

Aus der
Medizinischen Klinik und Poliklinik IV
Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. Martin Reincke

**Querschnittsstudie zur Nierenfunktion und -morphologie
bei Patienten mit Akromegalie**

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

vorgelegt von
Christine Susanne Stefanie Frank, geb. Pichl

aus
Erlangen

Jahr
2025

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Jochen Schopohl
Mitberichterstatter: PD Dr. Lennert Eismann

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. Sylvère Störmann

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 20.02.2025

Meiner Familie gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	6
1.1	Akromegalie	6
1.1.1	Epidemiologie und Prognose.....	8
1.1.2	Ätiologie und Physiologie der Wachstumshormonregulation	9
1.1.3	Pathophysiologie und Klinik der Akromegalie.....	11
1.1.4	Diagnostik	14
1.1.5	Therapie.....	15
1.1.6	Komorbiditäten.....	17
1.2	Nierenfunktion und Wachstumshormon.....	19
2	Patienten und Methodik	24
2.1	Studiendesign.....	24
2.2	Methodik.....	24
2.2.1	Ethikvotum.....	24
2.2.2	Studienvorbereitung und -ablauf	25
2.2.3	Anamnese und körperliche Untersuchung.....	25
2.2.4	Laboruntersuchung.....	25
2.2.5	Ultraschall der Nieren.....	29
2.3	Patientenkollektiv	30
2.3.1	Ein- und Ausschlusskriterien.....	30
2.3.2	Kontrollkollektiv.....	31
2.4	Statistische Auswertung.....	31
3	Ergebnisse.....	32
3.1	Studienpopulation	32
3.2	Untersuchungen von Blut und Urin	35
3.2.1	Nierenfunktion gemessen als GFR.....	35
3.2.2	Natrium in Serum und Urin	39
3.2.3	Osmolalität in Serum und Urin	41
3.2.4	Aldosteron und Renin	41
3.2.5	Calcium-Phosphat-Homöostase	44
3.2.6	Parathormon und Vitamin D ₃	46
3.2.7	Oxalat und Citrat im Urin.....	46
3.2.8	Nüchtern-Glucose und HbA1c	47
3.2.9	Vergleich von Patienten mit aktiver Erkrankung mit und ohne Behandlung	47

3.2.10	Vergleich der GFR nach der Bildung von Altersgruppen	49
3.3	Sonographie der Nieren	49
3.3.1	Nierengröße	49
3.3.2	Nierenzysten	51
3.3.3	Nephrolithiasis	52
3.3.4	Resistive Index (RI)	52
3.3.5	Weitere sonographische Auffälligkeiten der Nieren	53
3.3.6	Zusammenfassende Betrachtung der sonographischen Auffälligkeiten	54
4	Diskussion	55
4.1	Studienpopulation	55
4.2	Untersuchungen von Blut und Urin	56
4.2.1	Nierenfunktion gemessen als GFR	56
4.2.2	Natrium in Serum und Urin	58
4.2.3	Osmolalität von Serum und Urin	59
4.2.4	Aldosteron und Renin	60
4.2.5	Calcium-Phosphat-Homöostase	60
4.2.6	Parathormon und Vitamin D	63
4.2.7	Oxalat und Citrat im Urin	63
4.2.8	Nüchtern-Glukose und HbA1c	64
4.2.9	Gesonderter Vergleich nach der Bildung von Subgruppen	64
4.3	Sonographische Befunde	65
5	Zusammenfassung	68
6	Summary	71
	Literaturverzeichnis	73
	Abkürzungsverzeichnis	86
	Abbildungsverzeichnis	87
	Tabellenverzeichnis	88
	Anhang	90
	Danksagung	96
	Eidesstattliche Erklärung	97
	Erklärung zur Übereinstimmung	98

1 Einleitung

1.1 Akromegalie

Als Akromegalie bezeichnet man die morphologischen und metabolischen Veränderungen bei pathologischer Mehrproduktion von Wachstumshormon (engl. growth hormone, GH): Sind Kinder oder Jugendliche betroffen, führt dies zum (Akro-)Gigantismus. Beim Erwachsenen sind die Epiphysenfugen der langen Röhrenknochen bereits geschlossen, so dass ein weiteres Längenwachstum nicht mehr möglich ist. Unter dem Einfluss des erhöhten GH kommt es beim Erwachsenen zu den charakteristischen Vergrößerungen der Akren: ein erneutes Wachstum von Händen, Füßen, Nase, Kinn und Supraorbitalwülsten.



Abbildung 1: Akrogigantismus (links) und Akromegalie (rechts) aus der Sammlung von Prof. Dr. Josef Pichl, Nürnberg

Abbildungen von Menschen mit akromegalen Zügen gibt es schon seit Jahrtausenden: schon Statuen von Pharao Echnaton (1375 - 1336 v. Chr.) zeigen ihn mit deutlich vergrößerte Akren [1]. Ob auch die vielen „Riesen“ in der Mythologie aller Kulturkreise - Goliath in der Bibel, der Yeti in Tibet oder der Sasquatch in Nordamerika – Menschen mit Akromegalie oder Akrogigantismus waren, ist Gegenstand von medizinhistorischer Forschung [2] [3].

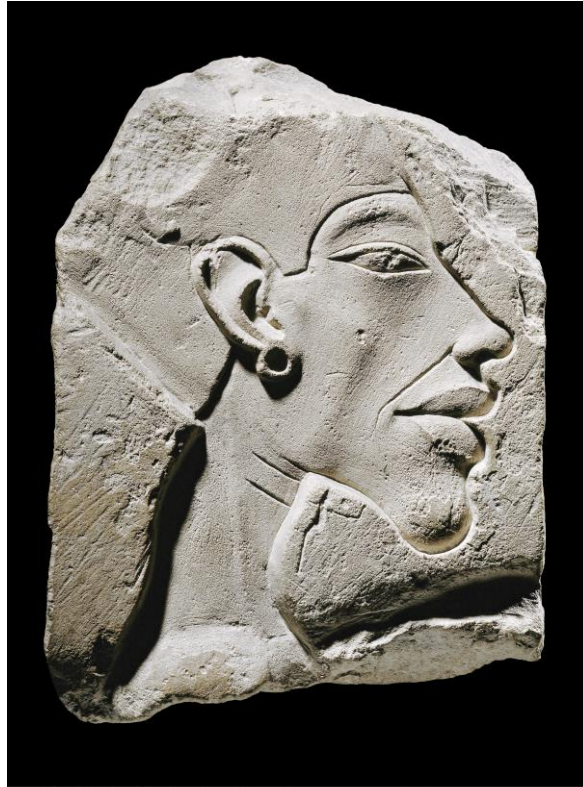


Abbildung 2: Relieffragment mit Kopf des Pharaos Echnaton, Kalkstein (Quelle: Staatliche Museen zu Berlin, Ägyptisches Museum und Papyrussammlung, Inv.-Nr. ÄM 14512, Foto M. Büsing)

Eine der frühesten detaillierten Beschreibungen der klinischen Zeichen der Akromegalie lieferte der italienische Neurologe und Psychiater Andrea Verga (1811 - 1894) im Jahre 1864. Er nannte das klinische Erscheinungsbild seiner Patientin „Prosopectasia“ (Vergrößerung des Gesichts) [4].

1886 beschrieb der französische Neurologe Pierre Marie (1853 - 1940) das typische klinische Bild mit der Hypertrophie von Händen, Füßen und Gesicht erstmals als Akromegalie (nach altgr. ἄκρος *akros*, ‚äußerst‘, und μέγας *megas*, ‚groß‘). Bei der Autopsie vermutete Marie einen Zusammenhang zwischen vergrößerter Hypophyse und vergrößerten inneren Organen [5]. Den Zusammenhang zwischen Akromegalie und der Vergrößerung der Hypophyse erkannte und beschrieb der litauisch-deutsche Internist und Endokrinologe Oskar Minkowski (1858 - 1931) im Jahre 1887 [6].

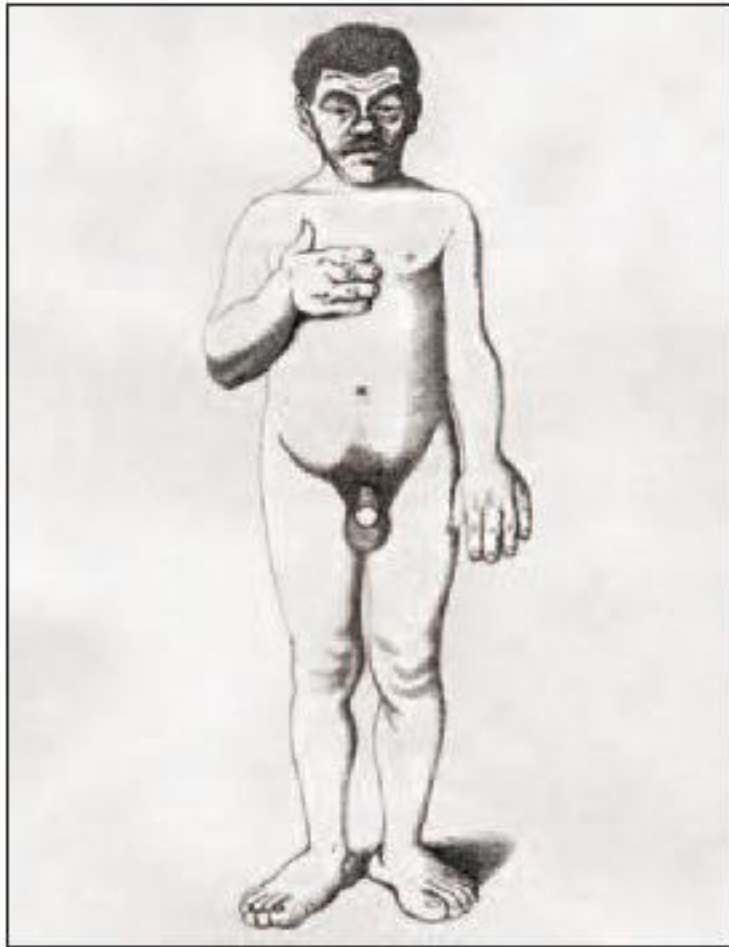


Abbildung 3: Klinische Merkmale der Akromegalie (Zeichnung aus der ersten deutschen Veröffentlichung zur Akromegalie von Oskar Minkowski (1887)) [6]

Der amerikanische Neurologe und Chirurg Harvey Cushing konnte 1909 zeigen, dass eine partielle Hypophysektomie die Symptome einer Akromegalie bessern kann. Er erkannte auch, dass der Erhalt von gesundem Hypophysengewebe lebenswichtig ist [7].

1.1.1 Epidemiologie und Prognose

Die Akromegalie ist eine seltene Erkrankung, die ihre Ursache in einer pathologischen Mehrproduktion von Wachstumshormon hat. Eine Metaanalyse von Populationsstudien aus verschiedenen geografischen Regionen mit verschiedenen Gesundheitssystemen zeigte eine Inzidenz von 2 bis 11 Fällen pro 1 Million Einwohner pro Jahr und einer Prävalenz von 28 - 137 Erkrankten pro 1 Million Einwohner [8]. In Deutschland rechnet man mit jährlich 200 - 300 Neuerkrankungen. Das mittlere Erkrankungsalter von 1344 Patienten (775 Frauen, 569 Männer) in einer Untersuchung des deutschen Akromegalie-Registers lag bei 41 Jahren (Spannweite 9 - 78 Jahre). Frauen und Männer sind gleichermaßen betroffen [9] [10].

Die Mortalität der unbehandelten Akromegalie ist nach Angaben in der Literatur um das 2- bis 3-fache erhöht [11]. Die Todesursache sind in der Regel Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Atemwegserkrankungen, cerebrovaskuläre Erkrankungen und nach manchen Untersuchungen auch Malignome [12]. In neueren Arbeiten wird das häufigere Auftreten der Malignome jedoch relativiert [13]. Die Prognose der Akromegalie hat sich insgesamt dank besserer Behandlungsmethoden in den letzten Jahren deutlich verbessert [11].

Ist die Erkrankung unter oder nach Behandlung in Remission, das heißt, liegt die Wachstumshormonkonzentration unter 1 ng/ml und die IGF-I-Konzentration im alters- und geschlechtskorrigierten Normbereich, so nähert sich das Sterberisiko dem der Allgemeinbevölkerung an [14] [15]. Bereits eine Reduktion des Wachstumshormonspiegels mindert die Mortalität [16]. Aber auch nach Normalisierung der Wachstumshormonsekretion sind Komorbiditäten wie arterielle Hypertonie, Herzinsuffizienz und Atemwegserkrankungen in aller Regel chronifiziert und bedürfen weiter der Therapie [17].

Die Lebensqualität wird auch nach abgeschlossener Behandlung noch negativ von der Akromegalie beeinflusst. So lässt sich vermuten, dass eine frühzeitige Diagnose und Therapie eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität mit sich bringen würde [18].

1.1.2 Ätiologie und Physiologie der Wachstumshormonregulation

Wachstumshormon ist ein Peptidhormon aus 191 Aminosäuren, wobei auch unterschiedlich lange Isoformen vorkommen [19] [20] [21]. Aufgesetzt auf eine sehr niedrige basale Sekretionsrate wird Wachstumshormon unter dualer hypothalamischer Kontrolle überwiegend nachts pulsatil sezerniert: Wachstumshormon-Releasing-Hormon (auch: Somatoliberin) stimuliert, Somatostatin hemmt die Synthese von Wachstumshormon. In diese Steuerungsvorgänge fließen zahlreiche Informationen aus dem zentralen Nervensystem wie der Schlaf-/Wach-Rhythmus ein [22].

Ein weiterer wichtiger Regulator der Wachstumshormonsekretion ist Ghrelin, das ebenfalls die Ausschüttung von Wachstumshormon stimuliert. Ghrelin wird als appetitanregendes Hormon überwiegend in neuroendokrinen Zellen des Magens produziert und steigt im Nüchternzustand an [23] [24] [25].

[illegible]

Die integrierte Sekretion von Wachstumshormon ist in der Embryonalphase intrauterin sehr hoch, fällt nach der Geburt ab, erreicht einen Höhepunkt in der Adoleszenz und sinkt danach wieder kontinuierlich ab [26]. Wachstumshormon wirkt über den Wachstumshormonrezeptor, der überwiegend in der Leber und im Knorpelgewebe, aber auch in nahezu allen Organen exprimiert wird. Es induziert so seine Effekte wie die Hemmung der Glukose-Aufnahme und die Lipolyse sowie die Synthese von Insulin-like growth factor I (IGF-I), der die Zellproliferation stimuliert und die Apoptose hemmt [17].

Die Konzentration von IGF-I ist ebenso wie die des Wachstumshormons in der Pubertät am höchsten und nimmt im Laufe des Lebens ab [28]. Der bedeutendste proliferative Effekt von IGF-I ist der auf die Entwicklung der langen Röhrenknochen während des physiologischen Wachstums [29].

10

Wachstumshormon selbst dar. Wichtige metabolische Wirkungen von Wachstumshormon sind die Hemmung der Glukoseaufnahme in Gewebe, die hepatische Glykogenolyse, die Stimulierung der Proteinsynthese sowie die Retention von Wasser und die Steigerung der renalen Kalziumausscheidung [30] [31].

1.1.3 Pathophysiologie und Klinik der Akromegalie

Eine Akromegalie entwickelt sich dann, wenn somatotrope Zellen des Hypophysenvorderlappens über lange Zeit hin unkontrolliert Wachstumshormon ausschütten. Die Ursache der Akromegalie sind in etwa 99 % der Fälle gutartige, monoklonale, autonom Wachstumshormon-sezernierende Adenome des Hypophysenvorderlappens, deren Funktion dem physiologischen Regelkreis nicht mehr folgt. Es kann sporadisch oder als Teil genetischer Syndrome auftreten [32]. Sehr selten kann die Erkrankung auch durch einen ektopen GH-produzierenden Tumor [33] [34], ein Hypophysenkarzinom [35] oder eine vermehrte orthotope oder heterotope Produktion von Wachstumshormon-Releasing-Hormon (GHRH) ausgelöst werden. Orte der vermehrten GHRH-Produktion sind typischerweise zentrale hypothalamische Gangliozytome und periphere neuroendokrine Tumore [36] [37]. Etwa 30 % der Tumore sezernieren neben Wachstumshormon auch Prolaktin [17] [38].

Das klinische Bild der Akromegalie lässt sich in lokale und systemische Symptome unterteilen. Eine Übersicht zeigt Abbildung 5.

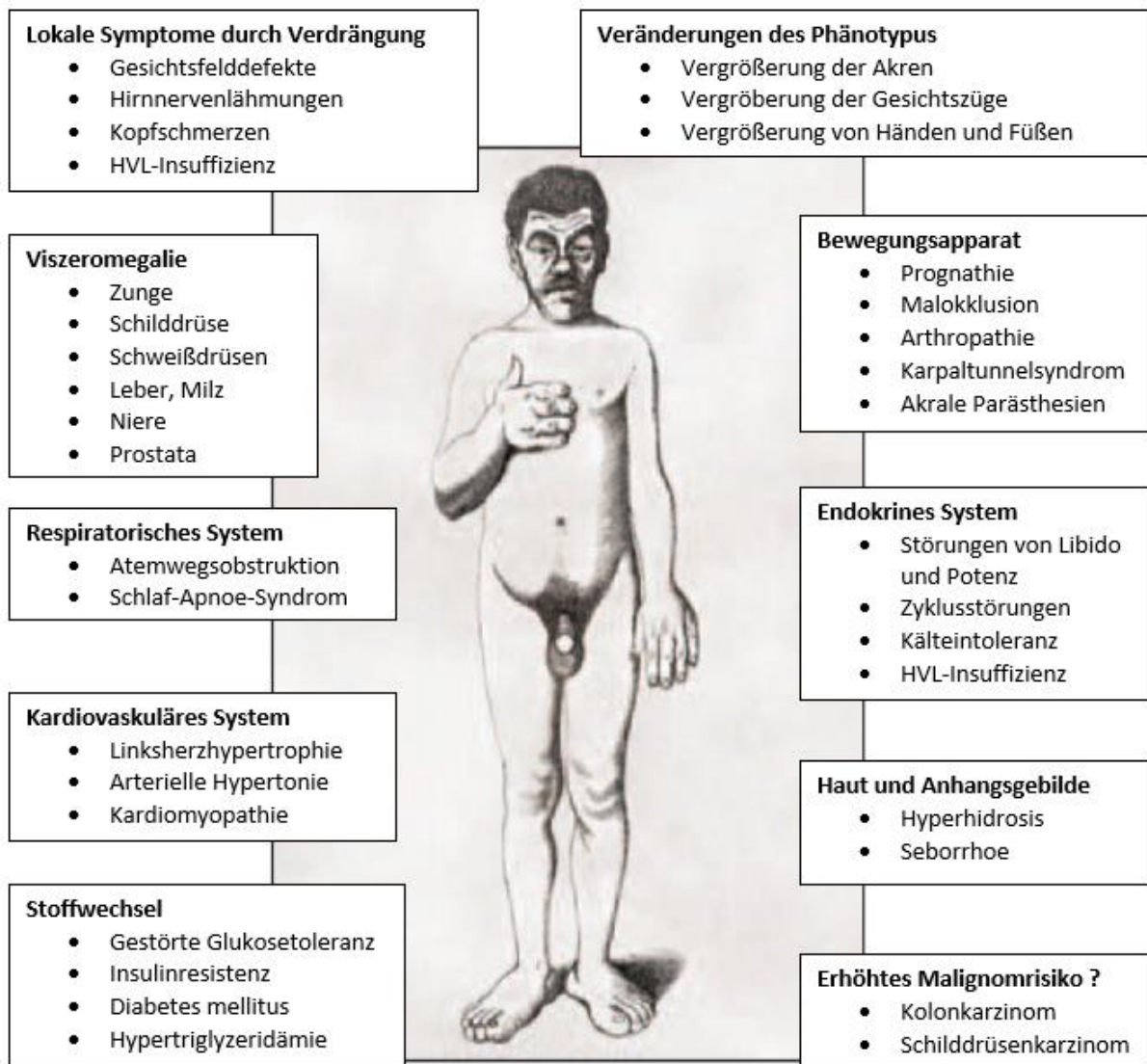


Abbildung 5: Klinische Zeichen der Akromegalie an einer Zeichnung aus der Publikation von Oskar Minkowski aus dem Jahre 1887 [6] [22]

Die vermehrte Produktion von Wachstumshormon führt zu morphologischen Veränderungen des gesamten Organismus. Die klinischen Zeichen der Akromegalie reichen von subtilen Vergrößerungen der Akren mit Veränderungen der Gesichtsphysiognomie, wie zum Beispiel der Vorwölbungen des Os frontale, bis zu einer Prognathie mit Malokklusion, Auseinanderweichen der Zähne und Weichteilschwellungen mit der charakteristischen Zunahme der Schuh- und Ringgröße. Aufgrund der Weichteilschwellungen entwickeln sich häufig auch periphere neurologische Störungen wie ein Karpal- oder Tarsaltunnelsyndrom mit Parästhesien an Händen und Füßen [22]. Wenn sich bei jungen Menschen Wachstumshormon-produzierende Hypophysenadenome vor Schluss der Epiphysen der langen Röhrenknochen entwickeln, ist ein Gigantismus die Folge.

Der GH-Exzess führt zudem ganz allgemein gesprochen zu einer Viszeromegalie. Die Vergrößerung der inneren Organe äußert sich bei den betroffenen Patienten in einer Kardiomegalie mit strukturellen und funktionellen Veränderungen des Herzmuskels, in einem vermehrten Wachstum der Darmschleimhaut

mit einer verstärkten Neigung zu Kolonpolypen, einem erhöhten Strumarisiko sowie einem erhöhten Risiko zur Prostatavergrößerung beim Mann. Häufig leiden die Patienten unter einer Hyperhidrosis, Kopfschmerzen und manchmal unter erheblichen Gelenkschmerzen bei akromegaler Arthropathie, welche durch irreversible Verdickung des Gelenkknorpels und Aufweitung des Gelenkspalts ausgelöst wird [39] [40].

Anatomische Veränderungen der kraniofazialen Knochen und Weichteile, insbesondere die Entstehung einer Makroglossie mit typischer kloßiger Sprache, kann zu Atemwegsobstruktion mit respiratorischer Insuffizienz und einem obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom (OSAS) führen [41] [42].

Nüchternhyperglykämie bis hin zum Diabetes mellitus und Fettstoffwechselstörungen mit niedrigem Gesamtcholesterin und hohen Triglyzeriden sind typische metabolische Konsequenzen der Erkrankung [30].

Die lokale zerebrale Raumforderung durch den Hypophysentumor kann suprasellär durch Kompression der Sehnerven zu Sehstörungen wie einer bitemporalen Hemianopsie bei Kompression des Chiasma opticum und parasellär zur Beeinträchtigung der Funktion anderer Hirnnerven führen. Hier sind insbesondere der Nervus oculomotorius und der Nervus abducens zu benennen, die durch den Sinus cavernosus verlaufen [43].

Durch das lokal verdrängende Wachstum des Hypophysentumors können die anderen Funktionen des Hypophysenvorderlappens, wie die Fähigkeit zur Sekretion von Gonadotropinen (luteinisierendes Hormon (LH) und follikelstimulierendes Hormon (FSH)), dem thyreotropen Hormon (TSH) und dem adrenocorticotropen Hormons (ACTH), beeinträchtigt werden. Folge sind Störungen des weiblichen Zyklus teilweise mit Hirsutismus, Störungen von Libido und Potenz sowie der Schilddrüsenfunktion im Sinne einer sekundären Hypothyreose und der Nebennierenfunktion mit Leistungsschwäche und Adynamie bis hin zu Koma und Tod [44]. Hierbei ist die am häufigsten ausfallende Hormonachse die gonadotrope Achse, gefolgt von der thyreotropen. Ein Ausfall der corticotropen Achse ist am seltensten [45].

Wichtige Faktoren, welche die Schwere der Erkrankung bestimmen, sind die Wachstumshormonspiegel vor und nach Therapie, die IGF-I-Konzentrationen, das Patientenalter, die Größe des Tumors, der Grad der Tumordinvasion in die Umgebung und die Dauer von Krankheitsbeginn bis zur Diagnosestellung [22]. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung sind mehr als 70 % der Wachstumshormon-produzierenden Tumoren Makroadenome mit einem Durchmesser von mehr als 10 mm [10] [46].

1.1.4 Diagnostik

Da die Akromegalie eine langsam fortschreitende Erkrankung mit zunächst meist unspezifischen Symptomen ist, liegen zwischen dem Auftreten erster Symptome und der Diagnosestellung mehrere Jahre [47] [48]. Die Diagnose anhand körperlicher Veränderungen ist erst spät möglich. Ungefähr 65 % der Diagnosen werden von Internisten (insbesondere Endokrinologen) und Hausärzten gestellt. Häufig wenden sich betroffene Patienten je nach Beschwerdebild auch an ihre Orthopäden, Neurologen, Augen- oder Zahnärzte und Gynäkologen [38] [47] [48]. Dabei benennen sie am häufigsten Veränderungen der Gesichtszüge, eine Vergrößerung von Händen und Füßen, visuelle oder neurologische Beschwerden oder gonadale Dysfunktion wie Libidoverlust oder sekundäre Amenorrhoe. Eine Angabe über die prozentuale Häufigkeit der bei Erstkontakt beschriebenen Symptome gibt Tabelle 1. Selten erfolgt die Diagnose auch als Zufallsbefund im Rahmen eines Arztbesuches oder bei einer Bildgebung des Kopfes, wenn ein Inzidentalom (= zufällig diagnostiziertes Hypophysenadenom) auffällt [47].

Symptom	Häufigkeit [%]
Wachstum der Akren	86
Veränderung der Gesichtsphysiognomie	74
Hyperhydrosis	48
Arthralgie	46
Kopfschmerzen	40
Hypogonadismus	38
Sehstörungen	26
Fatigue	26
Gewichtszunahme	18
Galaktorrhö	9

Tabelle 1: Übersicht über die bei Diagnosestellung am häufigsten genannten Symptome [38]

Die biochemische Diagnose einer Akromegalie wird durch den Nachweis der autonomen Sekretion von Wachstumshormon gestellt. Diese geschieht durch Messung der Wachstumshormonkonzentration über 2 Stunden nach oraler Belastung mit 75 g Glukose und durch die Messung der biologischen Wirkung von Wachstumshormon, die durch die Höhe der IGF-I-Konzentration abgebildet wird. Zum Ausschluss einer Akromegalie wird nach Glukosebelastung eine Suppression von GH unter 0,4 ng/ml bzw. unter 1 ng/ml bei weniger genauen Assays und eine IGF-I-Konzentration im alters- und geschlechtskorrigierten Normbereich gefordert [14] [49].

Die biochemische Diagnosestellung kann durch die Pulsatilität der Wachstumshormonsekretion, die Verknüpfung von Wachstumshormonsekretion mit den Schlafphasen und die Abhängigkeit der

Hormonsekretion vom Ernährungszustand, vom Glukosestoffwechsel und vom Alter des Patienten erschwert werden. Die Diagnostik wird auch durch unterschiedliche Referenzmaterialien und technische Unterschiede der Messmethoden erschwert [50] [51].

Die Kernspintomografie (MRT) der Hypophyse vor und nach Kontrastmittel mit einer Schichtdicke von 2 mm unter Anwendung der T1- und T2-Wichtung ist das empfindlichste Instrument um Hypophysentumoren und ihren Bezug zu den umgebenden Organen darzustellen. Nachrangig kommt die Computertomographie (CT) zum Einsatz, welche im Gegensatz zum MRT Verkalkungen und knöcherne Defekte sensitiver nachweisen kann [52]. Wenn sich hier trotz pathologischer Laborparameter keine Auffälligkeiten zeigen, muss nach einem ektopen Wachstumshormon-produzierendem Tumor gesucht werden [22].

1.1.5 Therapie

Die Therapie der Akromegalie basiert auf drei Säulen, die sowohl einzeln als auch in Kombination angewendet werden: neurochirurgische Entfernung des Hypophysenadenoms, medikamentöse Therapie und Bestrahlung. Jede der Behandlungsformen hat Stärken und Schwächen. Je nach Größe und Lage des Tumors wird ein individueller Therapieplan empfohlen [53].

Ziel muss immer die Heilung mit möglichst wenigen Nebenwirkungen sein. Hierunter versteht man die Normalisierung der GH- und IGF-I-Spiegel durch vollständige Entfernung der Tumormasse bei Erhalt oder sogar Verbesserung der Funktion der anderen Hypophysenachsen. Daraus resultiert die Reduktion der Mortalität sowie Verbesserung der Lebensqualität auf Grund der Symptomreduktion und der Therapie der Komorbiditäten [54] [55]. Gelingt die operative Entfernung des Tumors nicht, ist lediglich eine Kontrolle der Krankheitsaktivität im Sinne der Normalisierung der GH- und IGF-I-Spiegel sowie Symptomkontrolle möglich.

Die neurochirurgische Therapie Wachstumshormon-produzierender Hypophysenadenome ist in Abwesenheit von Kontraindikationen sowohl bei Mikroadenomen als auch bei großen Tumoren (ggf. auch nur als Dekompressionstherapie) als Therapie der ersten Wahl angezeigt. Hierfür wird in den meisten Fällen der transsphenoidale Zugang gewählt. Neben dem Wachstumshormonspiegel, dem Ausmaß der Invasivität sowie der Größe und der Ausdehnung des Tumors nehmen die Erfahrung des Chirurgen und die Fallzahl des operierenden Zentrums großen Einfluss auf das Operationsergebnis [56]. Während die Remissionsrate (IGF-I normal, GH < 1,0 ng/ml und oGTT-Nadir < 0,4 ng/ml) insgesamt in neueren Studien mit 34 % bis 85 % angegeben wird, liegt sie bei Mikroadenomen (< 1 cm) zwischen 75 % bis 90 % und bei Makroadenomen (≥ 1 cm) zwischen 45 % und 70 % [57].

Größere Tumoren, die zum Beispiel bereits den Sinus cavernosus infiltriert haben, können nicht vollständig entfernt werden. Durch Fortschritte der neurochirurgischen Therapie wie der endoskopische transsphenoidale Zugang, die Neuronavigation und das intraoperative MRT konnten die Ergebnisse auch bei größeren Tumoren in den letzten Jahren deutlich verbessert werden [57] [58].

Die Strahlentherapie kommt aufgrund des verzögerten Wirkeintritts sowie häufigen Nebenwirkungen lediglich bei Tumorrezidiven und dann, wenn die medikamentöse Therapie versagt oder nicht vertragen wird, zum Einsatz. Während früher eine mehrwöchige konventionelle externe Bestrahlung erfolgte, sind heute Methoden der stereotaktischen Radiochirurgie, wie „Gamma-Knife“, im Einsatz, die unter Schonung des umgebenden Gewebes gezielt hohe Strahlendosen auf kleine Tumormassen abgeben [59].

Nach einer Strahlentherapie sinken die erhöhten Spiegel von Wachstumshormon und IGF-I nur sehr langsam ab, bis zur Normalisierung kann es bis zu 15 Jahren dauern. Zudem entwickeln 50 % der Patienten 10 Jahre nach Strahlentherapie eine Hypophysenvorderlappeninsuffizienz mit Ausfall einer oder mehrerer Achsen [60]. Vor allem nach externer konventioneller Bestrahlung wurden Radionekrosen und Gefäßschäden insbesondere bei Patienten mit Diabetes mellitus beschrieben [61]. Die Remissionsrate 10 Jahre nach Bestrahlung wird mit 47 % angegeben [55].

Medikamentöse Ansätze zielen einerseits auf die Bindung an Somatostatin- oder Dopamin-Rezeptoren, die von den meisten somatotropen Adenomen exprimiert werden, sowie andererseits auf die kompetitive Hemmung von Wachstumshormonrezeptoren. Für die Therapie der Akromegalie stehen dementsprechend drei verschiedene Medikamentengruppen zur Verfügung: Somatostatin-Analoga, Dopaminrezeptor-Agonisten und ein Wachstumshormonrezeptor-Antagonist [17] [54].

Die am häufigsten angewandten Somatostatin-Rezeptor-Liganden binden mit unterschiedlicher Affinität an einzelne der 5 spezifischen Somatostatin-Rezeptor-Subtypen (SST1 - SST5), die gewebspezifisch exprimiert werden. Jeder der Subtypen hemmt die Adenylatcyclase durch Aktivierung unterschiedlicher Signalkaskaden. Somatotrope Zellen exprimieren vor allem die Subtypen SST2 und SST5, welche Signale zur Senkung der Wachstumshormonsekretion übermitteln. Da auch mehr als 90 % der Wachstumshormon-sezernierenden Adenome SST2 und SST5 exprimieren, sind Somatostatin-Rezeptor-Liganden effektive Substanzen zur Senkung der Wachstumshormonproduktion [62]. Zur Anwendung kommen die Somatostatin-Analoga Octreotid, Lanreotid und auch Pasireotid, die in retardierter Form etwa alle 4 Wochen injiziert werden [63] [64].

Wachstumshormon- und IGF-I-Spiegel können durch Senkung der GHRH-Sekretion im Hypothalamus oder in ektopen Tumoren mithilfe dieser Medikamente in etwa 65 % der Fälle normalisiert werden.

Bei 50 % der Patienten kommt es zu einer Tumorschrumpfung, die sich jedoch nach Absetzen der Medikation reversibel zeigt. Häufige Nebenwirkungen sind neben Schmerzen an der Injektionsstelle gastrointestinale Beschwerden, die Bildung von Gallensteinen sowie selten eine Sinusbradykardie [17] [65].

Die Wirkung von Dopaminrezeptor-Agonisten wie Cabergolin auf somatotrope Adenome ist zwar beschränkt, sie kommen dennoch oft zusammen mit Somatostatin-Analoga und seltener als Monotherapie zur Anwendung [66]. Eine Remission durch eine Monotherapie kann in einem Drittel oder durch eine Kombinationstherapie in 42 % bis 56 % erreicht werden [67], vor allem bei mildereren Verlaufsformen.

Das pegylierte Wachstumshormon-Analogon Pegvisomant blockiert Wachstumshormon-Rezeptoren durch hohe Bindungsaffinität ohne Auslösung einer Liganden-induzierten Signalkaskade und kann so die Wirkung durch die gesteigerte Wachstumshormonsekretion normalisieren. Die Substanz muss in der Regel täglich injiziert werden und kommt bei Resistenz gegen oder Intoleranz von Somatostatin-Analoga oder auch in Kombination mit Somatostatin-Analoga zur Normalisierung von IGF-I zur Anwendung. Die Wachstumshormonspiegel steigen unter Therapie mit Pegvisomant reaktiv im Durchschnitt um 70 % an, was auch dadurch bedingt ist, dass Pegvisomant aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit zu Wachstumshormon insbesondere in älteren Assays mitgemessen wird. Ein reaktives Tumorstadium wird selten beobachtet [68] [69]. Die Normalisierung der IGF-I-Spiegel und somit Remission tritt im Mittel in 80 % ein [70].

Gegenstand aktueller Forschungen ist auch das Alkylans Temozolomid, das durch DNA-Zerstörung den Tumorzelltod einleitet und somit zu einer Tumormassenreduktion und Reduktion der hormonellen Hypersekretion führt. Möglicherweise kann diese Substanz für besonders aggressive Wachstumshormon-produzierende Tumore eingesetzt werden [71].

Eine medikamentöse Erstlinien-Therapie kann Patienten mit großen parasellär ausgedehnten Tumoren ohne chirurgische Heilungschance angeboten werden oder Patienten, die zu krank für eine Operation sind oder eine solche ablehnen. Die Therapie mit Medikamenten kommt außerdem zur Anwendung, wenn durch eine Operation die Wachstumshormon- bzw. IGF-I-Spiegel nicht normalisiert werden konnten oder nach einer Bestrahlung die Wachstumshormon- bzw. IGF-I-Spiegel noch nicht normalisiert sind. Der Nutzen einer präoperativen medikamentösen Therapie ist nicht eindeutig belegt und wird kontrovers in der Literatur diskutiert [72] [73] [74].

1.1.6 Komorbiditäten

Die Sterblichkeit von Akromegalie-Patienten ist höher als die der gesunden Allgemeinbevölkerung. Ursachen dafür sind unter anderem die häufig auftretende pathologische Glukosetoleranz oder

Diabetes mellitus mit Hyperglykämien, die arterielle Hypertonie und die akromegale Kardiomyopathie [12]. Die Schwere der Begleiterkrankungen wird durch die Wachstumshormonspiegel und die IGF-I-Konzentrationen vor und nach Therapie, das Alter des Patienten, die Größe des Tumors, der Grad der Tumorinvasion in die Umgebung und die Dauer vom Krankheitsbeginn bis zur Diagnosestellung beeinflusst [75].

Skelettveränderungen verursachen die schwerwiegendsten Behinderungen und beeinträchtigen die Lebensqualität der Patienten auch noch unter adäquater Kontrolle der biochemischen Aktivität der Akromegalie stark. Die akromegale Arthropathie ist charakterisiert durch Knorpelverdickung, Erweiterung des Gelenkspalts, Synovialitis, extraartikuläre Kalzifikationen und Osteophytenbildung. Bis zu 70 % der Patienten mit Akromegalie leiden unter schweren degenerativen Veränderungen der großen Gelenke, einer Skoliose, Kyphose und/oder Wirbelkörperfrakturen mit erheblichen Schmerzen und Behinderungen [40] [76]. Die akromegale Arthropathie verschlimmert sich im Laufe der Zeit kontinuierlich, wenn die Wachstumshormonsekretion nicht kontrolliert werden kann [77].

Funktionsstörungen des Respirationstrakts sind überwiegend durch Weichteilschwellungen, Nasenpolypen und eine Vergrößerung der Lunge bedingt. Das bei bis zu 50 % der Patienten auftretende obstruktive Schlafapnoe-Syndrom mit Episoden nächtlichen Sauerstoffmangels wird auch direkten Wirkungen von Wachstumshormon auf das zentrale Nervensystem zugeschrieben [42] [78].

Hohe Wachstumshormon- und IGF-I-Spiegel sind auch für die strukturellen und funktionellen Veränderungen am Herzen verantwortlich. Bis zu 60 % der Patienten leiden zum Zeitpunkt der Diagnosestellung unter Herzrhythmusstörungen, Bluthochdruck und Veränderungen an den Herzklappen [42] [79].

Ob sich das relative Krebsrisiko der Patienten mit Akromegalie vom Krebsrisiko der allgemeinen Bevölkerung unterscheidet, ist nicht geklärt. Eine prospektive kontrollierte koloskopische Studie zeigte ein deutlich erhöhtes Risiko für diese Patienten, an einem Kolonkarzinom zu erkranken [16]. Eine retrospektive Analyse des Deutschen Akromegalie Registers konnte keine erhöhte Inzidenz des Kolonkarzinoms im Kollektiv nachweisen [13]. Denkbar ist auch, dass die Malignome dabei nicht häufiger auftreten, sondern durch eine gesteigerte Wachstumsrate eine höhere Aggressivität zeigen [17].

Bis zu 92 % der Patienten mit Akromegalie entwickeln eine Struma [80]. Die Häufigkeit von Schilddrüsenkarzinomen, in der Regel papillären Mikrokarzinomen, reichen bei Akromegalie-Patienten in der Literatur von 1,2 bis 10,6 %, wobei eine in den letzten Dekaden zunehmende Inzidenz mit dem Anstieg der Schilddrüsenkarzinome der Allgemeinbevölkerung einhergeht. Diese wird auf eine intensiviertere Diagnostik zurückgeführt. Die Mortalität am Schilddrüsenkarzinom unter Patienten mit

Akromegalie ist aber niedrig, woraus geschlossen wird, dass die gefundenen Mikrokarzinome als risikoarm einzustufen sind [39] [81].

1.2 Nierenfunktion und Wachstumshormon

Ein Kennzeichen der Akromegalie ist die allgemeine Viszeromegalie, die nahezu alle Organe, insbesondere die Zunge und die Speicheldrüsen, aber auch die Nieren, betrifft.

Die Niere spielt eine zentrale Rolle in der Homöostase des Organismus, indem sie die Ausscheidung von Flüssigkeiten und Elektrolyten den körperlichen Bedürfnissen anpasst. Sie hält eine stabile Zusammensetzung des Extrazellulärraums trotz großer qualitativer und quantitativer Variation der Aufnahme von Wasser und darin gelösten Stoffen aufrecht. Diese lebensnotwendigen Funktionen werden durch komplexe intrarenale und neurohumorale Regulationsmechanismen kontrolliert.

In den Nieren werden Blutanteile unterhalb einer gewissen Größe abfiltriert, für den Organismus wichtige Moleküle größtenteils wieder rückresorbiert, andere zusätzlich sezerniert und die wässrige Lösung vor ihrer Ausscheidung konzentriert. Weiterhin ist die Niere zur Gluconeogenese in der Lage. Sie produziert darüber hinaus Hormone, wie beispielsweise Erythropoetin, und ist der Abbauort von Peptidhormonen.

Umgekehrt werden viele Nierenfunktionen durch Hormone gesteuert. Über das in der Niere selbst gebildete Renin kann ein für ihre Durchblutung hinreichend hoher Blutdruck herbeigeführt werden.

Die funktionelle Grundeinheit der Niere ist das Nephron, das aus Glomerulus und tubulärem System besteht. Die prinzipielle Funktionsweise eines Nephrons lässt sich grob in zwei Prozesse unterteilen: Im ersten Prozess, der im Glomerulus stattfindet, wird der Primärharn aus dem Blut durch Querstromfiltration abfiltriert. Dabei werden Bestandteile oberhalb einer bestimmten Größe, darunter die Blutkörperchen und größere Moleküle, zurückgehalten. Somit sind in dem Ultrafiltrat nur die niedermolekularen Bestandteile des Blutplasmas enthalten. Dieser Primärharn enthält die Bestandteile, die ausgeschieden werden sollen, aber auch – und überwiegend – zahlreiche Stoffe, die für den Körper wertvoll sind.

In einem zweiten Prozess, der im Anschluss im tubulären System abläuft, werden diese wertvollen Stoffe wie Zucker, Aminosäuren und Elektrolyte wieder kontrolliert in den Blutkreislauf zurückgeholt. Weiterhin wird auch ein Großteil des abgefilterten Wassers reabsorbiert. Diese Vorgänge der Resorption laufen neben solchen mit aktiver Sekretion von ausscheidungspflichtigen Substanzen in den Harn in verschiedenen Abschnitten des Tubulussystems ab. Die Tubuli konzentrieren den

Primärharn somit zum Endharn, der sich im Nierenbecken sammelt und über den Ureter zur Harnblase geleitet wird. Pro Tag durchfließen bei einem erwachsenen Menschen etwa 1.800 Liter Blut die Nieren, was etwa dem 300-fachen des Blutvolumens des Körpers entspricht. Daraus filtern die beiden Organe im Rahmen der glomerulären Filtration täglich etwa 180 Liter Primärharn, der auf weniger als zwei Liter Endharn (Urin) konzentriert wird [31].

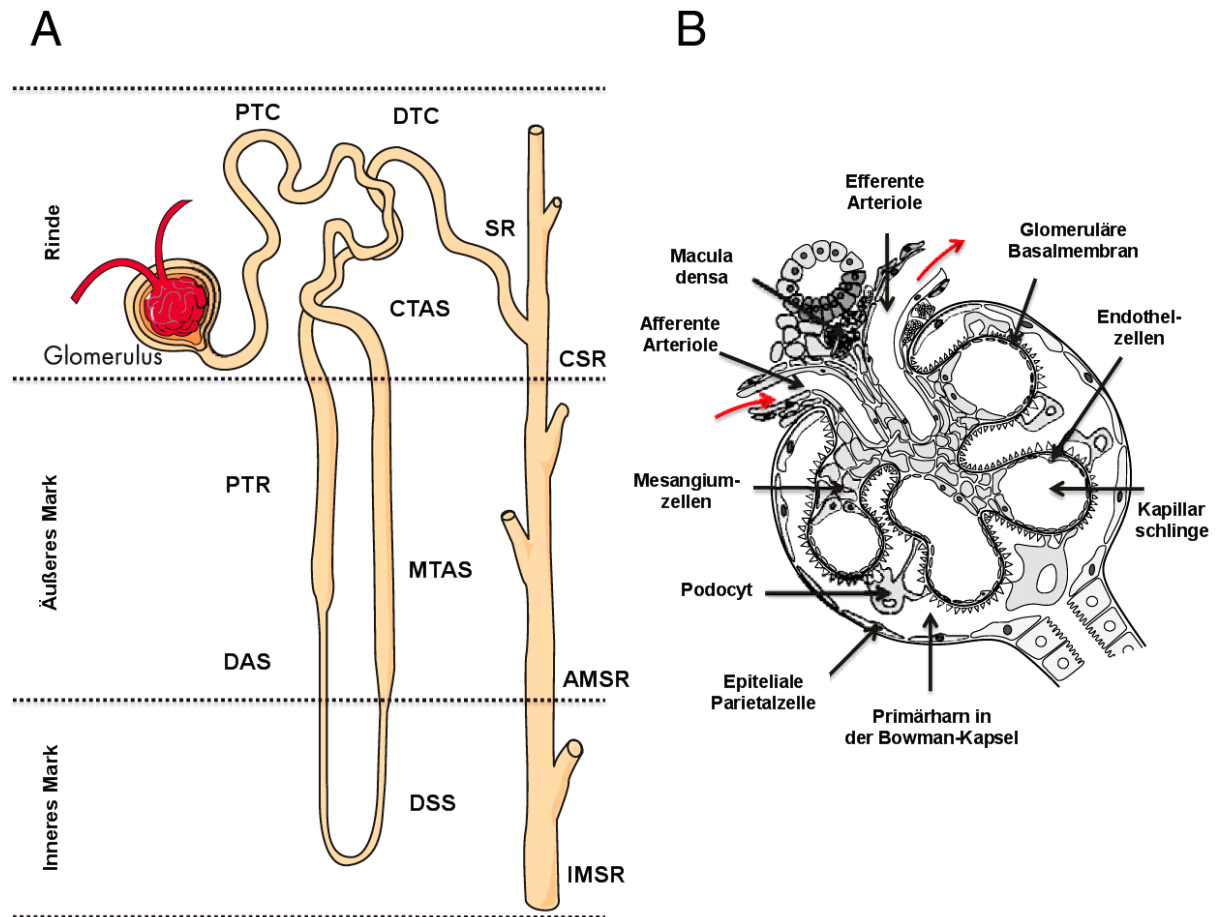


Abbildung 6: Schematische Darstellung eines Nephrons und eines Glomerulus nach [31]

A Schematische Darstellung eines Nephrons (PCT- Proximaler Tubulus, Pars convoluta, PTR - Proximaler Tubulus, Pars recta, DAS - dünner absteigender Teil der Henle-Schleife, DSS - dünner aufsteigender Schenkel der Henle-Schleife, MTAS - Markanteil des aufsteigenden Schenkels der Henle-Schleife, CTAS - Rindenanteil des aufsteigenden Schenkels der Henle-Schleife, DTC - distaler Tubulus contortus, SR - Sammelrohr, CSR - corticales Sammelrohr, AMSR - äußeres medulläres Sammelrohr, IMSR - inneres medulläres Sammelrohr)

B Schematische Darstellung eines Glomerulus

GH und IGF-I regulieren neben ihren wachstumsvermittelnden Eigenschaften eine Reihe von biologischen Funktionen in zahlreichen Organen einschließlich der Nieren. So können GH-Rezeptoren als Voraussetzung für eine Wirkung von Wachstumshormon in der gesamten Niere mit der größten Dichte im Bereich des proximalen Tubulus nachgewiesen werden [82] [83].

In der Niere wirkendes IGF-I stammt zwar zum größten Teil aus der Leber, wird aber auch lokal von Stromazellen der Niere als autokriner oder parakriner Faktor unter dem Einfluss von Wachstumshormon synthetisiert [84]. IGF-I-Rezeptoren finden sich vor allem in den Glomeruli, im Bereich der distalen Tubuli und der Sammelrohre [85].

Im Tierexperiment konnte gezeigt werden, dass der Mangel an Wachstumshormonrezeptoren bei Wachstumshormonrezeptor-Knock-out-Mäusen zur Entwicklung kleiner Nieren führt, was ein Hinweis darauf ist, dass GH und sein Rezeptor eine wesentliche Rolle bei der (Größen-)Entwicklung der Nieren spielen [86].

Schon vor mehr als 50 Jahren wurde beschrieben, dass Wachstumshormon durch IGF-I vermittelt die glomeruläre Filtrationsrate über die Senkung des Gefäßwiderstandes in den afferenten und efferenten Arteriolen des Glomerulus steigert [87]. Zusätzlich zur vermehrten glomerulären Perfusion vermehren GH und IGF-I das extrazelluläre und das Plasmavolumen und steigern auch dadurch die glomeruläre Filtration [88].

Auf Ebene der Tubuli ist die Retention von Natrium im Körper eine wesentliche Wirkung von Wachstumshormon und IGF-I. Die Wirkung scheint bei Männern stärker als bei Frauen zu sein [89].

Diese Natrium-retinierende Wirkung wurde zunächst allein durch eine Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) erklärt [90]. Neuere Untersuchungen weisen eher auf einen direkten Effekt von GH und IGF-I auf die distal tubuläre Resorption von Wasser und Natrium mithilfe von Aldosteron hin [91] [92]. Auf molekularer Ebene scheint IGF-I via IGF-Rezeptor den Natriumtransport über den epithelialen Natriumkanal (ENaC) im distalen Nephron zu beeinflussen und die Natriumrückresorption zu steigern. Über diesen Kanal kann Natrium, das dann mittels der Na/K-ATPase der Zelle wieder entzogen wird, über die apikale Membran polarisierter Epithelien eintreten [93]. Aldosteron reguliert seinerseits die ENaC-abhängige Natriumrückresorption über zahlreiche schnell verfügbare Mechanismen während IGF-I mit stabiler Konzentration über den Tag für einen basalen Natriumtransport über die apikale Zellmembran in die Epithelzelle sorgt. Der ENaC-abhängige Natriumtransport scheint bei Patienten mit aktiver Akromegalie erhöht [94] [95].

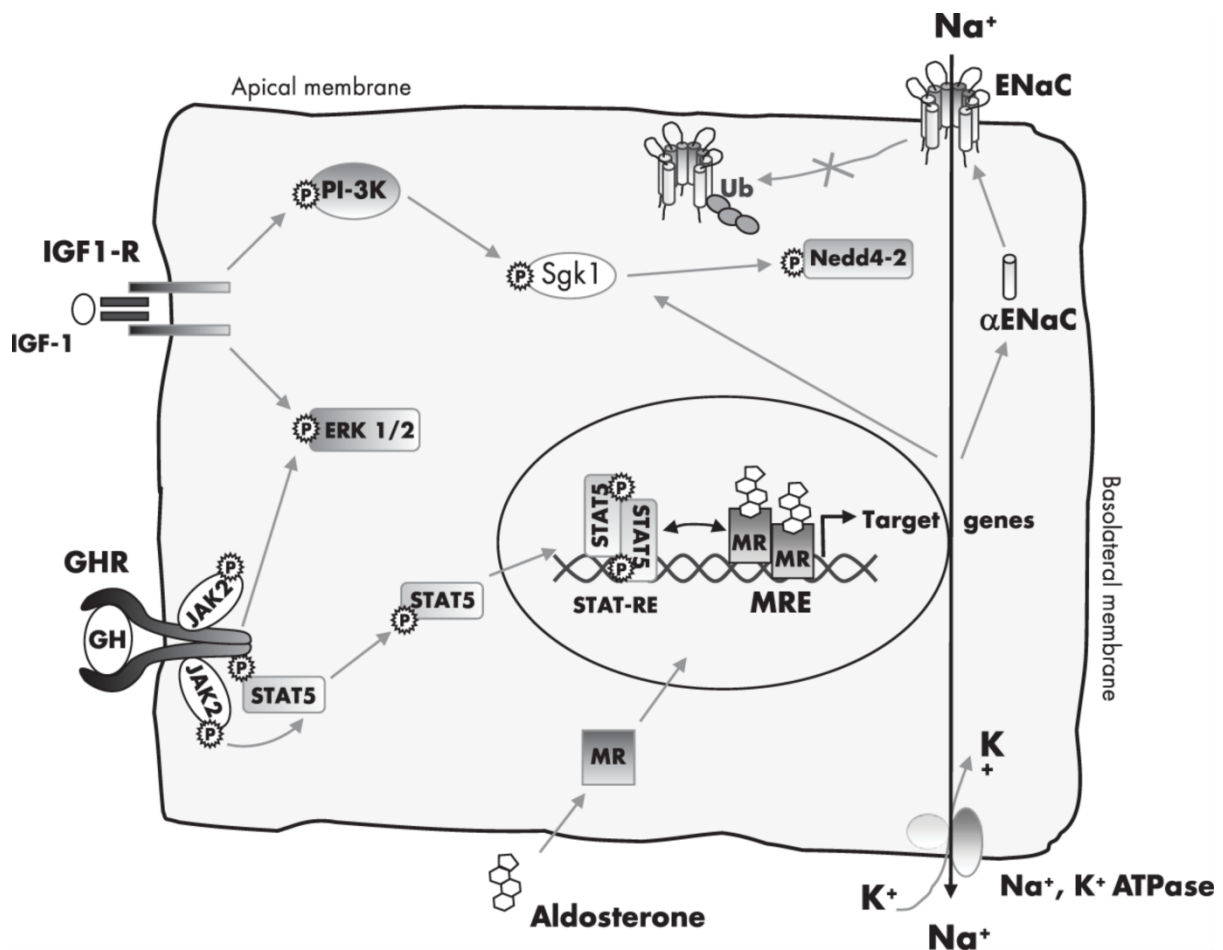


Abbildung 7: Modell der Wirkung von GH und IGF-I auf die Zellen des distalen Tubulusapparates nach [151]

Die Bindung von GH an den GH-Rezeptor aktiviert die JAK2/STAT5- und MAPK-Kaskaden und führt zu einer Aktivierung von Nieren-spezifischen GH-Zielgenen einschließlich des ENaC-Gens. IGF-I aus lokaler Produktion oder aus dem Kreislauf bindet an den IGF-I-Rezeptor und reguliert die Menge der ENaC über eine Aktivierung der Phosphatidylinositol 3-Kinase (PI-3K)-abhängigen Serin/Threonin-Proteinkinase (Sgk1) sowie die Wahrscheinlichkeit, dass ENaC geöffnet sind. Die beiden Hormone wirken so synergistisch bei der Stimulation des transepithelialen Natriumtransports.

P - phosphoryliert; Ub, - ubiquitinyliert; STAT-RE, STAT (Signal Transducers and Activators of Transcription) - Reaktionskaskade; MR - Mineralocorticoidrezeptor; MRE - MR-Reaktionskaskade.

Die Niere reguliert auch die Phosphathomöostase des Körpers, indem sie die renale Phosphatausscheidung an die Phosphataufnahme anpasst. 90 % des filtrierten Phosphats werden im proximalen Tubulus rückresorbiert. Die Regulation erfolgt durch die koordinierte Wirkung des aus dem Knochen stammenden Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23 (FGF23) und dem Membran-gebundenen Protein Klotho zusammen mit Parathormon und Vitamin D [96]. FGF23 steigert die renale Phosphatausscheidung über eine Inaktivierung des Natrium-Phosphat-Kotransporters im proximalen Tubulus der Niere [97]. Dass Wachstumshormon die Phosphatrückresorption steigert, ist seit mehr als 50 Jahren bekannt. Da eine GH-Gabe die Phosphatrückresorption erst mit einer gewissen Latenz steigert, ist von einer IGF-I-vermittelten Wirkung auf das FGF23-Klotho-System auszugehen [98]. Bei Patienten mit Akromegalie konnte postoperativ ein Abfall sowohl der Phosphat- als auch der FGF23-

Konzentrationen ohne Nachweis eines signifikanten Zusammenhangs gezeigt werden [99] [100]. Der Mechanismus funktioniert unabhängig von Parathormon und beruht auf einer Modulation der maximalen tubulären Reabsorptionsrate für Phosphat. IGF-I steigert die Phosphatrückresorption sowohl über die apikale als auch über die basolaterale Membran der tubulären Zellen [97].

Die Calciumkonzentration im Serum wird durch die Koordination von intestinaler Absorption, renaler Reabsorption und ossärer Resorption durch Parathormon und aktivem Vitamin D₃ (Calcitriol) in engen Grenzen gehalten [101]. GH und IGF-I passen den Calciumstoffwechsel dem gesteigerten Bedarf in der Wachstumsphase überwiegend durch eine Wirkung auf den Vitamin-D-Stoffwechsel im Sinne einer gesteigerten Bildung von Calcitriol im proximalen Tubulus an [102]. Bei Wachstumshormonexzess und -mangel wird die renale Calciumexkretion zwar beeinflusst, jedoch ist die GH-/IGF-I-Wirkung auf die Niere durch gleichzeitige Veränderung der intestinalen Calciumreabsorption schwer zu beurteilen. Letztlich scheint die renale Calciumreabsorption im distalen Tubulus stimuliert zu werden, während der Transport im Bereich der Henle-Schleife unbeeinflusst bleibt. Der Calciumtransport im distalen Tubulussystem erfolgt über den epithelialen Calciumkanal (TRPV5), die IGF-I-stimulierte Calcitriolproduktion scheint die Expression des Calciumkanals zu steigern [103].

Wachstumshormon stimuliert die renale tubuläre Gluconeogenese direkt über GH-Rezeptoren der Tubuluszellen. Unter Fastenbedingungen kann die Niere daher zu bis zu 40 % der endogenen Glukoseproduktion betragen, um die Glukosehomöostase aufrecht zu erhalten [104] [105].

Bei der Akromegalie ist die Niere hohen Konzentrationen von Wachstumshormon und IGF-I ausgesetzt, was Auswirkungen auf die Größe aber auch glomeruläre und tubuläre sowie metabolische Funktionen hat. Diese Effekte überlagern sich mit Komorbiditäten der Akromegalie wie Bluthochdruck oder Diabetes mellitus, die für sich selbst die Niere beeinflussen.

Die hier aufgeführten Beobachtungen zeigen, dass GH und IGF-I die Nierenfunktion nachhaltig beeinflussen, so dass es sinnvoll erschien, auch den Einfluss von GH und IGF-I auch auf Nierenmorphologie und -funktion an einem großen Kollektiv erwachsener Akromegalie-Patienten im klinischen Setting zu untersuchen.

2 Patienten und Methodik

Die Untersuchungen wurden an einem Kollektiv erwachsener Patienten mit Akromegalie durchgeführt. Unter standardisierten Bedingungen wurden laborchemische Untersuchungen von Serum und Urin, welche die Aktivität der Akromegalie und die Nierenfunktion beurteilen lassen, bestimmt. Zudem wurde die Nieren(patho)morphologie sonographisch beurteilt.

Das Ziel war dabei, die Frage zu beantworten, ob sich an diesem Patientenkollektiv aus dem klinischen Alltag Einflüsse der Akromegalie auf die Nierenfunktion oder Nierenmorphologie zeigen lassen.

Da in Fallbeschreibungen und Studien mit kleineren Patientenkollektiven gehäuft Zeichen der chronischen Nierenschädigung mit gesteigerter Retention und überdurchschnittlich häufig Mikrokonkremente beschrieben wurden, sollte zur Frage der Reproduzierbarkeit auch diesen Aspekten nachgegangen werden.

2.1 Studiendesign

Bei den durchgeführten Untersuchungen handelte es sich um eine ambulant durchgeführte, offene und nicht randomisierte Querschnittsstudie. Das Modell einer Querschnittsstudie ermöglicht, Patienten unabhängig von Erkrankungsdauer und Behandlungserfolg einzuschließen. Man kann mit Querschnittstudien Zusammenhänge zwischen einzelnen Variablen erkennen, aber nichts über deren zeitliche Entwicklung oder Kausalität aussagen [106].

2.2 Methodik

2.2.1 Ethikvotum

Die vorliegende Untersuchung wurde im Rahmen des Exzellenz-Netzwerks für neuroendokrine Tumoren München (NeoExNETTM) durchgeführt. Dabei handelt es sich um ein Register von Patienten mit neuroendokrinen Tumoren des gastro-entero-pankreatischen Systems und Hypophysenadenomen. Bei separater schriftlicher Einwilligung kann außerdem die Sammlung von Blut-, Urin- und Tumorproben erfolgen. Ziel dieses Netzwerkes ist neben dem Gewinn neuer Erkenntnisse über die Entwicklung neuroendokriner Tumoren auch die Beschreibung biologischer Merkmale in Bioproben um den Verlauf der Erkrankung oder das Therapieansprechen besser prognostizieren zu können (siehe Anhang Patienteninformation NeoExNETTM).

Das Register wird entsprechend den Grundsätzen der Good Clinical Practice geführt. Alle Patienten wurden ausführlich aufgeklärt und stimmten nach ausreichend Bedenkzeit schriftlich in die Teilnahme ein. Für die zusätzlichen Erhebungen im Rahmen dieser Studie wurden die betroffenen Patienten

gesondert aufgeklärt und die Einwilligung schriftlich dokumentiert. Ein Ethikvotum liegt unter der Projektnummer 152-10 vor.

2.2.2 Studienvorbereitung und -ablauf

Am Tag des Termins in der Ambulanz erfolgte bei den Patienten Anamnese, Puls- und Blutdruckmessung, Blutentnahme und Urinabgabe sowie Sonographie der Nieren.

2.2.3 Anamnese und körperliche Untersuchung

Im Rahmen des ärztlichen Gesprächs wurde die Anamnese von Größe und Gewicht sowie die Eigen- und Familienanamnese hinsichtlich arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus und Nierenerkrankungen erhoben. Die Medikamentenanamnese umfasste sowohl die für die Behandlung der Akromegalie als auch für die Behandlung der Begleiterkrankungen erforderlichen Medikamente. Die körperliche Untersuchung wurde nach anamnestischen Angaben orientierend durchgeführt und umfasste zumindest die Messung von Blutdruck und Puls sowie auch die Bestimmung von Körpergröße und Körpergewicht.

Anhand der erhobenen Parameter wurden der mittlere arterielle Blutdruck (MAD) sowie der Body-Mass-Index (BMI) anhand folgender Formeln berechnet:

$$MAD [mmHg] = \frac{(2 * Diastolischer Blutdruck [mmHg] + Systolischer Blutdruck [mmHg])}{3}$$

$$BMI [\frac{kg}{m^2}] = \frac{Körpergewicht [kg]}{(Körpergröße [m])^2}$$

2.2.4 Laboruntersuchung

Die Untersuchungen des Blutes und des Spontanurins wurden im klinisch-chemischen und im endokrinologischen Labor der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV der LMU München durchgeführt.

2.2.4.1 Blutuntersuchungen

Die Blutentnahme erfolgte durch eine einmalige Venenpunktion nach einer 10-minütigen Ruhephase im Sitzen.

2.2.4.1.1 Endokrinologische Laborparameter

Als Hauptparameter für die Charakterisierung der Aktivität der Akromegalie diene die Konzentration von Insulin-like growth factor I (IGF-I) [27]. Da die Normwerte der IGF-I-Spiegel alters- und geschlechtsabhängig sind, wurden sie zur Einteilung der Krankheitsaktivität als Vielfaches (x) des jeweils anzuwendenden oberen Normwerts angegeben (xULN = multiple upper limit of normal) [28].

$$xULN = \frac{IGF - I \text{ (gemessen)}}{\text{alters - und geschlechtsspezifischer oberer Grenzwert IGF - I}}$$

Anhand des xULN lässt sich die Krankheitsaktivität üblicherweise in 3 Gruppen teilen: eine kontrollierte Akromegalie wird definiert durch einen $xULN \leq 1$, eine aktive Akromegalie durch einen $xULN > 1$, wobei ein xULN bis 1,3 als partielle Remission verstanden wird. Für die vorliegende Arbeit nahmen wir eine dichotome Klassifizierung vor: so wurden Patienten, die sich zum Zeitpunkt der Untersuchung in partieller Remission befanden und in der darauffolgenden Kontrolluntersuchung bzw. unter Berücksichtigung des gesamten Verlaufes als kontrolliert galten, ebenso in die Gruppe der kontrollierten Akromegalie klassifiziert. Alle übrigen Patienten mit einem $xULN > 1$ wurden der Gruppe der aktiven Akromegalie zugeordnet.

Zusätzlich wurde Wachstumshormon, welches aufgrund der pulsatilen Ausschüttung nicht zur Beurteilung der Krankheitsaktivität verwendet wurde, und IGF-I-Binding-Protein-3 (IGFBP-3) bestimmt. Zur Bestimmung dieser drei Parameter wurde eine Chemilumineszenz-Technologie (IDS-iSYS Immunoassay Analyzer) verwendet [28]. Weiterhin wurden Aldosteron und Renin bestimmt [107].

Während der Studie erfolgte nach den 28 Patienten ein Assaywechsel für die Bestimmung von Aldosteron von Coat-a-Count RIA der Firma Siemens (Referenzbereich 40 - 310 pg/ml) auf DiaSorin Liaison® Analyzer, Chemilumineszenz – Immunoassay (CLIA) (Referenzbereich <30 - 353 pg/ml). Die Renin-Werte wurden während der gesamten Studie mittels DiaSorin Liaison® Analyzer bestimmt.

Weiterhin wurden Aldosteron und Renin bestimmt. Der Aldosteron-Renin-Quotient (ARQ) wurde sowohl im Labor direkt bestimmt als auch mittels folgender Formel berechnet [108].

$$ARQ \left[\frac{pg/ml}{mU/l} \right] = \frac{\text{Aldosteron [pg/ml]}}{\text{Renin [\mu U/ml]}}$$

2.2.4.1.2 Allgemeines Labor

Im Allgemeinen klinisch-chemischen Labor erfolgte die Bestimmung folgender Parameter mit laborüblichen Methoden: Natrium, Kalium, Chlorid, Osmolalität, Glukose, Harnstoff, Harnsäure,

Kreatinin, korrigiertes Calcium, Magnesium, Phosphat, 25-OH-Vitamin-D₃, intaktes Parathormon, Gesamteiweiß, Albumin, HbA1c und Cystatin C. Das Cystatin C wurde mit Tina-quant Cystatin C Gen.2 der Firma Roche bestimmt. Der immunturbidimetrische Test erfolgte mittels Cobas c 702 Modul. Cystatin C als weiterer Parameter der Nierenfunktion ist ein Cysteinproteasen-Inhibitor, der von allen kernhaltigen Körperzellen in einer über das ganze Leben hin nahezu konstanten Rate produziert wird. Die Eliminierung aus dem Kreislauf erfolgt fast ausschließlich über die glomeruläre Filtration. 99 % werden im proximalen Tubulus reabsorbiert und dann in den Tubuluszellen abgebaut. Die Serumkonzentration von Cystatin C ist von der Muskelmasse unabhängig. Aufgrund der kürzeren Halbwertszeit ist das Cystatin C sensitiver als das Kreatinin [109][110][111]. Im Rahmen der Studie wurde die GFR anhand verschiedener Formeln abgeschätzt bzw. berechnet:

1. Nach der Cockcroft-Gault-Formel:

$$GFR = \frac{140 - \text{Alter}}{\text{Serum} - \text{Kreatinin [mg/dl]}} * \frac{\text{Gewicht}}{72} * (0,85 \text{ bei Frauen})$$

Die Cockcroft-Gault-Formel überschätzt die glomeruläre Filtrationsrate, da sie die tubuläre Sekretion nicht berücksichtigt [112]. Zur genaueren Berechnung wird heutzutage zusätzlich die Körperoberfläche (KOF) nach der Dubois-Formel berücksichtigt [113]:

$$GFR \left[\frac{\text{ml}}{\text{min}} \right] = \frac{140 - \text{Alter}}{\text{Kreatinin [mg/dl]}} * \frac{\text{Gewicht}}{72} * 0,85 (\text{bei Frauen}) * \left(\frac{\text{KOF [m}^2\text{]}}{1,73 \text{ m}^2} \right)$$

$$\text{KOF [m}^2\text{]} = 0,20247 * \text{Körpergröße}^{0,725} [\text{m}] * \text{Gewicht}^{0,425} [\text{kg}]$$

2. Nach der MDRD-Formel (Modification of Diet in Renal Disease):

Seit 1989 wurde in der USA an einem großen Patientenkollektiv mit Nierenfunktionseinschränkungen die Auswirkungen einer proteinarmen Kost auf den Verlauf einer chronischen Nierenerkrankung untersucht (Modification of Diet in Renal Disease Study, MDRD-Studie) und daraus 1999 die MDRD-Formel in mehreren Variationen entwickelt. Als Standard hat sich die Berechnung der GFR anhand einer Formel durchgesetzt, die die vier Variablen Alter, Geschlecht, Hautfarbe und Serum-Kreatinin beinhaltet:

$$eGFR \left[\frac{\text{ml}}{\text{min}} \right] = 186 * \text{Kreatinin} \left[\frac{\text{mg}}{\text{dl}} \right]^{-1,154} + \text{Alter [Jahre]}^{-0,203} * 0,742 (\text{bei Frauen}) \\ + 1,210 (\text{bei schwarzer Hautfarbe})$$

Die MDRD-Formel benötigt keine Angabe des Körpergewichts, da sie die GFR für eine standardisierte Körperoberfläche von 1,73 m² angibt. Bei Menschen mit moderater bis schwerer chronischer

Einschränkung der Nierenfunktion ist diese Formel aussagekräftiger als die Cockcroft-Gault-Formel, jedoch ist die Aussagekraft bei Nierengesunden nicht geklärt [114] und bei Personen über 70 Jahren nicht abschließend validiert.

3. Nach der CKD-EPI-Formel (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) [115]:

	Kreatinin	Cystatin C	
Weiblich	≤ 0,7	≤ 0,8	$GFR = 130 \times (Kreatinin/0,7)^{-0,248} \times (Cystatin\ C/0,8)^{-0,375} \times 0,995^{Alter} \times 1,08$ (bei schwarzer Hautfarbe)
		> 0,8	$GFR = 130 \times (Kreatinin/0,7)^{-0,248} \times (Cystatin\ C/0,8)^{-0,711} \times 0,995^{Alter} \times 1,08$ (bei schwarzer Hautfarbe)
	> 0,7	≤ 0,8	$GFR = 130 \times (Kreatinin/0,7)^{-0,601} \times (Cystatin\ C/0,8)^{-0,375} \times 0,995^{Alter} \times 1,08$ (bei schwarzer Hautfarbe)
		> 0,8	$GFR = 130 \times (Kreatinin/0,7)^{-0,601} \times (Cystatin\ C/0,8)^{-0,711} \times 0,995^{Alter} \times 1,08$ (bei schwarzer Hautfarbe)
Männlich	≤ 0,9	≤ 0,8	$GFR = 130 \times (Kreatinin/0,9)^{-0,207} \times (Cystatin\ C/0,8)^{-0,375} \times 0,995^{Alter} \times 1,08$ (bei schwarzer Hautfarbe)
		> 0,8	$GFR = 130 \times (Kreatinin/0,9)^{-0,207} \times (Cystatin\ C/0,8)^{-0,711} \times 0,995^{Alter} \times 1,08$ (bei schwarzer Hautfarbe)
	> 0,9	≤ 0,8	$GFR = 130 \times (Kreatinin/0,9)^{-0,601} \times (Cystatin\ C/0,8)^{-0,375} \times 0,995^{Alter} \times 1,08$ (bei schwarzer Hautfarbe)
		> 0,8	$GFR = 130 \times (Kreatinin/0,9)^{-0,601} \times (Cystatin\ C/0,8)^{-0,711} \times 0,995^{Alter} \times 1,08$ (bei schwarzer Hautfarbe)

Abbildung 8: CKD-EPI-Formel [115]

Die CKD-EPI-Formel erlaubt durch die Ergänzung der Variablen Serum-Kreatinin, Geschlecht und Hautfarbe um Cystatin C eine genauere Berechnung der GFR, die auch in höherem Alter valide ist. Im Rahmen unserer Studie musste der Faktor 1,08 bei schwarzer Hautfarbe nur bei einem Patienten angewandt werden.

Die Serum-Osmolalität wurde zum einen im hausinternen Labor bestimmt, zum anderen zusätzlich anhand folgender Formel berechnet [116] [117].

$$Osmolalität \left[\frac{mosmol}{kg} \right] = 2 * Natrium \left[\frac{mmol}{l} \right] + Glucose \left[\frac{mmol}{l} \right] + Harnstoff \left[\frac{mmol}{l} \right]$$

Die Methode zur Bestimmung des Harnstoffs wurde während der Studienlaufzeit umgestellt. Die Werte der ersten Patienten konnten anhand einer durch das Labor zur Verfügung gestellten Formel umgerechnet werden.

Anhand von Serum- und Urin-Natrium-Konzentration wurde die fraktionelle Natriumexkretion berechnet [118]:

$$Fraktionelle\ Natriumexkretion\ [\%] = \frac{Urin-Natrium\ [mmol/l] * Serum-Kreatinin\ [mg/dl]}{Serum-Natrium\ [mmol/l] * Urin-Kreatinin\ [g/l]} * 100$$

Die fraktionelle Ausscheidung von Harnstoff, Calcium und Phosphat wurde analog zu oben genannter Formel berechnet.

Zudem berechneten wir das Calcium-Phosphat-Produkt anhand folgender Formel:

$$\text{Calcium} - \text{Phosphat} - \text{Produkt} \left[\frac{\text{mmol}^2}{\text{l}^2} \right] = \text{Calcium} \left[\frac{\text{mmol}}{\text{l}} \right] * \text{Phosphat} \left[\frac{\text{mmol}}{\text{l}} \right]$$

Da in dem Labor der Ludwig-Maximilians-Universität die Phosphatwerte in mg/dl bestimmt werden, mussten die Phosphatkonzentrationen zunächst mit dem Faktor 0,323 multipliziert werden, um die molare Konzentration zu erhalten [118].

$$\text{Phosphat} \left[\frac{\text{mmol}}{\text{l}} \right] = \text{Phosphat} \left[\frac{\text{mg}}{\text{dl}} \right] * 0,323$$

2.2.4.2 Urinuntersuchungen

Am Untersuchungstermin gaben alle Patienten Spontanurin ab. Der Urin wurde mit Teststreifen untersucht. Daneben wurden in der Urinprobe Natrium, Kalium, Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure, Osmolalität, Chlorid, Glukose, Calcium, Phosphat, Eiweiß und Albumin im hausinternen Labor quantitativ bestimmt. Zusätzlich zu den allgemeinen Untersuchungen des Urins wurden im Labor Limbach Oxalat und Citrat bestimmt.

Aufgrund der verwendeten Labormethoden lagen die Elektrolyt-Konzentrationen nicht bei allen eingesandten Urinproben im Nachweisbereich. Die Werte oberhalb und unterhalb des Quantifizierungslimits mussten aus den jeweiligen Berechnungen ausgeschlossen werden.

2.2.5 Ultraschall der Nieren

Die sonographische Untersuchung wurde bei 66 Patienten durchgeführt. Es erfolgte neben der Beurteilung von Lage, Form und Größe der Nieren und Beschreibung morphologischer Besonderheiten wie Zysten oder Verkalkungen auch die Messung von Parenchymbreite und des Resistive Index (RI).

Der RI wurde dopplersonographisch an den Aa. arcuatae oder den Aa. interlobulares gemessen und aus der maximalen systolischen Strömungsgeschwindigkeit und der minimalen enddiastolischen Strömungsgeschwindigkeit berechnet.

$$RI = \frac{\text{maximale Strömungsgeschwindigkeit} - \text{enddiastolische Strömungsgeschwindigkeit}}{\text{maximale Strömungsgeschwindigkeit}}$$

Der Resistive Index hilft bei der Beurteilung von Gefäß- oder Parenchymveränderungen der Nieren und gilt als Marker für Nierenschädigung [119]. Er kann als prognostischer Faktor für eine abnehmende Nierenfunktion angewandt werden, wobei Werte $< 0,7$ als prognostisch günstig gelten [120].

Die Sonographie erfolgte durch die Ärzte der Ultraschallabteilung mit den Geräten Hitachi EUB-8500 (Konvexsonde, 3,5 - 5 MHz) und GE Logiq E9 (Konvexsonde, 2,8 - 5 MHz). Protokolliert wurden die Untersuchungen mit dem Befunddokumentationssystem ViewPoint von GE.

2.3 Patientenkollektiv

Alle Patienten waren Studienteilnehmer im Rahmen des Exzellenz-Netzwerkes für neuroendokrine Tumoren München (NeoExNET^M). Ziel war es, ein repräsentatives Patientenkollektiv in die Untersuchungen einzuschließen. Ein Teil der Studienteilnehmer wurden im Rahmen ihrer regelmäßigen ambulanten Kontrolluntersuchung der Akromegalie akquiriert. Die Patienten, deren letzte Kontrolluntersuchung bereits länger zurücklag, wurden schriftlich um eine ambulante Wiedervorstellung gebeten und wurden bei Interesse an der Studie mit in die Untersuchungen eingeschlossen. Neuerkrankte Patienten wurden bei der Erstvorstellung über die Studie informiert und bei einem erneuten Ambulanztermin in die Studie aufgenommen. Alle Patienten wurden im Vorfeld der Untersuchung über den Ablauf und die Ziele der Studie informiert und gaben dazu ihr Einverständnis.

2.3.1 Ein- und Ausschlusskriterien

2.3.1.1 Einschlusskriterien

Eingeschlossen wurden weibliche und männliche Patienten der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV des Klinikums der Universität München, Standort Ziemssenstraße, der Universitätsklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München, bei denen die Diagnosekriterien einer Akromegalie - aktiv oder in Remission - vorlagen. Als Diagnosekriterium zählte der laborchemische Nachweis eines Wachstumshormon- und/oder IGF-I-Überschuss und der magnetresonanztomographische Nachweis eines Hypophysenadenoms in der Krankengeschichte. Die Dauer der Erkrankung spielte dabei keine Rolle. Das Mindestalter wurde bei 18 Jahren festgelegt.

2.3.1.2 Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden Patienten bei fehlender Einwilligung oder schwerwiegenden Einflussfaktoren: Zwei Patienten lehnten eine Teilnahme an der Untersuchung ab, eine Patientin wurde aufgrund einer Frühschwangerschaft ausgeschlossen.

2.3.2 Kontrollkollektiv

Als Kontrollkollektiv diente ein alters- und geschlechtsgematchtes Kollektiv von essentiellen Hypertonikern. Die Datenerhebung bei diesen Patienten fand im Rahmen einer Studie des Deutschen Conn-Registers statt, in der diese Patienten der wissenschaftlichen Nutzung ihrer Daten zugestimmt hatten, sich ihre Erkrankung aber nach Ausschluss sekundärer Hypertonieformen als essentielle Hypertonie erwies. Dieses Vergleichskollektiv wurde gewählt, um eine Verzerrung der Ergebnisse durch das häufige Vorkommen von arterieller Hypertonie bei den Studienpatienten zu vermeiden.

2.4 Statistische Auswertung

Die Daten wurden mit Microsoft Excel 2016 und SPSS Version 22 analysiert. Bei Normalverteilung der Ergebnisse wurden Mittelwert und Standardabweichung bestimmt. Um Vergleiche zwischen dem Geschlecht, dem Alter und der Krankheitsaktivität sowie der Begleiterkrankungen der Patienten zu ziehen, wurden neben dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson, der t-Test sowie die einfaktorielle Varianzanalyse mit und ohne Kovariate angewandt. Ein p-Wert < 0,05 wurde als signifikant gewertet.

3 Ergebnisse

3.1 Studienpopulation

Insgesamt wurden 70 Patienten im Alter von 24 bis 83 Jahren untersucht. Im Mittel lag das Alter bei $58,86 \pm 13,76$ Jahren. Die Frauen waren dabei durchschnittlich 9,1 Jahre älter als die Männer. Im Patientenkollektiv waren 33 (47,1 %) weiblich und 37 (52,9 %) männlich.

	Akromegalie-Patienten		Kontrollkollektiv		P
	N		N		
Alter [Jahre]	70	$58,9 \pm 13,8$ (24 - 83)	70	$58,8 \pm 13,6$ (24 - 83)	0,971
BMI [kg/m ²]	70	$28,9 \pm 4,2$ (21,5 - 41,0)	62	$28,1 \pm 7,1$ (19,6 - 53,3)	0,424
MAD [mmHg]	70	$104,6 \pm 13,1$ (67 - 139)	57	$111,2 \pm 14,4$ (83 - 165)	0,007
Kreatinin [mg/dl]	70	$0,9 \pm 0,3$ (0,3 - 1,8)	70	$0,9 \pm 0,3$ (0,5 - 2,6)	0,452

Tabelle 2: Vergleich zwischen Akromegalie-Patienten und Kontrollkollektiv, dargestellt als MW $\pm$ SD sowie Range (Minimum - Maximum)

Die Krankheitsaktivität der Patienten wurde anhand des xULN in 2 Gruppen eingeteilt: 47 (67,1 %) Patienten galten als biochemisch kontrolliert ($xULN \leq 1,3$ und kontrolliert in der darauffolgenden Kontrolluntersuchung). Bei 23 (32,9 %) Patienten lag eine aktive Erkrankung vor ($xULN > 1,3$ oder weiterhin nicht kontrolliert in der Kontrolluntersuchung). Unter den Patienten mit unkontrollierter Krankheitsaktivität befanden sich 8 noch unbehandelte Neuerkrankungen. Bei männlichen Patienten lag häufiger eine aktive Akromegalie vor, der Unterschied war jedoch nicht signifikant (37,8 % vs. 27,3 %; $p = 0,348$).

Die Diagnosestellung aller Patienten lag bis zu 43 ($15,2 \pm 11,7$) Jahre zurück. Der BMI lag im Mittel bei $28,9 \pm 4,2$ kg/m². Hierbei waren 14 (20,0 %) Patienten normalgewichtig, 31 (44,3 %) übergewichtig und 25 (35,7 %) adipös.

Die klinischen Daten im Geschlechtervergleich und im Vergleich nach Krankheitsaktivität sind in den Tabellen 3 bis 7 zusammengestellt.

	Gesamt	Männer	Frauen	P (M vs. F)
N	70	37	33	
Alter [Jahre]	58,86 ± 13,76 (24 - 83)	54,6 ± 13,6 (24 - 77)	63,7 ± 12,5 (27 - 83)	0,005
Dauer seit Diagnose [Jahre]	15,2 ± 11,7 (0 - 43)	15,0 ± 11,6 (0 - 40)	15,5 ± 12,0 (0 - 43)	0,872
Alter bei Diagnose [Jahre]	44,0 ± 12,3 (14 - 69)	39,8 ± 11,2 (14 - 67)	48,8 ± 11,9 (19 - 69)	0,002
BMI [kg/m ²]	28,9 ± 4,2 (21,5 - 41,0)	29,9 ± 4,1 (21,7 - 39,6)	27,8 ± 4,2 (21,5 - 41,0)	0,037
MAD [mmHg]	104,6 ± 13,1 (67 - 139)	107,5 ± 12,9 (87 - 139)	101,6 ± 12,9 (67 - 130)	0,066

Tabelle 3: Klinische Daten im Vergleich zwischen Männern und Frauen, dargestellt als MW ± SD sowie Range (Minimum - Maximum); M = Männer, F = Frauen, BMI = Body Mass Index, MAD = mittlerer arterieller Druck

	Kontrolliert	Aktiv	P
N	47	23	
Geschlecht (M vs. F)	23 vs. 24	14 vs. 9	0,348
Alter [Jahre]	62,8 ± 11,0 (32 - 83)	50,8 ± 15,5 (24 - 74)	0,002
Dauer seit Diagnose [Jahre]	18,4 ± 11,0 (0 - 43)	8,7 ± 10,6 (0 - 36)	0,001
Alter bei Diagnose [Jahre]	44,8 ± 11,1 (19 - 69)	42,6 ± 14,6 (14 - 67)	0,487
BMI [kg/m ²]	28,4 ± 3,7 (21,5 - 37,1)	30,0 ± 5,1 (23,1 - 41,0)	0,151
MAD [mmHg]	105,9 ± 13,8 (67 - 139)	101,8 ± 11,3 (87 - 134)	0,241

Tabelle 4: Klinische Daten im Vergleich nach Krankheitsaktivität, dargestellt als MW ± SD sowie Range (Minimum - Maximum); M = Männer, F = Frauen, BMI = Body Mass Index, MAD = mittlerer arterieller Druck

42 (60,0 %) Patienten litten an einer arteriellen Hypertonie, 16 (22,9 %) an einem Diabetes mellitus. 8 (11,4 %) der Patienten hatten sowohl arterielle Hypertonie als auch Diabetes mellitus, 21 (30,0 %) hatten keine der beiden Erkrankungen. Unter den in der Anamnese erhobenen bekannten

Nierenerkrankungen fanden sich in 8 Fällen Nierensteine, in 2 Fällen eine chronische Niereninsuffizienz und je einmal ein Angiomyolipom, eine Doppelniere sowie eine bekannte Hydronephrose.

	Männer	Frauen	Gesamt
N	37	33	70
Diabetes mellitus	10 (27,0 %)	6 (18,2 %)	16 (22,9 %)
Arterielle Hypertonie	22 (59,5 %)	20 (60,6 %)	42 (60,0 %)
Diabetes mellitus und Arterielle Hypertonie	6 (16,2 %)	2 (6,1 %)	8 (11,4 %)
Nierenerkrankung bekannt	8 (21,6%)	6 (18,2 %)	14 (20,0 %)

Tabelle 5: Darstellung der wichtigsten Komorbiditäten (Prozentangaben als Anteil der Studienpopulation)

	Männer	Frauen	Gesamt
N	37	33	70
xULN	1,19 ± 0,77 (0,31 - 4,86)	1,31 ± 1,14 (0,39 - 5,41)	1,24 ± 0,95 (0,31 - 5,41)
Aktive Akromegalie	14 (37,8 %)	9 (27,3 %)	23 (32,9 %)
Kontrolliert Akromegalie	23 (62,2 %)	24 (72,7 %)	47 (67,1 %)

Tabelle 6: Übersicht über die Krankheitsaktivität, dargestellt als MW ± SD und Range (Minimum - Maximum) oder Patientenzahl und Prozentangaben als Anteil der Studienpopulation

59 (84,3 %) Patienten wurden einmal operiert, bei je 3 dieser Patienten erfolgten eine oder zwei weitere Operationen. Bei 39 (56 %) der operierten Patienten schloss sich eine medikamentöse Therapie an. 10 (14,3 %) der operierten Patienten wurden zusätzlich bestrahlt, wovon zum Untersuchungszeitpunkt bei 3 dieser Patienten die Krankheitsaktivität ohne weitere medikamentöse Therapie kontrolliert war. Bei nur 3 Patienten bestand die Therapie aus der alleinigen Medikamenteneinnahme. 42 (60,0 %) Patienten erhielten zum Zeitpunkt der Untersuchung eine medikamentöse Therapie. Davon erhielten 24 (34,3 %) Patienten eine Monotherapie mit einem Somatostatinanalogon, 4 (5,7 %) mit einem Dopaminagonisten und 4 (5,7 %) mit dem Wachstumshormonantagonisten Pegvisomant. Eine Kombination aus Somatostatinanalogon mit einem Dopaminagonisten erhielten 4 (5,7 %) und 6 (8,6 %) eine Kombinationstherapie mit Pegvisomant.

	Männer	Frauen	Gesamt
N	37	33	70
OP erfolgt	34 (91,9 %)	25 (75,8 %)	59 (84,3 %)
Eine OP	30 (81,1 %)	23 (69,7 %)	53 (75,7 %)
Mehrfache OPs	4 (10,8 %)	2 (6,0 %)	6 (8,6 %)
Bestrahlung erfolgt	7 (18,9 %)	3 (9,1 %)	10 (14,3 %)
Medikamentöse Therapie	22 (59,5 %)	20 (60,6 %)	42 (60,0 %)

Tabelle 7: Übersicht über die bisherige und aktuelle Therapie (Prozentangaben als Anteil der Studienpopulation)

3.2 Untersuchungen von Blut und Urin

3.2.1 Nierenfunktion gemessen als GFR

Wachstumshormon und IGF-I steigern die GFR. Die GFR berechneten wir – wie im Methodenteil beschrieben – sowohl nach der MDRD-Formel und der modifizierten Cockcroft-Gault-Formel mittels Kreatinin als auch nach der MDRD-Formel sowie anhand der CKD-EPI-Formel mittels Cystatin C.

Orientierend sollte geprüft werden, ob sich die GFR des Gesamtkollektivs der Patienten mit Akromegalie von dem Vergleichskollektiv unterscheidet. Ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit Akromegalie und Kontrollpersonen ließ sich weder mit der modifizierten Cockcroft-Gault-Formel noch mit der MDRD-Formel darstellen. Da im Vergleichskollektiv keine Bestimmung des Cystatin C erfolgte, ist eine Gegenüberstellung anhand der CKD-EPI-Formel nicht möglich.

Auch im differenzierteren Vergleich der Akromegalie-Patienten mit nicht-kontrollierter und kontrollierter Krankheitsaktivität zeigt sich keine signifikante Steigerung der GFR gegenüber dem Vergleichskollektiv. Die Mittelwerte der GFR bei den Akromegalie-Patienten mit aktiver Erkrankung waren jedoch in der Berechnung mit beiden Formeln signifikant erhöht.

Aufgrund der Daten aus physiologischen Untersuchungen sollte sich auch die GFR von Patienten mit aktiver Akromegalie und kontrollierter Akromegalie unterscheiden. Auch konnte in dieser Untersuchung sowohl mit der nach der modifizierten Cockcroft-Gault-Formel als auch mit der nach der CKD-EPI-Formel berechneten glomerulären Filtrationsrate ein signifikanter Unterschied zwischen aktiver und kontrollierter Akromegalie gezeigt werden

	Akromegalie gesamt (A)		Aktive Akromegalie (B)		Kontrollierte Akromegalie (C)		Vergleichskollektiv (D)		P			
	N		N		N		N		A/D	B/D	C/D	B/C
MAD [mmHg]	70	104,6 ± 13,1 (67 - 139)	21	101,8 ± 11,3 (87 - 134)	47	105,9 ± 13,8 (67 - 139)	62	111,2 ± 14,4 (83 - 165)	0,007	0,008	0,055	0,241
Cockcroft-Gault- Formel [ml/min]	70	133,9 ± 77,8 (48,7 - 522,6)	23	166,3 ± 75,6 (63,9 - 305,1)	47	118,0 ± 74,6 (48,7 - 522,6)	56	126,5 ± 84,2 (35,9 - 429,2)	0,610	0,053	0,594	0,014
MDRD-Formel [ml/min]	70	89,1 ± 36,8 (39,7 - 328,5)	23	93,8 ± 22,9 (43,2 - 143,1)	47	86,8 ± 42,0 (39,7 - 328,5)	70	84,2 ± 25,0 (26,3 - 115,6)	0,359	0,107	0,675	0,461
CKD-EPI-Formel [ml/min]	70	84,9 ± 21,7 (36,4 - 122,0)	23	92,8 ± 22,1 (36,4 - 120,8)	47	81,0 ± 20,6 (37,0 - 122,0)						0,031

Tabelle 8: Vergleich der Nierenfunktion gemessen als glomeruläre Filtrationsrate (GFR) von Akromegalie-Patienten mit dem Vergleichskollektiv mittels Cockcroft-Gault-Formel, MDRD-Formel und CKD-EPI-Formel, dargestellt als MW ± SD sowie Range (Minimum - Maximum)

Da sowohl eine arterielle Hypertonie als auch Diabetes mellitus die Nierenfunktion beeinträchtigen kann, erschien es interessant, die Nierenfunktion von Akromegalie-Patienten mit und ohne diese beiden Begleiterkrankungen zu untersuchen.

Im Vergleich der Akromegalie-Patienten mit und ohne arterielle Hypertonie zeigt sich nach der CKD-EPI-Formel eine signifikant niedrigere GFR bei den Patienten mit arterieller Hypertonie. Signifikante Unterschiede der GFR von Akromegalie-Patienten mit arterieller Hypertonie und Kontrollpersonen ließen sich nicht nachweisen.

	Akromegalie mit Hypertonie (A)		Akromegalie ohne Hypertonie (B)		Vergleichskollektiv (C)		P	
	N		N		N	70	A/B	A/C
MAD [mmHg]	42	107,2 ± 13,5 (87 - 139)	26	100,5 ± 11,6 (67 - 123)	62	111,2 ± 14,4 (83 - 165)	0,040	0,157
Cockcroft- Gault-Formel [ml/min]	42	123,4 ± 82,3 (48,7 - 522,6)	28	149,5 ± 69,0 (51,3 - 287,2)	56	126,5 ± 84,2 (35,9 - 429,2)	0,171	0,859
MDRD- Formel [ml/min]	42	84,8 ± 44,6 (39,7 - 328,45)	28	95,6 ± 19,1 (57,8 - 143,1)	70	84,2 ± 25,0 (26,3 - 115,6)	0,235	0,927
CKD-EPI- Formel [ml/min]	42	79,0 ± 21,1 (36,4 - 122,0)	28	93,6 ± 19,9 (37,0 - 120,8)			0,005	

Tabelle 9: Vergleich der Nierenfunktion gemessen als glomeruläre Filtrationsrate (GFR) von Akromegalie-Patienten mit und ohne arterielle Hypertonie mit dem Vergleichskollektiv mittels Cockcroft-Gault-Formel, MDRD-Formel und CKD-EPI-Formel, dargestellt als MW ± SD sowie Range (Minimum - Maximum)

Eine signifikant niedrigere GFR befand sich auch bei Patienten mit aktiver Akromegalie und Hypertonie im Vergleich mit Patienten mit aktiver Akromegalie ohne Hypertonie bei der Berechnung mit der CKD-EPI-Formel.

Bei Anwendung der Cockcroft-Gault-Formel ließ sich eine signifikant niedrigere GFR bei Patienten mit kontrollierter Akromegalie ohne Hypertonie im Vergleich zu Patienten mit aktiver Akromegalie ohne Hypertonie darstellen.

Unterschiede der GFR von Patienten mit Akromegalie, mit oder ohne Hypertonie, kontrolliert oder nicht kontrolliert, und der GFR des Vergleichskollektivs ließen sich jedoch nicht darstellen. Auch hierbei konnte die CKD-EPI-Formel aus schon genannten Gründen nicht zur Anwendung kommen.

Auch zeigte sich kein signifikanter Unterschied der GFR von Patienten mit und ohne Diabetes mellitus.

	Kontrollierte A. mit Hypertonie (A)		Kontrollierte A. ohne Hypertonie (B)		Aktive A. mit Hypertonie (C)		Aktive A. ohne Hypertonie (D)		Vergleichskollektiv (E)		P				
	N		N		N		N		N		A/B	A/C	A/E	B/D	C/D
MAD [mmHg]	34	107,9 ± 13,3 (87 - 139)	13	100,8 ± 14,2 (67 - 123)	8	104,4 ± 14,9 (92 - 134)	13	100,2 ± 8,8 (87 - 110)	62	111,2 ± 14,4 (83 - 165)	0,116	0,524	0,266	0,909	0,425
Cockcroft-Gault- Formel [ml/min]	34	118,3 ± 83,0 (48,7 - 522,6)	13	117,2 ± 49,0 (51,3 - 208,3)	8	145,1 ± 80,8 (63,9 - 305,1)	15	177,6 ± 72,9 (73,8 - 287,2)	56	126,5 ± 84,2 (35,9 - 429,2)	0,962	0,415	0,656	0,018	0,338
MDRD-Formel [ml/min]	34	84,6 ± 48,3 (39,7 - 328,5)	13	92,8 ± 17,0 (75,2 - 132,5)	8	86,1 ± 25,8 (43,3 - 119,9)	15	97,9 ± 20,9 (57,7 - 143,1)	70	84,2 ± 25,0 (26,3 - 115,6)	0,552	0,993	0,965	0,490	0,245
CKD-EPI-Formel [ml/min]	34	78,9 ± 21,3 (41,4 - 122,0)	13	86,4 ± 18,4 (37,0 - 104,9)	8	79,5 ± 21,4 (36,4 - 105,2)	15	99,9 ± 19,5 (55,9 - 120,8)			0,269	0,946		0,072	0,030

Tabelle 10: Vergleich der Nierenfunktion gemessen als glomeruläre Filtrationsrate (GFR) von Akromegalie-Patienten und dem Vergleichskollektiv mittels Cockcroft-Gault-Formel, MDRD-Formel und CKD-EPI-Formel in Abhängigkeit von Krankheitsaktivität und Blutdruck, dargestellt als MW ± SD sowie Range (Minimum - Maximum)

	Mit Diabetes mellitus	Ohne Diabetes mellitus	P
N	16	54	
Cockcroft-Gault-Formel [ml/min]	116,8 ± 63,1 (51,3 - 286,0)	138,9 ± 81,5 (48,7 - 522,6)	0,322
MDRD-Formel [ml/min]	85,2 ± 28,3 (43,3 - 143,1)	90,3 ± 84,1 (39,7 - 328,5)	0,633
CKD-EPI-Formel [ml/min]	82,9 ± 22,0 (36,4 - 110,1)	85,4 ± 21,8 (37,0 - 122,0)	0,682

Tabelle 11: Vergleich der Nierenfunktion gemessen als GFR von Akromegalie-Patienten mit und ohne Diabetes mellitus mittels Cockcroft-Gault-Formel, MDRD-Formel und CKD-EPI-Formel, dargestellt als MW ± SD sowie Range (Minimum - Maximum)

3.2.2 Natrium in Serum und Urin

Wachstumshormon und IGF-I steigern über eine Aktivierung des extrazellulären Natriumkanals die Natriumrückresorption und vergrößern dadurch das extrazelluläre Volumen. Da die Serum-Natrium-Konzentration die Serum-Osmolalität wesentlich determiniert, sollte sich auch die Serum-Natrium-Konzentration von Menschen mit und ohne Akromegalie unterscheiden. Zusätzlich verglichen wir neben der Urin-Natrium-Konzentration auch die fraktionelle Natriumexkretion, welche den Anteil des im Primärharn filtrierte Natriums angibt, das am Ende tatsächlich mit dem Harn ausgeschieden wird.

In unseren Laboruntersuchungen der Urin-Natrium-Konzentration im Spontanurin sind bei den Akromegalie-Patienten 3 Werte (4 %) oberhalb und 4 Werte (3 %) unterhalb sowie bei dem Vergleichskollektiv 3 Werte (7 %) oberhalb und 1 Wert (2 %) unter der Nachweisgrenze bei einem Nachweisbereich von 20 - 180 mmol/l und konnten daher in den Berechnungen nicht miteingeschlossen werden. Bei der nochmaligen Analyse dieser Patientendaten konnten keine Gemeinsamkeiten bezüglich Hypertonus, Aktivität der Akromegalie und Therapie der Akromegalie oder Begleiterkrankungen festgestellt werden.

Am untersuchten Patientengut ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit aktiver oder kontrollierter Akromegalie oder dem Vergleichskollektiv darstellen.

	Akromegalie gesamt (A)		Aktive Akromegalie (B)		Kontrollierte Akromegalie (C)		Vergleichskollektiv (D)		P				
	N		N		N		N		A/D	B/D	C/D	B/C	ANOVA
Serum-Natrium [mmol/l]	70	139,3 ± 2,1 (135 - 143)	23	139,1 ± 2,2 (135 - 143)	47	139,3 ± 2,0 (135 - 143)	69	139,4 ± 3,0 (133 - 148)	0,710	0,672	0,828	0,724	0,896
U-Natrium/Kreatinin [mmol/g Kreatinin]	63	137,0 ± 94,0 (8,7 - 431,0)	20	120,7 ± 71,9 (23,4 - 292,0)	43	144,6 ± 102,5 (8,7 - 431,0)	37	161,5 ± 96,1 (46,8 - 497,0)	0,215	0,102	0,451	0,352	0,302
Fraktionelle Natrium- Exkretion [%]	63	0,89 ± 0,62 (0,08 - 2,63)	20	0,75 ± 0,40 (0,17 - 1,44)	43	0,95 ± 0,69 (0,08 - 2,63)	37	1,09 ± 0,87 (0,37 - 4,20)	0,177	0,101	0,433	0,143	0,232

Tabelle 12: Vergleich von Serum-Natrium, Urin-Natrium und fraktioneller Natrium-Exkretion von Patienten mit Akromegalie und dem Vergleichskollektiv mittels t-Test und einfaktorieller Varianzanalyse (ANOVA), dargestellt als MW ± SD sowie Range (Minimum - Maximum)

3.2.3 Osmolalität in Serum und Urin

Aufgrund der bekannten Effekte von GH und IGF-I auf das extrazelluläre Volumen könnte sich die Serum-Osmolalität von Menschen mit und ohne Akromegalie unterscheiden. Im Kollektiv der Akromegalie-Patienten zeigte sich im Vergleich zu dem Kontrollkollektiv weder ein signifikanter Unterschied in der Serum- noch in der Urin-Osmolalität. Ähnliche Resultate ergaben sich beim Vergleich von Patienten mit kontrollierter Akromegalie und dem Kontrollkollektiv.

Aussagekräftiger sollte der Vergleich der Osmolalität von Patienten mit aktiver Akromegalie und Kontrollen bzw. Patienten mit kontrollierter Akromegalie sein. Auch hier waren die Werte der Serum-Osmolalität ohne signifikanten Unterschied. Jedoch fiel bei den Patienten mit aktiver Erkrankung sowohl im Vergleich zu den Patienten ohne Akromegalie als auch mit kontrollierter Krankheitsaktivität eine signifikant erhöhte Urin-Osmolalität auf.

3.2.4 Aldosteron und Renin

Wie oben beschrieben [91] [92], könnte ein direkter Effekt von GH und IGF-I auf die distal tubuläre Resorption von Wasser und Natrium über die vermehrte Sekretion von Aldosteron bestehen. Dementsprechend wäre zu erwarten, dass Aldosteron bei den Akromegalie-Patienten, insbesondere denen mit unkontrollierter Krankheitsaktivität, erhöht ist. Bei 13 Patienten lag das Aldosteron und bei 7 Patienten das Renin unterhalb der Nachweisgrenze und konnte daher für die Berechnungen nicht berücksichtigt werden.

In unseren Untersuchungen ließ sich zwischen keiner Gruppe ein signifikanter Unterschied von Aldosteron- oder Renin-Konzentrationen oder dem Aldosteron-Renin-Quotienten (ARQ) darstellen. Einzig liegt in der Gruppe der Patienten mit aktiver Akromegalie der ARQ durchschnittlich über dem Cut-off-Wert von 12 ng/ml/mU/l, was als Hinweis auf einen direkten Effekt von GH und IGF-I auf die distal tubuläre Reabsorption von Wasser und Natrium mithilfe von Aldosteron gewertet werden könnte.

Auch beim Vergleich der Parameter des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems bei Patienten mit kontrollierter und aktiver Akromegalie mit und ohne Hypertonie einschließlich Kontrollkollektiv fanden sich keine signifikanten Unterschiede.

Da im untersuchten Kollektiv bei 20 Patienten je ein Parameter unterhalb der Nachweisgrenze lag, wurde unter Ausschluss dieser Patienten der ARQ nachberechnet (Tab. 14). Hier fällt überraschend eine signifikant ($p = 0.011$) niedriger ARQ bei Patienten mit aktiver Akromegalie im Vergleich zum

Kontrollkollektiv auf. Weiter liegen alle ARQ-Werte in diesem Kollektiv nicht signifikant niedriger als im Kontrollkollektiv.

Angesichts dieser teilweise widersprüchlichen Ergebnisse ist zu bedenken, dass sowohl im Kontrollkollektiv als auch im untersuchten Kollektiv von Patienten mit Akromegalie Antihypertensiva mit Einfluss auf den ARQ eingenommen wurden. Auf eine weitere Analyse dieser Befunde muss daher verzichtet werden.

	Akromegalie gesamt (A)		Aktive Akromegalie (B)		Kontrollierte Akromegalie (C)		Vergleichskollektiv (D)		P				
	N		N		N		N		A/D	B/D	C/D	B/C	ANOVA
S-Osmolalität [mosmol/kg]	70	298,1 ± 6,5 (284 - 321)	23	296,0 ± 5,6 (287 - 310)	47	299,1 ± 6,7 (284 - 321)	29	298,0 ± 11,4 (281 - 341)	0,941	0,462	0,583	0,062	0,339
U-Osmolalität [mosmol/kg]	63	578,8 ± 243,3 (116 - 1156)	23	676,7 ± 255,2 (141 - 1067)	47	530,9 ± 224,8 (116 - 1156)	27	504,5 ± 240,1 (207 - 921)	0,179	0,018	0,637	0,017	0,024

Tabelle 13: Vergleich der Serum- und Urin-Osmolalität von Patienten mit Akromegalie und dem Vergleichskollektiv mittels t-Test und einfaktorieller Varianzanalyse (ANOVA), dargestellt als MW ± SD sowie Range (Minimum - Maximum)

	Akromegalie gesamt (A)		Aktive Akromegalie (B)		Kontrollierte Akromegalie (C)		Vergleichskollektiv (D)		P			
	N		N		N		N		A/D	B/D	C/D	B/C
Aldosteron [pg/ml]	57	90,5 ± 55,4 (2,8 - 282,0)	18	75,4 ± 35,2 (2,8 - 162,0)	39	97,5 ± 61,7 (32,0 - 282,0)	61	105,6 ± 118,6 (19,5 - 892,0)	0,384	0,291	0,696	0,162
Renin [μU/ml]	63	31,5 ± 45,5 (2,0 - 270,8)	18	23,5 ± 25,6 (2,4 - 117,6)	45	34,7 ± 51,3 (2,0 - 270,8)	64	61,5 ± 167,9 (2,3 - 1280,0)	0,173	0,343	0,302	0,383
ARQ (Labor) [pg/ml/mU/l]	70	10,9 ± 17,6 (0,3 - 110)	23	12,3 ± 15,6 (1,0 - 55,0)	47	10,2 ± 18,6 (0,3 - 110)	55	9,3 ± 11,4 (0,0 - 51,4)	0,565	0,358	0,656	0,761
ARQ (berechnet) [pg/ml/mU/l]	50	6,5 ± 6,3 (0,7 - 27,5)	13	4,6 ± 3,6 (0,1 - 13,4)	37	7,1 ± 7,0 (0,3 - 27,5)	55	9,3 ± 11,4 (0,0 - 51,4)	0,121	0,011	0,298	0,219

Tabelle 14: Vergleich von Aldosteron und Renin von Patienten mit Akromegalie und dem Vergleichskollektiv in Abhängigkeit der Krankheitsaktivität, dargestellt als MW ± SD sowie Range (Minimum - Maximum); ARQ = Aldosteron-Renin-Quotient

3.2.5 Calcium-Phosphat-Homöostase

Die renale Calciumreabsorption wird durch GH/IGF-I im distalen Tubulus stimuliert, während der Transport im Bereich der Henle-Schleife unbeeinflusst bleibt. Bei 7 Patienten der Akromegalie-Gruppe liegt die Ausscheidung von Calcium im Urin unter der messtechnischen Nachweisgrenze und kann daher nicht in die Untersuchungen miteingeschlossen werden. Bei erneuter Analyse der Daten dieser Patienten konnte keine Ursache dafür gefunden werden.

Die Serum-Calcium-Konzentrationen von Patienten mit und ohne Akromegalie unterscheiden sich nicht. Sowohl die absolute als auch die fraktionelle Calciumausscheidung war bei den Akromegalie-Patienten im Vergleich zu dem Vergleichskollektiv stark signifikant reduziert. Dies betraf sowohl die Patienten mit aktiver als auch mit kontrollierter Erkrankung. Ein Unterschied zwischen Akromegalie-Patienten mit und ohne Krankheitsaktivität bestand nicht.

Wachstumshormon und IGF-I steigert die Phosphatrückresorption sowohl über die apikale als auch über die basolaterale Membran der tubulären Zellen. Es zeigte sich eine signifikant geringere Phosphatexkretion der Akromegalie-Patienten durch gesteigerte tubuläre Phosphatrückresorption. Ein Unterschied in der Phosphatausscheidung zwischen den Patienten mit kontrollierter und nicht-kontrollierter Akromegalie lag nicht vor. Im Vergleich der Serum-Phosphatwerte zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Vergleich der Akromegalie-Patienten mit der Kontrollgruppe. Bei aktiver Akromegalie war die Phosphatkonzentration signifikant gesteigert im Vergleich zu den Patienten mit kontrollierter Krankheitsaktivität, jedoch lag nach Berechnung mittels einfaktorieller Varianzanalyse der Serum-Phosphat-Konzentration kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen vor ($p = 0,057$).

Ein erhöhtes Calcium-Phosphat-Produkt ist ein Risikofaktor für Ablagerungen von Calciumphosphat in Arterien, Gelenken, Bindegewebe und Organen und wird als prognostischer Faktor für terminale Niereninsuffizienz angewandt. In unseren Untersuchungen fand sich ein signifikant erhöhtes Calcium-Phosphat-Produkt von Patienten mit aktiver Akromegalie ($2,70 \pm 0,57 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$) im Vergleich zu den Patienten mit kontrollierter Akromegalie ($2,45 \pm 0,38 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$; $p = 0,021$) und zum Vergleichskollektiv ($2,39 \pm 0,44 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$; $p = 0,034$). Ein Unterschied der Serum-Calcium-Spiegel lag nicht vor, auch die Serum-Phosphat-Spiegel waren nur im Vergleich der aktiven Akromegalie-Patienten mit den kontrollierten Patienten erhöht. Diese Beobachtung hielt der einfaktoriellen Varianzanalyse im Vergleich von Akromegalie-Patienten mit aktiver und kontrollierter Erkrankung und dem Vergleichskollektiv nicht stand.

Auffällig ist jedoch die signifikant erniedrigte fraktionelle Calcium- wie auch Phosphatexkretion der Akromegalie-Patienten im Vergleich zu den Patienten des Kontrollkollektivs.

	Akromegalie gesamt (A)		Aktive Akromegalie (B)		Kontrollierte Akromegalie (C)		Vergleichskollektiv (D)		P			
	N		N		N		N		A/D	B/D	C/D	B/C
Calcium im Serum [mmol/l]	70	2,45 ± 0,10 (2,25 - 2,68)	23	2,45 ± 0,09 (2,28 - 2,60)	47	2,45 ± 0,10 (2,25 - 2,68)	55	2,41 ± 0,24 (0,87 - 2,72)	0,167	0,394	0,249	0,977
Urin-Calcium/Kreatinin [mmol/g Kreatinin]	63	2,74 ± 2,01 (0,20 - 9,00)	22	2,83 ± 2,15 (0,30 - 9,00)	41	2,70 ± 1,97 (0,20 - 8,80)	33	4,29 ± 2,23 (1,00 - 10,20)	0,001	0,019	0,002	0,807
Fraktionelle Calcium- Exkretion [%]	63	0,9 ± 0,7 (0,1 - 3,7)	22	0,9 ± 0,6 (0,1 - 2,6)	41	0,9 ± 0,7 (0,1 - 3,7)	33	1,6 ± 1,1 (0,3 - 5,2)	0,002	0,009	0,003	0,917
Phosphat im Serum [mmol/l]	70	3,3 ± 0,6 (1,7 - 5,1)	23	3,5 ± 0,8 (1,7 - 5,1)	47	3,2 ± 0,5 (2,1 - 4,2)	38	3,2 ± 0,5 (2,2 - 4,9)	0,335	0,054	0,944	0,035
Urin-Phosphat/Kreatinin [mmol/g Kreatinin]	70	500,3 ± 200,5 (110 - 1008)	23	500,7 ± 189,7 (185 - 799)	47	500,2 ± 207,5 (110 - 1008)	33	708,9 ± 160,2 (341 - 1057)	<0,001	<0,001	<0,001	0,993
Fraktionelle Phosphat- Exkretion [%]	70	13,7 ± 7,0 (2,7 - 35,5)	23	12,5 ± 5,5 (3,6 - 28,0)	47	14,3 ± 7,5 (2,7 - 35,5)	33	19,0 ± 7,6 (0,1 - 40,0)	0,001	0,001	0,008	0,333
Parathormon [ng/ml]	68	58,6 ± 24,0 (26,0 - 144,0)	22	56,7 ± 20,9 (33,4 - 113,0)	46	59,6 ± 25,5 (26,0 - 144,0)	6	52,4 ± 24,0 (25,2 - 87,0)	0,544	0,671	0,517	0,643
25-OH Vitamin D ₃ [ng/ml]	70	26,1 ± 11,4 (5,4 - 57,3)	23	23,5 ± 12,1 (9,7 - 57,3)	47	27,3 ± 10,9 (5,4 - 50,1)	4	26,8 ± 3,9 (23,1 - 31,3)	0,771	0,603	0,845	0,194
Calcium-Phosphat-Produkt [mmol ² /l ²]	70	2,53 ± 0,46 (1,3 - 3,9)	23	2,70 ± 0,57 (1,3 - 3,9)	47	2,45 ± 0,38 (1,6 - 3,6)	38	2,39 ± 0,44 (1,6 - 3,7)	0,128	0,021	0,510	0,034

Tabelle 15: Übersicht über den Calcium- und Phosphathaushalt im Vergleich zwischen den Akromegalie-Patienten und dem Vergleichskollektiv in Abhängigkeit der Krankheitsaktivität, dargestellt als MW ± SD sowie Range (Minimum - Maximum)

3.2.6 Parathormon und Vitamin D₃

Erniedrigte Calcium- und erhöhte Phosphatspiegel im Serum stimulieren die Ausschüttung von Parathormon. Vitamin D ist für die Absorption von Calcium und Phosphat im Dünndarm essentiell. Die wichtigsten Faktoren, die die Bildung von Calcitriol in der Niere fördern, sind erhöhtes Parathormon und erniedrigte Calcium- oder Phosphatspiegel. Calcitriol fördert die parathormonunabhängige Calciumreabsorption im proximalen Nierentubulus, die parathormonabhängige Calciumreabsorption im distalen Tubulus sowie die Phosphatreabsorption.

Es zeigte sich in dieser Untersuchung bei unauffälligen Calcium-Spiegeln und nur bei aktiven Akromegalie-Patienten erhöhten Phosphat-Spiegeln im Serum kein signifikanter Unterschied von Parathormon-Spiegeln oder Vitamin D-Spiegeln zwischen Akromegalie-Patienten und Kontrollen. Hierbei muss erwähnt werden, dass die Bestimmung von Parathormon und Vitamin D nur bei 6 bzw. 4 Patienten des Vergleichskollektiv bestimmt wurde und daher eine valide Aussage nicht möglich ist.

3.2.7 Oxalat und Citrat im Urin

Citrat im Urin verhindert die Bildung von Kristallen und somit das Risiko für die Entstehung von Nierensteinen. Oxalat hingegen fördert die Entstehung von (Oxalat-)Nierensteinen. Die Bestimmung von Citrat und Oxalat im Urin erfolgte nur bei der Gruppe der Akromegalie-Patienten. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen kontrollierter oder aktiver Krankheit.

	Aktive Akromegalie		Kontrollierte Akromegalie		P
	N		N		
Citrat im Urin [mg/l]	21	489,3 ± 385,2 (54 - 1399)	42	363,9 ± 253,2 (28 - 1038)	0,126
Oxalat im Urin [mg/l]	22	17,3 ± 10,0 (4 - 47)	45	17,5 ± 12,3 (5 - 68)	0,949

Tabelle 16: Vergleich der Citrat- und Oxalat-Ausscheidung im Urin bei Patienten mit aktiver und kontrollierter Akromegalie, dargestellt als MW ± SD sowie Range (Minimum - Maximum)

3.2.8 Nüchtern-Glucose und HbA1c

Da Wachstumshormon die renale tubuläre Gluconeogenese stimuliert und die Niere unter Nüchternbedingungen bis zu 50 % der endogenen Glukoseproduktion beiträgt, wurden die Nüchtern-Glucose und der HbA1c-Wert der Studienpatienten bestimmt. Patienten mit manifestem Diabetes mellitus wurden aus der Betrachtung ausgeschlossen, da diese in der Regel vorbehandelt sind. Bei 7 Akromegalie-Patienten liegen die Ergebnisse für Urin-Glucose unterhalb der Nachweisgrenze (< 1,9 mg/dl) und konnten daher ebenfalls nicht in die Analyse eingeschlossen werden. Ergebnisse einer Urinuntersuchung auf Glucose des Vergleichskollektivs lagen nicht vor.

Die Auswertung zeigte bei den Patienten ohne manifesten Diabetes mellitus keine signifikanten Unterschiede von Nüchtern-Serum-Glucose, HbA1c oder Urin-Glucose beim Vergleich von Patienten mit aktiver und kontrollierter Akromegalie sowie den Vergleichspersonen.

	Aktive Akromegalie		Kontrollierte Akromegalie		Vergleichskollektiv		P
	N		N		N		
Serum-Glucose [mg/dl]	18	101,7 ± 13,5 (75 - 134)	36	102,5 ± 16,3 (81 - 159)	14	105,1 ± 18,0 (84 - 136)	0,829
Serum-HbA1c [%]	17	5,5 ± 0,5 (4,6 - 6,6)	35	5,7 ± 0,4 (4,8 - 6,5)	25	5,6 ± 0,5 (4,7 - 6,4)	0,534
Urin-Glucose [mg/dl]	16	8,8 ± 9,0 (1,5 - 40,0)	31	5,4 ± 3,6 (1,0 - 18,0)			0,068

Tabelle 17: Vergleich der Nüchtern-Glucose, HbA1c und Urin-Glucose von Patienten mit aktiver und kontrollierter Akromegalie und dem Vergleichskollektiv, berechnet mittels einfaktorieller Varianzanalyse, dargestellt als MW ± SD sowie Range (Minimum - Maximum)

3.2.9 Vergleich von Patienten mit aktiver Erkrankung mit und ohne Behandlung

Interessant erschien auch die Frage, ob sich Unterschiede der erhobenen Merkmale im Vergleich von Akromegalie-Patienten mit unbehandelter Erstdiagnose und mit bereits behandelten Akromegalie-Patienten zeigen lassen.

Signifikante Unterschiede zwischen neu diagnostizierten und bereits behandelten, jedoch weiterhin aktiven Akromegalie-Patienten oder Patienten mit kontrollierter Krankheitsaktivität ließen sich hinsichtlich der Serum- und Urin-Osmolalität nicht darstellen. Insbesondere eine signifikant gesteigerte Urin-Osmolalität der Patienten mit aktiver Akromegalie ließ sich bei der separaten Betrachtung der unbehandelten Neuerkrankungen nicht bestätigen.

Unterschiede der GFR zwischen Patienten mit unbehandelter Erstdiagnose und bereits behandelten, noch aktiven Akromegalie-Patienten ließen sich nicht zeigen. Beim Vergleich von Patienten mit frisch diagnostizierter Akromegalie und kontrollierter Akromegalie fand sich jedoch wiederum eine signifikant gesteigerte GFR nach Berechnung mittels CKD-EPI-Formel.

Zudem zeigte sich ein signifikant erhöhtes Calcium-Phosphat-Produkt der Patienten mit aktiver Akromegalie im Vergleich zu den Patienten mit kontrollierter Krankheitsaktivität und des Kontrollkollektivs. Ein Unterschied zwischen behandelter und neu diagnostizierter aktiver Akromegalie bestand nicht.

Bezüglich der Nüchtern-Glucose-Werte zeigte sich in keiner Gruppe ein signifikanter Unterschied.

	Neu diagnostizierte Akromegalie (A)		Aktive, bereits behandelte Akromegalie (B)		Kontrollierte Akromegalie (C)		P	
	N		N		N		A/B	A/C
Alter [Jahre]	8	46,8 ± 16,4 (24 - 66)	15	52,9 ± 15,1 (31 - 74)	47	62,8 ± 11,0 (32 - 83)	0,374	0,001
MAD [mmHg]	8	95,8 ± 7,3 (87 - 105)	15	105,5 ± 12,0 (87 - 134)	47	105,9 ± 13,8 (67 - 139)	0,053	0,049
Serum-Osmolalität [mosmol/kg]	8	294,8 ± 6,3 (289 - 309)	15	296,7 ± 5,2 (287 - 310)	47	299,1 ± 6,7 (284 - 321)	0,428	0,093
Urin-Osmolalität [mosmol/kg]	8	628,5 ± 276,9 (141 - 994)	15	702,4 ± 249,0 (157 - 1067)	47	530,9 ± 224,8 (116 - 1156)	0,521	0,277
GFR (Cockcroft- Gault-Formel) [ml/min]	8	100,03 ± 57,3 (72,2 – 261,69)	15	170,4 ± 85,3 (63,9 ± 305,1)	47	118,0 ± 74,6 848,7 – 522,69	0,727	0,151
GFR (MDRD- Formel) [ml/min]	8	100,0 ± 15,5 (70,6 - 119,9)	15	90,5 ± 25,8 (43,3 - 143,1)	47	86,8 ± 42,0 (39,7 - 328,5)	0,352	0,387
GFR (CKD-EPI- Formel) [ml/min]	8	99,8 ± 16,3 (74,3 - 120,8)	15	89,1 ± 24,3 (36,4 - 116,7)	47	81,0 ± 20,6 (37,0 - 122,0)	0,275	0,018
Calcium-Phosphat- Produkt [mmol ² /l ²]	8	3,0 ± 0,5 (2,5 - 3,9)	15	2,5 ± 0,6 (1,3 - 3,5)	47	2,5 ± 0,4 (1,6 - 3,6)	0,058	0,001
Nüchtern-Glukose [mg/dl]	8	109,5 ± 17,3 (98 - 150)	15	101,1 ± 18,9 (63 - 134)	47	108,9 ± 21,9 (81 - 183)	0,306	0,939

Tabelle 18: Vergleich zwischen Patienten mit neu diagnostizierter, noch unbehandelter Akromegalie, behandelte Akromegalie-Patienten mit weiterhin aktiver Erkrankung und mit kontrollierter Krankheitsaktivität, dargestellt als MW ± SD sowie Range (Minimum - Maximum)

3.2.10 Vergleich der GFR nach der Bildung von Altersgruppen

Da sich die Nierenfunktion mit dem Alter verschlechtert, sollten dadurch bedingte Effekte auf die GFR herausgearbeitet werden. Auch in dieser Studienpopulation fällt in einer univariaten Varianzanalyse eine signifikant geringere GFR bei älteren Patienten zwischen den in Tabelle 19 dargestellten Altersgruppen (< 40 Jahre, 40 - 59 Jahre und ≥ 60 Jahre) auf (GFR nach der CKD-EPI-Formel: $111,3 \pm 6,4$ vs. $95,3 \pm 15,6$ vs. $71,8 \pm 18,7$; $p < 0,001$).

Vergleicht man die Akromegalie-Patienten mit dem Kontrollkollektiv innerhalb dieser Altersgruppen zeigt sich kein signifikanter Unterschied der GFR.

		Akromegalie		Vergleichskollektiv		P
		N		N		
Alter < 40 Jahre	Cockcroft-Gault-Formel [ml/min]	7	$222,8 \pm 53,7$ (138,8 - 287,2)	7	$195,2 \pm 76,8$ (119,0 - 325,6)	0,450
	MDRD-Formel [ml/min]	7	$102,5 \pm 9,9$ (91,5 - 119,1)	7	$96,5 \pm 24,1$ (63,7 - 134,9)	0,560
Alter 40 - 59 Jahre	Cockcroft-Gault-Formel [ml/min]	27	$169,3 \pm 90,0$ (72,2 - 522,6)	20	$169,1 \pm 23,9$ (53,4 - 429,2)	0,994
	MDRD-Formel [ml/min]	27	$101,8 \pm 49,4$ (61,2 - 328,5)	27	$93,7 \pm 23,9$ (35,1 - 155,6)	0,449
Alter > 60 Jahre	Cockcroft-Gault-Formel [ml/min]	36	$90,0 \pm 29,7$ (48,7 - 143,4)	29	$80,5 \pm 31,2$ (35,9 - 158,3)	0,215
	MDRD-Formel [ml/min]	36	$77,1 \pm 23,0$ (39,7 - 132,5)	36	$74,8 \pm 22,6$ (26,3 - 146,1)	0,670

Tabelle 19: Vergleich der GFR mittels Cockcroft-Gault-Formel und MDRD-Formel zwischen Akromegalie-Patienten und dem Vergleichskollektiv nach Bildung von 3 Altersgruppen, dargestellt als MW $\pm$ SD sowie Range (Minimum - Maximum)

3.3 Sonographie der Nieren

Eine Ultraschalluntersuchung wurde bei 66 Patienten durchgeführt. Aufgrund unterschiedlicher Konstitutionen der Patienten konnten nicht alle Parameter bei jedem Patienten erhoben werden. Insgesamt wurde aber bei 48 von 66 Patienten (entsprechend mindestens 72,7 %) ein sonographisch auffälliger Befund beobachtet, am häufigsten handelte es sich um Nierenzysten.

3.3.1 Nierengröße

Ein Kennzeichen der Akromegalie ist die allgemeine Viszeromegalie, die auch die Nieren betrifft. In der Literatur werden die Normwerte der Nieren im Ultraschall mit einem Längsdiameter von 100 bis 120

mm angegeben [121] [122] [123]. Die Nierengröße wurde sonographisch ermittelt. Nahezu alle chronischen und degenerativen Nierenerkrankungen gehen mit einer Schrumpfung des Organs einher. Da die Nierenfunktion gemessen an Kreatinin und GFR keine Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Akromegalie zeigte, wurden keine Patienten ausgeschlossen.

	Rechte Niere		Linke Niere		P
	N		N		
Länge [mm]	63	110,0 ± 12,1 (79 - 140)	60	110,7 ± 11,1 (91 - 140)	0,716
Breite [mm]	54	55,1 ± 8,8 (39 - 77)	51	56,2 ± 11,0 (15 - 80)	0,570
Tiefe [mm]	30	51,6 ± 9,0 (35 - 83)	27	53,5 ± 8,1 (38 - 72)	0,413
Volumen [mm ³]	30	173,9 ± 52,6 (102 - 295)	27	188,2 ± 60,4 (97 - 372)	0,345

Tabelle 20: Metrische Daten der rechten und linken Niere der Patienten mit Akromegalie, dargestellt als MW ± SD sowie Range (Minimum - Maximum)

Im Protokoll der Nierensonographie erfolgte die Beurteilung der Nierengröße durch Messung des Längsdiameters und Beurteilung durch den Untersucher. Hier wurde bei 19 (28,8 %) Patienten eine Renomegalie beschrieben, wovon bei 10 (15,2 %) Patienten eine beidseitige Renomegalie vorlag. Jedoch lagen auch bei 15 Patienten verkleinerte Nieren vor, wovon 3 Patienten beidseitig und 12 Patienten einseitig verkleinerte Nieren hatten. Bei je einem Patienten bestand bei Z. n. Nephrektomie rechts eine konsekutiv vergrößerte Niere links sowie bei Schrumpfnieren links eine konsekutiv vergrößerte Niere rechts. Mittels Chi-Quadrat-Test zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen aktiver und inaktiver Akromegalie ($p = 0,701$).

	Gesamt (N = 66)	Kontrolliert (N = 44)	Aktiv (N = 22)
Renomegalie	19 (28,8 %)	12 (27,3 %)	7 (36,8 %)
Keine Renomegalie	47 (71,2 %)	32 (72,7 %)	15 (68,2 %)

Tabelle 21: Überblick über das Auftreten von Renomegalie bei Akromegalie-Patienten mit aktiver und kontrollierter Erkrankung (Prozentangaben als Anteil der jeweiligen Gruppe)

3.3.2 Nierenzysten

Nierenzysten kommen in geradezu jedem Alter vor. An unserem Kollektiv sollte untersucht werden, ob die jahrelange Wirkung von Wachstumshormon und IGF-I auf den Organismus einen Einfluss auf die Zahl von Nierenzysten hat.

Bei 26 (39,4 %) Patienten konnten einfache Zysten beobachtet werden. Bei 4 (6,1 %) Patienten wurden komplizierte Zysten beobachtet. Nach Abklärung der komplizierten Zysten im Kontrastmittel-Ultraschall konnte bei einem Patienten ein klarzelliges Nierenzellkarzinom (pT1a) diagnostiziert und erfolgreich therapiert werden.

	Gesamt (N = 66)	Kontrolliert (N = 44)	Aktiv (N = 22)
Solitäre einfache Nierenzyste einseitig	14 (21,2 %)	11 (25,0 %)	3 (13,6 %)
Mehrere einfache Nierenzysten einseitig	6 (9,1 %)	6 (13,6 %)	0
Einfache Nierenzysten beidseitig	7 (10,6 %)	6 (13,6 %)	1 (4,5 %)
Zusammenfassung einfache Nierenzysten	27 (40,9 %)	23 (52,3 %)	4 (18,2 %)
Komplizierte Nierenzysten	4 (6,1 %)	3 (6,8 %)	1 (4,5 %)

Tabelle 22: Überblick über das Auftreten von einfachen und komplizierten Nierenzysten (Prozentangaben als Anteil der jeweiligen Gruppe)

Tabelle 22 zeigt ein signifikant häufigeres Vorkommen ($p = 0,008$) einfacher Nierenzysten bei Patienten mit kontrollierter Akromegalie. Ein signifikanter Altersunterschied bestand hierbei nicht (Mittleres Alter kontrollierte vs. aktive Akromegalie: $62,9 \pm 10,1$ Jahre vs. $58,8 \pm 8,1$ Jahre, $p = 0,451$).

Die Prävalenz von blanden Nierenzysten steigt zudem mit steigendem Alter. Bei den unter 40-jährigen Akromegalie-Patienten hat kein Patient eine Nierenzyste, wohingegen bei den über 60-jährigen die Prävalenz bei über 45 % liegt.

	Zysten	Keine Zysten
Bis 39 Jahre	0	6 (100 %)
40 – 59 Jahre	11 (42,3 %)	15 (57,7 %)
Ab 60 Jahren	16 (47,1 %)	18 (52,9 %)

Tabelle 23: Differenzierung der einfachen Nierenzysten nach Alter (Prozentanteil der jeweiligen Altersklasse)

3.3.3 Nephrolithiasis

Da der Wachstumshormonexzess den Elektrolythaushalt und insbesondere Stoffwechsel von Calcium und Phosphat beeinflusst, könnte auch die Inzidenz von Nierensteinen beeinflusst werden. Da sich Nierensteine gewöhnlich nicht zurückbilden, allenfalls abgehen oder entfernt werden, wurde untersucht, wie häufig Nierensteine im Gesamtkollektiv der Akromegalie-Patienten auftraten.

Anamnestisch lag bei 8 (11,4 %) Patienten ein bekanntes Nierensteinleiden vor. In der sonographischen Untersuchung wurde bei 5 (7,6 %) Patienten einseitig und bei 1 (1,5 %) beidseitig eine Nephrolithiasis beschrieben. Nur bei einem dieser Patienten korrelierte die Anamnese mit dem sonographischen Befund.

	Gesamt (N = 66)	Kontrolliert (N = 44)	Aktiv (N = 22)
Nephrolithiasis	6 (9,1 %)	6 (13,6 %)	0

Tabelle 24: Vergleich von Nierensteinleiden von Akromegalie-Patienten mit kontrollierter und nicht-kontrollierter Krankheitsaktivität (Prozentangaben als Anteil der jeweiligen Gruppe)

3.3.4 Resistive Index (RI)

Der Resistive Index ist ein Maß für die Steifigkeit der Nierengefäße und wird als prädiktiver Parameter für Nierenschädigung verwendet. Der RI konnte bei 50 Patienten an der rechten Niere und bei 48 Patienten an der linken Niere bestimmt werden.

	Gesamtkollektiv		Kontrolliert		Aktiv		P
	N		N		N		
Rechte Niere	50	0,59 ± 0,07 (0,46 - 0,73)	34	0,61 ± 0,07 (0,48 - 0,73)	16	0,56 ± 0,06 (0,46 - 0,69)	0,022
Linke Niere	48	0,58 ± 0,07 (0,45 - 0,76)	32	0,60 ± 0,07 (0,45 - 0,76)	16	0,55 ± 0,05 (0,48 - 0,66)	0,018

Tabelle 25: Vergleich des Resistive Index von Akromegalie-Patienten mit kontrollierter und nicht kontrollierter Krankheitsaktivität, dargestellt als MW ± SD sowie Range (Minimum - Maximum)

Die Werte waren bei Patienten mit aktiver Akromegalie signifikant höher, also prognostisch günstiger als bei den Patienten mit kontrollierter Krankheitsaktivität, wobei die Werte der Patienten mit kontrollierter Akromegalie weiterhin im prognostisch günstigen Bereich (RI < 0,7) lagen.

3.3.5 Weitere sonographische Auffälligkeiten der Nieren

Zudem wurden weitere sonographische Auffälligkeiten der Nieren ein- oder beidseitig beschrieben. Eine Übersicht zeigt Tabelle 26.

	Einseitig	Beidseitig
Parenchymverschmälerung	4 (6,1 %)	8 (12,1 %)
Parenchymverkalkung	8 (12,1 %)	1 (1,5 %)
Doppelniere	3 (4,5 %)	0
Angiomyolipom	2 (3 %)	1 (1,5 %)
Harnstauung	0	1 (1,5 %)
Schrumpfniere	1 (1,5 %)	0

Tabelle 26: Übersicht über weitere strukturelle Veränderungen der Niere an 66 Patienten

Tabelle 27 zeigt weitere strukturelle Nierenveränderungen im Vergleich der Akromegalie-Patienten mit aktiver und kontrollierter Krankheitsaktivität. Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen liegt nicht vor.

	Gesamt (N = 66)	Kontrolliert (N = 44)	Aktiv (N = 22)
Parenchymverschmälerung	12 (18,2 %)	8 (18,2 %)	4 (18,2 %)
Parenchymverkalkung	9 (13,6 %)	6 (13,6 %)	3 (13,6 %)
Doppelniere	3 (4,5 %)	2 (4,5 %)	1 (4,3 %)
Angiomyolipom	3 (4,5 %)	3 (6,8 %)	0
Harnstauung	1 (1,5 %)	1 (2,3 %)	0
Schrumpfniere	1 (1,5 %)	1 (2,3 %)	0

Tabelle 27: Gegenüberstellung der strukturellen Nierenveränderungen der Akromegalie-Patienten mit kontrollierter und nicht kontrollierter Krankheitsaktivität (Prozentangabe als Anteil der jeweiligen Gruppe)

In Tabelle 28 werden die Nierenpathologien nach ihrer Relevanz unterschieden, wobei eine Verschmälerung oder Verkalkung des Nierenparenchyms sowie komplizierte Nierenzysten als prognostisch relevant eingestuft wurden.

	Gesamt (N = 66)	Kontrolliert (N = 44)	Aktiv (N = 22)
Klinisch relevante Nierenpathologien	21 (31,8 %)	16 (36,4 %)	5 (22,7 %)
Übrige sonographische Befunde der Niere	45 (68,2 %)	28 (63,6 %)	17 (77,3 %)

Tabelle 28: Gegenüberstellung der sonographischen Auffälligkeiten der Akromegalie-Patienten mit kontrollierter und nicht kontrollierter Krankheitsaktivität nach Relevanz der morphologischen Veränderungen für die Nierenfunktion. Als klinisch relevante Veränderungen wurden komplizierte Nierenzysten sowie eine Verschmälerung oder Verkalkung des Nierenparenchyms gewertet (Prozentangabe als Anteil der jeweiligen Patientengruppe).

Es zeigt sich im Chi-Quadrat-Test kein relevanter Unterschied zwischen den Akromegalie-Patienten mit aktiver und kontrollierter Krankheitsaktivität ($p = 0,262$).

3.3.6 Zusammenfassende Betrachtung der sonographischen Auffälligkeiten

Bei 48 (72,7 %) Patienten konnte mindestens eine der oben genannten Auffälligkeiten sonographisch dargestellt werden. In der Gruppe mit kontrollierter Krankheitsaktivität, die nominell ältere Studienteilnehmer mit längerem Krankheitsverlauf beinhaltete, wurden bei 36 der 44 Patienten (81,8 %) sonographische Auffälligkeiten beobachtet. Diese lagen bei 12 der 22 Patienten mit aktiver Akromegalie (54,5 %) vor, was im Chi-Quadrat-Test einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen vor ($p = 0,019$).

4 Diskussion

4.1 Studienpopulation

In einer Querschnittsstudie an 70 erwachsenen Patienten mit Akromegalie wurde der Einfluss von GH und IGF-I auf Nierenmorphologie und -funktion untersucht.

Die Patienten, 37 Männer und 33 Frauen, waren etwa 60 Jahre alt und mit einem BMI von im Schnitt 29 kg/m² übergewichtig. Verglichen mit dem Kollektiv des Deutschen Akromegalie-Registers (42 % Männer, 58 % Frauen) sind im Studienkollektiv mit 53 % mehr Männer als Frauen vertreten [10]. Vergleicht man allerdings diese Studie mit anderen publizierten Kollektiven, so überwiegen auch dort in aller Regel die Männer [8].

Das Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung lag für die Männer bei 55 Jahren und für die Frauen bei 64 Jahren, im Deutschen Akromegalie-Register für Männer bei 53 und für Frauen bei 58 Jahren [10]. Das Alter bei Diagnosestellung lag im Studienkollektiv insgesamt bei 44 Jahren und mit 40 Jahren bei Männern signifikant niedriger als bei Frauen mit 49 Jahren. Die entsprechenden Zahlen im Deutschen Akromegalie-Register liegen mit 41 Jahren bei Männern ebenfalls signifikant niedriger als bei Frauen mit 47 Jahren [10]. Die Daten wurden im Deutschen Akromegalie-Register durchschnittlich 9 Jahre nach Diagnosestellung erhoben, in dieser Studie durchschnittlich nach 15 Jahren [10].

Die erhobenen epidemiologischen Daten sind daher durchaus mit anderen Populationsstudien vergleichbar: in den meisten anderen publizierten Studien überwiegen ebenfalls Männer und werden Männer früher als Frauen als Akromegalie-Patienten erkannt [8]. Insofern war dieses Studienkollektiv als repräsentativ anzusehen, obwohl die Studie als Querschnittsstudie und nicht als retrospektive Kohortenstudie angelegt war.

Unter den zahlreichen Komorbiditäten der Akromegalie wurde besonderes Augenmerk auf eine begleitende arterielle Hypertonie oder Diabetes mellitus gerichtet, da die Nieren bekanntermaßen wichtige Zielorgane dieser Erkrankungen sind.

Der mittlere arterielle Druck im Patientenkollektiv lag mit 104,6 mmHg leicht oberhalb der oberen Normgrenze bis 100 mmHg [124]. 42 (60 %) Patienten in der Studie litten an einer arteriellen Hypertonie, 16 (22,9 %) an einem Diabetes mellitus, 8 (11,4 %) dieser Patienten waren sowohl an Diabetes mellitus als auch einer arteriellen Hypertonie erkrankt.

Da ein arterieller Hypertonus per se auch bei nicht an Akromegalie erkrankten Patienten einige Auswirkungen auf die Nierenfunktion und -morphologie hat, wurde zum Vergleich ein Kollektiv von alters- und geschlechtsgematchten essentiellen Hypertonikern, das sich hinsichtlich der

Nierenfunktion gemessen als Kreatinin im Serum nicht, allerdings vom mittleren arteriellen Blutdruck her vom untersuchten Kollektiv signifikant ($p = 0,007$) unterschied: der mittlere arterielle Blutdruck lag im Studienkollektiv bei $104,6 \pm 13,1$ mmHg, im Kontrollkollektiv bei $111,2 \pm 14,4$ mmHg. Dieses Vergleichskollektiv mit durchschnittlich höheren Blutdruckwerten wurde ausgewählt, um etwaige Effekte durch das häufige Vorkommen einer arteriellen Hypertonie bei den Studienpatienten zu vermeiden.

Die Häufigkeit der arteriellen Hypertonie lag deutlich über der genannten Häufigkeit in einer dänischen Kohortenstudie, nach der nur 11 % der Akromegalie-Patienten an einer arteriellen Hypertonie und 12 % an einem Diabetes mellitus leiden. Allerdings wurden im Gegensatz zu unserer Studie in der dänischen Studie nur die Befunde zum Zeitpunkt der Diagnosestellung betrachtet. Aufgrund der hohen Anzahl von Hypertonikern in unserer Studienpopulation entschieden wir uns für ein Vergleichskollektiv mit essentieller Hypertonie [125].

Die Krankheitsaktivität der Akromegalie wird nach den Leitlinien der Endocrine Society [49] an der Höhe der altersentsprechenden xULN für IGF-I festgelegt. Für die vorliegende Arbeit wurde eine dichotome Klassifizierung vorgenommen. Nach unseren Kriterien war die Akromegalie bei 47 (67,1 %) Patienten kontrolliert, bei 23 (32,9 %) Patienten aktiv. Im Deutschen Akromegalie-Register konnten ca. 70 % der Patienten durch Operation, Bestrahlung und medikamentöse Therapie in ihrer Krankheitsaktivität kontrolliert werden [10].

Nach Prüfung dieser Parameter schien das Studienkollektiv geeignet zu sein, Aussagen über die Effekte der Akromegalie auf die Niere zu machen.

4.2 Untersuchungen von Blut und Urin

4.2.1 Nierenfunktion gemessen als GFR

Wachstumshormon steigert vermittelt durch IGF-I die glomeruläre Filtrationsrate über eine Senkung des Gefäßwiderstandes in den afferenten und efferenten Arteriolen des Glomerulus [87]. Zusätzlich zur vermehrten glomerulären Perfusion vermehren GH und IGF-I das extrazelluläre Plasmavolumen und steigern auch dadurch die glomeruläre Filtration [88] und somit das Volumen des Primärharns, das von allen Glomeruli beider Nieren zusammen pro Zeit gebildet wird [126]. Beim Gesunden liegt dieses bei 120 ml/min bzw. 170 l/d und nimmt physiologisch mit zunehmendem Alter ab [127].

Während die GFR als Surrogatparameter aus Kreatinin im Serum, Körpergewicht und Alter errechnet wird, ist die Konzentration von Cystatin C im Gegensatz zum Kreatinin vom Alter und der Muskelmasse unabhängig und auch aufgrund seiner kürzeren Halbwertszeit ein sensiblerer Parameter

der Nierenfunktion [109] [115]. Insofern erschien die Messung von Cystatin C geeigneter als andere Berechnungsmethoden, um Veränderungen der Nierenleistung bzw. der GFR darzustellen.

Bei Akromegalie-Patienten ist zudem immer zu berücksichtigen, dass der anabole Effekt von Wachstumshormon auf den Skelettmuskel zu einer Erhöhung der Serum-Kreatinin-Konzentration führen kann [128].

Im Spontanurin wurde die GFR wurde daher sowohl nach der modifizierten Cockcroft-Gault-Formel mittels Kreatinin [112] [113] als auch nach der MDRD-Formel [114] sowie anhand der CKD-EPI-Formel [115] mittels Cystatin C berechnet. Gegenüberstellungen von Normalkollektiv und Patientenkollektiv konnten nicht mittels CKD-EPI-Formel erfolgen, da im Kontrollkollektiv Cystatin C nicht bestimmt wurde.

Orientierend wurde zunächst die GFR des Gesamtkollektivs der Patienten mit Akromegalie mit dem Vergleichskollektiv verglichen. Signifikante Unterschiede konnten weder zwischen Akromegalie-Patienten und Kontrollen noch zwischen Patienten mit aktiver oder kontrollierter Akromegalie und Kontrollen gefunden werden. Es fiel jedoch auf, dass bei der Berechnung nach der Cockcroft-Gault-Formel ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit aktiver Akromegalie ($92,8 \pm 22,1$ ml/min) und Kontrollen ($81,0 \pm 20,6$ ml/min) nur knapp ($p = 0,053$) verpasst wurde. Möglicherweise wurde die Beurteilung der Nierenfunktion mit der Cockcroft-Gault-Formel in diesem durchschnittlich etwa 60 Jahre alten Kollektiv dadurch erschwert, dass die Cockcroft-Gault-Formel für über 60 Jahre alte Patienten nicht ausreichend validiert ist.

Beim Vergleich von Patienten mit kontrollierter und aktiver Akromegalie ließ sich sowohl mit der Cockcroft-Gault-Formel auch mit der CKD-EPI-Formel eine signifikant höhere glomeruläre Filtrationsrate bei Patienten mit aktiver Akromegalie zeigen. Vergleicht man diese Zahlen mit Ergebnissen aus der Literatur, so unterscheiden sich die hier gefundenen Ergebnisse von den Resultaten der Arbeitsgruppe aus Neapel [129], die signifikanten Unterschiede sowohl zwischen Kontrollen als auch Patienten mit kontrollierter und aktiver Akromegalie, nicht aber zwischen Patienten mit aktiver und kontrollierter Akromegalie fand. Vergleiche mit den Ergebnissen dieser Untersuchung sind jedoch nur bedingt möglich, da Patienten- und Kontrollkollektiv deutlich waren, das Durchschnittsalter mit etwa 47 Jahren deutlich niedriger lag und zudem Akromegalie-Patienten, die wegen ihres Diabetes mellitus oder ihrer arteriellen Hypertonie behandelt wurden, nicht in die Studie aufgenommen wurden.

Insgesamt glaubt man einen Trend zu erkennen, der auf eine gesteigerte glomeruläre Filtrationsrate bei Patienten mit aktiver Akromegalie gegenüber Kontrollpersonen und Patienten mit erfolgreich

behandelter Akromegalie hinweist. Statistisch überzeugend waren diese Wirkungen von Wachstumshormon in dieser Studie nicht darzustellen. Dies kann einerseits an der Fallzahl liegen, andererseits gilt zu bedenken, dass die Wirkungen von GH/IGF-I im Kontext chronischer systemischer Erkrankungen wie Diabetes mellitus und arterieller Hypertonie stattfinden [39] und diese beiden Erkrankungen auch die Nieren von Patienten mit Akromegalie schädigen können.

Aus diesem Grund wurde die Nierenfunktion bei Patienten mit Akromegalie unter dem Aspekt dieser beiden Begleiterkrankungen untersucht. Dabei zeigte sich bei Betrachtung der Patienten mit aktiver Akromegalie unter Anwendung der CKD-EPI-Formel bei den 8 Patienten mit arterieller Hypertonie eine signifikant ($p = 0,001$) niedrigere glomeruläre Filtrationsrate als bei den 15 Patienten ohne arterielle Hypertonie. Beim Vergleich der insgesamt 42 Patienten mit arterieller Hypertonie und dem hypertensiven Vergleichskollektiv ergaben sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Alter, BMI, MAD und Nierenfunktion, was als Hinweis darauf gewertet werden kann, dass bei der Beurteilung der GFR bei Akromegalie immer die begleitende Hypertonie berücksichtigt werden muss.

Vergleicht man die glomeruläre Filtrationsrate von Patienten mit aktiver Akromegalie mit und ohne Diabetes mellitus, so ergeben sich keine signifikanten Unterschiede. Da auch der Diabetes mellitus die Nierenfunktion einschränken könnte, darf man vermuten, dass die arterielle Hypertonie eine wesentliche Ursache der Verschlechterung der Nierenfunktion auch bei den Akromegalie-Patienten ist. Aufgrund der häufigen Verknüpfung von Akromegalie und arterieller Hypertonie [42] kommt einer optimierten antihypertensiven Behandlung bei Akromegalie-Patienten eine besondere Bedeutung zu, weil sich dadurch das Risiko einer Verschlechterung der Nierenfunktion auch bei Patienten mit Akromegalie langfristig verringern lässt.

Erschwert wird die Interpretation der Nierenfunktion in diesem Setting dadurch, dass einerseits die GRF mit zunehmendem Alter abnimmt und andererseits die Patienten mit kontrollierter Akromegalie in diesem Kollektiv deutlich länger erkrankt und älter waren als die Patienten mit aktiver Akromegalie.

4.2.2 Natrium in Serum und Urin

Die Akromegalie ist einerseits mit umschriebenen Weichteilschwellungen, die zum Aussehen der Patienten beitragen, aber auch mit generalisierten Wasseransammlungen verbunden. Ikkos et al. konnten 1954 erstmals zeigen, dass Patienten mit Akromegalie eine signifikante Zunahme des Gesamtkörperwassers und der extrazellulären Flüssigkeit mit negativen Folgen vor allem auf Herz und Kreislauf erleiden [130].

IGF-I steigert die Natriumrückresorption über eine Aktivierung des epithelialen Natrium-Kanals (ENaC). Es wurde daher untersucht, ob die Natriumkonzentration im Serum von Patienten mit Akromegalie sich von Kontrollpersonen unterscheidet. Zusätzlich wurde die Natriumkonzentration im Spontanurin sowie die fraktionelle Natriumexkretion bestimmt. Die fraktionelle Natriumexkretion gibt an, welcher Prozentsatz des filtrierten Natriums tatsächlich im Harn ausgeschieden wird. Es war daher zu prüfen, ob bei Patienten mit Akromegalie die Natriumkonzentration im Serum erhöht ist und sowohl die fraktionelle Natriumexkretion als auch die gesamte Natriumexkretion im Urin erniedrigt sind. Beim Nierengesunden hängt die fraktionelle auf Kreatinin bezogene Natriumausscheidung im Wesentlichen von der Natriumaufnahme ab und beträgt bei mäßiger Salzdiät weniger als 1% [118]. Die genannten Parameter unterschieden nicht signifikant zwischen den einzelnen Gruppen.

Tendenziell zeigte sich jedoch die Natriumkonzentration im Urin bei Patienten mit aktiver Akromegalie ($120,7 \pm 71,9$ mmol/g Kreatinin) deutlich niedriger als bei Patienten mit kontrollierter Akromegalie ($144,6 \pm 102,5$ mmol/g Kreatinin) und bei den Kontrollen ($161,5 \pm 96,1$ mmol/g Kreatinin). Ein signifikanter Unterschied wurde mit $p = 0,352$ bzw. $p = 0,102$ verfehlt. Es ist hier neben dem oben bereits erwähnten Quantifizierungslimit für Natrium im Urin zu berücksichtigen, dass auch Patienten unter antihypertensiver Therapie in die Studie aufgenommen wurden.

Vergleichbare Ergebnisse wurden für die fraktionelle Natriumexkretion im Urin ermittelt: bei Patienten mit aktiver Akromegalie lag die fraktionelle Natriumexkretion mit $0,75 \pm 0,40$ % niedriger als bei den Patienten mit kontrollierter Akromegalie ($0,95 \pm 0,69$ %) und bei den Kontrollen ($1,09 \pm 0,87$ %). Auch hier wurde die Signifikanz verfehlt ($p = 0,143$ bzw. $p = 0,101$).

Vergleicht man diese Zahlen wieder mit Ergebnissen aus der Literatur, so unterscheiden sich auch die hier gefundenen Ergebnisse von den Resultaten der Arbeitsgruppe aus Neapel [129], die eine signifikant verminderte Ausscheidung von Natrium im Urin und damit ein erweitertes Extrazellulärvolumen bei Patienten mit aktiver Akromegalie im Vergleich zu Kontrollpersonen und im Vergleich zu den Personen mit kontrollierter Akromegalie fand. Vergleiche mit den Ergebnissen dieser Untersuchung sind jedoch aus den oben genannten Gründen problematisch.

4.2.3 Osmolalität von Serum und Urin

Da Wachstumshormon und IGF-I das extrazelluläre Volumen vermehren [88], könnte sich die Serum-Osmolalität bei Patienten mit Akromegalie von der Gesunder unterscheiden. In diesem Kollektiv fanden sich in der Varianzanalyse der Ergebnisse keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit aktiver Akromegalie, kontrollierter Akromegalie und Kontrollen. Eine Erklärung dafür könnte sein,

dass die Osmoregulation des Organismus in der Lage ist, die Effekte des GH-Exzesses im Extrazellularraum zu verteilen und so dafür zu sorgen, dass intra- und extravasales Volumen in gleicher Weise vergrößert werden [88].

Überraschend fand sich in der Varianzanalyse der Ergebnisse eine signifikant ($p = 0,024$) höhere Urin-Osmolalität bei Patienten mit aktiver Akromegalie ($676,7 \pm 255,2$ mosmol/kg) verglichen mit Patienten mit kontrollierter Akromegalie ($530,9 \pm 224,8$ mosmol/kg) und Kontrollpersonen ($504,5 \pm 240,1$ mosmol/kg). Dieser Befund ist nicht ohne weiteres zu erklären, da die Natriumausscheidung bei Patienten mit aktiver Akromegalie tendenziell erniedrigt war und somit eher nicht als Ursache für diesen Befund herangezogen werden kann.

4.2.4 Aldosteron und Renin

Aldosteron und GH/IGF-I retinieren Natrium und Wasser im Organismus. Entgegen früheren Annahmen [90] scheint die Wirkung von GH/IGF-I aber weitgehend unabhängig vom Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) und von natriuretischen Peptiden zu funktionieren. Wesentlicher Mechanismus scheint wie oben ausgeführt eine Aktivierung des epithelialen Natrium-Kanals (ENaC) zu sein [31]. Insofern war eine Beeinflussung von Renin und Aldosteron durch den Wachstumshormon-Exzess bei Akromegalie-Patienten nicht zu erwarten.

Diese Erwartung wurde bei dem Vergleich von Kontrollen und Patienten mit aktiver und kontrollierter Akromegalie bestätigt: signifikante Unterschiede konnten nicht gefunden werden, wobei auch zu berücksichtigen ist, dass die Messungen sowohl im untersuchten Kollektiv als auch im Kontrollkollektiv unter antihypertensiver Medikation durchgeführt wurden.

4.2.5 Calcium-Phosphat-Homöostase

Bei Patienten mit Akromegalie werden häufig Störungen im Calcium- und Phosphatstoffwechsel, wie eine milde Hyperphosphatämie oder eine Neigung zu erhöhten Calciumkonzentrationen aber auch zu Hypercalciurie, beobachtet [22]. Diese Veränderungen müssen im Kontext mit den Wirkungen von Calcitriol und Parathormon als wesentliche Regulatoren des Calciumstoffwechsels gesehen werden [31]. Während die Rolle von Parathormon bei der Akromegalie unklar bleibt, scheint eine Hypercalciurie bei Akromegalie mit einer Calcitriol-induziert vermehrten intestinalen Absorption von Calcium im Zusammenhang zu stehen [131].

Die renale Calciumreabsorption wird im distalen Tubulus durch GH/IGF-I stimuliert, der Transport im Bereich der Henle-Schleife bleibt unbeeinflusst. Der Calciumtransport im distalen Tubulussystem

erfolgt über den epithelialen Calciumkanal (TRPV5), das durch IGF-I stimulierte Calcitriol scheint die Expression des Calciumkanals zu steigern [103].

Die gesteigerte Rückresorption von Phosphat unter dem Einfluss von GH/IGF-I scheint auf einer Modulation der maximalen tubulären Rückresorptionsrate für Phosphat über die FGF23-Klotho-Achse zu beruhen. GH steigert die Phosphatrückresorption sowohl über die apikale als auch über die basolaterale Membran der tubulären Zellen [97]. Es war also zu prüfen, wie sich die Serumkonzentrationen von Calcium und Phosphat unter dem Einfluss des Wachstumshormonexzesses ändern und wie sich die Ausscheidung von Calcium und Phosphat dabei verhält.

Signifikante Unterschiede der Serum-Calcium-Konzentration zwischen Kontrollen, Patienten mit aktiver Akromegalie und Patienten mit kontrollierter Akromegalie konnten nicht nachgewiesen werden. Auch hier war die mittlere Serum-Calcium-Konzentration bei Patienten mit aktiver Akromegalie leicht erhöht. Allerdings sind die Angaben in der Literatur zu Calciumspiegeln bei Akromegalie-Patienten in der Literatur widersprüchlich [132] [133].

Die Calciumausscheidung im Urin berechnet als mmol Calcium pro g Kreatinin war sowohl bei allen Patienten mit Akromegalie ($2,74 \pm 2,01$ mmol/g Kreatinin, $p = 0,001$) als auch bei den Patienten mit aktiver Akromegalie ($2,83 \pm 2,15$ mmol/g Kreatinin, $p = 0,019$) und bei den Patienten mit kontrollierter Akromegalie ($2,70 \pm 1,97$ mmol/g Kreatinin, $p = 0,002$) signifikant niedriger als im Vergleichskollektiv ($4,29 \pm 2,23$ mmol/g Kreatinin). Signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit aktiver und kontrollierter Akromegalie konnten nicht nachgewiesen werden.

Korrespondierende Ergebnisse zeigten sich bei der Analyse der fraktionellen Calciumexkretion. Auch die fraktionelle Calciumexkretion im Urin war sowohl bei allen Patienten mit Akromegalie ($0,9 \pm 0,7$ %, $p = 0,002$) als auch bei den Patienten mit aktiver Akromegalie ($0,9 \pm 0,6$ %, $p = 0,009$) als auch bei den Patienten kontrollierter Akromegalie ($0,9 \pm 0,7$ %, $p = 0,003$) signifikant niedriger als bei den Kontrollen ($1,6 \pm 1,1$ %). Die fraktionelle Calciumexkretion von Patienten mit kontrollierter und aktiver Akromegalie unterschied sich ebenfalls nicht signifikant.

Da die renale Calciumreabsorption im distalen Tubulus durch GH/IGF-I unter dem Einfluss von Calcitriol stimuliert wird, war entsprechend den Ergebnissen aus der Literatur nicht eine verminderte, sondern eine gesteigerte Calciumexkretion zu erwarten [31]. Allerdings werden diese Ergebnisse nicht durchgängig beobachtet [134]. Bei den Untersuchungen der Arbeitsgruppe aus Italien [129] war die Calciumexkretion von Patienten mit aktiver Akromegalie signifikant höher als bei Patienten mit kontrollierter Akromegalie und bei Kontrollen, wobei sie bei Kontrollen wiederum signifikant niedriger

war als bei Patienten mit kontrollierter Akromegalie. Grund dafür könnte das höhere Gesamtkörpercalcium bei Patienten mit aktiver Akromegalie sein [31].

Ein signifikanter Unterschied ($p = 0,035$) in der Serum-Phosphat-Konzentration fand sich zwischen Patienten mit kontrollierter ($3,2 \pm 0,5$ mmol/l) und aktiver Akromegalie ($3,5 \pm 0,8$ mmol/l) nicht aber zwischen Patienten mit aktiver Akromegalie und Kontrollen ($p = 0,054$). Bei Berechnung mittels einfaktorieller Varianzanalyse ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen allen Gruppen ($p = 0,057$).

Die Phosphat-Ausscheidung im Spontanurin, berechnet in mmol Phosphat pro g Kreatinin, war bei allen Patienten mit Akromegalie ($500,3 \pm 200,5$ mmol/g Kreatinin, $p < 0,001$), bei Patienten mit aktiver Akromegalie ($500,7 \pm 189,7$ mmol/g Kreatinin, $p < 0,001$) und bei Patienten mit kontrollierter Akromegalie ($500,2 \pm 207,5$ mmol/g Kreatinin, $p = 0,008$) signifikant niedriger als bei den Kontrollen ($708,9 \pm 160,2$). Signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit aktiver und kontrollierter Akromegalie fanden sich nicht.

Korrespondierend waren die Ergebnisse bei der Bestimmung der fraktionellen Phosphatexkretion. Auch die fraktionelle Phosphatexkretion im Urin, berechnet in % des filtrierten Phosphats, war sowohl bei allen Patienten mit Akromegalie ($14,3 \pm 7,0$ %, $p = 0,001$) als auch bei den Patienten mit aktiver Akromegalie ($12,5 \pm 5,5$ %, $p = 0,001$) als auch bei den Patienten mit kontrollierter Akromegalie ($14,3 \pm 7,5$ %, $p = 0,008$) signifikant niedriger als bei den Kontrollen ($19,0 \pm 7,6$ %). Die fraktionelle Phosphatexkretion von Patienten mit kontrollierter und aktiver Akromegalie unterschied sich nicht signifikant.

Ein erhöhtes Calcium-Phosphat-Produkt ist ein Risikofaktor für die Ablagerung von Calciumphosphat in Arterien, Gelenken, Bindegewebe und Organen, insbesondere Gehirn und Niere, und wird als prognostischer Faktor zur Beurteilung der terminalen Niereninsuffizienz angewandt. Ein Calcium-Phosphat-Produkt bis $4,4$ mmol²/l² wird als normal angesehen. In dieser Untersuchung fand sich bei Patienten mit aktiver Akromegalie ($2,70 \pm 0,57$ mmol²/l²) ein signifikant höheres Calcium-Phosphat-Produkt als bei Kontrollpersonen ($2,39 \pm 0,44$ mmol²/l², $p = 0,021$) und als bei Patienten kontrollierter Akromegalie ($2,45 \pm 0,38$ mmol²/l², $p = 0,034$). Ein erhöhtes Calcium-Phosphat-Produkt gilt als Risiko für extraskelettale Verkalkungen und stellt auch einen wichtigen prognostischen Faktor im Hinblick auf die Mortalität von Patienten mit Akromegalie dar. Es ist somit ein wichtiger weiterer Grund, eine Akromegalie vollständig zu kontrollieren [135] [136] [137].

4.2.6 Parathormon und Vitamin D

Die Rolle von Parathormon bei Akromegalie wird kontrovers beurteilt. Es wurde über niedrige und normale Parathormonkonzentrationen und erhöhte Calciumspiegel [138] [133], aber auch unverhältnismäßig hohe Parathormonkonzentrationen bei Wachstumshormonexzess berichtet, wobei letztere darauf zurückgeführt werden, dass auch MEN I-Patienten in die Studien eingeschlossen waren [139]. Diese Unterschiede könnten jedoch auch auf die Pulsatilität der Parathormonsekretion zurückgeführt werden [140].

Im hier untersuchten Kollektiv fanden sich keine signifikanten Unterschiede der Parathormonkonzentration von Patienten mit aktiver Akromegalie und kontrollierter Akromegalie. Da Parathormon und 25-OH-Vitamin D₃ nur bei einzelnen Probanden im Vergleichskollektiv bestimmt wurde, kann hier kein sinnvoller Vergleich angestellt werden.

Auch die Konzentrationen von 25-OH-Vitamin D₃ unterschieden sich zwischen Patienten mit aktiver und kontrollierter Akromegalie nicht signifikant. Dies ist im Einklang mit der Literatur [132] [138] und dem Befund, dass bei aktiver Akromegalie nicht 25-OH-Vit D₃ vermehrt synthetisiert wird, sondern die Konversion von 25-OH-Vit D₃ in 1,25-(OH)₂-Vitamin D₃ (Calcitriol) verstärkt aktiviert ist. Eine Bestimmung von 1,25-(OH)₂-Vitamin D₃ ist im Rahmen dieser Studie nicht erfolgt.

4.2.7 Oxalat und Citrat im Urin

Die Akromegalie ist mit einem erhöhten Nierensteinrisiko verknüpft [141]. Wichtige Bestandteile von Nierensteinen sind Calcium, Phosphat und Oxalat. Citrat hemmt die Kristallbildung. Da das Risiko Nierensteine zu entwickeln in der allgemeinen Bevölkerung mit Hypercalciurie, Hyperoxalurie und Hypocitraturie verknüpft ist [142] [143], wurde Citrat und Oxalat im Spontanurin der Patienten des Studienkollektivs bestimmt. Befunde aus dem Kontrollkollektiv lagen nicht vor.

Signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit aktiver und kontrollierter Akromegalie fanden sich weder für Oxalat noch für Citrat. Auch die Arbeitsgruppe um Renata Auriemma [129] konnte hinsichtlich der Oxalat-Konzentration keine signifikanten Unterschiede zwischen aktiver und kontrollierter Akromegalie finden, allerdings war hier die Citratkonzentration im 24-Stunden-Urin signifikant höher als bei Patienten mit kontrollierter Akromegalie, ohne dass dafür eine Erklärung gegeben werden konnte.

4.2.8 Nüchtern-Glukose und HbA1c

Die Nüchtern-Glukose sowie der HbA1c wurden bestimmt, da GH die renale tubuläre Gluconeogenese stimuliert und die Niere unter Nüchternbedingungen bis zu 50 % der endogenen Glukoseproduktion beiträgt. Zudem hemmt GH die Aufnahme von Glukose in die Muskelzellen und fördert stattdessen die Aufnahme von freien Fettsäuren, die unter Wirkung von GH vermehrt aus dem Fettgewebe freigesetzt werden.

Patienten mit manifestem Diabetes mellitus wurden aus der Betrachtung ausgeschlossen, da diese bereits behandelt waren und ein Vergleich zumindest der HbA1c-Werte dadurch verzerrt worden wäre. Eine Urinuntersuchung auf Glucose des Vergleichskollektivs fand nicht statt, auch lagen nicht bei allen Patienten im Kontrollkollektiv HbA1c-Werte vor. Bei 7 Akromegalie-Patienten lagen die Ergebnisse für die Glukosebestimmung im Spontanurin unterhalb der Nachweisgrenze ($< 1,9$ mg/dl) und konnten daher nicht in die Auswertungen eingeschlossen werden.

In der einfaktoriellen Varianzanalyse zeigten sich bei den Patienten ohne manifesten Diabetes mellitus keine signifikanten Unterschiede von Nüchtern-Serum-Glukose und HbA1c zwischen Kontrollen, Patienten mit aktiver und kontrollierter Akromegalie. Auch die Uringlukose von Patienten mit aktiver und kontrollierter Akromegalie unterschied sich nicht signifikant.

4.2.9 Gesonderter Vergleich nach der Bildung von Subgruppen

Wie erwartet verschlechtert sich die Nierenfunktion im Alter auch bei den Akromegalie-Patienten dieser Studie. Es ließen sich jedoch innerhalb der verschiedenen Altersgruppen des Patientenkollektivs mit allen Berechnungsmodi keine Unterschiede in der GFR zwischen den Akromegalie-Patienten und dem Kontrollkollektiv zeigen.

Bei Patienten mit neu diagnostizierter Akromegalie und ließ sich gegenüber Patienten mit bereits erfolgreich behandelter Akromegalie eine signifikante Steigerung der glomerulären Filtrationsrate nach der CKD-EPI-Formel ($p = 0,018$) und ein signifikant erhöhtes Calcium-Phosphat-Produktes ($p = 0,001$) zeigen.

Der Abfall des Calcium-Phosphat-Produkts muss, wie schon erwähnt, als starker Hinweis darauf gewertet werden, dass nur eine ausreichende Behandlung der Akromegalie die Folgen einer Erhöhung des Calcium-Phosphat-Produkts verhindern kann, die als eine der Ursachen der weitgehend irreversiblen akromegalen Arthropathie angesehen werden [77].

4.3 Sonographische Befunde

In kontrollierten Studien zeigten sich beim Vergleich Gesunder mit Akromegalie-Patienten [129], signifikant vergrößerte longitudinale und transversale Nierendurchmesser bei Patienten mit aktiver und kontrollierter Akromegalie. Da in dieser Studie exakt korrespondierende sonographische Befunde aus dem Kontrollkollektiv nicht zur Verfügung standen, musste sich diese Untersuchung auf die Beschreibung der hier erhobenen Befunde beschränken.

Gemessen wurden Länge, Breite und Dicke beider Nieren. Das Volumen wurde aus diesen Befunden errechnet. Dabei ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen rechter und linker Niere. Der Längsdurchmesser beider Nieren lag durchschnittlich bei 110 mm mit einer Schwankungsbreite von 79 bis 140 mm rechts und 91 bis 140 mm links. Der Normalwert wird in der Literatur von 100 bis 120 mm angegeben [121] [122]. Vom jeweiligen Untersucher wurde bei 29 % der Patienten eine Renomegalie beschrieben, wobei nur bei 10 Patienten (15 %) eine beidseitige Renomegalie bestand. Bei 23 % der Patienten wurden verkleinerte Nieren beschrieben. Erwartungsgemäß bestanden hinsichtlich des Befundes Renomegalie keine Unterschiede zwischen Patienten mit aktiver und kontrollierter Akromegalie. Daneben wurden verschiedene andere pathologische Veränderungen wie Schrumpfnieren oder Hydronephrose beobachtet. Diese Ergebnisse zeigen letztlich, dass das untersuchte Kollektiv nicht nur nierengesunde Patienten beinhaltete und dass Aussagen über eine Nierenvergrößerung bei Akromegalie bzw. über einen Rückgang der Größe nach erfolgreicher Therapie wohl nur in großen, fallkontrollierten Studien möglich ist.

Auffällig war die Häufigkeit von blanden Nierenzysten bei 39 % der Patienten des untersuchten Kollektivs. Bei den unter 40-jährigen Patienten wurden keine Nierenzysten beobachtet, bei den über 60-jährigen lag die Prävalenz bei über 45 %. Diese Zahl ist verglichen mit den Angaben in der Literatur zur Häufigkeit in den verschiedenen Lebensaltern hoch. In einer großen japanischen Studie von Tereda et al. [144] zeigte sich in einem gesunden Patientenkollektiv mit einem mittleren Alter von 52,1 Jahren (26 - 91 Jahre) eine Prävalenz von Nierenzysten von 11,9 %. Eine Zunahme der Prävalenz mit steigendem Alter wurde beschrieben: dort lag die Prävalenz der Nierenzysten bei den unter 40-jährigen bei 4,5 % und stieg bis zu 24,5 % in der Gruppe ab 60 Jahren an.

Ähnliche Befunde wie in unserer Studie konnten auch in einer weiteren japanischen Studie an 71 Akromegalie-Patienten gezeigt werden, wobei in diesem japanischen Kollektiv keine Altersgruppen gebildet wurden. Aber auch hier zeigte sich eine erhöhte Prävalenz von Nierenzysten bei Patienten mit Akromegalie und eine zunehmende Häufigkeit mit steigendem Lebensalter [145]. Yamamoto et al. beschrieben in der Multivarianzanalyse einen positiven Zusammenhang zwischen der Zahl der Nierenzysten und der Höhe der Wachstumshormon-Konzentration sowohl vor als auch nach oraler

Glukosebelastung und sehen in der GH-Konzentration einen unabhängigen Faktor für die Entstehung von Nierenzysten. Da hier eine offene und nicht randomisierte Querschnittsstudie durchgeführt wurde, konnten vergleichbare Berechnungen nicht angestellt werden.

Bei 9 % der Patienten wurden sonographisch Nierensteine nachgewiesen. Dies erstaunt nicht, da bei Patienten mit Akromegalie häufig und auch in dieser Studie Hypercalcämie, Hypercalciurie und Hyperphosphatämie gefunden werden [142]. Die Inzidenz in dieser Untersuchung entspricht etwa den Befunden von Pines et al. [141], der in einem Kollektiv von 64 Akromegalie-Patienten 8 Nierensteinträger (12,5 %) fand.

Die signifikant höhere Zahl von sonographischen Auffälligkeiten bei Patienten mit kontrollierter Akromegalie, aber auch die ausbleibenden Unterschiede im Auftreten klinisch relevanter Pathologien, sind wohl in erster Linie (Tab. 3) durch das höhere Lebensalter und die längere Krankheitsdauer bei diesen Patienten zu erklären. Im Laufe des Lebens nehmen Volumen und Leistung der Nieren ab, Nierenzysten nehmen an Zahl und Größe zu. Auch andere Veränderungen wie Parenchymverkalkungen und -narben sowie allgemeine Gefäßsklerose entwickeln sich im Laufe der Jahre [146]. Der ausbleibende Unterschied im Auftreten relevanter Pathologien kann darauf hinweisen, dass die überproportionale Häufigkeit der blanden Nierenzysten eine Folge des Wachstumshormonexzesses ist und andere sonographisch fassbare Veränderungen eher davon unabhängig auftreten.

Der renale Resistive Index (RI) hilft bei der Beurteilung von Gefäß- und Parenchymveränderungen der Nieren und gilt als Maß für die Steifigkeit der Nierengefäße [119]. Er kann als prognostischer Faktor für eine abnehmende Nierenfunktion angewandt werden, wobei Werte $< 0,7$ als prognostisch günstig gelten [120]. In der Literatur wurde ein Anstieg des Resistive Index mit steigendem Alter und Serum-Kreatinin sowie Mikroalbuminurie und erhöhtem HbA1c beschrieben. Außerdem fielen höhere RI-Werte bei niedrigeren diastolischen Blutdruckwerten in der 24-Stunden-Messung auf [147] [148].

Mit Werten von $0,59 \pm 0,07$ für die rechte Niere und $0,58 \pm 0,07$ für die linke Niere fand sich der RI durchweg im gesamten Kollektiv der Patienten mit Akromegalie im prognostisch günstigen Bereich. Bemerkenswert waren signifikant niedrigere RI-Werte bei Patienten mit aktiver Akromegalie (rechte Niere: $0,59 \pm 0,06$; linke Niere: $0,55 \pm 0,05$) als bei Patienten mit kontrollierter Akromegalie (rechte Niere: $0,61 \pm 0,07$, $p = 0,022$; linke Niere: $0,60 \pm 0,07$, $p = 0,018$).

In unserem Patientenkollektiv lag kein signifikanter Unterschied von Blutdruck, Kreatinin-Werten, Albuminurie oder HbA1c vor. Ein signifikanter Altersunterschied ($p = 0,002$) zwischen kontrollierten ($62,8 \pm 11,0$ Jahre) und aktiven Akromegalie-Patienten ($50,8 \pm 15,5$ Jahre) in unserem

Patientenkollektiv könnte eine Erklärung für den signifikant erhöhten Resistive Index der Akromegalie-Patienten mit kontrollierter Krankheitsaktivität sein. Möglicherweise kommt bei den Unterschieden zwischen Patienten mit aktiver und kontrollierter Akromegalie aber auch die gesteigerte Nierendurchblutung als Folge des Wachstumshormonexzesses zum Tragen, da Wachstumshormon durch IGF-I vermittelt die glomeruläre Filtrationsrate über eine Senkung des Gefäßwiderstandes in den afferenten und efferenten Arteriolen des Glomerulus steigert [87].

5 Zusammenfassung

Als Akromegalie bezeichnet man die morphologischen und metabolischen Veränderungen bei pathologischer Mehrproduktion von Wachstumshormon. Patienten mit Akromegalie leiden nicht nur unter den klassischen Veränderungen ihres Phänotypus sondern auch unter den Folgen der zahlreichen Komorbiditäten ihrer Erkrankung wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, strukturelle Veränderungen des Herzens und der Lunge sowie schweren degenerativen Veränderungen der großen Gelenke. Bekannt ist zudem die Vergrößerung der Nieren im Rahmen der allgemeinen Viszeromegalie. Weniger gut untersucht sind die Auswirkungen des Wachstumshormonexzesses auf die glomerulären, tubulären und metabolischen Funktionen der Niere. Parallel dazu müssen die Wirkungen der Komorbiditäten der Akromegalie, insbesondere Diabetes mellitus und Hypertonie, auf die Niere betrachtet werden.

Dazu wurde im Rahmen des Exzellenz-Netzwerks für neuroendokrine Tumoren München (NeoExNETTM) ein Kollektiv von 70 Patienten mit Akromegalie mit einem alters- und geschlechtsgematchten Kollektiv von 70 Patienten mit essentieller Hypertonie verglichen. Die Patienten wurden in der Endokrinologischen Ambulanz der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV der Ludwig-Maximilians-Universität München untersucht und über zusätzliche, über die routinemäßig geplante Befunderhebung hinausgehende Untersuchungen im Rahmen dieser Studie aufgeklärt. Zum Untersuchungstermin erfolgten eine ausführliche Anamnese, Bestimmung von Größe und Gewicht, Puls- und Blutdruckmessung, venöse Blutentnahme nach 10-minütiger Ruhepause, Urinabgabe und eine Sonographie der Nieren. Die Aktivität der Akromegalie wurde im endokrinologischen Labor durch Bestimmung von Insulin-like growth factor I (IGF-I) charakterisiert und als Vielfaches des alters- und geschlechtsspezifischen oberen Grenzwertes (xULN) angegeben. Weiterhin wurden Parathormon, 25-OH-Vitamin D₃, Aldosteron und Renin bestimmt. Aus dem allgemeinen Labor wurden Natrium, Kalium, Osmolalität, Glukose, HbA1c, Harnstoff, Kreatinin, korrigiertes Calcium, Phosphat und Cystatin C im Serum sowie Natrium, Kalium, Kreatinin, Calcium, Phosphat, Oxalat und Citrat im Spontanurin bestimmt.

In sonographischen Untersuchungen wurden Lage, Form, Größe und Parenchymbreite der Nieren sowie morphologische Besonderheiten wie Zysten oder Verkalkungen dokumentiert. Zusätzlich wurde dopplersonographisch aus der maximalen systolischen und der enddiastolischen Strömungsgeschwindigkeiten in den Aa. arcuatae und Aa. interlobares der Resistive Index bestimmt, der als allgemeiner Marker einer Nierenschädigung gilt.

Das Patientenkollektiv aus 37 Männern und 33 Frauen war durchschnittlich 60 Jahre alt, der BMI lag bei 29 kg/m², der MAD bei 104,6 mmHg. Das mittlere Diagnosealter lag für die Männer bei 39,8 und

bei den Frauen bei 48,8 Jahren. 60 % der Patienten litten an einer arteriellen Hypertonie, 22,9 % an einem Diabetes mellitus und 11,4 % sowohl an einem Diabetes mellitus als auch an einer arteriellen Hypertonie. Die Akromegalie wurde bei 67,1 % der Patienten als kontrolliert, bei 32,9 % als aktiv angesehen. Dabei wurde ein $xULN \leq 1$ als kontrolliert definiert. Zusätzlich wurden Patienten, die sich zum Zeitpunkt der Untersuchung in partieller Remission befanden und in der darauffolgenden Kontrolluntersuchung bzw. unter Berücksichtigung des gesamten Verlaufes als kontrolliert galten, ebenso in die Gruppe der kontrollierten Akromegalie klassifiziert. Die Zusammensetzung des Untersuchungskollektivs war mit dem Kollektiv des Deutschen Akromegalie-Registers vergleichbar.

Signifikante Unterschiede der glomerulären Filtrationsrate (GFR) berechnet nach der Cockcroft-Gault-Formel oder der MDRD-Formel konnten zwischen Patienten mit aktiver Akromegalie, kontrollierter Akromegalie und Vergleichskollektiv nicht gefunden werden. Unter Anwendung der CKD-EPI-Formel und auch der Cockcroft-Gault-Formel konnte aber bei Patienten mit aktiver Akromegalie eine signifikant höhere GFR als bei Patienten mit kontrollierter Krankheitsaktivität nachgewiesen werden, was den Erwartungen aus der Literatur entsprach. Unter Anwendung der CKD-EPI-Formel wurde bei Patienten mit aktiver Akromegalie und arterieller Hypertonie eine signifikant niedrigere GFR als bei Patienten ohne arterielle Hypertonie gemessen, was dafür spricht, dass neben dem Alter auch die arterielle Hypertonie eine wichtige Ursache bei der Verschlechterung der Nierenfunktion von Patienten mit Akromegalie ist.

Signifikante Unterschiede der Natriumexkretion oder der fraktionellen Natriumexkretion konnten zwischen Patienten mit aktiver und kontrollierter Akromegalie sowie Kontrollen nicht gezeigt werden. Ebenso wenig konnten Unterschiede der Serumosmolalität und der Konzentrationen von Aldosteron und Renin zwischen Patienten mit aktiver Akromegalie, kontrollierter Akromegalie und Kontrollen nachgewiesen werden.

Auffällig war ein signifikant höheres Calcium-Phosphat-Produkt bei den Patienten mit aktiver Akromegalie als bei dem Vergleichskollektiv und bei den Patienten mit kontrollierter Akromegalie. Dieser Befund stellt möglicherweise einen wichtigen prognostischen Faktor im Hinblick auf die erhöhte Mortalität bei Akromegalie aber auch einen Risikofaktor für die Entwicklung einer akromegalen Arthropathie dar. Dies spricht dafür, dass immer eine vollständige Kontrolle des Wachstumshormonexzesses erreicht werden sollte.

Fast doppelt so häufig wie in der Normalbevölkerung wurden mit 39 % in dem durchschnittlich 60 Jahre alten Kollektiv von Akromegalie-Patienten blande Nierenzysten beobachtet. Der sonographische Nachweis von Nierensteinen in 9 % der Fälle entspricht den Angaben aus der Literatur. Bemerkenswert

ist ein niedrigerer Resistive Index (RI) bei Patienten mit aktiver im Vergleich zu Patienten mit kontrollierter Akromegalie.

Wesentliche Ergebnisse dieser Analyse der zahlreichen möglichen Wirkungen eines Wachstumshormonexzesses auf die Nierenfunktion und -morphologie sind der erwartete Anstieg der glomerulären Filtrationsrate und die deutliche Erhöhung des Calcium-Phosphat-Produktes bei Patienten mit Akromegalie und seine Normalisierungstendenz nach erfolgreicher Behandlung sowie die Häufigkeit von kleinen Nierenzysten im Kollektiv.

6 Summary

Acromegaly refers to the morphological and metabolic changes caused by a pathological hypersecretion of growth hormone. Patients with acromegaly suffer not only from the classical changes in their phenotype but also from the consequences of the numerous comorbidities of the disease such as arterial hypertension, diabetes mellitus, structural heart and lung disease and severe degenerative large-joint osteoarthritis. Enlargement of the kidneys is also known as a part of general visceromegaly. The effects of excess growth hormone on glomerular, tubular and metabolic functions of the kidneys have been less well studied. In parallel, the effects of the comorbidities of acromegaly, particularly diabetes mellitus and hypertension on the kidneys must be considered.

In the context of the Excellence Network for Neuroendocrine Tumors Munich (NeoExNETTM) a group of 70 patients with acromegaly was compared with an age- and gender-matched group of 70 patients with essential hypertension. The patients were examined as routinely in the Endocrinology Outpatient Clinic of the Medizinische Klinik und Poliklinik IV of the Ludwig-Maximilians-University Munich and informed about additional examinations as part of this study beyond the routinely planned assessment. At the examination appointment, a detailed anamnesis, determination of weight and height, heart rate and blood pressure measurement, venous blood sampling after 10 minutes of rest, urine sampling and sonography of the kidneys were undertaken. The activity of acromegaly was determined in the endocrinology laboratory by measuring insulin-like growth factor (IGF-I) and expressed as a multiple of the age and gender specific upper limit of normal (xULN). Parathyroid hormone, 25-OH Vitamine D₃, aldosterone and renin were also determined. From the general laboratory serum levels of sodium, potassium, osmolality, glucose, HbA1c, urea, creatinine, calcium, phosphate and Cystatin C were determined in the serum and as well as sodium, potassium, creatinine, calcium, phosphate, oxalate and citrate in the spontaneous urine.

Sonographic examinations documented position, shape, size and cortical thickness of the kidneys as well as morphological peculiarities as cysts or calcifications. In addition, Doppler sonography was used to determine the renal resistive index (RRI), which is considered as a general marker of renal damage, from the peak systolic and end-diastolic blood flow velocities in the arcuate and interlobar arteries.

The patient collective of 37 men and 33 women was on average 60 years, the BMI 29 kg/m², MAP was 104,6 mmHg. The mean age of diagnosis was 39,8 years for men and 48,8 years for women. 60 % of the patients suffered from arterial hypertension, 22,9 % from diabetes mellitus and 11,4 % from both hypertension and diabetes. Acromegaly was considered controlled in 67,1 % and active in 32,9 %. An xULN measured < 1 was defined as controlled. In addition patients who were on partial remission at the time of examination and were considered to be controlled in the subsequent follow-up

examination or were considered controlled regarding the total follow-up, were also classified in the controlled acromegaly group. The composition of the study collective was comparable to the collective of the German Acromegaly Registry.

Significant differences in the glomerular filtration rate (GFR) calculated using the Cockcroft-Gault formula or the MDRD formula could not be found between patients with active or controlled acromegaly and the comparison group. However, using the CKD-EPI formula or the Cockcroft-Gault formula, a significantly higher GFR was found in patients with active acromegaly than in patients with controlled disease activity, which is in line with expectations from the literature. Using the CKD-EPI formula, a significantly lower GFR was measured in patients with active acromegaly and arterial hypertension than in patients without arterial hypertension, which suggests that in addition to the age, arterial hypertension is also an important cause of the deterioration of renal function in patients with acromegaly.

Neither in sodium or fractional sodium excretion nor in serum osmolality and concentrations of aldosterone and renin significant differences were found between patients with active acromegaly, controlled acromegaly and controls.

A significantly higher calcium-phosphate product was found in patients with active acromegaly compared to controls and patients with controlled acromegaly. This finding may represent an important prognostic factor with regard to the increased mortality in acromegaly but also a risk factor for the development of acromegalic osteoarthropathy. This conclusion suggests that complete control of growth hormone excess should always be achieved.

In the group of acromegalic patients with an average age of 60 years bland renal cysts were observed in 39% of the cases, almost twice as often as in the normal population. The sonographic detection of kidney stones in 9% of cases corresponds to the data from the literature. It is remarkable that the resistive index (RRI) in patients with active acromegaly is lower than in patients with controlled acromegaly.

Key findings of this analysis of the numerous possible effects of a growth hormone excess on renal function and morphology are the expected increase of the glomerular filtration rate and the significant increase in calcium-phosphate product in patients with acromegaly and the tendency to normalize after successful treatment of the disease as well as the frequency of bland renal cysts in the collective.

Literaturverzeichnis

- [1] S. Schaffert und K. von Werder, „Akromegalie - Vom Symptom zu Diagnose und Therapie,“ Springer, 2001, p. 1.
- [2] J. A. Jane Jr und E. R. Laws Jr, „History of Acromegaly,“ in *Handbook of Acromegaly*, BioScientifica, 2001, pp. 3-15.
- [3] G. K. Markantes, A. Theodoropoulou, A. K. Armeni, V. Vasileiou, C. A. Stratakis und N. A. Georgopoulos, „Cyclopes and Giants: From Homer’s Odyssey to contemporary genetic diagnosis,“ *Hormones*, Bd. 15 (3), pp. 459-463, 2016.
- [4] A. Verga, „Caso singolare de prosopectasia: comunicazione,“ *Reale Istituto Lombardo die Scienze e Lettere Rendiconti Classe di Scienze Matematiche e Naturali*, Bd. 1, pp. 111 - 117, 1864.
- [5] P. Marie, „Sur deux cas d'acromégalie: hypertrophie singulière non congénitale des extrémités supérieures, inférieures et céphalique,“ *Revue de Médecine*, Bd. 6, pp. 297-333, 1886.
- [6] O. Minkowski, „Über einem Fall von Akromegalie,“ *Berliner Klinische Wochenschrift*, Bd. 21, pp. 371-374, 1887.
- [7] H. Cushing, „Partial Hypophysectomy for Acroomegaly. With Remarks on the Function of the Hypophysis,“ *Annals of Surgery*, Nr. 50 (6), pp. 1002-1017, 1909.
- [8] A. Lavrentaki, A. Paluzzi, J. A. H. Wass und N. Karavitaki, „Epidemiology of acromegaly: review of population studies,“ *Pituitary*, Bd. 20 (1), pp. 4-9, 2017.
- [9] M. Reincke, S. Petersenn, M. Buchfelder, B. Gerbert, G. Skrobek-Engel, H. Franz, R. Lohmann und H.-J. Quabbe, „The German Acromegaly Registry: Description of the Database an Initial Results,“ *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, Bd. 114, pp. 498-505, 2006.
- [10] C. Schöfl, H. Franz, M. Grussendorf, J. Honegger, C. Jaurisch-Hancke, B. Mayr, J. Schopohl und and participants of the German Acromegaly Register, „Long-term outcome in patients with acromegaly: analysis of 1344 patients from the German Acromegaly Register,“ *European Journal of Endocrinology*, Bd. 168, pp. 39-47, 2013.
- [11] O. M. Dekkers, N. R. Biermasz, A. M. Pereira, J. A. Romijn und J. P. Vanderbroucke, „Mortality in Acromegaly: A Metaanalysis,“ *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, Bd. 93 (1), pp. 61-67, 2008.
- [12] J. McCabe, J. Ayuk und M. Sherlock, „Treatment Factors That Influence Mortality in Acromegaly,“ *Neuroendocrinology*, Bd. 103 (1), pp. 66-74, 2016.

- [13] D. Petroff, A. Tönjes, M. Grussendorf, M. Droste, C. Dimopoulou, G. Stalla, C. Jaursch-Hancke, M. Mai, J. Schopohl und C. Schöfl, „The Incidence of Cancer Among Acromegaly Patients: Results From the German Acromegaly Registry,” *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, Bd. 100, pp. 3894-3902, 2015.
- [14] A. Giustina, P. Chanson, M. D. Bronstein, A. Klibanski, S. Lamberts, F. F. Casanueva, P. Trainer, E. Ghigo, K. Ho und S. Melmed, „A Consensus on Criteria for Cure of Acromegaly,” *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, Bd. 95, pp. 3141-3148, 2010.
- [15] I. M. Holdaway, M. J. Bolland und G. D. Gamble, „A meta-analysis of the effect of lowering serum levels of GH and IGF-I on mortality in acromegaly,” *European Journal of Endocrinology*, Bd. 159 (2), pp. 89-95, 2008.
- [16] S. M. Orme, R. J. Q. McNally, R. A. Cartwright und P. E. Belchetz, „Mortality and Cancer Incidence in Acromegaly: A Retrospective Cohort Study,” *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, Bd. 83 (8), pp. 2730-2734, 1998.
- [17] S. Melmed, „Acromegaly pathogenesis and treatment,” *Journal of Clinical Investigation*, Nr. 119, pp. 3189-3202, 2009.
- [18] S. M. Webb und X. Badia, „Quality of Life in Acromegaly,” *Neuroendocrinology*, Bd. 103, pp. 106-111, 2016.
- [19] G. Baumann, „Growth Hormone Heterogeneity in Human Pituitary and Plasma,” *Hormone Research*, Bd. 51 (S1), pp. 2-6, 1999.
- [20] G. A. B. Lima, M. R. Gadelha, C. J. Strasburger und Z. Wu, „Serum Levels of 20K-hGH and 22K-hGH Isoforms in Acromegalic Patients,” *Frontiers of Hormone Research*, Bd. 38, pp. 87-93, 2010.
- [21] J. Ribeiro de Oliveira Longo Schweizer, A. Ribeiro-Oliveira Jr und M. Bidlingmaier, „Growth hormone: isoforms, clinical aspects and assays interference,” *Clinical Diabetes and Endocrinology*, Bd. 4 (18), pp. 1-11, 2018.
- [22] S. Melmed, „Medical progress: acromegaly,” *New England Journal of Medicine*, Bd. 355, pp. 2558-2573, 2006.
- [23] F. J. Steyn, V. Tolle, C. Chen und J. Epelbaum, „Neuroendocrine Regulation of Growth Hormone Secretion,” *Comprehensive Physiology*, Bd. 6, pp. 687-735, 2016.
- [24] M. Kojima, H. Hosoda, Y. Date, M. Nakazato, H. Matsuo und K. Kangawa, „Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach,” *Nature*, Bd. 402, pp. 656-660, 1999.
- [25] M. Nakazato, N. Murakami, Y. Date, M. Kojima, H. Matsuo, K. Kangawa und S. Matsukura, „A role for ghrelin in the central regulation of feeding,” *Nature*, Bd. 409, pp. 194-198, 2001.

- [26] J. D. Veldhuis und C. Y. Bowers, „Human GH pulsatility: An ensemble property regulated by age and gender,“ *Journal of Endocrinological Investigation*, Bd. 26, pp. 799-813, 2003.
- [27] D. R. Clemmons, „Quantitative Measurement of IGF-I and Its Use in Diagnosing and Monitoring Treatment of Disorders of Growth Hormone Secretion,“ in *Endocrine Development. IGF-I and IGF Binding Proteins. Basic Research and Clinical Management*, Bd. 9, Basel, Karger, 2005, pp. 55-65.
- [28] M. Bidlingmaier, N. Friedrich, R. T. Emeny, J. Spranger, O. D. Wolthers, J. Roswall, A. Körner, B. Obermayer-Pietsch, C. Hübener, J. Dahlgren, J. Frystyk, A. F. H. Pfeiffer, A. Doering, M. Bieloheby, H. Wallaschofski und A. M. Arafat, „Reference Intervals for Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-I) From Birth to Senescence: Results From a Multicenter Study Using a New Automated Chemiluminescence IGF-I Immunoassay Conforming to Recent International Recommendations,“ *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, Bd. 99, pp. 1712-1721, 2014.
- [29] Z. Laron, „Insulin-like growth factor 1 (IGF-1): a growth hormone,“ *Journal of Clinical Pathology: Molecular Pathology*, Bd. 54 (5), pp. 311-316, 2001.
- [30] J. Dal, E. O. List, J. O. L. Jørgensen und D. E. Berryman, „Glucose and Fat Metabolism in Acromegaly: From Mice Models to Patient Care,“ *Neuroendocrinology*, Bd. 103 (1), pp. 96-105, 2016.
- [31] P. Kamenický, G. Mazziotti, M. Lombès, A. Giustina und P. Chanson, „Growth Hormone, Insulin-Like Growth Factor-1, and the Kidney: Pathophysiological and Clinical Implications,“ *Endocrine Reviews*, Bd. 35 (2), pp. 234-281, 2014.
- [32] V. Vasilev, A. Daly, L. Naves, S. Zacharieva und A. Beckers, „Clinical and genetic aspects of familial isolated pituitary adenomas,“ *Clinics: Official Scientific Journal of Hospital das Clínicas, Faculty of Medicine, University of Sao Paulo*, Bd. 67 (S1), pp. 37-41, 2012.
- [33] S. Melmed, C. Ezrin, K. Kovacs, R. S. Goodman und L. A. Frohman, „Acromegaly Due to Secretion of Growth Hormone by an Ectopic Pancreatic Islet-Cell Tumor,“ *New England Journal of Medicine*, Bd. 312 (1), pp. 9-17, 1985.
- [34] C. Ramírez, L.-C. Hernández-Ramírez, A.-L. Espinosa-de-los-Monteros, J. M. Franco, G. Guinto und M. Mercado, „Ectopic acromegaly due to a GH-secreting pituitary adenoma in the sphenoid sinus: a case report and review of the literature,“ *BMC Research Notes*, Bd. 6, p. 411, 2013.
- [35] B. W. Scheithauer, Ö. Kurtkaya-Yapici, K. Kovacs, W. F. Young und R. V. Lloyd, „Pituitary carcinoma: A clinicopathological review,“ *Neurosurgery*, Bd. 56 (5), pp. 1066-1074, 2005.
- [36] M. O. Thorner, R. L. Perryman, M. J. Cronin, A. D. Rogol, M. Draznin, A. Johanson, W. Vale, E. Horvath und K. Kovacs, „Somatotroph Hyperplasia: Successful Treatment of Acromegaly By

Removal of a Pankreatic Islet Tumor Secreting," *Journal of Clinical Investigation*, Bd. 70 (11), pp. 965-977, 1982.

- [37] S. L. Asa, B. W. Scheithauer, J. M. Bilbao, E. Horvath, N. Ryan, K. Kovacs, R. V. Randall, E. R. Laws Jr., W. Singer, J. A. Linfoot, M. O. Thorner und W. Vale, „A Case for Hypothalamic Acromegaly: A Clinicopathological Study of Six Patients with Hypothalamic Gangliocytomas Producing Growth Hormone-Releasing Factor," *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, Bd. 58 (5), pp. 796-803, 1984.
- [38] M. R. Drange, N. R. Fram und V. Herman-Bonert, „Pituitary Tumor Registry: A Novel Clinical Resource," *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, Bd. 85 (1), pp. 168-174, 2000.
- [39] A. Colao, D. Ferone, P. Marzullo und G. Lombardi, „Systemic Complications of Acromegaly: Epidemiology, Pathogenesis, and Management," *Endocrine Reviews*, Bd. 25 (1), pp. 102-152, 2004.
- [40] N. R. Biermasz, A. M. Pereira, J. W. A. Smit, J. A. Romijn und F. Roelfsema, „Morbidity after Long-Term Remission for Acromegaly: Persisting Joint-Related Complaints Cause Reduced Quality of Life," *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, Bd. 90, pp. 2731-2739, 2005.
- [41] O. Turan, B. Akinci, A. O. Ikiz, O. Itil, I. Oztura, E. Ada, B. Akdeniz, S. Yener, M. Kaya, A. Gedik und A. Comlekci, „Airway and sleep disorders in patients with acromegaly," 2017. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1111/crj.12618>.
- [42] R. Pivonello, R. S. Auriemma, L. F. S. Grasso, C. Pivonello, C. Simeoli, R. Patalano, M. Galdiero und A. Colao, „Complications of acromegaly: cardiovascular, respiratory and metabolic comorbidities," *Pituitary*, Bd. 20 (1), pp. 46-62, 2017.
- [43] M. Buchfelder und J. Feulner, „Neurosurgical Treatment of Acromegaly," *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, Bd. 138, pp. 115-139, 2016.
- [44] M. Grynberg, S. Salenave, J. Young und P. Chanson, „Female Gonadale Function before and after Treatment of Acromegaly," *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, Bd. 95 (10), pp. 4518-4525, 2010.
- [45] M. L. Vance, „Hypopituitarism," *New England Journal of Medicine*, Bd. 330 (23), pp. 1651-1662, 1994.
- [46] P. Nomikos, M. Buchfelder und R. Fahlbusch, „The outcome of surgery in 668 patients with acromegaly using current criteria of biochemical 'cure'," *European Journal of Endocrinology*, Bd. 152 (3), pp. 379-387, 2005.
- [47] T. J. Reid, K. D. Post, J. N. Bruce, M. N. Kanibir, C. M. Reyes-Vidal und P. U. Freda, „Features at diagnosis of 324 patients with acromegaly did not change from 1981 to 2006: acromegaly remains under-recognized and under-diagnosed," *Clinical Endocrinology*, Bd. 2, pp. 203-208, 2010.

- [48] I. Kreitschmann-Andermahr, S. Siegel, B. Kleist, J. Kohlmann, D. Starz, R. Buslei, M. Koltowska-Häggström, C. J. Strasburger und M. Buchfelder, „Diagnosis and management of acromegaly: the patient’s perspective,“ *Pituitary*, Bd. 19 (3), pp. 268-276, 2016.
- [49] L. Katznelson, E. R. Laws, S. Melmed, M. E. Molitch, M. H. Murad, A. Utz und J. A. H. Wass, „Acromegaly: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline,“ *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, Nr. 99 (11), pp. 3933-3951, 2014.
- [50] K. Y. Ho, J. D. Veldhuis, M. L. Johnson, R. Furianetto, W. S. Evans, K. G. M. M. Alberti und M. O. Thorner, „Fasting Enhances Growth Hormone Secretion und Amplifies the Complex Rhythms of Growth Hormone Secretion in Man,“ *Journal of Clinical Investigation*, Bd. 81 (4), pp. 968-975, 1988.
- [51] K. Schilbach, C. J. Strasburger und M. Bidlingmaier, „Biochemical investigations in diagnosis and follow up of acromegaly,“ *Pituitary*, Bd. 20 (1), pp. 33-45, 2017.
- [52] M. Buchfelder und S. Schlaffer, „Imaging of pituitary pathology,“ *Handbook of Clinical Neurology*, Bd. 124, pp. 151-166, 2014.
- [53] S. Melmed, A. Colao, A. Barkan, M. Molitch, A. B. Grossman, D. Kleinberg, D. Clemmons, P. Chanson, E. Laws, J. Schlechte, M. Vance, K. Ho und A. Giustina, „Guidelines for Acromegaly Management: An Update,“ *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, Nr. 94 (5), pp. 1509-1517, 2009.
- [54] A. Giustina, P. Chanson, D. Kleinberg, M. D. Bronstein, D. R. Clemmons, A. Kilbanski, A. J. van der Lely, C. J. Strasburger, S. W. Lamberts, K. K. Y. Ho, F. F. Casanueva und S. Melmed, „A consensus on the medical treatment of acromegaly,“ *Nature Reviews Endocrinology*, Bd. 10 (4), pp. 243-248, 2014.
- [55] R. Trepp, C. Stettler, M. Zwahlen, R. Seiler, P. Diem und E. R. Christ, „Treatment outcomes and mortality in 94 patients with acromegaly,“ *Acta Neurochirurgica*, Bd. 147 (3), pp. 243-251, 2005.
- [56] M. Buchfelder, „Treatment of pituitary tumors: surgery.,“ *Endocrine*, Bd. 28 (1), pp. 67-76, 2005.
- [57] M. Buchfelder und S.-M. Schlaffer, „The surgical treatment of acromegaly,“ *Pituitary*, Bd. 20, pp. 76-83, 2017.
- [58] J. Kreutzer, M. L. Vance, M. B. S. Lopes und E. R. Laws, „Surgical Management of GH-Secreting Pituitary Adenomas: An Outcome Study Using Modern Remission Criteria,“ *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, Bd. 86 (9), pp. 4072-4077, 2001.
- [59] F. Castinetti, I. Morange, H. Dufour, J. Regis und T. Brue, „Radiotherapy and radiosurgery in acromegaly,“ *Pituitary*, Bd. 12, pp. 3-10, 2009.

- [60] P. J. Jenkins, P. Bates, M. N. Carson, P. M. Stewart und J. A. H. Wass, „Conventional Pituitary Irradiation Is Effective in Lowering Serum Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I in Patients with Acromegaly,“ *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, Bd. 91 (4), pp. 1239-1245, 2006.
- [61] G. Minniti, D. Traish, S. Ashley, A. Gonsalves und M. Brada, „Risk of Second Brain Tumor after Conservative Surgery and Radiotherapy for Pituitary Adenoma: Update after an Additional 10 Years,“ *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, Bd. 90 (2), pp. 800-804, 2005.
- [62] G. Weckbecker, I. Lewis, R. Albert, H. A. Schmid, D. Hoyer und C. Bruns, „Opportunities in somatostatin research: biological, chemical and therapeutic aspects,“ *Nature Reviews Drug Discovery*, Bd. 2 (12), pp. 999-1017, 2003.
- [63] P. Chanson, „Medical Treatment of Acromegaly with Dopamine Agonists or Somatostatin Analogs,“ *Neuroendocrinology*, Bd. 103, pp. 50-58, 2016.
- [64] A. Colao, M. D. Bronstein, P. Freda, F. Gu, C.-C. Shen, M. Gadelha, M. Fleseriu, A. J. van der Lely, A. J. Farrall, K. Hermosillo Reséndiz, M. Ruffin, Y. Chen und M. Sheppard, „Pasireotide Versus Octreotide in Acromegaly: A Head-to-Head Superiority Study,“ *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, Bd. 99, pp. 791-799, 2014.
- [65] P. J. Caron, J. S. Bevan, S. Petersenn, D. Flanagan, A. Tabarin, G. Prévost, P. Maisonobe und A. Clermont, „Tumor Shrinkage With Lanreotide Autogel 120 mg as Primary Therapy in Acromegaly: Results of a Prospective Multicenter Clinical Trial,“ *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, Bd. 99 (4), pp. 1282-1290, 2014.
- [66] R. Abs, J. Verhelst, D. Maiter, K. van Acker, F. Nobels, J.-L. Coolens, C. Mahler und A. Beckers, „Cabergoline in the Treatment of Acromegaly: A Study in 64 Patients,“ *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, Bd. 83 (2), pp. 374-378, 1998.
- [67] L. Sandret, P. Maison und P. Chanson, „Place of Cabergoline in Acromegaly: A Meta-Analysis,“ *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, Bd. 96 (5), pp. 1327-1335, 2011.
- [68] N. A. Tritos und B. M. K. Biller, „Pegvisomant: a growth hormone receptor antagonist used in the treatment of acromegaly,“ *Pituitary*, Bd. 20 (1), pp. 129-135, 2017.
- [69] A. J. van der Lely, B. M. K. Biller, T. Brue, M. Buchfelder, E. Ghigo, R. Gomez, J. Hey-Hadavi, F. Lundgren, N. Rajicic, C. J. Strasburger, S. M. Webb und M. Koltowska-Häggström, „Long-Term Safety of Pegvisomant in Patients with Acromegaly: Comprehensive Review of 1288 Subjects in ACROSTUDY,“ *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, Bd. 97 (5), pp. 1589-1597, 2012.
- [70] L. F. S. Grasso, R. S. Auriemma, R. Pivonello und A. Colao, „Somatostatin analogs, cabergoline and pegvisomant: comparing the efficacy of medical treatment for acromegaly,“ *Expert Review of Endocrinology & Metabolism*, Bd. 12 (1), pp. 73-85, 2016.

- [71] C. Hagen, H. D. Schroeder, S. Hansen, C. Hagen und M. Andersen, „Temozolomide treatment of a pituitary carcinoma and two pituitary macroadenomas resistant to conventional therapy,” *European Journal of Endocrinology*, Bd. 161 (4), pp. 631-637, 2009.
- [72] D. K. Lüdecke und T. Abe, „Transsphenoidal Microsurgery for Newly Diagnosed Acromegaly: A Personal View after More than 1,000 Operations,” *Neuroendocrinology*, Bd. 83, pp. 230-239, 2006.
- [73] D. K. Lüdecke und T. Abe, „Effects of preoperative octreotide treatment on different subtypes of 90 GH-secreting pituitary adenomas and outcome in one surgical centre,” *European Journal of Endocrinology*, Bd. 145 (2), pp. 137-145, 2001.
- [74] T. Lucas-Morante, J. García-Uría, J. Estrada, G. Saucedo, A. Cabello, J. Alcañiz und B. Barceló, „Treatment of invasive growth hormone pituitary adenomas with long-acting somatostatin analog SMS 201–995 before transsphenoidal surgery,” *Journal of Neurosurgery*, Bd. 81 (1), pp. 10-14, 1994.
- [75] C. Rajasoorya, I. M. Holdaway, P. Wrightson, D. J. Scott und H. K. Ibbertson, „Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly,” *Clinical Endocrinology*, Bd. 41, pp. 95-102, 1994.
- [76] G. Mazziotti, F. Maffezzoni, S. Frara und A. Giustina, „Acromegalic osteopathy,” *Pituitary*, Bd. 20 (1), pp. 63-69, 2017.
- [77] A. Colao, S. Cannavò, P. Marzullo, R. Pivonello, S. Squadrito, G. Vallone, B. Almoto, E. Bichisao, F. Trimarchi und G. Lombardi, „Twelve months of treatment with octreotide-LAR reduces joint thickness in acromegaly,” *European Journal of Endocrinology*, Bd. 148, pp. 31-38, 2003.
- [78] F. Rosenow, S. Reuter, U. Deuss, B. Szeliés, R. D. Hilgers, W. Winkelmann und W. D. Heiss, „Sleep apnoea in treated acromegaly: relative frequency and predisposing factors,” *Clinical Endocrinology*, Bd. 45 (5), pp. 563-569, 1996.
- [79] R. N. Clayton, „Cardiovascular Function in Acromegaly,” *Endocrine Reviews*, Bd. 24 (3), pp. 272-277, 2003.
- [80] N. W. Cheung und S. C. Boyages, „The thyroid gland in acromegaly: an ultrasonographic study,” *Clinical Endocrinology*, Bd. 46 (5), pp. 545-549, 1997.
- [81] A. Tirosh und I. Shimon, „Complications of acromegaly: thyroid and colon,” *Pituitary*, Bd. 20 (1), pp. 70-75, 2017.
- [82] P. A. Kelly, J. Djiane, M.-C. Postel-Vinay und M. Ederý, „The Prolactin/Growth Hormone Receptor Family,” *Endocrine Reviews*, Bd. 12 (3), pp. 235-251, 1991.
- [83] E. Chin, J. Zhou und C. A. Bondy, „Renal Growth Hormone Receptor Gene Expression: Relationship to Renal Insulin-Like Growth Factor System,” *Endocrinology*, Bd. 131 (6), pp. 3061-3066, 1992.

- [84] A. J. D'Ercole, A. D. Stiles und L. E. Underwood, „Tissue concentrations of somatomedin C: Further evidence for multiple sites of synthesis and paracrine or autocrine mechanism of action,“ *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, Bd. 81 (3), pp. 935-939, 1984.
- [85] E. Chin, K. Michels und C. A. Bondy, „Partition of Insulin-Like Growth Factor (IGF)-Binding Sites between the IGF-I and IGF-II Receptors and IGF-Binding Proteins in the Human Kidney,“ *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, Bd. 78 (1), pp. 156-164, 1994.
- [86] E. O. List, L. Sackmann-Sala, D. E. Berryman, K. Funk, B. Kelder, E. S. Gosney, S. Okada, J. Ding, D. Cruz-Topete und J. J. Kopchick, „Endocrine Parameters and Phenotypes of the Growth Hormone Receptor Gene Disrupted (GHR-/-) Mouse,“ *Endocrine Reviews*, Bd. 32 (3), pp. 356-386, 2011.
- [87] J. Corvilain, M. Abramow und A. Bergans, „Some effects of human growth hormone on renal hemodynamics and on tubular phosphate transport in man,“ *Journal of Clinical Investigation*, Bd. 41 (6), pp. 1230-1235, 1962.
- [88] J. Møller, „Effects of growth hormone on fluid homeostasis. Clinical and experimental aspects,“ *Growth Hormone and IGF Research*, Bd. 13, pp. 55-74, 2003.
- [89] U. Meinhardt, A. E. Nelson, J. L. Hansen, V. Birzniece, D. Clifford, K. Leung und et al., „The Effects of Growth Hormone on Body Composition and Physical Performance in Recreational Athletes: A Randomized Trial,“ *Annals of Internal Medicine*, Bd. 152, pp. 568-577, 2010.
- [90] K. Y. Ho und A. J. Weissberger, „The Antinatriuretic Action of Biosynthetic Human Growth Hormone in Man Involves Activation of the Renin-Angiotensin System,“ *Metabolism*, Bd. 39 (2), pp. 133-137, 1990.
- [91] G. Johansson, Y. B. Sverrisdóttir, L. Ellegård, P.-A. Lundberg und H. Herlitz, „GH Increases Extracellular Volume by Stimulating Sodium Reabsorption in the Distal Nephron and Preventing Pressure Natriuresis,“ *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, Bd. 87 (4), pp. 1743-1749, 2002.
- [92] J. Møller, J. O. L. Jørgensen, J. Marquersen, E. Frandsen und J. S. Christiansen, „Insulin-like growth factor I administration induces fluid and sodium retention in healthy adults: possible involvement of renin and atrial natriuretic factor,“ *Clinical Endocrinology*, Bd. 52 (2), pp. 181-186, 2000.
- [93] C. M. Canessa, J.-D. Horisberger und B. C. Rossier, „Epithelial sodium channel related to proteins involved in neurodegeneration,“ *Nature*, Bd. 361, pp. 467-470, 1993.
- [94] P. Kamenický, A. Blanchard, M. Frank, S. Salenave, A. Letierce, M. Azizi, M. Lombès und P. Chanson, „Body Fluid Expansion in Acromegaly Is Related to Enhanced Epithelial Sodium Channel (ENaC) Activity,“ *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, Bd. 96 (7), p. 2127–2135, 2011.

- [95] S. Masilamani, G.-H. Kim, C. Mitchell, J. B. Wade und M. A. Knepper, „Aldosterone-mediated regulation of ENaC α , β and γ subunit proteins in rat kidney,“ *Journal of Clinical Investigation*, Bd. 104 (7), pp. R19-R23, 1999.
- [96] M. S. Razzaque, „The FGF23–Klotho axis: endocrine regulation of phosphate homeostasis,“ *Nature Reviews Endocrinology*, Bd. 5 (11), pp. 611-619, 2009.
- [97] H. Murer, N. Hernando, I. Forster und J. Biber, „Proximal Tubular Phosphate Reabsorption: Molecular Mechanism,“ *Physiological Reviews*, Bd. 80 (4), pp. 1373-1409, 2000.
- [98] G. R. Westby, S. Goldfarb, M. Goldberg und Z. S. Agus, „Acute Effects of Bovine Growth Hormone on Renal Calcium and Phosphate Excretion,“ *Metabolism*, Bd. 26 (5), pp. 525-530, 1977.
- [99] N. Ito, S. Fukumoto, M. Taguchi, A. Takeshita, Y. Takeuchi, S. Yamada und T. Fujita, „Fibroblast Growth Factor (FGF)23 in Patients with Acromegaly,“ *Endocrine Journal*, Bd. 54 (3), pp. 481-484, 2007.
- [100] T. Rubinek und D. Modan-Moses, „Klotho and the Growth Hormone/Insulin-Like Growth Factor 1 Axis: Novel Insights into Complex Interactions,“ *Vitamins & Hormones*, Bd. 101, pp. 85-118, 2016.
- [101] J. G. J. Hoenderop, B. Nilius und R. J. M. Bindels, „Calcium Absorption Across Epithelia,“ *Physiological Reviews*, Bd. 85 (1), pp. 373-422, 2005.
- [102] C. Menaa, F. Vrtovsnik, G. Friedlander, M. Corvol und M. Garabédian, „Insulin-like Growth Factor I, a Unique Calcium-dependent Stimulator of 1,25-Dihydroxyvitamin D3 Production. Studies in cultured mouse kidney cells,“ *Journal of Biological Chemistry*, Bd. 270 (43), pp. 25461-25467, 1995.
- [103] J. G. J. Hoenderop, D. Müller, A. W. C. M. van der Kemp, A. Hartog, M. Suzuki, K. Ishibashi, M. Imai, F. Sweep, P. H. G. M. Willems, C. H. van Os und R. J. M. Bindels, „Calcitriol Controls the Epithelial Calcium Channel in Kidney,“ *Journal of the American Society of Nephrology*, Bd. 12, pp. 1342-1349, 2001.
- [104] S. A. Rogers, I. E. Karl und M. R. Hammerman, „Growth hormone directly stimulates gluconeogenesis in canine renal proximal tubule,“ *American Journal of Physiology*, Bd. 257 (5), pp. E751-E756, 1989.
- [105] G. F. Cahill Jr., „Fuel Metabolism in Starvation,“ *Annual Review of Nutrition*, Bd. 26 (1), pp. 1-22, 2006.
- [106] U. Held, „Welche Arten von Studiendesigns gibt es und wie werden sie korrekt eingesetzt?,“ *Schweiz Med Forum*, Bd. 10 (41), pp. 712-714, 2010.
- [107] E. Fischer, S. Reuschl, M. Quinkler, L. C. Rump, S. Hahner, M. Bidlingmaier und M. Reincke, „Assay Characteristics Influence the Aldosterone to Renin Ratio as a Screening Tool for

Primary Aldosteronism: Results of the German Conn's Registry," *Hormone and Metabolic Research*, Bd. 45 (7), pp. 526-531, 2013.

- [108] E. Fischer, S. Reuschl, M. Quinkler, L. C. Rump, S. Hahner, M. Bidlingmaier und M. Reincke, „Assay Characteristics Influence the Aldosterone to Renin Ratio as a Screening Tool for Primary Aldosteronism: Results of the German Conn's Registry," *Hormone and Metabolic Research*, Bd. 45 (7), pp. 526-531, 2013.
- [109] E. Randers, J. H. Kristensen, E. J. Erlandsen und H. Danielsen, „Serum cystatin C as a marker of the renal function," *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, Bd. 58, pp. 585-592, 1998.
- [110] D. Krstić, N. Tomić, B. Radosavljević, N. Avramović, V. Dragutinović, S. Radojević Škodrić und M. Čolović, „Biochemical Markers of Renal Function," *Current Medicinal Chemistry*, Bd. 23 (19), pp. 2018-2040, 2016.
- [111] V. R. Dharnidharka, C. Kwon und G. Stevens, „Serum Cystatin C Is Superior to Serum Creatinine as a Marker of Kidney Function: A Meta-Analysis," *American Journal of Kidney Diseases*, Bd. 40 (2), pp. 221-226, 2002.
- [112] D. W. Cockcroft und M. H. Gault, „Prediction of creatinine clearance from serum creatinine," *Nephron*, Bd. 16, pp. 31-41, 1976.
- [113] D. Dubois und E. F. Dubois, „A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known," *Archives of Internal Medicine*, Bd. 17, pp. 863-871, 1916.
- [114] A. S. Levey, J. Coresh, T. Greene, J. Marsh, L. A. Stevens, J. W. Kusek und F. Van Lente, „Expressing the Modification of Diet in Renal," *Clinical Chemistry*, Bd. 53 (4), pp. 766-772, 2007.
- [115] L. A. Inker, C. H. Schmid, H. Tighiouart, J. H. Eckfeldt, H. I. Feldman, T. Greene, J. W. Kusek, J. Manzi, F. Van Lente, Y. L. Zhang, J. Coresh und A. S. Levey, „Estimating Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine and Cystatin C," *New England Journal of Medicine*, Bd. 367 (1), pp. 22-29, 2012.
- [116] L. I. G. Worthley, M. Guerin und R. W. Pain, „For Calculating Osmolality, the Simplest Formula is the Best," *Anaesthesia and Intensive Care*, Bd. 15 (2), pp. 199-202, 1987.
- [117] M. Rasouli und K. R. Kalantari, „Comparison of methods for calculating serum osmolality: multivariate linear regression analysis," *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, Bd. 43 (6), pp. 635-640, 2005.
- [118] C. P. Carvounis, S. Nisar und S. Guro-Razuman, „Significance of the fractional excretion of urea in the differential diagnosis of acute renal failure," *Kidney International*, Bd. 62 (6), p. 2223–2229, 2002.

- [119] M. Boddi, F. Natucci und E. Ciani, „The internist and the renal resistive index: truths and doubts,“ *Internal and Emergency Medicine*, Bd. 10 (8), pp. 893-905, 2015.
- [120] K. Hanamura, A. Tojo, S. Kinugasa, K. Asaba und T. Fujita, „The Resistive Index Is a Marker of Renal Function, Pathology, Prognosis, and Responsiveness to Steroid Therapy in Chronic Kidney Disease Patients,“ 2012. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1155/2012/139565..>
- [121] S. A. Emamian, M. B. Nielsen, J. F. Pedersen und L. Ytte, „Kidney dimensions at sonography: Correlation with age, sex, and habitus in 665 adult volunteers,“ *American Journal of Roentgenology*, Bd. 160 (1), pp. 83-86, 1993.
- [122] T. D. Brandt, H. L. Neiman, M. J. Dragowski, W. Bulawa und G. Claykamp, „Ultrasound Assessment of Normal Renal Dimensions,“ *Journal of Ultrasound in Medicine*, Bd. 1 (2), pp. 49-52, 1982.
- [123] S. N. Rasmussen, L. Haase, H. Kjeldsen und S. Hancke, „Determination of Renal Volume by Ultrasound Scanning,“ *Journal of Clinical Ultrasound*, Bd. 6 (3), pp. 160-164, 1978.
- [124] R. Larsen, *Anästhesie und Intensivmedizin in Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie*, 8. Hrsg., Springer Verlag, 2011, p. 126.
- [125] J. Dal, U. Feldt-Rasmussen, M. Andersen, L. Ø. Kristensen, P. Laurberg, L. Pedersen, O. M. Dekkers, H. T. Sørensen und J. O. L. Jørgensen, „Acromegaly incidence, prevalence, complications and long-term prognosis: a nationwide cohort study,“ *European Journal of Endocrinology*, Bd. 175 (3), pp. 181-190, 2016.
- [126] D. Ikkos, H. Ljunggren und R. Luft, „Glomerular Filtration Rate And Renal Plasma Flow In Acromegaly,“ *The Journal of Clinical Investigation*, Bd. 21 (3), pp. 226-236, 1956.
- [127] J. Martin und M. Sheaff, „Renal ageing,“ *Journal of Pathology*, Bd. 211, p. 198–205, 2007.
- [128] S. Grunenwald, I. Tack, D. Chauveau, A. Bennet und P. Caron, „Impact of growth hormone hypersecretion on the adult human kidney,“ *Annals of Endocrinology*, Bd. 72 (6), pp. 485-495, 2011.
- [129] R. S. Auriemma, M. Galdiero, M. C. Da Martino, M. De Leo, L. F. S. Grasso, P. Vitale, A. Cozzolino, G. Lombardi, A. Colao und R. Pivonello, „The kidney in acromegaly: renal structure and function in patients with acromegaly during active disease and 1 year after disease remission,“ *European Journal of Endocrinology*, Bd. 162, pp. 1035-1042, 2010.
- [130] D. Ikkos, R. Luft und B. Sjögren, „Body Water And Sodium In Patients With Acromegaly,“ *The Journal of Clinical Investigation*, Bd. 33 (7), pp. 989-994, 1954.
- [131] P. Kamenický, A. Blanchard, C. Gauci, S. Salenave, A. Letierce, M. Lombès, S. Brailly-Tabard, M. Azizi, D. Prié, J.-C. Souberbielle und P. Chanson, „Pathophysiology of Renal Calcium Handling in

Acromegaly: What Lies behind Hypercalciuria?," *Journal Of Clinical Endocrinology and Metabolism*, Bd. 97 (6), pp. 2124-2133, 2012.

- [132] S. Takamoto, H. Tsuchiya, T. Onishi, S. Morimoto, S. Imanaka, S. Mori, Y. Seino, T. Uozumi und Y. Kumahara, „Changes in Calcium Homeostasis in Acromegaly Treated by Pituitary Adenomectomy," *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, Bd. 61 (1), pp. 7-11, 1985.
- [133] S. Ezzat, S. Melmed, D. Endres, D. R. Eyre und F. R. Singer, „Biochemical Assessment of Bone Formation and Resorption in Acromegaly," *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, Bd. 76 (6), pp. 1452-1457, 1993.
- [134] R. Hirschberg, G. Brunori, J. D. Kopple und H.-P. Guler, „Effects of insulin-like growth factor I on renal function in normal men," *Kidney International*, Bd. 43 (2), pp. 387-397, 1993.
- [135] G. A. Block, T. E. Hulbert-Shearon, N. W. Levin und F. K. Port, „Association of Serum Phosphorus and Calcium x Phosphate Product With Mortality Risk in Chronic Hemodialysis Patients: A National Study," *American Journal of Kidney Diseases*, Bd. 31 (4), pp. 607-617, 1998.
- [136] G. Eknoyan, A. Levin und N. W. Levin, „K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease," *American Journal of Kidney Diseases*, Bd. 42 (S3), pp. 1-201, 2003.
- [137] R. M. Cubbon, C. H. Thomas, M. Drozd, J. Gierula, H. A. Jamil, R. Byrom, J. H. Barth, M. T. Kearney und K. K. A. Witte, „Calcium, phosphate and calcium phosphate product are markers of outcome in patients with chronic heart failure," *Journal of Nephrology*, Bd. 28 (2), pp. 209-215, 2015.
- [138] C. Parkinson, M. Kassem, L. Heickendorff, A. Flyvbjerg und P. J. Trainer, „Pegvisomant-Induced Serum Insulin-Like Growth Factor-I Normalization in Patients with Acromegaly Returns Elevated Markers of Bone Turnover to Normal," *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, Bd. 88 (12), pp. 5650-5655, 2003.
- [139] N. Hai, N. Aoki, A. Shimatsu, T. Mori und S. Kosugi, „Clinical features of multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) phenocopy without germline MEN1 gene mutations: analysis of 20 Japanese sporadic cases with MEN1," *Clinical Endocrinology*, Bd. 52 (4), pp. 509-518, 2000.
- [140] S. Bonadonna, A. Burattin, M. Nuzzo, G. Bugari, E. A. Rosei, D. Valle, N. Iori, J. P. Bilezikian, J. D. Veldhuis und A. Giustina, „Chronic glucocorticoid treatment alters spontaneous pulsatile parathyroid hormone secretory dynamics in human subjects," *European Journal of Endocrinology*, Bd. 152 (2), pp. 199-205, 2005.
- [141] A. Pines und D. Olchovsky, „Urolithiasis in Acromegaly," *Urology*, Bd. 26 (3), pp. 240-242, 1985.

- [142] I. P. Heilberg, M. A. Czepielewski, H. Ajzen, O. L. Ramos und N. Schor, „Metabolic Factors for Urolithiasis in Acromegaly,“ *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, Bd. 24, pp. 687-696, 1991.
- [143] R. Caudarella, F. Vescini, A. Buffa und S. Stefoni, „Citrate and Mineral Metabolism: Kidney Stones and Bone Disease,“ *Frontiers in Bioscience*, Bd. 8, pp. 1084-1106, 2003.
- [144] N. Terada, K. Ichioka, Y. Matsuta, K. Okubo, K. Yoshimura und Y. Arai, „The natural history of simple renal cysts,“ *Journal of Urology*, Bd. 167, pp. 21-23, 2002.
- [145] M. Yamamoto, R. Matsumoto, H. Fukuoka, G. Iguchi, M. Takahashi, H. Nishizawa, K. Suda, H. Bando und Y. Takahashi, „Prevalence of Simple Renal Cysts in Acromegaly,“ *Annals of Internal Medicine*, Bd. 55 (13), pp. 1685-1690, 2016.
- [146] A. Denic, R. J. Glassock und A. D. Rule, „Structural and functional changes with the aging kidney,“ *Advances in Chronic Kidney Disease*, Bd. 23 (1), pp. 19-28, 2016.
- [147] J. A. Chirinos und R. R. Townsend, „Systemic Arterial Hemodynamics and the “Renal Resistive Index:” What is in a Name?,“ *Journal of Clinical Hypertension*, Bd. 16 (3), pp. 170-171, 2014.
- [148] J. Calabia, P. Torguet, I. Garcia, N. Martin, G. Mate, A. Marin, C. Molina und M. Valles, „The Relationship Between Renal Resistive Index, Arterial Stiffness, and Atherosclerotic Burden: The Link Between Macrocirculation and Microcirculation,“ *Journal of Clinical Hypertension*, Bd. 16 (3), pp. 186-191, 2014.
- [149] P. U. Freda, A. T. Nuruzzaman, C. M. Reyes, R. E. Sundeen und K. D. Post, „Significance of “Abnormal” Nadir Growth Hormone Levels after Oral Glucose in Postoperative Patients with Acromegaly in Remission with Normal Insulin-like Growth Factor-I Levels,“ *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, Bd. 89 (2), pp. 495-500, 2004.
- [150] M. Korbonits, G. Kaltsas, L. A. Perry, P. Putignano, A. B. Grossman, G. M. Besser und P. J. Trainer, „The Growth Hormone Secretagogue Hexarelin Stimulates the Hypothalamo-Pituitary-Adrenal Axis via Arginine Vasopressin,“ *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Bd. 84 (7), pp. 2489-2495, 1999.
- [151] P. Kamenický, S. Viengchareun, A. Blanchard, G. Meduri, P. Zizzari, M. Imbert-Teboul, A. Doucet, A. Chanson, P. Chanson und M. Lombès, „Epithelial Sodium Channel Is a Key Mediator of Growth Hormone-Induced Sodium Retention in Acromegaly,“ *Endocrinology*, Bd. 149 (7), pp. 3294-3305, 2008.

Abkürzungsverzeichnis

ACTH	Adenocorticotropes Hormon
ADH	Antidiuretisches Hormon
ANCOVA	Kovarianzanalyse
ANOVA	Varianzanalyse
BMI	Body Mass Index
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CT	Computertomographie
ENaC	Epithelialer Natrium-Kanal
FGF23	Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
(e)GFR	(geschätzte) Glomeruläre Filtrationsrate
GH	Wachstumshormon
GHRH	Wachstumshormon-Releasing-Hormon; Somatoliberin
GHRP	Wachstumshormon-Releasing-Peptid
IGF-I	Insulin-like growth factor I
IGFBP-3	IGF-Bindungsprotein 3
K	Kalium
KOF	Körperoberfläche
Krea	Kreatinin
LH	Luteinisierendes Hormon
MAD	Mittlerer arterieller Blutdruck
MRT	Magnetresonanztomographie = Kernspintomographie
MW	Mittelwert
Na	Natrium
NeoExNET [™]	Exzellenz-Netzwerks für neuroendokrine Tumoren München
oGTT	oraler Glucose-Toleranztest
OSAS	Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom

p	Signifikanz
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RI	Resistive Index
SD	Standardabweichung
SST	Somatostatin-Rezeptor
TRPV5	Apikaler Ca ²⁺ -Transporter im distalen Tubulus der Niere
TSH	Thyroidea-stimulierendes Hormon
(x)ULN	(Vielfaches des) Upper limit of normal – oberer Grenzwert des Normbereiches

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Akrogigantismus (links) und Akromegalie (rechts) aus der Sammlung von Prof. Dr. Josef Pichl, Nürnberg.....	6
Abbildung 2: Relieffragment mit Kopf des Pharaos Echnaton, Kalkstein (Quelle: Staatliche Museen zu Berlin, Ägyptisches Museum und Papyrussammlung, Inv.-Nr. ÄM 14512, Foto M. Büsing)	7
Abbildung 3: Klinische Merkmale der Akromegalie (Zeichnung aus der ersten deutschen Veröffentlichung zur Akromegalie von Oskar Minkowski (1887))	8
Abbildung 4: Feedforward- und Feedback-Beziehungen von GHRH (Growth Hormone Releasing Hormone), Ghrelin bzw. GHRP (Growth Hormone Releasing Peptide), SS (Somatostatin), GH (Wachstumshormon) und IGF-I (Insulin-like growth factor I)	10
Abbildung 5: Klinische Zeichen der Akromegalie an einer Zeichnung aus der Publikation von Oskar Minkowski aus dem Jahre 1887	12
Abbildung 6: Schematische Darstellung eines Nephrons und eines Glomerulus	20
Abbildung 7: Modell der Wirkung von GH und IGF-I auf die Zellen des distalen Tubulusapparates....	22
Abbildung 8: CKD-EPI-Formel	28

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über die bei Diagnosestellung am häufigsten genannten Symptome [38].....	14
Tabelle 2: Vergleich zwischen Akromegalie-Patienten und Kontrollkollektiv.....	32
Tabelle 3: Klinische Daten im Vergleich zwischen Männern und Frauen	33
Tabelle 4: Klinische Daten im Vergleich nach Krankheitsaktivität	33
Tabelle 5: Darstellung der wichtigsten Komorbiditäten	34
Tabelle 6: Übersicht über die Krankheitsaktivität	34
Tabelle 7: Übersicht über die bisherige und aktuelle Therapie	35
Tabelle 8: Vergleich der Nierenfunktion gemessen als glomeruläre Filtrationsrate (GFR) von Akromegalie-Patienten mit dem Vergleichskollektiv mittels Cockcroft-Gault-Formel, MDRD-Formel und CKD-EPI-Formel	36
Tabelle 9: Vergleich der Nierenfunktion gemessen als glomeruläre Filtrationsrate (GFR) von Akromegalie-Patienten mit und ohne arterielle Hypertonie mit dem Vergleichskollektiv mittels Cockcroft-Gault-Formel, MDRD-Formel und CKD-EPI-Formel	37
Tabelle 10: Vergleich der Nierenfunktion gemessen als glomeruläre Filtrationsrate (GFR) von Akromegalie-Patienten und dem Vergleichskollektiv mittels Cockcroft-Gault-Formel, MDRD-Formel und CKD-EPI-Formel in Abhängigkeit von Krankheitsaktivität und Blutdruck	38
Tabelle 11: Vergleich der Nierenfunktion gemessen als GFR von Akromegalie-Patienten mit und ohne Diabetes mellitus mittels Cockcroft-Gault-Formel, MDRD-Formel und CKD-EPI-Formel	38
Tabelle 12: Vergleich von Serum-Natrium, Urin-Natrium und fraktioneller Natrium-Exkretion von Patienten mit Akromegalie und dem Vergleichskollektiv mittels t-Test und einfaktorieller Varianzanalyse (ANOVA)	40
Tabelle 13: Vergleich der Serum- und Urin-Osmolalität von Patienten mit Akromegalie und dem Vergleichskollektiv mittels t-Test und einfaktorieller Varianzanalyse (ANOVA).....	43
Tabelle 14: Vergleich von Aldosteron und Renin von Patienten mit Akromegalie und dem Vergleichskollektiv in Abhängigkeit der Krankheitsaktivität.....	43
Tabelle 15: Übersicht über den Calcium- und Phosphathaushalt im Vergleich zwischen den Akromegalie-Patienten und dem Vergleichskollektiv in Abhängigkeit der Krankheitsaktivität	45
Tabelle 16: Vergleich der Citrat- und Oxalat-Ausscheidung im Urin bei Patienten mit aktiver und kontrollierter Akromegalie	46
Tabelle 17: Vergleich der Nüchtern-Glucose, HbA1c und Urin-Glucose von Patienten mit aktiver und kontrollierter Akromegalie und dem Vergleichskollektiv, berechnet mittels einfaktorieller Varianzanalyse.....	47
Tabelle 18: Vergleich zwischen Patienten mit neu diagnostizierter, noch unbehandelter Akromegalie, behandelte Akromegalie-Patienten mit weiterhin aktiver Erkrankung und mit kontrollierter Krankheitsaktivität	48
Tabelle 19: Vergleich der GFR mittels Cockcroft-Gault-Formel und MDRD-Formel zwischen Akromegalie-Patienten und dem Vergleichskollektiv nach Bildung von 3 Altersgruppen.....	49
Tabelle 20: Metrische Daten der rechten und linken Niere der Patienten mit Akromegalie	50
Tabelle 21: Überblick über das Auftreten von Renomegalie bei Akromegalie-Patienten mit aktiver und kontrollierter Erkrankung.....	50
Tabelle 22: Überblick über das Auftreten von einfachen und komplizierten Nierenzysten	51
Tabelle 23: Differenzierung der einfachen Nierenzysten nach Alter	51
Tabelle 24: Vergleich von Nierensteinleiden von Akromegalie-Patienten mit kontrollierter und nicht-kontrollierter Krankheitsaktivität.....	52

Tabelle 25: Vergleich des Resistive Index von Akromegalie-Patienten mit kontrollierter und nicht kontrollierter Krankheitsaktivität.....	52
Tabelle 26: Übersicht über weitere strukturelle Veränderungen der Niere an 66 Patienten	53
Tabelle 27: Gegenüberstellung der strukturellen Nierenveränderungen der Akromegalie-Patienten mit kontrollierter und nicht kontrollierter Krankheitsaktivität.....	53
Tabelle 28: Gegenüberstellung der sonographischen Auffälligkeiten der Akromegalie-Patienten mit kontrollierter und nicht kontrollierter Krankheitsaktivität nach Relevanz der morphologischen Veränderungen für die Nierenfunktion.....	54

Anhang

1. Patienteninformation NeoExNETTM

 Ludwig— Maximilians— Universität— München—	Medizinische Klinik - Innenstadt Ziemssenstr. 1 80336 München Prof. Dr. F. Beuschlein Prof. Dr. J. Schopohl	Medizinische Klinik und Poliklinik II, Marchioninistr. 15 81377 München PD Dr. C. Auernhammer
 MAX-PLANCK-GESELLSCHAFT	Max-Planck-Institut für Psychiatrie Abteilung für Neuroendokrinologie Kraepelinstr. 10 80804 München Prof. Dr. G.K. Stalla	

Patienteninformation

zur Studienteilnahme im Rahmen des Exzellenz-Netzwerks für neuroendokrine Tumoren München (NeoExNETTM)

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

dieses Merkblatt soll Sie, zusätzlich zum Aufklärungsgespräch mit Ihrem Arzt, über die Ziele, die Struktur und Datensicherheit des **Exzellenz-Netzwerkes für neuroendokrine Tumoren München** aufklären.

Studienziel

Neuroendokrine Tumoren des gastro-entero-pankreatischen Systems und Hypophysenadenome sind seltene endokrine Tumorerkrankungen, also Geschwülste, die vom Verdauungssystem bzw. der Hirnanhangsdrüse ausgehen und eine Ausschüttung von Hormonen in Ihren Körper bewirken können. Die Auswirkungen dieser Hormonausschüttung und damit auch die klinische Behandlung können bei diesen Tumoren sehr unterschiedlich ausfallen, je nachdem welche Hormone dabei betroffen sind. Das Exzellenz-Netzwerk für neuroendokrine Tumoren München möchte systematisch die Beschwerden, Symptome, Folgeerkrankungen sowie die Sterblichkeit dieser verschiedenen neuroendokrinen Tumoren untersuchen. Neben einem Patientenregister sammelt unser Netzwerk außerdem Blut-, Urin-, und Tumorproben, um zukünftig die Diagnostik für neuroendokrine Tumoren zu verbessern und die Voraussetzung zu schaffen, eine auf den Einzelnen abgestimmte Therapie vorschlagen zu können.

Sie können die Forschungsarbeit an neuroendokrinen Tumoren unterstützen, indem Sie sich bereit erklären, Ihre während der ärztlichen Behandlung erhobenen Untersuchungsdaten und Probenmaterial dem Exzellenz-Netzwerk für neuroendokrine Tumoren München zur Verfügung zu stellen. Die Sammlung krankheitsbezogener Daten wird daher langfristig dazu beitragen, die Behandlungsmöglichkeiten Ihrer Erkrankung zu verbessern.

Erhebung von Patientendaten für die Studie

Innerhalb des Registers sollen Daten wie Zeitpunkt und erste Symptome der Erkrankung, Zeitpunkt der Diagnose, Untersuchungsbefunde zum Zeitpunkt der Diagnose und im weiteren Verlauf der Erkrankung (Bildgebung, Gesichtsfelduntersuchung bei Hypophysenpatienten), laborchemische Befunde zum Zeitpunkt der Diagnose und im weiteren Verlauf der Erkrankung (Hormonwerte, Leberwerte, Blutfettwerte, Entzündungswerte), Befunde der körperlichen Untersuchung zum Zeitpunkt der Diagnose und im weiteren Verlauf der Erkrankung (Größe, Gewicht, BMI, Hüftumfang, Taillenumfang), durchgeführte Therapien (Operation, Bestrahlung, medikamentös) und darüber hinaus Daten zu Begleiterkrankungen zum Zeitpunkt der Diagnose und im weiteren Verlauf der Erkrankung erhoben werden.

Forschung an körpereigenen Materialien/Gewebeentnahme für Studienzwecke

Über die Entstehung und Entwicklung neuroendokriner Tumoren ist derzeit sehr wenig bekannt. Ziel des Exzellenz-Netzwerkes für neuroendokrine Tumoren München ist es daher, biologische Merkmale im Blut, Urin oder Tumorgewebe herauszufinden, die Prognose und Ansprechen auf die Therapie vorhersagen lassen oder als Verlaufsparemeter dienen können. Um solche Merkmale der Erkrankung untersuchen zu können, werden Proben möglichst vieler Patienten mit dieser Erkrankung benötigt.

Sie können mit Ihrer Probe dazu beitragen, indem im Rahmen der Routineprobenentnahmen in der Klinik zusätzlich bei jeder Follow-up-Untersuchung 2 Blutröhrchen (10 ml Serum und 10 ml Vollblut) sowie eine 1 Urinmonovette (10 ml) abgenommen und aufbewahrt werden. Falls aus klinischen Gründen eine Operation oder ein diagnostischer Eingriff vorgesehen ist, bei dem Tumormaterial anfällt und es nicht für die klinische Routinediagnostik erforderlich ist, wird zusätzlich ein Teil des Tumorgewebes aufbewahrt. Aus dem Material sind Analysen von Hormonen und Stoffwechselprodukten geplant. An eventuell vorhandenem Tumormaterial sollen außerdem Techniken zum Einsatz kommen, die erworbene Veränderungen in der Erbinformation (DNA) des Tumors (Mutationen) aufdecken können. Als Vergleichsprobe soll DNA aus einer der Blutproben genutzt werden. Die gewonnenen genetischen und Stoffwechsel-Merkmale sollen zukünftig eine Vorhersage z.B. der Wachstumsgeschwindigkeit, der Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs oder der Hormonaktivität und des Ansprechens auf eine spezifische Therapie ermöglichen und die Grundlage für individualisierte Therapieentscheidungen darstellen.

Sollten Sie sich nach der Aufklärung durch den Studienarzt gegen eine Erbinformations-basierende Untersuchung entscheiden, können Sie trotzdem durch Teilnahme an dem Krankenregister oder durch Ihre Erlaubnis für Stoffwechseluntersuchungen an der Studie teilnehmen.

Datensicherheit und Datenschutz

Ihre Proben, Ihre unmittelbar identifizierenden Daten (z.B. Name, Geburtsdatum, Wohnort etc.) und Ihre Krankheitsdaten (z.B. Diagnose, Symptome, Blutwerte etc.) werden an unterschiedlichen Stellen mit jeweils eigenen Verantwortlichkeiten gespeichert bzw. gelagert.

Die über Sie gespeicherten medizinischen Daten sind nur durch einen Code gekennzeichnet (De-Identifikation und Pseudonymisierung). Für die Codierung werden weder das Geburtsdatum noch die Initialen Ihres Namens genutzt. Eine persönliche Zuordnung ist nur über eine separate, von einem unabhängigen Treuhänder verwaltete Datenbank möglich. Nur speziell autorisierte, zur Vertraulichkeit verpflichtete Personen können einen Bezug zu Ihrer Person herstellen.

Ihre Blutprobe / Gewebeprobe wird vom verantwortlichen Arzt lediglich mit einem Code gekennzeichnet, Ihr Name wird nicht genannt.

In der Biobank an den beteiligten Zentren erfolgt für Ihre Blutprobe/Gewebeprobe eine erneute Kodierung, d.h. es findet eine zweistufige bzw. doppelte Kodierung (Pseudonymisierung und De-Identifikation) statt. Die Datenbank, die diesen zweiten Bezug wiederherstellen kann, wird von einem weiteren, unabhängigen Treuhänder separat verwaltet.

Ihre kodierten (de-identifizierten) medizinischen Daten und die doppelt kodierten (de-identifizierten) Daten der Proben sowie die Analyseergebnisse werden in gesicherten und getrennten Datenbanken gespeichert.

Nur speziell autorisierte, zur strikten Vertraulichkeit verpflichtete Personen an der LMU oder am MPI können die doppelt kodierten Daten zuordnen.

Die Studienergebnisse werden ohne Bezug zu Ihrer Person veröffentlicht.

Weitergehende Informationen erhalten Sie bei dem für die Datenverarbeitung verantwortlichen Leiter des Forschungsvorhabens Prof. Dr. med. Felix Beuschlein.

Wie können Sie zu diesem Projekt beitragen?

Bitte lesen Sie sich diesen Aufklärungsbogen in Ruhe durch. Wenn Sie sich zur Mitarbeit entschließen, hält Ihr Arzt eine Einverständniserklärung für Sie bereit. Bringen Sie bitte die unterschriebene Einverständniserklärung zum nächsten Termin mit. Bitte fragen Sie uns nach allem, was Ihnen wichtig erscheint. Diese Aufklärungsinformation mit Ihrer Einverständniserklärung wird in Ihrer Akte abgelegt werden. Darüber hinaus erhalten Sie eine Kopie der Aufklärung und der Einverständniserklärung für Ihre Unterlagen. Mit Ihrer Unterschrift dokumentieren Sie, dass Sie mit der zusätzlichen Probenentnahme und der Erfassung und Verarbeitung Ihrer Krankheitsdaten einverstanden sind. Andererseits versichern wir Ihnen, dass Ihre Proben und Daten pseudonymisiert d.h. verschlüsselt werden, nicht an Dritte weitergegeben werden und nur zu den oben beschriebenen Zwecken benutzt werden.

Dieses Forschungsvorhaben wurde durch die zuständige Ethikkommission ethisch geprüft und zustimmend bewertet.

Die Teilnahme an diesem Forschungsvorhaben ist freiwillig und es entstehen für Sie keine zusätzlichen Kosten. Wenn Sie auf die Teilnahme verzichten, haben Sie keine Nachteile für Ihre weitere medizinische Betreuung zu erwarten. Auch zu einem späteren Zeitpunkt können Sie Ihre Einwilligung jederzeit und ohne Angabe von Gründen widerrufen. Sie können jederzeit Auskunft über Ihre gespeicherten Daten verlangen und Sie haben das Recht, fehlerhafte Daten berichtigen zu lassen. Im Falle Ihres Widerrufs der Einwilligung werden Ihre für die Studie erhobenen Daten gelöscht und Ihr aufbewahrtes Biomaterial vernichtet.

Wir bedanken uns recht herzlich für Ihre wertvolle Mitarbeit.

Prof. Dr. med. Felix Beuschlein

Klinikum der Universität München
Medizinische Klinik – Innenstadt Ziemssenstr. 1
80336 München
Tel.: 089-5160-2110
Fax: 089-5160-4467

Einverständniserklärung

zur Studienteilnahme im Rahmen des Exzellenz-Netzwerks für neuroendokrine Tumoren München (NeoExNET^M)

Patient/in:

Name: _____ Vorname: _____ Geburtsdatum: _____

Ich habe eine Kopie der Patienteninformation und Einverständniserklärung ausgehändigt bekommen. Ich habe beide Dokumente gelesen und verstanden. Ich hatte genügend Zeit, um meine Entscheidung zur Studienteilnahme zu überdenken und frei zu treffen. Nach ausführlicher Aufklärung durch die/den unten genannte/n Ärztin/Arzt über Wesen, Bedeutung und Tragweite der Studie und nach Kenntnisnahme der Patienteninformation sind alle mir dazu entstehenden Fragen geklärt worden. Zusätzlich zu der schriftlichen Information wurden folgende Punkte besprochen:

Ich wurde darüber aufgeklärt, dass die Teilnahme an der Studie freiwillig ist und ich diese jederzeit ohne Angabe von Gründen beenden kann, ohne dass mir dadurch Nachteile entstehen. ja ☐ nein ☐

Ich erkläre hiermit meine Teilnahme an der oben genannten Studie. ja ☐ nein ☐

Ich wurde über meine Datenschutzrechte informiert und bin mit einer Aufnahme meiner Daten in das Exzellenz-Netzwerk für neuroendokrine Tumoren München und mit der Erhebung, Verarbeitung und Speicherung meiner Daten nach Maßgabe der Patienteninformation einverstanden.

Ich bin mit der zusätzlichen Entnahme von 2 Blutproben, 1 Urinprobe und ggf. Tumorgewebe sowie der Blut-, Urin- und Tumorgewebeuntersuchung einverstanden. ja ☐ nein ☐

Ich bin mit der Gewinnung von Erbsubstanz DNA aus meiner Vollblutprobe und aus ggfs. Tumorgewebe und nachfolgend gendiagnostischen Untersuchungen an dieser DNA einverstanden. ja ☐ nein ☐

Ort, Datum: _____ Patient: _____
(Unterschrift)

Ort, Datum: _____ Erziehungsberechtigter: _____
(Unterschrift)

Ort, Datum: _____ Aufklärender Arzt: _____
(Name, Unterschrift)

2. Referenzwerte IGF-I

LMU, Endokrinologisches Labor, Medizinische Klinik und Poliklinik IV, Einsender-Handbuch
01.10.2015, Version 7, S. 14-15

Parameter: Insulin-like growth-factor-I (IGF-I)

Material: Serum

Messmethode: IDS, iSYS

Messbereich: 10 – 1600 ng/mL

Frauen

Alter (Jahre)	n	2,5te Perzentile (ng/mL)	50te Perzentile (ng/mL)	97,5te Perzentile (ng/mL)
0*	108	18	63	146
1	21	20	69	159
2	36	23	78	177
3	51	27	89	198
4	81	32	101	223
5	100	36	113	246
6	174	41	125	269
7	218	48	140	299
8	190	56	162	339
9	187	68	191	396
10	224	83	227	465
11	178	99	265	537
12	107	115	299	598
13	111	126	322	637
14	124	133	331	647
15	140	134	327	631
16	171	130	311	595
17	62	123	288	546
18	82	114	263	493
19	32	105	238	441
20	19	97	217	398
21-25	208	84	180	323
26-30	256	77	156	271
31-35	350	73	143	244
36-40	488	68	133	225
41-45	546	62	121	205
46-50	555	56	113	194
51-55	630	53	109	191
56-60	640	45	97	173
61-65	649	41	91	168
66-70	645	39	89	168
71-75	440	36	87	166
76-80	346	35	86	168
81-85	128	35	90	178
86-90	54	33	88	179

*Nabelschnurblut

Männer

Alter (Jahre)	n	2,5te Perzentile (ng/mL)	50te Perzentile (ng/mL)	97,5te Perzentile (ng/mL)
0*	113	15	60	150
1	24	18	73	179
2	28	22	84	204
3	30	25	94	224
4	38	28	103	241
5	41	32	112	259
6	107	36	123	281
7	118	41	138	311
8	86	49	158	351
9	61	58	183	401
10	130	69	211	458
11	148	82	241	516
12	85	93	269	567
13	139	103	290	603
14	144	111	302	620
15	153	115	305	618
16	193	115	299	598
17	112	113	287	566
18	79	109	270	527
19	37	104	251	484
20	17	98	232	442
21-25	166	83	187	344
26-30	179	75	156	274
31-35	272	71	141	241
36-40	372	69	134	226
41-45	391	64	124	210
46-50	419	59	117	201
51-55	411	56	115	201
56-60	467	51	108	194
61-65	524	47	104	191
66-70	591	45	104	194
71-75	446	42	98	187
76-80	400	39	95	184
81-85	122	37	92	182
86-90	52	35	91	182

*Nabelschnurblut

Quelle: Vorläufige Auswertung der Referenzbereichsstudie (Stand November 2011).

Achtung: Methodenwechsel zum 01.07.2011. Verglichen mit dem zuvor verwendeten Assay (Siemens, Immulite 2000) sind die IGF-I-Werte jetzt ca. 35% niedriger. Hauptgrund ist die Standardisierung des iSYS-Assays mit dem neuen rekombinanten Standard (02/254).

Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Jochen Schopohl für die Überlassung des Themas und für die Möglichkeit, in seiner neuroendokrinen Arbeitsgruppe mitzuwirken. Vielen Dank für die zahlreichen Verbesserungsvorschläge während des Untersuchungszeitraums und vor allem für die Korrektur der Dissertation.

Herrn Dr. med. Sylvère Störmann möchte ich besonders herzlich für die intensive Einarbeitung in die Thematik und die Untersuchungs- und Testmethoden sowie für seine kontinuierliche Unterstützung danken.

Vielen Dank auch an Dr. med. Matthias Pichler für die sonographische Untersuchung der Studienpatienten und an alle Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter der neuroendokrinen Arbeitsgruppe, die die Grundlagen für die Erstellung der Dissertation erarbeitet haben.

Weiterhin gilt mein Dank allen Patienten, die bereitwillig an der Studie teilnahmen.

Besonders danken möchte ich außerdem meiner Familie für ihre Unterstützung und ihr Verständnis.



Dekanat Medizinische Fakultät
Promotionsbüro



Eidesstattliche Versicherung

Frank, Christine

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Querschnittsstudie zur Nierenfunktion und -morphologie bei Patienten mit Akromegalie

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Hamburg, 01.03.2025

Christine Frank

Ort, Datum

Unterschrift Christine Frank



Dekanat Medizinische Fakultät
Promotionsbüro



Erklärung zur Übereinstimmung der gebundenen Ausgabe der Dissertation mit der elektronischen Fassung

Ihr Name: Christine Frank

Ihre Adresse:

Hiermit erkläre ich, dass die elektronische Version der eingereichten Dissertation mit dem Titel

Querschnittsstudie zur Nierenfunktion und -morphologie bei Patienten mit Akromegalie

in Inhalt und Formatierung mit den gedruckten und gebundenen Exemplaren übereinstimmt.

Hamburg, 01.03.2025

Christine Frank

Ort, Datum

Unterschrift Christine Frank