-Mainz, K., Saller, B., Bruch, C., Wieneke, H., Ferdin, S., Hahn, S., Erbel, R., Bockisch, A., Mann, K. (2003): Early myocardial perfusion abnormalities in patients with active acromegaly. *Horm. Met. Res.* 35, 1-6
39. Herrmann, B.L., Bruch, C., Saller, B., Bartel, T., Ferdin, S., Erbel, R., Mann, K. (2002): Acromegaly: Evidence of a direct relation between disease activity and cardiac dysfunction in patients without ventricular hypertrophy. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 56, 595-602
40. Herrmann, B.L., Bruch, C., Saller, B., Ferdin, S., Dages, N., Ose, C., Erbel, R., Mann, K. (2001): Occurrence of ventricular late potentials in patients with active acromegaly. *Clin. Endocrinol.* 55, 201-207
41. Holdaway, I.M., Rajasoorya, C. (1999): Epidemiology of Acromegaly. *Pituitary* 2, 29-41

42. Hutchins, P.M., Lynch, C.D., Cooney, P.T., Curseen, K.A. (1996): The microvascularisation in experimental hypertension and aging. *Cardiovasc. Res.* 32, 772-780
43. Kahaly, G., Olshausen, K.V., Mohr-Kahaly, S., Erbel, R., Boor, S., Beyer, J., Meyer, J. (1992): Arrhythmia profile in acromegaly. *Eur. Heart J.* 13, 51-56
44. Kahaly, G., Stover, C., Beyer, J., Mohr-Kahaly, S. (1992): Relation of endocrine and cardiac findings in acromegalics. *J. Endocrinol. Invest.* 15, 13-18
45. Kosa, I., Mester, J., Gruber, N., Kiss, E., Gaal, T., Csernay, L. (1992): Ergometric stress test using TI-201 myocardial perfusion. Tomographic or planar imaging? *Orv. Hetil.* 133, 781-784
46. Le Roith, D. (1997): Insulin-like growth factors. *N. Eng. J. Med.* 336, 633-640
47. Lepej, J., Spisiakova, D., Hrnčiar, J., Okapcova, J., Szentivanyi, M., Kurray, P. (2000): Thallium scintigraphy of the myocardium in evaluation of patients with insulin resistance syndrome and microvascular angina pectoris. *Vnitr. Lek.* 46, 205-212
48. Lie, J.T., Grossman, S.J. (1980): Pathology of the heart in acromegaly: anatomic findings in 27 autopsied patients. *Am. Heart J.* 100, 41-52
49. Lombardi, G., Colao, A., Ferone, D., Marzullo, P., Landi, M.L., Longobardi, S., Iervolino, E., Cuocolo, A., Fazio, S., Merola, B., Sacca, L. (1996): Cardiovascular aspects in acromegaly: Effects of treatment. *Metabolism* 45, 57-60

50. Lombardi, G., Colao, A., Ferone, D., Marzullo, P., Orio, F., Longobardi, S., Merla, B. (1997): Effect of growth hormone on cardiac function. *Horm. Res.* 48, 38-42
51. Lombardi, G., Colao, A., Marzullo, P., Ferone, D., Longobardi, S., Esposito, V., Merla, B. (1997): Is growth hormone bad for your heart? Cardiovascular impact of GH deficiency and of acromegaly. *J. Endocrinol.* 155, S33-S37
52. Mathews, L., Emberg, B., Norstedt, G. (1989): Regulation of rat growth hormone receptor gen expression. *J. Biol. Chem.* 264, 9905-9910
53. Matthews, D.R., Hosker, J.P., Rudenski, A.S., Naylor, B.A., Treacher, D.F., Turner, R.C. (1985): Homeostasis model assessment: Insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologica* 28, 412-419
54. Melmed, S., Casanueva, F.F., Cavagnini, F., Chanson, P., Frohman, L., Grossman, A., Ho, K., Kleinberg, D., Lamberts, S., Laws, E., Lombardi, G., Vance, M.L., Werder, K.V., Wass, J., Giustina, A., Acromegaly treatment consensus workshop participants (2002): Guidelines for acromegaly management. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 87, 4054-4058
55. Melmed, S., Ezrin, C., Kovacs, K. et al. (1985): Acromegaly due to secretion of growth hormone by an ectopic pancreatic islet-cell tumor. *N. Engl. J. Med.* 312, 9
56. Melmed, S., Jackson, I., Kleinberg, D., Klibanski, A. (1998): Current treatment guidelines for acromegaly. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 83, 2646-2652

57. Mercurio, G., Zoncu, S., Colonna, P., Cherchi, P., Mariotti, S., Pigliaru, F., Petrini, L., Iliceto, S. (2000): Cardiac dysfunction in acromegaly: Evidence by pulsed-wave tissue Doppler imaging. *Eur. J. Endocrinol.* 143, 363-369
58. Minniti, G., Jaffrain-Rea, M.L., Moroni, C., Balzelli, R., Feretti, E., Cassone, R., Gulino, A., Tamburrano, G. (1998): Echocardiographic evidence for a direct effect of GH/IGF-1 hypersecretion on cardiac mass and function in young acromegalics. *Clin. Endocrinol.* 49, 101-106
59. Minniti, G., Moroni, C., Jaffrain-Rea, M-L., Esposito, V., Santoro, A., Affricano, C., Cantore, G., Tamburrano, G., Cassone, R. (2001): Marked improvement in cardiovascular function after successful transphenoidal surgery in acromegalic patients. *Clin. Endocrinol.* 55, 307-313
60. Nabarro, J.D.N.(1987): Acromegaly. *Clin. Endocrinol.* 26, 481-512
61. O'Connell, T., Clemmons, D.R. (2002): IGF-1/ IGF-binding protein-3 combination improves insulin resistance by GH-dependent and independent mechanisms. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 87, 4356-4360
62. Ortego, J., Vega, B., Sampedro, J., Escalada, J., Boixeda, D., Varela, C. (1994): Neoplastic colonic polyps in acromegaly. *Horm. Metab. Res.* 26, 609-610
63. Oscarsson, J., Wiklund, O., Jakobsson, K.E., Petruson, B., Bengtsson, B.A. (1994): Serum lipoproteins in acromegaly before and 6-15 months after transsphenoidal adenectomy. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 41, 603-608
64. Ozbey, N., Oncul, A., Bugra, Z., Vural, A., Erzenin, F., Orhan, Y., Buyukozturk, K., Sencer, E., Molvalilar, S. (1997): Acromegalic cardiomyopathy: Evaluation of the left ventricular diastolic function in the subclinical stage. *J. Endocrinol. Invest.* 20, 305-311

65. Pinkney, J.H., Stehouwer, C.D., Coppack, S.W., Yudkin, J.S. (1997): Endothelial dysfunction: Cause of the insulin resistance syndrome. *Diabetes* 46 Suppl.2, S9-S13
66. Pinzone, J.J., Katznelson, L., Klibansky, A. (1998): Acromegalic heart disease. *The Endocrinologist*. 8, 273-278
67. Pradhananga, S., Wilkinson, I., Ross, R.J. (2002): Pegvisomant: Structure and function. *J. Mol. Endocrinol.* 29, 11-14
68. Radziuk, J. (2000): Insulin sensitivity and its measurement: Structural commonalities among the methods. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 85, 4426-4433
69. Rajasoorya, C. Holdaway, I.M., Wrightson, P., Scott, D.J., Ibbertson, H.K. (1994): Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly. *Clin. Endocrinol.* 41, 95-102
70. Ritchie, C.M., Atkinson, A.B. Kennedy, A.L. et al. (1990): Ascertainment and natural history of treated acromegaly in Northern Ireland. *Ulster Med. J.* 59, 55-62
71. Rizza, R.A., Mandarino, L.J., Gerich, J.E. (1982): Effects of growth hormone on insulin action in man. Mechanisms of insulin resistance, impaired suppression of glucose production, and impaired stimulation of glucose utilization. *Diabetes* 31, 663-669
72. Rodrigues, E.A., Caruana, M.P., Lahiri, A., Nabarro, J.D.N., Jacobs, H.S., Raftery, E.B. (1989): Subclinical cardiac dysfunction in acromegaly: Evidence for a specific disease of heart muscle. *Br. Heart J.* 62, 185-194

73. Ron, E., Gridley, G., Hrubec, Z., Page, W., Arona, S., Fraumeni, J.F. (1991): Acromegaly and gastrointestinal cancer. *Cancer* 68, 1673-1677
74. Ross, R. (1993): The pathogenesis of atherosclerosis: A Perspective for the 1990s. *Nature* 362, 801-809
75. Sano, T., Asa, S.K., Kovacs, K. (1998): GHRH-producing tumors: Clinical, biochemical and morphological manifestations. *Endocrinol. Rev.* 9, 357-373
76. Shimomura, Y., Lee, M., Oku, J., Bray, G.A., Glick, Z. (1982): Sodium Potassium Dependent ATP'ase in Hypophysectomized Rats: Response to Growth hormone, Triiodothyronine, and Cortisone. *Metabolism* 31, 213-216
77. Takata, J., Counihan, P.J., Gane, J.N., Doi, Y., Chikamori, T., Ozawa, T., McKenna, W.J. (1993): Regional thallium-201 washout and myocardial hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy and its relation to exertional chest pain. *Am. J. Cardiol.* 73, 211-217
78. Thuesen, L., Christensen, S.E., Weeke, J., Orskov, H., Henningsen, P. (1988): A hyperkinetic heart in uncomplicated active acromegaly. *Acta Med. Scand.* 223, 337-343
79. Timsit, J., Riou, B., Bertherat, J., Wisnewsky, C., Kato, N.S., Weisberg, A.S., Lubetzi, J., Lecarpentier, Y., Winegrad, S., Mercadier, J.-J. (1990): Effects of chronic growth hormone hypersekretion on intrinsic contractility, energetics, isomyosin pattern and myosin-adenosin thriphosphatase activity of rat left ventricle. *J. Clin. Invest.* 86, 507-515
80. Trainer, P.J., Drake, W.M., Katznelson, L., Freda, P.U., Herman-Bonert, V., van der Lely, A.J., Dimaraki, E.V., Stewart, P.M., Friend, K.E., Vance, M.L., Besser, G.M. Scarlett, J.A., Thorner, M.O., Parkinson, C., Klibanski, A., Powell, J.S., Barkan, A.L., Sheppard, M.C., Malsonado, M., Rose, D.R.,

- Clemons, D.R., Johannsson, G., Bengtsson, B.A., Stavrou, S., Kleinberg, D.L., Cook, D.M., Phillips, L.S., Bidlingmaier, M., Strasburger, J.C., Hackett, S., Zib, K., Bennett, W.F., Davis, R.J. (2000): Treatment of acromegaly with the growth hormone-receptor antagonist pegvisomant. *N. Engl. J. Med.* 342, 1171-1177
81. Trouillas, J., Sassolas, G., Guigard, M.P., Fonlupt, P., Ansaneli-Naves, L., Perrin, G. (1996): Relationships between pathological diagnosis and clinical parameters in acromegaly. *Metabolism* 45, 53-56
82. Vasen, H.F., van Erpecum, K.J., Roelfwema, F., Raue, F., Koppeschaar, H., Griffioen, G., van Berge-Henegouwen, G.P. (1994): Increased prevalence of colonic adenomas in patients with acromegaly. *Eur. J. Endocrinol.* 131, 235-237
83. Wackers, F.J. (1991): Myocardial perfusion imaging in ischemic heart disease anno 1990. *Curr. Opin. Cardiol.* 6, 590-601
84. Wackers, F.J. (1995): The birth of a new radiopharmaceutical. Clinical investigative perspective. *J. Nucl. Cardiol.* 2, 75-77
85. Wieneke, H., Zander, C., Eising, E.G., Haude, M., Bockisch, A., Erbel, R. (1999): Non-invasive characterisation of cardiac microvascular disease by nuclear medicine using single-photon emission tomography. *Herz* 24, 515-521
86. Wright, A.D., Hill, D.M., Lowy, C., Fraser, T.R. (1970): Mortality in acromegaly. *Q.J. Med.* 34, 1-16

Bücher

87. Bühling, K.J., Lepenies, J., Witt, K. (1995):
Intensivkurs: Allgemeine und spezielle Pathologie. München, Wien,
Baltimore: Urban & Schwarzenberg
88. Harris, A.G. (1996):
Acromegaly and its Management. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers
89. Löllgren, H. (2000):
Kardiopulmonale Funktionsdiagnostik. Nürnberg: Novartis Pharma GmbH
90. Schaffert, S., von Werder, K. (2001):
Akromegalie- Vom Symptom zu Diagnose und Therapie. Berlin, Heidelberg,
New York: Springer-Verlag
91. Schettler, G., Greten, H. (1998):
Innere Medizin. 9.Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag

7 Anhang

Danksagungen

Ich möchte allen danken, die mich bei der Entstehung dieser Arbeit mit Ratschlägen, Anregungen und Geduld unterstützt haben:

Herrn Dr. med. B.L. Herrmann danke ich für die Anregung zu diesem Thema, für seine umfangreiche Betreuung, Unterstützung und Hilfsbereitschaft.

Herrn Prof. Dr. med. K. Mann und seinen Mitarbeitern danke ich für die klinische Betreuung der Patienten.

Herrn Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. A. Bockisch und Frau Dr. med. K. Brandt-Mainz danke ich für die Durchführung der SPECT-Untersuchung.

Herrn Prof. Dr. med. R. Erbel und seinen Mitarbeitern danke ich für die Durchführung der kardiologischen Untersuchungen.

Lebenslauf

Angaben zur Person

Name : Stefanie Ferdin-Deppe, geb. Ferdin
Geburtstag : 14.07.1976
Geburtsort : Bielefeld
Familienstand : verheiratet

Schulbildung

1983-87 Grundschule Am Heeperholz, Bielefeld
1987-96 Gymnasium Heepen, Bielefeld
Juni 1996 Abitur

Berufsausbildung

Oktober 1996-September 2001 Studium der Medizin an der Universität
Gesamthochschule Essen
September 1998 Ärztliche Vorprüfung
September 1999 Ärztliche Prüfung, 1. Abschnitt
September 2001 Ärztliche Prüfung, 2. Abschnitt
Oktober 2001-Oktober 2002 Studium der Medizin an der Westfälischen
Wilhelms-Universität Münster
Oktober 2001-September 2002 Praktisches Jahr in den Städtischen
Kliniken Bielefeld-Mitte mit dem Wahlfach
Anästhesie
Oktober 2002 Ärztliche Prüfung, 3. Abschnitt
Ab Januar 2003 Ärztin im Praktikum in der Klinik für
Kardiologie und Intensivmedizin der
Städtischen Kliniken Bielefeld-Mitte