

Aus der Medizinischen Klinik der Ludwig- Maximilians- Universität
Klinikum Innenstadt
Ärztlicher Direktor Prof. Dr. med. M. Reincke

Schlafapnoe bei Akromegalie:
Eine Querschnittsuntersuchung

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig- Maximilians Universität zu München

vorgelegt von

Sonja Vay
aus Brombachtal
2007

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter PD Dr. Jochen. Schopohl

MitberichterstatterProf. Dr. Johann.Behr

Mitbetreuung durch den
promovierten MitarbeiterDr. Bodo. Gutt

Dekan Prof. Dr. med. D.Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung 24.5.07

Gliederung:

1. Einleitung:	Seite
1.1 Die Akromegalie	1
1.2 Pathophysiologie der Akromegalie	2
1.3 Symptomatik der Akromegalie	3
1.4 Diagnostik der Akromegalie	4
1.5 Therapie der Akromegalie	5
1.6 Die Schlafapnoe, Pathophysiologie und Definition	6
1.7 Folgen der Schlafapnoe	8
1.8 Symptomatik der Schlafapnoe	9
1.9. Therapie des Schlafapnoesyndroms	10
2. Fragestellung:	
2.1 Einführung	11
2.2 Schlafapnoe bei Akromegalie, Fragen	11
3. Material und Methode:	
3.1 Einschluss- und Ausschlusskriterien	12
3.2 Patientenkollektiv	12
Grafik BMI	14
Erkrankungsdauer	15
Altersverteilung	17
Tabelle Anamnese und Labordaten	18
3.3 Studiendurchführung	19
3.4 Die Polysomnografie, Auswertung	19
3.5 Diagnostik der Schlafapnoe	19
3.6 Definition der polysomnografischer Parameter	21
3.7 Beispiele polysomnografischer Aufzeichnungen	22

4. Ergebnisse:

4.1 Tabelle Lungenfunktionsdaten	26
4.2 Tabelle Schlaflabordaten	27
4.3 Grafik: Apnoeindex	28
4.4 Grafik: RDI	29
4.5 Grafik : Verteilung obstruktive und zentrale Schlafapnoe, Histogramm	30
4.6 Grafik: RDI- Verteilung prozentual	31

5. Statistiken und Korrelationsdiagramme:

5.1 Korrelationsdiagramm Alter/ RDI	32
5.2 Korrelationsdiagramm Hypertonie / RDI	33
5.3 Korrelationsdiagramm Dauer/ RDI	34
5.4 Korrelationsdiagramm Aktivität / RDI	35
5.5 Korrelationsdiagramme Aktivität 4 Gruppen/ RDI	36
5.6 Korrelationsdiagramm IGF- I / RDI	37
5.7 Korrelationsdiagramm hGH / RDI	38
5.8 Korrelationsdiagramm Geschlecht / RDI	39
5.9 Korrelationsdiagramm BMI / RDI	40

6. Diskussion	41
----------------------	-----------

7. Zusammenfassung	47
---------------------------	-----------

8. Abkürzungsverzeichnis	49
---------------------------------	-----------

9. Literaturverzeichnis	50
--------------------------------	-----------

10. Lebenslauf	55
-----------------------	-----------

Schlafapnoe bei Akromegalie:

Eine Querschnittsuntersuchung

1. Einleitung :

1.1. Die Akromegalie :

Die Akromegalie ist ein durch vermehrte Produktion von Wachstumshormon hervorgerufenes Krankheitsbild. Eine Unterform der Akromegalie, der Gigantismus, beschreibt die Krankheit vor Abschluss der Wachstumsphase.

Mit einer Inzidenz von 3 - 4 / 1 Million Einwohner handelt es sich um eine seltene Erkrankung, die aber dennoch aufgrund der Schwere des Krankheitsbildes eine große Bedeutung hat. (43)

Bereits 1886 wurden von Pierre Marie erstmals zwei Fälle von Akromegalie wissenschaftlich dokumentiert und den Namen Akromegalie (akros = Spitze, megas = groß) verliehen (1). Schon ein Jahr später stellten Minkowski und Königsberg die These auf, dass die Vergrößerung der Hypophyse keine Folge, sondern die Ursache der Erkrankung sein könnte (2). 1909 sicherte der Neurochirurg Harvey Cushing das eosinophile Adenom der Hypophyse als Ursache der Krankheit (3).

Mittlerweile weiß man, dass die Tumore monoklonalen Ursprungs sind und bei etwa 40 % der Patienten konnte man die zugrunde liegende somatische Mutation identifizieren. Es handelt sich um eine Punktmutation im Gs-Membranprotein, welches die Aktivität der intrazellulären Adenylatzyklase reguliert (4). Eine ektope GHRH Produktion als Ursache der Akromegalie z. B. durch ein Bronchialkarzinoid (5) ist sehr selten (<1%) und stellt daher eine Rarität dar.

1.2. Pathophysiologie der Akromegalie:

Über ein hypophysäres Pfortadersystem wird die Freisetzung des Hypophysenvorderlappen - Hormons Somatotropin STH / hGH aus den eosinophilen Zellen der Hypophyse, aber auch Somatostatin, die inhibitorische Form, gesteuert. Dies funktioniert mittels Releasing und Inhibitinghormonen (Somatotropin- Releasinghormon / GH-RH und Somatotropin-inhibitinghormon SIH / Somatostatin)

GH übt auf den Organismus neben einer direkten, hauptsächlich eine über Somatomedine C / IGF-I vermittelte Wirkung aus .IGF-I ist ein wachstumshormonabhängiger peripherer Wachstumsfaktor, der vor allem in der Leber gebildet wird und die meisten somatotropen Hormonwirkungen bewirkt. IGF-I ist im Gegensatz zum hGH unabhängig von Stress und Nahrungsaufnahme und deshalb ein objektiver Parameter bei der Diagnostik der Akromegalie. Eine weitere Rolle spielt das IGF-BP-3, ein Bindungsprotein des IGF-I.

Die GH – Sekretion wird durch GH-RH aus dem Hypothalamus stimuliert, wobei die Sekretion von Wachstumshormon aus dem HVL über mehrere Faktoren kontrolliert wird, eingeschlossen der Hemmung durch Somatostatin, durch IGF-I und hGH selbst (6).

Die überschüssige Wachstumshormonproduktion bei Akromegaliekranken wird entweder durch eine Überproduktion von Wachstumshormon oder von GH-RH ausgelöst. Der Wachstumshormonexzess resultiert zu 99 % aus Hypophysentumoren und bei etwa 1% aus ektooper GHRH Sekretion .

Beim Erwachsenen wird normalerweise das hGH pulsatil sezerniert mit 3-4 Spitzen tagsüber und einem nächtlichen Piek zwischen 22 und 24 Uhr, wo hingegen bei Akromegaliepatienten diese Rhythmik völlig aufgehoben ist und eine kontinuierliche Sekretion stattfindet (6).

Die IGF-I vermittelte Wachstumshormonwirkung bezieht sich sowohl auf den Eiweiß-, Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel und den Elektrolythaushalt. Es wirkt steigernd auf die Proteinsynthese, hemmt die Glukoseaufnahme in die Zellen und bewirkt eine lipolytische Wirkung mit vermehrter Resorption von freien Fettsäuren in der Muskulatur. Zusätzlich kommt es zu

Elektrolytverschiebungen im Sinne von erhöhter Natrium – Retention und vermehrter Calcium- Ausscheidung. Insgesamt kann man hGH als anaboles Hormon bezeichnen, was sich durch den Missbrauch im Sport als Dopingmittel bestätigen lässt.

Außerdem kann es zu einer Sekretionshemmung durch verschiedene Medikamente kommen wie z. B. Bromocriptin oder Clonidin, aber ebenso zu einer gesteigerten Sekretion durch L-Dopa und Propranolol.. Azetylcholin und alle anderen cholinerg wirksame Substanzen führen über eine Hemmung von Somatostatin zu einer Steigerung der Wachstumshormonsekretion (4).

1.3. Symptomatik der Akromegalie:

Die Akromegalie ist ein polymorphes Krankheitsbild mit unterschiedlichem Ausprägungscharakter. Die Beschwerden entwickeln sich langsam und oft auch unauffällig, so dass im Durchschnitt 5-10 Jahre bis zur Diagnosestellung vergehen. Die Erkrankung tritt meistens im mittleren Lebensalter auf (zw. 30-50 Jahren), kann aber auch in jedem anderen Alter auftreten (6). Die häufigsten Symptome sind bei den meisten Patienten zunächst unspezifisch und können mit diffusen Kopfschmerzen, Abgeschlagenheit und starkem Schwitzen einhergehen. Leitsymptom ist die Veränderung der Physiognomie mit Akro- und Viszeromegalie die sich in einer Vergrößerung der Gesichtszüge mit Vorwölbung der Stirn (Stirnhöcker), des Kinns und Unterkiefers (Progenie), Verbreiterung des Nasenrückens und Vergrößerung der Lippen und der Zunge (Makroglossie) äußert. Charakteristisch ist allerdings die Vergrößerung von Händen und Füßen, was der Erkrankung auch ihren Namen gab. Weiterhin kann es zur Vergrößerung der inneren Organe (Organomegalie) mit Ausbildung einer Struma, Cardiomegalie und Hepatomegalie kommen. Weitere fakultative Symptome können Hypertonie, Diabetes mellitus, Sehstörungen bis hin zur bitemporalen Hemianopsie sein. Arthropathien und Carpal - oder Tarsaltunnelsyndrom sind ebenfalls häufige Beschwerden. Außerdem je nach Tumorgöße und der evtl. daraus resultierenden Hypophysenvorderlappeninsuffizienz ergeben sich

geschlechtsspezifische Symptome. Beim Mann äußert sich ein Ausfall der gonadotropen Achse im Nachlassen der Libido, bei der Frau zusätzlich in Menstruationsstörungen. Eine Insuffizienz der thyreo- und corticotropen Achsen werden meistens durch Adynamie bis hin zum akuten Krankheitsbild des M. Addison und der typischen Symptomatik der Hypothyreose auffällig. Zusätzlich kann es bei großen Tumoren auch zur Ausbildung einer Hypophysenhinterlappeninsuffizienz kommen und somit zum Diabetes insipidus, was zu Polyurie und Dehydratation führt.

Patienten mit Akromegalie haben eine 2-3-fach erhöhte Mortalitätsrate, die vor allem aus kardiovaskulären und respiratorischen Erkrankungen resultiert. Hingegen der Meinung, dass die Akromegalie auch mit einer erhöhten Karzinomrate von ins besonderem Colon –und Mamma- Karzinomen vergesellschaftet ist, konnte nicht bewiesen werden (7).

Seit einigen Jahren ist nun auch bekannt, dass es gerade bei der Akromegalie gehäuft zu atembedingten Schlafstörungen kommen kann. Dies betrifft insbesondere die obstruktive Schlafapnoe.

1.4. Diagnostik der Akromegalie:

Die Akromegalie ist bei ausgeprägtem Bild eine Blickdiagnose, die durch objektive Kriterien bestätigt werden muss. Eine alleinige Zunahme der Hand- oder Fußgröße und andere Symptome wie Kopfschmerzen sind wegweisend, aber nicht beweisend. Bei Verdacht auf Akromegalie werden zunächst basale STH- Spiegel und IGF-I- Spiegel bestimmt. Im Anschluss daran wird man einen OGTT (oraler Glukose Toleranztest) vornehmen, der im Falle der Bestätigung der Diagnose eine durch Glukose nicht supprimierbare Erhöhung der Wachstumshormonwerte zeigt. Erst danach erfolgt eine Kernspintomografie der Sella turcica. Als weitere diagnostische Maßnahme werden die hypophysären Funktionen überprüft, zum Ausschluss einer partiellen oder totalen HVL- Insuffizienz oder gar bei entsprechender Anamnese einer HHL- Insuffizienz. Bei perimetrisch eingeschränktem Gesichtsfeld erfolgt zusätzlich eine augenärztliche Untersuchung.

Eine basale Wachstumshormonsekretion mit Werten über 2 ng /ml und IGF-I Werte über der altersentsprechenden 95. Perzentile sind sehr verdächtig auf das Vorliegen eines wachstumshormonproduzierenden Tumors. Nach der allgemeinen körperlichen Untersuchung und Anamnese erfolgt die Labordiagnostik und die bildgebende Diagnostik mittels Kernspintomografie. Bei Vorliegen einer bitemporalen Hemianopsie mit Gesichtsfeldausfällen wird noch eine Perimetrie durch den Augenarzt durchgeführt. Viele Patienten gehen einen langen Leidensweg (Orthopäde, Hausarzt...) bis zur eigentlichen Diagnosestellung.

1.5. Therapie der Akromegalie:

Operativ:

Als Goldstandard gilt heute die transsphenoidale Operation des Hypophysenadenoms. Bei Mikroadenomen (< 10mm) sind die Heilungsraten am Besten. Eine dauerhafte Normalisierung der Wachstumshormonspiegel wird in 50 – 90 % der Fälle erreicht. Bei Makroadenomen (> 10mm) sind die Heilungsaussichten mit der transsphenoidalen Operation deutlich schlechter und liegen bei ca. 40 % (7) .Postoperativ kann es wie bei der Radiatio zu einer sekundären HVL- oder HHL- Insuffizienz kommen, die allerdings auch durch die Ödembildung sich postoperativ wieder bessern kann.

Medikamentös:

Ergänzend oder auch als prä – und postoperative Therapie bietet die Behandlung mit Somatostatinanaloga (Octreotid, Lanreotid) eine gute Möglichkeit zur Normalisierung der Wachstumshormonproduktion. Dies wird in ungefähr 60% der Fälle erreicht (6). Manchmal erfolgt eine 4-6-wöchige Vorbehandlung mit Somatostatinanaloga zur Normalisierung der Laborparameter und Verkleinerung des bestehenden Makroadenoms., da es in einigen Fällen die Heilungschance des operativen Eingriffs verbessern kann (23). Sie wird entweder als mehrmalige Subcutaninjektion/ Tag verabreicht oder als Depotinjektion einmal im Monat intramuskulär gegeben, was für den Patienten eine durchaus angenehmere Darreichungsform darstellt und heute

das Mittel der Wahl ist. Als eine der neueren Therapieoptionen gelten die GH-Rezeptorantagonisten (Pegvisomant), deren Effektivität momentan noch in klinischen Studien geprüft wird (40).

Weitere alternative Medikamente sind die Dopaminagonisten, wie Bromocriptin., allerdings wird bei dieser Therapie eine eher geringe Effektivität von nur ca. 20 % und damit kaum eine Normalisierung der STH-Spiegel erzielt (9).

Bestrahlung:

Einzig nicht medikamentöse konservative Therapie stellt die Radiatio dar, die entweder als konventionelle Bestrahlung oder Gamma- knife Verfahren eingesetzt wird. Meistens erfolgt die Radiotherapie als Nachbestrahlung bei Rezidiven oder alternativ bei Inoperabilität. Nicht selten führt eine Radiatio allerdings sekundär zur HVL- oder HHL-Insuffizienz .

1.6. Die Schlafapnoe , Pathophysiologie und Definition:

Die Schlafapnoe ist ein Krankheitsbild das in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen hat, nicht nur bei der Behandlung der arteriellen und pulmonalen Hypertonie, sondern auch in der Behandlung der Akromegalie. Sie wurde erstmals von Burwell und Mitarbeitern 1978 als eigenständiges Krankheitsbild definiert (41).

Definitionsgemäß spricht man von einer Schlafapnoe, wenn mehr als 10 Apnoen/ h registriert werden mit einer Mindestdauer der Apnoephasen von 10 Sekunden. Eine Apnoe ist gekennzeichnet durch einen Abfall der basalen Sauerstoffsättigung von mehr als 4 %. Die Prävalenz der Schlafapnoe liegt bei ca. 1-2% der Bevölkerung in Deutschland, wohingegen mit zunehmendem Alter die Prävalenz bis zu 10 % ansteigen kann bedingt durch Multimorbidität, Medikamente, arterielle Hypertonie und Adipositas (11).

Bei der Schlafapnoe unterscheidet man drei Formen, die zentrale, obstruktive und gemischte Schlafapnoe (10).

Obstruktive Schlafapnoe:

Die obstruktive Schlafapnoe ist die wohl häufigste Form der atembedingten Schlafstörungen. Charakteristischerweise unterbleibt bei der klassischen obstruktiven Form selektiv die Aktivierung der Pharynx-, - Zungen- und Schlundmuskulatur, die für die Offenhaltung der oberen Atemwege erforderlich ist. Der Atemantrieb setzt jedoch zu keiner Zeit aus, daher sind ständige thorakale und abdominelle Atembewegungen registrierbar. Durch die Verlegung der Atemwege findet jedoch kein Gasaustausch statt, so dass die Sauerstoffsättigung des Blutes abnimmt und eine Kohlendioxidanreicherung erfolgt. Während dieser Phase kommt es zur apnoebedingten Bradykardie. Die Hyperkapnie führt zum verstärkten Atemantrieb und nach einer zentralnervösen Aktivierungsreaktion zur Hyperventilation und Tachykardie, bei der das Atemwegshindernis überwunden wird und unter lautem Schnarchen der Gasaustausch stattfindet. Nach der Hyperventilationsphase kommt es durch erneutes Ausbleiben der Aktivierung der Pharynxmuskulatur wieder zur Verlegung der Atemwege.

Zentrale Schlafapnoe:

Bei der zentralen Schlafapnoe kommt es zum periodischen Ausfall der für die Atmung zuständigen Muskulatur. Die Ursache ist im Atemzentrum lokalisiert. Im Bereich des Thorax und des Abdomens sind in den Apnoephasen keinerlei Atembewegungen registrierbar. Da die Atemwege nicht verlegt sind unterbleibt das typische obstruktive Schnarchen. Man teilt die zentrale Schlafapnoe auf der Basis des $p\text{CO}_2$ auch noch in zwei verschiedene Gruppen, eine hyperkapnische und eine normokapnische Form. Eine mögliche Ursache für die hyperkapnische Form ist ein erhöhter Schwellenwert für $p\text{CO}_2$, so dass eine stimulierende Rückantwort vom Atemzentrum ausbleibt und erst bei stark erhöhten Werten die Atmung wieder einsetzt (42).

Gemischte Schlafapnoe:

Die gemischte Schlafapnoe beinhaltet nach einer Hyperventilationsphase, die unter lautem Schnarchen erfolgt, eine zentral bedingte Atempause. Gleichzeitig mit dem Ausbleiben des Atemantriebs unterbleibt auch die Aktivierung der für die Offenhaltung der oberen Atemwege zuständigen Muskulatur. Dadurch tritt eine Verlegung der Atemwege ein, so dass beim Wiedereinsetzen der Atembewegungen kein Gasaustausch stattfindet. Wie bei der obstruktiven Schlafapnoe kommt es zu zunehmend heftigeren Atembewegungen und zu einer zentralvenösen Aktivierungsreaktion und möglicherweise mit kurzzeitigem Aufwachen (Arousel). Während die Atemwege teilweise wieder frei werden findet der Gasaustausch unter lautem Schnarchen statt. Die Apnoen treten gehäuft in REM-Schlafphasen auf (11).

1.7. Folgen der Schlafapnoe:

Die Schlafapnoe wirkt sich mehrfach negativ auf den Organismus aus. Durch die nächtlichen Hypoxien und der hohen Beanspruchung des Herz-Kreislaufsystems kommt es zur signifikanten Reduktion der Lebenserwartung bedingt durch die Gefahr des plötzlichen Herztodes infolge nächtlicher, maligner Herzrhythmusstörungen (38). Außerdem kommt es zur Ausbildung einer systemischen und pulmonalen Hypertonie und in folge dessen zu einer Globalherzinsuffizienz und deren Folgen für den Organismus. Gravierende Veränderungen der Blutgaswerte in Form einer chronischen Hypoxie führen langfristig zu respiratorischer Globalinsuffizienz mit Ausbildung einer Polyglobulie. Weiterhin bewirken zahllose zentralnervöse Aktivierungsreaktionen eine Weckreaktion (Arousel) und somit eine Schlafragmentierung und dadurch bedingten fehlenden Tiefschlafphasen. Dies hat dann Tagesmüdigkeit, Konzentrationsmangel und Einschlafneigung zur Folge.

Weiterhin erhöhen begünstigende Faktoren die Entstehung eines Schlafapnoesyndroms, wie beispielsweise Adipositas, Sedativa, abendlicher Alkoholkonsum (12), behinderte Nasenatmung (Septumdeviationen) und veränderte Physiognomie des Gesichtsschädels (Retrognathie) und des Halses (kurzer Hals).

1.8. Symptomatik des Schlafapnoesyndroms:

Fremdanamnestic werden bei der obstruktiven Schlafapnoe meistens lautes und unregelmäßiges Schnarchen mit nächtlichen Atemstillständen angegeben. Die Patienten selbst klagen über morgentliche Kopfschmerzen und Tagesmüdigkeit mit Einschlafneigung. Daraus resultieren Konzentrationsstörungen, Leistungsminderung und Antriebsstörung. Weitere fakultative Symptome können sich von Nachlassen der Libido und Potenzstörungen bis hin zur depressiven Verstimmung erstrecken. Je nach Schwere des Schlafapnoesyndroms sind manche Patienten nicht mehr in der Lage ihren normalen Lebensablauf zu regeln, da sie so sehr unter dieser Symptomatik leiden und schon bei geringer körperlicher und geistiger Belastung stark eingeschränkt sind. Gelegentlich kann es auch zu nächtlicher Atemnot und Tachykardien kommen. Eine weitere akute Gefährdung liegt im Sekundenschlaf und der daraus resultierenden Folgen, entweder beim Betreiben von Maschinen oder beim Führen von Kraftfahrzeugen (11). Hingegen die chronischen Veränderungen, die vom jahrelangen unbehandelten Schlafapnoesyndrom ausgehen, erhöhen sowohl die Morbidität, als auch die Mortalität. Bei einem RDI >20/h kommt es zur Einschränkung der Lebenserwartung von Patienten über 50 Jahren um etwa die Hälfte (11). Zu den Folgeerkrankungen des SAS gehören unter anderem pulmonale und arterielle Hypertonie, eine Herzinsuffizienz und ihre Symptome, sowie Herzrhythmusstörungen. Langfristige unbehandelte Schlafapnoe führt auch zu erhöhtem Risiko einen Apoplex oder Herzinfarkt zu erleiden (13, 38).

1.9. Therapie des Schlafapnoesyndroms:

Konservativ:

Bei eher pyknischer, adipöser Statur sollte man zuerst eine Gewichtsreduktion anstreben und dann eine erneute polysomnographische Untersuchung vornehmen. Weglassen auslösender Noxen, wie beispielsweise abendlicher Alkoholkonsum und opulente Mahlzeiten oder atemdepressive Medikation wären weitere einfache Maßnahmen. Wenn es sich um das Bild der klassischen, obstruktiven Schlafapnoe handelt und keinerlei kraniofaziale Dysmorphien vorliegen, wird man versuchen eine Therapie mit nCPAP anzustreben. Die nCPAP (nasal continuous positive airway pressure) ist eine der effektivsten Behandlungsmethoden beim schwerem Schlafapnoesyndrom. Eine weitere Therapieoption stellt das nBiPAP (nasal bilevel positiv airway pressure) dar, die dann Anwendung findet, wenn bei der CPAP- Therapie sehr hohe Drücke aufgewendet werden müssen.

Medikamentös:

Die rein medikamentöse Therapie ist nicht sinnvoll und wird heute wieder verlassen. Sie fand hauptsächlich bei der zentralen Schlafapnoe ihre Anwendung. Aufgrund nachlassender Wirkung des Theophyllins bei langandauernder Medikation setzt man heute auch sogar bei zentraler Schlafapnoe vermehrt die nCPAP- Therapie ein.

Operativ:

Die operative Therapie sollte eher bei kraniofazialen Dysmorphien oder behinderter Nasenatmung ihre Anwendung finden. Die Möglichkeiten reichen von einer einfachen Tonsillektomie bei extrem großen Tonsillen und der Korrektur des Nasenseptums bei bestehender Septumdeviation oder Entfernung der Adenoiden bis hin zu größeren operativen Eingriffen bei Obstruktion im Bereich des weichen Gaumens. Eine solche Operation wäre die UPPP (Uvulo-Palato-pharyngo-Plastik). Als ultima ratio wäre noch eine Tracheotomie möglich.

2. Fragestellung:

2.1. Einführung:

Bereits vor langer Zeit wurde die Schlafapnoe als Symptom der Akromegalie erwähnt (14) und zunehmend die Bedeutung beider Erkrankungen für die Prognose hinsichtlich der Morbidität und Mortalität der Akromegalie erkannt (15,16). Bei der Einteilung der Schlafapnoe in obstruktive und zentrale SA ergibt sich ein dem Normalkollektiv abweichendes Bild und eine relativ hohe Prävalenz der zentralen Schlafapnoe (17).

Weiterhin wurde bei Untersuchungen festgestellt, dass Patienten mit zentraler Schlafapnoe eine eher hohe IGF-1 Aktivität hatten (17).

Bezüglich der Pathogenese der Schlafapnoe bei Akromegalie gibt es verschiedene Theorien. Einerseits sprechen die Weichteilschwellung im Pharynxbereich und die Makroglossie durch Widerstandserhöhung im oberen Respirationstrakt für die Entstehung der obstruktiven Genese der SA (18).

Andererseits wurden auch hinsichtlich der Entstehung der zentralen SA hormonale und zentrale Steuerungsmechanismen verantwortlich gemacht (16,17). Man glaubt, dass die Höhe der STH- Werte und des IGF- I einen negativen Einfluss auf die Steuerung der Atemregulation besitzen (17).

Zusammenfassend kann man feststellen, dass es sich bei der Schlafapnoe um eine wichtige Begleiterkrankung der Akromegalie handelt, die sowohl zu Morbiditäts- als auch zur Mortalitätserhöhung führen kann.

2.2. Schlafapnoe bei Akromegalie, Fragen:

- Ist eine Erhöhung der Morbidität bei unserem Patientenkollektiv zu erwarten ?
- Hat die Höhe der STH- Konzentration oder IGF-I - Konzentration einen Einfluss auf die Entstehung einer Schlafapnoe bei Akromegalie?

- Hat die Dauer der Akromegalie einen Einfluss auf die Entstehung eines Schlafapnoesyndroms?
- Ist der Anteil der zentralen Schlafapnoe bei Akromegalie höher als beim Normalkollektiv?

3. Material und Methode:

3.1 .Einschlußkriterien:

1. Patienten der Medizinischen Universitätsklinik Innenstadt der LMU-München, Abteilung Endokrinologie
2. Akromegalieerkrankung, behandelt und unbehandelt
3. Zustand nach Akromegalie, bzw. geheilte Akromegalie
4. Alter der Patienten: > 18 Jahre und < 80 Jahre

3.1.1.Ausschlusskriterien:

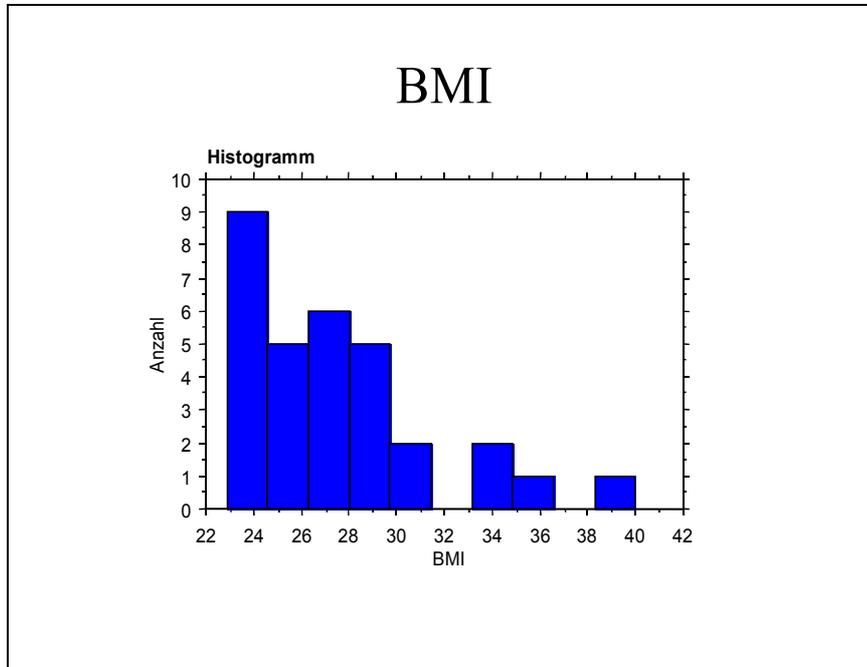
1. Unfähigkeit zur Durchführung einer nächtlichen Polysomnografie

3.2.Patientenkollektiv:

Die Patienten wurden teilweise durch persönliche Befragung und mittels eines Schreibens rekrutiert. Die meisten Patienten befanden sich in ständiger ambulanter Kontrolle oder wurden bei einer ihrer Nachkontrollen im Schlaflabor der Klinik untersucht. Insgesamt wurden 31 Patienten im Schlaflabor der medizinischen Klinik in Zusammenarbeit mit der pneumonologischen Abteilung unter der Leitung von Prof. Dr. med. R.M. Huber untersucht. Das Patientenkollektiv bestand aus 16 männlichen und 15 weiblichen Patienten, die zwischen 24 und 76 Jahren waren. Davon hatten insgesamt 19 Patienten per definitionem (GH > 2,5ng/ ml, IGF-1 > 95. Perzentile) eine aktive Erkrankung. Davon wiederum 12 Patienten trotz therapeutischer Maßnahmen und 7

unbehandelte Neuerkrankungen. 12 Patienten des Kollektivs hatten keine manifeste Erkrankung mehr (GH und IGF-I- Spiegel innerhalb des Referenzbereichs , Liaison, Fa. Byk Sangtec). Diese Patienten waren teilweise durch ihre medikamentöse Behandlung inaktiv oder durch die alleinige Operation. Die behandelten Patienten wurden mit verschiedenen Medikamenten therapiert. 6 Patienten erhielten ein Octreotid-Monatsdepot, 1 Patient Octreotid s.c., 1 Patient Bromocriptin, 1 Patient Bromocriptin und Octreotid s.c., 7 Patienten wurden mit Lanreotid-Depot und ein Patient mit Somatuline behandelt und 5 Patienten erhielten zum Studienzeitpunkt noch keine Medikamente. Vom gesamten Kollektiv wurden 17 Patienten als alleinige Therapie transspenoidal operiert, 1 Patient erhielt als primäre Therapie (OP wurde wegen des hohen Alters abgelehnt) ein Octreotid-Monatsdepot. 9 Patienten wurden operiert und erhielten eine Bestrahlungstherapie und 4 Patienten waren zum Studienzeitpunkt noch ohne interventionelle Behandlung. 10 Patienten des Kollektivs hatten einen vorbestehenden Hypertonus und 2 Patienten einen Diabetes mellitus und 1 Patient einen Diabetes insipidus.

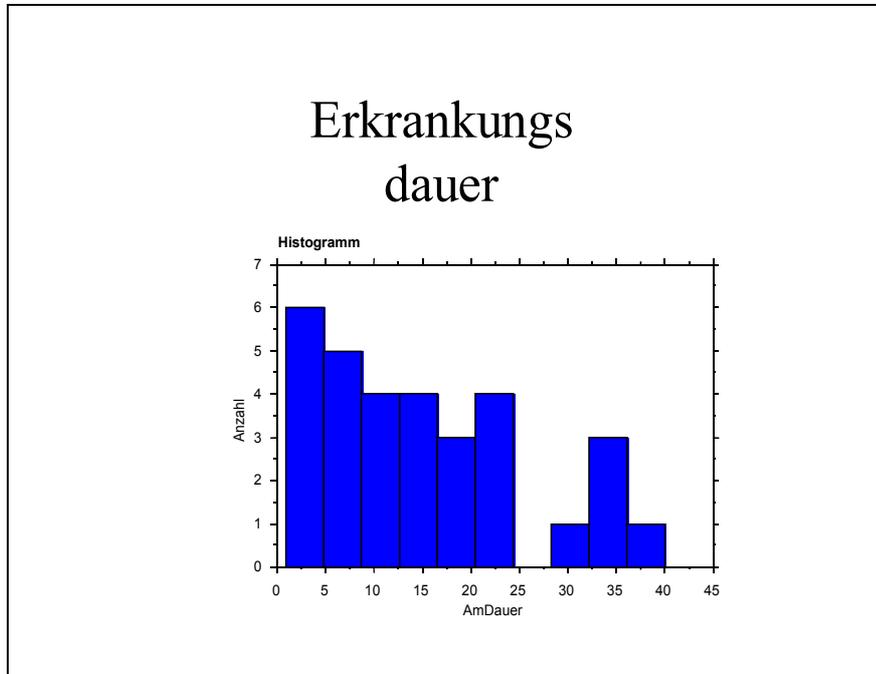
Grafik: Body- Mass- Index



	Mittelwert	Std.abw.	Minimum	Maximum	Median
BMI	27,40	4,06	22,90	40,00	26,80

Der Mittelwert des Patientenkollektivs hatte einen BMI von 27,4, der minimale BMI lag bei 22,9 und der maximale Wert bei 40,0. Im Median betrug der BMI 26,8. Normale BMI- Werte hatten 12 Patienten und erhöhte Werte (> 25kg /m²) 19 Patienten.

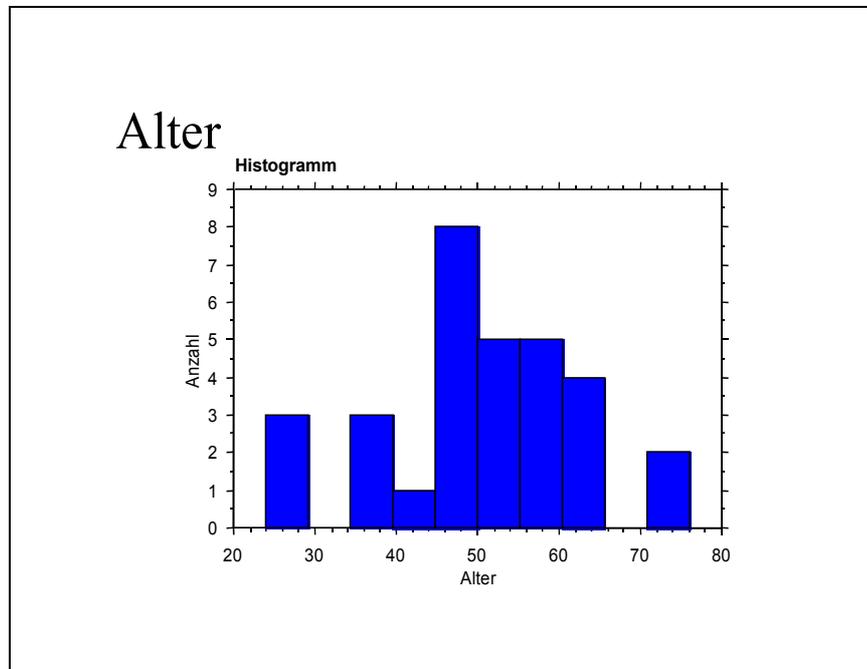
Grafik: Erkrankungsdauer



Akromegalie	Mittelwert	Std.abw.	Anzahl	Minimum	Maximum	Median
Dauer gesamt	14,80	11,02	31,00	1,00	40,00	13,0
Dauer, aktiv	22,08	9,52	12,00	9,00	40,00	20,00
Dauer,geheilt	20,75	9,03	4,00	13,00	33,00	18,50
Dauer, OP	9,50	9,75	8,00	2,00	31,00	6,00
Dauer, unbehandelt	5,00	3,37	7,00	1,00	10,00	5,00

Die Erkrankungsdauer lag bei einem Mittelwert von 14,8 Jahren. Die minimale Erkrankungsdauer lag bei einem Jahr und die maximale Dauer bei 40 Jahren. Im Median lag die Erkrankungsdauer bei 13 Jahren. Hinsichtlich der Aufteilung nach der Aktivität der Erkrankung ergab sich bei den aktiv erkrankten trotz Medikation ein Mittelwert von 22,1 Jahren, ein Median von 20 Jahren und die minimale Erkrankungsdauer lag bei 9 Jahren und das Maximum bei 40 Jahren. Beim Kollektiv der durch Medikation geheilten Patienten ergab sich ein Mittelwert von 20,7 Jahren, eine minimale Erkrankungsdauer von 13 Jahren und eine maximale Erkrankungsdauer von 33 Jahren. Der Median lag bei 18,5 Jahren. Bei den inaktiven Patienten, die primär durch die Operation geheilt wurden ergab sich ein Mittelwert der Erkrankungsdauer von 9,5 Jahren und ein Median von 6 Jahren. Die minimale Erkrankungsdauer lag bei 2 und die Maximale bei 31 Jahren. Im Kollektiv der unbehandelten Patienten ergaben sich ein Mittelwert und ein Median von 5 Jahren Erkrankungsdauer. Die minimale Erkrankungsdauer war 1 Jahr und das Maximum betrug 10 Jahre.

Grafik : Altersverteilung



	Mittelwert	Std.abw.	Minimum	Maximum	Median
Alter	50,35	12,02	24,00	76,00	51,00

Die Altersverteilung lag im Mittel bei 50,3 Jahren. Der Median betrug 51 Jahre, und das Altersminimum lag bei 24 Jahren und das maximale Alter lag bei 76 Jahren.

Tabelle: Anamnese – und Labordaten

ID	SEX	hGH	IGF-1	Gruppe	a	BMI	Hypertonie	Dauer
1	1	1,4	383	Aktiv Med	63	26,21	0	21
2	1	6,5	764	Aktiv Med	51	35,26	0	33
3	1	18,8	710	Aktiv Med	36	23,54	0	10
4	2	5,3	589	unbehandelt	59	23,24	1	5
5	1	2,8	286	Aktiv Med	45	26,81	0	18
6	2	2,1	170	inaktiv / OP	46	24,44	1	22
7	2	10,4	796	unbehandelt	55	27,85	0	1
8	1	4,2	290	Aktiv Med	61	27,17	0	34
9	1	0,6	279	geheilt Med	56	29,02	1	24
10	2	2	358	Aktiv Med	76	23,15	1	40
11	1	4,5	368	Aktiv Med	48	28,72	0	24
12	1	1,4	324	Aktiv Med	51	27,2	1	19
13	2	0,2	89	inaktiv / OP	52	29,38	0	2
14	1	0,8	274	inaktiv / OP	47	24,56	0	7
15	2	2	193	geheilt Med	59	24,97	0	33
16	1	1,6	501	Aktiv Med	48	40,01	0	17
17	1	0,2	377	Aktiv Med	63	31,24	1	31
18	2	1,2	427	unbehandelt	58	27,19	0	1
19	1	0,2	145	geheilt Med	29	26,62	0	15
20	2	0,2	81	inaktiv / OP	49	23,12	0	4
21	2	0,5	263	inaktiv / OP	44	24,97	0	5
22	1	3,4	309	unbehandelt	49	28,9	0	10
23	2	3,9	284	Aktiv Med	58	23,12	1	9
24	2	0,5	134	inaktiv / OP	72	24,61	0	10
25	2	0,2	140	inaktiv / OP	45	28,69	1	2
26	2	3,8	249	Aktiv Med	39	30,74	0	16
27	2	1,4	231	geheilt Med	36	22,89	0	13
28	1	121	1291	unbehandelt	24	26,23	0	4
29	1	0,1	269	inaktiv / OP	53	33,26	1	15
30	1	27,2	1250	unbehandelt	28	33,63	0	8
31	2	12,3	433	unbehandelt	61	23,38	1	6

Sex = Geschlecht

1= vorhanden

0= nicht vorhanden

2= weiblich

1= männlich

IGF-I und hGH in ng / ml als Basalwerte

3.3. Studiendurchführung:

Alle Patienten wurden an zwei aufeinander folgenden Tagen im Schlaflabor untersucht. Aus Gründen der Objektivierbarkeit der Daten wurde an beiden Tagen ein polysomnografisches Screening durchgeführt. Zusätzlich wurde an einem der beiden Vormittage weitere ambulante Untersuchungen vorgenommen. Dies waren eine Bodyplethysmografie mit kapillärer Blutgasanalyse, eine Echokardiografie, ein Ruhe- EKG und ein LZ- EKG.. Zusätzlich wurden noch der BMI (body-mass-index), die basalen GH- und IGF-I Werte und die Blutdruckwerte einmalig bestimmt.

Eine bereits bestehende Hypertonie wurde anamnestisch festgehalten und floss in die Auswertungskriterien mit ein. Zur Auswertung wurden allerdings nur die Daten der Bodyplethysmografie, die anamnestischen Daten, die Laborparameter und die polysomnografischen Daten verwendet.

3.4. Die Polysomnografie, Auswertung:

Die Auswertung der polysomnografischen Daten wurde mit zwei verschiedenen Schlaflaborsystemen durchgeführt. 20 Patienten wurden mittels Schwarzer Brain Lab untersucht und 11 Patienten mit dem Jaeger Sleep Lab 1000P. Die Auswertung der Daten erfolgte mittels einem PC- Programm nach den Kriterien von Rechtschaffen und Kales. Die Daten wurden dann manuell nachbearbeitet und befundet.

3.5.: Diagnostik der Schlafapnoe:

Für die Diagnostik der Schlafapnoe stehen entweder ambulante Polysomnografen oder stationäre polysomnografische Messungen in einem Schlaflabor zur Verfügung .Die Polysomnografie umfasst verschiedene objektive Parameter.

EEG: Mittels zwei Elektroden an der Stirn und ihrer Gegenelektroden hinterm Ohr werden die Hirnstromkurven während des Schlafes gemessen und somit die verschiedenen Schlafstadien und die Effektivität des Schlafes überprüft.

Atemfluß: Mit einem Gerät werden Atemfluß von Nase und Mund registriert.

EOG:Zwei Elektroden an beiden seitlichen Augenpartien messen die Augenbewegungen und man kann damit die REM- Schlafphasen erfassen.

EMG: Einerseits werden EMG- Elektroden am unteren Kinn befestigt, um den nachlassenden muskulären Tonus der Pharynxmuskulatur zu erfassen, andererseits registrieren Elektroden an beiden Unterschenkeln die Aktivität der tibialen Muskulatur, was zur Diagnostik des Restless leg- Syndroms zunutze gemacht wird.

Atembewegung: Die Messung der thorakalen und abdominellen Atembewegungen erfolgt mittels zweier Gurte, die Sensoren beinhalten und jegliche Bewegung registrieren. Hierbei lassen sich zentrale und obstruktive Schlafapnoe gut unterscheiden.

Pulsoxymetrie: Mit einem Infrarotpulsoxymeter wird kontinuierlich die periphere Sauerstoffsättigung gemessen und registriert nächtliche Entsättigungen.

Mikrophon: Ein Mikrophon am Hals in Höhe des Schildknorpels zeichnet nächtliche Schnarchgeräusche auf.

EKG: Mit einer einfachen 3- Kanal- Ableitung werden Herzfrequenz und Rhythmus überwacht.

Zusätzlich zur Auswertung der polysomnografischen Werte dient ein Videoband der Bestätigung der Daten oder zum Ausschluss von Artefakten.

3.6.: Definition der polysomnografischen Parameter:

Apnoe:

Die Apnoe wird definiert als ein Atemstillstand von mehr als 10 sec. Dauer und Reduktion des Atemflusses von mehr als 10 % der normalen Amplitude.

Obstruktiv: gegensinnige Atemexkursionen von Thorax und Abdomen

Zentral: keine Atemexkursionen von Thorax und Abdomen

Gemischt: zentrale Apnoe gefolgt von obstruktiver Apnoe

Apnoeindex (AI):

Der Apnoeindex beschreibt die Anzahl der Apnoephasen pro Stunde Schlaf.

Entsättigung:

Bei einer Entsättigung handelt es sich um einen Abfall der basalen Sauerstoffsättigung um mehr als 4 %.

Entsättigungsindex (EI):

Der EI beschreibt die Anzahl der Entsättigungen pro Stunde Schlaf.

Hypopnoe:

Die Hypopnoe ist eine Reduktion des Atemflusses von mehr als 50 % vom Basalwert und länger als 10 sec. Dauer.

Respiratory Disturbance Index (RDI):

Gesamtzahl der Apnoen und Hypopnoen pro Stunde.

Arousel:

Weckreaktion. Änderung des Schlafstadiums.

OSA: Obstruktive Schlafapnoe

MSA: Gemischte Schlafapnoe

CSA: Zentrale Schlafapnoe

3.7. Beispiele polysomnografischer Aufzeichnungen:

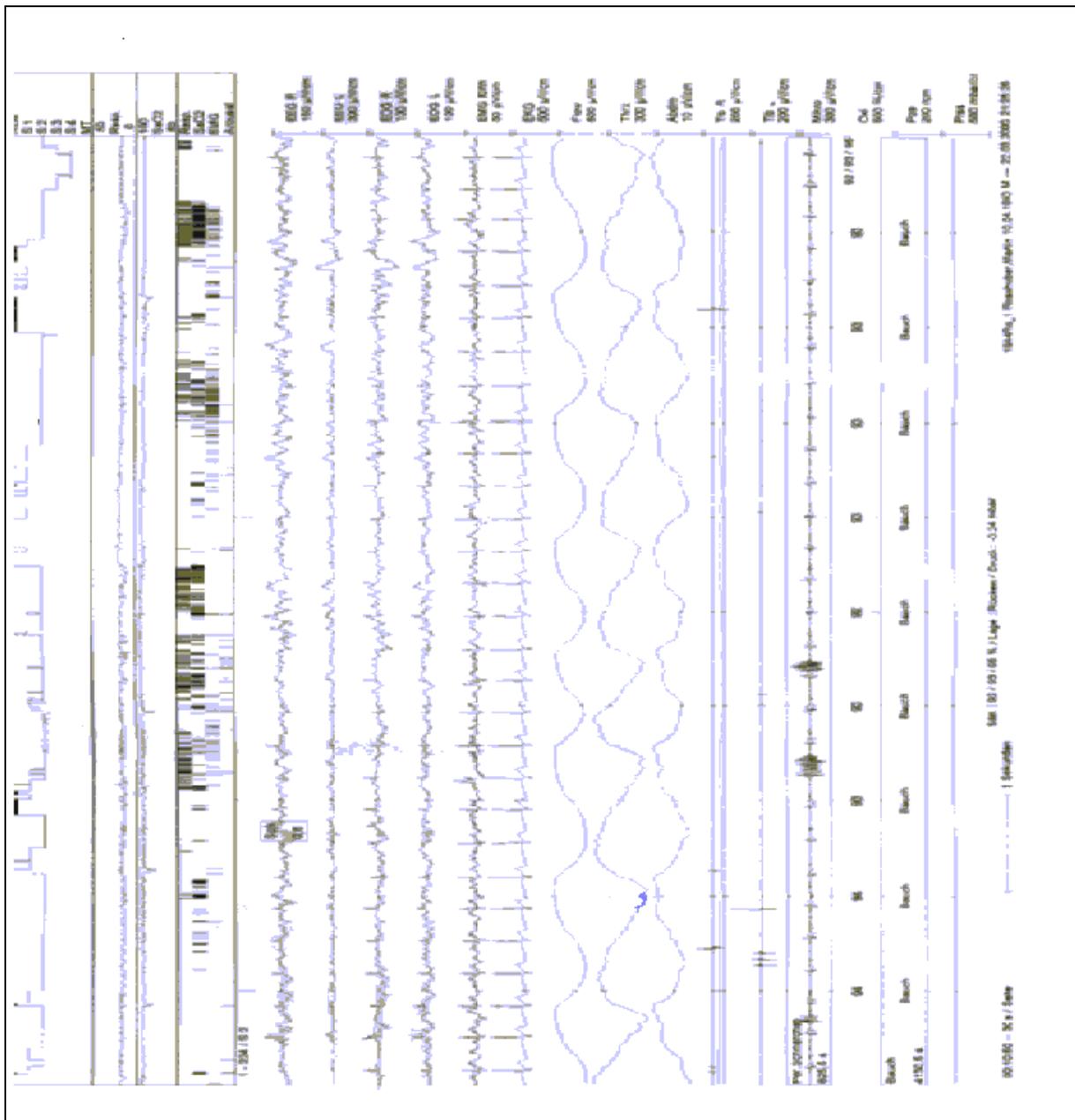


Abbildung 1: Normale , nicht pathologische Polysomnografie

Beschreibung der Parameter in absteigender Reihenfolge:

Schlafstadien, O²- Sättigung, Arousel, EEG echts, EEG links, EOG rechts, EOG links, EMG Kinn, EKG, Airflow, thorakale Atembewegungen, abdominelle Atembewegungen, muskuläre Elektrode Tibialis rechts, Tibialis links, Mikrofon,

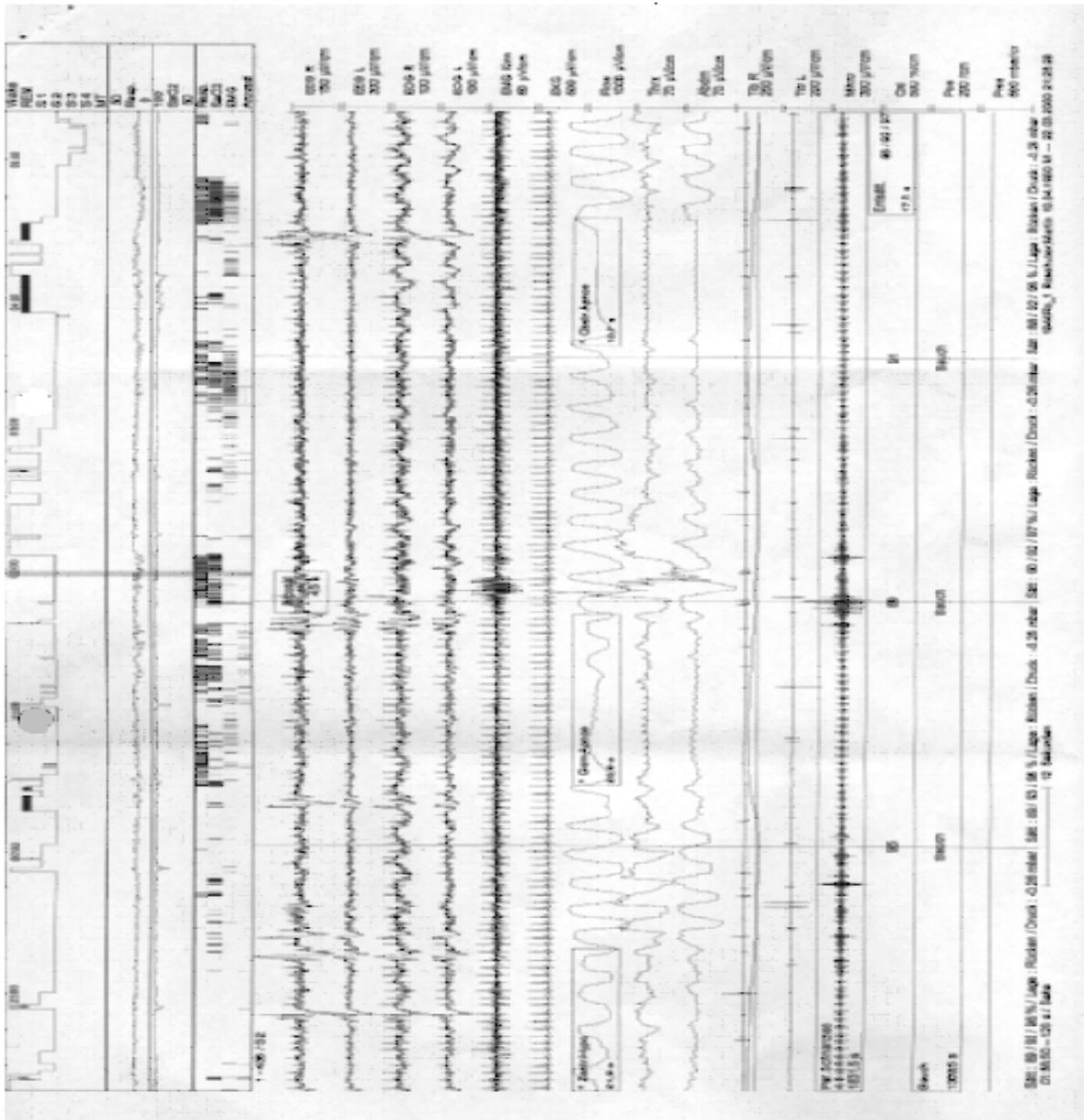


Abbildung 2: Beispiele: OSA,CSA,MSA

Beschreibung der Parameter in absteigender Reihenfolge:

Schlafstadien, O²- Sättigung, Arousel, EEG echts, EEG links, EOG rechts, EOG links, EMG Kinn, EKG, Airflow, thorakale Atembewegungen, abdominelle Atembewegungen, mukuläre Elektrode Tibialis rechts, Tibialis links, Mikrofon,

CSA:

Im dargestellten Abschnitt der polysomnografischen Auswertung zeigt sich anhand des Kurvenverlaufs der abdominellen und thorakalen Bewegungsaufzeichnung keine Atembewegungen.

MSA:

In dieser Darstellung der abdominellen und thorakalen Atembewegung und des Mikrofons lässt sich deutlich der Charakter einer gemischten Schlafapnoephase aufzeigen. Gefolgt von nicht vorhandenen Atembewegungen sieht man direkt im Anschluss eine heftige abdominelle und thorakale Atembewegung mit Schnarchen.

OSA:

In dieser Ableitung der Kurven der abdominellen und thorakalen Atembewegungen kann man die ausgeprägten Atemmanöver erkennen, die durch den Widerstand im oberen Respirationstrakt entstanden sind und nun zu überwinden sind.

4. Ergebnisse:

Zur Übersicht wurden alle erfassten Daten in zwei Tabellen dargestellt. Dabei wurden Lungenfunktionsparameter (Tabelle 1) und die polysomnografischen Daten (Tabelle 2) getrennt aufgeführt.

4.1. Tabelle Lungenfunktionsdaten:

ID	PH	PCO2	PO2	SaO2	ITGV	Soll%	R	FEV1	Soll%	VKmax	Soll%
1	7,42	41,7	78,6	95,1	3,3	96,9	0,07	3,26	112,1	3,72	97,1
2	7,45	36,6	67,7	93,2	6,33	196,7	0,46	2,77	79,2	4,32	103,2
3	7,4	44,2	81,4	95,5	5,02	136,3	0,18	5,34	115,2	6,74	113,7
4	7,42	38,3	77,4	94,9	4,03	134,2	0,21	3,63	126,2	4,34	123,8
5	7,4	43,6	78,4	95	4,31	124,8	0,18	5,77	151,3	6,55	134
6	7,45	35,3	91	96,7	5,03	170,8	0,11	4,84	155	4,97	133,4
7	7,42	41,6	78	95,1	3,07	113,6	0,18	3,36	136,4	3,82	127,6
8	7,43	35,4	87,2	96,4	4,61	123,9	0,23	4,24	118,8	6,13	129,2
9	7,43	41,2	68,5	94,8	3,94	109,5	0,26	3,03	84,6	4,19	89
10	7,45	40,1	78,6	96,6	3,09	116,1	0,2	1,48	81,5	1,7	72,4
11	7,4	44,5	85,1	96,9	7,0	200,8	0,1	6,57	176,2	7,42	154,5
12	7,43	40	82,1	96,8	2,52	78	0,23	3,63	116,1	4,13	103,6
13	7,41	42	69,9	94,9	2,7	98,1	0,28	0,75	28,5	1,0	31,6
14	7,42	40,4	71,4	94,9	3,8	103	0,2	1,05	25,2	1,27	23,6
15	7,41	37,1	68,5	95,2	3,4	123,6	0,23	1,82	74,4	1,9	63
16	7,42	42,6	66,1	94,5	3,3	98,8	0,26	3,03	87,3	3,81	86
17	7,39	36,1	66,3	93,9	3,48	105,6	0,35	2,63	97,6	3,62	102,6
18	7,43	42,9	73,4	95	2,89	111,5	0,21	2,17	87,8	3,02	100,1
19	7,42	44,4	91,5	96	7,55	187,8	0,14	6,14	111	7,28	102,5
20	7,49	33	81,5	91,5	2,74	106,7	0,15	2,78	118,3	3,64	128,2
21	7,45	35,6	98	97	3,72	135,7	0,44	3,72	132	4,35	129,8
22	7,44	38,7	75,1	96,2	4,07	109,9	0,15	6,08	148,6	7,3	137,1
23	7,41	40	83,5	96,5	3,17	106,5	0,22	3,02	103,9	3,88	110
24	7,44	40,4	70,6	94,4	2,72	102,4	0,28	1,53	79,6	2,15	87,6
25	7,41	42,2	85,5	96,5	2,98	106,2	0,35	3,03	104,1	4,18	120,4
26	7,4	40,8	84,6	96,6	2,48	85,1	0,15	3,65	112	4,24	110,2
27	7,4	41,9	96,6	97,3	3,18	126,8	0,19	2,75	104,9	3,49	113,5
28	7,4	40,3	85,9	97,2	3,98	116,2	0,2	4,53	108,1	5,63	106,3
29	7,41	38,5	69,1	95,8	2,53	75,6	0,35	1,51	46,7	2,16	51,8
30	7,38	42,3	80,6	95,4	3,58	110,1	0,4	5,33	125,4	6,53	124
31	7,42	39,6	88,5	96,7	3,41	120,8	0,2	3,16	126	3,94	127,8

Die Tabelle beschreibt die Daten, die vor der 1. Nacht im Schlaflabor bei der Bodyplethysmografie erhoben wurden. Es wurde eine kapilläre Blutgasanalyse durchgeführt und die Daten der Lungenfunktion (ITGV, FEV1, VKmax, R) erfasst.

4.2. Tabelle Schlaflabordaten:

ID	OSA/h	CSA/h	MSA/h	OH/h	SA	AROUSEL	Eff%	RDI	AI	OSA	CSA
1	0	0,4	0,2	1,7	0	5,8	78	2,3	0,6	0	0
2	0,3	9,2	0,3	7,9	1	30,8	87	26	17	0	1
3	0,4	0,4	0,3	1,9	0	15,8	92	3	1	0	0
4	0,5	2,3	0,35	3	1	11,5	87	12	4	0	1
5	1,7	0,6	1,1	8,3	1	18,2	88	15	2	1	0
6	0	0,1	0	2,3	0	8,9	93	2	0	0	0
7	0	0	0	0,65	0	3	94	1,6	0,5	0	0
8	0	0,4	0	0	0	8,1	82	2,8	1,3	0	0
9	0,4	10	2	20,1	1	35,2	87	33	12	0	1
10	1,25	0	5,2	3,1	1	30	75	18,2	10,8	0	1
11	2,3	0,6	0,15	4,2	1	11,7	94	13	5	1	0
12	11,2	0	0	5,3	1	10,9	94	17	11	1	0
13	0	0,2	0	0,35	0	8,4	92	0,9	0,5	0	0
14	0,2	0,2	0	0,8	0	7,9	93	1,1	0,3	0	0
15	0	6,6	0,4	2,35	1	20,2	92	7,2	5,6	0	1
16	48,2	3,8	1,5	18,2	1	35,2	84	72	53	1	0
17	2,15	3,4	0,15	13,1	1	11,6	94	16,3	6	1	0
18	0	0	0	0	0	11,3	88	0	0	0	0
19	0,15	0,15	0	0,6	0	10				0	0
20	1,5	0,3	0	1,1	0	11,1	88	3,1	2	0	0
21	0	0,4	0,3	3,8	0	4,7	93	4,5	0,7	0	0
22	8,4	7,2	3,3	10,3	1	25,8	92	10,2	2,9	1	0
23	0,3	0,6	0,3	10,1	1	11,4	89	11	1,3	1	0
24	9,1	0,5	1	14,1	1	6,9	86	26	11	1	0
25	2	0,3	0,3	2,7	1	7,4	89	9,9	2,5	1	0
26	0	0,3	0	8,5	1	18,2	35	8,7	0,3	1	0
27	2,1	0,9	0,35	2,3	1	8,7	80,5	5,7	3,4	1	0
28	0,5	14,4	0,6	5,3	1	27,2	90,3	20,7	15,4	0	1
29	3	1,9	4	7,2	1	7,9	81,1	16,1	8,9	1	0
30	0,5	0	0	0,9	0	9,2	96,5	2,7	1,8	0	0
31	1,1	0	0,4	1,3	1	1,5	93,7	6,5	3,9	1	0

1= vorhanden

0= nicht vorhanden

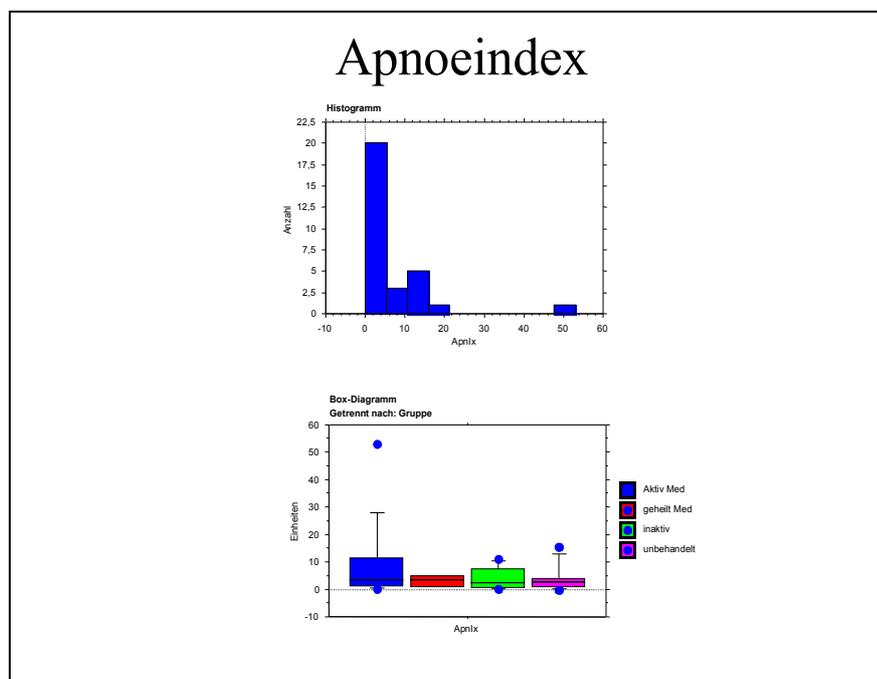
Die Tabelle beschreibt die Daten der Untersuchungen der 2. Nacht im Schlaflabor.

Insgesamt wurden noch weitere Daten während der polysomnografischen Aufzeichnung (Schlafstadien, Schlafverhalten...) erfasst, die allerdings nicht mit in die Datenanalyse einfließen. In dieser Tabelle sind die objektiven Daten der Schlaflaboranalyse (RDI, AI, Schlafeffizienz in %, Arousel, OSA, CSA) erfasst.

Aus diesen Tabellen ergeben sich die errechneten Statistiken und Grafiken.

Die Statistiken wurden mit dem Kruskal- Wallis- Test berechnet.

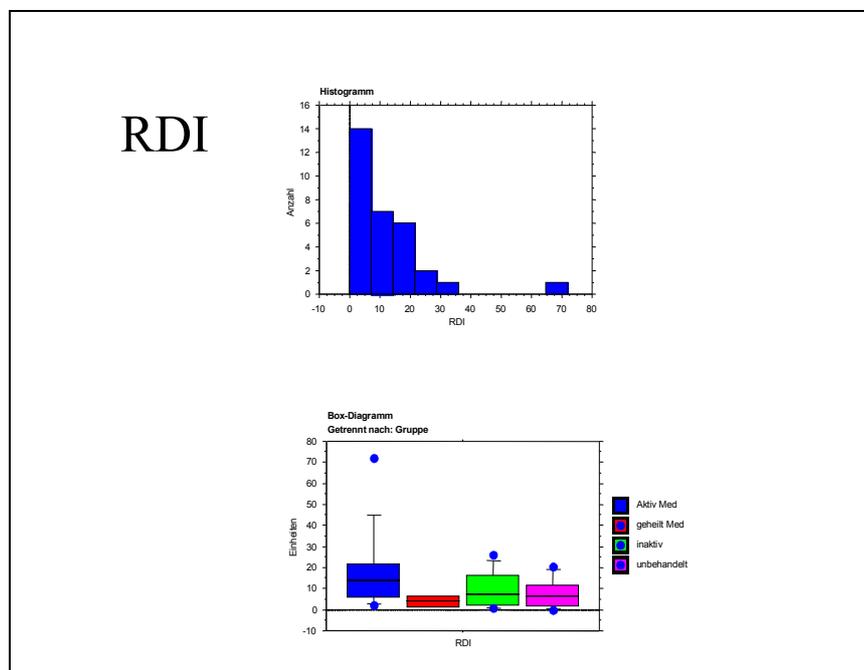
4.3. Grafik Apnoe- Index



Die Apnoeindices betrachtet ergaben sich bei 30 Patienten ein Mittelwert von 6,1 Apnoereignisse/ h Schlaf und ein Median von 2,7. Das Minimum lag bei 0 Ereignissen und das Maximum bei 53 Apnoen/ h Schlaf. Bei näherer Aufteilung in die Gruppen sieht man, dass das Kollektiv der Unbehandelten einen Mittelwert von 4,1, die der aktiven Erkrankungen (trotz Medikation) einen Mittelwert von 9,6, die durch Medikation geheilten einen Mittelwert von 3 und die inaktiven, ehemals Akromegalierkrankten einen Mittelwert von 3,9 aufwiesen.

Apnoeindex	Mittelw.	Std.abw.	Anzahl	Minimum	Maximum	Median
Total	6,15	10,08	30,00	0,00	53,00	2,70
Aktiv Med	9,60	14,78	12,00	0,30	53,00	3,50
Geheilt Med.	3,00	2,82	4,00	0,00	5,60	3,40
Inaktiv / OP	3,98	4,14	8,00	0,30	11,00	2,25
Unbehandelt	4,07	5,23	7,00	0,00	15,40	2,90

4.4. Grafik Respiratory- Disturbance- Index:



Bezüglich des RDI wiesen 31 Patienten eine RDI im Mittel von 11,9 auf, der höchste RDI im Kollektiv lag bei 72 / h und der niedrigste bei 0.

14 Patienten hatten einen RDI zwischen 0-8 Ereignissen /h,

7 Patienten einen RDI zwischen 8-15 Ereignissen/h,

6 Patienten einen RDI zwischen 15-22 Ereignissen/h

2 Patienten einen RDI zwischen 22-28 Ereignissen/h,

1Patient einen RDI zwischen 28-36 Ereignissen /h,

1 Patient einen RDI zwischen 65 – 72 Ereignissen/h

Nach Aufteilung in die 4 Gruppen ergaben sich in der Gruppe der aktiv erkrankten Patienten trotz Medikation deutlich höhere RDIs, (Mittelwert 18,5). In der Gruppe der durch Medikation geheilten Patienten lag der RDI im Mittel bei 3,9. Im Kollektiv der inaktiven Patienten betrug der Mittelwert 9,7. Und auch in der Gruppe der Unbehandelten zeigte sich ein im Mittel niedriger Wert von 7,6 im Gegensatz zu den aktiv erkrankten Patienten.

RDI	Mittelw.	Std.abw.	Anzahl	Minimum	Maximum	Median
Total	11,92	14,05	31,00	0,00	72,00	8,70
Aktiv Med	18,50	19,24	12,00	2,30	72,00	14,00
Geheilt Med.	3,95	2,98	4,00	0,90	7,20	3,85
Inaktiv / OP	9,73	9,04	8,00	0,90	26,00	7,20
Unbehandelt	7,67	7,26	7,00	0,00	20,70	6,50

4.5. Grafik Verteilung obstruktive und zentrale Schlafapnoe:

OSA / CSA		
Verteilung CSA u. OSA		
n = 19 (RDI > 5 / h)		
OSA	= 13 /19Pat.	68%
CSA	= 6/19 Pat.	32%

19 Patienten hatten einen RDI über 5 /h, davon wiederum 13 Patienten mit überwiegend obstruktiver Schlafapnoe und 6 Patienten mit zentraler Schlafapnoe.

Die Verteilung der SA zeigt deutlich das Überwiegen der OSA gegenüber der CSA. Prozentual gesehen liegt dennoch der Anteil der CSA am Gesamtkollektiv bei 32 %. Der Anteil der OSA liegt bei 68 %.

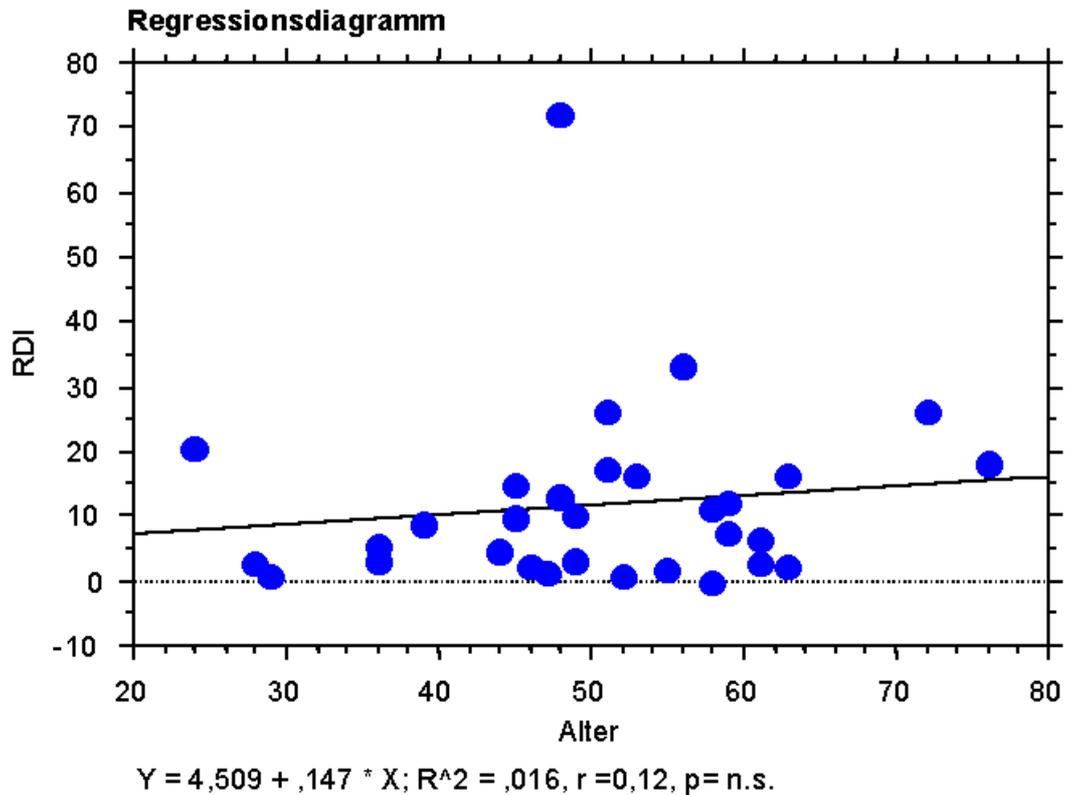
4.6. Grafik Respiratory Disturbance- Index- Verteilung:

Respiratory Disturbance Index		
n = 31		
19	RDI > 5/h	61 %
14	RDI > 10/h	45 %
10	RDI > 15/h	32 %

Insgesamt 19/ 31 Patienten hatten eine RDI > 5 /h, dies entspricht 61% des Gesamtkollektivs. 14 der 31 Patienten zeigten einen RDI > 10 /h, was noch 45 % der Gesamtgruppe ausmacht und 10 Patienten des Kollektivs wiesen einen RDI > 15 /h auf, das 32 % entspricht.

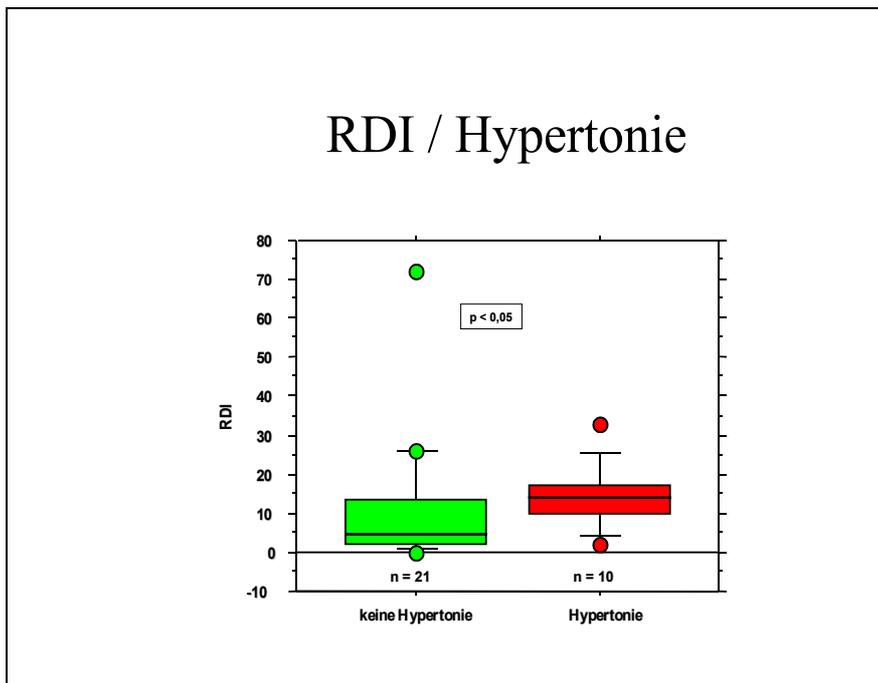
5.Statistiken und Korrelationsdiagramme:

5.1. Diagramm Alter / RDI:



Hinsichtlich der Regressionsanalyse betreffend die Korrelation zwischen dem Alter und dem RDI des Patientenkollektivs ergeben sich keine signifikanten Daten (p=0,30)

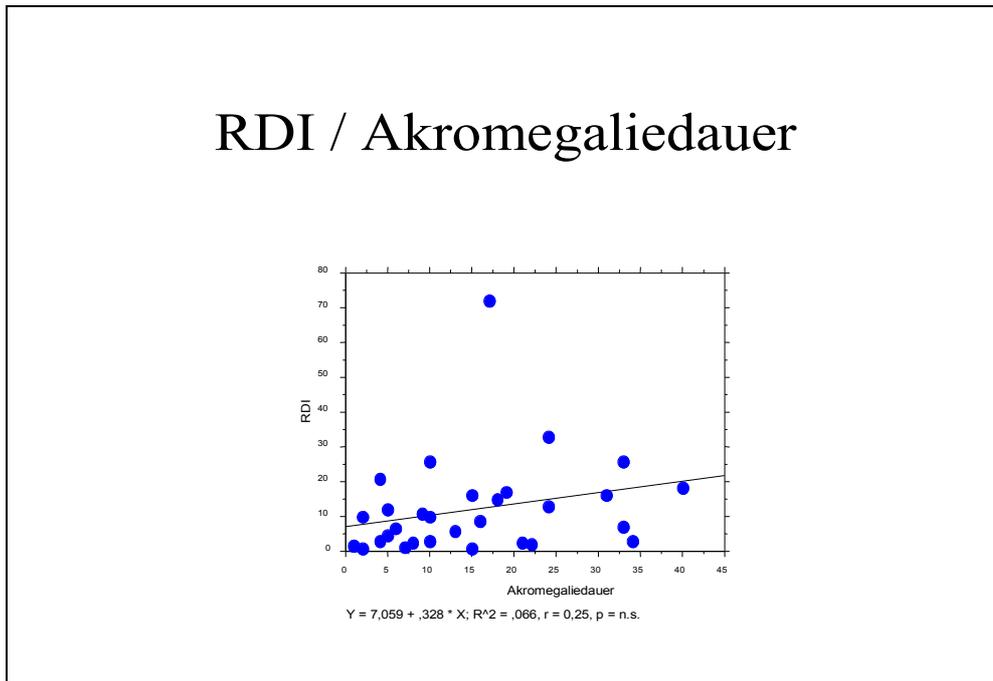
5.2. Diagramm RDI / Hypertonie:



RDI	Anzahl	Minimum	Maximum	Median
Total	31,00	0,00	72,00	8,70
keine Hypertonie	21,00	0,00	72,00	4,50
Hypertonie	10,00	2,00	33,00	14,05

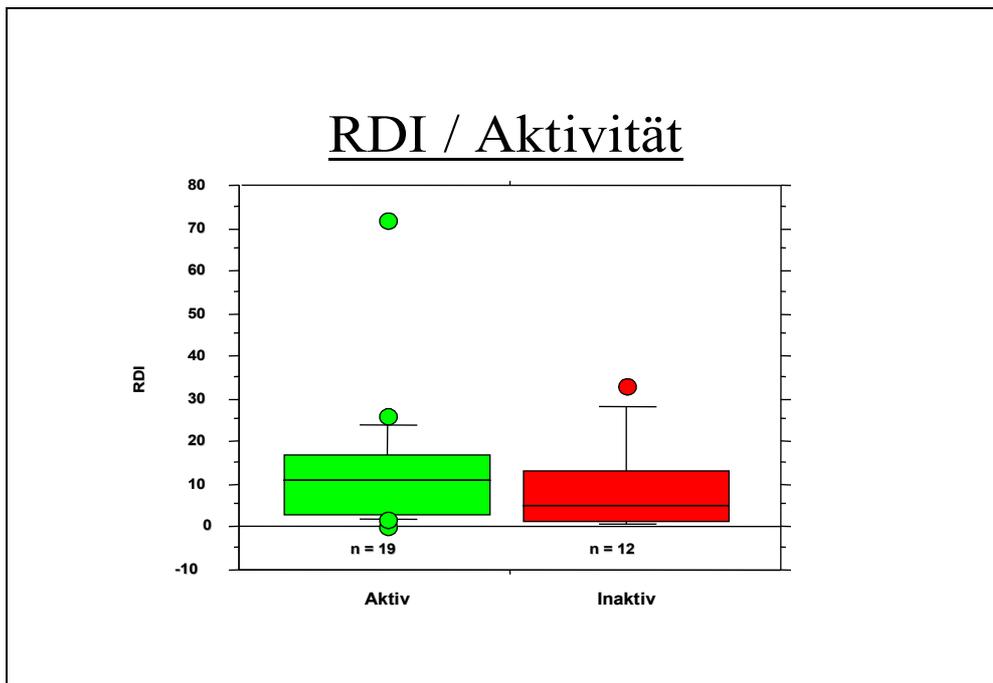
Das Boxplotdiagramm bezugnehmend auf die Erhöhung des RDI bei bestehender Hypertonie lässt bei einem p-Wert von $< 0,05$ signifikante Unterschiede bei Hypertonie und damit erhöhtem RDI erkennen. Insgesamt 9 der 10 Patienten mit Hypertonie hatten eine SA und verglichen mit der Gesamtzahl der Patienten mit einem $RDI > 5/h$ entspricht dies 47,3 %.

5.3. Diagramm RDI / Akromegaliedauer:



Wenn man die Grafik des RDI in Korrelation zur Dauer der Erkrankung betrachtet, so lässt sich tendenziell eine Steigerung des RDI bei steigenden Krankheitsjahren erkennen, sowohl bei per definitionem noch aktiv erkrankten Akromegalen, als auch bei bereits inaktiven Akromegaliepatienten. Allerdings ergeben sich keine statistisch signifikanten Daten.

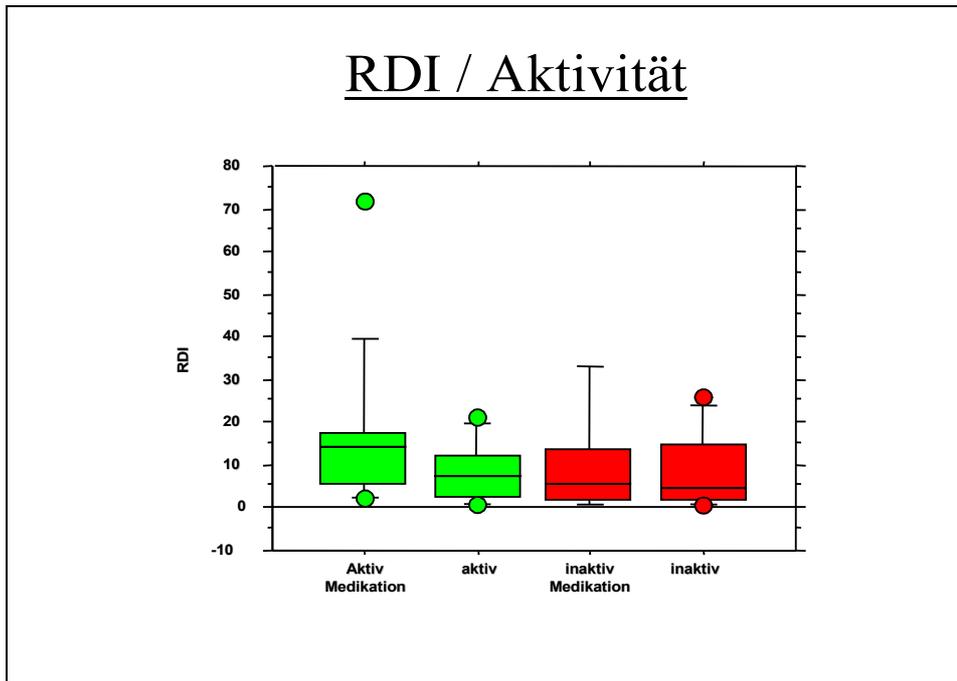
5.4. Diagramm RDI / Aktivität der Erkrankung:



RDI	Anzahl	Minimum	Maximum	Median
Total	31,00	0,00	72,00	8,70
inaktiv	12,00	0,00	72,00	11,50
aktiv	19,00	0,90	26,00	5,70

Beim Kollektiv von 19 aktiv Erkrankten zeigen sich deutlich höhere RDI- Werte im Median als bei den 12 inaktiven Patienten, allerdings sind die Ergebnisse nicht signifikant.

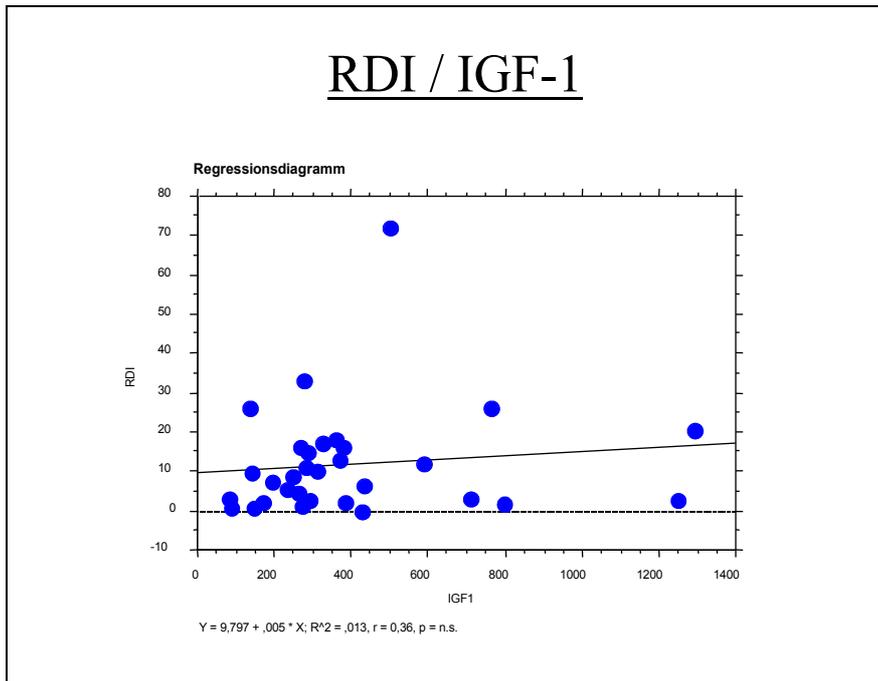
5.5. Diagramm RDI / Aktivität in 4 Gruppen:



RDI	Anzahl	Minimum	Maximum	Median
Total	31,00	0,00	72,00	8,70
aktiv Med	12,00	2,30	72,00	14,00
geheilt Med	4,00	0,90	7,20	3,85
Inaktiv / OP	8,00	0,90	26,00	7,20
unbehandelt	7,00	0,00	20,70	6,50

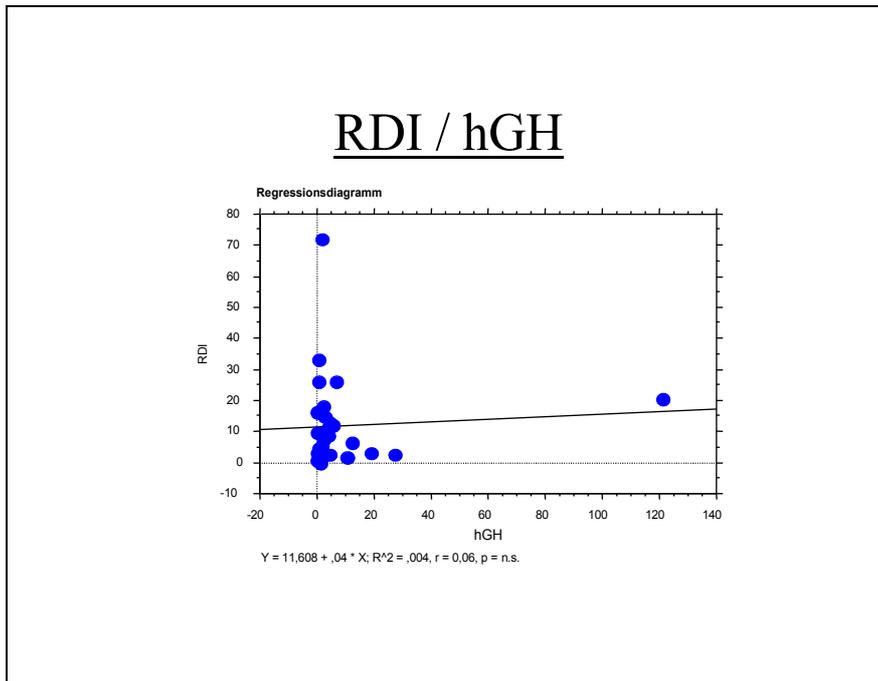
Wenn man dies noch näher hinsichtlich der Aktivität der Erkrankung aufzweigt, so ergeben sich bei den aktiv erkrankten, sowohl behandelte als auch Neuerkrankungen, die noch ohne Medikation waren, einen im Median erhöhten RDI gegenüber den bereits geheilten oder medikamentös als geheilt eingestuftten Patienten.

5.6. Diagramm RDI / IGF-I :



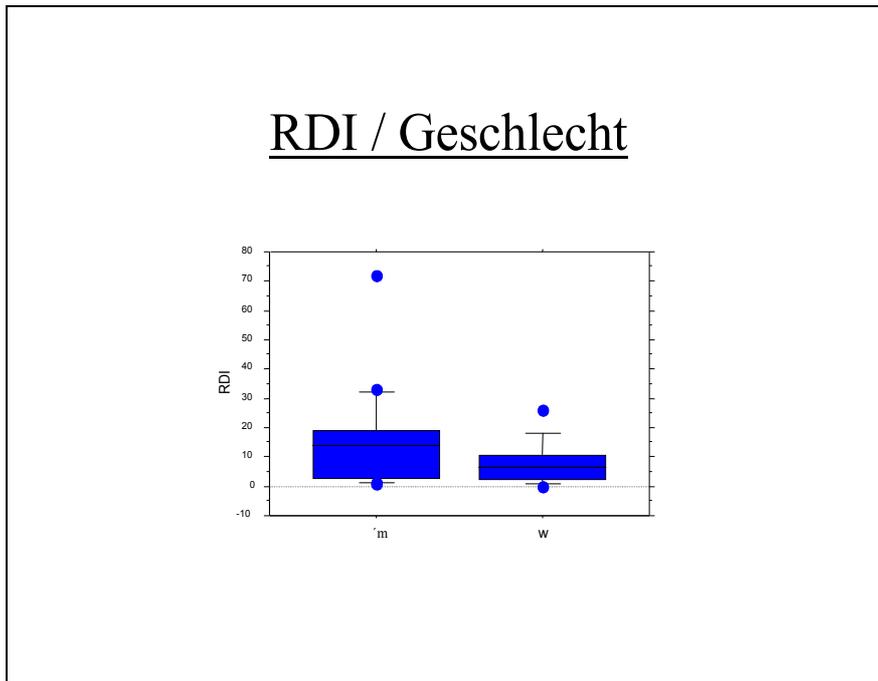
Ebenso zeigt diese Grafik keine signifikante Erhöhung des RDI bei steigendem IGF-1 Spiegel im Patientenkollektiv und somit bei einem p- Wert von 0,31 keine Korrelation.

5.7. Diagramm RDI / hGH:



Das Gleiche gilt für die Regressionsanalyse betreffend den RDI und die Höhe des hGH- Spiegels. Es zeigt sich keinerlei Korrelation bei einer fast linearen Regressionsgeraden mit einer Steigung von 0,04.

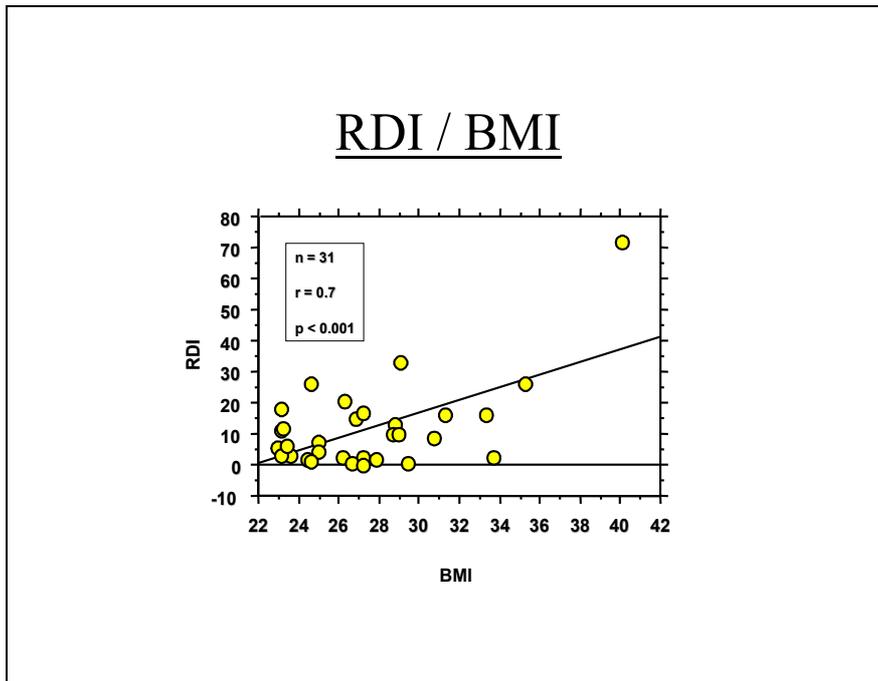
5.8. Diagramm RDI / Geschlecht:



Das Boxplotdiagramm verdeutlicht die Geschlechterverteilung des RDIs. Hinsichtlich des Diagramms hatten 10 Männer und 9 Frauen eine erhöhten RDI von > 5 /h. Im Median lag der RDI bei den Männern allerdings höher mit 18,1 als bei den Frauen mit 13,7.

RDI	Anzahl	Minimum	Maximum	Median
Total	31,00	0,00	72,00	8,70
Frauen	15,00	0,90	19,00	13,70
Männer	16,00	0,90	31,00	18,10

5. 9. Diagramm RDI / BMI:



Die Regressionsanalyse hinsichtlich der Korrelation zwischen RDI und BMI ergeben allerdings signifikante Daten bei einem p- wert < 0,001. Eine Steigung der Regressionsgeraden von 0,7 zeigt deutlich die Zunahme des RDI bei gleichzeitiger Erhöhung des BMI.

6. Diskussion:

Die erhobenen Daten ergeben einige diskussionswürdige Punkte. Hinsichtlich der vor Beginn der Datenerfassung gestellten Fragen, und der aufgestellten Korrelationen im Ergebnisteil der Arbeit, lassen sich die Punkte der Morbiditätserhöhung bezüglich der Schlafapnoe bei Akromegaliepatienten mit aktiver Erkrankung als wahrscheinlich beantworten, da die Daten deutlich eine Erhöhung des RDI in diesem Kollektiv zeigen und somit über eine Erhöhung der Morbidität auch eine Mortalitätserhöhung anzunehmen ist (48). Dies wird auch in weiteren Arbeiten zunehmend bestätigt (36.) Eine Untersuchung von insgesamt 54 Patienten von Rosenow und Mitarbeiter stellte auch eine deutlich erhöhte Rate von Schlafapnoe bei Akromegaliepatienten fest (37). Die meisten bisher durchgeführten Studien zur Schlafapnoe bei Akromegalie bestätigen diese Ergebnisse (38) Die mit der Dauer der Erkrankung einhergehende Erhöhung der respiratorischen Ereignisse, lässt auch auf den negativen Einfluss der Erkrankung hinsichtlich der Schlafapnoe als weiterer Morbiditätsfaktor schliessen. Die Prognose des unbehandelten Schlafapnoesyndroms wird durch die kardiovaskulären Komplikationen bestimmt (30). Aus der unbehandelten Schlafapnoe resultiert ein erhöhter Pulmonalarteriendruck und als Folge dessen kommt es im Laufe der Zeit zur pulmonalen Hypertonie und rechtsventrikulären Hypertrophie (42). Wright beschreibt in seiner Arbeit eine 3-7 fach erhöhte respiratorische Mortalität bei älteren akromegalischen Männern und eine 3-5 fach erhöhte respiratorische Mortalität bei akromegalischen Frauen höheren Alters (50). Diese Erkenntnisse bestätigen sich auch in den Untersuchungen von Alexander et al (1). Unsere Ergebnisse bestätigen dies allerdings nicht, da sich bei unserem Patientengut hinsichtlich der statistischen Auswertung keine Korrelation mit steigendem Alter ergibt. Auch die Datenanalyse hinsichtlich der Erkrankungsdauer bei unseren Patienten ergeben keine signifikanten Daten, aber es zeichnet sich ein leichter Trend ab, dass bei erhöhter Krankheitsaktivität eine Zunahme des RDI zu erkennen ist. Da unser Patientenkollektiv zu gering ist um statistisch signifikante Daten zu liefern, halten wir dennoch ein Screening im Schlaflabor bei entsprechender Symptomatik und bei lang andauernder Erkrankung als sinnvoll, da durch die

Diagnostik eines Schlafapnoesyndroms den Patienten therapeutisch geholfen werden kann und sich somit auch die Mortalität verringern kann.

Die Erhöhung des BMI über 25 kg/ m², die bei insgesamt 19 Patienten (61,3%) ermittelt wurde, zeigte eine deutliche Zunahme des RDI in Korrelation zur BMI-Erhöhung. Dies entspricht der Datenlage des Kollektivs beim Schlafapnoesyndrom ohne Akromegalie, die ebenfalls zu 60-70% an Übergewicht leiden (47). Weitere Studien ermittelten ähnliche Zusammenhänge zwischen der Schlafapnoe bei der Akromegalie und überdurchschnittlichen Körpermaßen (18,31). Andere Studien hingegen zeigen nicht immer eine Korrelation zwischen BMI und RDI (21). In einem 2003 veröffentlichten Review von Robert Wolk und Mitarbeitern sind 70% der Patienten mit obstruktivem Schlafapnoesyndrom übergewichtig und umgekehrt bei übergewichtigen Menschen wurde eine Schlafapnoe zu ca. 40 % festgestellt (47). Weitere Arbeiten zeigten, dass eine Erhöhung des Gewichtes um 10 % mit einer 6-fach erhöhten Wahrscheinlichkeit assoziiert war eine Schlafapnoe zu entwickeln (46). In der gleichen Studie bewirkte eine Gewichtsreduktion um 10 % einen 26 prozentigen Abfall im Apnoe / Hypopnoeindex. Die Prävalenz der Schlafapnoe in der Normalbevölkerung ohne Akromegalieerkrankung liegt bei ca. 1-2%. Hingegen bei den wenigen Studien die bei der Schlafapnoe bei Akromegaliepatienten durchgeführt wurden zeigen sich insgesamt deutlich höhere Prävalenzen (9).

So zeigt sich dies auch in unserem Kollektiv. 19 Patienten des Kollektivs hatten einen RDI > 5/h (54 %), 14 Patienten einen RDI > 10/h (38%) und 10 Patienten einen RDI >15/h (32%).Dies bedeutet, dass im Vergleich zur Normalbevölkerung, bei der die Prävalenz der Schlafapnoe bei 1-2% liegt, bei diesem Krankheitsbild deutlich erhöht ist (9), was auch schon von bisherigen Studien bestätigt wurde. Außerdem ergibt sich in unserem Patientenkollektiv bei 32% der Patienten ein ausgeprägtes Schlafapnoesyndrom aufgrund des ermittelten RDIs über 15/h.

Die dargestellte Geschlechterverteilung hinsichtlich dem Auftreten von erhöhten RDIs ist hier nicht mit dem der Normalbevölkerung ohne Akromegalie zu vergleichen, da es hauptsächlich Männer betrifft im Verhältnis 2:1.(39) Die Verteilung der Schlafapnoe ist bei beiden Geschlechtern ungefähr gleich. Auch in anderen Studien konnte ein ähnliches Geschlechterverhältnis

gezeigt werden (13,33). In der Arbeitsgruppe von Reuter und seinen Mitarbeitern war die Verteilung der Schlafapnoe bei beiden Geschlechtern sogar exakt gleich (37). In unserer Gruppe waren es hingegen 10 Männer und 9 Frauen, die laut Diagnostik des Schlaflabors ein Schlafapnoesyndrom hatten. Zur Diagnostik gehörte nicht nur der ermittelte RDI, sondern ebenso die weiteren polysomnografischen Daten, wie die Anzahl der Arousels, die prozentuale Verteilung der Schlafstadien und die Eppwortheinteilung (Fragebogen zur Einschlafneigung). Der Fragebogen, der von den Patienten normalerweise im Schlaflabor ausgefüllt wird, wurde bei der Diagnosestellung zweitrangig berücksichtigt, da viele Symptome der Akromegalie ebenso auf die Schlafapnoe zutreffen und es nicht zu eruieren ist, woher die klinischen Symptome in erster Linie stammen.

Als weiterer Punkt der die aktuelle Studienlage beim Schlafapnoesyndrom bestätigt, ist die signifikante Erhöhung des RDI bei bekannter Hypertonie (10, 32). Unser Kollektiv zeigte bei den 10 Patienten mit Hypertonie eine Erhöhung des RDI im Gegensatz zu den Patienten ohne vorbestehenden Hypertonus. Immerhin 9 von 10 Hypertonikern hatten eine Schlafapnoe, dies entspricht 90 %. Wenn man das nun mit anderen Zahlen der Literatur vergleicht, so zeigt sich eine annähernde Übereinstimmung. Bei Duchna und seinen Mitarbeitern wurden vergleichbare Zahlen von über 40 % bei bestehender arterieller Hypertonie und Schlafapnoe gefunden (12).

In dem bereits erwähnten Review von Wolk et al wird hinsichtlich der Patienten mit Hypertonie eine erhöhte Prävalenz von Schlafapnoesyndromen festgestellt und umgekehrt zeigt sich auch bei Patienten mit Schlafapnoe eine erhöhte Prävalenz der Hypertonie (47). In einer anderen prospektiven Kohortenstudie wird noch einmal deutlich, dass bei effektiver Therapie der obstruktiven Schlafapnoe mit nCPAP eine Besserung der Hypertonie zu erreichen ist (32), was auch die Gesamtprognose bezüglich der kardiovaskulären Mortalität der Patienten erheblich verbessert.

Die Verteilung der Schlafapnoe hinsichtlich der CSA und OSA ist auch in unserem Patientengut ähnlich dem bei Grunstein et al beschriebenen Patienten (17). Es ergibt sich ein Verhältnis der CSA von 6/19 (31,5 %) und der OSA von 13 /19 (68,4 %) bei per definitionem vorhandener Schlafapnoe. Der in der Literatur angedeutete Zusammenhang zwischen der Höhe des hGH

und des IGF-1-Spiegels konnte in unserer Studie nicht bestätigt werden (17). Es zeigte sich nur tendenziell ein Anstieg des RDI bei erhöhten hGH oder IGF-1 Level. Die bei Grunstein et al beschriebene Korrelation zwischen erhöhten IGF-I bzw. hGH und dem Auftreten zentraler Schlafapnoe wurde bei unserem Patientengut nicht gefunden (17). Nur ein Patient wies eine CSA und damit verbundene stark erhöhte IGF-I und hGH-Werte auf.

Lediglich ein Trend hinsichtlich der Schwere der Schlafapnoe und dem Grad der Aktivität zeichnete sich bei unserem Kollektiv ab. Da die Patientenzahl zu gering war, können auch hier keine signifikanten Daten erhoben werden. Tendenziell waren im Median bei den Patienten mit noch aktiver Erkrankung höhere RDI- Werte aufgezeichnet worden, aber ohne statistische Signifikanz. Dennoch zeigte sich, dass geheilte Patienten deutlich geringere RDIs aufweisen als solche, die eine aktive Erkrankung aufwiesen oder solche, die noch unbehandelt waren. Bisherige Studien über den Zusammenhang zwischen Akromegalie und Schlafapnoe wurden fast immer nur an Patienten mit aktiver Erkrankung durchgeführt. Die Heterogenität unseres Kollektivs bezogen auf den Aktivitätsgrad der Krankheit versucht ebenso den Krankheitswert hinsichtlich der Schlafapnoe bei Neuerkrankung darzulegen, als auch den Krankheitswert der Schlafapnoe, der sich auch nach medikamentöser Heilung der Akromegalie ergeben kann.

An der Universität in Hong -Kong wurden 14 Patienten mit Sandostatin-LAR behandelt und vorher und nach 6 - monatiger Behandlung im Schlaflabor untersucht. Es zeigte sich bei den Untersuchungen, dass es zu einer signifikanten Reduktion der respiratorischen Ereignisse unter Behandlung eines Somatostatinanalogens kam (44). Dennoch zeigte sich auch, dass die Schlafapnoe bei vielen Patienten durch alleinige medikamentöse Therapie der Akromegalie nicht ausreichend behandelt werden konnte und dann weitere Behandlungsmaßnahmen erfolgen sollten im Sinne einer CPAP- Therapie (23).

Auch diese und andere Studien zeigen wieder deutlich die multifaktorielle Genese der Schlafapnoe bei Akromegalie. Die Ursache ist nicht nur allein durch die Weichteilschwellung im Bereich des oberen Respirationstraktes oder durch die Vergrößerung der Zunge zu erklären, obwohl dies Faktoren sind, die die obstruktive Genese der Schlafapnoe bei Akromegalie verdeutlichen. Das

ist auch der Grund weshalb sich nach medikamentöser Behandlung die obstruktive Komponente bessert, da sich auch objektiv die Weichteilschwellungen zurückbilden. Dies wird in 2 Studien deutlich belegt (19,11). Ebenso wäre umgekehrt auch eine Besserung der zentralen Schlafapnoe zu erwarten, wenn man die hGH und IGF-I- Level senken würde, falls es wie bei Grunstein et al eine Korrelation zwischen der hormonellen Aktivität und dem Auftreten der CSA gibt. Dazu gibt es allerdings bisher keine Studien. Eine Arbeit von John G. Piper et al zeigt ähnliche Ergebnisse bezüglich der Verteilung der zentralen zur obstruktiven Schlafapnoe (35). In dieser retrospektiven klinischen Studie werden unter anderem auch die bisher noch kaum beleuchteten Komplikationen hinsichtlich der perioperativen Morbidität beschrieben. Bei Vorhandensein einer schweren Schlafapnoe präoperativ, kommt es häufiger zu Narkosezwischenfällen. Die Einstellung des Laryngoskopes kann durch die Makroglossie und die pharyngeale Weichteilschwellung so erschwert sein, dass eine Tracheotomie notwendig ist, um ein Larynxödem oder einen Laryngospasmus zu vermeiden (5). Mittlerweile ist durch die auch schon in mehreren Studien beschriebene medikamentöse Vorbehandlung mit einem Somatostatinanalogen nicht nur eine Tumorreduktion, sondern auch durch die bereits 2 - wöchige Behandlung ,eine Rückbildung der Weichteilschwellungen und somit eine präoperative Tracheotomie und andere Narkose- und Intubationskomplikationen weitgehend zu vermeiden (35). Eine weitere Arbeit von Herrmann und seinen Mitarbeitern zeigt ebenso, dass sich durch eine Therapie mit Octreotiden das Zungenvolumen reduziert und es auch so indirekt zu einer Verbesserung der obstruktiven Schlafapnoe führt (19).

Es gibt sogar klinische Studien die eine primäre Octreotidtherapie als Therapie der Wahl empfehlen (29,6).

Die meisten Studien hingegen zeigen, dass sich die GH und IGF-I- Spiegel in bis zu 68 % in den Normbereich senken lassen. Im Vergleich zur operativen Therapie, die als Goldstandard gilt, ist diese rein medikamentöse Therapie als Behandlungsmethode noch nicht etabliert. Außerdem wäre bei dieser Therapie eine lebenslange Behandlung erforderlich und daraus würde eine enormer Kostenfaktor entstehen. Abhängig von der Größe des Adenoms ergeben sich die postoperativen Heilungschancen .Bei Mikroadenomen sind

die postoperativen Heilungschancen bei 72 % und die der Makroadenome jedoch nur bei 50 % (14). Hinsichtlich der Schlafapnoe kann man bisher dazu kaum Aussagen treffen, da in den jetzigen Studien die Schlafapnoe als Symptom der Erkrankung noch kaum Beachtung fand. In unserem Kollektiv zeigte sich jedoch eine Tendenz, dass trotz optimaler medikamentöser Einstellung und Normalisierung der Laborparameter ein Schlafapnoesyndrom noch relativ häufig vorkommen kann. Die Arbeit von Ip et al allerdings beschrieb, dass es durchaus zu einer positiven Korrelation zwischen Reduktion des Apnoeindex und der gleichzeitig damit verbundenen Senkung des GH- Spiegels nach einer 6- monatigen Behandlung mit einem Long-term Somatostatinanalogen kommen kann , ohne, dass die Patienten eine konventionelle Therapie der Schlafapnoe mittels CPAP erhalten hatten (23). Eine andere Studie hingegen beschreibt die Situation recht passend und definiert den Outcome der medikamentösen Behandlung hinsichtlich der Schlafapnoe als individuell verschieden und nicht unbedingt durch eine alleinige Reduktion der Hormonspiegel zu erklären ist, sondern dass noch andere Faktoren eine Rolle spielen (40). Die Arbeit von Buyse et al erhärtet noch mal die These, dass durch Reduktion des RDI nach Behandlung der Akromegalie mit Octreotid es zu einem positiven Effekt des Octreotids am oberen Respirationstraktes kommen muss (4). Man könnte daraus schließen, dass wie bereits bei mehreren Autoren beschrieben es umgekehrt einen negativen Effekt des Wachstumshormons am oberen Respirationstraktes geben muss, der unter anderem für die Weichteilschwellung, Makroglossie und der daraus resultierenden Widerstandserhöhung verantwortlich ist.

7. Zusammenfassung:

Das untersuchte heterogene Kollektiv von 31 Patienten , das sowohl Behandelte, Geheilte als auch unbehandelte Akromegaliepatienten enthielt, zeigt im Vergleich zu den bisher durchgeführten Studien eine erhebliche Variationsbreite hinsichtlich der Krankheitsausprägung der Schlafapnoe bei Patienten mit Akromegalie. Eine bereits geheilte oder behandelte Akromegalie kann ebenso mit einem Schlafapnoesyndrom vergesellschaftet sein. 12 Patienten unseres Kollektivs, die per definitionem eine inaktive Erkrankung hatten, zeigten trotzdem erhöhte RDIs. Die aktiv Erkrankten zeigten zwar deutlich höhere RDIs , aber der Unterschied war nicht statistisch signifikant.

Die Geschlechterverteilung beim Schlafapnoesyndrom zeigte eine auffällige Verteilung im Vergleich zur Normalbevölkerung ohne Akromegalie. In unserem Kollektiv war wie auch schon in anderen Studien die Verteilung zwischen Männern und Frauen etwa gleich.

Eine klare Korrelation zeigt sich beim BMI und erhöhten RDIs. Ebenso ergibt sich eine statistisch signifikante Korrelation zwischen erhöhten RDIs und einer Hypertonie. Dies entspricht den Befunden bei Patienten mit Schlafapnoe ohne Akromegalie.

Wohingegen Korrelationen zwischen erhöhten Hormonspiegeln (IGF-I als auch hGH) und RDI im Gegensatz zu der Studie von Grunstein nicht gezeigt werden konnten.

Die auffallende Häufigkeit der zentralen Schlafapnoe bei der Akromegalie lies sich auch in unserem Kollektiv darstellen. Dass ein Einfluss der Höhe der Hormonspiegel auf die Atemregulation besteht, konnte bei unserem Kollektiv allerdings nicht gezeigt werden. In unseren Untersuchungen zeigt sich ein tendentieller Zusammenhang zwischen der Erkrankungsdauer und der Höhe der RDIs, obwohl keine statistisch signifikante Korrelation dargelegt werden konnte. Es ist jedoch ein Trend zu erkennen, dass bei aktiver Erkrankung im Laufe der Jahre die Wahrscheinlichkeit steigt ein Schlafapnoesyndrom zu erwerben.

Wir empfehlen daher sowohl bei aktiver als auch inaktiver Erkrankung, insbesondere bei länger andauernder Erkrankung, erhöhtem BMI und einer Hypertonie nach dem Vorhandensein eines Schlafapnoesyndroms bei

Akromegaliepatienten zu suchen. So können die Patienten rechtzeitig und adäquat behandelt werden um weitere Krankheitsfolgen, die aus einer unbehandelten Schlafapnoe resultieren zu mildern.

Es sind sicherlich noch weitere Studien notwendig, um letztendlich die Genese und die Auswirkungen des Schlafapnoesyndroms bei der Akromegalie vollständig zu klären, aber dennoch konnte unsere Studie einige wichtige Sachverhalte bearbeiten. Die geringe Inzidenz und Prävalenz der Akromegalie machen es schwierig eine wirkliche statistische Signifikanz für bestimmte Korrelationen aufzustellen, aber dennoch konnten in unserem Kollektiv einige Zusammenhänge dargestellt werden.

Somit lässt sich auch schlussfolgern, dass durch das Vorhandensein eines Schlafapnoesyndroms mit der daraus entstandenen erheblichen Morbidität zu einer erhöhten Mortalität führen kann.

8. Abkürzungen:

SA: Schlafapnoe

OSA: Obstruktive Schlafapnoe

MSA: Gemischte Schlafapnoe

CSA: Zentrale Schlafapnoe

OH: obstruktive Hypopnoe

SAS: Schlafapnoesyndrom

nCPAP: nasal continuous positive airway pressure

RR: Hypertonie

SEX: Geschlecht

RDI: Respiratory Disturbance Index

AI: Apnoe Index

EI: Entsättigungsindex

ITGV: Intrathorakales Gasvolumen

FEV 1: Einsekundeneinatmungskapazität

VK max: Vitalkapazität

R: Resistance

BMI: Body mass Index (kg / m²)

a: Alter in Jahren

EFF %: Schlafeffizienz

ID: Patientenidentifikationsnummer

hGH: humanes Growth-Hormon

STH: somatotropes Hormon

GH-RH: Growth homon Releasing Hormon

IGF-I: Insulin like Growth faktor

9. Literaturverzeichnis:

1. Marie Pierre, sur deux cas d'acromegalie. Rev.med. Paris 1886; 6: 297-333
2. Minowski O., Berliner Med. Wochenschrift 1887, 24: 371
3. Cushing Harvey, The pituary body and its disorders. Philadelphia. JB Lippincott.1912
4. K.V. Werder, klinische Neuroendokrinologie, Seite 44
5. Altmann H.W. ,Schultz W. Über ein knochenhaltiges Bronchialkarzinoid, morph. und klinische Beobachtung bei einer akromegalen Patientin, Beitr. Patholog. Anat. 1959; 120-455
7. Paul M. Stewart, Current therapy for acromegaly ; Tem. Vol. 11No.4, 2000
8. Colao A., Ferone D., Marzullo P., Lombardi G., Systemic Complications of Acromegaly, Epidemiology, Phathogenesis and Management, Endocrine Rewiew 25, 1, 102-152 , 2004
9. Jaffe C.A., Barkan A.L., 1992, Treatment of acromegaly with dopamine agonists,Endocrinol. Metab. Clin. North Am. ;21:713-735
- 10.ICSD ,Diagnostik and Coding Manual. Am. Sleep disorders Association. Rochester 1990
- 11.DMW 115, 1990; Die Schlafapnoe 182-186
- 12.DMW 117, 1992; Das Schlafapnoesyndrom 1928-1934
- 13.Nawroth/ Ziegler ,Klinische Endokrinologie, Seite 21

14. Roxburgh F. Collins A., Notes on a case of acromegalie BMJ; 1896,3-5
15. Hart T.B., Radow S.K., Blackard W.G., Tucker H., Cooper K R. Sleep apnea in active acromegaly Arch Intern Med. 1985, 94; 865-866
16. Grunstein RR, Ho YK, Sullivan CE, Sleep apnea in acromegaly Ann Intern Med. 1991; 115,527-532
17. Grunstein RR, Ho YK, Berthon –Jones M., Stewart D., Sullivan CE. Central sleep aonea is associated with increased ventilatory carbon dioxid and hypersekretion of GH in patients with acromegaly ,Am J respir. Crit. Care Med. 1994, Vol. 150; 496-502
18. Mezon BJ, West P, Maclean JP, Kryger MH, sleep apnea in acromegaly. Am J Med. 1980; 69, 615-618
19. Rosenow F, Reuter S, Deuss U, Szelies B, Hilgers RD, Winkelmann W, HeissWD .sleep apnea in treated acromegaly. Relative frequency and predisposing factors. Clin. Endocrinol. 1996; 45,563-569
20. Weiss V, Sonka K., Pretl M, Dostalova S, Klozar J, Rambousek P, Marek J, Haas T. Prevalence of the sleep apnea syndrome in acromegaly population. Endocrinol Invest 2000; 23515-519
21. Redline S. Young T. , Epidemiology and natural history of obstructive sleep apnea. Ear Nose Throat J 1993, 72 , 20-1 , 24-6
22. Ip MS, Tan KC, Peh WC, Lam KS. Effekt of sandostatin LAR on sleep apnea in acromegaly: correlation with computerized tomografic cephalometry and hormonal activity. Clin Endocrinol. 2001 55 ; 477-483

23. Piper G. J. , Dirks A. B., Vincent c. Traynelis, John C. van Gilder. Perioperative management and surgical outcome of the Acromegalic Patient with sleep apnea. *Neurosurgery* 1995, volume 36
24. Takumi Abe, Dieter K. Lüdecke. Effects of preoperative octreotide treatment on different subtypes of GH-secreting pituitary adenomas and outcome in one surgical center. *European Journal of Endocrinology* 2001:145 137-145
25. Connie B. Newman, S. Melmed ,A. George, D. Torigan, M. Duhaney, P. Snyder, W. Young, A. Klibanski, M. E. Molitch, R. Gagel, L. Sheeler, D. Cook, W. Malarkey, I. Jackson, M. Lee Vance, Barkan, L. Frohman, D. L. Kleinberg. Octreotide as primary therapy for Acromegaly. *Journal of Clin. Endocrinology and Metabolism* 1998: 3034-3040
26. A. Colao, D. Ferone, P. Marzullo, P. Cappabianca, S. Cirillo, V. Borlin, I. Lancranjan, G. Lombardi. Long-term effects of depot-long-acting Somatostatin Analog Octreotide on hormone levels and tumor mass: *Journal of Endocrinology and Metabolism* 2001.:2779-2786
27. M.S.M. Ip, K.C.B. Tan, W.C.G. Peh, K.S.L. Lam. Effect of Sandostatin LAR on sleep apnea in acromegaly: correlation with computerized tomographic cephalometry and hormonal activity. *Clinical Endocrinology* 2001: 55, 477-483
28. Saeki N., Isono S., Nishino T., Iuchi T. , Yamaura A., Sleep-disordered breathing in acromegalics in relation of hormonal levels and quantitative sleep study by means of bedside oximeter. *Endocrinology Journal* 1999: 46, 585-590
29. Buyse B., Michiels E., Bouillon R., Bobbeers H., Demedts M., Relief of sleep apnea after treatment of acromegaly: report of three cases and review of the literature. *European Respiratory Journal* 1997: 10, 1401-1404
30. Fahlbusch R., Honegger J., Buchfelder M., Acromegaly- the place of the neurosurgeon. *Metabolism* 1996 45: 65- 66

31. Rosenow F., Mc Carthy V., Caruso C.A., Sleep apnea in endocrine disease, Journal of sleep Research 2002 , 7, 3-11
32. Wriht A. D., Hill D.M., Lowy C., Fraser T. R., Mortality in acromegaly 1970, QJ Med. 34: 1-16
33. Alexander L., Appleton D., Hall R., Ross W. M., Wilkinson R., Epidemiology of acromegaly in the newcastle region. Clin. Endocrinology 1980, 12, 71-79
34. Jadresic A., Banks L.M., Child D. F., Diamant L., Doyle F. H., Fraser T. R., Jopling F., The acromegalic syndrome , QJ Med. 1982 , New Series 202, 189-204
35. Pekkarinen T., Partinen M., Pelkonen R., Livanianen M., Sleep apnea and daytime sleepiness in acromegaly, relationship to endocrinological factors , 1987 , 27 , 649-654
36. Evans C. C., Hipkin L. J., Murray G. M., Pulmonary function in acromegaly, Thorax 1977 , 32, 322-327
37. Perks W.H., Horrocks P.M., Cooper R.A., Bradbury S., Allen A., Baldock N., Prowse K., van't Hoff W., Sleep apnea in acromegaly, BMJ 1980 , 894-897
38. Nolte D., Woran stirbt ein Schlafapnoepatient ? , Atemwegs- und Lungenkrankheiten 2002, 28: 111-112
39. Strauer B.E., Werdan K., Funktionelle Dynamik des rechten Ventrikels und des Lungenkreislaufs bei obstruktiver Schlafapnoe, therapeutische Konsequenzen, 2004, Der Internist 45: 1101- 1107
40. Duchna H., Grote L., Sndreas S., Sleep disordered breathing and cardio- and cerebrovascular diseases, 2003, update of clinical significance and future perspectives . Somnologie 7, 101-121

41. Trainer P.J. et al. Treatment of acromegaly with Pegvisomant, a genetically engineered human growth-hormone receptor antagonist. *New Engl. J. Med.* 2000
42. Burwell C.S., Robin E.D., Whaley R.D., Bickelman A.G., Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation- a Pickwickian syndrome. *Am J Med.* 1956, 21: 811-818
43. Sullivan C.E., Parker S., Grunstein R.R., Ho K.Y., Schreiber T., Ventilatory control in sleep apnea. *Sleep and Respiration.* 1990 :325-336
44. Grossmann, *Clinical Endocrinology*, Seite 54
45. Walk R., Abu SM., Shamsuzzaman, Virend K., Somers, Obesity, Sleep apnea and Hypertension, Review. *Hypertension* 2003, 1067-1074
46. Vgantos AN., Tan TL., Bixler EO, Martin LF, Shubert D., Kales A., Sleep apnea and sleep disruption in obese patients. *Arch Intern Med.* 1994, 154, 1705-1711
47. Pepperd PE, Young T., Palta M., Skatrud J., . Prospektive studie of the association between SDB and hypertension. *N Engl J Med* 2000, 163, 1378- 1384
48. Hochban.W., Ehlenz.K., Conradt R., Brandenburg U. Obstructive sleep apnea in acromegaly: the role of craniofacial changes. *European Respir. J* 1999 14: 196-202
49. Dostalova S., Sonka K., Smahel Z., Weiss V., Marek J., Horinek D. Craniofacial abnormalities and their relevance for the sleep apnea aetiopathogenesis in acromegaly : *European Journal of Endocrinology* 2001 : 144; 491-497
50. Cadieux RJ., Kales A., Santen RJ., Bixler EO., Gordon R. Endoscopic findings in sleep apnea associated with acromegaly. *Clin. Endocrinology Metabol.* 1982, 55: 18-22

10. Lebenslauf

Name	Sonja Vay
Geburtsdatum	28.04.1968
Geburtsort	Brombachtal im Odenwald
Familienstand	ledig
Vater	Georg, Ludwig Vay geb. 29.1.1935
Beruf des Vaters	Postbeamter
Mutter	Helga Vay geb. 11.9.1942
Beruf der Mutter	Großhandelskauffrau
Schul Ausbildung	1974 – 1987 Gymnasium Michelstadt Abschluß : Abitur 1987
Berufsausbildung	1987 – 1988 Praktikum der Krankenpflege im Kreiskrankenhaus Erbach 1988 – 1991 Ausbildung als Krankenschwester im Kreiskrankenhaus Erbach Abschluß : Examen 1991
Beruflicher Werdegang	10/91 – 01/92 Klinik Dr. Rinecker, Chirurg. Intensivstation 02/92 – 06/94 Klinik Dr. Schreiber, Interne Wachstation 07/94 – 10/94 Klinik Dr. Schreiber, Chirurg. Intensivstation

Studium	09/97	Physikum
	08/98	1.Staatsexamen
	04/01	2.Staatsexamen
	06/02	3.Staatsexamen
Praktisches Jahr	05/01 – 04./02	Uni-Klinik HD und Spital Wil / Schweiz
Beruflicher Werdegang	08/02	Beginn des AIP im Uni- Klinikum HD Gastroenterologie
	02/04	Assistenzärztin an der IV. Medizinischen Klinik, Universitätsklinik Heidelberg