

Aus dem Max-Planck-Institut für Psychiatrie
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Dr. h.c. Florian Holsboer

Charakterisierung von Schmerzsyndromen bei Patienten mit Akromegalie

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

vorgelegt von
Erik Hanisch
aus Neustadt an der Weinstraße

2012

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

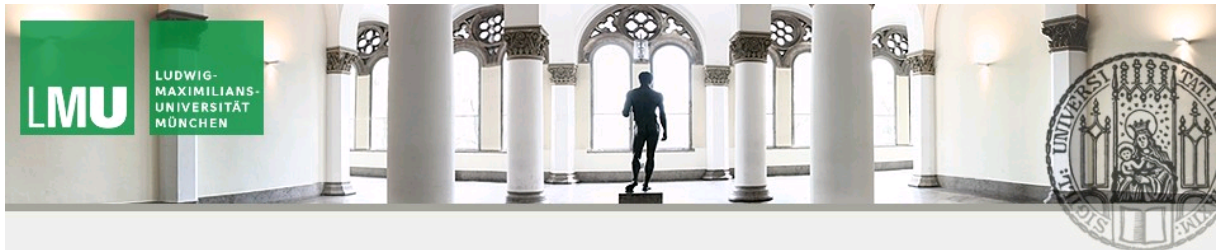
Berichterstatter: Prof. Dr. med. Günter Karl Stalla

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Roland Gärtner

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Caroline Jung-Sievers

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser,
FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 28.06.2012



Doktorarbeit

Charakterisierung von Schmerzsyndromen bei Patienten mit Akromegalie

Autor:

Erik Hanisch

TUM-Matrikel-No:

2623841

Betreuer:

Prof. Dr. med. G.K. Stalla

Erklärung

Hiermit versichere ich, die vorliegende Arbeit selbstständig verfasst zu haben. Ich habe keine anderen Quellen und Hilfsmittel als die angegebenen verwendet.

Ort, Datum

Erik Hanisch

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Hypophyse.....	1
1.2	Hypophysenadenome.....	2
1.3	Akromegalie.....	4
1.4	Akromegalie und Schmerz.....	14
1.5	Problemstellung.....	18
2	Material und Methodik	19
2.1	Studiendesign.....	19
2.2	Patienten/Probanden.....	19
2.3	Erhebung der klinischen Daten.....	20
2.4	Schmerzcharakterisierung.....	21
2.5	Depressionsscore und aktueller Gesundheitszustand.....	22
2.6	Statistische Analyse.....	23
3	Ergebnisse.....	24
3.1	Allgemeine Patientencharakteristika.....	24
3.2	Therapieoptionen.....	24
3.3	Komorbiditäten.....	25
3.4	Schmerzdiagnosen.....	26
3.5	Subgruppenanalyse.....	34
4	Diskussion.....	41
4.1	Hauptergebnisse.....	41
4.2	Methodenkritik.....	49
5	Zusammenfassung	52
6	Literaturverzeichnis	54
7	Dankvermerk	58

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Hormone des Hypophysenvorderlappens und ihre Steuerung durch den Hypothalamus ¹	1
Abbildung 2: Gesichtsfeldperimetrie mit bitemporaler Hemianopsie ³	3
Abbildung 3: Regulation und Wirkung von GH/IGF-1 auf Leber, Knochen und Muskel.....	6
Abbildung 4: Intrazelluläre Signalkaskade des Wachstumshormon-Rezeptors ⁸	6
Abbildung 5: Zellbiologische Dysbalance ⁸	7
Abbildung 6 : Therapiealgorithmus bei Akromegalie ¹³	12
Abbildung 7 : Angriffspunkte der verschiedenen Therapiearten bei Akromegalie ³	14
Abbildung 8: Schmerz und Steifheit verschiedener Gelenke bei sich in Remission befindenden Patienten nach Akromegaliebehandlung ¹⁷	15
Abbildung 9: Häufigkeitsverteilung der Schmerzgebiete.....	27
Abbildung 10: Sitz des Hauptschmerzes.....	28
Abbildung 11: Dauer eines einzelnen Schmerzanfalls.....	29
Abbildung 12: Subjektive Ursache des Hauptschmerzes.....	30
Abbildung 13: Begleitphänomene zum Hauptschmerz.....	31
Abbildung 14: Modell zum Zusammenhang von Kognition, Behinderung und Affekt ³⁷	46

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikation von Adenomen der Adenohypophyse ²	2
Tabelle 2: Häufigkeiten der verschiedenen MIDAS-Grade.....	33
Tabelle 3: Bestrahlungs-Subgruppenanalyse	35
Tabelle 4: Somatostatinanaloga-Subgruppenanalyse.....	36
Tabelle 5: Pegvisomant-Subgruppenanalyse	37
Tabelle 6: Korrelation Depression und Schmerz.....	38
Tabelle 7: Korrelation EQ-VAS-Score mit Schmerzintensitäten	39

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arterie
ACTH	Adreno Corticotropes Hormon
ADH	Antidiuretisches Hormon
ADS	Allgemeine Depressionsskala
al.	alumni
am	ante meridiem
BDI	Beck Depression Inventory
BMI	Body mass index
Bpm	beats per minute
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
cAMP	zyklisches Adenosin-Mono-Phosphat
cm	Centimeter
CoAA	nuclear receptor coactivator protein
CT	Computertomographie
DA	Dopaminagonist
DGSS	Deutsche Gesellschaft zum Studium des Schmerzes e.V.
d.h.	das heißt
D.m.	Diabetes mellitus
DNA	Desoxyribonucleinacid
EDV	elektronische Datenverarbeitung
EQ-VAS	EuroQoI Visuelle Analogskala
ERKs	extrazelluläre signalregulierte Kinasen
et al.	et alumni
evtl.	eventuell
FSH	Follikel-stimulierendes Hormon
GH	Wachstumshormon
GHRH	Wachstumshormon Releasinghormon
GPCR	G-Protein gekoppelter Rezeptor
h	Stunde
Hg	Quecksilber
HHL	Hypophysenhinterlappen
HHLI	Hypophysenhinterlappeninsuffizienz

HVL	Hypophysenvorderlappen
HVLI	Hypophysenvorderlappeninsuffizienz
HWS	Halswirbelsäule
i.	in
IGF-1	Insuline like Growth factor 1
IHS	International headache classification
Imp alpha	Protein aus der Importin Superfamilie
Imp beta	Protein aus der Importin Superfamilie
insg.	insgesamt
IRS	Insulin-Rezeptor-Substrat
JAK2	Janus Kinase 2
kg	Kilogramm
KHK	koronare Herzkrankheit
KTS	Karpaltunnelsyndrom
l	Liter
LH	luteinisierendes Hormon
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität
LWS	Lendenwirbelsäule
MAPK	mitogen activated protein kinase
MEK	MAP Kinase/ERK Kinase
MIDAS	Migraine disability assessment test
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MRI	magnetic resonance imagery
MRT	Magnetresonanz Tomographie
n	Anzahl
Na+	Natrium
N.	Nervus
NFPA	non functioning pituitary adenoma
ng	Nanogramm
oGTT	oraler Glukose Toleranz Test
OP	Operation
p	p-Wert/Signifikanzwert
PDI	pain disability index
pm	post meridiem
PRL	Prolaktin

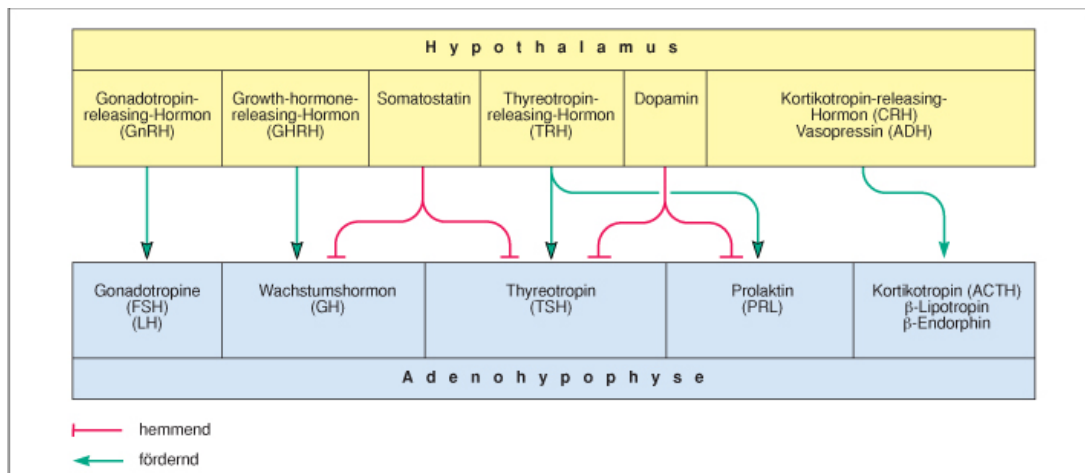
PSH	primary stabbing headache
P	phosphoryliert
PI3K	Phosphoinositoltriphosphatkinase
POU1F1	GH-Transkriptionsfaktor
PTP	Protein Tyrosin Phosphatase
QST	Quantitative sensory testing
QoL	Quality of life
r	Pearson´s r; Korrelationskoeffizient
RAF	durch RAS aktivierbare Kinase
RAS	ein G-Protein
RR	Riva Rocci; Blutdruckmessung
RNA	Ribonucleotidacid
SA	Somatostatinanalogon
SEM	Standardabweichung
SES	Schmerzempfindlichkeitsskala
SF-36	Short Form 36
SHC	Src homology 2 domain containing transforming protein
SMS	Somatostatin
SRIF	Somatostatin release-inhibiting factor
SRL	Somatostatinreleaser
SSTR	Somatostatinrezeptor Subtyp
STAT	signal transducer and activator of transcription
SUNCT	short-lasting unilateral neuralgiform headache, conjunctival injection and tearing
TSH	Thyroidea stimulierendes Hormon
v.a.	vor allem
vs.	versus
Vgl.	Vergleich
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Einleitung

1.1 Hypophyse

Die Hypophyse besteht aus zwei funktionell und entwicklungsgeschichtlich verschiedenen Anteilen, der Adenohypophyse (Hypophysenvorderlappen) und der Neurohypophyse (Hypophysenhinterlappen). Sie wiegt ca. 0,6 g bei einem maximalen Durchmesser von 10-15 mm und liegt in der mittleren Schädelgrube in der Sella Turcica, in enger Nachbarschaftsbeziehung zu Chiasma opticum, Sinus sphenoidale und Sinus cavernosus.

In einem zirkadian unterschiedlichen Rhythmus werden dort unter der Kontrolle von Hypothalamus und einem Feed-back-Mechanismus verschiedene für den Organismus lebensnotwendige Hormone ausgeschüttet. Im HVL sind das Gonadotropine (FSH, LH), Wachstumshormon (GH), Thyreotropin (TSH), Prolaktin (PRL), Kortikotropin (ACTH), β -Lipotropin und β -Endorphin; im HHL respektive Oxytocin und Anti-Diuretisches- Hormon (ADH).



Böcker et al.: Pathologie, 3.A. © Elsevier GmbH. www.studentconsult.de

Abbildung 1: Hormone des Hypophysenvorderlappens und ihre Steuerung durch den Hypothalamus¹

1.2 Hypophysenadenome

Hypophysenadenome werden sowohl unterteilt in hormonaktive und hormoninaktive (NFPA-Typ) Adenoma, als auch nach dem Durchmesser in Mikro- (kleiner 10mm) und Makroadenom (größer/gleich 10mm).

Adenomklasse	Häufigkeit in %
Adenom mit Sekretion von Prolaktin (Prolaktinom)	33%
Adenom mit Sekretion von Wachstumshormon	15%
Adenom mit Sekretion von Kortikotropin	10%
Adenom mit Sekretion von Thyreotropin	1%
Adenom mit Sekretion von Gonadotropinen	8%
Adenom mit Sekretion von α -Untereinheiten der Glykoproteinhormone (α -only-Adenom)	5%
Adenom mit Sekretion mehrerer Hormone (plurihormonales Adenom)	13%
Adenom ohne Sekretion von Hormonen (NFPA)	15%

Tabelle 1: Klassifikation von Adenomen der Adenohypophyse mit Angabe der ungefähren Häufigkeitsverteilung².

Durch die Größenzunahme der Hirnanhangsdrüse kommt es häufig zu lokalen Symptomen. So lässt sich zum Beispiel im Röntgenbild eine Erweiterung der Sella mit Arrosion des Processus clinoideus finden. Eine Sehstörung durch Kompression des Chiasma opticum oder der Sehnerven in Form einer bilateralen homonymen Hemianopsie, eine Kompression

des restlichen Hypophysengewebes mit der Folge eines Funktionsverlustes, oder aber eine Erhöhung des intrakraniellen Druckes, welcher zu Kopfschmerz, Übelkeit und Erbrechen führen kann, werden berichtet.

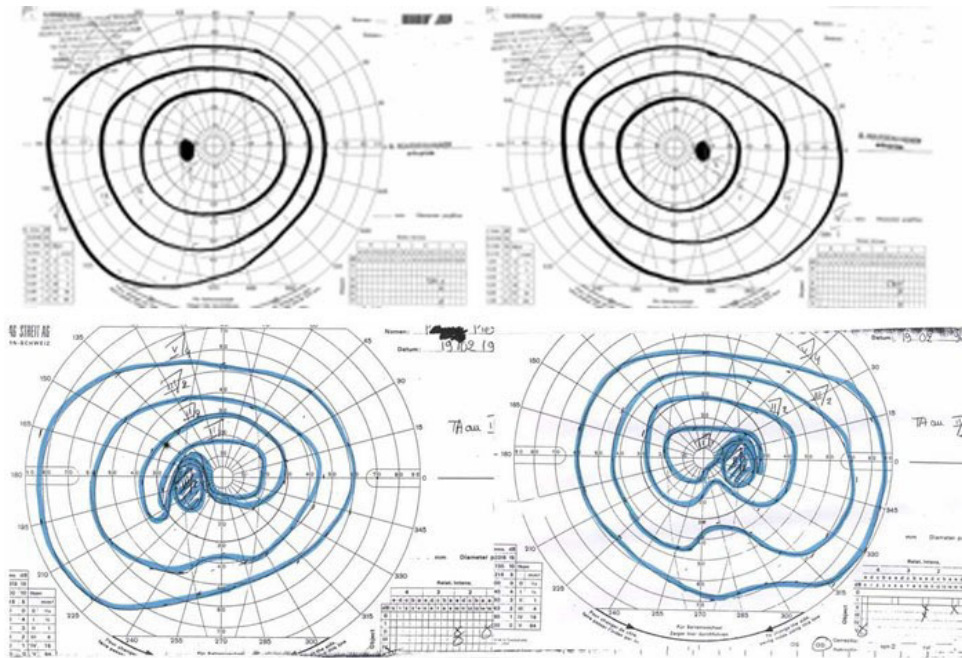


Abbildung 2: Gesichtsfeldperimetrie mit bitemporaler Hemianopsie aufgrund von Kompression des Chiasma opticum bei Hypophysenadenom (unten) im Vergleich zu Normalbefund (oben)³

Bei den hormonaktiven, also den hormonesezernierenden Typen, ist der zirkadiane Sekretionsrhythmus oft aufgehoben. Hypophysenadenome machen ca. 10-15% aller operierten intrakraniellen Tumore aus.

1.3 Akromegalie

1.3.1 Definition und Epidemiologie

Akromegalie (auch Hyperpituitarismus) ist eine durch erhöhte Wachstumshormonsekretion (ektop oder hypophysär) erzeugte Vergrößerung der Akren. Ursache ist meist ein Wachstumshormon (GH)-produzierendes Hypophysenadenom im HVL.

Akromegalie ist eine seltene endokrinologische Erkrankung, in Deutschland beträgt ihre Inzidenz 3-4/1 000 000 bei einer Prävalenz von 40-70/ 1 000 000 ⁴, wobei überwiegend Patienten in der 4. und 5. Lebensdekade betroffen sind. Neuere Daten legen sogar eine höhere Prävalenz nahe ⁵. Geschlechtsspezifisch sind keine Unterschiede auszumachen.

Die Bezeichnung „Akromegalie“ ist auf das Jahr 1886 zurückzuführen, in dem der Franzose Pierre Marie zwei Patienten mit diesem Krankheitsbild beschrieb, die beide eine Hypophysenvergrößerung aufzuweisen hatten ⁶.

1.3.2 Physiologie des Wachstumshormons

Das im Hypothalamus gebildete Growth Hormone Releasing Hormone (GHRH) stimuliert die Freisetzung von GH, Somatostatin (SMS) inhibiert sie. Die Ausschüttung des Wachstumshormons erfolgt pulsatil in einem zirkadianen Rhythmus mit Sekretionsmaximum in der Nacht. Des Weiteren ist GH ein „Stresshormon“, welches im Falle von Hypoglykämie, Stress, Schmerz, Stimulation von alpha2-Rezeptoren, körperlicher Arbeit, etc. zusätzlich sezerniert wird.

Die Wirkung des GH wird über GH-Rezeptoren und indirekt über den v.a. in der Leber synthetisierten Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1) vermittelt, wozu eine euthyreote Schilddrüsenfunktion von Nöten ist. Beide Hormone stimulieren die DNA-, RNA- und

Proteinsynthese, wodurch sie v.a. wachstumsfördernd wirken; so sind sie wichtig für das Skelettwachstum, wobei vor dem Epiphysenfugenschluss GH/IGF-1 das Längenwachstum, nach dem Schluss der Epiphysenfugen das Dickenwachstum der Knochen stimuliert wird. Des Weiteren erhöhen sie den Glucosespiegel und die freien Fettsäuren im Blut bei gleichzeitigem Wachstum des Fettgewebes, was bei einer GH-Überproduktion hyperglykämisch, also diabetogen wirkt. Durch die Beeinflussung des Proteinstoffwechsels lässt sich die anabole Wirkung von GH/IGF-1 erklären. Die anabole und mitogene Funktion führt zu Organwachstum, Schweißdrüsenstimulation, Mineralisierung der Knochen und sogar zu einer Steigerung der Immunabwehr.

IGF-1 hat neuroprotektive, neurogene, gliogene, synapsenbildende, neurotransmitterfreisetzungsmulierende und gefäßmodulierende Eigenschaften; Im ZNS induziert IGF-1 neuronale Aktivität, Gen-Expression, Neuroplastizität und Neurogenese. Zudem stehen niedrige Serum-IGF-1-Spiegel im Zusammenhang mit neurodegenerativen Krankheiten (z.B. Amyotrophe Lateralsklerose, Alzheimer) ⁷.

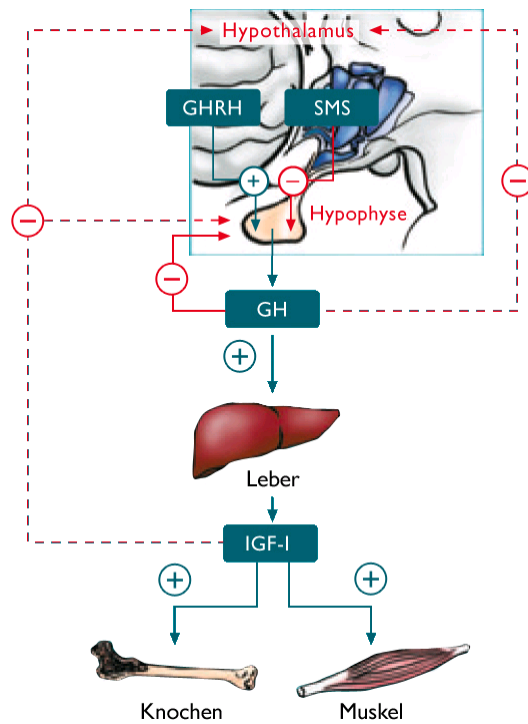


Abbildung 3: Regulation und Wirkung von GH/IGF-1 auf Leber, Knochen und Muskel (aus <http://www.leben-mit-akromegalie.de/dotAsset/26913.jpg>)

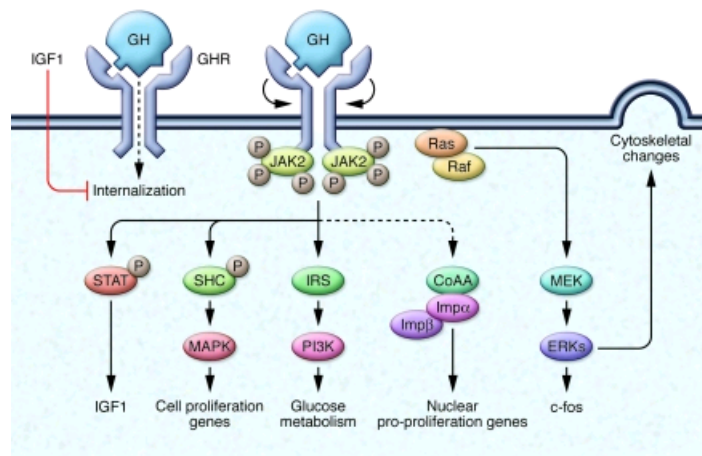


Abbildung 4: Intrazelluläre Signalkaskade des Wachstumhormon-Rezeptors ⁸

1.3.3 Pathophysiologie

Als ursächlich für die Entstehung des Hyperpituitarismus wird eine somatische Mutation mit monoklonaler Expansion einer Hypophysenzelle nach der Multiple-Hit-Theorie gesehen ⁴.

Somit kommt es zu einer Überproduktion des somatotropen Wachstumshormons.

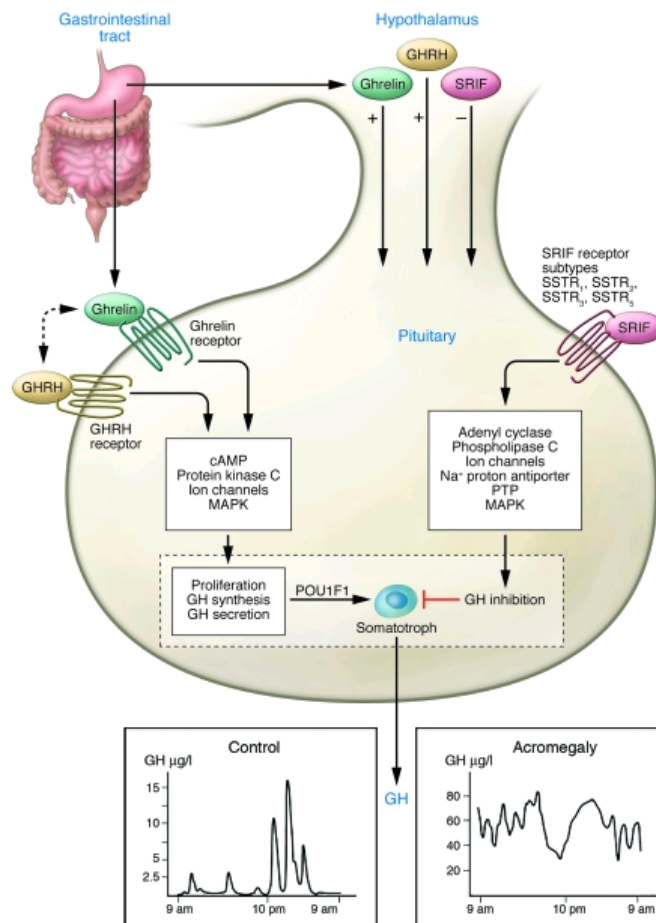


Abbildung 5: Zellbiologische Dysbalance führt zu abnormal hoher GH-Sekretion bei Akromegalie ⁸

1.3.4 Krankheitsbild der Akromegalie

Tritt der Hormonexzess vor Abschluss der Epiphysenfugen, also vor dem Erreichen des Erwachsenenalters, auf, kommt es zum Gigantismus (akromegaler Riesenwuchs). Nach abgeschlossenem Längenwachstum entwickelt sich das klinische Bild der Akromegalie, welches sich durch Dickenwachstum der Knochen und Proliferation von Bindegewebe und anderer

Gewebearten auszeichnet. Äußerlich sind v.a. die übermäßig proportionierten Akren als auch die vergrößerten Hände und Füße sowie die vergrößerten Gesichtszüge zu erkennen. Zudem kommen eine Verdickung der Haut mit Hypertrichosis und Hyperhydrosis, Arthropathien, Viszeromegalie (besonders Kardiomegalie, Makroglossie), Schlafapnoesyndrom, Hypertonus, diabetogene Stoffwechsellage, Neigung zu Depressionen, Galaktorrhö und evtl. Amenorrhö bei der Frau bzw. Gynäkomastie und Verlust der Libido beim Mann.

Das Zusammenspiel von Hypertonus, Arrhythmien, Glukoseintoleranz und diastolischer Dysfunktion führt zu Herzinsuffizienz. Biventrikuläre kardiale Hypertrophie findet sich schon im frühen Krankheitsverlauf. Hieraus resultiert ein erhöhtes kardiales Output, welches zusammen mit einem erhöhten Plasmavolumen zu Hypertonus führt. Dieser wiederum begünstigt zusammen mit der diabetogenen Stoffwechsellage die Entstehung von Arteriosklerose. Der antinatriuretische Effekt des GH führt zu einem erhöhten extrazellulärem Volumen mit Weichteilschwellung und Viszeromegalie.

Makroglossie, laryngeale und pharyngeale Schleimhauthypertrophie führen zu einer Obstruktion der oberen Luftwege mit Schnarchen und Hypoventilation und bei bis zu 50% der Patienten zu einem Schlafapnoesyndrom⁸.

Außerdem leiden Akromegale unter Schmerzen im Allgemeinen, Arthropathien, Arthralgien, Myokardinfarkt, Brustschmerz, peripheren Ödemen, Urolithiasis, Malignomen, Parästhesien, Karpaltunnelsyndrom, exzessivem Schwitzen, Gedächtnis- und Konzentrationsproblemen, sowie Depressionen. Gehäuft finden sich auch Schilddrüsenstruma⁹ und Hyperprolaktinämie.

Neurologische Symptome treten aufgrund von hypophysärer Raumforderung und evtl. Schädigung benachbarter Nervenstrukturen **(a)** oder erhöhter systemischer GH-Konzentration **(b)** auf.

a) neurologische Symptome wegen Raumforderung:

- Chiasma-Syndrom: durch Druck auf das Chiasma opticum oder durch Ischämie seiner Nervenfasern kommt es zu langsam progredienten Gesichtsfelddefekten (oben lateral) bis hin zur bitemporalen Hemianopsie
- Sinus-cavernosus-Syndrom: bei Einbruch des Tumors in diesen hinein kommt es zu Doppelbildern oder Pupillenstörungen assoziiert mit retrobulbärem oder periorbitalem Schmerz aufgrund einer Occulomotorius-Läsion. Evtl. können auch der N. abducens oder der N. trochlearis beschädigt sein. Falls der N. trigeminus betroffen ist, können sowohl Dauerschmerzen (dumpf oder brennend), Sekundenschmerz oder Sensibilitätsstörungen auftreten.
- Herdsymptome: Hemiparese, Aphasie, Epilepsie falls A. carotis interna oder A.cerebri media oder anterior befallen sind, bzw. es zu einer Adenomausdehnung bis hin zum Temporallappen kommt.
- Hirndruckzeichen: bei suprasellärem Wachstum kann der Liquorabfluss über die Foramina Monroi behindert werden (Stauungspapille).
- Hypophysenapoplex: Ophtalmoplegie.
- Hypophysenvorder- (HVLI) bzw. Hypophysenhinterlappeninsuffizienz (HHLI): Durch das verdrängende Wachstum des Adenoms kann es zu einer partiellen bis hin zu einer kompletten Hypophysenvorder- (HVLI) bzw. Hypophysenhinterlappeninsuffizienz (HHLI) kommen. Bei der HVLI kommt es je nach Befall zu einem Ausfall der kortikotropen, thyreotropen, gonadotropen bzw. somatotropen Achse. Im Falle einer (zusätzlichen) HHLI kommt es zu einem Mangel an ADH (Antidiuretisches Hormon) bzw. Oxytocin.

b) neurologische Symptome wegen systemisch erhöhtem GH:

- Karpaltunnel-Syndrom
- Polyneuropathie (nicht diabetes-assoziiert)
- Myopathie: Im Verlauf der Akromegalie kann es zu einer langsam progredienten, proximal betonten Muskelschwäche mit verstärkter Ermüdbarkeit kommen, die auch mit Muskelschmerzen einhergehen kann. Eine Muskelatrophie fehlt.

Akromegale Muskelschwäche resultiert aus der direkten GH-Wirkung auf den Muskel in Kombination mit einer metabolischen Dysbalance (Hypothyreodismus, Hypoadrenalismus, Diabetes); überdies spielen mechanische Faktoren eine Rolle ¹⁰.

Neuropathischer Schmerz:

- Ulnare Neuropathie
- myofaszialer Schmerz aufgrund von Mandibula-“Über“-Wachstum ¹¹.

Kopfschmerz

1.3.5 Diagnose der Akromegalie

In der Regel dauert es ca. 8 bis 9 Jahre bis zur Diagnosestellung der Akromegalie. An Bedeutung gewinnt dieser Wert durch die Erkenntnis, dass Akromegale im Vergleich zur Normalbevölkerung eine um ca. 10 Jahre verkürzte Lebenserwartung haben, bedingt durch eine erhöhte Morbidität an kardiovaskulären- und Stoffwechselerkrankungen ¹².

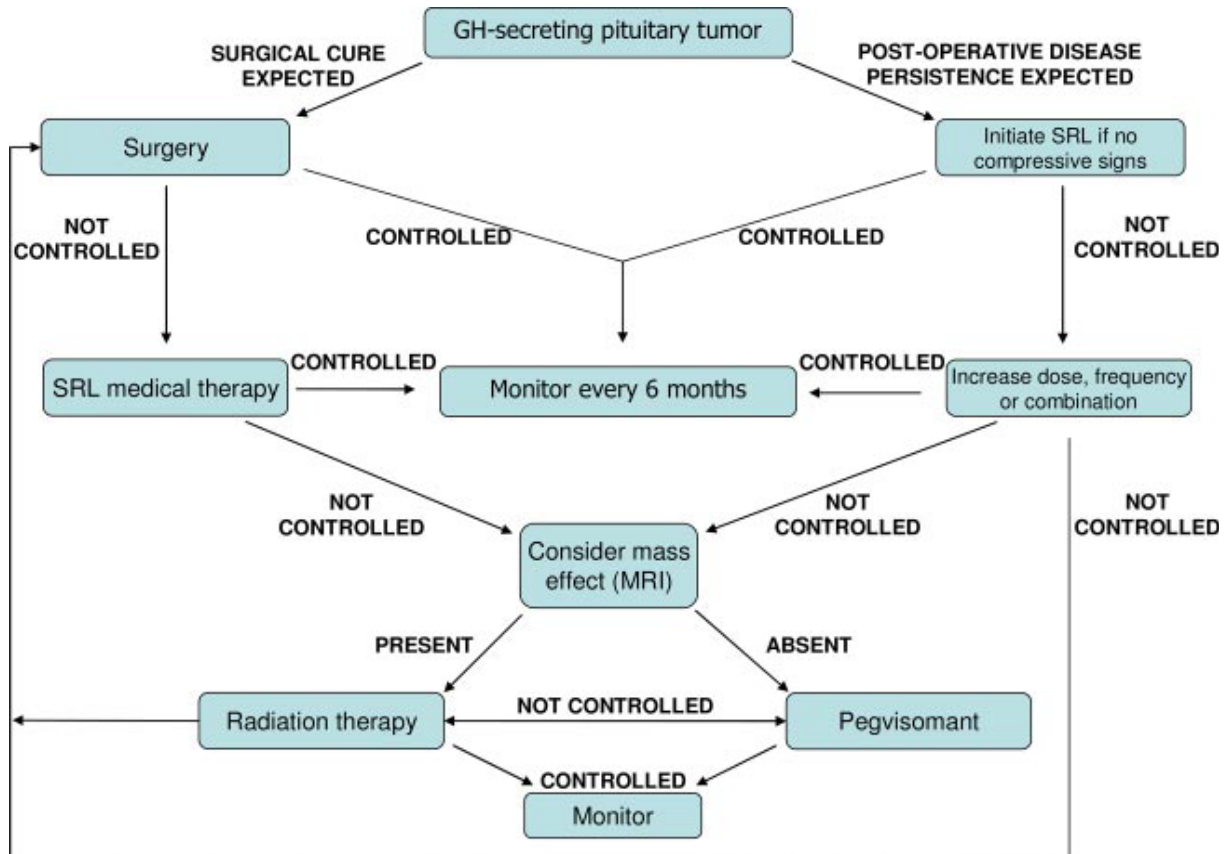
Mit Hilfe des oralen Glukose Toleranztests (oGTT) wird geprüft, ob GH bis unter 1 Mikrogramm/l supprimierbar ist, des Weiteren soll das spontan gemessene GH unter 0,4 Mikrogramm/l liegen; wenn dazu ein normales IGF-1 vorliegt, kann eine Akromegalie ausgeschlossen werden ⁸. Mit einem CT bzw. MRT muss nach einem Hypophysenadenom

gesucht werden, evtl. sollte eine Perimetrie und Visusprüfung im Rahmen einer augenärztlichen Untersuchung erfolgen.

1.3.6 Therapie der Akromegalie

Therapieziele bei Akromegalie sind Reduktion der Mortalität, Verkleinerung der Tumormasse und die adäquate Behandlung der Komorbiditäten.

Um diese Ziele zu erreichen, sollte die basale GH-Sekretion auf weniger als 2,5 ng/ml gesenkt und der IGF-1-Spiegel im alters- und geschlechtsspezifischen Normbereich gehalten werden. Die TumorgroÙe kann durch Chirurgie, Strahlentherapie, Dopaminagonisten und Somatostatinanaloga reduziert werden. Oft reichen weder die chirurgische Adenomexstirpation noch die biochemische Kontrolle der Akromegalie für die Behandlung der Komorbiditäten aus, sodass weitere entsprechende Therapiemodalitäten ausgeschöpft werden müssen ¹³.

Abbildung 6 : Therapiealgorithmus bei Akromegalie¹³

Operation

Die transsphenoidale Operation ist bei intrasellären Mikroadenomen, nichtinvasiven Makroadenomen sowie bei vom Tumor verursachten Kompressionssyndromen Therapie der ersten Wahl. Allerdings hängt der Erfolg in großem Masse von der Erfahrung des Operateurs ab, der mind. 50 Hypophysenop's pro Jahr durchführen sollte¹³.

Medikamente

- **Somatostatinanaloga (Octreotid, Lanreotid):** Über ihre Wirkung an den Somatostatinrezeptorsubtypen zwei und fünf kontrollieren beide auf dem Markt erhältlichen Substanzen effektiv die GH-Sekretion und reduzieren darüber hinaus die Tumormasse. Sie werden sowohl als first-line Therapie für den Fall, dass eine Operation als

nicht aussichtsreich eingestuft wird, als auch prä- und postoperativ sowie im Rahmen einer Strahlentherapie als Goldstandard eingesetzt. Ihr Nebenwirkungsprofil umfasst abdominelle Blähungen und Krämpfe sowie das Auftreten multipler kleiner Gallensteine, ohne jedoch eine Cholecystitis zu verursachen ¹³.

- **GH-Rezeptorantagonisten (Pegvisomant):** Pegvisomant ist ein gentechnisch hergestelltes Wachstumshormonanalogen mit einer hohen Affinität zum GH-Rezeptor, ohne diesen jedoch zu aktivieren. Seine Wirkung hängt von den endogen hergestellten GH-Spiegeln, also von Größe, Aktivität und Typ des Adenoms, ab ¹⁴. Eingesetzt wird es, wenn mittels Operation, Radiatio und Medikamenten keine biochemische Kontrolle erzielt werden kann, bzw. eine SA-Therapie nicht toleriert wurde. Nebenwirkungen sind Leberfunktionsstörung und Tumorwachstum ¹⁵.
- **Dopaminagonisten:** Von den zur Verfügung stehenden Dopaminagonisten wird in der Regel nur Cabergolin in der Therapie der Akromegalie eingesetzt. Allerdings zeigt es nur bei weniger als 10% der Patienten einen Effekt. Indiziert ist es als einzig verfügbares oral applizierbares Medikament gegen Akromegalie bei Patienten, die eine subkutane Injektion ablehnen, postoperativ in selektioniertem Patientengut sowie in Kombination mit SA. ¹³

Strahlentherapie: Die Strahlentherapie wird heute als Therapie der dritten Wahl für den Fall, dass weder mit medikamentöser noch operativer Therapie eine Kontrolle der biochemischen Parameter und des Tumorwachstums erreicht werden kann, gesehen. In über 60% der Fälle kann durch Bestrahlung die GH-Ausschüttung vermindert und die IGF-1-Spiegel normalisiert werden ¹⁶. Allerdings kann es bei über 50% der bestrahlten Patienten zu einer Hypophyseninsuffizienz sowie bei ca. 5% zu einer Sehbeeinträchtigung kommen ¹³.

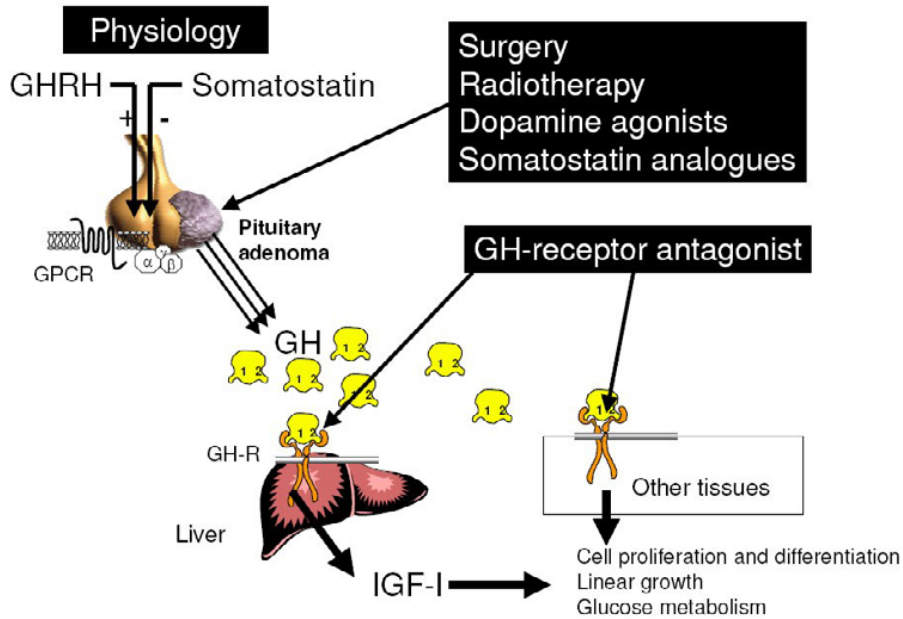


Abbildung 7 : Angriffspunkte der verschiedenen Therapiearten bei Akromegalie ³

1.3.7 Prognose der Akromegalie

Akromegale haben im Vergleich zur Normalbevölkerung eine um ca. 10 Jahre verkürzte Lebenserwartung, bedingt durch eine erhöhte Morbidität an Kardiovaskulären- und Stoffwechselerkrankungen ¹².

1.4 Akromegalie und Schmerz

Akromegaliepatienten leiden unter einer Vielzahl von Schmerzsyndromen, insbesondere der Arthralgie, dem Karpaltunnelsyndrom (KTS), Kopfschmerzsyndromen, Parästhesien, Arthritiden und nozizeptivem und neuropathischem Schmerz in allen Facetten. Über Gelenkschmerzen berichten 77% aller Patienten, über 30% der Patienten benötigen daher Analgetika ¹⁷.

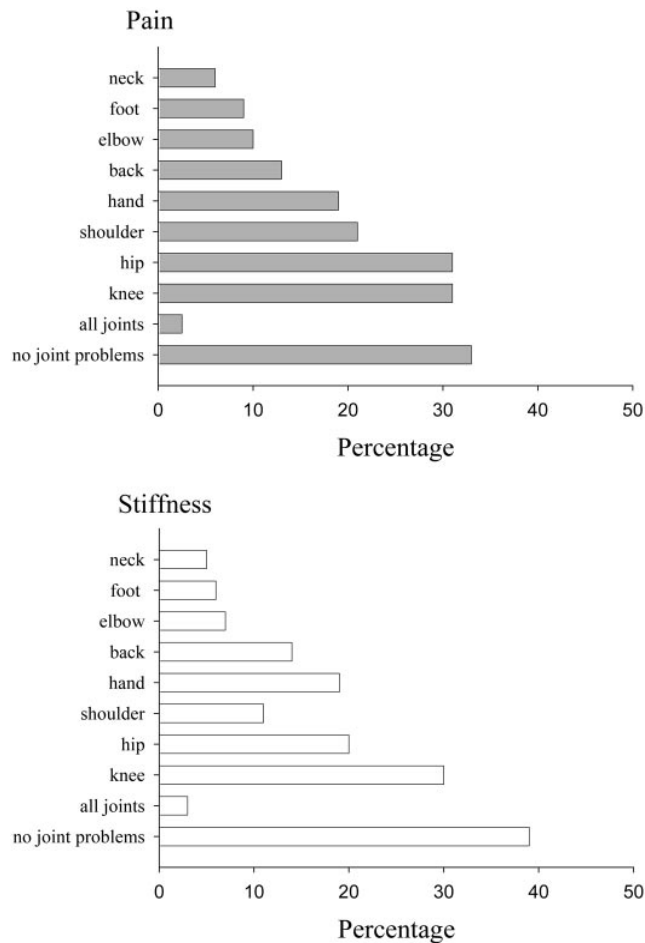


Abbildung 8: Schmerz (oben) und Steifheit (unten) verschiedener Gelenke bei sich in Remission befindenden Patienten nach Akromegaliebehandlung. Bei einem Großteil der Patienten sind mehrere Lokalisationen betroffen¹⁷.

- Karpaltunnel-Syndrom: Prävalenz von 35 bis zu über 80%, vereinzelt sogar die Hauptkomplikation bei Akromegalie. Verursacht wird das KTS durch eine Größenzunahme aufgrund eines Ödems im N. Medianus, nachgewiesen durch eine Signalintensitätssteigerung im MRT und NICHT durch eine Kompression von außen durch den Karpaltunnel bzw. durch eine Volumenzunahme des Karpaltunnelinhalts¹⁸. Symptome sind anfangs Brachialgia paraesthetica nocturna, später auch tagsüber Schmerzen, Missempfindung und Gefühlsstörungen (Digiti 1-4 radial), dazu kommt eine Atrophie der Thenarmuskulatur. Bei Normalisierung des GH-Spiegels ist das KTS in der Regel reversibel.

- Polyneuropathie (nicht diabetes-assoziierte): symmetrische, distal betonte hypertrophische sensomotorische Polyneuropathie bei ca. 65% der Akromegalen mit Parästhesien, Schmerzen, Sensibilitätsverlust, Paresen und Reflexverlusten ¹⁹.

GH hat keine spezifische metabolische Wirkung auf Neuropathie bei Akromegalen; aber stark erhöhte GH-Spiegel über einen kurzen Zeitraum bzw. leicht erhöhte Spiegel über einen längeren Zeitraum koinzidieren mit Demyelinisierung oder Zwiebelschalenbildung, persistierende GH-Spiegelerhöhung koinzidiert mit einer progressiven peripheren Nervenschädigung und progressiver klinischer Neuropathie ²⁰.

- Myopathie: Muskelschmerzen können auch im Rahmen einer bei Akromegalie vorkommenden progredienten, proximal betonten Muskelschwäche auftreten.

Neuropathischer Schmerz:

- ulnare Neuropathie im Cubital Tunnel bei 21% der untersuchten Akromegaliepatienten; unter Akromegalie-Therapie in 62% der Fälle Verbesserung der Symptomatik ²¹.
- myofaszialer Schmerz aufgrund von Mandibula-“Über“-Wachstum ¹¹.

Kopfschmerz:

kurzeitige unilaterale neuralgiforme Kopfschmerzattacken mit konjunktivaler Zeichnung und Tränenfluss (=SUNCT) kommen unter anderem bei Akromegalie- und Prolaktinom-Patienten vor. In einem Case Report hörten die Schmerzen nach transsphenoidaler Tumorresektion sofort auf. Da es sich um ein Mikroadenom handelte, wird dieses Syndrom wahrscheinlich über Hormone vermittelt, und nicht über einen Masseneffekt des Tumorgewebes ²².

Die Hypophysentumorgröße steht nicht in direkter Beziehung zum Kopfschmerz;

28 Akromegalie-Patienten (19 mit Makroadenom, 9 mit Mikroadenom; 7 von 28 mit Sinus-Cavernosus-Invasion) und 20 NFPA-Patienten (alle mit Makroadenom, davon 4 mit Sinus-Cavernosus-Invasion) wurden zusammen mit anderen Hypophysentumor-Patienten (insg. n= 84) bezüglich Kopfschmerz untersucht. Hiervon hatten 71% unilateralen Kopfschmerz, wovon 88% immer auf der gleichen Seite auftraten. In 79% der Fälle war die Kopfschmerz-lokalisierung orbital/retroorbital bzw. bei 64% frontal. In 71% der Fälle beschränkte sich das Kopfschmerzgebiet auf das Innervationsgebiet des N. Trigeminus. Heftige Schmerzen beschrieben 65% der Patienten, 63% die Qualität als pochend. Insgesamt hatten 53% einen chronischen täglichen Kopfschmerz (≥ 15 Tage mit Kopfschmerz pro Monat), mit einer medianen Dauer von 7h pro Attacke und einer medianen Häufigkeit von 20 Attacken pro Monat. Die häufigsten damit assoziierten Symptome waren Lichtscheu (71%) und Übelkeit (58%).

Allerdings kamen bei fast der Hälfte der Patienten Kopfschmerzen gehäuft in der Familie vor. Nach der IHS-Klassifikation handelte es sich vor allem um chronische Migräne (46%), episodische Migräne (30%), wobei SUNCT exklusiv und primärer pochender Kopfschmerz zu 87% nur bei Akromegalie- und Prolaktinom-Patienten auftrat. Bei Akromegalie gab es noch einen Clusterkopfschmerz sowie drei Fälle die nach den IHS-Kriterien nicht klassifizierbar waren.

In dieser Studie litten die Akromegalie-Patienten unter den meisten MIDAS-Tagen (im Schnitt ca. 35d); insg. 48% hatten MIDAS-Scores mit hohem Schweregrad, aufgrund dessen ein Antrag auf körperliche Behinderung überlegenswert wäre.

In insgesamt 49% der Fälle verbesserte sich die Kopfschmerzsymptomatik nach OP; nach Somatosatin-Administration verschwand bei 64% der Akromegalen der Kopfschmerz ganz (folglich besteht wahrscheinlich ein Zusammenhang zwischen Tumoraktivität und Kopfschmerz). Wahrscheinlich hängt der Kopfschmerztyp von patientenabhängigen Faktoren und einer familiären Prädisposition ab ²³.

1.5 Problemstellung

Ziel dieser klinischen Studie ist es, die Schmerzcharakteristika von Akromegalen und ihre Response auf verschiedene Therapieschemata zu untersuchen. Dafür wurden 81 akromegale Patienten befragt und untersucht, die in der Endokrinologischen Ambulanz des Max-Planck-Instituts für Psychiatrie in München behandelt werden. Als Referenzgruppe wurden n=60 Patienten mit hormoninaktiven Hypophysenadenomen untersucht und befragt.

Wir hypothesierten, dass Akromegaliepatienten, die zwar leitliniengerecht versorgt werden, in Bezug auf die Schmerztherapie untertherapiert sind. Dies könnte auf morphologische Veränderungen des Nervengewebes und damit schlechteres therapeutisches Ansprechen oder eine fehlende interdisziplinäre Zusammenarbeit zurückzuführen sein.

Ziel war es daher die Schmerzcharakteristika und beeinflussenden Faktoren bei Akromegaliepatienten näher zu beschreiben und die Auswirkungen auf die Depressivität und Lebensqualität zu untersuchen.

Erkenntnisse in diesem Bereich könnten in Zukunft die Versorgung Akromegaler im Sinne einer individualisierten und spezifischeren Schmerztherapie verändern.

2 Material und Methodik

2.1 Studiendesign

Prospektive diagnostische Querschnittsstudie mit 81 Akromegaliepatienten und 60 NFPA-Kontrollfällen.

Hierzu wurden der DGSS-, PainDETECT- und MIDAS-Fragebogen für die Schmerzuntersuchung, der BDI-Fragebogen zur Depressionsuntersuchung sowie EQ-VAS-Fragebogen zur Beurteilung des aktuellen Gesundheitszustandes benutzt.

2.2 Patienten/Probanden

Akromegaliepatienten

Zwischen März 2006 und Januar 2008 wurden 145 Patienten im Alter von über 18 Jahren mit zuvor bestätigter Akromegalie, die regelmäßig in der Neuroendokrinen Ambulanz des Max-Planck-Institutes für Psychiatrie in München oder der Klinik für Innere Medizin der Ludwig-Maximilians-Universität München behandelt werden, von den EDV-Systemen der genannten Institutionen erfasst. Die Kontaktaufnahme erfolgte per Brief, in dem Studienziel und –design erläutert wurden, oder aber per Telefon, falls auf dem Briefweg nicht geantwortet wurde. Die Responserate lag bei 56% (=81 Patienten). Umzug, zu weite Entfernung zum Untersuchungsort, keine Lust, Zeit und Mühe für etwaige Untersuchungen aufzuwenden, etc. waren Gründe für die Nichtteilnahme an der Studie. Unwille und Unfähigkeit (Demenz, ungenügende Deutschkenntnisse,...), teilzunehmen waren Ausschlusskriterien.

Kontrollen

Die klinische Kontrollgruppe der Patienten mit Nicht-Hormonproduzierenden Hypophysenadenomen wurde nach demselben Schema rekrutiert. Die Responserate lag bei 50%.

Ethik

Die Studie wurde von der Ethikkommission der LMU begutachtet und bewilligt. Alle Patienten gaben nach entsprechender Aufklärung ihre schriftliche Einwilligung.

2.3 Erhebung der klinischen Daten

Im Rahmen dieser prospektiven Analyse wurde mittels Microsoft Access eine Datenbank mit den Daten von 81 Akromegalie- und 60 Kontrollpatienten erstellt. Darin wurden sowohl demographische als auch krankheitsrelevante Parameter erfasst.

Jeder Patient wurde einer körperlichen Untersuchung, Laboranalysen und einer MRT-Bildgebung zur Tumorcharakterisierung unterzogen. Zusätzlich wurde der Aufnahmebefund in Bezug auf Gesichtsfelddefekt, vorhergehenden Therapieschemata (Medikamente, OP, Radiatio), Krankheitsgeschichte und aktuellen Symptomen erhoben. Eine systematische Untersuchung der Komorbiditäten wie metabolische, respiratorische, kardiovaskuläre Erkrankungen, Malignome, Knochen- und Gelenkbeschwerden sowie endokrinologischen Komplikationen folgte. Fehlende Daten wurden aus den Patientenakten ergänzt oder als „nicht bekannt“ verwertet und von der statistischen Datenanalyse ausgenommen.

Die Parameter der körperlichen Untersuchung der Patienten beinhalteten Größe in cm, Gewicht in kg, Body-Mass-Index (BMI) in kg pro m² Körperoberfläche, Blutdruck (RR) in mmHg sowie den Puls in Bpm.

Die Bildgebung mit MRT und Kontrastmittel diente der Tumorcharakterisierung (Mikro-, Makroadenom) der Hypophyse und beinhaltete ein spezifisches Sellaprotokoll.

Am Tag der Aufnahme in die Studie wurden zwischen 8:00h und 10:00h morgens am nüchternen Patienten die basalen Hormonspiegel sowie die metabolischen Parameter bestimmt. Die Wachstumshormon-Serum-Konzentrationen wurden mithilfe des automated advantage chemilumnescent assays des Nichols Diagnostics Institute, Bad Vilbel, Deutschland, die IGF-1-Spiegel mit dem automated chemilumnescent assays (Immulite 2000) gemessen. Als biochemisch kontrolliert eingestuft (entsprechend der Consensus Kriterien) wurde eine Akromegalie, wenn 1.) 2h nach einem oGTT der GH-Spiegel im Serum unter 1ng/ml und 2.) der IGF-1-Spiegel innerhalb von 2 Standardabweichungen einer alters- und geschlechtsadjustierten Skala lag²⁴.

KHK, Diabetes Typ 2 und Dyslipidämien wurden anhand der Diagnose des Hausarztes, Einnahme von entsprechenden Medikamenten oder abweichenden Laborwerten ermittelt. Somatische Komorbiditäten wurden entsprechend der Richtlinien diagnostiziert.

2.4 Schmerzcharakterisierung

Fragebogen der Deutschen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes (DGSS)

Der DGSS-Fragebogen dient der Erfassung verschiedener Komponenten des Schmerzes. Neben demographischen Angaben des Patienten enthält er eine subjektive Schmerzbeschreibung, eine Erfassung schmerzlindernder und verstärkender Bedingungen, eine Schmerzempfindungsskala (SES), eine schmerzbedingte Beeinträchtigung (PDI: pain disability index), eine allgemeine Depressionsskala (ADS), ein subjektives Schmerzmodell, den Krankheitsverlauf, medizinische, psychiatrische, psychologische Komorbiditäten, Angaben über Ausbildung, sozialen Status und Einschränkungen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF-36: Short-form-36). Praktikabilität und Validität des DGSS-Fragebogens wurden an über 3000 Probanden untersucht²⁵.

PainDETECT-Fragebogen

Mit dem PainDETECT-Fragebogen wird anhand von neun Fragen auf neuropathischen Schmerz gescreent. Mit ihm werden Schmerzmuster, -intensität und -qualität erhoben. Anhand des Screening-Ergebnisses wird eine Score-Endsumme ermittelt, die eine Unterteilung in nozizeptiven, unklaren oder neuropathischen Schmerz erlaubt²⁶.

Migraine Disability Assessment-Fragebogen

Der MIDAS-Fragebogen dient der Erfassung von kopfschmerzbezogenen Einschränkungen/Behinderungen mit dem Ziel der Verbesserung in der Migräneversorgung. Hierfür werden von Kopfschmerzpatienten fünf Fragen beantwortet, mit denen die Anzahl an durch Migräne verursachten Tagen mit Aktivitätsminderung innerhalb der letzten drei Monate gemessen werden kann²⁷.

Zudem wird die Stärke der Kopfschmerzen auf einer Skala von 0-10 erfasst.

Anhand des ermittelten Endscores wird diese Beeinträchtigung in Grad 1 (wenig/keine) bis 4 (schwer) eingestuft.

Im Rahmen der Schmerzcharakterisierung können sich die Patientenzahlen in unterschiedlichen Variablen aufgrund von Missing Data unterscheiden.

2.5 Depressionsscore und aktueller Gesundheitszustand

Beck Depression-Inventory-Fragebogen

Der BDI-Fragebogen (Beck Depression Inventory) dient dem Screening auf Depressionen. Er umfasst 21 Fragen, anhand derer ein Endscores ermittelt wird. Mithilfe dieses Endscores kann der Schweregrad einer vorhandenen Depression ermittelt werden²⁸.

EuroQol-Visual Analogue Scale-Fragebogen

Der EQ-VAS-Fragebogen dient der Selbstbeurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Hierzu wird anhand einer Visuellen-Analog-Skala ein Score ermittelt ²⁹.

Bei der Auswertung der Depressionsscores und des aktuellen Gesundheitszustandes können sich die Patientenzahlen in unterschiedlichen Variablen aufgrund von Missing Data unterscheiden.

2.6 Statistische Analyse

Die statistischen Analysen wurden mit SPSS Version 16 für Windows durchgeführt. Kategoriale Variablen wurden in der Homogenität der Frequenzverteilung ihrer Ausprägungen in den zwei Gruppen mit Hilfe von χ^2 -Tests geprüft. Stetige Merkmale wie die Endscores oder die VAS-Scores mancher Skalen, Alter, Gewicht, etc. wurden auf Signifikanz der Unterschiede zwischen den zwei Gruppen mittels Varianzanalyse untersucht. Schmerzunterschiede zwischen Akromegaliepatienten und der klinischen Kontrollgruppe (NFPA) wurden mit einer auf Alter und Geschlecht kontrollierten Kovarianzanalyse untersucht. Im Falle von Gruppenunterschieden wurden für den Mehrfachvergleich korrigierte post hoc Tests nach der Bonferroni-Holm Prozedur angewendet. Unterschiede zwischen verschiedenen klinischen Vergleichsgruppen (Subgruppen) wurden ebenfalls mit Hilfe von Varianz- oder Kovarianzanalysen untersucht.

Zusätzlich wurden anhand des nichtparametrischen Mann-Whitney U-Tests Unterschiede zwischen den zwei Gruppen in manchen Skalen-Scores und anderen metrischen Merkmalen analysiert, die von Natur her keine Normalverteilung aufweisen können. Spearman-Korrelationskoeffizienten wurden schließlich appliziert, um manche Zusammenhänge, wie z.B. zwischen Depressionsgesamtscore (BDI) und Schmerzintensität zu untersuchen.

3 Ergebnisse

3.1 Allgemeine Patientencharakteristika

Das Durchschnittsalter der 81 Akromegalen betrug im Mittel 57,5 Jahre (SEM 1,36); 46,9% waren männlich, 53,1% weiblich. Der mittlere BMI lag bei 29,04 (SEM 0,582). In der Kontrollgruppe betrug das Durchschnittsalter im Mittel 62,02 Jahre (SEM 1,36); 65% waren männlich, 35% weiblich. Der mittlere BMI lag bei 28,49 (SEM 0,664).

Zum Zeitpunkt der Studie war bei der Mehrheit der Akromegalie-Patienten (60,5 %) das Krankheitsbild der Akromegalie nach den internationalen Richtlinien kontrolliert, bei den restlichen (39,5%) hingegen nicht.

Bei 83,1% der Akromegalen fand sich im MRT-Erstbefund ein Makroadenom, bei weiteren 10,8% ein Mikroadenom; bei den NFPA-Kontrollfällen fand sich bei 89,1% ein Makroadenom, bei weiteren 7,4% ein Mikroadenom.

Bei der Untersuchung des Gesichtsfeldausfalls im Erstbefund ergab sich, dass er bei 39,7% der Akromegalie-Patienten eingeschränkt war. In der NFPA-Kontrollgruppe wiesen mit 68,1% der Fälle mehr Patienten ein eingeschränktes Gesichtsfeld auf (χ^2 -Test, $p=0.014$).

3.2 Therapieoptionen

Bei den Akromegalen wurden 91,4% Patienten im Sinne der 1st line Therapie transphenoidal operiert, 24,7% einer Bestrahlung unterzogen.

Insgesamt 74,1% wurden medikamentös therapiert. Die medikamentöse Behandlung zeigte (mit Überlappungen) folgende Frequenzverteilung: 44,4% erhielten Dopaminagonisten, 51,9% das Somatostatinanalogon Octreotid, 29,6% das SA Lanreotid und 11,1% den Wachstumshormon-Rezeptor-Antagonisten Pegvisomant.

Bei insgesamt 22,2% der Patienten wurden alle Therapieoptionen (OP, Radiatio, Medikamente) ausgeschöpft.

Die mittlere Zeit nach OP betrug 13,04 Jahre (SEM 1,156), nach Bestrahlung 13,1 Jahre (SEM 2,175).

In der NFPA-Kontrollgruppe wurden 86,7% der Patienten operiert, weitere 23,3% bestrahlt; die mittlere Zeit nach OP betrug 13,25 Jahre (SEM 1,16), nach Bestrahlung 11,21 Jahre (SEM 2,154).

3.3 Komorbiditäten

- Kardiovaskulär: bei den Akromegalen war mit 54,3% der Hypertonus die häufigste Begleiterkrankung auf diesem Gebiet, gefolgt von Arrhythmien (19,8%), Kardiomyopathie (11,1%), KHK (8,6%), zerebrovaskulärer Erkrankung (4,9%) und Myokardinfarkt (1,2%). Unterschiede im Vergleich zur Kontrollgruppe ergaben sich bei der Kardiomyopathie, aufgetreten bei 0% der NFPA-Fälle (χ^2 -Test, $p=.01$), sowie bei den Arrhythmien, die bei 5% vorkamen (χ^2 -Test, $p=.012$); ansonsten war innerhalb der Kontrollgruppe mit 45% der Hypertonus die häufigste kardiovaskuläre Komorbidität, gefolgt von zerebrovaskulärer Erkrankung und Arrhythmien (je 5,5%), KHK (3,3%) und Myokardinfarkt (1,7%).
- Muskuloskeletal: 2/3 aller Akromegalen litten unter Arthralgien, gefolgt von Karpaltunnelsyndrom (46,9%) und Arthropathie (32,1%). Im Vergleich zu den Akromegaliepatienten traten in der Kontrollgruppe alle drei Komorbiditäten seltener auf: Arthralgie bei 41,7% (χ^2 -Test, $p=.004$), KTS bei 18,3% (χ^2 -Test, $p=.001$) und Arthropathie bei 15% (χ^2 -Test, $p=.016$).
- Metabolisch: insgesamt 28,4% der untersuchten Akromegalie-Patienten litten an einer pathologischen Glukosetoleranz, 27,2% an einem Diabetes mellitus Typ 2. In

der NFPA-Kontrollgruppe litt kein Patient an einer pathologischen Glukosetoleranz und 10% an D.m. Typ 2 (χ^2 -Tests, $p < 0.0001$, bzw. $p = .018$).

- Hypophysär: bei 61,7% der Akromegalen lag eine Hypophyseninsuffizienz vor. Hierbei war am häufigsten die kortikotrope Achse (45,7%), gefolgt von der gonadotropen (44,4%), thyreotropen (29,6%) und somatotropen Achse (2,5%) betroffen. Zusätzlich lag bei 8,6% der Patienten eine Hyperprolaktinämie vor. Innerhalb der Kontrollgruppe lag bei 75% eine Hypophyseninsuffizienz vor. Am häufigsten war die kortikotrope (58,3%), gefolgt von der thyreotropen und somatotropen (je 56,7%) und der gonadotropen (50%) Achse betroffen. Zusätzlich lag bei 3,3% eine Hyperprolaktinämie vor. Unterschiede der NFPA-Gruppe im Vergleich zur Akromegaliegruppe gab es bei der somatotropen und der thyreotropen Achse mit je 56,7% (also mehr) insuffizienten Fällen (χ^2 -Tests, $p < 0.0001$ bzw. $p = .002$).
- Sonstige: des Weiteren lag innerhalb der Akromegalen bei 34,6% ein Schlafapnoesyndrom, bei 6,2% eine Lungenerkrankung und bei 11,1% ein Malignom vor. In der Kontrollgruppe lag bei 10% Malignom und bei 1,7% eine Lungenerkrankung vor. Das Schlafapnoesyndrom lag mit 10% seltener vor (χ^2 -Test, $p = .001$).
- weitere Symptome zum Zeitpunkt der Studie (Akromegaliepatienten): Müdigkeit kam bei 51,9%, Parästhesien bei 50,6%, Schwitzen bei 37%, Kopfschmerz bei 32,1%, eine Sehbeeinträchtigung bei 24,7% sowie weiteres akromegales Wachstum bei 14,8% der Patienten vor.

3.4 Schmerzdiagnosen

Unter den Akromegaliepatienten litten 73% unter „irgendeiner Form von Schmerzen“ im Vergleich zu 52% der Kontrollgruppe mit hormoninaktivem Hypophysenadenom. Die Lebenszeitprävalenz für „irgendeine Form von Schmerz“ lag bei den Akromegalen mit 40,4% im Ver-

gleich zu der NFPA-Gruppe (13,6%) höher; immerhin 53% des akromegalen Patientenkollektivs litt unter Dauerschmerzen. In allen Fällen wiesen die Akromegalen signifikante Unterschiede zu der NFPA-Gruppe auf (χ^2 -Tests, $p < 0.05$).

3.4.1 Schmerzfragebogen der Deutschen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes

Die häufigsten Schmerzgebiete bei Akromegaliepatienten waren mit 53,3% die Knie (Kontrollgruppe 36,4%), gefolgt von der unteren Rückenhälfte (47,4%; Kontrollgruppe 40%), dem Schultergelenk (41,7%; Kontrollgruppe 31,8%), Nacken und Hinterkopf (40,7%; Kontrollgruppe 35%) und der oberen Schulterregion (40%; Kontrollgruppe 29,5%). Im Vergleich zum Kontrollkollektiv fällt auf, dass bei den Akromegalen häufiger mehrere Gelenke betroffen waren, als bei den NFPA's (20 % vs. 2,3%; χ^2 -Test, $p=0.007$) (s. Abb. 9).

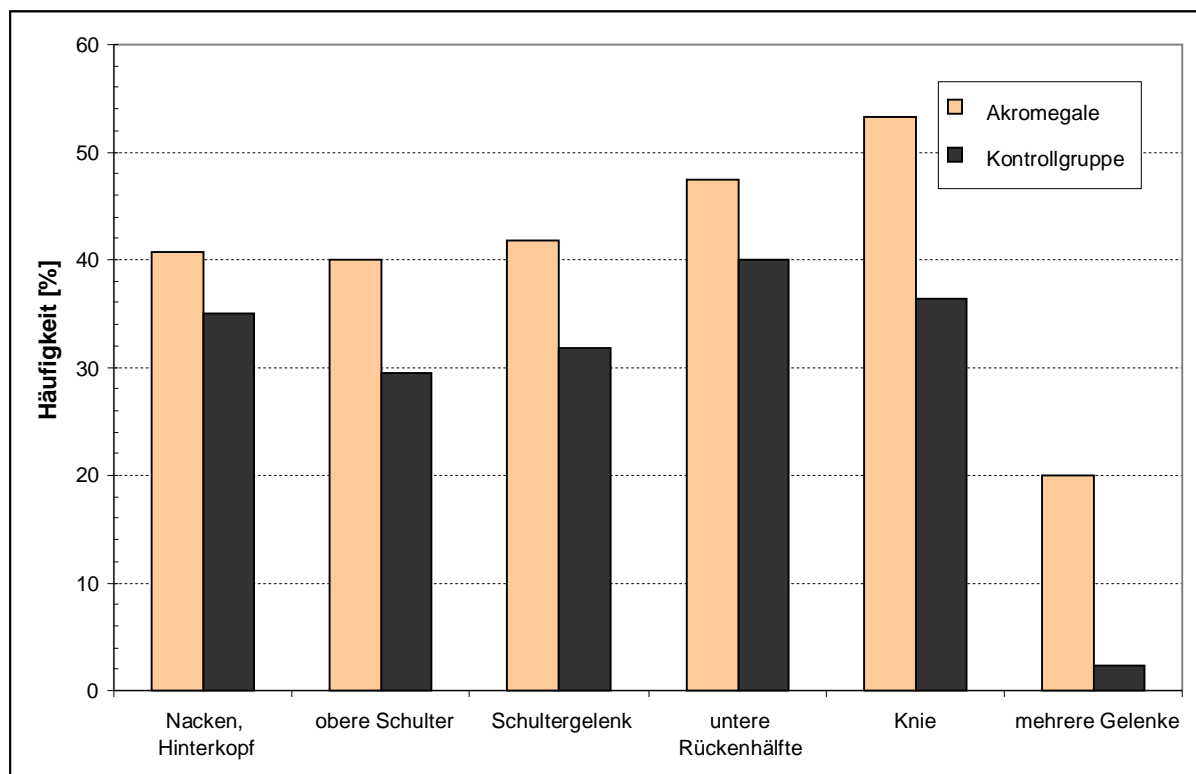


Abbildung 9: Häufigkeitsverteilung der Schmerzgebiete von Akromegalen im Vergleich zur Kontrollgruppe

In Bezug auf den Sitz des Hauptschmerzes (s. Abb. 10) gaben 37,3% der Akromegalen den unteren Rücken und das Gesäß an (Kontrollgruppe 20,9%), gefolgt von Hüfte, Bein, Fuß mit 36,7% (Kontrollgruppe 34,9%) und Mund, Gesicht, Kopf mit 29,3% (Kontrollgruppe 15,8%). 89,3% des akromegalen Patientenkollektivs beschrieben ihren Schmerz als in der Tiefe sitzend, in der NFPA-Kontrolle lag der Wert mit 94,6% höher. Die mittlere Zeit seit Schmerzbeginn betrug zum Zeitpunkt der Studie 12,04 +/- 1,466 Jahre (Kontrollgruppe 10,08 +/- 1,578 Jahre).

Mehr als 95% der Akromegaliepatienten beschrieben die Qualität ihres Hauptschmerzes v.a. als glühend, hämmernd, heiß, mörderisch; bei den Kontrollfällen lagen die Werte hierzu ähnlich hoch.

Immerhin fast jeder dritte untersuchte Akromegaliepatient (28,8%; Kontrollgruppe 12,8%) klagte über einen andauernden Hauptschmerz, des Weiteren fast 17% (Kontrollgruppe 20,5%) über mehrmals täglich auftretenden Schmerz.

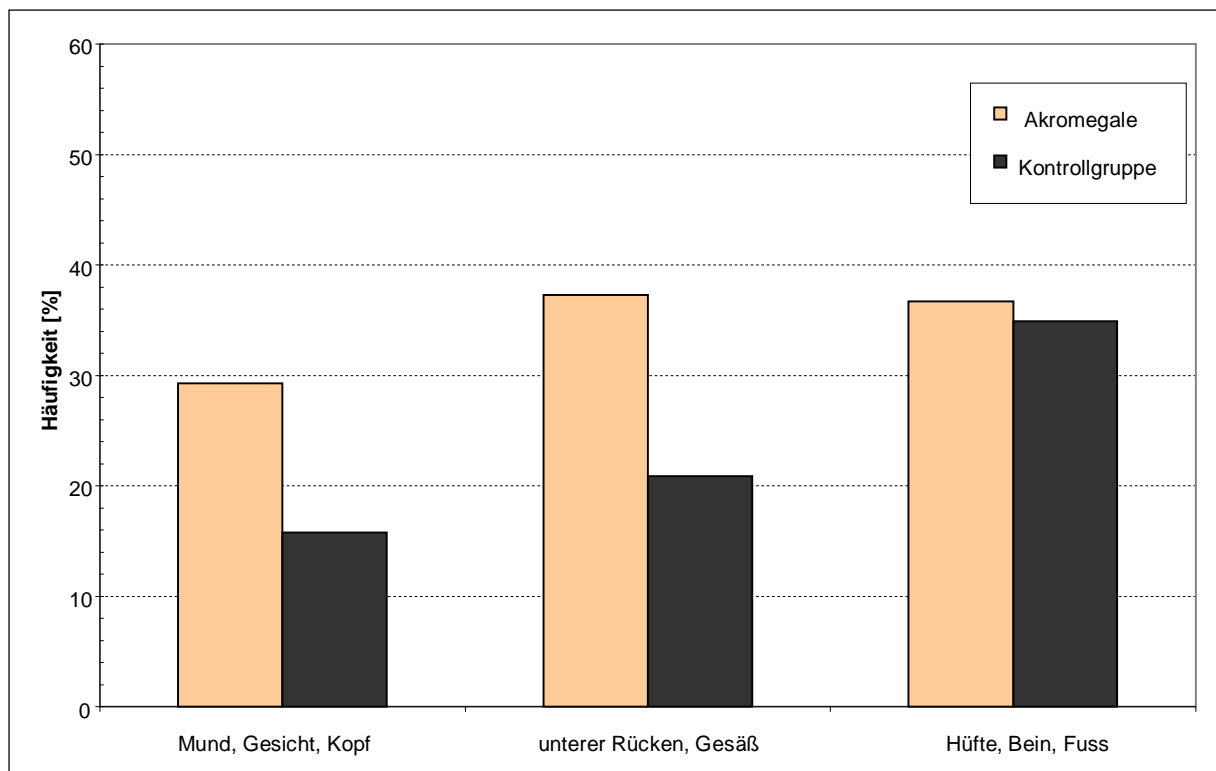


Abbildung 10: Sitz des Hauptschmerzes bei Akromegalen im Vgl. zur Kontrollgruppe

Die Dauer einzelner Schmerzanfälle zeigte eine interessante Interaktion (s. Abb. 11): Schmerzanfälle von kurzer Dauer kamen öfter in der NFPA-Gruppe vor, wohingegen bei den Akromegalen lang andauernden Schmerzanfälle dominierten. Die Dauer der Schmerzanfälle betrug bei 40,5% der Akromegalen mehrere Stunden (Kontrollgruppe 48,4%), bei 35,1% sogar mehrere Tage (Kontrollgruppe 19,4%), wobei bei den meisten Akromegaliepatienten (86,2%) als auch bei den meisten Kontrollfällen (89,5%) die Schmerzstärke im Laufe der Zeit variierte.

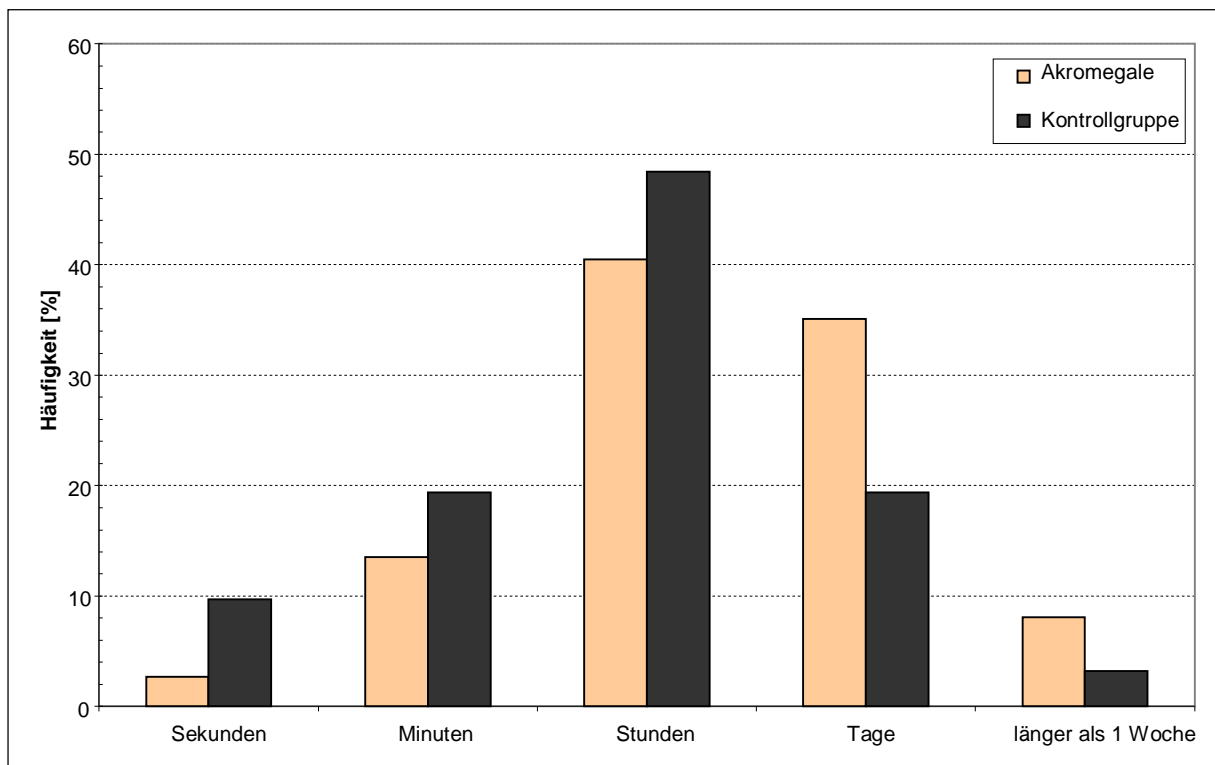


Abbildung 11: Dauer eines einzelnen Schmerzanfalls bei Akromegalen im Vgl. zur Kontrollgruppe

Interessanterweise führten lediglich knapp 46% der Akromegalen ihre Schmerzen auf die Krankheit zurück, mehr als 50% jedoch auf körperliche Belastung. Innerhalb der NFPA-Gruppe führten mit knapp 28% der Patienten weniger ihre Schmerzen auf die Krankheit zurück, 53,5% hingegen auf körperliche Belastung (s. Abb. 12).

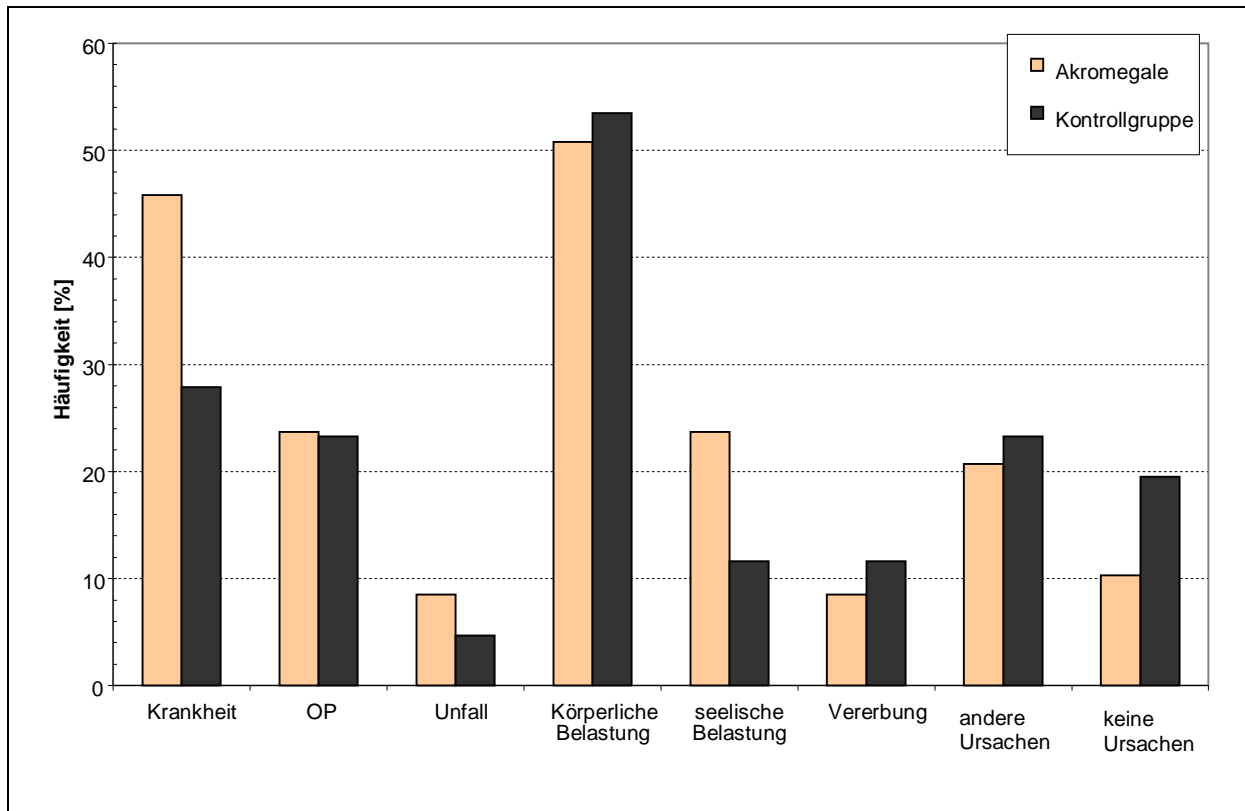


Abbildung 12: Subjektive Ursache des Hauptschmerzes bei Akromegalen i. Vgl. zur Kontrollgruppe

Innerhalb der Akromegaliegruppe berichteten 87% der Patienten, dass ihre Schmerzen durch keine Maßnahme zu beeinflussen waren (Kontrollgruppe 80%).

Begleitend zum Hauptschmerz trat bei 54% der Akromegaliepatienten eine Sehstörung auf, gefolgt von Nausea (43,8%), Schwellung und Rubor im Schmerzgebiet (39,4%), Geräuschempfindlichkeit und Überempfindlichkeit der Haut im Schmerzgebiet (je 37,5%), Lichtempfindlichkeit (28,1%) sowie bei 22,8% Emesis. Im Vergleich hierzu trat innerhalb der Kontrollgruppe eine Sehstörung mit 60,7% der Patienten, Lichtempfindlichkeit (30,8%) und Überempfindlichkeit der Haut im Schmerzgebiet (42,3%) öfter, hingegen Nausea (26,9%);

Schwellung und Rubor im Schmerzgebiet (36%), Geräuschempfindlichkeit (29,2%) und Emesis (7,7%) seltener auf (s. Abb. 13).

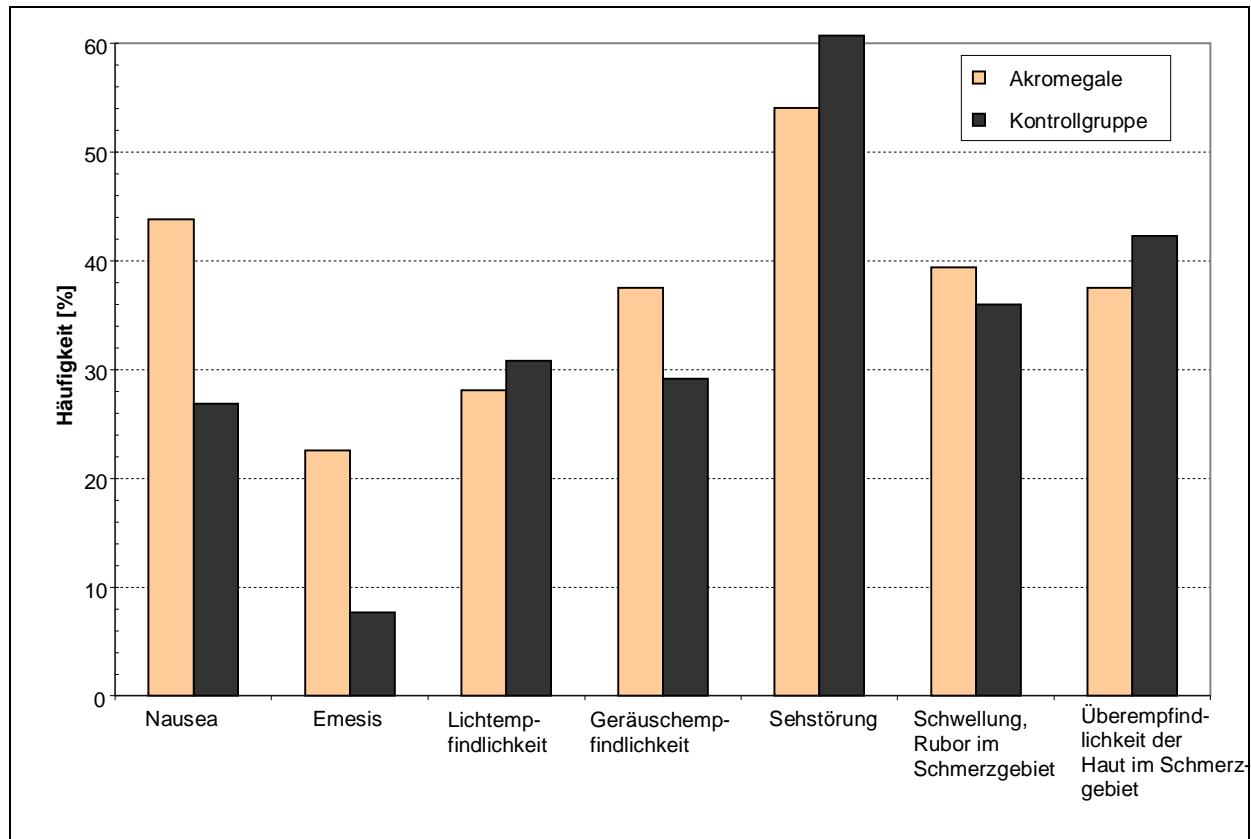


Abbildung 13: Begleitphänomene zum Hauptschmerz bei Akromegalen i. Vgl. zur Kontrollgruppe

Bei 36,8% der Akromegalen lag eine Minderung der Erwerbsfähigkeit um durchschnittlich 3,38 +/- 3,054% vor; innerhalb der Kontrollgruppe waren 32,1% in der Erwerbsfähigkeit gemindert, allerdings mit einer Minderungsrate von 48,75 +/- 12,739% eingeschränkter. Die Minderungsraten zeigten signifikante Unterschiede zwischen den zwei Gruppen (U-Test, $p < 0.0001$).

Zudem hatten 48,8% der akromegalen Patienten eine Behinderung, deren mittlerer Wert 2,73 +/- 2,254% betrug; innerhalb der NFPA-Gruppe waren mit knapp 63% mehr und mit einem mittleren Wert von 54,86 +/- 6,885 % höhergradig behindert. Auch hier zeigten die Behinderungsraten signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen (U-Test, $p < 0.0001$).

In Bezug auf durch den Schmerz verursachte Krankenhausbesuche (Lebenszeitprävalenz) ergab sich, dass der Wert bei Akromegalen mit 3,9 +/- 1,048 Krankenhausbesuchen signifikant höher als in der Kontrollgruppe lag (0,64 +/- 0,151 Besuche); ebenso bei den durch Schmerz verursachten Kur- und Rehabilitationsaufenthalten (2,55 +/- 0,545 bei den Akromegalen versus 0,96 +/- 0,265 bei den Kontrollfällen (U-Tests, $p < 0.0001$ für die Krankenhausbesuche und $p = 0.006$ für die Rehabilitationsaufenthalte).

3.4.2 PainDETECT-Fragebogen

Zur Diskriminierung von nozizeptivem vs. neuropathischem Schmerz wurde der PainDETECT-Fragebogen verwendet.

Hier zeigte sich, dass innerhalb der letzten 4 Wochen der stärkste Schmerz im Mittel 4,87 +/- 0,401 (NFPA-Gruppe 3,98 +/- 0,438, also geringerer Maximalschmerz) sowie der durchschnittliche Schmerz 3,1 +/- 0,334 (NFPA's 2,63 +/- 0,329, also niedriger) auf einer Skala von 0 bis 10 betrug.

Als häufigste Schmerzform gaben 43,4% der Akromegalen (50% der Kontrolle) Schmerzattacken mit Schmerzfreiheit im Intervall an; 34% beschrieben ihn als Dauerschmerz mit leichten Schwankungen (Kontrollgruppe: 30,5%).

33,9% der Akromegaliepatienten verspürten ein mittel- bis sehr starkes Kribbeln oder Prickeln (Kontrollgruppe 22,9%), 31,7% eine mittel- bis sehr starke elektrisierende Schmerzattacke (Kontrollgruppe 22,9%), 25,4% ein mittel- bis sehr starkes Taubheitsgefühl im betroffenen Körperareal (Kontrollgruppe 24,5%); bei 20% löste schon ein leichter Druck ein schmerzhaftes Empfinden aus (Kontrollgruppe 26,5%).

Bei der Klassifizierung der Schmerzqualität ergab sich, dass 84,1% einen nozizeptiven (Gesamtscore ≤ 12), 11,1% einen unklaren (Gesamtscore 13 bis 18) sowie 4,8% einen neuropathischen Schmerz (Gesamtscore ≥ 19) hatten. Der mittlere Endscore lag hier mit

6,94 +/- 0,829 leicht höher als innerhalb der Kontrollgruppe (5,85 +/- 0,819). Bei der Klassifikation der Schmerzqualität der NFPA-Kontrollgruppe ergab sich, dass 88,3% einen nozizeptiven, 6,7% einen unklaren und 5% einen neuropathischen Schmerz hatten.

3.4.3 Migraine Disability Assessment-Fragebogen

Zur Erfassung von durch Kopfschmerzen verursachte Einschränkungen bzw. Behinderungen wurde der MIDAS-Fragebogen eingesetzt. Bei der Auswertung der Daten von 59 Akromegaliepatienten wurde ersichtlich, dass ca. 17% der Patienten mäßig bis schwer beeinträchtigt durch Kopfschmerzen waren. Der mittlere MIDAS-Score für die gesamte Gruppe betrug 9,64 +/- 3,907 Tage. Die durchschnittliche Schmerzintensität auf einer Skala von 1 bis 10 betrug 2,67 +/- 0,442.

In der Kontrollgruppe litten ebenfalls ca. 17% der 52 Befragten an einer mäßigen bis schweren Beeinträchtigung durch Kopfschmerzen, die mittlere Schmerzstärke war mit 1,54 +/- 0,38 auf einer Skala von 1 bis 10 etwas niedriger, der durchschnittliche MIDAS-Score mit 11,48 +/- 5,263 Tagen höher.

Tabelle 2: Häufigkeiten der verschiedenen MIDAS-Grade bei Akromegalen i. Vgl. zur Kontrollgruppe

	Akromegalie		NFPA	
	<i>Häufigkeit</i>	%	<i>Häufigkeit</i>	%
Grad 1	43	72,9	41	78,9
Grad 2	6	10,2	2	3,8
Grad 3	2	3,4	3	5,8
Grad 4	8	13,5	6	11,5

3.5 Subgruppenanalyse von Schmerzsymptomen und Depression innerhalb der 81 akromegalen Patienten

Schmerzsymptome im Vergleich zwischen Akromegaliepatienten mit Mikro- vs. Makro- adenom

Zwischen diesen beiden Adenomtypen gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Hauptschmerzdiagnosen: Arthralgien (85,7 vs. 61,1%), Kopfschmerzen (57,1 vs. 31,5%) und Parästhesien (71,4 vs. 46,3%,) kamen jedoch tendenziell in der Mikroadenomgruppe (n=7 vs. n=54 Makroadenome) etwas häufiger vor (χ^2 -Tests, p=n.s.). Man muss hier jedoch die statistischen Ergebnisse mit Vorsicht akzeptieren, zum einen weil die zwei Stichproben sehr unbalanciert sind und zum anderen weil die eine Gruppe sehr klein ist.

Schmerzsymptome im Vergleich zwischen Akromegaliepatienten mit Operation vs. keine Operation

Zwischen den beiden Therapieoptionen Operation (n=74) und keine Operation (n=7) gab es keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Schmerzdiagnosen.

Schmerzsymptome im Vergleich zwischen Akromegaliepatienten mit Medikamenten vs. keine Medikamente

Bezüglich der Schmerzdiagnosen gab es keine signifikanten Unterschiede in Abhängigkeit davon, ob Medikamente gegeben wurden oder nicht: mit 36,7% lag die Kopfschmerz-Prävalenz in der Medikamenten-Subgruppe (n=60) fast doppelt so hoch wie in der nicht-medikamentös-behandelten Subgruppe (19%; n=21); des Weiteren lag die Häufigkeit des Hauptschmerzes in dieser Subgruppe etwas höher. Ebenso kamen neuropathischer und unklarer Schmerz in der mit Medikamenten behandelten Subgruppe etwas häufiger vor.

Schmerzsymptome im Vergleich zwischen Akromegaliepatienten mit Bestrahlung vs. keine Bestrahlung

Die Therapieoptionen Bestrahlung (n=20) bzw. keine Bestrahlung (n=61) hatten keinen signifikanten Einfluss auf die verschiedenen Schmerzdiagnosen (χ^2 -Tests, $p=n.s.$). Kopfschmerz kam mit 45% in der Bestrahlungssubgruppe etwas öfter (27,9% bei den nicht Bestrahlten), der Hauptschmerz hingegen etwas seltener.

Tabelle 3: Bestrahlungs-Subgruppenanalyse

		Bestrahlung				p-Wert (χ^2 -Test)
		Nein		Ja		
		n=61	%	n=20	%	
Schmerzart	nozizeptiv	40	65,6	13	65,0	1,000
	unklar	5	8,2	2	10,0	
	neuropathisch	2	3,3	1	5,0	
	missing values	14	23,0	4	20,0	
Arthralgie		38	62,3	12	60,0	1,000
Kopfschmerz		17	27,9	9	45,0	0,176
Parästhesien		29	47,5	12	60,0	0,441
Häufigkeit des Hauptschmerzes	wenige Male pro Jahr	5	8,2	2	10,0	0,076
	wenige Male pro Monat	4	6,6	4	20,0	
	mehrmals pro Woche	8	13,1	5	25,0	
	einmal täglich	2	3,3	2	10,0	
	mehrmals täglich	7	11,5	3	15,0	
	dauerhaft	15	24,6	2	10,0	
missing values		20	32,8	2	10	
Dauer eines einzelnen Schmerzanfalls	Sekunden	0	0,0	1	5,0	0,071
	Minuten	4	6,6	1	5,0	
	Stunden	8	13,1	7	35,0	
	Tage	9	14,8	4	20,0	
	länger als eine Woche	3	4,9	0	0,0	
	missing values		37	60,7	7	

Schmerzsymptome im Vergleich zwischen Akromegaliepatienten mit Dopaminagonisten vs. keine Dopaminagonisten

Die Medikation mit Dopaminagonisten (n=36) hatte keinen signifikanten Einfluss auf die verschiedenen Hauptschmerzarten; allerdings traten mit 38,9% (vs. 26,7%) Kopfschmerz sowie

mit 58,3% (vs. 44,4%) Parästhesien in der DA-Subgruppe etwas häufiger auf. Bei 50% der Patienten in der DA-Subgruppe trat der Hauptschmerz einmal täglich bis dauerhaft auf, in der Non-DA-Subgruppe (n=45) hingegen nur bei ca. 29%.

Schmerzsymptome im Vergleich zwischen Akromegaliepatienten mit Somatostatinanaloga vs. keine Somatostatinanaloga

In dieser Subgruppenanalyse gab es keine signifikanten Unterschiede bzgl. der Hauptschmerzdiagnosen. Hinsichtlich des Schmerzcharakters fällt auf, dass in der SA-Subgruppe (n=50; keine SA: n=31) bei einem höheren missing values Wert weniger nozizeptiver und dafür mehr unklarer und neuropathischer Schmerz vorkam.

Tabelle 4: Somatostatinanaloga-Subgruppenanalyse

		Somatostatinanaloga				p-Wert (χ^2 -Test)
		Nein		Ja		
		n=31	%	n=50	%	
Schmerzart	nozizeptiv	25	80,6	28	56,0	0,135
	unklar	2	6,5	5	10,0	
	neuropathisch	0	0,0	3	6,0	
	missing values	4	12,9	14	28,0	
Arthralgie		20	64,5	30	60,0	0,815
Kopfschmerz		8	25,8	18	36,0	0,463
Parästhesien		17	54,8	24	48,0	0,649
Häufigkeit des Hauptschmerzes	wenige Male pro Jahr	4	12,9	3	6,0	0,873
	wenige Male pro Monat	4	12,9	4	8,0	
	mehrmals pro Woche	4	12,9	9	18,0	
	einmal täglich	1	3,2	3	6,0	
	mehrmals täglich	4	12,9	6	12,0	
	dauerhaft	7	22,6	10	20,0	
	missing values	7	22,6	15	30	
Dauer eines einzelnen Schmerzanfalls	Sekunden	0	0,0	1	2,0	0,923
	Minuten	2	6,5	3	6,0	
	Stunden	7	22,6	8	16,0	
	Tage	6	19,4	7	14,0	
	länger als eine Woche	1	3,2	2	4,0	
	missing values	15	48,4	29	58	

Schmerzsymptome im Vergleich zwischen Akromegaliepatienten mit Pegvisomant vs. kein Pegvisomant

In der Pegvisomant-Subgruppenanalyse gab es einen signifikanten Unterschied: Parästhesien traten in der Pegvisomant-Subgruppe (n=9) mit 88,9% vs. 45,8% in der Non-Pegvisomant-Subgruppe (n=72) signifikant häufiger auf (χ^2 -Test, p=.029). Des Weiteren traten in der mit Pegvisomant behandelten Subgruppe keine neuropathischen Schmerzen auf; ebenso kam der Hauptschmerz in dieser Subgruppe v.a. mehrmals wöchentlich (44,4%) und damit seltener als in der Non-Pegvisomant-Subgruppe vor, wo der häufigste Typ ein dauerhafter Schmerz war.

Tabelle 5: Pegvisomant-Subgruppenanalyse

		Pegvisomant				p-Wert (χ^2 -Test)
		Nein		Ja		
		n=72	%	n=9	%	
Schmerzart	nozizeptiv	47	65,3	6	66,7	1,000
	unklar	6	8,3	1	11,1	
	neuropathisch	3	4,2	0	0,0	
	missing values	16	22,2	2	22,2	
Arthralgie		45	62,5	5	55,6	0,726
Kopfschmerz		24	33,3	2	22,2	0,711
Parästhesien		33	45,8	8	88,9	0,029
Häufigkeit des Hauptschmerzes	wenige Male pro Jahr	7	9,7	0	0,0	0,442
	wenige Male pro Monat	7	9,7	1	11,1	
	mehrmals pro Woche	9	12,5	4	44,4	
	einmal täglich	4	5,6	0	0,0	
	mehrmals täglich	9	12,5	1	11,1	
	dauerhaft	16	22,2	1	11,1	
missing values		20	27,8	2	22,2	
Dauer eines einzelnen Schmerzanfalls	Sekunden	1	1,4	0	0,0	0,380
	Minuten	5	6,9	0	0,0	
	Stunden	12	16,7	3	33,3	
	Tage	10	13,9	3	33,3	
	länger als eine Woche	3	4,2	0	0,0	
	missing values	41	56,9	3	33,3	

Schmerzsymptome im Vergleich zwischen Akromegaliepatienten mit Diabetes mellitus

Typ 2 vs. kein Diabetes mellitus Typ 2

Diabetes mellitus Typ 2 hatte keinen signifikanten Einfluss auf die verschiedenen Schmerzdiagnosen; Diabetiker unter Akromegalen (n=22) litten mit 68,2% öfter unter Parästhesien als Patienten ohne D.m. Typ 2 (44,1%; n=59).

Zusammenhang von Depressionsgesamtscore (BDI) und Schmerzintensität

Es bestehen signifikante Zusammenhänge zwischen der Höhe des BDI-Depressionsscores und der Schmerzintensität gemessen anhand des PainDETECT- sowie des MIDAS-Fragebogens (Spearman-Korrelationskoeffizienten, $p < 0.05$); d.h. je höher der BDI-Score, umso höher lag der Wert auf den von uns verwendeten skalierten Schmerzskalen und vice versa.

Tabelle 6: Korrelation Depression und Schmerz anhand skalierten Schmerzskalen

	n	Korrelationskoeffizient	p-Wert
Schmerzintensität jetzt	61	0,5	< 0,0001
stärkster Schmerz in letzten 4 Wochen	61	0,507	< 0,0001
durchschnittliche Schmerzstärke in letzten 4 Wochen	60	0,568	< 0,0001
painDETECT-Endscore	63	0,428	< 0,0001
Kopfschmerzintensität	57	0,327	0,013

Zusammenhang von gesundheitsbezogener Lebensqualität und Schmerz

Es bestehen ebenfalls signifikante Zusammenhänge (Spearman-Korrelationskoeffizienten, $p < 0.05$) zwischen der Höhe der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ermittelt anhand des EQ-VAS-Fragebogens und der Schmerzintensität gemessen anhand der PainDETECT- und MIDAS-Fragebögen; d.h. je höher der EQ-VAS-Score, umso niedriger der Wert auf der skalierten Schmerzskala. Das bedeutet, je größer die Schmerzen waren, umso geringer schätzten die Patienten ihren aktuellen Gesundheitszustand ein.

Tabelle 7: Korrelation EQ-VAS-Score mit Schmerzintensitäten

	n	Korrelationskoeffizient	p-Wert
Schmerzintensität jetzt	60	-0,523	< 0,0001
stärkster Schmerz in letzten 4 Wochen	60	-0,466	< 0,0001
durchschnittliche Schmerzstärke in letzten 4 Wochen	59	-0,452	< 0,0001
painDETECT-Endscore	61	-0,286	0,025
Kopfschmerzintensität	56	-0,375	0,004

Schmerzsymptome im Vergleich zwischen Akromegaliepatienten ohne Depression (BDI-Score < 14) vs. mit Depression (BDI-Score \geq 14)

Kopfschmerzen kamen bei Akromegaliepatienten mit Depression häufiger vor, als in der nicht-depressiven Subgruppe (64,7% vs. 23,4%; χ^2 -Test, $p=0.003$); gleiches gilt für Arthralgien (88,2 vs. 60,9%; $p=0.043$) sowie das Karpaltunnelsyndrom (70,6 vs. 40,6%; $p=0.003$).

Schmerzsymptome im Vergleich zwischen Akromegaliepatienten unterhalb des Medianwertes (< 70) im EQ-VAS-Fragebogen vs. oberhalb des Medianwertes (\geq 70)

Weitere χ^2 -Tests zeigten, dass bei Akromegalie-Patienten mit einer gesundheitsbezogenem Lebensqualität unterhalb des Medianwertes mit 43,9% Kopfschmerz häufiger vorlag als in der Subgruppe, bei denen der EQ-VAS-Wert größer/gleich dem Medianwert lag (20%; $p=0.032$); gleiches gilt für Parästhesien (63,4 vs. 37,5%; $p=0.027$). Nozizeptiver Schmerz

hingegen kam in der Subgruppe unterhalb des Medianwertes seltener vor (66,7 vs. 94,9%; $p=.005$).

4 Diskussion

4.1 Hauptergebnisse

- 1) Zum Zeitpunkt der Studie litten 73% der Akromegalen (χ^2 -Test, $p=.013$) bei einer Lebenszeitprävalenz von 40,4% (χ^2 -Test, $p=.004$) unter Schmerzen und damit häufiger als im Vergleich zu Patienten mit hormoninaktiven Hypophysenadenomen.
- 2) a) Der Hauptschmerz hat einen nozizeptiven Charakter und ist vor allem im unteren Rücken und Gesäß sowie der unteren Extremität lokalisiert, wobei das Knie das insgesamt am häufigsten betroffene Schmerzgebiet ist. b) Die Einschränkung durch Kopfschmerz gemessen anhand des MIDAS-Scores (9,64 +/- 3,907 Tage) lag in unserem Patientenkollektiv niedriger als vorher publiziert (ca. 35 Tage²³).
- 3) Die Mehrheit der Akromegalen (87%) gibt an, dass sich ihr Schmerz durch nichts beeinflussen lässt.
- 4) Schmerzen haben bei Akromegaliepatienten eine Auswirkung auf Depression bzw. aktuellen Gesundheitszustand. So bedingt die Schmerzintensität die Depressionschwere sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität; Schmerzen liegen bei Patienten mit Depressionen häufiger vor.

Ad 1) Schmerzprävalenzen: zum Zeitpunkt der Studie litten 73% der Akromegalen unter Schmerzen (χ^2 -Test, $p=.013$) bei einer Lebenszeitprävalenz von 40,4% (χ^2 -Test, $p=.004$). Dies ist häufiger als bei Patienten mit hormoninaktiven Hypophysenadenomen. Für den behandelnden Arzt ist also davon auszugehen, dass ein Patient mit festgestellter Akromegalie auch unter Schmerzen leidet und diesbezüglich therapiert werden sollte. Bisher gibt es fast keine Arbeiten zu diesem Thema und die bisherigen Untersuchungen wurden nur an kleinen Patientenkollektiven durchgeführt oder hatten keine Kontrollgruppe.

Eine Studie von Levy et al. untersuchte die Kopfschmerzsymptomatik²³ von $n=84$ Hypophysenpatienten, unter denen ebenfalls 28 Akromegaliepatienten waren. Hier wurde gezeigt, dass 15 Patienten unter Chronischer Migräne, acht unter PSH (primary stabbing headache),

sechs unter episodischer Migräne, zwei unter SUNCT (short-lasting unilateral neuralgiform headache, conjunctival injection and tearing), einer unter Clusterkopfschmerzen sowie drei unter nicht nach IHS-Kriterien (International Headache Society) zu klassifizierenden Kopfschmerzen litten. Des Weiteren erreichten die Akromegalen von allen Hypophysentumortypen die höchsten MIDAS-Scores (ca. 35). Unter Somatostatin-Analoga-Therapie berichten Levy et al. von einer Reduktion der Kopfschmerzen bei 64% der Akromegaliepatienten. In einer Übersichtsarbeit von Hampton et al. wurde gezeigt, dass ein myofaszielles Schmerz-dysfunktionssyndrom aufgrund von Mandibula-Wachstum auftreten kann¹¹. Des Weiteren wurden in kleineren Fallserien mit n= 37 Akromegaliepatienten das Kubitaltunnelsyndrom²¹ bzw. n= 9 Akromegaliepatienten das Karpaltunnelsyndrom genauer beschrieben¹⁸ - in der Arbeit von Jenkins et al. wird eine Prävalenz des KTS von bis zu 64% beschrieben.

Eine Kohorten-Studie von Biermasz et al. ergab eine Prävalenz von Gelenkschmerzen bei n= 118 Akromegaliepatienten¹⁷ von 77%, Dons et al. ermittelten in ihrer Studie mit n= 90 Akromegaliepatienten eine Arthralgie-Prävalenz von 76%³⁰.

Woo nennt in seiner Arbeit Prävalenzen von 50 bis 87% für Kopfschmerz, 30 bis 70% für Parästhesie (v. a. aufgrund von Karpaltunnelsyndrom); des Weiteren berichtet er von Rückenschmerzen als ein weniger häufiges Ereignis, welches eher nicht im frühen Krankheitsverlauf auftritt³¹.

In einer Fall-Kontroll-Studie mit 89 Akromegalen vs. 67 Kontrollpatienten beschreiben Wassenaar et al. eine Prävalenz von Schmerz bzw. Steifheit bei Akromegaliepatienten im HWS-Bereich von 61%, im LWS-Bereich von 63%, im Hüftbereich von 58%, im Kniebereich von 53% sowie im Handbereich von 81%³².

Die Kopfschmerz-Prävalenz lag in unserer Studie bei 32,1% und ist damit niedriger als in der Arbeit von Woo (50 bis 87%); Levy et al. befassten sich in ihrer Studie ausschließlich mit Kopfschmerzpatienten, andere Schmerzarten blieben dabei unbeachtet. In unserer Studie lag die Prävalenz des KTS bei 47% und damit niedriger als in der Arbeit von Jenkins (bis zu 64%). Die Prävalenz von Arthralgien lag in unserer Studie bei 66,7%; Biermasz et al. (77%)

sowie Dons et al. (76%) ermittelten etwas höhere Prävalenzen. Das Kubitaltunnelsyndrom sowie das Schmerzdysfunktionssyndrom aufgrund von Mandibula-Wachstum wurden von uns nicht näher untersucht.

Jedoch ließ sich bezüglich der Prävalenz irgendeiner Form von Schmerzen keine signifikante Studie bzw. Literatur finden. Zusammenfassend ist zu sagen, dass der Großteil der Akromegaliepatienten unter irgendeiner Form von Schmerzen leidet: egal ob Kopfschmerz, Arthralgien, Karpaltunnelsyndrom, Parästhesien, nozizeptiver oder neuropathischer Schmerz; hier bestehen große individuelle Unterschiede.

Ad 2) Schmerzart: Es überwiegt ein nozizeptiver Charakter beim Hauptschmerz (v.a. unterer Rücken und Gesäß sowie untere Extremität), häufigstes Schmerzgebiet ist das Knie. Bisher gibt es keine Studien, die den Schmerz von Akromegalen hinsichtlich nozizeptiv vs. neuropathisch untersucht haben. Diese Differenzierung ist jedoch in sofern relevant, als dass diese Art von Schmerzen im Rahmen von weiterführenden Schmerzstudien in Zukunft evtl. besser therapiert werden kann. Vielleicht wäre auch eine Koanalgetika-Medikation eine Möglichkeit, die durch das Krankheitsbild der Akromegalie verursachten Schmerzformen zu versuchen zu behandeln. Z.B. wäre auch ein Therapieversuch mit einer Antidepressiva-Komedikation (z.B. mit Amitriptylin), einer Antikonvulsiva-Komedikation (z.B. mit Gabapentin) als Form einer Koanalgetika-Therapie eine interessante Option. Es wäre also von großem Nutzen, neue Therapieansätze im Rahmen weiterer Studien zu untersuchen. Zu Beginn unserer Studie gingen wir davon aus, dass der Anteil an neuropathischem Schmerz höher liegen würde; da erhöhte GH-Spiegel zu einer Demyelinisierung der Nervenfasern in Kombination mit einer Hypertrophie der Schwannzellen sowie zu einer Zwiebelschalenbildung führen könnte²⁰. Des Weiteren gingen wir davon aus, dass auch die bei Akromegaliepatienten vorliegende diabetogene Stoffwechsellage zu einem neuropathischen Schmerzbild führen könnte. Wider Erwartens traten neuropathische Schmerzen aber nicht häufiger bei Akromegalen mit Diabetes mellitus Typ 2 auf; denkbar ist jedoch, dass auch ein nur sub-

klinisch vorhandener Diabetes mellitus Typ 2 neuropathische Schmerzen verursachen könnte. Neuere Studien geben allerdings Anlass dazu, die Trennung zwischen neuropathischem und nozizeptiven Schmerzen zu überdenken; diese wurde u.a. aus didaktischen Gründen gewählt. Eher sollte von einem „mixed pain syndrom“ gesprochen werden, falls weder eine rein nozizeptive noch eine rein neuropathische Schmerzkomponente vorliegt; um letztendlich wirklich zu bestätigen, ob sich überlappende Schmerzqualitäten bei verschiedenen Krankheitsbildern wie z.B. der Akromegalie vorkommen, gilt es dies mit speziellen Untersuchungstechniken wie z.B. dem QST-Test zu erörtern³³⁻³⁴.

Eine Einschränkung durch Kopfschmerz gemessen anhand des Midas-Score war in unserer Studie mit 9,64 +/- 3,907 weit niedriger als erwartet. In der Studie von Levy et al. lag der Midas-Score bei Akromegalen bei ca. 35²³. Ein möglicher Erklärungsansatz für diese unterschiedlichen Ergebnisse wäre eine unterschiedliche Auswahl des Patientenguts. In unserer Studie lag der Schwerpunkt in der Charakterisierung der unterschiedlichen Schmerzsymptomatiken bei Akromegalen, und nicht auf der näheren Bestimmung der Kopfschmerzsymptomatik alleine. So gibt es in unserem Patientenkollektiv Fälle, in denen eine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz im Vergleich zu anderen Schmerzlokalisationen keine bzw. nur eine untergeordnete Rolle spielte. Anders bei der Studie von Levy et al., in der der Schwerpunkt in der Charakterisierung von Kopfschmerz bei Patienten mit Hypophysentumor lag²³. Nichts desto trotz fanden sich in unserer Studie 10 akromegale Patienten (17%), bei denen eine mäßige bis schwere Beeinträchtigung durch Kopfschmerzen vorlag; zudem lässt der bei uns ermittelte Midas-Score von 9,64 +/- 3,907 den Schluss zu, dass Akromegale unter Kopfschmerzen leiden und dadurch in ihrem Alltag eingeschränkt sind; hinsichtlich der Kopfschmerztherapie ergibt sich also, dass Akromegaliepatienten noch nicht optimal austherapiert sind. Trotzdem ist diese Schmerzart nur eine von vielen unter denen Akromegale leiden.

Ad 3) Bzgl. der Schmerzbeeinflussung geben 87% der Akromegalen an, dass sich ihr Schmerz durch nichts beeinflussen lässt. Dieses Resultat lässt vermuten, dass bisherige Therapieansätze in Bezug auf Schmerz nicht ausreichen, zugleich betont es aber auch die Wichtigkeit einer adäquaten Schmerztherapie. Ein möglicher Erklärungsansatz hierfür ist, dass die einzelnen Schmerzqualitäten und damit die daran beteiligten Nervenfasertypen bei Akromegalen bis heute nicht genauer bekannt sind und daher eher ein globaler anstelle eines individuellen je nach Schmerzqualität und entsprechendem biopathologischen bzw. anatomischen Korrelat adaptierter Therapieansatz erstellt wurde. Der durch unsere Studie herausgefundene nozizeptive Charakter des Hauptschmerzes bei Akromegaliepatienten ermöglicht vielleicht schon in naher Zukunft ein besseres Konzept der individuellen Schmerztherapie. Weitere Studien im Rahmen der Erforschung und Erstellung von Profilen der betroffenen Nervenfasern und Sinnesqualitäten wie z.B. mit Hilfe der QST-Testbatterie sind wünschenswert, um evtl. ganz andere therapeutische Möglichkeiten zu erschließen.

Ad 4) Die Schmerzintensität korreliert positiv mit der Depressionsschwere sowie negativ mit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität; zusätzlich liegen Schmerzen bei Akromegaliepatienten mit Depression häufiger vor. Dies legt die Vermutung nahe, dass Schmerzen bei Akromegalen eine Depression unterschiedlicher Ausprägung bedingen könnten. Somit könnte eine adäquate Schmerztherapie evtl. auch die Entstehung (schmerzbedingter) Depressionen verhindern und dadurch auch zu einer besseren gesundheitsbezogenen Lebensqualität führen.

In einer Studie von van der Klaauw et al. erlangten Akromegale (n=118) im Vergleich zu Patienten mit anderen Hypophysentumoren (n gesamt= 403) die niedrigsten QoL-Werte; die Ursache hierfür waren v.a. stärkere Schmerzen ³⁵.

Bair et al. berichten in ihrer Arbeit, dass Schmerz oft mit einer psychiatrischen Komorbidität assoziiert ist, Schmerz und Depression treten in 30 bis 60% der Fälle zusammen auf. Patienten mit Schmerzen haben mehr depressive Symptome, Schmerzpatienten mit Depression

haben eine stärkere Schmerzintensität, eine längere Schmerzdauer und eine schlechtere Therapie-Response. Ein biologischer Erklärungsansatz hierfür ist, dass ein gemeinsamer neurobiologischer und neuroanatomischer „Pathway“ für Schmerz und Depression existiert, in beiden Fällen werden gemeinsame Hirnareale aktiviert ³⁶.

In einem Übersichtsartikel von Pincus et al. wird ein Modell beschrieben, welches Schmerz eine affektive Komponente im Sinne eines Stressors zuschreibt (im Gegensatz zu einem dualistischen Modell, in welchem Schmerz und Depression unabhängige Variablen sind); chronischer Schmerz führt zu einer erlernten Hilflosigkeit diesem gegenüber, was zu einer verminderten Motivation, gesteigerten Passivität sowie verminderten kognitiven Fähigkeiten führt. Des Weiteren resultiert aus einer erhöhten Behinderung (aufgrund von Schmerz) eine geringere Akzeptanz gegenüber Krankheit, Leid, Frustration, Ärger und Hilflosigkeit was wiederum zu einem emotionalen Zustand bezeichnet als Depression führen kann.



Abbildung 14: Modell zum Zusammenhang von Kognition, Behinderung und Affekt ³⁷

Allerdings werden zum Depressions-Screening Fragebögen benutzt, welche Schlafprobleme, Müdigkeit, Aktivitätsminderung etc. abfragen. Diese Punkte sind jedoch bei chronischen Schmerzpatienten vielmehr durch den Schmerz und weniger durch den Gemütszustand verursacht. Dies kann dazu führen, dass Schmerzpatienten in Depressionsfragebögen oft-

mals höhere Scores erreichen. Um hier etwaige Unklarheiten zu beseitigen ist eine psychiatrische Anamnese bzw. Untersuchung nötig³⁷.

Insgesamt ist es also für den behandelnden Arzt wichtig zu erkennen, welche Akromegaliepatienten, die unter Schmerzen leiden, ein erhöhtes Risiko haben eine Depression zu entwickeln und diesen eine frühzeitige psychologische und psychiatrische Betreuung zu ermöglichen. Die gegenseitige Beeinflussung von Depression und Schmerz scheint unstrittig zu sein und die betroffenen Patienten könnten wahrscheinlich von einer frühzeitigen und adäquaten Therapie profitieren; eine spätere Therapie erscheint im Bezug auf die Response schlechter zu wirken.

Weiterhin sahen wir, dass von allen Medikamenten, welche zur Therapie der hormonalen Problematik bei Akromegalen eingesetzt werden, Somatostatine wahrscheinlich am besten zur Schmerzmedikation geeignet sind. Die Hypothese hierzu ist, dass Somatostatinanaloga die Schmerzverarbeitung über Opioid-Rezeptoren modellieren. Zwar traten in unserer Studie in der mit Somatostatinen behandelten Subgruppe weniger Parästhesien als in den anderen Medikationsarten auf, doch war hier der Anteil an neuropathischem Schmerz wider Erwartens am höchsten, unter Pegvisomant-Therapie trat er zudem gar nicht auf. Des Weiteren könnte es sein, dass der positive Effekt der Somatostatine auf Parästhesien durch den Confounder Pegvisomant entsteht, da v.a. die schwereren Fälle mit dem Wachstumshormon-Antagonisten therapiert werden und dadurch die SA besser da stehen, da in dieser Subgruppe weniger schwere Fälle enthalten sind. Dieses Nebenergebnis könnte auch die Tatsache erklären, dass 87% der Akromegalen angeben, ihre Schmerzen seien durch nichts zu beeinflussen, was wiederum bedeutet, dass die jetzigen Therapieansätze in Bezug auf Schmerz noch nicht ausgereift sind.

In der Subgruppenanalyse sahen wir keine erhöhten Prävalenzen von Schmerzen in speziellen Subgruppen, außer der Pegvisomant-Subgruppe. Dies könnte bedeuten, dass das Krankheitsbild der Akromegalie per se die Ursache der Schmerzen darstellt. Jedoch ist hier

anzumerken, dass sowohl Patienten mit einer biochemisch kontrollierten als auch einer nicht kontrollierten Akromegalie Schmerzen haben, sodass sich aus der biochemischen Kontrolle wahrscheinlich keine Prognose auf den Schmerzcharakter ableiten lässt. Eine mögliche Erklärung hierfür wäre, dass sich ein einmal übermäßig gewachsenes Gewebe trotz eines niedrigen GH-Spiegels nicht zurückbildet.

Die Häufigkeit des Hauptschmerzes liegt in der Subgruppe, in welcher ein Hypophysenadenom via Exstirpation oder Radiatio behandelt wurde, niedriger als in der medikamentös behandelten Subgruppe; d.h. es könnte sein, dass hier die Therapieart die Ursache ist und somit der chirurgischen Entfernung und Bestrahlung ein günstiger Einfluss auf die Häufigkeit der Schmerzen zu Gute kommt.

Neuropathischer Schmerz tritt wider Erwartens bei Akromegalen mit Diabetes mellitus Typ 2 nicht häufiger auf; Parästhesien wiederum treten in dieser Subgruppe gehäuft auf, d. h. es könnte ein Zusammenhang zwischen einer diabetischen Stoffwechsellage und Parästhesien auch bei Akromegalen bestehen. Möglicherweise ist hieraus zu folgern, dass neuropathischer Schmerz bei Akromegaliepatienten nicht die Folge eines synchron auftretenden Diabetes mellitus Typ 2 ist, sondern aus dem Krankheitsbild der Akromegalie per se resultiert. Allerdings könnte auch ein nur subklinisch vorliegender D.m. neuropathischen Schmerz verursachen. Anzumerken ist hierbei, dass der Schmerz im Allgemeinen v. a. einen nozizeptiven Charakter hat und ein neuropathischer Schmerz bei Akromegalen wahrscheinlich eher seltener auftritt.

Da wir einer etwaigen zusätzlichen Schmerzmedikation in Form einer durch den Patienten durchgeführten Selbsttherapie keine Beachtung schenken, ist ein Bias nicht auszuschließen. Nichts desto trotz bleiben Akromegale bis dato in Bezug auf ihren Schmerz untertherapiert.

4.2 Methodenkritik

Durch die Kontaktaufnahme per Brief bzw. Telefon und einer entsprechenden Responserate von 56% ist unser Akromegaliepatientensample evtl. nicht repräsentativ für alle Akromegaliepatienten. So könnten manche Patienten auch einfach zu krank gewesen sein, um an unserer Studie teilzunehmen und letztendlich die teilnehmenden Probanden evtl. gesünder, also „schmerzärmer“, gewesen sein, als es Akromegaliepatienten im Allgemeinen vermuten lassen würden. Andere Patienten haben sich vielleicht mit ihrer Krankheit und dem damit verbundenen Schmerzerleben abgefunden bzw. verdrängt und wollten daher gar nicht genauer mit dieser Thematik konfrontiert werden. Eine wiederholte Untersuchung auf Schmerz bei Akromegalen ist daher wünschenswert und könnte damit unsere Beobachtungen stützen.

Wir führten eine prospektive diagnostische Querschnittsstudie durch. Eine Querschnittsstudie hat den Vorteil, zu einem bestimmten Zeitpunkt in einer Population, also unserem Patientengut, eine Prävalenz, in unserem Fall Schmerz, zu erheben. Dazu werden Exposition und Krankheit für eine Studienpopulation zum gleichen Zeitpunkt erhoben. Dies ist sinnvoll für konstante Merkmale (Expositionen), wie z.B. einem erhöhten GH-Serumspiegel. Weitere Vorteile von Querschnittsstudien sind eine schnelle Realisierungsmöglichkeit bei vergleichsweise geringen Kosten; es können gleichzeitig mehrere Faktoren und mehrere Outcomes untersucht werden. Der Nachteil einer Querschnittsstudie besteht v.a. im Fehlen einer Aussage über die zeitliche Abfolge des untersuchten Geschehens, daher kann mit diesem Studientyp keine Aussage über einen Kausalzusammenhang getroffen bzw. überprüft werden.

Generell ist zu sagen, dass die Fragebögen als eine Art Screeninginstrument anzusehen sind, deren Sensitivität und Spezifität in Verknüpfung mit einem ärztlichen Gespräch erhöht werden können; eine weiterführende neurologische Untersuchung (evtl. auch mithilfe eines QST-Tests) und Behandlung in Kooperation mit Schmerztherapeuten und Neuroendokrinologen liegt dann im Ermessen des Arztes.

- DGSS-Fragebogen: Anhand dieses Fragebogens ist eine sehr differenzierte Evaluierung des Schmerzerlebens der Patienten möglich. Obwohl er sehr umfassend ist, ist er doch für den Patienten leicht verständlich; mehr als 85% der Patienten geben an, dass durch diesen Fragebogen ihre „Schmerzkrankengeschichte“ vollständig erfasst wird ²⁵. Vom Patienten kann er jederzeit leicht zu Hause in Ruhe ausgefüllt werden. Dennoch basiert er auf einer Selbstbeurteilung der Patienten und nicht auf der Erhebung von objektiven Befunden, was letztlich zu einer Verfälschung der Ergebnisse unserer Studie führen kann.
- PainDETECT-Fragebogen: Mit diesem Fragebogen ist eine Erhebung von Schmerzmuster, -qualität und -intensität möglich, welche dem Screening auf neuropathischen Schmerz dient ²⁶. Anhand der Ermittlung eines Endscores haben wir den Schmerz unserer Probanden in nozizeptiven, unklaren und neuropathischem Schmerz eingeteilt. Da auch dieser Test auf der Selbstbeurteilung der Patienten und nicht auf der Erhebung von objektiven Befunden basiert, kann dies zu einer Verfälschung der Ergebnisse unserer Studie führen.
- MIDAS-Fragebogen: Hiermit werden kopfschmerzbezogene Einschränkungen/Behinderungen erfasst ²⁷. Durch individuell unterschiedliche Schmerztoleranz und Schmerzerleben ist eine Selbstbeurteilung des Patienten einer objektiven Befunderhebung unterlegen. Hieraus resultiert eine mögliche Verfälschung unserer Studienergebnisse. Zudem sind viele Akromegale aus dem aktiven Arbeitsleben ausgeschieden; dies könnte zu einer Beeinflussung der (Selbst-) Bewertung führen.
- BDI-Fragebogen: Mit diesem Fragebogen werden Depressionen und ihr Schweregrad erfasst ²⁸. Die Beantwortung der 21 Fragen basiert letztlich auf einer Selbstbeurteilung des Patienten und nicht auf der Erhebung objektiver Befunde; dies kann zu einer Verfälschung unserer Ergebnisse führen. Allerdings wurde gezeigt, dass der BDI-II-Fragebogen eine zufriedenstellende Retest-Reliabilität (3 Wochen, 5 Monate; pearson $r \geq .75$) sowie eine hohe interne Konsistenz ($\alpha \geq .84$) besitzt ³⁸.

- EQ-VAS-Fragebogen: Dieser Fragebogen dient der Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in Form einer visualisierten Analogskala ²⁹. Auch hier beurteilt der Patient seinen derzeitigen Gesundheitszustand subjektiv, sodass davon auszugehen ist, dass dieser Test einer objektiven Befunderhebung unterlegen ist und es daher zu einer Verfälschung der Ergebnisse unserer Studie kommen kann.

5 Zusammenfassung

Akromegalie ist eine seltene endokrinologische, durch erhöhte Wachstumshormonsekretion verursachte Erkrankung, deren Ursache meist ein Wachstumshormon (GH)-produzierendes Hypophysenadenom im HVL ist. Sie zeichnet sich durch zahlreiche Komorbiditäten, unter anderem Schmerz, aus. Ohne entsprechende therapeutische Maßnahmen inkl. biochemischer Kontrolle führt Akromegalie im Vergleich zu einem gesunden Kontrollkollektiv zu einem erhöhten Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko.

Ziel dieser Arbeit war es, das Phänomen Schmerz bei 81 Akromegaliepatienten genauer zu untersuchen. Hierzu haben wir die Schmerzen charakterisiert, ihre Prävalenz ermittelt, eine Beeinflussung der Schmerzen in Abhängigkeit der verschiedenen Therapieoptionen sowie den Zusammenhang von Schmerz und Depression bzw. gesundheitsbezogener Lebensqualität untersucht. Dazu bedienten wir uns der Daten von 81 Akromegaliepatienten sowie 60 NFPA-Kontrollfällen.

Akromegale leiden im Vergleich zur Kontrollgruppe häufiger unter Schmerzen. Der Hauptschmerz hat einen nozizeptiven Charakter und ist vor allem im unteren Rücken und Gesäß sowie der unteren Extremität, v.a. im Knie, lokalisiert. Eine Einschränkung durch Kopfschmerz lag vor, war jedoch niedriger als vormals publiziert. Die Schmerzen ließen sich bei der Mehrheit der Akromegaliepatienten subjektiv durch nichts beeinflussen.

Wir empfehlen daher dem behandelnden Arzt, bei Akromegalen v.a. nach Kopfschmerzen, Arthropathie und neuropathischem bzw. nozizeptivem Schmerz als wichtigste Schmerzformen zu fragen bzw. zu screenen, um den Patienten als Schmerzpatient zu erkennen und anschließend eine adäquate Therapie zu gewährleisten.

Da wir außerdem einen deutlichen Zusammenhang zwischen Schmerzintensität und Depressionsschwere bzw. gesundheitsbezogener Lebensqualität sahen, ist es sicher wichtig, Akromegaliepatienten nicht nur auf Schmerzen, sondern auch auf depressive Symptome hin zu screenen und sie frühzeitig zu behandeln, da diese Schmerzen verschlimmern kann; denn

eine spät behandelte Depression erschwert zusätzlich eine adäquate Schmerztherapie bzw. erniedrigt ihre Responserate.

6 Literaturverzeichnis

1. Böcker W. DH, Heitz P. *Pathologie*. 3 ed. Munich: Urban & Fischer Verlag; 2004.
2. Böcker W. DH, Heitz P. *Pathologie*. 3 ed. Munich: Urban & Fischer Verlag; 2004.
3. Chanson P, Salenave S. Acromegaly. *Orphanet J Rare Dis*. 2008;3:17.
4. Quabbe PDH-J. *Interdisziplinäres Vorgehen bei Akromegalie und Gigantismus*. Vol 1. Bremen, London, Boston 2003.
5. Schneider HJ, Sievers C, Saller B, Wittchen HU, Stalla GK. High prevalence of biochemical acromegaly in primary care patients with elevated IGF-1 levels. *Clin Endocrinol (Oxf)*. Sep 2008;69(3):432-435.
6. Marie P. Sur deux cas d'acromégalie. *Revue de médecine*. 1886;6:297-333.
7. Sievers C, Schneider HJ, Stalla GK. Insulin-like growth factor-1 in plasma and brain: regulation in health and disease. *Front Biosci*. 2008;13:85-99.
8. Melmed S. Acromegaly pathogenesis and treatment. *J Clin Invest*. Nov 2009;119(11):3189-3202.
9. Heberling HJ, Heilmann W, Ulrich FE, Schneyer U. [Peripheral thyroid function and TRH-TSH test in patients with acromegaly]. *Z Gesamte Inn Med*. Apr 15 1981;36(8):306-308.
10. McNab TL, Khandwala HM. Acromegaly as an endocrine form of myopathy: case report and review of literature. *Endocr Pract*. Jan-Feb 2005;11(1):18-22.
11. Hampton RE. Acromegaly and resulting myofascial pain and temporomandibular joint dysfunction: review of the literature and report of case. *J Am Dent Assoc*. May 1987;114(5):625-631.
12. Rajasoorya C, Holdaway IM, Wrightson P, Scott DJ, Ibbertson HK. Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*. Jul 1994;41(1):95-102.

13. Melmed S, Colao A, Barkan A, et al. Guidelines for acromegaly management: an update. *J Clin Endocrinol Metab.* May 2009;94(5):1509-1517.
14. Moore DJ, Adi Y, Connock MJ, Bayliss S. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of pegvisomant for the treatment of acromegaly: a systematic review and economic evaluation. *BMC Endocr Disord.* 2009;9:20.
15. Frohman LA, Bonert V. Pituitary tumor enlargement in two patients with acromegaly during pegvisomant therapy. *Pituitary.* 2007;10(3):283-289.
16. Jenkins PJ, Bates P, Carson MN, Stewart PM, Wass JA. Conventional pituitary irradiation is effective in lowering serum growth hormone and insulin-like growth factor-I in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* Apr 2006;91(4):1239-1245.
17. Biermasz NR, Pereira AM, Smit JW, Romijn JA, Roelfsema F. Morbidity after long-term remission for acromegaly: persisting joint-related complaints cause reduced quality of life. *J Clin Endocrinol Metab.* May 2005;90(5):2731-2739.
18. Jenkins PJ, Sohaib SA, Akker S, et al. The pathology of median neuropathy in acromegaly. *Ann Intern Med.* Aug 1 2000;133(3):197-201.
19. Jamal GA, Kerr DJ, McLellan AR, Weir AI, Davies DL. Generalised peripheral nerve dysfunction in acromegaly: a study by conventional and novel neurophysiological techniques. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* Jul 1987;50(7):886-894.
20. Dinn JJ, Dinn EI. Natural history of acromegalic peripheral neuropathy. *Q J Med.* Dec 1985;57(224):833-842.
21. Tagliafico A, Resmini E, Nizzo R, et al. The pathology of the ulnar nerve in acromegaly. *Eur J Endocrinol.* Oct 2008;159(4):369-373.
22. Rozen TD. Resolution of SUNCT after removal of a pituitary adenoma in mild acromegaly. *Neurology.* Aug 22 2006;67(4):724.
23. Levy MJ, Matharu MS, Meeran K, Powell M, Goadsby PJ. The clinical characteristics of headache in patients with pituitary tumours. *Brain.* Aug 2005;128(Pt 8):1921-1930.

24. Giustina A, Barkan A, Casanueva FF, et al. Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab.* Feb 2000;85(2):526-529.
25. Nagel B, Gerbershagen HU, Lindena G, Pfingsten M. [Development and evaluation of the multidimensional German pain questionnaire]. *Schmerz.* Aug 2002;16(4):263-270.
26. Freynhagen R, Baron R, Gockel U, Tolle TR. painDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin.* Oct 2006;22(10):1911-1920.
27. Stewart WF, Lipton RB, Dowson AJ, Sawyer J. Development and testing of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) Questionnaire to assess headache-related disability. *Neurology.* 2001;56(6 Suppl 1):S20-28.
28. Richter P, Werner J, Heerlein A, Kraus A, Sauer H. On the validity of the Beck Depression Inventory. A review. *Psychopathology.* 1998;31(3):160-168.
29. Gunther OH, Roick C, Angermeyer MC, König HH. The responsiveness of EQ-5D utility scores in patients with depression: A comparison with instruments measuring quality of life, psychopathology and social functioning. *J Affect Disord.* Jan 2008;105(1-3):81-91.
30. Dons RF, Rosselet P, Pastakia B, Doppman J, Gordon P. Arthropathy in acromegalic patients before and after treatment: a long-term follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf).* May 1988;28(5):515-524.
31. Woo CC. Neurological features of acromegaly: a review and report of two cases. *J Manipulative Physiol Ther.* Aug 1988;11(4):314-321.
32. Wassenaar MJ, Biermasz NR, van Duinen N, et al. High prevalence of arthropathy, according to the definitions of radiological and clinical osteoarthritis, in patients with long-term cure of acromegaly: a case-control study. *Eur J Endocrinol.* Mar 2009;160(3):357-365.
33. Freynhagen R. „Mixed Pain“ als neue Rationale: Pie in the Sky or Pie on the Plate? *psychoneuro.* 2005;31 (2):103–105.

34. Junker U BR, Freynhagen R. Chronische Schmerzen: Das „mixed pain concept“ als neue Rationale. *Deutsches Ärzteblatt*. 2004;20:1115–1116.
35. van der Klaauw AA, Kars M, Biermasz NR, et al. Disease-specific impairments in quality of life during long-term follow-up of patients with different pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*. Nov 2008;69(5):775-784.
36. Bair MJ, Wu J, Damush TM, Sutherland JM, Kroenke K. Association of depression and anxiety alone and in combination with chronic musculoskeletal pain in primary care patients. *Psychosom Med*. Oct 2008;70(8):890-897.
37. Pincus T, Williams A. Models and measurements of depression in chronic pain. *J Psychosom Res*. Sep 1999;47(3):211-219.
38. Kuhner C, Burger C, Keller F, Hautzinger M. [Reliability and validity of the Revised Beck Depression Inventory (BDI-II). Results from German samples]. *Nervenarzt*. Jun 2007;78(6):651-656.

7 Dankvermerk

Herrn Prof. Dr. med. G.K. Stalla danke ich sehr herzlich für die Ermöglichung dieser Dissertation und die freie Wahl meines Themas.

Besonderer Dank gilt Frau Dr. med. Caroline Jung-Sievers für die ausgesprochen engagierte und fachkundige Betreuung, die überaus konstruktive Kritik und Geduld, ohne die mir diese Arbeit nicht gelungen wäre.

Herzlichen Dank auch Herrn Dr. Yassouridis, Frau Franziska Oehrlein, Frau Katharina Brockhaus sowie Frau Lisa Heumann für die statistische Bearbeitung und Beratung der in dieser Arbeit angefallenen Daten.

Des Weiteren möchte ich mich bei allen Mitarbeitern des MPIP bedanken, die an der Erhebung der Daten, Beratung bei anfallenden Problemen sowie der Koordination des Projektes beteiligt waren.

Bedanken möchte ich mich auch bei Frau Dr. med. Johanna Pickel sowohl als Ansprechpartnerin und Koordinatorin als auch Organisatorin unvergesslicher Mitarbeiterzusammenkünfte und –feiern.

Vielen Dank meinen Eltern für die Ermöglichung und Unterstützung meines Studiums inklusive Dissertation.

Ein großes Dankeschön geht an meine kleine Familie!