

Journal für

Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

Kardiovaskuläre Endokrinologie • Adipositas • Endokrine Onkologie • Andrologie • Schilddrüse • Neuroendokrinologie • Pädiatrische Endokrinologie • Diabetes • Mineralstoffwechsel & Knochen • Nebenniere • Gynäkologische Endokrinologie

Chromogranin A: Ein universieller Marker für neuroendokrine Tumoren

Bieglmayer C

*Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel - Austrian
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2010; 3 (4), 8-14*



Homepage:

www.kup.at/klinendokrinologie

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ der



Österreichischen Gesellschaft für
Endokrinologie und Stoffwechsel

Member of the



Indexed in EMBASE/Scopus

Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism
Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

Chromogranin A: Ein universeller Marker für neuroendokrine Tumoren

C. Bieglmayer

Kurzfassung: Neuroendokrine Tumoren (NET) sind selten und machen lediglich rund 0,1 % aller Neoplasien aus. Bioaktive NET sind imstande, Hormone, Neurotransmitter und biogene Amine in großen Mengen zu sezernieren. Die damit verbundenen charakteristischen Beschwerden erleichtern eine frühe Diagnose. Die nicht-funktionalen NET weisen keine endokrine Symptomatik auf, die Beschwerden sind unspezifischer Natur und die Diagnose wird oftmals zu spät gestellt. Sowohl funktionale als auch nicht-funktionale Tumoren exprimieren jedoch spezifische Proteine, wie Somatostatin-Rezeptoren und Granine.

Granine sind an der Auswahl von Hormonen für den regulierten Sekretionsweg beteiligt und werden zusammen mit Hormonen, Neurotransmittern und biogenen Aminen in sekretorischen Granula vor der Exozytose gespeichert. Chromogranin A (CGA) ist das wichtigste und am häufigsten vorkommende Granin in NET und dient daher klinisch als Marker. Es ist an der Reifung und Sekretion von Hormonen beteiligt und kann zu biologisch aktiven Peptiden gespalten werden. Der heterogene Aufbau von CGA ist durch

metabolische Modifikationen und Gewebe- bzw. tumorspezifische Proteolyse bedingt.

Kommerzielle Immunoassays für CGA unterscheiden sich in der Standardisierung, den Einheiten, der Herkunft und Spezifität der Antikörper, ihrer Markierung und der Methodik. Über Ergebnisse von Methodenvergleichsstudien wird berichtet. Klinische Anwendungen von CGA als Marker für NET und Interferenzen, die CGA-Befunde beeinflussen können, werden beschrieben.

Schlüsselwörter: neuroendokriner Tumormarker, Chromogranin A, Struktur, Eigenschaften, Messung, Interferenzen

Abstract: Chromogranin A: A Universal Marker for Neuroendocrine Tumors. Neuroendocrine tumors (NET) are rare and account for only about 0.1 % of all neoplasias. Bioactive NETs are capable of hypersecreting hormones, neurotransmitters, and biogenic amines, which cause characteristic afflictions that facilitate early diagnosis. Non-functional NETs do not exhibit endocrine symptoms, the complaints are non-specific and

diagnosis is often delayed. Both functional and non-functional tumors express specific proteins, like somatostatin receptors and granins.

Granins are involved in selecting hormones for the regulated pathway of secretion and are co-stored with hormones, neurotransmitters, and biogenic amines in the secretory granula prior to exocytosis. Chromogranin A (CGA) is the most important and abundant granin in NET, thus clinically it serves as a marker for NET. It is involved in hormone processing and secretion and is disassembled to biologically active peptides. CGA is heterogeneous due to metabolic modifications and tissue- and tumor-specific cleavage sites. Commercial immunoassays for CGA differ in standardization and units, in origin and specificity of antibodies as well as in label and assay format. Data from method comparison studies are reported. Clinical applications of CGA as a marker for NET as well as conditions which interfere with CGA results are reviewed. **J Klin Endokrinol Stoffw 2010; 3 (4): 8–14.**

Key words: neuroendocrine tumor marker, chromogranin A, structure, attributes, measurement, interference

■ Neuroendokrine Zellen: Mechanismen der Sekretion

Neuroendokrine (NE) Zellen können in verschiedenen Organen diffus verteilt sein, wie z. B. in der Prostata, Brust, im Magen, Darm, in der Lunge oder Haut. Überdies findet man NE Zellen auch in Form spezifischer Zellanhäufungen, so genannter „Inseln“, oder sie bilden kleine Drüsen (u. a. parafollikuläre C-Zellen der Schilddrüse, Langerhans-Inseln des endokrinen Pankreas, Hypothalamus, Hypophyse, Zirbeldrüse, adrenale Medulla).

Eine Besonderheit ist, dass NE Zellen einige ihrer Syntheseprodukte sezernieren, also Botenstoffe wie Hormone, Neuropeptide oder biogene Amine in den extrazellulären Raum abgeben. Andererseits exprimieren NE Zellen aber auch Rezeptoren für Botenstoffe bzw. für Neurotransmitter. Dies ermöglicht einen wechselseitigen Austausch von Informationen zwischen den Organen und ihren Zellen über neuroendokrine, endokrine und parakrine Kommunikationswege.

Eingelangt am 20. Mai 2010; angenommen am 13. September 2010

Aus dem Klinischen Bereich Endokrinologie, Institut für Medizinische und Chemische Labordiagnostik, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: Ao. Univ.-Prof. Dr. Christian Bieglmayer, Institut für Medizinische und Chemische Labordiagnostik, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20; E-Mail: christian.bieglmayer@meduniwien.ac.at

– Transsudation von Plasmabestandteilen in die Arterienwand

Nach der Proteinsynthese am rauen endoplasmatischen Retikulum liegen unreife Vorstufen in Form von z. B. Präprohormonen vor, die weiter prozessiert werden. Vor allem im Golgi-Apparat finden Modifikationen der Polypeptidketten statt. Es werden die Signalpeptidregionen abgespalten und die für die Ausbildung einer korrekten Struktur erforderlichen Propeptidregionen bzw. Verbindungspeptide („connective peptide“) durch Peptidasen und Prohormon-Konvertasen entfernt. Durch Glykosylierungs-, Sulfatierungs- oder Phosphatierungsreaktionen werden die Proteine weiter verändert. Die fertig prozessierten Proteine werden durch Einschnürungen des „trans“-Golgi-Apparats mit einer Lipid-Doppelschicht Membran umhüllt. Diese Transportvesikel verschmelzen mit der Zellmembran und setzen ihren Inhalt durch Exozytose frei. Bei diesem konstitutiven Prozess [1] ist die Sekretionsrate eine Funktion der Syntheserate (Abb. 1).

Bei der geregelten Sekretion [1] werden die Syntheseprodukte der NE Zellen in spezielle Vesikel sortiert und dort zwischengelagert; im Elektronenmikroskop erscheinen diese Vesikel als dichte Granula. Zusätzlich enthalten die Speichervesikel spezielle saure Glykoproteine, die als Granine bezeichnet werden und vermutlich der Sortierung von Stoffen in die Granula und ihrer Stabilisierung dienen. Bei der geregelten Sekretion kann erst durch das Signal eines externen Botenstoffs die Exozytose des Inhalts dieser Speichervesikel erfolgen (Abb. 1).

Eigenschaften der Chromogranine und Sekretogranine

Granine wurden ursprünglich aus chromaffinen Zellen der adrenalen Medulla isoliert [2, 3]. Die Mitglieder dieser Familie löslicher saurer Sekretionsproteine werden als Chromogranine A, B, C (CGA, CGB, CGC) und Sekretogranine I–VI (SG I–VI) bezeichnet, sie tragen teilweise Doppelnamen (Tab. 1).

Bei niederem pH und hohem Ca^{2+} (in millimolarer Konzentration) kommt es in Gegenwart von Graninen zur selektiven Aggregation sekretorischer Proteine bzw. zur Interaktion der Granine mit Katecholaminen, Serotonin oder Histamin. Granine sind also direkt am Aufbau der sekretorischen Speichervesikel beteiligt und spielen eine Rolle bei der Selektion der Stoffe für den geregelten Sekretionsweg.

CGA ist das am weitesten verbreitete und am besten charakterisierte Granin. Es hat eine Halbwertszeit von 18 Minuten und wird mit einer Frequenz von rund 1 Stunde pulsatil sezerniert [4, 5]. CGA reguliert die Funktion sekretorischer Granula:

- Es wirkt durch die Pufferung von Wasserstoffionen stabilisierend und bewirkt eine osmotische Regulation, es bindet niederaffin, aber mit hoher Kapazität Ca^{2+} und erfüllt die Rolle des Ko-Speichers von Adenosintriphosphat, Hormonen, Neuropeptiden und biogenen Aminen.
- CGA reguliert die neuroendokrine Sekretion, wobei nach der Synthese und Aufbereitung die Botenstoffe zu den intrazellulären Kompartments des Golgi-Apparats geleitet werden. Dabei erfolgt eine Sortierung der Stoffe für den konstitutiven bzw. den geregelten Sekretionsweg (Abb. 1).
- In den Speicher-Granula reguliert CGA die Aktivität von Peptidasen (z. B. Prohormon-Konvertasen) durch Substrat-Kompetition, moduliert den Ca^{2+} -Fluss und die Packung der Botenstoffe.
- CGA ist ein Prohormon und Präkursor für biologisch aktive Peptide [1, 4, 6–11]. Die Hormone Pancreastatin, Catestatin und Parastatin sind Spaltprodukte des CGA und an der Kontrolle der Sekretionsrate durch Rückkopplung be-

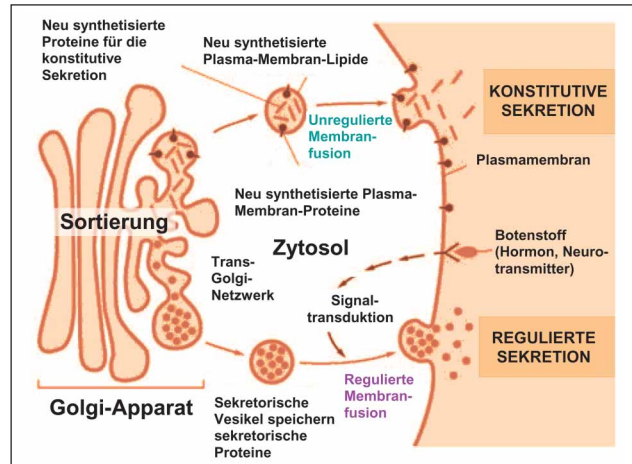


Abbildung 1: Konstitutive und regulierte Sekretion. Mod. nach [ThinkQuest (http://library.thinkquest.org/C004535/molecule_transport.html)]

teiligt [7]. Jeder Zelltyp von endokrinen und NE Zellen hat daher eine bestimmte Ausstattung modifizierender und proteolytischer Enzyme, die CGA zu spezifischen Peptiden verarbeiten, welche die Hormonsekretion dieser und benachbarter Zellen autokrin und parakrin modulieren können [7, 10]. Ähnliche Eigenschaften scheinen auch andere Chromogranine und Sekretogranine aufzuweisen [1].

Struktur, peptidkodierende Regionen und funktionelle Domänen von CGA

Das humane CGA-Gen auf Chromosom 14 trägt 8 Exons. Die mRNA ist insgesamt 2060 Nukleotidbasen lang und beidseitig von Regionen flankiert, die nicht translatiert werden. Nach Abspaltung des hydrophoben N-terminalen Signalpeptids, das durch Exon I kodiert ist, besteht h-CGA aus 439 Aminosäuren (AS). Auffällig ist der hohe Anteil saurer AS mit 24,1 % [10], die für den sauren isoelektrischen pH verantwortlich sind (Tab. 1). Vier Oligoglutamatgruppen befinden sich bevorzugt im Mittelteil der Proteinkette [1, 6]. Die O-glykosidischen Bindungen von Tri- und Tetrasacchariden be-

Tabelle 1: Biochemische Eigenschaften der Granine. Die Molekulargewichte wurden mittels SDS-Polyacrylamid-Elektrophorese (SDS-PAGE) bestimmt bzw. aus den Primärstrukturen berechnet. N-glykosidische Bindungen treten nicht auf. Alle Granine sind thermisch weitgehend stabil. Mod. nach [1].

	CGA	CGB = SG I	CGC = SG II	SG III	SG IV	SG V	SG VI
Menschliches Chromosom	14	20	2	?	?	15	20
Molekulargewicht (kD) SDS-PAGE (berechnet aus AS)	~ 77 (51)	~ 110 (50)	86 (67,5)	57 (54)	35 –	23 (21)	55 (27,5)
Isoelektrischer Punkt (pHi)	4,5–5,0	5,1	5,0	5,1	5,6	5,2	4,4–5,2
Disulfid-Schleife	✓	✓	–	?	?	–	–
Kalziumbindung	✓	✓	✓	?	?	✓	–
O-glykosyliert	✓	✓	✓	?	?	?	✓
Phosphoryliert	✓	✓	✓	?	?	✓	✓
Sulfatiert	✓	✓	✓	?	?	✓	✓

CG: Chromogranin; SG: Sekretogranin; kD: kilo-Dalton; SDS-PAGE: SDS-Polyacrylamid-Elektrophorese; AS: Aminosäuren

stehen aus Galaktose, N-Acetylgalaktosamin und Sialsäure, sie führen zu einem hohen Kohlenhydratanteil von 5,4 % [10]. Die intramolekulare Disulfidbindung am N-Terminus verursacht eine Peptidschleife, die für die Auswahl des Sekretionswegs relevant sein könnte [1, 10]. Durch den mit Pankreastatin identen AS-Bereich wurde CGA als sein Prohormon identifiziert (Tab. 2). Pankreastatin hemmt die Insulin- und Glukagon-Ausschüttung des Pankreas und die insulininduzierte Glykogensynthese. Das Hormon fördert die pankreatische Sekretion der Amylase und die hepatische Glykogenolyse. Weitere Homologiebereiche des CGA finden sich zu kalziumbindenden Proteinen (Oncomodulin, S-100 und intestinales Kalzium-Bindungsprotein). Die Integrin-bindende RGD-Sequenz kann Zelladhäsion vermitteln [10]. Zehn Paare von basischen AS stellen potenzielle Spalt- oder Verarbeitungsstellen dar, durch Proteolyse von CGA mit Endoproteasen wie den Prohormon-Konvertasen 1 und 2 und Furin [12, 13] entstehen diverse biologisch aktive Fragmente, die, neben bakteriolytischen und antifungalen Eigenschaften, regulatorisch die Sekretion von Katecholaminen aus der Nebenniere und von Parathormon hemmen, vermutlich durch autokrine bzw. parakrine Mechanismen (Tab. 2).

■ Klinische Anwendung von CGA als Marker für neuroendokrine Tumoren (NET)

Die Inzidenz von NET ist gering, sie beträgt nur rund 0,1 % aller Malignome [14]. NET sind durch Hypersekretion gekennzeichnet. Funktionelle NET setzen vermehrt spezifische Botenstoffe frei, z. B. Hormone, Neuropeptide, Katecholamine, Serotonin oder Histamin. Diese führen zu klinisch manifesten Beschwerden, die eine frühzeitige Diagnose erleichtern. Nicht funktionelle NET zeigen keine endokrine Symptomatik, die Beschwerden sind diffus und die Diagnose wird oft verspätet gestellt. Funktionelle und nicht funktionelle NET sezernieren auch unspezifische Marker, zu denen CGA, die neuronspezifische Enolase (NSE) und die α -Untereinheit

(α -SU) der Glykoproteinhormone TSH, LH, FSH und HCG zählen. Überdies exprimieren NET oft Somatostatin-Rezeptoren. Dies ist Grundlage für die Lokalisationsdiagnostik durch Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie und die Therapie von NET mit Somatostatin-Analoga.

Immunhistochemisch kann CGA als Gewebemarker dienen [11] bei Tumoren des Hypophysenvorderlappens (Corticotropinoma, Gonadotropinoma, Somatotropinoma, Thyreotropinoma, nicht funktionelles Adenom), gastro-entero-pankreatischen NET (Gastrinom, Glukagonom, Somatostatinom, Vipom, Insulinom, nicht funktioneller Inselzell-Tumor), beim medullären Schilddrüsenkarzinom, Merkel-Zelltumor, neuralen Tumoren (Ganglioneuroblastom, Ganglioneurom, Medullablastom, Neuroblastom), bei Tumoren der Nebenschilddrüse, Phäochromozytom, Paragangliom und diffusen NET, wie Lungenkarzinomen oder PSA-negative Prostatakarzinomen [15].

Weil CGA mit Hormonen der sekretorischen Granula kosezerniert wird, kann CGA im Serum oder Plasma als zirkulierender Marker gemessen werden. Dies ist in folgenden Fällen von Bedeutung [11]:

- Beim Vorliegen von nicht funktionellen NET
- Wenn andere Marker instabil sind, stark fluktuieren oder im Sonderfall unpraktikabel sind, z. B. Serotonin oder eine 24-Stunden-Harnsammlung für 5-Hydroxyindolessigsäure bzw. Katecholamine
- Für eine Differenzialdiagnose zwischen endokrinen Tumoren neuralen oder anderen Ursprungs, z. B. Hyperkortisolismus aus hypophysären, adrenalen oder ektopen Gründen
- Als universeller Marker bei multiplen endokrinen Neoplasien (MEN)

Einen Vergleich der diagnostischen Wertigkeit von CGA, NSE und α -SU zeigt eine Studie von Nobels et al. [16] (Tab. 3). Prozentsätze ≥ 50 % sind fett dargestellt. Die höchste Sensitivität hatte CGA beim Gastrinom und Phäochro-

Tabelle 2: CGA und seine proteolytischen Fragmente. Mod. nach [1, 6, 11].

Name	AS-Position	Exon	Eigenschaften, biologische Wirkung
CGA	1–439	II–VIII	Saures, lösliches Glykoprotein. <i>Chaperone</i> und Ko-Speicher für Hormone, Neuropeptide, Katecholamine, Serotonin, Histamin in sekretorischen Granula, Prohormon
CGA 1–40	1–40	II, III	CT \uparrow , PTH \downarrow , Fördert die Fibroblasten-Adhäsion (RGD-Sequenz). Innerhalb der 1–40-Region befindet sich eine Peptidschleife durch Disulfidbindung
Vasostatin I	1–76	II–V	Vasokonstriktion \downarrow und PTH \downarrow , wirkt bakteriolytisch und antimykotisch
Vasostatin II (β -Granin)	1–115	II–VI	Die ersten 76 AS sind homolog zu Vasostatin I; gleiche biologische Wirkung
Prochromacin	79–439	V–VIII	Bakteriolytisch und antimykotisch
Fragmente des Prochromacins			
Chromacin	176–197	VI	Bakteriolytisch und antimykotisch
Pankreastatin	250–301	VI, VII	INS, GLUK \downarrow , hepatische Glykogenolyse \uparrow , INS-induzierte Glykogensynthese \downarrow , pankreatische Amylase-Sekretion \uparrow
Catestatin	352–372	VII	KAT \downarrow aus adrener Medulla
Parastatin	357–428	VII, VIII	PTH \downarrow

CT: Calcitonin; PTH: Parathormon; INS: Insulin; GLUK: Glukagon; KAT: Katecholamine; AS: Aminosäure

mozytom. CGA war bei 2/3 der nicht funktionellen Inselzell-Tumoren erhöht, aber nur in 10 % der Insulinome. Pathologische NSE-Spiegel fanden sich besonders beim kleinzelligen Lungenkarzinom und Neuroblastom. Die Sensitivität von α-SU war bei allen Tumoren geringer als die von CGA oder NSE [16]. Weder für funktionelle noch nicht funktionelle Hypophysentumoren scheint zirkulierendes CGA ein nützlicher Test zu sein [17]. Vermutlich sind diese Läsionen zu klein, um gegenüber der physiologischen Hintergrundkonzentration hervortreten zu können.

Die diagnostische Wertigkeit von CGA, NSE, HIAA (5-Hydroxyindolessigsäure) und CEA (Karziomembryonales Antigen) bei NET verschiedenster Primärlokalisationen wurde in einer Studie von Bajetta et al. untersucht [14]. Die Spezifität war bei Patienten ohne Evidenz einer Erkrankung mit 100 % für NSE und HIAA am besten. Sie betrug bei CEA 91 % und bei CGA 86 %. Dagegen war die Sensitivität von CGA mit 68 % jener von NSE (33 %), HIAA (35 %) und CEA (15 %) deutlich überlegen. Untersucht wurde auch die Sensitivität in Hinblick auf lokoregionale und metastasierte Erkrankungen (Tab. 4). Bei lokoregionalen Erkrankungen (Resterkrankung oder lokaler Lymphknotenbefall) war die Sensitivität aller Marker geringer als beim Vorliegen von Metastasen. CGA und HIAA hatten dabei mit knapp 40 % die höchste Sensitivität. Bei Metastasen in der Lunge oder Leber übertraf die Sensitivität von CGA mit rund 80 % die anderen Marker. Über eine gute Übereinstimmung von CGA mit der klinischen Beurteilung bei Nachkontrollen wurde berichtet [14]. Im eigenen Kollektiv von 17 Patienten mit GEP-NET und Lokalisationen im Pankreas oder Duodenum kam es in 60 % postoperativ zu einer Normalisierung des präoperativ erhöhten CGA.

Die zirkulierenden CGA-Spiegel korrelieren weitgehend mit der Tumormasse [16, 18, 19]. Beim Phäochromozytom erwies sich CGA als effizienter Marker, der mit der Tumormasse korrelierte. Allerdings könnten damit kleine Tumoren unentdeckt bleiben. Die Übereinstimmung zwischen CGA und einer ¹³¹I-MIBG-Szintigraphie (Metaiodobenzylguanidin-Scan) war gut. Bei einem CGA-Spiegel im Normbereich kann ein unauffälliger Szintigraphiebefund erwartet werden [20]. Die Einführung von CGA-Messungen und der Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie (SRS) zur Lokalisation hat die Diagnostik und die Stadieneinteilung von NET markant verbessert. Bei einem Spezifitätsniveau von jeweils 94 % betrug die diagnostische Sensitivität für SRS 77 % und für CGA bloß 55 % [21]. In einer anderen Studie betrug bei einer Spezifität von 98 % die Sensitivität von CGA 63 % [22]. Gleichermaßen gelten aber CGA und SRS als nützliche Hilfsmittel zur Diagnose von NET, weil Laborbefunde und bildgebende Verfahren unter Verwendung von Radioisotopen anderen Zwecken dienen und sich in den Kosten erheblich unterscheiden.

NE Zellen der Prostata spielen eine wichtige Rolle beim Wachstum und der Differenzierung der Drüse; rund die Hälfte aller Prostatakarzinome enthält NE Zellen [15]. Patienten mit hormontherapierefraktärem Prostatakarzinom wurden mit einem Somatostatin-Analogen behandelt. Dies führte zu einer Reduktion von CGA und IGF-I („insulin-like growth factor I“) ohne Beeinflussung der Spiegel von PSA (Prostata-spezi-

Tabelle 3: Vergleich der diagnostischen Sensitivität von CGA, NSE und α-SU bei NET- und Nicht-NET, sortiert nach CGA. Mod. nach [13].

Tumor	CgA ↑ (%)	NSE ↑ (%)	α-SU ↑ (%)
Gastrinom	100	44	33
Phäochromozytom	89	44	11
GEP-NET („Karzinoid“)	80	47	39
NF-Inselzell-Tumor	69	31	23
MTC	50	42	19
SCLC	39	74	35
Neuroblastom	33	67	33
Merkel-Tumor	25	50	0
NF-Hypophysen-Adenom	20	0	20
Insulinom	10	38	0
Paragangliom	8	36	12
Nicht-endokrine Tumoren*	7	26	15
Akromegalie	0	0	0

* Brustkrebs, Nicht-SCLC, Pankreas-Adenokarzinom, Non-Hodgkin-Lymphom, Myelom, Meningeom, Astrozytom

NSE: Neuronspezifische Enolase; α-SU: α-Untereinheit der Glykoprotein-hormone TSH, LH, FSH und HGC; GEP-NET: gasto-entero-pankreatischer neuroendokriner Tumor; MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom; SCLC: kleinzelliges Lungenkarzinom; NF: nicht funktionell
Fett: diagnostische Sensitivität ≥ 50 %

Tabelle 4: Sensitivität von CGA, NSE, HIAA und CEA bei NET bei lokoregionalen Erkrankungen und Metastasen. Aus [16].

Sensitivität	CGA (%)	NSE (%)	HIAA (%)	CEA (%)
Lokoregional	38	23	38	10
Metastasen				
Leber	78	37	42	18
Lunge	80	20	0	0
Skelett	67	29	67	0
Multipel	65	44	0	29

Fett: diagnostische Sensitivität ≥ 50 %

HIAA: 5-Hydroxyindolessigsäure; CEA: Karzinomembryonales Antigen

fisches Antigen). Eine Kombinationstherapie mit Somatostatin-Analoga könnte künftig bei Patienten mit Prostatakarzinom und erhöhtem CGA vorteilhaft sein [23].

■ Messung von CGA in Serum oder Plasma

In normalen neuroendokrinen Geweben kommt CGA praktisch ubiquitär vor [24, 25], hauptsächlich in der adrenalen Medulla. Diese trägt aber zu den basal zirkulierenden Konzentrationen kaum bei [24, 26], erst die selektive Stimulation des Nebennierenmarks führt zu einem Anstieg des zirkulierenden CGA [26]. Rund 25 % des basalen CGA stammen aus dem Sympathikus und rund 50 % aus dem NE und endokrinen System [27].

Zirkulierendes immunreaktives CGA ist weitgehend stabil, 10 Einfrier-/Auftau-Zyklen des Plasmas verändern die Konzentration kaum [8]. Zur Messung stehen mehrere kommerzielle Testkits zur Verfügung, die sich in den Ergebnissen erheblich unterscheiden [28]. Jeder Testwechsel (oft bedingt durch Überweisung an ein anderes Labor) würde daher zu einer Zäsur führen. Für die Produktion der Immunoassays werden verschiedene Antikörper mit unterschiedlicher Epitop-

Tabelle 5: Charakteristika kommerzieller Immunoassays für CGA

Firma	Dako	CISBIO	LDN	EURIA
Methode	ELISA, direkt	ELISA, direkt	ELISA, direkt	RIA, kompetitiv
Antikörper	2 polyklonale AK gegen C-terminales 23-kD Fragment	2 monoklonale AK (AS 145–245)	2 monoklonale AK gegen C- und Mitte-regionales CGA	1 polyklonaler AK (AS 116–439)
Standard	Isoliert aus Phäochromozytom-Harn	Rekombinantes CGA	Isoliert aus Harn von GEP-NET-Patienten	k. A.
Markierung	Peroxidase	Peroxidase	Peroxidase	¹²⁵ I
Chromogen	TMB	TMB	TMB	–
Einheiten	U/l	ng/ml	µg/l	nmol/l
Grenzwert Firma (bzw. nach Angaben in der Literatur)	18 (18/34)	100 (70/100/130)	100	4 (5)
Grenzwerte bei Methoden-umrechnung*	18 U/l entsprechen →	100 ng/ml	68 µg/l	5 nmol/l

k. A.: keine Angabe; AK: Antikörper, TMB: Tetramethylbenzidin; CGA: Chromogranin A; GEP-NET: gastroenteropankreatischer neuroendokriner Tumor
 * unter Verwendung der Formeln für die Regressionsgeraden (siehe Abb. 2)
 Firmensitze: Dako (Glostrup, Dänemark), CISBIO (Bagnols, Frankreich), LDN (Labor Diagnostik Nord, Nordhorn, Deutschland), EURIA (Euro-Diagnostica AB, Malmö, Schweden)

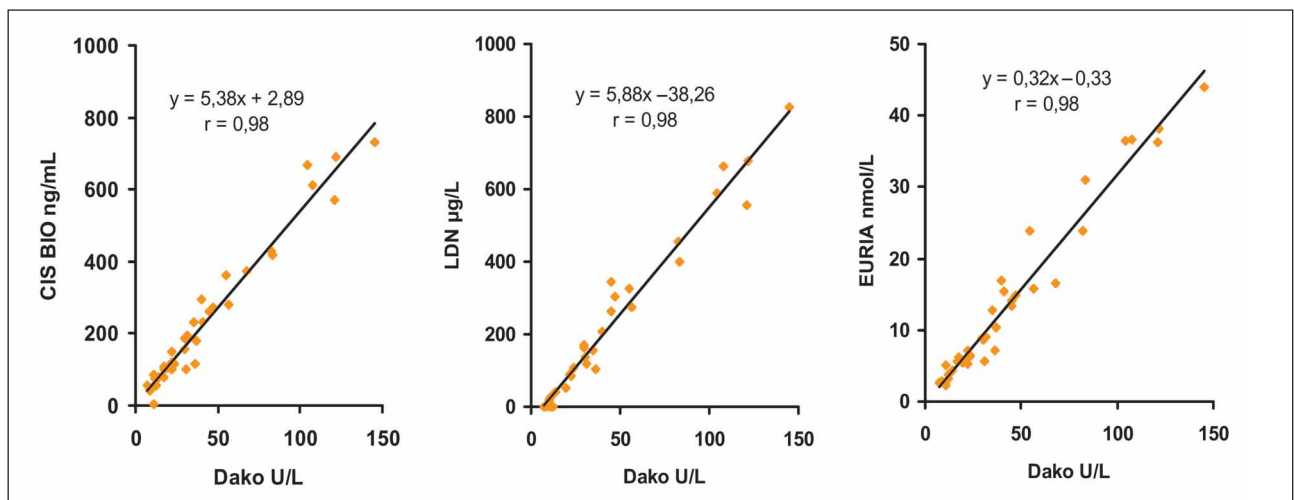


Abbildung 2: Methodenvergleiche der CGA-Assays von Dako, CISBIO, LDN und EURIA (n = 38).

Spezifität (monoklonal, polyklonal), unterschiedliche Methoden (direkte bzw. kompetitive Immunoassays), verschiedene Markierungen (Peroxidase, ¹²⁵I) und verschiedene Einheiten verwendet, überdies es gibt keinen einheitlichen, geschweige internationalen Standard (Tab. 5). Darüber hinaus muss angenommen werden, dass auch das von NET freigesetzte CGA heterogen ist und tumorspezifische Fragmente zirkulieren [28].

Wir haben CGA aus gleichem Probenmaterial mit einigen kommerziellen Assays gemessen und beim Methodenvergleich durchgängig erstaunlich gute Korrelationen erhalten (r = 0,98). Die Ergebnisse waren natürlich unterschiedlich und direkt nicht vergleichbar (Abb. 2). Die Formeln der Regressionsgeraden wurden zur Methodenumrechnung verwendet. Damit konnte gezeigt werden, dass die Grenzwertangaben der Firmen grob vergleichbar sind (Tab. 5). Zusätzlich haben wir beobachtet, dass die Linearität bei Probenverdünnung oft nur mäßig ist, offensichtlich wegen der heteroge-

nen Natur des zirkulierenden immunreaktiven CGA und seiner Fragmente.

■ **Interferenzen bei der Messung von CGA**

Im Unterschied zu herkömmlichen Tumormarkern werden die Marker für NET auch in der Diagnose verwendet. CGA hat einen diagnostischen Stellenwert besonders bei Verdacht auf nicht funktionelle NET. Allerdings können verschiedene Interferenzen zu falsch erhöhten Ergebnissen führen, was eine Verunsicherung des Patienten und kostspielige Folgeuntersuchungen zur Folge hat.

Falsch erhöhte Ergebnisse können analytische Gründe haben und durch heterophile Antikörper verursacht werden [29, 30]. Andererseits könnten durch extrem hohe CGA-Spiegel falsch niedrige Ergebnisse hervorgerufen werden („high-dose hook effect“).

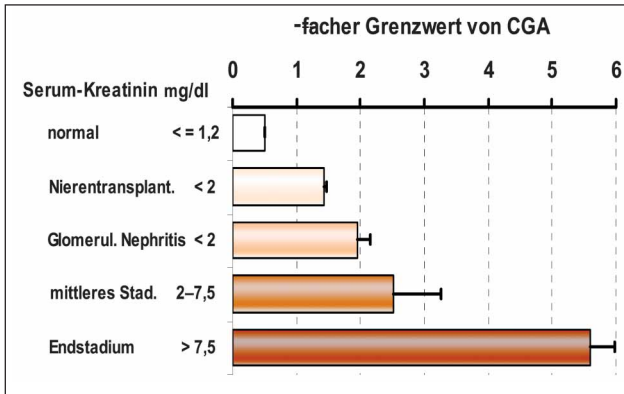


Abbildung 3: CGA und Nierenfunktion. Mod. nach [31], Tabelle 1. Die CGA-Konzentrationen dieser Tabelle wurden auf den Grenzwert 100 ng/ml des von den Autoren verwendeten CIS-Assays normiert.

Häufiger sind Interferenzen durch Begleiterkrankungen oder Medikamente. Immunreaktives CGA akkumuliert in Form diverser Fragmente bei Nierenerkrankungen [28, 31]. Bereits bei leichten Formen, die zu einem geringen Anstieg des Serum-Kreatinins führen, kommt es zu Konzentrationen, die über dem Grenzwert liegen (Abb. 3). Bei Nierenversagen können die falsch hohen Konzentrationen sogar 5–6× über der Norm liegen. Als Interpretationshilfe sind daher Kontrolluntersuchungen des Kreatinins bei CGA-Untersuchungen angezeigt. Eine andere häufige Interferenz sind Begleiterkrankungen und Medikamente, die zu erhöhten Gastrinspiegeln führen. Ohne Vorliegen eines Gastrinoms wird eine Hypergastrinämie bei antraler Helicobacter-pylori-Gastritis, Pylorusstenose, Achlorhydria durch chronisch atrophe Gastritis, Autoimmungastritis, perniziöser Anämie und chronischer Helicobacter-pylori-Infektion beobachtet. CGA könnte sogar zur Überwachung einer ECL- („Enterochromaffin-like“-) Zellhyperplasie verwendet werden [32]. Eine häufige Ursache einer Hypergastrinämie sind Therapien mit Protonenpumpenhemmern oder H2-Rezeptorantagonisten [33]. Diese Medikamente können noch einige Wochen nach dem Absetzen erhöhte Spiegel verursachen.

Auch Bluthochdruck kann mit erhöhtem CGA einhergehen. Bei primärer und sekundärer Hypertonie wurden CGA-Konzentrationen beobachtet, die rund 1,5× über jenen gesunder Kontrollpersonen lagen. Im Vergleich dazu waren CGA-Konzentrationen bei Hypertonie aufgrund eines Phäochromozytoms 12,5× höher [34]. Zirkulierendes CGA ist proportional zum klinischen Schweregrad und ein prognostischer Faktor bei Patienten mit chronischem Herzfehler und nach Myokardinfarkt [35, 36]. Bei der Erstellung von Grenzwerten für CGA müssen diese in der Durchschnittsbevölkerung nicht seltenen Erkrankungen und Medikationen berücksichtigt werden, ebenso bei der Interpretation der Befundergebnisse. Erhöhtes CGA findet sich ferner bei Patienten mit Raucherlunge und beim septischen Schock [5, 37]. Lebererkrankungen beeinflussen dagegen die CGA-Konzentrationen kaum.

Zusammenfassung

CGA ist ein multifunktionelles Protein sekretorischer Granula, das Ca²⁺, Katecholamine, Hormone und Neuropeptide bindet, als Ionenaustauscher wirkt, Prohormon-Konver-

tasen kompetitiv hemmt, und ein Prohormon für Pankreastatin und andere Peptide darstellt, welche die Katecholamin- und Parathormon-Freisetzung unterdrücken [38]. Zirkulierende Spiegel von immunreaktivem CGA haben sich als praktikabler biochemischer Marker bei der Diagnose und Therapieüberwachung von funktionellen und besonders bei den nicht funktionellen NET erwiesen. Die zur Verfügung stehenden Immunoassays sind allerdings nicht harmonisiert und uneinheitlich standardisiert, sie liefern bloß indirekt vergleichbare Ergebnisse. Begleiterkrankungen können eine Ursache für falsch erhöhte CGA-Ergebnisse sein.

Relevanz für die Praxis

Bei Verdacht auf neuroendokrine Tumoren ist CGA ein nützlicher labordiagnostischer Marker, besonders für nicht-funktionale Tumoren. Darüber hinaus gilt CGA als universeller Marker für multiple endokrine Neoplasien. Die zirkulierenden Spiegel entsprechen grob der Tumormasse und sind beim Vorliegen von Metastasen höher als bei lokoregionalen Erkrankungen. Bei der Interpretation muss beachtet werden, dass gutartige Begleiterkrankungen, wie eingeschränkte Nierenfunktion, Hypergastrinämie (*cave*: u. a. Protonenpumpenhemmer) und Bluthochdruck, zu erhöhtem CGA führen.

Interessenkonflikt

Der Autor verneint einen Interessenkonflikt.

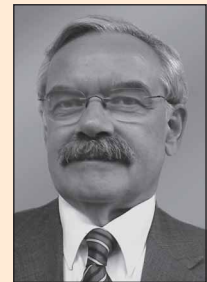
Literatur:

1. Taupenot L, Harper KL, O'Connor DT. The chromogranin-secretogranin family. *N Engl J Med* 2003; 348: 1134–49.
2. Banks P, Helle KB. The release of protein from the stimulated adrenal medulla. *Biochem J* 1965; 97: 40C–41C.
3. Helle KB. Some chemical and physical properties of the soluble protein fraction of bovine adrenal chromaffin granules. *Mol Pharmacol* 1966; 2: 298–310.
4. O'Connor, DT, Bernstein KN. Radioimmunoassay of chromogranin A in plasma as a measure of exocytotic sympathoadrenal activity in normal subjects and in patients with pheochromocytoma. *N Engl J Med* 1984; 311: 764–70.
5. Zhang D, Lavaux T, Sapin R, Lavigne T, Castelain V, Aunis D, Metz-Boutigue MH, Schneider F. Serum concentration of chromogranin A at admission: an early biomarker of severity in critically ill patients. *Ann Med* 2009; 41: 38–44.
6. Helle KB, Metz-Boutigue MH, Aunis D. Chromogranin A as a calcium-binding precursor for a multitude of regulatory peptides for the immune, endocrine and metabolic systems. *Curr Med Chem Immunol Endocr Metab Agents* 2001; 1: 119–40.
7. Kim T, Loh YP. Chromogranin A: a surprising link between granule biogenesis and hypertension. *J Clin Invest* 2005; 115: 1711–3.
8. Takiyuddin MA, Cervenka JH, Hsiao RJ, Barbosa JA, Parmer RJ, O'Connor DT. Chromogranin A. Storage and release in hypertension. *Hypertension* 1990; 15: 237–46.
9. Kim TH, Tao-Cheng JH, Eiden LE, Loh YP. The role of chromogranin A and the control of secretory granule genesis and maturation. *Trends Endocrinol Metab* 2003; 14: 56–7.
10. Simon JP, Aunis D. Biochemistry of the chromogranin A protein family. *Biochem J* 1989; 262: 1–13.
11. Nobels FRE, Kwekkeboom DJ, Bouillon R, Lamberts SWJ. Chromogranin A: its clinical value as marker of neuroendocrine tumors. *Eur J Clin Invest* 1998; 28: 431–40.
12. Eskeland NL, Zhou A, Dinh TO, Wu H, Parmer RJ, Mains RE, O'Connor D. Chromogranin A, neuron specific enolase, carcinoembryonic antigen, and hydroxyindole acetic acid evaluation in patients with neuroendocrine tumors. *Cancer* 1999; 86: 858–65.
13. Cohn DV, Fasciotta BH, Kreese BK, Zhang JX. Chromogranin A: a novel regulator of parathyroid gland secretion. *J Nutr* 1995; 125: 2015S–2019S.
14. Bajetta E, Ferrari L, Martinetti A, Celio L, Procopio G, Artale S, Zilembo N, Di Bartolomeo M, Seregni E, Bombardieri E. Chromogranin A, neuron specific enolase, carcinoembryonic antigen, and hydroxyindole acetic acid evaluation in patients with neuroendocrine tumors. *Cancer* 1999; 86: 858–65.
15. Abrahamsson PA, Cockett AT, di Sant'Agnese PA. Prognostic significance of neuroendocrine differentiation in clinically localized prostatic carcinoma. *Prostate* 1998; 8 (Suppl): 37–42.
16. Nobels FR, Kwekkeboom DJ, Coopmans W, Schoenmakers CH, Lindemans J, De Herder WW, Krenning EP, Bouillon R, Lam-

- berts SW. Chromogranin A as serum marker for neuroendocrine neoplasia: comparison with neuron-specific enolase and the alpha-subunit of glycoprotein hormones. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2622–8.
17. Gussi IL, Young J, Baudin E, Bidart JM, Chanson P. Chromogranin A as serum marker of pituitary adenomas. *Clin Endocrinol* 2003; 59: 644–8.
18. Janson ET, Holmberg L, Stridsberg M, Eriksson B, Theodorsson E, Wilander E, Oberg K. Carcinoid tumors. Analysis of prognostic factors and survival in 301 patients from a referral center. *Ann Oncol* 1997; 8: 685–90.
19. Baudin E, Gigliotti A, Ducreux M, Ropers J, Comoy E, Sabourin JC, Bidart JM, Cailleux AF, Bonacci R, Ruffié P, Schlumberger M. Neuron-specific enolase and chromogranin A as markers of neuroendocrine tumours. *Br J Cancer* 1998; 78: 1102–7.
20. D'Herbomez M, Gouze V, Huglo D, Nocaudie M, Pattou F, Proye C, Wemeau JL, Marchandiere X. Chromogranin A assay and 131-I-MIBG scintigraphy for diagnosis and follow-up of pheochromocytoma. *J Nucl Med* 2001; 42: 993–7.
21. Cimitan M, Buonadonna A, Cannizzaro R, Canzonieri V, Borsatti E, Ruffo R, De Apollonia L. Somatostatin receptor scintigraphy versus chromogranin A assay in the management of patients with neuroendocrine tumors of different types: clinical role. *Ann Oncol* 2003; 14: 1135–41.
22. Nehar D, Lombard-Bohas C, Olivieri S, Claustrat B, Chayvialle JA, Penes MC, Sassolas G, Borson-Chazot F. Interest of chromogranin A for diagnosis and follow-up of endocrine tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 60: 644–52.
23. Berruti A, Dogliotti L, Mosca A, Tarabuzzi R, Torta M, Mari M, Gorzegno G, Fontana D, Angeli A. Effects of the somatostatin analog lanreotide on the circulating levels of chromogranin-A, prostate-specific antigen, and insulin-like growth factor-1 in advanced prostate cancer patients. *Prostate* 2001; 47: 205–11.
24. O'Connor DT. Chromogranin: widespread immunoreactivity in polypeptide hormone producing tissues and in serum. *Regul Pept* 1983; 6: 263–80.
25. O'Connor DT, Burton D, Deftos LJ. Chromogranin A: immunohistology reveals its universal occurrence in normal polypeptide hormone producing endocrine glands. *Life Sci* 1983; 33: 1657–63.
26. Takiyuddin MA, Cervenka JH, Pandian MR, Stuenkel CA, Neumann HP, O'Connor DT. Neuroendocrine sources of chromogranin-A in normal man: clues from selective stimulation of endocrine glands. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 360–9.
27. Takiyuddin MA, Baron AD, Cervenka JH, Barbosa JA, Neumann HP, Parmer RJ, Sullivan PA, O'Connor DT. Suppression of chromogranin-A release from neuroendocrine sources in man: pharmacological studies. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 616–22.
28. De Herder WW. Biochemistry of neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007; 2: 33–41.
29. Giovanella L, Lumasto C, Ghelfo A. False-positive serum chromogranin A assay due to heterophilic antibody interference. *Clin Chim Acta* 2007; 379: 171–2.
30. Case CC, Mooradian AD. Elevated plasma chromogranin A levels attributable to assay interference: a source of diagnostic confusion. *Endocr Pract* 2006; 12: 476–7.
31. Hsiao RJ, Mezger MS, O'Connor DT. Chromogranin A in uremia: progressive retention of immunoreactive fragments. *Kidney Int* 1990; 37: 955–64.
32. Syversen U, Ramstad H, Gamme K, Qvigstad G, Falkmer S, Waldum HL. Clinical significance of elevated serum chromogranin A levels. *Scand J Gastroenterol* 2004; 39: 969–73.
33. Murugesan SV, Varro A, Pritchard DM. Review article: Strategies to determine whether hypergastrinaemia is due to Zollinger-Ellison syndrome rather than a more common benign cause. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 1055–68.
34. O'Connor DT. Plasma chromogranin A. Initial studies in human hypertension. *Hypertension* 1985; 7: 176–179.
35. Ceconi C, Ferrari R, Bachetti T, Opasich C, Volterrani M, Colombo B, Parrinello G, Corti A. Chromogranin A in heart failure; a novel neurohumoral factor and a predictor for mortality. *Eur Heart J* 2002; 23: 967–74.
36. Estensen ME, Hognestad A, Syversen U, Squire I, Ng L, Kjekshus J, Dickstein K, Omland T. Prognostic value of plasma chromogranin A levels in patients with complicated myocardial infarction. *Am Heart J* 2006; 152: 927e1–927e6.
37. Sørhaug S, Langhammer A, Waldum HL, Hveem K, Steinshamn S. Increased serum levels of chromogranin A in male smokers with airway obstruction. *Eur Respir J* 2006; 28: 542–8.
38. O'Connor DT, Takiyuddin MA, Cervenka JH, Parmer RJ, Barbosa JA, Chang YM, Hsiao RJ. Circulating chromogranin A as a diagnostic tool in clinical chemistry. *Acta Histochem Suppl* 1990; 38: 27–33.

Ao. Univ.-Prof. Dr. Christian Bieglmayer

Geboren 1947. 1965–1974 *Chemiestudium an der Universität Wien, Dissertation über „Funktion der Glyoxysomenmembran im Stoffwechsel keimender, fettspeichernder Pflanzen“ am Institut für Allgemeine Biochemie, Promotion.* 1981–1991 *Organisation und Leitung des Endokrinen Laboratoriums der 2. Univ.-Frauenklinik.* 1987 *Venia docendi für das Fach Biochemie.* 1988 *Assistenzprofessor und seit 1990 tit. ao. Universitätsprofessor.* Seit 1991 *Klinisches Institut für Medizinische und Chemische Labordiagnostik im AKH Wien, betraut mit der Organisation und Leitung des Bereichs „Endokrinologie“.*



Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)