

**Aus der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin  
der Universität Würzburg**

**Direktor: Professor Dr. med. Chr. Reiners**

**Neubestimmung des Referenzbereiches für Serum-Calcitonin basal sowie nach  
Stimulation mit Pentagastrin bzw. Calcium bei gesunden Probanden**

**Inaugural - Dissertation**

**zur Erlangung der Doktorwürde der**

**Medizinischen Fakultät**

**der**

**Julius-Maximilians-Universität Würzburg**

**vorgelegt von**

**Patricia Doyle**

**aus Erlangen**

**Würzburg, April 2010**

**Referent:** Prof. Dr. med. M. Luster  
**Korreferent:** Prof. Dr. med. Chr. Reiners  
**Dekan:** Prof. Dr. med. M. Frosch

**Tag der mündlichen Prüfung :** 01.10.2010

**Die Promovendin ist Ärztin**

## Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG .....	1
2. PROBANDEN UND METHODODIK.....	7
2.1 Probanden .....	7
2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien.....	7
2.1.2 Einganguntersuchung.....	8
2.1.2.1 Anamnese und körperliche Untersuchung.....	8
2.1.2.2 Schilddrüsenultraschall.....	8
2.1.2.3 Laborparameter der initialen Blutabnahme.....	8
2.2 Calcitoninbestimmung mittels Chemilumineszenz-Immunoassay.....	9
2.3 Durchführung der intravenösen Stimulationstests.....	10
2.4 Statistische Methoden.....	11
3. ERGEBNISSE .....	12
3.1 Ergebnisse der Einganguntersuchung .....	12
3.1.1 Biometrische Daten des Gesamtkollektivs.....	12
3.1.2 Biometrische Daten des Subkollektivs .....	14
3.2 Ergebnisse der basalen Calcitoninbestimmung .....	16
3.3 Ergebnisse der Stimulationsversuche .....	17
3.3.1 Pentagastrinstimulation .....	17
3.3.2 Niedrigdosierte Calciumstimulation.....	19
3.3.3 Hochdosierte Calciumstimulation .....	22
3.3.4 Vergleich der Stimulationsversuche.....	24
3.4 Einflussfaktoren auf basale und stimulierte Calcitoninkonzentrationen.....	26
4. DISKUSSION .....	28
5. ZUSAMMENFASSUNG .....	33
6. ANHANG.....	35
6.1 Probandenaufklärungsbogen .....	35
6.2 Anamnese- /Untersuchungsformular.....	38
6.3 Dosierung der Stimulantien.....	39
6.4 Herzfrequenz während der Stimulationsversuche (n=42).....	40
6.5 Blutdruck während der Stimulationsversuche (n= 42).....	41
6.6 Nicht parametrische Korrelation für das Gesamtkollektiv .....	43
6.7 Nicht parametrische Korrelation für die Gruppe der Frauen.....	48
6.8 Nicht parametrische Korrelation für die Gruppe der Männer .....	52
6.9 Mann-Whitney Test: Gegenüberstellung der Gruppe der Männer und der Gruppe der Frauen.....	56
6.10 Mann-Whitney Test: Vergleich der biometrischen Parameter der Gruppen mit und ohne Pille (n = 25).....	57
6.11 Mann-Whitney Test: Vergleich der biometrischen Parameter der Gruppen mit und ohne Pille (n = 18).....	58
7. LITERATURVERZEICHNIS.....	59

## 1. EINLEITUNG

Das medulläre Schilddrüsenkarzinom (MTC) stellt eine seltene, maligne Erkrankung dar, die von den parafollikulären Zellen der Schilddrüse ausgeht. Sein Vorkommen wird mit etwa 5 – 8% aller Schilddrüsenmalignome angegeben (Schlumberger 2008). Der Tumor produziert Calcitonin, was zu einer Erhöhung dieses Hormons in der Blutbahn führt (de Groot 2006, Raue 2007): eine Eigenschaft, die seit über 30 Jahren für die Tumorerkennung und –nachsorge von großer Bedeutung ist (Wells 1978, Barbet 2005, Fialkowski 2006, Ball 2007). Die Calcitoninbestimmung stellt als prä- und postoperativer Tumormarker das sensitivste Instrument dar, um diese Erkrankung zu diagnostizieren bzw. im Verlauf zu evaluieren (Borget 2007). So konnte eine Korrelation zwischen der basalen Calcitoninkonzentration und der Tumormasse gezeigt werden (Cohen 2000). Liegt der Calcitoninwert postoperativ unterhalb der Nachweisgrenze, so spricht man von „biochemischer Heilung“ (Modigliani 1998, Ball 2007), während postoperativ weiterhin erhöhte Calcitoninwerte eine persistierende Erkrankung bzw. ein Wiederanstieg ein Rezidiv anzeigen (Barbet 2005, Raue 2007). Zur Lokalisierung von Metastasen bzw. Tumorrezidiven bei fortgeschrittenem Tumorleiden können verschiedene bildgebende Verfahren eingesetzt werden, wie zum Beispiel F-18-Dopa- oder F-18-FDG-PET/CT (American Thyroid Association Guidelines Task Force 2009).

Wichtig für das Verständnis der Erkrankung ist die Unterscheidung zwischen der sporadischen und den hereditären Varianten, wobei letztere etwa 25% der Erkrankungsfälle darstellen (Raue 2007, Ball 2007). Die familiäre Form mit einem autosomal dominanten Erbgang im Rahmen einer Multiplen Endokrinen Neoplasie, beruht auf Mutationen im RET Proto-Onkogen. Meist liegt eine Beteiligung weiterer Organsysteme vor. Die häufigste Form entspricht dem Typ 2A der Multiplen Endokrinen Neoplasie (55%) (Raue 2007, Ball 2007), die durch eine Trias aus MTC, Phäochromozytom und primärem Hyperparathyreoidismus charakterisiert ist. Das MTC, das sich dabei aus einer C-Zell Hyperplasie entwickelt, zeigt eine sehr hohe Penetranz und stellt stets die erste klinische Tumormanifestation dar (Raue 2007). Die Thyreoidektomie bleibt in diesen Fällen bisher die Therapie der Wahl (Utiger 1994). Um bei Angehörigen eines an MTC erkrankten Patienten frühzeitig eine Tumormanifestation zu erkennen, wurde in diesen Familien in den 70/80iger Jahren des

vergangenen Jahrhunderts ein jährliches Screening mittels Calcitoninbestimmung durchgeführt. Zur Erhöhung der Sensitivität dieser Methode wurden Stimulationsverfahren entwickelt, wie beispielsweise der Calcium- oder Pentagastrin-Test (Wells 1978). Seit etwa 1994 (Utiger 1994) kann ein molekulargenetisches Screening in den betroffenen Familien eingesetzt werden, um Genträger zu identifizieren (Raue 2007). Wird eine Keimbahnmutation nachgewiesen, so kann anhand einer Genotyp-Phänotyp Risikostratifizierung der optimale Zeitpunkt der prophylaktischen Thyreoidektomie abgewogen werden, um dadurch dem Auftreten eines MTCs zuvor zu kommen (Raue 2007, Machens 2003). Es gibt neuere Ansätze, bei dieser Entscheidung nicht nur das Lebensalter und die spezifische Mutation miteinzubeziehen, sondern auch die zusätzlichen Informationen eines Pentagastrin-Stimulationstests zu berücksichtigen. So kann in Fällen, bei denen der Stimulationstest negativ ausfällt, auf eine prophylaktische Lymphadenektomie verzichtet werden und der Operationsumfang und somit das Risiko postoperativer Komplikationen verringert werden (Dralle 2008, Machens 2009b). Gelingt es, eine prophylaktische Thyreoidektomie durchzuführen, so wird eine der Normalbevölkerung entsprechende Lebenserwartung für dieses Patientenkollektiv berichtet (Bergholm 1997). Wird allerdings ein bereits manifestes MTC diagnostiziert, so stellt die Thyreoidektomie *einschließlich* Lymphadenektomie die einzig kurative Therapieoption dar, unabhängig von der Einteilung in sporadische oder familiäre Form (Al-Rawi 2006, Fialkowski 2006, Schlumberger 2008). Bei Patienten mit metastasiertem MTC zeigt die „konventionelle“ Radio-/ Chemotherapie kein gutes Ansprechen (Ball 2007, Schlumberger 2008). Bessere Ergebnisse zeigt der Einsatz von radioaktiv markierten Somatostatin-Rezeptor-Liganden (Ferrer 2008). Einen vielversprechenden Ansatz stellt die Verwendung von Tyrosinkinaseinhibitoren dar, die aktuell in Phase-II-Studien getestet werden (Schlumberger 2008).

Die Prognose der Patienten hängt entscheidend von der Tumorausbreitung sowie dem Ergebnis der Operation ab (Bergholm 1997, Modigliani 1998, Roman 2006). Laut einer Auswertung amerikanischer Daten (Roman 2006), die die MTC-Fälle der letzten 30 Jahre erfasst, liegt die 10-Jahres-Überlebensrate bei 95,6%, solange der Tumor auf die Schilddrüse begrenzt ist. Diese Angaben decken sich mit denen einer auf französischen Daten basierenden Studie (Modigliani 1998), die für die Gruppe mit „biochemischer

Heilung“ (postoperativ nicht nachweisbare Calcitoninspiegel) eine 10-Jahresüberlebensrate größer 97% fand (Modigliani 1998). Sobald eine Lymphknotenbeteiligung vorliegt, sinkt die 10-Jahresüberlebensrate auf 75,5%, bzw. auf 40% bei Vorliegen von Fernmetastasen (Roman 2006).

Bei Patienten mit sporadischer Form eines MTCs kann aufgrund des zumeist fortgeschrittenen Tumorstadiums zum Diagnosezeitpunkt in etwa Zweidrittel der Fälle keine vollständige Heilung erzielt werden (Schlumberger 2008). Um diese Fälle frühzeitig entdecken und potenziell heilen zu können, wird in Deutschland seit 2004 die Durchführung eines Calcitoninscreenings bei der Evaluation der Knotenstruma empfohlen (Karges 2004). Zuvor war in mehreren Studien gezeigt worden, dass der Ansatz eines Calcitoninscreenings erfolgreich als Mittel der Früherkennung eingesetzt werden kann (Niccoli 1997, Pacini 1994, Vierhapper 1997, Rieu 1995, Elisei 2004). In der Gegenüberstellung zur Feinnadelpunktionszytologie überzeugte die Calcitoninbestimmung zudem durch eine höhere Sensitivität (Pacini 1994, Elisei 2004, Papi 2006, Costante 2007). Inzwischen ist die Durchführung der basalen Calcitoninbestimmung ebenfalls in die europäischen Leitlinien für die Routinediagnostik (Pacini 2006) aufgenommen worden. Die Prävalenz des MTC bei Struma nodosa wird mit Werten zwischen 0,18 – 1,4% angegeben (Pacini 1994, Rieu 1995, Niccoli 1997, Vierhapper 1997, Hahm 2001, Iacobone 2002, Vierhapper 2005, Papi 2006, Costante 2007, Rink 2009). Natürlich sind diese Angaben von den Diagnosekriterien und auch von der jeweiligen Prävalenz der Struma nodosa abhängig (Borget 2007). In einer nordamerikanischen Analyse der Kosteneffizienz konnte gezeigt werden, dass das Calcitoninscreening im Hinblick auf die Rentabilität vergleichbar zu anderen etablierten Screeningverfahren ist - wie beispielsweise der Mammographie oder Koloskopie (Cheung 2008). Jedoch ist in den amerikanischen Leitlinien bisher keine Empfehlung für ein Calcitoninscreening in diesem Kontext erfolgt (Cooper 2006, American Thyroid Association Guidelines Task Force 2009).

Neuere Arbeiten im Rahmen des Calcitoninscreenings unterstreichen die Bedeutung von Bestätigungstests - in Form von Stimulationstests - zur Abklärung leicht erhöhter basaler Calcitoninspiegel (Karanikas 2004, Gibelin 2005, Papi 2006, Borget 2007, Costante 2007). Mit dieser Vorgehensweise lässt sich der positive prädiktive Wert bzw. die Spezifität verbessern (Machens 2000). So können Stimulationstests die

Differenzierung von MTC und C-Zellhyperplasie erleichtern (Iacobone 2002). Dennoch gibt es immer wieder Fälle, in denen trotz Stimulationstest keine eindeutige Diagnose getroffen werden kann (Vierhapper 2005, Iacobone 2002). In diesen unklaren Fällen wird von einigen Autoren eine prophylaktische Thyreoidektomie empfohlen, da ein MTC nicht ausgeschlossen werden kann (Gibelin 2005).

Die Durchführung von Stimulationstests erscheint auch aus ökonomischer Sicht vorteilhaft, da so die Anzahl unnötiger Operationen potenziell reduziert werden kann (Borget 2007). In neueren Studien wird zusätzlich der mögliche Stellenwert einer Pentagastrinstimulation im Hinblick auf eine präoperative Risikostratifizierung bei Vorliegen eines sporadischen MTCs diskutiert (Machens 2008).

Als Stimulantien mit der höchsten Effektivität konnten sich Pentagastrin und Calcium durchsetzen. In Deutschland wird die Verwendung des intravenösen Pentagastrin-Stimulationstests empfohlen (Karges 2004). Der Wirkmechanismus, der zu einer Steigerung der Calcitoninsekretion führt, beruht wahrscheinlich auf einer Ligand-Rezeptor Interaktion zwischen Pentagastrin und dem Cholezystokinin-B Rezeptor. Diese Rezeptoren werden auch in gesundem Schilddrüsengewebe auf den C-Zellen exprimiert (Reubi 1996, Abelson 1999, Bläker 2002, Radu 2002). Der verstärkte Calcitoninanstieg nach Pentagastrin in Fällen von MTC wird auf eine Zunahme der Anzahl von C-Zellen zurückgeführt (Bläker 2002). In Ländern, in denen Pentagastrin nicht verfügbar ist – wie z.B. in den USA – wird alternativ ein intravenöser Calcium-Stimulationstest (Demers 2003) durchgeführt. Allerdings gibt es insgesamt nur wenige Studien dazu (Hodak 2004). Seit Einführung moderner - für monomeres Calcitonin spezifische – Assays wurde diese Stimulationsmethode bislang nicht reevaluiert (Demers 2003); sie wird in Deutschland dazu kaum eingesetzt. Die Protokolle für diese Stimulationsversuche sind international recht unterschiedlich. So wird beispielsweise von einer französischen Arbeitsgruppe (GETC: Group Etudes des Tumeurs à Calcitonine) für Pentagastrin (0,5 µg/kg) eine Injektionsdauer von 3 min empfohlen (Barbot 1994, Leboulleux 2004), während in Deutschland eine rasche (5-10 sec.) Injektion angewandt wird (Gimm 2001, Machens 2008).

Die korrekte Interpretation der Calcitoninspiegel ist komplex. Wie bereits angesprochen gibt es einen Graubereich, in dem sowohl ein MTC als auch eine C-Zellhyperplasie vorhanden sein können. Andererseits gibt es einige Faktoren, die zu einer „reaktiven“

Hypercalcitoninämie führen können. Bekannt sind folgende Einflussfaktoren: Zigarettenrauchen (d'Herbomez 2007), Alkoholkonsum (Wells 1975, Vantyghem 2007) und Einflüsse, die zu einer Hypergastrinämie führen, wie zum Beispiel die Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren (Vitale 2002). Des Weiteren können das Vorliegen einer Niereninsuffizienz (Leboulleux 2004), von neuroendokrinen Tumoren (Machens 2000) bzw. von anderen Schilddrüsenerkrankungen, insbesondere von Immunothyreopathien (Karanikas 2004), aber auch labortechnische Gründe (z.B. heterophile Autoantikörper) zu einer Erhöhung der Calcitoninspiegel führen. Verschiedene Arbeitsgruppen haben sich dem Thema „Etablierung von Grenzwerten“ gewidmet (Iacobone 2002, Vierhapper 2005, d'Herbomez 2007, Rink 2009). Da verschiedene Assays unterschiedliche Antigene detektieren, ist für jeden neuen Calcitoninassay eine klinische Validierung zu fordern (Grauer 1998). Bei der Vielzahl der verfügbaren Assays wird bislang empfohlen, in jedem Labor eigene Referenzbereiche (basal und stimuliert) zu erarbeiten (Elisei 2004, Verga 2006). Seit dem Auslaufen des Nichols Calcitonin Assays wird der Immulite Assay international als Referenzmethode betrachtet.

Seit 2006 wird in der Universitätsklinik Würzburg ein vollautomatischer Analyseautomat (IMMULITE 2000, Siemens) zur Bestimmung der Calcitoninkonzentrationen verwendet. Im Hinblick auf die Pentagastrinstimulation war die Überarbeitung der Referenzbereichsangaben bislang noch nicht erfolgt.

Ziel der vorliegenden prospektiven Studie ist die Neubestimmung eines geschlechtsspezifischen Referenzbereichs für Calcitoninkonzentrationen, sowohl basal als auch nach Stimulation mit Pentagastrin bzw. Calcium unter Verwendung des oben genannten vollautomatischen Assays. Die Calciumstimulation, die bislang in Deutschland eine untergeordnete Rolle spielt, ist von großer klinischer Relevanz für alle Länder, in denen es kein Pentagastrin gibt. Da einige Schilddrüsenerkrankungen zu abnormalen Calcitoninkonzentrationen führen können, wurden die Messungen an einer schilddrüsengesunden Stichprobe durchgeführt. Aufgrund des gewählten Studiendesigns bot sich zudem die Möglichkeit, die Wertigkeit der beiden Standardstimulationsverfahren im intraindividuellen Vergleich zu beurteilen: Pentagastrin- versus Calcium-Stimulationstest. Zusätzlich erfolgte eine Stimulation mit niedrigdosierter Calciumgabe, um deren Einfluss auf physiologische Calcitoninspiegel

zu untersuchen. Die Messungen an 50 schilddrüsengesunden Probanden/-innen konnten in einem Zeitraum von 11 Monaten (Mai 2007 bis März 2008) abgeschlossen werden.

## **2. PROBANDEN UND METHODIK**

### **2.1 Probanden**

Es wurde eine Stellungnahme der Ethikkommission der Universität Würzburg zu dieser prospektiven Studie eingeholt. Die Studienteilnahme erfolgte freiwillig und die Versuchspersonen konnten jederzeit ohne Angabe von Gründen die Teilnahme abbrechen. Im Vorfeld wurde zunächst über Art und Umfang der Untersuchungen informiert und das Vorgehen anhand eines Aufklärungsbogens detailliert besprochen (Aufklärungsbogen s. Anhang 6.1). Nach Abgabe der schriftlichen Einverständniserklärung erfolgte eine Eingangsuntersuchung. Insgesamt haben an der Studie 50 gesunde Probanden - davon 25 Frauen - teilgenommen. Im Studienverlauf verringerte sich die Anzahl der Probanden auf 42 (24 Männer; 18 Frauen), bedingt durch das Eintreten einer Schwangerschaft sowie durch nicht-medizinische Gründe (z.B. Ortswechsel). Die Probanden erhielten eine finanzielle Aufwandsentschädigung.

#### **2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien**

In die Studie wurden gesunde, nichtrauchende, „schilddrüsengesunde“ Probanden und Probandinnen im Alter zwischen 20 und 60 Jahren eingeschlossen. Patienten mit maligner Erkrankung sowie schwangere oder stillende Frauen wurden von der Studie ausgeschlossen. Weitere Ausschlusskriterien bestanden in der Einnahme von Medikamenten, das Vorliegen von Allergien oder anderen schwerwiegenden Erkrankungen (s. Anhang 6.2). Die Einnahme oraler Kontrazeptiva stellte kein Ausschlusskriterium dar. Erst nach dem Vorliegen der Ergebnisse der Eingangsuntersuchung wurden die Probanden in die Studie aufgenommen.

Im Rahmen der Eingangsuntersuchung wurden insgesamt 62 Probanden/-innen untersucht. 12 dieser Personen wurden aufgrund des Vorliegens von Ausschlusskriterien (4 x Schilddrüsenknoten; 6 x erhöhte Schilddrüsenantikörper; 1 x erhöhte Leberenzymwerte; 1 x anamnestische allergische Diathese) nicht in die Studie eingeschlossen.

### 2.1.2 Eingangsuntersuchung

Im Rahmen der Eingangsuntersuchung fanden eine Anamneseerhebung inklusive körperlicher Untersuchung sowie die Durchführung einer Schilddrüsenultrasonographie statt. Zusätzlich erfolgte eine venöse Blutabnahme zur Bestimmung von Schilddrüsenparametern und zur Beurteilung der Nieren- und Leberfunktion.

#### 2.1.2.1 Anamnese und körperliche Untersuchung

Anhand eines strukturierten Anamnesebogens (s. Anhang 6.2) wurde das Vorliegen von Vorerkrankungen, Allergien sowie Medikamenteneinnahme eruiert. Bei den Probandinnen wurde das Bestehen einer Schwangerschaft anamnestisch ausgeschlossen (zusätzlich wurde ein Schwangerschaftstest durchgeführt). Außerdem wurde das Verhalten im Hinblick auf Rauchen und alkoholischer Getränke erfragt. Im Rahmen der körperlichen Untersuchung wurden Körpergröße und Gewicht protokolliert, sowie die Schilddrüse palpatorisch untersucht. Zusätzlich wurden Blutdruck sowie Pulsfrequenz bestimmt.

#### 2.1.2.2 Schilddrüsenultrasonographie

Die sonographische Beurteilung der Schilddrüse erfolgte durch Ärzte der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universitätsklinik Würzburg unter Verwendung des Ultraschallgerätes Sonoline Elegra (Siemens, Erlangen) mit 7,5 MHz Linear Schallkopf. Die Volumenbestimmung erfolgte seitentrennt nach der von Brunn et al. (Brunn 1981) veröffentlichten Methode: Lappenvolumen [ml] =  $0,5 * \text{Länge[cm]} * \text{Breite[cm]} * \text{Tiefe[cm]}$ . Entsprechend der geltenden oberen Referenzgrenze wurde bei den weiblichen Probanden ein Schilddrüsenvolumen (Summe beider Lappenvolumina) von bis zu 18 ml und bei den männlichen Probanden von bis zu 25 ml toleriert.

#### 2.1.2.3 Laborparameter der initialen Blutabnahme

Neben Natrium, Kalium und Calcium wurden zum Ausschluss von Leber- und Nierenfunktionsstörungen bei jedem Probanden die Lebertransaminasen (GOT, GPT, GGT), sowie Creatinin im Zentrallabor der Universität Würzburg gemessen. Die Bestimmung der Schilddrüsenparameter erfolgte im klinikeigenen Schilddrüsen-In-vitro-Labor. Im Einzelnen wurden unter Verwendung des Analyseautomats IMMULITE®2000 (Siemens Healthcare Diagnostics GmbH, Eschborn, Deutschland) folgende Parameter untersucht: TSH, freies Triiodthyronin (T<sub>3</sub>), freies Thyroxin (T<sub>4</sub>)

sowie Calcitonin. Die Titerbestimmung der Thyreoperoxidase- bzw. Thyreoglobulin-Antikörper erfolgte mittels Enzymimmunoassays der Firma Phadia auf Mikrotiterplatten (Varelisa TG bzw. Varelisa TPO Antibodies Assay, Phadia GmbH, Freiburg, Deutschland). Um eine bestehende Schwangerschaft auszuschließen wurde zusätzlich ein Schwangerschaftstest aus der Serumprobe durchgeführt (hCG combo der Firma inverniss medical).

## **2.2 Calcitoninbestimmung mittels Chemilumineszenz-Immunoassay**

Die gewonnenen Blutproben wurden sofort nach Abnahme zunächst in Eiswasser gelagert und innerhalb von 30 Minuten in das klinikeigene Labor gebracht. Nach abgeschlossener Gerinnung wurden die Proben anschließend zentrifugiert. Die Bestimmung des Serum-Calcitonins erfolgte mit dem Analyseautomaten IMMULITE<sup>®</sup>2000 (Siemens Healthcare Diagnostics GmbH, Eschborn, Germany). Dieser enzymverstärkte Chemilumineszenz Immunoassay basiert auf dem Prinzip eines Sandwich-Assays: Das in der Probe befindliche monomere Calcitonin - mit einer Länge von 32 Aminosäuren - wird zunächst von monoklonalen Antikörpern (bindet an das Fragment der Aminosäuren 21-32; Maus), die auf der Festphase (Polystyrolkugel) angebracht sind, fixiert. Nach einigen Waschschritten inklusive Zentrifugation und Zugabe eines weiteren - mit alkalischer Phosphatase markierten - anti-Calcitonin Antikörpers (bindet an das Fragment der Aminosäuren 11-20 sowie 21-32; Ziege) liegt jedes Calcitonin-Molekül in Form eines immobilisierten Immunkomplexes vor. In einem nächsten Schritt wird das Substrat der alkalischen Phosphatase hinzugegeben, welches durch selbiges Enzym in ein instabiles Zwischenprodukt umgewandelt wird, das beim Zerfall eine bestimmte Wellenlänge emittiert (lumineszierend). Anhand der pro Sekunde registrierten Lichtsignale, die proportional zu der Anzahl an gebundener alkalische Phosphatase sind, wird die Calcitoninkonzentration bestimmt. Da nach jeder abgelaufenen Reaktion erneut ein Substrat an das Enzym bindet, kommt es zu einer Signalverstärkung, die die hohe Sensitivität dieser Methode bewirkt. Der Intra (Inter-) Assay Variationskoeffizient umfasst einen Bereich von 2,8 -15,7% (4,9 -15,7%) für den Konzentrationsbereich von 11,5 – 1628 pg/ml. Die laboreigene Analyse lieferte einen Intra-Assay Variationskoeffizienten von 4,3 - 4,8% (bei 1,6-3,9 pg/ml) und einen Inter-Assay Variationskoeffizienten von 4,8 – 6,8% (bei 9,8 – 209,7 pg/ml). Die funktionelle

Sensitivität wird vom Hersteller mit 0,7 pg/ml (analytische Sensitivität von 0,34 pg/ml) angegeben. Wir verwendeten in dieser Studie Werte  $\geq 1$  pg/ml. Die bislang von der Food and Drug Administration angegebene Grenze liegt bei 2 pg/ml, sodass wir Konzentrationen unterhalb dieser Schwelle als „nicht detektierbar“ werteten.

### **2.3 Durchführung der intravenösen Stimulationstests**

Der Pentagastrin-Test und der Test mit niedrigdosiertem Calcium wurden innerhalb einer Woche durchgeführt, wobei ein Mindestabstand von 48h eingehalten wurde. Nach einem Intervall von sieben Monaten gelang es im Anschluss, bei fast allen Probanden (n=42) die Stimulation mit hochdosiertem Calcium durchzuführen.

Für die Stimulationstests wurden die gleichen Untersuchungsbedingungen gewährleistet, um einen intraindividuellen Vergleich der verschiedenen Stimulationstests zu ermöglichen. So kamen die Probanden jeweils nüchtern zur Untersuchung, d.h. keine Nahrungsaufnahme innerhalb der vorangegangenen 4 h. Auf die Einflüsse von sportlicher Betätigung sowie von Kaffee-, Milch- bzw. Alkoholkonsum war zuvor noch einmal explizit hingewiesen worden, um diese Störfaktoren zu vermeiden. Die Untersuchung fand am liegenden Probanden statt, wobei die Messungen am späten Vormittag oder Nachmittag durchgeführt wurden, sodass die Calcitoninwerte keinen tagesrhythmischen Schwankungen unterliegen (vgl. Suzuki 1998).

Das verwendete Stimulans wurde jeweils gewichtsadaptiert über eine in der Ellenbeuge liegende venöse Verweilkanüle injiziert. Die zeitliche Abfolge der Blutabnahmen entsprach dem in der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität Würzburg verwendeten Untersuchungsprotokoll. Zu Beginn erfolgte zunächst eine Blutabnahme zur Bestimmung der basalen Calcitoninkonzentration. Im Anschluss an die Injektion des Stimulans und dem Spülen der Verweilkanüle mit 4ml NaCL-Lösung – erfolgt eine weitere Blutabnahme. Die nachfolgenden Blutabnahmen wurden nach weiteren 2, 5 und 15 Minuten vorgenommen. Während der Untersuchung wurden mehrfach Blutdruck und Herzfrequenz kontrolliert. Zusätzlich wurde den Probanden ein feuchtes, kühles Tuch auf die Stirn gelegt, um die vorübergehend auftretenden Nebenwirkungen zu lindern - ein Verfahren, das sich in unserer Klinik bewährt hat.

Die niedrigdosierte Calciumstimulation ist im Gegensatz zu den beiden anderen Verfahren kein Standardverfahren. Die effektive Calciumdosis von 0,24 mg/kg Körpergewicht entspricht einem Volumen von 26,6  $\mu$ l/kg Körpergewicht der 10%

Calciumgluconat-Lösung. Zur Erleichterung der kontinuierlichen Injektion über eine Minute wurde die benötigte Menge an Calciumgluconatlösung (zwischen 1,3 bis 2,8 ml) mit NaCl auf ein Gesamtvolumen von 10 ml verdünnt.

Bei den Standardverfahren, der Pentagastrin- und der hochdosierten Calciumstimulation richteten sich die Dosierung und Injektionsgeschwindigkeit der Stimulantien nach publizierten Empfehlungen.

Der Stimulationstest mit Pentagastrin (0,5 µg/ kg Körpergewicht, innerhalb 10s) entspricht dem in Deutschland etablierten Standardverfahren (Gimm 2001, Machens 2008). Verwendet wurden Volumina zwischen 0,1 bis 0,2 ml Pentagastrin (Pentagastrin Injection BP, Cambridge Laboratories, UK).

Die hochdosierte Calciumstimulation, wie in den USA empfohlen, wird mit Hilfe einer zügigen Injektion von Calciumgluconat (Injektionsgeschwindigkeit: 10 ml/min) erzielt. Dabei liegt die effektive Calciumdosis bei 2,5 mg/kg Körpergewicht. In dieser Studie wurde eine 10% Calciumgluconat-Lösung verwendet (Calcium Braun 10%, Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland). Je nach Körpergewicht schwankte das injizierte Volumen zwischen 13,9 und 29,2 ml.

Eine tabellarische Übersicht der in den jeweiligen Stimulationstests applizierten Menge findet sich im Anhang 6.3 (Tabelle 10).

## **2.4 Statistische Methoden**

Die Auswertung der Studiendaten erfolgte sowohl für das Gesamtkollektiv (n=50), als auch getrennt für das Subkollektiv der Männer und Frauen. Für die einzelnen Messwerte wurde jeweils der Mittelwert mit Standardabweichung sowie der Median berechnet und die Spannweite dokumentiert. Die Bestimmung der 95. Perzentile der Calcitoninspiegel erfolgte mit Hilfe des Statistikprogramms MedCalc standard statistical software package (MedCalc, Statistics for biomedical research, MedCalc Software Ltd., Mariakerke, Belgium). Die Berechnung der Korrelationskoeffizienten erfolgte mittels Spearman (SPSS 16.0; SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). Für den Gruppenvergleich wurden sowohl der Mann-Whitney test, der Wilcoxon W als auch der Chi-squared test verwendet (SPSS 16.0; SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA).

Für die graphische Darstellung der Calcitoninkonzentrationen wurde die Box-and-whisker Plot Darstellung gewählt. Innerhalb der Box, die von der 25. und 75 Perzentile markiert wird, zeigt eine waagrechte Linie die Lage des Medians an. Die senkrechten

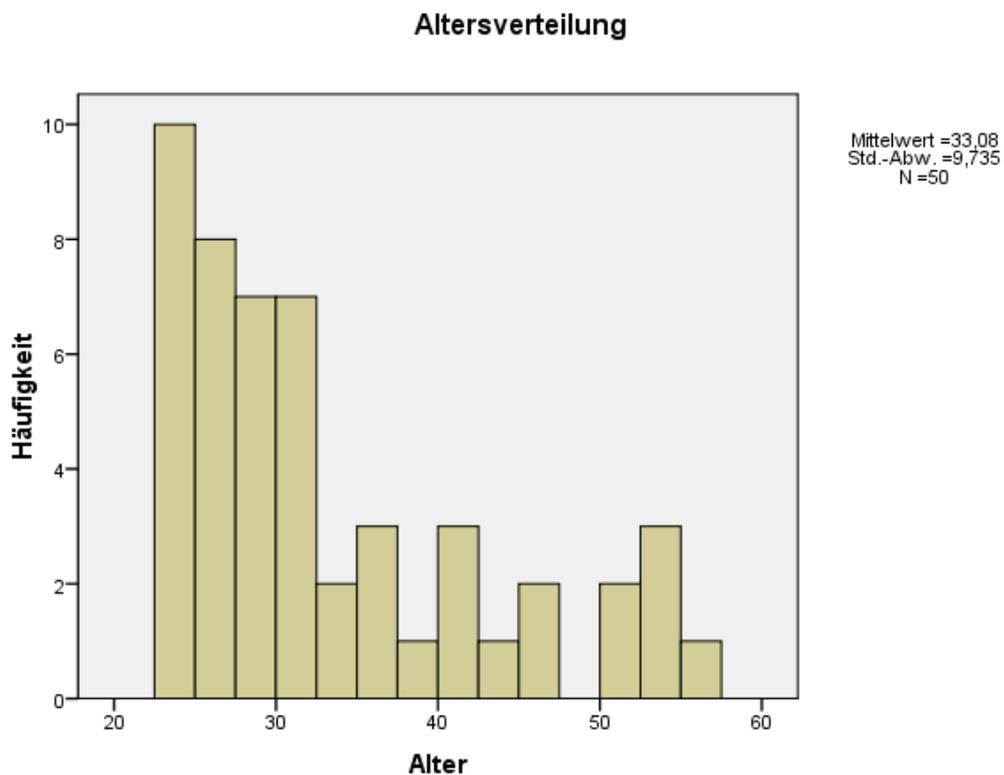
Linien erstrecken sich vom Minimum zum Maximum, wobei Ausreißer als einzelne Punkte dargestellt wurden.

### 3. ERGEBNISSE

#### 3.1 Ergebnisse der Eingangsuntersuchung

##### 3.1.1 Biometrische Daten des Gesamtkollektivs

Nach Abschluss der Eingangsuntersuchung wurden 25 Männer und 25 Frauen in die Studie eingeschlossen. Das durchschnittliche Alter lag bei beiden Geschlechtern bei 33 Jahren. Die Altersverteilung ist in Abbildung 1 dargestellt und zeigt eine rechtsschiefe Verteilung.



**Abbildung 1: Alter der Probanden**

Der BMI für das Gesamtkollektiv lag bei  $22,8 \pm 3 \text{ kg/m}^2$ . In der Gegenüberstellung von Frauen und Männern zeigte sich im Hinblick auf die Schilddrüsengröße ein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern. Die sonographisch bestimmten Schilddrüsenvolumina lagen in dem Kollektiv zwischen 5 und 24 ml, wobei die

Schilddrüse bei den Probandinnen im Vergleich zu den männlichen Probanden signifikant kleiner war ( $9 \pm 4$  vs.  $13 \pm 5$  ml) ( $p < 0,001$ ) (s. Tabelle 1). Hinsichtlich Gewicht, Größe und BMI konnte ebenfalls jeweils ein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern dokumentiert werden (s. Tabelle 1).

		N	Mittelwert $\pm$ SD	Median	p-Wert
Alter [Jahre]	Männer	25	$33,0 \pm 9,5$	30,0	0,838
	Frauen	25	$33,1 \pm 10,2$	29,0	
Gewicht [kg]	Männer	25	$80,1 \pm 10,5$	80,0	<b>&lt;0,001</b>
	Frauen	25	$61,3 \pm 7,1$	61,0	
Größe [cm]	Männer	25	$182 \pm 7$	181	<b>&lt;0,001</b>
	Frauen	25	$168 \pm 6$	168	
BMI [ $\text{kg}/\text{m}^2$ ]	Männer	25	$24,1 \pm 3,3$	23,8	<b>0,003</b>
	Frauen	25	$21,6 \pm 2,1$	21,3	
Schilddrüsenvolumen [ml]	Männer	25	$13 \pm 5$	13	<b>&lt;0,001</b>
	Frauen	25	$9 \pm 4$	8	

**Tabelle 1: Biometrische Daten des Gesamtkollektivs (Mann-Whitney Test)**

Entsprechend den Einschlusskriterien erfolgte im Rahmen der Eingangsuntersuchung die Bestimmung von Natrium, Kalium, Calcium, Kreatinin und der Leberenzyme (GOT, GPT, GGT) im Serum. Die Ergebnisse lagen bei allen Probanden innerhalb des jeweiligen Referenzbereiches und werden hier nicht gesondert dargestellt. Auch die Parameter der durchgeführten Schilddrüsenfunktionsdiagnostik lagen innerhalb des Normbereiches (s. Tabelle 2). Die Titer der Thyreoperoxidase- bzw. Thyreoglobulin-Antikörper lagen bei allen Probanden im Referenzbereich.

	Mittelwert $\pm$ SD	Referenzbereich
TSH [mU/L]	$1,6 \pm 0,6$	[0,3 – 4,0 mU/L]
ft3 [pmol/mL]	$4,4 \pm 0,7$	[2,7 – 7,6 pmol/mL]
ft4 [pmol/mL]	$17,6 \pm 2,1$	[11,0 – 23,0 pmol/mL]

**Tabelle 2: Schilddrüsenfunktion: TSH, Thyreoidea-stimulierendes Hormon; fT3, freies Triiodothyronin; fT4, freies Thyroxin**

36% der Probandinnen (9/25) nahmen im Zeitraum der Untersuchungen orale Kontrazeptiva ein, die sich je nach Präparat aus 20-35µg Ethinylestradiol und einem Progesteron (0,13 – 3,0 mg Drospirenon bzw. 2 mg Dienogest oder 2 mg Cyproteronacetat) zusammensetzten.

Beim Vergleich der verschiedenen Parameter zwischen den beiden Gruppen mit bzw. ohne Einnahme oraler Kontrazeptiva zeigte sich nur im Hinblick auf die Schilddrüsengröße ein signifikanter Unterschied (s. Tabelle 3).

Mann-Whitney test		N	Mittelwert ± SD	Median	p-Wert
Alter [Jahre]	Ohne Pille	16	36,1 ± 11,5	34,5	0,117
	Mit Pille	9	27,9 ± 3,9	29,0	
Gewicht [kg]	Ohne Pille	16	60,7 ± 6,4	62,0	0,713
	Mit Pille	9	62,3 ± 8,6	59,0	
Größe [cm]	Ohne Pille	16	168 ± 6	168	0,733
	Mit Pille	9	169 ± 7	170	
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	Ohne Pille	16	21,4 ± 1,9	21,3	0,777
	Mit Pille	9	21,8 ± 2,5	21,5	
Schilddrüsenvolumen [ml]	Ohne Pille	16	10 ± 4	8	<b>0,026</b>
	Mit Pille	9	7 ± 2	6	

**Tabelle 3: Biometrische Parameter der Gruppe mit bzw. ohne Einnahme oraler Kontrazeptiva: „mit Pille“ (n=9) bzw. „ohne Pille“ (n=16)**

### 3.1.2 Biometrische Daten des Subkollektivs

Die Gruppengröße verringerte sich im Studienverlauf auf 42 Teilnehmer, deswegen soll hier kurz auf die biometrischen Daten dieses Subkollektivs eingegangen werden (s. Tabelle 4). Die Unterschiede zwischen Männern und Frauen im Hinblick auf Gewicht, Größe, BMI und Schilddrüsenvolumen waren auch bei dieser kleineren Gruppe weiterhin signifikant. In der Gruppe der Frauen blieb die Anzahl der Probandinnen mit

Einnahme oraler Kontrazeptiva konstant bei 9 (9/18). Es zeigte sich weiterhin ein signifikanter Unterschied in der Schilddüsengröße.

		N	Mittelwert $\pm$ SD	Median	p-Wert
Alter [Jahre]	Männer	24	33,1 $\pm$ 9,7	29,5	0,909
	Frauen	18	33,0 $\pm$ 10,3	30,0	
Gewicht [kg]	Männer	24	80,4 $\pm$ 10,6	80,5	<b>&lt;0,001</b>
	Frauen	18	61,7 $\pm$ 8,0	62,0	
Größe [cm]	Männer	24	182 $\pm$ 7	181	<b>&lt;0,001</b>
	Frauen	18	169 $\pm$ 7	170	
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	Männer	24	24,2 $\pm$ 3,2	24,0	<b>0,007</b>
	Frauen	18	21,7 $\pm$ 2,2	21,5	
Schilddrüsenvolumen [ml]	Männer	24	13 $\pm$ 5	13	<b>0,001</b>
	Frauen	18	9 $\pm$ 4	8	

**Tabelle 4: Biometrische Daten des Subkollektivs (Mann-Whitney Test)**

### 3.2 Ergebnisse der basalen Calcitoninbestimmung

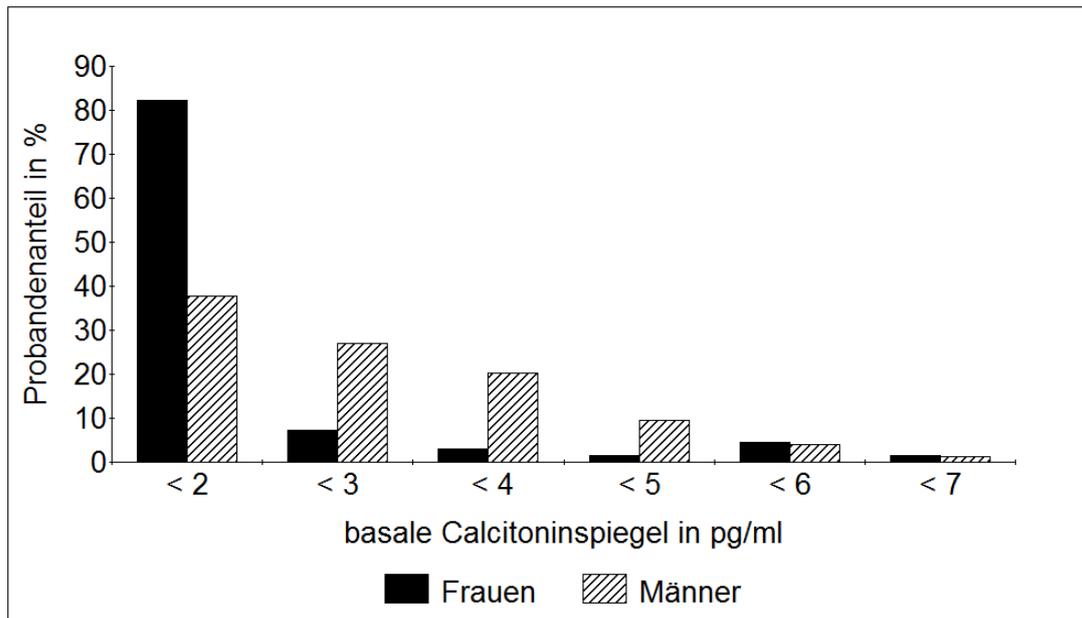


Abbildung 2: Basale Calcitoninkonzentrationen - Verteilungsmuster

Anhand der zu verschiedenen Zeitpunkten, mehrfach erfolgten Bestimmung des basalen Calcitoninspiegels konnte für jeden Teilnehmer ein individueller „Mittelwert“ berechnet werden. Bei den Probandinnen lag der Calcitoninspiegel zum überwiegenden Anteil (82%) unterhalb der Grenze der analytischen Sensitivität von 2 pg/ml, während bei den Männern nur 38% der Messergebnisse in diesen niedrigen Konzentrationsbereich fielen. Der Mittelwert lag bei den Frauen bei  $1,6 \pm 1,3$  pg/ml und bei den Männern bei  $2,6 \pm 1,3$  pg/ml. Es zeigte sich ein signifikanter geschlechtsspezifischer Unterschied des basalen Calcitoninspiegels ( $p=0,007$ , s. Tabelle 25, Anhang 6.9).

Bei Betrachtung der 95.-Perzentile unterschieden sich die Daten nicht wesentlich: Der Wert der 95. Perzentile lag bei den Frauen mit 5,7 pg/ml sogar etwas höher als bei den Männern (5,0 pg/ml). Für das Gesamtkollektiv lag der Wert der 95. Perzentile bei 5,2 pg/ml für basales Calcitonin.

### 3.3 Ergebnisse der Stimulationsversuche

#### 3.3.1 Pentagastrinstimulation

Im zeitlichen Verlauf zeigte sich ein rascher Anstieg bzw. Abfall der Calcitoninspiegel. Zum Zeitpunkt der 2-Minuten Messung bei 86% der Probanden die höchsten Calcitoninkonzentrationen gemessen (s. Abbildung 3). Nur bei 7/50 (14%) stieg der Wert bis zur 5-Minuten Messung geringfügig weiter an. Bei den Ergebnissen der 15-Minuten Messung war der Calcitoninspiegel bereits wieder abgefallen. Bei 12 von 25 Frauen (48%) blieb der Calcitoninspiegel unterhalb der Grenze der analytischen Sensitivität von 2pg/ml. Der Anteil der Männer, die keinen messbaren Calcitoninanstieg zeigten, war mit 4 von 25 Männern (16%) deutlich geringer ( $p=0,015$ , Chi-square Test,).

Es konnte ein signifikanter geschlechtsspezifischer Unterschied der Calcitoninspiegel auch während der Stimulation festgestellt werden. Zum Zeitpunkt der 2-Minuten Messung lag bei den untersuchten Männern der Calcitoninspiegel mit einem Mittelwert von  $13,9 \pm 12,4$  pg/ml signifikant höher als bei den Probandinnen ( $5,3 \pm 7,8$  pg/ml) ( $p=0,001$ ; Mann-Whitney Test, s. Tabelle 5).

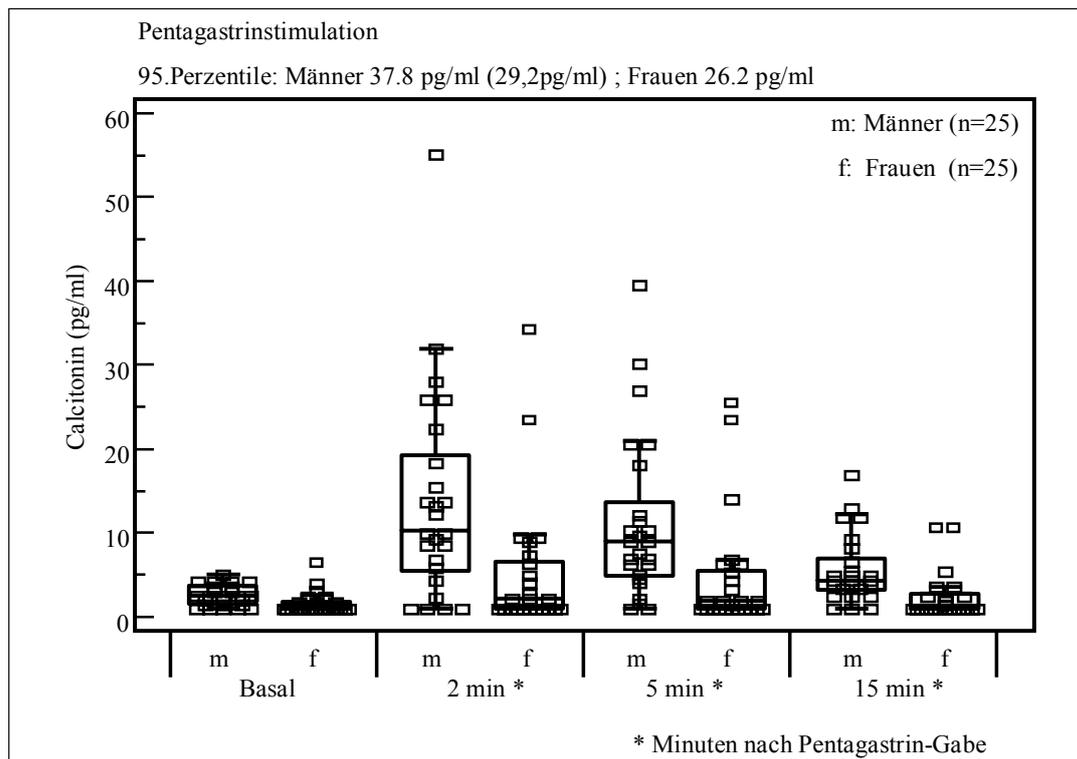


Abbildung 3: Pentagastrinstimulation

Der Wert der 95. Perzentile für den maximalen Calcitoninanstieg lag – 2 Minuten nach Injektion – bei 37,8 pg/ml für Männer (bzw. unter Ausschluss eines Ausreißers von 55,1: bei 29,2 pg/ml) und 26,2 pg/ml für Frauen.

Pentagastrin Test		N	Mittelwert ± SD Calcitonin [pg/ml]	Median Calcitonin [pg/ml]	p-Wert
Injektions- ende	Männer	25	2,5 ± 1,2	2,5	<b>0,006</b>
	Frauen	25	1,9 ± 1,8	1,0	
2 min	Männer	25	13,9 ± 12,4	10,3	<b>0,001</b>
	Frauen	25	5,3 ± 7,8	2,1	
5 min	Männer	25	11,3 ± 9,7	9,0	<b>&lt;0,001</b>
	Frauen	25	4,6 ± 6,7	1,9	
15 min	Männer	25	5,6 ± 4,1	4,4	<b>&lt;0,001</b>
	Frauen	25	2,4 ± 2,7	1,0	

Tabelle 5: Ergebnisse des Pentagastrin Tests

Im Hinblick auf die Verträglichkeit induzierte Pentagastrin bei 49/50 Probanden plötzlich einsetzende Missempfindungen, die etwa ein bis zwei Minuten andauerten (s. Tabelle 8). Im Vordergrund standen dabei in 94% ein Brustengegefühl bzw. abdominelles Spannungsgefühl / krampfartige Beschwerden. In vielen Fällen (74%) wurden Parästhesien in den Extremitäten angegeben, seltener ein Wärmegefühl (30%) oder Schwindel (12%). Einzelne Versuchspersonen berichteten des Weiteren über Übelkeit, Harndrang, salzig/metallischen Geschmack.

Bei der Überwachung der Herzfrequenz zeigte sich bei fast allen Probanden (43/50) ein deutlicher Frequenzanstieg (s. Abbildung 10, Anhang 6.4). Am deutlichsten direkt nach Injektionsende (mittlere Differenz von 7 beats per minute (bpm), max. Anstieg um 32 bpm). Im Blutdruckmonitoring kam es in Einzelfällen zu einem vorübergehenden Blutdruckanstieg / - abfall um bis zu 20 mmHg. Der errechnete mittlere arterielle Druck [Formel:  $MAD = \text{Diastolischer Wert} + \frac{1}{3} (\text{Systolischer Wert} - \text{Diastolischer Wert})$ ] sank nur in einem Fall kurzfristig auf einen Wert von 60 mmHg ab (zum Zeitpunkt der 2-Minuten Messung), blieb jedoch auch in diesem Fall ohne weitere klinische Relevanz. Für das Gesamtkollektiv zeigte sich kein eindeutiger Trend im Hinblick auf den Blutdruck (s. Abbildung 13, Anhang 6.5).

### 3.3.2 Niedrigdosierte Calciumstimulation

Zum Zeitpunkt der Messung direkt im Anschluss an die einminütige Injektion unterschieden sich die Calcitoninspiegel noch nicht signifikant von den Basalwerten (Männer:  $p=0,09$ ; Frauen:  $p=1,0$ ; Wilcoxon-Test [paired samples]). Die Calcitoninkonzentrationen erreichten nach 2 bis 5 Minuten ihr Maximum. Zum Zeitpunkt der 15 Minuten Messung wurden bereits wieder abfallende Konzentrationen gemessen. Der Anteil der „Non-responder“, die keinen messbaren Calcitoninanstieg zeigten, war bei den Frauen (68% bzw. 17/25) signifikant höher als bei den Männern (24% bzw. 6/25) ( $p=0.002$ , Chi-square Test).

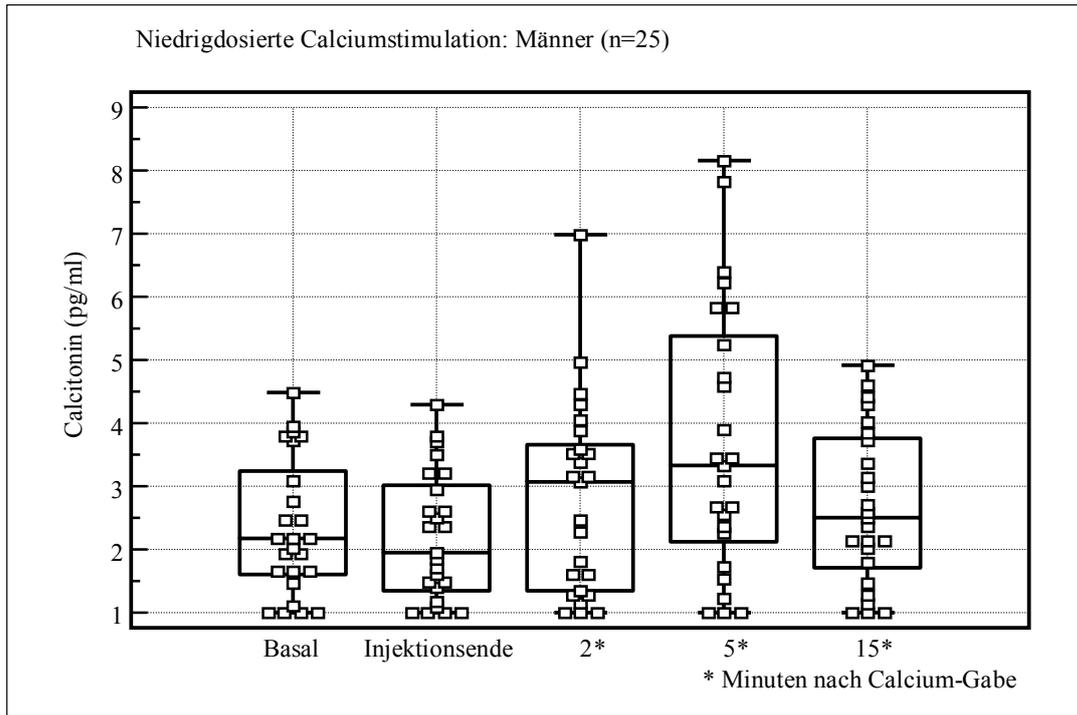


Abbildung 4: Niedrigdosierte Calciumstimulation – Männer

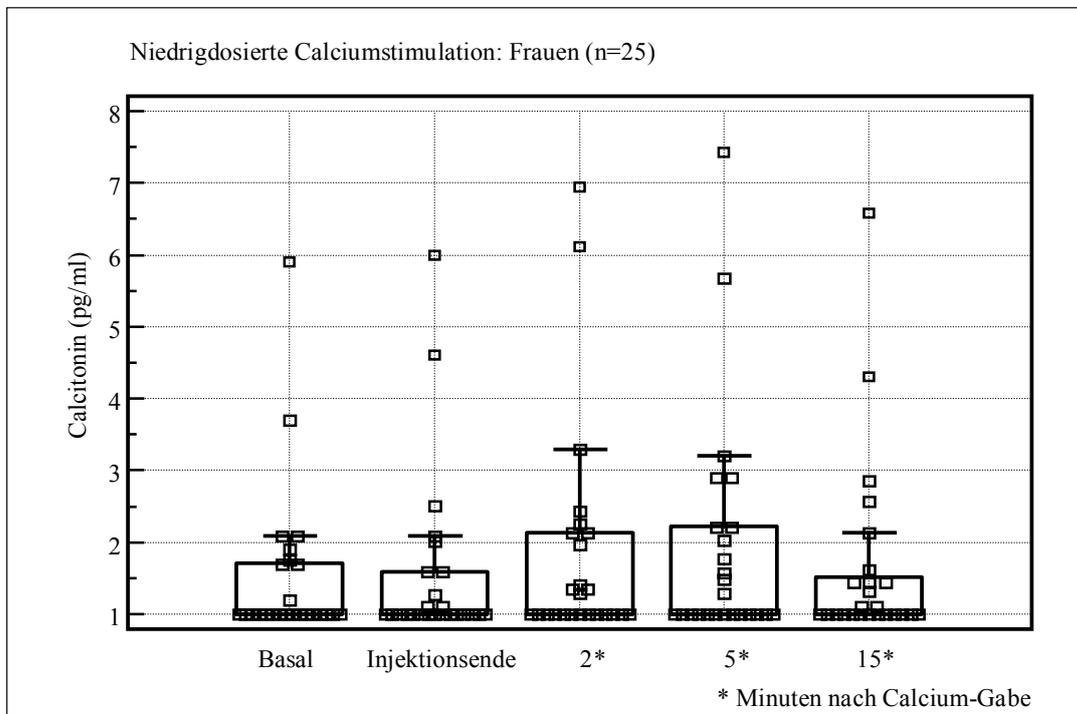


Abbildung 5: Niedrigdosierte Calciumstimulation – Frauen

Calcium Test (niedrigdosiert)		N	Mittelwert ± SD Calcitonin [pg/ml]	Median Calcitonin [pg/ml]	p-Wert
Injektionsende	Männer	25	2,2 ± 1,0	1,9	<b>0,002</b>
	Frauen	25	1,6 ± 1,2	1,0	
2 min	Männer	25	2,8 ± 1,5	3,1	<b>0,002</b>
	Frauen	25	1,8 ± 1,6	1,0	
5 min	Männer	25	3,7 ± 2,1	3,3	<b>&lt;0,001</b>
	Frauen	25	1,9 ± 1,6	1,0	
15 min	Männer	25	2,7 ± 1,2	2,5	<b>0,001</b>
	Frauen	25	1,6 ± 1,3	1,0	

**Tabelle 6: Ergebnisse der niedrigdosierten Calciumstimulation**

Bei Betrachtung der geschlechtsspezifischen Mittelwerte wurde ein signifikanter Unterschied deutlich. Der Mittelwert der Männer lag bei der 5-Minuten Messung ( $3.7 \pm 2.1$  pg/ml) signifikant höher als bei den Frauen ( $1.9 \pm 1.6$  pg/ml) ( $p < 0.001$ , Mann-Whitney Test, s. Tabelle 6). Der Wert der 95. Perzentile lag bei 7.9 pg/ml für Männer und 6.1 pg/ml für Frauen zum Zeitpunkt der 5 Minuten-Messung.

90% der Probanden gaben keinerlei Nebenwirkungen an. Fünf der fünfzig Probanden beschrieben eine milde Flushsymptomatik und ein Wärmegefühl während der Injektion. Im Blutdruckmonitoring zeigte sich kein klinisch bedeutsamer Einfluss auf den Blutdruck (individuelle Schwankungen von  $\pm 15$  mmHg, mittlerer arterieller Druck stets  $> 60$  mmHg) (s. Abbildung 12, Anhang 6.5). Die Herzfrequenz blieb im Wesentlichen unverändert (mittlere Abnahme um 2 bpm) (s. Abbildung 9, Anhang 6.4). Nur in 2 Fällen zeigte sich ein vorübergehender Abfall der Herzfrequenz von 20 bpm auf 58 bpm bzw. 85 bpm.

### 3.3.3 Hochdosierte Calciumstimulation

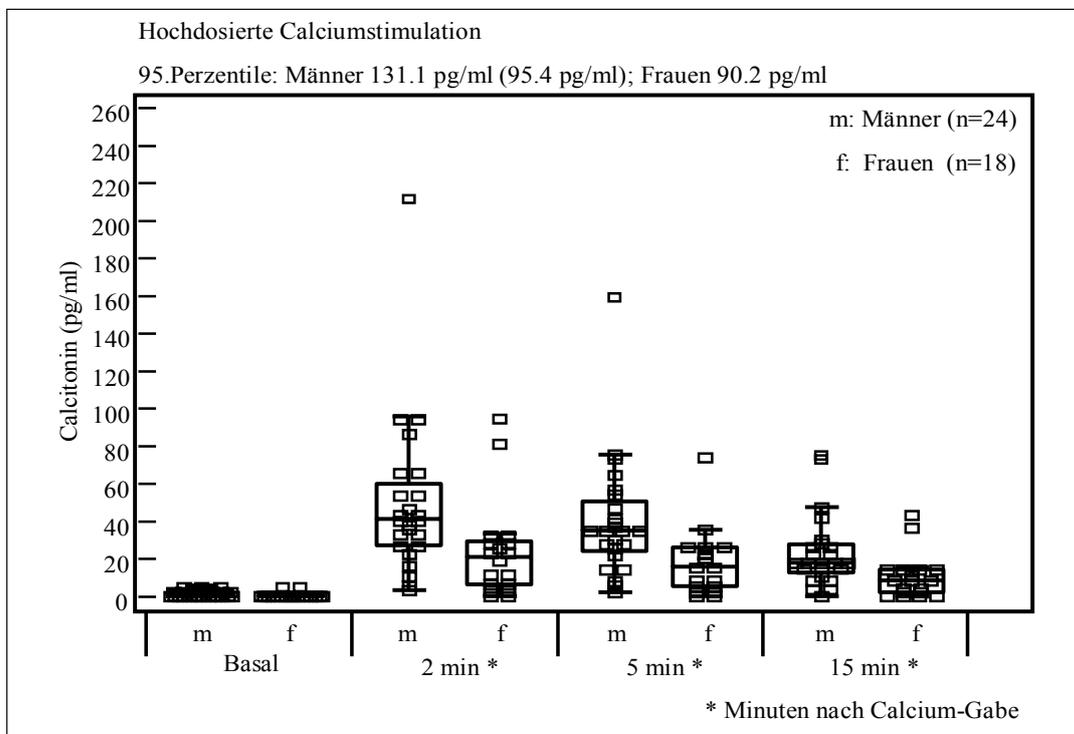


Abbildung 6: Hochdosierte Calciumstimulation

2 Minuten nach Ende der hochdosierten Calcium Injektion wurde bei den meisten Teilnehmern (38/42) der höchste Calcitoninspiegel gemessen. Bei 4 Probanden (9,5%) stieg der Calcitoninwert bis zur 5 Minuten Messung nochmals um maximal weitere 3,7 pg/ml an. Bei den Ergebnissen der 15-Minuten Messung waren die Konzentrationen bereits wieder abgefallen. Der Anteil derjenigen, bei denen die Calcitoninkonzentration nicht auf Werte oberhalb von 2 pg/ml anstieg, war unter den Frauen (2/18) höher als unter den Männern (0/24). Es handelt sich jedoch um keinen signifikanten Unterschied ( $p=0,09$ ; Chi-square Test).

Auch bei dieser Stimulationsmethode lag der Mittelwert der 2 Minuten Messung bei den Männern ( $50,7 \pm 42,5$  pg/ml) höher als bei den Frauen ( $25,1 \pm 25,8$  pg/ml) ( $p=0,004$ , Mann-Whitney Test, s. Tabelle 7).

Calcium Test (hochdosiert)		N	Mittelwert ± SD Calcitonin [pg/ml]	Median	p-Wert
Injektionsende	Männer	24	31,3 ± 27,9	19,8	<b>0,041</b>
	Frauen	18	18,7 ± 20,2	15,0	
2 min	Männer	24	50,7 ± 42,5	41,8	<b>0,004</b>
	Frauen	18	25,1 ± 25,8	21,8	
5 min	Männer	24	41,3 ± 32,0	35,8	<b>0,002</b>
	Frauen	18	18,5 ± 17,7	16,4	
15 min	Männer	24	24,5 ± 19,1	18,9	<b>0,003</b>
	Frauen	18	11,7 ± 12,0	9,5	

**Tabelle 7: Ergebnisse der Hochdosierten Calciumstimulation**

Der Wert der 95. Perzentile für den maximalen Calcitoninanstieg lag – 2 Minuten nach Injektion – bei 131,1 pg/ml für Männer und 90,2 pg/ml für Frauen. Unter Ausschluss eines Ausreißers (von 212 pg/ml) lag der Wert der 95. Perzentile der Männer bei 95,4 pg/ml.

Im Hinblick auf Nebenwirkungen berichteten 41/42 Probanden über ein unterschiedlich stark ausgeprägtes Wärmegefühl im Sinne einer Flushsymptomatik, die bis zu 15 Minuten andauerte. Zusätzlich wurde von 20% vorübergehende Parästhesien im Gesichtsbereich sowie Geschmacksmissempfindungen angegeben, die bereits eine Minute nach Injektionsende nicht mehr vorhanden waren. Der tatsächlich erreichte Calciumspiegel wurden nur in einem Fall bestimmt und lag bei 2,7 mmol/L, dem oberen Referenzwert für Calcium entsprechend.

Die Herzfrequenz sank bei 11/42 Probanden um >15 bpm ab (durchschnittliche Abnahme um 7 bpm). Während zu Beginn bei keinem der Probanden Frequenzen < 50 bpm vorlagen, wurden zum Zeitpunkt der 2-Minuten Messung in 11 von 42 Fällen Frequenzen <50 bpm gemessen (Minimum: 39 bpm), mit Normalisierungstendenz nach 15min (s. Abbildung 8, Anhang 6.4). Das Blutdruckmonitoring zeigte für das Gesamtkollektiv keine deutlichen Blutdruckänderungen (s. Abbildung 11, Anhang 6.5). Bei einzelnen Probanden wurden vorübergehend sowohl positive als auch negative Blutdruckänderungen (max. Differenz ± 25 mmHg) dokumentiert, die jeweils gut

toleriert wurden (MAD >70 mmHg) und sich innerhalb von 15 Minuten wieder normalisierten.

### 3.3.4 Vergleich der Stimulationsversuche

In den Stimulationsversuchen zeigten sich, wie bereits dargestellt (s. 3.3.1; 3.3.2; 3.3.3), signifikante geschlechtsspezifische Unterschiede. Beim Vergleich der Stimulationsmethoden erbrachte die hochdosierte Calciumstimulation gegenüber der Pentagastrinstimulation signifikant höhere Calcitoninspiegel sowohl innerhalb der Gruppe der Männer, wie auch der Gruppe der Frauen ( $p < 0,001$ , Wilcoxon Signed Rank Test). Im Rahmen der niedrigdosierten Calciumstimulation wurden bei beiden Geschlechtern signifikant niedrigere Calcitoninspiegel im Vergleich zur Pentagastrinstimulation gemessen (Männer:  $p < 0,001$ ; Frauen:  $p < 0,002$ ) (s. Abbildung 7)

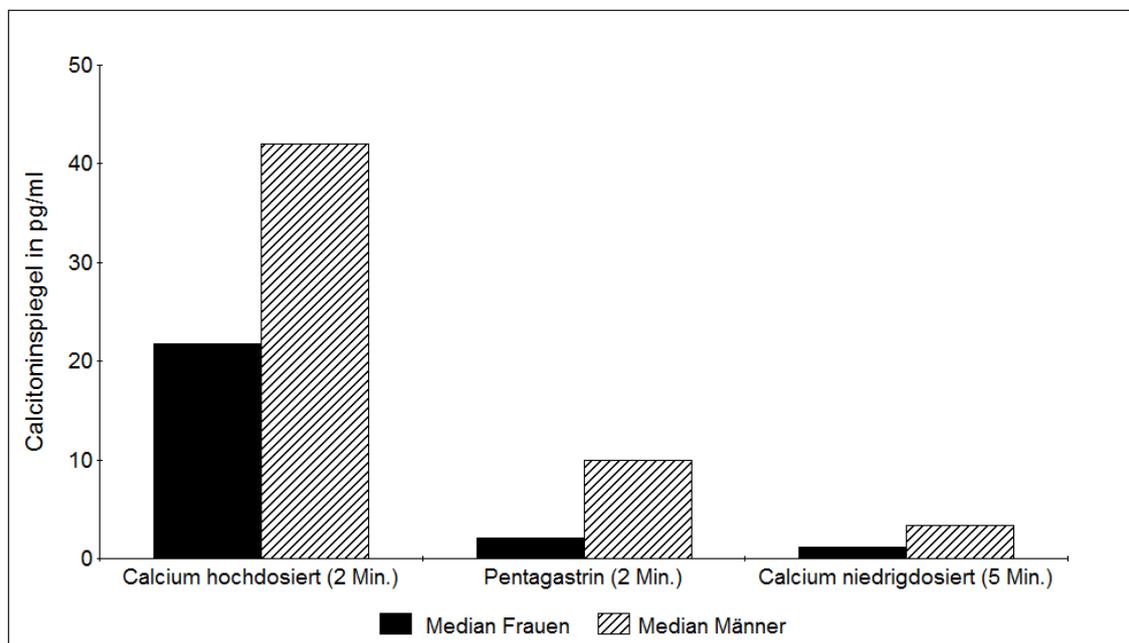


Abbildung 7: Gegenüberstellung der Stimulationstests

Im Hinblick auf die stimulatorische Potenz konnte die niedrigdosierte Calciumgabe nur bei einem Teil der Probanden (Frauen: 32%; Männer: 76%) einen messbaren Calcitoninanstieg hervorrufen. Die Pentagastrinstimulation führte zu höheren

Calcitoninspiegeln. Die Ergebnisse der hochdosierten Calciumstimulation fielen am höchsten aus. So konnte während der hochdosierten Calciumstimulation bei 10 Probanden (4/24 Männer; 6/18 Frauen), die zuvor im Pentagastrin-Test kein Ansprechen im Sinne eines Calcitoninanstiegs gezeigt hatten, Calcitoninwerte größer 2 pg/ml gemessen werden. Lediglich bei 2 (5%) (2/18 Frauen) der 42 Probanden, die an den drei Versuchen teilgenommen hatten, konnte auch nach hochdosierter Calciumstimulation keine Reaktion im Sinne eines Calcitoninanstiegs auf einen Wert >2 pg/ml beobachtet werden.

Im Bezug auf die Nebenwirkungen (s. Tabelle 8) zeigte sich bei der Befragung der 42 Probanden, die an beiden Versuchen teilgenommen hatten, eine eindeutige Präferenz (93%) für die Stimulation mit Calcium (39/42).

Pentagastrin Test (n=50)		Calciumstimulation hochdosiert (n=42)	
94%	Brustengegefühl / Abdominelle Krämpfe	98%	Flushsymptomatik Wärmegefühl
74%	Parästhesien der Extremitäten	20%	Parästhesien im Gesicht Geschmackmissempfindung
30%	Wärmegefühl		
12%	Schwindel	4%	Schwindel
Einzelne	Übelkeit, Harndrang oder salziger metallischer Geschmack		
Dauer:	1 – 2 Minuten	Dauer:	Bis zu 15 Minuten

**Tabelle 8: Übersicht des Nebenwirkungsprofil**

### **3.4 Einflussfaktoren auf basale und stimulierte Calcitoninkonzentrationen**

Im Folgenden soll der Zusammenhang zwischen der jeweiligen Calcitoninkonzentration und den verschiedenen Parametern der Eingangsuntersuchung betrachtet werden. Die Gruppe der Männer und der Frauen werden dafür getrennt analysiert, da bereits signifikante geschlechtsspezifische Unterschiede im Hinblick auf die Calcitoninspiegel, wie auch der biometrischen Daten festgestellt wurden.

Es zeigt sich innerhalb der Gruppen ein statistisch signifikanter Zusammenhang (Männer:  $p < 0,001$ , Frauen:  $p < 0,001$ ) zwischen der Calcitoninkonzentration basal sowie den in den Stimulationsversuchen erreichten Calcitoninkonzentrationen (s. Anhang 6.6). Für keine der beiden Gruppen (Frauen:  $n=18$ ; Männer:  $n=24$ ) konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen den biometrischen Parametern (Alter, Gewicht, Größe, BMI, Schilddrüsengröße) und der basalen bzw. stimulierten Calcitoninkonzentration gesichert werden (s. Anhang 6.6). Die Frage nach einem Einfluss oraler Kontrazeptiva lässt sich aufgrund der kleinen Stichprobe nicht abschließend beurteilen. Im Folgenden werden die bei den verschiedenen Stimulationstests gemessenen Calcitoninkonzentrationen zum Zeitpunkt des maximalen Calcitoninspiegels betrachtet (Pentagastrin 2-Minuten Wert; „Niedrigdosiert“ 5-Minuten Wert; „Hochdosiert“ 2-Minuten Wert). In der tabellarischen Übersicht zeigt sich, dass die mittleren Calcitoninspiegel in der Gruppe mit oraler Kontrazeption jeweils niedriger sind als bei der Vergleichsgruppe ohne Medikation (siehe Tabelle 9). Im Fall der hochdosierten Calciumstimulation tritt dieser Unterschied am deutlichsten zu Tage ( $p= 0,047$ ).

		N	Calcitonin* Mittelwert ± SD	Calcitonin* Median	p-Wert
Basalwert	Mit Pille	9	1,3 ± 0,5	1,0	0,127
	Ohne Pille	9	2,2 ± 1,7	1,3	
Pentagastrin 2-Minuten Wert	Mit Pille	9	3,6 ± 3,7	1,0	0,208
	Ohne Pille	9	6,2 ± 7,1	4,1	
Niedrig- dosierte 5-Minuten Wert	Mit Pille	9	1,4 ± 0,7	1,0	0,120
	Ohne Pille	9	2,7 ± 2,3	1,6	
Hochdosierte 2-Minuten Wert	Mit Pille	9	13,3 ± 13,4	7,4	<b>0,047</b>
	Ohne Pille	9	36,9 ± 30,4	24,1	

**Tabelle 9: Ergebnisse der Stimulationstests getrennt für die Gruppe mit (n=9) bzw. ohne Einnahme oraler Kontrazeptiva (n=9); \* [pg/ml]**

#### 4. DISKUSSION

In dieser Studie werden geschlechtsspezifische Referenzbereiche für basales und stimuliertes Serum-Calcitonin erstmalig mittels automatisiertem Chemilumineszenz-Assay (IMMULITE®2000) bestimmt. Einen besonderen Stellenwert erlangt die Studie dadurch, dass ein genau definiertes Kollektiv schilddrüsengesunder Probanden eingeschlossen wurde und aufgrund des gewählten Studiendesigns ein intraindividueller Vergleich zweier - als Standardverfahren angesehene - Stimulationsmethoden möglich ist.

Die Ergebnisse der basalen Calcitoninbestimmung (Männer:  $2,6 \pm 1,3$  pg/ml; Frauen:  $1,6 \pm 1,3$  pg/ml) zeigen eine gute Übereinstimmung mit den Angaben von Suzuki et al. (Suzuki 1998), die ebenfalls Messungen mit einem Chemilumineszenz Assay durchführten. Deren Resultate (Männer:  $2,26 \pm 1,07$  pg/ml; Frauen:  $1,33 \pm 1,3$  pg/ml) liegen ebenfalls niedriger als die bis dato veröffentlichten Angaben für Radioimmunoassays. So werden bei Leboulleux et al. (Leboulleux 2004) die mittels two-site immunoradiometric Assays (IRMA) - unter Verwendung monoklonaler, für matures Calcitonin spezifischer Antikörper - ermittelten „normal“ zirkulierenden Calcitoninkonzentrationen für Erwachsene mit  $\leq 7$  pg/ml angegeben. Die bisher vom Hersteller für IMMULITE®2000 Calcitonin Assay angegebenen oberen Grenzwerte (95%-Bereich) liegen bei 8,4 pg/ml für Männer und 5,0 pg/ml für Frauen. Auch in der vorliegenden Studie ist bei den Frauen der Anteil an niedrigen zum Teil „nicht-messbaren“ Konzentrationen deutlich höher als bei Männern (Demers 2003, Karanikas 2004, d’Herbomez 2007). So liegt der durchschnittliche Calcitoninspiegel bei den Männern - auch bei unserem Kollektiv ( $p=0,007$ ) - signifikant höher im Vergleich zu dem der Frauen (Heath 1977, Hahm 2001, Vitale 2002, Leboulleux 2004, d’Herbomez 2007). Da allerdings bei der Betrachtung der 95. Perzentile ähnliche Werte für beide Geschlechter vorliegen, erscheinen für die basale Calcitoninbestimmung keine geschlechtsspezifischen Grenzwerte notwendig. Diese Feststellung machte bereits die Arbeitsgruppe von d’Herbomez, die in einer neueren Studie zur basalen Calcitoninbestimmung mit dem IMMULITE®2000 Calcitonin Assay ebenfalls keine getrennten Referenzbereiche für Männer und Frauen angeben (d’Herbomez 2007). Für

das untersuchte schilddrüsengesunde Kollektiv liegt der obere Grenzwert des Referenzbereiches (95. Perzentile) bei 5,2 pg/ml.

In den Stimulationsversuchen zeigt sich bei den Calcitoninkonzentrationen hingegen ein deutlicher geschlechtsspezifischer Unterschied, wie von anderen Arbeitsgruppen berichtet (Heath 1977, Gharib 1987, Wion-Barbot 1997, Vitale 2002, Leboulleux 2004). Die Beobachtung deckt sich mit den Befunden einer Autopsiestudie, die an normalen Schilddrüsenpräparaten eine etwa zweifach höhere C-Zelldichte bei Männern festgestellt hatte (Guyétant 1997). Die Verwendung eines einheitlichen Grenzwertes im Pentagastrinstimulations-Test (von 100 pg/ml) geht, wie von Vierhapper et al. (Vierhapper 2005) beschrieben, bei den weiblichen Patienten mit einer höheren Wahrscheinlichkeit (1:1,6) für das Vorliegen eines MTCs einher als bei den männlichen Patienten (1:8). Kürzlich konnte von einer anderen deutschen Arbeitsgruppe gezeigt werden, dass unter Verwendung geschlechtsspezifischer, oberer Normbereichsgrenzen die sporadische Form des MTC besser erkannt werden kann (Machens 2009a). Die Einführung geschlechtsspezifischer Grenzwerte ist bereits zuvor wiederholt von anderen Arbeitsgruppen gefordert worden (Dietlein 2008).

Im Vergleich zu den „alten“ Grenzwertangaben, die mittels eines nicht mehr verfügbaren Tests (Nichols Institute Diagnostics Assays) erarbeitet wurden (klinikinterne Grenzwerte: 125 pg/ml für Männer bzw. 57 pg/ml für Frauen, der Universität Würzburg), liegen die Calcitoninspiegel der aktuellen Studie deutlich niedriger. Bieglmayer et al. haben bereits bei einer vergleichenden Evaluation verschiedener vollautomatischer Immunoassays gezeigt, dass der IMMULITE Calcitonin-Assay (IMMULITE®2000, Siemens) insgesamt niedrigere Messwerte liefert, wobei eine abweichende Kalibrierung vermutet wird (Bieglmayer 2007). Für den IMMULITE®2000 Calcitonin Assay wird von Bieglmayer et al. bereits ein Korrekturfaktor von 0,8 vorgeschlagen, um die Ergebnisse des zuvor häufig verwendeten Tests (Nichols Institute Diagnostics Assay) umzurechnen (Bieglmayer 2007).

Im Rahmen der Stimulationsversuche können Korrelationen zwischen basalen und stimulierten Calcitoninkonzentrationen - wie bereits 1987 von Gharib beschrieben - beobachtet werden (Gharib 1987). Bei den Stimulationstests zeigt sich, dass bei Gesunden der höchste Calcitoninwert nach zwei bis fünf Minuten nach Ende der

Injektion zu erwarten ist. Der zusätzliche Nutzen einer weiteren Blutabnahme nach 15 Minuten, wie im bisherigen Protokoll an der Klinik für Nuklearmedizin der Universität Würzburg vorgesehen, muss deshalb hinterfragt werden.

Den stärksten Anstieg der Calcitoninspiegel bewirkt die Gabe von hochdosiertem Calcium. Die niedrigdosierte Calciumstimulation zeigt einen signifikant geringeren Calcitoninanstieg im Vergleich zu den beiden anderen Verfahren, sodass deren Stellenwert im Sinne eines Bestätigungstests eher als weniger bedeutsam zu werten ist. Die hochdosierte Calciumstimulation hingegen kann teilweise einen Calcitoninanstieg hervorrufen, wenn dies durch Pentagastrin nicht möglich ist. Vergleicht man unsere Ergebnisse mit den in der Literatur berichteten Resultaten, findet sich eine gute Übereinstimmung: So ermittelten Gharib et al., die ein etwas abweichendes Protokoll bei „Gesunden“ anwendeten (Calcium 2mg/kg KG über 5 min; Pentagastrin Bolusgabe), ebenfalls höhere Calcitoninspiegel nach Calciumstimulation im Vergleich zu den Ergebnissen der Pentagastrinstimulation (Gharib 1987). Dieselbe Studie beobachtete jedoch bei einem Kollektiv von 12 thyreoidektomierten Patienten - mit medullärem Schilddrüsenkarzinom - eine Überlegenheit von Pentagastrin gegenüber Calcium. Laut den Angaben von Costante et al. (Costante 2007) ist eine „30-sec. Infusion“ von Calciumgluconat (2,5 mg/kgKG) für die Identifikation von Patienten mit MTC gleichwertig zu einer Pentagastrinstimulation und liefert ähnliche Ergebnisse. Die Frage nach dem Stellenwert der beiden Standardverfahren ist noch nicht abschließend geklärt, weitere Studien unter Einschluss von an MTC erkrankten Patienten sind hier erforderlich.

Hinsichtlich der Verträglichkeit zeigt die niedrigdosierte Calciumstimulation die wenigsten Nebenwirkungen. Während bei beiden Calciumstimulationstests die Mehrzahl der Probanden vor allem ein unterschiedlich stark ausgeprägtes Wärmegefühl schildert, bewirkt Pentagastrin deutlich mehr Missempfindungen, bis hin zu Unwohlsein und teilweise einem Gefühl der Atemnot. Die in unserer Studie dokumentierten Nebenwirkungen von Pentagastrin stimmen gut mit bisherigen Beobachtungen überein (Vierhapper 1997, Vitale 2002, Leboulleux 2004, Costante 2007). In diesem Zusammenhang bleibt zu erwähnen, dass Pentagastrin - in vergleichbarer oder sogar niedrigerer Dosierung - in der Psychiatrie zur Erforschung von Panikstörungen genutzt wird (Abelson 1999, Radu 2002, Zedkova 2003). Eine Arbeit auf diesem Gebiet konnte

eine Altersabhängigkeit im Sinne einer Abnahme der entsprechenden „Nebenwirkungen“ bei älteren Patienten zeigen (Flint 1998). Dies wurde in unserer Studie nicht genauer untersucht.

Sowohl Pentagastrin als auch Calcium besitzen einen gewissen hämodynamischen Effekt. Im Fall der Pentagastrinstimulation wird ein signifikanter, kurzzeitiger Anstieg der Herzfrequenz hervorgerufen, der nach ca. 1 min sein Maximum erreicht und nach 2 min wieder auf das Ausgangsniveau abfällt (Abelson 1999, Radu 2002, Zedkova 2003). Bei unseren Messungen steigt die Frequenz während der Pentagastrinstimulation um durchschnittlich 7 bpm an. Calcium hingegen bewirkt eine passagere Frequenzabnahme, die vermutlich auf einer Vagustonuserhöhung basiert (Shiner 1969, Hempelmann 1978). Unsere Beobachtung einer Pulsabnahme während der Calciumstimulation stimmt gut mit den Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen überein, die nach einer Injektion von 15 ml 10% Calcium Glukonat Lösung eine mittlere Abnahme der Herzfrequenz um 8 bpm bei gesunden Probanden feststellten (Shiner 1969). In verschiedenen Studien, die zusätzlich Blutdruckänderungen untersuchten, zeigt sich für beide Stimulantien ein signifikanter passagerer Blutdruckanstieg (Hempelmann 1978, Abelson 1999, Zedkova 2003). Im Rahmen des durchgeführten Blutdruckmonitorings zeigen sich in unserer Studie jedoch keine klinisch relevanten Blutdruckänderungen.

In unseren Daten lässt sich kein statistischer Zusammenhang zwischen den Calcitoninspiegeln und den biometrischen Daten des Probandenkollektivs (Alter, BMI, Gewicht, Größe und Schilddrüsengröße) feststellen. Bei der Frage nach einer Altersabhängigkeit der Calcitoninspiegel konnte eine andere Arbeitsgruppe (d'Herbomez 2007), die sich mit der Frage nach Referenzbereichen für basales Calcitonin beschäftigte (142 Männer und 145 Frauen, Alter 17-83 Jahre, Median: 45 Jahre), für beide Geschlechter einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Alter und Calcitoninspiegel demonstrieren. In unserer Studie, die im Vergleich dazu jüngere Probanden (Alter: 22 - 57 Jahren; Median: 33 Jahre) einschließt, zeigt sich kein entsprechender Hinweis. Möglicherweise tritt somit erst im höheren Alter (> 60 Jahre) eine nachweisbare Veränderung (Absinken) der Calcitoninkonzentration ein, wie dies bereits von Suzuki geschildert wurde (Suzuki 1998). Gestützt wird diese Hypothese von Daten einer Autopsiestudie, die „normale“ Schilddrüsen von 20- bis 60-Jährigen

untersuchte und dabei keine altersabhängigen Unterschiede im Hinblick auf die C-Zelldichte feststellen konnte (Guyétant 1997).

In unserer Studie wurde die Einnahme oraler Kontrazeptiva zugelassen. In der Literatur finden sich widersprüchliche Angaben dazu. Ältere Studien demonstrieren, dass bei Frauen, die orale Kontrazeptiva einnehmen, höhere Calcitoninspiegel vorliegen (Hillyard 1978). Hurley et al. (Hurley 1989) wiederum sehen keinen solchen Einfluss (Calcitoninkonzentrationen basal sowie nach Calciumstimulation). In unserer Studie werden bei den Probandinnen mit Einnahme oraler Kontrazeptiva durchschnittlich sogar eher niedrigere Konzentrationen bestimmt. Eine Beobachtung, die im Gegensatz zu den Ergebnissen älterer Untersuchungen steht (Hillyard 1978) und einen Einfluss der heute auf dem Markt befindlichen oralen Kontrazeptiva eher unwahrscheinlich macht. Die Frage nach einem möglichen Einfluss oraler Kontrazeptiva auf den Calcitoninspiegel kann allerdings mit unserer Studie wegen der kleinen Stichprobe (von je 9 Probandinnen mit und ohne „Medikation“) und auf Grund des hohen Anteils an „nicht-detektierbaren“ Calcitoninspiegeln unter den Frauen nicht beantwortet werden. Um diese Frage abschließend zu klären, wäre eine weitere Untersuchung an einer größeren Stichprobe schilddrüsengesunder Frauen notwendig.

Natürlich muss bei der Interpretation der vorliegenden Untersuchung beachtet werden, dass es sich bei den Probanden um gesunde, nichtrauchende Personen ohne Schilddrüsenerkrankungen handelt. Die Altersgruppe der über 60-Jährigen wurde im Rahmen dieser Studie nicht untersucht, sodass für dieses Kollektiv keine Angaben im Hinblick auf den Calcitonin-Referenzbereich gemacht werden können. Da bisher noch keine entsprechende Studie an MTC erkrankten Patienten durchgeführt wurde, lässt sich die Vergleichbarkeit der verschiedenen Stimulationstests bei Patienten nicht beurteilen. Weitere Studien unter Einschluss von an MTC erkrankten Patienten sind erforderlich, um diese Frage zu beantworten und entsprechende Referenzwerte zu definieren.

## 5. ZUSAMMENFASSUNG

Calcitonin ist ein seit Jahrzehnten etablierter Tumormarker für das medulläre Schilddrüsenkarzinom. Die Calcitoninbestimmung, die bei der Früherkennung des hereditären MTC eher in den Hintergrund getreten ist, spielt eine zunehmend wichtige Rolle bei der Früherkennung der sporadischen Varianten und wird heute in vielen Ländern Europas routinemäßig bei der Diagnostik von Schilddrüsenknoten durchgeführt.

Ziel dieser prospektiven Studie ist die Neubestimmung geschlechtspezifischer Referenzbereiche für basales sowie stimuliertes Calcitonin bei schilddrüsengesunden Probanden (n=50, davon 25 weiblich) unter Verwendung eines vollautomatischen Chemilumineszenz Assays (Analyseautomat IMMULITE®2000). Aufgrund des gewählten Studiendesigns ist es zudem möglich, die Wertigkeit des Pentagastrin-Stimulationstests im Vergleich zu dem alternativen Verfahren des Calcium-Stimulationstest im intraindividuellen Vergleich zu beurteilen. Zusätzlich zu den beiden als Standardmethode angesehenen Tests wurde eine Stimulation mit niedrigdosiertem Calcium durchgeführt. Im Hinblick auf die basale Calcitoninkonzentration erscheint bei Betrachtung der 95. Perzentile keine geschlechtsspezifische Differenzierung notwendig, sodass der obere Referenzwert für das Gesamtkollektiv mit 5,2 pg/ml (Wert der 95. Perzentile) angegeben werden kann. Unter Stimulationsbedingungen liegen bei der Gruppe der Männer jedoch jeweils signifikant höhere Calcitoninkonzentrationen vor (Pentagastrin-Test:  $p = 0,001$ ; hochdosierter Calcium-Test:  $p = 0,004$ ; niedrigdosierter Calcium Test:  $p < 0,001$ ), sodass die Notwendigkeit geschlechtsspezifischer Referenzwertangaben für stimuliertes Calcitonin bestätigt wird. In den Stimulationstests werden die höchsten Calcitoninkonzentrationen jeweils nach 2 bis 5 Minuten erreicht. Die niedrigdosierte Calciumstimulation bewirkt nur bei einem Teil der Probanden einen messbaren Calcitoninanstieg mit insgesamt relativ geringen Konzentrationen (Wert 95. Perzentile: Männer: 7,9 pg/ml; Frauen: 6,1 pg/ml). Die beiden anderen Verfahren bewirken höhere Anstiege: so liegt der Wert der 95. Perzentile – zum Zeitpunkt der 2-Minuten-Messung - für Männer im Pentagastrin-Test bei 37,8 pg/ml (Frauen: 26,2 pg/ml) und im hochdosierten Calcium Test bei 95,4 pg/ml (Frauen: 90,2 pg/ml). Die vorliegenden Daten liefern keinen Anhalt für einen Einfluss von Alter oder Gewicht der Probanden.

Die mit Hilfe des Analyseautomaten IMMULITE®2000 ermittelten geschlechtsspezifischen Referenzbereiche für Calcitonin liegen unterhalb der bisherigen für andere Assays erarbeiteten Werte. In dem untersuchten, schilddrüsengesunden Kollektiv junger Erwachsener bewirkt die Stimulation mit hochdosiertem Calcium im Vergleich zu Pentagastrin einen signifikant höheren Calcitoninanstieg (Männer:  $p < 0,001$ , Frauen:  $p < 0,001$ ) bei zudem besserer Verträglichkeit.

## 6. ANHANG

### 6.1 Probandenaufklärungsbogen

Probandenaufklärung und Einverständniserklärung  
zur Teilnahme an der Studie zur

#### **Neubestimmung des Referenzbereiches für Serum-Calcitonin basal sowie nach Stimulation mit Pentagastrin bzw. Calcium bei gesunden Probanden**

##### **Wozu dient diese Studie?**

Die C-Zellen der Schilddrüse sezernieren Calcitonin, ein Hormon, das an der Regulation der Kalziumkonzentration im Blut beteiligt ist. Bei einer speziellen, sehr seltenen Erkrankung dieser Zellen (medulläres Schilddrüsenkarzinom, MTC) können deutlich erhöhte Calcitoninkonzentrationen im Blut gemessen werden. Aus diesem Grund besitzt die Bestimmung von Calcitonin als Tumormarker seit Jahrzehnten einen hohen Stellenwert bei der Diagnose und der Verlaufskontrolle dieser Krankheit.

Eine wichtige Rolle spielt in diesem Zusammenhang die Durchführung eines spezifischen Stimulationstests mit Pentagastrin (Deutschland) oder Calcium (USA).

Im Rahmen dieser Studie sollen schilddrüsengesunde Probanden mit denselben Testverfahren untersucht werden, die bei Patienten mit MTC bzw. Verdacht auf MTC angewendet werden. Ziel ist es neue Grenzwerte für die Calcitoninkonzentrationen im Blut zu ermitteln, deren Überschreiten auf einen krankhaften Befund hindeutet.

Anlass für die Überprüfung des bisherigen Referenzbereichs ist die Einführung einer neuen Bestimmungsmethode im Labor (vollautomatisierter Assay). Da die Messergebnisse von den verwendeten Geräten und Messmethoden des Labors abhängig sind, erscheint es notwendig diese Studie durchzuführen, um weiterhin eine sichere Interpretation zu gewährleisten.

##### **Welcher Nutzen ist mit der Untersuchung verbunden?**

Für Sie, als Proband, ist mit der Teilnahme an dieser Studie kein direkter Nutzen verbunden. Für den Ihnen entstehenden Aufwand und Ihre Fahrtkosten können wir Ihnen eine Unkostenpauschale gewähren. Bitte haben Sie dafür Verständnis, dass aufgrund eines begrenzten Budgets, die Unkostenpauschale nur an Probanden ausbezahlt werden kann, die die Studie vollständig durchlaufen.

Die Untersuchung trägt dazu bei, die Diagnose, Behandlung und Betreuung von MTC-Patienten und Personen, bei denen ein Verdacht auf ein MTC besteht, zu verbessern. Nur wenn die nötige Sicherheit bei der Interpretation der Messergebnisse besteht, können angemessene Konsequenzen gezogen werden. Im Einzelfall könnte sich beispielsweise eine prophylaktische Operation (Schilddrüsenentfernung = Thyreoidektomie) als nicht notwendig herausstellen und eine „Übertherapie“ vermieden werden.

Mit der Erstellung eines neuen Referenzbereiches wird die Grundlage für die richtige Einordnung der Befunde geschaffen, von denen unter Umständen später andere Personen erheblich profitieren können.

### **Worum handelt es sich bei Pentagastrin?**

Es handelt sich um ein synthetisches Polypeptid (Eiweiß), dem die gleiche Wirkung zugesprochen wird wie Gastrin, einem körpereigenen Hormon, das bei Nahrungsaufnahme ausgeschüttet wird und u.a. eine Stimulation der Magensäure bewirkt. Der Wirkstoff Pentagastrin wurde lange Zeit in der Diagnostik zur Magensekretionsanalyse verwendet. Wie Gastrin regt Pentagastrin die Freisetzung von Calcitonin an. Aufgrund dieser Eigenschaft wird Pentagastrin bei der Diagnostik des MTC eingesetzt, um kurzfristig die C-Zellen der Schilddrüse maximal zu stimulieren. Die Halbwertszeit liegt unter 10 Minuten, wobei eine Wirkdauer in klinischen Erfahrungsberichten von ca. 2 Minuten beschrieben wurde.

### **Wie läuft die Untersuchung ab?**

Zuerst wird der Arzt Sie über etwaige Krankheiten und bisherige Untersuchungen befragen. Er wird Sie dann kurz körperlich untersuchen. Vor der Studie wird geprüft, ob Ihre Schilddrüse gesund ist (mittels Ultraschall und durch eine Blutentnahme). Bei Frauen in gebärfähigem Alter erfolgt ein Schwangerschaftstest. Mit der eigentlichen Studie wird erst begonnen, wenn die Ergebnisse dieser Voruntersuchung vorliegen (einige Tage später). Falls sich herausstellen sollte, dass die Schilddrüse des Probanden krankhaft verändert ist, so wird der Proband benachrichtigt und von einer Teilnahme an der Studie ausgeschlossen.

Für die Durchführung der Stimulationstests werden wir mit Ihnen 2 Termine vereinbaren, an denen Sie bitte nüchtern kommen. Der Ablauf der Untersuchung wird an beiden Tagen ähnlich sein, wobei einmal die Stimulation mit Pentagastrin (0,5 µg Pentagastrin/ kg Körpergewicht) und einmal mit Calcium (2,5 mg / kg Körpergewicht) erfolgt. Der Test wird im Liegen unter Blutdruckkontrolle sowie der Aufsicht eines Arztes durchgeführt. Es ist notwendig Ihnen eine Verweilkanüle zu legen, über die die Blutabnahmen und die Injektion erfolgen können. Nach Einlegen dieser Kanüle in Ihre Vene erfolgt die erste Blutabnahme, bevor das Stimulans (Wirkstoff) gespritzt wird.

Es folgen noch drei weitere Blutabnahmen (nach 2, 5 und 10 Minuten), von denen Sie in der Regel kaum etwas spüren werden.

### **Kann es zu Nebenwirkungen kommen?**

Folgende Nebenwirkungen sind bekannt:

Pentagastrin: Unangenehmes Wärmegefühl, Kribbeln in den Extremitäten, anfallsartig auftretende Rötungen der Haut, Änderung der Pulsfrequenz (Verlangsamung/ Beschleunigung), Übelkeit, Magenbeschwerden, Bauchkrämpfe, Brustengegefühl, Blutdruckabfall mit Schwindel bis hin zu Kreislaufkollaps, allergische Reaktionen

Calcium: anfallsartig auftretende Rötungen der Haut, Hitzegefühl, Harndrang, Druckgefühl in der Magenregion

**Ist die Studie geprüft und genehmigt?**

Der Studienplan für die geplante Studie ist der Ethikkommission der Universität Würzburg zur Stellungnahme vorgelegt worden. Es bestehen keine Einwände.

**Besteht Versicherungsschutz?**

Für die Studie wurde eine Probandenversicherung abgeschlossen.

**Ist die Teilnahme freiwillig, kann ich sie widerrufen?**

Die Teilnahme an dieser Studie ist absolut freiwillig. Sie können Ihre Teilnahme ohne Angabe von Gründen jederzeit während der Untersuchung widerrufen, ohne dass Ihnen hierdurch Nachteile entstehen. Bitte haben Sie dafür Verständnis, dass aufgrund eines begrenzten Budgets, die Unkostenpauschale nur an Probanden ausgezahlt werden kann, die die Studie vollständig durchlaufen haben.

**Einverständniserklärung:**

Diese Information habe ich gelesen und verstanden. Die Studie wurde mir vom betreuenden Arzt erklärt; alle auftretenden Fragen wurden ausreichend beantwortet. Mit der ärztlichen Untersuchung und der Durchführung des Pentagastrin-Tests (i.v. Injektion), sowie des Stimulationstests mit i.v. Calcium-Injektion im Rahmen der Studie (s.o.) bin ich einverstanden. Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass die erhobenen Daten elektronisch gespeichert werden sowie in anonymisierter Form (also ohne Angabe meines Namens) an die zuständige Aufsichtsbehörde weitergeleitet werden. Ich wurde darüber informiert, dass ich die Studie jederzeit ohne Angabe von Gründen abbrechen kann, ohne dass mir daraus Nachteile entstehen. Ich erkläre mich somit freiwillig bereit, an der oben beschriebenen Studie teilzunehmen.

---

Ort, Datum

Name, Vorname des Probanden

Geb.-Datum

---

Unterschrift des Probanden

---

Unterschrift des Arztes

## 6.2 Anamnese- /Untersuchungsformular

Probandenname: \_\_\_\_\_ Größe: \_\_\_\_\_ cm Gewicht: \_\_\_\_\_ kg  
 Vorname: \_\_\_\_\_  
 Geburtsdatum: \_\_\_\_\_ RR: \_\_\_\_\_ mmHg Puls: \_\_\_\_\_ / min

Bitte überprüfen Sie, ob eines der aufgeführten Ausschlusskriterien zutrifft.

	Ja	Nein
Schilddrüsenerkrankungen (Knoten, Funktionsstörungen, Autoimmunerkrankungen)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Auffällige Schilddrüsenhormonwerte	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Schwangerschaft / stillende Frauen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Onkologische Patienten (bzw. Patienten nach Stammzelltherapie)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Patienten mit einer schwerwiegenden Begleiterkrankung (z.B. schwere Herzerkrankung, fortgeschrittene Niereninsuffizienz, schwere Lungen- oder Lebererkrankung)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Personen mit weiteren klinisch relevanten endokrinologischen Erkrankung (wie z.B. Cushing-Syndrom, Hypophyseninsuffizienz)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Einnahme von Medikamenten (hormonelle Kontrazeptiva erlaubt, bitte notieren)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
_____		
_____		
_____		
Rauchen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Patienten mit bekannter Alkoholkrankheit oder Drogenmissbrauch	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Patienten, die derzeit an einer anderen klinischen Studie teilnehmen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Weitere Bemerkungen: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
 Ort, Datum                      Unterschrift des Probanden                      Unterschrift des Untersuchers

### 6.3 Dosierung der Stimulantien

<b>Niedrigdosierte Calciumstimulation</b>		
<b>Körpergewicht (kg)</b>	<b>Calcium (mg)</b>	<b>ml der Lösung</b>
<b>1</b>	<b>0,239</b>	<b>0,0266</b>
40	9,56	1,064
45	10,755	1,197
50	11,95	1,33
55	13,145	1,463
60	14,34	1,596
65	15,535	1,729
70	16,73	1,862
75	17,925	1,995
80	19,12	2,128
85	20,315	2,261
90	21,51	2,394
95	22,705	2,527
100	23,9	2,66
105	25,095	2,793
<b>Hochdosierte Calciumstimulation</b>		
<b>Körpergewicht (kg)</b>	<b>Calcium (mg)</b>	<b>ml der Lösung</b>
<b>1</b>	<b>2,5</b>	<b>0,278</b>
40	100	11,12
45	112,5	12,51
50	125	13,9
55	137,5	15,29
60	150	16,68
65	162,5	18,07
70	175	19,46
75	187,5	20,85
80	200	22,24
85	212,5	23,63
90	225	25,02
95	237,5	26,41
100	250	27,8
105	262,5	29,19
<b>Pentagastrin Stimulation</b>		
<b>Körpergewicht (kg)</b>	<b>Pentagastrin (µg)</b>	<b>10<sup>-3</sup> ml der Lösung</b>
<b>1</b>	<b>0,50</b>	<b>2</b>
40	20,0	80
45	22,5	90
50	25,0	100
55	27,5	110
60	30,0	120
65	32,5	130
70	35,0	140
75	37,5	150
80	40,0	160
85	42,5	170
90	45,0	180
95	47,5	190
100	50,0	200
105	52,5	210

Tabelle 10: Dosierung der Stimulantien

#### 6.4 Herzfrequenz während der Stimulationsversuche (n=42)

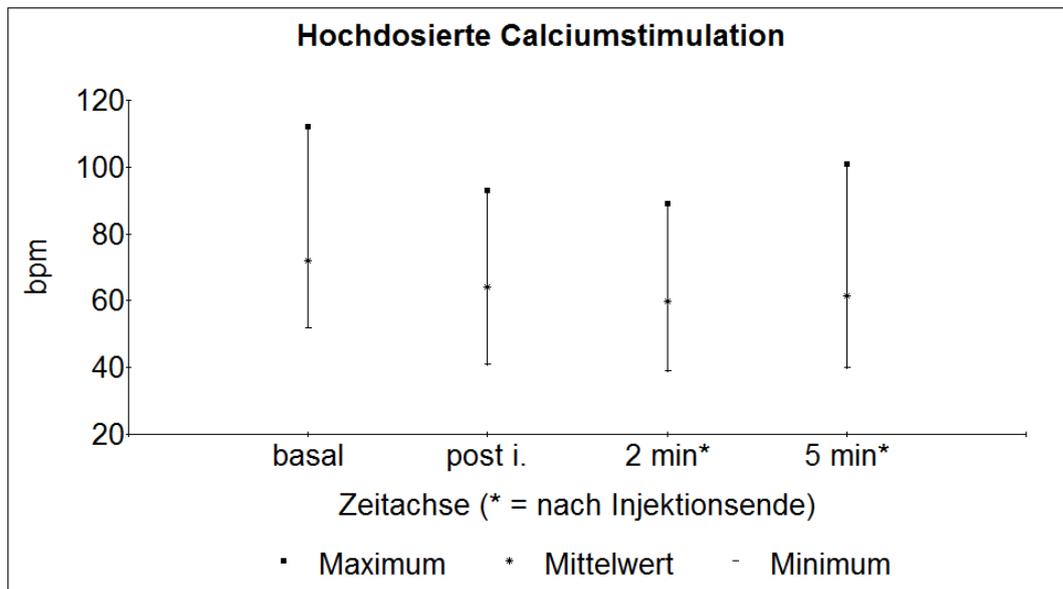


Abbildung 8: Herzfrequenz bei hochdosierter Calciumstimulation

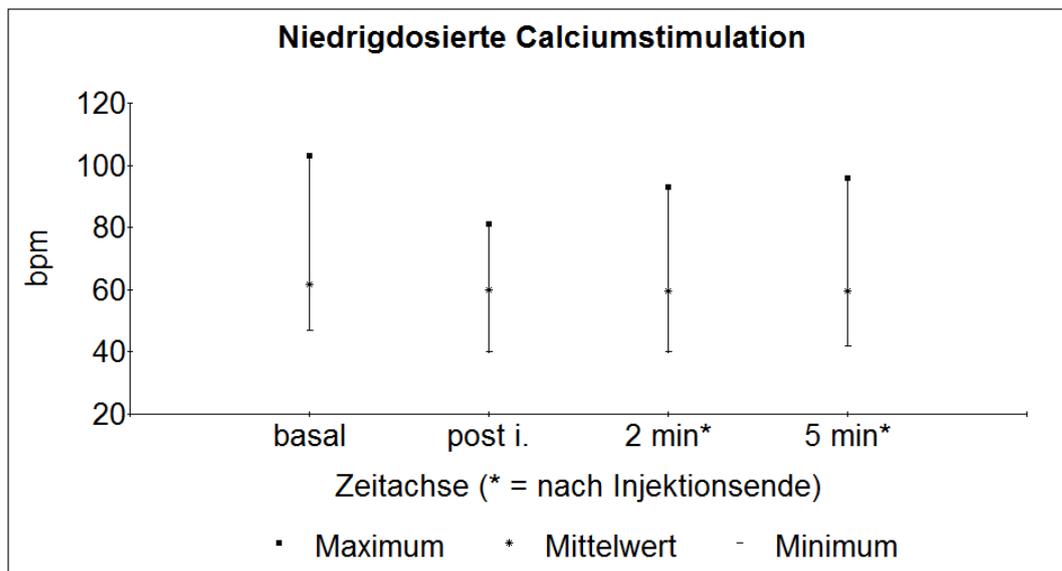


Abbildung 9: Herzfrequenz bei niedrigdosierter Calciumstimulation

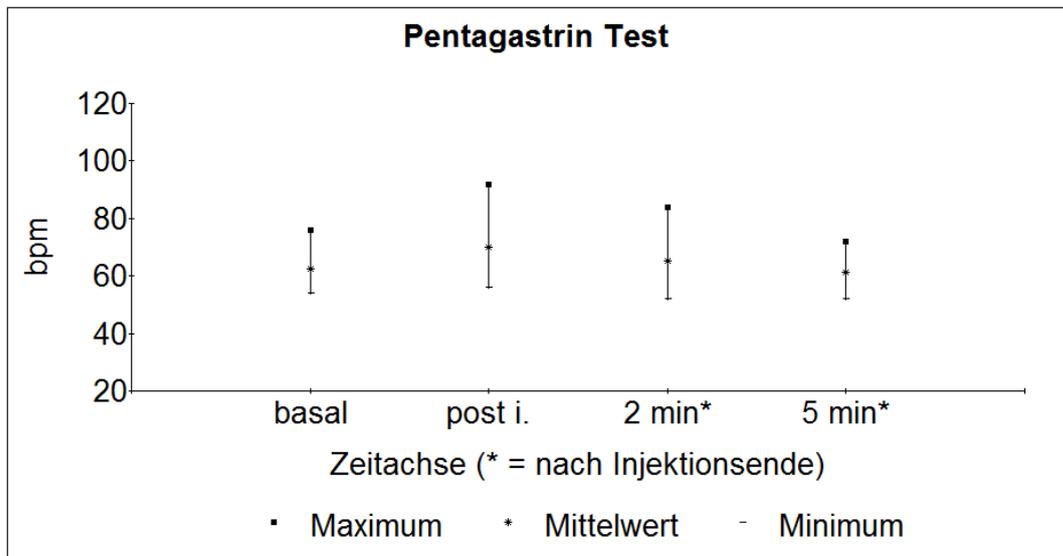


Abbildung 10: Herzfrequenz bei Pentagastrinstimulation

### 6.5 Blutdruck während der Stimulationsversuche (n= 42)

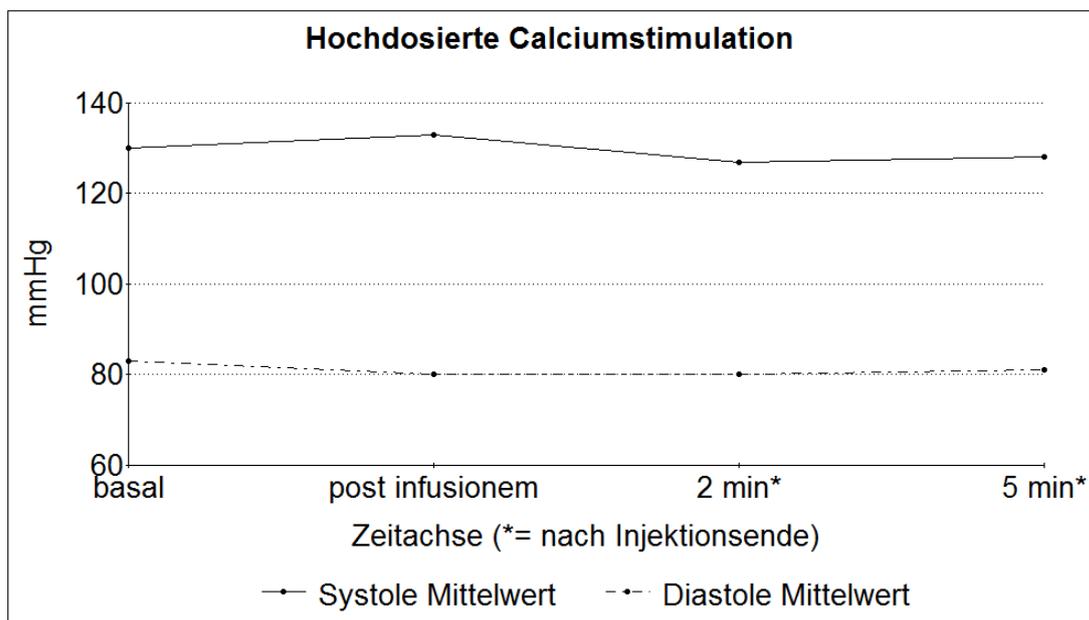


Abbildung 11: Mittlerer Blutdruck bei hochdosierter Calciumstimulation

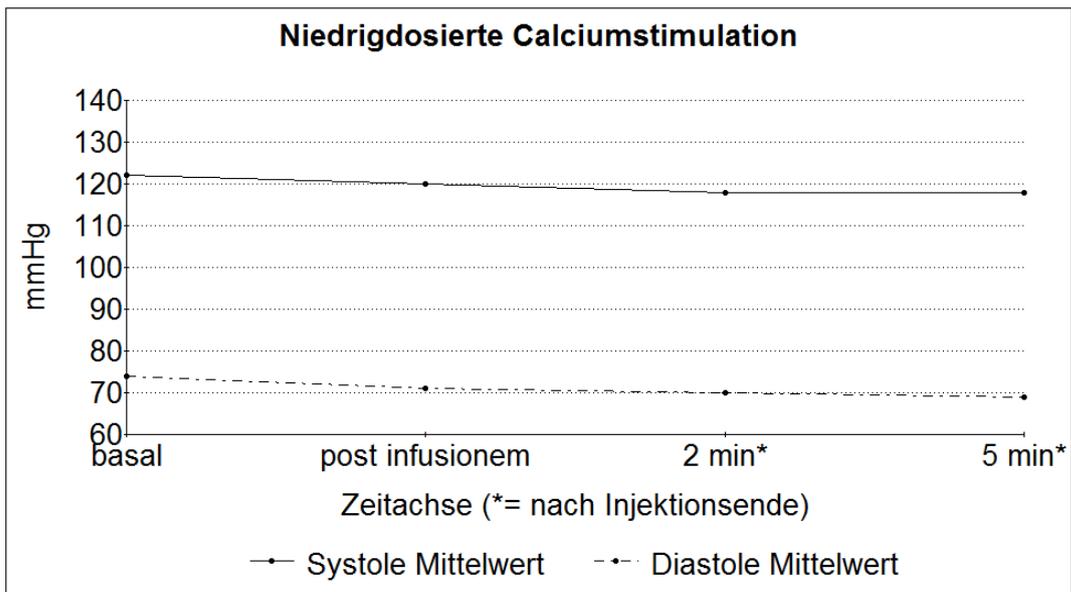


Abbildung 12: Mittlerer Blutdruck bei niedrigdosierter Calciumstimulation

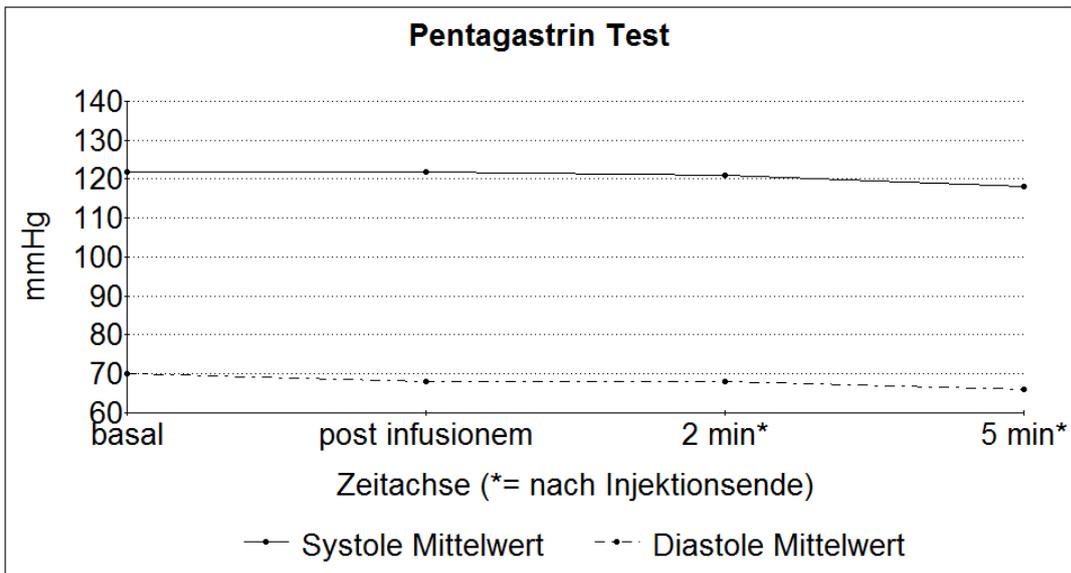


Abbildung 13: Mittlerer Blutdruck bei Pentagastrinstimulation

## 6.6 Nicht parametrische Korrelation für das Gesamtkollektiv

Der Übersichtlichkeit halber wurden im anschließenden Teil folgende Abkürzungen verwendet:

Alter	Alter der Probanden [Jahre]
Svolumen	Schilddrüsenvolumen [ml]
Gewicht	Körpergewicht des Probanden [kg]
Größe	Körpergröße des Probanden [m]
BMI	Body-Mass-Index des Probanden [ $\text{kg/m}^2$ ]
<b>Calcitoninkonzentrationen zu verschiedenen Messzeitpunkten [pg/ml]</b>	
Pbasal	Basaler Calcitoninwert - bei Pentagastrinstimulation
P 0	Post infusionem – bei Pentagastrinstimulation
P 2	2 Minuten nach Beginn der Pentagastrin-Injektion
P 5	5 Minuten nach Beginn der Pentagastrin-Injektion
P15	15 Minuten nach Beginn der Pentagastrin-Injektion
Cbasal	Basaler Calcitoninwert – bei niedrigdosierter Calciumstimulation
C 0	Post infusionem – bei niedrigdosierter Calciumstimulation
C 2	2 Minuten nach Beginn der Injektion
C 5	5 Minuten nach Beginn der Injektion
C15	15 Minuten nach Beginn der Injektion
Xbasal	Basaler Calcitoninwert - bei hochdosierten Calciumstimulation
X 0	Post infusionem – bei hochdosierter Calciumstimulation
X 2	2 Minuten nach Beginn der Injektion
X 5	5 Minuten nach Beginn der Injektion
X15	15 Minuten nach Beginn der Injektion
bm	„Basalmean“ (= individueller Mittelwert für basales Calcitonin)

**Tabelle 11: Abkürzungsverzeichnis**

1) Spearman's rho		Alter	Svolumen	Gewicht	Größe	BMI	Pbasal	P 0	P 2	P 5	P 15
Alter	Correlation Coefficient	1,000	,240	,148	-,080	,280*	-,125	-,160	-,146	-,128	-,139
	Sig. (2-tailed)	.	,093	,306	,583	,049	,387	,266	,312	,375	,334
	N	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
Svolumen	Correlation Coefficient	,240	1,000	,509**	,482**	,287*	,329*	,238	,343*	,349*	,333*
	Sig. (2-tailed)	,093	.	,000	,000	,043	,020	,096	,015	,013	,018
	N	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
Gewicht	Correlation Coefficient	,148	,509**	1,000	,745**	,796**	,477**	,354*	,421**	,452**	,457**
	Sig. (2-tailed)	,306	,000	.	,000	,000	,000	,012	,002	,001	,001
	N	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
Größe	Correlation Coefficient	-,080	,482**	,745**	1,000	,232	,412**	,363**	,413**	,433**	,436**
	Sig. (2-tailed)	,583	,000	,000	.	,105	,003	,010	,003	,002	,002
	N	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
BMI	Correlation Coefficient	,280*	,287*	,796**	,232	1,000	,305*	,186	,220	,269	,267
	Sig. (2-tailed)	,049	,043	,000	,105	.	,031	,196	,125	,059	,061
	N	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
P basal	Correlation Coefficient	-,125	,329*	,477**	,412**	,305*	1,000	,934**	,891**	,918**	,940**
	Sig. (2-tailed)	,387	,020	,000	,003	,031	.	,000	,000	,000	,000
	N	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
P 0	Correlation Coefficient	-,160	,238	,354*	,363**	,186	,934**	1,000	,867**	,882**	,891**
	Sig. (2-tailed)	,266	,096	,012	,010	,196	,000	.	,000	,000	,000
	N	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
P 2	Correlation Coefficient	-,146	,343*	,421**	,413**	,220	,891**	,867**	1,000	,961**	,945**
	Sig. (2-tailed)	,312	,015	,002	,003	,125	,000	,000	.	,000	,000
	N	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
P 5	Correlation Coefficient	-,128	,349*	,452**	,433**	,269	,918**	,882**	,961**	1,000	,973**
	Sig. (2-tailed)	,375	,013	,001	,002	,059	,000	,000	,000	.	,000
	N	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
P 15	Correlation Coefficient	-,139	,333*	,457**	,436**	,267	,940**	,891**	,945**	,973**	1,000
	Sig. (2-tailed)	,334	,018	,001	,002	,061	,000	,000	,000	,000	.
	N	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
C basal	Correlation Coefficient	-,099	,466**	,434**	,453**	,200	,895**	,857**	,831**	,829**	,868**
	Sig. (2-tailed)	,492	,001	,002	,001	,164	,000	,000	,000	,000	,000
	N	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).											
**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).											

**Tabelle 12: Nicht parametrische Korrelation für das Gesamtkollektiv (1 von 4)**

2) Spearman's rho		Alter	Svolumen	Gewicht	Größe	BMI	Pbasal	P 0	P 2	P 5	P 15
C 0	Correlation Coefficient	-,094	,455**	,382**	,365**	,206	,818**	,778**	,797**	,794**	,834**
	Sig. (2-tailed)	,518	,001	,006	,009	,151	,000	,000	,000	,000	,000
	N	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
C2	Correlation Coefficient	-,132	,426**	,389**	,367**	,209	,838**	,776**	,829**	,816**	,858**
	Sig. (2-tailed)	,360	,002	,005	,009	,145	,000	,000	,000	,000	,000
	N	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
C 5	Correlation Coefficient	-,080	,454**	,447**	,412**	,264	,856**	,796**	,832**	,829**	,877**
	Sig. (2-tailed)	,582	,001	,001	,003	,064	,000	,000	,000	,000	,000
	N	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
C 15	Correlation Coefficient	-,091	,434**	,436**	,411**	,254	,882**	,828**	,839**	,846**	,886**
	Sig. (2-tailed)	,528	,002	,002	,003	,075	,000	,000	,000	,000	,000
	N	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
Xbasal	Correlation Coefficient	,084	,502**	,419**	,336*	,272	,861**	,779**	,749**	,785**	,834**
	Sig. (2-tailed)	,595	,001	,006	,029	,081	,000	,000	,000	,000	,000
	N	42	42	42	42	42	42	42	42	42	42
X 0	Correlation Coefficient	,020	,370*	,337*	,180	,255	,731**	,632**	,673**	,642**	,690**
	Sig. (2-tailed)	,898	,016	,029	,253	,103	,000	,000	,000	,000	,000
	N	42	42	42	42	42	42	42	42	42	42
X 2	Correlation Coefficient	,049	,508**	,448**	,285	,337*	,855**	,747**	,758**	,759**	,801**
	Sig. (2-tailed)	,757	,001	,003	,068	,029	,000	,000	,000	,000	,000
	N	42	42	42	42	42	42	42	42	42	42
X 5	Correlation Coefficient	,062	,553**	,495**	,347*	,355*	,849**	,756**	,769**	,775**	,818**
	Sig. (2-tailed)	,695	,000	,001	,024	,021	,000	,000	,000	,000	,000
	N	42	42	42	42	42	42	42	42	42	42
X 15	Correlation Coefficient	,052	,500**	,458**	,324*	,326*	,877**	,786**	,792**	,803**	,849**
	Sig. (2-tailed)	,745	,001	,002	,037	,035	,000	,000	,000	,000	,000
	N	42	42	42	42	42	42	42	42	42	42
bm	Correlation Coefficient	-,032	,462**	,427**	,319*	,308*	,954**	,886**	,840**	,871**	,911**
	Sig. (2-tailed)	,841	,002	,005	,040	,047	,000	,000	,000	,000	,000
	N	42	42	42	42	42	42	42	42	42	42
*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).											
**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).											

**Tabelle 13: Nicht parametrische Korrelation für das Gesamtkollektiv (2 von 4)**

3) Spearman's rho		Cbasal	C 0	C2	C 5	C 15	Xbasal	X 1	X 2	X 5	X 15	bm
Alter	Correlation Coefficient	-,099	-,094	-,132	-,080	-,091	,084	,020	,049	,062	,052	-,032
	Sig. (2-tailed)	,492	,518	,360	,582	,528	,595	,898	,757	,695	,745	,841
	N	50	50	50	50	50	42	42	42	42	42	42
Svolumen	Correlation Coefficient	,466**	,455**	,426**	,454**	,434**	,502**	,370*	,508**	,553**	,500**	,462**
	Sig. (2-tailed)	,001	,001	,002	,001	,002	,001	,016	,001	,000	,001	,002
	N	50	50	50	50	50	42	42	42	42	42	42
Gewicht	Correlation Coefficient	,434**	,382**	,389**	,447**	,436**	,419**	,337*	,448**	,495**	,458**	,427**
	Sig. (2-tailed)	,002	,006	,005	,001	,002	,006	,029	,003	,001	,002	,005
	N	50	50	50	50	50	42	42	42	42	42	42
Größe	Correlation Coefficient	,453**	,365**	,367**	,412**	,411**	,336*	,180	,285	,347*	,324*	,319*
	Sig. (2-tailed)	,001	,009	,009	,003	,003	,029	,253	,068	,024	,037	,040
	N	50	50	50	50	50	42	42	42	42	42	42
BMI	Correlation Coefficient	,200	,206	,209	,264	,254	,272	,255	,337*	,355*	,326*	,308*
	Sig. (2-tailed)	,164	,151	,145	,064	,075	,081	,103	,029	,021	,035	,047
	N	50	50	50	50	50	42	42	42	42	42	42
P basal	Correlation Coefficient	,895**	,818**	,838**	,856**	,882**	,861**	,731**	,855**	,849**	,877**	,954**
	Sig. (2-tailed)	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000
	N	50	50	50	50	50	42	42	42	42	42	42
P 0	Correlation Coefficient	,857**	,778**	,776**	,796**	,828**	,779**	,632**	,747**	,756**	,786**	,886**
	Sig. (2-tailed)	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000
	N	50	50	50	50	50	42	42	42	42	42	42
P 2	Correlation Coefficient	,831**	,797**	,829**	,832**	,839**	,749**	,673**	,758**	,769**	,792**	,840**
	Sig. (2-tailed)	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000
	N	50	50	50	50	50	42	42	42	42	42	42
P 5	Correlation Coefficient	,829**	,794**	,816**	,829**	,846**	,785**	,642**	,759**	,775**	,803**	,871**
	Sig. (2-tailed)	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000
	N	50	50	50	50	50	42	42	42	42	42	42
P 15	Correlation Coefficient	,868**	,834**	,858**	,877**	,886**	,834**	,690**	,801**	,818**	,849**	,911**
	Sig. (2-tailed)	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000
	N	50	50	50	50	50	42	42	42	42	42	42
*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).												
**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).												

**Tabelle 14: Nicht parametrische Korrelation für das Gesamtkollektiv (3 von 4)**

4) Spearman's rho		Cbasal	C 0	C 2	C 5	C 15	Xbasal	X 0	X 2	X 5	X 15	bm
Cbasal	Correlation Coefficient	1,000	,932**	,914**	,940**	,961**	,868**	,720**	,838**	,850**	,858**	,955**
	Sig. (2-tailed)	.	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000
	N	50	50	50	50	50	42	42	42	42	42	42
C 0	Correlation Coefficient	,932**	1,000	,965**	,954**	,952**	,863**	,722**	,846**	,842**	,857**	,932**
	Sig. (2-tailed)	,000	.	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000
	N	50	50	50	50	50	42	42	42	42	42	42
C 2	Correlation Coefficient	,914**	,965**	1,000	,956**	,954**	,855**	,760**	,864**	,848**	,879**	,925**
	Sig. (2-tailed)	,000	,000	.	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000
	N	50	50	50	50	50	42	42	42	42	42	42
C 5	Correlation Coefficient	,940**	,954**	,956**	1,000	,971**	,831**	,715**	,864**	,865**	,878**	,924**
	Sig. (2-tailed)	,000	,000	,000	.	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000
	N	50	50	50	50	50	42	42	42	42	42	42
C 15	Correlation Coefficient	,961**	,952**	,954**	,971**	1,000	,880**	,720**	,867**	,857**	,879**	,950**
	Sig. (2-tailed)	,000	,000	,000	,000	.	,000	,000	,000	,000	,000	,000
	N	50	50	50	50	50	42	42	42	42	42	42
Xbasal	Correlation Coefficient	,868**	,863**	,855**	,831**	,880**	1,000	,810**	,916**	,895**	,929**	,940**
	Sig. (2-tailed)	,000	,000	,000	,000	,000	.	,000	,000	,000	,000	,000
	N	42	42	42	42	42	42	42	42	42	42	42
X 0	Correlation Coefficient	,720**	,722**	,760**	,715**	,720**	,810**	1,000	,880**	,854**	,858**	,791**
	Sig. (2-tailed)	,000	,000	,000	,000	,000	,000	.	,000	,000	,000	,000
	N	42	42	42	42	42	42	42	42	42	42	42
X 2	Correlation Coefficient	,838**	,846**	,864**	,864**	,867**	,916**	,880**	1,000	,979**	,983**	,912**
	Sig. (2-tailed)	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	.	,000	,000	,000
	N	42	42	42	42	42	42	42	42	42	42	42
X 5	Correlation Coefficient	,850**	,842**	,848**	,865**	,857**	,895**	,854**	,979**	1,000	,983**	,909**
	Sig. (2-tailed)	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	.	,000	,000
	N	42	42	42	42	42	42	42	42	42	42	42
X 15	Correlation Coefficient	,858**	,857**	,879**	,878**	,879**	,929**	,858**	,983**	,983**	1,000	,929**
	Sig. (2-tailed)	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	.	,000
	N	42	42	42	42	42	42	42	42	42	42	42
bm	Correlation Coefficient	,955**	,932**	,925**	,924**	,950**	,940**	,791**	,912**	,909**	,929**	1,000
	Sig. (2-tailed)	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	.
	N	42	42	42	42	42	42	42	42	42	42	42
*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).												
**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).												

**Tabelle 15: Nicht parametrische Korrelation für das Gesamtkollektiv (4 von 4)**

## 6.7 Nicht parametrische Korrelation für die Gruppe der Frauen

1) Spearman's rho		Alter	Svolumen	Gewicht	Größe	BMI	Pbasal	P 0	P 2	P 5	P 15
Alter	Correlation Coefficient	1,000	,263	,270	-,157	,370	-,059	-,194	-,069	-,053	-,119
	Sig. (2-tailed)	.	,204	,192	,453	,068	,779	,352	,743	,803	,570
	N	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25
Svolumen	Correlation Coefficient	,263	1,000	,003	-,018	,003	-,082	-,158	,107	,049	,000
	Sig. (2-tailed)	,204	.	,990	,932	,987	,698	,451	,610	,818	,999
	N	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25
Gewicht	Correlation Coefficient	,270	,003	1,000	,485*	,775**	,105	-,025	-,010	,009	-,043
	Sig. (2-tailed)	,192	,990	.	,014	,000	,619	,906	,964	,965	,838
	N	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25
Größe	Correlation Coefficient	-,157	-,018	,485*	1,000	-,130	,066	,108	,095	,060	-,009
	Sig. (2-tailed)	,453	,932	,014	.	,536	,752	,607	,653	,774	,966
	N	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25
BMI	Correlation Coefficient	,370	,003	,775**	-,130	1,000	,151	,018	,028	,077	,070
	Sig. (2-tailed)	,068	,987	,000	,536	.	,471	,931	,893	,716	,741
	N	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25
Pbasal	Correlation Coefficient	-,059	-,082	,105	,066	,151	1,000	,865**	,871**	,877**	,879**
	Sig. (2-tailed)	,779	,698	,619	,752	,471	.	,000	,000	,000	,000
	N	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25
P 0	Correlation Coefficient	-,194	-,158	-,025	,108	,018	,865**	1,000	,845**	,849**	,824**
	Sig. (2-tailed)	,352	,451	,906	,607	,931	,000	.	,000	,000	,000
	N	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25
P 2	Correlation Coefficient	-,069	,107	-,010	,095	,028	,871**	,845**	1,000	,989**	,943**
	Sig. (2-tailed)	,743	,610	,964	,653	,893	,000	,000	.	,000	,000
	N	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25
P 5	Correlation Coefficient	-,053	,049	,009	,060	,077	,877**	,849**	,989**	1,000	,948**
	Sig. (2-tailed)	,803	,818	,965	,774	,716	,000	,000	,000	.	,000
	N	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25
P 15	Correlation Coefficient	-,119	,000	-,043	-,009	,070	,879**	,824**	,943**	,948**	1,000
	Sig. (2-tailed)	,570	,999	,838	,966	,741	,000	,000	,000	,000	.
	N	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25
Cbasal	Correlation Coefficient	,024	,116	-,024	,050	,055	,842**	,795**	,863**	,840**	,892**
	Sig. (2-tailed)	,909	,582	,910	,811	,793	,000	,000	,000	,000	,000
	N	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25

\*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).  
\*\*. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Tabelle 16: Nicht parametrische Korrelation für die Gruppe der Frauen (1 von 4)

2) Spearman's rho		Alter	Svolumen	Gewicht	Größe	BMI	Pbasal	P 0	P 2	P 5	P 15
C 0	Correlation Coefficient	-,062	,142	-,068	-,147	,122	,675**	,678**	,809**	,813**	,873**
	Sig. (2-tailed)	,768	,499	,747	,485	,563	,000	,000	,000	,000	,000
	N	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25
C2	Correlation Coefficient	-,027	,160	-,018	-,028	,090	,714**	,638**	,850**	,848**	,911**
	Sig. (2-tailed)	,899	,445	,933	,894	,670	,000	,001	,000	,000	,000
	N	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25
C 5	Correlation Coefficient	-,042	,166	-,027	-,031	,091	,740**	,688**	,873**	,861**	,924**
	Sig. (2-tailed)	,841	,427	,900	,884	,664	,000	,000	,000	,000	,000
	N	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25
C 15	Correlation Coefficient	,013	,129	-,036	-,043	,107	,803**	,750**	,896**	,891**	,949**
	Sig. (2-tailed)	,949	,539	,864	,837	,611	,000	,000	,000	,000	,000
	N	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25
Xbasal	Correlation Coefficient	,466	,298	-,061	-,180	,138	,774**	,635**	,724**	,744**	,755**
	Sig. (2-tailed)	,051	,229	,811	,474	,585	,000	,005	,001	,000	,000
	N	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18
X 0	Correlation Coefficient	,130	,446	,034	-,002	,096	,807**	,606**	,818**	,782**	,802**
	Sig. (2-tailed)	,607	,064	,895	,994	,705	,000	,008	,000	,000	,000
	N	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18
X 2	Correlation Coefficient	,240	,327	,082	-,011	,193	,883**	,696**	,831**	,836**	,826**
	Sig. (2-tailed)	,337	,185	,747	,964	,443	,000	,001	,000	,000	,000
	N	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18
X 5	Correlation Coefficient	,176	,321	,118	-,041	,267	,884**	,781**	,891**	,883**	,872**
	Sig. (2-tailed)	,485	,194	,641	,871	,284	,000	,000	,000	,000	,000
	N	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18
X 15	Correlation Coefficient	,234	,252	,070	-,029	,205	,890**	,772**	,874**	,882**	,888**
	Sig. (2-tailed)	,350	,312	,783	,909	,413	,000	,000	,000	,000	,000
	N	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18
bm	Correlation Coefficient	,227	,241	,020	-,190	,284	,930**	,820**	,911**	,917**	,952**
	Sig. (2-tailed)	,365	,335	,937	,451	,253	,000	,000	,000	,000	,000
	N	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18

\*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).  
\*\*. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

**Tabelle 17: Nicht parametrische Korrelation für die Gruppe der Frauen (2 von 4)**

3) Spearman's rho		C 0	C2	C 5	C 15	Xbasal	X 0	X 2	X 5	X 15	bm
Alter	Correlation Coefficient	-,062	-,027	-,042	,013	,466	,130	,240	,176	,234	,227
	Sig. (2-tailed)	,768	,899	,841	,949	,051	,607	,337	,485	,350	,365
	N	25	25	25	25	18	18	18	18	18	18
Svolumen	Correlation Coefficient	,142	,160	,166	,129	,298	,446	,327	,321	,252	,241
	Sig. (2-tailed)	,499	,445	,427	,539	,229	,064	,185	,194	,312	,335
	N	25	25	25	25	18	18	18	18	18	18
Gewicht	Correlation Coefficient	-,068	-,018	-,027	-,036	-,061	,034	,082	,118	,070	,020
	Sig. (2-tailed)	,747	,933	,900	,864	,811	,895	,747	,641	,783	,937
	N	25	25	25	25	18	18	18	18	18	18
Größe	Correlation Coefficient	-,147	-,028	-,031	-,043	-,180	-,002	-,011	-,041	-,029	-,190
	Sig. (2-tailed)	,485	,894	,884	,837	,474	,994	,964	,871	,909	,451
	N	25	25	25	25	18	18	18	18	18	18
BMI	Correlation Coefficient	,122	,090	,091	,107	,138	,096	,193	,267	,205	,284
	Sig. (2-tailed)	,563	,670	,664	,611	,585	,705	,443	,284	,413	,253
	N	25	25	25	25	18	18	18	18	18	18
Pbasal	Correlation Coefficient	,675**	,714**	,740**	,803**	,774**	,807**	,883**	,884**	,890**	,930**
	Sig. (2-tailed)	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000
	N	25	25	25	25	18	18	18	18	18	18
P 0	Correlation Coefficient	,678**	,638**	,688**	,750**	,635**	,606**	,696**	,781**	,772**	,820**
	Sig. (2-tailed)	,000	,001	,000	,000	,005	,008	,001	,000	,000	,000
	N	25	25	25	25	18	18	18	18	18	18
P 2	Correlation Coefficient	,809**	,850**	,873**	,896**	,724**	,818**	,831**	,891**	,874**	,911**
	Sig. (2-tailed)	,000	,000	,000	,000	,001	,000	,000	,000	,000	,000
	N	25	25	25	25	18	18	18	18	18	18
P 5	Correlation Coefficient	,813**	,848**	,861**	,891**	,744**	,782**	,836**	,883**	,882**	,917**
	Sig. (2-tailed)	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000
	N	25	25	25	25	18	18	18	18	18	18
P 15	Correlation Coefficient	,873**	,911**	,924**	,949**	,755**	,802**	,826**	,872**	,888**	,952**
	Sig. (2-tailed)	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000
	N	25	25	25	25	18	18	18	18	18	18
Cbasal	Correlation Coefficient	,822**	,860**	,885**	,940**	,808**	,863**	,833**	,857**	,849**	,927**
	Sig. (2-tailed)	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000
	N	25	25	25	25	18	18	18	18	18	18
* . Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).											
** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).											

**Tabelle 18: Nicht parametrische Korrelation für die Gruppe der Frauen (3 von 4)**

4) Spearman's rho		C 0	C 2	C 5	C 15	Xbasal	X 0	X 2	X 5	X 15	bm
C 1	Correlation Coefficient	1,000	,952**	,969**	,944**	,727**	,816**	,816**	,844**	,795**	,903**
	Sig. (2-tailed)	.	,000	,000	,000	,001	,000	,000	,000	,000	,000
	N	25	25	25	25	18	18	18	18	18	18
C 2	Correlation Coefficient	,952**	1,000	,989**	,966**	,771**	,893**	,853**	,853**	,833**	,912**
	Sig. (2-tailed)	,000	.	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000
	N	25	25	25	25	18	18	18	18	18	18
C 5	Correlation Coefficient	,969**	,989**	1,000	,982**	,764**	,886**	,857**	,879**	,850**	,936**
	Sig. (2-tailed)	,000	,000	.	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000
	N	25	25	25	25	18	18	18	18	18	18
C 15	Correlation Coefficient	,944**	,966**	,982**	1,000	,792**	,855**	,854**	,872**	,857**	,945**
	Sig. (2-tailed)	,000	,000	,000	.	,000	,000	,000	,000	,000	,000
	N	25	25	25	25	18	18	18	18	18	18
Xbasal	Correlation Coefficient	,727**	,771**	,764**	,792**	1,000	,757**	,840**	,784**	,866**	,870**
	Sig. (2-tailed)	,001	,000	,000	,000	.	,000	,000	,000	,000	,000
	N	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18
X 0	Correlation Coefficient	,816**	,893**	,886**	,855**	,757**	1,000	,946**	,924**	,900**	,870**
	Sig. (2-tailed)	,000	,000	,000	,000	,000	.	,000	,000	,000	,000
	N	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18
X 2	Correlation Coefficient	,816**	,853**	,857**	,854**	,840**	,946**	1,000	,959**	,960**	,915**
	Sig. (2-tailed)	,000	,000	,000	,000	,000	,000	.	,000	,000	,000
	N	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18
X 5	Correlation Coefficient	,844**	,853**	,879**	,872**	,784**	,924**	,959**	1,000	,971**	,938**
	Sig. (2-tailed)	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	.	,000	,000
	N	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18
X 15	Correlation Coefficient	,795**	,833**	,850**	,857**	,866**	,900**	,960**	,971**	1,000	,941**
	Sig. (2-tailed)	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	.	,000
	N	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18
bm	Correlation Coefficient	,903**	,912**	,936**	,945**	,870**	,870**	,915**	,938**	,941**	1,000
	Sig. (2-tailed)	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	.
	N	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18
*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).											
**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).											

**Tabelle 19: Nicht parametrische Korrelation für die Gruppe der Frauen (4 von 4)**

## 6.8 Nicht parametrische Korrelation für die Gruppe der Männer

1) Spearman's rho		Alter	Svolumen	Gewicht	Größe	BMI	Pbasal	P 0	P 2	P 5	P 15
Alter	Correlation Coefficient	1,000	,299	,179	-,144	,268	-,171	-,163	-,129	-,169	-,147
	Sig. (2-tailed)	.	,147	,392	,493	,194	,413	,436	,538	,418	,482
	N	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25
Svolumen	Correlation Coefficient	,299	1,000	,464*	,488*	,169	,363	,335	,178	,268	,222
	Sig. (2-tailed)	,147	.	,020	,013	,419	,075	,101	,395	,195	,287
	N	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25
Gewicht	Correlation Coefficient	,179	,464*	1,000	,303	,810**	,313	,217	,165	,219	,249
	Sig. (2-tailed)	,392	,020	.	,141	,000	,128	,297	,431	,292	,229
	N	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25
Größe	Correlation Coefficient	-,144	,488*	,303	1,000	-,247	,218	,237	,105	,204	,225
	Sig. (2-tailed)	,493	,013	,141	.	,233	,296	,254	,618	,328	,280
	N	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25
BMI	Correlation Coefficient	,268	,169	,810**	-,247	1,000	,179	,092	,085	,088	,112
	Sig. (2-tailed)	,194	,419	,000	,233	.	,393	,663	,685	,674	,595
	N	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25
Pbasal	Correlation Coefficient	-,171	,363	,313	,218	,179	1,000	,974**	,808**	,823**	,858**
	Sig. (2-tailed)	,413	,075	,128	,296	,393	.	,000	,000	,000	,000
	N	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25
P 0	Correlation Coefficient	-,163	,335	,217	,237	,092	,974**	1,000	,812**	,804**	,838**
	Sig. (2-tailed)	,436	,101	,297	,254	,663	,000	.	,000	,000	,000
	N	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25
P 2	Correlation Coefficient	-,129	,178	,165	,105	,085	,808**	,812**	1,000	,941**	,923**
	Sig. (2-tailed)	,538	,395	,431	,618	,685	,000	,000	.	,000	,000
	N	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25
P 5	Correlation Coefficient	-,169	,268	,219	,204	,088	,823**	,804**	,941**	1,000	,982**
	Sig. (2-tailed)	,418	,195	,292	,328	,674	,000	,000	,000	.	,000
	N	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25
P 15	Correlation Coefficient	-,147	,222	,249	,225	,112	,858**	,838**	,923**	,982**	1,000
	Sig. (2-tailed)	,482	,287	,229	,280	,595	,000	,000	,000	,000	.
	N	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25
Cbasal	Correlation Coefficient	-,223	,339	,188	,390	-,041	,860**	,885**	,716**	,766**	,804**
	Sig. (2-tailed)	,284	,097	,368	,054	,845	,000	,000	,000	,000	,000
	N	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25
*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).											
**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).											

Tabelle 20: Nicht parametrische Korrelation für die Gruppe der Männer (1von4)

2) Spearman's rho		Alter	Svolumen	Gewicht	Größe	BMI	Pbasal	P 0	P 2	P 5	P 15
C 0	Correlation Coefficient	-,186	,344	,194	,349	-,013	,810**	,848**	,713**	,745**	,781**
	Sig. (2-tailed)	,374	,092	,352	,087	,952	,000	,000	,000	,000	,000
	N	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25
C2	Correlation Coefficient	-,322	,234	,156	,218	,024	,806**	,824**	,705**	,746**	,777**
	Sig. (2-tailed)	,117	,260	,457	,296	,910	,000	,000	,000	,000	,000
	N	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25
C 5	Correlation Coefficient	-,129	,248	,134	,179	,059	,753**	,780**	,679**	,747**	,785**
	Sig. (2-tailed)	,540	,233	,524	,393	,778	,000	,000	,000	,000	,000
	N	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25
C 15	Correlation Coefficient	-,277	,273	,197	,253	,073	,831**	,827**	,708**	,768**	,799**
	Sig. (2-tailed)	,180	,186	,344	,222	,728	,000	,000	,000	,000	,000
	N	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25
Xbasal	Correlation Coefficient	-,130	,352	,300	,218	,145	,898**	,865**	,684**	,742**	,796**
	Sig. (2-tailed)	,545	,091	,155	,307	,500	,000	,000	,000	,000	,000
	N	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24
X 0	Correlation Coefficient	-,068	,094	,187	-,117	,213	,626**	,588**	,524**	,493*	,555**
	Sig. (2-tailed)	,752	,661	,382	,587	,318	,001	,002	,009	,014	,005
	N	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24
X 2	Correlation Coefficient	-,062	,275	,270	-,088	,267	,782**	,721**	,600**	,606**	,651**
	Sig. (2-tailed)	,775	,193	,201	,682	,207	,000	,000	,002	,002	,001
	N	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24
X 5	Correlation Coefficient	-,023	,354	,262	,007	,187	,798**	,732**	,649**	,668**	,708**
	Sig. (2-tailed)	,915	,090	,216	,976	,382	,000	,000	,001	,000	,000
	N	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24
X 15	Correlation Coefficient	-,084	,281	,290	,041	,227	,814**	,757**	,689**	,701**	,750**
	Sig. (2-tailed)	,696	,184	,170	,851	,286	,000	,000	,000	,000	,000
	N	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24
bm	Correlation Coefficient	-,176	,362	,326	,247	,168	,970**	,956**	,770**	,821**	,863**
	Sig. (2-tailed)	,412	,082	,120	,246	,433	,000	,000	,000	,000	,000
	N	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24
*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).											
**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).											

**Tabelle 21: Nicht parametrische Korrelation für die Gruppe der Männer (2 von 4)**

3) Spearman's rho		Cbasal	C 1	C2	C5	C 15	Xbasal	X 1	X 2	X 5	X 15	bm
Alter	Correlation Coefficient	-,223	-,186	-,322	-,129	-,277	-,130	-,068	-,062	-,023	-,084	-,176
	Sig. (2-tailed)	,284	,374	,117	,540	,180	,545	,752	,775	,915	,696	,412
	N	25	25	25	25	25	24	24	24	24	24	24
Svolumen	Correlation Coefficient	,339	,344	,234	,248	,273	,352	,094	,275	,354	,281	,362
	Sig. (2-tailed)	,097	,092	,260	,233	,186	,091	,661	,193	,090	,184	,082
	N	25	25	25	25	25	24	24	24	24	24	24
Gewicht	Correlation Coefficient	,188	,194	,156	,134	,197	,300	,187	,270	,262	,290	,326
	Sig. (2-tailed)	,368	,352	,457	,524	,344	,155	,382	,201	,216	,170	,120
	N	25	25	25	25	25	24	24	24	24	24	24
Größe	Correlation Coefficient	,390	,349	,218	,179	,253	,218	-,117	-,088	,007	,041	,247
	Sig. (2-tailed)	,054	,087	,296	,393	,222	,307	,587	,682	,976	,851	,246
	N	25	25	25	25	25	24	24	24	24	24	24
BMI	Correlation Coefficient	-,041	-,013	,024	,059	,073	,145	,213	,267	,187	,227	,168
	Sig. (2-tailed)	,845	,952	,910	,778	,728	,500	,318	,207	,382	,286	,433
	N	25	25	25	25	25	24	24	24	24	24	24
Pbasal	Correlation Coefficient	,860**	,810**	,806**	,753**	,831**	,898**	,626**	,782**	,798**	,814**	,970**
	Sig. (2-tailed)	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,001	,000	,000	,000	,000
	N	25	25	25	25	25	24	24	24	24	24	24
P 0	Correlation Coefficient	,885**	,848**	,824**	,780**	,827**	,865**	,588**	,721**	,732**	,757**	,956**
	Sig. (2-tailed)	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,002	,000	,000	,000	,000
	N	25	25	25	25	25	24	24	24	24	24	24
P 2	Correlation Coefficient	,716**	,713**	,705**	,679**	,708**	,684**	,524**	,600**	,649**	,689**	,770**
	Sig. (2-tailed)	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,009	,002	,001	,000	,000
	N	25	25	25	25	25	24	24	24	24	24	24
P 5	Correlation Coefficient	,766**	,745**	,746**	,747**	,768**	,742**	,493*	,606**	,668**	,701**	,821**
	Sig. (2-tailed)	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,014	,002	,000	,000	,000
	N	25	25	25	25	25	24	24	24	24	24	24
P 15	Correlation Coefficient	,804**	,781**	,777**	,785**	,799**	,796**	,555**	,651**	,708**	,750**	,863**
	Sig. (2-tailed)	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,005	,001	,000	,000	,000
	N	25	25	25	25	25	24	24	24	24	24	24
Cbasal	Correlation Coefficient	1,000	,947**	,837**	,889**	,903**	,807**	,492*	,614**	,668**	,687**	,926**
	Sig. (2-tailed)	.	,000	,000	,000	,000	,000	,015	,001	,000	,000	,000
	N	25	25	25	25	25	24	24	24	24	24	24
*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).												
**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).												

**Tabelle 22: Nicht parametrische Korrelation für die Gruppe der Männer (3 von 4)**

4) Spearman's rho		Cbasal	C 0	C 2	C 5	C 15	Xbasal	X 0	X 2	X 5	X 15	bm
C 0	Correlation Coefficient	,947**	1,000	,924**	,899**	,900**	,813**	,524**	,617**	,645**	,713**	,897**
	Sig. (2-tailed)	,000	.	,000	,000	,000	,000	,009	,001	,001	,000	,000
	N	25	25	25	25	25	24	24	24	24	24	24
C 2	Correlation Coefficient	,837**	,924**	1,000	,868**	,900**	,813**	,552**	,690**	,682**	,778**	,859**
	Sig. (2-tailed)	,000	,000	.	,000	,000	,000	,005	,000	,000	,000	,000
	N	25	25	25	25	25	24	24	24	24	24	24
C 5	Correlation Coefficient	,889**	,899**	,868**	1,000	,908**	,711**	,453*	,630**	,668**	,717**	,827**
	Sig. (2-tailed)	,000	,000	,000	.	,000	,000	,026	,001	,000	,000	,000
	N	25	25	25	25	25	24	24	24	24	24	24
C 15	Correlation Coefficient	,903**	,900**	,900**	,908**	1,000	,796**	,487*	,660**	,658**	,715**	,888**
	Sig. (2-tailed)	,000	,000	,000	,000	.	,000	,016	,000	,000	,000	,000
	N	25	25	25	25	25	24	24	24	24	24	24
Xbasal	Correlation Coefficient	,807**	,813**	,813**	,711**	,796**	1,000	,782**	,856**	,836**	,859**	,949**
	Sig. (2-tailed)	,000	,000	,000	,000	,000	.	,000	,000	,000	,000	,000
	N	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24
X 0	Correlation Coefficient	,492*	,524**	,552**	,453*	,487*	,782**	1,000	,837**	,792**	,814**	,667**
	Sig. (2-tailed)	,015	,009	,005	,026	,016	,000	.	,000	,000	,000	,000
	N	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24
X 2	Correlation Coefficient	,614**	,617**	,690**	,630**	,660**	,856**	,837**	1,000	,965**	,955**	,800**
	Sig. (2-tailed)	,001	,001	,000	,001	,000	,000	,000	.	,000	,000	,000
	N	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24
X 5	Correlation Coefficient	,668**	,645**	,682**	,668**	,658**	,836**	,792**	,965**	1,000	,971**	,807**
	Sig. (2-tailed)	,000	,001	,000	,000	,000	,000	,000	,000	.	,000	,000
	N	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24
X 15	Correlation Coefficient	,687**	,713**	,778**	,717**	,715**	,859**	,814**	,955**	,971**	1,000	,830**
	Sig. (2-tailed)	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	.	,000
	N	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24
bm	Correlation Coefficient	,926**	,897**	,859**	,827**	,888**	,949**	,667**	,800**	,807**	,830**	1,000
	Sig. (2-tailed)	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	.
	N	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24

\*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

\*\* . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

**Tabelle 23: Nicht parametrische Korrelation für die Gruppe der Männer (4 von 4)**

## 6.9 Mann-Whitney Test: Gegenüberstellung der Gruppe der Männer und der Gruppe der Frauen

		N	Mean Rank	Sum of Ranks
Alter	Männer	25	25,92	648,00
	Frauen	25	25,08	627,00
	Total	50		
Svolumen	Männer	25	32,88	822,00
	Frauen	25	18,12	453,00
	Total	50		
Gewicht	Männer	25	36,66	916,50
	Frauen	25	14,34	358,50
	Total	50		
Größe	Männer	25	37,02	925,50
	Frauen	25	13,98	349,50
	Total	50		
BMI	Männer	25	31,60	790,00
	Frauen	25	19,40	485,00
	Total	50		
P basal	Männer	25	32,42	810,50
	Frauen	25	18,58	464,50
	Total	50		
P 0	Männer	25	31,00	775,00
	Frauen	25	20,00	500,00
	Total	50		
P 2	Männer	25	32,44	811,00
	Frauen	25	18,56	464,00
	Total	50		
P 5	Männer	25	32,76	819,00
	Frauen	25	18,24	456,00
	Total	50		
P 15	Männer	25	33,10	827,50
	Frauen	25	17,90	447,50
	Total	50		
C basal	Männer	25	32,32	808,00
	Frauen	25	18,68	467,00
	Total	50		

		N	Mean Rank	Sum of Ranks
C 0	Männer	25	31,64	791,00
	Frauen	25	19,36	484,00
	Total	50		
C2	Männer	25	31,66	791,50
	Frauen	25	19,34	483,50
	Total	50		
C 5	Männer	25	32,70	817,50
	Frauen	25	18,30	457,50
	Total	50		
C 15	Männer	25	32,52	813,00
	Frauen	25	18,48	462,00
	Total	50		
Xbasal	Männer	24	26,00	624,00
	Frauen	18	15,50	279,00
	Total	42		
X 0	Männer	24	24,85	596,50
	Frauen	18	17,03	306,50
	Total	42		
X 2	Männer	24	26,25	630,00
	Frauen	18	15,17	273,00
	Total	42		
X 5	Männer	24	26,65	639,50
	Frauen	18	14,64	263,50
	Total	42		
X 15	Männer	24	26,38	633,00
	Frauen	18	15,00	270,00
	Total	42		
bm	Männer	24	25,88	621,00
	Frauen	18	15,67	282,00
	Total	42		

Tabelle 24: Mann-Whitney Test - Ranks

	Alter	Svolumen	Gewicht	Größe	BMI	P basal	P 0	P 2	P 5	P 15
Mann-Whitney U	302,000	128,000	33,500	24,500	160,000	139,500	175,000	139,000	131,000	122,500
Wilcoxon W	627,000	453,000	358,500	349,500	485,000	464,500	500,000	464,000	456,000	447,500
Z	-,204	-3,594	-5,417	-5,593	-2,959	-3,438	-2,744	-3,390	-3,546	-3,748
Asymp. Sig. (2-tailed)	,838	,000	,000	,000	,003	,001	,006	,001	,000	,000
	C basal	C 0	C2	C 5	Xbasal	X 0	X2	X5	X15	bm
Mann-Whitney U	142,000	159,000	158,500	132,500	108,000	135,500	102,000	92,500	99,000	111,000
Wilcoxon W	467,000	484,000	483,500	457,500	279,000	306,500	273,000	263,500	270,000	282,000
Z	-3,403	-3,050	-3,038	-3,551	-2,787	-2,046	-2,897	-3,139	-2,974	-2,693
Asymp. Sig. (2-tailed)	,001	,002	,002	,000	,005	,041	,004	,002	,003	,007

a. Grouping Variable: Männer / Frauen

Tabelle 25: Mann-Whitney Test - Test Statistics<sup>a</sup> (Grouping Variable: Männer / Frauen)

**6.10 Mann-Whitney Test: Vergleich der biometrischen Parameter der Gruppen mit und ohne Pille (n = 25)**

		N	Mean Rank	Sum of Ranks
Alter	Ohne Pille	16	14,72	235,50
	Mit Pille	9	9,94	89,50
	Total	25		
Svolumen	Ohne Pille	16	15,44	247,00
	Mit Pille	9	8,67	78,00
	Total	25		
BMI	Ohne Pille	16	12,69	203,00
	Mit Pille	9	13,56	122,00
	Total	25		
P 2	Ohne Pille	16	13,78	220,50
	Mit Pille	9	11,61	104,50
	Total	25		
C 5	Ohne Pille	16	14,31	229,00
	Mit Pille	9	10,67	96,00
	Total	25		
X 2	Ohne Pille	9	12,00	108,00
	Mit Pille	9	7,00	63,00
	Total	18		
bm	Ohne Pille	16	13,75	220,00
	Mit Pille	9	11,67	105,00
	Total	25		

**Tabelle 26: Mann-Whitney Test (n=25) - Ranks**

Test Statistics <sup>b</sup>							
	Alter	Svolumen	BMI	P 2	C 5	X2	bm
Mann-Whitney U	44,500	33,000	67,000	59,500	51,000	18,000	60,000
Wilcoxon W	89,500	78,000	203,000	104,500	96,000	63,000	105,000
Z	-1,567	-2,228	-,283	-,731	-1,282	-1,987	-,748
Asymp. Sig. (2-tailed)	,117	,026	,777	,465	,200	,047	,454
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.121 <sup>a</sup>	.027 <sup>a</sup>	.803 <sup>a</sup>	.487 <sup>a</sup>	.251 <sup>a</sup>	.050 <sup>a</sup>	.522 <sup>a</sup>

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Ohne Pille / Mit Pille

**Tabelle 27: Mann-Whitney Test (n=25) - Test Statistics (Grouping Variable: Ohne Pille / Mit Pille)**

### 6.11 Mann-Whitney Test: Vergleich der biometrischen Parameter der Gruppen mit und ohne Pille (n = 18)

		N	Mean Rank	Sum of Ranks
Alter	Ohne Pille	9	11,72	105,50
	Mit Pille	9	7,28	65,50
	Total	18		
Svolumen	Ohne Pille	9	12,39	111,50
	Mit Pille	9	6,61	59,50
	Total	18		
Gewicht	Ohne Pille	9	9,28	83,50
	Mit Pille	9	9,72	87,50
	Total	18		
Größe	Ohne Pille	9	9,17	82,50
	Mit Pille	9	9,83	88,50
	Total	18		
BMI	Ohne Pille	9	9,44	85,00
	Mit Pille	9	9,56	86,00
	Total	18		
bm	Ohne Pille	9	11,33	102,00
	Mit Pille	9	7,67	69,00
	Total	18		

Tabelle 28: Mann-Whitney Test (n=18) - Ranks

Test Statistics <sup>b</sup>						
	Alter	Svolumen	Gewicht	Größe	BMI	bm
Mann-Whitney U	20,500	14,500	38,500	37,500	40,000	24,000
Wilcoxon W	65,500	59,500	83,500	82,500	85,000	69,000
Z	-1,772	-2,320	-,177	-,265	-,044	-1,525
Asymp. Sig. (2-tailed)	,076	,020	,860	,791	,965	,127
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,077 <sup>a</sup>	,019 <sup>a</sup>	,863 <sup>a</sup>	,796 <sup>a</sup>	1,000 <sup>a</sup>	,161 <sup>a</sup>

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Ohne Pille / Mit Pille

Tabelle 29: Mann-Whitney Test (n=18) - Test Statistics (Grouping Variable Ohne Pille / Mit Pille)

## 7. LITERATURVERZEICHNIS

1. **Abelson JL, Liberzon I** 1999 Dose Response of Adrenocorticotropin and Cortisol to the CCK-B Agonist Pentagastrin. *Neuropsychopharmacology* 21: 485-494
2. **Al-Rawi M, Wheeler MH** 2006 Medullary thyroid carcinoma – update and present management controversies *Ann R Coll Surg Engl* 88: 433-438
3. **American Thyroid Association Guidelines Task Force, Kloos RT, Eng C, Evans DB, Francis GL, Gagel RF, Gharib H, Moley JF, Pacini F, Ringel MD, Schlumberger M, Wells SA Jr** 2009 Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid* 19(6):565-612
4. **Ball DW** 2007 Medullary thyroid cancer: monitoring and therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 36: 823-37
5. **Barbet J, Campion L, Kraeber-Bodéré F, Chatal JF, and the GTE Study Group** 2005 Prognostic impact of serum calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling-times in patients with medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 6077–6084
6. **Barbot N, Calmettes C, Schuffenecker I, Saint-André JP, Franc B, Rohmer V, Jallet P, Bigorgne JC** 1994 Pentagastrin Stimulation Test and Early Diagnosis of Medullary Thyroid Carcinoma Using an Immunoradiometric Assay of Calcitonin: Comparison with Genetic Screening in Hereditary Medullary Thyroid Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 78:114-120
7. **Bieglmayer C, Vierhapper H, Dudczak R, Niederle B** 2007 Measurement of calcitonin by immunoassay analyzers. *Clin Chem Lab Med* 45: 662–6.
8. **Bergholm U, Bergstroem R, Ekblom A** 1997 Long term follow-up of patients with medullary carcinoma of the thyroid. *Cancer* 79: 132–138
9. **Bläker M, de Weerth A, Tometten M, Schulz M, Höppner W, Arlt D, Hoang-Vu C, Dralle H, Terpe H, Jonas L, von Schrenck T** 2002 Expression of the cholecystokinin<sub>2</sub>-receptor in normal human thyroid gland and medullary thyroid cancer. *European Journal of Endocrinology* 146:89-96
10. **Borget I, De Pouvourville G, Schlumberger M** 2007 Editorial: Calcitonin determination in patients with nodular thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 92:425-7.
11. **Brunn J, Block U, Ruf G, Kunze WP, Scriba PC** 1981 Volumetrie der Schilddrüsenlappen mittels Real-time-Sonographie. *Dtsch.med.Wschr.*106; 1338-1340

12. **Cheung K, Roman SA, Wang TS, Walker HD, Sosa JA** 2008 Calcitonin measurement in the evaluation of thyroid nodules in the United States: a cost-effectiveness and decision analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 93:2173-80
13. **Cohen R, Campos JM, Salaun C, Heshmati HM, Kraimps JL, Proye C, Sarfati E, Henry JF, Niccoli-Sire P, Modigliani E** 2000 Preoperative calcitonin levels are predictive of tumor size and postoperative calcitonin normalization in medullary thyroid carcinoma. Groupe d'Etudes des Tumeurs à Calcitonine (GETC). *J Clin Endocrinol Metab* 85:919–922
14. **Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Sherman SI, Tuttle RM** 2006 Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 16:1–33
15. **Costante G, Meringolo D, Durante C, Bianchi D, Nocera M, Tumino S, Crocetti U, Attard M, Maranghi M, Torlontano M, Filetti S** 2007 Predictive Value of Serum Calcitonin Levels for Preoperative Diagnosis of Medullary Thyroid Carcinoma in a Cohort of 5817 Consecutive Patients with Thyroid Nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 92:450–455
16. **Demers LM, Spencer CA** 2003 Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid* 13: 4–126.
17. **De Groot JWB, Kema IP, Breukelman H, Van der Veer E, Wiggers T, Plukker JTM, Wolffenbuttel BHR, Links TP** 2006 Biochemical markers in the follow-up of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 16: 1163-1170
18. **D'Herbomez M, Caron P, Bauters C, Do Cao C, Schlienger JL, Sapin R, Baldet L, Carnaille B, Wémeau JL & the French Group GTE (Groupe des Tumeurs Endocrines)** 2007 Reference range of serum calcitonin levels in humans: influence of calcitonin assays, sex, age, cigarette smoking. *European Journal of Endocrinology* 157: 749-755
19. **Dietlein M, Wieler H, Schmidt M, Schwab R, Goretzki PE, Schicha H** 2008 Routine measurement of serum calcitonin in patients with nodular thyroid disorders? *Nuklearmedizin* 47: 65-72
20. **Dralle H, Lorenz K, Machens A** 2008 Optimizing time and extent of prophylactic surgery in hereditary MTC. *Hormones* 7: Abstract S8.2
21. **Elisei R, Bottici V, Lucetti F, Di Coscio G, Romei C, Grasso L, Piccoli P, Iacconi P, Basolo F, Pinchera A, Pacini F** 2004 Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: experience in 10,864 patients with nodular thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 163–168

22. **Engelbach M, Görge R, Forst T, Pfützner A, Dawood R, Heerdt S, Kunt T, Bockisch A, Beyer J** 2000 Improved diagnostic methods in the follow-up of medullary thyroid carcinoma by highly specific calcitonin measurements. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 1890–1894
23. **Fialkowski EA, Moley JF** 2006 Current Approaches to Medullary Thyroid Carcinoma, Sporadic and Familial. *Journal of Surgical Oncology* 94: 737–747
24. **Flint AJ, Koszycki D, Vaccarino FJ, Cadieux A, Boulenger JP, Bradwejn J** 1998 Effect of aging on cholecystokinin-induced panic. *Ann J Psychiatry* 155: 283-5
25. **Forrer F** 2008 Zielgerichtete, rezeptorvermittelte Radionuklidtherapie (Radiopeptidtherapie) neuroendokriner Tumoren. *Nuklearmedizin* 31:114-131
26. **Gharib H, Kao PC, Heath H** 1987 Determination of silica-purified plasma calcitonin for the detection and management of medullary thyroid carcinoma: comparison of two provocative tests. *Mayo Clin Proc* 62: 373-8.
27. **Gibelin H, Essique D, Jones C, Levillain P, Maréchaud R, Kraimps JL** 2005 Increased calcitonin level in thyroid nodules without medullary carcinoma. *British Journal of Surgery* 92: 574-578
28. **Gimm O, Sutter T, Dralle H** 2001 Diagnosis and therapy of sporadic and familial medullary thyroid carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 127: 156-165
29. **Grauer A, Raue F, Ziegler R** 1998 Clinical usefulness of a new chemiluminescent two-site immunoassay for human calcitonin. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 106: 353-359
30. **Guyétant S, Rousselet MC, Durigon M, Chappard D, Franc B, Guerin O, Saint-André JP** 1997 Sex-Related C Cell Hyperplasia in the Normal Human Thyroid: A Quantitative Autopsy Study. *J Clin Endocrinol Metab* 82: 42-47
31. **Hahm JR, Lee MS, Min YK, Lee MK, Kim KW, Nam SJ, Yang JH, Chung JH** 2001 Routine measurement of serum calcitonin is useful for early detection of medullary thyroid carcinoma in patients with nodular thyroid diseases. *Thyroid* 11: 73–80
32. **Heath H, Sizemore GW** 1977 Plasma calcitonin in normal man. Differences between men and women. *J Clin Invest* 60: 1135-1140
33. **Hempelmann G, Piepenbrock S, Frerk Chr, Schleussner E** 1978 Beeinflussung von Herz-Kreislaufparametern durch Calcium- Glukonat und Calcium-Chlorid. *Anaesthesist* 27: 516-522

34. **Hillyard CJ, Stevenson JC, MacIntyre I** 1978 Relative deficiency of plasma-calcitonin in normal women. *Lancet*. May 6;1(8071): 961-2
35. **Hodak P, Burman KD** 2004 The calcitonin conundrum: is it time for routine measurement of serum calcitonin in patients with thyroid nodules? *J Clin Endocrinol Metab* 89: 511–514
36. **Hurley DL, Tiegs RD, Barta J, Laakso K, Heath H** 1989 Effects of oral contraceptive and estrogen administration on plasma calcitonin in pre- and postmenopausal women. *J-Bone-Miner-Res.* 4: 89-95
37. **Iacobone M, Niccoli-Sire P, Sebag F, De Micco C, Henry JF** 2002 Can sporadic medullary thyroid carcinoma be biochemically predicted? Prospective analysis of 66 operated patients with elevated serum calcitonin levels. *World J Surg* 26: 886–890
38. **Karanikas G, Moameni A, Poetzi C, Zettinig G, Kaserer K, Bieglmayer C, Niederle B, Dudczak R, Pirich C** 2004 Frequency and relevance of elevated calcitonin levels in patients with neoplastic and nonneoplastic thyroid disease and in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 515–519
39. **Karges W, Dralle H, Raue F, Mann K, Reiners C, Grussendorf M, Hübner M, Niederle B, Brabant G, German Society for Endocrinology (DGE) - Thyroid Section** 2004 Calcitonin Measurement to Detect Medullary Thyroid Carcinoma in Nodular Goiter: German Evidence-Based Consensus Recommendation. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 112: 52-58
40. **Leboulleux S, Baudin E, Travagli JP, Schlumberger M** 2004 Review: Medullary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol* 61: 299–310
41. **Machens A, Haedecke J, Holzhausen HJ, Thomusch O, Schneyer U, Dralle H** 2000 Differential diagnosis of calcitonin-secreting neuroendocrine carcinoma of the foregut by pentagastrin stimulation. *Langenbeck's Arch Surg* 385: 398-401
42. **Machens A, Niccoli-Sire P, Hoegel J, Frank-Raue K, van Vroonhoven TJ, Roehrer HD, Wahl RA, Lamesch P, Raue F, Conte-Devolx B, Dralle H** 2003 Early Malignant Progression of Hereditary Medullary Thyroid Cancer. *N Engl J Med* 349: 1517-25
43. **Machens A, Hauptmann S, Dralle H** 2008 Medullary thyroid cancer responsiveness to pentagastrin stimulation: an early surrogate parameter of tumor dissemination? *J Clin Endocrinol Metab* 93: 2234-8
44. **Machens A, Hoffmann F, Sekulla C, Dralle H** 2009a Importance of gender-specific calcitonin thresholds in screening for occult sporadic medullary thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 16(4):1291-8.

45. **Machens A, Lorenz K, Dralle H** 2009b Individualization of lymph node dissection in RET (rearranged during transfection) carriers at risk for medullary thyroid cancer: value of pretherapeutic calcitonin levels. *Ann Surg* 250(2): 305-10
46. **Modigliani E, Cohen R, Campos JM, Conte-Devolx B, Maes B, Boneu A** 1998 Prognostic factors for survival and for biochemical cure in medullary thyroid carcinoma: results in 899 patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 48: 265–273
47. **Niccoli P, Wion-Barbot N, Caron P, Henry JF, de Micco C, Saint Andre JP, Bigorgne JC, Modigliani E, Conte-Devolx B, French Medullary Study Group** 1997 Interest of routine measurement of serum calcitonin: study in a large series of thyroidectomized patients. *J Clin Endocrinol Metab* 82: 338–341
48. **Pacini F, Fontanelli M, Fugazzola L, Elisei R, Romei C, Di Coscio G, Miccoli P, Pinchera A** 1994 Routine measurement of serum calcitonin in nodular thyroid diseases allows the preoperative diagnosis of unsuspected sporadic medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 78: 826-829
49. **Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JWA, Wiersinga W, the European Thyroid Cancer Taskforce** 2006 European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 154: 787–803
50. **Papi G, Corsello SM, Cioni K, Pizzini AM, Corrado S, Carapezzi C, Fadda G, Baldini A, Carani C, Pontecorvi A, Roti E** 2006 Value of routine measurement of serum calcitonin concentrations in patients with nodular thyroid disease: A multicenter study. *J Endocrinol Invest* 29: 427-37
51. **Radu D, Ahlin A, Svanborg P, Lindfors N** 2002 Pentagastrin test for anxiety – psychophysiology and personality. *Psychopharmacology* 166: 139–145
52. **Raue F, Frank-Raue K** 2007 Multiple Endocrine Neoplasia Type 2: 2007 Update. *Hormone Research* 68 (suppl 5):101-104
53. **Reubi JC, Waser B** 1996 Unexpected high incidence of cholecystokinin-B/Gastrin Receptors on human medullary thyroid carcinomas. *Int. J Cancer* 67: 644-647
54. **Rieu M, Lame MC, Richard A, Lissak B, Sambort B, Vuong-Ngoc P, Berrod JL, Fombour JP** 1995 Prevalence of sporadic medullary thyroid carcinoma: the importance of routine measurement of serum calcitonin in the diagnostic evaluation of thyroid nodules. *Clin Endocrinol (Oxf)* 42: 453–460
55. **Rink T, Truong P, Schroth HJ, Diener J, Zimny M and Grünwald F** 2009 Calculation and validation of a plasma calcitonin limit for early detection of medullary thyroid carcinoma in nodular thyroid disease. *Thyroid* 19: 327-332

- 56. Roman SA, Lin R, Sosa JA** 2006 Prognosis of medullary thyroid carcinoma: Demographic, clinical and pathologic predictors of survival in 1252 cases. *Cancer* 107:2134-2142.
- 57. Schlumberger M, Carlomagno F, Baudin E, Bidart JM, Santoro M** 2008 New therapeutic approaches to treat medullary thyroid carcinoma. *Nature clinical practice Endocrinology & Metabolism* 4: 22-32
- 58. Shiner PT, Harris WS, Weissler A** 1969 Effects of acute change in serumcalcium levels on systolic time ontervals in man. *AM J Cardiol* 24: 42-48
- 59. Suzuki H** 1998 Calcitonin Levels in Normal Individuals With New Highly Sensitive Chemiluminescent Enzyme Immunoassay. *J of Clinical Laboratory Analysis* 12: 218-222
- 60. Utiger RD** 1994 Editorial: Medullary thyroid carcinoma, genes and the prevention of cancer. *N Engl J Med.* 331: 870-871
- 61. Vantghem MC, Danel T, Marcelli-Tourvieille S, Leclerc L, Cardot-Bauters C, Docao C, Carnaille B, Wemeau JL, D'Herbomez M** 2007 Calcitonin levels do not decrease with weaning in chronic alcoholism. *Thyroid* 17: 213-7
- 62. Verga U, Morpurgo PS, Vaghi I, Radetti G, Beck-Peccoz P** 2006 Normal range of calcitonin in children measured by chemiluminescent two-site immunometric assay. *Horm Res.* 66: 17-20
- 63. Vierhapper H, Raber W, Bieglmayer C, Kaserer K, Weinhausl A, Niederle B** 1997 Routine measurement for plasma calcitonin in nodular thyroid diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 82: 1589–1593
- 64. Vierhapper H, Niederle B, Bieglmayer C, Kaserer K, Baumgartner-Parzer S** 2005 Early diagnosis and curative therapy of medullary thyroid carcinoma by routine measurement of serum calcitonin in patients with thyroid disorders. *Thyroid* 15: 1267-72.
- 65. Vitale G, Ciccarelli A, Caraglia M, Galderisi M, Rossi R, Del Prete S, Abbruzzese A, Lupoli G** 2002 Comparison of Two Provocative Tests for Calcitonin in Medullary Thyroid Carcinoma: Omeprazole vs Pentagastrin *Clin Chemistry* 48: 1505-1510
- 66. Wells SA, Cooper CW, Ontjes DA** 1975 Stimulation of thyrocalcitonin secretion by ethanol in patients with medullary thyroid carcinoma – an effect apparently not mediated ba gastrin. *Metabolism* 24: 1215-1219

- 67. Wells SA Jr, Baylin SB, Linehan WM, Farrell RE, Cox EB, Cooper CW** 1978 Provocative Agents and the Diagnosis of Medullary Carcinoma of the Thyroid Gland. *Ann Surg.*188: 139–141.
- 68. Wion Barbot N, Schuffenecker I, Niccoli P, Conte Devolx B, Lecomte P, Houdent C, Bigorgne JC, Modigliani E** 1997 Results of the calcitonin stimulation test in normal volunteers compared with genetically unaffected members of MEN 2A and familial medullary thyroid carcinoma families. *Ann Endocrinol* 58: 302-308
- 69. Zedkova L, Coupland NJ, Man GCW, Dinsa G, Sanghera G** 2003 Panic-related responses to pentagastrin, flumazenil, and thyrotropin-releasing hormone in healthy volunteers. *Depression and Anxiety* 17: 78–87

## **Danksagung**

Herrn Prof. Dr. med. Chr. Reiners und Herrn Prof. Dr. med. M. Luster danke ich für die Überlassung des Themas, für ihr Engagement bei der Durchführung dieser Arbeit und die sehr gute Betreuung.

Dank an Herrn Priv. Doz. Dr. med. Fassnacht-Capeller in der Funktion als Zweitprüfer sowie für seine Kooperation.

Bei Frau I. Grelle und Frau H. Jahn möchte ich mich herzlich für die Durchführung der Probenmessungen sowie die wertvolle Unterstützung in der praktischen Phase der Arbeit bedanken.

Dank an Herrn Dr. W. Kühnel, früherer Mitarbeiter von Siemens Healthcare Diagnostics GmbH, für die statistische Auswertung.

Ich bedanke mich bei Herrn Dr. med. C. Düren, Herrn Dr. med. K. Nerlich und Herrn Dr. med. F. Verburg, die mich auf manche gute Idee brachten und mir zu jeder Zeit mit Rat und Tat zur Seite standen.

Dank an die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter der Klinik für Nuklearmedizin in Würzburg für ihre Hilfsbereitschaft.

## **Lebenslauf**

**Name:** Patricia Doyle

**Staatsangehörigkeit:** Deutsch

### **Schulbildung /Studium:**

- Abitur 07/2003 Emmy-Noether-Gymnasium, Erlangen
- 10/2003 bis 11/2009 Studium der Humanmedizin an der Justus-Liebig Universität, Gießen; seit Wintersemester 2004 Julius-Maximilians Universität, Würzburg
- 09/2005 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Würzburg
- 11/2009 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Würzburg

### **Berufliche Tätigkeiten:**

Seit 12/2009 Assistenzärztin in der Abteilung für Neuroradiologie des  
Universitätsklinikums Heidelberg