

**Sonographische Evaluation abdomineller
Organveränderungen bei Patienten mit
Akromegalie**

Andreas W. Tyrell

Aus der Medizinischen Klinik Innenstadt
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. M. Reincke

Sonographische Evaluation abdomineller Organveränderungen bei Patienten mit Akromegalie

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

vorgelegt von
Andreas Werner Tyrell

aus
Bremen

2010

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. Uwe Schiemann

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. Christoph Auernhammer
Priv. Doz. Dr. Dirk A. Clevert
Prof. Dr. Klaus Hallfeldt

Mitbetreuung durch die
Promovierte Mitarbeiterin: Dr. Manuela Götzberger

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

Tag der mündlichen Prüfung: 15.07.2010

Inhaltsverzeichnis	3
1 Einleitung	6
<i>1.1 Die Akromegalie</i>	6
1.1.1 Definition, Ätiologie und Epidemiologie	6
1.1.2 Historischer Rückblick	7
1.1.3 Pathogenese	11
1.1.4 Klinik	12
1.1.5 Diagnostik	17
1.1.5.1 Anamnese	17
1.1.5.2 Labor- und endokrinologische Funktionsdiagnostik	17
1.1.5.3 Bildgebung	18
1.1.6 Therapieformen	20
1.1.6.1 Operation	20
1.1.6.2 Medikamentöse Therapie	24
1.1.6.2.1 Dopaminagonisten	24
1.1.6.2.2 Somatostatinanaloge	25
1.1.6.2.3 GH-Rezeptorantagonisten	28
1.1.6.3 Strahlentherapie	30
1.1.6.3.1 Radiochirurgie	31
<i>1.2 Abdomensonographie - Physikalische Grundlagen</i>	33
1.2.1 Impuls-Echo-Verfahren	33
1.2.2 Doppler-Effekt	34
1.2.3 Ausbreitungscharakteristik von Schallwellen	36
1.2.4 Signaldarstellung	37
2 Fragestellung	39
3 Methodik	40
<i>3.1 Patienten</i>	40

3.2	<i>Erfassung klinischer und laborchemischer Daten</i>	42
3.3	<i>Ultraschalldiagnostik</i>	43
3.3.1	Leber, Pfortader, Ductus hepatocholedochus und Gallenblase	43
3.3.2	Pankreas	48
3.3.3	Niere und intrarenaler Resistance-Index	50
3.3.4	Milz	54
3.3.5	Prostata	55
3.4	<i>Statistik</i>	56
4	Ergebnisse	57
4.1.	<i>Patientencharakteristika</i>	57
4.2	<i>Sonographische Darstellung der Organgrößen und dopplersonographische Messungen</i>	59
4.2.1	Leber, V. portae, Ductus hepatocholedochus und Gallenblase	59
4.2.2	Pankreas	65
4.2.3	Niere und intrarenaler Resistance-Index	68
4.2.4	Milz	73
4.2.5	Prostata	75
4.2.6	Aorta	77
4.3.	<i>Korrelation von Organvergrößerungen mit Laborparametern</i>	79
4.4	<i>Pathologische Befunde an Gallenblase und Gallenwegen</i>	80
4.5	<i>Weitere pathologische Befunde und Besonderheiten</i>	86
4.5.1	Fokale Läsionen	86
4.5.2	Diffuse Parenchymveränderungen – Steatosis hepatis	90
4.6	<i>Verlaufsbeobachtungen</i>	93
4.7	<i>Akromegalieassoziierte Begleiterkrankungen und Nebendiagnosen</i>	98
5	Diskussion	100
5.1	<i>Bewertung der Untersuchungsbefunde und Literaturvergleich</i>	100
5.1.1	Laborparameter	100

5.1.2 Organomegalie	100
5.1.2.1 Vergleich mit anderen Organsystemen	103
5.1.3 Pathologische Befunde	104
5.1.3.1 Unerwünschte Wirkungen von Somatostatinanaloga	104
5.1.3.2 Neoplasien	105
5.1.3.3 Benigne fokale Läsionen – Zysten	106
6 Zusammenfassung	108
7 Literaturverzeichnis	111
8 Quellennachweis der Abbildungen und Tabellen	122
9 Danksagung	124

1 Einleitung

1.1 Die Akromegalie

1.1.1 Definition, Ätiologie und Epidemiologie

Akromegalie (gr. ákros „äußerst, oberst; spitz“, gr. megalos „groß“; Synonym: Hyperpituitarismus) bezeichnet ein abnormes Wachstum der Akren, bedingt durch eine zu hohe Ausschüttung des Wachstumshormons (Syn.: growth hormone GH, Somatotropin STH).

In über 99% der Fälle ist ein Hypophysenvorderlappenadenom, welches vermehrt und unkontrolliert Wachstumshormon produziert, die Ursache der Akromegalie [Abb. 1.4]. Wenn dies zeitlich vor dem Schluss der Epiphysenfugen geschieht, resultiert ein Riesenwuchs (Gigantismus). Beginnt die Hormonüberproduktion erst nach Abschluss des Wachstums, kommt es zur eigentlichen Akromegalie.

Andere Ursachen (unter 1%) können die ektope Bildung von hypothalamischem Growth hormone releasing hormone (GHRH), die eutope GHRH-Produktion durch Hamartome oder die ektope GH-Produktion sein (34, 142).

Eine epidemiologische Studie in Göteborg und Umgebung ergab eine Prävalenz von 69 pro 1 Million Einwohner und eine jährliche Inzidenz der Erkrankung von 3,3 pro 1 Million Einwohner (8). Eine Übertragung dieser Daten auf Deutschland ergäbe eine jährliche Inzidenz von 270 – 330 Neuerkrankungen. Weitere Studien ermittelten ähnliche Ergebnisse: Alexander et al. geben eine Inzidenz von 2,8 und eine Prävalenz von 38 pro 1 Million für Newcastle und Umgebung an (2), Ritchie et al. für Nordirland 4,0 und 63 pro 1 Million (121) und Extabe et al. 3,1 und 60 pro 1 Million (35).

Die Erkrankung wird oft erst sehr spät erkannt – meistens etwa im Alter von 40 bis 50 Jahren - obwohl schon lange vorher die ersten Symptome der Akromegalie sichtbar geworden sind (65). Das Intervall zwischen Erkrankungsbeginn und Diagnosestellung beträgt auch heute noch durchschnittlich 7-10 Jahre.

Durch eine frühzeitige Therapie mit dem Ziel der biochemischen Remission kann die Krankheit in ihrer Progredienz gebremst, die Beschwerden gebessert und eine Reduktion der Sterblichkeit bis hin zu einer Normalisierung der Lebenserwartung erreicht werden (91, 94).

1.1.2 Historischer Rückblick

Schon von alters her hegt der Mensch Interesse an Riesen. Dies hat sich vielfältig in Märchen und Sagen niedergeschlagen (z.B. das Märchen von Rotkäppchen und dem böse Wolf). Man denke aber auch an David und Goliath aus dem Alten Testament. Letzterer könnte der Beschreibung nach an Akromegalie erkrankt gewesen sein. Möglicherweise litt er an einem Chiasmasyndrom, bedingt durch einen sich suprasellär ausbreitenden Hypophysentumor und eine damit verbundene bitemporale Hemianopsie. Dies böte eine Erklärung für Davids leichtes Spiel, Goliath mit der Steinschleuder zu treffen, quasi aus dessen toten Winkel heraus.

Auch die Abbildungen des Pharaos Amenophis IV., Echnatons, lassen anhand der wulstigen, dicken Lippen und des ausladenden Kinns auf akromegale Züge schließen [Abb. 1.1].

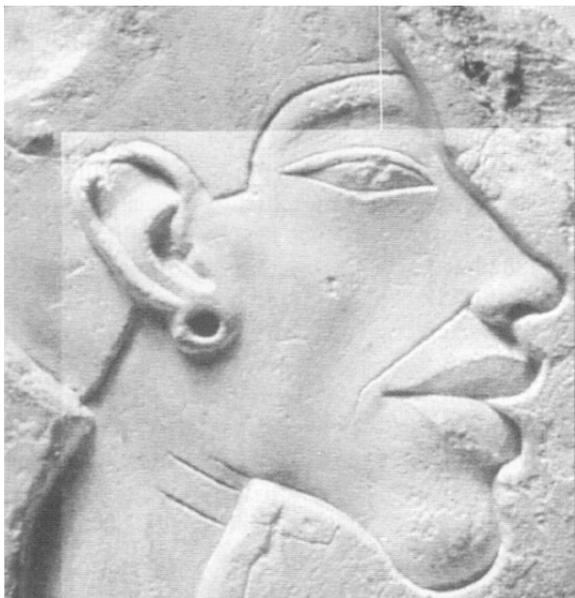


Abb. 1.1 Pharaos Amenophis IV (1375 v. Chr. – 1336 v. Chr.), als Echnaton in die Geschichte eingegangen, zeigt deutlich akromegale Züge.

Im Jahr 77 n. Chr. schrieb Plinius II. über einen Araber namens Gabara zur Zeit des Kaisers Claudius, der neun Fuß hoch gewesen sei.

Von der Hypophyse selbst hatte man Jahrhunderte lang keine genaue Vorstellung. Claudius Galenus (2. Jh. n. Chr.) glaubte, dass sie der Ausscheidung des so genannten Phlegmas diene und so der Reinigung des Gehirns. Noch bis ins 16. Jahrhundert hinein hatte diese Vorstellung

Bestand. Andreas Vesalius, Leibarzt Karls V. und Philipps II von Spanien und Begründer der neuzeitlichen Anatomie, sprach immer noch von der „Glandula pituitaria cerebri excipiens“.

1772 beschrieb Nicolas Saucerotte an der Académie de chirurgie in Paris einen Patienten mit akromegalen Zügen und stellte dabei erstmals Beziehungen zur Hypophyse her.

Martin Heinrich Rathke, ein deutscher Anatom, Embryologe und Zoologe aus Danzig, war dann im Jahre 1838 der erste, der die Entwicklungsgeschichte dieses Organs dokumentierte.

1864 beschrieb Andrea Verga, ein Anatom aus Mailand, in einem Sektionsbericht eine vergrößerte Hypophyse, welche durch Ausdehnung nach kaudal das Os sphenoidale zerstört und nach rostral das Chiasma opticum komprimiert hatte. Verga nannte dieses Erscheinungsbild Prosopectasia (griechisch: abnormale Vergrößerung des Gesichtes).

1884 wiesen die Schweizer Pathologen Christian F. Fritzsche und Theodor A.E. Klebs auf die Vergrößerung der Sella turcica und Hypophysentumoren hin bei Patienten mit akromegalen Zügen, d.h. riesigem Unterkiefer, dicken Lippen und einer vergrößerten Nase. Allerdings konnten sie noch keinen kausalen Zusammenhang zwischen beiden Befunden herstellen.

Aus Unkenntnis heraus wurden bis zum Ende des 19. Jahrhunderts von dieser Krankheit betroffene Menschen sogar in Zirkus und Theater der gaffenden Menge zur Schau gestellt [Abb. 1.2, 1.3].

Erst 1886 erfolgte die Erstbeschreibung als klinische Entität und die Namensgebung durch den französischen Neurologen Pierre Marie in Paris. Ein Jahr später war es der deutsche Mediziner Oskar Minkowski an der Universität Breslau, der als Erster die vergrößerte Hypophyse nicht mehr als Folge, sondern als mögliche Ursache der Erkrankung ansah (127).

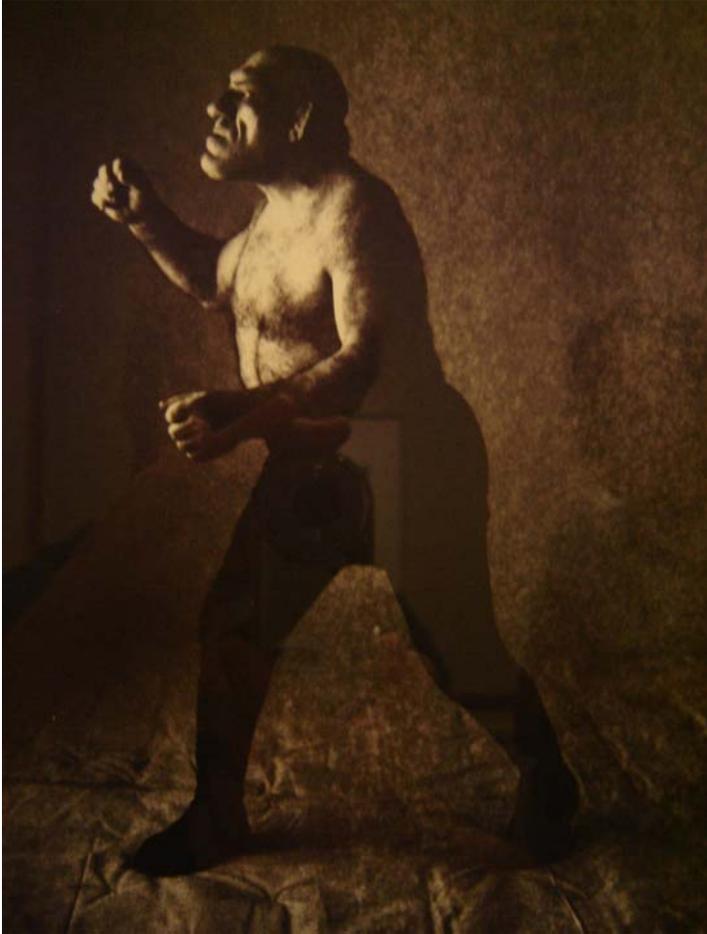


Abb. 1.2 The Nagel, New York 1946 platinum/palladium print, 1979
Maurice "The Angel" Tillet war professioneller Wrestler und litt unter Akromegalie.
In Penns Portrait lässt ihn der künstliche Lichteinfall wie eine Skulptur erscheinen.



Abb. 1.3 Rudolf Virchow bestaunt den 24-jährigen Riesen Lewis Wilkins, den er den Mitgliedern der Berliner Anthropologischen Gesellschaft vorstellte (Verhandl. der Berlin. Anthropol. Ges. 32:78 (1900); Medizinhistorisches Museum, Charité Berlin; aus S. Schaffert, s. Quellennachweis)

1.1.3 Pathogenese

Die Sekretion von Wachstumshormon (GH) wird durch das Growth hormone releasing hormone (GHRH) aus dem Hypothalamus angeregt und durch das ebenfalls aus dem Hypothalamus stammende Growth hormone release inhibiting hormone (GHRH, Somatostatin, Somatostatin releasing inhibiting factor SRIF) gehemmt. GH bindet an Rezeptoren in der Leber und induziert dort die Bildung des Insulin-like growth factor I (IGF-I), welcher fast alle wachstumsfördernden Effekte im Körper vermittelt. IGF-I selbst bewirkt über den Mechanismus des negativen Feedbacks eine verminderte GH-Sekretion [Abb. 1.4].

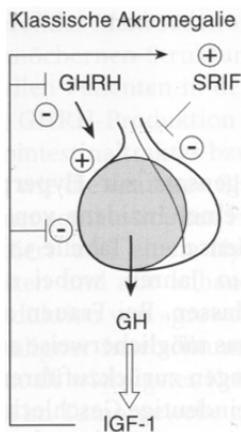


Abb. 1.4 Die hypothalamischen Hormone Growth hormone releasing hormone (GHRH) und dessen Antagonist, der Somatostatin releasing inhibiting factor (SRIF), steuern über einen Feedback-Mechanismus die Ausschüttung von Growth hormone (GH), welches die Bildung des Insulin-like growth factors (IGF-I) bewirkt.

Die Krankheitssymptome beim monoklonalen, GH-sezernierenden Hypophysenadenom entstehen auf drei Wegen:

Das Wachstumshormon induziert einen Anstieg des IGF-I mit nachfolgendem Wachstum der ektodermalen Gewebe, so dass es neben einem verstärkten Wachstum von Skelett und Weichteilen auch zu einer Viszeromegalie kommt.

Die intrakranielle Raumforderung mit Sellavergrößerung durch lokales (hypophysäres) Wachstum verursacht Kopfschmerzen und durch Kompression des Chiasma opticum Sehstörungen (bitemporale Hemianopsie).

Durch Druckatrophie angrenzender Drüsenbereiche und hieraus resultierender verminderter Ausschüttung von Luteinisierendem Hormon (LH) und Follikelstimulierendem Hormon (FSH) kann es bei der Frau zu Zyklusstörungen und sekundärer Amenorrhö sowie bei beiden Geschlechtern zu Libido- bzw. Potenzstörungen kommen.

Zudem bewirkt die insulinantagonistische Wirkung des GH eine Verminderung der Glukosetoleranz mit möglicher Manifestation eines Diabetes mellitus.

1.1.4 Klinik

Der Überschuss an Wachstumshormon kann je nach zeitlichem Auftreten zwei verschiedene klinische Bilder erzeugen. Tritt er vor der Pubertät auf, resultiert ein Riesenwuchs, der sich meist frühzeitig manifestiert und unbehandelt zu Körpergrößen von bis zu 240 cm führen kann.

Die Akromegalie im Erwachsenenalter hingegen beginnt schleichend mit allmählichem Wachstum besonders von Bindegewebe und Knochen. Hierdurch vergrößern und vergrößern sich v.a. der Gesichtsschädel, die Hände und die Füße [Abb. 1.6]. Die Patienten bemerken, dass ihre Schuhe, Handschuhe, Hüte oder der Ehering nicht mehr passen.

Durch die Verdickung der Haut (Cutis gyrata) und die Vergrößerung der Orbitalwülste, des Unterkiefers (Progenie), der Nase und der Lippen kommt es zu einer charakteristischen Veränderung der Physiognomie [Abb. 1.5]. Das Wachstum der Zunge, des Larynx und der Nasennebenhöhlen führt zu einer kloßigen, hohl klingenden und - vor allem bei Frauen - dunkleren, tiefen Stimme.



Abb. 1.5 Typische Fazies eines Patienten mit Akromegalie. Auffällig sind die vergrößerten Gesichtszüge mit Vorwölbung der Stirn, supraorbitalen Wülsten, verlängerter Nase und Progenie (Abb. aus S. Schaffert, s. Quellennachweis).



Abb. 1.6 Hände einer akromegalen Patientin. Die Hände sind vergrößert, die Finger wurstähnlich, die Konsistenz teigig, dazu schweißig. Die Venen erscheinen gestaut („Tourniquet sign“) (Abb. aus S. Schaffert, s. Quellennachweis).

Ebenso führt die erhöhte Wachstumshormonkonzentration zu einer Viszeromegalie [Abb. 1.7]. So fanden N. W. Cheung und S. C. Boyages bei 92% von 37 untersuchten Akromegalen eine Struma (19). R. A. Prysor-Jones und J. S. Jenkins konnten bei Ratten mit GH-sezernierenden Hypophysentumoren eine Größenzunahme der inneren Organe nachweisen, welche besonders die Leber (Gewichtszunahme um 253% im Vergleich zur Kontrollgruppe), die Nieren (161%) und die Milz (267%), jedoch auch den Herzmuskel (138%) betrafen. Nach Entfernen der Tumoren und Normalisierung der GH-Plasmaspiegel zeigte sich eine Gewichtsreduktion um ca. 50% im Vergleich zu den Organen der weiterhin tumortragenden Tieren (115).

Neben den Leitsymptomen Akro- und Viszeromegalie treten verschiedene fakultativ vorhandene Symptome wie Gelenkschmerzen auf. Eine Hyperhidrose lässt sich mit dem erhöhten Grundumsatz erklären. Die Tagesmüdigkeit ist meist durch eine Schlafapnoe bedingt, in zwei Drittel der Fälle ist diese obstruktiv (34).

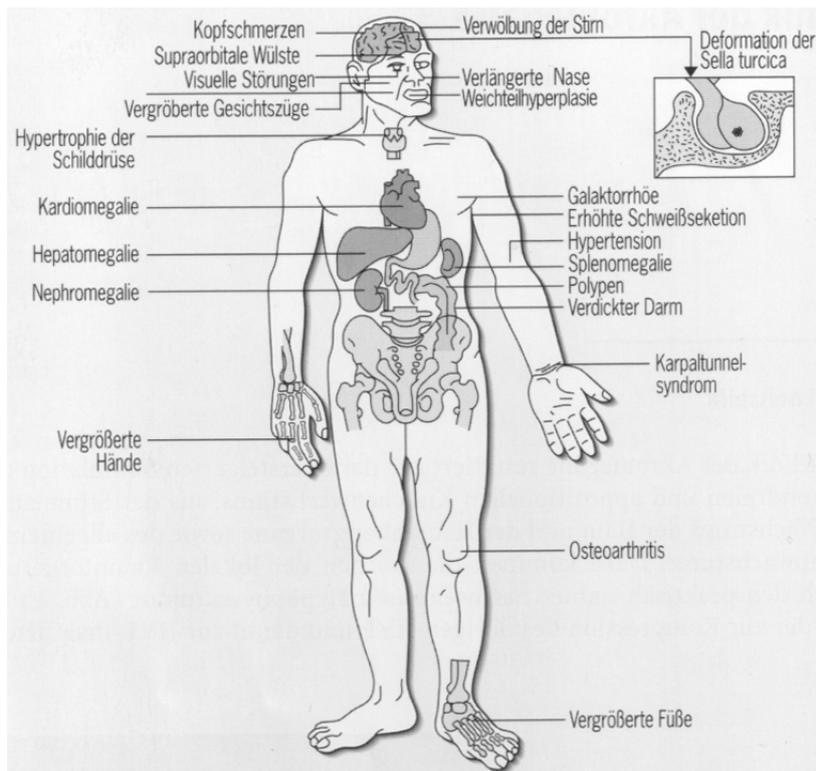


Abb. 1.7 Klinik der Akromegalie

Große somatotrope Adenome können neurologische Störungen wie Gesichtsfeldausfälle (bitemporale Hemianopsie) und Okulomotorius- oder Abduzensparesen verursachen. Darüber hinaus kann die Akromegalie im Rahmen eines MEN-I-Syndroms (Wermer-Syndrom) auftreten. Das MEN-I-Syndrom bezeichnet eine Untergruppe des autosomal-dominant vererbten Syndroms der multiplen endokrinen Neoplasie und zeigt neben Pankreastumoren wie dem Gastrinom oder Glukagonom in 90% einen primären Hyperparathyreoidismus. Selten liegt ein Phäochromozytom oder ein Hyperaldosteronismus vor.

Auch eine erhöhte Prävalenz von Nasenpolypen (15%) und intrakraniellen Aneurysmata (10%) sowie ein erhöhtes Gesamtrisiko für Neoplasien werden in der Literatur beschrieben (95, 38).

Der Zusammenhang von GH und Glukosetoleranz ist äußerst komplex. Akromegale sind häufig von einer pathologischen Glukosetoleranz sowie von Diabetes mellitus Typ II betroffen. Ein manifester Diabetes liegt in 19-56% und eine pathologische Glukosetoleranz in 16-46% der Fälle vor (25). Vom Diabetes sind meist Patienten mit höheren GH-Werten betroffen. Die IGF-1-Werte korrelieren eng mit den Nüchtern- und postprandialen

Blutzuckerwerten (21). Einige Studien berichten über eine direkte Korrelation zwischen GH-Wert und dem Grad der Glukoseintoleranz (76). Mit konsequenten therapeutischen GH-Werten von unter $2\mu\text{g/l}$ kann ein manifester Diabetes mellitus abgeschwächt und teilweise sogar gänzlich abgewendet werden (65).

Eine durch hormonell gemischt aktive Adenome verursachte Hyperprolaktinämie kommt bei bis zu 50% der Patienten vor. Diese ist in der Regel für die begleitende Galaktorrhö, Amenorrhö und Libidoabnahme mitverantwortlich (60).

Eine Übersicht über die typischen Symptome der Akromegalie ist in Tabelle 1.1 zusammengestellt.

Die mittlere Lebenserwartung akromegaler Patienten ist hauptsächlich auf Grund kardiovaskulärer und respiratorischer Komplikationen z.B. im Rahmen einer Kardiomegalie [Abb. 1.8] eingeschränkt (2, 8). Akromegale haben unbehandelt eine zwei- bis vierfach erhöhte Mortalität (49). Diese könnte bei GH-Werten von unter $2,5\mu\text{g/l}$ bzw. 5mU/l jedoch das Niveau der Normalbevölkerung erreichen. Derlei „kurative“ GH-Werte werden bei derzeitigem Therapiestandard jedoch nur in etwa 50% der Fälle erreicht (65).

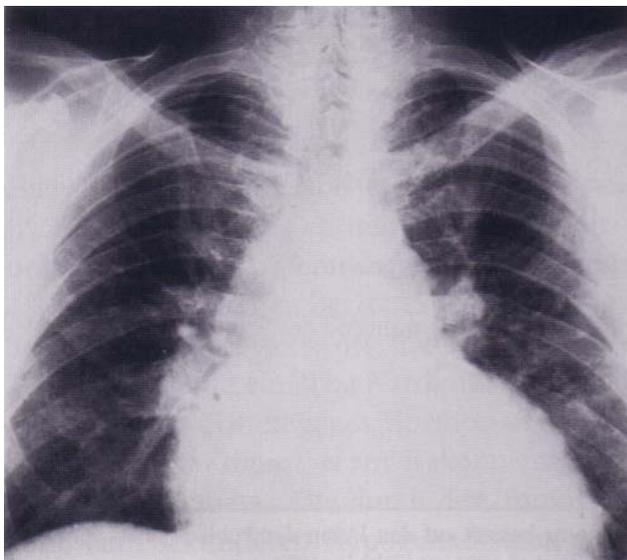


Abb. 1.8 Akromegale Kardiomyopathie. Das Herz ist biventrikulär vergrößert (Kardiomegalie), zusätzlich kommen Zeichen der Linksherzinsuffizienz in Folge der Kardiomyopathie mit vergrößerten Hili und pulmonaler Stauung zur Darstellung (aus S. Schaffert, s. Quellennachweis).

Symptome	Häufigkeit [%]
Lokale Effekte des Tumors	
Sellavergrößerung	99
Gesichtsfeldausfälle	20
Kopfschmerzen	70
Somatische Veränderungen	
Akrenvergrößerungen	100
Weichteilschwellung von Händen und Füßen	100
Supraorbitale Wülste	80
Gelenkschmerzen (Arthropathie)	75
Parästhesie	60
Kyphose	50
Stimmveränderung	50
Gewichtszunahme	50
Prognathismus und Malokklusion	50
Karpaltunnelsyndrom	30
Haut	
Hyperhidrosis	80
Hypertrichose (Frauen)	70
Hautanhangsgebilde („skin tags“)	35
Acanthosis nigricans	25
Viszeromegalie	
Makroglossie	30
Struma	40
Darm (Analprolaps)	<5
Prostatahyperplasie	50
Kardiovaskuläre Symptome	
linksventrikuläre Hypertrophie	50
Hypertonie	25
schwere Arrhythmie	10
Herzinsuffizienz	10-15
Endokrine Störungen	
Amenorrhoe	50
Libido- und Potenzstörungen (Männer)	45
Galaktorrhoe	
Frauen	40
Männer	<5
Hyperprolaktinämie	35
pathologische Glukosetoleranz	30
manifeste Diabetes mellitus	5
beeinträchtigte Nebennieren- und Schilddrüsenfunktion	10
Schlafstörungen	
Schlafapnoe oder Obstruktion der oberen Luftwege während des Schlafs	50
Narkolepsie	<5
Psychopathologie	
verminderte Vitalität und Lethargie	50
Depressionen	30
fehlende Selbstachtung	35

Tab. 1.1 Übersicht über die typischen Symptome bei Akromegalie (modifiziert nach 127)

1.1.5 Diagnostik

1.1.5.1 Anamnese

Die Zeit von Beginn der Symptomatik bis zur Diagnosestellung beträgt im Schnitt neun Jahre. Die Patienten suchen mit den im vorigen Kapitel geschilderten Beschwerden oft mehrere Ärzte auf bevor die Diagnose gestellt wird. Das lange Intervall vom Beginn der ersten Krankheitszeichen bis zur Diagnosestellung erklärt sich durch das schleichende Auftreten der körperlichen Veränderungen (94). So vermutet ein neuer Hausarzt, der den Patienten noch nicht so lange kennt, die Diagnose eher als ein Arzt, der die langsame Entwicklung der Erkrankung verfolgt hat. Wenn verdächtige Gesichtszüge auffallen, hilft ein Vergleich mit alten Photos [Abb. 1.9].



Abb. 1.9 Patientin mit Akromegalie, die sich zwischen 1945 (a) und 1947 (b) manifestiert haben muss. c Die Erkrankung wurde erst 1973 in einer endokrinologischen Ambulanz diagnostiziert, welche die Patientin wegen einer Struma nodosa aufsuchte (Abb. aus S. Schaffert, s. Quellennachweis).

1.1.5.2 Labor- und endokrinologische Funktionsdiagnostik

Bei V.a. Akromegalie wird eine biochemische Bestätigung durch Messung von GH und IGF-I sowie ein oraler Glukosetoleranztest (OGTT) durchgeführt.

Um der kurzen Serumhalbwertszeit und der pulsatilen Sekretion von GH gerecht zu werden, misst man die GH-Spiegel über mehrere Stunden zur Erstellung eines GH-Profiles. Hieraus kann ein durchschnittlicher Tages-GH-Spiegel errechnet werden.

Beim OGTT wird der GH-Spiegel nach oraler Glukosebelastung mit 100 g Glukose bestimmt. Beim Gesunden fällt der GH-Spiegel auf Werte unter $0,5 \mu\text{g/l}$ ab. Charakteristisch für Patienten mit aktiver Akromegalie ist eine fehlende Supprimierbarkeit des GH-Spiegels.

Weniger aufwendig ist die Bestimmung von IGF-I, welches keiner zirkadianen Rhythmik unterliegt und nicht von Faktoren wie Nahrungsaufnahme, körperlicher Betätigung oder Schlaf abhängig ist. Einem einzelnen IGF-I-Wert wird daher eine höhere prädiktive Wertigkeit zugemessen als der GH-Messung (31). Die Normwerte sind alters- und geschlechtsspezifisch gestaffelt (13).

Zusätzlich ist die Bestimmung des Prolaktin-Spiegels sinnvoll, da die floride Akromegalie in bis zu 40% mit einer Hyperprolaktinämie vergesellschaftet ist (94).

1.1.5.3 Bildgebung

Dem Nachweis einer GH-Hypersekretion folgen bildgebende Verfahren zur Sicherung der Diagnose. Lange Zeit diente hierzu die seitliche Schädelaufnahme [Abb. 1.10], auf welcher u.a. eine erweiterte Sella, eine Verdickung des Schädelknochens, eine Proliferation der Mastoidzellen sowie eine Progenie als indirekter Nachweis zur Abbildung kamen. Diese Technik ist jedoch durch die Möglichkeiten des direkten Tumornachweises mittels CT- oder MRT [Abb. 1.11] verdrängt und damit praktisch obsolet geworden.

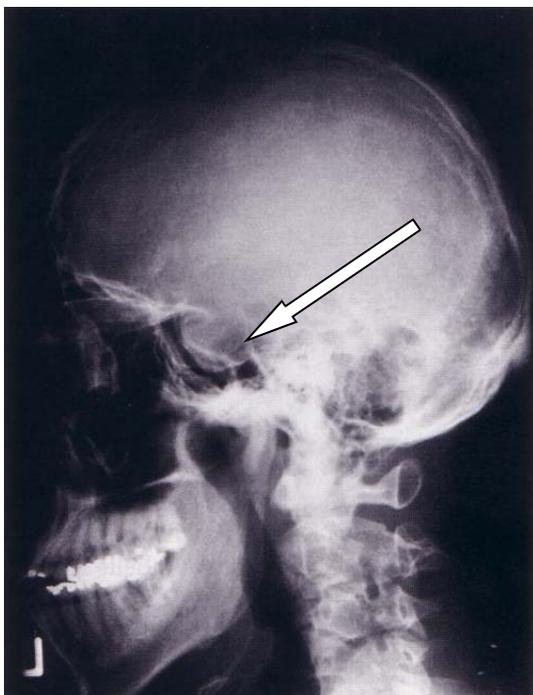


Abb. 1.10 Seitliche Schädelaufnahme eines akromegalen Patienten. Man sieht die Vergrößerung der Sella turcica, die auf den intrasellären Anteil des Hypophysentumors hinweist. Dazu als Zeichen des GH-Exzesses die Vergrößerung der Mandibula, die Hypertrophie des Sinus frontalis und die Verdickung der Tabula interna (Abb. aus S. Schaffert, s. Quellennachweis).

Mit Hilfe des MRT können z.B. Hypophysentumoren bereits ab einem Durchmesser von 2 mm erkannt werden. Zur Erhöhung der diagnostischen Sensitivität trägt die bessere Abgrenzung des Tumors von normalem Hypophysenvorderlappen-Gewebe durch das Kontrastmittel Gadolinium bei [Abb. 1.11].

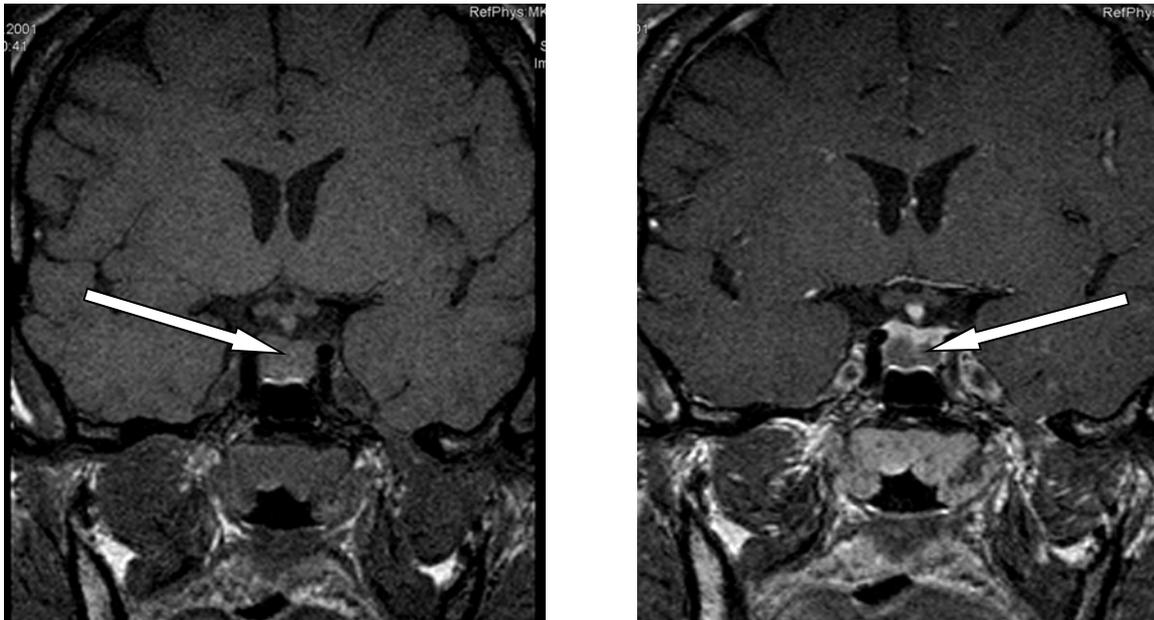


Abb. 1.11 Kernspintomographie in koronarer Projektion eines somatotrophen Tumors (T1 gewichtet). Im linken Bild ist der Tumor in einer Nativaufnahme als annähernd homogenes Gebilde zu sehen. Erst nach Kontrastmittelgabe zeigt sich im rechten Bild eine Inhomogenität der Signalintensität, durch welche sich das Adenom vom umgebenden Gewebe abgrenzen lässt.

Ergänzend können symptomorientiert gezielt konventionelle Röntgenaufnahmen durchgeführt werden, anhand derer vergrößerte Wirbelkörper mit Knochenvorsprüngen an den Vorderkanten, Auftreibungen der distalen Phalangen an Händen und Füßen, Verdickung und Verlängerung der Rippen und Schlüsselbeine sowie eine Bogenbildung von Femur, Tibia und Fibula dargestellt werden (59).

1.1.6 Therapieformen

Ziel der Therapie ist es, die GH- und IGF-I-Spiegel zu normalisieren oder wenigstens relevant zu senken, ein Wiederauftreten der Symptome zu verhindern, die Tumormasse zu reduzieren und dabei die übrigen hormonellen Funktionen der Hypophyse zu erhalten.

Die chirurgische Entfernung des GH-produzierenden Adenoms ist die Therapie der Wahl (34). Kommt es postoperativ nicht zur biochemischen Remission, erfolgt eine medikamentöse Therapie oder die Radiatio.

Eine erfolgreiche Therapie kann die Mortalitätsrate senken und die Lebenserwartung erhöhen (34, 74).

Laut Konsensus-Richtlinien aus dem Jahre 2000 (50) ist das Therapieziel erreicht, wenn der GH-Wert nach Glukosebelastung (OGTT) unter $1 \mu\text{g/l}$ sinkt. Dieser Wert galt für die bis zuletzt verwendeten polyklonalen Assays. In letzter Zeit werden neuentwickelte sensitivere Assays verwendet. Eine biochemische Remission ist hierbei durch einen GH-Nadir von $\leq 0,4 \mu\text{g/l}$ nach OGTT sowie durch einen im alters- und geschlechtsspezifischen Normbereich liegenden IGF-1-Wert definiert (124).

1.1.6.1 Operation

Die pernasale transsphenoidale Hypophysenoperation hat die komplette Adenomentfernung und damit die vollständige biochemische Remission zum Ziel [Abb. 1.12]. Es kommt zur Senkung der GH-Spiegel unter $5 \mu\text{g/l}$ innerhalb von Stunden. Werden Remissionskriterien mit einer GH-Suppression unter $1 \mu\text{g/l}$ beim OGTT, normalisierten IGF-I-Spiegeln und GH-Werten unter $2,0 \mu\text{g/l}$ herangezogen, so liegen die Langzeitheilungsraten durch diese Operation im Durchschnitt bei ca. 50 % (10).

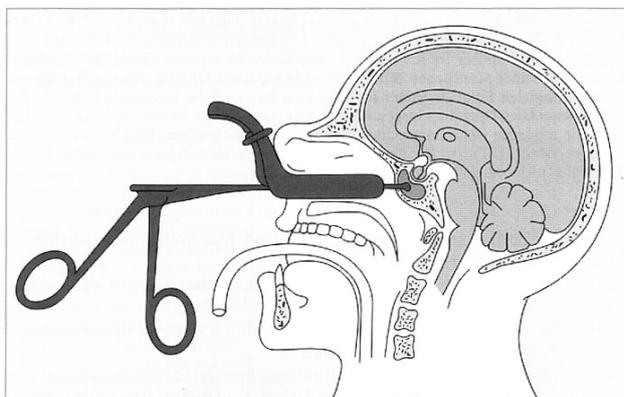


Abb. 1.12 Transsphenoidale Operation. Pernasaler Zugangsweg durch die Keilbeinhöhle.

Der Operationserfolg hängt stark von der Größe des Adenoms ab. Bei kleineren Tumoren mit GH-Spiegeln um 40 µg/l oder darunter und solchen, die den Sinus cavernosus nicht infiltrieren, erreichen erfahrene Neurochirurgen eine postoperative Remission der GH-Spiegel von bis zu 80% [Tab. 1.2]. Große, teils nach parasellär invasiv wachsende Adenome können nur in 20% der Fälle durch die Operation (ggf. transfrontal) zufriedenstellend therapiert werden (60).

Autor	Jahr	Patienten	Davon in Remission (%)
Hardy u. Somma	1979	71	79*
Teasdale et al.	1982	26	46
Quabbe	1982	152	55
Laws et al.	1982	86	62
Von Werder et al.	1984	181	57
Grisoli et al.	1985	60	60
Ross u. Wilson	1988	117	51
Landolt et al.	1988	118	70
Losa et al.	1989	29	66
Fahlbusch et al.	1992	222	71
Landolt et al.	1994	254	62
Laws	1994	54	73
Buchfelder u. Fahlbusch	1999	200	75

*ausschließlich Mikroadenome

Tab. 1.2. Therapie der Akromegalie: Remissionsraten mit GH-Spiegeln < 5 µg/l nach primärer transsphenoidaler Operation, 1979-1999

Das Prinzip der Operation wurde Anfang des 20. Jahrhunderts entwickelt. Der Durchbruch der Methode gelang jedoch erst mit der Einführung der mikrochirurgischen Operationstechnik in den 70er Jahren und der routinemäßigen Anwendung der perioperativen Bildwandler. Bei der Exstirpation des Tumors kann man das weichere, farblich unterschiedliche Gewebe des Hypophysenadenoms von der gelblicheren und festeren normalen Hypophyse, die eine typische Vaskularisierungsstruktur aufweist, unterscheiden und dadurch selektiv entfernen. Das Hypophysenadenom kann als einziger der gutartigen endokrinen Tumore auch infiltrativ in die Umgebung wachsen. Durch Abfräsen infiltrierter Knochenanteile aus dem Clivus oder Eröffnen der medialen Wand des Sinus cavernosus können auch diese invasiv wachsenden Tumoren chirurgisch entfernt werden. Die Mortalität bei derartigen Eingriffen liegt unter 0,5%. Schwerwiegende Komplikationen wie Meningitis, Ausbildung einer Liquorfistel oder

Nachblutungen treten jeweils in weniger als 1% der Fälle auf. Verletzungen der großen hirnversorgenden Arterien sowie die Entwicklung eines permanenten Diabetes insipidus oder einer substitutionsbedürftigen kompletten Hypophysenvorderlappeninsuffizienz sind absolut selten.

Die transsphenoidale Operation bietet sich für alle intrasellären Tumoren an, sowie für all diejenigen, bei denen eine breite Kommunikation zwischen dem intrasellären und extrasellären Tumoranteil besteht (16).

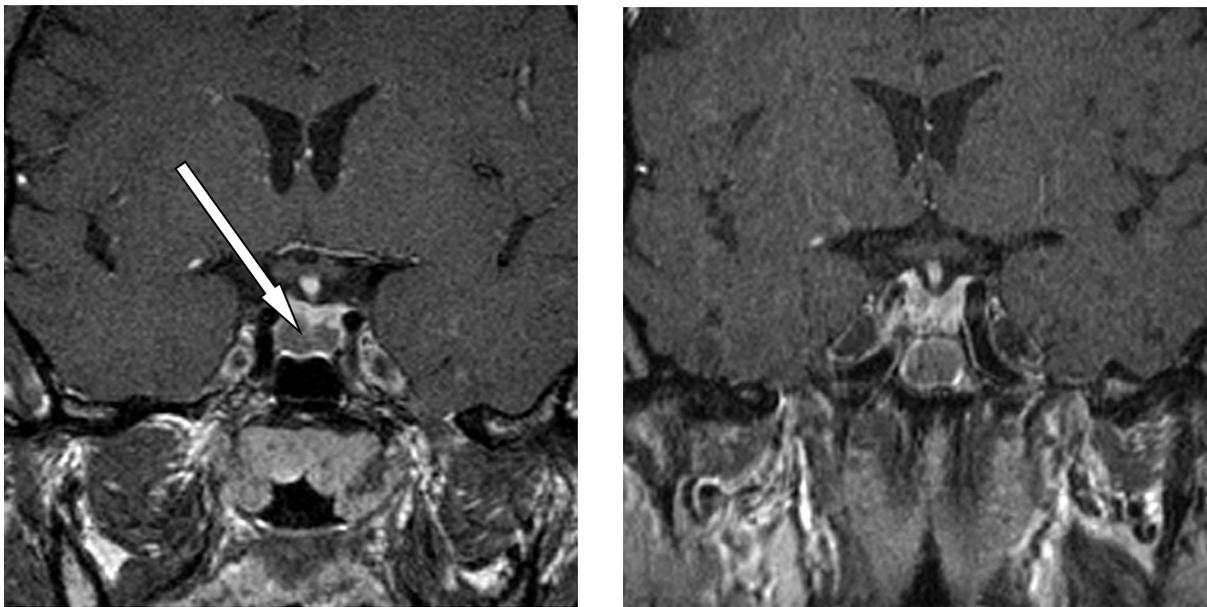


Abb. 1.13a Koronares MRT der Hypophyse. Auf der linken Abbildung präoperative Darstellung eines Makroadenoms. Der Tumor entspricht der signalärmeren Struktur (Pfeil). Rechts kommt ein Z.n. Entfernung des Adenoms zur Darstellung (die Struktur unterhalb der Sella entspricht dem mit Fettgewebe und Hämatin angefüllten Sinus sphenoidalis).

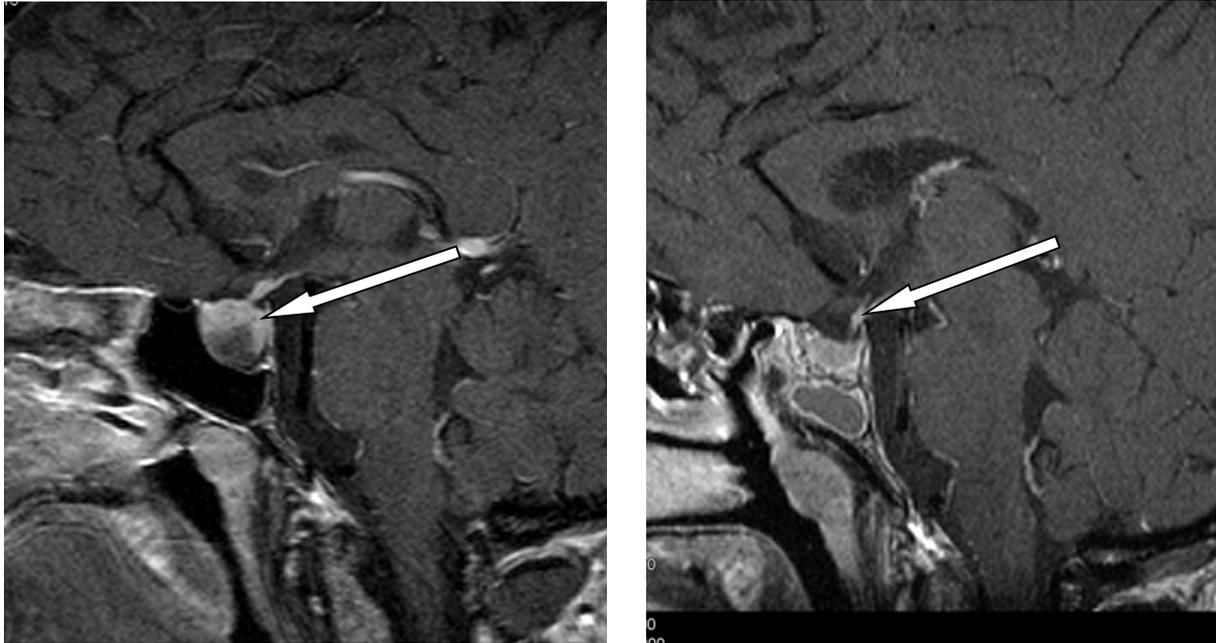


Abb. 1.13b Präoperatives sagittales MRT des Makroadenoms links (Pfeil). Rechts ist der postoperative Zustand abgebildet, der Pfeil deutet auf den Hypophysenstil.

1.1.6.2 Medikamentöse Therapie

Die Hauptindikation für die Pharmakotherapie ist die postoperativ oder postradiogen persistierend aktive GH-Hypersekretion. Die Indikation zur medikamentösen Therapie ist bei fehlender Suppressibilität von GH im oralen Glukosetoleranztest bzw. bei persistierender mittlerer GH-Konzentration im GH-Profil über 2,5 µg/l gegeben.

Eine weitere Indikation für die medikamentöse Therapie besteht in der präoperativen Ausgangssituation. Hierzu zählt die durch Verkleinerung der Zunge und Rückgang der Weichteilschwellungen des Larynx erleichterte Intubation. Auch die oft durch die Schlafapnoe bedingte Abgeschlagenheit des Patienten sowie seine psychische Situation können gebessert werden. Zudem kann sich die Stoffwechsellage bei akromegalieinduziertem Diabetes mellitus durch die Vorbehandlung verbessern.

Es stehen drei Medikamentenklassen zur Verfügung: Dopaminagonisten, Somatostatinanaloga und GH-Rezeptor-Antagonisten [Tab. 1.3].

Somatostatinanaloga
Octreotide
Sandostatin
Sandostatin LAR (long-acting somatostatin analogue)
Lanreotide
Lanreotide LP (slow release somatostatin analogue)
Lanreotide Autogel
Dopaminagonisten
1. Generation Bromocriptin Lisurid
2. Generation Cabergolin Quinagolid
GH-Rezeptorantagonist
Pegvisomant

Tab. 1.3 Medikamentöse Therapie der Akromegalie

1.1.6.2.1 Dopaminagonisten

Beim Gesunden stimulieren Dopaminagonisten (DA) die Sekretion von Wachstumshormon, bei Patienten mit Akromegalie allerdings bewirken sie in etwa 30-50% der Fälle eine Hemmung der GH-Sekretion (45). Ihre zwei Hauptvertreter sind Bromocriptin und Cabergolin.

Bromocriptin wurde als erstes Akromegalie-Medikament eingesetzt, führt aber nur bei etwa 10% der Patienten zur Remission. Es wird alle sechs Stunden bis zu einer Gesamtdosis von 20

mg verabreicht (37). Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen sowie orthostatische Hypotension können v.a. zu Beginn der Therapie auftreten (104).

Der neuere DA Cabergolin weist durch seine längere Halbwertszeit und höhere D2-Rezeptor-Affinität die bessere Wirksamkeit auf. Bei etwa 30 bis 40% der Patienten kommt es zu einer deutlichen Senkung der IGF-1-Spiegel. Altersentsprechende Normwerte werden jedoch nur in 15 bis 20% der Fälle erreicht (1). Generell ist das Ansprechen des Adenoms auf DA höher, wenn dieses zusätzlich Prolaktin sezerniert.

Trotz des verhältnismäßig geringen Ansprechens kommen die DA häufig postoperativ als Erstmedikation zum Einsatz, da sie kostengünstig und durch die orale Darreichungsform einfach zu applizieren sind (124).

1.1.6.2.2 Somatostatinanaloge

Somatostatin-Analoga (SA) stellen die medikamentöse Therapie der Wahl dar. Das natürliche Somatostatin hat sich aus pharmakokinetischen Gründen – es muss wegen seiner Halbwertszeit von unter drei Minuten intravenös verabreicht werden - sowie wegen des „Rebound“-Effekts, der reaktiven Übersekretion von Insulin, Glukagon und GH nach dem Absetzen, im klinischen Alltag nicht durchsetzen können (82). Mit Octreotid und Lanreotid existieren zwei synthetisch hergestellte Analoga des Somatostatins mit erheblich längerer Halbwertszeit als das körpereigene Hormon (43).

Der Effekt von SA wird über mehrere Somatostatinrezeptoren (SSR 1-5) vermittelt, die in verschiedenen Geweben unterschiedlich stark exprimiert werden [Tab. 1.4].

Somatostatin-Rezeptor	Organ
SSR-1	ZNS, GI-Trakt, Lunge
SSR-2	ZNS, GI-Trakt, Hypophyse
SSR-3	ZNS, Pankreas
SSR-4	ZNS, Lunge
SSR-5	Hypophyse

Tab. 1.4 Vorkommen der einzelnen Somatostatinrezeptoren (SSR) in verschiedenen Geweben.

Die verfügbaren SA haben eine stärkere Affinität zu SSR-2 und -5, so dass die GH-Sekretion stärker als z.B. die Insulinsekretion gehemmt wird. Octreotid wirkt vor allem auf SSR-2. Bis

zu 30% der GH-sezernierenden Adenome haben eine verminderte Anzahl von SSR-2, dies erklärt, warum die betroffenen Patienten kaum auf eine Therapie mit Octreotid ansprechen. Die subkutane Therapie mit Octreotid führt bei knapp der Hälfte der Patienten mit Makroadenomen (über 1cm Tumordurchmesser) und bei 70-80% der Patienten mit Mikroadenomen (<1cm) zu einer biochemischen Remission. Bei 70-80% der Patienten wird eine Senkung der GH-Konzentration um etwa 75% erreicht. 50-60% der Patienten erreichen GH-Werte unter 5 µg/l. Eine mäßige Tumorregression tritt bei 30-50 % ein. Die verabreichte Dosis liegt zwischen 100 und 200 µg/8 h s.c., kann aber auf eine Tageshöchstdosis von 1500 µg/d s.c. erhöht werden.

SA wirken nicht nur hemmend auf die GH-Sekretion, sondern auch auf die Freisetzung weiterer, z.B. gastrointestinaler Hormone [Tab. 1.5]. Die Hemmung der Cholezystokinin-Sekretion beispielsweise hat pathogenetischen Anteil an der Bildung von Gallenblasensludge und -steinen.

Hypophyse	Gastrointestinal- trakt	endokrines Pankreas
GH	Gastrin	Insulin
Stimulierte TSH- Sekretion	Cholezystokinin	Glukagon
	Sekretin	
	Motilin	

Tab. 1.5 Hemmung der endokrinen Sekretion durch Somatostatin

Octreotid liegt zu 65% proteingebunden vor und verteilt sich schnell im Blutplasma. Die Verträglichkeit ist gut. An Nebenwirkungen überwiegen passagere gastrointestinale Beschwerden wie Diarrhö und Meteorismus sowie lokale Reaktionen an der Einstichstelle. Länger anhaltende NW sind die bis zur Bildung von Gallenblasensteinen führende eingeschränkte Gallenblasenmotilität.

Die Senkung des insulinantagonistischen GH durch Octreotid führt meist zu einer Verbesserung der diabetischen Stoffwechsellage. Eine gelegentliche Verschlechterung ist auf die direkte Hemmung der Insulinsekretion durch Octreotid zurückzuführen. In jedem Fall sollte der Glukosestoffwechsel während der Therapie gut überwacht werden (124).

Die Depotform des Octreotids Sandostatin LAR® (=Long-acting Release) muss aufgrund der langsamen intraglutealen Freisetzung nur einmal im Monat i.m. verabreicht werden (55).

Lanreotid existiert in zwei Formen: dem i.m. verabreichten Lanreotid PR (=prolonged release) mit einer Wirkdauer von 10 bis 14 Tagen und dem neueren, alle 18 Tage s.c. applizierten Lanreotid Autogel, welches als Fertigspritze injektionsbereit zur Verfügung steht. Lanreotid Autogel führt zu konstanteren Plasmaspiegeln, auch die Effektivität scheint etwas höher und ähnlich der von Octreotid LAR zu sein (124).

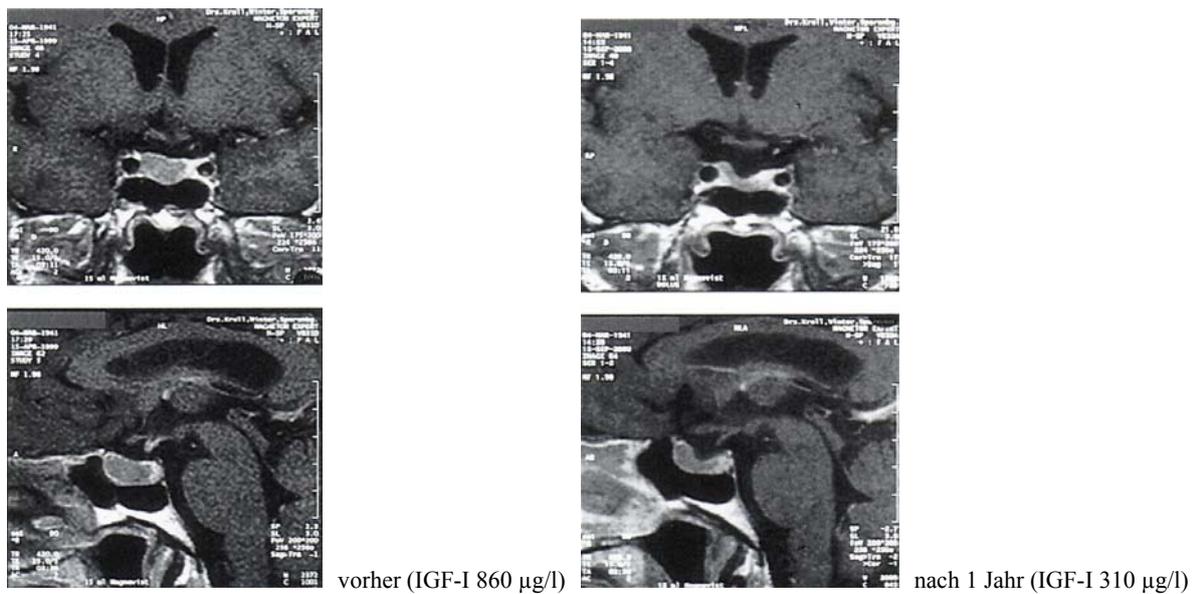


Abb. 1.14 Primärbehandlung einer aktiven Akromegalie mit Sandostatin LAR bei einem 60-jährigen Mann. Unter der Therapie mit 30 mg Sandostatin LAR pro Monat kam es zu einer Normalisierung der Wachstumshormonsekretion und einem Abfall der IGF-1-Spiegel. In der Bildgebung zeigt sich eine Verkleinerung des Makroadenoms, das nach einjähriger Therapie sowohl in der koronaren als auch in der sagittalen Projektion eine Exkavation aufweist (Abb. aus S. Schaffert, s. Quellennachweis).

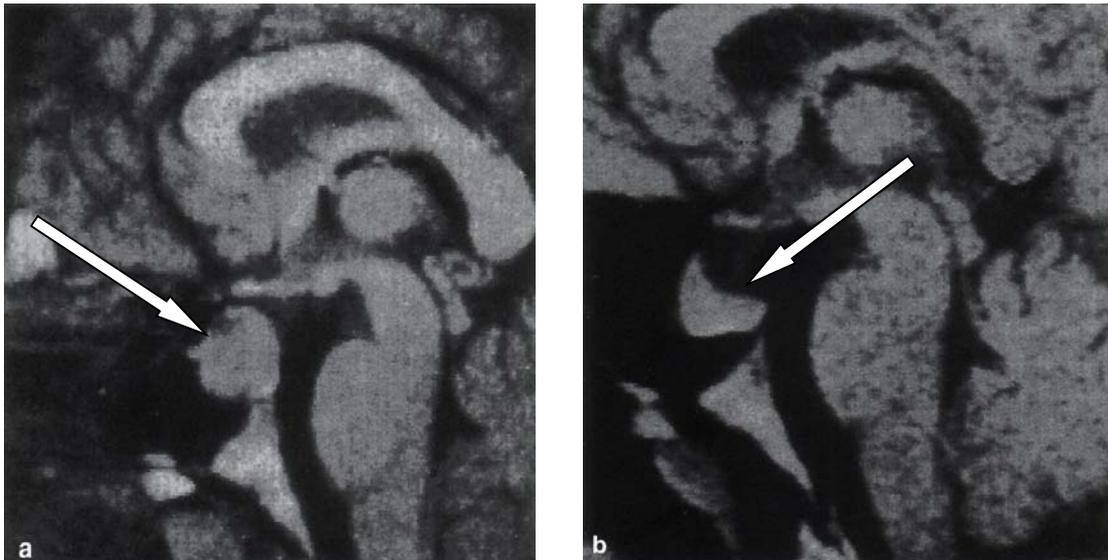


Abb. 1.15 Tumorschrumpfung unter Octreotid-Therapie bei einem Patienten mit Akromegalie.

a vor der Behandlung

b 3-mal 100µg Octreotid s.c. täglich führten in diesem Fall sowohl zu einer Normalisierung der GH-Spiegel als auch zu einer Schrumpfung des nach suprasellär extendierten Adenoms (Abb. aus S. Schaffert, s. Quellennachweis).

1.1.6.2.3 GH-Rezeptorantagonisten

Im Gegensatz zu den tumorablativen (Operation und Bestrahlung) und sekretionshemmenden (Dopaminagonisten und Somatostatinanaloga) Therapieverfahren ist in den letzten Jahren ein völlig neues Therapieprinzip entwickelt worden, das auf der Antagonisierung des biologischen Effektes von Wachstumshormonen am Zielorgan beruht.

Im Rahmen der physiologischen Hormonsignalübertragung führt GH nach Andocken an zwei verschiedenen GH-Rezeptorbindungsstellen zu einer Dimerisation des GH-

Rezeptorkomplexes, was in der Folge zur Bildung von IGF-I führt.

In Kenntnis dieser Struktur-funktionsbeziehung wurden an einem GH-Molekül 8 von 30 Aminosäuren an der Rezeptorinteraktionsstelle 1 ausgetauscht und somit die Affinität zum Rezeptor erhöht. An der Rezeptorbindungsstelle 2 wurde eine Veränderung induziert, die eine Dimerisierung mit dem zweiten Rezeptor erschwert bzw. unmöglich macht. Es entstand also ein gentechnologisch verändertes, hyperaffines GH-Molekül, welches jedoch keine Signaltransduktion auslöst. Diese Substanz wurde zur Verlängerung der Halbwertszeit mit Polyäthylenglykol besetzt (pegyliert) und erhielt den Namen Pegvisomant.

Pegvisomant erhielt die erste Zulassung am 13.11.2002. Es wird nach aktueller Empfehlung einmal täglich subkutan appliziert. Die Dosis beträgt initial 10 mg und wird je nach IGF-1-

Wert um 5 mg bis auf maximal 30 mg gesteigert. Bezüglich Nebenwirkungen stehen Diarrhö und Dyspepsie mit Flatulenz sowie abnormale Leberfunktionstests im Vordergrund. Laut Trainer et al. können mit Pegvisomant die IGF-I-Spiegel in nahezu 100% normalisiert werden (135). Allerdings waren 50% der Fälle der an dieser Studie teilnehmenden Patienten bereits operiert bzw. vorbestrahlt. Langzeitergebnisse bleiben abzuwarten.

1.1.6.3 Strahlentherapie

Die Hypophysenbestrahlung zur Behandlung der Akromegalie erfolgt alternativ zum chirurgischen Eingriff bei primär inoperablen Adenomen, welche auch auf eine medikamentöse Therapie nicht ansprechen. Ebenso ist sie indiziert bei inoperablen Rest- oder Rezidivadenomen mit persistierender Hormonaktivität [Abb. 1.16] sowie bei genereller Narkoseunfähigkeit des Patienten oder wenn dieser eine chirurgische Intervention ablehnt. Die übliche Dosis sind 45 bis 50 Gy in Einzeltagesdosen bis zu 1,8 Gy über fünf Wochen. Verwendet werden Kobalt-60-Quellen oder Linearbeschleuniger.

Nach erfolgter Bestrahlung kommt es frühestens innerhalb eines halben Jahres zu einem messbaren Rückgang der GH-Spiegel. Nach 10 Jahren sind 60% der Patienten in Remission. Zu einer vollständigen endokrinologischen Remission mit GH-Spiegeln unter 2,5 µg/l kommt es erst nach 15-20 Jahren, dann jedoch bei bis zu 90% der Patienten (137). Aufgrund dieser Latenzzeiten werden die Patienten in der Regel einer begleitenden Somatostatinanalogatherapie unterzogen.

Die häufigste Nebenwirkung (20%) der Bestrahlung ist die teilweise oder komplette Hypophysenvorderlappeninsuffizienz (60), welche eine lebenslange Hormonsubstitution erforderlich macht.

Weitere, seltene Komplikationen der Strahlentherapie sind Optikusneuropathien, die nekrotisierende Hirnstammleukenzephalopathie und Durchblutungsstörungen bestimmter Segmente der Aa. carotides und anderer intrakranieller, im Bestrahlungsfeld liegender Blutgefäße mit konsekutiven ischämischen Insulten. Des weiteren können strahleninduziert Zweitumoren, vor allem Sarkome, Meningeome und Gliome auftreten.

In den letzten Jahrzehnten wurde die konventionelle Strahlentherapie weitestgehend von der stereotaktischen Strahlentherapie, also der Radiochirurgie, abgelöst.

1.1.6.3.1 Radiochirurgie

Die Radiochirurgie ist eine besondere Form der Radiotherapie, zu der die Gamma-Knife-Therapie und die LINAC-Behandlung gehören. Das Gamma-Knife-System arbeitet mit den Strahlen einer Kobalt-60-Quelle, die LINAC-Bestrahlung erfolgt durch einen umgebauten Linearbeschleuniger (5, 62, 61, 66, 9, 6, 111, 26).

Der Begriff „Radiochirurgie“ bezeichnet spezielle Bestrahlungstechniken, bei denen durch Kombination von stereotaktischen Zielpunktberechnungs- und Lokalisationsverfahren mit einer extremen Bündelung der Strahlung auf den Tumor eine hohe Einzeldosis appliziert

werden kann (84). Hierbei wird eine Ortsgenauigkeit von $\pm 0,3$ mm und damit eine optimale Schonung des gesunden Gewebes durch den starken Dosisabfall an den Tumorrändern erreicht [Abb. 1.17 und 1.18] (136). So kommt es zu einer geringeren Rate von Kollateralschäden wie strahleninduzierter Hypophyseninsuffizienz (3, 56, 80, 131) im Vergleich zur konventionellen, großvolumigen Schädelbestrahlung (99, 147, 150). Auch Sehstörungen durch Hirnnervenlähmungen (93) sowie Nebenwirkungen an Organen fernab des Bestrahlungsfeldes sind nur in Einzelfällen beschrieben worden (99, 147, 149). Allerdings tritt die Wirkung auf den Hormonüberschuss auch nach Radiochirurgie erst stark zeitverzögert ein (83, 133).

Nach dem derzeitigen Kenntnisstand bestehen zwischen Gamma-Knife und LINAC-Radiochirurgie keine Unterschiede bezüglich Präzision und Effektivität (110).

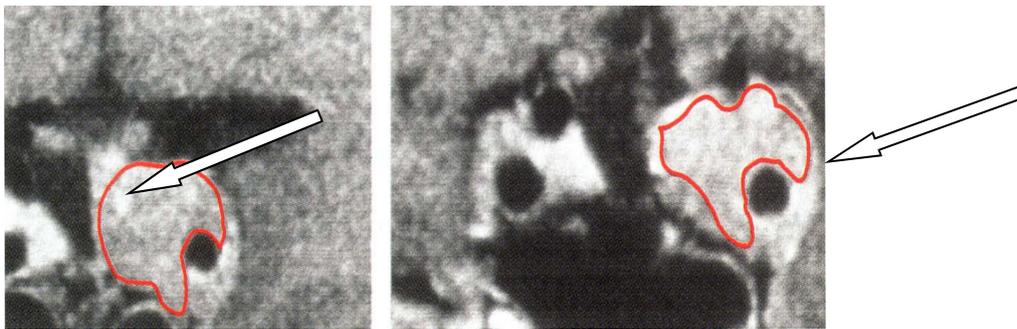


Abb. 1.16a Beispiel eines Patienten mit postoperativ persistierender Akromegalie: In der koronaren MRT vor der Gamma-Knife-Behandlung stellt sich links neben dem Hypophysenstil (Pfeil links) ein auf den Sinus cavernosus übergreifender Adenomrest dar (Abb. aus: H-J. Quabbe, S. Schaffert, s. Quellennachweis). Deutlich ist die Ausdehnung nach parasellär zu erkennen (Pfeil rechts).

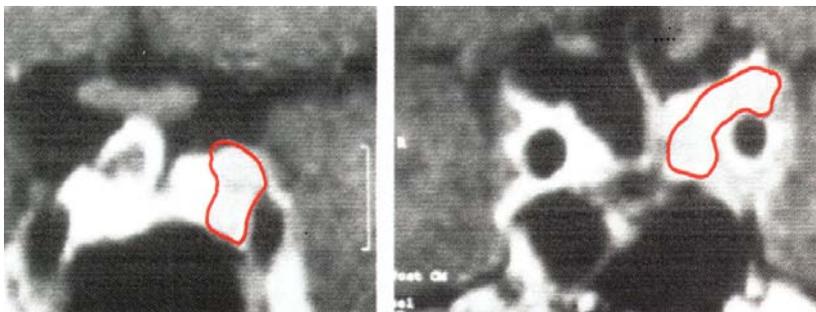


Abb. 1.16b Dieser wurde mit dem Gamma-Knife-System behandelt und ist nach 11 Monaten deutlich kleiner geworden. Parallel dazu haben sich die zuvor pathologisch erhöhten Hormonspiegel (GH, IGF-1) normalisiert (Abb. aus: H-J. Quabbe, S. Schaffert, s. Quellennachweis).

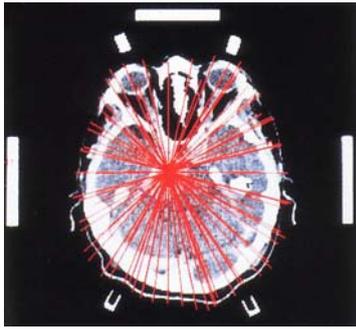


Abb. 1.17 Auf dieser Abbildung ist ein Teil der am Computer stattfindenden Bestrahlungsplanung zu sehen. In einem axialen Schnittbild durch einen Schädelbasistumor wird die Konvergenz der aus den unterschiedlichsten Richtungen einstrahlenden Dosis auf der Tumoroberfläche simuliert (Abb. aus: H-J. Quabbe, S. Schaffert, s. Quellennachweis).

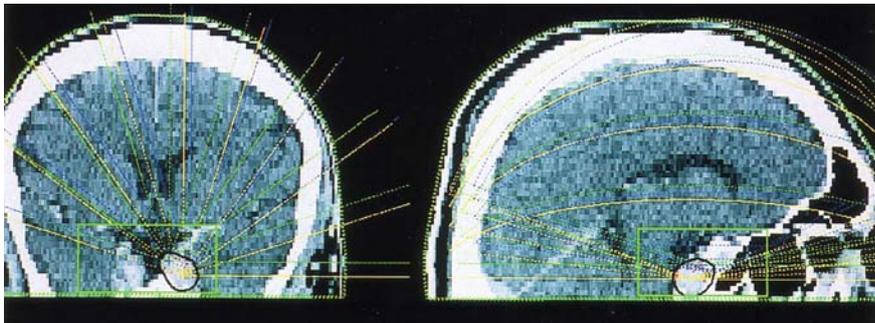


Abb. 1.18 Diese dreidimensionale computertomographische Darstellung des Kopfes (links: koronare, rechts: sagittale Schnittführung) verdeutlicht, dass auch bei einer Behandlung mit mehreren Zielpunkten einerseits die Dosis optimal über das gesamte Gehirn verteilt wird und andererseits die Strahlen im Hypophysenadenom zusammengeführt werden. Die schwarze Linie im Tumorbereich (unterer Bildrand) zeigt, wie dabei die therapeutische Dosis ideal an die Oberfläche des Tumors angepasst ist (Abb. aus: H-J. Quabbe, S. Schaffert, s. Quellennachweis).

Zusammenfassend zeichnet sich für die Strahlenchirurgie zumindest gegenüber der konventionellen Strahlentherapie ein überlegenes therapeutisches Profil ab. Unbefriedigend bleibt nach wie vor die mehrmonatige Wirkungslatenz bezüglich der pathologischen GH-Sekretion, weshalb die mikrochirurgische Therapie weiterhin Methode der Wahl bleibt.

1.2 Abdomensonographie - Physikalische Grundlagen

Die Ultraschalldiagnostik ist ein Schnittbildverfahren zur Darstellung von Größe, Lage, Form und Struktur von parenchymatösen Organen. Der besondere Stellenwert in der heutigen bildgebenden Diagnostik ergibt sich aufgrund der hohen Aussagekraft, schnellen Verfügbarkeit sowie der fehlenden biologischen Schädigung.

Durch den piezoelektrischen Effekt (Anlage einer Spannung an einen Kristall) entstehen mechanische Ultraschallwellen, welche im Körper geleitet auf die Organe treffen und als reflektierte Schallwellen vom Schallkopf wieder empfangen und in elektrische Energie umgewandelt werden.

1.2.1 Impuls-Echo-Verfahren

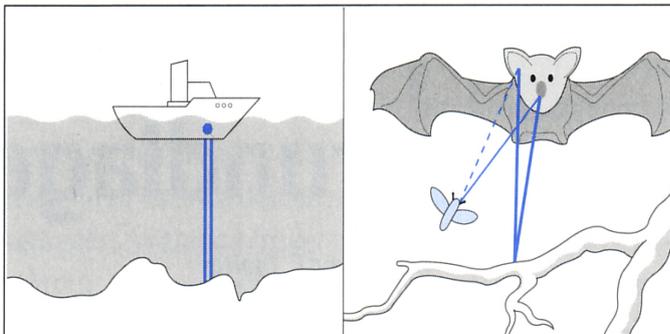


Abb.1.19 Impuls-Echo-Prinzip. Angewandt z.B. beim Echolot in der Seefahrt oder bei der räumlichen Orientierung von Fledermäusen. Nach Aussendung eines kurzen Schallimpulses kann über die Zeitverzögerung des Echos die Entfernung des Reflektors ermittelt werden. Fledermäuse gewinnen aus dem Echosignal zusätzliche Informationen über Geschwindigkeit und Flügelschlag möglicher Beutetiere. Hierbei nutzen sie Frequenzverschiebungen im Echo aus, hervorgerufen durch den Dopplereffekt (Abb. aus: G. Schmidt, s. Quellennachweis).

Schallwellen, wie sie bei der Fledermaus, bei den Echoloten in der Seefahrt und vor allem in der Medizin zur Anwendung kommen, breiten sich in Luft mit einer Geschwindigkeit von 330 m/s aus. Im Weichteilgewebe liegt ihre mittlere Schallgeschwindigkeit bei 1540 m/s.

An Grenzflächen von Medien, z.B. am Übergang von fest zu flüssig, werden Schallwellen ganz oder teilweise reflektiert. Der Grad dieser Reflektion, die Impedanz, wird als das Verhältnis von auftreffender Schallintensität zum durchlaufenden Schallanteil angegeben. Sie wird von den Wellenwiderständen, dem Produkt aus Dichte und Schallgeschwindigkeit, im Medium bestimmt.

Durch Aussenden einer kurzen Serie von Ultraschallwellen und Bestimmung der Dauer bis zum Eintreffen des von einer Grenzfläche reflektierten Echos kann über die

Schallgeschwindigkeit die Entfernung der Grenzfläche bestimmt werden und ein Ultraschallbild erzeugt werden.

Technisch realisiert wird dies durch Keramiken bzw. Kristalle im Schallkopf des Ultraschallgerätes, welche durch ihre Verformung nach Anlegen einer Wechselspannung Schallwellen generieren. Derselbe Kristall fungiert bei der Rezeption des Schallwellenechos als Empfänger und wandelt die reflektierten Wellen in elektrische Energie um, die dann zu einem Bild verarbeitet werden kann. Die Qualität dieses Bildes hängt von zwei Faktoren ab, welche einander konträr gegenüberstehen: bei kurzen Schallwellen, welche für ein möglichst hohes Auflösungsvermögen notwendig sind, ist die Eindringtiefe in das Gewebe gering; umgekehrt erhöht sich die Eindringtiefe bei größeren Wellenlängen auf Kosten einer geringeren Bildauflösung.

Medizinische Ultraschallgeräte sind auf eine Schallausbreitungsgeschwindigkeit von 1540 m/s geeicht, da sich Schallwellen im menschlichen Gewebe annähernd konstant ausbreiten. Eine optimale Abbildung wird mit Wellenlängen im Bereich von 0,15 mm bis 1,5 mm erreicht. Mit der Wellenlänge γ als Quotienten aus der Schallgeschwindigkeit c und der Frequenz f ergibt sich ein für die Diagnostik optimaler Frequenzbereich von 1-10 MHz (128). Innerhalb dieses Frequenzspektrums kommen die höheren Frequenzen (7,5–10 MHz) mit niedrigerer Eindringtiefe bei oberflächlich liegenden Organen wie z.B. der Schilddrüse, und tiefere Frequenzen (2,5–5 MHz) für die höhere Eindringtiefe bei der Abdomensonographie zum Einsatz.

1.2.2 Doppler-Effekt

Der Doppler-Effekt beschreibt eine weitere Eigenschaft von Wellen. Er ist nach dem österreichischen Physiker Johann Christian Doppler (1803-1853) benannt, welcher 1842 beobachtete, dass das Licht der Sterne, die sich auf die Erde zu bewegen, in Richtung blaues Spektrum, d.h. zu kürzeren Wellenlängen bzw. höheren Frequenzen verschoben wird. Gleichsam verändert sich das Licht der sich vom Betrachter wegbewegenden Sterne innerhalb des Lichtspektrums eher in Richtung rot.

Dieses Phänomen ist auch im Alltag, z.B. bei der Sirene von vorüberfahrenden Krankenwagen, bekannt [Abb. 1.20]. Die Frequenz der Schallwellen ändert sich, wenn das schall- oder lichteussendende Objekt sich auf den Empfänger zu oder von ihm wegbewegt.

Diesem Phänomen liegt das Weg-Zeit-Gesetz zugrunde. Es besagt, dass Produkt aus Zeit und Geschwindigkeit gleich dem zurückgelegten Weg ist.

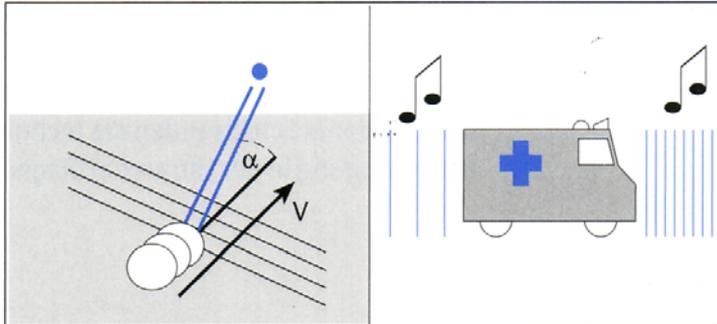


Abb. 1.20 Dopplereffekt. Die Doppler-Frequenzverschiebung hängt von der Relativgeschwindigkeit zwischen Schallquelle und Empfänger ($v_{\text{relativ}} = v \times \cos \alpha$) ab (Abb. aus: G. Schmidt, s. Quellennachweis).

Zur Verdeutlichung des Doppler-Effekts hilft folgender Gedanke: Die an einen Meeresstrand auflaufenden Wellen werden von einem etwas vom Ufer entfernt im Wasser stehenden Beobachter mit einer bestimmten Häufigkeit pro Zeiteinheit, also Frequenz, wahrgenommen. Ginge dieser mit den Wellen zum Ufer, würden ihn diese nur noch seltener, also mit niedriger Frequenz treffen, bis ihn, könnte er mit gleicher Geschwindigkeit wie die Wellen auf den Strand zueilen, keine einzige mehr träfe.

Die höchste Eintrefffrequenz liegt vor, wenn man den Wellen direkt entgegen geht, kommt man schräg auf die eintreffende Wellenfront zu, wird man entsprechend dem Winkel weniger häufig getroffen. Abhängig von der Richtung und Geschwindigkeit des Beobachters bezüglich der einlaufenden Wellenfront ändert sich also die beobachtete Wellenfrequenz.

In der medizinischen Ultraschalldiagnostik wird diese Frequenzverschiebung Δf , die das von den Erythrozyten reflektierte Echosignal gegenüber der Frequenz f des Sendesignals erfährt, durch die Doppler-Formel [Abb. 1.21] beschrieben.

Hierbei ist c die mittlere Schallgeschwindigkeit von 1540 m/s, v die zu bestimmende Geschwindigkeit des Blutflusses und Θ der Einstrahlwinkel bezogen auf die Gefäßachse. Da beim Echoverfahren der Dopplereffekt zweimal wirksam wird (Hin- und Rückweg), geht der Faktor 2 in die Berechnung mit ein. Die Frequenzverschiebung Δf ist also ein direktes Maß für die Flussgeschwindigkeit v (33).

$$\Delta f = 2 \cdot f/c \cdot v \cdot \cos\Theta$$

Abb. 1.21. Dopplerformel. Die Dopplerfrequenzverschiebung Δf ist abhängig von der Geschwindigkeit v der Ziele (Erythrozyten), der Richtung Θ , also dem Einfallswinkel, aber auch von der Frequenz f des ausgesendeten Signals.

Hieraus wird auch ersichtlich, dass bei senkrechtem Einfall der Schallwellen kein Dopplersignal registriert werden kann, denn $\cos 90^\circ = 0$.

1.2.3 Ausbreitungscharakteristik von Schallwellen

Schallwellen werden im Gewebe teils reflektiert, teils transmittiert. Die in ihrer Summe zu einem, dem anatomischen Organ entsprechenden, sonographischen Bild führenden Echosignale entstehen durch die Impedanzunterschiede an Grenzflächen. Der Reflexionsgrad erhöht sich mit zunehmendem Schallwiderstand bis zur totalen Reflexion bei sehr hohen Dichteunterschieden, z.B. beim Übergang von Weichteilgewebe zu Knochen, Kalk oder Luft. Diese Totalreflexionen bewirken Echos mit hoher Intensität, so dass dahinter liegende Strukturen nicht mehr erfasst werden können, sich also im Schallschatten befinden.

Schallwellen treffen nicht nur an Organoberflächen auf akustische Grenzflächen, sondern auch innerhalb der Organe. Hierdurch kommt es zu ungerichteten Reflexionen, zur Streuung. In ihrer Summe haben die von solchen Streuzentren zurücklaufenden Echos wesentlichen Anteil an der Organabbildung, z.B. bei der Darstellung rundlicher Strukturen.

Beim Durchlaufen von Gewebe erfahren die Schallwellen durch Reflexion, Streuung und Brechung eine Dämpfung ihrer Intensität. Ein Teil wird bei Absorption energetisch in Wärme umgewandelt. Dieser durch Absorption und Dämpfung verursachte Energieverlust bei größerer Eindringtiefe wird durch Tiefenausgleichsregler kompensiert (128).

Hinzu kommen moderne Verfahren der Signalverstärkung wie das Tissue Harmonic Imaging (THI). THI ist ein Verfahren, das vor allem die Kontrastauflösung, aber auch die räumliche Auflösung erhöht. Grundsätzlich wird dabei Ultraschall mit einer Frequenz f_0 ("Grundwelle") in das Gewebe gesendet und die Signale mit der doppelten Frequenz, also $2f_0$ ("Oberwelle"), welche durch die nichtlineare Ausbreitung im Gewebe entstehen, nach Bearbeitung mit speziellen Subtraktionsfiltern für die Bildgebung verwendet. Häufig ist z.B. das Fettgewebe an der Körperoberfläche Ursache für störende Artefakte. Da die Oberwellen erst mit der Ausbreitung im Gewebe zunehmen, sind Bilder, die aus diesen Frequenzen erstellt werden, frei von Artefakten (134).

1.2.4 Signaldarstellung

Das A-Mode-Verfahren stellt die einfachste, weil eindimensionale Darstellung von Echosignalen dar. Das A bezeichnet die Amplitudenmodulation. Wie beim Oszillographen kommt die Amplitudenauslenkung in einer einzeiligen Darstellung zur Abbildung. Entsprechend der Laufzeit werden die von verschiedenen Grenzflächen zurücklaufenden Echos als hintereinander geschaltete Amplituden dargestellt und sind somit insbesondere zur Streckenmessung geeignet. Das A-Mode-Verfahren kommt heute noch in der Augen- und HNO-Heilkunde (beispielsweise zur Darstellung von Binnenechos in Stirn- oder Kieferhöhlen) zur Anwendung.

Beim B-Mode-Verfahren – das B steht für brightness – wird ein zweidimensionales Schnittbild erzeugt. Dieses ist mit ca. 120 Bildzeilen wie ein Fernsehbild zeilenförmig aufgebaut. Die Helligkeitsunterschiede liefern die Bildinformation. Im Rahmen der Graustufendarstellung werden unterschiedliche Echointensitäten als Bildpunkte unterschiedlicher Dichte zu Helligkeits- oder Grauwertstufen verarbeitet. Werden diese Bilder mit einer Frequenz von 25 Hz oder mehr aufgebaut, können sie als bewegte Bildfolge ähnlich einem Film ablaufen: das B-Mode-Verfahren, welches in der Abdomensonographie eingesetzt wird, ist also ein Real-Time-Verfahren.

Das M-Mode-Verfahren entspricht einer eindimensionalen Darstellung in Abhängigkeit von der Zeit und wird z.B. zur Diagnostik des schlagenden Herzens angewandt. Es dient der Erfassung von Bewegungsabläufen. Hierbei wird bei unbewegtem Schallkopf eine Bildzeile aus dem B-Bild in schneller Folge aneinander gereiht und so die Bewegung von Myokard und Klappen über ein Ort-Zeit-Diagramm aufgezeichnet [Abb. 1.22].

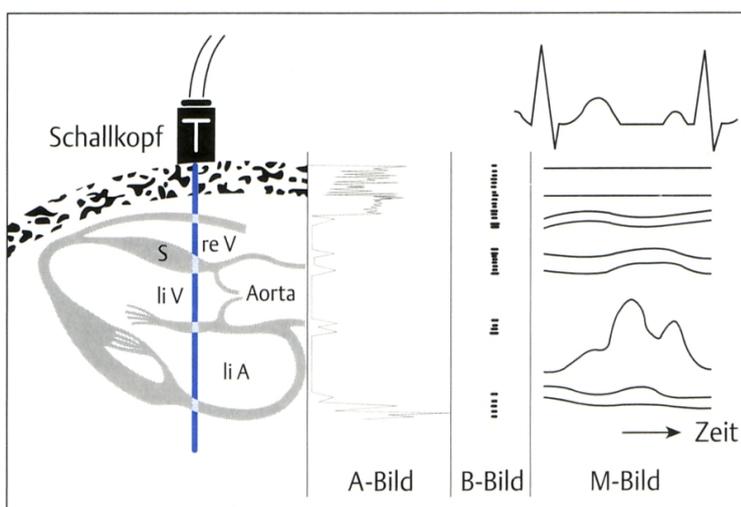


Abb. 1.22 Entstehung des A-, B- und M-Bildes (Abb. aus: G. Schmidt, s. Quellennachweis)

Bei den Schallsonden werden nach der Geometrie der Bildabtastung drei verschiedene Scannertypen unterschieden: Linearscanner (z.B. Schilddrüsen-Sonographie) für die parallele, Konkavscanner (z.B. Abdomensonographie) für die schmal gefächerte und Sektorscanner (z.B. Endosonographie, transvaginale Sonographie) für die breit gefächerte Abtastung [Abb. 1.23].

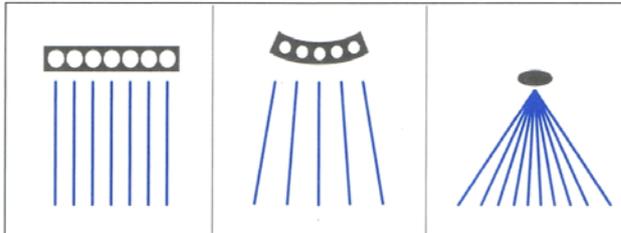


Abb. 1.23. Abtastung bei Linear-, Konkav- und Sektorscannern (Abb. aus: G. Schmidt, s. Quellennachweis)

2 Fragestellung

Zum Krankheitsbild der Akromegalie gehört, neben klassischen phänotypischen Veränderungen mit Vergrößerung von Händen, Füßen und Schädel, auch eine Viszeromegalie. Über die Häufigkeit und Bedeutung von Hypertrophien an abdominellen Organen existieren bisher nur wenige Daten (4, 20, 22, 36, 52, 114, 115, 132).

Ziel dieser systematischen prospektiven Studie war die sonographische Evaluation aller Größen der abdominellen Organe sowie der Art und Häufigkeit pathologischer Befunde (Echogenitätsveränderungen des Parenchyms, fokale Läsionen) bei Patienten mit bekannter Akromegalie.

Erfasst wurden die Häufigkeiten von abdominellen Organvergrößerungen an Leber, Gallenblase, Milz, Nieren, Pankreas und Prostata inklusive der Flussmessung an Vena portae und Nierenarterien sowie die pathologischen Befunde an den genannten Organen.

Um die klinische Relevanz der Organvergrößerungen einschätzen zu können, wurden Subgruppen gebildet, in welchen die Befunde zusätzlich mit den entsprechenden Laborparametern korreliert wurden.

Darüber hinaus sollte geklärt werden, ob es Unterschiede bezüglich der erhobenen Parameter gibt zwischen Patienten mit aktiver Erkrankung und Patienten, welche sich in Remission befinden.

Bei einem Teil der Patienten konnte zusätzlich eine Nachbeobachtung mit halbjährlichen Verlaufsuntersuchungen durchgeführt werden.

3 Methodik

3.1 Patienten

Zwischen 2004 und 2007 wurden in der Gastroenterologischen Abteilung der Medizinischen Klinik - Innenstadt, 41 Patienten mit einer gesicherten Akromegalie sonographiert.

In 34 Fällen bestand ein Z.n. transsphenoidaler Operation, bei 9 Patienten ein Z.n. postoperativer Radiatio. 31 Patienten standen zum Untersuchungszeitpunkt unter einer medikamentösen Therapie. Hierbei kamen in 25 Fällen Somatostatinanaloga, bei 3 Patienten Dopaminagonisten und bei 4 Patienten GH-Rezeptor-Antagonisten zum Einsatz.

Das Alter bei Erstdiagnose lag im Mittel bei 36 ± 19 Jahren und somit im Rahmen des in der Literatur beschriebenen Durchschnitts (65). Zum Zeitpunkt der Untersuchung betrug das Durchschnittsalter 52 ± 15 Jahre, d.h. es lag im Durchschnitt eine Erkrankungsdauer von 16 Jahren vor.

Die Patienten wurden in zwei Gruppen unterteilt. Patienten mit aktiver Krankheit wurden der Gruppe 1 (n=20) zugeteilt. Patienten, die sich endokrinologisch in Remission befanden, der Gruppe 2 (n=21) [Tab. 3.1].

- 41 Patienten mit gesicherter Akromegalie
(52 ± 15 Jahre, 22 m, 19 w)
 - Gruppe 1: 20 Patienten mit aktiver Erkrankung
 - Gruppe 2: 21 Patienten in Remission
- davon 35 Patienten mit Z.n. transsphenoidaler Adenomektomie
(9 Patienten zusätzlich bestrahlt)
- 32 Patienten unter medikamentöser Therapie (davon 5 nicht operiert)
 - 25 Somatostatinanaloga
 - 3 Dopaminagonisten
 - 4 GH-Rezeptorantagonisten

Tab. 3.1 Patientenkollektiv

Als Kriterium für eine Remission galt der IGF-I-Wert zum Zeitpunkt der Untersuchung, wenn dieser sich innerhalb von zwei Standardabweichungen (SD) der geschlechts- und altersabhängigen Normalwert-Tabelle [Tab. 3.2 a und b] befand (13).

Altersgruppe	Frauen				
[Jahre]	- 2 SD	- 1 SD	Mean	+ 1 SD	+ 2 SD
20	128	192	273	371	488
25	89	141	209	294	397
30	71	117	179	257	352
35	63	106	165	239	330
40	58	100	157	229	318
45	54	95	150	220	307
50	49	88	140	208	292
55	42	78	127	192	272
60	35	67	112	172	248
65	27	56	97	152	223
70	22	48	85	137	204
75-80	21	45	82	133	199

Tab. 3.2a Normalwertbereich für IGF-I [$\mu\text{g/l}$] nach Brabant et al., 2003; für Frauen

Altersgruppe	Männer				
[Jahre]	- 2 SD	- 1 SD	Mean	+ 1 SD	+ 2 SD
20	158	222	299	391	497
25	112	165	230	309	402
30	89	135	194	265	350
35	77	120	174	242	323
40	70	111	163	228	307
45	66	105	156	219	296
50	61	99	148	210	285
55	56	92	139	199	271
60	50	84	129	186	255
65	44	75	118	172	238
70	38	68	108	159	223
75-80	35	63	101	151	213

Tab. 3.2b Normalwertbereiche für IGF-I [$\mu\text{g/l}$] nach Brabant et al., 2003; für Männer

3.2 Erfassung klinischer und laborchemischer Daten

Mit Hilfe eines strukturierten Erfassungsbogens wurden folgende patientenbezogene Parameter kategorisiert:

- Alter
- Größe [cm]
- Gewicht [kg]
- Body-Mass-Index (BMI) [kg/m²]
- Zeitpunkt der Erstdiagnose
- Krankheitsdauer
- Remissionsdauer [Monate]
- medikamentöse Akromegalie-Therapie
- sonstige medikamentöse Therapie
- Operationen, Bestrahlungen
- Begleiterkrankungen/Nebendiagnosen

Tab. 3.3 Patientenbezogene Parameter

Ebenso gingen nachfolgende, zum Zeitpunkt der Ultraschalldiagnostik bestimmte, laborchemische Parameter in die Untersuchung mit ein:

- Medianwert des Wachstumshormons GH [ng/ml]
- Insulin like growth factor IGF-1 [µg/l]
- γ-GT [U/l]
- Bilirubin [mg/dl]
- Kreatinin [mg/dl]
- Quick-Wert PTZ [%]
- HbA1c-Wert [%]
- Transaminasen GOT, GPT [U/l]

Tab. 3.4 Laborchemische Parameter

3.3 Ultraschalldiagnostik

Bei allen Patienten wurde eine sonographische Untersuchung sämtlicher Bauchorgane inklusive dopplersonographischer Untersuchung der Leber- und Nierengefäße durchgeführt. Alle Untersuchungen erfolgten mit dem Gerät Sonoline Elegra (Siemens, 3,5 MHz-Konvexschallkopf) und wurden von zwei in der Methode erfahrenen Untersuchern an nüchternen Patienten durchgeführt.

Folgende sonographische Parameter wurden erfasst:

- Lebergröße in der Medioaxillarlinie (MAL) jeweils kraniokaudal, in der vorderen Axillarlinie (VAL) und in der Medioklavikularlinie (MCL) [mm]
- Kaliber der Vena portae [mm]
- Portaler Fluss / mittlere maximale Flussgeschwindigkeit (v_{mean}) [cm/s]
- Kaliber des Ductus hepatocholedochus (DHC) [mm]
- Gallenblasenlänge und -breite [mm]
- Pankreasgröße an Caput, Corpus und Cauda [mm]
- Milz-Länge, -Breite, -Tiefe [mm]
- Nieren-Länge und -Parenchyembreite [mm]
- renaler Resistance-Index (RI) beider Nieren (Segmentarterien)
- Prostata-Länge, -Breite und -Höhe [mm]
- Kaliber der Aorta [mm]

Tab. 3.5 Sonographische Parameter

Zusätzlich wurden sämtliche pathologischen Befunde (Echogenitätsveränderungen des Parenchyms, fokale Läsionen) dokumentiert.

3.3.1 Leber, Pfortader, Ductus hepatocholedochus und Gallenblase

Die gängigste Methode zur Bestimmung der Lebergröße besteht in der Messung des Längsdurchmessers in der rechten Medioklavikularlinie (MCL). Gemessen nach dieser bislang am besten evaluierten Methode beträgt der durchschnittliche Längsdurchmesser der Leber 105 ± 15 mm mit einem Normalbereich bis 130 mm [Abb. 3.1] (53, 78, 102).

Zusätzliche Messungen sind in der Medioaxillar- (MAL) und in der vorderen Axillarlinie (VAL) möglich.

In unserer Studie wurde die eigens anhand eines Kollektivs von 241 Patienten mit Normalbefund entwickelte Messmethode nach Götzberger et al. berücksichtigt (51). Diese beschreibt einen durchschnittlichen MCL-Wert von 107 ± 21 mm. Gemessen in der MAL beträgt die durchschnittliche Lebergröße 138 ± 16 mm, gemessen in der VAL 137 ± 17 mm. Aktuelle Referenzlehrbücher sowie die DEGUM-Leitlinien schließen sich dieser Aussage im Wesentlichen an (128, 130).

Von einer sicheren Hepatomegalie kann ab MCL-Werten von 140 mm gesprochen werden. Eine ausgeprägte Hepatomegalie liegt bei Werten ab 170 mm vor.

Eine Fettleber tritt sonographisch als Vergrößerung des Organs (Hepatomegalie) mit stärkerer Echogenität (starke, dicht stehende und gleichmäßig angeordnete Echos) und dorsaler Schallabschwächung in Erscheinung. Letztere führt zu einem „Verschwinden“ von Gefäßstrukturen, welche in dem echodichten Parenchym nur noch schemenhaft zu erkennen sind. Zum Dichtevergleich kann die dann echoärmere Nierenstruktur herangezogen werden.

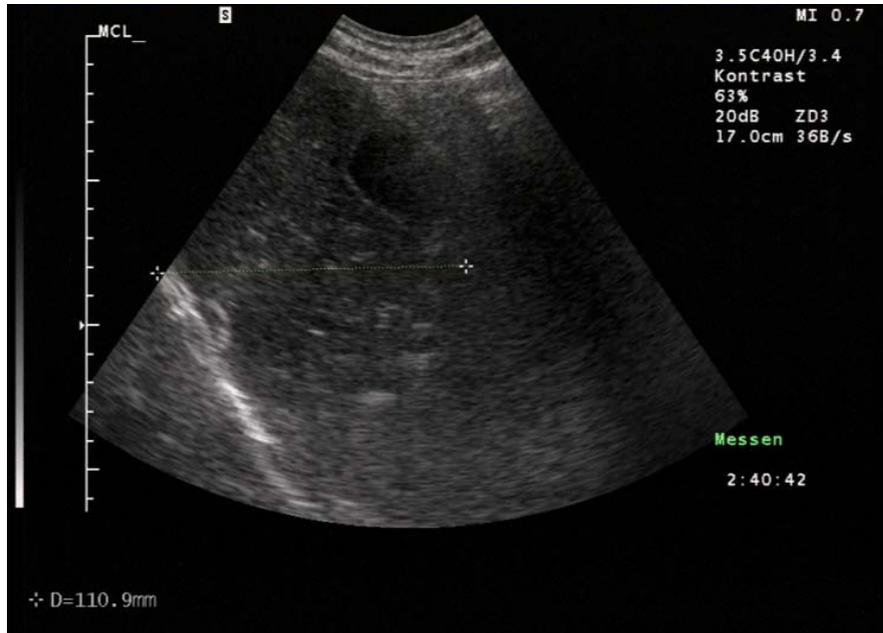


Abb. 3.1 Längsdurchmesser der Leber. Gemessen in der MCL beträgt er hier 11 cm.

Die 6-8 cm lange Pfortader erreicht, hinter dem Pankreaskopf im Ligamentum hepatoduodenale liegend, ihre maximale Lumenweite von 14 mm. In der Leberpforte ist sie

maximal 11 mm breit [Abb. 3.2]. Den Beginn der Pfortader bildet der venöse Confluens, der als ovaläre Auftreibung einen Markierungspunkt im Oberbauch darstellt. Hier fließen die Vena mesenterica superior und inferior sowie die Vena lienalis und die Vena gastrica sinistra zusammen [Abb. 3.3] (128).



Abb. 3.2 Vena portae

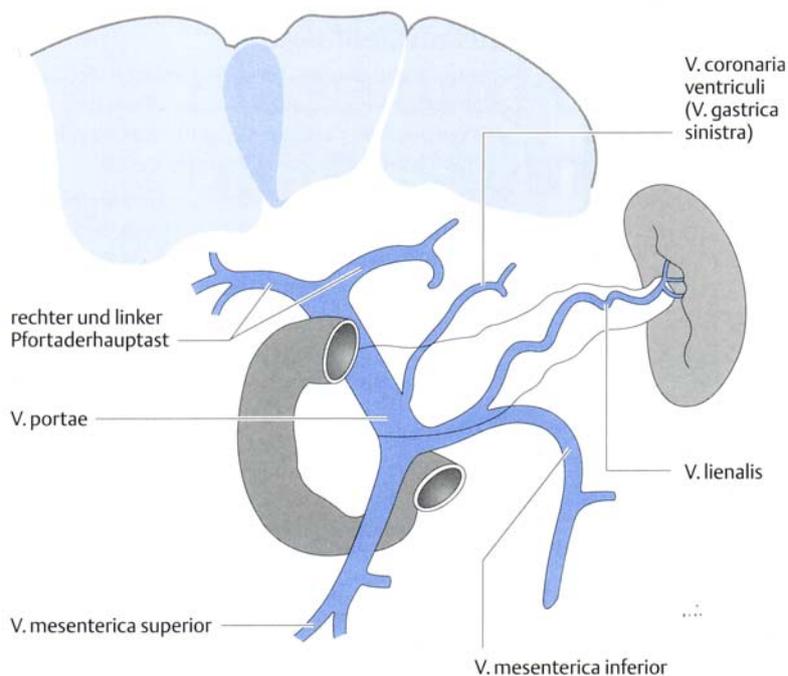


Abb. 3.3 Vena portae und ihre Zuflüsse (aus G. Schmidt, siehe Quellennachweis)

Die Anlotung zur Bestimmung des portalen Blutflusses [Abb. 3.4] erfolgt von interkostal. Der geeignetste Messpunkt liegt 2 cm hinter dem Confluens kurz vor Aufspaltung der Vena portae in ihre intrahepatischen Hauptäste (67). Die mittlere maximale Flussgeschwindigkeit (v_{mean}) wird in der Literatur zwischen $13,0 \pm 1,7$ und $19,0 \pm 0,9$ cm/s angegeben (128, 130). Die jüngste Studie von Wiedemann (2002) konnte dies mit einem Durchschnittswert von $16,9$ cm/s bestätigen (146).

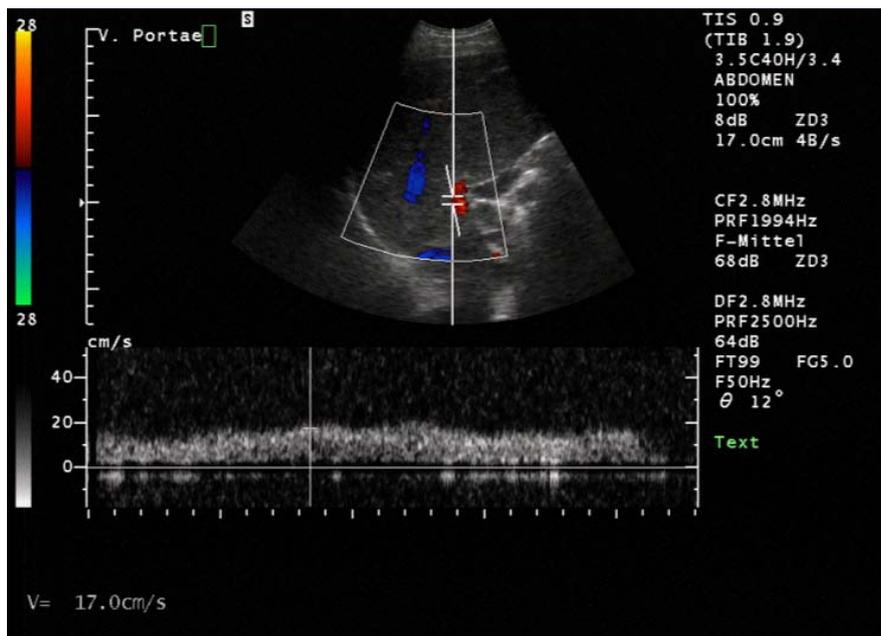


Abb. 3.4 Pfortaderfluss von 17,0 cm/s, Duplex-Doppler-sonographisch gemessen

Der Ductus hepatocholedochus (DHC) ist maximal 6 mm weit [Abb. 3.5], nach Cholezystektomie kann er sich auf 10 mm erweitern.



Abb. 3.5 Kaliber des DHC: 5 mm.

Die Gallenblase erreicht eine Normgröße von maximal 100x40 mm bei einer Wanddicke von maximal 3 mm. Sie zeigt als flüssigkeitsgefülltes Hohlorgan typische Kriterien: eine echofreie Binnenstruktur, eine distale Schallverstärkung und eine glatte Begrenzung. Die seitlichen Schallschattenbänder („lateral shadowing“) entstehen durch Beugung und Streuung an der tangential getroffenen lateralen Wand [Abb. 3.6].



Abb. 3.6 Gallenblase mit distaler Schallverstärkung und „lateral shadowing“.

3.3.2 Pankreas

Die Bauchspeicheldrüse ist ein längliches, schmales, S-förmiges Organ [Abb. 3.7], welches sich vom duodenalen ‚C‘ nach kranial bis in den Milzhilus erstreckt [Abb. 3.8]. Teilweise vom Magen bedeckt liegt sie retroperitoneal vor der oberen Lendenwirbelsäule.



Abb. 3.7 Sonographische Abbildung des Pankreas

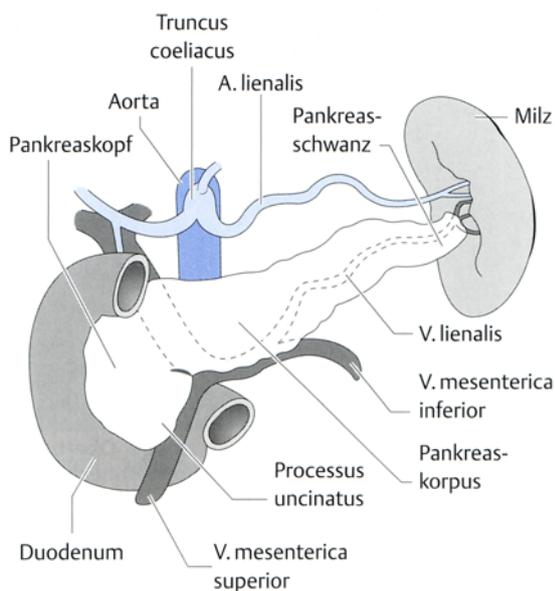


Abb. 3.8 Topographische Lage des Pankreas (aus G. Schmidt, siehe Quellennachweis)

Bei der Vermessung des Organs sollte die Verbindungslinie der Messpunkte auf der Organgrenzfläche senkrecht zur V. lienalis stehen. Die Normwerte betragen für den Pankreaskopf (Caput) 25-30 mm [Abb. 3.9], für den Körper (Corpus) maximal 18 mm [Abb. 3.10] und für den Schwanz (Cauda) ebenfalls 25-30 mm. Mitbeurteilt werden die Weite und die Wandkontur des Ductus pancreaticus, die Echogenität und Parenchymstruktur sowie die Organoberfläche und das Vorliegen von fokalen Raumforderungen (128).



Abb. 3.9 Pankreas (Caput) mit einer Größenausdehnung von 24 mm



Abb. 3.10 Pankreas (Corpus). Normalbefund

3.3.3 Niere und intrarenaler Resistance-Index

Die rechte Niere lässt sich durch das Schallfenster der Leber gut darstellen [Abb. 3.11]. Der sonographische Zugang zur linken Niere erfolgt von dorsolateral, um die Luftüberlagerung von Magen und Kolon zu umgehen. Durch Atemverschiebung können auch die durch die Schatten der 11. und 12. Rippe verdeckten Abschnitte eingesehen werden [Abb. 3.12].

Die Normwerte der Nieren liegen bei 100-115 mm Länge und 50-70 mm Breite (128). Der Parenchymmantel ist 13-20 mm dick [Abb. 3.13] (128, 130).

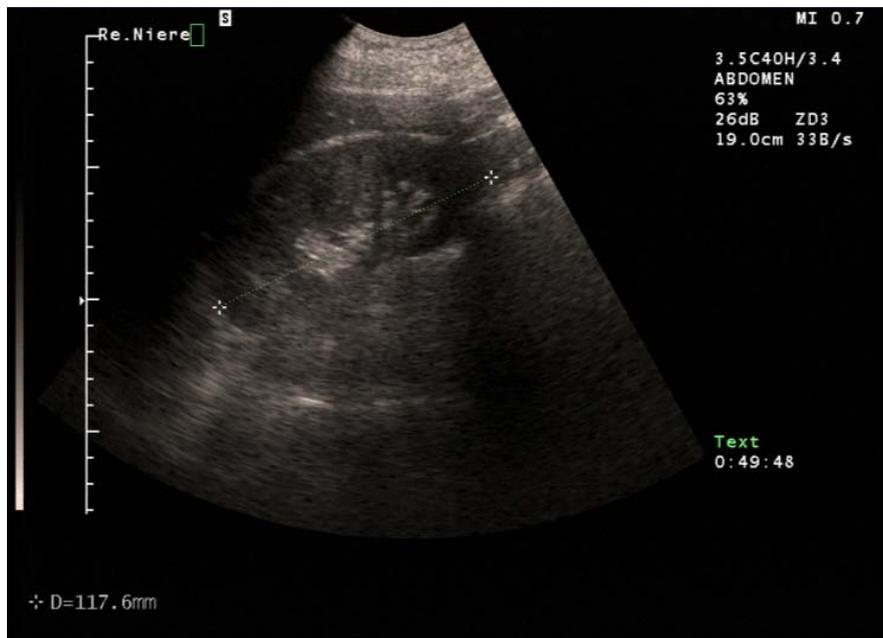


Abb. 3.11 Rechte Niere von interkostal. Länge: 118 mm.



Abb. 3.12 Linke Niere. Länge: 113 mm.



Abb. 3.13 Parenchymdicke einer linken Niere: 16 mm.

Kaudal des Abganges der Arteria mesenterica superior entspringen die Nierenarterien aus der Aorta abdominalis. Sonographisch kann deren Verlauf bis zur Aufspaltung in zunächst meist fünf Segmentarterien sowie die weitere Aufzweigung in die Interlobärarterien bzw. Bogenarterien verfolgt werden [Abb. 3.14].

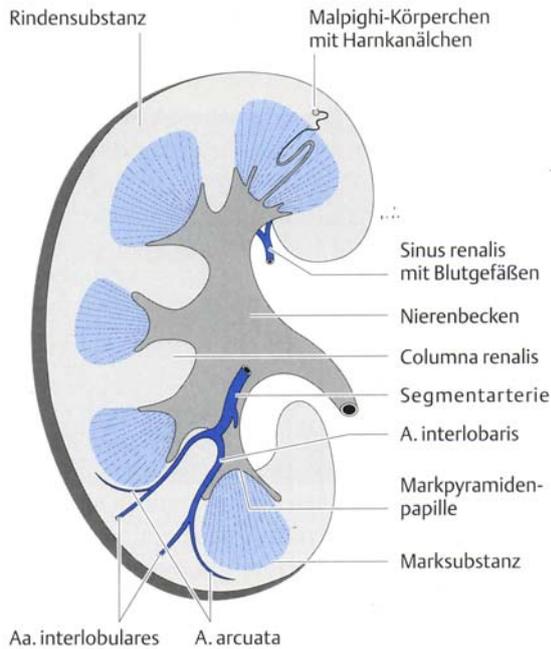


Abb. 3.14 Schnitt durch die Niere. Darstellung von Rinde, Markpyramiden, Nierenbecken und des arteriellen Gefäßsystems (aus G. Schmidt, siehe Quellennachweis).

Der renale Widerstandsindex (RI) beschreibt den Abfall der enddiastolischen im Verhältnis zur systolischen Maximalgeschwindigkeit. Er wird aus den proximalen Segmentarterien abgeleitet und mit der Formel

$$RI = (V_{\max} - V_{\min})/V_{\max} = 1 - (V_{\min}/V_{\max})$$

bestimmt. Hierbei bezeichnet V_{\max} die systolische Maximalgeschwindigkeit und V_{\min} die enddiastolische Geschwindigkeit. Der RI gibt indirekt Information über den Gefäßwiderstand distal der Messstelle. In den intrarenalen Segmentarterien liegt er normalerweise zwischen 0,5-0,6 [Abb. 3.15]. Bezüglich der RI-Werte besteht eine Altersabhängigkeit, deren Funktion mit folgender Formel beschrieben werden kann:

$y = 0,565 + 0,001 \times \text{Lebensalter}$, d.h. der altersabhängige RI-Anstieg beträgt 0,001 pro Jahr (73).

Hiermit ergeben sich für ein Alter von 25, 45 und 65 Jahren altersabhängige RI-Normwerte von 0,59, 0,61 bzw. 0,63.

Ab einem Wert von über 0,70 gilt der RI allgemein als erhöht (130).

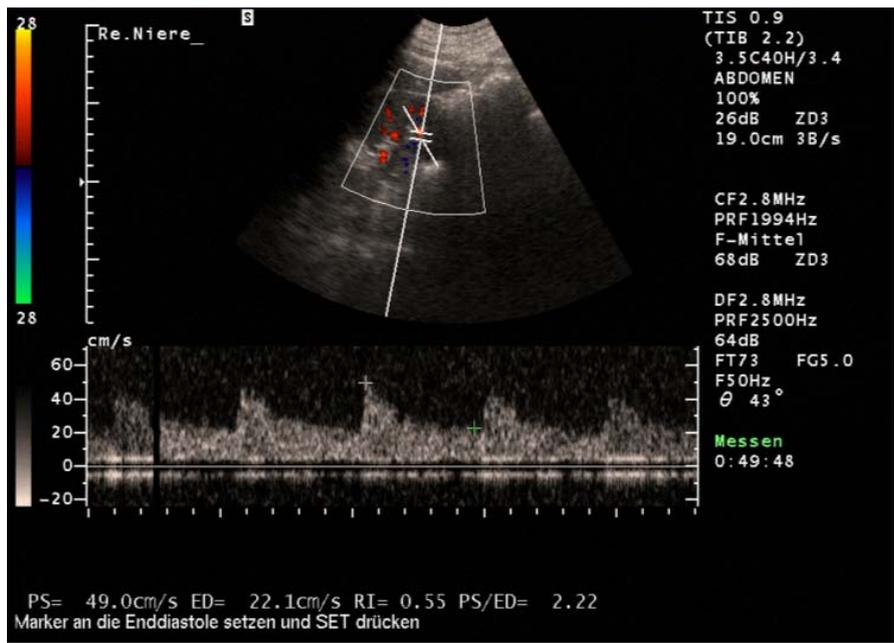


Abb. 3.15 Rechte Niere. Der Resistance-Index (RI) eines 50-jährigen männlichen Patienten beträgt 0,55.

3.3.4 Milz

Zur Darstellung der Milz wird der Schallkopf bei Inspiration und maximaler Spreizung der Interkostalräume in der linken Axillarlinie parallel zum Rippenlängsverlauf aufgesetzt und leicht nach kranial gekippt (128). Die Milzgröße wird mit dem größten Polabstand unabhängig zum Hilus bestimmt. Die Messung des Querdurchmessers erfolgt senkrecht dazu im Milzhilus. Die Milzlänge beträgt 109 ± 14 mm, die Milzbreite 40 ± 5 mm und die Milzdicke 68 ± 7 mm (103).

Ab einer Milzlänge von 120 mm spricht man von einer Splenomegalie [Abb. 3.16] (128).

Diese ist erheblich bei Werten ab 160 mm Länge bzw. 60 mm Breite (130).

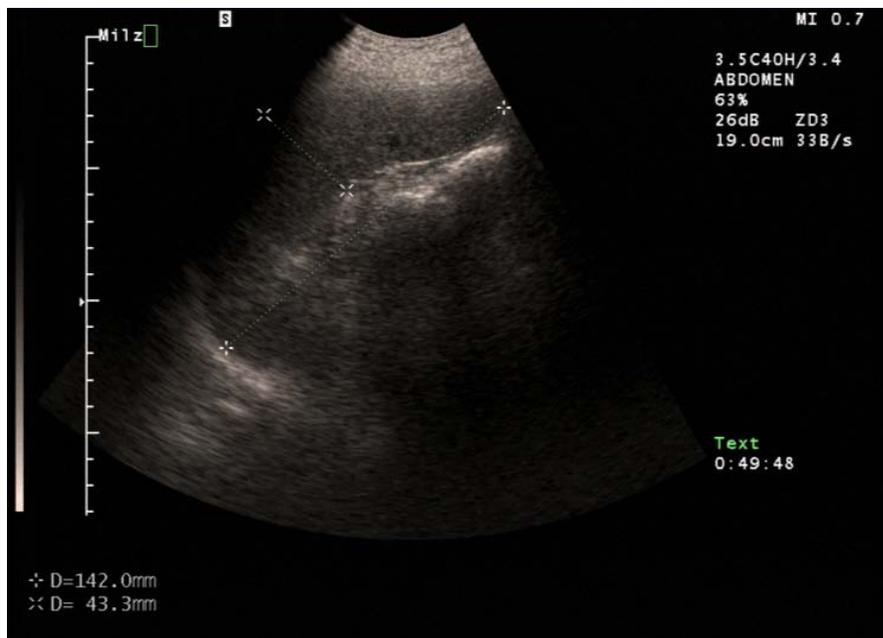


Abb. 3.16 Splenomegalie. Die Milzlänge beträgt 142 mm, die Breite 43 mm.

3.3.5 Prostata

Die Vermessung der Prostata erfolgt in drei Ebenen. Das Volumen (Norm bis zu 25 ml) wird mit der genäherten Ellipsoidformel ($L \times B \times H \times 0,5$) errechnet. Eine Prostatavergrößerung liegt ab einer Länge (Basis-Apex-Abstand) von > 40 mm bzw. einer Breite (latero-lateraler Abstand) von > 45 mm und einer Tiefe (ventro-dorsaler Abstand) von > 25 mm vor [Abb. 3.17].



Abb. 3.17 Prostatahyperplasie. Transversalschnitt. Länge: 40mm, Breite: 60 mm. Das Volumen betrug in diesem Fall 58 ml.

3.4 Statistik

Die Patientendaten wurden sowohl retro- als auch prospektiv mit einem standardisierten Erfassungsbogen erhoben und ausgewertet.

Quantitative Daten wurden mit dem Mittelwert und der Standardabweichung beschrieben.

Unterschiede bezüglich der Organgrößen zwischen den verschiedenen Patientengruppen wurden mit Hilfe des Chi-Quadrat-Testes auf Signifikanz geprüft.

Ein p-Wert $<0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen.

4 Ergebnisse

4.1 Patientencharakteristika

Zur Gruppe 1 (Patienten mit aktiver Krankheit) gehörten 14 männliche und 6 weibliche Patienten enthalten mit einem Altersdurchschnitt von 51 ± 16 Jahren und einem Bodymassindex (BMI) von $29,3 \pm 3,4$ kg/m². 90% erhielten eine medikamentöse Therapie, bei 80% bestand ein Zustand nach transsphenoidaler Hypophysenoperation, bei 20% ein Zustand nach Radiatio.

Die Gruppe 2 (Patienten in biochemischer Remission) bestand aus 21 Patienten, 8 männliche, 13 weibliche, mit einem durchschnittlichen Alter von 53 ± 13 Jahren und einem BMI von $26,9 \pm 3,5$ kg/m². 67% erhielten eine medikamentöse Therapie, bei 86% bestand ein Z.n. Operation, bei 29% ein Z.n. Radiatio.

Der BMI war in insgesamt 21 Fällen über die Norm erhöht, 14 davon in Gruppe 1 und 7 in Gruppe 2.

Gruppe 1 wies signifikant höhere IGF-I-Werte auf als Gruppe 2 (471 ± 173 ng/ml vs. 183 ± 98 ng/ml; $p < 0,001$). Bezüglich der Kreatinin-, GOT-, GPT- und Quick-Werte zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Die Cholestaseparameter γ -GT und Bilirubin waren in Gruppe 1 höher als in Gruppe 2 (142 ± 58 U/l vs. 34 ± 30 U/l bzw. $1,7 \pm 0,7$ mg/dl vs. $0,5 \pm 0,2$ mg/dl), jedoch nicht signifikant. Insgesamt hatten 10 Patienten (24%) einen Diabetes mellitus entwickelt, 90% davon waren aus der Gruppe mit aktiver Erkrankung. Der Unterschied zwischen Gruppe 1 und 2 bezüglich des HbA1c-Wertes war jedoch nicht signifikant [Tab. 4.1].

	gesamt (n=41)	Gruppe 1 aktiv (n=20)	Gruppe 2 Remission (n=21)	Gr. 1 – Gr. 2
Alter (a)	51±15	51±16	53±13	n.s.
Geschlecht				
m	22 (54%)	14 (70%)	8 (38%)	-
w	19 (46%)	6 (30%)	13 (62%)	-
BMI (kg/m²)	28,2±4	29,3±3	26,9±4	n.s.
Operation	34 (83%)	16 (80%)	18 (86%)	-
medikamentöse Therapie:				
keine	9 (22%)	2 (10%)	7 (33%)	-
Somatostatinanaloga	25 (61%)	16 (80%)	9 (43%)	-
Dopaminagonisten	3 (7%)	1 (5%)	2 (10%)	-
GH-Rezeptorantagonisten	4 (10%)	1 (5%)	3 (14%)	-
Radiatio	10 (24%)	4 (20%)	6 (29%)	-
IGF-I (ng/ml)	323±201	471±173	183±98	p<0,001
γ-GT (U/l)	35±45	142±58	34±30	n.s.
Bilirubin (mg/dl)	0,68±0,5	1,7±0,7	0,51±0,2	n.s.
Kreatinin (mg/dl)	0,91±0,2	0,93±0,1	0,89±0,2	n.s.
GOT (U/l)	25±9	25±11	25±8	n.s.
GPT (U/l)	28,8±26	30±31	28±21	n.s.
TPZ/Quick-Wert (%)	96,8±6	99±3	96±7	n.s.
HbA1c (%)	6,2±1	6,3±1	6,0±1	n.s.
Diabetes mellitus	10 (24%)	9 (45%)	1 (5%)	-

Tab. 4.1 Patientencharakteristika und Laborparameter

4.2 Sonographische Darstellung der Organgrößen und dopplersonographische Messungen

4.2.1 Leber, Vena portae, Ductus hepatocholedochus und Gallenblase

Eine Hepatomegalie zeigte sich bei insgesamt 11 Patienten. Davon waren 7 (35%) aus Gruppe 1 und 4 (19%) aus Gruppe 2.

Die Lebergröße in Gruppe 1 war gemessen in der Medioklavikularlinie (MCL) statistisch signifikant höher als in Gruppe 2 (125±17 mm vs 109±16 mm; Abb. 4.1 – 4.3, Tab. 4.2).

Die Lebergröße, gemessen in der mittleren Axillarlinie (MAL) und in der vorderen Axillarlinie (VAL), war in Gruppe 1 auch höher als in Gruppe 2, jedoch statistisch nicht signifikant.

Der Pfortaderfluss lag in Gruppe 1 mit 17,4±3,7 cm/s und in Gruppe 2 mit 16,7±3,0 cm/s jeweils im Normbereich [Abb. 4.6]. In vier Fällen (2 in beiden Gruppen) fand sich eine erweiterte Pfortader, der Unterschied des durchschnittlichen Pfortaderdurchmessers oder des –flusses zwischen beiden Gruppen war jedoch nicht signifikant [Tab. 4.2, Abb. 4.4 – 4.7]. Ein reduzierter Fluss oder eine Flussumkehr fanden sich in keinem Fall. Ebenso lagen die Werte für das Kaliber des DHC in beiden Gruppen jeweils in der Norm, die Unterschiede waren nicht signifikant [Abb. 4.8 und 4.9].

Patienten	IGF-1 (ng/ml)	MAL (mm)	MCL (mm)	VAL (mm)	Hepato- megalie	Pfort- ader- fluss (cm/s)	Vena Porta Ø (mm)	DHC Ø (mm)
gesamt (n=41)	323± 201	145± 21	116± 19	141± 16	11 (27%)	17,0±3,3	12±2	6,1±3
Gr. 1: aktiv (n=20)	471± 173	150± 22	125± 17	146± 16	7 (35%)	17,4±3,7	13±3	5,7±2
Gr. 2: Remis- sion (n=21)	183± 98	139± 20	109± 16	136± 16	4 (19%)	16,7±3,0	12±2	6,6±3
Gr.1 – Gr.2	p<0,001	n.s.	p<0,05	n.s.	-	n.s.	n.s.	n.s.

Tab. 4.2 Messergebnisse an Leber, Vena portae und Ductus hepatocholedochus.

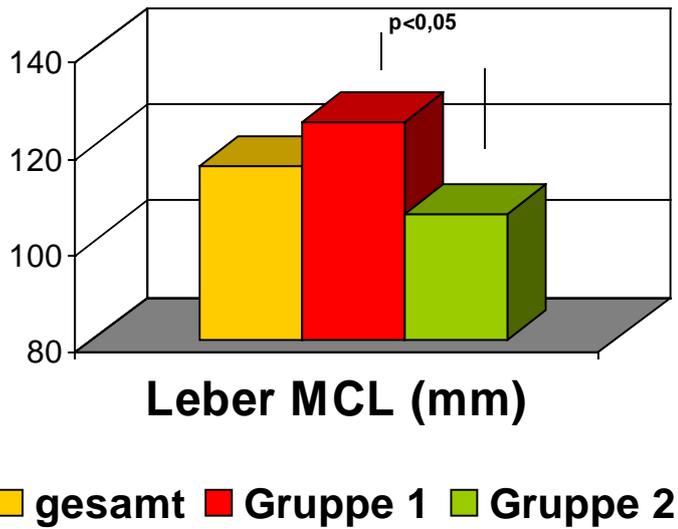


Abb. 4.1 Die Lebergröße in der Medioklavikularlinie (MCL) ist bei Patienten mit aktiver Akromegalie signifikant erhöht.



Abb. 4.2 Sonographische Bestimmung der Lebergröße.
Vergrößerte Leber eines Patienten mit aktiver Erkrankung (14,3 cm in MCL)



Abb. 4.3 Leber eines Patienten in Remission. Gemessen in der MCL ergab sich ein Wert von 9,2 cm.

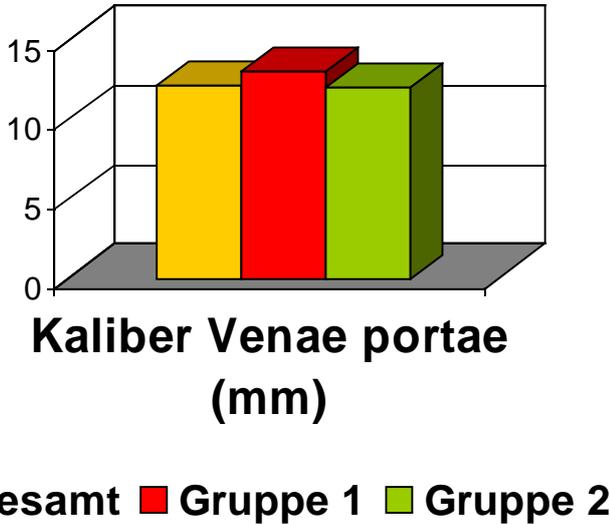


Abb. 4.4. Ergebnisse für das Kaliber der Vena portae.

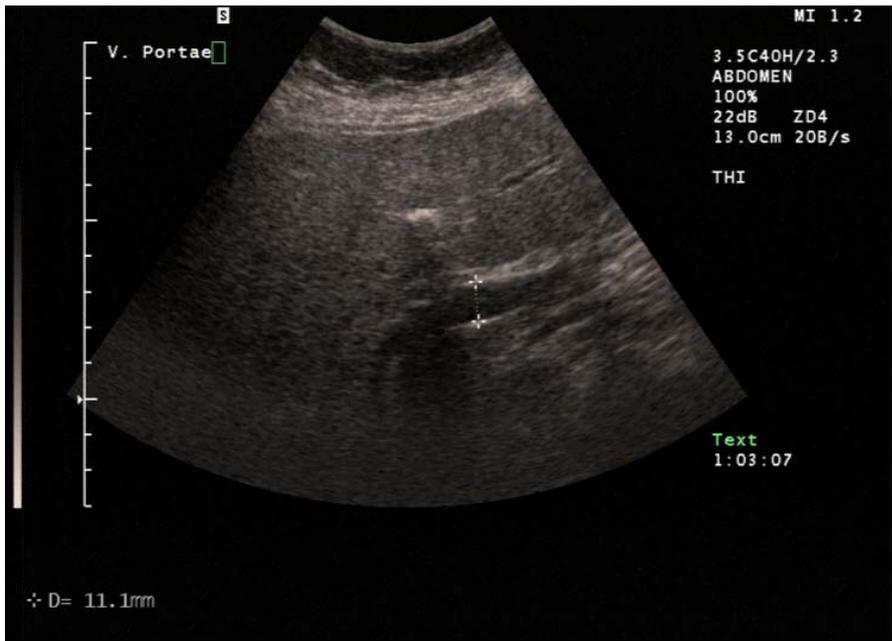


Abb. 4.5 Normales Kaliber der Vena portae (11 mm). Nebenfundlich: Steatosis hepatis.

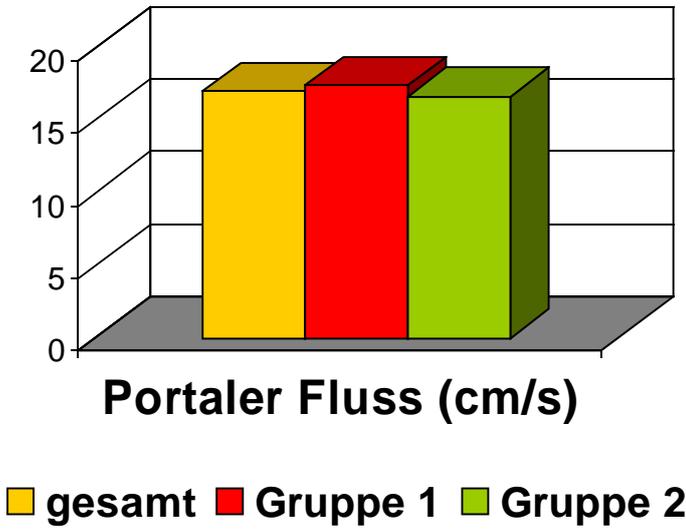


Abb. 4.6 Ergebnisse der portalen Flussmessung.

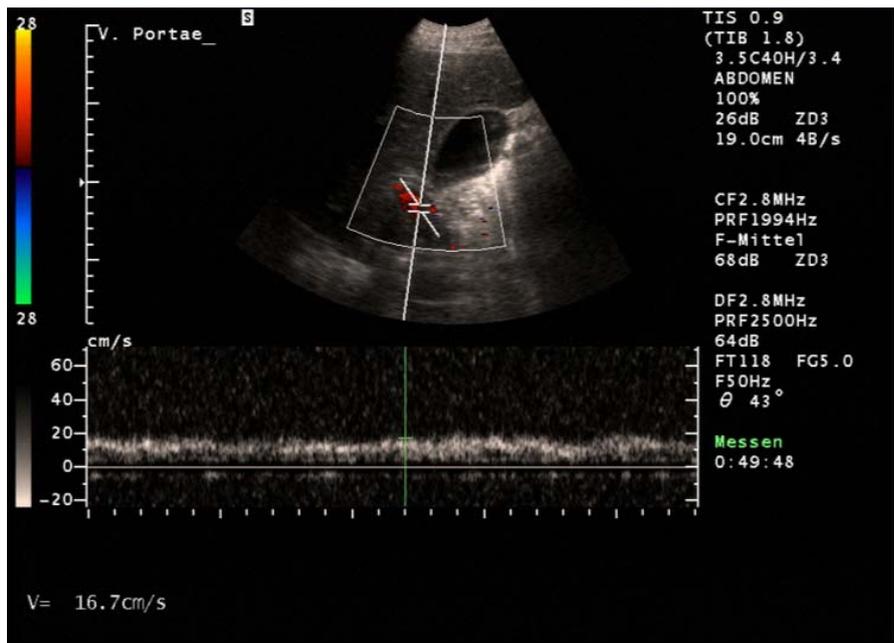


Abb. 4.7 Normgerechter portaler Fluss (17 cm/s) eines Patienten aus Gruppe 1.

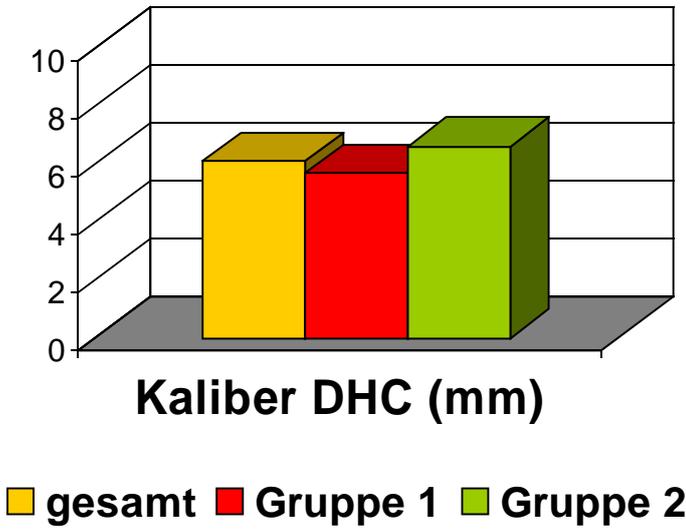


Abb. 4.8 Ergebnisse für den Ductus hepatocholedochus.



Abb. 4.9 Ductus hepatocholedochus eines Patienten in Remission. Normales Kaliber (6 mm).

4.2.2 Pankreas

Das Pankreas war wegen Darmgasüberlagerung nur bei 23 (56%) der untersuchten Patienten ausreichend darstellbar. Bei der Vermessung lagen Caput und Corpus mit 25 ± 6 mm bzw. 14 ± 3 mm jeweils im Normbereich, es ergaben sich keine nennenswerten Unterschiede zwischen beiden Gruppen [Abb. 4.10 – 4.13, Tab. 4.3]. Die Cauda war nur in 9 Fällen (22%) ausreichend gut beurteilbar.

Patienten	Caput (mm) n=23	Corpus (mm) n=23	Cauda (mm) n=9
gesamt	25 ± 6	14 ± 3	24 ± 9
Gr. 1 aktiv	24 ± 7	13 ± 3	31 ± 18
Gr. 2 Remission	26 ± 5	15 ± 4	22 ± 7
Gr.1-Gr.2	n.s.	n.s.	-

Tab. 4.3 Sonographische Größenbestimmung der anatomischen Anteile des Pankreas



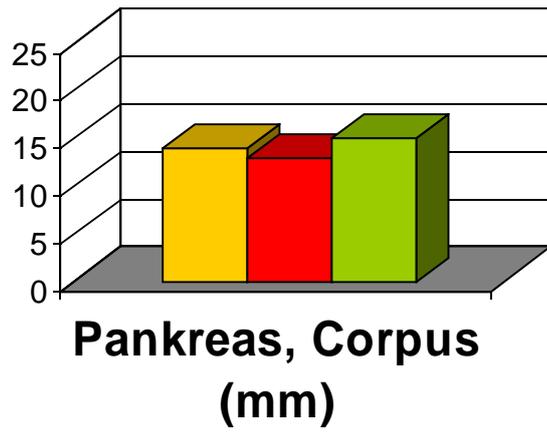
Abb. 4.10 Pankreaskorpus mit Teilen von Caput und Cauda. Normalbefund.



Abb. 4.11 Caput des Pankreas (24 mm).



Abb. 4.12 Corpus des Pankreas (11 mm).



■ gesamt ■ Gruppe 1 ■ Gruppe 2

Abb. 4.13 Größenmessung des Pankreaskorpus. Die Unterschiede zwischen den Gruppen sind nicht signifikant.

4.2.3 Nieren und intrarenaler Resistance-Index

Die Patienten in Gruppe 1 wiesen mit 123 ± 11 mm signifikant größere Nieren auf als Patienten in Gruppe 2 (118 ± 8 mm) [Abb. 4.14 – 4.16], wobei sich zwischen rechter und linker Niere jeweils keine relevanten Unterschiede ergaben [Tab. 4.4]. Die Parenchymbreiten betragen $17,2 \pm 4$ mm in Gruppe 1 versus $15,4 \pm 2$ in Gruppe 2 [Tab. 4.4, Abb. 4.17 und 4.18]. In nur 2 Fällen war die Parenchymbreite sonographisch vergrößert (23 und 24 mm). Strukturelle Anomalien lagen nicht vor.

Patienten	Kreatinin (mg/dl)	Nierenlänge rechts (mm)	Nierenlänge links (mm)	Paren- chym- breite re. (mm)	Paren- chym- breite li. (mm)	RI re.	RI li.
alle n=41	$0,91 \pm 0,17$	120 ± 9	120 ± 10	$16,1 \pm 2,6$	$16,6 \pm 2,8$	$0,63 \pm 0,01$	$0,62 \pm 0,08$
Gr. 1 aktiv n=20	$0,93 \pm 0,11$	123 ± 11	123 ± 11	$17,2 \pm 3,7$	$17 \pm 3,3$	$0,64 \pm 0,06$	$0,60 \pm 0,09$
Gr. 2 Remission n=21	$0,89 \pm 0,21$	118 ± 8	118 ± 8	$15,4 \pm 1,5$	$16,3 \pm 2,7$	$0,62 \pm 0,08$	$0,61 \pm 0,07$
Gr.1-Gr.2	n.s.	p<0,05	p<0,05	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Tab. 4.4. Ergebnisse der Messwerte an der Niere

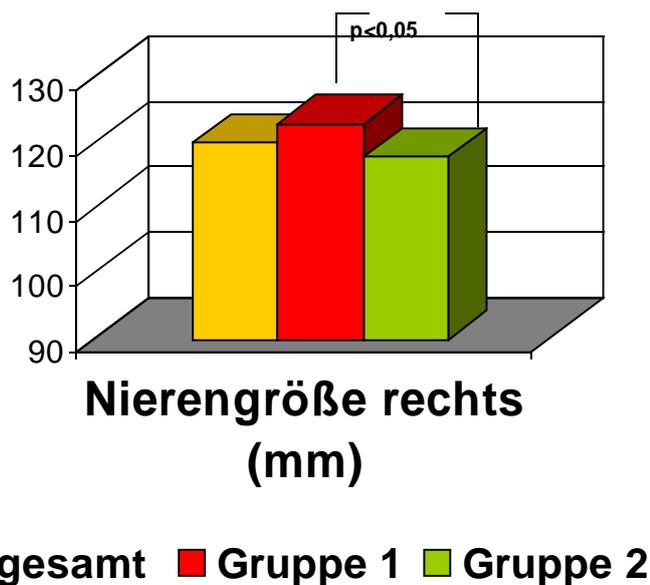


Abb. 4.14 Die Nieren der Patienten mit aktiver Akromegalie waren signifikant größer als die der Patienten in Remission.



Abb. 4.15 Vergrößerte Niere eines Patienten mit aktiver Erkrankung (Gruppe 1). Die Länge betrug 128 mm.



Abb. 4.16 Querschnitt einer rechten Niere eines Patienten mit aktiver Akromegalie. Die Nierenparenchybweite ist mit 15-16 mm regelrecht. Nebenbefundlich: Vermehrte Echogenität der Leber im interkostalen Schallfenster als Zeichen einer Steatosis hepatis.



Abb. 4.17 Normalgroße Niere eines Patienten in Remission (Gruppe 2). Die Länge betrug 116 mm, die Parenchyembreite ist mit maximal 21 mm regelrecht.

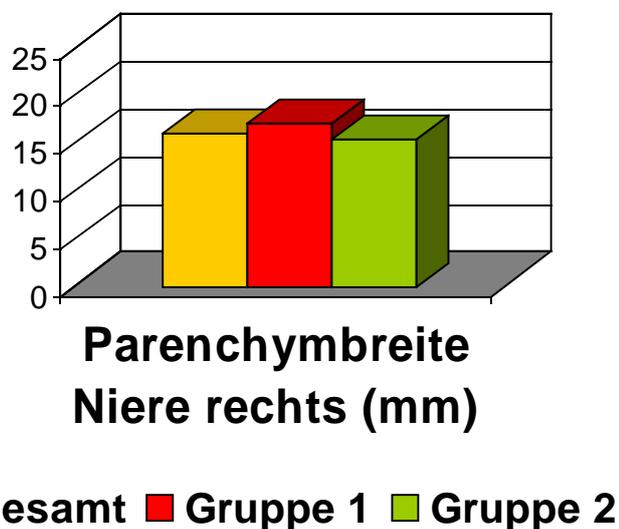


Abb. 4.18 Ergebnisse für die Parenchyembreite der rechten Niere.

Die Werte für den Resistance-Index im Gesamtkollektiv fanden sich seitengleich im Normbereich (0,63 rechts, 0,62 links) [Abb. 4.19 – 4.21]. Es wurde in keinem Fall ein pathologisch erhöhter Wert gemessen, Hinweise auf Perfusionsstörungen im Sinne einer Nierenarterienstenose oder reduzierten Perfusion in der Nierenrinde fanden sich damit nicht.

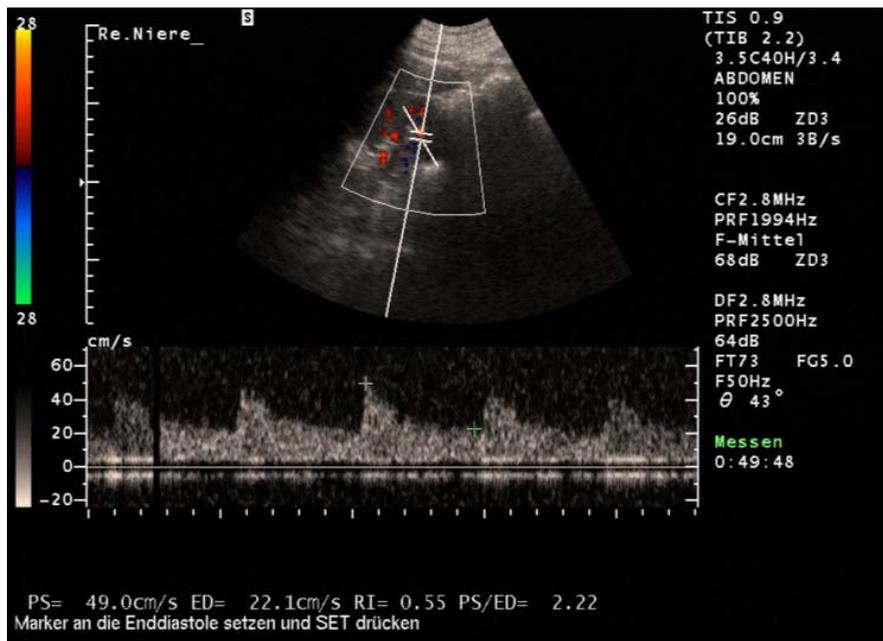


Abb. 4.19 Resistance-Index von 0,55 bei einem Patienten mit aktiver Erkrankung.

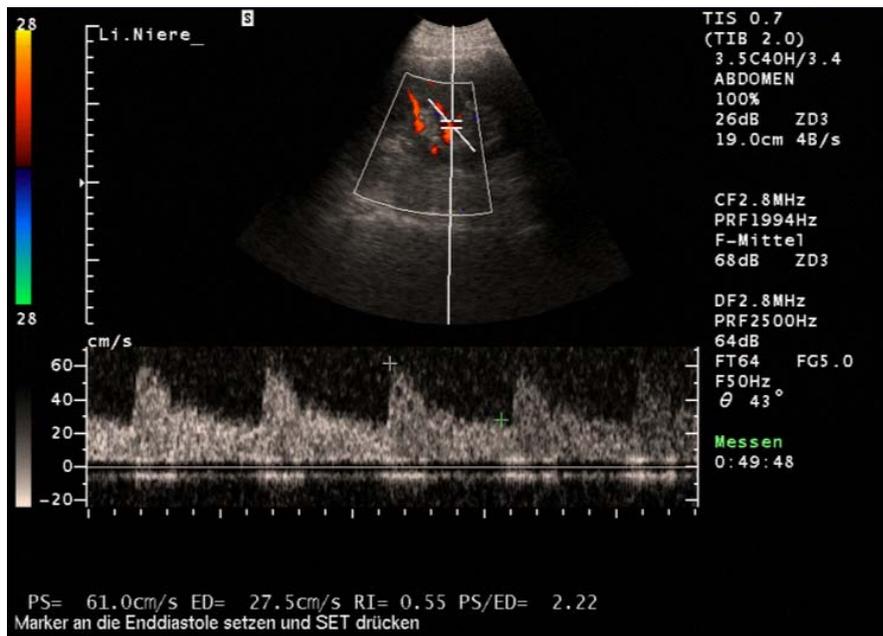


Abb. 4.20 Resistance-Index von 0,55 bei einem Patienten in Remission.

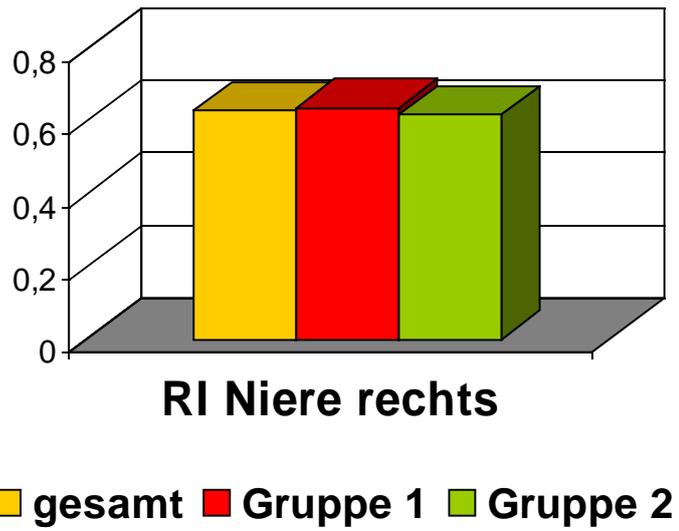


Abb. 4.21 Ergebnisse für den Resistance-Index der rechten Niere.

4.2.4 Milz

Bezüglich der Milzgröße ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen. Die Milz bei Patienten mit aktiver Erkrankung war in allen drei Dimensionen Länge, Breite und Tiefe signifikant größer [Tab. 4.6, Abb. 4.22 – 4.24].

Eine Splenomegalie fand sich insgesamt bei 11 Patienten (27%), 9 davon (82%) in Gruppe 1.

Patienten	Länge (mm)	Breite (mm)	Tiefe (mm)	Splenomegalie
gesamt n=41	108±18	41±7	66±14	11 (27%)
Gr. 1 aktiv n=20	116±18	44±8	71±14	9 (45%)
Gr. 2 Remission n=21	102±14	39±7	62±14	2 (10%)
Gr.1-Gr.2	p<0,01	p<0,05	p<0,05	-

Tab. 4.5. Patienten mit aktiver Akromegalie zeigen eine signifikant größere Milz.

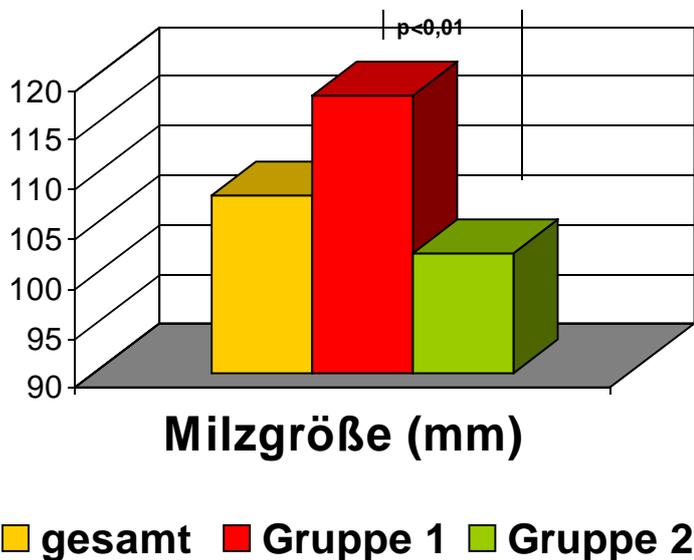


Abb. 4.22 Signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen zeigen sich bezüglich der Milzlänge.

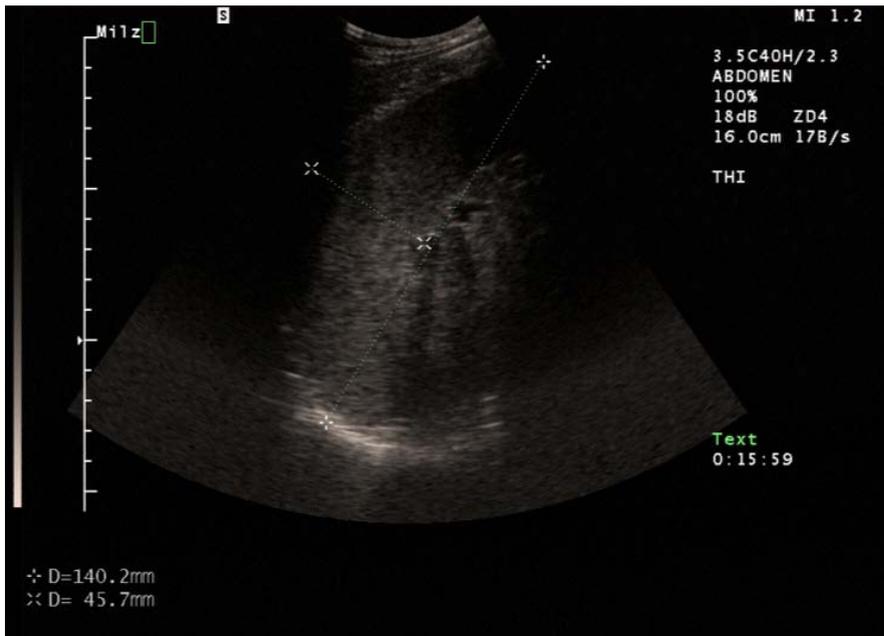


Abb. 4.23 Splenomegalie eines Patienten mit aktiver Erkrankung (Gruppe 1). Die Länge betrug 140 mm, die Breite 46 mm.



Abb. 4.24 Normale Milzgröße. Patient in Remission (Gruppe 2). Die Länge betrug 109 mm, die Breite 32 mm.

4.2.5 Prostata

Bei 12 (55%) der 22 männlichen Patienten fand sich eine Prostatahyperplasie. Bei den Patienten in Gruppe 2 lag häufiger eine Hyperplasie vor, als in Gruppe 1; ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen 1 und 2 fand sich jedoch nicht [Tab. 4.6, Abb. 4.25–4.28].

Patienten	Länge (mm)	Breite (mm)	Höhe (mm)	Volumen (ml)	Hyperplasie
gesamt (männlich) n=22	42±10	41±10	38±10	34,4±17	12 (55%)
Gr. 1 aktiv n=14	41±7	41±12	37±12	32,3±15	5 (36%)
Gr. 2 Remission n=8	45±14	41±10	40±9	37,2±20	7 (88%)
Gr.1-Gr.2	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	-

Tab. 4.6 Ergebnisse für die Prostata. Die Unterschiede zwischen beiden Gruppen sind nicht signifikant.

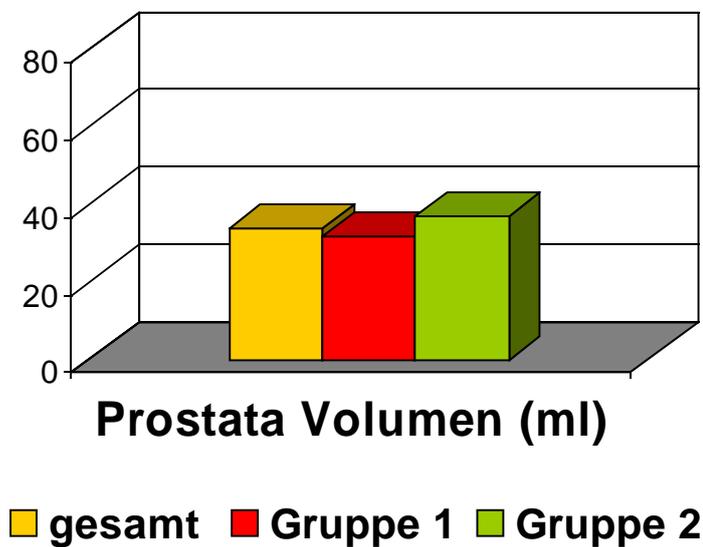


Abb. 4.25 Ergebnisse für die Bestimmung des Prostata Volumens.

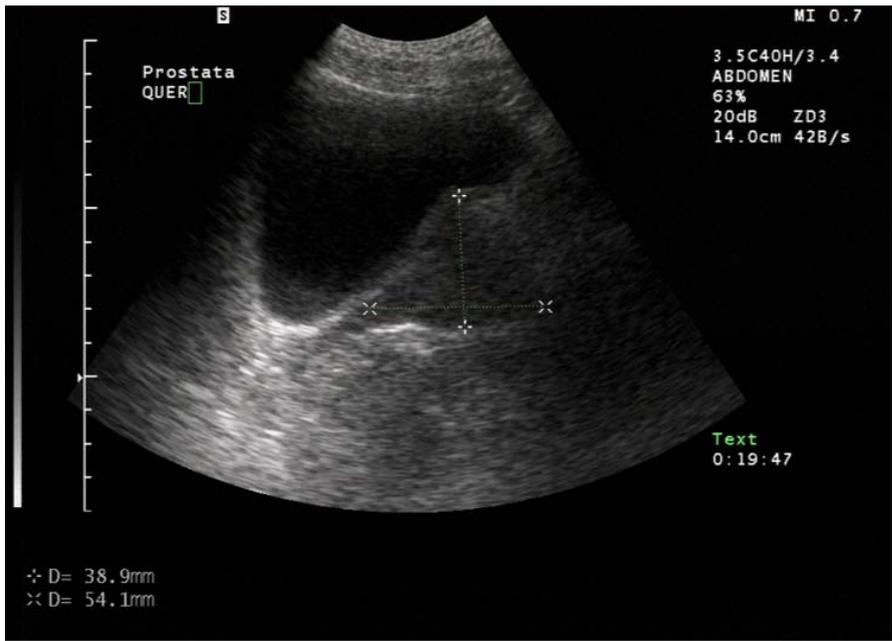


Abb. 4.26 Prostatahyperplasie. Sagittalschnitt. Patient mit aktiver Erkrankung.

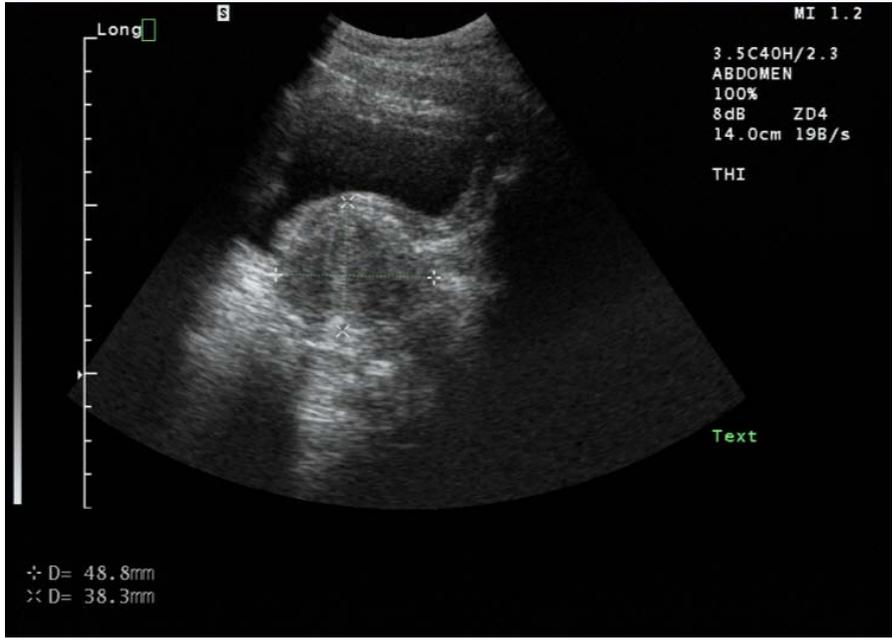


Abb. 4.27 Prostatahyperplasie. Transversalschnitt. Patient in Remission.



Abb. 4.28 Unauffällige Prostata. Transversalschnitt. Patient in Remission.

4.2.6 Aorta

Die Aorta abdominalis zeigte einen durchschnittlichen Durchmesser von 19 ± 3 mm und lag in keinem Fall über der Norm [Tab. 4.7, Abb. 4.29 und 4.30].



Abb. 4.29 Sagittalschnitt der Aorta abdominalis. Regelrechtes Kaliber und unauffällige Wandstruktur.

Patienten	Aortendurchmesser (mm)	BMI
gesamt n=41	18,9±3	28,2±4
Gr. 1 aktiv n=20	19,0±3	29,3±3
Gr. 2 Remission n=21	18,8±3	26,9±3
Gr.1-Gr.2	n.s.	n.s.

Tab. 4.7 Ergebnisse für die Aorta. Die Unterschiede zwischen beiden Gruppen sind nicht signifikant.

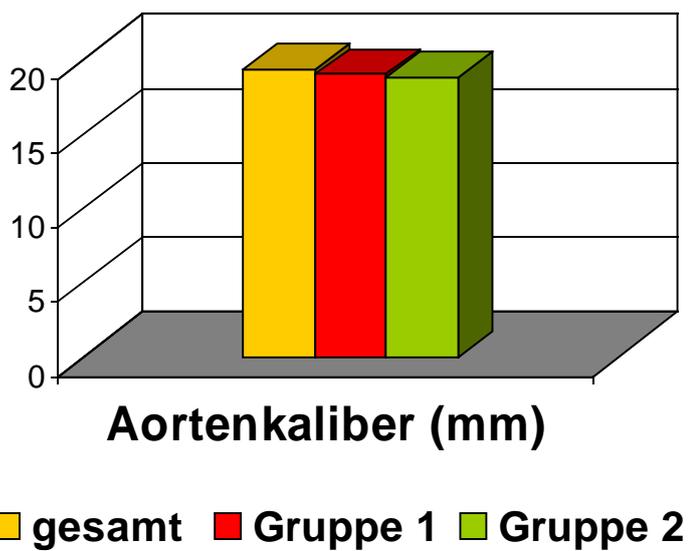


Abb. 4.30 Aortendurchmesser (mm). Graphische Darstellung der Ergebnisse.

4.3. Korrelation von Organvergrößerungen mit Laborparametern

Insgesamt konnte bei 11 Patienten (27%) eine Hepatomegalie und bei 11 Patienten (27%) eine Splenomegalie sonographisch nachgewiesen werden; bei 3 dieser Patienten (7%) fand sich eine kombinierte Hepatosplenomegalie.

In Gruppe 1 waren diese Befunde mit einer Hepatomegalie in 35%, einer Splenomegalie in 45% sowie der Kombination von beidem in 10% der Fälle häufiger vertreten [Tab. 4.8].

Eine Vergrößerung der Nieren zeigte sich in 59% aller untersuchten Fälle, 70% der Gruppe-1-Patienten und 48% der Gruppe-2-Patienten. Die Kreatininwerte divergierten nicht und lagen in beiden Gruppen im Normbereich [Tab. 4.8].

pathologischer Befund	gesamt (n=41)	Gruppe 1 aktiv (n=20)	Gruppe 2 Remission (n=21)	Gr.1-Gr.2
Hepatomegalie	11 (27%)	7 (35%)	4 (19%)	-
γ-GT (U/l)	26±15	26±14	26±17	n.s.
Bilirubin (mg/dl)	0,57±0,3	0,6±0,3	0,51±0,2	n.s.
GOT (U/l)	25±9	25±11	25±8	n.s.
GPT (U/l)	23±8	23±9	23±8	n.s.
TPZ/Quick (%)	97±6	99±3	96±7	n.s.
Splenomegalie	11 (27%)	9 (45%)	2 (10%)	-
Hepatosplenomegalie	3 (7%)	2 (10%)	1 (5%)	-
Nierenvergrößerung	24 (59%)	14 (70%)	10 (48%)	-
Kreatinin (mg/dl)	0,91±0,2	0,93±0,1	0,89±0,2	n.s.

Tab. 4.8 Organvergrößerungen und Laborparameter.

Eine gezielte Gegenüberstellung der Patienten mit bzw. ohne Hepatomegalie anhand der Lebersynthese- und Cholestaseparameter sowie Transaminasen erbrachte keine signifikanten Unterschiede [Tab. 4.9]. Auch Patienten mit Hepatomegalie wiesen normale Transaminasen bzw. Cholestaseparameter auf.

	γ-GT	Bilirubin	GOT	GPT	TPZ/Quick
--	------	-----------	-----	-----	-----------

	(U/l)	(mg/dl)	(U/l)	(U/l)	(%)
Patienten mit Hepatomegalie (n=11)	27,2±22	0,53±0,2	28,2±15	28±9	97±4
Patienten ohne Hepatomegalie (n=30)	27,5±13	0,6±0,4	23,3±6	21,9±8	96,6±7
	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Tab. 4.9 Vergleich der Patientengruppen mit und ohne Hepatomegalie.

Zwei Patienten ohne weitere Grunderkrankungen hatten zum Untersuchungszeitpunkt deutlich erhöhte Transaminasen und γ -GT-Werte. Diese wurden, da es sich um passagere Phänomene bekannter Ätiologie, welche unabhängig von der Grunderkrankung auftraten, handelte, nicht in die statistischen Berechnungen einbezogen.

4.4 Pathologische Befunde an Gallenblase und Gallenwegen

Bei insgesamt 19 Patienten (46%) zeigte sich ein auffälliger Befund an Gallenblase bzw. Ductus hepatocholedochus (DHC). 12 Patienten (29%) des Gesamtkollektivs wiesen eine Cholezystolithiasis auf [4.31a], bei 9 Patienten (22%) fand sich Gallenblasensludge [4.31b], bei 3 Patienten davon (7%) die Kombination von beidem [Tab. 4.10, Abb. 4.31c].

In 6 Fällen (15%) war die Gallenblase bereits entfernt worden. Ein Patient wies einen geringgradigen Gallenblasenhydrops bei Cholezystolithiasis ohne DHC-Erweiterung auf. Bei insgesamt 4 (10%) Patienten zeigte sich der DHC extrahepatisch auf 7-15 mm erweitert [Abb. 4.32], in allen Fällen lag hierbei eine Choledocholithiasis, in einem Fall in Kombination mit Sludge vor. Alle Patienten waren klinisch symptomfrei, es fanden sich regelrechte Gallenblasenwände ohne Anhalt für eine Cholezystitis. In keinem einzigen Fall fand sich eine intrahepatische Erweiterung der Gallenwege. Das Gesamtbilirubin war in 3 Fällen (alle in Gruppe 1) erhöht (von 1,6 bis 2,8 mg/dl). Diese Patienten wiesen alle eine Cholezystolithiasis auf.

Bei 3 Patienten (7%) kamen multiple gestielte Gallenblasenpolypen mit einer Größe von maximal 7 mm zur Abbildung [Abb. 4.33].

Insgesamt ergaben sich keine relevanten Unterschiede zwischen Gruppe 1 und 2 [Tab. 4.10].



Abb. 4.31a Gallenblasenstein mit dorsalem Schallschatten



Abb. 4.31b Gallenblasensludge. Binnenecho in der gesamten Gallenblase, dorsale Schallverstärkung.



Abb. 4.31c Gallenblase mit Cholezystolithiasis und Sludge.



Abb. 4.32 Extrahepatische Erweiterung des Ductus hepatocholedochus bei einem Akromegalie-Patienten mit Choledocholithiasis.

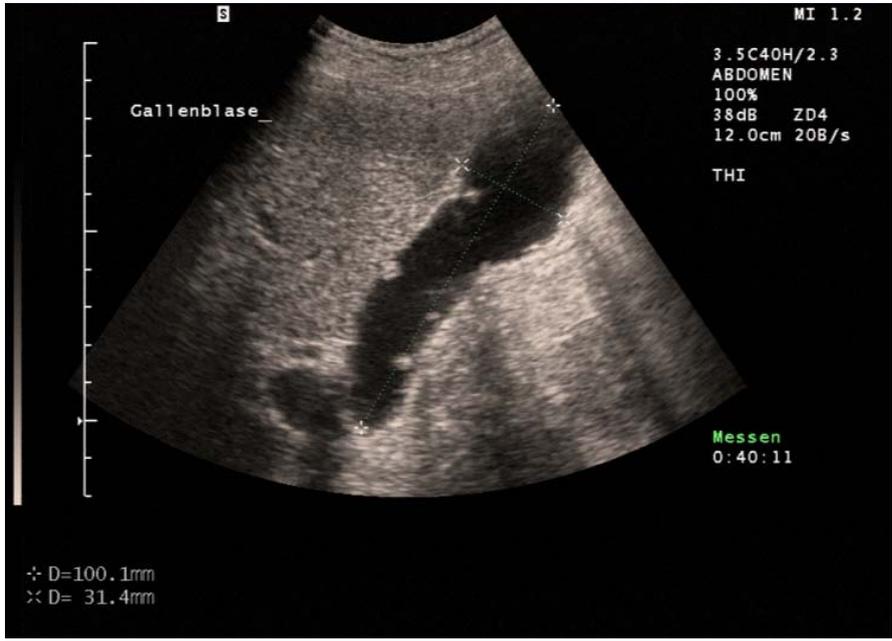


Abb. 4.33 Multiple gestielte Gallenblasenpolypen.

pathologischer Befund	Anzahl der Pat. gesamt (n=41)	Gruppe 1 (n=20)	Gruppe 2 (n=21)
Cholezystolithiasis u./o. Sludge	18 (44%)	9 (45%)	9 (43%)
Z.n. Cholezystektomie (CHE)	6 (15%)	4 (20%)	2 (10%)
DHC-Erweiterung ohne Z.n. CHE	4 (10%)	2 (10%)	2 (10%)
Gallenblasenpolypen	3 (7%)	1 (5%)	2 (10%)

Tab. 4.10 Pathologische Befunde an Gallenblase und –wegen

Eine Gegenüberstellung von Patienten mit verschiedenen medikamentösen Therapien erfolgte durch Subgruppenbildung. Unterschieden wurde zwischen mit Somatostatinanaloga therapierten Patienten und Patienten, welche eine andere medikamentöse Therapie (Dopaminagonisten oder GH-Rezeptorantagonisten) erhielten sowie den Patienten, welche keine medikamentöse Therapie erhielten. Dies geschah unabhängig davon, ob sie sich in Remission befanden, oder aktiv erkrankt waren. In der Gruppe der mit Somatostatinanaloga therapierten Patienten zeigte sich bei 16 von 25 (64 %) eine Cholezystolithiasis u./o. Sludge. Bei den 7 Patienten, welche andere Präparate, bzw. bei den 9 Patienten, welche keine medikamentöse Therapie erhielten, fand sich dagegen jeweils nur 1 einziger Fall von Cholezystolithiasis u./o. Sludge (14% bzw. 11%) [Tab. 4.11].

Gallensteine oder Sludge traten also signifikant häufiger bei Therapie mit Somatostatinanaloga auf ($p < 0,05$) [Abb. 4.34 a, b].

Patienten gesamt (n=41)	Therapie mit Somatostatinanaloga (n=25)	andere medikamentöse Therapie (n=7)	keine medikamentöse Therapie (n=9)	
Cholezystolithiasis u./o. Sludge	16 (64 %)	1 (14 %)	1 (11%)	$p < 0,05$

Tab. 4.11 Cholezystolithiasis aufgeschlüsselt nach Art der medikamentösen Therapie.

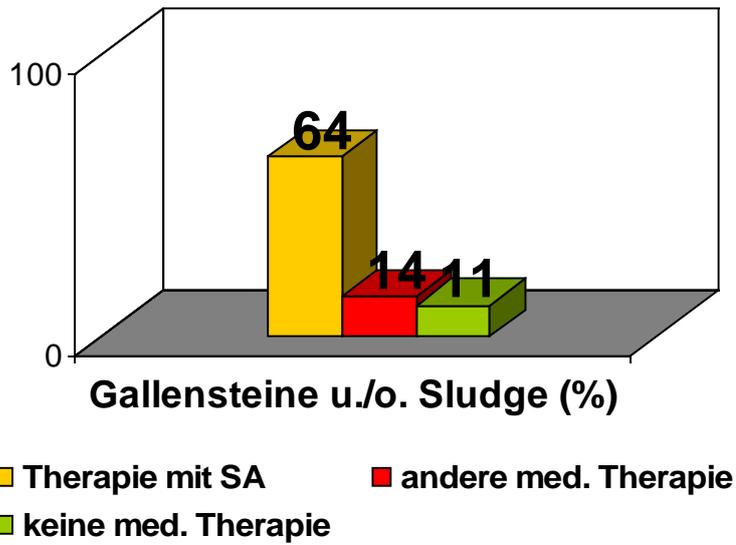


Abb. 4.34 a Prozentuale Häufigkeit des Auftretens von Gallensteinen u./o. Sludge je nach Art der medikamentösen Therapie.

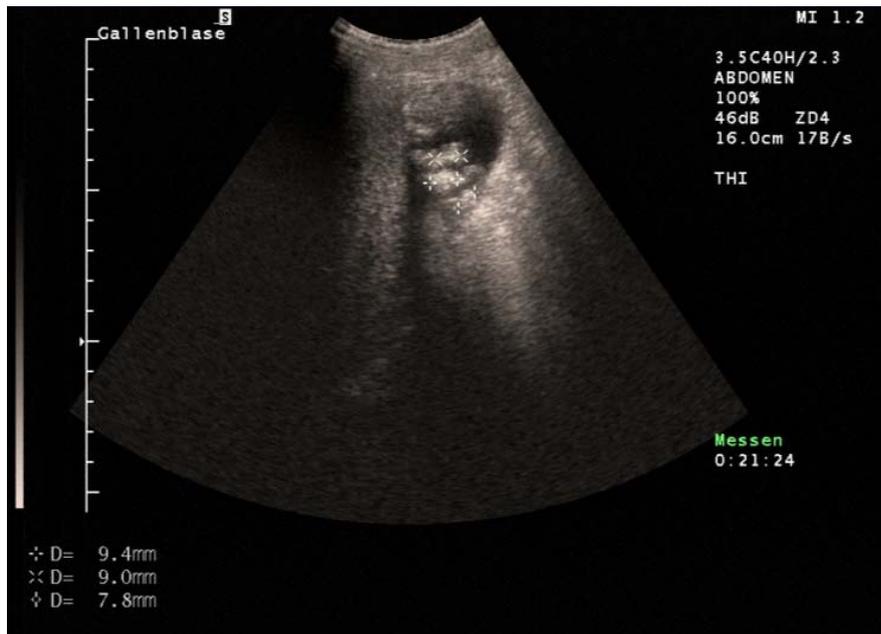


Abb. 4.34b Cholezystolithiasis unter Therapie mit Somatostatinanaloga.

4.5 Weitere pathologische Befunde und Besonderheiten

Lymphadenopathien, Aszites, Pleuraergüsse oder Raumforderungen fanden sich in keinem Fall. Es bestand somit kein Hinweis auf portale Hypertension oder kardiale Stauung bzw. lymphoproliferative Erkrankungen oder ein erhöhtes Leberzirrhose-Risiko.

4.5.1 Fokale Läsionen

Fokale Parenchymläsionen konnten sonographisch an verschiedenen Organen der Akromegaliepatienten nachgewiesen werden.

In 6 Fällen fanden sich unkomplizierte, kongenitale Leberzysten [Abb. 4.35, Tab. 4.12].



Abb. 4.35 Unkomplizierte Leberzyste des rechten Leberlappens, Segment 3. Erkennbar ist eine 12 mm große, glattbegrenzte, echofreie Läsion mit typischer dorsaler Schallverstärkung.

Bei 8 Patienten konnten Nierenparenchymzysten nachgewiesen werden [4.36, Tab. 4.12].



Abb. 4.36 Kleine Nierenparenchymzyste.

In 2 Fällen fand sich die Kombination von Leber- und Nierenparenchymzysten [Tab. 4.12].

Befund	Anzahl der Patienten
Kongenitale Leberzysten	7 (17%)
Nierenzysten	8 (18%)
Zysten in Nieren <i>und</i> Leber	2 (5%)
Leberhämangiome	4 (10%)
Ovarialzysten	1 (2%)
Pankreaszysten	1 (2%)
Angiomyolipom der Niere	1 (2%)

Tab. 4.12 Fokale Organveränderungen im Gesamtkollektiv

Leberhämangiome wurden bei 4 Patienten gefunden. Diese präsentierten sich konventionell sonographisch als echoreich, glatt begrenzt und mit einer Größenausdehnung von 9 bis maximal 20 mm [Abb. 4.37]. Von einer weiteren bildgebenden Diagnostik konnte bei dieser klassischen Morphologie abgesehen werden.



Abb. 4.37 Typisches Hämangiom des rechten Leberlappens. Größe 16x17 mm.

An weiteren fokalen Läsionen fanden sich bei einer Patientin Ovarialzysten, bei einer weiteren Pankreaskopfzysten [Abb. 1.38]. Diese wurden bei gleichzeitigem Vorliegen von Leber- bzw. Nierenzysten als kongenital gewertet.

In einem anderen Einzelfall kam ein Angiomyolipom der Niere zur Darstellung [Abb. 4.39]. Malignitätsverdächtige Raumforderungen wurden nicht nachgewiesen.

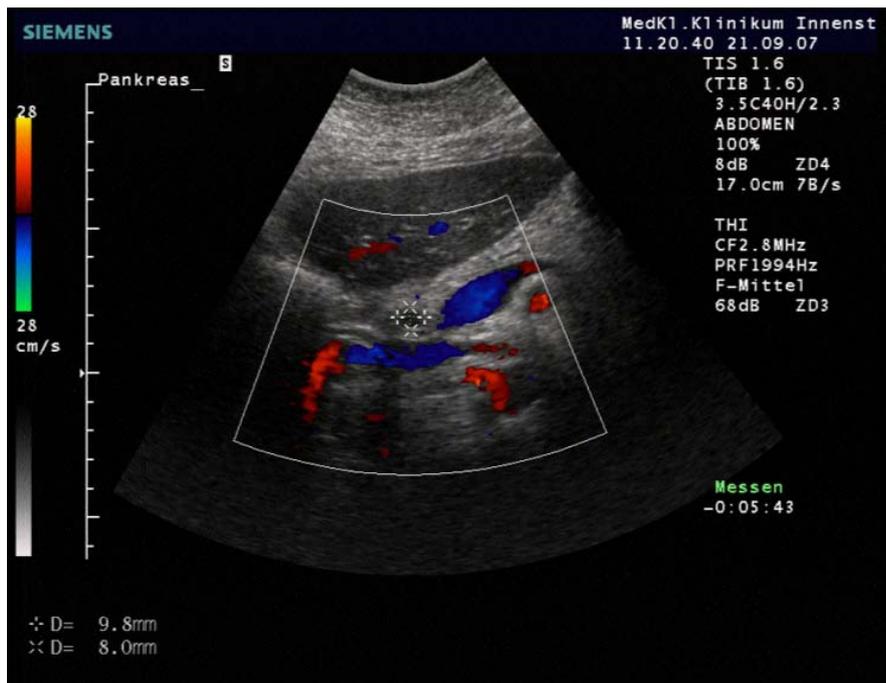


Abb. 4.38 8x10 mm große echofreie Raumforderung im Bereich des Pankreaskopfes. Die Struktur ist dopplersonographisch nicht perfundiert und entspricht sonomorphologisch einer Zyste.

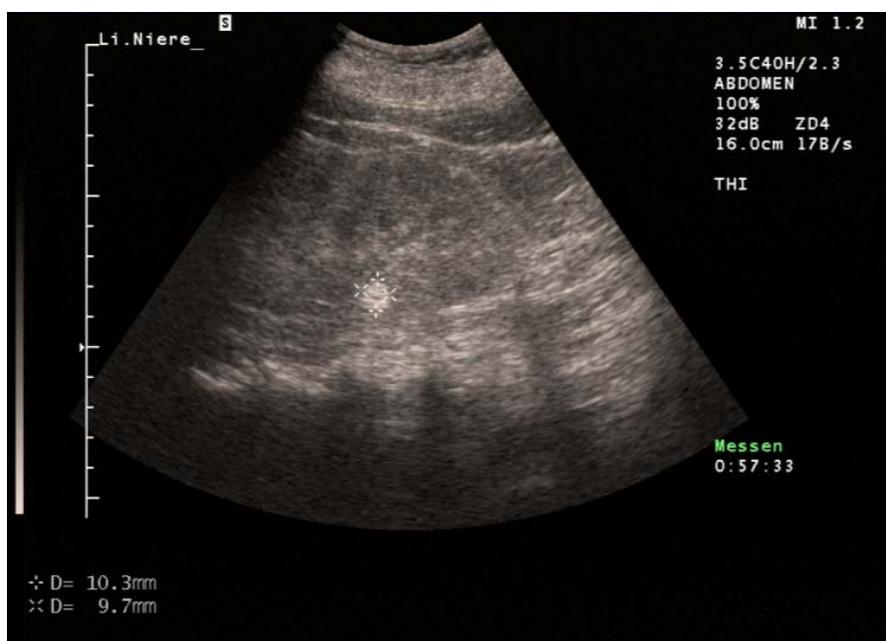


Abb. 4.39 10x10 mm große, echoreiche, glatt begrenzte Läsion der linken Niere, ein Angiomyolipom.

4.5.2 Diffuse Parenchymveränderungen – Steatosis hepatis

In 16 Fällen (39%) fanden sich sonomorphologische Anzeichen für eine Leberverfettung ohne weitere Umbauzeichen im Sinne einer Leberzirrhose.

Von diesen 16 Patienten wiesen 12 eine mäßige Steatosis hepatis auf [Abb. 4.40].



Abb. 4.40 Mäßige Steatosis hepatis. Die Lebertextur erscheint stark echoreich zur Niere und annähernd isoechogen zur mitdargestellten Milz (rechtes Bild).

In 4 Fällen war diese ausgeprägt [Abb. 4.41].



Abb. 4.41 Ausgeprägte Steatosis hepatis. Das schalldichte hepatische Gewebe bewirkt eine dorsale Schallabschwächung, so dass die distal im Schallfenster liegende, quer angeschnittene Niere nur undeutlich zur Darstellung kommt.

Bei Patienten in Gruppe 2 trat häufiger eine Steatosis hepatis auf (bei 10 von 21 Patienten) als in Gruppe 1 (6 von 20 Patienten), jedoch war diese in Gruppe 1 stärker ausgeprägt [Tab. 4.13]. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen ergaben sich nicht.

Anzahl der Pat. mit Steatosis hepatis	mäßige Steatosis	ausgeprägte Steatosis
Patienten gesamt (n=16)	12 (75%)	4 (25%)
Gruppe 1 (n=6)	3 (19%)	3 (19%)
Gruppe 2 (n=10)	9 (56%)	1 (6%)

Tab. 4.13 Steatosis hepatis. Verteilung des höheren und niedrigeren Grades auf die beiden Gruppen.

Von den Patienten mit einer Steatosis hepatis hatten 7 einen Diabetes mellitus. 4 davon kamen aus Gruppe 1, 3 aus Gruppe 2 [Tab. 4.14].

Anzahl der Pat. mit Steatosis hepatis	davon Diabetes mellitus
gesamt (n=16)	7 (44%)
Gruppe 1 aktiv (n=6)	4 (67%)
Gruppe 2 Remission (n=10)	3 (30%)

Tab. 4.14 Steatosis hepatis und Diabetes mellitus.

Eine Steatosis hepatis ging in insgesamt 31% der Fälle mit einer Hepatomegalie einher. 67% verteilten sich auf Gruppe 1 und nur 10% auf Gruppe 2 [Tab. 4.15].

Anzahl der Pat. mit Steatosis hepatis	davon Hepatomegalie
gesamt (n=16)	5 (31%)
Gruppe 1 aktiv (n=6)	4 (67%)
Gruppe 2 Remission (n=10)	1 (10%)

Tab. 4.15 Steatosis hepatis und Hepatomegalie.

Bezüglich der Zuordnung der entsprechenden Laborparameter zu den Ausprägungsgraden der Steatosis ließen sich keine signifikanten Unterschiede feststellen. Die γ -GT-Werte waren gering höher bei Patienten mit ausgeprägter Steatosis hepatis [Tab. 4.16].

	γ -GT (U/l)	Bilirubin (mg/dl)	GOT (U/l)	GPT (U/l)	TPZ/Quick (%)
Mäßige Steatosis	22±8	0,51±0,2	23±3	24±10	99±3
Ausgeprägte Steatosis	30±19	0,47±0,2	22±4	25±5	97±5

Tab. 4.16 Steatosis hepatis und Laborparameter.

4.6 Verlaufsbeobachtungen

Von 17 Patienten wurden im Rahmen von Nachuntersuchungen jeweils nach im Schnitt etwas mehr als 3 Jahren (40 ± 9 Monaten) Folgedaten erhoben.

13 Patienten hiervon gehörten der Gruppe 1 an, die anderen 4 Patienten der Gruppe 2.

Letztere 4 Patienten waren von Beginn der Studie an in Remission und zeigten auch im Verlauf unveränderte IGF-1-Werte, so dass sie bezüglich der Verlaufsbeobachtungen als „drop out“ betrachtet wurden.

Bei den 13 Patienten (10 männlich, 3 weiblich) mit aktiver Erkrankung war bis zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung der IGF-I-Spiegel im Schnitt um 44 % (von 498 ± 231 ng/ml auf 280 ± 131 ng/ml) gefallen. 9 Patienten mit zuvor aktiver Erkrankung befanden sich zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung aufgrund erfolgreicher Therapie in Remission, diese bestand zum Zeitpunkt der Folgeuntersuchung im Schnitt 9 Monate lang.

Die Leberausmessungen zeigten gemessen in der MCL ein Absinken von 120 ± 16 mm auf 115 ± 15 mm.

Auch der Querdurchmesser der Vena portae sowie der portale Fluss verringerten sich im Mittel geringgradig von 14 ± 2 auf 12 ± 2 mm, bzw. von 19 ± 4 auf 17 ± 2 cm/s. Bei zwei Patienten hatte sich der zuvor verbreiterte Durchmesser der Vena portae wieder normalisiert [Abb. 4.42 und 4.43].

Das Kaliber des DHC blieb innerhalb des Normbereichs bei 6 ± 2 mm bzw. 5 ± 2 mm.

Die Milzgröße blieb nach 40 Monaten insgesamt gleich, lediglich die Länge hatte sich verringert [Tab. 4.17].

Der Mittelwert der Nierenlänge war von 121 ± 16 mm auf 119 ± 17 mm gesunken.

Das Prostatavolumen hatte sich ebenfalls von 30 ± 12 auf 26 ± 11 ml verringert [Tab. 4.17].

Bei einem mit Somatostatinanalogon therapierten Patienten, welcher zuvor lediglich Gallenblasensludge aufgewiesen hatte, waren jetzt Gallensteine vorhanden.

Aufgrund der relativ kleinen Fallzahl wurden keine Signifikanzen errechnet, die Auflistung der Daten erfolgte rein deskriptiv [Tab. 4.17].

n=13	Erstuntersuchung	Verlaufsuntersuchung	Veränderung in %
IGF-I (ng/ml)	498±231	280±131	- 44
Leber (MCL)	120±16	115±15	- 4
Vena portae (mm)	14±2	12±2	- 14
Pfortaderfluss (cm/s)	19±4	17±2	- 10
DHC (mm)	5,7±2	5,1±2	- 10
Milz			
Länge (mm)	121±16	119±17	- 2
Breite (mm)	45±8	47±9	+ 4
Tiefe (mm)	74±18	77±13	+ 4
Nieren			
Länge (mm)	121±16	119±17	- 2
Prostatavolumen (ml)	30±12	26±11	- 13

Tab. 4.17 Ergebnisse der Verlaufsbeobachtungen bei Patienten mit aktiver Erkrankung



Abb. 4.42 Mit 16 mm verbreiterte Vena portae des Patienten H.T: mit aktiver Erkrankung.

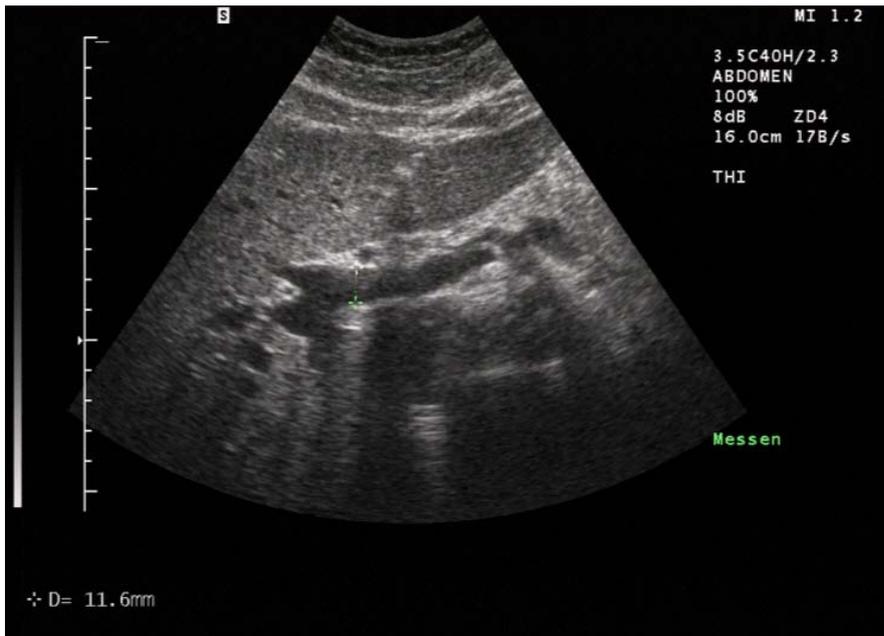


Abb. 4.43 Mit 12 mm normal weite Vena portae des sich mittlerweile in Remission befindlichen Patienten H.T.

Bei der Mehrzahl der Patienten zeigte sich im Rahmen der Nachuntersuchung keine eindeutige Größenänderung an der Leber. Die Hepatomegalie der beiden Patienten O.F. und H.F. blieb bestehen [Abb. 4.44 und 4.45].



Abb. 4.44 Persistente Hepatomegalie des Patienten O.F. in Remission. Gemessen in der MAL. Nebenbefundlich: ein großer Gallenstein.



Abb. 4.45 Persistente Hepatomegalie des Patienten H.F. in Remission. Gemessen in der MCL.

Die Milzgröße der meisten Patienten blieb weitgehend unverändert. Bei den sich am längsten (seit 30 bzw. 12 Monaten) in Remission befindlichen Patienten O.F. und W.J. war es allerdings zu einer Größenabnahme der Milz (von 125 auf 113 mm bzw. von 131 auf 122 mm) gekommen, eine Splenomegalie lag jetzt nicht mehr vor [Abb. 4.46 und 4.47].

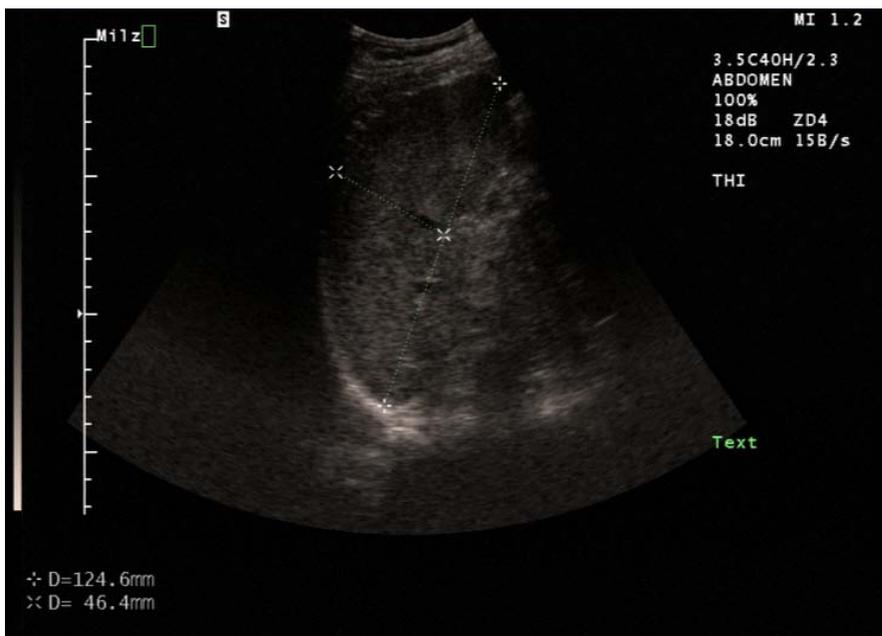


Abb. 4.46 Splenomegalie des Patienten O.F. mit aktiver Erkrankung.



Abb. 4.47 Patient O.F zum Nachsorgezeitpunkt. Deutlich kleinere Milz nach >12 Monaten in Remission.

Zusammengefasst zeigten sich gering rückläufige Werte für die Ausmessung der Leber in der MCL, für das Kaliber der Vena portae sowie auch deren Fluss, für die Milzlänge, die Nierengröße sowie für das Prostatavolumen.

Die übrigen sonographischen Werte zeigten sich im Rahmen der Messgenauigkeit unverändert [Tab. 4.17].

Die Laborparameter zeigten ebenfalls Veränderungen. Die γ -GT und das Bilirubin sowie GOT und GPT fielen synchron auf leicht niedrigere Werte ab (γ -GT von 45 ± 68 U/l auf $32,1 \pm 15$ U/l, Bilirubin von $0,98 \pm 0,8$ mg/dl auf $0,69 \pm 0,4$ mg/dl, GOT von 28 ± 13 auf 24 ± 7 U/l und GPT von 38 ± 38 auf 24 ± 8 U/l). Insgesamt waren, abgesehen vom leicht gestiegenen HbA1c-Wert, sämtliche Laborparameter rückläufig [Tab. 4.18].

	Erstuntersuchung	Verlaufsuntersuchung	Veränderung in %
IGF-I (ng/ml)	498±231	280±131	- 44
γ -GT (U/l)	45±68	32±15	- 29
Bilirubin (mg/dl)	0,98±0,8	0,69±0,4	- 30
GOT (U/l)	28±13	24±7	- 14
GPT (U/l)	38±38	24±8	- 37
HbA1c (%)	6,2±1	6,5±1	5

Tab. 4.18 Gegenüberstellung der Laborparameter von Erst- und Verlaufsuntersuchung.

4.7 Akromegalieassoziierte Begleiterkrankungen und Nebendiagnosen

Eine Auflistung von Begleiterkrankungen und Nebendiagnosen sind in untenstehender Tabelle einzusehen. Am häufigsten waren, neben der pathognomonischen Akrenvergrößerung und Weichteilschwellung, eine Nebenniereninsuffizienz bzw. eine Schilddrüsenunterfunktion, eine Adipositas sowie eine arterielle Hypertonie und eine obstruktive Schlafapnoe.

Eine BMI-Erhöhung über die Norm von 20-25 kg/m² lag bei 21 Patienten vor (51%), 14 davon in Gruppe 1. Bezüglich der Schlafapnoe wies Gruppe 1 doppelt so viele Fälle auf als Gruppe 2. Die arterielle Hypertonie war in Gruppe 2 häufiger vertreten, die Nebennieren- und Schilddrüsenunterfunktion dagegen in Gruppe 1. [Tab. 4.19].

Aufgrund der zu niedrigen symptombezogenen Fallzahlen lässt sich hieraus keine Aussage bezüglich der Prognose der jeweiligen Erkrankung nach Erreichen der Remission ableiten. Hier sind Untersuchungen an größeren Patientenkollektiven nötig.

	Patienten gesamt (=41)	Gruppe 1 (=20)	Gruppe 2 (=21)	Zum Vergleich: Häufigkeit der Symptome nach Schaffert et al. (s. Tab 1.1)
Somatische Veränderungen				
Akrenvergrößerungen	41 (100%)	20 (100%)	21 (100%)	100%
Weichteilschwellungen	41 (100%)	20 (100%)	21 (100%)	100%
Karpaltunnelsyndrom	2 (5%)	1 (5%)	1 (5%)	30%
Übergewicht (BMI-Erhöhung)	21 (51%)	14 (70%)	7 (33%)	50%
Obstruktive Schlafapnoe	6 (15%)	4 (20%)	2 (10%)	bis zu 50%
Kardiovaskuläre Symptome				
arterielle Hypertonie	11 (27%)	4 (20%)	7 (33%)	25%
schwere Arrhythmie	1 (2%)	1 (5%)	-	10%
Endokrine Störungen				
Amenorrhoe (n=19)	3 (16%)	1 (5%)	2 (10%)	50%
Potenzstörungen (n=22)	5 (23%)	2 (10%)	3 (14%)	45%
beeinträchtigte Nebenniereninsuffizienz und Schilddrüsenunterfunktion	12 (29%)	9 (45%)	3 (14%)	10%
Depression	1 (2%)	-	1 (5%)	30%
Viszeromegalie				
Struma gesamt	9 (22%)	6 (30%)	3 (14%)	40%
euthyreote Struma	1 (2%)	1 (5%)	-	-
Struma nodosa	2 (5%)	2 (10%)	-	-
Z.n. (Sub)Totalresektion der SD	6 (15%)	3 (15%)	3 (14%)	-
Autoimmunthyreoiditis	2 (5%)	-	2 (10%)	-
Kolonpolypen	1 (2%)	-	1 (5%)	25-50%
Prostata (n=22)	12 (55%)	5 (36%)	7 (88%)	50%
Z.n. Kolonkarzinom	2 (5%)	1 (5%)	1 (5%)	-
Z.n. Leiomyom des Uterus (n=19)	1	1	-	-

Tab. 4.19. Akromegalieassoziierte Begleiterkrankungen und Nebendiagnosen. Vergleich zu Daten nach Schaffert et al. (115)

5 Diskussion

5.1 Bewertung der Untersuchungsbefunde und Literaturvergleich

5.1.1 Laborparameter

Erwartungsgemäß fielen die IGF-1-Werte in Gruppe 1 (persistierend aktive Akromegalie) mit 471 ± 173 ng/ml signifikant höher aus als in Gruppe 2 (in Remission befindliche Patienten) mit $182,6 \pm 98$ ng/ml.

Im Gesamtkollektiv fanden sich 10 Patienten (24%) mit Diabetes mellitus, nur einer hiervon in Gruppe 2. Die HbA1c-Werte lagen in Gruppe 1 mit $6,3 \pm 1,1$ % höher als in Gruppe 2 mit $6,0 \pm 1,1$ %. Dies ist ein weiterer Hinweis auf die bei unzureichend therapierten Akromegalen bekanntermaßen gehäuft vorliegende diabetische Stoffwechsellage. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war allerdings statistisch nicht signifikant. Auch der BMI war mit $29,3 \pm 3,4$ kg/m² in Gruppe 1 gegenüber $26,9 \pm 3,5$ kg/m² in Gruppe 2 erhöht, jedoch nicht signifikant.

Bezüglich der Leberwerte zeigten sich bei zwei Parametern Unterschiede: die γ -GT war mit 142 ± 58 U/l in Gruppe 1 gegenüber $33,5 \pm 30$ U/l in Gruppe 2 erhöht; bezüglich des Bilirubins verhielt es sich mit $1,7 \pm 0,7$ mg/dl gegenüber $0,51 \pm 0,2$ mg/dl ähnlich. Die Unterschiede fanden sich letztlich als durch zwei „Ausreißer“ bedingt. Es handelte sich hier zum einen um einen Patienten mit akuter Cholangitis bei Choledocholithiasis und zum anderen um ein passageres, medikamentös-toxisches Begleitgeschehen nach hausärztlichem Umstellen der Begleitmedikation. Bei beiden Patienten hatten sich die Laborparameter im Verlauf wieder normalisiert. Um die „Ausreißer“ bereinigt ergaben sich für die γ -GT Werte von 26 ± 14 vs. 26 ± 17 U/l, für das Bilirubin $0,6 \pm 0$ vs. $0,51 \pm 0$ mg/dl, für die GOT 35 ± 11 vs. 25 ± 8 U/l und für die GPT 23 ± 9 vs. 23 ± 8 U/l. Das heißt, es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

5.1.2 Organomegalie

Über eine Hypertrophie der Organe des Oberbauchs bei Patienten mit Akromegalie existieren bisher nur wenige aktuelle Studien (4, 20, 22, 36, 52, 114, 115, 132). Der Wert dieser Untersuchungen ist teils wegen einer kleinen Fallzahl ($n=10$ (115) bzw. 11 (114)), teils wegen aus heutiger Sicht veralteter Methoden (Messung ausschließlich der GH-Spiegel (132) oder Bestimmung der Organgrößen mittels Photoscans (114)) eher bescheiden.

Organvergrößerungen wurden in fast allen Studien beschrieben. Bezüglich der Häufigkeit der Viszeromegalie ergeben sich jedoch keine einheitlichen Ergebnisse.

Im Rahmen zweier Autopsiestudien von 1940 und 1962 wurde eine Vergrößerung der inneren Organe einschließlich Herz, Lunge, Nieren, Pankreas, Nebennieren und besonders der Leber beschrieben (52, 22). Unsere Daten konnten dies für Leber und Niere bestätigen sowie um Daten zur Milz ergänzen, es für das Pankreas jedoch nicht bestätigen.

1966 beschrieben Preisig et al. eine mittels Photoscans gemessene durchschnittliche Vergrößerung des Lebervolumens von 11 Akromegalie-Patienten um das 1,5-fache im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe (114).

1979 beschrieben Prysor-Jones et al. bei 10 Ratten eine Zunahme des Körpergewichts um 100% nach Inokulation von GH-produzierenden Tumorzellen. Nach Ablauf von 11 Wochen fand sich dabei u. a. eine Gewichtszunahme der Leber um 253%, der Nieren um 161% und der Milz um 267 % verglichen mit den gesunden Individuen der Kontrollgruppe (115).

Sonographisch stellten Avagnina et al. im Rahmen einer aktuelleren Studie von 1996 bei 3 von 11 untersuchten Akromegalen mit aktiver Erkrankung eine Hepatomegalie fest. Diese persistierte auch nach 5- bis 7-monatiger Therapie mit Octreotid (4).

Sorber et al. konnten 1974 bei lediglich 9 von 57 untersuchten Patienten mit aktiver Akromegalie eine klinisch manifeste Hepatomegalie feststellen. Allerdings wurde die klinische Diagnose rein palpatorisch gestellt. Bei 6 Patienten mit Hepatomegalie wurden gut dokumentierte Zweiterkrankungen wie Herzinsuffizienz für die Organvergrößerung verantwortlich gemacht. Eine Splenomegalie wurde bei nur 2 Patienten beschrieben, diese jedoch durch eine jeweils nicht näher spezifizierte Zweiterkrankung erklärt. Allerdings war bei allen 9 der im Verlauf der Studie verstorbenen Patienten das Lebergewicht in der Autopsie über die Norm erhöht. Auch das Gewicht der Milz war bei 5 Patienten deutlich erhöht, nur bei einem Patienten hiervon war zuvor eine Splenomegalie palpatorisch diagnostiziert worden. Des weiteren wies Sober darauf hin, dass der Grad der Erhöhung des GH-Spiegels keine eindeutige Korrelation zur Organvergrößerung aufwies. Obwohl eine Erhöhung der GH-Spiegel zur Diagnosestellung bei Akromegalie beitrage, gebe sie wenig Information über die Krankheitsaktivität (132).

Auch Ezzat beschrieb 1992 die Viszeromegalie bei Akromegalie - im Gegensatz zu den Veränderungen an Weichteilgewebe und Skelett - als eher sporadisch auftretend (36). Beide Autoren warnten davor, eine Organomegalie bei Akromegalie als pathognomonisch hinzunehmen und rieten vielmehr dazu, in jedem Einzelfall nach einer anderen Ursache hierfür zu suchen.

Bei diesen Studien handelt es sich eher um Fallbeschreibungen bzw. Fallsammlungen, als um systematische Untersuchungen mit strukturierter, prospektiver Datenerhebung.

In unserer Studie wurden erstmalig Patienten mit Akromegalie prospektiv sonomorphologisch von denselben Untersuchern nach einem standardisierten Protokoll inklusive Verlaufsbeobachtungen in 17 Fällen nach 40 ± 9 Monaten untersucht. Hierbei zeigten sich, passend zur Autopsiestudie von Avagnina (4), regelmäßig Organvergrößerungen an abdominellen Organen, welche auf die Akromegalie zurückzuführen sind, da sich anamnestisch und laborchemisch kein Hinweis auf eine andere Genese ergab. Des Weiteren konnten Unterschiede zwischen der Gruppe der Patienten mit aktiver Akromegalie und den sich in Remission befindlichen akromegalen Patienten herausgearbeitet werden. Der Unterschied der Lebergröße zwischen den Patienten mit biochemisch aktiver Akromegalie und den sich in Remission befindlichen Patienten war statistisch signifikant. Eine klassische Hepatomegalie fand sich mit 35% der Patienten in Gruppe 1 deutlich häufiger als mit 19% in Gruppe 2. Unter den Patienten mit Hepatomegalie waren sowohl Patienten mit normalem Leberparenchym als auch mit Steatosis hepatis. Eine Steatosis hepatis fand sich bei 39% der Patienten des Gesamtkollektivs und zeigte eine höhere Ausprägung in der Gruppe 1. In 31% ging sie mit einer Hepatomegalie einher, in 44% mit erhöhten HbA1c-Werten. Die Cholestaseparameter sowie Transaminasen waren in diesen Fällen nicht erhöht.

In Gruppe 1 fanden sich signifikant größere Nieren, als in Gruppe 2 (123 ± 11 mm vs. 118 ± 8 mm; $p < 0,05$). Die Nieren-Perfusion scheint durch die Akromegalie unbeeinflusst zu bleiben (RI Gruppe 1: $0,62\pm 0,07$, Gruppe 2: $0,62\pm 0,08$; n.s.). Wir konnten somit zeigen, dass die Größenzunahme der Niere im Rahmen einer aktiven Akromegalie nicht mit einer Veränderung des RI einhergeht.

Bei der Milzgröße fanden wir den deutlichsten Unterschied zwischen beiden Gruppen. Bezüglich der Länge und Breite war der Unterschied mit 116 ± 18 mm vs. 102 ± 14 mm bzw. 44 ± 8 mm vs. 39 ± 7 mm statistisch signifikant. Eine Splenomegalie fand sich bei 45% der Patienten mit aktiver Akromegalie gegenüber 10% bei Patienten in Remission.

Der Einfluss einer aktiven Akromegalie auf die Milzgröße wird unterstrichen durch die Normalisierung der Milzgröße zweier, während der Langzeitverlaufsbeobachtung in Remission geratener Patienten mit initialer Splenomegalie.

Das Pankreas und das Kaliber von V. portae sowie DHC scheinen bei akromegalen Patienten keinen relevanten Größenänderungen zu unterliegen. Die in unserem Kollektiv deutlich schlechtere Beschallbarkeit der Pankreasorgane ist möglicherweise auf den ausgeprägten Meteorismus bei gehäuft auftretendem Megakolon zurückzuführen. Das Prostatavolumen ist regelmäßig auch bei den Patienten in Remission erhöht.

Die Verlaufsuntersuchungen an 17 Patienten nach einem Intervall von etwa 3 Jahren zeigten keine wesentlichen Veränderungen. Bei um 44% gesunkenem IGF-I-Spiegel kam es zu einer geringen Abnahme der Lebergröße. Auch die Hepatomegalie in 3 Einzelfällen hatte sich nicht normalisiert. Lediglich gemessen in der MCL lagen bei Kontrolle deutlich niedrigere Ausmessungen vor.

Bei Milz- und Nierenlänge sowie Prostatavolumen zeigten sich im Intervall gesunkene Werte. Ebenso bei Transaminasen und Cholestaseparametern. In 2 Fällen hatte sich eine vorbestehende Splenomegalie normalisiert.

Insgesamt ist zu vermuten, dass die Organgrößen erst nach einem längeren Remissionszeitraum eine eindeutig messbare Größenreduktion zeigen.

Nachuntersuchungen in größerem Zeitintervall sind daher sinnvoll und geplant.

5.1.2.1 Vergleich mit anderen Organsystemen

Im Gegensatz zur Studienlage an Oberbauchorganen existiert eine Reihe von Arbeiten über Untersuchungen an Herz, Schilddrüse und muskuloskeletalem System bei Patienten mit Akromegalie. Hier seien exemplarisch drei sonographische Studien an der Schilddrüse herausgegriffen, da für dieses Organ die umfangreichsten Daten existieren.

Cheung et al. führten 1997 sonographische Untersuchungen an einem Kollektiv von 37 Akromegalie-Patienten mit jeweils euthyreoter Stoffwechsellage durch und fanden bei 92 % eine diffuse und bei 73 % eine noduläre Struma. Das ermittelte Schilddrüsenvolumen korrelierte mit der Höhe der IGF-I-Werte und dem BMI und war nach einjähriger Therapie mit Octreotid signifikant vermindert (19).

Eine Studie von Junic et al. von 1997 fand bei 39 Akromegalie-Patienten in 87 % eine diffuse und bei 46 % eine noduläre Struma bei jeweils euthyreoter Stoffwechsellage. Das Schilddrüsenvolumen korrelierte nicht mit TSH, T₃ oder T₄, sondern mit dem GH-Level (72).

Kasagi et al. fanden 1999 bei 87 % ihrer 48 Patienten eine Schilddrüsenvergrößerung und legten nahe, dass Schilddrüsenveränderungen mit der Krankheitsdauer einer aktiven Akromegalie zunehmen (75). Die Schilddrüse akromegaler Patienten scheint also, ähnlich wie die parenchymatösen Oberbauchorgane, auf den Wachstumshormonüberschuss mit einer Hyperplasie zu reagieren, ohne die Organfunktionen zu beeinträchtigen.

5.1.3 Pathologische Befunde

5.1.3.1 Unerwünschte Wirkungen von Somatostatinanaloga

Der im Rahmen unserer Studie am häufigsten erhobene pathologische Befund war die Cholezystolithiasis.

Unter der Therapie mit Octreotid wird das Auftreten von Cholezystolithiasis u./o. Gallenblasensludge mit einer durchschnittlichen Inzidenz von fast 30% beschrieben (44). Newman et al. boten das bisher größte Patientenkollektiv auf. Von 102 Patienten mit vor Beginn der Therapie sonographisch unauffälligen Gallenblasen entwickelten 24 (23,5%) Gallensteine, weitere 21 Patienten Sludge. Die größte Inzidenz zeigte sich während des ersten Jahres der Therapie (101).

Hierfür werden lithogene Eigenschaften des Medikaments verantwortlich gemacht, welche zu einer reduzierten Kontraktilität der Gallenblasenwand mit Stase der Gallenflüssigkeit und behinderter postprandialer Entleerung führen. Konsekutiv kommt es zu einer Ausschüttung prokinetischer Substanzen wie Cholezystokinin und einer gesteigerten Bildung von Desoxycholsäure und somit wiederum zu einer erleichterten Bildung von Cholesterinkristallen, die sich in der Gallenblase zu Steinen formen (82).

In unserer Studie fanden wir bei 18 Patienten (44% des Gesamtkollektivs) eine Cholezystolithiasis u./o. Sludge. 16 Patienten hiervon (89%) wurden mit Somatostatinanaloga (SA) therapiert. Die 12 Patienten mit Gallensteinen waren, abgesehen von dem einen Fall mit akuter Cholangitis, bis zum Untersuchungszeitpunkt asymptomatisch, ebenso die 6 Patienten mit Gallenblasensludge.

Damit wiesen 67% der mit SA therapierten Patienten eine Cholezystolithiasis u./o. Sludge auf. Bei den Patienten hingegen, die eine andere medikamentöse oder gar keine Therapie erhielten, kamen Cholezystolithiasis u./o. Sludge in nur jeweils einem Fall zur Ausbildung. Das beschriebene gehäufte Auftreten von Cholezystolithiasis unter der Therapie mit Somatostatinanaloga konnte also bestätigt werden.

5.1.3.2 Neoplasien

In der Literatur wird die Korrelation von Akromegalie und Neoplasien kontrovers diskutiert. In einer retrospektiven Studie an 25 Patientinnen wurden in 81% Leiomyome des Uterus gefunden, so dass ein pathognomonischer Zusammenhang zwischen Hormonüberschuss und dieser benignen Neoplasie nahegelegt wurde (23).

Auch ein erhöhtes Risiko für Kolonpolypen ist beschrieben. Einige Studien berichten von prämaligen adenomatösen Kolonpolypen in bis zu 30% der Fälle (39, 32). Bogazzi et al. kamen in einer prospektiven Studie an 79 Akromegalen sogar auf 33% adenomatöse Polypen im Vergleich zu 21% in der Kontrollgruppe ($p < 0,05$). Bei weiteren 9% lagen hyperplastische Polypen vor. Die restlichen Patienten wiesen keine Läsionen auf und entwickelten im Verlauf der nächsten fünf Jahre auch keine Neoplasien (11).

Eine prospektive Kohortenstudie an 1041 Kriegsveteranen ohne Karzinomnachweis bei Stellung der Diagnose Akromegalie berichtete über eine erhöhte Inzidenzrate an gastrointestinalen Karzinomen innerhalb eines Follow-up von 8,3 Jahren (13 Kolon-, 7 Ösophagus- und 4 Magenkarzinome) (125). In einer weiteren prospektiven Studie an 122 Akromegalen war die Prävalenz von Adenomen und Karzinomen des Kolon allerdings nicht größer als in der Normalbevölkerung. Es fanden sich lediglich gehäuft fortgeschrittenere Histologiestadien im Vergleich zur Kontrollgruppe. Ein Zusammenhang zwischen Auftreten der Neoplasien und der Dauer der Grunderkrankung bzw. biochemischen Aktivität konnte nicht hergestellt werden (118).

Die bezüglich Fallzahl und Krankheitsdauer bislang größte Untersuchung, eine retrospektive, multizentrische Kohortenstudie an 1362 Akromegalen von 1998, konnte ebenfalls keine erhöhte Inzidenz von Kolon- oder anderen Karzinomen feststellen. Das relative Risiko jedoch, an einem Karzinom im Allgemeinen bzw. an Kolon- oder Brustkrebs im speziellen zu versterben, fand sich erhöht (1,3 bzw. 3,0 1,9). Bei GH-Serumkonzentrationen von $< 2,5$ ng/ml jedoch war das Risiko, an Kolonkarzinomen zu sterben, genauso hoch wie in der Normalbevölkerung (107).

Es ist gegenwärtig davon auszugehen, dass die therapierte Akromegalie zwar ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Kolonpolypen, jedoch insgesamt kein erhöhtes Malignomrisiko birgt.

Der Gastrointestinaltrakt sowie der Uterus waren nicht Gegenstand unserer Untersuchung. Aus diesem Grund kann zu oben genannten Werten keine Stellung bezogen werden. Rein deskriptiv sei daher erwähnt, dass bei zwei unserer Patienten ein Z.n. OP bei Kolonkarzinom

bestand, in einem Fall ein Z.n. Hysterektomie bei Uterusleiomyom und in einem weiteren Fall ein Z.n. Resektion von benignen Kolonpolypen.

Allerdings fanden wir im Rahmen unserer Studie verschiedene gutartige Neubildungen wie Gallenblasenpolypen und Hämangiome der Leber.

Für Gallenblasenpolypen wird eine Prävalenz von 1-4% und für Hämangiome eine Häufigkeit von 5-7% in Autopsien (Normalbevölkerung) angegeben (85).

In unserem akromegalen Patientengut traten sowohl Gallenblasenpolypen als auch Leberhämangiome häufiger auf als in der Normalbevölkerung. Hämangiome fanden wir in 10% und Gallenblasenpolypen in 7% der Fälle und zwar sowohl bei Patienten mit aktiver Erkrankung als auch bei Patienten in Remission. Da für diese Polypen die Adenom-Karzinom-Sequenz gilt, ist anzuraten, Akromegalie-Patienten – auch jene in Remission – unter diesem Aspekt regelmäßig zu sonographieren, um ein Wachstum der Polypen und eine Entartung rechtzeitig zu erfassen, auch wenn in unserem Kollektiv kein Fall eines cholangiozellulären Karzinoms dokumentiert worden ist.

Auch Hinweise auf weitere maligne Neoplasien fanden wir in keinem einzigen Fall.

5.1.3.3 Benigne fokale Läsionen - Zysten

Zysten gehören zu den häufigen umschriebenen Veränderungen in der Leber. In der Literatur werden intrahepatische Zysten mit einer Prävalenz von 3-5% angegeben (105).

Nierenparenchymzysten sind die häufigsten fokalen Veränderungen der Niere. Sie liegen bei bis zu 20% der sonographisch untersuchten Patienten vor, bei Männern doppelt so häufig wie bei Frauen (117).

In unserer Studie fanden wir intrahepatische Zysten in 17% und Nierenparenchymzysten in 18% der Fälle. In 5% der Fälle lag eine Kombination von beiden vor, in einem Fall hiervon zusätzlich Pankreaskopfzysten.

Die Prävalenz der Nierenzysten entsprach also der in der Literatur angegebenen Häufigkeit.

Die Anzahl an Leberzysten lag in unserem Patientenkollektiv deutlich höher als in der Literatur beschrieben. Es handelte sich jedoch um sonomorphologisch jeweils unkomplizierte Zysten, welche einen unkomplizierten Verlauf erwarten lassen.

Als Ursache von kongenitalen Leberzysten wird eine Fehlanlage von Gallengängen vermutet. Möglicherweise begünstigt das Organwachstum bei Akromegalen diese Läsion im Rahmen der Gallengangproliferation.

6 Zusammenfassung

Die Akromegalie manifestiert sich in Riesenwuchs sowie Vergrößerung von Akren und inneren Organen. Ihre häufigste Ursache ist ein wachstumshormonproduzierendes Hypophysenadenom. Die Diagnosestellung erfolgt in erster Linie durch die Bestimmung des Serum-IGF-1-Wertes sowie durch ein MRT des Schädels. Als Therapie der Wahl gilt die pernasale transsphenoidale Adenomexstirpation. Alternativ besteht die Möglichkeit der Strahlentherapie oder medikamentösen Behandlung mit Dopaminagonisten, Somatostatinanaloga oder Wachstumshormonrezeptorantagonisten.

Da über Häufigkeit und Bedeutung von Hypertrophien an abdominellen Organen nur wenige, teils unsystematische Daten vorliegen, war das Ziel dieser prospektiven Studie sowohl die sonographische Evaluation von Organgrößen als auch die Beschreibung von Art und Häufigkeit pathologischer Befunde an abdominellen Organen bei Patienten mit Akromegalie in Bezug zur Krankheitsaktivität. Die Sonographie ist hierzu aufgrund der hohen Aussagekraft bei einfacher Handhabung und fehlender biologischer Schädlichkeit gut geeignet.

Es wurden 41 Akromegalie-Patienten in die Studie eingeschlossen. Die Patienten wurden je nach Höhe des alters- und geschlechtsspezifischen IGF-1-Wertes in zwei Gruppen eingeteilt: Patienten mit aktiver Erkrankung (Gruppe 1, n=20) und Patienten in Remission (Gruppe 2, n=21). Bei allen Patienten wurde eine vollständige sonographische Untersuchung aller Oberbauchorgane durchgeführt. Diese beinhaltete, neben der Größenbestimmung von Leber, Milz, Nieren, Pankreas und Prostata sowie der Vermessung von Hohlorganen wie Vena portae, Ductus hepatocholedochus, Gallenblase und Aorta, auch die dopplersonographische Bestimmung des Portalflusses sowie des intrarenalen Resistance-Index. Beschrieben wurden auch pathologische Veränderungen wie fokale Läsionen, Parenchymveränderungen, vergrößerte Lymphknoten und freie Flüssigkeit.

Es erfolgte eine strukturierte Erfassung sowohl klinischer Daten wie Alter, Geschlecht, BMI, Krankheitsdauer, Medikamenteneinnahme und Begleiterkrankungen als auch einer Reihe von Laborparametern wie GH- und IGF-1-Spiegel, Kreatinin- und HbA1c-Wert sowie der Lebersyntheseparameter und Transaminasen.

In den Patientencharakteristika des Gesamtkollektivs fanden sich in Gruppe 1 höhere BMI- und höhere HbA1c-Werte. Auffällig war die Verteilung der Diabetes-Häufigkeit auf beide

Gruppen. In Gruppe 1 fanden sich 9 Patienten (45%) mit Diabetes mellitus, dagegen in Gruppe 2 nur 1 Patient (5%).

Über die Norm vergrößerte Oberbauchorgane fanden sich regelmäßig: in 11 Fällen (29%) eine Hepatomegalie, in 11 Fällen (29%) eine Splenomegalie und eine Nierenvergrößerung in 24 Fällen (59%).

Die sonographische Vermessung der Leber in der Medioklavikularebene zeigte eine signifikante Vergrößerung bei Patienten mit aktiver Erkrankung gegenüber der Gruppe in Remission (125 ± 17 mm vs. 109 ± 16 mm, $p < 0,05$). 35% der Patienten mit aktiver Akromegalie zeigten eine Hepatomegalie gegenüber 19% in Gruppe 2. Der Pfortaderfluss fand sich bei allen Patienten in der altersentsprechenden Norm. Bei insgesamt normalen Laborparametern bestanden nur in Einzelfällen (Cholangitis, medikamentös-toxische Hepatopathie) erhöhte Transaminasen, Cholestase- und Lebersyntheseparameter.

Auch bezüglich der Nierengröße zeigten die Akromegalen der Gruppe 1 signifikant höhere Werte (123 ± 11 mm vs. 118 ± 8 mm, $p < 0,05$). Die Bestimmung des Resistance-Index ergab keine Divergenz zwischen beiden Gruppen, er lag, wie auch die Kreatininwerte, im Normbereich.

Bezüglich der Größe der Milz in Länge und Breite fanden sich signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen (Länge: 116 ± 18 mm vs. 102 ± 14 mm, Breite: 44 ± 8 mm vs. 39 ± 7 mm, $p < 0,05$). 82% der Patienten mit Splenomegalie verteilten sich auf Gruppe 1, 18% auf Gruppe 2. Bei Pankreas und Prostata fanden wir keinen Unterschied zwischen beiden Gruppen.

Die Auswertung der pathologischen Organbefunde ergab bei 23 Patienten (56%) einen auffälligen Befund an Gallenblase bzw. Ductus hepatocholedochus (DHC). Die häufigsten Befunde waren Cholezystolithiasis und Gallenblasensludge. Das in der Literatur beschriebene gehäufte Auftreten von Cholezystolithiasis unter einer Therapie mit Somatostatinanaloga (SA) konnte durch unsere Studie bestätigt werden. Es waren 67% der mit SA therapierten Patienten betroffen.

Nierenzysten traten in unserem Kollektiv mit der gleichen Häufigkeit wie in der Normalbevölkerung auf (18 vs. 20%). Allerdings fanden wir mit 17% des Gesamtkollektivs deutlich häufiger unkomplizierte Leberzysten; in der Literatur werden diese mit einer Prävalenz von 3-5% der Normalbevölkerung angegeben. Typische Leberhämangiome kamen bei 4 Patienten (10%) zur Darstellung. 16 Patienten (39%) boten das sonographische Bild

einer Steatosis hepatis, in 7 Fällen (44%) lag begleitend ein Diabetes mellitus vor. Die Steatosis ging jedoch nicht gehäuft mit einer Hepatomegalie einher.

In etwa gleicher Häufigkeit wie in der Normalbevölkerung traten in Einzelfällen Pankreaskopfszysten sowie ein Angiomyolipom auf. Allerdings konnten wir ein im Vergleich zur Normalbevölkerung gehäuftes Auftreten von Hämangiomen und Gallenblasenpolypen feststellen.

Anhaltspunkte für eine maligne Erkrankung ergaben sich in keinem Fall.

Bei 17 Patienten (13 mit aktiver Erkrankung und 4 in Remission) führten wir etwa 40 Monate nach der Erstuntersuchung eine Verlaufskontrolle mit erneuter Erhebung sämtlicher sonographischer und laborchemischer Parameter durch. 9 der Patienten mit vormals aktiver Akromegalie waren zwischenzeitlich in Remission geraten.

Bei den Patienten mit aktiver Erkrankung war es im Nachuntersuchungsintervall zu einer Reduktion der IGF-I-Spiegel um durchschnittlich 44 % gekommen. Diese ging in 2 Fällen mit einer Normalisierung der Milzgröße bei vorbestehender Splenomegalie einher. Aufgrund der niedrigen Fallzahl des Nachuntersuchungskollektivs können innerhalb der beobachteten Zeitspanne zwischen Erst- und Folgeuntersuchung jedoch keine statistisch aussagekräftigen Ergebnisse bezüglich eines kontinuierlichen Rückgangs der Organgrößen formuliert werden.

Subsummierend fanden wir regelmäßig Organomegalien ohne Hinweis auf gestörte Organfunktionen. Die Laboranalysen zur Leber- und Nierenfunktion allein sagen zu wenig über die Veränderungen der inneren Organe bei Akromegalie aus. Insbesondere die Organgröße, das Auftreten von Zysten und Gallenblasenpolypen werden so nicht erfasst und benötigen daher eine bildgebende Diagnostik. Die geringeren Organgrößen von Patienten in biochemischer Remission lässt eine Normalisierung der Viszeromegalie bei ausreichend therapierter Akromegalie vermuten. Die Milzgröße korreliert am deutlichsten mit dem Aktivitätsgrad der Erkrankung und scheint in Remission auch am schnellsten mit einer Größenregression zu reagieren. Gemäß unseren Daten mit dem deutlichsten Größenunterschied für dieses Organ ist zu vermuten, dass langfristig die Bestimmung der Milzgröße ein guter Verlaufparameter zur Bestätigung einer Remission sein könnte. Wenn man bedenkt, dass die meisten Patienten seit mehr als 10 Jahren erkrankt waren, braucht die Milzgröße zur Normalisierung vermutlich mehr als 40 Monate. Es sind weitere Studien nach längerem Remissionsverlauf notwendig, um diese Beobachtungen zu verifizieren.

7 Literaturverzeichnis

- (1) Abs R, Verhelst J et al. (1998)
Cabergoline in the Treatment of Acromegaly: A Study in 64 Patients
J Clin Endocrinol Metab 83: 374-78
- (2) Alexander L, Appleton D, Hall R, Ross WM, Wilkinson R (1980)
Epidemiology of acromegaly in the Newcastle region
Clin Endocrinol 12: 71-79
- (3) Al-Mefty O, Kersh JE, Routh A, Smith RR (1990)
The long-term side effects of radiation therapy for benign brain tumors in adults
J Neurosurg 73: 502-512
- (4) Avagnina P, Martini M, Terzolo M, Sansoe G, Peretti P, Tinivella M, Pia A, Molino G, Angeli A (1996)
Assessment of functional liver mass and plasma flow in acromegaly before and after long-term treatment with octreotide
Metabolism 45: 109-113
- (5) Barcia-Solario JL, Hernandez G, Broseta J, Gonzalez-Darder J, Ciudad J (1982)
Radiosurgical treatment of carotid-cavernous fistula
Appl Neurophysiol 45: 520-522
- (6) Barish RJ, Barich RV (1988)
A new stereotactic x-ray knife
Int J Radiat Oncol Biol Phys 14: 1295-1298
- (7) Barkan AL, Halasz I, Dornfeld KJ, Jaffe CA, Friberg RD, Chandler WF & Sandler HM (1997)
Pituitary irradiation is ineffective in normalizing plasma insulin-like growth factor I in patients with acromegaly
J Clin Endocrinol Metab 82: 387-391
- (8) Bengtsson BA, Eden S, Ernest I, Oden A, Sjögren B (1988)
Epidemiology and long term survival in acromegaly
Acta Med Scand 223: 327-335
- (9) Betti OO, Rosler R, Munari C (1987)
Treatment of arteriovenous malformations with the linear accelerator
Appl Neurophysiol 50: 262
- (10) Biermasz NR, Dulken H, Roelfsema F (2000)
Ten-Year Follow-Up Results of Transsphenoidal Microsurgery in Acromegaly
J Clin Endocrinol Metab 85: 4596-4602
- (11) Bogazzi F, Cosci C, Sardella C, Costa A, Manetti L, Gasperi M, Rossi G, Bartalena L et al.
J Clin Endocrinol Metab. 2006 Apr; 91(4):1351-6. Epub 2006 Jan 31
- (12) Blum WF (1992)
Insulin-like growth factors and their binding proteins
In: Ranke MB (ed) Functional endocrinological diagnostics in children and adolescence. J & J, Mannheim, pp 102-117
- (13) Brabant G, von zur Muhlen A, Wuster C et al. (2003)
Serum insulin-like growth factor I reference values for an automated chemiluminescence immunoassay system: results from a multicenter study
Horm Res. 60: 53-60

- (14) Brown J, Winkelmann RK, Randall RV (1966)
Acanthosis nigricans and pituitary tumors. Report of 8 cases.
JAMA 198: 619-623
- (15) Buchfelder M, Brockmeier S, Fahlbusch R et al. (1991)
Recurrence following transsphenoidal surgery for acromegaly
Horm Res 35: 113-118
- (16) Buchfelder M, Fahlbusch R, Schott W, Honegger J (1991)
Long-term follow-up results in hormonally active pituitary adenomas after primary successful transsphenoidal surgery
Acta Neurochir Suppl 53: 72-76
- (17) Chanson P, Boerlin V, Ajzenberg C et al. (2000)
Comparison of octreotide acetate LAR and lanreotide SR in patients with acromegaly
Clinical Endocrinology 53: 577-586
- (18) Chanson P, Timsit J, Masquet C, Warnet A, Guillausseau PJ, Birman P, Harris AG, Lubetzki J (1990)
Cardiovascular effects of the somatostatin analog octreotide in acromegaly
Ann Intern Med 113: 921-925
- (19) Cheung NW, Boyages SC (1997)
The thyroid gland in acromegaly: an ultrasonographic study
Clin Endocrinol 46: 545-549
- (20) Christiansen JS, Gammelgaard J, Orskov H, Anderson AR, Telmer S, Parving HH (1981)
Kidney function and size in normal subjects before and during growth hormone administration for one week
Eur J Clin Invest. 11: 487-490
- (21) Clemmons DR, van Wyk JJ et al. (1979)
Evaluation of acromegaly by radioimmunoassay of somatomedine-C
New Engl J of Medicine 301; 1138-42
- (22) Coggeshall C, Root HF
Acromegaly and diabetes mellitus
Endocrinology 1940, 26, 1
- (23) Cohen O, Schindel B, Homburg R.
Uterine leiomyomata – a feature of acromegaly.
Hum Reprod 1998; 13:1945
- (24) Colao A, Balzano A, Ferone D et al. (1997)
Increased prevalence of colonic polyps and altered lymphocyte subpattern in the colonic lamina propria in acromegaly
Clin Endocrinol 47: 23-28
- (25) Colao A, Ferone D, Marzullo P et al. (2004)
Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis and management
Endocrine Reviews 25: 102-152
- (26) Colombo F, Benedetti A, Pozza F, Marchetti C, Chierago G (1989)
Linear accelerator radiosurgery of cerebral arteriovenous malformations
Neurosurgery 24: 154-159
- (27) Corpas E, Harman SM, Blackman MR (1993)
Human growth hormone and human aging
Endocr Rev 14: 20-39

- (28) Cozzi R, Dallabonanza D, Attanasio R, Barausse M, Oppizzi G 1999
A comparison between octreotide-LAR and lanreotide-SR in the chronic treatment of Acromegaly
Eur J Endocrinol 141: 267-271
- (29) Cunningham BC, Ultsch M, de Vos AM et al. (1991)
Dimerization of the extracellular domain of the human growth hormone receptor by a single hormone molecule
Science 254: 821-825
- (30) Davidoff LM (1926)
Studies in acromegaly. III. The anamnesis and symptomatology in one hundred cases
Endocrinol 10: 461-483
- (31) Degerblad M, Rahn T, Bergstrand G, Thoren M (1986)
Long-term results of stereotactic radiosurgery to the pituitary gland in Cushing's disease
Acta Endocrinol (Copenh) 112: 310-314
- (32) Delhougne B, Deneux C, Abs R et al.
The prevalence of colonic polyps in acromegaly: A colonoscopic and pathological study in 103 patients.
J Clin Endocrinol Metab 1995; 80:3223
- (33) Dietrich CF, Becker D (Hrsg.)
Signalverstärkte Farbdopplersonographie des Abdomens
Schnetztor-Verlag GmbH, Konstanz 2002
- (34) Duncan E, Wass J.A.H. (1999)
Acromegaly and its investigation
Clin Endocrinol 50: 285-293
- (35) Extabe J, Gaztambide S, Latorre P, Vazques J (1993)
Acromegaly: an epidemiological study
J Endocrinol Invest 16: 181-187
- (36) Ezzat S
Hepatobiliary and gastrointestinal Manifestations of acromegaly.
Dig Dis Sci 10: 173-180, 1992
- (37) Ezzat S, Forster MJ, Berchtold P, Redelmeier D, Boerlin V, Harris AG (1994)
Acromegaly: clinical and biochemical features in 500 patients
Medicine 73: 233-240
- (38) Ezzat S, Melmed S (1991)
Are patients with acromegaly at increased risk for neoplasia?
J Clin Endocrinol Metab 72: 245-249
- (39) Ezzat S, Storm C, Melmed S.
Colon polyps in acromegaly.
Ann Intern Med 1991; 114:754
- (40) Faglia G, arosio M, Amrosi B (1994)
Recent advances in diagnosis and treatment of acromegaly
In: Imura H (ed) *The pituitary gland*, 2nd edn. Raven, Nes York, pp 411-451
- (41) Fahlbusch R, Honegger J, Buchfelder M (1992)
Surgical management of acromegaly
Endocrinol Metab Clin North America 21: 669-692

- (42) Fahlbusch R, Giovanelli M, Buchfelder M, Losa M and the participants of the “Conference on medical and surgical treatment of pituitary adenomas” (1993)
Advances in the medical and surgical treatment of pituitary adenomas: the role of long-acting somatostatin analog
J Endocrinol Invest 16: 449-460
- (43) Farooqi S, Bevan JS, Sheppard MC et al. 1999
The Therapeutic Value of Somatostatin and its Analogues
Pituitary 2: 79-88
- (44) Freda PU (2002)
Somatostatin analogs in acromegaly
J Clin Endocrinol Metab: 87: 3013
- (45) Frohman LA (1991)
Therapeutic Options in Acromegaly
J Clin Endocrinol Metab 72: 1175-81
- (46) Ganz JC, Backlund EO, Thorsen FA (1993)
The effects of Gamma knife surgery of pituitary adenomas on tumor growth and endocrinopathies
Stereotact Funct Neurosurg 61 Suppl 1: 30-37
- (47) Gillis JC, Noble S, goa KL (1997)
Octreotide long-acting release (LAR). A review for its pharmacological properties and therapeutic use in the management of acromegaly
Drugs 53: 681-699
- (48) Giovanelli M, Losa M, Baiguini M et al. (1991)
Transcranial vs. transsphenoidal approach in the surgical treatment of pituitary adenomas
In: Faglia G, Beck-Peccoz P, Ambrosi B, Travaglini P, spada A(eds) Pituitary adenomas: new trends in basic and clinical research. Elsevier Science, Amsterdam, pp 313-320
- (49) Giusti M, Gussoni G, Cuttica CM et al. (1996)
Effectiveness and Tolerability of Slow Release Lanreotide Treatment in Active Acromegaly
J Clin Endocrinol Metab 81: 2089-97
- (50) Giustina A, Barkan A, Casanueva FF et al. 2000
Criteria for Cure of Acromegaly
J Clin Endocrinol Metab 85: 526-529
- (51) Götzberger M, Weber C, HC Kaiser, Suttman I et al. (2006)
Alternative sonographic determination of liver size by intercostal scans
Praxis, Schweizerische Rundschau für Medizin 95: 183-186
- (52) Gordon DA, Hill FM und Ezrin C
Acromegaly: a review of 100 cases
Canad. Med. Ass. J. 1962, 87, 1106
- (53) Gosnik BB, Leymaster CE
Ultrasonic determination of hepatomegaly
J Clin Ultrasound 1981; 9:37-41
- (54) Grabenbauer GG, Fietkau R, Buchfelder M et al. (1996)
Hormoninaktive Hypophysenadenome: Resultate und Spätfolgen nach Operation und Radiotherapie
Strahlenther Onkol 172: 193-197
- (55) Grass P, Marbach P, Bruns C, Lancranjan I (1996)
Sandostatin LAR in Acromegaly
Metabol 45: 8; (Suppl. 1): 27-30

- (56) Grigsby PW, Thomas PR, Simpson JR, Finneberg BB (1988)
Long-term results of radiotherapy in the treatment of pituitary adenomas in children and adolescents
Am J Clin Oncol 11: 607-611
- (57) Grossmann A (ed) (1998)
Clinical endocrinology, 2nd edn. Blackwell, Oxford
- (58) Gutt B, Schopohl J, Wowra B (2005)
Gamma-knife surgery is effective in normalizing plasma insulin-like growth factor 1 in patients with acromegaly
Exp Clin Endocrinol Diabetes 113: 219-224
- (59) Harris AG (ed) (1998)
Acromegaly and its management
Kippincott-Raven, Philadelphia New York
- (60) Harrisons Innere Medizin Band 2, 13. Auflage (1995) Schmailzl J.G. (Hrsg.)
Blackwell Wissenschafts-Verlag Berlin Wien Oxford, S2223-6
- (61) Hartmann GH, Schlegel W, Sturm V et al. (1985)
Cerebral radiation surgery using moving field irradiation at a linear accelerator facility
Int Radiat Oncol Biol Phys 11: 1185-1192
- (62) Heifetz MD, Wexler M, Thompson R (1984)
Single beam radiotherapy knife
J Neurosurg 60: 814-818
- (63) Heron I, Thomas F, Dero M et al. 1993
Pharmacokinetics and Efficacy of a Long-Acting Formulation of the New Somatostatin Analog BIM 23014 in Patients with Acromegaly
J Clin Endocrinol Metab 76: 721-727
- (64) Hirschberg R, Kopple JD (1989)
Effects of growth hormone and IGF-1 on renal function
Kidney Int Suppl. 27:S20-6
- (65) Holdaway IM, Rajasoorya C (1999)
Epidemiology of Acromegaly
Pituitary 2: 29-41
- (66) Houdek P, Fayos JV, Van Buren JM, Ginsberg MS (1985)
Stereotactic radiotherapy technique for small intracranial lesions
Med Phys 12: 469-472
- (67) Ignee A, Gebel M, Caspary WF
Dietrich CF Duplexsonographie der Lebergefäße – eine Übersicht
Z Gastroenterol 2002; 40: 21-32
- (68) Ikeda H, Jokura H, Yoshimoto T (1998)
Gamma knife radiosurgery for pituitary adenomas: usefulness of combined transsphenoidal and gamma knife radiosurgery for adenomas invading the cavernous sinus
Radiat Oncol Investig 6: 26-34
- (69) Imura H (ed) (1994)
The pituitary gland
In: Martini L (ed) Comprehensive endocrinology, 2nd edn. Raven, New York
- (70) Jenkins PJ, Besser M (2001)
Acromegaly and cancer: a problem
J Clin Endocrinol Metab 86: 2935-2941

- (71) Jenkins PJ, Fairclough PD, Richards T et al. (1997)
Acromegaly, colonic polyps and carcinoma
Clin Endocrinology 47: 17-22
- (72) Junik R, Sawicka J, Kozak W, Gembicki M (1997)
Thyroid volume and function in patients with acromegaly living in iodine deficient areas
J Endocrinol Invest. 20: 134-137
- (73) Kaiser C, Goetzberger M et al. (2007)
Age dependency of intrarenal resistance index (RI) in healthy adults and patients with fatty liver disease
Eur J Med Res 12: 191-95
- (74) Kaltsas GA, Isidori AM, Florakis D et al. (2001)
Predictors of the Outcome of Surgical Treatment in Acromegaly and the Value of the Mean Growth Hormone Day Curve in Assessing Postoperative Disease Activity
J Clin Endocrinol. Metab 86: 1645-52
- (75) Kasagi K, Shimatsu A, Miyamoto S, Misaki T, Sakahara H, Konishi J (1999)
Goiter associated with acromegaly: sonographic and scintigraphic findings of the thyroid gland
Thyroid 9: 791-196
- (76) Kasayama S, Otsuki M et al. (2002)
Impaired beta-cell function in the presence of reduced insulin sensitivity determines glucose tolerance status in acromegalic patients
Clin Endocrinology (Oxford) 52; 549-55
- (77) Kendall-Taylor P, Miller M, Gebbie J et al. (2000)
Long-acting octreotide LAR compared with lanreotide SR in the treatment of acromegaly
Pituitary 3: 61-65
- (78) Kratzer W, Fritz V, Mason RA, Haenle MM, Kaechele V, Roemerstein Study Group (2003)
Factors affecting liver size
J Ultrasound Med; 22: 1155-1161
- (79) Kvistborg Flogstadt A, Halse J, Bakke S, Lancranjan I, Marbach P, Bruns Ch. Jervell J (1997)
Sandostatin LAR in acromegalic patients: long term treatment
J Clin Endocrinol Metab 81: 23-28
- (80) Lam KS, Wang C, Ma JT, Yeung RT (1989)
Long-term effects of megavoltage radiotherapy in acromegaly
Aust N Z J Med 19: 202-206
- (81) Lamberts SWJ (1998)
Acromegaly
In: A. Grossman (ed) Clinical endocrinology, 2nd edn. Blackwell, Oxford, London, pp 170-183
- (82) Lamberts SWJ, van der Lely A, de Herder WW 1995
Clinical and Medical Diagnosis of Acromegaly
Metabol 44 (Suppl 1): 15-17
- (83) Landolt AM, Haller D, Lomax N et al. (1998)
Stereotactic radiosurgery for recurrent surgically treated acromegaly: comparison with fractionated radiotherapy
J Neurosurg 88: 1002-1008
- (84) Larsson B (1992)
Radiobiological fundamentals in radiosurgery
In: Radiosurgery: baseline and trends, Steiner L, Lindquist K (eds), Raven Press Ltd., pp 4-14

- (85) Layer P (Hrsg.), Rosien U (2004)
in: *Praktische Gastroenterologie*, Urban&Fischer, München Jena
- (86) Leavitt J, Klein I, Kendrichs F, Galaver J, Theil DH van (1983)
Skin tags: a cutaneous marker for colonic polyps
Ann Intern Med 98: 928-930
- (87) Levy RP, Fabricant JI, Frankel KA et al. (1991)
Heavy-charged-particle radiosurgery of the pituitary gland: clinical results of 840 patients
Stereotact Funct Neurosurg 57: 22-35
- (88) Losa M, Schopohl J, Müller OA, Werder K von (1986)
Growth hormone and prolactin responses to repetitive administration of growth hormone releasing hormone in acromegaly
J Clin Endocrinol 63: 2
- (89) Lüdecke DK, Tolis G (eds) (1987)
Growth hormone, growth factors and acromegaly
Raven, New York
- (90) Melmed S (ed) (1995)
The pituitary
Blackwell, Cambridge/USA
- (91) Melmed S (1990)
Acromegaly
N Engl. J. Med 322: 966-977
- (92) Melmed S, Casanueva FF, Cavnagini F et al. (2002)
Guidelines for acromegaly management
J Clin Endocrinol Metab 87: 4054-4058
- (93) Melmed S, Jackson I, Kleinberg D, Klibanski A (1998)
Current treatment guidelines for acromegaly
J Clin Endocrinol Metab 83: 2646-52
- (94) Melmed S, Ho K, Klibanski A, Reichlin S, Thorner M (1995)
Recent Advances in pathogenesis, diagnosis and management of acromegaly
J Clin Endocrinol Metab 80: 3395-3402
- (95) Menis de E, Tramontin P, Conte N (1999)
Danazol and multiple hepatic adenomas: peculiar clinical findings in an acromegalic patient
Horm Metab Res. 31: 476-477
- (96) Mindermann t, Wilson CB (1994)
Age related and gender related occurrence of pituitary adenomas
Clin Endocr 41: 359-364
- (97) Molitch m (1992)
Clinical manifestations of acromegaly
Endocrinol Metab Clin North Am 21: 597-614
- (98) Montini M, Gianola D, Pagani G et al. (1994)
Cholelithiasis and acromegaly: therapeutic strategies
Clin Endocrinol 40: 401-406
- (99) Movsas B Steinberg SM et al. (1995)
Long-term visual changes following pituitary irradiation
Int J Radiat Oncol Biol Phys 33: 599-605

- (100) Nabarro JDN (1987)
Acromegaly
Clin Endocrinol 26: 481-512
- (101) Newman CB, Melmed S, Snyder PJ et al. (1995)
Safety and efficacy of long term octreotide therapy of acromegaly: results of a multicenter trial in 103 patients-a clinical research center study
J Clin Endocrinol Metab 80: 2768-2775
- (102) Niederau C, Sonnenberg A, Müller JE, Erckenbrecht JF, Scholten T, Fritsch WP (1983)
Sonographic measurements of the normal liver, spleen, pancreas and portal vein
Radiology; 149 (2): 537-540
- (103) Nuernberg D, Ignee A, Dietrich CF
Aktueller Stand der Sonographie in der Gastroenterologie – Leber und Milz
Zeitschrift für Gastroenterologie Thieme-Verlag Stuttgart 2006, 991-1000
- (104) Oberdisse E, Hackenthal E, Kuschinsky K (Hrsg.), (1997)
Pharmakologie und Toxikologie
Springer Berlin Heidelberg New York S:186-187
- (105) Ocran K, Rickes S, Heukamp I et al. (2004)
Sonographic findings in hepatic involvement of hereditary haemorrhagic teleangiectasia
Ultraschall Med; 25(3): 191-194
- (106) Okada S, Kopchick JJ (2001)
Biological effects of growth hormone and its antagonist
Trends Molecular Med. 7: 126-132
- (107) Orme SM, McNally RJ, Cartwright RA, Belchetz PE
Mortality and cancer incidence in acromegaly: A retrospective cohort study. United Kingdom Acromegaly Study Group.
J Clin Endocrinol Metab 1998; 83:2730
- (108) Parkinson C, Trainer PJ (1999)
Growth hormone receptor antagonist therapy for acromegaly
Clin. Endocr. Metab. 13: 419-430
- (109) Patel YC (1997)
Molecular pharmacology of somatostatin receptor subtypes
J Endocrinol Invest 20: 348-367
- (110) Pike GB, Podgorsak EB, Pla C et al. (1990)
Dose distributions in radiosurgery
Med Phys 17: 296-304
- (111) Podgorsak EB, Olivier A, Pla C et al. (1988)
Dynamic stereotactic radiosurgery
Int J Radiat Oncol Biol Phys 14: 115-126
- (112) Pollok BE, Kondziolka D, Lunsford LD, Flickinger JC (1994)
Stereotactic radiosurgery for pituitary adenomas: imaging, visual and endocrine results
Acta Neurochir Suppl (Wien) 62: 33-38
- (113) Powell M, Lightman SL (eds) (1996)
The management of pituitary tumors
Churchill-Livingstone, New York London San Francisco Tokyo
- (114) Preisig R, Morris TQ, Shaver JC Christy NP
Volumetric, Hemodynamic and Excretory Characteristics of the Liver in Acromegaly
J Clin Invest, Vol. 45, No 9, 1966

- (115) Prysor-Jones RA, Jenkins JS (1980)
Effect of excessive secretion of growth hormone on tissues of the rat, with particular reference to the heart and skeletal muscle
J Endocrinol. 85: 75-82
- (116) Radermacher J
Sonographie der Nieren und NierengefäÙe
Der Internist 11, 1413-1429, 2003
- (117) Ravine D, Gibson RN, Donlan J, Sheffield LJ (1993)
An ultrasound renal cyst prevalence survey
Am J Kidney Dis 22: 803-807
- (118) Renehan AG, Bhaskar P, Painter JE et al.
The prevalence and characteristics of colorectal neoplasia in acromegaly.
J Clin Endocrinol Metab 2000; 85:3417
- (119) Reubi JC, Landolt AM (1989)
The growth hormone responses to octreotide in acromegaly correlate with adenoma somatostatin receptor status
J Clin Endocrinol Metab 68: 844
- (120) Richert S, Strauss A, Fahlbusch R, Oeckler R, Werder K von (1987)
Psychopathologische Symptomatik und Persönlichkeitszüge bei Patienten mit florider Akromegalie
Schweiz Arch Neur Psych 138: 61-86
- (121) Ritchie CM, Arkinson AB, Kennedy AL et al. (1990)
Ascertainment and natural history of treated acromegaly in Northern Ireland
Ulster Med j 59: 55-62
- (122) Robbins RJ (1997)
Editorial: Depot somatostatin analogs – a new first line therapy for acromegaly
J Clin Endocrinol Metab 82:15-17
- (123) Robbins RJ, Melmed S (eds) (1987)
Acromegaly. A century of scientific and clinical progress
Plenum, New York London
- (124) Roemmler J, Schopohl J (2007)
Somatostatin-Analoga und Wachstumshormon-Rezeptorantagonisten
Arzneimitteltherapie 25. Jahrgang Heft 6; 208-15
- (125) Ron E, Gridley G, Hrubec Z et al. (1991)
Acromegaly and gastrointestinal Cancer
Cancer; 68:1673
- (126) Sacca L, Cittadini A, Fazio S (1994)
Growth hormone and the heart
Endocrine Rev 15: 555-573
- (127) Schaffert S, von Werder K (2001)
Akromegalie – Vom Symptom zu Diagnose und Therapie
Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, S. 1-4, 7-48
- (128) G. Schmidt (Hrsg.)
Kursbuch Ultraschall
4. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York, S. 13-15f, 28f

- (129) Schopohl J, Gutt B (2001)
Therapy of pituitary diseases. What can be achieved with medication and hormones?
MMW Fortschr Med. 143: 34-39
- (130) Seitz K, Schuler A, Rettenmaier G
Klinische Sonographie und sonographische Differenzialdiagnosen
Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 2. Auflage; S. 3, 135, 152, 336, 496, 517, 521, 564
- (131) Sklar CA, Constine LS (1995)
Chronic neuroendocrinological sequelae of radiation therapy
Int J Radiat Oncol Biol Phys 31: 1113-1121
- (132) Sober AJ, Gorden P, Roth J et al.
Visceromegaly in Acromegaly. Evidence that clinical hepatomegaly or splenomegaly (but not sialomegaly) are manifestations of a second disease.
Arch Intern Med 134: 415-417, 1974
- (133) Thalassinos N, Tsagarakis S, Ioannides G, Tzavara I et al. (1998)
Megavoltage pituitary irradiation lowers but seldom leads to safe GH levels in acromegaly: a long-term follow-up study
Eur J Endocrinol 138: 160-163
- (134) Thomas JD et al.
J Am Soc Echocardiogr. 1998 Aug;11(8):803-8
- (135) Trainer PJ, Drake WM, Katznelson, L et al. (2000)
Treatment of acromegaly with the growth hormone-receptor antagonist pegvisomant
New England Journal of Medicine 342: 1171-1177
- (136) Treuer H, Pastyr O, Schlegel W et al. (1992)
Physikalische Qualitätssicherung für die stereotaktische Konvergenzbestrahlung mit einem Linearbeschleuniger. Methoden und Langzeitergebnisse
In: Medizinische Physik 92, Roth J (Hrsg) Basel
- (137) Tsang RW, Brierley JD, Panzarella et al. (1996)
Role of radiation therapy in clinical hormonally active pituitary adenomas
Radiother Oncol 41: 45-53
- (138) Turner HE, Vadivale A, Keenan J, Wass JAH 1999
A comparison of lanreotide and octreotide LAR for treatment of acromegaly
Clin Endocrinol 51: 275-280
- (139) Utiger RT (2000)
Treatment of acromegaly
N Engl J Med 342: 1210-1211
- (140) Voges J, Sturm V, Deuß U et al. (1994)
LINAC-Radiosurgery in pituitary adenomas – preliminary results
Zentralgl Neurochir, Suppl: 30
- (141) Werder K von, Fahlbusch R, Losa M, Oeckler R, Pichl J, Schopohl J (1987)
Decision analysis of treatment options in acromegaly
In: Robbins RJ, Melmed S (eds) Acromegaly. Plenum, New York, pp 267-380
- (142) Werder K von (1998)
Klinische Neuroendokrinologie
Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo

- (143) Werder K von, Fahlbusch R (eds) (1996)
Pituitary adenomas. From basic research to diagnosis and therapy
Elsevier, Amsterdam New York
- (144) Werder K von, Strasburger CJ, Scriba PC (2001)
Hypothalamus und Hypophyse
In: Siegenthaler W (Hrsg) *Klinische Pathophysiologie*, 8. Aufl. Thieme, Stuttgart, S 239-271
- (145) Whitehead EM, Shalet SM, Davies D, Enoch BA, Price DA, Beardwell CG (1982)
Pituitary gigantism: A disabling condition
Clinical Endocr 17: 271-277
- (146) Wiedemann H (2000)
Dopplersonographische Untersuchung der Leberperfusion in Ruhe und Berücksichtigung der Regulation unter Belastung und postprandial -eine experimentelle Studie zur Normwerterhebung
Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin; S. 14 und 32
- (147) Wigg DR, Murray RM, Koschel K (1982)
Tolerance of the central nervous system to photon irradiation
Acta Radiol Oncol Radiat Phys Biol 21: 49-60
- (148) Wood AJ (1996)
Octreotide
N Engl J Med 334: 246-254
- (149) Zaugg M, Adaman O, Pescia R et al. (1995)
Int J Radiat Oncol Biol Phys 32: 671-680
- (150) Zierhut D, Flentje M, Adolph A et al. (1995)
External radiotherapy of pituitary adenomas
Int J Radiat Oncol Biol Phys 33: 307-314

8 Quellennachweis der Abbildungen und Tabellen

Abb.-Nr.

- 1.1 Schaffert S, von Werder K (2001)
Akromegalie - Vom Symptom zu Diagnose und Therapie
Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, Abb. 1.1
- 1.2 National Gallery, Washington D.C
- 1.3, 1.4, 1.5, 1.6 Schaffert S, von Werder K (2001)
Akromegalie - Vom Symptom zu Diagnose und Therapie
Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, Abb. 1.3, 3.1, 4.3a,b, 4.2
- 1.7 Braun J, Renz-Polster H (2001)
Basislehrbuch Innere Medizin
Urban&Fischer München Jena, Abb. 8.35
- 1.8, 1.9, 1.10 Schaffert S, von Werder K (2001)
Akromegalie - Vom Symptom zu Diagnose und Therapie
Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, Abb. 4.5, 4.6, 4.4a-c
- 1.11, 1.12, 1.13 Schaffert S, von Werder K (2001)
Akromegalie - Vom Symptom zu Diagnose und Therapie
Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, Abb. 8.2a,b, 4.1, 5.1
- 1.14a,b, 1.15 Quabbe H-J, Schaffert S (1999)
Akromegalie, Diagnose und Therapie heute
Dokumentation einer klinisch-wissenschaftlichen Fallkonferenz der Dt. Gesellschaft für Endokrinologie, Freiburg März 1998, Abb. S.11, 46
- 1.16a-c, 1.17a,b Quabbe H-J, Schaffert S (1999)
Akromegalie, Diagnose und Therapie heute
Dokumentation einer klinisch-wissenschaftlichen Fallkonferenz der Dt. Gesellschaft für Endokrinologie, Freiburg März 1998, Abb. S. 47, 48
- 1.18a,b, 1.19 Quabbe H-J, Schaffert S (1999)
Akromegalie, Diagnose und Therapie heute
Dokumentation einer klinisch-wissenschaftlichen Fallkonferenz der Dt. Gesellschaft für Endokrinologie, Freiburg März 1998, Abb. S. 56, 64
- 1.20, 1.21 Quabbe H-J, Schaffert S (1999)
Akromegalie, Diagnose und Therapie heute
Dokumentation einer klinisch-wissenschaftlichen Fallkonferenz der Dt. Gesellschaft für Endokrinologie, Freiburg März 1998, Abb. S. 57
- 1.22a,b, 1.23 Schaffert S, von Werder K (2001)
Akromegalie - Vom Symptom zu Diagnose und Therapie
Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, Abb. 5.9, 5.6a,b
- 1.24, 1.25, 1.27 Schmidt G (2004)
Kursbuch Ultraschall
4. Auflage, Georg Thieme Verlag Stuttgart New York, Schema 1.2, 1.3, 1.6
- 1.29, 1.30, 1.39 Schmidt G (2004)
Kursbuch Ultraschall
4. Auflage, Georg Thieme Verlag Stuttgart New York, Schema 1.7, 1.17, 1.22

1.48, 1.50 Schmidt G (2004)
Kursbuch Ultraschall
4. Auflage, Georg Thieme Verlag Stuttgart New York, Schema 1.29, 1.32

Tab.-Nr.

1.10 Seitz K, Schuler A, Rettenmaier G (2008)
Klinische Sonographie und sonographische Differenzialdiagnose
2. Auflage, Georg Thieme Verlag Stuttgart New York, S. 901

1.11 Seitz K, Schuler A, Rettenmaier G (2008)
Klinische Sonographie und sonographische Differenzialdiagnose
2. Auflage, Georg Thieme Verlag Stuttgart New York, S. 517

9 Danksagung

Abschließend möchte ich mich bei allen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Namentlich gilt mein Dank zunächst Herrn PD Dr. med. U. Schiemann für die Idee und das Gesamtkonzept sowie seine Funktion als Berichterstatter. Des Weiteren bedanke ich mich herzlich bei Frau Dr. med. M. Götzberger für die direkte Betreuung vor Ort. Beiden gilt insbesondere der Dank für die Durchsicht des Manuskriptes.

Für die Zuweisung der Patienten sowie die fachliche Betreuung geht der Dank an Herrn PD Dr. med. J. Schopohl und Mitarbeiter. Herrn Prof. Dr. med. M. Reincke danke ich für die Bereitstellung der Rahmenbedingungen.

Nicht zuletzt gilt mein Dank meinen Eltern, Frau Dr. med. H. Tyrell und Herrn Dr. med. R. Tyrell. Zunächst waren sie mir offensichtlich ein Vorbild bezüglich der Berufswahl; ganz besonders möchte ich mich jedoch für die Möglichkeit bedanken, finanziell unabhängig und dadurch ohne Zeitverlust ein Doppelstudium durchführen zu können. Und natürlich auch für das gelegentliche Ermuntern, zu einem zügigen Abschluss der Dissertation zu kommen.