

Aus der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin  
der Universität Würzburg  
Direktor: Professor Dr. med. Ch. Reiners

**Stellenwert der basalen im Vergleich zur Pentagastrin-stimulierten  
Kalzitininbestimmung in der Nachsorge des C-Zellkarzinoms**

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde der  
Medizinischen Fakultät  
der  
Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg  
vorgelegt von  
Mareike Hüller  
aus Würzburg

Würzburg, April 2009

Referent: Prof. Dr. med. Ch. Reiners  
Korreferent: Priv.-Doz. Dr. med. M. Fassnacht  
Dekan: Prof. Dr. med. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 08.07.2009

Die Promovendin ist Ärztin

## **Abkürzungen**

CCH	C-Zell-Hyperplasie
CEA	Karziñoembryonales Antigen
CT	Computertomographie
DMSA	Dimercaptosuccinic Acid
F-18	Fluor-18
FDG-PET	Fluoro-Deoxy-Glukose Positronen-Emissions-Tomographie
FMTC	Familial Medullary Thyroid Carcinoma
ft3	freies (nicht proteingebundenes) Triiodthyronin
hCT	humanes Kalzitoin
MEN	Multiple Endokrine Neoplasie
MIBG	Meta-Iodo-Benzyl-Guanidin
MIBI	Methoxy-Isobutyl-Isonitril
MRT	Magnetresonanztomographie
MTC	Medullary Thyroid Carcinoma
RET	Rearranged during Transfection

SPECT

Single Photon Emission Computed Tomography

TSH

Thyroidea stimulierendes Hormon

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b>	1
<b>2. Material und Methoden</b>	4
2.1 Zusammensetzung des Patientenkollektivs	4
2.2 Erfassung der Patientendaten	4
2.3 Laborparameter	6
2.3.1 Tumormarker Kalzitinin	6
2.3.2 Nichols Institute Diagnostics Chemiluminescence Calcitonin Assay	7
2.3.3 Andere Tumormarker	9
2.4 Pentagastrintest	9
2.4.1 Praktische Durchführung	9
2.4.2 Nebenwirkungen	10
2.5 Gruppeneinteilung	11
2.6 Textverarbeitung und Auswertung	12
<b>3. Ergebnisse</b>	13
3.1 Zeitpunkt des maximal stimulierten Wertes im Pentagastrintest	13
3.1.1 Betrachtung der Tests aller Patienten	13
3.1.2 Betrachtung der Tests der Patienten mit sporadischem MTC	13
3.1.3 Betrachtung der Tests der Patienten mit MEN	14
3.2 Basales versus stimuliertes hCT	14
3.2.1 Gesamtbetrachtung aller Patienten	15
3.2.2 Tumorfremie Patienten	17
3.2.3 Patienten mit unklarem Tumorstatus	18
3.2.4 Tumorpositive Patienten	19
3.3 Verlaufsbeobachtung	20
3.3.1 Patienten mit basalen hCT-Werten unterhalb 10 pg/ml und stimulierten hCT-Werten unterhalb 100 pg/ml	21

3.3.2 Patienten mit basalen hCT-Werten über 10 pg/ml und stimulierten hCT-Werten über 100 pg/ml	22
3.3.3 Patienten mit basalen hCT-Werten unterhalb 10 pg/ml und stimulierten hCT-Werten oberhalb 100 pg/ml	22
3.4 Charakteristische Krankheitsverläufe	24
3.4.1 Patient L. K.	24
3.4.2 Patient S. R.	25
<b>4. Diskussion</b>	<b>28</b>
<b>5. Zusammenfassung</b>	<b>37</b>
<b>6. Literaturverzeichnis</b>	<b>40</b>
<b>7. Anhang</b>	<b>50</b>

## 1. Einleitung

Das medulläre Schilddrüsenkarzinom gehört mit einer Häufigkeit von 4-10 % zu den selteneren malignen Neoplasien der Schilddrüse (23; 24; 65).

In 75 % der Fälle tritt das MTC in der sporadischen Form auf. Die relative Häufigkeit der hereditären Form beträgt 25 % (22; 38; 47). Nahezu alle Patienten mit einem hereditären MTC weisen im RET-Proto-Onkogen eine Punktmutation auf (4; 11; 16). Beim sporadischen MTC liegt meist ein unifokaler Befall der Schilddrüse vor, während bei der hereditären Form fast immer in beiden Schilddrüsenlappen medulläre Schilddrüsenkarzinome gefunden werden können (24). Es werden verschiedene Varianten der hereditären Form unterschieden:

Da wäre zum einen die familiäre Form FMTC, für die eine familiäre Häufung des MTC ohne Beteiligung weiterer Organe charakteristisch ist. Neben dieser isolierten hereditären Form kann das MTC auch im Rahmen einer multiplen endokrinen Neoplasie vorkommen. Hier wird wiederum eine MEN 2A von einer MEN 2B unterschieden (37). Die MEN 2A ist gekennzeichnet durch ein – in den meisten Fällen bilaterales – C-Zell-Karzinom in Kombination mit ein- oder beidseitigen Phäochromozytomen und gegebenenfalls mit einem Hyperparathyreoidismus.

Die MEN 2B besteht aus der Kombination MTC, meist beidseitig, ein- oder beidseitige Phäochromozytome, Schleimhautneurome, Ganglioneuromatosen und marfanoider Habitus (24).

Das medulläre Karzinom geht von den parafollikulären, Kalzitinin produzierenden C-Zellen der Schilddrüse aus (27; 35; 50). Entwicklungsgeschichtlich leiten sich die C-Zellen aus der Neuralleiste ab und wandern im Laufe der Embryonalentwicklung diffus in die Schilddrüse ein. Somit gehört das MTC zu den neuroendokrinen Tumoren (13). Histologisch herrscht ein isomorphes Zellbild vor. Es kommen innerhalb des Tumors solide oder trabekulär angeordnete Zellnester vor. Die immunhistochemische Anfärbbarkeit ist charakteristisch: positive Kalzitinin- und gegebenenfalls positive CEA-Reaktion (24).

Humanes Kalzitinin, erstmals 1962 von Copp (9) beschrieben, ist ein aus 32 Aminosäuren bestehendes Polypeptid, das vom CT1 Gen auf dem Chromosom 10

kodiert wird (67). Die physiologische Funktion ist schwer fassbar: Individuen ohne messbaren Kalzitoning-Spiegel (nach totaler Thyreoidektomie) oder solche mit abnorm hohen Kalzitoning-Spiegeln (bei fortgeschrittenem MTC) haben keine Auffälligkeiten im Calcium-Metabolismus (27).

Als Sekretionsprodukt der C-Zellen ist hCT der spezifischste und sensitivste biochemische Tumormarker bei der Diagnose des MTC und der Verlaufskontrolle nach Operation (1; 39). Der Kalzitoning-Spiegel sollte nach totaler Thyreoidektomie nicht mehr messbar sein (50). Liegt eine messbare Kalzitoningkonzentration im Serum vor, so ist dies mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit ein Hinweis auf das Vorhandensein von Tumorgewebe. Nach Therapie weist ein messbares hCT auf ein Rezidiv oder eine Metastasierung des MTC hin (8; 24).

Die Kalzitoningsekretion von normalen und von neoplastischen C-Zellen kann durch endogenes (15) oder exogenes Gastrin stimuliert werden. Diese charakteristische Eigenschaft wird beim Pentagastrin-Stimulationstest genutzt (27; 60).

Basierend auf den Ergebnissen zahlreicher klinischer Studien (21; 25; 29; 40; 44; 51; 59) wird - um ein MTC bei Patienten mit Schilddrüsenknoten zu bestätigen oder auszuschließen - die routinemäßige Bestimmung des basalen Kalzitoning-Spiegels und bei pathologisch erhöhter Konzentration auch die Bestimmung des stimulierten Kalzitoning-Spiegels empfohlen.

In der routinemäßigen Nachsorge wird – neben dem klinischen Untersuchungsbefund, der Bestimmung der Schilddrüsenhormonparameter und der Sonographie des Halses und der Leber - ebenfalls der Kalzitoning-Spiegel basal und – in größeren Zeitabständen - stimuliert bestimmt, um nach einer Operation das Verbleiben eines Tumorrestes, eine Fernmetastasierung oder das Auftreten eines Rezidivs detektieren zu können (50).

Ziel dieser Arbeit ist es, den Stellenwert der basalen im Vergleich zur Pentagastrin-stimulierten Kalzitoningbestimmung in der Nachsorge des C-Zellkarzinoms genauer zu untersuchen. Zu diesem Zweck wurden 38 Patienten der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität Würzburg mit der Diagnose MTC in einer retrospektiven Studie betrachtet.

Es soll beleuchtet werden, ob die Steigerung der Sensitivität der Kalzitoningbestimmung durch den Pentagastrintest unverzichtbar ist, oder aber ob die heutigen Tests zur

Kalzitoninbestimmung so sensitiv und spezifisch sind, so dass schon die Bestimmung der basalen Kalzitoninkonzentration aussagekräftig genug wäre. Dies ist insbesondere von Interesse, da Pentagastrin auf dem Pharmamarkt nur eingeschränkt verfügbar ist.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1 Zusammensetzung des Patientenkollektivs**

In die Studie wurden 38 MTC-Patienten der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität Würzburg aufgenommen.

Der Zeitraum der Behandlung war von Patient zu Patient unterschiedlich: dieser erstreckte sich über die Jahre von 1979 bis 2006. Für diese Arbeit wurden die Patientendaten, die von 1997 bis 2006 erfasst wurden, ausgewertet, da ab dem Jahr 1997 einheitlich bei allen Patienten der Kalzitonin-Assay der Firma Nichols verwendet wurde. Somit ist eine Vergleichbarkeit der gemessenen Werte gewährleistet. Einige der Patienten waren bei Erfassung der Daten bereits an der Schilddrüse operiert, ein anderer Teil der Patienten befand sich noch im Zustand vor der Schilddrüsenoperation, und bei einer weiteren Reihe der Patienten wurden im Verlauf der Datenerhebung Operationen durchgeführt.

50 % der Patienten der Studie waren männlich, 50 % der Patienten waren weiblich.

29 Patienten waren an einem sporadischen MTC erkrankt, wobei es sich bei 12 der 29 um Männer (41 %) und bei 17 davon um Frauen (59 %) handelte.

Bei neun Patienten wurde die Diagnose MEN gestellt: sieben davon waren männlich (78 %) und zwei weiblich (22 %).

### **2.2 Erfassung der Patientendaten**

Durch Studium der Krankenakten wurden die relevanten Parameter retrospektiv erhoben und in eine speziell angelegte Datenbank übertragen. Die erfassten Variablen sind in Tabelle 1 aufgeführt. Grundlage der aufzunehmenden Parameter bildete ein Erfassungsbogen der Klinik, der routinemäßig bei jeder Vorstellung des Patienten zur Erhebung der Krankendaten diente (Anhang Abbildungen 1a und b).

Untersuchungsdatum	DD/MM/JJ
<b>IDENTIFIKATIONS DATEN</b>	
Initialen	X. X.
Geschlecht	m/w
Geburtsdatum	DD/MM/JJ
beteiligte Familienangehörige	Keine, Elternteil, Geschwisterteil, Kind
Humangenetik	Sporadisch, MEN
<b>DIAGNOSTIK VOR ERSTEINGRIFF</b>	
Sono Schilddrüse	
Größe Schilddrüse	rechts v x h x l x 0,479 (Volumen ml)
	links v x h x l x 0,479 (Volumen ml)
	Gesamtvolumen ml
Knoten	Anzahl
Größe d. Knoten	cm
Lymphknoten	Anzahl
Größe	cm
Zytologie	
Sdknoten	
kein Tumorzellnachweis	x = ja
Verdächtig	x = ja
CCC	x = ja
Material nicht ausreichend	x = ja
Anderes	
Lk	
kein Tumorzellnachweis	x = ja
Verdächtig	x = ja
CCC	x = ja
Material nicht ausreichend	x = ja
Anderes	
Kalzitonin	Messwert
Penta	
-15 min	Messwert
0 min	Messwert
2 min	Messwert
5 min	Messwert
15 min	Messwert
CEA	Messwert
<b>ERSTEINGRIFF</b>	
OP-Datum	DD/MM/JJ
Ort	
Op-Art Schilddrüse	Thyreoidektomie, Hemithyreoidektomie
Op-Art Lymphknoten	Systematische Lymphadenektomie
Histologie Schilddrüse	CCC, tumorfrei, anderes
Histologie Lymphknoten	CCC, tumorfrei, anderes

**Tabelle 1.** Zusammenfassung aller ausgewerteten Parameter

Die Tabelle 1 wurde patientenbezogen für jedes Untersuchungsdatum um eine Spalte nach rechts erweitert. Entsprechend wurde die Tabelle nach unten fortgeführt: Diagnostik vor Zweiteingriff, Zweiteingriff, Diagnostik vor Dritteingriff, etc. Ergänzend kam bei der Diagnostik je nach Patient eine Zeile mit Röntgenuntersuchung,

CT, MRT, Somatostatinrezeptorszintigraphie, FDG-PET oder Skelettszintigraphie hinzu.

Der Krankheitsverlauf wurde durch Untersuchungen in der Ambulanz der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität Würzburg oder in der Praxis eines niedergelassenen Nuklearmediziners dokumentiert.

## **2.3 Laborparameter**

### **2.3.1 Tumormarker Kalzitonin**

Die Bestimmung des Kalzitonins ist der Grundpfeiler der Nachsorge medullärer Schilddrüsenkarzinome (6; 46; 62). Diese Anwendung ist Gegenstand dieser Arbeit. Darüber hinaus wird bei Patienten mit auffälligen Schilddrüsenknoten (intranodulärer „Mikrokalk“) mit und ohne Schilddrüsenvergrößerung an der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität Würzburg das basale hCT bestimmt. Ein MTC ist praktisch ausgeschlossen, wenn der basale hCT-Wert weniger als zehn pg/ml beträgt. Diese Patienten werden je nach klinischer Indikation individuell weiterbehandelt. Patienten mit einem basalen hCT größer oder gleich zehn pg/ml sollten sich einem Pentagastrin-Stimulationstest unterziehen. Bevor der Pentagastrin-Stimulationstest durchgeführt wird muss überprüft werden, ob bei dem Patienten eine Niereninsuffizienz vorliegt oder ob Protonenpumpeninhibitoren eingenommen wurden, da in diesen Fällen ebenfalls eine basale Hyperkalzitoninämie auftreten kann (27; 50). Abbildung 1 zeigt eine mögliche Vorgehensweise bei Patienten mit Schilddrüsenknoten (27).

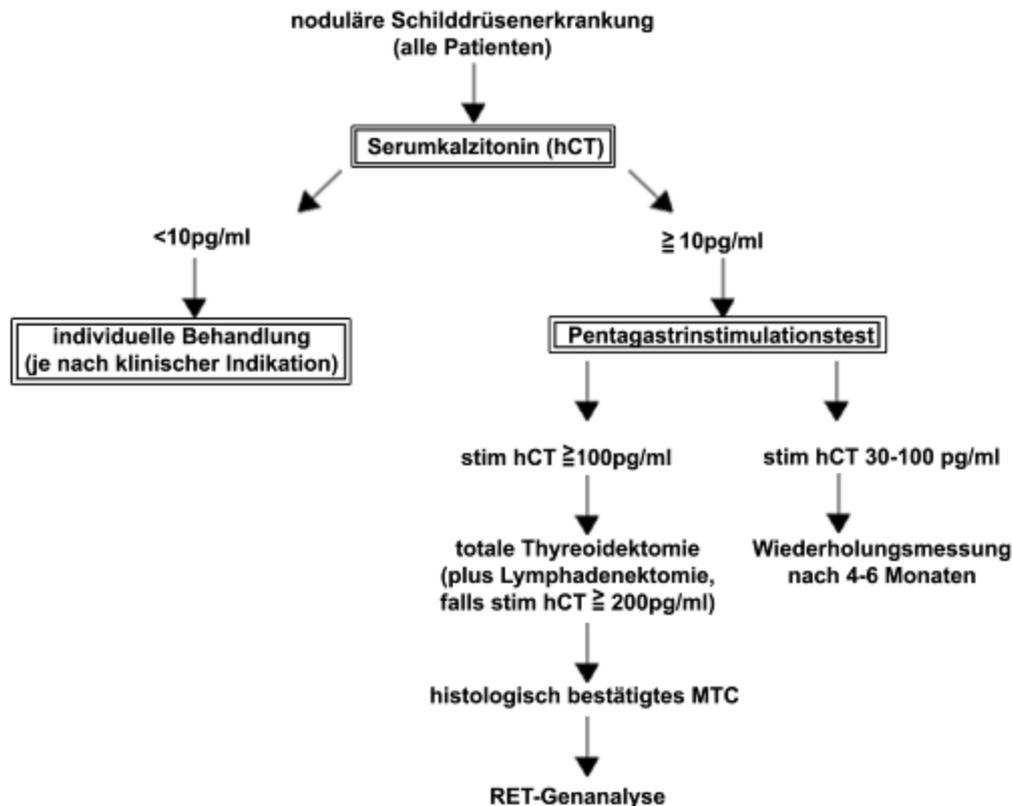


Abbildung 1. Vorschlag zum Einsatz der hCT-Messung bei Patienten mit Schilddrüsenknoten (27)

### 2.3.2 Nichols Institute Diagnostics Chemiluminescence Calcitonin Assay

Das Labor der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität Würzburg ermittelte die Kalzitininwerte mit dem Nichols Institute Diagnostics Chemiluminescence Calcitonin Assay. Hierbei handelt es sich um einen two-site Immunoassay für die Messung von Kalzitinin in humanem Serum. Zwei monoklonale Mäuseantikörper gegen hCT kommen zur Anwendung: Einer der monoklonalen Mäuseantikörper ist mit Acridinium Ester markiert, während der zweite Antikörper an Biotin gekoppelt ist. Die Probe, die das hCT enthält, wird gleichzeitig mit beiden Antikörpern inkubiert und es bildet sich ein ‚Sandwich-Komplex‘ aus diesen drei Bestandteilen. Der Probe mit diesem Komplex werden dann mit Streptavidin überzogene magnetische Partikel zugesetzt, woraufhin sich eine Bindung zwischen Streptavidin und Biotin ausbildet. Anschließend werden die freien Antikörper ausgewaschen und die Behälter, die die magnetischen Partikel enthalten, in das Luminometer eingebracht. Hier werden die zwei Trigger enthaltenden Lösungen

zugefügt, die die chemilumineszierende Reaktion in Gang bringen. Mit Hilfe des emittierten Lichts kann auf die Menge an gebundenen Antikörpern zurückgeschlossen werden, die direkt proportional zu der hCT-Konzentration in der Probe ist (41).

Der kleinste Kalzitinin-Einzelwert, der mit einer Vertrauensgrenze von 95 % noch von Null unterschieden werden kann, ist definiert als die Sensitivität des Assays für hCT. In der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität Würzburg lag die funktionelle Sensitivität oder Nachweisgrenze für den Chemilumineszenz-Immunoassay für Kalzitinin bei 1 pg/ml (41).

Aus Daten, die im Labor der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität Würzburg erhoben wurden, wurden die Intra- und die Inter-Assay-Varianz ermittelt. Für die Intra-Assay-Varianz wurde der hCT-Wert in drei Proben jeweils zehnfach gemessen. Bei der Probe 1 wurde als Mittelwert 6,5 pg Kalzitinin pro ml bestimmt, es ergab sich ein Variationskoeffizient von 6,0 %. Bei der Probe 2 wurde im Mittel ein hCT von 16,5 pg/ml festgestellt, der Variationskoeffizient berechnete sich auf 3,2 %. Der Variationskoeffizient der Probe 3 lag bei 2,6 %, der Mittelwert für hCT betrug 40 pg/ml (Tabelle 2).

<b>Probe</b>	<b>Mittelwert hCT (pg/ml)</b>	<b>N</b>	<b>Variationskoeffizient %</b>
<b>1</b>	6,5	10	6,0
<b>2</b>	16,5	10	3,2
<b>3</b>	40	10	2,6

***Tabelle 2.** Intra-Assay-Varianz (Daten wurden im Labor der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität Würzburg ermittelt). N = Anzahl der hCT-Messungen*

Zur Ermittlung der Inter-Assay-Varianz wurden drei Proben an zehn verschiedenen Tagen bestimmt. Ein mittleres hCT von 6,2 pg/ml wurde in der Probe X gemessen, es wurde ein Variationskoeffizient von 11,2 % errechnet. Der hCT-Wert der Probe Y lag im Mittel bei 28 pg/ml, es ergab sich ein Variationskoeffizient von 10,8 %. Ein Variationskoeffizient von 7,7 % wurde bei der Probe Z mit einem hCT-Mittelwert von 47 pg/ml ermittelt (Tabelle 3).

<b>Probe</b>	<b>Mittelwert hCT (pg/ml)</b>	<b>N</b>	<b>Variationskoeffizient %</b>
<b>X</b>	6,2	10	11,2
<b>Y</b>	28	10	10,8
<b>Z</b>	47	10	7,7

*Table 3. Inter-Assay-Varianz (Daten wurden im Labor der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität Würzburg ermittelt). N = Anzahl der Tage, an denen hCT gemessen wurde*

### 2.3.3 Andere Tumormarker

Das karzinoembryonale Antigen ist ein Protein, das von medullären Schilddrüsenkarzinomen produziert wird und sich somit für die Nachsorge des MTC eignet. Allerdings ist CEA weitaus weniger spezifisch für das MTC als hCT, da es unter anderem auch von Kolon-, Lungen- oder Mammakarzinomen gebildet wird. Ebenso können bei Rauchern erhöhte Werte gefunden werden (50).

Weitere Tumormarker, die bei neuroendokrinen Tumoren gefunden werden, sind Neuronen-spezifische Enolase, Chromogranin A, Vasoaktives-intestinales-Peptid, Neurotensin, Somatostatin, Proopiomelanokortin und Gastrin-releasing-Peptid (34). Sie sind jedoch bislang in der Diagnostik und Nachsorge des MTC ohne Bedeutung (50).

## 2.4 Pentagastrintest

### 2.4.1 Praktische Durchführung

Der sogenannte Pentagastrintest wird als Stimulationstest für hCT eingesetzt. Er sollte am nüchternen, liegenden Patienten durchgeführt werden. Praktisch läuft der Pentagastrintest folgendermaßen ab: nach dem Legen einer Verweilkanüle wird zunächst eine Blutprobe zur Bestimmung des basalen hCT gewonnen. Anschließend werden rasch intravenös 0,5 µg Pentagastrin pro kg Körpergewicht injiziert. Ein Milliliter Volumen enthält 250 µg Pentagastrin; aus Tabelle 4 ist ersichtlich, welches Volumen einem Patienten gespritzt werden muss. Nach zwei Minuten, nach fünf

Minuten und nach 15 Minuten erfolgen erneute Blutabnahmen, um die stimulierten hCT-Konzentrationen zu bestimmen (24; 50).

<b>Kg Körpergewicht</b>	<b>µg Pentagastrin</b>	<b>ml Volumen</b>
50	25,0	0,100
55	27,5	0,110
60	30,0	0,120
65	32,5	0,130
70	35,0	0,140
75	37,5	0,150
80	40,0	0,160
85	42,5	0,170
90	45,0	0,180
95	47,5	0,190
100	50,0	0,200

**Tabelle 4.** Dosistabelle für Pentagastrin (41)

Beim manifesten medullären Schilddrüsenkarzinom sind in der Regel erhöhte Basalwerte und erhöhte stimulierte Werte für hCT zu erwarten. Nach vollständiger Operation sollten die basalen und mit Pentagastrin stimulierten hCT-Konzentrationen nicht mehr messbar sein. Selten kommen Erhöhungen auch im Zusammenhang mit anderen Tumorkrankheiten vor, wie z.B. beim kleinzelligen Bronchialkarzinom und beim Karzinoid, noch seltener beim Mamma- und Magenkarzinom (24; 50).

#### **2.4.2 Nebenwirkungen**

Nebenwirkungen, die während des Pentagastrintests häufig auftreten, sind: substernales Engegefühl, Übelkeit, Bauchschmerzen, Tachy- aber auch Bradykardie, generalisiertes Wärmegefühl, vermehrte Schweißneigung, Tachypnoe, Flush und Kopfschmerzen (50; 54; 60; 64). Das Vorliegen eines Phäochromozytoms ist vor Durchführung des Testes auszuschließen, da sonst die Gefahr krisenhafter Blutdruckanstiege besteht (24).

## 2.5 Gruppeneinteilung

Die 38 MTC-Patienten wurden für die Auswertung in drei Gruppen unterteilt: in die erste Gruppe kamen Patienten, die vom klinischen Aspekt her tumorfrei waren, in die zweite Gruppe wurden Patienten aufgenommen, bei denen der Tumorstatus nicht eindeutig geklärt werden konnte und die dritte Gruppe setzte sich aus tumorpositiven Patienten zusammen.

Die Gruppeneinteilung erfolgte rein nach der Klinik, welche aus den Krankenakten ersehen werden konnte. Weder die basalen noch die stimulierten hCT-Werte wurden dabei miteinbezogen.

Insgesamt 26 Frauen und Männer wurden in die Gruppe I ‚Tumorfrie Patienten‘ eingeteilt. Bei diesen Patienten lagen keine klinischen Anzeichen für das Vorhandensein eines MTC, eines Rezidivs oder einer Metastasierung vor: bei Sonographieuntersuchungen des Abdomens konnten keine Raumforderungen festgestellt werden, weiterhin keine intrapulmonalen Rundherde bei Röntgenaufnahmen des Thorax, keine Raumforderungen in CT oder MRT, keine pathologischen Anreicherungen im Ocreotid-Scan, keine pathologischen Speicherherde in der FDG-PET und auch nicht in der Skelettszintigraphie. Wurde eine Punktionszytologie verdächtiger Läsionen durchgeführt, so wurden benigne Zellen vorgefunden und eventuell bei der Operation entfernte Lymphknoten waren tumorfrei. In der Sonographie des Halses wurden entweder keine Lymphknoten festgestellt oder aber der Solbiati-Index (Quotient aus dem längsten durch den kleinsten Diameter eines Lymphknotens) (20; 55) betrug größer oder gleich zwei.

Die Gruppe II ‚Tumorstatus unklar‘ setzte sich aus sieben Patienten zusammen. Es wurden die Patienten aufgenommen, bei deren Lymphknoten ein Solbiati-Index von einschließlich 1,5 bis kleiner zwei errechnet wurde, oder ein anderes klinisches Zeichen bei einer der Untersuchungen (s.o.) auffällig aber nicht eindeutig war.

Bei der sich aus fünf Personen zusammensetzenden Gruppe III ‚Tumorpositive Patienten‘ gab es einen eindeutigen Hinweis auf das Vorliegen einer Tumorerkrankung. Entweder die Patienten befanden sich bei den Untersuchungen im Zustand vor der (Rezidiv-) Operation, in der MTC-Gewebe histologisch nachgewiesen wurde. Oder es wurde zytologisch oder mit anderen Methoden (Röntgen, etc.) eine metastatische

Erkrankung nachgewiesen. Der Solbiati-Index gemessener Lymphknoten betrug kleiner 1,5.

## **2.6 Textverarbeitung und Auswertung**

Die Textverarbeitung erfolgte mit Microsoft Word 2000.

Die Daten wurden in einer Microsoft Excel Tabelle verwaltet.

Aus diesen Daten wurden mit dem Microsoft Excel Diagramm-Assistenten Diagramme angefertigt. Die Auswertung wurde graphisch vorgenommen.

### **3. Ergebnisse**

In dieser an der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität Würzburg durchgeführten Studie wurden insgesamt 38 Patienten untersucht, die sich im Rahmen der Nachsorge des bei diesen Patienten diagnostizierten medullären Schilddrüsenkarzinoms einem oder mehreren Pentagastrintests unterzogen haben. Es wurden lediglich die 129 Pentagastrintests in die Betrachtungen einbezogen, die bei den 38 Patienten nach dem Jahr 1997 durchgeführt wurden, da ab diesem Zeitpunkt ausschließlich der Kalzitinin-Assay der Firma Nichols verwendet wurde. Somit ist durch das einheitliche Testverfahren eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse gewährleistet.

#### **3.1 Zeitpunkt des maximal stimulierten Wertes im Pentagastrintest**

##### **3.1.1 Betrachtung der Tests aller Patienten**

Bei den 38 MTC-Patienten wurden insgesamt 129 Pentagastrintests durchgeführt. In 29 % der Fälle ( $n = 38$ ) wurde nach zwei Minuten der maximal stimulierte hCT-Wert gemessen. In 46 % der Fälle ( $n = 59$ ) wurde der maximal stimulierte hCT-Wert nach fünf Minuten erreicht. Bei 32 Tests (25 %) wurde die hCT-Sekretion nicht stimuliert und es kam nicht zu einem Anstieg.

##### **3.1.2 Betrachtung der Tests der Patienten mit sporadischem MTC**

Betrachtet man nur die Patienten mit sporadischem CCC so wurden hier 90 Tests durchgeführt. In 20 % ( $n = 18$ ) der durchgeführten Tests kam es nach zwei Minuten zum Anstieg auf den maximalen Wert. In 47 % ( $n = 42$ ) wurde der maximal stimulierte Wert nach fünf Minuten erreicht. Bei 30 Tests (33 %) gab es keinen Anstieg.

### 3.1.3 Betrachtung der Tests der Patienten mit MEN

Bei den Patienten mit MEN wurden 39 Pentagastrintests durchgeführt. Bei 51 % der Tests (n = 20) wurde der maximal stimulierte hCT-Wert nach zwei Minuten erreicht. In 44 % der Fälle (n = 17) wurde der maximale Wert nach fünf Minuten gemessen. In fünf Prozent (n = 2) gab es keinen Anstieg.

### 3.2 Basales versus stimuliertes hCT

Im Folgenden werden in verschiedenen Abbildungen die basalen und die stimulierten hCT-Werte der Patienten gegeneinander aufgetragen. Zunächst werden die hCT-Werte aller Patienten in einer Abbildung zusammengefasst. Dann werden die drei unterschiedlichen Gruppen (klinisch tumorfreie Patienten, Patienten mit unklarem Tumorstatus, tumorpositive Patienten) jeweils in einer eigenen Abbildung dargestellt. In der Gruppe der tumorfreien Patienten, die insgesamt 26 Patienten (elf Männer, 15 Frauen) umfasst, wurden 64 % der Tests (n = 83) durchgeführt. In der Gruppe mit unklarem Tumorstatus befinden sich sieben Patienten (sechs Frauen, ein Mann). In dieser Gruppe wurden 26 % der Tests (n = 33) gemacht. Die vier Männer und drei Frauen, die die Gruppe der tumorpositiven Patienten bilden, wurden insgesamt 13 Pentagastrintests (10 %) unterzogen (Tabelle 5).

Gruppe	n	m	w	T	%
tumorfrei	26	11	15	83	64
Status unklar	7	6	1	33	26
tumorpositiv	7	4	3	13	10

**Tabelle 5.** Anzahl der Patienten in den verschiedenen Gruppen und Anzahl der durchgeführten Pentagastrintests. n = Anzahl der Patienten, m = Anzahl der männlichen Patienten, w = Anzahl der weiblichen Patienten, T = Anzahl der durchgeführten Pentagastrintests, % = Anzahl der durchgeführten Pentagastrintests in Prozent

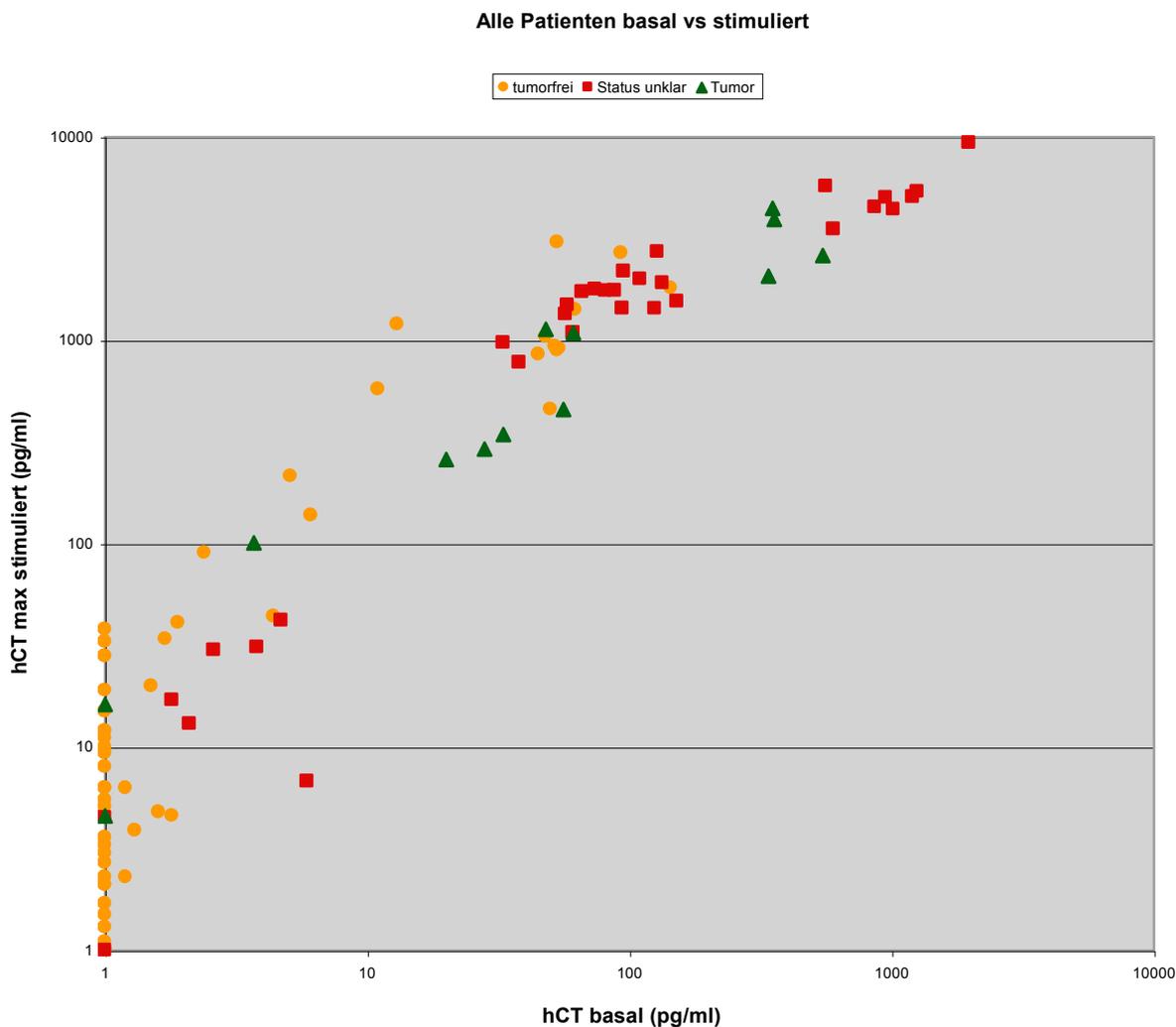
### 3.2.1 Gesamtbetrachtung aller Patienten

Die verwendete Abbildung, in die die Messwerte aus den Pentagastrintests eingetragen werden, ist folgendermaßen aufgebaut: auf der X-Achse werden die basalen hCT-Werte in pg/ml aufgetragen. Es wird eine logarithmische Skalierung verwendet, mit einem Minimum von eins, einem Maximum von 10000, einem Haupt- und einem Hilfsintervall von zehn und dem Schnittpunkt mit der Y-Achse bei eins.

Auf der Y-Achse werden die hCT-Werte in pg/ml aufgetragen, die durch Stimulation beim Pentagastrintest maximal erreicht wurden. Hier wird ebenfalls eine logarithmische Skalierung gewählt, mit einem Minimum bei eins, einem Maximum bei 10000, einem Haupt- und einem Hilfsintervall bei zehn und dem Schnittpunkt mit der X-Achse bei eins.

Messwerte, die einen hCT-Wert kleiner als eins ergeben, werden als eins angenommen, um sie in das Excel-Diagramm eingeben zu können. Die basalen und stimulierten hCT-Werte aller Patienten sind in Abbildung 2 aufgetragen.

Der kleinste Datenpunkt ergibt sich aus einem basalen hCT-Wert von einem pg/ml und einem maximal stimulierten hCT-Wert von ebenfalls einem pg/ml. Der größte Datenpunkt wird festgelegt durch die Koordinaten 1970 als basaler hCT-Wert in pg/ml und 9352 als maximal stimulierter hCT-Wert in pg/ml. Diese beiden Datenpunkte gehören zu verschiedenen Patienten.



**Abbildung 2.** Basale versus maximal stimulierte hCT-Werte aller Patienten (n=129)

Aus dieser Abbildung ist ersichtlich, dass sich eine abflachende Kurve ergibt.

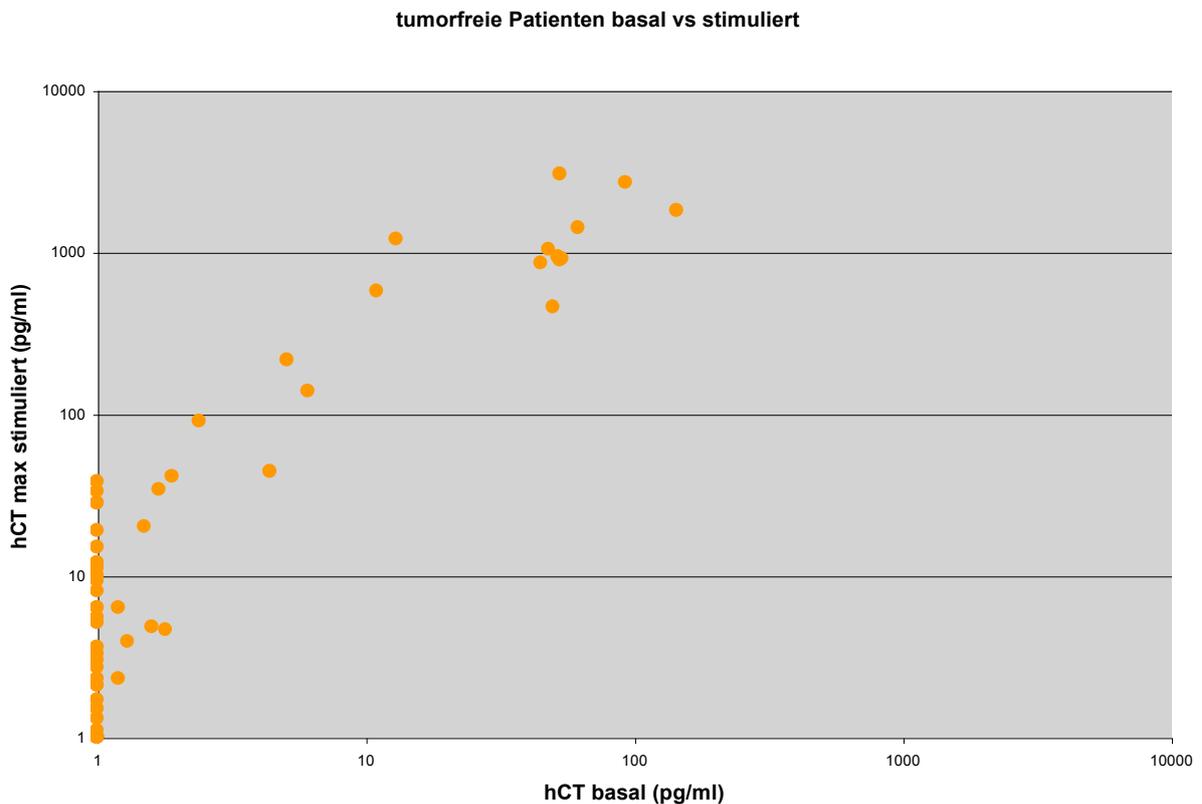
Eine Erklärung für das Abflachen ist die geringere Stimulierbarkeit eines ohnehin schon sehr hohen hCT-Basalwertes. So wurde z.B. im Pentagastrintest bei einem männlichen Patienten mit einem basalen hCT-Wert von 1203 pg/ml lediglich eine Steigerung um den Faktor 4,2 auf 5028 pg/ml gemessen.

Bei Vorliegen eines niedrigeren hCT-Basalwertes kam es sowohl zu sehr starken als auch nur zu geringen Steigerungen. Als Beispiel für eine sehr starke Stimulierung sei hier der basale hCT-Wert von 13 pg/ml einer weiblichen Patientin angeführt, der um den Faktor 92,3 auf 1200 pg/ml gesteigert wurde. Bei 32 Pentagastrintests kam es zu keinem Anstieg: sowohl basal als auch nach Stimulation lag ein hCT von einem pg/ml

vor. Einen genauen Überblick über die jeweiligen Faktoren, um die das basale hCT auf den maximalen hCT-Wert gesteigert wurde, verschafft Tabelle 1 im Anhang.

### 3.2.2 Tumorfremie Patienten

In der Gruppe der tumorfremien Patienten befinden sich insgesamt 26 Patienten (68,5 %). In dieser Gruppe wurden alles in allem 83 Pentagastrintests durchgeführt, das sind 64 % aller Tests (siehe Tabelle 5). Im Mittel wurde jeder Patient 3,2 Tests unterzogen, wobei die Spannweite von einem Test pro Patient bis neun Tests pro Patient reichte. Die basalen und stimulierten hCT-Werte der tumorfremien Patienten sind in Abbildung 3 dargestellt.



**Abbildung 3.** Basale versus maximal stimulierte hCT-Werte der tumorfremien Patienten (n=26)

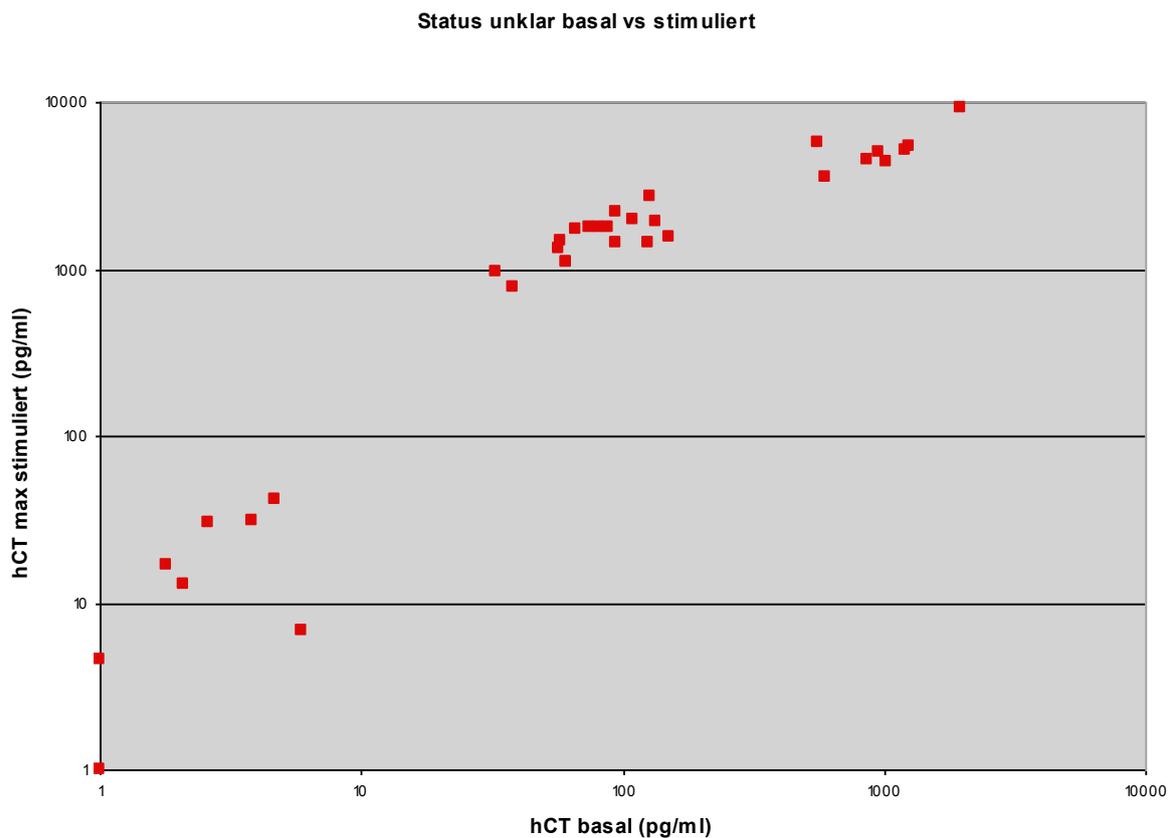
Bei 23 (88 %) der klinisch tumorfremien Patienten wurden basal hCT-Werte unterhalb zehn pg/ml und stimuliert unterhalb 100 pg/ml gemessen. Zwei Patienten (8 %) hatten basale hCT-Werte über zehn pg/ml und stimulierte hCT-Werte über 100 pg/ml. Eine

Patientin (4 %) hatte bei den ersten drei Tests hCT-Basalwerte unter 10 pg/ml, bei den weiteren drei Tests hCT-Basalwerte über 10 pg/ml; die stimulierten hCT-Werte lagen jedoch alle über 100 pg/ml.

### 3.2.3 Patienten mit unklarem Tumorstatus

In der Gruppe der Patienten mit unklarem Tumorstatus sind insgesamt sieben Patienten (18,5 %). In dieser Gruppe wurden 33 Pentagastrintests gemacht, was 26 % aller Tests entspricht (siehe Tabelle 5). Je Patient wurden im Durchschnitt 4,7 Tests gemacht, wobei die Anzahl dieser von zwei bei einem Patienten bis zu 10 bei einem anderen Patienten reichte.

In Abbildung 4 sind die basalen und die stimulierten hCT-Werte der Patienten eingetragen, bei welchen der Tumorstatus nicht eindeutig war.



**Abbildung 4.** Basale versus maximal stimulierte hCT-Werte der Patienten mit unklarem Tumorstatus (n=7)

In der Gruppe der Patienten mit fraglichem Tumorstatus wurden bei drei (43 %) basal hCT-Werte unter 10 pg/ml und stimuliert unter 100 pg/ml gemessen. Bei vier Patienten (57 %) lagen die Basalwerte über 10 pg/ml und die stimulierten hCT-Werte über 100 pg/ml. Diese hoch messbaren hCT-Werte weisen zwar auf Tumorpersistenz hin, welche durch weitere Untersuchungen allerdings klinisch nicht bewiesen werden konnte.

### **3.2.4 Tumorpositive Patienten**

Die Gruppe der eindeutig tumorpositiven Patienten umfasst fünf Patienten (13 %). Bei zwei männlichen Patienten, einer aus der Gruppe der tumorfreien Patienten und einer aus der Gruppe der Patienten mit unklarem Tumorstatus, wurde jeweils ein Pentagastrintest vor der in einem Fall kurativen und in dem anderen Fall fraglich kurativen Operation durchgeführt. Die bei diesen Tests sich ergebenden Messwerte wurden in die Gruppe der tumorpositiven Patienten aufgenommen, da die Patienten zu diesem Zeitpunkt ja sicher noch einen Tumor hatten.

In dieser Gruppe wurden insgesamt 13 Pentagastrintests gemacht. Das heißt zehn Prozent aller Tests wurden in der Gruppe der tumorpositiven Patienten durchgeführt (siehe Tabelle 5).

Geht man von sieben tumorpositiven Patienten aus, so wurden pro Patient 1,9 Tests gemacht, wobei die Anzahl der durchgeführten Tests von einem bis zu vier pro Patient reichte.

Geht man von den fünf sich auch nach der Operation noch in der Gruppe der tumorpositiven Patienten befindlichen Personen aus, so wurden pro Patient 2,2 Tests durchgeführt. Hier reichte die Spannweite ebenfalls von einem Test pro Patient bis zu vier Tests pro Patient.

Die basalen und die stimulierten hCT-Werte aller Patienten, bei denen klinische Anzeichen für eine Tumorerkrankung bestanden, sind in Abbildung 5 aufgetragen.

tumorpositive Patienten basal vs stimuliert

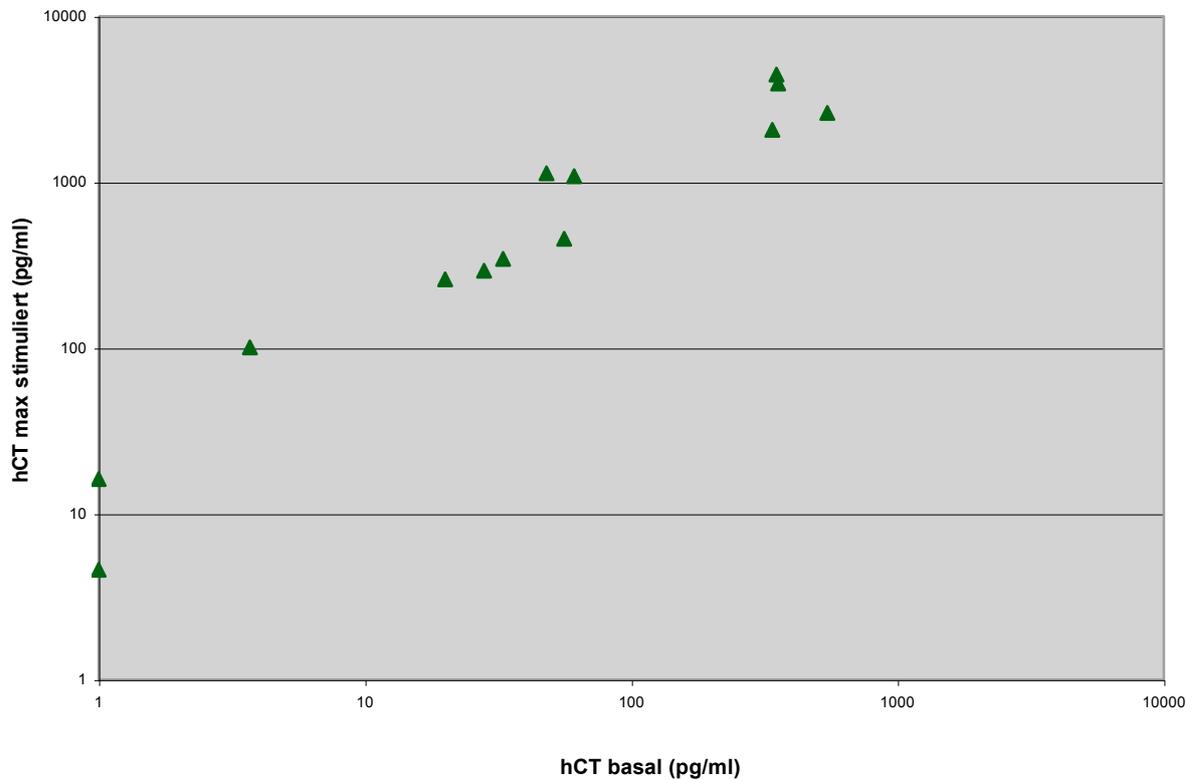


Abbildung 5. Basale versus maximal stimulierte hCT-Werte der tumorpositiven Patienten (n=5)

In der Gruppe der tumorpositiven Patienten wurden bei 86 % der Patienten basale hCT-Werte oberhalb 10 pg/ml und stimulierte hCT-Werte oberhalb 100 pg/ml gemessen. Bei einer Patientin lag in den ersten drei Tests der Basalwert unterhalb 10 pg/ml und bei einem weiteren Test darüber, wobei die stimulierten Werte bei den ersten zwei Tests unter und bei den weiteren zwei durchgeführten Stimulationstests über 100 pg/ml lagen.

### 3.3 Verlaufsbeobachtung

31 Patienten wurden mehr als einem Pentagastrintest unterzogen, so dass bei diesen eine Verlaufsbeobachtung vorgenommen werden kann. Die Abbildungen, in die die im Verlauf gemessenen basalen und maximal stimulierbaren hCT-Werte eingetragen werden, sind folgendermaßen aufgebaut: auf der X-Achse werden die Wochen aufgetragen. Für die Skalierung wird ein Minimum von Null (Zeitpunkt der ersten

Untersuchung), ein Maximum von 600, ein Hauptintervall von 100, ein Hilfsintervall von 20 und der Schnittpunkt mit der Y-Achse bei Null gewählt. Die Y-Achse hat eine logarithmische Skalierung, mit einem Minimum bei eins, einem Maximum bei 10000, einem Hauptintervall von zehn und dem Schnittpunkt mit der X-Achse bei eins. Betrachtet man die gemessenen Kalzitoninwerte über den jeweiligen Untersuchungszeitraum, so können die Verläufe zu drei unterschiedlichen Gruppen zusammengefasst werden.

### 3.3.1 Patienten mit basalen hCT-Werten unterhalb 10 pg/ml und stimulierten hCT-Werten unterhalb 100 pg/ml

Zum einen gibt es eine Gruppe von Patienten, bei denen die basalen hCT-Werte im gesamten Verlauf unter 10 pg/ml lagen und auch die hCT-Werte, die nach Stimulation mit Pentagastrin gemessen wurden, 100 pg/ml nicht überschritten. Diese Gruppe besteht aus 20 Patienten (65 %). Abbildung 6 gibt beispielhaft wieder, wie ein solcher Krankheitsverlauf aussieht.

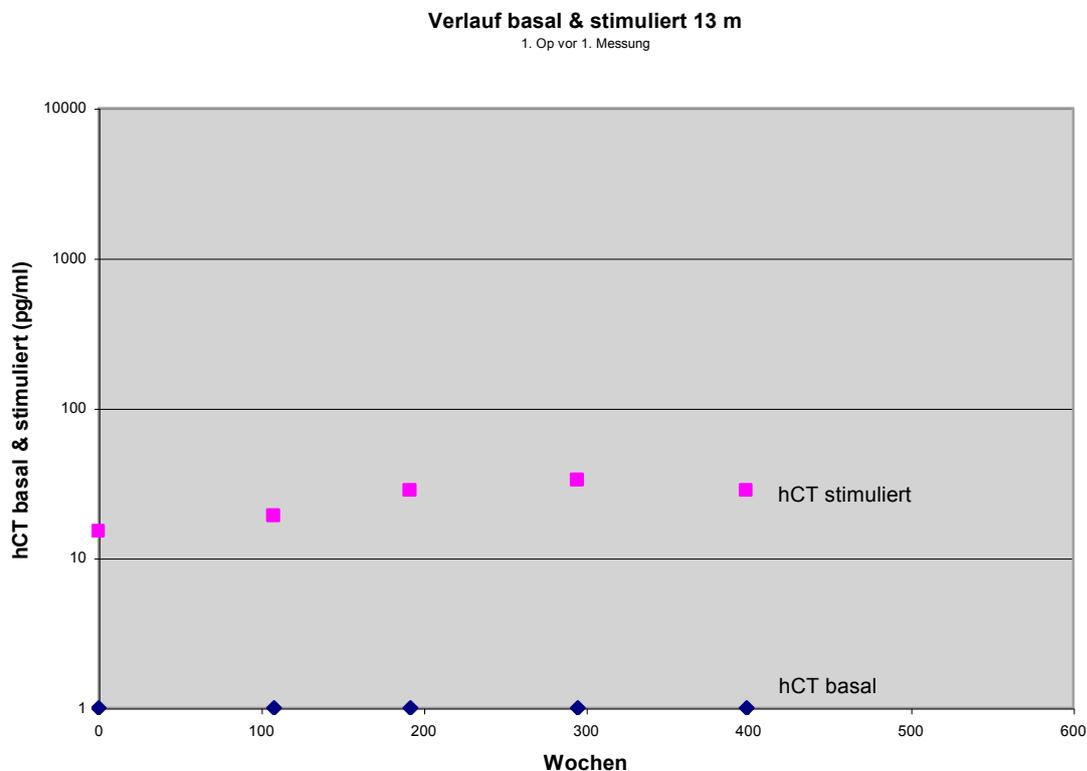
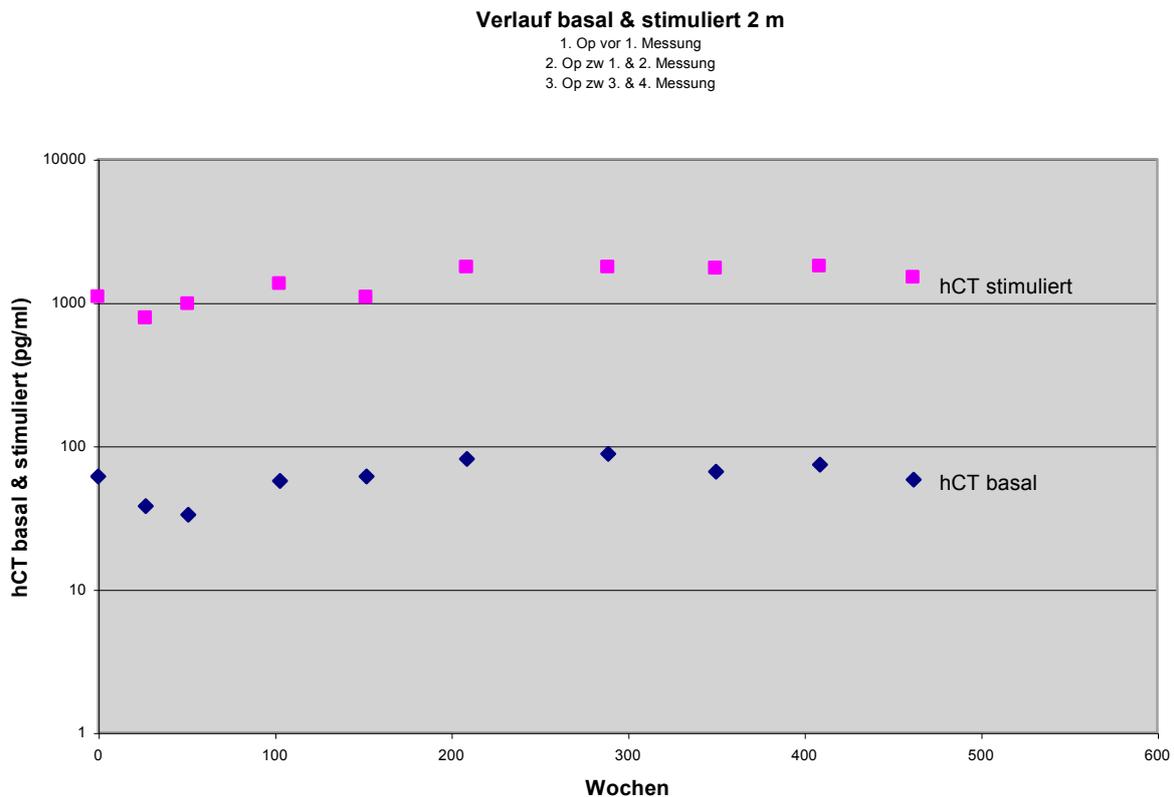


Abbildung 6. Basalwerte unter 10 pg/ml und stimulierte hCT-Werte unter 100 pg/ml (Patient H. S.)

### 3.3.2 Patienten mit basalen hCT-Werten über 10 pg/ml und stimulierten hCT-Werten über 100 pg/ml

Zum anderen gibt es eine Gruppe von Patienten, bei denen sowohl die Basalwerte über 10 pg/ml als auch die stimulierten hCT-Werte über 100 pg/ml betragen. In dieser Gruppe befinden sich neun Patienten (29 %). Beispielhaft für diese Gruppe ist ein Krankheitsverlauf in Abbildung 7 dargestellt.

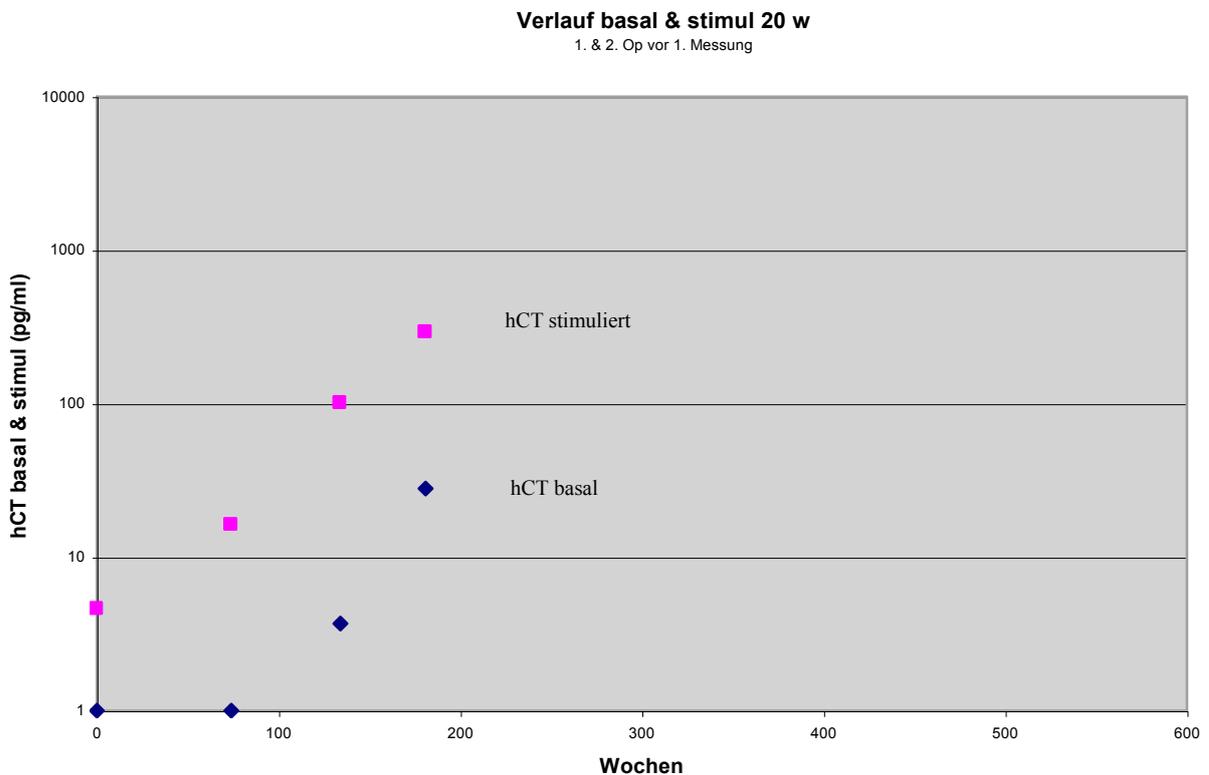


*Abbildung 7. Basale hCT-Werte oberhalb 10 pg/ml und stimulierte hCT-Werte oberhalb 100 pg/ml (Patient B. O.)*

### 3.3.3 Patienten mit basalen hCT-Werten unterhalb 10 pg/ml und stimulierten hCT-Werten oberhalb 100 pg/ml

Bei der weiteren Gruppe, die sich aus zwei weiblichen Patientinnen (6 %) zusammensetzt, zeigte sich im Pentagastrin-Stimulationstest schon etwas früher ein Anstieg als beim lediglich basal gemessenen Kalzitinin.

Bei einer der beiden Patientinnen, die zur Gruppe ‚tumorpositive Patienten‘ gehörte, wurden in den ersten drei durchgeführten Messungen Basalwerte unter 10 pg/ml festgestellt, der vierte basale hCT-Wert lag über 10 pg/ml. Bei den stimulierten hCT-Werten verhielt es sich so, dass bei den ersten beiden Pentagastrintests Werte unterhalb 100 pg/ml und bei den letzten beiden Tests Werte darüber gemessen wurden. Der Verlauf der basalen und stimulierten hCT-Werte dieser Patientin ist in Abbildung 8 dargestellt.



**Abbildung 8.** *Vierter basaler hCT-Wert über 10 pg/ml und dritter und vierter stimulierter hCT-Wert über 100 pg/ml (Patient L. R.)*

Bei der anderen der beiden Patientinnen, die der Gruppe ‚tumorfremie Patienten‘ zugeteilt wurde, wurden insgesamt sechs Pentagastrinstimulationstests durchgeführt. Die ersten drei basal gemessenen hCT-Werte lagen unter 10 pg/ml und die weiteren drei Basalwerte über 10 pg/ml. Die Werte nach Stimulation lagen ab der ersten Messung über 100 pg/ml. Der Krankheitsverlauf dieser Patientin ist aus Abbildung 9 ersichtlich.

### Verlauf basal & stimuliert 31 w

1. Op vor 1. Messung

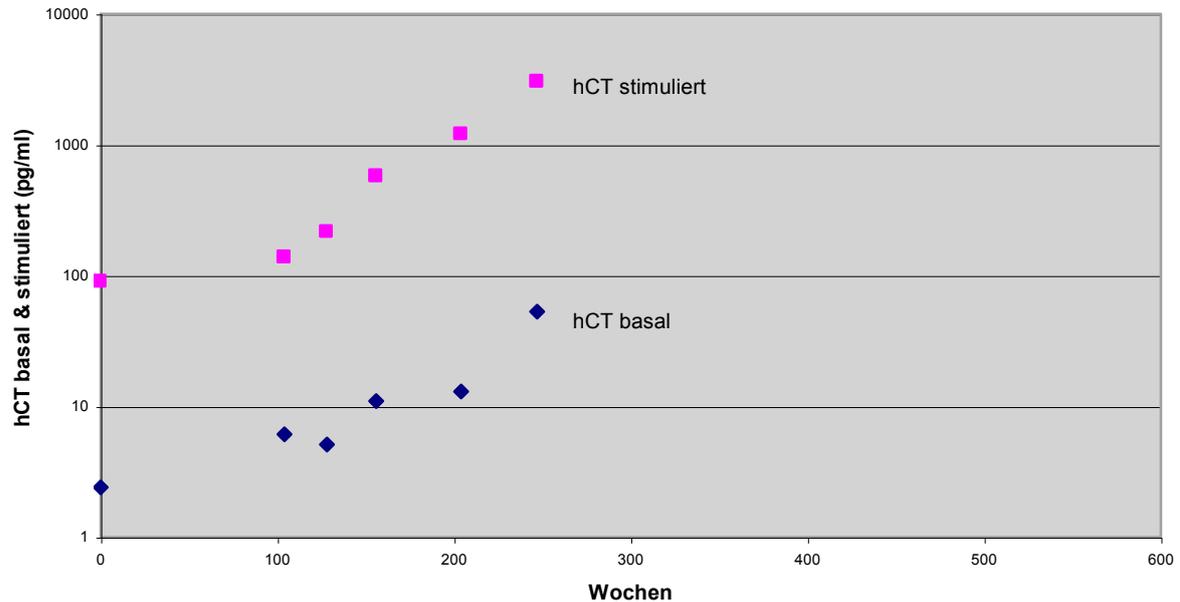


Abbildung 9. Die letzten drei basalen hCT-Werte über 10 pg/ml und alle stimulierten hCT-Werte über 100 pg/ml (Patient S. H.)

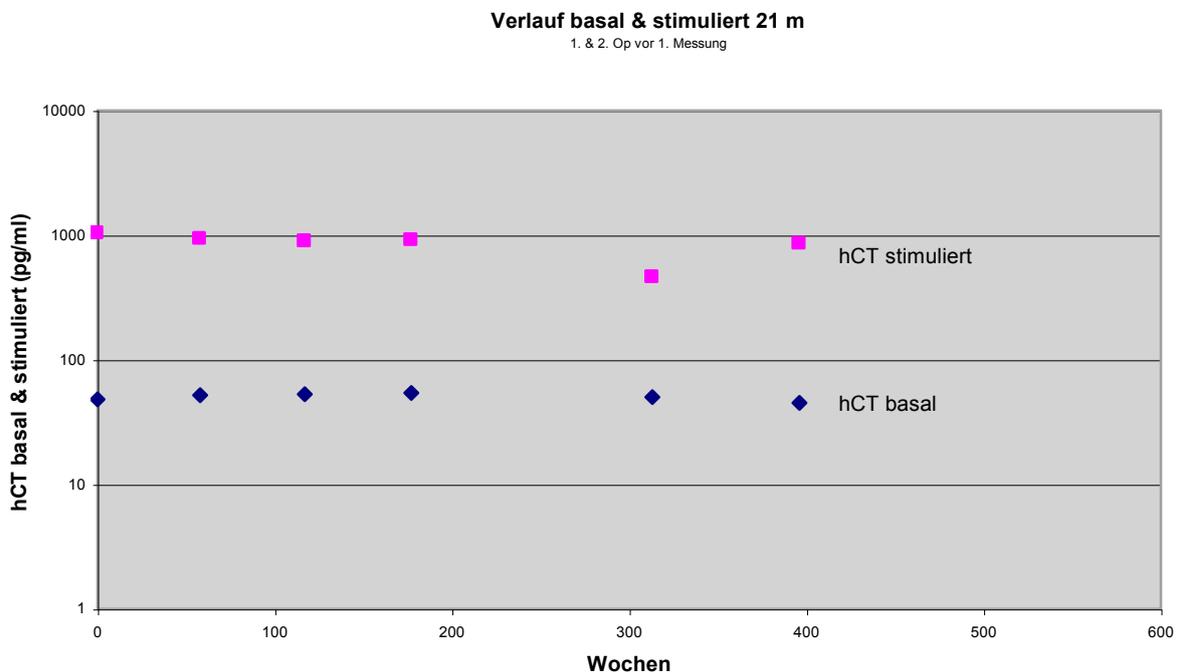
## 3.4 Charakteristische Krankheitsverläufe

### 3.4.1 Patient L. K.

Der männliche Patient L. K. unterzog sich im Alter von 43 Jahren einer subtotalen Strumektomie, bei der histologisch ein MTC festgestellt wurde. Kurz darauf wurde eine Nachresektion des Strumarestgewebes durchgeführt, wobei das dabei entnommene Gewebe, sowohl der Schilddrüse als auch der Lymphknoten, tumorfrei waren. Bei den in der Nachsorge routinemäßig durchgeführten Sonographie-Untersuchungen konnte kein Schilddrüsenrestgewebe mehr abgegrenzt werden. Des weiteren waren im Ultraschall auch keine Lymphknoten abgrenzbar, weder am Hals noch im Abdomen. Von Beginn der Messungen an zeigten die basalen hCT-Werte mit über 10 pg/ml ebenso wie die im Pentagastrintest stimulierten hCT-Werte mit über 100 pg/ml erhöhte Ergebnisse. Es kam allerdings nicht zum Ansteigen der Werte, sondern sie lagen ungefähr gleichbleibend darüber (Abbildung 10). Um eine Ursache für die erhöhten hCT-Werte zu finden, wurden, da im Ultraschall keine Strukturen auffällig waren,

weitere Untersuchungen gemacht. In den beiden in einem Abstand von zwei Jahren durchgeführten Skelettzintigraphien gab es beide Male keinen sicheren Hinweis für Metastasen. In den Röntgenaufnahmen des Thorax, die in zwei der sich anschließenden Nachsorgeuntersuchungen gemacht wurden, waren keine intrapulmonalen Rundherde erkennbar. Auch in der Octreotidszintigraphie gab es keinen Hinweis für eine pathologische Anreicherung. Dann wurden eine FDG-PET und etwas später ein CT von Thorax und Abdomen gemacht, wobei wiederum keine pathologischen Speicherherde oder Raumforderungen festgestellt werden konnten.

Der Patient hatte weder schilddrüsenpezifische noch lokal zervikale Beschwerden.



**Abbildung 10.** Darstellung der basalen und stimulierten hCT-Werte im Krankheitsverlauf des Patienten L. K.

### 3.4.2 Patient S. R.

Bei dem männlichen, 44jährigen Patienten S. R. wurde die Schilddrüse untersucht, wobei sich im Ultraschall ein Knoten darstellte. Die Zellen dieses Knotens, die durch eine Aspirationszytologie gewonnen wurden, waren verdächtig auf ein MTC. Da auch der präoperative basale hCT-Wert weit über 10 pg/ml lag war die Diagnose bestätigt. Eine Woche später wurde eine Thyreoidektomie mit funktioneller Neck dissection

beidseits samt Platysma durchgeführt. Die Histologie der Schilddrüse ergab ein MTC und in einem von 18 Lymphknoten wurden ebenfalls maligne Zellen entdeckt. In den nachfolgenden Ultraschalluntersuchungen war kein Restschilddrüsengewebe abgrenzbar und auch im Abdomen keine Raumforderung erkennbar. Bei der Sonographie des Halses wurden allerdings Lymphknoten festgestellt, die in ihrer Anzahl zunahmen. Der basal gemessene hCT-Wert lag über 10 pg/ml und befand sich im Ansteigen. Die nach Stimulation gemessenen Werte lagen über 100 pg/ml. In der Skelettszintigraphie gab es keinen sicheren Hinweis für Metastasen und im angefertigten Röntgen-Thorax konnten keine intrapulmonalen Rundherde gesehen werden. Bei der dann durchgeführten systematischen Lymphknotenausräumung zervikal rechts wurden sieben Lymphknoten entfernt, wobei sechs davon tumorfrei waren. Sonographisch waren im Anschluss zunächst keine Lymphknoten am Hals mehr erkennbar und auch im Abdomen gab es keine Raumforderung. Das Thoraxröntgenbild ließ keine intrapulmonalen Rundherde erkennen. Die basalen und stimulierten hCT-Werte, die seit der ersten Operation über 10 pg/ml bzw. 100 pg/ml lagen, stiegen weiter an. Dann wurden bei der sonographischen Untersuchung des Halses drei Lymphknoten auffällig und auch im MRT des Halses war ein Lymphknoten feststellbar. Deshalb unterzog sich der Patient S. R. einer erweiterten Rezervikotomie: es wurde eine systematische Mikrodissektion der Lymphknotenkompartimente K1-K3 durchgeführt. Von den 40 entfernten Lymphknoten wurden in drei Lymphknotenmetastasen gefunden. In der Nachsorge traten am Hals keine vergrößerten Lymphknoten mehr auf und sowohl die basal als auch die stimuliert gemessenen hCT-Werte lagen unter 10 pg/ml bzw. 100 pg/ml (Abbildung 11).

### Verlauf basal & stimuliert 32 m

1. & 2. Op vor 1. Messung  
3. Op zw 1. & 2. M

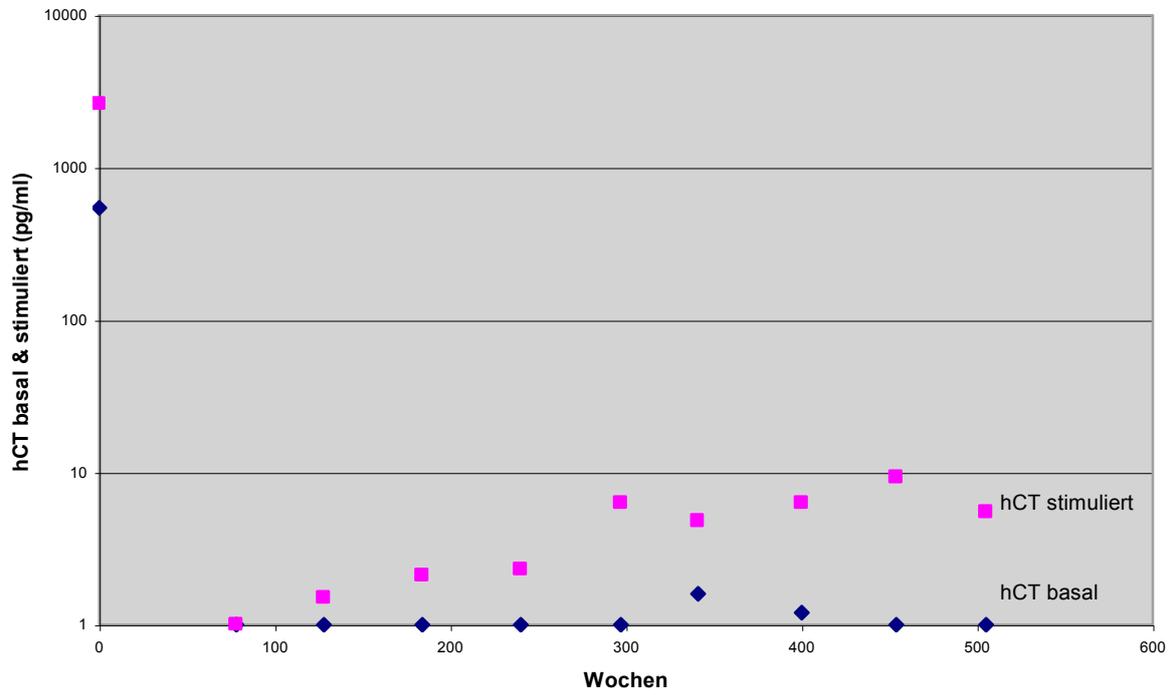


Abbildung 11. Darstellung der basalen und stimulierten hCT-Werte im Krankheitsverlauf des Patienten S. R.

#### 4. Diskussion

Kalzitonin ist der spezifischste und sensitivste Marker im follow-up der Patienten, die wegen eines MTC an der Schilddrüse operiert wurden (6; 14; 24; 58).

Bestand postoperativ keine Hyperkalzitoninämie, so wurde - neben einer klinischen Untersuchung, einer sonomorphologischen Untersuchung des Halses und der Bestimmung der Parameter fT3, TSH und CEA - der Kalzitoninwert zunächst alle sechs Monate basal und alle zwölf Monate nach Pentagastrinstimulation gemessen. Lag eine Hyperkalzitoninämie vor, so verkürzten sich die Abstände der Kontrollen und eine Lokalisationsdiagnostik kam hinzu. Diese umfasste gegebenenfalls eine Feinnadelpunktion, ein CT des Thorax, CT oder MRT des Halses, CT oder MRT der Leber, ein Knochenszintigramm, eine FDG-PET oder eine Octreotidszintigraphie (50).

Den Tumormarker hCT in der Verlaufskontrolle lediglich basal zu bestimmen und auf die Stimulierung durch Pentagastrin zu verzichten, ist nicht etabliert. Jedoch ist dieses Thema von Interesse, da Pentagastrin auf dem Pharmamarkt in Europa zunehmend schwieriger erhältlich ist (23); in den USA steht es überhaupt nicht mehr zur Verfügung, sodass ersatzweise auf eine Stimulation mit Kalzium zurückgegriffen werden muss (63).

In der hier vorliegenden Studie wurde untersucht, welchen Stellenwert die basale im Vergleich zur Pentagastrin-stimulierten hCT-Bestimmung in der Nachsorge von Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom einnimmt.

Im Einklang mit der Arbeit von Karges et al. wurde auch in dieser Studie (Tabelle 1 im Anhang) eine enge Korrelation zwischen basal und stimuliert gemessenen hCT-Werten in einem Individuum festgestellt (27). So wurden bei 88 % der klinisch tumorfreien Patienten basal hCT-Werte unter 10 pg/ml und stimuliert unter 100 pg/ml gemessen. In der Gruppe der tumorpositiven Patienten lagen die basalen und stimulierten hCT-Werte bei 86 % der Patienten über 10 pg/ml bzw. 100 pg/ml.

Bei zwei Patientinnen aus dem untersuchten Kollektiv zeigte jedoch der durch Pentagastrin stimulierte hCT-Wert früher einen Anstieg an als der lediglich basal gemessene hCT-Wert. Eine der beiden Patientinnen (L. R.) wurde der Gruppe der tumorpositiven Patienten zugeteilt, da bei ihr Hinweise für Metastasen des MTC gefunden werden konnten. Die andere der beiden Patientinnen (S. H.) wies klinisch keinerlei Anzeichen für ein Rezidiv oder eine Metastasierung des MTC auf und wurde der Gruppe der tumorfreien Patienten zugeteilt. Diese Patientin hatte basale hCT-Werte bis 53 pg/ml und stimulierte hCT-Werte bis 3039 pg/ml. Nach Wells, Gimm und Machens sprechen erhöhte hCT-Werte nach einer Tumorentfernung nahezu sicher für eine Resterkrankung (18; 31; 63), sodass diese Einteilung retrospektiv mit hoher Wahrscheinlichkeit falsch ist.

8 % aus der Gruppe ‚tumorfreie Patienten‘ zeigten Basalwerte über 10 pg/ml und stimulierte Werte über 100 pg/ml. Da erhöhte Kalzitronkonzentrationen in der Nachsorge des MTC sehr wahrscheinlich auf ein Rezidiv oder eine Metastasierung hinweisen, ist auch diese Einteilung rückblickend nicht richtig.

Im Folgenden soll versucht werden zu klären, warum diese drei Patienten (S. H., L. K., K. O.), die klinisch tumorfrei erschienen, erhöhte hCT-Werte aufwiesen. So stellten Raue et al. fest, dass man häufig trotz biochemischem Nachweis einer Metastasierung durch erhöhte hCT-Spiegel bis 1000 pg/ml keinen sicheren morphologischen Hinweis auf die Lokalisation der Metastasen erhält. Dies hängt damit zusammen, dass die hCT-Bestimmung in ihrer Sensitivität zum Nachweis von Persistenz oder Rezidiv von medullärem Schilddrüsenkarzinomgewebe allen anderen Methoden überlegen ist. In den Fällen, in welchen es trotz erhöhter hCT-Spiegel keinen Hinweis auf die Lokalisation der Metastasen gibt, ist von einer disseminierten pulmonalen oder hepatischen Metastasierung auszugehen (49). Auch durch das Vorliegen verbliebener lymphatischer Mikrometastasen lässt sich eine Erhöhung des Serumkalzitronins bei negativer Bildgebung erklären (50). So fanden sich auch bei den Patienten S. H., L. K. und K. O. sehr hohe hCT-Werte, obwohl sie postoperativ klinisch tumorfrei erschienen. Eine Fehlerquelle für falsch positive Werte können zu frühe postoperative Bestimmungen sein. Bei den Patienten aus der eigenen Studie handelt es sich allerdings um valide Bestimmungen, da in jedem Fall die Operation länger als zwei Monate zurück lag.

In der Literatur gibt es unterschiedliche Angaben darüber, ab welchem hCT-Wert die Bildgebung positiv wird. So setzten Raue et al. (s.o.) den Schwellenwert, ab dem die bildgebenden Verfahren Hinweise für Tumorgewebe geben, bei einem Kalzitoninspiegel von 1000 pg/ml an.

In einer Studie von Pellegriti et al. wurde bei 18 von 63 Patienten ein Rezidiv oder die Persistenz eines MTC durch bildgebende Verfahren (Sono, CT, MRT, Szintigraphie) festgestellt. Der kleinste hCT-Wert, bei dem die Bildgebung positiv wurde, betrug 1 pg/ml. Der Median lag bei 1481 pg/ml (45).

Barbet et al. betrachteten in ihrer Arbeit 44 Patienten. Bei 15 dieser Patienten zeigte die konventionelle Diagnostik (Sono, CT, MRT) Hinweise auf Tumorgewebe. 135 pg/ml wurde als kleinster hCT-Wert bei den Patienten mit positiver Bildgebung gemessen. Der Median lag bei 1483 pg/ml (2).

In der eigenen Arbeit wurde in der Gruppe der tumorpositiven Patienten, also mit Tumornachweis in der Bildgebung (Sono, konventionelles Röntgen, CT, MRT), als kleinster hCT-Wert 1 pg/ml gemessen. Die Patientin (L. R.), die den Wert von 1 pg/ml aufwies, wurde aufgrund klinischer Kriterien in die Gruppe ‚tumorpositive Patienten‘ eingeteilt. Auch Pellegriti et al. fanden bei drei der 18 Patienten, bei welchen es in der Bildgebung Hinweise auf ein Rezidiv oder Metastasen gab, basale hCT-Werte unterhalb der Nachweisgrenze (45). Allerdings schließt ein Kalzitoninwert unter 10 pg/ml ein MTC praktisch aus, so dass man sich fragen muss, ob die Auffälligkeiten in der Bildgebung tatsächlich mit dem MTC zusammen hingen. Giraudet et al. fanden bei 45 von 55 untersuchten Patienten mit erhöhten hCT-Werten in der Bildgebung (Sono, CT, MRT, FDG-PET) Hinweise für Tumorgewebe. Der kleinste hCT-Wert, der gemessen wurde, betrug 21 pg/ml. Der Median lag bei 1534 pg/ml (19).

Oudoux et al. untersuchten in ihrer Arbeit 33 Patienten mit erhöhten hCT-Werten, wobei sich bei 30 in CT, MRT und Immunszintigraphie nach Radioimmunotherapie metastasenverdächtige Läsionen darstellten. Bei den übrigen drei Patienten konnte der Tumor mit Hilfe von FDG-PET lokalisiert werden. Der kleinste hCT-Wert, bei dem die Bildgebung positiv wurde, betrug 171 pg/ml; der Median lag bei 3981 pg/ml (43) (siehe Tabelle 6).

In den Arbeiten von Giraudet et al. und Oudoux et al. wurde nicht ausdrücklich erwähnt, welcher Untersuchung der jeweilige Patient bei welchem hCT-Wert

unterzogen wurde, so dass in diesen Fällen nicht nur die Ergebnisse aus den konventionellen bildgebenden Verfahren, sondern auch die Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen (FDG-PET) zusammengefasst wurden.

	n	hCT min (pg/ml)	Median (pg/ml)
Pellegriti, 2003	18	1	1481
Barbet, 1998	15	135	1483
eigene Studie, 2007	7	1	48
Giraudet, 2007	45	21	1534
Oudoux, 2007	30	171	3981

**Tabelle 6.** *Kleinster (hCT min) Kalzitininwert und Median, ab dem die Diagnostik in diesen Studien positiv wurde; n = Anzahl der Studienteilnehmer mit positiver Bildgebung*

Zentrales Thema einiger Studien ist der Einsatz von FDG-PET in der Nachsorge des MTC. Die Sensitivität der <sup>18</sup>F-FDG-PET übersteigt die anderer bildgebender Verfahren, vor allem in der Lokalisation zervikaler, supraklavikulärer und mediastinaler Lymphknoten (10; 43; 52; 57).

Im Folgenden soll genauer beleuchtet werden, ab welchem hCT-Wert die FDG-PET in den verschiedenen Studien positiv wurde. Bei dem Kollektiv von 15 Patienten aus der Studie von Beuthien-Baumann et al. wurde in der herkömmlichen bildgebenden Diagnostik kein Tumor entdeckt. Die durchgeführte FDG-PET zeigte jedoch bei sieben Patienten Hinweise für Tumorgewebe, wobei der kleinste basale hCT-Wert 49 pg/ml betrug (siehe Anhang Tabelle 2) (5). Die Arbeitsgruppe um Iagaru fand bei 13 untersuchten Patienten mit konventionellen bildgebenden Verfahren keine Hinweise auf die Tumorlokalisation. In der FDG-PET zeigten allerdings sieben Patienten verdächtige Läsionen. Bei diesen Patienten wurde als kleinster hCT-Wert 132 pg/ml gemessen (siehe Anhang Tabelle 3) (26). Ong et al. untersuchten im Rahmen ihrer Studie 28 Patienten mit erhöhten hCT-Werten. Der kleinste basale hCT-Wert mit positiver FDG-PET lag bei 514 pg/ml. Ong et al. setzten willkürlich den Grenzwert bei 1000 pg/ml an und fanden für Patienten darüber eine Sensitivität von 78 % (42). In der Arbeitsgruppe um Giraudet wurden 55 Patienten mit erhöhten hCT-Werten untersucht. Der kleinste hCT-Wert bei dem die FDG-PET positiv wurde betrug 51 pg/ml (19). In der Studie von

Brandt-Mainz et al. konnten bei 13 von 17 Patienten mit erhöhten hCT-Werten in der FDG-PET Hinweise für Metastasen gefunden werden, wobei als niedrigster hCT-Wert 50 pg/ml gemessen wurde (7). Rubello et al. untersuchten eine Gruppe von 19 MTC-Patienten mit erhöhten basalen hCT-Werten. Bei 15 der 19 Patienten zeigte das FDG-PET/CT metastasenverdächtige Läsionen; hier lag der kleinste hCT-Wert bei 590 pg/ml. Die Sensitivität betrug 79 % (52), ganz ähnlich zu den Ergebnissen der Studien von Brandt-Mainz et al., Iagaru et al, Ong et al. und Oudoux et al. (7; 26; 42; 43). Trotz der vielversprechenden Ergebnisse empfahl Rubello den gemeinsamen Einsatz verschiedener bildgebender Verfahren in der Nachsorge von Patienten mit erhöhten hCT-Werten, da seinen Untersuchungen nur ein kleines Patientenkollektiv zugrunde lag (52).

In der eigenen Studie wurde bei zehn Patienten eine FDG-PET durchgeführt, nachdem in der vorausgegangenen bildgebenden Diagnostik (Sonographie, konventionelles Röntgen, CT, MRT) keine Tumorerkrankungen detektiert werden konnten. Fünf Untersuchungen ergaben eine positive FDG-PET, wobei der kleinste hCT-Wert 93 pg/ml betrug (siehe Anhang Tabelle 4). Tabelle 7 fasst die Ergebnisse aus den verschiedenen Studien mit positiver FDG-PET zusammen.

	hCT min (pg/ml)
Beuthien-Baumann	49
Iagaru	132
Ong	514
Giraudet	51
Brandt-Mainz	50
Rubello	590
eigene Studie	93

**Tabelle 7.** *Kleinster hCT-Wert (hCT min) bei positiver FDG-PET*

1000 pg/ml als Grenzwert anzunehmen erscheint aufgrund der Sensitivität von nahezu 80 % angemessen (7; 26; 43; 48; 49). Auch aus den Studien von Barbet, Giraudet und Pellegriti ist ersichtlich, dass der hCT-Median bei den Patienten mit positiver Bildgebung in etwa in diesem Bereich liegt (ca. 1500 pg/ml) (2; 19; 45). Allerdings

kann es auch vorkommen, dass trotz hCT-Werten über 1000 pg/ml in der FDG-PET kein Hinweis für ein Rezidiv oder eine Metastasierung zu finden ist (siehe Tabelle 2 und 3 im Anhang). So wurde auch bei der Patientin S. H., trotz stark erhöhter hCT-Werte bis 3039 pg/ml, kein morphologisches Korrelat gefunden.

Die Prognose des medullären Schilddrüsenkarzinoms ist mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 87 % und einer 10-Jahres-Überlebensrate von 76 % gut (47).

Dass es postoperativ nicht zu einer Normalisierung des hCT-Spiegels (also nicht zu einer biochemischen Remission) kommt, ist nach Moley bei Patienten mit MTC ein häufiges Phänomen (39).

Reiners spricht von ca. 50 % der Patienten, die postoperativ als biochemisch geheilt angesehen werden können (50). In anderen Arbeiten wurde bei Patienten mit Lymphknoten-negativem MTC postoperativ in 83-95 % der Fälle eine biochemische Remission beschrieben (12; 56; 61). In der vorliegenden Studie konnten 65 % aller Patienten als biochemisch geheilt angesehen werden. Bei 29 % der Patienten bestand eine persistierende Hyperkalzitoninämie. Sechs Prozent zeigten nach anfänglicher biochemischer Remission einen Anstieg der Basalwerte über 10 pg/ml und der stimulierten hCT-Werte über 100 pg/ml.

Auch Modigliani stellte fest, dass Patienten postoperativ nach initialer biochemischer Remission im Laufe der Monate oder Jahre erhöhte hCT-Werte entwickeln können (38). In der Arbeitsgruppe um Franc ist von 3,3 % der Patienten die Rede, bei denen in einem Zeitraum zwischen 0,7 und 7,5 Jahren nach Operation nach initialer biochemischer Remission erhöhte hCT-Werte gemessen wurden (17).

In der eigenen Studie kam es bei zwei der 38 Patienten nach der Operation zu einem Absinken der basalen hCT-Werte unter 10 pg/ml und dann im Laufe von drei (S. H.) bzw. vier Jahren (L. R.) zu einem allmählichen Anstieg. Es handelte sich also bei diesem Patientenkollektiv, ähnlich wie bei Franc, um einen Anteil von 6 %.

In der eigenen Arbeit wurde des Weiteren genauer betrachtet, ob sich der Anstieg der hCT-Werte bei diesen 6 % gleichermaßen im basalen wie auch im stimulierten Verlauf abzeichnet, oder ob die stimuliert gemessenen hCT-Werte eine stärkere Aussagekraft besitzen.

Bei der Patientin L. R. zeigte der stimulierte hCT-Wert bereits einen Anstieg über 100 pg/ml an, während der basal gemessene hCT-Wert erst ein Jahr später über 10 pg/ml lag. Bei der Patientin S. H. wurde das Ansteigen des stimulierten Wertes sogar drei Jahre und drei Monate früher auffällig.

Da außer der Operation keine kurativen Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen, ist die frühzeitige Diagnosestellung eines Rezidivs oder operabler Metastasen von äußerster Wichtigkeit. Durch den kombinierten Einsatz verschiedener bildgebender Verfahren mit anschließender chirurgischer Intervention kann den Patienten dann eine angemessene Therapie zu Teil werden (27; 52).

Würden die hCT-Werte lediglich basal bestimmt werden, wären in den beiden Fällen aus dem Patientenkollektiv ein Jahr bzw. drei Jahre verloren, die so für die Diagnosestellung und Therapieeinleitung genutzt werden konnten.

Auf den Pentagastrintest zu verzichten, würde also Nachteile für (nur) sechs Prozent des untersuchten Patientenkollektivs bedeuten.

Die Verallgemeinerung der Ergebnisse dieser Arbeit ist jedoch kritisch zu handhaben, da es sich mit 38 Patienten um nur einen kleinen Stichprobenumfang handelt. Bei einer so kleinen Serie ist es schwierig, generelle und allgemein gültige Aussagen für MTC-Patienten treffen zu können. Hierzu müsste eine größere Patientenzahl betrachtet werden.

Hodak kam in seiner Arbeit, in der allerdings nicht wie in dieser Arbeit die Nachsorge, sondern das Routinescreening von Patienten mit Knoten der Schilddrüse oder einer anderen Schilddrüsenerkrankung untersucht wurde, zu dem Schluss, dass es zur Zeit nicht berechtigt ist, die basalen hCT-Spiegel zu messen ohne die Stimulierung durch Pentagastrin als Bestätigungstest zu nutzen (23).

Die Untersuchungen von Lips et al. ergaben ebenfalls, dass stimulierte Kalzitininwerte in der Nachsorge zum Nachweis der Heilung sensitiver sind als Basalwerte (30).

Wieviel quantitativ sensitiver die stimulierten im Vergleich zu den basalen Werten sind, wurde in dem Artikel von Lips et al. leider nicht erwähnt.

Niccoli et al. wiesen in ihrer Arbeit darauf hin, dass besonders in den Fällen, in denen nur eine milde Hyperkalzitoniämie besteht, die Durchführung eines Pentagastrintests angezeigt ist. Bei ohnehin schon sehr hohen basalen hCT-Werten in der Nachsorge muss von Tumorpositivität ausgegangen werden. In der Studie von Niccoli et al. waren

ein Rezidiv oder Metastasen ab einem basalen hCT-Wert von mehr als 35 pg/ml in Betracht zu ziehen. In dieser Studie wurden ab einem hCT-Spiegel in dieser Höhe keine falsch positiven Diagnosen gestellt (40). Allerdings darf nicht der Umkehrschluss daraus gezogen werden, dass bei einem hCT unter diesem Wert kein Tumorgewebe vorliegt. In der eigenen Studie lagen zwei der tumorpositiven Patienten unter dem Wert von 35 pg/ml. Der Pentagstrintest führte in diesen Fällen zu einem Anstieg über 100 pg/ml und bestätigte damit die Diagnose Rezidiv bzw. Metastasierung.

Reiners wies darauf hin, dass die hohe Sensitivität der hCT-Bestimmung - insbesondere stimuliert - zu einer frühzeitigen Detektion einer noch subklinischen residuellen Erkrankung führt (50). Auch Schlumberger und Wells bezeichneten den Pentagastrinstimulationstest als wichtigste Methode für die Diagnosestellung eines Tumorrezidivs oder einer Metastasierung bei Patienten mit familiärem und sporadischem MTC (54; 64).

Das weitere Vorgehen nach Feststellung eines erhöhten hCT-Werts - mit allen sich anschließenden diagnostischen und therapeutischen Interventionen - muss unter sorgfältiger Abwägung von Nutzen und Risiko geschehen, da die Lebensqualität durch einen erhöhten hCT-Spiegel nicht beeinträchtigt ist und es auch kaum einen kurativen Therapieansatz gibt (48).

Eine Hyperkalzitoninämie muss als Ursache allerdings nicht unbedingt ein C-Zell-Karzinom haben. Da in der vorliegenden Studie jedoch bei den Patienten die Diagnose MTC bestätigt war und die hCT-Werte im Verlauf der Nachsorge betrachtet wurden, ist in diesen Fällen eine andere Ursache als ein MTC eher unwahrscheinlich.

Es soll abschließend trotzdem kurz auf den Einsatz des Pentagastrintests zur Klärung unspezifischer Erhöhungen des basalen hCT hingewiesen werden.

In der Tat können erhöhte Kalzitoninwerte auch auf Krankheiten außerhalb der Schilddrüse zurückzuführen sein (32; 36; 59). Machens führte in diesem Zusammenhang unter anderem folgende Erkrankungen auf: chronische Niereninsuffizienz, kleinzellige Bronchialkarzinome, chronische Lungenkrankheiten und neuroendokrine Pankreastumoren (32). Auch die Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren wie Omeprazol kann zu einer milden Hyperkalzitoninämie führen (15). Mirallié besteht in diesen Fällen auf einen Pentagastrin-stimulierten hCT-

Wert, da der hCT-Wert nach der Injektion nicht ansteigt, wenn die Ursache außerhalb der Schilddrüse liegt (36).

Eine Hyperkalzitoninämie ist also nicht hochspezifisch für eine C-Zell-Erkrankung der Schilddrüse. Der Anstieg der hCT-Werte nach Pentagastrininjektion dagegen ist eine spezifische Eigenschaft von C-Zell-Erkrankungen (3; 33; 66).

Ob es sich bei der C-Zell-Erkrankung um ein MTC oder eine CCH handelt ist durch den Pentagastrintest nicht zu unterscheiden. So wies Kaserer in seiner Studie darauf hin, dass der höchste hCT-Wert in den Fällen mit alleiniger CCH und der niedrigste Wert bei Patienten mit MTC sehr nah beieinander liegen können (29).

Aber man hat, wie bereits beschrieben, mit dem Pentagastrintest die Möglichkeit, eine Hyperkalzitoninämie mit Ursache in der Schilddrüse von einer Hyperkalzitoninämie anderer Ursache zu unterscheiden (32).

## 5. Zusammenfassung

Der spezifischste und sensitivste biochemische Tumormarker in der Diagnostik und Verlaufskontrolle des MTC ist Kalzitinin. Der hCT-Spiegel sollte nach totaler Thyreoidektomie nicht mehr messbar sein. Ein messbares hCT weist nach Therapie auf ein Rezidiv oder eine Metastasierung hin.

Die hCT-Sekretion kann durch Gastrin stimuliert werden, was beim Pentagastrin-Stimulationstest genutzt wird.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde untersucht, welchen Stellenwert die Bestimmung des basalen Kalzitinin im Vergleich zum Pentagastrin-stimulierten hCT in der Nachsorge des MTC einnimmt.

Hierzu wurden Krankheitsverlauf und Nachsorge von 38 MTC-Patienten der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität Würzburg retrospektiv ausgewertet.

Aus der Klinik ergibt sich folgende Gruppeneinteilung für die Patienten: 68,5 % sind in der Gruppe ‚tumorfremie Patienten‘, 18,5 % befinden sich in der Gruppe ‚Tumorstatus unklar‘ und 13 % bilden die Gruppe ‚tumorpositive Patienten‘.

Bei den 38 Patienten wurden insgesamt 129 Pentagastrin-Stimulationstests durchgeführt. Für die Bestimmung der hCT-Werte wurde in dieser Arbeit der Nichols Institute Diagnostics Chemiluminescence Calcitonin Assay verwendet.

In der Gruppe ‚tumorfremie Patienten‘ lagen 88 % der Patienten mit den basalen hCT-Werten unter 10 pg/ml und mit den stimulierten Werten unter 100 pg/ml. Acht Prozent der Patienten wiesen Basalwerte über 10 pg/ml und stimulierte hCT-Werte über 100 pg/ml auf. Unter Einbeziehung des Serumkalzitoinins ist die Einteilung als ‚tumorfremi‘ falsch, aber klinisch zeigten sie keinen Hinweis auf ein Rezidiv oder Metastasen. Bei vier Prozent der Patienten wurden in den ersten drei Messungen basale hCT-Werte unter, in den folgenden drei Messungen Basalwerte über 10 pg/ml festgestellt, wobei alle stimulierten Kalzitoininwerte 100 pg/ml überstiegen.

In der Gruppe ‚Tumorstatus unklar‘ befanden sich 43 % der Patienten mit den basalen Werten unter 10 pg/ml und mit den stimulierten Werten unter 100 pg/ml. 57 % der Patienten zeigten basale hCT-Werte über 10 pg/ml und stimulierte Werte über 100 pg/ml. Die zum Teil hoch messbaren hCT-Werte gaben zwar Hinweise auf

Tumorpersistenz, diese konnte jedoch durch weitere Untersuchungen nicht bewiesen werden.

Bei den tumorpositiven Patienten lagen 86 % der Patienten mit den basal gemessenen Werten über 10 pg/ml und mit den stimulierten hCT-Werten über 100 pg/ml. Bei 14 % der Patienten zeigten die ersten drei Messungen Basalwerte unter 10 pg/ml, die letzte Messung einen Wert über 10 pg/ml, während bei den stimulierten Werten die ersten zwei unterhalb 100 pg/ml und die letzten beiden über 100 pg/ml gemessen wurden.

Bei 31 Patienten wurde mehr als ein Pentagastrintest durchgeführt, so dass hier der Verlauf beobachtet werden kann. 65 % der Patienten lagen nach der operativen Entfernung des MTC mit den basalen hCT-Werten unter 10 pg/ml und mit den stimulierten unter 100 pg/ml. 29 % der Patienten wiesen Basalwerte und stimulierte hCT-Werte über 10 pg/ml bzw. 100 pg/ml auf. Bei sechs Prozent der Patienten fand sich nach anfänglicher biochemischer Remission ein hCT-Anstieg. Die im Pentagastrintest stimulierten hCT-Werte zeigten den Anstieg früher an als die lediglich basal gemessenen Werte: bei einer Patientin (L. R.) ein Jahr früher, bei einer anderen Patientin (S. H.) drei Jahre und drei Monate.

Auf den Pentagastrintest zu verzichten würde Nachteile für (nur) sechs Prozent des untersuchten Patientenkollektivs bedeuten.

Bei Feststellung erhöhter hCT-Werte in der Nachsorge von MTC-Patienten sollten die verschiedenen bildgebenden Verfahren gemeinsam eingesetzt werden, um Rezidive oder Metastasen lokalisieren zu können. So wird auch der Einsatz von FDG-PET in der Nachsorge von MTC-Patienten ab einem hCT-Wert über 1000 pg/ml aktuell diskutiert. Häufig kann jedoch trotz biochemischem Nachweis eines Rezidivs bzw. einer Metastasierung durch erhöhte hCT-Spiegel bis 1000 pg/ml kein sicherer morphologischer Hinweis auf die Lokalisation gefunden werden. Das liegt daran, dass die hCT-Bestimmung in ihrer Sensitivität allen anderen Methoden überlegen ist. Gibt es trotz erhöhter hCT-Spiegel keinen Hinweis auf die Lokalisation, ist von lymphatischen Mikrometastasen oder einer disseminierten pulmonalen bzw. hepatischen Metastasierung auszugehen. In der eigenen Studie liegt der Median der hCT-Werte, ab dem die bildgebenden Verfahren positiv werden, bei 48 pg/ml.

Zahlreiche Studien weisen auf die hohe Sensitivität insbesondere der stimulierten hCT-Werte hin. Auch das Ergebnis dieser Arbeit lässt den Schluss zu, dass der Pentagastrintest weiterhin ein wichtiger Bestandteil in der Nachsorge von Patienten mit MTC ist, da die stimulierten hCT-Werte im Einzelfall eine noch subklinische residuelle Erkrankung, Metastasierung oder ein Rezidiv frühzeitig detektieren.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Ainahi A, Kebbou M, Timinouni M, Benabdeljalil N, Oufara S. Treatment evaluation, follow-up and familial screening of medullary thyroid carcinoma by highly specific calcitonin measurements. *Indian J Cancer* 2006; 43: 75-9
2. Barbet J, Peltier P, Bardet S, Vuillez JP, Bachelot I, Denet S, Olivier P, Leccia F, Corcuff B, Huglo D, Proye C, Rouvier E, Meyer P, Chatal J. Radioimmunodetection of Medullary Thyroid Carcinoma Using Indium-111 Bivalent Hapten and Anti-CEA x Anti-DTPA-Indium Bispecific Antibody. *J Nucl Med* 1998; 39: 1172-1178
3. Barbot N, Calmettes C, Schuffenecker I, Saint-Andre JP, Franc P, Rohmer V, Jallet P, Bigorgne JC. Pentagastrin stimulation test and early diagnosis of medullary thyroid carcinoma using an immunoradiometric assay of calcitonin: comparison with geneti screening in hereditary medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 114-120
4. Baylin SB, de Bustros AC, Ball DW, Nelkin BD. Pathobiology of C-cells. *Monogr Pathol* 1993; 35: 63-71
5. Beuthien-Baumann B, Strumpf A, Zessin J, Bredow J, Kotzerke J. Diagnostic impact of PET with 18F-FDG, 18F-DOPA and 3-O-methyl-6-[18F]fluoro-DOPA in recurrent or metastatic medullary thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 1604-1609
6. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C, Conte-Devolx B, Falchetti A, Gheri RG, Libroia A, Lip C, Lombardi G, Mannelli M, Pacini F, Ponder B, Raue F, Skogseid B, Tamburrano G, Thakker R, Thompson N, Tomassetti P, Tonelli F, Wells SA, Marx SJ, Marx SJ Jr. Guidelines for

- diagnosis and therapy of multiple endocrine neoplasia type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5658-5671
7. Brandt-Mainz K, Müller SP, Görges R, Saller B, Bockisch A. The value of fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET in patients with medullary thyroid cancer. *Eur J Nucl Med* 2000; 27: 490-496
  8. Cohen R, Campos J, Salaün C, Heshmati HM, Kraimps JL, Proye C, Sarfati E, Henry JF, Niccoli-Sire P, Modigliani E, Group D'Etude Des Tumeurs A Calcitonin (GETC). Preoperative calcitonin levels are predictive of tumor size and postoperative normalization in medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 919-922
  9. Copp DH, Cameron EC, Cheney BA, Davidson AG, Henze KG. Evidence of Calcitonin – a new hormone from the parathyroid that lowers blood calcium. *Endocrinology* 1962; 70: 638
  10. De Groot J, Links T, Jager P, Kahraman T, Plukker JT. Impact of 18F-Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose Positron Emission Tomography (FDG-PET) in Patients with Biochemical Evidence of Recurrent or Residual Medullary Thyroid Cancer. *Ann Surg Oncol* 2004; 11: 786-794
  11. DeLellis RA. Multiple endocrine neoplasia syndromes revisited. Clinical, morphologic, and molecular features. *Lab Invest* 1995; 72: 494-505
  12. Dralle H, Damm I, Scheumann GF, Kotzerke J, Kupsch E. Frequency and significance of cervicomedial lymph node metastases in medullary thyroid carcinoma: results of a compartment-oriented microdissection method. *Henry Ford Hosp Med J* 1992, 40: 264-267
  13. Drews U. Taschenatlas der Embryologie. Farbtafeln von Astrid Rothenurger und Rüdiger Gay. – Stuttgart; New York: Thieme, 1993

14. Engelbach M, Görges R, Forst T, Pfützner A, Dawood R, Heerdt S, Kunt T, Bockisch A, Beyer J. Improved diagnostic methods in the follow-up of medullary thyroid carcinoma by highly specific calcitonin measurements. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1890-1894
15. Erdogan MF, Gullu S, Baskal N, Uysal AR, Kamel N, Erdogan G. Omeprazole: calcitonin stimulation test for the diagnosis, follow up and family screening in medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 897-899
16. Fink M, Weinhäusel A, Niederle B, Haas OA. Distinction between sporadic and hereditary medullary thyroid carcinoma (MTC) by mutation analysis of the ret proto-oncogene. *Int J Cancer* 1996; 69: 312-316
17. Franc S, Niccoli-Sire P, Cohen R, Bardet S, Maes B, Murat A, Krivitzky A, Modigliani E, French Medullary Study Group (GETC). Complete surgical lymph node resection does not prevent authentic recurrences of medullary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 55: 403-409
18. Gimm O, Ukkat J, Dralle H. Determinative factors of biochemical cure after primary and reoperative surgery for sporadic medullary thyroid carcinoma. *World J Surg* 1998; 22: 562-568
19. Giraudet A, Vanel D, Leboulleux S, Aupérin A, Dromain C, Chami L, Tovo N, Lumbroso J, Lassau N, Bonniaud G, Hartl D, Travagli J, Baudin E, Schlumberger M. Imaging medullary thyroid carcinoma with persistent elevated calcitonin levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 4185-4190
20. Görges R, Eising EG, Fotescu D, Renzing-Köhler K, Frilling A, Schmid KW, Bockisch A, Dirsch O. Diagnostic value of high-resolution B-mode and power-mode sonography in the follow-up of thyroid cancer. *Eur J Ultrasound* 2003; 16: 191-206

21. Hahm J, Lee MS, Min Y, Lee MK, Kim K, Nam S, Yang J, Chung J. Routine measurement of serum calcitonin is useful for early detection of medullary thyroid carcinoma in patients with nodular thyroid diseases. *Thyroid* 2001; 11: 73-80
22. Heshmati HM, Gharib HG, van Heerden JA, Sizemore GW. Advances and controversies in the diagnosis and management of medullary thyroid carcinoma. *Am J Med* 1997; 103: 60-69
23. Hodak SP, Burman KD. The Calcitonin Conundrum – Is It Time for Routine Measurement of Serum Calcitonin in Patients with Thyroid Nodules? *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 511-514
24. Hotze L, Schumm-Draeger P. *Schilddrüsenerkrankungen: Diagnose und Therapie*. Hrsg. von Henning Berlin. 5. erweiterte und vollständig überarbeitete Aufl. – Berlin: Berliner Med. Verl. Anst., 2003
25. Iacobone M, Niccoli-Sire P, Sebag F, De Micco C, Henry JF. Can sporadic medullary thyroid carcinoma be biochemically be predicted? Prospective analysis of 66 operated patients with elevated serum calcitonin levels. *World J Surg* 2002; 26: 886-890
26. Iagaru A, Masamed R, Singer PA, Conti PS. Detection of Occult Medullary Thyroid Cancer Recurrence with 2-Deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose-PET and PET/CT. *Mol Imaging Biol* 2007; 9, 72 - 77
27. Karges W, Dralle H, Raue F, Mann K, Reiners C, Grussendorf M, Hüfner M, Niederle B, Brabant G, German Society for Endocrinology (DGE) – Thyroid Section. Calcitonin Measurement to Detect Medullary Thyroid Carcinoma in Nodular Goiter: German Evidence-Based Consensus Recommendation. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2004; 112: 52-58. J. A. Barth Verlag in Georg Thieme Verlag KG/ Stuttgart/ New York

28. Kaserer K, Scheuba C, Neuhold N, Weinhäusel A, Vierhapper H.  
Recommendations for reporting C cell pathology of the thyroid. *Wien Klin Wochenschr* 2002; 114: 274-278
29. Kaserer K, Scheuba C, Neuhold N, Weinhäusel A, Vierhapper H, Haas O, Niederle B. C-Cell-Hyperplasia and Medullary Thyroid Carcinoma in Patients Routinely Screened for Serum Calcitonin. *Am J Surg Pathol* 1998; 22: 722-728
30. Lips C, Höppener J, Thijssen J. Medullary thyroid carcinoma: role of genetic testing and calcitonin measurement. *Ann Clin Biochem* 2001; 38: 168-179
31. Machens A, Gimm O, Ukkat J, Hinze R, Schneyer U, Dralle H. Improved prediction of calcitonin normalization in medullary thyroid carcinoma patients by quantitative lymph node analysis. *Cancer* 2000; 88: 1909-1915
32. Machens A, Hädecke J, Holzhausen HJ, Thomusch O, Schneyer U, Dralle H. Differential diagnosis of calcitonin-secreting neuroendocrine carcinoma of the foregut by pentagastrin stimulation. *Langenbecks Arch Surg* 2000; 385: 398-401
33. Marsh DJ, McDowall D, Hyland VJ, Andrew SD, Schnitzler M, Gaskin EL, Nevell DF, Diamond T, Delbridge L, Clifton-Bligh P, Robinson PJ. The identification of the positive responses to pentagastrin stimulation test in ret mutation negative members of MEN 2 families. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; 44: 213-220
34. Metz-Boutigue MH, Garcia-Sablone P, Hogue-Angeletti R, Aunis D. Intracellular and extracellular processing of chromogranin-A-determination of cleavage sites. *Eur J Biochem* 1993; 217: 247-255
35. Milhaud G, Tubiana M, Parmentier C, Coutris G. Epithelioma de la thyroïde sécrétant de la thyrocalcitonine. *C R Acad Sci (Paris)* 1968; 266: 608-610

36. Mirallié E, Iacobone M, Sebag F, Henry JF. Results of surgical treatment of sporadic medullary thyroid carcinoma following routine measurement of serum calcitonin. *Eur J Surg Oncol* 2004; 30: 190-195
37. Modigliani E. Les cancer médullaires en France en 1995. *Ann Endocrinol (Paris)* 1996; 57: 3-7
38. Modigliani E, Cohen R, Campos M, Conte-Devolx B, Maes B, Boneu A, Schlumberger M, Bigorgne JC, Dumontier P, Leclerc L, Corcuff B, Guilhem I. Prognostic factors for survival and for biochemical cure in medullary thyroid carcinoma: results in 899 patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 48: 265-273
39. Moley JF, Debenedetti MK, Dilley WG, Tisell LE, Wells SA. Surgical management of patients with persistent or recurrent medullary thyroid cancer. *J Intern Med* 1998; 243: 521-526
40. Niccoli P, Wion-Barbot N, Caron P, Henry JF, de-Micco C, Saint-Andre JP, Bigorgne JC, Modigliani E, Conte-Devolx B. Interest of routine measurement of serum calcitonin: study in a large series of thyroidectomized patients. The French Medullary Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 338-341
41. Nichols Institute Diagnostics, San Clemente, CA 92673 USA; Catalog No. 62-7058; Item No. 36B-7058; Rev. B; Effective 4/05
42. Ong S, Schöder H, Patel S, Tabangay-Lim I, Doddamane I, Gönen M, Shaha A, Tuttle R, Shah J, Larson S. Diagnostic Accuracy of 18-FDG PET in Restaging Patients with Medullary Thyroid Carcinoma and Elevated Calcitonin Levels. *J Nucl Med* 2007; 48: 501-507
43. Oudoux A, Salaun P, Bornaud C, Campion C, Ansquer C, Rousseau C, Bardet S, Borson-Charzot F, Vuillez J, Murat A, Mirallié E, Barbet J, Goldenberg D, Chatal J, Kraeber-Bodéré F. Sensitivity and Prognostic Value of Positron

- Emission Tomography with F-18-Fluorodeoxyglucose and Sensitivity of Immunoscintigraphy in Patients with Medullary Thyroid Carcinoma Treated with Anti-CEA-Targeted Radioimmunotherapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 4590-4597
44. Pacini F, Fontanelli M, Fugatola L, Elisei R, Romei C, Di-Coscio G, Miccoli P, Pincera A. Routine measurement of serum calcitonin in nodular thyroid diseases allows the preoperative diagnosis of unsuspected sporadic medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 826-829
45. Pellegriti G, Leboulleux S, Baudin E, Bellon N, Scollo C, Travagli JP, Schlumberger M. Long-term outcome of medullary thyroid carcinoma in patients with normal postoperative medical imaging. *Br J Cancer* 2003; 88: 1537-1542
46. Perdrisot R, Bigorgne JC, Guilloteau D and Jallet P. Monoclonal immunoradiometric assay of Calcitonin improves investigation of familial medullary thyroid carcinoma. *Clin Chem* 1990; 36: 381
47. Raue F. German medullary thyroid carcinoma/multiple endocrine neoplasia registry. German MTC/MEN Study Group. *Medullary Thyroid Carcinoma/Multiple Endocrine Neoplasia Type 2. Langenbecks Arch Surg* 1998; 383: 334-336
48. Raue F, Frank-Raue K. Diagnostik des Schilddrüsenkarzinoms. *Der Onkologe* 2005;11: 50-57
49. Raue F, Schmoll HJ, Dralle H. Medulläres Schilddrüsenkarzinom. In: *Kompendium Internistische Onkologie*, Hrsg. Schmoll, Höffken, Possinger. Springer Verlag, Heidelberg, 2005, 914

50. Reiners C. Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Schilddrüsenkarzinoms. 1. Auflage – Bremen: UNI-MED, 2003
51. Rieu M, Lame MC, Richard A, Lissak B, Sambort B, Vuong-Ngoc P, Berrod JL, Fombour JP. Prevalence of sporadic medullary thyroid carcinoma: the importance of routine measurement of serum calcitonin in the diagnostic evaluation of thyroid nodules. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 42: 453-460
52. Rubello D, Rampin L, Nanni C, Banti E, Ferdeghini M, Fanti S, Al-Nahhas A, Gross MD. The role of (18)F-FDG PET/CT in detecting metastatic deposits of recurrent medullary thyroid carcinoma: a prospective study. *Eur J Surg Oncol* 2007; article in press
53. Scheuba C, Kaserer K, Weinhäusl A, Pandev R, Kaider A, Passler C, Prager G, Vierhapper H, Haas OA, Niederle B. Is medullary thyroid cancer predictable? A prospective study of 86 patients with abnormal pentagastrin tests. *Surgery* 1999; 126: 1089 - 1095
54. Schlumberger M, Abdelmoumene N, Delisle MJ, Couette JE. Treatment of advanced medullary thyroid cancer with an alternating combination of 5FU-streptozocin and 5FU-dacarbazine. The Group d'Etude des Tumeurs a Calcitonine (GETC). *Br J Cancer* 1995; 71:363-5
55. Schulte-Altendorneburg G, Demharter J, Linne R, Droste D, Bohndorf K, Bücklein W. Does ultrasound contrast agent improve the diagnostic value of colour and power Doppler sonography in superficial lymph node enlargement? *Eur J Radiol* 2003; 48: 252-257
56. Scollo C, Baudin E, Travagli JP, Caillou B, Bellon N, Leboulleux S, Schlumberger M. Rationale for central and bilateral lymph node dissection in sporadic and hereditary medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2070-2075

57. Szakáll S, Ésik O, Bajzik G, Repa I, Dabasi G, Sinkovic I, Ágoston P, Trón L. 18F-FDG PET Detection of Lymph Node Metastases in Medullary Thyroid Carcinoma. *J Nucl Med* 2002; 43: 66-71
58. Taschjian Jr AH, Howland BG, Melvin KEW, Hill Jr CS. Immunoassay of human calcitonin. Clinical measurement, relation to serum calcium and studies in patients with medullary thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 1970; 283: 890-895
59. Vierhapper H, Raber W, Bieglmayer C, Kaserer K, Weinhausl A, Niederle B. Routine measurement of plasma calcitonin in nodular thyroid diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1589-1593
60. Vitale G, Ciccarelli A, Caraglia M, Galderisi M, Rossi R, Del Prete S, Abbruzzese A, Lupoli G. Comparison of Two Provocative Tests for Calcitonin in Medullary Thyroid Carcinoma: Omeprazole vs Pentagastrin. *Clin Chem* 2002; 48: 1505-1510
61. Weber T, Schilling T, Frank-Raue K, Colombo-Benkmann M, Hinz U, Ziegler R, Klar E. Impact of modified radical neck dissection on biochemical cure in medullary thyroid carcinomas. *Surgery* 2001; 130: 1044-1049
62. Weissel M, Kainz H, Tyl E, Ogunyemi E and Woloszczuk. Clinical evaluation of new assays for determination of serum Calcitonin concentrations. *ACTA Endocrinol (Copenh)* 1991; 124: 540
63. Wells SA Jr, Ontjes DA, Cooper CW, Hennessy JF, Ellis GJ, McPherson HT, Sabiston DC Jr. The early diagnosis of medullary thyroid carcinoma of the thyroid gland in patients with multiple endocrine neoplasia type II. *Ann Surg* 1975; 182: 362-370
64. Wells SA, Jr. Multiple endocrine neoplasia type II. Recent Results. *Cancer Res* 1990; 118: 70-78

65. Wells SA, Franz C. Medullary carcinoma of the thyroid gland. *World J Surg* 2000; 24: 952-956
  
66. Wion-Barbot N, Schuffenecker I, Niccoli P, Conte-Devolx B, Lecomte P, Houdent C, Bigorgne JC, Modigliani E. Results of the calcitonin stimulation test in normal volunteers compared with genetically unaffected members of MEN 2 and familial medullary thyroid carcinoma families. *Ann Endocrinol (Paris)* 1997; 8: 302-308
  
67. Zaidi M, Moonga BS, Bevis PJR, Alam AS, Legon S, Wimalawansa S, MacIntyre I, Breimer LH. Expression and function of the calcitonin gene products. *Vitam Horm* 1991; 46: 87-164

## 7. Anhang

TRAK	PTH	AA	BSG	BB	hCT CEA	hTg	SAK	TRH	TSH	FT <sub>2</sub>	FT <sub>4</sub>	Zyto	US	Jod- unt	LT	Schngr	
Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität Würzburg										Direktor: Prof. Dr. Chr. Reiners		in vitro Test-Nr.				Uhr (Arzt)	
Name, Vorname _____						geb. am _____											
auswärtige nuklearmed. Untersuchungen						wann: _____											
wo: _____																	
Familienanamnese (Schilddrüse) _____																	
Eigene ernsthafte Erkrankungen, Operationen _____																	
Letzte Periode _____						Geburten, wann _____											
Strumaresektion _____						nein-ja wann _____ wo _____											
						Histologie _____											
Radiojodtherapie _____						nein-ja wann _____ wo _____											
Röntgenkontrastmittel _____						nein-ja-welche, wann _____											
Medikamente _____						nein-ja-welche, wann _____											
Ostrogene (Präparat):						nein-ja von _____ bis _____											
Kropf bzw. Rezidiv (Zunahme/Abnahme) _____						nein-ja-seit _____											
Auftreten/Zunahme durch Gravidität _____						nein-ja-seit _____											
Schluckbeschwerden _____						nein-ja-seit _____											
Druckgefühl im Hals/Globusgefühl _____						nein-ja-seit _____											
Schmerzen in der Schilddrüse _____						nein-ja-seit _____											
Atemnot bei Belastung/in Ruhe _____						nein-ja-seit _____											
Augenbeschwerden (welche) _____						nein-ja-seit _____											
Herzbeschwerden (welche) _____						nein-ja-seit _____											
verstärkte Nervosität (innere Unruhe) _____						nein-ja-seit _____											
Erschöpfung, Kraftlosigkeit _____						nein-ja-seit _____											
vermehrtes Schlafbedürfnis _____						<input type="radio"/> nein-ja-seit _____						Appetit:					
Temperaturüberempfindlichkeit _____						<input type="radio"/> nein-ja-seit _____						Kälte _____		Wärme _____			
Gewichtsänderung _____						<input type="radio"/> nein-ja-seit _____						Zunahme _____ kg, Abnahme _____ kg, gewollt nein-ja _____					
Stuhlgang _____						<input type="radio"/> x täglich - Obstipation - Diarrhoe - seit _____						Medik.: _____					
Struma (bzw. Rezidivstruma) _____						0 - I - II - III nodos? diffus?											
Konsistenz _____						Normal - noch weich - mäßig derb - derb - hart - zystisch - prominent - verstärkter Isthmus											
Verschieblichkeit _____						normal - eingeschränkt						vegetat. Stigmatisierung - nein-ja _____					
substernal reichend _____						nein-ja-fraglich						Schwimm. palpator. - auskultator.					
Druckschmerz _____						nein-ja-gering-mäßig-stark											
tastbare vergrößerte Lymphknoten _____						nein-ja-wo _____											
Halsvenenstauung _____						nein-ja _____											
Stridor _____						nein-ja-gering-mäßig-stark											
Trachealeinengung _____						nein-ja von _____ mm auf _____ mm											
Verlangsamung, Antriebslosigkeit _____						<input type="radio"/> nein-ja _____											
Stimme _____						<input type="radio"/> normal-rauh-leif-heiser											
Haut _____						<input type="radio"/> normal-trocken-leicht schuppand-blaß											
Ödeme (Gesicht, Augenlider, Hände) _____						<input type="radio"/> nein-ja-gering-mäßig-stark											
Makroglossie _____						<input type="radio"/> nein-ja _____											
präthorakales Myxödem _____						<input type="radio"/> nein-ja _____											
Blutdruck _____						mmHg (Hypertonie?) _____											
Pulsfrequenz _____						/min (ES, Arrhythmie) _____											
systol. Herzgeräusch _____						nein-ja _____											
Handtemperatur _____						normal-warm-kalt (feucht) _____											
Orbitopathie: bds. i. re (vgl. Rückseite) _____						nein-ja (Gradminderung) _____											
Fingerringmor _____						nein-ja-lein-mittel-grobschl. _____											
												Körperlänge _____ cm					
												Körpergewicht _____ kg					
												Halsumfang _____ cm					
Fragestellung, Hauptbeschwerden, Anmerkungen: _____																	
Klinische Diagnose _____																	
Therapie _____																	
Untersuchungsdatum _____ 20 _____ Untersucher _____																	

Verabreichung: i. v. / oral  
Verordn. u. verabf. d. \_\_\_\_\_

MBq  
(Ass.) \_\_\_\_\_

Muklid: Tc-99 m/J-123/J-131  
Präpariert von \_\_\_\_\_

ja ja

Patient: aufgeklärt und einverstanden  
Schwangerschaft verneint

ha - NM 1401

Abbildung 1a. Erfassungsbogen der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität Würzburg

v: \_\_\_\_\_  
 h: \_\_\_\_\_  
 l: \_\_\_\_\_  
 Vol. re.: \_\_\_\_\_

1 cm  
 ←→

v: \_\_\_\_\_  
 h: \_\_\_\_\_  
 l: \_\_\_\_\_  
 Vol. li.: \_\_\_\_\_

Sonographisches  
 SD-Volumen: \_\_\_\_\_ ml  
 (v x h x l x 0,479)

**Schweregrade der endokrinen Ophthalmopathie**  
 I Oberlidretraktion (Dalrymplesches Phänomen), Konvergenzschwäche  
 II mit Bindegewebsbeteiligung (Lidschwellungen, Chemosis, Tränenträufeln), Photophobie  
 III mit Protrusio bulbi oder bulborum (pathologische Hertelwerte mit und ohne Lidschwellungen)  
 IV mit Augenmuskelparesen (Unschärf- oder Doppelsehen)  
 V mit Hornhautaffektionen (meist Lagophthalmus mit Trübungen, Ulzerationen)  
 VI mit Sehausfällen bis Sehverlust (Beteiligung des Nervus opticus)

Die Einteilung unterscheidet nach den Schweregraden I-VI absichtlich ohne Berücksichtigung von Ein- oder Doppelseitigkeit der Orbitopathie, wobei die Symptome jeweils geringerer Schweregrade in der gewählten Gruppe mit enthalten sein oder fehlen können.

**Abbildung 1b.** Erfassungsbogen der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität Würzburg

T	Max	Basal	Faktor	G
1	9352	1970	4,7	m
2	5371	1252	4,3	m
<b>3</b>	<b>5028</b>	<b>1203</b>	<b>4,2</b>	<b>m</b>
4	4397	1017	4,3	m
5	5023	952	5,3	m
6	4513	865	5,2	m
7	2313	642	3,6	w
8	3518	601	5,9	m
9	5724	561	10,2	m
10	2614	545	4,8	m
11	3939	356	11,1	m
12	4459	351	12,7	m
13	2073	339	6,1	m
14	1553	152	10,2	m
15	1805	144	12,5	m
16	1911	134	14,3	m
17	2719	128	21,2	m
18	1429	125	11,4	m
19	1997	110	18,2	m
20	2189	95	23	m
21	1436	94	15,3	m
22	2692	93	28,9	m
23	1756	88	20	m
24	1751	81	21,6	m
25	1783	74	24,1	m
26	1729	66	26,2	m
27	1415	62	22,8	m
28	1090	61	17,9	m
29	1085	61	17,8	m
30	1090	61	17,9	w
31	1489	58	25,7	m
32	1340	57	23,5	m
33	457	56	8,2	m
34	912	54	16,9	m
35	892	53	16,8	m
36	3039	53	57,3	w
37	933	52	17,9	m
38	458	50	9,2	m
39	1039	48	21,6	m
40	1132	48	23,6	m

41	853	45	19	m
42	778	38	20,5	m
43	970	33	29,4	m
44	345	33	10,5	w
45	292	28	10,4	w
46	260	20	13	w
<b>47</b>	<b>1200</b>	<b>13</b>	<b>92,3</b>	<b>w</b>
48	575	11	52,3	w
49	138	6,1	22,6	w
50	6,8	5,9	1,2	m
51	215	5,1	42,2	w
52	42	4,7	8,9	w
53	44	4,4	10	m
54	31	3,8	8,2	w
55	101	3,7	27,3	w
56	30	2,6	11,5	w
57	90	2,4	37,5	w
58	13	2,1	6,2	m
59	41	1,9	21,6	m
60	17	1,8	9,4	m
61	4,6	1,8	2,6	w
62	34	1,7	20	w
63	4,8	1,6	3	m
64	20	1,5	13,3	w
65	3,9	1,3	3	m
66	6,3	1,2	5,3	m
67	2,3	1,2	1,9	m
68	38	1	38	w
69	33	1	33	m
70	28	1	28	m
71	28	1	28	m
72	19	1	19	m
73	16,2	1	16,2	w
74	15	1	15	m
75	12	1	12	m
76	12	1	12	w
77	10	1	10	m
78	9,6	1	9,6	m
79	9,3	1	9,3	m
80	8	1	8	m
81	6,3	1	6,3	m

82	6,3	1	6,3	w
83	5,5	1	5,5	m
84	5,1	1	5,1	m
85	4,6	1	4,6	w
86	4,5	1	4,5	m
87	3,6	1	3,6	m
88	3,3	1	3,3	w
89	3	1	3	w
90	2,7	1	2,7	m
91	2,3	1	2,3	m
92	2,1	1	2,1	m
93	2,1	1	2,1	m
94	1,7	1	1,7	m
95	1,5	1	1,5	m
96	1,3	1	1,3	w
97	1,1	1	1,1	w
<b>98-129</b>	<b>32 x 1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>12 x m</b> <b>20 x w</b>

***Tabelle 1.** Um welchen Faktor wurde basales hCT gesteigert? T = Pentagastrintest, Max = maximal stimulierter hCT-Wert, Basal = basaler hCT-Wert, Faktor = Faktor um den basales hCT gesteigert wird, G = Geschlecht (geordnet von größtem nach kleinstem Basalwert)*

<b>hCT</b>	<b>FDG-PET</b>
49	P
52	N
108	P
123	N
130	N
132	N
150	N
206	P
208	P
250	N
259	P
334	P
362	P
423	N
1066	N

***Tabelle 2.** Gegenüberstellung basaler Kalzitoninwert (hCT) und Ergebnis aus FDG-PET (geordnet von kleinstem nach größtem hCT-Wert). N = negativ, P = positiv (Beuthien-Baumann)*

<b>hCT</b>	<b>FDG-PET</b>
52	N
111	N
132	P
223	P
1429	N
1900	N
3300	N
3500	P
3700	P
3900	P
5090	N
5288	P
9500	P

**Tabelle 3.** Gegenüberstellung basaler Kalzitoninwert (hCT) und Ergebnis aus FDG-PET (geordnet von kleinstem nach größtem hCT-Wert). N = negativ, P = positiv (Igaru)

<b>hCT</b>	<b>FDG-PET</b>
13 (S. H.)	N
54 (L. K.)	N
56 (B. O.)	N
93 (K. O.)	P
95 (M. H.)	P
110 (J. A.)	N
207 (K. R.)	P
324 (K. O.)	N
333 (K. F.)	P
659 (S. R.)	P

**Tabelle 4.** Gegenüberstellung basaler Kalzitoninwert (hCT) und Ergebnis aus FDG-PET (geordnet von kleinstem nach größtem hCT-Wert). N = negativ, P = positiv (eigene Studie)



## **Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Ch. Reiners für die Möglichkeit, die Dissertation an seiner Klinik durchzuführen, für die stetigen Korrekturarbeiten und die freundliche Unterstützung der Arbeit.

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. M. Fassnacht danke ich recht herzlich für die Übernahme des Korreferats.

Außerdem möchte ich allen Mitarbeitern der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität Würzburg danken, die mir bei der Auswertung der Daten zur Seite gestanden haben.



## **Lebenslauf**

### **Persönliche Daten**

Name: Mareike Elke Hüller, geb. Keller  
Geburtsdatum: 30. Januar 1982  
Geburtsort: Würzburg  
Familienstand: verheiratet  
Ehemann: Dr. med. Markus Hüller  
Eltern: Dr. Rudolf Keller, Dipl. Ing. agr.  
Elke Keller (geb. Sachs), Dipl. Ing. agr.  
Geschwister: Esther Spahn

### **Schulbildung**

1988 – 1992 Billroth-Grundschule Nürnberg  
1992 – 2001 Willstätter-Gymnasium Nürnberg  
05/2001 Abitur

### **Studium**

2002-2008 Studium der Humanmedizin an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg  
03/2004 Physikum  
02/2007 - 02/2008 Praktisches Jahr am Sligo General Hospital, an der Missionsärztlichen Klinik Würzburg und der Universitätsklinik Würzburg  
11/2008 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

### **Beruf**

seit 03/2009 Assistenzärztin in der Inneren Medizin, Klinik Kitzinger Land

Würzburg, im April 2009

Mareike Hüller

