

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Gastroenterologie, Hepatologie und
Endokrinologie
der Medizinischen Fakultät Charité-Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Die Veränderung der Körperzusammensetzung bei Akromegalie im Verlauf von zwölf Monaten unter der Therapie mit einem Wachstumshormonrezeptorantagonisten

Zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité-Universitätsmedizin Berlin

von

Alexandra Kroll

aus Freiburg im Breisgau

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. M. Pirlich
2. Prof. Dr. med. Ockenga
3. Prof. Dr. med. G. Riemekasten

Datum der Promotion: 23.06.2013

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	6
1.1 Akromegalie	6
1.1.1 Definition	6
1.1.2 Ätiologie und Pathophysiologie	6
1.1.3 Klinik	7
1.1.4 Diagnostik	8
1.1.5 Prognose	9
1.2 Therapieformen	9
1.2.1 Chirurgische Intervention	10
1.2.2 Strahlentherapie	10
1.2.3 Medikamentöse Therapie	10
1.2.3.1 Dopaminagonisten	11
1.2.3.2 Somatostatinanaloga	11
1.2.3.3 Wachstumshormonrezeptorantagonisten	11
1.3 Körperzusammensetzung	13
1.4 Bioelektrische Impedanzanalyse	14
1.5 Ziel der Arbeit	16
2. Patienten und Methoden	17
2.1 Art der Untersuchung	17
2.2 Ein- und Ausschlusskriterien	17
2.3 Beschreibung der Kohorte	18
2.4 Gematchtes Kontrollkollektiv	19
2.5 Untersuchungen	19
2.5.1 Klinische Untersuchungen	19
2.5.2 Apparative Untersuchungen zur Messung der Körperzusammensetzung	19
2.5.2.1 Bioelektrische Impedanzanalyse	20
2.5.2.2 Dual Energy X-Ray Absorptiometry	26
2.5.3 Laborchemische Untersuchungen	28
2.6 Statistik	28
3. Ergebnisse	30
3.1 Abweichung der Körperzusammensetzung der Patienten von Kontrollen	30
3.2 Veränderung der Körperzusammensetzung im 12-Monats-Verlauf	32
3.2.1 Veränderung von Körpergewicht und Body Mass Index	32
3.2.2 Veränderung des IGF-1	33
3.2.3 Veränderung der Ringgröße und der akromegalietyptischen Symptome	34
3.2.4 Veränderung der BIA-Rohwerte der Gesamtkörpermessung	35
3.2.5 Veränderung der Körperkompartimente im 12-Monats-Verlauf	37
3.2.6 Veränderung der segmental gemessenen BIA-Rohwerte im Verlauf	39
3.2.6.1 Segmental am Rumpf gemessene BIA-Rohwerte	40
3.2.6.2 Segmental am Arm gemessene BIA-Rohwerte	41
3.2.6.3 Segmental am Bein gemessene BIA-Rohwerte	41
3.3 Vergleich von BIA und DXA zur Bestimmung der FFM	42
3.3.1 Vergleich zum Zeitpunkt 0 Monate	42
3.3.2 Vergleich von BIA und DXA nach Bland-Altman	43
3.3.3 Änderung der fettfreien Masse und der Fettmasse im 12-Monats-Verlauf	46

4.	Diskussion	48
4.1	Unterschiede in der Körperzusammensetzung zwischen Patienten mit Akromegalie und Kontrollpersonen	48
4.2	Die Normalisierung der IGF-1-Werte erbringt keine signifikante Änderung der Körperzusammensetzung	51
4.3	Bestimmung der fettfreien Masse bei Akromegalie: Vergleich von BIA und DXA	55
4.4	Ausblick	57
5.	Zusammenfassung	58
6.	Literaturverzeichnis	60
	Lebenslauf	68
	Danksagung	69
	Eidesstattliche Erklärung	70

Abkürzungsverzeichnis

A	Querschnittsfläche
Abb.	Abbildung
Alpha	Phasenwinkel
BCM	Körperzellmasse
BIA	Bioelektrische Impedanzanalyse
BIVA	Bioelektrische Impedanz Vektoranalyse
BMI	Body Mass Index
ca.	circa
DXA	Dual Energy X-Ray Absorptiometry
ECW	Extrazelluläres Wasser
FFM	Fettfreie Masse
FM	Fettmasse
GH	Wachstumshormon
GHRH	Wachstumshormon-Releasing-Hormon
GHR	Wachstumshormonrezeptor
H	Körpergröße
hGH	humanes Wachstumshormon
HWZ	Halbwertszeit
IGF-1	Insulin-like-growth-factor-1
L	Länge
MEN	Multiple endokrine Neoplasien
n	Stichprobenumfang
oGTT	Oraler Glucose-Toleranz-Test
PEG	Polyethylene Glycol
R	Resistanz
Tab.	Tabelle
TBK	Ganzkörperkalium
TBW	Ganzkörperwasser
Xc	Reaktanz
Z	Impedanz

1. Einleitung

1.1 Akromegalie

1.1.1 Definition

Die Akromegalie ist eine seltene chronische endokrinologische Erkrankung mit einer jährlichen Inzidenz von circa drei bis vier Fällen pro 1.000.000 Einwohner. Die Prävalenz beläuft sich auf etwa 70 Patienten pro 1.000.000 Einwohner¹. Die Erkrankung entsteht durch einen Exzess an Wachstumshormonen. Der Häufigkeitsgipfel liegt zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr. Nicolas Saucerotte² beschrieb 1772 erstmalig den Symptomenkomplex, 1886 wird die Krankheit durch Pierre Marie³ schließlich benannt^{2,3}.

1.1.2 Ätiologie und Pathophysiologie

Ursächlich ist in etwa 98% der Fälle ein benignes somatotropes monoklonales Adenom des Hypophysenvorderlappens¹. Dies führt aufgrund einer Überproduktion an Wachstumshormonen (= Growth Hormone (GH)) zu erhöhten Serumspiegeln. Die Ursache der Tumorentstehung ist weitgehend ungeklärt. Gelegentlich liegt auch nur eine einfache Hyperplasie der eosinophilen Zellen des Hypophysenvorderlappens vor. In sehr seltenen Fällen kann man extrahypophysäre Tumore nachweisen, die vermehrt Wachstumshormon-Releasing-Hormon (GHRH) bilden. Eine ektope Produktion von Wachstumshormonen ist im Rahmen eines neoplastischen Syndroms beschrieben^{1,4}.

Die erhöhte Sekretion des Wachstumshormons führt sowohl zu einer vermehrten indirekten als auch zu einer vermehrten direkten Wirkung. Es stimuliert die Synthese der Somatomedine in der Leber. Diese vermitteln einen großen Teil der indirekten Wirkung des Hormons. Der Insulin-like-growth-factor-1 (IGF-1) ist das wichtigste der Somatomedine. Er hat eine anabole Wirkung und fördert die Proteinsynthese und das Skelettwachstum. Ist die Serumkonzentration sowohl des IGF-1 als auch des GH ausreichend, wird normalerweise durch negative Rückkoppelung die Sekretion des Wachstumshormons gehemmt. Dieser Mechanismus ist bei der Akromegalie außer Kraft gesetzt⁵.

Zu der direkten Wirkung von GH gehört die Stimulation des Einbaus von Aminosäuren in Proteine und die Freisetzung von freien Fettsäuren aus Fettzellen⁶. Es wirkt außerdem antagonistisch zum Insulin. Die Sekretion wird bei gesunden Personen durch Hypoglykämie angeregt und durch raschen Blutzuckeranstieg supprimiert⁷. Auch dieser Mechanismus ist bei dem Krankheitsbild der Akromegalie außer Kraft gesetzt.

1.1.3 Klinik

Die Diagnose der Akromegalie ist schwierig. Zum einen ist die Erkrankung äußerst selten, zum anderen erschwert der schleichende Krankheitsbeginn eine sofortige Diagnose. Aus diesem Grund wird die Diagnose einer Akromegalie häufig erst fünf bis zehn Jahre nach Krankheitsbeginn gestellt⁸.

Leitsymptom ist vor allem die veränderte Physiognomie. Die Gesichtszüge erscheinen grobschlächtig. Die Ursache hierfür ist in der Verdickung der Schädelknochen und Vergrößerung des Sinus frontalis mit Hervortreten der supraorbitalen Vorwölbungen zu finden. Auch die Vergrößerung der Nase und Wachstum des Unterkiefers nach vorne und nach kaudal gibt dem Gesicht ein grobes Aussehen. Durch Verbreiterung von Ober- und Unterkiefer entstehen Lücken zwischen den Zähnen. Auch andere Gesichtsteile wie Ohren, Lippen und Zunge nehmen an Größe zu, genauso wie der Kehlkopf⁴. Als Folge entwickelt sich eine kloßige Sprache und die Stimme wird tiefer. Durch die Makroglossie, die Vergrößerung der Zunge, kann es zu einem schlafapnoe-ähnlichem Syndrom kommen. Auch erhöhte GH- und IGF-1-Serumspiegel begünstigen die schlafapnoe-ähnliche Symptomatik. Diese wiederum steht im Zusammenhang mit kardiovaskulären Veränderungen^{4,9}.

Die Haut ist durch verstärktes Wachstum verdickt und faltig, es entwickelt sich eine Cutis gyrata¹. Es kommt zu ungesteuertem Wachstum der Akren. Hände, Füße und Schädel sind als Folge vergrößert. Durch Stimulation des viszeralen Wachstums kommt es zu Splanchnomegalie.

Fakultative Symptome sind Kopfschmerzen und das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie in etwa 30% der Fälle. Eine pathologische Glucosetoleranz liegt bei 60% der an Akromegalie Erkrankten vor. 10 bis 15% der Akromegalen leiden an manifestem Diabetes mellitus Typ II. Bei bis zu 70% der Patienten entsteht aufgrund des pathologischen Knorpelwachstums besonders im Bereich der großen Gelenke ein

arthrosis-deformans-ähnliches Bild¹. Des Weiteren leiden ca. 60 bis 90% der Patienten an Hyperhidrosis und Hypertrichosis. Bei Frauen liegt überdurchschnittlich häufig eine sekundäre Amenorrhö vor. Bei Männern kann es zur Abnahme der Libido kommen. Auch eine Hyperprolaktinämie kann im Zusammenhang mit der Akromegalie stehen, da etwa 15% bis 20% der GH-produzierenden Adenome zusätzlich Prolaktin sezernieren. Auch die euthyreote Struma diffusa gehören zu dem erweiterten Symptomenkomplex^{1,4}. An Akromegalie erkrankte Patienten haben ein erhöhtes Risiko, an einem Kolonkarzinom zu erkranken. Der zugrundeliegende Pathomechanismus ist noch ungeklärt¹⁰.

1.1.4 Diagnostik

Die Klinik der voll entwickelten Akromegalie ist charakteristisch. Bei Vorliegen der entsprechenden Merkmale kann man die Diagnose bereits klinisch stellen. Die Sicherung der Diagnose geschieht durch Nachweis des GH-Exzesses sowie durch die bildgebenden Verfahren. Die Hormonanalyse bildet die Basis der Diagnostik. Da die Sekretion von GH pulsatil ist, reicht eine Messung der Serumkonzentration nicht aus, es ist stattdessen ein Tagesprofil vorzuziehen. Erweist sich die Serumkonzentration konstant als erhöht, ist dies als Hinweis zu werten. Ist die Serumkonzentration normal oder erniedrigt, lässt sich eine Akromegalie jedoch nicht ausschließen. Man überprüft die Suppressierbarkeit der GH-Konzentration nach Glukosebelastung mit Hilfe des GH-Suppressionstestes. Bei Gesunden fallen die Werte in der Regel nach Gabe von 75 g Glukose auf Werte unter 1 µg/l. Bei an Akromegalie Erkrankten ist die Suppression der GH-Spiegel inadäquat¹¹. Als Screeningparameter eignet sich zudem besonders die Bestimmung der IGF-1-Serumkonzentration. Bei der Interpretation der Werte ist allerdings zu beachten, dass die Werte alters- und geschlechtsabhängig sind. Liegen erhöhte IGF-1-Spiegel vor, schließt man eine ergänzende Diagnostik an. Diese besteht aus einem Schädel-MRT, der Gesichtsfeldperimetrie und der Bestimmung der Hypophysenpartialfunktionen⁸.

Da die Diagnose einer Akromegalie in der Regel erst fünf bis zehn Jahre nach Krankheitsbeginn gestellt wird, haben sich in dieser Zeit häufig bereits größere, radiologisch deutlich sichtbare Tumore entwickelt¹⁰. Bei Patienten mit GH-Exzess ohne Tumornachweis muss an eine sehr selten auftretende ektope GH- oder GHRH-Bildung gedacht werden. Hier sind Karzinome des Pankreas und der Lunge genauso wie

Karzinome der Mammae und der Ovarien zu nennen, die in einigen Fällen Wachstumshormone bilden. Differentialdiagnostisch muss an eine Akromegalie im Rahmen einer multiplen endokrinen Neoplasie Typ 1 gedacht werden^{1,4}.

1.1.5 Prognose

Der Verlauf der Akromegalie ist unter anderem abhängig von der Größe des Adenoms und vom Zeitpunkt der Diagnose. Wird die Diagnose am Anfang der Erkrankung gestellt, das heißt das Hypophysenadenom ist noch klein und die GH-Spiegel mäßig erhöht, lässt sich eine Normalisierung der GH-Sekretion eher erreichen. Je später die Diagnose gestellt wird, desto limitierter sind die Behandlungsmöglichkeiten und desto schwieriger wird eine Senkung der GH- und der IGF-1-Spiegel. Die physischen Veränderungen sind in der Regel nicht regredient. Durch die Entwicklung von sensitiveren Laboruntersuchungen und entsprechender Bildgebung wird die Erkrankung heute im Schnitt früher entdeckt. Dies hat zur Folge, dass die durch die Erkrankung verursachte Morbidität und Mortalität zunehmend sinken⁸.

Erhöhte GH- und IGF-1-Serumkonzentrationen steigern unter anderem das Risiko für Myokardveränderungen. Die diabetogene Stoffwechsellage erhöht zusätzlich das Risiko für vaskuläre Erkrankungen. Diese beiden Faktoren schränken häufig die Lebenserwartung der an Akromegalie Erkrankten massiv ein. Unbehandelt ist die Lebenserwartung der Patienten um ca. zehn Jahre verkürzt. Auch treten gehäuft Mamma- und Kolonkarzinome auf. Auf Grund dessen sind regelmäßige Vorsorgeuntersuchungen für die Patienten äußerst wichtig^{10,12}.

1.2 Therapieformen

Ziel der Therapie ist die Normalisierung der GH- und IGF-1-Sekretion unter Erhaltung einer normalen Hypophysenfunktion. In der Regel werden GH-Werte unter 1 µg/l nach oraler Glukosebelastung und alters- und geschlechtsentsprechende Normalwerte des IGF-1 angestrebt. Die Senkung von GH- und IGF-1-Serumspiegeln konnte jedoch bisher häufig nicht in vollem Umfang erreicht werden¹².

1.2.1 Chirurgische Intervention

Die Therapie der ersten Wahl ist der chirurgische Eingriff. Sind die Voraussetzungen gegeben, führt man die transnasale, transsphenoidale mikrochirurgische Adenomektomie durch. Große Adenome mit erheblicher supra- oder parasellärer Ausdehnung müssen durch Kraniotomie oder einen transfrontalen Zugang entfernt werden. Die Erfolgsquote der Adenomentfernung liegt bei Mikroadenomen ($\varnothing < 10\text{mm}$) bei ca. 75%. Die Entfernung von Makroadenomen ($\varnothing > 10\text{mm}$) ist in ca. 50% der Fälle erfolgreich¹³. Für den Erfolg chirurgischer Eingriffe sind folgende Faktoren mitentscheidend: Größe, Lokalisation, Wachstumsrichtung und Invasionsverhalten des Adenoms, sowie die neurochirurgische Erfahrung des Operateurs¹⁴.

Bei Adenomen mit suprasellärer Ausdehnung verringert sich die Erfolgsrate auf unter 30%. Bildung von Liquorfisteln, Hypophysenvorderlappeninsuffizienz, Meningitis und Diabetes insipidus können mögliche Komplikationen des Eingriffs sein¹³.

1.2.2 Strahlentherapie

Die konventionelle Röntgenbestrahlung und die Gamma Knife Radiotherapie werden als adjuvante Therapie nach inkompletter chirurgischer Entfernung des Adenoms durchgeführt. Es kann Monate bis Jahre dauern, bis sich die GH- und die IGF-1-Serumkonzentrationen normalisieren. Etwa zehn Jahre nach einer Strahlentherapie tritt bei ca. 50% der Patienten eine Hypophyseninsuffizienz ein. Diese Therapieform wird heute nur noch bei Patienten eingesetzt, die sich gegenüber medikamentösen Therapien intolerant zeigen, oder bei denen es zu einer massiven Zunahme der Tumorgroße kommt¹⁵.

1.2.3 Medikamentöse Therapie

Die medikamentöse Therapie wird häufig präoperativ zur Verbesserung des Outcomes, postoperativ bei inkompletter Adenomektomie und bei Kontraindikation der oben genannten Therapiemöglichkeiten eingesetzt.

1.2.3.1 Dopaminagonisten

Bisher standen hier Dopaminagonisten, wie zum Beispiel das Bromocriptin zur Verfügung. Diese führen allerdings nur in etwa 10-15% der Fälle zu einer Senkung der GH-Konzentration im Blut. Um entsprechende Wirkungen zu erzielen, muss Bromocriptin hoch dosiert werden. Es wird jedoch nicht von allen Patienten gut vertragen. Neuere Dopaminagonisten wie das Pergolide und das Carbergoline zeichnen sich durch eine höhere Effizienz aus. Hierunter kommt es in 20% bis 45% der Fälle zu einer alters- und geschlechtsspezifischen Normalisierung der IGF-1-Serumspiegel. Der Erfolg der Behandlung ist besonders bei Patienten mit einem neben dem Wachstumshormon ebenfalls Prolaktin sezernierenden Adenom zu beobachten. Da diese Klasse oral verabreicht werden kann und verhältnismäßig kostengünstig ist, kommt sie häufig zuerst zum Einsatz^{12,15}.

1.2.3.2 Somatostatinanaloga

Auch Somatostatinanaloga wie das Octreotid werden verwendet. Dieses Präparat hat eine erheblich längere Plasmahalbwertszeit (HWZ) als das Somatostatin. Es greift direkt an Rezeptoren der Hypophyse an und hemmt auf diesem Weg die GH-Sekretion 45 mal stärker als das natürliche Hormon. Die Gabe von Octreotid führt zu einer Verbesserung der Symptomatik. In etwa 65% der Fälle kommt es zu einer Senkung, beziehungsweise Normalisierung der GH- und IGF-1-Werte im Serum. Eine Verkleinerung der Adenome wurde beschrieben. Die Nachteile hier sind unter anderem die hohen Kosten und die subkutane Verabreichung. Es kommt gehäuft zu gastrointestinalen Nebenwirkungen und zur Bildung von Gallensteinen durch verminderte Motilität der Gallenblase. Die durch den Exzess an insulinantagonistisch wirkendem Wachstumshormon häufig bestehende diabetogene Stoffwechsellage wird durch Gabe von Somatostatinanaloga noch gefördert^{12,15}.

1.2.3.3 Wachstumshormonrezeptorantagonisten

In den letzten Jahren werden gehäuft GH-Rezeptorantagonisten eingesetzt. Die hier untersuchten Patienten wurden während der Dauer unserer Untersuchungsreihe mit dem Präparat Pegvisomant behandelt. Der Wachstumshormonrezeptorantagonist

Pegvisomant ist ein GH-Analagon mit modifizierten Eigenschaften¹⁶. Er bindet kompetitiv an den Wachstumshormonrezeptor (GHR) und blockiert so die IGF-1-Produktion. Das GH wird normalerweise über die Niere oder durch Interaktion mit dem GH-Rezeptor abgebaut und hat mit 15-20 Minuten eine eher kurze HWZ. Durch Hinzufügen von Polyethylene Glycol-5000 (PEG-5000) verlängerte man die HWZ beachtlich¹⁷. Die antagonistischen Eigenschaften werden durch einen Austausch der Aminosäure an Stelle 120 generiert. Hier wird Glyzin durch Lysin ersetzt. Pegvisomant ist mit einer Größe von ca. 22 kDA sehr klein. Das Molekül bindet dadurch an den GH-Rezeptor, induziert aber keine intrazellulären GH-spezifischen Signale^{18,19}.

Im klinischen Alltag zeigten sich bisweilen Grenzen in der Effektivität der bisherigen medikamentösen Therapie der Akromegalie. Unter Therapie mit Dopaminagonisten und Somatostatinanaloga kam es nur bei etwa 65% der Patienten zu einer alters- und geschlechtsentsprechenden Normalisierung der IGF-1-Serumspiegel²⁰⁻²³. Dies zeigte die Notwendigkeit für die Entwicklung weiterer medikamentöser Therapieansätze. Pegvisomant scheint hier eine Lücke zu schließen. Studien zeigen die Effizienz einer Langzeitbehandlung mit dem Wachstumshormonrezeptorantagonisten^{24,25}. Pegvisomant reduziert bei 98% der Patienten den erhöhten IGF-1-Spiegel und führt in der Regel zu einer klinischen Besserung²⁶. Auch Patienten, bei denen bisherige Therapien nicht zu einer Regredienz klinischer Zeichen geführt haben, profitieren offensichtlich von der neuen Stoffgruppe²⁷. Der Glucosestoffwechsel wird bei Akromegalie-Patienten mit diabetogener Stoffwechsellaage positiv beeinflusst. Die Nüchternblutzuckerwerte sowie das glykosylierte Hämoglobin HbA1c normalisieren sich häufig unter der Therapie mit den GH-Rezeptorantagonisten^{28,29}. Insgesamt wird Pegvisomant gut toleriert und hat im Gegensatz zu den Somatostatinanaloga keinen Effekt auf die Gallenblasenmotilität. Die Wachstumshormonspiegel bleiben allerdings erhöht¹⁴.

Es kann zu einer dosisabhängigen Verbesserung von allgemeinen Symptomen wie Weichteilschwellung und Arthralgien kommen²⁵. Der GH-Rezeptorantagonist bindet an peripheren GH-Rezeptoren, deshalb spielen die Charakteristiken des Tumors im Gegensatz zur Therapie mit Somatostatinanaloga keine Rolle für den Therapieerfolg. Die Normalisierung der IGF-1-Konzentration wird mit der Verbesserung von akromegalie-spezifischen Zeichen und Symptomen assoziiert. Die Effizienz von Pegvisomant zeigte sich auch während Langzeittherapien konstant und wies keine Hinweise auf eine Habituation seitens der Patienten auf. Pegvisomant kann als

Medikament für Patienten in Betracht gezogen werden, die auf bisherige Therapien nicht ansprechen, und ist das bevorzugte Mittel bei Patienten, die sich resistent gegenüber einer Behandlung mit Somatostatinanaloga zeigten¹⁴. Studien über 12 bis 24 Monate zeigen eine langfristige Normalisierung der IGF-1-Serumspiegel, Nebenwirkungen wie eine Größenzunahme der Tumormasse²⁵ oder Erhöhung der Transaminasen werden allerdings beschrieben^{30,31}. Auch diese Substanz muss subkutan verabreicht werden und ist zur Zeit noch sehr kostenintensiv.

1.3 Körperzusammensetzung

Durch den Exzess an Wachstumshormonen verändert sich nicht nur die Physiognomie der Patienten, sondern auch deren Körperzusammensetzung. Die erhöhte Sekretion des Wachstumshormons geht mit einer Erhöhung des Flüssigkeitsvolumens einher³². Das Gesamtkörperwasser (TBW), das extrazelluläre Wasser (ECW) und das Plasmavolumen sind im Vergleich zu gesunden Personen erhöht³³⁻³⁵. Die Vergrößerung des Volumens basiert auf den Natrium-retenierenden Eigenschaften des Wachstumshormons. Ging man früher eher von einer Stimulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems durch das GH aus³⁶, zeigen neuere Studien ein direktes Angreifen des Hormons an spezifischen Rezeptoren in dem aufsteigenden Teil der Henle-Schleife in der Niere³⁷.

Das GH beeinflusst den Fettstoffwechsel und die Fettverteilung. Dabei geht man von einem direkten Eingreifen in die Adipogenese aus. Dies geschieht sehr wahrscheinlich über das Einwirken auf Regulatormoleküle in den Präadipozyten und in den reifen Adipozyten^{7,38}. Patienten, die an Akromegalie leiden, weisen eine reduzierte Fettmasse (FM) auf. Studien weisen auf einen direkten lipolytischen Effekt des Hormons hin⁷. Apparative Untersuchungen zeigten sowohl bei Frauen als auch bei Männern eine reduzierte Fettmasse^{39,40}.

Durch Normalisierung der GH/IGF-1-Achse als Therapieziel würde man eine Veränderung der Körperzusammensetzung mit Abnahme des Körperwassers und einer Zunahme der Fettmasse erwarten. Gibney et al.³³ konnten zeigen, dass es nach sechswöchiger Therapie mit dem Somatostatinanalogon Octreotid zu einer Zunahme der Fettmasse kam. Tominaga et al.⁴¹ untersuchten acht Patienten über sechs Monate

im Verlauf nach erfolgter Adenomektomie. Die Körperzusammensetzung wurde mit der bioelektrischen Impedanzanalyse ermittelt und zeigte, dass es zu einer Zunahme der Körperfettmasse und zu einer Abnahme des Körperwassers kam. Allerdings darf man nicht unbeachtet lassen, dass die Zunahme der Fettmasse auch durch einen postoperativen Hypopituitarismus oder durch den Einsatz von Glukokortikoiden induziert worden sein kann⁴².

Es lässt sich also feststellen, dass ein chronischer GH-Exzess mit einer Reduktion an Körperfettmasse und einer Erhöhung des Gesamtkörperwassers in Zusammenhang gebracht werden kann. Durch die Therapie mit Somatostatinanaloga oder durch einen chirurgischen Eingriff kommt es innerhalb von einigen Monaten zu einer Erhöhung der Fettmasse und sogar schon innerhalb weniger Wochen zu einer Abnahme des Gesamtkörperwassers^{33,42}.

1.4 Bioelektrische Impedanzanalyse

Die bioelektrische Impedanzanalyse (BIA) hat sich zur Bestimmung der Körperzusammensetzung in der Klinik bewährt. Die Untersuchung ist leicht durchführbar, nicht invasiv und kostengünstig. Das Gerät ist portabel, kann also auch bei bettlägerigen Patienten komplikationslos angewandt werden. Bereits 1969 erkannte Hoffer⁴³ die umgekehrt proportionale Beziehung zwischen der Impedanz und dem Gesamtkörperwasser. Durch die standardisierten Untersuchungsbedingungen lassen sich die Ergebnisse unabhängig vom Untersucher reproduzieren. Die Validität der BIA kann als erwiesen angesehen werden⁴⁴⁻⁴⁷, obwohl die Präzision für die Bestimmung der FM unterschiedlich beurteilt wird^{48,49}. Bei exakter Durchführung der Untersuchung liegt der Fehler bei der Bestimmung des Gesamtkörperwassers jedoch unter 4%⁵⁰. Die Reliabilität der BIA-Messung ist unstrittig. Die Abweichung bei Wiederholungsmessungen liegt bei unter 2%^{44,47,49-51}. Eine wichtige Bedingung für die Aussagekraft der Ergebnisse ist ein stabiler Wasser-Elektrolyt-Haushalt der Patienten.

Die BIA-Messung beruht auf einer vereinfachten Darstellung des Körpers als geometrisches System. Dieser wird als zylinderförmiger, elektrischer Leiter mit einheitlichen Eigenschaften angesehen. Das Problem hierbei ist, dass die Extremitäten und der Rumpf unterschiedlich große Querschnittsflächen haben, als Konsequenz haben Arme und Beine einen im Verhältnis überproportionalen Anteil an der Impedanz

des Gesamtkörpers. Obwohl sie nur ca. 17-20% des Körpergewichts ausmachen, haben sie mit 85% einen hohen Anteil an der Gesamtimpedanz. Geringe Veränderungen der Körperkompartimente von Arm und Bein haben also eine deutliche Auswirkung auf das Ergebnis der Gesamtkörper-BIA-Messung⁵².

Die Rohdaten der Gesamtkörper-BIA-Messung dienen der Berechnung der Körperzusammensetzung. Die entsprechenden Formeln beruhen dabei nicht auf definierten biophysikalischen Eigenschaften des menschlichen Körpers, sondern wurden empirisch im Vergleich mit anderen Methoden entwickelt. Die Gleichungen sind nur als valide anzusehen, wenn sie auf Personen angewandt werden, die in ihren Eigenschaften mit der Validierungsgruppe übereinstimmen^{50,53,54}.

1.5 Ziel der Arbeit

Im Rahmen dieser Arbeit sollte untersucht werden, inwieweit sich die Körperzusammensetzung von an Akromegalie erkrankten Patienten unter zwölfmonatiger Therapie mit einem Wachstumshormonrezeptorantagonisten verändert und ob es Hinweise auf eine intrinsische Aktivität von Wachstumshormonen bezüglich der Körperzusammensetzung gibt. Dazu wurden die Unterschiede in der Körperzusammensetzung im Vergleich zu gesunden Personen untersucht und dargestellt. Anschließend wurde die Körperzusammensetzung der 15 Patienten im Verlauf nach sechs und nach zwölf Monaten mithilfe der bioelektrischen Impedanzanalyse ermittelt. Daneben sollte die Aussagekraft der bioelektrischen Impedanzanalyse-Messung für Akromegale geprüft werden.

Folgende wissenschaftliche Fragestellungen sollten untersucht werden:

- Wie unterscheidet sich die Körperzusammensetzung von an Akromegalie erkrankten Patienten von nach Body Mass Index (BMI), Alter und Geschlecht gematchten gesunden Personen?
- Wie verändert sich die Körperzusammensetzung von Patienten mit Akromegalie unter der Therapie mit einem Wachstumshormonrezeptorantagonisten im Verlauf von zwölf Monaten?
- Wie verändert sich die segmental an Armen, Beinen und Rumpf separat gemessene bioelektrische Impedanz und ihre Teilgrößen unter der Therapie mit einem Wachstumshormonrezeptorantagonisten im Verlauf von zwölf Monaten?

2. Patienten und Methoden

2.1 Art der Untersuchung

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden im Rahmen einer klinisch-prospektiv angelegten Untersuchungsreihe unmittelbar vor und während der Therapieeskalation mit Pegvisomant über zwölf Monate in der endokrinologischen Sprechstunde der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie der Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité Mitte erhoben. Hierbei sollte untersucht werden, inwieweit sich die Körperzusammensetzung der an Akromegalie erkrankten Patienten unter der Therapie mit einem Wachstumshormonrezeptorantagonisten verändert. Dabei erfolgten neben der Eingangsuntersuchung jeweils weitere Untersuchungen nach sechs und nach zwölf Monaten. Die Eingangsuntersuchung wurde unmittelbar vor Therapiebeginn mit dem Wachstumshormonrezeptorantagonisten durchgeführt. Neben der körperlichen und der laborchemischen Untersuchung lag das Augenmerk besonders auf der Messung der Körperzusammensetzung mittels bioelektrischer Impedanzanalyse.

Unmittelbar vor der Eingangsuntersuchung wurden die Serumspiegel des IGF-1 untersucht, um anschließend anhand der Höhe die initiale Dosierung des Wachstumshormonrezeptorantagonisten festzulegen. Im Verlauf der zwölf Monate wurden die IGF-1-Spiegel regelmäßig bestimmt, um die Dosierung weiter zu optimieren und um ein Ansprechen auf die Therapie zu objektivieren. Das Medikament wurde von den jeweiligen Patienten selbstständig subkutan in der besprochenen Dosierung verabreicht.

Die Untersuchungen wurden nach den Richtlinien der Deklaration von Helsinki (1964) durchgeführt und von der Ethikkommission der Charité Universitätsmedizin Berlin genehmigt.

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

In dieser Arbeit wurden 15 akromegale Patienten untersucht, die alle zu Beginn der Untersuchungen das 18. Lebensjahr vollendet hatten. Alle eingeschlossenen Patienten litten zu Beginn der Untersuchungen an Akromegalie im floriden Stadium. Patienten, die

bereits mit Pegvisomant in der Vergangenheit behandelt wurden, wurden nicht eingeschlossen.

2.3 Beschreibung der Kohorte

Unter den Patienten befanden sich sieben Frauen im Alter von 55 bis 75 Jahren (Median = 65 Jahre) und acht Männer im Alter von 39 bis 74 Jahren (Median = 55 Jahre). Bei allen Patienten wurde eine transphenoidale, beziehungsweise zum Teil eine transethmoidale Hypophysenadenom-Resektion durchgeführt. Ein Patient wurde viermal, fünf Patienten wurden zweimal operiert. Bei fünf Patienten konnte postoperativ durch MRT-Diagnostik ein Resttumor nachgewiesen werden. Sechs Patienten unterzogen sich postoperativ einer Bestrahlung. Alle Patienten waren medikamentös vortherapiert. Zehn Patienten wurden im Vorfeld mit Octreotid, sechs Patienten mit Lanreotid und fünf Patienten mit Bromocriptin behandelt. Dennoch zeigten sich bei allen Patienten erhöhte IGF-1-Spiegel.

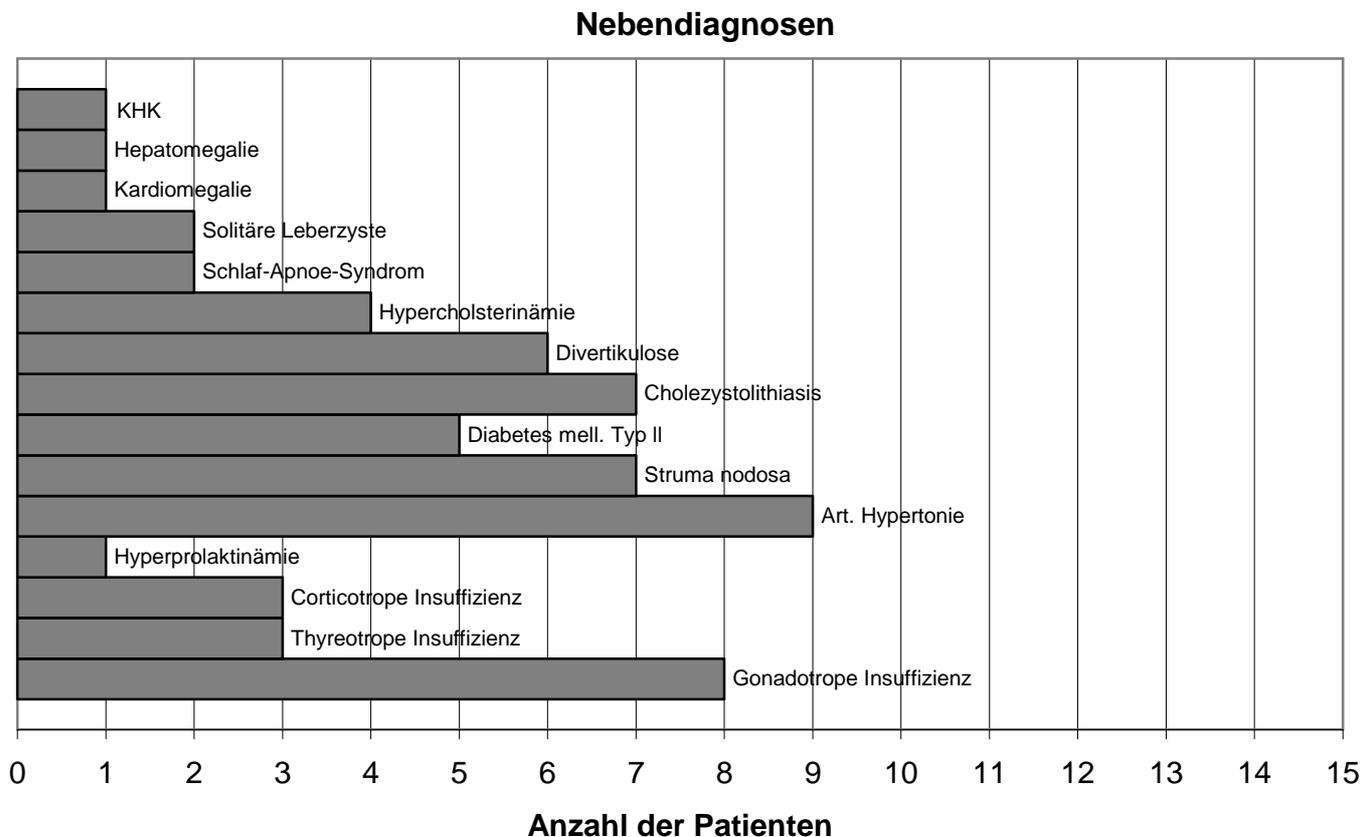


Abb. 2.1.: Die Nebendiagnosen der 15 Patienten (Mehrfachnennungen sind möglich)

2.4 Gematchtes Kontrollkollektiv

In dieser Arbeit wird die Körperzusammensetzung der Patientenkohorte mit der Körperzusammensetzung einer Kontrollkohorte verglichen, um einen Überblick zu geben, inwieweit sich erkrankte Personen in ihrer Körperzusammensetzung von gesunden Kontrollpersonen unterscheiden. Dazu wurden 15 gesunde Probanden vorwiegend aus Mitarbeitern der Charité-Universitätsmedizin Berlin rekrutiert und deren Körperzusammensetzung mithilfe der bioelektrischen Impedanzanalyse gemessen. Die Kontrollpersonen wurden nach Alter (+/- 5 Jahre), Geschlecht und Body Mass Index (+/- 1,5 kg/m²) mit den Patienten gematcht.

2.5 Untersuchungen

Zu Beginn der Untersuchung wurden die Krankengeschichte der Patienten, die bisherige Therapie sowie Begleiterkrankungen und -medikation dokumentiert.

2.5.1 Klinische Untersuchungen

An jedem der drei Untersuchungstermine wurde eine körperliche Untersuchung durchgeführt und Blutdruck, Puls und Körpergewicht bestimmt. Anhand eines Fragebogens konnten die Patienten Beschwerden wie Kopfschmerzen, vermehrtes Schwitzen, Gelenkschmerzen, Müdigkeit, Weichteilschwellung und Parästhesien angeben. Auf einer Skala von null bis acht, wobei null keinen Beschwerden und acht sehr starken Beschwerden entsprach, konnten die Patienten genau den Grad ihrer aktuellen Beschwerden angeben.

2.5.2 Apparative Untersuchungen zur Messung der Körperzusammensetzung

An jedem der drei Untersuchungstermine wurde außerdem zur Bestimmung der Körperzusammensetzung eine bioelektrische Impedanzanalyse durchgeführt.

2.5.2.1 Bioelektrische Impedanzanalyse

Die phasensensitive bioelektrische Impedanzanalyse ist eine indirekte Feldmethode, mit der man basierend auf dem Dreikompartiment-Modell das Gesamtkörperwasser, die fettfreie Masse (FFM) und die Gesamtkörperfettmasse bestimmen kann⁵⁵. Die fettfreie Masse lässt sich hierbei weiter in Körperzellmasse (BCM) und extrazelluläre Masse unterteilen⁴⁸.

Physikalische Grundlage

Die physikalische Grundlage der bioelektrischen Impedanzanalyse ist die Kenntnis, dass Wechselstrom, der an einen flüssigkeitsgefüllten Zylinder angelegt wird, durch die in der Flüssigkeit enthaltenen Ionen geleitet wird⁵⁶.

Der menschliche Körper besteht messtechnisch aus fünf Zylindern. Diese sind elektrisch in Serie geschaltet⁵⁷. Demzufolge stellt der über die Länge des Körpers gemessene Widerstand das Flüssigkeitsvolumen des Körpers dar^{43,58}. Der ohmsche Widerstand wird als Resistanz (R) bezeichnet und ist der reine Widerstand eines Leiters gegen Wechselstrom und verhält sich daher umgekehrt proportional zum Gesamtkörperwasser. Der kapazitive Widerstand wird auch als Reaktanz (Xc) bezeichnet und stellt den Widerstand dar, den ein Kondensator Wechselstrom entgegensetzt. Da jede Zellmembran des Körpers Kondensatoreigenschaften hat, ist die Reaktanz somit ein Maß für die Körperzellmasse⁵³.

Der Widerstand, den ein organischer Körper einem Wechselstrom entgegensetzt, wird als Impedanz (Z) bezeichnet. Diese Impedanz teilt sich auf in die Komponenten Resistanz (R) und Reaktanz (Xc) und ist definiert als $Z = \sqrt{R^2 + Xc^2}$ oder $Z^2 = R^2 + Xc^2$. Die Unterscheidung und Bestimmung von Resistanz und Reaktanz als den Teilkomponenten der Impedanz wird durch die Messung des Phasenwinkels (Alpha) ermöglicht. Der Phasenwinkel wird in Grad gemessen und bezeichnet eine Phasenverschiebung von Strom- und Spannungsmaximum im biologischen Wechselstromkreis, der durch die Kondensatoreigenschaften der Körperzellen entsteht. Die Impedanz ist abhängig von der Länge (L), der Querschnittsfläche (A) und der Konfiguration des Leiters sowie von der Signalfrequenz des elektrischen Stroms. Bei sehr niedrigen Frequenzen fließt der Strom vorwiegend durch den Extrazellulärraum, die gemessene Impedanz entsteht nahezu allein durch die Resistanz, dies lässt sich zu

der Bestimmung des extrazellulären Körperwassers nutzen⁴⁸. Mit steigender Signalfrequenz nimmt die Reaktanz zu und der Strom passiert sowohl den Extrazellulärraum als auch den Intrazellulärraum. Die Zellmembranen wirken dabei durch ihre Protein-Lipid-Schichten als elektrische Minikondensatoren. Erst bei sehr hohen Frequenzen wird die Impedanz wieder ausschließlich durch die Resistanz bestimmt^{52,59}.

Durchführung der BIA-Messungen

Alle Messungen wurden mit dem bioelektrischen Impedanzanalyse Gerät Nutriguard-M der Firma Data Input GmbH, Darmstadt unter standardisierten Bedingungen durchgeführt. Dieses Gerät ist phasensensitiv und eignet sich zur multifrequenten Messung. Bei allen Patienten wurden sowohl Ganzkörpermessungen als auch segmentale Messungen bei 5, 50 und 100 kHz jeweils bei 800 μ A durchgeführt. Als Methode zur bioelektrischen Impedanzmessung hat sich weltweit die tetrapolare und ipsilaterale Messung mit Hautklebe-Elektroden etabliert. Die Messung findet an der dominanten Körperseite statt und ist im Verlauf immer an der gleichen Seite durchzuführen. Bei der Untersuchung lagen die Patienten mindestens 15 min. entspannt in Rückenlage, die Beine waren in einem Winkel von etwa 45° gespreizt, um einen gegenseitigen Kontakt zu verhindern, der zu stark verfälschten Ergebnissen hätte führen können. Die Arme lagen etwa 30° leicht vom Körper abgespreizt auf Körperhöhe in Position. Der gesamte Körper durfte keine stromleitenden Gegenstände berühren.

Gesamtkörpermessung

Um eine Gesamtkörpermessung durchzuführen, wurden je zwei Hautklebe-Elektroden (Bianostic AGg/AgCl Spezialelektroden, Data Input, Darmstadt) dorsal an der dominanten Hand und entsprechend der dominanten Seite am Fuß befestigt. Dabei wurden die betreffenden Hautstellen vorher mit 70%iger Ethanollösung behandelt, um einen maximalen Kontakt der Elektroden mit der Haut zu gewährleisten.

Die Verbindung zum BIA-Gerät wurde mittels Messklemmen hergestellt. Der Vorteil dieser Vier-Elektroden-Meßtechnik nach Hoffer⁴³ ist, dass der im Vergleich zum Körperwiderstand sehr große Hautwiderstand als Störgröße ausgeschaltet wird. Die distale Elektrode, die sogenannte Impuls-Eingabeelektrode, wird an der Hand proximal entlang einer gedachten Linie durch die Metacarpophalangealgelenke des Zeige- und

Mittelfingers platziert, am Fuß entsprechend entlang einer gedachten Linie durch die Metatarsophalangealgelenke der zweiten und dritten Zehe. Die proximale Elektrode, das heißt die sensible Messelektrode an der oberen Extremität, wird distal entlang einer gedachten Linie durch den Processus styloideus ulnae, an der unteren Extremität distal einer gedachten Linie durch den Malleolus medialis appliziert. Der Körper setzt dem Stromfluss Widerstand (Impedanz) entgegen, der an den proximalen Elektroden als Resistanz und Reaktanz abgeleitet und in Ohm angezeigt wird.

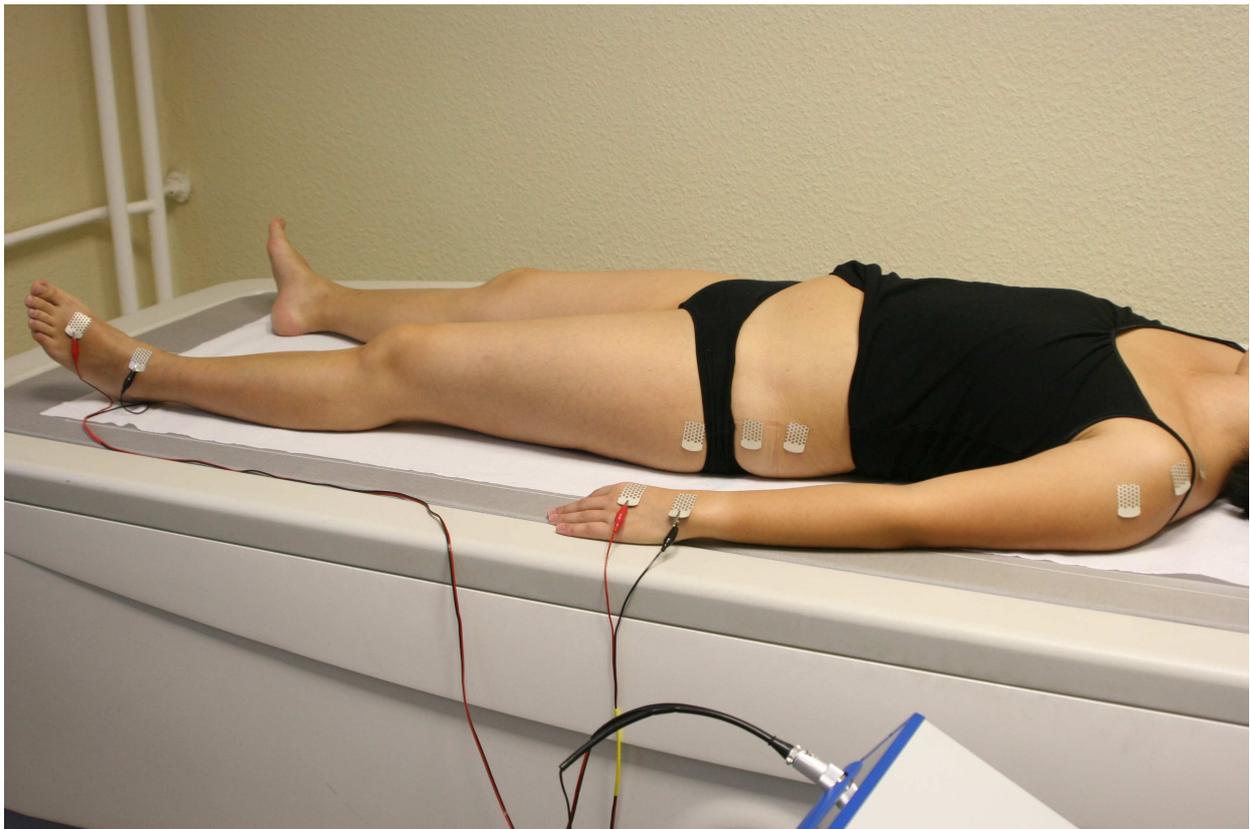


Abb. 2.2: Gesamtkörper-BIA-Messung

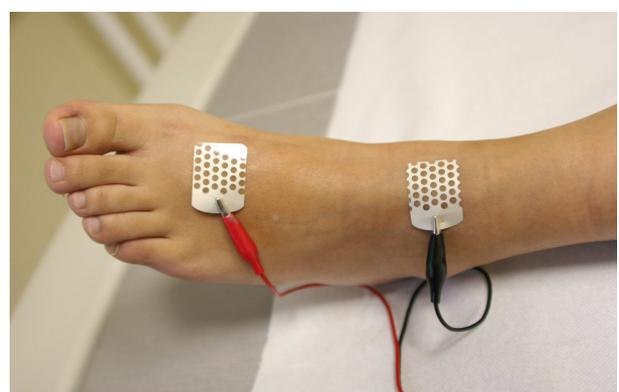
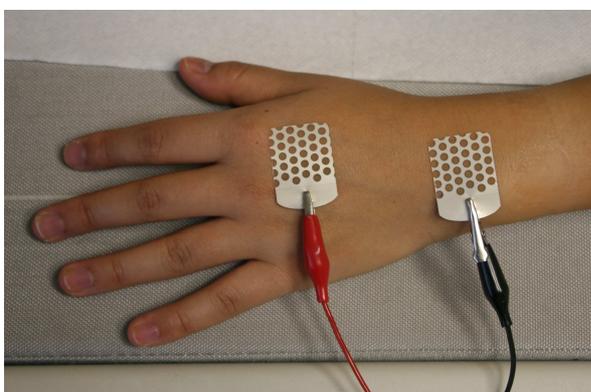


Abb. 2.3: Platzierung der Elektroden an Hand und Fuß

Segmentale Messung

Um die segmentalen Messungen durchzuführen, wurde die Methode nach Rallison⁶⁰ gewählt, die eine Modifikation der Annäherung nach Baumgartner⁶¹ ist. Dazu werden zusätzlich zu den für die Gesamtkörpermessung benötigten Hautklebe-Elektroden weitere Elektroden platziert^{62,63}. Um die Impedanz segmental am Arm zu messen, wird ein Paar Elektroden wie bei der Gesamtkörpermessung an der Hand belassen, ein weiteres Paar wird im Schulterbereich angelegt. Die sensible Messelektrode wird über dem Akromion befestigt, die Impuls-Eingabeelektrode etwa 5 cm weiter proximal in der mittleren Axillarlinie aufgeklebt.

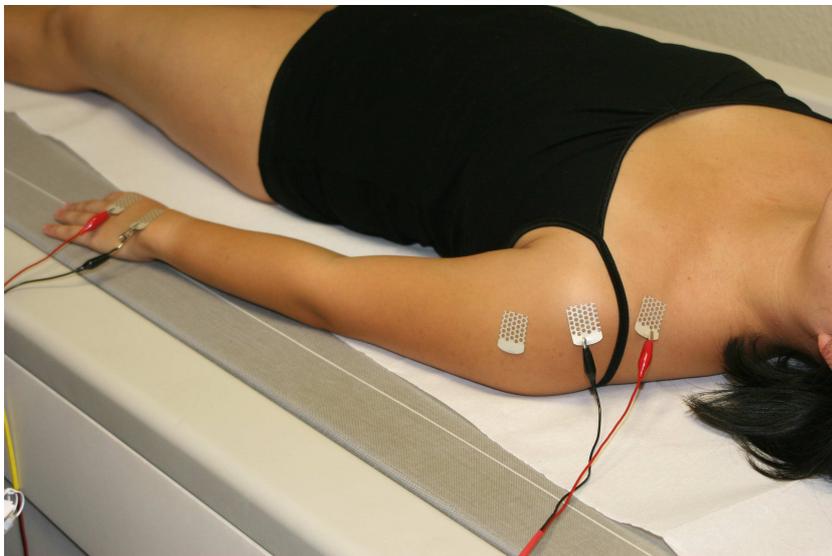


Abb. 2.4: Segmentale Messung am Arm

Um die Messungen am Rumpf durchzuführen, wird die proximale Elektrode über dem Akromion angebracht, die distale Elektrode wird etwa 5 cm weiter distal über dem Musculus deltoideus angelegt. Zwei weitere Elektroden werden in der mittleren Axillarlinie auf Hüfthöhe benötigt. Die sensible Messelektrode liegt dabei auf Höhe der Crista iliaca, die Impuls-Eingabeelektrode wird 5 cm weiter distal in Richtung des Oberschenkels platziert.

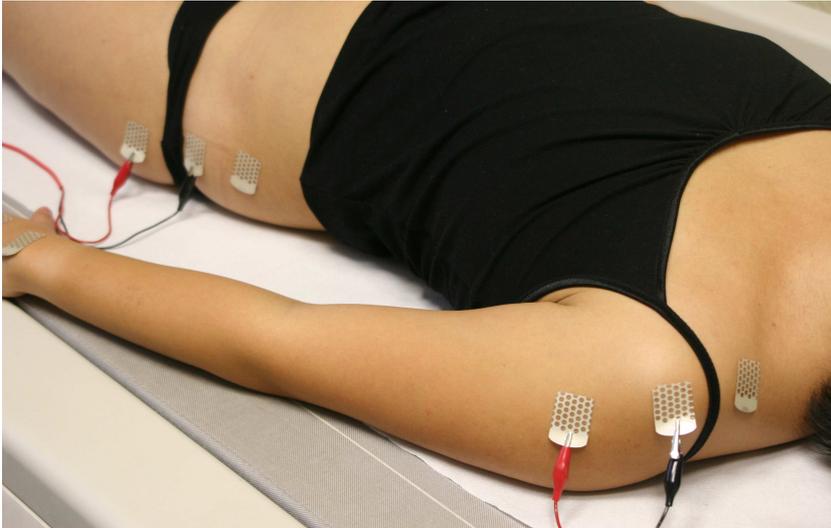


Abb. 2.5: Segmentale Messung am Rumpf

Bei der Messung am Bein der dominanten Körperhälfte wird ein Paar Elektroden am Fuß wie bei der Gesamtkörpermessung und ein weiteres Paar in der mittleren Axillarlinie auf Hüfthöhe benötigt. Dabei liegt die Messelektrode auf der Crista iliaca, die Impulselektrode sollte sich etwa 5 cm oberhalb davon befinden. Während der gesamten Untersuchung sollte der Patient möglichst entspannt liegen.



Abb. 2.6: Segmentale Messung am Bein

Berechnung der Körperzusammensetzung aus der BIA-Messung

Die Berechnung der Körperzusammensetzung aus der BIA-Messung geschieht anhand der gemessenen Parameter Resistanz, Reaktanz und Phasenwinkel und unter Einbezug anderer Daten wie Gewicht, Körpergröße, Geschlecht und Alter der Messperson. Mit populationspezifischen, linearen Regressionsgleichungen kann so die Körperzusammensetzung berechnet werden.

Tab. 2.1: Formeln für die Berechnung der einzelnen Körperkompartimente

Körperkompartiment	Autor	Formel
TBW (Gesamtkörperwasser)	Kushner et al, 1992 ⁴⁷	$0,69 * H^2/R50 + 0,8$
FFM (fettfreie Masse)	Kushner et al, 1992 ⁴⁷	$TBW/0,732$
FM (Fettmasse)	Kushner et al, 1992 ⁴⁷	$KG-FFM$
BCM (Körperzellmasse)	Lautz et al, 1992 ⁶⁴	$FFM*0,29*\ln \alpha 50$
BCM (Körperzellmasse)	Kotler et al, 1996 ⁶⁵	Männer = $0,00833*(0,76*[59,06(H^{1,6}/(Xc+R^2/Xc)^{0,5}]+18,52 *KG-386,66)$ Frauen = $0,00833*(0,96*[1,3(H^{2,07}/(Xc+R^2/Xc)^{0,36}]+5,79*KG-230,51)$
ECW (Extrazelluläres Wasser)	Deurenberg et al, 1992 ⁶⁶	$2728,1*H^2/R5+3,08$

H = Körpergröße (cm); KG = Körpergewicht in kg

R und Xc wurden bei 50 kHz gemessen. Für die Berechnung des extrazellulären Wassers wurde R, gemessen bei 5 kHz, verwendet.

Bioelektrische Impedanz Vektorenanalyse (BIVA)

Der BIA-Vektograph ist eine graphische Darstellung der elektrischen Widerstände des menschlichen Körpers in einem Koordinatensystem. Die vektorielle Darstellung beruht auf der Messung von R und Xc und erlaubt somit Rückschlüsse auf das Körperwasser und auf die Körperzellmasse. Die Änderungen auf der Längsachse entsprechen hierbei Änderungen des R-Wertes und damit einer Zu- oder Abnahme des Körperwassers, Änderungen entlang der Querachse entsprechen wiederum Änderungen des Xc-Werts und somit Änderungen der Körperzellmasse.

2.5.2.2 Dual Energy X-Ray Absorptiometry

In einer Untergruppe von neun Patienten wurde vor Beginn der Therapie mit Pegvisomant im Rahmen der Standarddiagnostik und außerhalb des eigentlichen Studienprotokolls eine Dual Energy X-Ray Absorptiometry (DXA)-Messung durchgeführt. Diese Messungen wurden für vergleichende Berechnungen zur Bestimmung der Körperzusammensetzung mit verschiedenen BIA-Formeln herangezogen. Die Dual Energy X-Ray Absorptiometry ist eine indirekte, radiologische Labormethode. Mit dieser können, beruhend auf dem Dreikompartiment-Modell, die fettfreie Körpermasse, die Gesamtkörperfettmasse und die Knochenmineraldichte bestimmt werden⁶⁷.

Physikalische Grundlagen

Während bei den herkömmlichen Röntgenverfahren lediglich eine Röntgenquelle eingesetzt wird, setzt die DXA gleichzeitig zwei energetisch leicht unterschiedliche Röntgenquellen ein. Materialien mit unterschiedlicher Dichte, hier die unterschiedlichen Körpergewebe, zeigen in Abhängigkeit von der Energie der Röntgenstrahlung unterschiedliche Absorptionsgrade. Dies nutzt man zur Ermittlung der Körperzusammensetzung, indem darauf basierend der Körper in einzelne Kompartimente eingeteilt wird⁶⁸.

Dabei werden drei Gewebearten unterschieden. Das sind im Einzelnen die fettfreie Körpermasse, die Gesamtkörperfettmasse und die Knochenmineraldichte. Das Verfahren erstellt von dem dreidimensionalen Absorbanden ein zweidimensionales Bild, das sich aus gleich großen Pixeln zusammensetzt. Die Masse an Absorband pro Pixel wird als Masse pro Einheit Fläche bezeichnet. Dabei entspricht ein Pixel einem cm^2 . Die Masse pro Einheit Fläche berechnet sich aus dem Massenschwächungskoeffizienten und der Energie der initialen und der abgeschwächten Röntgenstrahlung. Je nach erhaltenem Ergebnis entspricht dies der Masse an Absorband pro Einheit Fläche^{69,70}.

Das Verfahren misst die Abschwächung der Energie der Röntgenstrahlung beim Durchdringen der verschiedenen Körpergewebe. Bildet man den Quotienten der Abschwächung der Strahlung der verschiedenen Energielevels, errechnet sich die konstante Abweichung der Strahlung in den unterschiedlichen Körpergeweben. Die fettfreie Körpermasse und die Gesamtkörperfettmasse können unter der Annahme,

dass die konstante Abweichung der Strahlung für das weiche Gewebe linear zu der Menge an Fett im Gewebe ist, berechnet werden^{71,72}. Die Messung liefert sowohl Daten über die Ganzkörperzusammensetzung als auch Daten der einzelnen Körperregionen wie Rumpf, Arme, Beine und Becken.

Durchführung der DXA-Messung

Alle Messungen der Dual X-Ray Energy Absorptiometry wurden mit dem Gerät GE Lunar Prodigy der Firma GE Healthcare, München durchgeführt. Die Patienten liegen in Rückenlage horizontal auf der Untersuchungsfläche. Die Beine sind in einem Winkel von ca. 45° gespreizt und die Arme werden in einem Winkel von ungefähr 30° vom Körper abgespreizt. Jeglicher Schmuck, Uhren, Gürtel und ähnliches sind vor dem Beginn der Untersuchung zu entfernen. Der Patient sollte während der Dauer der Untersuchung ruhig liegen. Die Messergebnisse wurden mithilfe der Software enCORE (GE Healthcare, München) dokumentiert.

Vergleich von fettfreier Masse erhoben mit BIA- und DXA-Messungen

In der vorliegenden Arbeit wurden verschiedene Formeln für die Berechnung der fettfreien Masse mit den Ergebnissen der DXA-Messungen verglichen. Die Formeln wurden aus den Artikeln von Lupoli et al. 2004⁷³ und Kyle et al. 2004⁵³ ausgewählt. Dabei wurden vorwiegend Formeln ausgewählt, die im Methodenvergleich nach Bland-Altman⁷⁴ mit einer spezifizierten Referenzmethode am besten abschnitten. In dieser Arbeit soll nun die Formel extrahiert werden, die die beste Einschätzung der fettfreien Masse bei akromegalen Patienten darstellt.

Tab. 2.2: Zur Bestimmung der FFM verwendete Formeln

Autor	Formel FFM (kg)
Kyle et al ⁷⁵ :	$-4,104+0,518(H^2/R50)+0,231*KG+0,130*Xc50+4,229*Geschlecht$
Deurenberg et al ⁷⁶ :	$-12,44+0,34*(H^2/R50)+0,1534*H+0,273*KG-0,127*Alter+4,56*Geschlecht$
Kushner; Schoeller et al ⁷⁷ :	$0,593*(H^2/R50) +0,065*KG+0,04/0,732$
Roubenoff et al ⁷⁸ :	$M = 9,15+0,43*(H^2/R50)+0,2*KG+0,07*Xc50$ $F = 7,74+0,45*(H^2/R50)+0,12*KG+0,05*Xc50$
Kushner et al, 1992 ⁴⁷ :	TBW/0,732

H ist Körpergröße in cm, R ist Resistanz in Ohm, Xc ist Reaktanz in Ohm, KG ist Körpergewicht in kg, Geschlecht: Mann =1, Frau = 0, M = Mann, F = Frau, TBW ist Gesamtkörperwasser = $0,69*H^2/R50+0,8$

2.5.3 Laborchemische Untersuchungen

Das Ansprechen auf die Therapie wurde kontrolliert, indem an jedem der drei Untersuchungstermine die Serumspiegel des IGF-1 bestimmt wurden. Des Weiteren diente die Bestimmung des IGF-1 als Grundlage für die Dosisanpassung des Wachstumshormonrezeptorantagonisten. Die Bestimmung der IGF-1-Serumspiegel geschah im Zentrallabor des Klinikums der Universität München.

2.6 Statistik

Alle statistischen Berechnungen wurden mit dem Programm SPSS; Version 11.5, durchgeführt. Weitere Berechnungen wurden in WindowsExcel vorgenommen. Mit dem Programm BodyCompV8.3 (MEDI CAL HealthCare GmbH, Karlsruhe) wurde die BIVA-Vektoranalyse erstellt.

Einfaches Boxplot

Das einfache Boxplot soll hier das Verhalten des IGF-1 über die zwölf Monate veranschaulichen. Es gibt einen schnellen Überblick über die Verteilung der Werte. Es zeigt extreme Werte, Ausreißer, den größten nicht-extremen und den kleinsten nicht-extremen Wert an, weiter werden die 25%-Perzentile, die 50%-Perzentile (Median) und die 75%-Perzentile dargestellt.

U-Test nach Mann und Whitney

Zur Untersuchung der Unterschiede in der Körperzusammensetzung zwischen an Akromegalie erkrankten Patienten und gesunden Kontrollpersonen wurde aufgrund der kleinen Fallzahl und der daraus als unwahrscheinlich anzusehenden Normalverteilung der nichtparametrische U-Test nach Mann und Whitney verwendet. Dieser Test dient zum nichtparametrischen Vergleich zweier unabhängigen Stichproben und basiert auf einer gemeinsamen Rangreihe der Werte beider Stichproben. Eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ wurde als signifikant angesehen.

Wilcoxon-Test und Friedmann-Test

Zur Darstellung der Veränderungen und deren Signifikanz in der Körperzusammensetzung der Patienten im Verlauf der zwölf Monate, wurde zum einen der Wilcoxon-Test angewandt, der dem Vergleich zwischen zwei verbundenen Stichproben dient, und zum anderen der Friedmann-Test, der eine Ausweitung des Wilcoxon-Tests ist und dem Vergleich von mehr als zwei verbundenen Stichproben dient. Eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ wurde als signifikant angesehen.

Methodenvergleich nach Bland-Altman

Im Kapitel 3 wird unter Punkt 3.3 ein Methodenvergleich nach Bland-Altman⁷⁴ durchgeführt. Dabei werden einzelne Formeln zur Berechnung der fettfreien Masse mit den Ergebnissen der DXA-Messung verglichen.

Dazu wurden in einem Koordinatensystem auf der Y-Achse die Differenzen der auf den BIA-Messungen basierenden berechneten FFM und der mittels DXA gemessenen FFM angegeben, auf der X-Achse der Mittelwert von $(\text{FFM BIA} + \text{FFM DXA})/2$. Als Bezugslinien wurden vier Linien auf die Y-Achse gelegt, das sind im Einzelnen die Nulllinie, die Linie durch den Mittelwert von $(\text{FFM BIA} + \text{FFM DXA})$ und jeweils eine Linie durch die Punkte Mittelwert von $(\text{FFM BIA} + \text{FFM DXA}) \pm 2 \cdot \text{Standardabweichung}$.

3. Ergebnisse

3.1 Abweichung der Körperzusammensetzung der Patienten von Kontrollen

Zur Darstellung des Unterschiedes in der Körperzusammensetzung zwischen erkrankten Personen und gesunden Kontrollpersonen wurden die Messwerte und die darauf beruhenden, errechneten Werte der Körperzellmasse, der fettfreien Masse, der Fettmasse, des extrazellulären Wassers und des Gesamtkörperwassers vor Therapiebeginn zum Zeitpunkt null Monate miteinander verglichen. Die Patienten sind mit den Kontrollen nach Alter, Geschlecht und BMI gematcht worden.

Tab. 3.1: Klinische Daten und BIA-Rohwerte der Akromegalie-Patienten im Vergleich zur nach Alter, Geschlecht und BMI gematchten Kontrollgruppe

	Kontrollen (n = 15)	Akromegalie (n = 15)
Alter (Jahre)	60,9 ± 11,6	59,7 ± 11,6
Geschlecht (w/m)	7/8	7/8
Gewicht (kg)	81,7 ± 12,2	88,4 ± 14
Größe (cm)	168,6 ± 10,9	173,7 ± 10,6
BMI (kg/m ²)	28,7 ± 2,9	29,1 ± 2,9
R5 (Ω)	623,5 ± 97,1	485,7 ± 77,1**
R50 (Ω)	545,7 ± 96	424,7 ± 76,0**
R50/H (Ω/m)	327,6 ± 75,6	246,4 ± 52,1**
R100 (Ω)	518,6 ± 95,4	403,9 ± 74,7**
Xc5 (Ω)	24,00 ± 9,9	22,7 ± 9,1
Xc50 (Ω)	54,1 ± 4,5	39,7 ± 8,7***
Xc50/H (Ω/m)	32,2 ± 3,8	22,9 ± 5,3***
Xc 100 (Ω)	46,6 ± 5,69	34,5 ± 6,4***
Alpha 5 (°)	2,3 ± 1	2,7 ± 1
Alpha 50 (°)	5,8 ± 0,8	5,3 ± 1,1
Alpha 100(°)	5,2 ± 0,5	4,9 ± 0,8

R: Resistanz; Xc: Reaktanz; H: Körpergröße

Werte gegeben als Mittelwert ± Standardabweichung; *** $p < 0,001$; ** $p < 0,01$; * $p < 0,05$ (U-Test nach Mann-Whitney)

Die Tab 3.1 zeigt den Vergleich der Rohdaten Resistanz (R), Reaktanz (Xc) und Phasenwinkel (Alpha), multifrequent bei 5, 50 und 100 kHz und bei 800 µA gemessen und standardisiert in Bezug auf die Körpergröße (R/H und Xc/H)⁷⁹. Es lagen signifikante Unterschiede der Resistanz und der Reaktanz, gemessen bei 5, 50 und 100 kHz

zwischen den Patienten und den Kontrollen vor. Die Werte waren hier bei den Patienten deutlich niedriger als bei den Kontrollpersonen.

Tab. 3.2: Berechnete Werte für die Körperkompartimente bei Patienten mit Akromegalie im Vergleich zu den gesunden Kontrollpersonen

Kompartiment	Kontrollen (n = 15)	Akromegalie (n = 15)
BCM nach Lautz	27 ± 8,9	34,5 ± 11,7
BCM nach Kotler	26,5 ± 9,5	28,3 ± 8,2
FFM	52,5 ± 14,1	71,1 ± 18,6**
FM	29,1 ± 7,97	17,31 ± 9,7**
TBW	38,5 ± 10,3	52 ± 13,6**
ECW	16 ± 3,3	20,7 ± 4,3**

Werte gegeben als Mittelwert ± Standardabweichung, ** $p < 0.01$; * $p < 0.05$ (U-Test nach Mann-Whitney)
Alle Ergebnisse in kg

Bei dem Patientenkollektiv ist die fettfreie Masse höher als bei der Kontrollgruppe, dementsprechend findet man eine niedrigere Fettmasse (Tab. 3.2). Das Gesamtkörperwasser ist ebenso wie das extrazelluläre Wasser in der Gruppe der Patienten deutlich höher als in der Gruppe der gesunden Probanden. Die Körperzellmasse berechnet nach Lautz und nach Kotler ist in der Gruppe der Akromegalen tendenziell höher. Hier zeigt sich allerdings keine Signifikanz.

Bioelektrische Impedanz Vektorenanalyse (BIVA)

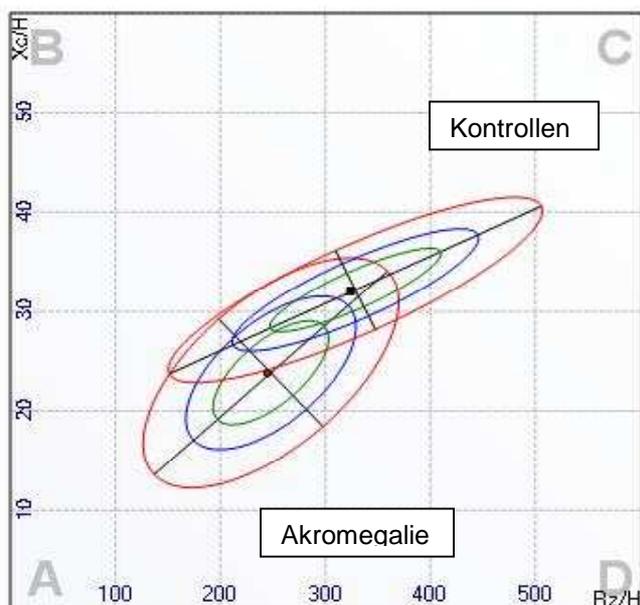


Abb. 3.1: Vergleich der Patientenkohorte mit der Kontrollkohorte

Die Abb. 3.1 zeigt, dass die Gruppe der Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe vermehrtes Gesamtkörperwasser und eine erniedrigte Körperzellmasse aufweist. Dabei ist die obere, schmalere Ellipse die der Kontrollkohorte. Die Ellipse der an Akromegalie Erkrankten liegt am unteren Ende der Längsachse der Ellipse der Kontrollkohorte und entspricht somit einer Abnahme des R-Wertes und einer Erhöhung des Gesamtkörperwassers im Vergleich. Die Änderung auf der Querachse entspricht einer Änderung des Xc-Wertes und somit einer Abnahme der Körperzellmasse. Die farbigen Ellipsen entsprechen Referenzwerten und sind als sogenannte Toleranzellipsen in das Koordinatensystem eingezeichnet worden. Toleranzellipsen sind Referenzperzentilen, die die Wahrscheinlichkeit angeben, dass ein individuelles Messergebnis in einem bestimmten Abstand vom mittleren Vektor der Referenzpopulation liegt. Grün entspricht der 50%-Perzentile, Blau entspricht der 75%-Perzentile und Rot bezeichnet die 95%-Perzentile.

3.2 Veränderung der Körperzusammensetzung im 12-Monats-Verlauf

Im Folgenden werden die Veränderungen der Körperzusammensetzung der 15 Patienten im Verlauf von zwölf Monaten unter Therapie mit einem Wachstumshormonrezeptorantagonisten dargestellt.

3.2.1 Veränderung von Körpergewicht und Body Mass Index

Tab. 3.3: BMI und Körpergewicht im Verlauf nach 0, 6 und 12 Monaten bei Patienten mit Akromegalie

Zeitpunkt	0 Monate n = 15	6 Monate n = 13	12 Monate n = 14
Body Mass Index (BMI; kg/m²)	29,3 ± 3,4	29,4 ± 3,3	28,9 ± 3,1
Körpergewicht (kg)	88,4 ± 14	89,6 ± 12,3	87,5 ± 12,4

Werte gegeben als Mittelwert ± Standardabweichung; keine Signifikanz ($P > 0,05$) (Friedmann-Test; Wilcoxon-Test)

Im Verlauf der zwölf Monate zeigten der Body Mass Index und das Körpergewicht der akromegalen Patienten keine signifikanten Veränderungen (Tab. 3.3).

3.2.2. Veränderung des IGF-1

Die nachfolgende Tabelle zeigt das Verhalten des IGF-1-Wertes unter der Therapie mit dem Wachstumshormonrezeptorantagonisten im Verlauf von zwölf Monaten.

Tab. 3.4: Darstellung des IGF-1-Wertes zu den einzelnen Messzeitpunkten bei Patienten mit Akromegalie

Zeitpunkt	0 Monate n = 15	6 Monate n = 13	12 Monate n = 14
IGF-1 (ng/ml)	459,1 ± 307,5	202,3 ± 70,7*	183 ± 43,1**

Werte gegeben als Mittelwert ± Standardabweichung; ** $P < 0.01$; * $P < 0.05$ (Wilcoxon-Test)

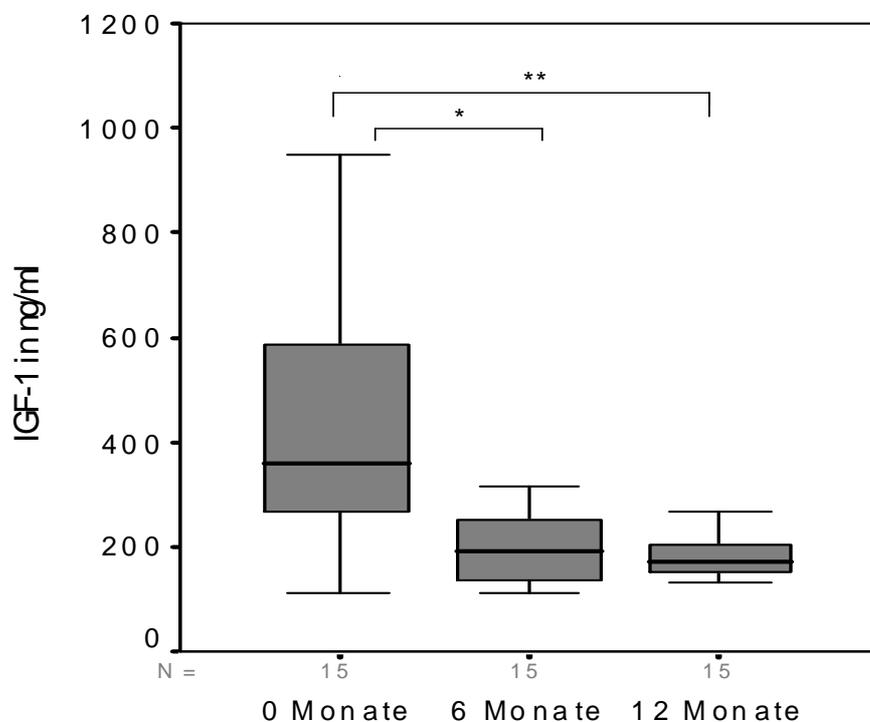


Abb. 3.2: Boxplot der Absolutwerte des IGF-1 im Verlauf

Der IGF-1-Wert wurde hier als Aktivitätsparameter eingesetzt. Bei einem durchschnittlich erhöhten IGF-1-Wert von 459,1 ng/ml vor Therapiebeginn zeigte sich, dass sich die Erkrankung zu diesem Zeitpunkt bei allen 15 untersuchten Patienten in einem floriden Stadium befand. Im Verlauf kam es zu einem signifikanten Rückgang des Wertes, nach sechs Monaten lag der Wert durchschnittlich bei 202,3 ng/ml, nach zwölf Monaten war mit einem Wert von durchschnittlich 183 ng/ml eine Normalisierung erreicht. Die Werte der einzelnen Patienten lagen dabei in den jeweiligen alters- und geschlechtsentsprechenden Normbereichen. Die horizontalen Linien geben dabei von

oben nach unten den größten, nicht-extremen Wert, die 75%-Perzentile, die 50%-Perzentile, die 25%-Perzentile und den kleinsten, nicht-extremen Wert an. Hierbei lässt sich gut erkennen, dass sich die größten, nicht-extremen Werte im Verlauf deutlich verkleinern und dass sich die Werte im Allgemeinen deutlich aneinander annähern.

3.2.3 Veränderung der Ringgröße und der akromegalietytischen Symptome

Symptome wie Kopfschmerzen, übermäßiges Schwitzen, Gelenkschmerzen, Erschöpfung und Taubheitsgefühle in den Extremitäten wurden von den Patienten im Rahmen eines Fragebogens angegeben. Dieser umfasste für jedes der Symptome eine Skala von null bis acht, wobei null keinen Beschwerden entsprach und acht für größtmögliche Beschwerden angegeben wurde.

Tab. 3.5: Veränderungen der Ringgröße und der Symptome bei Patienten mit Akromegalie im 12-Monats-Verlauf

Zeitpunkt	0 Monate n = 15	6 Monate n = 13	12 Monate n = 14
Ringgröße (Ø in mm)	22 ± 2,1	21,4 ± 2,1*	21,7 ± 2
Kopfschmerzen	1,5 ± 1,8	2,7 ± 3,0	2,7 ± 2,8*
Übermäßiges Schwitzen	1,8 ± 2,4	2,3 ± 2,7	1,7 ± 2,1
Gelenkschmerzen	4,1 ± 2,4	4,3 ± 2,6	4,1 ± 2,5
Erschöpfung	2,3 ± 2,1	2,8 ± 3,2	3,3 ± 2,3*
Weichteilschwellung	2,1 ± 2,3	1,4 ± 1,7	1,7 ± 1,8
Parästhesien	1,9 ± 2,2	1,7 ± 2,1	1,5 ± 1,6

Werte angegeben auf einer Skala von 0 (keine Beschwerden) bis 8 (größtmögliche Beschwerden). Werte gegeben als Mittelwert ± Standardabweichung; * $P < 0.05$ (Wilcoxon-Test)

Wie aus der Tab. 3.5 ersichtlich, zeigte sich die Ringgröße bei Messung nach sechs Monaten signifikant kleiner als die Ringgröße, die zum Zeitpunkt null gemessen wurde. Bei der Abschlussuntersuchung nach zwölf Monaten zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied mehr im Vergleich zu den Ergebnissen der Eingangsuntersuchung. Beschwerden wie Kopfschmerzen und Erschöpfung nahmen im Durchschnitt signifikant zu, bei allen anderen erhobenen Symptomen zeigte sich keine signifikante Veränderung.

3.2.4 Veränderung der BIA-Rohwerte der Gesamtkörpermessung

Die Messung der Rohwerte erfolgte einmal direkt vor Therapiebeginn, sowie sechs und zwölf Monate nach Beginn der Therapie mit dem GH-Rezeptorantagonisten. Die BIA-Messungen erfolgten zunächst multifrequent auf Gesamtkörperebene.

Tab. 3.6: Ganzkörper-BIA: Rohwerte im Verlauf

Zeitpunkt	0 Monate n = 15	6 Monate n = 13	12 Monate n = 14
R5 (Ω)	485,7 \pm 77,1	493,7 \pm 81,2	487,8 \pm 85,4
R50 (Ω)	424,7 \pm 76,0	433,8 \pm 76,5	432,5 \pm 80,8
R100 (Ω)	403,9 \pm 74,7	409 \pm 71,3	411,6 \pm 79,6
Xc5 (Ω)	22,7 \pm 9,1	25,9 \pm 6,8	25,1 \pm 10,3
Xc50 (Ω)	39,7 \pm 8,3	43,9 \pm 9,2	40,9 \pm 7,5
Xc100 (Ω)	34,6 \pm 6,4	40,2 \pm 16,1	36,3 \pm 6
Alpha 5 ($^{\circ}$)	2,7 \pm 1,0	3,1 \pm 0,8	2,9 \pm 1,0
Alpha 50 ($^{\circ}$)	5,4 \pm 1,1	5,8 \pm 0,8	5,5 \pm 0,9
Alpha 100 ($^{\circ}$)	4,9 \pm 0,8	5,6 \pm 1,8	5,1 \pm 0,6

Werte gegeben als Mittelwert \pm Standardabweichung; allgemein $P > 0.05$ (Friedmann-Test; Wilcoxon-Test)

Es lässt sich im Verlauf der zwölf Monate eine geringgradige Erhöhung der Resistanz und der Reaktanz beobachten, sowohl standardisiert bei 50 kHz, als auch multifrequent bei 5 kHz und 100 kHz gemessen. Eine signifikante Veränderung der Rohwerte ist jedoch nicht zu konstatieren. In Abb. 3.3-3.5 sind die Einzelverläufe der Patienten dargestellt.

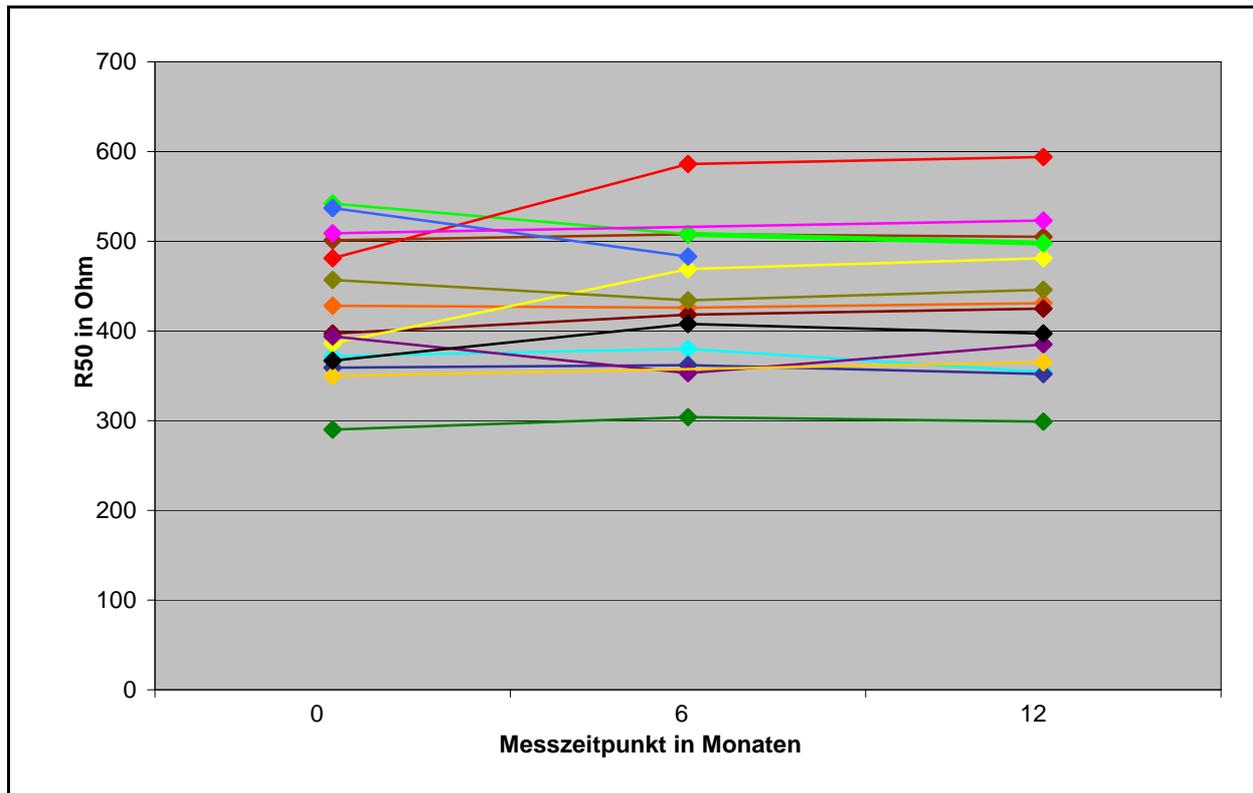


Abb. 3.3: Einzelverläufe der Resistanz bei 50 kHz (R50) bei 15 Patienten mit Akromegalie unter Therapie mit einem Wachstumshormonrezeptorantagonisten

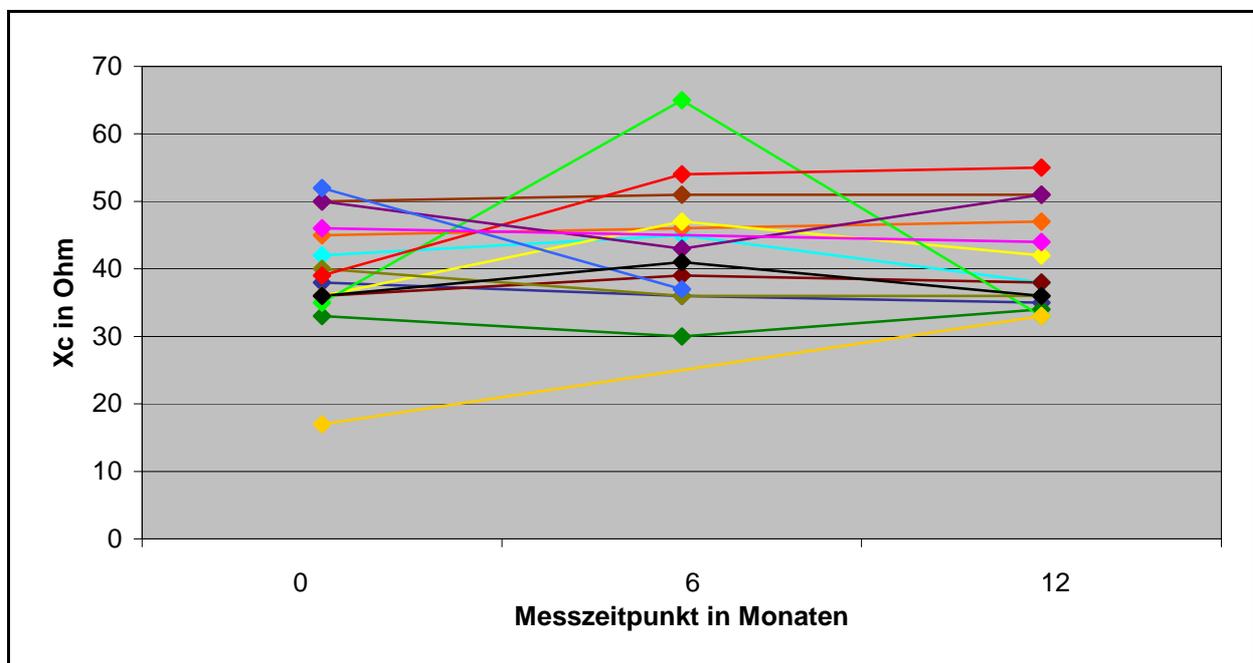


Abb. 3.4: Einzelverläufe der Reaktanz bei 50 kHz (Xc50) unter Therapie

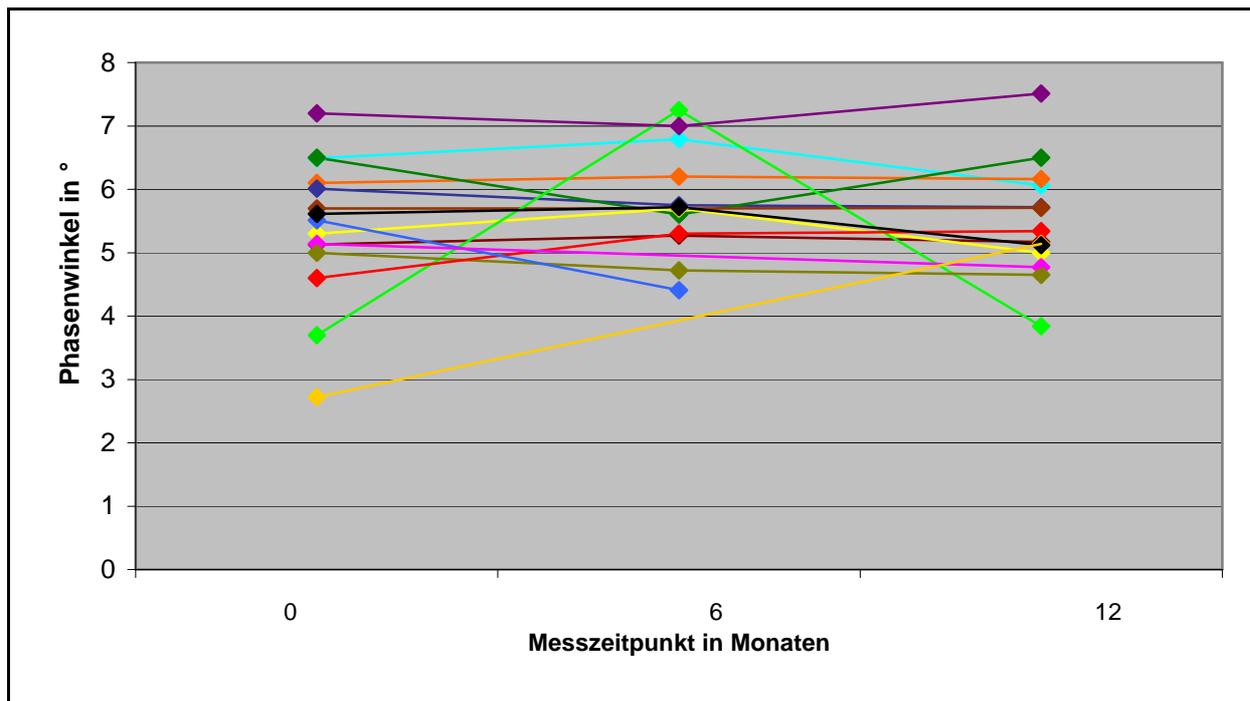


Abb. 3.5: Einzelverläufe des Phasenwinkels bei 50 kHz unter Therapie

3.2.5 Veränderung der Körperkompartimente im 12-Monats-Verlauf

Basierend auf den BIA-Messungen wurden durch entsprechende Formeln die Körperzellmasse (BCM), die fettfreie Masse (FFM), die Fettmasse (FM), das Gesamtkörperwasser (TBW) und das extrazelluläre Wasser (ECW) berechnet und im Folgenden im Verlauf festgehalten. Die Formeln sind unter dem Punkt 2.5.2.1 in der Tab. 2.1 aufgeführt.

Tab. 3.7: Veränderung der Körperkompartimente im 12-Monats-Verlauf

Zeitpunkt	0 Monate n = 15	6 Monate n = 13	12 Monate n = 14
BCM (Lautz) (kg)	34,5 ± 11,8	35,7 ± 10,1	34,8 ± 11,6
BCM (Kotler)(kg)	28,4 ± 8,2	28,5 ± 7,3	29,2 ± 7,8
BCM a) Frauen (7)	20,4 ± 2,9	21,3 ± 2,5	19,8 ± 2,7*
BCM b) Männer (8)	35,3 ± 3,0	34,8 ± 2,0	34,9 ± 1,9
FFM(kg)	71,1 ± 18,6	70,1 ± 17,9	70 ± 18,5
FM (kg)	17,3 ± 9,7	19,6 ± 8,7	17,5 ± 8,0
TBW(kg)	52 ± 13,6	51,3 ± 13,1	51,2 ± 13,5
ECW(kg)	20,7 ± 4,3	20,5 ± 4,3	20,5 ± 4,2

Werte gegeben als Mittelwert ± Standardabweichung, $P < 0,05$ (Wilcoxon-Test)

Die Körperzellmasse der Frauen berechnet mit der geschlechtsspezifischen Formel nach Kotler et al., erhoben nach zwölf Monaten, war signifikant geringer als die Körperzellmasse, die nach sechs Monaten zu messen war. Im Vergleich zu der Körperzellmasse unmittelbar vor Therapiebeginn zeigte sich jedoch nur eine geringgradige Verringerung. Die fettfreie Masse nahm insgesamt im Messzeitraum geringfügig ab. Insgesamt zeigten sich keine signifikanten Veränderungen der Körperzusammensetzung im Beobachtungszeitraum von zwölf Monaten. Die Körperzellmasse der Männer, berechnet mit der geschlechtsspezifischen Formel nach Kotler et al., zeigte keine erhebliche Veränderung.

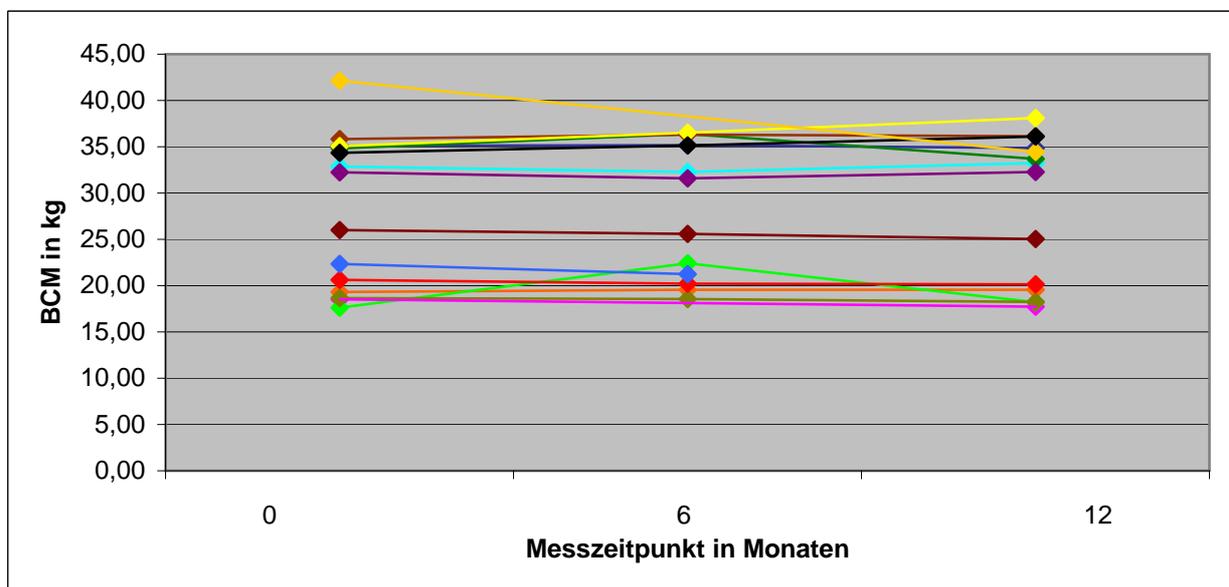


Abb. 3.6: Veränderung der nach Kotler berechneten Körperzellmasse der 15 Patienten in Einzelverläufen

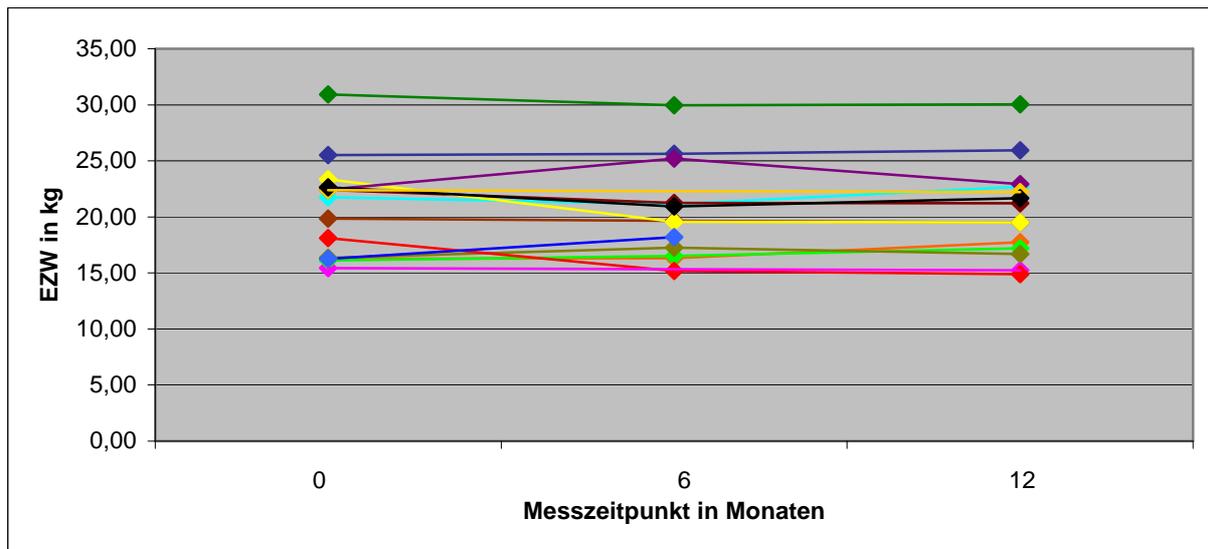


Abb. 3.7: Veränderung des berechneten extrazellulären Wassers der 15 Patienten in Einzelverläufen

3.2.6 Veränderung der segmental gemessenen BIA-Rohwerte im Verlauf

Die BIA-Messungen wurden initial direkt vor Therapiebeginn durchgeführt, dann im Verlauf einmal nach sechs und einmal nach zwölf Monaten bei durchgängiger Therapie mit dem Wachstumshormonrezeptorantagonisten. Dabei wurden neben den multifrequenten Gesamtkörper-BIA-Messungen auch multifrequente segmentale Messungen von Rumpf, Arm und Bein durchgeführt. Die segmentalen Messungen erfolgten jeweils an der dominanten Körperhälfte.

3.2.6.1 Segmental am Rumpf gemessene BIA-Rohwerte

Tab. 3.8: Veränderung der segmental am Rumpf gemessenen BIA-Rohwerte im 12-Monats-Verlauf

Zeitpunkt	0 Monate n = 15	6 Monate n = 13	12 Monate n = 14
R5 (Ω)	77,3 \pm 23,1	75,8 \pm 9,8	80,1 \pm 11,2*
R50 (Ω)	62 \pm 14	66,5 \pm 10,8	68,1 \pm 11,6*
R100 (Ω)	58,1 \pm 14,3	60,9 \pm 11,2	63,7 \pm 11,7*
Xc5 (Ω)	8 \pm 6	8,9 \pm 4,8	8,8 \pm 3,3
Xc50 (Ω)	6,9 \pm 1,0	7,2 \pm 1,4	7,8 \pm 1,4*
Xc100 (Ω)	5,3 \pm 1,1	5,9 \pm 1,3	5,9 \pm 1,1*
Alpha 5 ($^\circ$)	6,4 \pm 5,3	6,5 \pm 3,4	6,3 \pm 2,2
Alpha 50 ($^\circ$)	6,3 \pm 1,6	6,2 \pm 1,7	6,8 \pm 1,6
Alpha 100 ($^\circ$)	5,1 \pm 1,4	5,44 \pm 1,5	5,3 \pm 1,3

Werte gegeben als Mittelwert \pm Standardabweichung, * $P < 0,5$ (Friedmann-Test; Wilcoxon-Test)

Die Tab. 3.8 zeigt eine signifikante Erhöhung der Resistanz im Verlauf der zwölf Monate, sowohl bei 5 kHz, als auch bei 50 kHz und 100 kHz. Die Reaktanz zeigt eine signifikante Erhöhung bei 50 kHz und 100 kHz und eine leichte Erhöhung bei 5 kHz.

Die Erhöhung der Resistanz entspricht einer Abnahme des Gesamtkörperwassers im Bereich des Rumpfes. Der signifikante Anstieg der Reaktanz spricht für eine Zunahme der Körperzellmasse des Rumpfes.

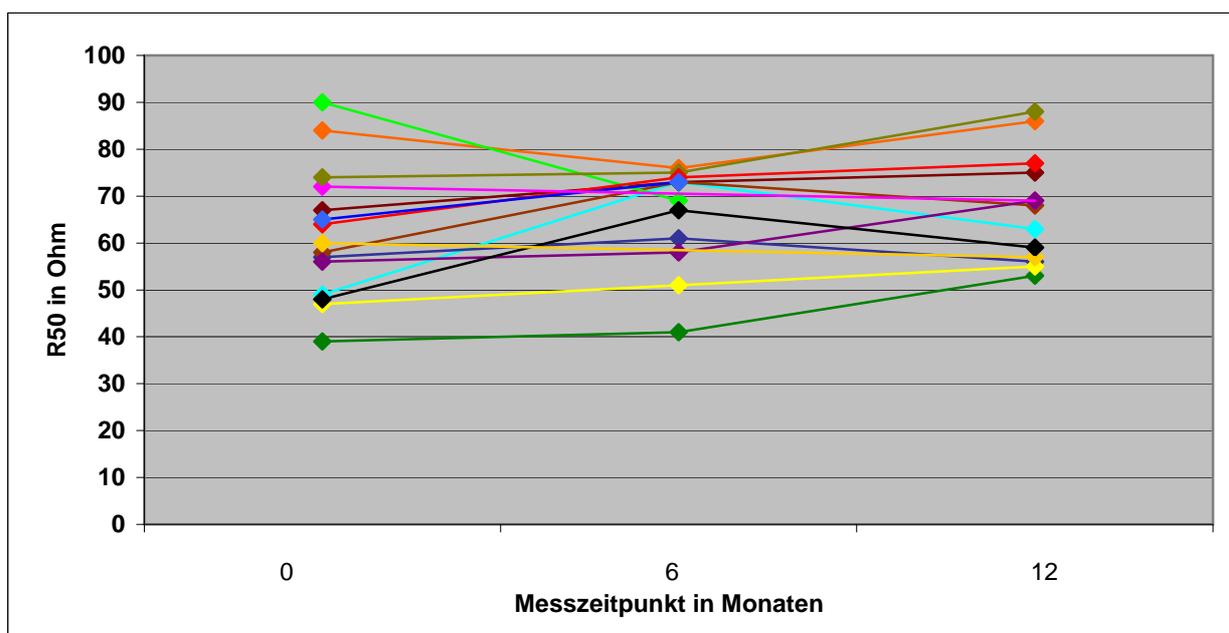


Abb. 3.8: Veränderung von R50 im Verlauf mit multifrequenter segmentaler BIA am Rumpf bei 15 Patienten gemessen

3.2.6.2 Segmental am Arm gemessene BIA-Rohwerte

Tab. 3.9: Veränderung der segmental am Arm gemessenen BIA-Rohwerte im 12-Monats-Verlauf

Zeitpunkt	0 Monate n = 15	6 Monate n = 13	12 Monate n = 14
R5 (Ω)	242,5 \pm 54,8	237,2 \pm 49,7	247 \pm 48,5
R50 (Ω)	204,9 \pm 5,3	209,3 \pm 47,5	216 \pm 49,5*
R100 (Ω)	191,9 \pm 44,5	199,2 \pm 46,3	205,8 \pm 48,6*
Xc5 (Ω)	10,8 \pm 5,3	12,9 \pm 5,9	14 \pm 5,4
Xc50 (Ω)	18,1 \pm 3,2	19,2 \pm 3,0	20 \pm 3,3*
Xc100 (Ω)	14,9 \pm 2,7	16,2 \pm 3,3	16,9 \pm 3,2*
Alpha 5 ($^\circ$)	2,7 \pm 1,4	3,4 \pm 1,9	3,3 \pm 1,3
Alpha 50 ($^\circ$)	5,2 \pm 1,0	5,4 \pm 0,9	5,4 \pm 1,0
Alpha 100 ($^\circ$)	4,5 \pm 0,8	4,7 \pm 0,6	4,8 \pm 0,7

Werte gegeben als Mittelwert \pm Standardabweichung, * $P < 0,5$ (Friedmann-Test; Wilcoxon-Test)

Die Tab. 3.9 zeigt eine signifikante Erhöhung der Resistanz und der Reaktanz bei 50 kHz und bei 100 kHz. Insgesamt ist eine geringe Erhöhung sämtlicher Rohwerte festzustellen.

3.2.6.3 Segmental am Bein gemessene BIA-Rohwerte

Tab. 3.10: Veränderung der segmental am Bein gemessenen BIA-Rohwerte im 12-Monats-Verlauf

Zeitpunkt	0 Monate n = 15	6 Monate n = 13	12 Monate n = 14
R5 (Ω)	250,8 \pm 39,9	256,2 \pm 37,2	251,3 \pm 44,6
R50 (Ω)	218,9 \pm 36,5	225,7 \pm 33,9	220,6 \pm 39,5
R100 (Ω)	208,4 \pm 35,2	215,2 \pm 32,8	210 \pm 38,3
Xc5 (Ω)	13,1 \pm 7,1	13,6 \pm 4,4	13,1 \pm 5,3
Xc50 (Ω)	20,9 \pm 4,7	20,9 \pm 4,7	20,7 \pm 5,1
Xc100 (Ω)	17 \pm 3,9	17 \pm 4,8	17 \pm 4,3
Alpha 5 ($^\circ$)	2,9 \pm 1,4	3,1 \pm 0,9	2,9 \pm 0,8
Alpha 50 ($^\circ$)	5,5 \pm 1,1	5,3 \pm 1,0	5,4 \pm 1,1
Alpha 100 ($^\circ$)	4,7 \pm 1,0	4,5 \pm 1,0	4,6 \pm 0,8

Werte gegeben als Mittelwert \pm Standardabweichung; allgemein $P > 0.05$ (Friedmann-Test; Wilcoxon-Test)

In der Tab. 3.10 zeigt sich eine leichtgradige Erhöhung der Resistanz bei 5, 50 und 100 kHz. Die anderen Parameter unterliegen keinen wesentlichen Veränderungen.

3.3 Vergleich von BIA und DXA zur Bestimmung der FFM

Zur Einordnung, inwieweit die auf den BIA-Messungen beruhende Einschätzung der Körperzusammensetzung bei an Akromegalie erkrankten Personen zutreffend ist, soll in diesem Teil der Arbeit ein Vergleich von Fettmasse und fettfreier Masse stattfinden, zum einen aus Rohdaten der Ganzkörper-BIA-Messungen berechnet, zum anderen mittels DXA gemessen. Es handelt sich hierbei um eine Subgruppe der untersuchten Patienten. Zuerst wurden entsprechende Formeln für die Berechnung der fettfreien Masse aus den Artikeln von Lupoli et al, 2004⁷³ und Kyle et al, 2004⁵³ ausgewählt. Anschließend wurden die jeweiligen Ergebnisse der ausgesuchten Formeln mit den Ergebnissen der DXA-Messungen verglichen. Es wurden hierbei die Messungen der Eingangsuntersuchung verwendet und ein Methodenvergleich nach Bland-Altman⁷⁴ durchgeführt.

3.3.1 Vergleich zum Zeitpunkt 0 Monate

Nachfolgend werden die berechneten Ergebnisse der FFM mit den mittels DXA erhobenen Messergebnissen verglichen. Alle verwendeten Daten stammen vom Zeitpunkt direkt vor Therapiebeginn mit dem Wachstumshormonrezeptorantagonisten.

Tab. 3.11: Vergleich der fettfreien Masse bestimmt mit BIA und DXA direkt vor Therapiebeginn

Messmethode / Formel	FFM in kg n = 9
DXA	58,4 ± 12,5
BIA:	
Kyle et al ⁷⁵	60,1 ± 13,0
Deurenberg et al ⁷⁶	56,3 ± 12,6
Kushner ; Schoeller et al ⁷⁷	48,0 ± 11,3
Roubenoff et al ⁷⁸	56,2 ± 12,2
Kushner; 1992 ⁴⁷	68,2 ± 17,0

Werte gegeben als Mittelwert ± Standardabweichung

Die Ergebnisse wurden mit den unter Punkt 2.5.2.1 in Tab. 2.1 aufgeführten Formeln berechnet. Anhand der Tab. 3.11 lässt sich zeigen, dass je nach benutzter Formel die Ergebnisse der fettfreien Masse zum Teil stark variieren. Dies unterstreicht die Wichtigkeit des Bland-Altman-Methodenvergleichs, um die aussagekräftigste Formel zur Berechnung der FFM für die Kohorte der Akromegalie-Patienten zu bestimmen.

3.3.2. Vergleich von BIA und DXA nach Bland-Altman

Im Folgenden vergleichen wir die auf den BIA-Messungen basierenden berechneten Werten der FFM und der FM mit den auf den DXA-Messungen basierenden FFM- und FM-Werte. Dazu wurden in einem Koordinatensystem die Differenzen der auf den BIA-Messungen basierenden berechneten FFM und der FFM erhoben mit der DXA-Messung auf der Y-Achse und der Mittelwert von (FFM BIA + FFM DXA) auf der X-Achse einander gegenübergestellt. Als Bezugslinien wurden vier Linien auf die Y-Achse gelegt, das sind im Einzelnen die Nulllinie, die Linie durch den Mittelwert von (FFM BIA + FFM DXA) und jeweils eine Linie durch die Punkte Mittelwert von (FFM BIA + FFM DXA) \pm 2*Standardabweichung.

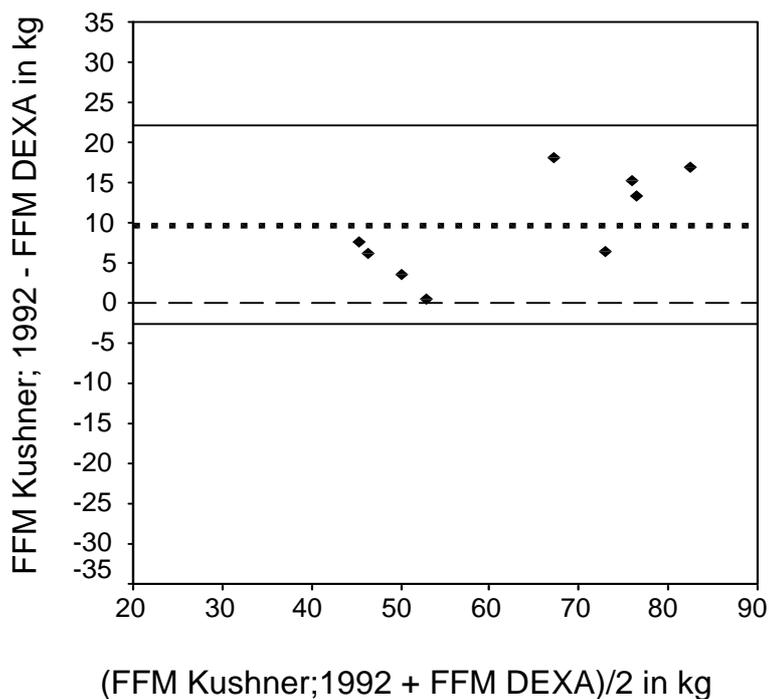


Abb. 3.9: FFM BIA berechnet nach Kushner; 1992 im Vergleich FFM DXA

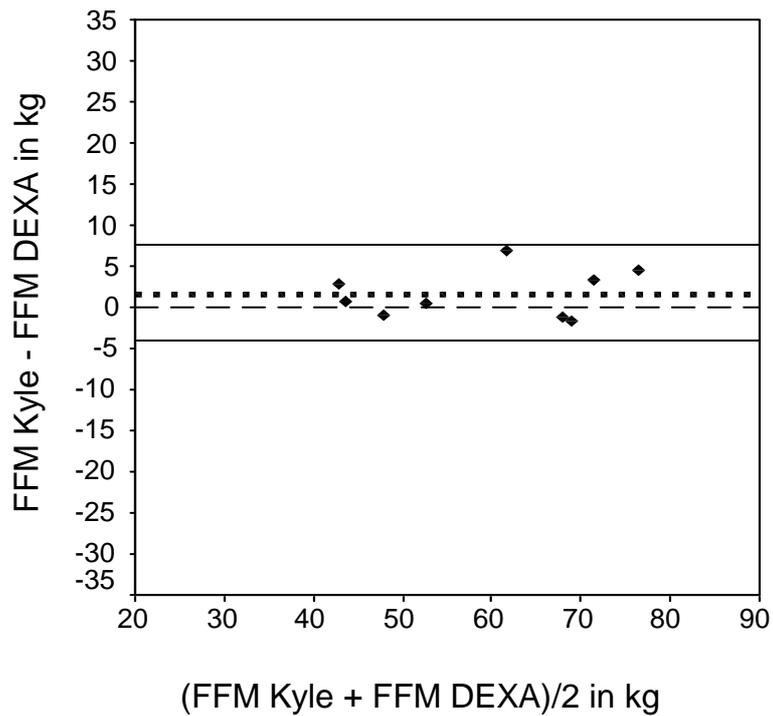


Abb. 3.10: FFM BIA berechnet nach Kyle im Vergleich FFM DXA

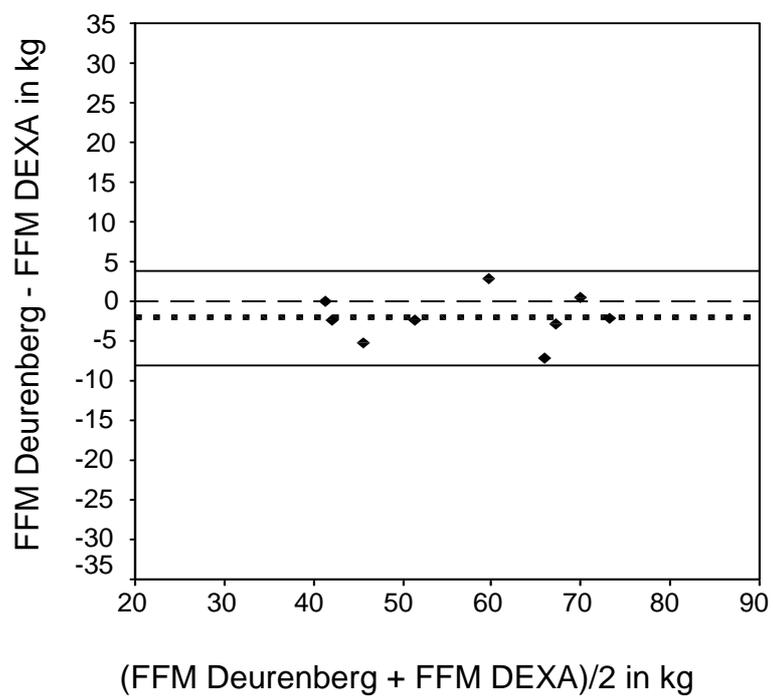


Abb. 3.11: FFM BIA berechnet nach Deurenberg im Vergleich FFM DXA

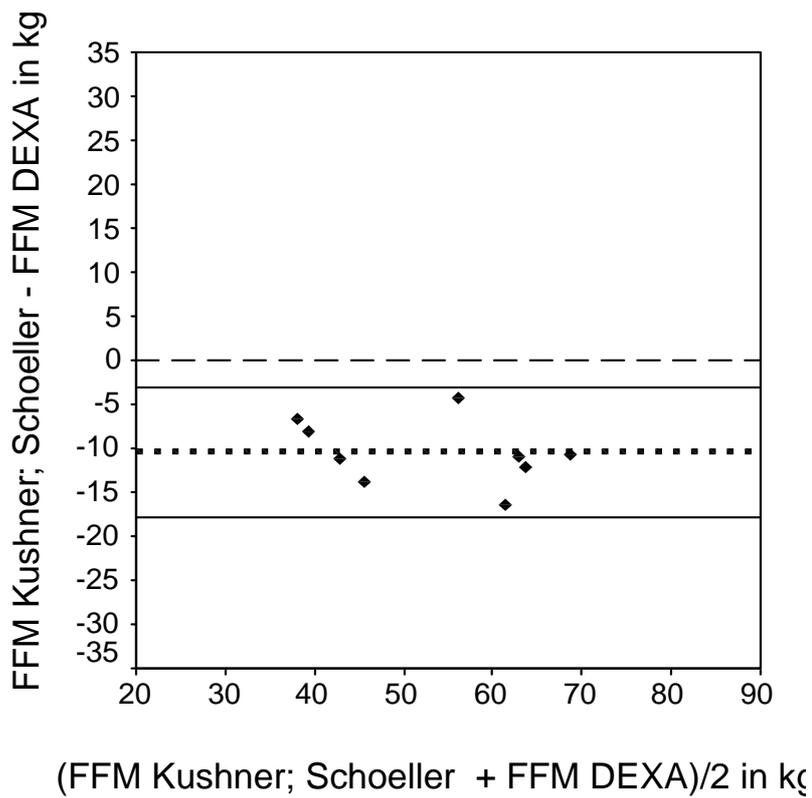


Abb. 3.12: FFM BIA berechnet nach Kushner; Schoeller et al im Vergleich FFM DXA

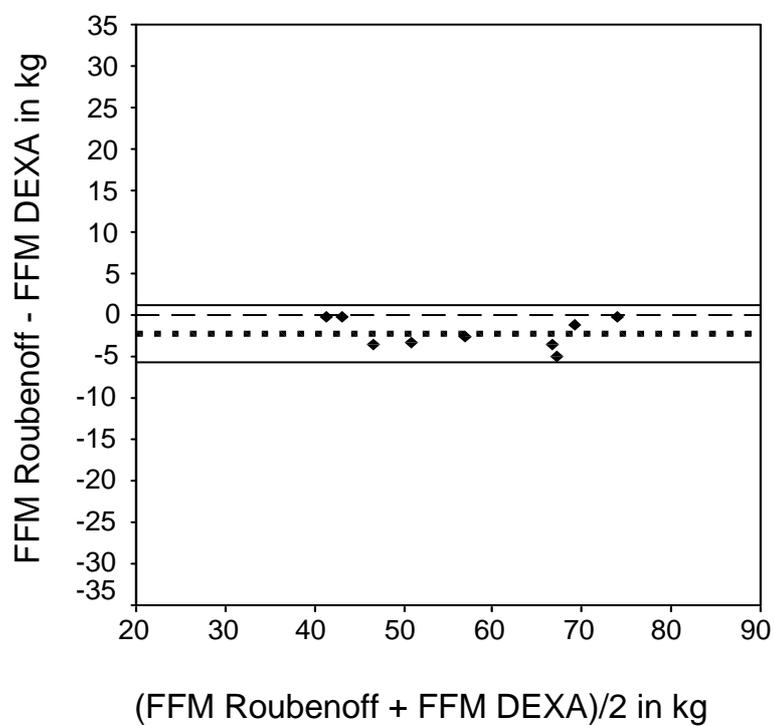


Abb. 3.13: FFM BIA berechnet nach Roubenoff im Vergleich FFM DXA

Tab. 3.12: Korrelationskoeffizient nach Pearson für die FFM aus BIA und DEXA

Formel	Korrelationskoeffizient r
Kushner; 1992	0,955**
Kyle	0,983**
Deurenberg	0,967**
Kushner; Schoeller et al	0,950**
Roubenoff	0,983**

** $p < 0,01$

Im Bland-Altman-Methodenvergleich zeigte die Formel von Roubenoff gegenüber den anderen Formeln im Vergleich zur DXA-Messung die beste Einschätzung der fettfreien Masse. Der Korrelationskoeffizient ist mit $r = 0,983$ auch sehr hoch. Aus diesem Grunde wurde sie nachfolgend für die Darstellung der fettfreien Masse und der Fettmasse im weiteren Verlauf verwendet.

3.3.3 Änderung der fettfreien Masse und der Fettmasse im 12-Monats-Verlauf nach der Formel von Roubenoff

Im Folgenden ist der Verlauf der fettfreien Masse (FFM) und der Fettmasse (FM) dargestellt (Tab. 3.13).

Tab. 3.13: Vergleich der FFM/FM im 12-Monats-Verlauf gemessen mit BIA und berechnet nach der Formel von Roubenoff

Zeitpunkt	0 Monate n = 15		6 Monate n = 13		12 Monate n = 14	
	FFM	FM	FFM	FM	FFM	FM
BIA: Roubenoff	58 ± 13,3	30,4 ± 7,4	58 ± 12,6	31,6 ± 6,4	57,8 ± 12,7	29,7 ± 5,1

Werte gegeben als Mittelwert ± Standardabweichung; FFM und FM in kg

Wie man anhand der in Tab. 3.13 dargestellten Werte von FFM und FM im Verlauf sieht, ergaben sich keine signifikanten Veränderungen. Die Abbildungen zeigen jeweils die Einzelverläufe der Veränderungen der FFM und der FM an.

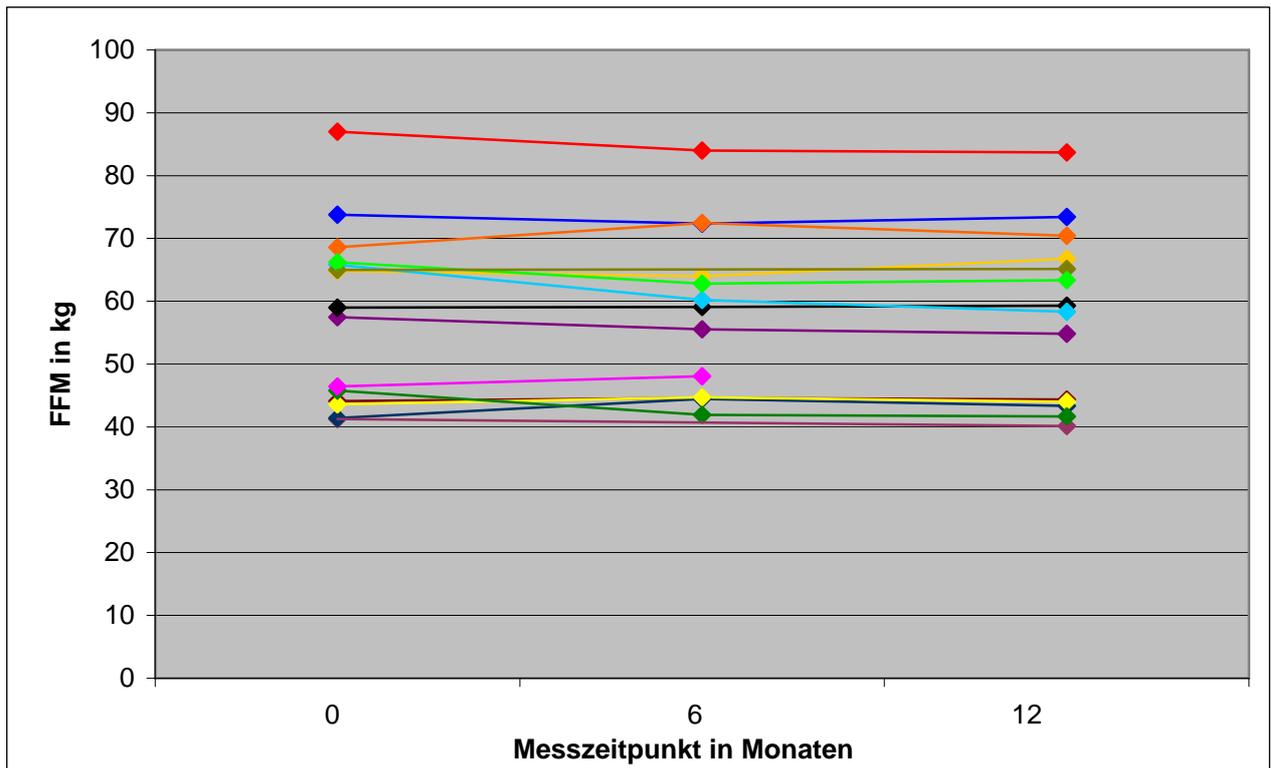


Abb. 3.14: Veränderung der FFM nach Roubenoff in Einzelverläufen

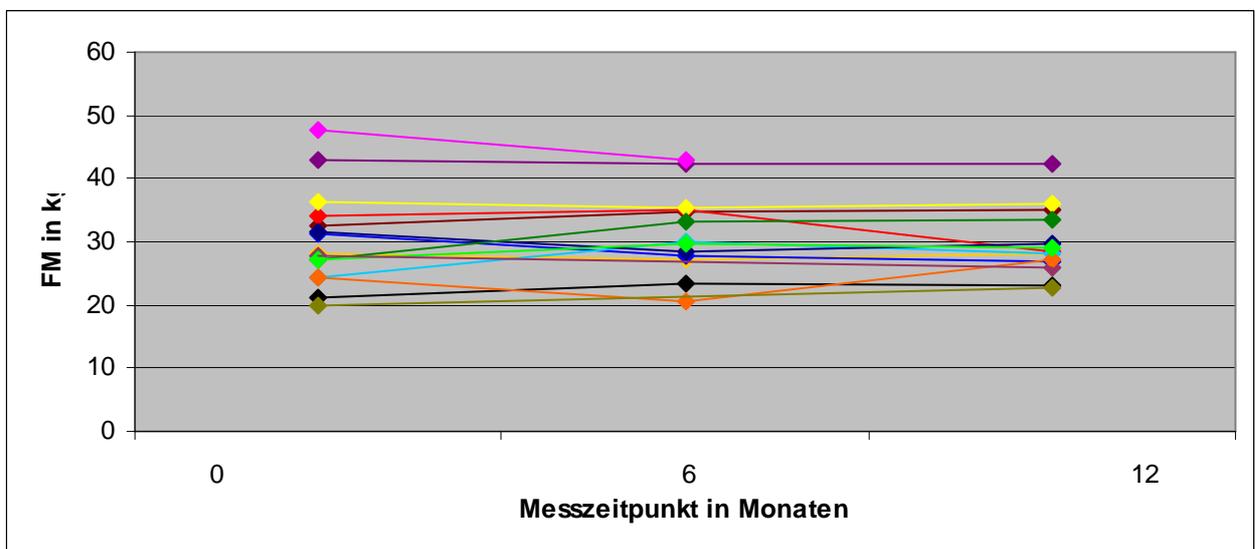


Abb. 3.15: Veränderung der FM nach Roubenoff in Einzelverläufen

4. Diskussion

4.1 Unterschiede in der Körperzusammensetzung zwischen Patienten mit Akromegalie und Kontrollpersonen

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass sich die Körperzusammensetzung von Patienten mit Akromegalie im aktiven Krankheitsstadium direkt vor Therapiebeginn mit Pegvisomant signifikant von der einer nach BMI, Alter und Geschlecht gematchten gesunden Kontrollgruppe unterschied. Patienten mit aktiver Akromegalie zeigten im Zweikompartiment-Modell der Körperzusammensetzung zum einen eine signifikant geringere Fettmasse, zum anderen eine höhere fettfreie Masse als gesunde Kontrollen. Ein Erklärungsmodell für die verringerte Fettmasse bei Akromegalien ist die vermehrte Lipolyse bei Wachstumshormonexzess. Dies geschieht sehr wahrscheinlich über das Einwirken auf Regulatormoleküle in den Präadipozyten und in den reifen Adipozyten^{7,38}. Diese direkte Wirkung des Wachstumshormons ist IGF-1-unabhängig³².

Die fettfreie Masse bei Patienten mit Akromegalie war im Durchschnitt mit 35% signifikant höher als bei den gematchten Kontrollen. Die fettfreie Masse besteht zum größten Teil aus Wasser, entsprechend ist diese Veränderung vor allem auf ein höheres Gesamtkörperwasser zurückzuführen. Die bioelektrische Impedanzanalyse erlaubt bei Verwendung niedriger Wechselstromfrequenzen von 5 kHz, die die Zellmembranen nicht permeieren können, auch die Bestimmung des extrazellulären Wassers. Hier zeigte sich bei Patienten mit Akromegalie auch eine um durchschnittlich 29% hochsignifikante Erhöhung gegenüber den gesunden Kontrollen, was vor allem auf eine vermehrte Natrium- und Wasserretention zurückzuführen ist.

Die Natrium- und Wasserretention ist sowohl eine IGF-1-vermittelte als auch eine direkte Wirkung des Wachstumshormons³⁷. Studien gingen noch vor einigen Jahren von einer Stimulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems durch das GH aus³⁶, neuere Studien konnten ein direktes Angreifen des Hormons an spezifischen Rezeptoren im aufsteigenden Teil der Henle-Schleife in der Niere zeigen³⁷. Bei einem GH-Exzess wie im Falle einer Akromegalie kommt es also zur vermehrten Retention von Wasser und so zu Veränderungen des Hydratationszustands mit Erhöhungen des Gesamtkörperwassers und des extrazellulären Wassers^{5,32-35,39,40,80}. Interessanterweise ist aber diese Hyperhydratation klinisch meist wenig offensichtlich. So wurde in einer

Studie mit einer Kohorte von 18 unbehandelten Patienten mit Akromegalie nur bei 17% von Ödemen berichtet⁶³.

Die Unterschiede in der Körperzusammensetzung zwischen Patienten und Kontrollen spiegelten sich ebenfalls in den Ergebnissen der Rohwerte der Gesamtkörper-BIA-Messung wider. Die Resistanz der Patienten, gemessen bei 5, 50 und 100 kHz war im Durchschnitt deutlich erniedrigt gegenüber der gemessenen, mittleren Resistanz der Kontrollgruppe. Dies reflektierte den veränderten Hydratationszustand der an Akromegalie Erkrankten mit einer Erhöhung vor allem des extrazellulären Flüssigkeitsvolumens. Die Reaktanz der Patienten war bei 50 und 100 kHz signifikant geringer als der gleiche Parameter der Kontrollgruppe. Dies erscheint auf den ersten Blick unerwartet. Da die Reaktanz als kapazitiver Teilwiderstand der Impedanz sowohl vom elektrischen Potential der Zellmembranen als auch von den interzellulären Verbindungen und letztlich auch von der Masse der Körperzellen beeinflusst wird, könnte man bei den hier untersuchten Patienten erhöhte Werte erwarten. Auch der Phasenwinkel war bei 50 und 100 kHz gegenüber den Werten der Kontrollgruppe leicht, jedoch nicht signifikant, erniedrigt. Die komplexen physischen Veränderungen bei akromegalen Patienten können jedoch die Ergebnisse der Gesamtkörper-BIA-Messungen beeinflussen. Die erhöhte Knochenmasse der Extremitäten und die veränderte Hautdicke stellen potenzielle Einflussgrößen dar⁶³.

Auffällig ist auch, dass die auf den Rohdaten der BIA-Messung beruhenden Berechnungen der Körperzellmasse (BCM) mit beiden verwendeten Formeln eine tendenziell höhere BCM im Vergleich zu den gesunden Kontrollen ergaben. Die Veränderungen waren zwar statistisch (noch) nicht signifikant, weisen aber in die gleiche Richtung wie eine frühere Arbeit an neu diagnostizierten und unbehandelten Patienten mit Akromegalie, bei denen anhand der Ganzkörperkalium-Bestimmung (gemessen mit der ⁴⁰K-Methode) ein signifikant höherer Zellanteil gemessen wurde⁶³. Diese Ergebnisse sind plausibel, da chronisch erhöhtes Wachstumshormon einen protein-anabolen Effekt ausübt, der sowohl durch Stimulation der Proteinsynthese als auch durch verminderte Oxidation und damit Degradation der Proteine erklärt wird⁸¹.

Unter methodischen Gesichtspunkten ist anzumerken, dass sich die BCM der Patienten je nach gewählter Formel einmal deutlich und einmal weniger deutlich von der BCM der Kontrollgruppe unterschied. Die BCM berechnet nach Lautz et al. 1992⁶⁴ zeigte sich mit

einem Mittelwert von 34,5 kg in der Gruppe der Akromegalen deutlich größer als die BCM der Kontrollen mit 27 kg. Die Problematik dieser Formel ist jedoch, dass sich die Berechnung der BCM unter anderem auf die fettfreie Masse (FFM) bezieht, diese wiederum wird auf Basis des Ganzkörperwassers ermittelt, basierend auf einem angenommenen, durchschnittlichen Wassergehalt der FFM von 73%. Da das Patientenkollektiv hier jedoch einen pathologisch erhöhten Hydratationsgrad der FFM aufwies, konnte es zu abweichenden Ergebnissen in der Berechnung der Folgeparameter wie der BCM kommen. Die unterschiedlichen Ergebnisse der beiden benutzten Formeln mit einer ca. 20% höher bestimmten BCM nach der Lautz-Formel ließen sich so erklären.

Die Gleichung nach Kotler basiert nicht auf der Kalkulation der FFM, sondern auf einer direkten Regressionsanalyse mit den BIA-Rohwerten. Sie wurde ursprünglich an HIV-Patienten validiert und verwendet eine parallele Transformation der Reaktanz und neben der Körpergröße und dem Gewicht zusätzlich geschlechtsspezifische Konstanten. Sie wurde in der Arbeit von Pirlich et al. 2003⁶³ an Patienten mit unbehandelter Akromegalie überprüft. Als Vergleichsmethode wurde hier die BCM beruhend auf Messung des Gesamtkörperkaliums hinzugezogen. Die Gleichung nach Kotler zeigte hier eine sehr gute Korrelation zwischen beiden Methoden bei Patienten mit Akromegalie mit einem R^2 -Wert von 0.893.

In der vorliegenden Arbeit wurden die Körperkompartimente unter Verwendung von Impedanzdaten kalkuliert, die durch eine tetrapolare Elektrodenanordnung erhoben wurden, die sogenannte Ganzkörper-BIA. Die Elektroden werden dabei an Hand- und Fußrücken befestigt, so dass der elektrische Strom durch den gesamten Körper fließt. Diese Elektrodenanordnung ist die am häufigsten verwendete und auch von großen Fachgesellschaften empfohlene Anwendungsweise der BIA und wurde in zahlreichen Studien mit Referenzmethoden validiert^{50,53}. Ein Nachteil dieser Elektrodenanordnung könnte jedoch darin bestehen, dass die Extremitäten aufgrund ihres kleineren Querschnitts und ihrer relativen Länge im Vergleich zum Rumpf einen überproportional großen Anteil an der Gesamtkörperimpedanz haben. Änderungen im Durchmesser oder in der Zusammensetzung der Extremitäten haben entsprechend einen höheren Einfluss auf die Impedanz als Änderungen im Rumpfbereich⁵². So wurde zum Beispiel gezeigt, dass die Entfernung von größeren Mengen Aszites bei Patienten mit Leberzirrhose nur einen geringen Einfluss auf die Gesamtkörperimpedanz haben⁵⁴. Da der variable Anteil

der FFM maßgeblich durch die Muskelmasse und extrazelluläre Flüssigkeit der Extremitäten bestimmt wird, wäre es denkbar, dass auch bei Patienten mit Akromegalie segmentale BIA-Messungen gegenüber Ganzkörpermessungen einen Vorteil bieten. Hierzu liegt eine Arbeit vor⁶³, die einen geringen Vorteil der segmentalen BIA-Messung gegenüber der Gesamtkörper-BIA-Messung beschrieb, indem eine Auswertung der segmental am Rumpf gemessenen Daten etwas höhere R^2 - und etwas niedrigere SEE-Werte ergaben. Entsprechend wurden auch in der eigenen Arbeit segmentale Messungen durchgeführt. Da es jedoch keine an größeren Kohorten validierten Formeln gibt, die auf segmentalen BIA-Messungen basieren, erfolgte lediglich die Darstellung der Impedanz-Rohwerte. Diese ergaben ein uneinheitliches Bild und lassen einen klaren Vorteil gegenüber der in der Durchführung einfacheren Ganzkörper-BIA nicht erkennen.

4.2 Die Normalisierung der IGF-1-Werte erbringt keine signifikante Änderung der Körperzusammensetzung

Das zentrale Einschlusskriterium für die vorliegende Arbeit war das Vorliegen einer Akromegalie im floriden Stadium. Als Parameter für die Krankheitsaktivität diente hierbei die Bestimmung des IGF-1-Serumspiegels der Patienten. Bei allen hier untersuchten Patienten zeigte sich dieser erhöht. Der GH-Rezeptorantagonist Pegvisomant bindet kompetitiv an den GH-Rezeptor (GHR). Durch bereits beschriebene Modulation besitzt er eine größere Bindungsaffinität zu dem GHR als das natürliche humane Wachstumshormon (hGH). Die hGH-Serumspiegel steigen initial unter der Therapie mit einem GHR-Antagonisten an und erreichen anschließend ein Plateau. Dabei zeigt sich das Verhalten des Wachstumshormons umgekehrt proportional zu dem Verhalten der IGF-1-Serumspiegel^{14,25 14,82,83}.

Nach zwölf Monaten unter der Therapie mit Pegvisomant befanden sich die IGF-1-Werte aller Patienten alters- und geschlechtsentsprechend im Normbereich. Folglich konnte man von einer Normalisierung aller IGF-1-vermittelten Aktivitäten des Wachstumshormons ausgehen. Zu diesen Aktivitäten gehören Aufgaben wie Unterstützung des Aminosäuretransportes, Aufbau von Knorpel und Knochen, sowie Teilnahme an der DNS- und RNS-Synthese und an der Zellproliferation^{34,84-87}.

Es stellt sich nun die Frage, inwieweit die intrinsische Aktivität des Wachstumshormons die Körperzusammensetzung der Patienten unter der Therapie mit Pegvisomant

beeinflusste und was das für die mit Pegvisomant behandelten Patienten bedeutete.

Bei insgesamt 14 Patienten lagen Messungen der BIA im Verlauf von zwölf Monaten nach Beginn der Therapie mit Pegvisomant vor. Hier zeigte die Kalkulation der Körperkompartimente überraschenderweise keine Normalisierung der Körperzusammensetzung. Weder das Ganzkörperwasser, noch das extrazelluläre Wasser, noch die Fettmasse oder die fettfreie Masse und die Körperzellmasse wiesen signifikante Veränderungen auf. Nur bei Betrachtung der Untergruppe der Frauen und unter Verwendung der Formel von Kotler zeigte sich eine leichtgradige, aber signifikante Verminderung der BCM.

Wenn man bei der Interpretation der Daten mögliche Limitationen der verschiedenen verwendeten Formeln der BIA umgehen möchte und nur die Veränderungen der Rohwerte betrachtet, so ließen sich auch hier keine signifikanten Änderungen der Körperzusammensetzung erkennen. In der Ganzkörper-BIA zeigten weder R als Parameter für den Hydratationszustand des Körpers, noch Xc als Parameter für die BCM signifikante Veränderungen. Diese Ergebnisse werten wir als Indiz für eine erhöhte intrinsische Aktivität des Wachstumshormons unter (bezüglich des IGF-1-Spiegels) erfolgreicher Therapie mit Pegvisomant. Da der veränderte Hydratationszustand und die verminderte Fettmasse der Patienten unter der Therapie mit Pegvisomant persistierten, deutet dies auf eine direkte Wirkung des Wachstumshormons hin.

Interessanterweise waren die am Rumpf und am Arm erhobenen Messwerte Xc50 und Xc100 nach zwölf Monaten sogar signifikant höher als im aktiven Krankheitsstadium, was ebenfalls für eine intrinsische anabole Aktivität von GH unter der Therapie mit GHR-Antagonisten spricht, da das Xc (die Reaktanz) die Summe der Zellmembranen und interzellulären Verbindungen widerspiegelt. Studien gehen davon aus, dass die Lipolyse und der Aufbau der Muskelmasse und somit die Vermehrung der BCM zu den direkten Wirkungen des Wachstumshormons gehören^{6,88,89}. Unter der Therapie mit Pegvisomant steigen die GH-Spiegel initial noch weiter an und erreichen schließlich ein Plateau⁸³. Das Wachstumshormon hat zudem einen direkten Einfluss sowohl auf die Leber als auch auf die Muskelmasse, auf die Knochen, auf den Fettstoffwechsel und auf die Niere^{10,32,37}. In diesen Geweben wirkt das GH über spezifische GH-Rezeptoren.

In der Leber kommt es so zu einer Stimulation der IGF-1-Synthese und zu weiteren, dann IGF-1-vermittelten Aktivitäten. In anderen Geweben wirkt das GH über die entsprechenden Rezeptoren direkt. So kommt es unter anderem in dem Fettgewebe zur Lipolyse. GH moduliert die Fettverteilung und Fettansammlung und beeinflusst die Adipogenese über die Hochregulierung bestimmter Moleküle in den Präadipozyten und den reifen Adipozyten^{7,38,90}. Durch Hydrolyse der Triglyceride und der freien Fettsäuren kommt es zu einer Reduktion der körpereigenen Fettmasse⁶. In der Niere kommt es in dem aufsteigenden Teil der Henle-Schleife zu einer GH-vermittelten Natrium-Wasser-Retention³⁷.

Der Einfluß auf die Muskelmasse kann von Mediatoren wie dem IGF-1 vermittelt werden, es gibt aber auch Hinweise, dass das GH einen direkten Einfluß auf die Muskelmasse hat, wofür die eigenen Daten einen starken indirekten Hinweis geben. Hierbei sind genaue Mechanismen jedoch noch nicht geklärt. Das GH induziert auf direktem Weg die Differenzierung von Muskelzellen und Adipozyten sowie anderer Zellarten^{10,32,89,91}. Eine mögliche Auswirkung der intrinsischen Aktivität des Wachstumshormons wäre also eine persistierend hohe BCM unter der Therapie mit Pegvisomant.

Als weiterer Verlaufparameter wurde die Ringgröße über den Zeitraum von zwölf Monaten festgehalten. Hier war nach sechs Monaten eine signifikante Verringerung festzustellen, nach zwölf Monaten konnte jedoch keine signifikante Veränderung im Vergleich zum Zeitpunkt Null direkt vor Therapiebeginn festgestellt werden. Prinzipiell ist die Ringgröße bei Akromegalie-Patienten im Vergleich zur Normalbevölkerung durchschnittlich vergrößert. Zum einen hängt dies mit den erhöhten IGF-1-Spiegeln zusammen. IGF-1 stimuliert das Knochen- und Knorpelwachstum, deutlich wird dies anhand der Akren der Patienten. Zum anderen liegt bei den Patienten aber auch ein veränderter Hydratationszustand vor, der zu einer Weichteilschwellung führen kann. Bei Normalisierung des GH-Exzesses sollte es hier zu einer Normalisierung, beziehungsweise zu einer Regredienz kommen. Eine Fluktuation des Hydratationszustands könnte in die leichtgradige Veränderung der durchschnittlichen Ringgröße hineinspielen. Die segmental am Arm gemessenen Rohwerte implizieren jedoch einen anderen Verlauf. R50 und R100 als Parameter des Gesamtkörperwassers nahmen zu, nach zwölf Monaten zeigte sich sogar eine Signifikanz. Der Verlauf dieser

Parameter spiegelte eine Abnahme des Gesamtkörperwassers am Arm wider. Würde die Ringgröße teilweise durch den veränderten Hydratationszustand mitbeeinflusst werden, wäre zu erwarten, dass sie sich entsprechend verändert. Da dies hier nicht gezeigt werden konnte, gehen wir am ehesten davon aus, dass die Ringgröße primär durch die Wirkung des IGF-1 auf Knochen und Knorpel beeinflusst wird und bei Normalisierung der Spiegel die Größenzunahme stagniert. Eine Regredienz des Symptoms wäre dann nicht zu erwarten.

In den Abb. 3.4 und Abb. 3.5 werden die Einzelverläufe von Xc50 und Alpha 50 der 15 Patienten dargestellt. Auffällig ist hier der Verlauf von Patient 9. Bei dem zweiten Untersuchungstermin zeigte sich eine unproportionale Erhöhung der Parameter Xc und Alpha. Physiologisch ließe sich dieser Verlauf erklären, hätte dieser Patient zum Beispiel ein intensives Muskelaufbautraining betrieben. Die betroffene Patientin konnte dies jedoch nicht bestätigen, so dass hier von einem Messfehler auszugehen ist, der jedoch keinen Einfluss auf das Gesamtergebnis hatte. Ausgetrocknete Elektroden, sowie fehlerhafte Messkabel können zu Messfehlern führen. Da die Höhe der Resistanz plausibel erscheint, sind Fehler diesen Ursprungs als eher unwahrscheinlich anzusehen.

Die segmentale Messung am Rumpf ergab im Verlauf signifikant erhöhte Werte für R5, R50 und R100, was für eine Verminderung des Wassergehaltes im Bereich des Körperstamms spricht. Da die Gesamtkörper-BIA-Messung keine Hinweise auf eine Abnahme von TBW und ECW erkennen ließ, stellt sich die Frage, wohin das Wasser wanderte. Vergleich man hierzu das Verhalten von R50 und R100 in der segmental am Arm durchgeführten Messung, so fiel hier ebenfalls eine signifikante Erhöhung der Messwerte auf. Somit verminderte sich der Wassergehalt offenbar auch in diesem Teil des Körpers. R5 war ebenfalls leichtgradig gestiegen und ließ eine Verminderung des extrazellulären Wassers vermuten. Die am Bein gemessenen Werte wiederum zeigten zwar gleichsinnige Veränderungen mit tendenzieller Erhöhung der Resistanz bei 5, 50 und 100 kHz, diese erreichen jedoch keine statistische Signifikanz. Zusammenfassend sprachen auch die segmentalen BIA-Messungen für eine Abnahme des Wassergehaltes der Gewebe, jedoch nicht für eine Normalisierung der Körperzusammensetzung unter Pegvisomant-Therapie.

4.3 Bestimmung der fettfreien Masse bei Akromegalie: Vergleich von BIA und DXA

Die ideale Messmethode der Körperzusammensetzung sollte eine Reihe von Grundbedingungen erfüllen. Die Messergebnisse müssten unabhängig vom Messzeitpunkt und vom Untersucher reproduzierbar sein. Die Messtechnik sollte valide sein, das heißt, die gemessenen Werte sollten so wenig wie möglich von den wahren Werten abweichen. Es sollten keine spezifischen Berechnungen oder keine bestimmten Korrekturfaktoren notwendig sein. Die Methode sollte in verschiedenen Populationen, Ethnien und Regionen zu vergleichbaren Ergebnissen kommen, einfach durchführbar sein und möglichst wenig Kosten verursachen. Es ist einleuchtend, dass es diese optimale Messmethode so nicht geben kann. Studien, die sich mit der Bestimmung der Körperzusammensetzung beschäftigt haben, zeigten jedoch, dass sowohl die bioelektrische Impedanzanalyse als auch die Dual Energy X-Ray Absorptiometry eine gute Einschätzung der Körperzusammensetzung bei gesunden Personen bieten^{67,92,93}.

Da in einer Untergruppe von neun Patienten vor Beginn der Pegvisomanttherapie außerhalb des eigentlichen Studienprotokolls im Rahmen der Basisdiagnostik auch DXA-Messungen durchgeführt wurden, lag es nahe, einen Vergleich der BIA mit der DXA bei diesen Patienten zu führen. Die DXA-Messung wird vielfach als Referenzmethode⁹⁴ für die Messung der Fettmasse, der fettfreien Masse und der Knochendichte verwendet. Die Belastung durch Röntgenstrahlung ist bei DXA-Messungen extrem niedrig, deswegen gilt sie als sichere Methode für den täglichen Gebrauch⁶⁷. Sie detektiert Veränderungen von Fettmasse, fettfreier Masse, Muskelmasse und Knochenstatus sowohl auf regionaler als auch auf Gesamtkörperebene⁶⁷.

Die Validität der BIA zur Erfassung der Körperzusammensetzung von Patienten mit Akromegalie stand nicht im Mittelpunkt dieser Arbeit, sie wurde auch bezüglich der Bestimmung der Körperzellmasse in einer früheren Arbeit bereits als ausreichend eingeschätzt⁶³. Dennoch gibt es potenzielle Fehlerquellen bei der Messung der Körperzusammensetzung von Akromegalie-Patienten. Die Arme und die Beine haben einen unverhältnismäßig großen Anteil an der Gesamtimpedanz, Veränderungen hier haben einen einschneidenden Einfluss auf die Messergebnisse. An Akromegalie erkrankte Patienten haben eine deutlich erhöhte Knochen- und Knorpelmasse der Extremitäten. Dies könnte eventuell zu einer Verfälschung der Messergebnisse führen.

Eine weitere Störgröße bildet die sogenannte Cutis gyrata der Erkrankten, die den normalen Hautwiderstand verändern könnte⁶³.

Darüber hinaus existieren zahlreiche, teilweise sehr unterschiedliche Regressionsgleichungen zur Berechnung beispielsweise der FFM, die jeweils an sehr unterschiedlichen Kollektiven an Gesunden und Patienten entwickelt wurden⁵³. Um zu klinisch brauchbaren Ergebnissen basierend auf der BIA-Messung zu gelangen, ist die Wahl einer geeigneten Formel ausschlaggebend. Im letzten Abschnitt des Ergebnissteils sollte unter fünf in der Literatur etablierten und häufig verwendeten Algorithmen die Formel gefunden werden, die im Vergleich mit der DXA-Messung die beste Einschätzung der fettfreien Masse bietet. Anschließend wurde diese Formel verwendet, um eventuelle Veränderungen der FFM im Verlauf darzustellen.

Unter den fünf verwendeten Formeln zeigte der Algorithmus von Roubenoff et al.⁷⁸ im Bland-Altman-Methodenvergleich die beste Einschätzung der fettfreien Masse im Vergleich mit dem Ergebnis der DXA-Messung. Der Korrelationskoeffizient r erwies sich mit einem Wert von 0,983 ebenfalls als sehr hoch, die „Limits of agreement“ als Streuungsangabe waren von allen Formeln am geringsten.

Betrachtet man die Ergebnisse nach der Formel von Roubenoff im Verlauf der zwölf Monate unter Therapie mit Pegvisomant, so fällt lediglich eine diskrete Abnahme der FFM nach zwölf Monaten auf. Eine Signifikanz bestand nicht.

Somit stützt auch dieser Auswertungsansatz mit einer gezielt nach den Ergebnissen der DXA-Messung gewählten Formel die Kernaussage der Arbeit, dass die Therapie mit Pegvisomant nicht zu einer Normalisierung der Körperzusammensetzung bei Akromegalie führt. Ob dies auch langfristige Konsequenzen für andere typische Veränderungen bei Akromegalie, wie zum Beispiel die Viszeromegalie inklusive der Herzmuskelhypertrophie hat und damit auch für klinisch relevante Organfunktionen von Belang ist, lässt sich nach den Ergebnissen dieser Arbeit nicht sicher beantworten. Denkbar wäre, dass auch die Normalisierung der Viszeromegalie unter GH-Rezeptorantagonisten geringer ausfällt als unter vergleichbarer IGF-1 Reduktion durch Somatostatinanaloga.

4.4 Ausblick

Studien zeigen die Effizienz einer Langzeitbehandlung mit einem Wachstumshormonrezeptorantagonisten^{24,25}. Das Pegvisomant reduziert bei 98% der Patienten den erhöhten IGF-1-Spiegel und führt in der Regel zu einer klinischen Besserung²⁶. Die Wachstumshormonspiegel bleiben allerdings erhöht¹⁴. Die Nüchternblutzuckerwerte sowie das HbA1c normalisieren sich häufig unter der Therapie mit den GH-Rezeptorantagonisten^{28,29}. Noch sind die Risiken und Nebenwirkungen einer Langzeitbehandlung mit dem Wachstumshormonrezeptorantagonisten eine unbekannte Größe. Nebenwirkungen wie eine Größenzunahme der Tumormasse²⁵ oder eine Erhöhung der Transaminasen werden beschrieben^{30,31}. Die Stoffklasse muss subkutan verabreicht werden und ist zur Zeit noch kostenintensiv. Die vorliegende Arbeit zeigt, dass es unter der Therapie mit Pegvisomant zu keiner signifikanten Veränderung der Körperzusammensetzung kommt. Unter der Therapie bleiben die GH-Spiegel erhöht, wir nehmen demzufolge eine konsekutiv erhöhte intrinsische Aktivität des Wachstumshormons an. Da eine Annäherung an die Körperzusammensetzung gesunder Personen wünschenswert wäre, stellt sich die Frage, ob nicht eine Kombinationstherapie von Pegvisomant mit einem Somatostatinanalogon die Therapie der Zukunft darstellt¹⁶. Diese beiden Stoffklassen könnten einen synergistischen Effekt haben. Das Somatostatinanalogon senkt im Gegensatz zu den GHR-Antagonisten auch den GH-Spiegel und hat eine positive Auswirkung sowohl auf die Körperzusammensetzung als auch auf die Tumorgroße^{10,12,33}. Ein Nachteil dieser Stoffklasse ist, dass sie nur in etwa 60-70% der Patienten den IGF-1-Spiegel senkt und als weitere Nebenwirkungen die diabetogene Stoffwechsellage der Patienten zusätzlich negativ beeinflusst und durch Verminderung der Gallenblasenmotilität die Bildung von Gallensteinen fördert^{12,15}. Die GHR-Antagonisten senken in bis zu 98% der Patienten die IGF-1-Serumspiegel und wirken sich positiv auf den Glucosestoffwechsel aus²⁵. Da man beide Stoffklassen in Kombination in niedrigerer Dosierung verabreichen könnte, würden die jeweiligen Nebenwirkungen reduziert werden. Zukünftige Studien müssten klären, inwieweit diese beiden Stoffklassen synergistisch wirken und wie sich diese Kombinationstherapie auf den biochemischen Status, auf die Klinik, die Viszeromegalie inklusive Kardiomegalie und auf die Körperzusammensetzung der an Akromegalie erkrankten Patienten im Einzelnen auswirken würde.

5. Zusammenfassung

Die Akromegalie ist eine seltene chronische endokrinologische Erkrankung. Ursächlich ist in den meisten Fällen ein somatotropes Adenom des Hypophysenvorderlappens. Dies führt aufgrund einer Überproduktion an Wachstumshormonen zu erhöhten Serumspiegeln. Als Folge sind die Serumspiegel des IGF-1 ebenfalls erhöht. Das Leitsymptom ist vor allem die veränderte Physiognomie. Die Gesichtszüge erscheinen vergrößert und es kommt zum ungesteuerten Wachstum der Akren und der inneren Organe. Bedingt durch den Exzess an Wachstumshormonen weisen an Akromegalie erkrankte Personen in der Regel Unterschiede in der Körperzusammensetzung im Vergleich zu gesunden Personen auf. Das Ganzkörperwasser (TBW) und das extrazelluläre Wasser (ECW) ebenso wie die fettfreie Masse (FFM) sind im Vergleich zu Gesunden erhöht, die Fettmasse (FM) ist erniedrigt. Bisher konnte gezeigt werden, dass es bei erfolgreicher Therapie durch chirurgische Intervention oder durch medikamentöse Behandlung mit Somatostatinanaloga nach wenigen Wochen zu einer Reduktion von TBW und ECW und nach wenigen Monaten zu einer Erhöhung der FM kam.

In der vorliegenden Arbeit sollte untersucht werden, wie sich die Körperzusammensetzung von Patienten mit Akromegalie unter potenter Therapie mit GHR-Antagonisten im Verlauf von zwölf Monaten verändert. Dazu wurden 15 Patienten, die an Akromegalie im floriden Stadium litten, in eine klinisch-prospektiv angelegte Untersuchungsreihe eingeschlossen. Die Eingangsuntersuchung wurde unmittelbar vor Therapiebeginn mit dem Wachstumshormonrezeptorantagonisten durchgeführt. Neben der Eingangsuntersuchung erfolgten jeweils weitere Untersuchungen nach sechs und nach zwölf Monaten. Neben der körperlichen und der laborchemischen Untersuchung lag das Augenmerk besonders auf der Messung der Körperzusammensetzung mittels bioelektrischer Impedanzanalyse. In einer Untergruppe von neun Patienten wurde vor Therapiebeginn eine Dual Energy X-Ray Absorptiometry durchgeführt.

Die Körperzusammensetzung unterlag in dem Beobachtungszeitraum keinen signifikanten Veränderungen, obwohl die IGF-1-Serumspiegel als biochemische Marker der Krankheitsaktivität bei allen 15 Patienten alters- und geschlechtsentsprechend in

den Normbereich abfielen. Da im Vergleich zur chirurgischen Therapie und der Therapie mit Somatostatinanaloga die GH-Serumspiegel unter der Therapie mit Wachstumshormonrezeptorantagonisten erhöht bleiben, nehmen wir an, dass die fehlende Veränderung der Körperzusammensetzung unter dieser Therapie die Folge einer erhöhten intrinsischen Aktivität des Wachstumshormons ist. Inwieweit die hier beobachtete, fehlende Normalisierung der Körperzusammensetzung auch ein Spiegel einer verminderten Normalisierung der klinisch relevanten Viszeromegalie sein kann, bleibt offen und künftigen Studien vorbehalten.

6. Literaturverzeichnis

1. Ben-Shlomo, A. & Melmed, S. Acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am* **37**, 101-22, viii (2008).
2. Pearce, J. M. Nicolas Saucerotte: Acromegaly before Pierre Marie. *J Hist Neurosci* **15**, 269-75 (2006).
3. de Herder, W. W. Acromegaly and gigantism in the medical literature. Case descriptions in the era before and the early years after the initial publication of Pierre Marie (1886). *Pituitary* (2008).
4. Chanson, P. & Salenave, S. Acromegaly. *Orphanet J Rare Dis* **3**, 17 (2008).
5. McLellan, A. R., Connell, J. M., Beastall, G. H., Teasdale, G. & Davies, D. L. Growth hormone, body composition and somatomedin C after treatment of acromegaly. *Q J Med* **69**, 997-1008 (1988).
6. Okada, S. & Kopchick, J. J. Biological effects of growth hormone and its antagonist. *Trends Mol Med* **7**, 126-32 (2001).
7. Jorgensen, J. O., Moller, L., Krag, M., Billestrup, N. & Christiansen, J. S. Effects of growth hormone on glucose and fat metabolism in human subjects. *Endocrinol Metab Clin North Am* **36**, 75-87 (2007).
8. Cordero, R. A. & Barkan, A. L. Current diagnosis of acromegaly. *Rev Endocr Metab Disord* **9**, 13-9 (2008).
9. Biering, H. [Acromegaly]. *Dtsch Med Wochenschr* **131**, S72-7 (2006).
10. Sheppard, M. C. Growth hormone--from molecule to mortality. *Clin Med* **4**, 437-40 (2004).
11. Freda, P. U., Reyes, C. M., Nuruzzaman, A. T., Sundeen, R. E. & Bruce, J. N. Basal and glucose-suppressed GH levels less than 1 microg/L in newly diagnosed acromegaly. *Pituitary* **6**, 175-80 (2003).
12. Carmichael, J. D. & Bonert, V. S. Medical therapy: options and uses. *Rev Endocr Metab Disord* **9**, 71-81 (2008).
13. Nomikos, P., Fahlbusch, R. & Buchfelder, M. Recent developments in transsphenoidal surgery of pituitary tumors. *Hormones (Athens)* **3**, 85-91 (2004).
14. Vance, M. L. & Laws, E. R., Jr. Role of medical therapy in the management of acromegaly. *Neurosurgery* **56**, 877-85; discussion 877-85 (2005).

15. Freda, P. U. How effective are current therapies for acromegaly? *Growth Horm IGF Res* **13 Suppl A**, S144-51 (2003).
16. van der Lely, A. J. & Kopchick, J. J. Growth hormone receptor antagonists. *Neuroendocrinology* **83**, 264-8 (2006).
17. Clark, R. et al. Long-acting growth hormones produced by conjugation with polyethylene glycol. *J Biol Chem* **271**, 21969-77 (1996).
18. Ross, R. J. et al. Binding and functional studies with the growth hormone receptor antagonist, B2036-PEG (pegvisomant), reveal effects of pegylation and evidence that it binds to a receptor dimer. *J Clin Endocrinol Metab* **86**, 1716-23 (2001).
19. Harding, P. A. et al. In vitro mutagenesis of growth hormone receptor Asn-linked glycosylation sites. *Mol Cell Endocrinol* **106**, 171-80 (1994).
20. Vance, M. L. & Harris, A. G. Long-term treatment of 189 acromegalic patients with the somatostatin analog octreotide. Results of the International Multicenter Acromegaly Study Group. *Arch Intern Med* **151**, 1573-8 (1991).
21. Davies, P. H., Stewart, S. E., Lancranjan, L., Sheppard, M. C. & Stewart, P. M. Long-term therapy with long-acting octreotide (Sandostatin-LAR) for the management of acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* **48**, 311-6 (1998).
22. Chanson, P. et al. Comparison of octreotide acetate LAR and lanreotide SR in patients with acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* **53**, 577-86 (2000).
23. Chanson, P., Leselbaum, A., Blumberg, J. & Schaison, G. Efficacy and tolerability of the long-acting somatostatin analog lanreotide in acromegaly. A 12-month multicenter study of 58 acromegalic patients. French Multicenter Study Group on Lanreotide in Acromegaly. *Pituitary* **2**, 269-76 (2000).
24. Herman-Bonert, V. S., Zib, K., Scarlett, J. A. & Melmed, S. Growth hormone receptor antagonist therapy in acromegalic patients resistant to somatostatin analogs. *J Clin Endocrinol Metab* **85**, 2958-61 (2000).
25. van der Lely, A. J. et al. Long-term treatment of acromegaly with pegvisomant, a growth hormone receptor antagonist. *Lancet* **358**, 1754-9 (2001).
26. Sesmilo, G. et al. Cardiovascular risk factors in acromegaly before and after normalization of serum IGF-I levels with the GH antagonist pegvisomant. *J Clin Endocrinol Metab* **87**, 1692-9 (2002).
27. Colao, A. et al. Efficacy of 12-month treatment with the GH receptor

- antagonist pegvisomant in patients with acromegaly resistant to long-term, high-dose somatostatin analog treatment: effect on IGF-I levels, tumor mass, hypertension and glucose tolerance. *Eur J Endocrinol* **154**, 467-77 (2006).
28. Barkan, A. L. et al. Glucose homeostasis and safety in patients with acromegaly converted from long-acting octreotide to pegvisomant. *J Clin Endocrinol Metab* **90**, 5684-91 (2005).
29. Lindberg-Larsen, R. et al. The impact of pegvisomant treatment on substrate metabolism and insulin sensitivity in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* **92**, 1724-8 (2007).
30. Biering, H. et al. Elevated transaminases during medical treatment of acromegaly: a review of the German pegvisomant surveillance experience and a report of a patient with histologically proven chronic mild active hepatitis. *Eur J Endocrinol* **154**, 213-20 (2006).
31. Feenstra, J. et al. Combined therapy with somatostatin analogues and weekly pegvisomant in active acromegaly. *Lancet* **365**, 1644-6 (2005).
32. Bengtsson, B. A., Brummer, R. J., Eden, S. & Bosaeus, I. Body composition in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* **30**, 121-30 (1989).
33. Gibney, J. et al. Protein metabolism in acromegaly: differential effects of short- and long-term treatment. *J Clin Endocrinol Metab* **92**, 1479-84 (2007).
34. O'Sullivan, A. J., Kelly, J. J., Hoffman, D. M., Freund, J. & Ho, K. K. Body composition and energy expenditure in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* **78**, 381-6 (1994).
35. Rau, H., Fischer, H., Schmidt, K., Lembcke, B. & Althoff, P. H. Effect of bromocriptine withdrawal in acromegaly on body composition as assessed by bioelectrical impedance analysis. *Acta Endocrinol (Copenh)* **125**, 273-9 (1991).
36. Moller, J. Effects of growth hormone on fluid homeostasis. Clinical and experimental aspects. *Growth Horm IGF Res* **13**, 55-74 (2003).
37. Kamenicky, P. et al. Epithelial sodium channel is a key mediator of growth hormone-induced sodium retention in acromegaly. *Endocrinology* **149**, 3294-305 (2008).
38. Sanders, E. J. & Harvey, S. Growth hormone as an early embryonic growth and differentiation factor. *Anat Embryol (Berl)* **209**, 1-9 (2004).
39. Miyakawa, M. et al. Effect of growth hormone (GH) on serum concentrations

- of leptin: study in patients with acromegaly and GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* **83**, 3476-9 (1998).
40. Kaji, H. et al. Bone metabolism and body composition in Japanese patients with active acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* **55**, 175-81 (2001).
 41. Tominaga, A. et al. Effects of successful adenomectomy on body composition in acromegaly. *Endocr J* **45**, 335-42 (1998).
 42. Katznelson, L. Alterations in body composition in acromegaly. *Pituitary* (2008).
 43. Hoffer, E. C., Meador, C. K. & Simpson, D. C. Correlation of whole-body impedance with total body water volume. *J Appl Physiol* **27**, 531-4 (1969).
 44. Segal, K. R., Van Loan, M., Fitzgerald, P. I., Hodgdon, J. A. & Van Itallie, T. B. Lean body mass estimation by bioelectrical impedance analysis: a four-site cross-validation study. *Am J Clin Nutr* **47**, 7-14 (1988).
 45. Eaton, A. W., Israel, R. G., O'Brien, K. F., Hortobagyi, T. & McCammon, M. R. Comparison of four methods to assess body composition in women. *Eur J Clin Nutr* **47**, 353-60 (1993).
 46. Shizgal, H. M. Validation of the measurement of body composition from whole body bioelectric impedance. *Infusionstherapie* **17 Suppl 3**, 67-74 (1990).
 47. Kushner, R. F. Bioelectrical impedance analysis: a review of principles and applications. *J Am Coll Nutr* **11**, 199-209 (1992).
 48. Lukaski, H. C., Johnson, P. E., Bolonchuk, W. W. & Lykken, G. I. Assessment of fat-free mass using bioelectrical impedance measurements of the human body. *Am J Clin Nutr* **41**, 810-7 (1985).
 49. Jackson, A. S., Pollock, M. L., Graves, J. E. & Mahar, M. T. Reliability and validity of bioelectrical impedance in determining body composition. *J Appl Physiol* **64**, 529-34 (1988).
 50. NIH Consensus statement. Bioelectrical impedance analysis in body composition measurement. National Institutes of Health Technology Assessment Conference Statement. December 12-14, 1994. *Nutrition* **12**, 749-62 (1996).
 51. Lukaski, H. C. & Johnson, P. E. A simple, inexpensive method of determining total body water using a tracer dose of D₂O and infrared absorption of biological fluids. *Am J Clin Nutr* **41**, 363-70 (1985).

52. Roos, A. N., Westendorp, R. G., Frolich, M. & Meinders, A. E. Tetrapolar body impedance is influenced by body posture and plasma sodium concentration. *Eur J Clin Nutr* **46**, 53-60 (1992).
53. Kyle, U. G. et al. Bioelectrical impedance analysis--part I: review of principles and methods. *Clin Nutr* **23**, 1226-43 (2004).
54. Pirlich, M. et al. Bioelectrical impedance analysis is a useful bedside technique to assess malnutrition in cirrhotic patients with and without ascites. *Hepatology* **32**, 1208-15 (2000).
55. Chumlea, W. C. & Guo, S. S. Bioelectrical impedance and body composition: present status and future directions. *Nutr Rev* **52**, 123-31 (1994).
56. Mohapatra, S. N. & Arenson, H. M. The measurement of peripheral blood flow by the electrical impedance technique. *J Med Eng Technol* **3**, 132-7 (1979).
57. Organ, L. W., Bradham, G. B., Gore, D. T. & Lozier, S. L. Segmental bioelectrical impedance analysis: theory and application of a new technique. *J Appl Physiol* **77**, 98-112 (1994).
58. Kushner, R. F. & Schoeller, D. A. Estimation of total body water by bioelectrical impedance analysis. *Am J Clin Nutr* **44**, 417-24 (1986).
59. Scheltinga, M. R., Jacobs, D. O., Kimbrough, T. D. & Wilmore, D. W. Identifying body fluid distribution by measuring electrical impedance. *J Trauma* **33**, 665-70 (1992).
60. Rallison, L. R., Kushner, R. F., Penn, D. & Schoeller, D. A. Errors in estimating peritoneal fluid by bioelectrical impedance analysis and total body electrical conductivity. *J Am Coll Nutr* **12**, 66-72 (1993).
61. Baumgartner, R. N., Chumlea, W. C. & Roche, A. F. Bioelectric impedance phase angle and body composition. *Am J Clin Nutr* **48**, 16-23 (1988).
62. Fuller, N. J., Fewtrell, M. S., Dewit, O., Elia, M. & Wells, J. C. Segmental bioelectrical impedance analysis in children aged 8-12 y: 1. The assessment of whole-body composition. *Int J Obes Relat Metab Disord* **26**, 684-91 (2002).
63. Pirlich, M. et al. Improved assessment of body cell mass by segmental bioimpedance analysis in malnourished subjects and acromegaly. *Clin Nutr* **22**, 167-74 (2003).
64. Lautz, H. U., Selberg, O., Korber, J., Burger, M. & Muller, M. J. Protein-

- calorie malnutrition in liver cirrhosis. *Clin Investig* **70**, 478-86 (1992).
65. Kotler, D. P., Burastero, S., Wang, J. & Pierson, R. N., Jr. Prediction of body cell mass, fat-free mass, and total body water with bioelectrical impedance analysis: effects of race, sex, and disease. *Am J Clin Nutr* **64**, 489S-497S (1996).
66. Deurenberg, P. & Schouten, F. J. Loss of total body water and extracellular water assessed by multifrequency impedance. *Eur J Clin Nutr* **46**, 247-55 (1992).
67. Lukaski, H. C. Soft tissue composition and bone mineral status: evaluation by dual-energy X-ray absorptiometry. *J Nutr* **123**, 438-43 (1993).
68. Pietrobelli, A., Formica, C., Wang, Z. & Heymsfield, S. B. Dual-energy X-ray absorptiometry body composition model: review of physical concepts. *Am J Physiol* **271**, E941-51 (1996).
69. Cullum, I. D., Ell, P. J. & Ryder, J. P. X-ray dual-photon absorptiometry: a new method for the measurement of bone density. *Br J Radiol* **62**, 587-92 (1989).
70. Blake, G. M. & Fogelman, I. Technical principles of dual energy x-ray absorptiometry. *Semin Nucl Med* **27**, 210-28 (1997).
71. Mazess, R. B., Barden, H. S. & Hanson, J. A. Body composition by dual-photon absorptiometry and dual-energy x-ray absorptiometry. *Basic Life Sci* **55**, 427-32 (1990).
72. Roubenoff, R., Kehayias, J. J., Dawson-Hughes, B. & Heymsfield, S. B. Use of dual-energy x-ray absorptiometry in body-composition studies: not yet a "gold standard". *Am J Clin Nutr* **58**, 589-91 (1993).
73. Lupoli, L. et al. Body composition in underweight elderly subjects: reliability of bioelectrical impedance analysis. *Clin Nutr* **23**, 1371-80 (2004).
74. Bland, J. M. & Altman, D. G. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* **1**, 307-10 (1986).
75. Kyle, U. G., Genton, L., Karsegard, L., Slosman, D. O. & Pichard, C. Single prediction equation for bioelectrical impedance analysis in adults aged 20--94 years. *Nutrition* **17**, 248-53 (2001).
76. Deurenberg, P., van der Kooy, K., Leenen, R., Weststrate, J. A. & Seidell, J. C. Sex and age specific prediction formulas for estimating body composition from bioelectrical impedance: a cross-validation study. *Int J Obes* **15**, 17-25

- (1991).
77. Kushner, R. F., Schoeller, D. A., Fjeld, C. R. & Danford, L. Is the impedance index (ht^2/R) significant in predicting total body water? *Am J Clin Nutr* **56**, 835-9 (1992).
 78. Roubenoff, R. et al. Application of bioelectrical impedance analysis to elderly populations. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* **52**, M129-36 (1997).
 79. Bosy-Westphal, A., Danielzik, S., Dorhofer, R. P., Piccoli, A. & Muller, M. J. Patterns of bioelectrical impedance vector distribution by body mass index and age: implications for body-composition analysis. *Am J Clin Nutr* **82**, 60-8 (2005).
 80. Brummer, R. J. et al. Comparison of different body composition models in acromegaly. *Growth Regul* **6**, 191-200 (1996).
 81. Lucidi, P. et al. A dose-response study of growth hormone (GH) replacement on whole body protein and lipid kinetics in GH-deficient adults. *J Clin Endocrinol Metab* **83**, 353-7 (1998).
 82. Drake, W. M. et al. Disease activity in acromegaly may be assessed 6 weeks after discontinuation of pegvisomant. *Eur J Endocrinol* **152**, 47-51 (2005).
 83. Trainer, P. J. et al. Treatment of acromegaly with the growth hormone-receptor antagonist pegvisomant. *N Engl J Med* **342**, 1171-7 (2000).
 84. Parkinson, C., Kassem, M., Heickendorff, L., Flyvbjerg, A. & Trainer, P. J. Pegvisomant-induced serum insulin-like growth factor-I normalization in patients with acromegaly returns elevated markers of bone turnover to normal. *J Clin Endocrinol Metab* **88**, 5650-5 (2003).
 85. Kostyo, J. L. & Reagan, C. R. The biology of growth hormone. *Pharmacol Ther [B]* **2**, 591-604 (1976).
 86. Cuneo, R. C., Salomon, F., Wiles, C. M., Hesp, R. & Sonksen, P. H. Growth hormone treatment in growth hormone-deficient adults. I. Effects on muscle mass and strength. *J Appl Physiol* **70**, 688-94 (1991).
 87. Battezzati, A. et al. Insulin action on protein metabolism in acromegalic patients. *Am J Physiol Endocrinol Metab* **284**, E823-9 (2003).
 88. Casanueva, F. F. Physiology of growth hormone secretion and action. *Endocrinol Metab Clin North Am* **21**, 483-517 (1992).
 89. Nixon, T. & Green, H. Contribution of growth hormone to the adipogenic activity of serum. *Endocrinology* **114**, 527-32 (1984).

90. Gevers, E. F., Loveridge, N. & Robinson, I. C. Bone marrow adipocytes: a neglected target tissue for growth hormone. *Endocrinology* **143**, 4065-73 (2002).
91. Nixon, B. T. & Green, H. Growth hormone promotes the differentiation of myoblasts and preadipocytes generated by azacytidine treatment of 10T1/2 cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* **81**, 3429-32 (1984).
92. Segal, K. R., Gutin, B., Presta, E., Wang, J. & Van Itallie, T. B. Estimation of human body composition by electrical impedance methods: a comparative study. *J Appl Physiol* **58**, 1565-71 (1985).
93. Lukaski, H. C., Bolonchuk, W. W., Hall, C. B. & Siders, W. A. Validation of tetrapolar bioelectrical impedance method to assess human body composition. *J Appl Physiol* **60**, 1327-32 (1986).
94. Prior, B. M. et al. In vivo validation of whole body composition estimates from dual-energy X-ray absorptiometry. *J Appl Physiol* **83**, 623-30 (1997).

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Matthias Pirlich für die Überlassung des Themas sowie die zahlreichen und wertvollen Anregungen. Herrn Prof. Dr. Christian Strasburger danke ich für die Möglichkeit der Zusammenarbeit mit der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie der Charité-Universitätsmedizin Berlin. Ebenso danke ich im Besonderen Herrn Dr. Henrik Biering für das rege Interesse und die konstruktive Unterstützung bei der Verfassung dieser Arbeit.

Weiterhin möchte ich mich sehr bei Frau Dr. Tatjana Schütz bedanken, die mich bei allen technischen Fragestellungen immer mit fachlicher Kompetenz beraten hat und jederzeit ein offenes Ohr für mich hatte.

Frau Kathrin Zopf danke ich von ganzem Herzen für die große Unterstützung bei allen praktischen und planerischen Tätigkeiten und für ihre unendliche Geduld.

Herzlicher Dank geht an Frau Dr. Susanne Meyer für die produktive Arbeitsatmosphäre und den kreativen Gedankenaustausch und an Dr. Katharina Warnke für das Korrekturlesen dieser Arbeit.

Meinen Eltern, Dr. Dieter Kroll und Marija Kroll Perak, möchte ich für die schier unerschöpfliche Unterstützung in jeglicher Form danken sowie für das Korrekturlesen dieser Arbeit. Meiner gesamten Familie und meinen Freunden danke ich von Herzen für die Motivation und die Aufmunterung, wann immer ich sie benötigte.

Eidesstattliche Erklärung

„Ich, Alexandra Kroll, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Die Veränderung der Körperzusammensetzung bei Akromegalie im Verlauf von zwölf Monaten unter der Therapie mit einem Wachstumshormonrezeptorantagonisten“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Berlin, den 06.11.2012

.....

Alexandra Kroll