

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik  
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Chromogranin A bei Hyperthyreose

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der  
Medizin  
der Universitätsmedizin  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Niklas Christian Lohmann  
aus Oldenburg, Deutschland

Mainz, 2019

Tag der Promotion:

30. Juni 2020

*Diese Dissertation widme ich meiner Familie und meinen Freunden.*

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>II</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>IV</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>V</b>
<b>1 Einleitung.....</b>	<b>1</b>
1.1 Ziel dieser Dissertation und Fragestellungen.....	2
<b>2 Literaturdiskussion .....</b>	<b>4</b>
<b>2.1 Schilddrüse.....</b>	<b>4</b>
2.1.1 Geschichte.....	4
2.1.2 Makroskopische Anatomie .....	5
2.1.3 Mikroskopische Anatomie .....	8
2.1.4 Physiologie .....	9
<b>2.2 Hyperthyreose.....</b>	<b>12</b>
2.2.1 Grundlegendes.....	12
2.2.2 Epidemiologie .....	12
2.2.3 Ursachen .....	12
<b>2.3 Morbus Basedow.....</b>	<b>13</b>
2.3.1 Geschichte.....	13
2.3.2 Symptome .....	15
2.3.3 Pathophysiologie.....	16
2.3.4 Diagnose.....	17
2.3.5 Therapie .....	19
2.3.6 Komplikationen .....	21
<b>2.4 Biomarker bei Morbus Basedow .....</b>	<b>22</b>
2.4.1 Bisherige Biomarker und Verlaufsparemeter .....	22
2.4.2 Biomarker der Endokrinen Orbitopathie .....	24
<b>2.5 Chromogranine.....</b>	<b>24</b>
2.5.1 Chromogranin A: Grundlegendes .....	25
2.5.2 Non-CgA Granine .....	26
2.5.3 Biologische Funktion von CgA.....	27
2.5.4 CgA als Biomarker bei bösartigen Erkrankungen .....	32

2.5.5	CgA bei anderen Erkrankungen .....	33
2.5.6	CgA bei Hyperthyreose .....	35
<b>3</b>	<b>Material und Methoden .....</b>	<b>37</b>
3.1	Material .....	37
3.2	Methoden .....	39
3.3	Auswertung und Statistik.....	42
<b>4</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>43</b>
4.1	Beschreibung des Patientenkollektives.....	43
4.2	Beschreibung der Kontrollgruppe.....	43
4.3	Parameter im zeitlichen Verlauf .....	44
4.3.1	Verlauf der CgA-Konzentrationen.....	45
4.3.2	fT <sub>3</sub> - Konzentrationen im zeitlichen Verlauf .....	47
4.3.3	fT <sub>4</sub> - Konzentrationen im Verlauf .....	49
4.3.4	TSH-R-AK-Serumspiegel im Verlauf .....	51
4.4	Vergleiche verschiedener Gruppen im Hinblick auf CgA .....	52
4.4.1	Vergleich der CgA-Konzentrationen von MB-Patienten und Gesunden .....	52
4.4.2	Vergleich der CgA-Konzentrationen von Respondern und Non-Respondern .....	53
4.4.3	Vergleich der CgA-Konzentrationen von Patienten mit und ohne Endokrine Orbitopathie .....	54
4.5	CgA im Zusammenhang mit Parametern des Morbus Basedow .....	55
4.5.1	fT <sub>3</sub> und CgA.....	55
4.5.2	fT <sub>4</sub> mit CgA .....	56
4.5.3	TSH-R-AK und CgA.....	56
4.5.4	Sonstige Ergebnisse .....	56
4.6	Chromogranin A und andere serologische Parameter .....	57
4.6.1	CgA und Leukozytenzahlen .....	57
4.6.2	CgA und Bilirubin.....	58
4.7	Chromogranin A und Vitalparameter.....	58
4.7.1	CgA und arterieller Blutdruck .....	58
4.7.2	CgA und Herzfrequenz .....	59
4.8	Chromogranin A und demografische Daten .....	60
4.8.1	CgA und Alter .....	60
4.8.2	CgA und Körpergewicht .....	60
4.8.3	CgA und Körpergröße.....	61

<b>5</b>	<b><i>Diskussion</i></b> .....	<b>62</b>
5.1	Parameter im zeitlichen Verlauf .....	62
5.2	Vergleiche verschiedener Gruppen im Hinblick auf CgA .....	63
5.3	Zusammenhang von CgA mit Krankheitsparametern bei MB .....	64
5.4	Zusammenhang von CgA mit anderen serologischen Parametern .....	65
5.5	Zusammenhang CgA mit demografischen Daten und Vitalparametern .....	66
5.6	Ausblick .....	67
<b>6</b>	<b><i>Zusammenfassung</i></b> .....	<b>69</b>
<b>7</b>	<b><i>Literaturverzeichnis</i></b> .....	<b>71</b>
<b>8</b>	<b><i>Anhang</i></b> .....	<b>79</b>
8.1	<b>Materialliste</b> .....	<b>79</b>
8.1.1	Benutzte Geräte .....	79
8.1.2	Verbrauchsartikel .....	79
8.2	<b>Angefügte Statistiken</b> .....	<b>80</b>
8.2.1	Verteilung der CgA-Werte in der Kontrollgruppe .....	80
8.2.2	Verteilung der CgA-Werte im Patientenkollektiv .....	81
8.2.3	Sonstige ermittelte Korrelationen von CgA .....	81
<b>9</b>	<b><i>Danksagung</i></b> .....	<b>83</b>

## Abkürzungsverzeichnis

Abs	Antibodies
AK	Antikörper
AE	Adverse Event
B-Zellen	Bone Marrow (Knochenmarks)-Lymphozyten
BMI	Body Mass Index
BNP	Brain Natriuretic Peptide
CBZ	Carbimazol
CD	Cluster of differentiation
CgA	Chromogranin A
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
CSF	Cerebrospinale Flüssigkeit
ECL	Entero Chromaffin Like
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
EO	Endokrine Orbitopathie
fT <sub>3</sub>	freies Triiodthyronin
fT <sub>4</sub>	freies Tetraiodthyronin
GD	Grave's Disease
GH	Grave's Hyperthyroidism
GLP	Glucagon Like Peptide
HCC	Hepatocelluläres Carcinom
HT	Hashimoto Thyreoiditis
Ig	Immunglobuline
IL	Interleukin
IU	International Units
kDa	Kilo Dalton
M.	Morbus
MB	Morbus Basedow
MCC	Merkel Cell Carcinoma
MEN	Multiple Endokrine Neoplasien
mmHg	Milimeter Hydroargyrum (Quecksilber)

mRNA	messenger Ribonukleinsäure (acid)
MMZ	Methimazol
N.	Nervus
NET	Neuroendokriner Tumor
NSE	Neuronen Spezifische Enolase
NSCLC	Non Small Cell Lung Cancer
PGA	Polyglanduläres Autoimmunsyndrom
pH	Potentia Hydrogenii
PPI	Protonenpumpeninhibitoren
PTH	Parathormon
PY	pack years
RA	Rheumatoide Arthritis
ROS	Reactive Oxygen Species
SCLC	Small cell lung cancer
SD	Schilddrüse
Se	Selen
Sg	Secretogranin
SH	Schilddrüsenhormone
TBG	Thyroxin Bindendes Globulin
TGB	Thyreoglobulin
TNF	Tumornekrosefaktor
TPO	Thyreoperoxidase
TSH	Thyroidea Stimulierendes Hormon
TRH	Thyroidea Releasing Hormon
TRACE	Time Resolved Amplified Cryptate Emission
TRAK	TSH-Rezeptor-Antikörper
VIP	Vasoaktives Intestinales Peptid
VK	Variationskoeffizient
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
WHO	World Health Organisation
ZES	Zollinger Ellison Syndrom
ZNS	Zentrales Nervensystem

# Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Präparat einer menschlichen Schilddrüse (von Wikimedia commons)</i> .....	5
<i>Abbildung 2: Topografie der Nerven, die die Schilddrüse versorgen (von Wikimedia Commons)</i> .....	7
<i>Abbildung 3: Mikroskopisches Schnittbild durch die Schilddrüse eines Pferdes (von Wikimedia Commons)</i> .....	8
<i>Abbildung 4: Tetrajodthyronin alias L-Thyroxin (von Wikimedia commons)</i> .....	9
<i>Abbildung 5: Der hormonelle Regelkreis der Schilddrüse (von Wikimedia Commons)</i> .....	11
<i>Abbildung 6: Büste von Robert James Graves (von Wikimedia commons)</i> .....	14
<i>Abbildung 7: Carl Adolph von Basedow (aus Wikimedia commons)</i> .....	15
<i>Abbildung 8: Diagnostisches Vorgehen bei Verdacht auf Morbus Basedow (aus "Guidelines for the management of Grave's hyperthyroidism" der ETA 2018, Elsevier)</i> .....	18
<i>Abbildung 9: Übersicht über die Granin-Familie (aus Irvin Modlin et al., Chromogranin A - biological function and clinical utility in neuro endocrine tumor disease, 2010)</i> .....	25
<i>Abbildung 10: Andere Ursachen für erhöhte CgA-Serumspiegel (aus Irvin Modlin et al., Chromogranin A - biological function and clinical utility in neuro endocrine tumor disease, 2010)</i> .....	34
<i>Abbildung 11: Flussdiagramm zum Zustandekommen des Patientenkollektives</i> .....	38
<i>Abbildung 12: Brahms CgA II Kryptor compact PLUS von Thermo Scientific™</i> .....	39
<i>Abbildung 13: Schematische Darstellung der TRACE-Technologie</i> .....	41
<i>Abbildung 14: Kreisdiagramm zur Geschlechterverteilung des Patientenkollektivs</i> .....	43
<i>Abbildung 15: Geschlechterverteilung der Kontrollgruppe</i> .....	44
<i>Abbildung 16: Verlauf der CgA-Konzentrationen unter thyreostatischer Therapie über 24 Wochen dargestellt mit Box-Whisker-Plots</i> .....	45
<i>Abbildung 17: Freies Triiodthyronin (fT<sub>3</sub>) im Patientenserum im Behandlungsverlauf von 24 Wochen unter thyreostatischer Therapie dargestellt in Box-Whisker-Plots</i> .....	47
<i>Abbildung 18: fT<sub>4</sub>-Serumspiegel im Verlauf der Therapie über 24 Wochen in Box-Whisker-Plots</i> .....	49
<i>Abbildung 19: Serumkonzentrationen der TSH-R-AK im Verlauf von 24 Wochen unter thyreostatischer Therapie in Box-Whisker Plots</i> .....	51
<i>Abbildung 20: Mediane CgA-Konzentration der Kontrollgruppe und des MB-Patientenkollektives vor Therapiebeginn (=Visite 1, Woche 0)</i> .....	52
<i>Abbildung 21: Mediane CgA-Serumkonzentrationen unter 24 Wochen thyreostatischer Therapie getrennt dargestellt für Therapie-Responder sowie Non-Responder</i> .....	53
<i>Abbildung 22: Mediane CgA-Serumkonzentrationen unter 24 Wochen thyreostatischer Therapie getrennt dargestellt für Basedow-Patienten mit und ohne Endokrine Orbitopathie</i> .....	54
<i>Abbildung 23: Histogramm mit Normalverteilungskurve für die CgA-Werte in der Kontrollgruppe</i> .....	80

# Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Statistische Analyse der CgA-Spiegel vor und nach thyreostatischer Therapie.....</i>	<i>46</i>
<i>Tabelle 2: Deskriptive Statistik der <math>fT_3</math>-Konzentrationen über die vier betrachteten Visiten .....</i>	<i>48</i>
<i>Tabelle 3: Verteilung und statistische Maßzahlen für die <math>fT_4</math>-Werte im zeitlichen Verlauf .....</i>	<i>50</i>
<i>Tabelle 4: Die TSH-RAK-Werte im Verlauf der Therapie und Beschreibung durch statistische Maßzahlen .....</i>	<i>52</i>
<i>Tabelle 6: Unterschiede der CgA-Konzentration zwischen Respondern und Non-Respondern.....</i>	<i>54</i>
<i>Tabelle 7: Unterschied der CgA-Konzentration zwischen Patienten mit und ohne Endokriner Orbitopathie ....</i>	<i>55</i>
<i>Tabelle 8: Korrelation von <math>fT_3</math> und CgA.....</i>	<i>55</i>
<i>Tabelle 9: Korrelation von <math>fT_4</math> und CgA.....</i>	<i>56</i>
<i>Tabelle 10: Korrelation von TRAK und CgA .....</i>	<i>56</i>
<i>Tabelle 11: Korrelation von CgA und Leukozyten .....</i>	<i>57</i>
<i>Tabelle 12: Korrelation von CgA und Bilirubin .....</i>	<i>58</i>
<i>Tabelle 13: Korrelation von CgA und systolischem Blutdruck .....</i>	<i>58</i>
<i>Tabelle 14: Korrelation von CgA und diastolischem Blutdruck. ....</i>	<i>59</i>
<i>Tabelle 15: Korrelation von CgA und Herzfrequenz.....</i>	<i>59</i>
<i>Tabelle 16: Korrelation von CgA und Alter.....</i>	<i>60</i>
<i>Tabelle 17: Korrelation von CgA und Körpergewicht.....</i>	<i>60</i>
<i>Tabelle 18: Korrelation von CgA und Körpergröße .....</i>	<i>61</i>
<i>Tabelle 19: Statistische Maßzahlen für die gemessenen CgA-Werte in der Kontrollgruppe .....</i>	<i>80</i>
<i>Tabelle 20: Shapiro-Wilk-Test zur Testung auf Normalverteilung für die CgA-Werte in der Kontrollgruppe ....</i>	<i>80</i>
<i>Tabelle 21: Statistische Maßzahlen für die gemessenen CgA-Werte im Patientenkollektiv .....</i>	<i>81</i>
<i>Tabelle 22: Shapiro-Wilk-Test zur Prüfung auf Normalverteilung für die CgA-Werte im Patientenkollektiv ....</i>	<i>81</i>
<i>Tabelle 23: Korrelation von CgA und TSH.....</i>	<i>81</i>
<i>Tabelle 24: Korrelation von CgA und TAK .....</i>	<i>82</i>
<i>Tabelle 25: Korrelation von CgA und TPO-AK .....</i>	<i>82</i>
<i>Tabelle 26: Korrelation von CgA mit TGB .....</i>	<i>82</i>

# 1 Einleitung

Überfunktionen der Schilddrüse sind nicht nur in Deutschland eine weit verbreitete Erkrankung. Der Morbus Basedow ist eine der häufigsten Ursachen für eine Hyperthyreose. Pathophysiologisch handelt sich dabei um eine Autoimmunerkrankung, bei der es durch Autoantikörper gegen den TSH-Rezeptor zu einer Überstimulation der Schilddrüse und konsekutiv zu einer dauerhaft zu hohen Ausschüttung von Schilddrüsenhormonen kommt.

Bereits der Urvater der Philosophie im antiken Griechenland, Sokrates, könnte möglicherweise an Morbus Basedow gelitten haben, da verschiedene historische Quellen berichten, dass er an klassischen Symptomen der Erkrankung wie Kältetoleranz sowie Ausbrüchen von Nervosität und starker Unruhe gelitten haben soll. Es ist ferner überliefert, dass Sokrates einen Exophthalmus gehabt haben könnte. Dieser könnte durch eine Endokrine Orbitopathie bedingt gewesen sein (1). Die Endokrine Orbitopathie tritt allermeist assoziiert mit dem MB auf und wird deshalb auch als extrathyroidale Manifestation desselben bezeichnet.

Die Diagnose des MB gelingt heute in Deutschland meist gut durch die Zusammenschau von Anamnese, klinischer Untersuchung, Bildgebung und laborchemischen Verfahren. Die Therapie, die in der Mehrzahl der Fälle in Deutschland und dem Rest der Welt in der Gabe von thyreostatischen Medikamenten besteht, kann sich hingegen selbst für erfahrene Endokrinologen als Herausforderung erweisen, da es sehr schwierig sein kann im Einzelfall abzuschätzen wie gut ein Morbus-Basedow-Patient auf die Therapie anspricht oder wie wahrscheinlich ein Rezidiv oder das Auftreten einer Endokrinen Orbitopathie ist (2).

Ein Biomarker, der idealerweise diese Veränderungen anzeigen würde bzw. Abschätzungen erlaubte, wäre folglich hilfreich in der klinischen Versorgung von Patienten, die an Morbus Basedow leiden.

Ein potentieller Biomarker für diese Aspekte könnte möglicherweise Chromogranin A (CgA) sein. Bei diesem handelt es sich um ein saures Glykoprotein, das in der Schilddrüse, aber auch in anderen endokrinen Zellen des menschlichen Körpers gemeinsam mit den Hormonen in den Vesikeln gespeichert vorkommt und mit diesen

ausgeschüttet wird. CgA ist als Marker für die Diagnostik und den Therapieverlauf von Neuroendokrinen Tumoren bereits lange und weitläufig etabliert (3). Auch bei verschiedenen anderen Erkrankungen konnten bereits signifikante Veränderungen der CgA-Konzentrationen beobachtet werden. So könnte auch ein Fragment des CgA, Catestatin, das durch proteolytische Spaltung von CgA entsteht, eine Rolle in der Entstehung von arterieller Hypertonie spielen (4). Bis heute bleibt aber die genaue und vollständige Physiologie von CgA noch immer in weiten Teilen unverstanden.

Erst eine Studie aus dem Jahr 2009 hat bisher CgA bei Patienten mit Hyperthyreose untersucht und kam zu dem Ergebnis, dass CgA als Biomarker zum Abschätzen der Krankheitsaktivität geeignet sein könnte (5).

## 1.1 Ziel dieser Dissertation und Fragestellungen

Zur Untersuchung eines möglichen Nutzens der CgA-Bestimmung bei Patienten mit Morbus Basedow untersuchten wir 70 neu diagnostizierte Morbus Basedow-Patienten, die sich an der Schilddrüsenambulanz der Universitätsmedizin Mainz einer pharmakologischen thyreostatischen Behandlung unterzogen.

Die Patienten wurden insgesamt an fünf Visiten untersucht. Bei jeder Visite wurde eine Blutprobe der Patienten gewonnen. Bei Beendigung der thyreostatischen Medikation nach der vierten Visite wurde anhand der Laborparameter, der zuletzt benötigten Restmedikation und des klinischen Eindrucks entschieden, wer als Therapie-Responder und wer als Non-Responder klassifiziert werden konnte (6).

Im Rahmen unserer Arbeit untersuchten wir laborchemisch die CgA-Spiegel aus den Blutproben der Teilnehmer, die vor Beginn der Therapie, währenddessen und nach Therapieende gewonnen worden waren. Zusätzlich untersuchten wir die CgA-Serumspiegel einer gesunden Kontrollgruppe. In der vorliegenden Arbeit sollen folgende Fragestellungen geklärt werden:

**Hauptfragestellungen:** Ist CgA geeignet als Marker bei Hyperthyreose, genauer gesagt Morbus Basedow? Vor dem Hintergrund dieser Hauptfragestellung versuchten wir folgende Aspekte zu klären:

Unterscheiden sich vor Therapiebeginn die CgA-Serumkonzentrationen der Responder von denen der Non-Responder? Haben Menschen mit autoimmun

bedingter Hyperthyreose höhere CgA-Konzentrationen im Blut als Gesunde? Waren die CgA-Konzentrationen der MB-Patienten, die an EO litten anders als die der Patienten ohne EO? Wie verändern sich die CgA-Konzentrationen im Verlauf einer thyreostatischen Behandlung? Gibt es Korrelationen von CgA mit anderen Parametern, die die Krankheitsaktivität zeigen?

**Nebenfragestellungen:** Gibt es Korrelationen von CgA mit anderen serologischen Parametern oder demografischen Daten bzw. Vitalparametern des Patientenkollektives? Wenn ja, welche? Lassen diese Korrelationen möglicherweise Rückschlüsse auf physiologische oder pathophysiologische Rollen von CgA zu?

## 2 Literaturdiskussion

### 2.1 Schilddrüse

Die Schilddrüse (die lateinische Bezeichnung *Glandula thyreoidea* ist ebenso zulässig wie *Glandula thyroidea* (7)) ist eine der wichtigsten endokrinen Drüsen des Menschen, die bei allen Wirbeltieren vorhanden ist. Gesteuert durch einen Regelkreis, zu welchem neben der Hypophyse auch der Hypothalamus zählt, produziert und sezerniert die Schilddrüse mehrere verschiedene Hormone, mittels derer sie auf vielfältige Weise den Stoffwechsel des menschlichen Organismus reguliert.

#### 2.1.1 Geschichte

Ihren Namen verdankt die Schilddrüse dem historischen Anatomen Thomas Warton (1614 – 1673), der sie 1656 so benannte, da ihre Form ihn an die Form von Schilden erinnerte, wie die antiken Griechen sie benutzten (gr. Thyros: „der Schild“; oid: „-ähnlich“, „-artig“) (8). Heut zu Tage wird die Schilddrüse in ihrer Morphologie allerdings meist mit der Form eines Schmetterlings oder der des Buchstaben ‚H‘ verglichen.

Der erste Mensch, der nach heutigem Kenntnisstand eine präparierte Schilddrüse untersuchte und zeichnete war Leonarda da Vinci. Er soll dies im Jahr 1500 getan haben, nutzte wohl jedoch einen Tierkadaver dafür (9).

Schon im Alten Rom wurde, wenn auch mit einer anderen Bezeichnung, vielfach über Strumen der Schilddrüse geschrieben. So schrieb bereits der berühmte römische Dichter und Satiriker Juvenal im 1. Jahrhundert nach Christus.: „Quis tumidum guttur miratur in Alpibus?“ („Wer wundert sich schon über eine Schwellung des Halses in den Alpen?“). Auch von Julius Caesar sind Äußerungen belegt, in denen er geschwollene Häse als eines der Charakteristika der Gallier beschreibt (10).

## 2.1.2 Makroskopische Anatomie

Die Glandula thyroidea ist die größte endokrine Drüse des Menschen. Bei Wirbeltieren ist die Schilddrüse unterhalb des Kehlkopfes und ventral sowie lateral der Luftröhre lokalisiert. In der Ansicht von frontal besteht sie beim Menschen aus zwei größeren Lappen (Lobus dexter und Lobus sinister), die über eine schmale Brücke (Isthmus genannt) verbunden sind. Den Begriff ‚Isthmus‘ hat der berühmte historische Anatom Bartholomeus Eustachius geprägt (9). Der Isthmus kann als Variante einen Fortsatz nach kranial in Richtung des Zungenbeins haben, der als Lobus pyramidalis bezeichnet wird. Dieser Lobus pyramidalis ist ein Relikt des Ducutus thyreoglossus aus der menschlichen Embryonalentwicklung. Ein typisches Präparat einer Schilddrüse zeigt **Abbildung 1**. Für den Menschen ergeben sich hinsichtlich des Gewichtes der Schilddrüse Durchschnittswerte von 18 – 60g. Höhe und Breite reichen von 3 – 4cm bzw. 7 – 11cm (11).



**Abbildung 1: Präparat einer menschlichen Schilddrüse (von Wikimedia commons)**

Präparat aus dem Jahr 1925 aus dem Anatomischen Museum der Universität Basel (Foto von Wikimedia commons von 2012, abgerufen am 24.06.2019)

Betrachtet man die Volumina, die noch als normal betrachtet werden, so finden sich in der Literatur für Frauen Angaben zu einem Wert von 18 ml, für Männer von bis zu 25ml (12). Die Schilddrüse wird von zwei bindegewebigen Kapseln umgeben, von denen die äußere die Schilddrüse an der Trachea fixiert und die innere Kapsel dem Schilddrüsengewebe unmittelbar anliegt. Zwischen diesen beiden Kapseln der Schilddrüse befinden sich an der Rückseite sowie lateral der Schilddrüsenlappen die vier sog. Nebenschilddrüsen, die auch als Glandulae parathyroideae oder als Epithelkörperchen bezeichnet werden (13).

### 2.1.2.1 Arterielle Versorgung

Die arterielle Versorgung der kranialeren Teile der Schilddrüse erfolgt durch die Arteria thyroidea superior aus der Arteria carotis externa, die wiederum einer der beiden Hauptäste nach der Bifurkation der Arteria carotis communis ist. Die kaudalen Anteile der Schilddrüse werden über die Arteria thyroidea inferior mit sauerstoffreichem Blut versorgt, die ein Abgang des Truncus thyrocervicalis aus der Arteria subclavia ist (14). Bei einem geringen Prozentsatz der Menschen liegt eine Variante vor, bei der eine zusätzliche und unpaare sog. Arteria thyroidea ima (lat. für ‚die unterste‘) direkt aus dem Aortenbogen abgeht und die die Schilddrüse am Isthmus oder an ihrem kaudalen Pol erreicht (15).

### 2.1.2.2 Venöse Entsorgung

Die Entsorgung des sauerstoffarmen Blutes erfolgt bei der Glandula thyroidea über einen Venenplexus (Plexus thyroideus impar), dessen Äste mit einer gewissen Variabilität in mehrere größere Venen münden. Meist erfolgt der venöse Abfluss dann über die Vena thyroidea inferior, die in die Vena brachiocephalica mündet (14). Als häufige Variante kommt bei den venösen Gefäßanschlüssen die Vena thyroidea media vor, die meist (ca. 80%) im mittleren Schilddrüsenbereich seitlich austritt und unbegleitet in die Vena jugularis interna drainiert (16). Diese Vene kommt häufiger bei Patienten mit ausgeprägten Strumen oder Schilddrüsenüberfunktionen vor (17).

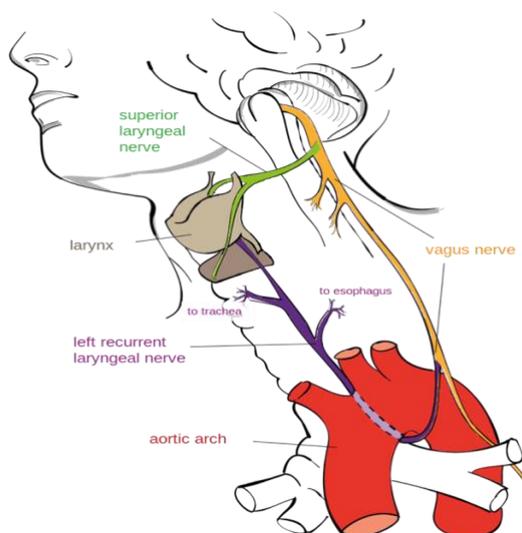
Zu Ehren des Schweizer Chirurgen Emil Theodor Kocher wird die Vena thyroidea media auch als Kocher'sche Vene bezeichnet. Kocher hatte Pionierarbeit auf dem Gebiet der Schilddrüsenchirurgie verrichtet, indem er durch neue Operationstechniken die Mortalität dieses Eingriffes drastisch senken konnte. Er erkannte ferner, dass die Schilddrüse unabdingbar ist für das Wachstum, die Entwicklung und den menschlichen Stoffwechsel (9).

### 2.1.2.3 Innervation

Das vegetative Nervensystem innerviert die Schilddrüse mit seinem sympathischen Anteil aus dem Ganglion cervicale superius. Besonders interessant ist die Innervation der Glandula thyroidea durch den Parasympathikus, welche zum Einen über den Nervus laryngeus superior und zum Anderen über den Nervus laryngeus recurrens erfolgt.

Letzterer ist ein Ast des Nervus vagus, der einen auffällig komplizierten Verlauf vollzieht: Er zieht zunächst in den Thorax, umfährt den Aortenbogen und aszendiert dann wieder (was ihm seinen Namen einbringt), um schließlich den Großteil der Kehlkopfmuskulatur zu innervieren (vgl. **Abbildung 2**). Dabei ist er dem Nervus vagus, aus dem er entspringt, so nahe, dass der Verlauf unnötig umständlich erscheint. Dies ist der Tatsache geschuldet, dass im Laufe der Phylogenese sowie der Ontogenese das Herz deszendierte. In der vergleichenden Anatomie konnte sogar gezeigt, dass der „überflüssige“ bzw. zu umständliche Weg des Nervus laryngeus recurrens ihm bei Giraffen eine eigentlich unnötige Überlänge von bis zu 4,5 m beschert (18).

Führende Evolutionsbiologen wie Richard Dawkins sehen daher den komplizierten Verlauf des Nervus laryngeus recurrens als ein hervorragendes Beispiel für die Richtigkeit der Evolutionstheorie.



**Abbildung 2: Topografie der Nerven, die die Schilddrüse versorgen (von Wikimedia Commons)**

Der linke N. laryngeus recurrens ist hier lilafarben dargestellt (aus Wikimedia Commons von 2014, abgerufen am 25.06.2019).

### 2.1.3 Mikroskopische Anatomie

Die bindegewebige Kapsel (auch Capsula fibrosa genannt), welche die Schilddrüse umgibt, strahlt mit bindegewebigen Septen in das Drüsengewebe aus und unterteilt es auf diese Weise in sog. Läppchen (lat. Lobuli). Diese bestehen wiederum aus zahlreichen kleinen Bläschen (lat. Folliculi), die so heißen, weil sie quer angeschnitten eine rundlich-ovale Form zeigen.

Im Inneren eines solchen Schilddrüsenfollikels findet sich das sog. Kolloid, eine milchglasartige Masse, die im Wesentlichen aus Thyreoglobulin besteht. Thyreoglobulin ist ein Protein, das eine Speicherform bzw. Vorstufe der eigentlichen Schilddrüsenhormone darstellt. Ein jeder Follikel ist von einem dichten Saum von Follikel­epithel­zellen umgeben, die auch als Thyreozyten bezeichnet werden. Zwischen den Thyreozyten und der Basalmembran, auf der sie verankert sind, finden sich vereinzelt die sog. C-Zellen (auch als parafollikuläre Zellen bezeichnet) eingestreut, die ihren Namen dem Hormon Calcitonin verdanken, das sie produzieren (13). **Abbildung 3** zeigt exemplarisch mikroskopisch vergrößertes Schilddrüsen­gewebe.



**Abbildung 3: Mikroskopisches Schnittbild durch die Schilddrüse eines Pferdes (von Wikimedia Commons)**

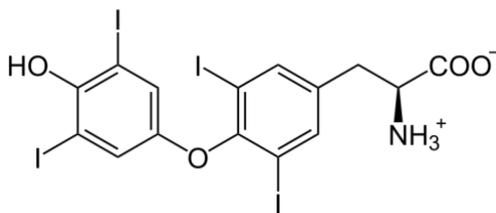
Hierbei bezeichnet 1 den Follikel mit Kolloid, 2 die Follikel­epithel­zellen und 3 die Kapillaren mit Endothelzellen (von Wikimedia Commons, Bild von Uwe Gille aus 2015, abgerufen am 27.06.2019).

## 2.1.4 Physiologie

### 2.1.4.1 Funktion der Schilddrüsenhormone

Die Schilddrüse produziert mehrere Hormone. Dafür nehmen die Thyreozyten zunächst Iodide, die Salze der Jodwasserstoffsäure, aus dem Blut über einen Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup>-Symporter auf, welches daraufhin bei der sog. Jodination durch eine Peroxidase zu Jod oxidiert wird.

Dieses Jod wird in einem nächsten Schritt, genannt Jodisation, mit dem Thyreoglobulin konjugiert, das sich in den Follikelepithelzellen befindet. Dabei wird das Thyreoglobulin an seinen Tyrosinresten mit den Jod-Atomen verbunden. Durch das Verschmelzen von zwei Thyreoglobulinen, an die jeweils bereits zwei Jod-Atomen angefügt wurden, entsteht dann Tetrajodthyronin (das Hormon mit vier Jod-Atomen), das auch als Thyroxin bezeichnet wird (siehe **Abbildung 4**).



**Abbildung 4: Tetrajodthyronin alias L-Thyroxin (von Wikimedia commons)**

(Bildquelle: Wikimedia Commons, Bild von 2007, abgerufen am 28.06.2019)

Durch proteolytische Spaltung können die Thyreozyten nun aus der Speicherform Thyreoglobulin das Thyroxin herauslösen und dieses in die Blutbahn abgeben.

Die Schilddrüsenhormone sind interessanterweise die einzigen nicht-steroidalen Hormone, die ebenfalls lipophil sind. Diese Lipophilie macht es notwendig, dass sie im Blut gekoppelt an Plasmaproteine (u.a. Albumin, Thyroxin-Bindendes Präalbumin (TBPA) und Thyroxin-Bindendes Globulin (TBG)) transportiert werden. Lediglich 1% der genannten Hormone zirkuliert ungebunden im Blut und wird als freies T<sub>3</sub> bzw. freies T<sub>4</sub> (fT<sub>3</sub>/fT<sub>4</sub>) bezeichnet (19). In der Peripherie wird durch das Enzym Dejodase aus der vergleichsweise wirkungsarmen Form T<sub>4</sub> durch Abspaltung eines Jod-Atoms in die wesentlich aktivere Form T<sub>3</sub> überführt (20).

Darüber hinaus hat die Lipophilie der Schilddrüsenhormone auch zur Folge, dass sie in der Lage sind die Zellmembran sowie die Membran des Zellkerns durch passive Diffusion zu überwinden. Im Inneren des Zellkerns können sie dann die Transkription modifizieren.

Die Tatsache, dass  $T_4$  und  $T_3$  in der Lage sind, das Ablesen des menschlichen Genoms und so die Proteinsynthese zu modifizieren, bedingt, dass die Schilddrüsenhormone unseren Organismus auf eine ganze Reihe von Weisen beeinflussen. Zu aller erst sind dabei aber die Stoffwechselaktivität und insbesondere beim heranwachsenden Menschen die Entwicklung des Gehirns und das Wachstum zu nennen (19).

Schilddrüsenhormone steigern den Grundumsatz, indem sie die Transkription dahingehend beeinflussen, dass die  $Na^+/K^+$ -ATPase vermehrt exprimiert und die oxidative Phosphorylierung in den Mitochondrien entkoppelt wird. Dies steigert den Energieverbrauch und erhöht die Körpertemperatur (21).

Thyroxin beeinflusst den menschlichen Fettstoffwechsel dahingehend, dass das Gen für den LDL-Rezeptor vermehrt abgelesen und in ein Protein übersetzt wird. Dies erhöht die Cholesterinaufnahme (22). Es kommt auch unter anderem zu einer Induktion der Lipolyse durch die Schilddrüsenhormone (23).

Der Kohlenhydratstoffwechsel wird durch Thyroxin ebenfalls modifiziert. SH induzieren die hepatische Gluconeogenese (24). Sie mindern die glucoseabhängige Insulinausschüttung der pankreatischen Inselzellen (25).

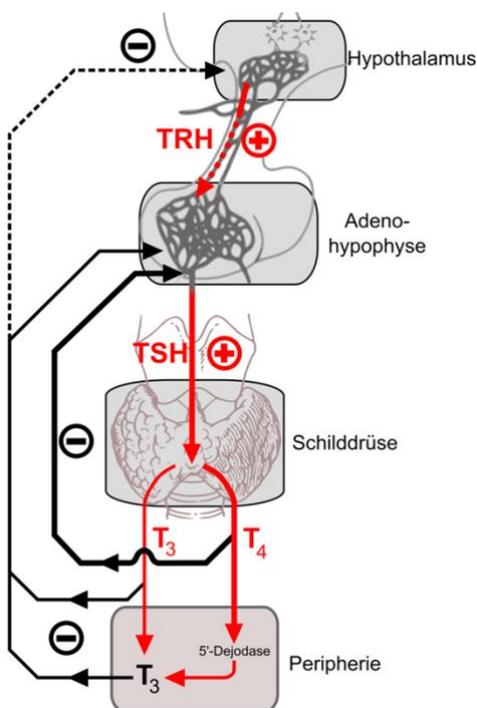
Selbstverständlich sind die hier aufgeführten Wirkungen der Schilddrüsenhormone nicht vollständig. Aufgrund ihrer Membrangängigkeit und ihrer komplexen Effekte regulieren sie eine solch enorme Vielzahl an Prozessen auf Zell- und Organebene, dass eine komplette Darstellung lediglich in einem aktuellen Lehrbuch oder Kompendium gelingen kann.

Die oben erwähnten C-Zellen aus der Schilddrüse haben ebenfalls eine wichtige endokrine Aktivität. Sie synthetisieren und sezernieren das Peptidhormon Calcitonin, das als funktioneller Antagonist zum Parathormon aus den Nebenschilddrüsen dient. Während Parathormon den Calciumspiegel im Serum erhöht, senkt Calcitonin diesen. Beide Hormone tun dies auf komplexe Weise und im Wechselspiel mit dem Hormon 1,25-Dihydroxycholecalciferol (26).

#### 2.1.4.2 Kontrolle der Schilddrüse durch den hypothalamisch-hypophysären Regelkreis

Die Schilddrüse ist physiologischerweise in ihrer Aktivität nicht autonom, sondern unterliegt einem fein justierten Regelkreis, zu dem neben dem Hypothalamus auch die Adenohypophyse gehört. Dabei wird im Hypothalamus das Peptidhormon TRH (Thyroidea Releasing Hormone) ausgeschüttet (auch Thyreoliberin genannt), das über eine Pfortader vom Hypothalamus zur Hypophyse gelangt und dort seinerseits die Ausschüttung des Peptidhormons TSH (auch als Thyreotropin bezeichnet) auslöst.

TSH wiederum bewirkt über den von den Thyreozyten exprimierten TSH-Rezeptor eine Ausschüttung der Schilddrüsenhormone. Diese wiederum bewirken im Hypothalamus über ein negatives Feedback eine Hemmung der TRH-Sekretion. Auf diese Weise werden beim Gesunden zu extreme Schwankungen der Spiegel an Schilddrüsenhormonen vermieden (27). **Abbildung 5** zeigt die wichtigsten Bestandteile des Regelkreises.



**Abbildung 5: Der hormonelle Regelkreis der Schilddrüse (von Wikimedia Commons)**

(Von Armin Kübelbeck, veröffentlicht auf Wikimedia Commons 2008, abgerufen am 28.06.2019).

## 2.2 Hyperthyreose

### 2.2.1 Grundlegendes

Definitionsgemäß kann von einer Schilddrüsenüberfunktion (Hyperthyreose) gesprochen werden, wenn eine erhöhte Konzentration von Schilddrüsenhormonen im Blut vorliegt, die Funktionsstörungen nach sich zieht (28).

Bei der Hyperthyreose wird prinzipiell zwischen drei Schweregraden unterschieden:

- Latente Hyperthyreose: Hier zeigt sich TSH supprimiert, die Konzentrationen an Schilddrüsenhormonen sind jedoch noch normwertig.
- Manifeste Hyperthyreose: Laborchemisch zeigen sich erhöhte Werte der peripheren Schilddrüsenhormone sowie klinische Symptome.
- Thyreotoxische Krise (in manchen Quellen auch als Thyreotoxikose bezeichnet): Hierbei handelt es sich um eine lebensgefährliche Entgleisung einer zu aktiven Schilddrüse.

### 2.2.2 Epidemiologie

Während Kinder sehr selten an Hyperthyreosen erkranken, kommen diese bei 1 – 2% der Erwachsenen in Deutschland vor (28). In Europa wird eine Prävalenz von 1,2 – 1,6% für Schilddrüsenüberfunktionen angegeben, davon 0,7 – 1,0% latente und 0,5 – 0,6% manifeste Hyperthyreosen (2). Die Hyperthyreose ist somit eine häufige Erkrankung und betrifft Frauen circa fünfmal öfter als Männer (29).

### 2.2.3 Ursachen

Hyperthyreosen können durch verschiedene Ursachen hervorgerufen werden. Es lässt sich vereinfacht sagen, dass bei den Ursachen prinzipiell drei Gruppen unterschieden werden:

- Die Immunhyperthyreose, (Synonym wird das Eponym Morbus Basedow oder auch der Begriff Autoimmunhyperthyreose gebraucht)

- Die funktionellen Autonomien durch Adenome
- Sonstige Erkrankungen, die in seltenen Fällen ebenfalls eine Schilddrüsenüberfunktion auslösen können:
  - Thyreoiditis
  - Ein TSH-produzierendes Hypophysenadenom
  - hormonproduzierende Schilddrüsenkarzinome
  - die sog. Hyperthyreosis factitia durch eine zu hohe exogene Zufuhr von Schilddrüsenhormonen (z.T. iatrogene Verschreibungsfehler, z.T. aber auch bewusste Einnahmefehler zur Gewichtsreduktion)
  - paraneoplastische TSH-Produktion
  - Resistenz gegen Schilddrüsenhormone durch Mutation der Rezeptoren (kann sich aber ebenfalls als Hypothyreose manifestieren) (28)
  - Sog. Gestationshyperthyreose bei Schwangeren (29)

## **2.3 Morbus Basedow**

Die immunogene Hyperthyreose tritt in Deutschland mit einer Inzidenz von ca. 40/100.000 Einwohner auf. Das weibliche Geschlecht ist fünfmal häufiger als das männliche betroffen. In zwei Dritteln der Fälle manifestiert die Erkrankung sich jenseits des 35. Lebensjahres (30).

### **2.3.1 Geschichte**

Die Immunhyperthyreose wurde vermutlich als erstes im Jahr 1786 vom englischen Arzt Caleb Hillier Parry beschrieben, der den Zusammenhang zwischen Palpitationen, Tachykardie und einer Hyperthyreose erkannte (31). Die Ergebnisse bzw. diese Erkenntnis wurden jedoch erst 1825 publiziert (9).

1835 beschrieb der renommierte irische Chirurgie Robert James Graves (1796 – 1853), der ein Lehrmeister des bedeutenden Arztes William Stokes war, eine Trias aus Struma, Exophthalmus und Palpitationen bei drei Frauen (9, 32).

Im englischsprachigen Raum ist für die Immunhyperthyreose der Begriff Grave's Disease üblich, wobei unklar bleibt, ob die Verbreitung dieses Eponyms der höheren

Anzahl englischsprachiger Publikationen geschuldet ist oder tatsächlich auf die Bemühungen von Graves' Schüler Armand Trousseau zurückzuführen ist, der versuchte, es zu Ehren seines Lehrmeisters zu verbreiten (32). **Abbildung 6** zeigt eine Büste von Robert J. Graves.



**Abbildung 6: Büste von Robert James Graves (von Wikimedia commons)**

(aus Wikimedia Commons, Foto von 2014, abgerufen am 28.06.2019)

In Deutschland beschrieb der Arzt Carl Adolph von Basedow (1799 – 1854) im März des Jahres 1840 eine ihm auffällige Symptomenkonstellation von Struma, Exophthalmus und Palpitationen bei vier seiner Patienten (davon ein Mann, drei Frauen). Wegen des starken Gewichtsverlustes und des ausgeprägten Exophthalmus dieser Patienten schlug er zunächst die Bezeichnung „Glotzaugen Kachexie“ vor. Von Basedow erkannte ferner korrekt, dass die Gabe von Jod sowie – im Falle der drei Patientinnen – Schwangerschaft ihm die beste Therapie zu sein schienen.

Carl von Basedow praktizierte als Arzt in niedergelassener Praxis in der Stadt Merseburg südlich von Halle – dabei beschränkte er sich jedoch nicht auf ein Fachgebiet, sondern war internistisch, chirurgisch sowie in der Geburtshilfe tätig und vollzog sogar die Autopsie seiner eigenen Tochter, die im Alter von sechs Monaten verstarb. Die o.g. Symptomenvergesellschaftung von Struma, Tachykardie und Exophthalmus wird deshalb im deutschsprachigen Raum bis heute auch als Merseburger Trias bezeichnet (33). Die **Abbildung 7** zeigt ein Porträt von ihm.



**Abbildung 7: Carl Adolph von Basedow (aus Wikimedia commons)**

(aus Wikimedia Commons, hochgeladen 2007, abgerufen am 23.06.2019)

### **2.3.2 Symptome**

Beim Morbus Basedow kann es zu den klassischen Symptomen einer Hyperthyreose kommen wie Gewichtsverlust, Wärme- bzw. Hitzeintoleranz, Nervosität und innerer Unruhe. Häufig kommt es auch zu Tachykardien und Tachyarrhythmien, Palpitationen, Tremor, Diarrhoe, einer erhöhten Blutdruckamplitude sowie einer raschen Ermüdbarkeit der Skelettmuskulatur (28). Darüber hinaus gibt es klinische Zeichen, die spezifisch für den Morbus Basedow sind, aber nicht notwendigerweise auftreten müssen und auch Extrathyroidale Manifestationen genannt werden:

- Die endokrine Orbitopathie (Synonym: endokriner Exophthalmus), die bei ca. 50% der Patienten mit immunogener Hyperthyreose auftritt. Dabei kommt es durch retro- bzw. periorbitale immunologische Reaktionen, die noch nicht vollständig verstanden sind, zu einem lokalen Ödem und einer Protrusion der Bulbi. Es kommt so zu Bewegungseinschränkungen der Augäpfel und Doppelbildern.

Die Betroffenen klagen meist über Schmerzen bei Augenbewegungen oder auch spontane retrobulbäre Schmerzen sowie Lichtscheu. Dem Untersucher fallen oft das sog. Stellwag-Zeichen (seltener Lidschlag), das Graefe-Zeichen (Zurückbleiben des Oberlides beim Senken des Blickes) oder auch eine Konvergenzschwäche (genannt Möbius-Zeichen) auf. Eine Schwellung des lateralen Anteils der Augenbraue gilt als Frühzeichen (30). Interessanterweise kann die EO der Hyperthyreose vorausgehen, ihr nachfolgen oder zeitgleich mit ihr auftreten. Rauchen wirkt sich negativ auf den Verlauf aus (28). Nach

Grußendorf und Horster lässt sich die Schwere der EO durch sechs Grade beschreiben, die von I (lediglich anamnestische Beschwerden) bis VI (Visusverlust bei Erblindung) reichen (30).

- Das Myxödem ist eine seltene extrathyroidale Manifestation des MB und kommt in weniger als 5% der Basedow-Patienten vor. Hierbei handelt es sich um ein nicht eindrückbares Ödem, das durch Einlagerungen von Glykosaminoglykanen entsteht und selten auch im Unterarm- oder Schulterbereich auftreten kann. Es kann sich spontan zurückbilden (30).
- Selten kommt es zur sog. Akropachie. Hierbei handelt es sich um eine keulenförmige Auftreibung von Finger- und Zehenendgliedern (30).

### 2.3.3 Pathophysiologie

Der MB ist eine organspezifische Autoimmunerkrankung verursacht durch im Blut zirkulierende Autoantikörper gegen den TSH-Rezeptor der Schilddrüse (TRAK), vorwiegend vom Isotyp IgG1. Diese TRAK binden an der Leucin-reichen Domäne des TSH-Rezeptors und bewirken hier interessanterweise eine Stimulation des Rezeptors und konsekutiv des Größenwachstums der Thyreozyten sowie eine Freisetzung der Schilddrüsenhormone (2).

Diese Stimulation ist von zeitlich längerer Dauer als der physiologische TSH-Stimulus. Das überschüssig freigesetzte T<sub>3</sub> und T<sub>4</sub> bewirkt zwar über negatives Feedback zentralnervös eine verminderte Ausschüttung von TRH und TSH, was aber ohne Effekt bleibt, da die TRAK als Auslöser nicht unter Kontrolle durch das ZNS stehen (28).

Etwa ein Drittel der MB-Patienten haben Familienangehörige, die auch an MB oder der Hashimoto Thyreoiditis leiden, die ebenfalls autoimmun vermittelt wird (2).

Studien an dänischen Zwillingen legen nahe, dass in 80% der Fälle eine genetische Prädisposition für die Erkrankung verantwortlich ist (34).

Das Vorhandensein mancher Humaner Leukozyten Antigene, insbesondere HLA-DR3 ist mit MB assoziiert (35).

## 2.3.4 Diagnose

In ausgeprägten Fällen kann die Diagnose des Morbus Basedow als Blickdiagnose erfolgen. Im Normalfall erfolgt sie in der Zusammenschau von Anamnese, klinischer Untersuchung, bildgebenden Verfahren und der laborchemischen Auswertung einer Blutprobe.

### 2.3.4.1 Serologie

Die höchste Sensitivität kommt in der serologischen Diagnostik der Messung von TSH bei, das als Screeningparameter bezeichnet werden darf. Es ist dennoch empfehlenswert bei V.a. Hyperthyreose bzw. MB nicht nur das TSH sondern auch  $fT_3$  und  $fT_4$  laborchemisch bestimmen zu lassen (2).

Liegt eine manifeste Hyperthyreose vor, so sind sowohl  $fT_3$  als auch  $fT_4$  erhöht bei erniedrigtem TSH. Bei milderer Verlaufsform können die totale  $T_4$ -Konzentration sowie die  $fT_4$ -Konzentration normal sein, bei jedoch erniedrigtem TSH und z.T. möglichen isolierten  $fT_3$ -Erhöhungen (2).

Die Antikörper gegen den TSH-Rezeptor sind für den MB spezifische serologische Parameter. Gängige Immunoassays zu deren Messung können jedoch lediglich das Vorhandensein oder das Fehlen der Antikörper nachweisen (2). Eine Aussage über die Krankheitsaktivität erfordert eine genauere Untersuchung bzw. Spezifizierung der einzelnen Antikörper. So sind die Untergruppe der TSH-stimulierenden Antikörper (TSAb) ein hoch sensitiver Biomarker mit hohem prädiktivem Wert für die Entwicklung von extrathyroidalen Manifestationen bei MB (36). Während die Messung der TRAK in ca. 95% positiv ausfällt, sind in ca. 70% auch Antikörper gegen das Enzym Thyreoperoxidase (anti-TPO-AK) ebenfalls positiv (30).

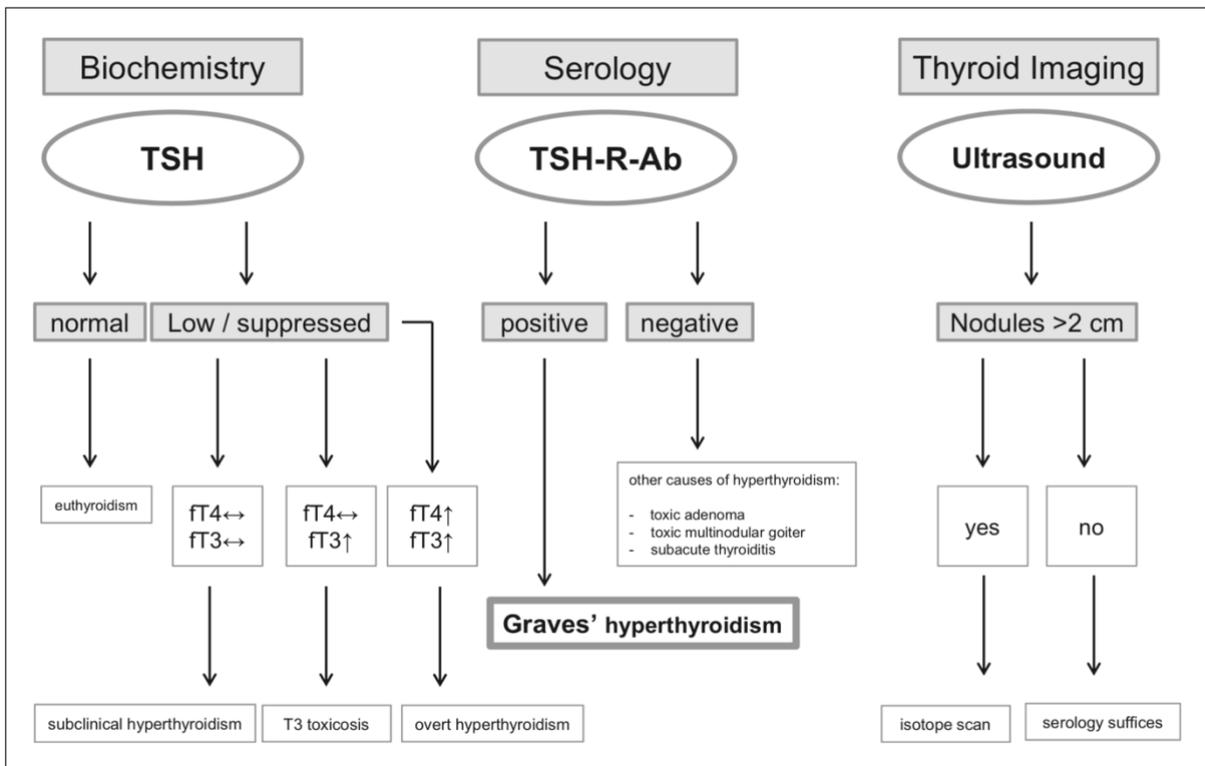
Es ist dabei empfehlenswert, falls verfügbar, neuere zellbasierte Bioassays zur Messung der AK gegen den TSH-Rezeptor zu verwenden, da diese die Spiegel mit der Einheit von International Units per liter (IU/l) bestimmen und so eine bessere Vergleichbarkeit mit den Ergebnissen herkömmlichen Assays erlauben (36).

### 2.3.4.2 Bildgebende Verfahren

Eine Studie an über 250 französischen Endokrinologen und nahezu eintausend Hyperthyreose-Patienten ergab, dass in ca. 94% der Fälle die Sonografie das diagnostische Mittel der Wahl war. In ca. 40% wurde eine Szintigrafie veranlasst (37).

Sonografisch zeigt sich der Morbus Basedow meist – aber nicht notwendigerweise – als diffuse und hypoechogene Vergrößerung der Schilddrüse. Eine Szintigrafie ist vor allem dann indiziert, wenn zusätzlich zur Hyperthyreose ein Schilddrüsenknoten vorliegt oder eine Radiojodtherapie geplant ist (2).

**Abbildung 8** gibt eine Übersicht über das diagnostische Vorgehen bei Verdacht auf MB:



**Abbildung 8: Diagnostisches Vorgehen bei Verdacht auf Morbus Basedow (aus "Guidelines for the management of Grave's hyperthyroidism" der ETA 2018, Elsevier)**

Mit freundlicher Genehmigung von George J. Kahaly und dem Elsevier Verlag.

## 2.3.5 Therapie

Prinzipiell lässt sich der MB auf drei Weisen behandeln:

- Durch eine medikamentöse Therapie mit Wirkstoffen aus der Gruppe der Thyreostatika, die die Synthese der Schilddrüsenhormone reduzieren
- Durch eine Radiojodtherapie, die die Menge an Schilddrüsengewebe reduziert
- Oder durch eine operative totale Thyreoidektomie (2).

### 2.3.5.1 Medikamentöse Therapie

Die drei gängigsten Thyreostatika gehören zur Gruppe der sog. Thionamide. Dabei handelt es sich um Propylthiouracil (PTU) sowie Carbimazol (CBZ) und dessen aktiven Metaboliten Methimazol (7), der durch Decarboxylierung von CBZ in der Leber entsteht.

Pharmakodynamisch gesehen inhibieren sämtliche Thionamide das Enzym Thyreoperoxidase, womit sie die Oxidation und Weiterverwertung von Iodid verhindern. Darüber hinaus hemmen die Thionamide auch die Verbindung der o.g. iodierten Thyreoglobulinmoleküle und so die Entstehung von Thyroxin. PTU ist als einziges Thionamid in höheren Dosen noch pharmakologisch in der Lage die periphere Dejodase zu hemmen, so dass die Konversion von  $T_4$  zu  $T_3$  gehemmt wird (2).

Die thyreostatische Therapie stellt in Europa, Asien und den Vereinigten Staaten die gängigste Therapie dar. Die Leitlinien der European Thyroid Association von 2018 nennen sie als Therapie der Wahl bei MB, insbesondere bei jüngeren Patienten.

Wegen seiner längeren Halbwertszeit darf Methimazol als das Mittel der Wahl zur Therapie des MB bei nicht schwangeren Patienten betrachtet werden. Üblicherweise wird eine Initialdosis von 10 – 30 mg (je nach Schweregrad der Hyperthyreose) in einer einmal täglichen Gabe gewählt. Die Dosis kann durch Titration im Behandlungsverlauf angepasst werden. Viele Patienten erreichen bereits innerhalb der ersten drei bis vier Wochen nach Therapiebeginn die Euthyreose (2).

Häufige Nebenwirkungen der genannten Thionamide sind Hautausschläge, Urtikaria, Gelenkschmerzen und Fieber (1 – 5%). Selten (0,2 – 1,0%) treten Dysguesien oder Agranulozytosen infolge der Pharmakotherapie auf. Sehr selten (<0,1%) kommt es zu

Hepatitisen, Lupus-ähnlichen Vaskulitiden oder aplastischer Anämie im Rahmen der Therapie (2).

Es kann erwogen werden, Patienten mit MB mit Propranolol zu behandeln. Dieser Beta-Rezeptor-Blocker ist vor allem hilfreich gegen adrenerge Symptome im Rahmen der Erkrankungen wie Palpitationen oder Tremor. In höheren Dosierungen hemmt Propranolol ebenfalls die Dejodase und so die Konversion von T<sub>4</sub> zu T<sub>3</sub> (2).

Ein Cochrane Review 2010 ermittelte, dass die optimale Dauer der medikamentösen Therapie für Patienten mit MB 12 – 18 Monate dauern sollte. (38) Unter dieser Zeitdauer kommt es bei 50 – 55% der behandelten Patienten zur Remission. Es ist empfehlenswert die Serumspiegel an zirkulierenden Antikörpern (sowohl stimulierend als auch blockierend) gegen den TSH-Rezeptor zu bestimmen, um bei der Evaluation eines möglichen Auslassversuchs besser abschätzen zu können, bei welchen Patienten eine höhere Rezidivgefahr besteht. Bei Patienten mit niedrigeren AK-Titern besteht eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine Remission. Im Falle von anhaltend hohen AK-Titern kann eine Verlängerung der thyreostatischen Therapie um 12 Monate erwogen werden oder eine Radiojodtherapie oder operative Thyroidektomie erwogen werden (2).

#### *2.3.5.2 Radiojodtherapie*

Alternativ zur medikamentösen Therapie wird bereits seit 1941 die Ablation von Schilddrüsengewebe mit radioaktivem Jod angewandt. Kontraindiziert ist diese Methode bei schwangeren oder stillenden Patientinnen. Für die sechs Monate nach der Radiojodtherapie (RJT) sollte eine effektive Empfängnisverhütung sichergestellt sein, auch wenn bis heute noch keine Evidenz dafür vorliegt, dass RJT die Wahrscheinlichkeit für Fehl- oder Totgeburten erhöht, die Fertilität der Patienten langfristig mindert oder es zu kongenitalen Fehlbildungen von Nachkommen der Patienten kommt. Eine RJT ist ferner kontraindiziert bei Patienten mit einer floriden oder schwergradigen EO, da die RJT den Erkrankungsverlauf der EO negativ beeinflussen kann. Bei milden Verlaufsformen der EO hat sich eine prophylaktische Gabe von Steroiden als wirksam erwiesen (2).

Eine Indikation zur RJT kann gestellt werden bei Therapieversagen der medikamentösen Therapie, zu ausgeprägten Nebenwirkungen der Pharmaka oder bei

entsprechendem Wunsch der Patienten. Bei 50 – 90% der Patienten kommt es in den 3 – 12 Monaten nach RJT zur Normalisierung der Schilddrüsenfunktion. Mehrere Anwendungen der RJT können nötig sein. Unerwünschte Folgen der RJT können Schmerzen im Bereich der Schilddrüse, Entzündung der Speicheldrüsen oder Schwellung im Halsbereich sein. Darüber hinaus kann es zu einer passageren Hyperthyreose kommen, die es den behandelnden Ärzten erschwert zu erkennen, ob ein Rezidiv des MB vorliegt oder nicht (2).

### *2.3.5.3 Operative Entfernung der Schilddrüse*

Die Thyreoidektomie stellt eine weitere Behandlungsmöglichkeit des MB dar. Sie kommt in der Regel nur bei Versagen der beiden o.g. Therapieregime in Betracht oder bei ausdrücklichem Patientenwunsch. Bei neu diagnostiziertem MB ist sie lediglich dann eine sinnvolle Erstbehandlung, wenn gleichzeitig malignomsuspekte SD-Knoten vorliegen. Ist die Entscheidung zur operativen Behandlung gefallen, so ist die totale Thyreoidektomie die Operationsmethode der Wahl, da sie mit niedrigeren Rezidivraten assoziiert ist als die subtotale Thyreoidektomie aber die gleichen Risiken birgt. Vorteile der operativen Resektion bestehen in der Vermeidung von ionisierender Strahlung und der schnellen Kontrolle der Hyperthyreose (2).

Nachteile bestehen jedoch in der Notwendigkeit einer Hospitalisierung, höheren Kosten, einer persistierenden Narbe und den allgemeinen Risiken der Operation. Diese bestehen insbesondere in einer Verletzung des Nervus laryngeus recurrens, parathyreopriver Hypokalzämie bei versehentlicher Mitresektion der Nebenschilddrüsen, Wundinfektion und Nachblutung. Auch das Narkoseverfahren birgt Risiken. Postoperativ wird eine lebenslange Substitution mit Levothyroxin notwendig (2).

### **2.3.6 Komplikationen**

Eine dänische Kohortenstudie, die 2017 publiziert wurde, konnte zeigen, dass die Mortalität von Patienten mit MB und EO fast 20% gegenüber der Normalbevölkerung

erhöht ist. Für MB allein war sie um 19% erhöht, für die EO sogar 23%. Dabei war das Sterblichkeitsrisiko sowohl für MB als auch EO bei Männern höher als bei Frauen (39).

Dies mag durch die vielen Komplikationen bedingt sein, die der MB nach sich ziehen kann wie Vorhofflimmern, Tachyarrhythmien, Herzinsuffizienz, Angina pectoris oder auch die gefürchtete Thyreotoxische Krise (40). Es sind ferner auch Osteoporose und damit assoziierte Frakturen sowie embolische Folgeerkrankungen wie Schlaganfälle infolge des Vorhofflimmerns beschrieben (2).

Bei der o.g. Thyreotoxischen Krise handelt es sich um ein lebensbedrohliches Krankheitsbild, das eine intensivmedizinische Behandlung erfordert. Die Mortalität wird hier auf mindestens 10% geschätzt und manifestiert sich in Form eines Multiorganversagens mit hohem Fieber, Bewusstseinsminderung, Ikterus und Kreislaufversagen. Es sollte eine schnellstmögliche Therapie durch ein interdisziplinäres Team erfolgen mit intravenöser Applikation von Thyreostatika, Glucocorticoiden, Beta-Rezeptor-Blockern sowie kontinuierlicher Überwachung der Kreislauf- bzw. Vitalparameter (2).

## **2.4 Biomarker bei Morbus Basedow**

### **2.4.1 Bisherige Biomarker und Verlaufsparmeter**

Es ist selbst für erfahrene Endokrinologen schwierig vorauszusagen, ob und wie einzelne Patienten, die an MB erkrankt sind, auf die Therapie ansprechen werden bzw. wie wahrscheinlich das Auftreten eines Rezidivs oder einer EO beim Einzelnen ist.

Grundsätzlich ist die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Rezidivs zwar in den ersten sechs bis zwölf Monaten nach dem Absetzen der thyreostatischen Medikation am höchsten, es kann aber auch noch Jahre nach Therapieende zu einem Wiederaufflammen der Erkrankung kommen (2).

Es ist bekannt, dass ein Rezidiv wahrscheinlicher ist bei Patienten mit ausgeprägter Hyperthyreose, großen Strumen und bei Erkrankten mit Serumspiegeln von TSH-Rezeptor AK, die trotz Therapie erhöht bleiben. Eine genaue Prognose ist im Einzelfall dennoch schwierig, insbesondere bei Patienten mit niedrigen TRAK-Spiegeln (41).

Dies macht es notwendig, dass Patienten im ersten Jahr nach Therapieende engmaschig (d.h. mehrfach) nachkontrolliert werden sollten und nach dem ersten Jahr zumindest einmal jährlich Kontrolluntersuchungen durchgeführt werden sollten (2). Besondere Bedeutung im Abschätzen der Krankheitsaktivität kam bisher den Antikörpern gegen den TSH-Rezeptor nach, auf die im Folgenden näher eingegangen werden soll.

#### *2.4.1.1 Autoantikörper gegen den TSH-Rezeptor*

Gelegentlich kommt es auch bei der Lektüre von Fachpublikationen zu dieser Thematik zu Unklarheiten, wenn es um die genannten Antikörper geht, da eine Vielzahl unterschiedlicher Begriffe für diese kursiert. Es ist empfehlenswert, folgender Nomenklatur zu folgen:

Jegliche AK, die gegen den TSH-Rezeptor gerichtet sind, werden als TSH-R-Ab (TSH-Rezeptor Antibodies) bezeichnet. Dies ist ein Überbegriff, der unabhängig davon ist, ob die AK einen stimulierenden oder inhibierenden Effekt vermitteln (36).

Die AK, die mittels herkömmlicher kompetitiver sog. binding assays gemessen werden, bezeichnet man in der internationalen Literatur auch als TSH-Rezeptor binding inhibitory immunoglobulines (TBII). Mit zellbasierten Bioassays gemessene AK hingegen differenzieren als einzige zwischen AK, die stimulierender Natur sind (Thyroid stimulating antibody, TSAb) und solchen, die blockierende Wirkung haben (Thyroid blocking antibody, TBAb). Zusätzlich haben die mittels Bioassay bestimmten AK eine höhere Sensitivität (42).

Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass die frühe Bestimmung der TSAb die Zeit bis zur Diagnosestellung sowie die Kosten der Behandlung um jeweils beinahe 50% verkürzen bzw. senken konnte (43).

#### *2.4.1.2 Andere Zytokine als Biomarker*

Es gilt als weithin anerkannt, dass eine Imbalance von pro- und antiinflammatorischen Zytokinen eine Schlüsselrolle in der Pathogenese des MB spielt. Dabei scheint das Zytokin Chemokin (C-C-Motif) Ligand 20 (CCL20) entscheidenden Einfluss bei der

Aktivierung des IL-17 Signalweges zu haben und auf diese Weise Th<sub>17+</sub>-T-Zellen anzulocken. Ferner scheint auch Osteopontin (OPN), ein Zytokin mit pleiotroper Wirkung auf verschiedenste Signalkaskaden, über die Interaktion mit Th<sub>1+</sub>-T-Zellen entzündungsfördernde Chemo- und Zytokine zu aktivieren. Eine Studie der Universität von Shang Hai von 2013 konnte zeigen, dass an MB erkrankte Patienten tatsächlich erhöhte CCL20-Spiegel aufwiesen, während euthyreote und TRAb-negative MB-Patienten erniedrigte Konzentrationen von CCL20 im Serum zeigten. Darüber hinaus korrelierten die CCL20-Werte mit den Spiegeln von OPN sowie den klinischen Parametern des MB (44).

#### **2.4.2 Biomarker der Endokrinen Orbitopathie**

Auch das Auftreten einer EO bei Patienten mit MB kann selbst für erfahrene Behandler schwierig vorauszusagen sein. Ebenso kann es, wenn sich eine EO manifestiert hat, herausfordernd sein abzuschätzen, wie sich diese sowohl unter der Therapie als auch danach entwickeln wird.

Eine in Norwegen durchgeführte Studie von 2017 konnte ein neues Biomarker-Panel etablieren, das eine rein laborchemische Differenzierung von MB-Patienten mit und ohne EO erlaubt. Dazu wurde Tränenflüssigkeit der Patienten gewonnen und diese auf die Konzentration von drei Proteinen, Lysozym C (LYZ), Lacritin (LACRT) und Zink-Alpha-Glykoprotein 1 (AZGP1) untersucht. Die Untersucher fanden, dass die Level dieser drei Proteine in der Tränenflüssigkeit signifikant höher waren bei Patienten von MB mit EO als bei Patienten von MB ohne EO. Am stärksten geeignet für die Unterscheidung zeigte sich dabei LYZ. Selbst bei Patienten mit milder EO waren die LYZ-Spiegel signifikant höher als bei Patienten ohne EO (45).

### **2.5 Chromogranine**

Chromogranine sind saure Glykoproteine, die zur Familie der Granine gehören. Bei den Graninen handelt es sich um Polypeptide, die in Neuronen, endokrinen sowie neuroendokrinen Zellen vorkommen und in diesen bis zu 80% der Proteine ausmachen, die in chromaffinen Granula lokalisiert sind (46). Die Granine werden

ihrerseits von den Zellen sezerniert, wobei diese Sekretion einer komplexen physiologischen Regulation unterliegt. Regelmäßig kommt es zu einer Cosekretion von Graninen und Peptidhormonen sowie Aminen (3).

Es wird angenommen, dass Granine von entscheidender Bedeutung sind bei der Entstehung, Reifung und Kondensation sekretorischer Granula sowie dem Sortieren der Proteine, die die Zellen sezernieren. Taeyoon-Kim et al. messen insbesondere Chromogranin A dabei eine solche Bedeutung bei, dass sie es mit einem „An-/Aus-Schalter“ endokriner Zellen für die Sekretion der gespeicherten Hormone vergleichen (47).

Zur Familie der Granine werden acht Moleküle gerechnet: Chromogranin A, Chromogranin B – das auch als Secretogranin I bezeichnet wird, Chromogranin C – Synonym: Secretogranin II, Secretogranin III und IV, das Protein 7B2 – auch als Secretogranin V bezeichnet, NESP55 (Secretogranin VI) sowie das Protein VGF (hierbei handelt es nicht um ein Akronym) (48). **Abbildung 9** gibt hierzu eine Übersicht:

Granin	Chromosome	Size (kDa)	% Acidic	Dibasic	pI
CgA	14q32	51	22.5	10	4.5–5.5
CgB (SgI)	20p12.3	78	22.7	17	5.7
CgC (SgII)	2q35–36	71	19.1	7	5–5.1
SgIII	15q12	53	19.3	7	
SgIV	–	32–35	–	–	5.6–5.7
7B2 (SgV)	15q13–15	24	13.2	6	
NESP55 (SgVI)	20q13.2	56	15.3	3	
VGF	7q22	67	18.3	17	

**Abbildung 9: Übersicht über die Granin-Familie (aus Irvin Modlin et al., Chromogranin A - biological function and clinical utility in neuro endocrine tumor disease, 2010)**

Mit freundlicher Genehmigung von Irvin Modlin, M.D., Ph.D. Modifiziert durch den Verfasser. **Erläuterung:** Size: (kDa): atomare/molekulare Masseneinheit in Kilodalton; % Acidic: prozentualer Anteil von Glutamat und Aspartat des Proteins; dibasic: Anzahl der dibasischen Paare; pI: Isoelektrischer Punkt; Cg: Chromogranin; Sg: Secretogranin; "-" : unbekannt.

## 2.5.1 Chromogranin A: Grundlegendes

Historisch betrachtet wurde Chromogranin A als erstes Molekül aus der Familie der Granine entdeckt, das bei Ratten sowohl in Form von mRNA als auch als Protein in allen Arten von Neuronen vorkommt (49).

CgA ist ein saures, hydrophiles Protein, das circa 460 Aminosäuren lang, 70 bis 85 kDa schwer und hitzestabil ist (50). Proteine, die homolog zu CgA sind, hat man bereits

in verschiedensten Eukaryoten nachweisen können. Bei Vergleichen zeigte sich insbesondere eine hohe Homologie für die C- und N-terminalen Enden des Proteins (51). Das entsprechende CHGA-Gen, das für CgA kodiert, ist beim Menschen auf dem Chromosom 14q32 lokalisiert (52).

Es ist von großer Bedeutung, dass durch posttranslationale Modifikation aus CgA eine Reihe kleinerer, biologisch aktiver Peptide entsteht: Darunter sind Vasostatin I (das der Sequenz der Aminosäuren 1 – 76 entspricht), Vasostatin II (analog zu den CgA-Aminosäuren 1 – 113), Pancreastatin (entspricht der CgA-Aminosäuresequenz 250 – 301) sowie Catestatin (entspricht den CgA-Aminosäuren 352 – 372). Die so entstehenden Peptide regulieren mannigfaltig den Stoffwechsel des Organismus, beeinflussen ihrerseits wieder die Ausschüttung anderer Hormone und das Herz-Kreislauf-System (3).

Die Einnahme von Mahlzeiten kann CgA-Spiegel im Blut stark erhöhen, weswegen sich die Bestimmung beim nüchternen Patienten empfiehlt (53).

### **2.5.2 Non-CgA Granine**

Es wurde eingangs bereits beschrieben, dass neben CgA noch sieben andere Proteine zur Familie der Granine gezählt werden. Es soll im Folgenden für die wichtigsten dieser anderen Granine kurz dargelegt werden, welche Funktionen sie von CgA unterscheiden.

Chromogranin B (CgB) kommt hauptsächlich in den Zellen der Medulla der Nebenniere vor und ist unter Umständen als Marker für das Phäochromozytom und mit diesem verwandte Neoplasien des endokrinen Systems noch besser geeignet als CgA oder CgC (54).

Es ist ferner anscheinend nur CgB möglich, in den Zellkern zu gelangen und in diesem Einfluss auf die Genexpression zu nehmen (55).

VGF (kein Akronym) ist ein weiteres Mitglied der Graninfamilie, das ein Vorläufermolekül von Neuropeptiden ist und im ZNS wahrscheinlich neben einer Reihe anderer Funktionen entscheidend an der Ermöglichung synaptischer Plastizität beteiligt ist (56).

Mehrere Untersuchungen schreiben VGF eine Rolle in der Entstehung von verschiedenen psychiatrischen bzw. neurologischen Erkrankungen zu: So fanden Huang et al. 2006, dass VGF im Liquor cerebrospinalis bei Patienten mit erstmalig aufgetretenen psychotischen Symptomen erhöht ist (57).

Hingegen konnte gezeigt werden, dass die VGF-Konzentration in der CSF bei Menschen mit Frontotemporaler Demenz erniedrigt ist (58). Veränderungen der VGF-Spiegel konnten darüber hinaus auch schon im Liquor cerebrospinalis von Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose nachgewiesen werden (59).

Auch beim Glioblastoma multiforme, dem häufigsten hirneigenen WHO-Grad IV-Tumor, spielt VGF nach neueren Untersuchungen aus 2018 eine wichtige Rolle in der parakrinen Zell-Zell-Interaktion zwischen differenzierten Glioblastom-Zellen und undifferenzierten Glioblastom-Stammzellen und unterhält dabei zusammen mit anderen Molekülen das Tumorstadium (60).

### **2.5.3 Biologische Funktion von CgA**

Bei den Graninen selbst handelt es sich um Vorläuferproteine, die durch Proproteinkonvertasen proteolytisch so prozessiert werden können, dass daraus mehrere kleinere bioaktive Peptide entstehen, die bereits auszugsweise vorgestellt wurden (3). CgA selbst und die aus ihm entstehenden Signalstoffe greifen auf vielfältige Weise in den menschlichen Stoffwechsel ein:

#### *2.5.3.1 Einfluss auf den Mineralstoffhaushalt*

Der menschliche Calcium-Stoffwechsel wird unter anderem wesentlich durch das Parathormon (PTH) aus den Hauptzellen der Glandula parathyroidea gesteuert. Niedrige Konzentrationen des Kalziums im Plasma induzieren eine vermehrte Ausschüttung von PTH.

Vasostatin I, das in den Granula von Zellen der Nebenschilddrüsen vorkommt, wird gemeinsam mit CgA bei niedrigen Plasmakonzentrationen von Calcium ausgeschüttet und vermittelt so ein negatives Feedback auf die Parathormon-Sekretion der

Nebenschilddrüsenzellen. Vasostatin I ist in dieser Wirkung etwa so potent wie hohe Kalziumkonzentrationen (3).

#### *2.5.3.2 Einfluss auf den Energiestoffwechsel*

Das N-terminale Fragment von CgA, das auch als Betagranin bezeichnet wird, liegt gemeinsam mit Insulin in den sekretorischen Vesikeln der Inselzellen vor. Betagranin blockiert nach Stimuli wie Erhöhung der Glucose- und der Kaliumkonzentration die Sekretion von Insulin, indem es den Calciumeinstrom inhibiert. Ferner haben übergewichtige, Leptin-defiziente Mäuse erniedrigte Spiegel von pankreatischem Betagranin (61).

Das oben erwähnte CgA-Fragment Pancreastatin hemmt seinerseits ebenfalls die Insulinsekretion, wobei es diese Wirkung über ein G-Protein vermittelt (62).

In CgA-knock-out-Mäusen, also Mäusen, denen das Gen für CgA fehlt, gibt es weniger Inselzellen in der Bauchspeicheldrüse, die ein durchschnittlich geringeres Volumen sowie signifikant niedrigere Spiegel an Plasmainsulin haben (63).

#### *2.5.3.3 Einfluss auf das Herz-Kreislauf-System*

Das Myokardgewebe des Ventrikels selbst produziert CgA, speichert es gemeinsam mit BNP in den Vesikeln der Kardiomyozyten und schüttet sie gemeinsam aus. Dabei hat das CgA-Fragment Vasostatin I am Herzen eine negativ inotrope sowie eine negativ lusitrope Wirkung (64). Bei Herzinsuffizienz ist CgA signifikant erhöht (65).

Am Karolinska Institut in Schweden konnten 2009 gezeigt werden, dass die sog. Baseline Werte von CgA im Serum von Patienten mit Akutem Koronarsyndrom ein guter Prädiktor waren für die Langzeit-Mortalität und eine Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz in der Zukunft (66).

Eine japanische Studie von 2015 fand, dass eine bestimmte genetische Variante des CHGA-Gens in einer japanischen Population assoziiert war mit erhöhtem systolischem arteriellem Blutdruck und erhöhter Steifigkeit der Gefäße (67).

Von besonderer Relevanz im Hinblick auf das kardiovaskuläre System ist das CgA-Fragment Catestatin. Catestatin entsteht ebenfalls durch proteolytische Prozessierung von CgA und ist ein 21 Aminosäuren langes kationisches, hydrophobes Peptid (68). Es wird gemeinsam mit Katecholaminen gespeichert und ausgeschüttet in bzw. aus den sekretorischen Vesikeln adrenerger Neurone und adrenerger chromaffiner Zellen des Nebennierenmarks (4).

Es konnte schon in den 1990er Jahren gezeigt werden, dass ein Spaltprodukt von CgA auf potente Weise die Ausschüttung von Katecholaminen in Zellkulturen von Zelllinien des Nebennierenmarks, Phäochromozytomen und noradrenergen Nervenzellen um über 90 % senkt, indem es die normalerweise über den nikotinergen Acetylcholin-Rezeptor vermittelte Transmission blockiert. Aufgrund dieses Effektes wurde es ‚Catestatin‘ genannt. Dabei war es in dieser Wirkung 16-mal so potent wie Substanz P (69). Catestatin scheint dabei als ein autokriner Mediator zu fungieren, der möglicherweise physiologisch eine überschießende Katecholaminausschüttung vorbeugt (70).

Interessanterweise wurden niedrige Plasmaspiegel von Catestatin schon in wissenschaftlichen Arbeiten nachgewiesen bei Menschen mit arterieller Hypertonie. Dabei ist Catestatin selbst beim normotensiven Nachwuchs von Menschen mit arterieller Hypertonie schon erniedrigt, noch bevor diese selber arterielle Hypertonie entwickeln. Bei Menschen mit niedrigen Catestatin-Spiegeln kommt es bereits trotz Normotension zu überschießenden Blutdruckreaktionen auf externe Stimuli wie Kälte (hier wurde nach einer zehnminütigen Ruhephase die linke Hand der Probanden für 60 Sekunden in Eiswasser getaucht) (71). Die so frühe Erniedrigung der Catestatin-Spiegel legt nahe, dass Catestatin möglicherweise eine kausale Rolle in der Pathophysiologie von arterieller Hypertonie hat.

Mahapatra et al. konnten zeigen, dass Mäuse, denen das CgA-Gen fehlt, einen deutlich höheren systolischen Blutdruck (ca. 44 mmHg höher) und auch einen signifikant höheren diastolischen Blutdruck (ca. 26 mmHg höher) haben als Mäuse, denen das CHGA-Gen nicht fehlt (72).

Die exogene Infusion von Catestatin konnte dabei den erhöhten Blutdruck sowohl bei CHGA-defizienten Mäusen als auch den CHGA-positiven Mäusen signifikant senken, wobei der Effekt in der Gruppe der CHGA-defizienten Mäuse rascher eintrat (4).

Ferner konnte auch eine signifikante Zunahme der Wanddicke des Linken Ventrikels in CHGA<sup>-/-</sup>-Mäusen verglichen mit CHGA<sup>+/+</sup>-Mäusen gezeigt werden, die vereinbar wäre mit einer Veränderung als Reaktion auf die erhöhte Nachlast infolge des Catestatin-Mangels (72).

Catestatin scheint seine antihypertensive Wirkung über drei Wege zu vermitteln:

Erstens durch eine Freisetzung von Histamin aus Mastzellen, das dann seinerseits eine Vasodilatation und so eine Senkung des arteriellen Blutdrucks bewirkt (73).

Zweitens durch die oben genannte Drosselung der Katecholaminausschüttung im Nebennierenmark und in adrenergen Neuronen, die normalerweise über den nikotinergen Acetylcholin-Rezeptor vermittelt wird (4).

Drittens konnten andere Arbeiten zeigen, dass Catestatin womöglich im Nucleus tractus solitarius, der Barorezeptor-Kontrollregion des Hirnstamms, an zentralen nikotinerg-cholinergen Synapsen die Aktivität des Parasympathikus am Herzen erhöht und die des Sympathikus drosselt (74) (75).

Durch die hohe Konsistenz der Ergebnisse von Studien am Menschen sowie an Tieren lässt sich sagen, dass erniedrigte Catestatin-Spiegel ein Risikofaktor für arterielle Hypertonie zu sein scheinen (4).

Von den CgA-Fragmenten, die durch proteolytische Aufspaltung entstehen, übt jedoch nicht nur Catestatin nennenswerten Einfluss auf das Herz-Kreislauf-System aus. Auch der Abkömmling Vasostatin I, der von sympathischen Nervenendigungen ausgeschüttet wird, hemmt die arterielle Vasokonstriktion. Sato et al. fanden 2018, dass Vasostatin I ferner die entzündliche Reaktion hemmt, zu der es in und um Schaumzellen im Rahmen der Entstehung von atherosklerotischen Prozessen kommt (76). Darüber hinaus hemmt Vasostatin I die durch das Zytokin VEGF vermittelte Steigerung der Angiogenese (77).

#### *2.5.3.4 Rolle bei entzündlichen Prozessen*

In den vergangenen Jahren konnte in verschiedenen Arbeiten nachgewiesen werden, dass CgA auch eine entscheidende Rolle bei inflammatorischen Reaktionen zukommt.

So ist bei Patienten, die an Rheumatoider Arthritis (RA) erkrankt sind, der Serumspiegel von CgA signifikant höher als bei gesunden Kontrollen – hohe CgA-Spiegel sind darüber hinaus signifikant assoziiert mit extraartikulären Manifestationen wie Lungenfibrose, Serositiden, Vaskulitiden und peripheren Neuropathien. CgA könnte unter Umständen als Biomarker geeignet sein, um Patienten mit extraartikulärer Beteiligung der Rheumatoiden Arthritis zu erkennen (78).

Ferner konnte schon ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Serumspiegeln von CgA und TNF alpha bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis gezeigt werden, was eine Querverbindung zwischen bekannten Entzündungskaskaden und dem neuroendokrinen System nahelegt. Die therapeutische Behandlung von R.A.-Patienten mit dem monoklonalen Antikörper Infliximab verändert interessanterweise die Serumspiegel von TNF alpha als auch von CgA (79).

Auch bei anderen Erkrankungen, denen pathophysiologisch Entzündungsreaktionen zugrunde liegen wie dem Systemischen Lupus erythematodes, chronisch entzündlichen Darmerkrankungen und COPD finden sich erhöhte CgA-Serumwerte (78). Faszinierenderweise hat das CgA-Fragment Catestatin nicht nur eine sehr potente antibakterielle Wirkung, sondern ist ebenfalls wirksam gegen Pilze, insbesondere Hefen (78).

#### *2.5.3.5 Einfluss auf das Reproduktionssystem*

Evolutionär scheinen mehrere Granine bedeutsam für die Fähigkeit zur Fortpflanzung zu sein: Betagranin und Secretoneurin (80) kommen in den Hypophysen von Ratten vor und korrelieren dort mengenmäßig mit der Sekretion von Gonadotropinen. Dies legt nahe, dass diese Chromogranin-Fragmente eine autokrine Wirkung im Sinne eines negativen Feedbacks bezwecken, die zusätzlich zum Regelkreis eine überschießende Hormonausschüttung verhindern (81).

## 2.5.4 CgA als Biomarker bei bösartigen Erkrankungen

### 2.5.4.1 CgA als Biomarker bei NET

Von herausragender Rolle ist CgA als Biomarker in der Diagnostik Neuroendokriner Tumore (82) (3).

Als Marker zeigt sich CgA bei NET-Patienten überlegen verglichen mit der Neuronenspezifischen Enolase (NSE), dem Carcinoembryonischen Antigen (CAE) und dem Serotonin-Metaboliten 5-Hydroxyindolessigsäure im Urin (englisch: urine 5-hydroxyindolacetic acid oder U-5-HIAA) (82).

Bemerkenswerterweise ist CgA dabei besser geeignet, Patienten zu erkennen, deren NET bereits metastasiert ist, während U-5-HIAA überlegen ist, wenn es darum geht Patienten zu identifizieren, die bereits symptomatisch geworden sind (3).

Ein systematisches Review mit Meta-Analyse von 2015 beschrieb nach Auswertung von 13 Studien an über eintausend NET-Patienten die Sensitivität von CgA als Screening-Marker mit 73% und die Spezifität mit 95% (83).

Besonders stark ist CgA bei NET mit Ursprung bzw. Sitz im Ileum erhöht (200fach) sowie bei gastroenteropankreatischen NET (sog. GEP-NET) (ca. 150fache Erhöhung), während es bei NET der Hirnanhangsdrüse oder der Glandula parathyroidea lediglich 2-4 fach über den Normwerten lag (3).

Es wird ferner in der Literatur argumentiert, dass CgA häufiger bei gut-differenzierten NET erhöht ist, die ihren Sitz in den Darmabschnitten haben, die man embryologisch dem Mitteldarm zurechnet als bei eher undifferenzierten Neoplasien (84).

Dies ließe sich möglicherweise dadurch erklären, dass gut differenzierte NET analog zu nicht entarteten normalen Zellen des Neuroendokrinums CgA exprimieren und ausschütten, im Gegensatz zu malignen Zellen, wo diese Funktion durch Mutation verloren zu gehen scheint (3).

#### 2.5.4.2 CgA bei anderen Tumoren

Bei einer Reihe von anderen Tumoren sind erhöhte CgA-Spiegel gefunden worden. Im Folgenden seien nur die wichtigsten dieser Neoplasien erwähnt:

Insbesondere beim kleinzelligen Bronchialkarzinom (engl.: small cell lung cancer, SCLC) sind die CgA-Werte im Blut der Patienten durchschnittlich höher als bei Patienten, die von nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom betroffen waren und auch höher als bei gesunden Kontrollen (85). Dies erscheint plausibel vor dem Hintergrund der Tatsache, dass die kleinen Zellen, die dem kleinzelligen Bronchialkarzinom seinen Namen geben, ursprünglich mutierte neuroendokrine Zellen sind (86).

Die Ausbreitung durch das SCLC wird jedoch besser vom Marker NSE widergespiegelt als von CgA (87).

Auch beim Adenokarzinom der Prostata, dem häufigsten Tumor des Mannes, kommen häufig neuroendokrine Zellen vor. Bei einem kleinen Prozentsatz handelt es sich sogar um rein neuroendokrine Tumore der Prostata (88).

Erst 2019 fanden Zhenlang Guo et al. in einem systematischen Review mit Metaanalyse von zehn Studien an über 1300 Patienten, dass hohe Werte von CgA im Serum von Patienten mit Prostatakarzinomen und hohe CgA-Expression im Tumorgewebe tatsächlich ein Marker und Prädiktor für ein kürzeres Überleben der Betroffenen sind (89).

#### 2.5.5 CgA bei anderen Erkrankungen

Abgesehen von den oben beschriebenen Tumoren können veränderte CgA-Spiegel bei einer enormen Anzahl von sonstigen Erkrankungen des Menschen beobachtet werden. **Abbildung 10** gibt hierzu eine gute Übersicht:

Disease/functional disorder	Sensitivity of detection (%)		
Endocrine diseases/tumors		Acute coronary syndrome <sup>100</sup>	NA
Pheochromocytoma <sup>57,138</sup>	71–100	Giant-cell arteritis <sup>41</sup>	27
Hyperparathyroidism <sup>139</sup>	27	Renal disorders	
Pituitary tumors <sup>60,65,75,140</sup>	22	Renal insufficiency <sup>87</sup>	92
Medullary thyroid carcinoma <sup>60</sup>	27–100	Inflammatory diseases	
Hyperthyroidism <sup>101</sup>	68	Rheumatoid arthritis with systemic manifestation <sup>145</sup>	100
GI disorders		Systemic inflammatory response syndrome/severely ill patients <sup>65,92,99,145,146</sup>	NA
Chronic atrophic gastritis <sup>88</sup>	78–100	Chronic bronchitis <sup>92</sup>	NA
Pancreatitis <sup>89</sup>	23	Airway obstruction in smokers <sup>92</sup>	NA
Inflammatory bowel disease <sup>87,141</sup>	28–55 <sup>a</sup>	Drugs	
Irritable bowel syndrome <sup>142</sup>	20–31 <sup>b</sup>	Proton pump inhibitors <sup>66,147</sup>	100 <sup>e</sup>
Liver cirrhosis <sup>87</sup>	19–48	H2 blockers <sup>96,148</sup>	0–8
Chronic hepatitis <sup>87</sup>	20		
Colon cancer <sup>143</sup>	1–20	NET, neuroendocrine tumor; CgA, chromogranin A; GI, gastrointestinal; NA, no data available; HCC, hepatocellular carcinoma	
HCC <sup>65</sup>	70–83	<sup>a</sup> In active disease (inflammatory bowel disease in remission) with a cutoff value of >20 U/l	
Pancreatic adenocarcinoma <sup>89</sup>	43–83	<sup>b</sup> Normal range, 0–20 U/l	
Non-GI cancer		<sup>c</sup> Limited/extended disease	
Small-cell lung cancer <sup>86</sup>	53–72 <sup>c</sup>	<sup>d</sup> In metastasized disease with 90 ng/ml used as the cutoff value	
Prostate cancer <sup>82,84</sup>	52–88 <sup>d</sup>	<sup>e</sup> Medium (6 weeks–1 year) and long-term treatment (1–8 years)	
Breast cancer <sup>86</sup>	25		
Ovary cancer <sup>144</sup>	NA		
Neuroblastoma <sup>62</sup>	83		
Cardiovascular disease			
Arterial hypertension <sup>98</sup>	18–40		
Cardiac insufficiency <sup>87</sup>	100		

**Abbildung 10: Andere Ursachen für erhöhte CgA-Serumspiegel (aus Irvin Modlin et al., Chromogranin A - biological function and clinical utility in neuro endocrine tumor disease, 2010)**

Der häufigste Grund für erhöhte CgA-Spiegel, die nicht durch das Vorhandensein eines NET zu erklären sind, sind die Einnahme von PPI, eine chronisch atrophische Gastritis oder eine Einschränkung der Nierenfunktion (3).

Nicht nur die häufig verwendeten PPI sondern auch Medikamente, die die Sekretion der Magensäure auf andere Weisen mindern, wie z.B. H<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonisten, können die o.g. Serumspiegelveränderungen hervorrufen. Die Steigerung der CgA-Spiegel beim Nüchternen findet sich bereits bei geringen Dosierungen wie z.B. 10 mg eines PPI pro Tag (53). Bereits nach sechs Tagen kann eine Steigerung auf das mehr als zehnfache der Normwerte beobachtet werden, die sich meist innerhalb von vierzehn Tagen nach Absetzen der PPI-Medikation wieder normalisiert (90).

Die Medikation mit PPI drosselt die Magensäuresekretion, was einen Anstieg des luminalen pH zur Folge hat. Dieser wiederum stimuliert die Gastrin-Ausschüttung der G-Zellen im Magenantrum, was die ECL-Zellen zur Proliferation sowie zur Steigerung ihrer Funktionsleistung anregt. Dies resultiert dann in messbar höheren CgA-Werten, die das erhöhte Level der endokrinen Aktivität der ECL-Zellen widerspiegeln (3).

Der selbe pathophysiologische Mechanismus liegt dem Zusammenhang von erhöhten CgA-Werten bei chronisch atrophischen Gastritiden zugrunde. Bei dieser autoimmun vermittelten Erkrankung gehen die Parietalzellen zugrunde wodurch es zum luminalen pH-Anstieg und konsekutiv zur Hypergastrinämie kommt. Die Höhe der CgA-Serumwerte spiegelt dabei das Ausmaß der Parietalzellschädigung wieder (91).

Bei Niereninsuffizienten steigen die CgA-Spiegel proportional zum Ausmaß der Niereninsuffizienz an, was durch die verminderte renale Plasmaclearance bedingt ist. Es ist daher unerlässlich die Nierenfunktion zu bestimmen, bevor CgA als Tumormarker z.B. bei der Suche nach einem NET genutzt wird, da auch eine schlechte Nierenfunktion stark erhöhte CgA-Werte bedingen kann (92).

Interessanterweise konnte eine 2015 an der University of Texas durchgeführte Studie zeigen, dass bei 50 Patienten mit Sepsis hohe CgA-Werte die Sterblichkeit auf der Intensivstation gut voraussagen konnte, wenn diese Patienten zuvor nicht an Erkrankungen des Herzkreislaufsystems litten (93).

Auch bei Menschen, die an einer Leberzirrhose litten, sind höhere CgA-Werte in der Literatur bereits beschrieben. Diese sind wahrscheinlich der verminderten Verstoffwechselung durch die Leber geschuldet. Möglicherweise könnte CgA geeignet sein, um Patienten mit Leberzirrhose zu erkennen, ob sich ein Hepatocelluläres Karzinom (HCC) entwickelt hat (94). 2010 wurde in der Fachzeitschrift „nature immunology“ eine Studie veröffentlicht, die zeigen konnte, dass CgA im Mausmodell ein Autoantigen für die CD<sub>4</sub><sup>+</sup> T-Zellen ist und so im Modell ein Diabetes Mellitus Typ I ausgelöst werden konnte (95).

### **2.5.6 CgA bei Hyperthyreose**

Nach dem besten Gewissen des Verfassers dieser Dissertation ist bisher lediglich eine wissenschaftliche Arbeit publiziert worden, in der CgA als möglicher Biomarker bei Schilddrüsenüberfunktionen untersucht worden ist. Al-Shoumer et al. untersuchten 2009 an der Universität von Kuwait, ob CgA als Marker zur Verlaufskontrolle bzw. zum Abschätzen der Krankheitsaktivität bei Hyperthyreose geeignet sein könnte.

Dazu untersuchten sie 38 Patienten mit Hyperthyreose und verglichen die Laborwerte dieser mit einer Kontrollgruppe von 86 Gesunden. Die CgA-Serumwerte wurden vor Beginn der thyreostatischen Therapie mit Carbimazol und 6 Monate nach Erreichen der Euthyreose gemessen. Die Patienten waren zu beiden Zeitpunkten der Messungen nüchtern. Darüber hinaus wurden mehrere andere Parameter aus den Patientenserum bestimmt wie Serumglukose, Insulin, intaktes Proinsulin und Schilddrüsenparameter wie TSH, T<sub>3</sub> und T<sub>4</sub> (5).

Al Shoumer et al. fanden, dass Patienten mit unbehandelter Hyperthyreose vor Therapiebeginn signifikant höhere CgA-Konzentrationen hatten als die gesunden Kontrollen. Die CgA-Werte zeigten darüber hinaus eine signifikante Korrelation mit freiem T<sub>3</sub> und freiem T<sub>4</sub>, allerdings nicht mit TSH und den anderen Parametern, die sie erfasst hatten (BMI, Herzfrequenz, Alter, Serumglukose beim nüchternen Patienten, Insulin, Proinsulin und Insulinresistenz).

Darüber hinaus waren die CgA-Spiegel nach 6 Monaten der thyreostatischen Therapie signifikant abgefallen im Vergleich zu Messungen vor Therapiebeginn sowie im Vergleich zu den Kontrollen. Sie schlugen vor, dass CgA somit möglicherweise ein hilfreicher Marker zur Kontrolle von Krankheitsaktivität oder Therapieerfolg bzw. Rezidivwahrscheinlichkeit in der Therapie von Patienten mit Hyperthyreose sein könnte (5).

## **3 Material und Methoden**

### **3.1 Material**

Die im Folgenden beschriebenen Messungen, die wir für unsere Arbeit durchführten, erfolgten in den Laborräumen des Molekularen Schilddrüsenlabors. Die Räumlichkeiten sind der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Universitätsmedizin Mainz zugeordnet und befinden sich an der Langenbeckstraße 1 in 55131 Mainz. Die verwendeten Materialien und Geräte sind in der Materialliste im Anhang aufgeführt.

Das von uns untersuchte Patientenkollektiv bestand aus 70 Patienten mit neu diagnostiziertem Morbus Basedow, die sich in der Schilddrüsenambulanz der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Universitätsmedizin Mainz einer pharmakologischen Behandlung unterzogen. Die Satzung der Universitätsmedizin Mainz zur Sicherung der guten wissenschaftlichen Praxis und die Vorgaben der Ethikkommission wurden dabei eingehalten.

Die von uns untersuchte Kontrollgruppe bestand aus 49 gesunden Freiwilligen, denen in der Schilddrüsenambulanz der Universitätsmedizin Mainz Blut abgenommen wurde und die zum Zeitpunkt der Entnahme frei von symptomatischen Erkrankungen waren.

Alters- und Geschlechtsverteilung sind im Ergebnisteil dieser Arbeit genauer dargelegt. Während wir die Blutproben des Patientenkollektivs auf CgA und TRAK untersuchten, bestimmten wir in den Blutproben der gesunden Kontrollen lediglich die CgA-Spiegel. Allen Patienten gemeinsam war ein neu diagnostizierter oder ein bestehender MB, der innerhalb der letzten 30 Tagen nicht therapiert worden war. Das Ziel der Behandlung war das Erreichen der Euthyreose (6).

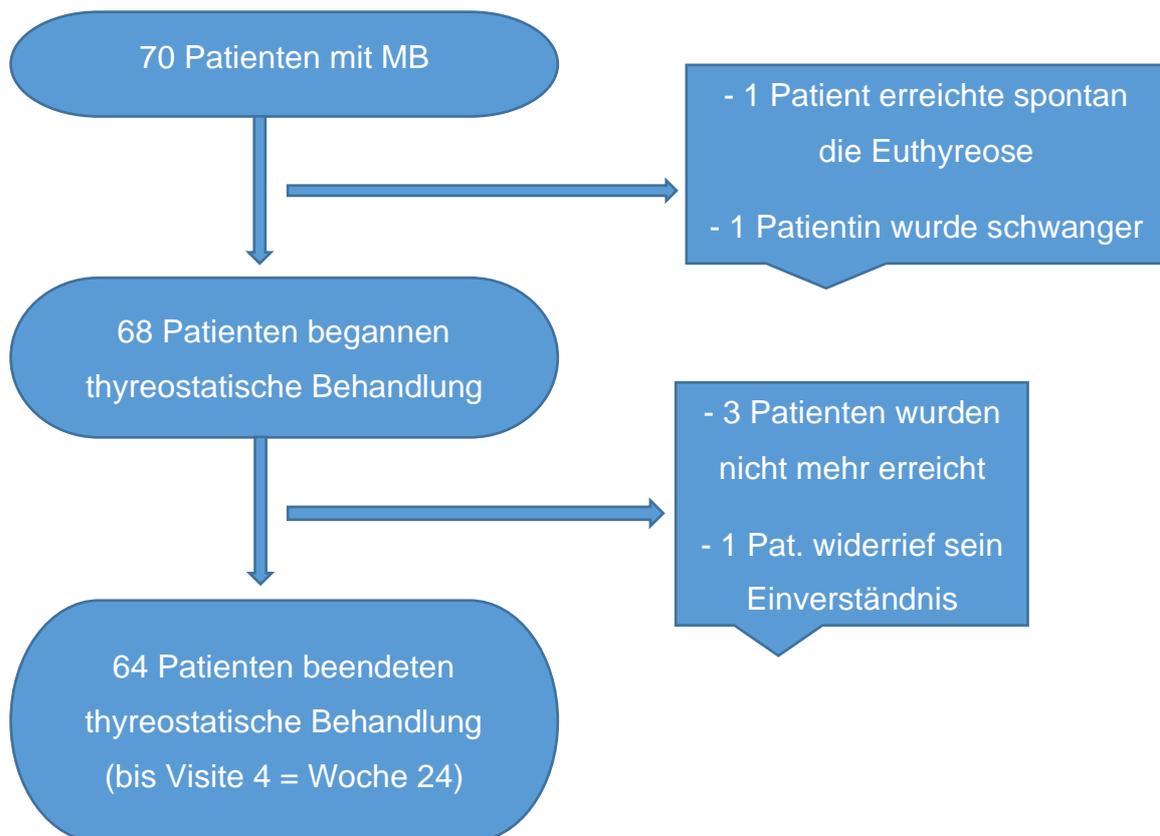
Die Patienten erhielten für 6 Monate das Thyreostatikum Methimazol (MMZ) in individueller Dosierung, die sich nach der Höhe der serologischen Schilddrüsenparameter richtete (6). Die Patienten wurden insgesamt fünfmal visitiert: zu Beginn der Studie (0 Wochen) sowie nach 4, 12, 24 und abschließend nach 36 Wochen zur Nachkontrolle (6).

Bei jeder einzelnen Visite erfolgte eine körperliche Untersuchung, die Erfassung der Vitalparameter sowie eine Blutentnahme. Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Blutentnahme nüchtern. Das entnommene Blut wurde zum einen auf die relevanten

Schilddrüsenparameter untersucht (fT<sub>3</sub>, fT<sub>4</sub>, TSH, TRAK) und zum anderen zum Ausschluss bzw. zur Detektion unerwünschter Nebenwirkung auf Transaminasen und die Leukozytenzahlen geprüft (6). Es wurde bei jeder Visite erfragt, ob unerwünschte Arzneimittelwirkungen aufgetreten waren und ob die Dosis der Medikation eigenmächtig geändert worden war bzw. ob eine Komedikation mit einem anderen Medikament begonnen war (6).

Da in Woche 24 (also bei der vierten Visite) die thyreostatische Therapie beendet wurde, wurde hier entschieden welche der Patienten als Responder und welche als Non-Responder eingestuft werden konnte. Dies wurde auf Basis der zuletzt benötigten Medikationsmenge, der Laborparameter und des klinischen Eindrucks entschieden.

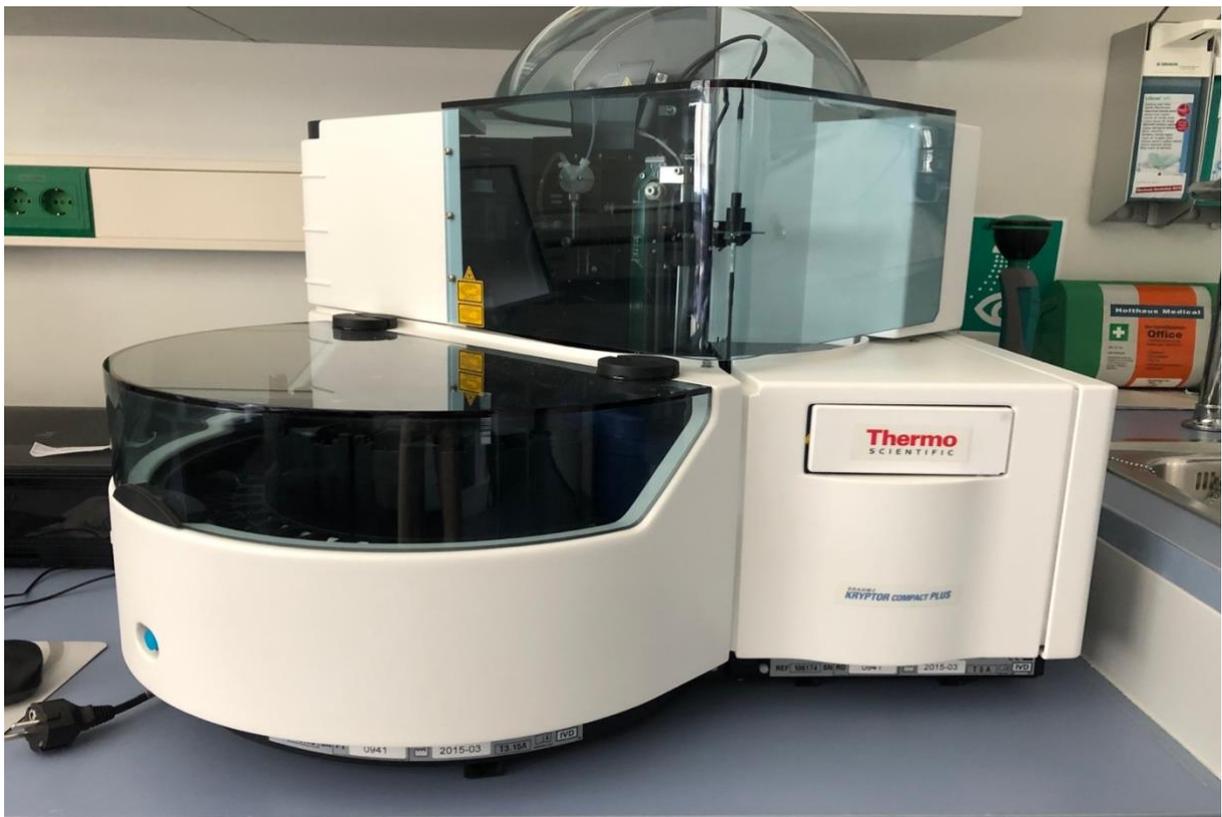
Von den initial 70 Patienten aus dem Kollektiv schieden von Woche 0 bis Woche 24 sechs Patienten aus unterschiedlichen Gründen aus der Behandlung und damit aus unserem Kollektiv aus (6). **Abbildung 11** gibt hierzu eine nähere Übersicht:



**Abbildung 11: Flussdiagramm zum Zustandekommen des Patientenkollektives**

## 3.2 Methoden

Die Serumspiegel von CgA und TRAK wurden mit dem jeweiligen spezifischen Versuchskit (Referenznummern siehe Materialliste im Anhang) mit dem BRAHMS Kryptor Plus der Firma Thermo Scientific (siehe **Abbildung 12**) aus Henningsdorf, Deutschland, bestimmt. Dabei handelt es sich um einen Immunfluoreszenzassay, der automatisiert die Spiegel von Chromogranin A und den TSH-Rezeptor-Antikörper im menschlichen Serum misst (96).



**Abbildung 12: Brahms CgA II Kryptor compact PLUS von Thermo Scientific™**

Bildrechte beim Autor. Aufgenommen am 10.07.2019.

Das vom Kryptor genutzte technologische Messverfahren wird auch als *Time Resolved Amplified Cryptate Emission* (TRACE) bezeichnet (96).

Bei dieser Methode wird zeitverzögert ein Fluoreszenzsignal von einem Immunkomplex gemessen. Die Fluoreszenz entsteht bei einer nicht-radiokratischen Energieübertragung von einem Donor (Kryptat) auf ein Akzeptor-Molekül (57). Diese sind jeweils gekoppelt an einen Antikörper, der an das Protein bindet, das untersucht werden soll. Indem beide Antikörper an das Antigen binden, entsteht ein

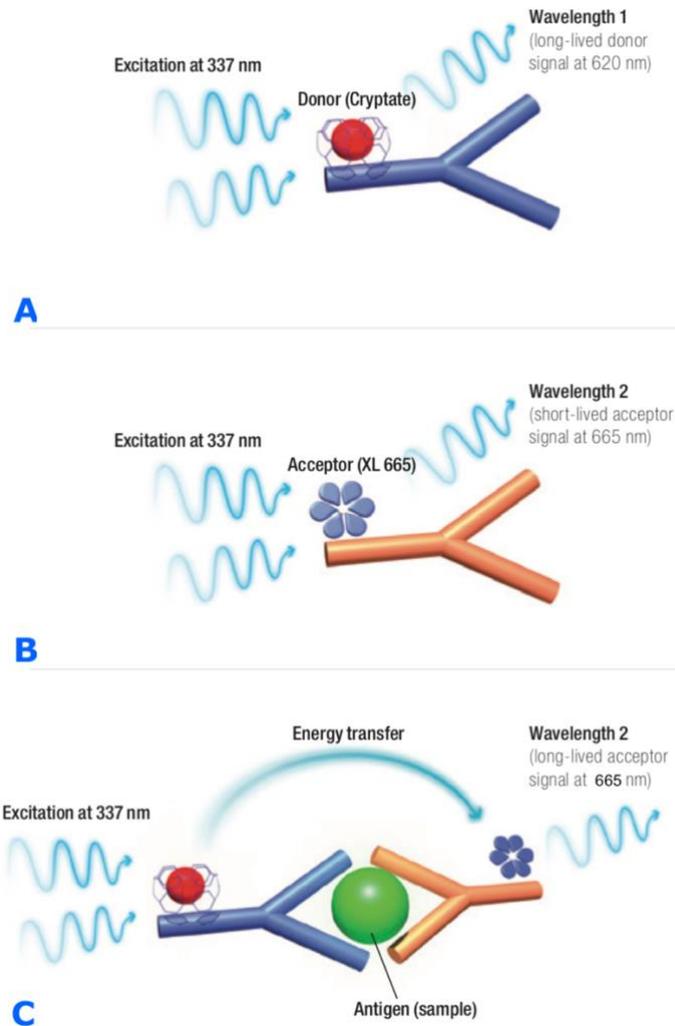
Immunkomplex, durch dessen räumliche Nähe der Energietransfer erfolgen kann. Wird der Molekül-Komplex nun im entsprechenden Absorptionsbereich des Kryptats angeregt, kann durch die Emission des Donors das Akzeptor-Molekül angeregt werden. Durch den Energietransfer wird wiederum vom Akzeptormolekül ein charakteristisches Fluoreszenzsignal emittiert (siehe **Abbildung 13** Abschnitt C) (96).

Durch den gerade erwähnten Energietransfer wird zum Einen das Fluoreszenzsignal des Kryptats verstärkt, zum Anderen die zeitliche Dauer des Signal so verlängert bzw. verzögert, dass es gesondert gemessen werden kann (96).

Unser Assay benutzt dabei einerseits einen murinen monoklonalen Antikörper (22A) gegen den TSH-Rezeptor, der an einen fluoreszierenden Donor gekoppelt ist und andererseits an einen zweiten Antikörper bindet. Dieser zweite Antikörper ist ebenfalls ein muriner monoklonaler Antikörper, genannt mAB9, der an einen fluoreszierenden Akzeptor gekoppelt ist. MAB9 imitiert hierbei molekular den TSH-Rezeptor, sodass Antikörper gegen den TSH-Rezeptor eben hier binden (96).

Bei der Messung wird die auf TRAK zu untersuchende Serumprobe durch einen Stickstofflaser mit Licht der Wellenlänge von 337nm angeregt. Das Kryptat emittiert ein langanhaltendes fluoreszierendes Signal im Mikrosekundenbereich mit einer Wellenlänge von 620 nm (vgl. **Abbildung 13** Abschnitt A), während der Akzeptor ein kurz anhaltendes Signal im Nanosekundenbereich aussendet (vgl. **Abbildung 13** Abschnitt B). Da jedoch beide Antikörper mittels Immunkomplex verbunden sind, wird das fluoreszierende Signal des Akzeptors über den oben geschilderten Mechanismus verstärkt, sodass Licht einer Wellenlänge von 665 nm über nun mehrere Mikrosekunden emittiert wird und so gemessen werden kann (vgl. **Abbildung 13** Abschnitt C). Dieses Signal ist proportional zur Bindung des mAB9 des Assays und umgekehrt proportional zur Bindung der TRAK in der Serumprobe des Patienten (96).

Die gleiche Methode wird für CgA verwendet, wobei die AK ebenfalls mit Kryptat (Donor) und Alexa Fluor 647 (Akzeptor) gekoppelt sind (vgl. Abb 13 Abschnitt C). Dabei verhält sich ebendieses langlebige Fluoreszenzsignal proportional zur Konzentration des Analyten, der gemessen wird. Das Gerät verwendet das vom Kryptat bei 620 nm emittierte Signal als Referenzwert, sodass es auf diese Weise mögliche Störeinflüsse (z.B. durch eine Trübung des Serums) durch den Vergleich der Signalintensitäten automatisch herausrechnen kann (96).



**Abbildung 13: Schematische Darstellung der TRACE-Technologie**

Abbildung aus der Gebrauchsanweisung des BRAHMS CgA II Kryptor PLUS der Brahms GmbH - Thermo Fisher Scientific <sup>TM</sup> GmbH (Version R01de vom 11.11.2014). Für den Absorptions- und Emissionsbereich der beiden Abs, gekoppelt mit Donor und Akzeptor. Die Spektren variieren mit dem Fluoreszenzmarker für jeden Ab sowie die Signaldauer in Abhängigkeit von den Donor- oder Akzeptoreigenschaften. Mit freundlicher Genehmigung der Firma Thermo Fisher Scientific GmbH.

Für den Test wurden die Seren der Patienten aus der SEBA-Studie bei -20 Grad Celsius gelagert. Die Messungen der insgesamt 350 Seren erfolgte schließlich bei Raumtemperatur.

Für die korrekte Messung höherer Konzentrationen wurden die Seren entsprechend ihrer Konzentrationen entweder im Verhältnis von 1 : 10 (21 µl Serum + 188 µl Dilcup (Verdünnungsmittel der Firma ThermoFisher)) oder 1 : 5 (42 µl Serum + 165 µl Dilcup) entsprechend der Gebrauchsanleitung verdünnt.

Die Reproduzierbarkeit der Messwerte wird vom Hersteller mit Variationskoeffizienten zwischen 3% und 7% für die Messungen mit einem Assay angegeben. Für die

Reproduzierbarkeit von Messungen zwischen verschiedenen Assays werden vom Hersteller Variationskoeffizienten zwischen 6% und 12% angegeben. Die Werte sind dabei abhängig vom Konzentrationsbereich der untersuchten Probe (96).

Die ebenfalls gemessenen Schilddrüsenhormone  $fT_3$ ,  $fT_4$ , TSH und die Antikörper gegen Thyreoperoxidase und Thyreoglobulin wurden mit Assays der Firma Abbott Molecular aus Wiesbaden, Deutschland ermittelt.

### **3.3 Auswertung und Statistik**

Alle erhobenen Daten wurden mit dem Programm Microsoft Excel verwaltet und mit der Software „Statistical package for the social sciences“ (SPSS) der Firma IBM <sup>TM</sup> in der Version 23 statistisch ausgewertet. Wir wurden dabei freundlicherweise von einem Mitarbeiter aus dem Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik der Universitätsmedizin Mainz unterstützt.

Da jeweils das Maß des Zusammenhangs zwischen zwei metrisch skalierten und nicht normal verteilten Variablen bei einem Kollektiv von  $n > 60$  bestimmt werden sollte, wurde der Spearman-Korrelationskoeffizient  $r$  bestimmt (97). Dabei wurde das Signifikanzniveau auf  $\alpha = 0,05$  festgelegt. Folglich werden alle  $p \leq 0,05$  als signifikant betrachtet und mit einem \* gekennzeichnet. Die im Folgenden ermittelten p-Werte sind zweiseitig.

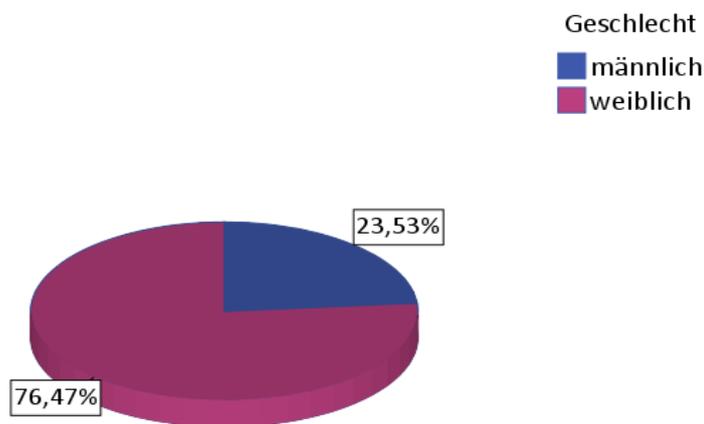
Um die mittleren CgA-Konzentrationen von MB-Patienten mit denen Gesunder zu vergleichen bzw. zwischen Respondern und Non-Respondern zu vergleichen, wurde auf einen signifikanten Unterschied mit dem Mann-Whitney-U-Test geprüft, da es sich um zwei unabhängige Stichproben mit  $n > 40$  handelte, von denen mindestens eine nicht normal verteilt war (98). Die Verteilungen des betrachteten Patientenkollektives sowie der gesunden Kontrollgruppe sind im Anhang aufgeführt.

Die Literaturrecherche wurde mithilfe des Literaturverwaltungsprogramms EndNote Version X9.2 durchgeführt. Dabei wurden vorzugsweise die Suchmaschinen PubMed und Web of Science benutzt.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Beschreibung des Patientenkollektives

Die Geschlechterverteilung im Patientenkollektiv ist in der nachfolgenden **Abbildung 14** dargestellt. Das von uns betrachtete Patientenkollektiv schloss 16 Männer und 52 Frauen ein.

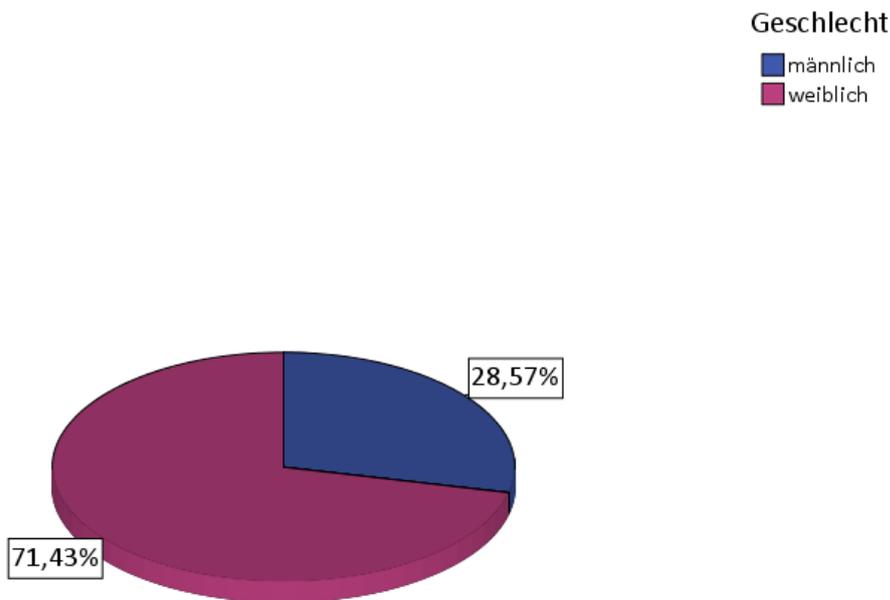


**Abbildung 14:** Kreisdiagramm zur Geschlechterverteilung des Patientenkollektivs

Die jüngste teilnehmende Person war 18, die älteste teilnehmende Person 79 Jahre alt. Das mediane Alter lag bei 47 Jahren.

### 4.2 Beschreibung der Kontrollgruppe

Die gesunde Kontrollgruppe setzte sich aus 49 Personen zusammen. Aus diesem Kollektiv waren 35 Personen weiblich und 14 Personen männlich, was prozentualen Anteilen von  $\approx 71\%$  bzw.  $29\%$  entspricht (siehe **Abbildung 15**). Die jüngste Person war sieben Jahre alt, die älteste 76. Der Medianwert des Alters lag bei 39 Jahren.



**Abbildung 15: Kreisdiagramm zur Geschlechterverteilung der Kontrollgruppe**

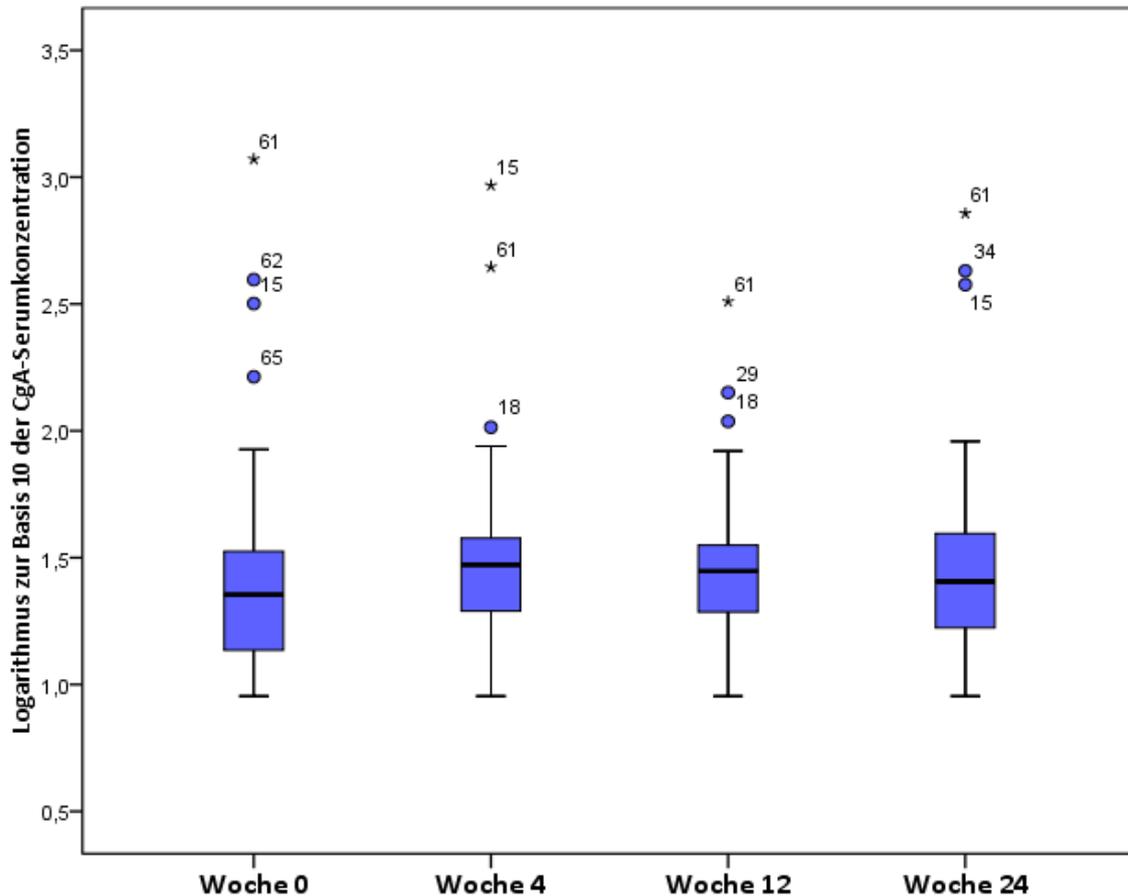
### **4.3 Parameter im zeitlichen Verlauf**

In den folgenden Analysen wurden die Blutproben der Patienten aus Woche 36 außen vorgelassen, da sie bereits nach Abschluss der thyreostatischen Behandlung entnommen wurden.

Von den 70 initial ins Patientenkollektiv aufgenommenen Patienten waren zwei noch vor Therapiebeginn und vier im weiteren Verlauf aus verschiedenen Gründen und zu unterschiedlichen Zeitpunkten bis einschließlich Woche 24 ausgeschieden (vgl. **Abbildung 11**) (6).

### 4.3.1 Verlauf der CgA-Konzentrationen

Nachstehend sind die Verläufe der CgA-Konzentrationen im Patientenserum zu den vier untersuchten Zeitpunkten grafisch und statistisch dargestellt.



**Abbildung 16: Verlauf der CgA-Konzentrationen unter thyreostatischer Therapie über 24 Wochen dargestellt mit Box-Whisker-Plots**

Zur besseren Anschaulichkeit wurden die gemessenen CgA-Werte zur Basis 10 logarithmiert. Der Strich in der Box gibt die mediane CgA-Konzentration an. Die vier Zeitpunkte auf der x-Achse entsprechen Woche 0 (=Visite 1, N=68 Patienten), Woche 4 (=Visite 2, N=67 Patienten), Woche 12 (=Visite 3, N=66 Patienten) und Woche 24 (=Visite 4, N=64 Patienten). Die Zahlen wurden einzelnen Patienten zwecks Anonymisierung zugeordnet und zeigen ausreißende Werte an.

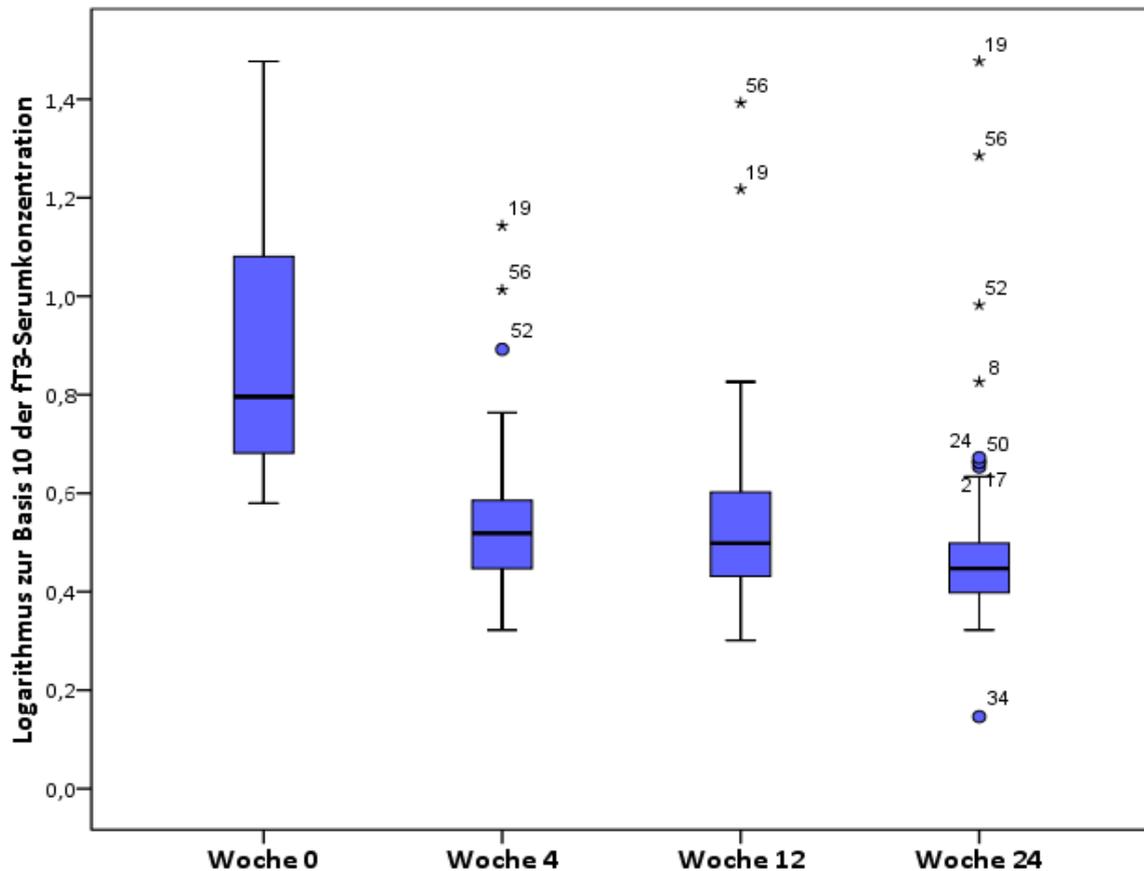
**Tabelle 1: Statistische Analyse der CgA-Spiegel vor und nach thyreostatischer Therapie.**

Die Konzentrationen sind hierbei in der Einheit ng/ml angegeben.

<b>Statistische Maßzahlen</b>	<b>CgA in Woche 0</b>	<b>CgA in Woche 24</b>
<b>N</b>	68	64
<b>Mittelwert</b>	51,68	51,33
<b>Median</b>	22,60	26,51
<b>Standardabweichung</b>	151,76	108,61
<b>Minimum</b>	0,0	0,0
<b>Maximum</b>	1178,0	719,3
<b>Perzentile</b>		
<b>25</b>	13,64	18,61
<b>75</b>	33,51	40,22
<b>95</b>	248,15	305,52

Es zeigt sich zum Ende der Behandlung ein nahezu identischer Wert der mittleren Konzentration wie zu Beginn. Die mediane Chromogranin-Konzentration liegt in Woche 24 zum Abschluss der thyreostatischen Therapie mit 26,51 ng/ml höher als zu Beginn in Woche 0 (22,6 ng/ml).

### 4.3.2 fT<sub>3</sub> - Konzentrationen im zeitlichen Verlauf



**Abbildung 17: Freies Triiodthyronin (fT<sub>3</sub>) im Patientenserum im Behandlungsverlauf von 24 Wochen unter thyreostatischer Therapie dargestellt in Box-Whisker-Plots**

Zur Veranschaulichung wurde aus den Zahlenwerten der gemessenen Konzentrationen der Logarithmus zur Basis 10 gebildet. Der Strich in der Box gibt die mediane fT<sub>3</sub>-Konzentration an, Die vier auf der x-Achse dargestellten Zeitpunkte stellen Woche 0 (= Visite 1, N=68 Patienten), Woche 4 (= Visite 2, N=67 Patienten), Woche 12 (= Visite 3, N=67 Patienten) und Woche 24 (= Visite 4, N=64 Patienten) dar. Die Zahlen wurden einzelnen Patienten zwecks Anonymisierung zugeordnet und zeigen ausreißende Werte an.

Es zeigt sich für die Mehrzahl der teilnehmenden Probanden hingegen im Verlauf der thyreostatischen Therapie der erwartete kontinuierliche Abfall der fT<sub>3</sub> - Konzentration im Serum, bis auf einige ausreißende Werte.

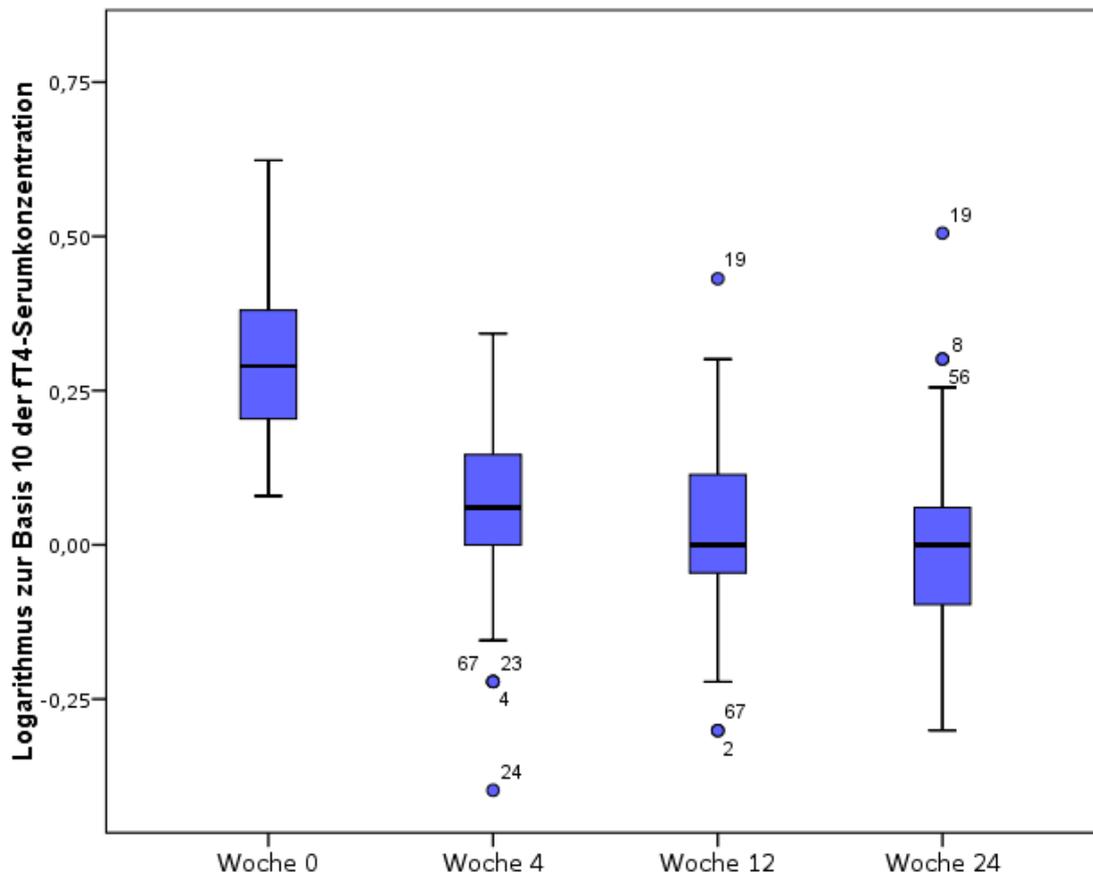
**Tabelle 2: Deskriptive Statistik der fT<sub>3</sub>-Konzentrationen über die vier betrachteten Visiten**

Die Konzentrationen sind hierbei in der Einheit pg/ml angegeben.

Statistische Maßzahlen	fT <sub>3</sub> in Woche 0	fT <sub>3</sub> in Woche 4	fT <sub>3</sub> in Woche 12	fT <sub>3</sub> in Woche 24
<b>N</b>	68	67	66	64
<b>Mittelwert</b>	9,24	3,74	3,90	3,74
<b>Median</b>	6,30	3,30	3,20	2,80
<b>Standardabweichung</b>	6,56	1,79	3,23	4,06
<b>Minimum</b>	3,80	2,10	2,00	1,40
<b>Maximum</b>	30,00	13,90	24,70	30,00
<b>Perzentile</b>				
<b>25</b>	4,80	2,80	2,70	2,50
<b>75</b>	11,90	4,00	3,95	3,17
<b>90</b>	28,42	7,00	6,56	8,87

Anhand der mittleren fT<sub>3</sub>-Serumspiegel ist zu erkennen, dass die mittlere Konzentration von freiem T<sub>3</sub> zum Therapieende weit unterhalb der mittleren Konzentration zum Zeitpunkt des Therapiebeginns liegt. Der mediane fT<sub>3</sub>-Wert ist ebenfalls in Woche 24 erheblich niedriger als in Woche 0. Die unverändert hohen Werte der Maximalkonzentrationen in Woche 0 und Woche 24 lassen sich durch die o.g. Ausreißer erklären.

### 4.3.3 fT<sub>4</sub> - Konzentrationen im Verlauf



**Abbildung 18: fT<sub>4</sub>-Serumspiegel im Verlauf der Therapie über 24 Wochen in Box-Whisker-Plots**

Der schwarze Strich in der Box gibt die mediane fT<sub>4</sub>-Konzentration an. Dargestellt sind die gemessenen Werte für die vier Zeitpunkte Woche 0 (=Visite 1, N=68 Patienten), Woche 4 (=Visite 2, N=67 Patienten), Woche 12 (=Visite 3, N=67 Patienten) und Woche 12 (=Visite 4, N=64 Patienten). Die Zahlen wurden einzelnen Patienten zwecks Anonymisierung zugeordnet und zeigen ausreißende Werte an.

Die Serumspiegel an freiem Thyroxin fallen wie erwartet im Verlauf der Behandlung der Basedow'schen Erkrankung ab. Besonders stark sinkt die Konzentration bei Beginn der Therapie (Woche 4) verglichen mit dem unbehandelten Zustand (Woche 0) ab. Auch bei diesen Werten gibt es einzelne Ausreißer.

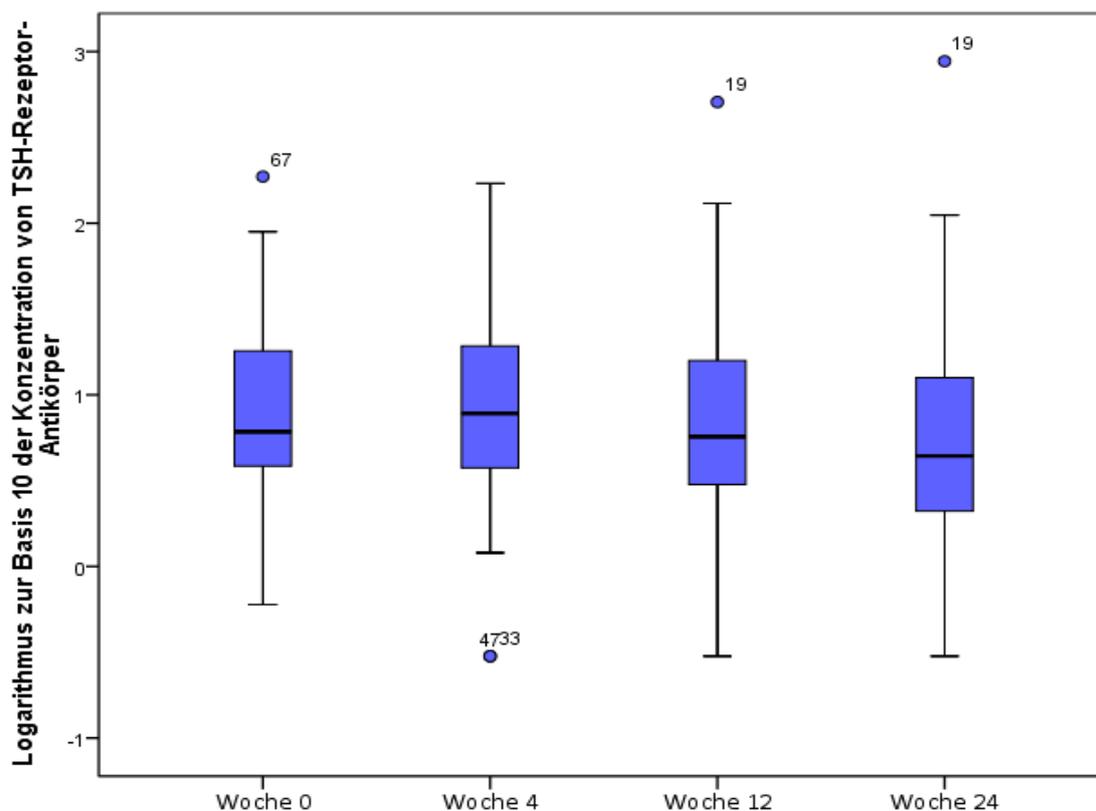
**Tabelle 3: Verteilung und statistische Maßzahlen für die fT<sub>4</sub>-Werte im zeitlichen Verlauf**

Die Konzentrationen sind hierbei in der Einheit µg/ml angegeben.

Statistiken	fT <sub>4</sub> Woche 0	fT <sub>4</sub> Woche 4	fT <sub>4</sub> Woche 12	fT <sub>4</sub> Woche 24
<b>N</b>	68	67	66	64
<b>Mittelwert</b>	2,12	1,18	1,10	1,05
<b>Median</b>	1,95	1,20	1,00	1,00
<b>Standardabweichung</b>	0,67	0,36	0,39	0,41
<b>Minimum</b>	1,20	0,40	0,50	0,50
<b>Maximum</b>	4,20	2,20	2,70	3,20
<b>Perzentile</b> 25	1,60	1,00	0,90	0,80
75	2,37	1,40	1,30	1,17
95	4,05	1,96	1,80	1,95

Mittel- und Medianwert der freien Thyroxin-Serumspiegel sinken von Visite 1 (=Woche 0) bis Visite 4 (=Woche 24) kontinuierlich ab. Die wieder ansteigenden Maximalwerte sind ebenfalls durch statistische Ausreißer zu erklären.

#### 4.3.4 TSH-R-AK-Serumspiegel im Verlauf



**Abbildung 19: Serumkonzentrationen der TSH-R-AK im Verlauf von 24 Wochen unter thyreostatischer Therapie in Box-Whisker Plots**

Um die Darstellung anschaulicher zu machen wurde der Logarithmus der Werte zur Basis 10 gebildet. Der schwarze Strich in der Box gibt die mediane Konzentration an. Dargestellt sind die gemessenen Werte für die vier Zeitpunkte Woche 0 (=Visite 1, N=68 Patienten), Woche 4 (=Visite 2, N=67 Patienten), Woche 12 (=Visite 3, N=67 Patienten) und Woche 12 (=Visite 4, N=64 Patienten). Die Zahlen wurden einzelnen Patienten zwecks Anonymisierung zugeordnet und zeigen ausreißende Werte an.

Der Verlauf der Serumspiegel der Antikörper gegen den TSH-Rezeptor kann besser anhand der Verteilung und statistischen Maßzahlen in **Tabelle 4** abgeschätzt werden.

In **Tabelle 4** zeigt sich eine kontinuierliche Abnahme der gemessenen medianen TSH-R-AK-Werte von 6,81 in Woche 0 auf 4,63 in Woche 24. Gleichzeitig steigt der Mittelwert der gemessenen TRAK-Spiegel in Woche 24 fast auf das Doppelte des Mittelwertes in Woche 0 an. Letzteres lässt sich durch die extremen Ausreißer (siehe Maximalwerte) von Patient Nr. 19 in Woche 12 und 24 erklären.

Tabelle 4: Die TSH-R-AK-Werte im Verlauf der Therapie und Beschreibung durch statistische Maßzahlen

Statistiken	TSH-R-AK in Woche 0	TSH-R-AK in Woche 4	TSH-R-AK in Woche 12	TSH-R-AK in Woche 24
N	68	67	66	64
Mittelwert	16,86	17,92	25,83	28,99
Median	6,81	7,48	7,06	4,63
Standardabweichung	32,53	38,57	88,88	144,24
Minimum	0,60	0,0	0,0	0,0
Maximum	243,0	271,50	693,90	1149,0
Perzentile 25	3,84	3,61	3,16	1,74
75	16,09	15,39	14,86	11,63
95	65,86	70,13	137,69	80,16

## 4.4 Vergleiche verschiedener Gruppen im Hinblick auf CgA

### 4.4.1 Vergleich der CgA-Konzentrationen von MB-Patienten und Gesunden

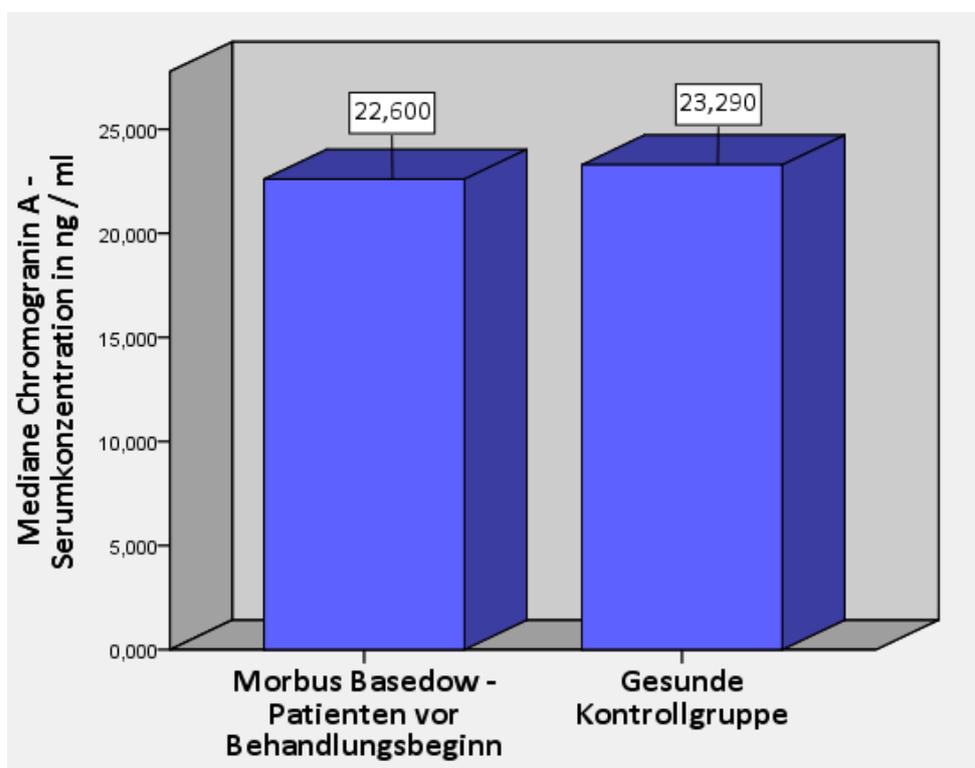


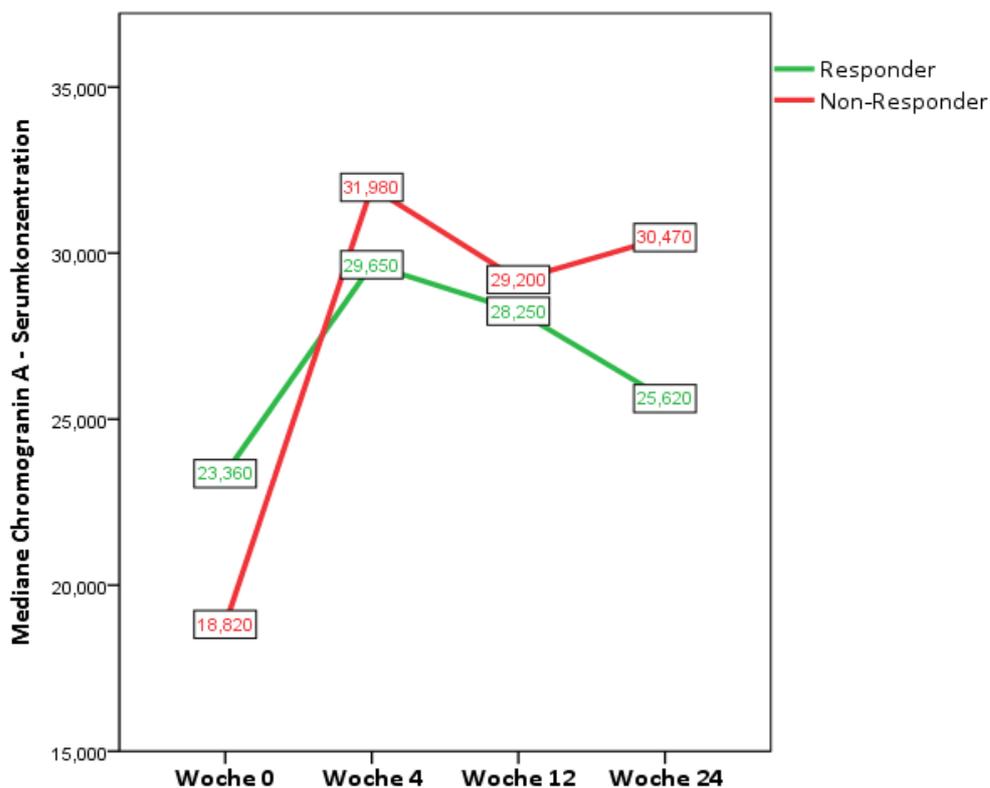
Abbildung 20: Mediane CgA-Konzentration der Kontrollgruppe (N=49) und des MB-Patientenkollektives vor Therapiebeginn (N=68 in Woche 0).

Im Kasten eingerahmt über den Säulen ist die mediane CgA-Konzentration in ng / ml für die jeweilige Gruppe angegeben.

**Abbildung 20** zeigt die mediane CgA-Konzentration unseres Patientenkollektives vor Beginn der thyreostatischen Behandlung mit Methimazol und die mediane CgA-Konzentration unserer Kontrollgruppe. Wir fanden keinen signifikanten Unterschied in der CgA-Konzentration zwischen der gesunden Kontrollgruppe und dem MB-Patientenkollektiv vor Beginn der thyreostatischen Therapie (Woche 0 = Visite 1) ( $p=0,16$ ).

#### 4.4.2 Vergleich der CgA-Konzentrationen von Respondern und Non-Respondern

Die **Abbildung 21** zeigt den Verlauf der medianen CgA-Serumkonzentrationen im Behandlungsverlauf und stellt dabei getrennt die medianen Konzentrationen für die Patienten dar, die in Woche 24 (= Visite 4) als Therapie-Responder klassifiziert wurden sowie für die Non-Responder.



**Abbildung 21: Mediane CgA-Serumkonzentrationen unter 24 Wochen thyreostatischer Therapie getrennt dargestellt für Therapie-Responder sowie Non-Responder**

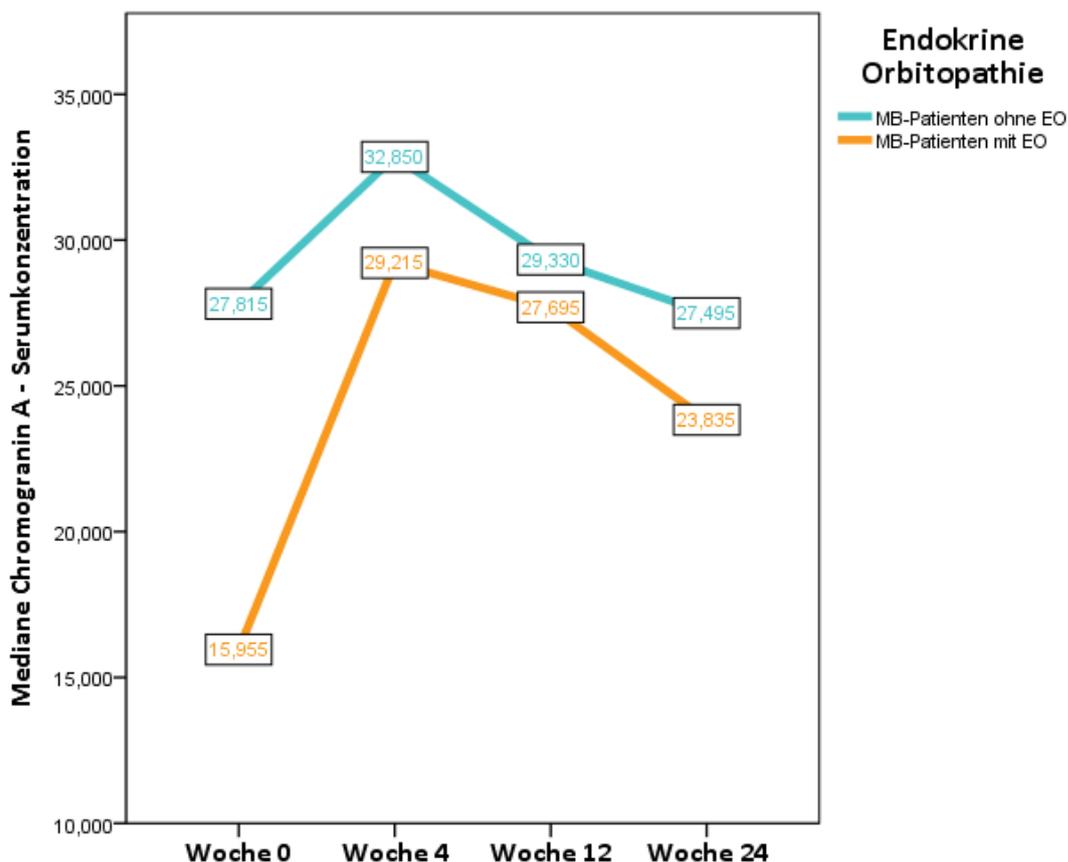
Die CgA-Konzentration ist hierbei in der Einheit ng/ml angegeben. Es ist zu beachten, dass die Y-Achse zwecks Anschaulichkeit neu skaliert wurde und bei 15 ng/ml beginnt. Es wurden hierbei in Woche 0 (=Visite 1) N=68 Patienten betrachtet, respektive in Woche 4 (=Visite 2) N=67 Patienten, in Woche 12 (=Visite 3) N=66 Patienten und in Woche 24 (=Visite 4) N=64 Patienten.

Wir fanden zu keinem Zeitpunkt einen statistisch signifikanten Unterschied der CgA-Serumkonzentrationen zwischen den Patienten, die in Woche 24 (= Visite 4) als Responder klassifiziert wurden und den Non-Respondern (vgl. Tabelle 5).

**Tabelle 5: Unterschiede der CgA-Konzentration zwischen Respondern und Non-Respondern**

Statistik des Mann-Whitney-U-Tests	p-Wert (2-seitig)
Woche 0	0,88
Woche 4	0,80
Woche 12	0,85
Woche 24	0,92

#### 4.4.3 Vergleich der CgA-Konzentrationen von Patienten mit und ohne Endokrine Orbitopathie



**Abbildung 22: Mediane CgA-Serumkonzentrationen unter 24 Wochen thyreostatischer Therapie getrennt dargestellt für Basedow-Patienten mit und ohne Endokrine Orbitopathie**

Die CgA-Konzentration ist hierbei in der Einheit ng/ml angegeben. Es ist zu beachten, dass die Y-Achse zwecks Anschaulichkeit neu skaliert wurde und bei 10 ng/ml beginnt. Es wurden hierbei in Woche 0 (=Visite 1) N=68 Patienten betrachtet, respektive in Woche 4 (=Visite 2) N=67 Patienten, in Woche 12 (=Visite 3) N=66 Patienten und in Woche 24 (=Visite 4) N=64 Patienten.

Die **Abbildung 22** zeigt die Verläufe der medianen CgA-Serumkonzentrationen im Behandlungsverlauf für jene MB-Patienten mit und jene ohne Endokrine Orbitopathie.

In Woche 0 (= Visite 1) fanden wir einen signifikanten Unterschied der CgA-Konzentrationen zwischen MB-Patienten mit Endokriner Orbitopathie und solchen ohne ( $p = 0,013$ ). Zu den darauffolgenden Zeitpunkten zeigte sich dieser signifikante Unterschied nicht mehr (vgl. **Tabelle 6**).

**Tabelle 6: Unterschied der CgA-Konzentration zwischen Patienten mit und ohne Endokriner Orbitopathie**

Statistik des Mann-Whitney-U-Tests	p-Wert (2-seitig)
Woche 0	0,01 *
Woche 4	0,21
Woche 12	0,63
Woche 24	0,54

## 4.5 CgA im Zusammenhang mit Parametern des Morbus Basedow

### 4.5.1 fT<sub>3</sub> und CgA

Zu keinem Zeitpunkt zeigten die von uns gemessenen CgA-Konzentrationen eine statistisch signifikante Korrelation mit den Werten von freiem T<sub>3</sub> im Serum der Patienten.

**Tabelle 7: Korrelation von fT<sub>3</sub> und CgA**

Woche	N	Korrelationskoeffizient $r$ nach Spearman	p-Wert (2-seitig)
0	68	- 0,05	0,67
4	67	- 0,1	0,44
12	66	0,1	0,46
24	64	- 0,1	0,46

## 4.5.2 fT<sub>4</sub> mit CgA

**Tabelle 8: Korrelation von fT<sub>4</sub> und CgA**

Woche	N	Korrelationskoeffizient <i>r</i> nach Spearman	p-Wert (2-seitig)
0	68	- 0,04	0,73
4	67	- 0,14	0,91
12	66	0,01	0,48
24	64	- 0,06	0,64

Wir fanden zu keinem untersuchten Zeitpunkt eine signifikante Korrelation zwischen den CgA-Serumspiegeln und den Thyroxin-Werten.

## 4.5.3 TSH-R-AK und CgA

**Tabelle 9: Korrelation von TRAK und CgA**

Woche	N	Korrelationskoeffizient <i>r</i> nach Spearman	p-Wert (2-seitig)
0	68	0,07	0,54
4	67	0,18	0,14
12	66	0,06	0,59
24	64	0,14	0,24

Es zeigte sich zu keinem der von uns betrachteten Zeitpunkte eine statistisch signifikante Korrelation von Chromogranin A und Autoantikörpern gegen den TSH-Rezeptor.

## 4.5.4 Sonstige Ergebnisse

Wir untersuchten unsere Daten ebenfalls auf Zusammenhänge zwischen CgA und anderen gängigen Parametern des MB wie TSH, Thyreoglobulin (TGB), Antikörpern gegen Thyreoglobulin (TAK) sowie Antikörpern gegen Thyreoperoxidase (TPO) zu den vier Visiten.

Zu keinem Zeitpunkt fanden wir eine statistisch signifikante Korrelation. Die genauen Ergebnisse für den Korrelationskoeffizienten  $r$  sowie die  $p$ -Werte sind im Anhang aufgeführt.

## 4.6 Chromogranin A und andere serologische Parameter

Im Rahmen einer der Nebenfragestellungen dieser Dissertation untersuchten wir, ob Zusammenhänge existieren zwischen CgA und anderen serologischen Parametern der Patienten, die sich nicht speziell auf den MB beschränken.

### 4.6.1 CgA und Leukozytenzahlen

Tabelle 10: Korrelation von CgA und Leukozyten

Woche	N	Korrelationskoeffizient $r$ nach Spearman	$p$ -Wert (2-seitig)
0	68	0,01	0,93
4	67	0,07	0,54
12	66	- 0,04	0,72
24	64	- 0,02	0,84

Wir fanden keine signifikante Korrelation zu irgendeinem Zeitpunkt zwischen den Leukozytenzahlen im peripher-venösen Blut und den von uns gemessenen CgA-Werten.

## 4.6.2 CgA und Bilirubin

Tabelle 11: Korrelation von CgA und Bilirubin

Woche	N	Korrelationskoeffizient $r$ nach Spearman	p-Wert (2-seitig)
0	68	0,14	0,23
4	67	- 0,05	0,69
12	66	0,02	0,83
24	64	- 0,07	0,95

Es zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang zwischen den CgA-Spiegeln und den gemessenen Bilirubinwerten der MB-Patienten.

## 4.7 Chromogranin A und Vitalparameter

Wie eingangs ebenfalls formuliert untersuchten wir im Rahmen der Nebenfragestellung u.a. ob die CgA-Spiegel mit den gemessenen Vitalparametern der MB-Patienten korreliert.

### 4.7.1 CgA und arterieller Blutdruck

#### 4.7.1.1 CgA und systolischer Blutdruck

Tabelle 12: Korrelation von CgA und systolischem Blutdruck

Woche	N	Korrelationskoeffizient $r$ nach Spearman	p-Wert (2-seitig)
0	68	0,16	0,18
4	67	0,004	0,97
12	66	0,18	0,13
24	64	0,07	0,58

Es konnte von uns zu keinem der oben genannten Zeitpunkte ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen CgA und dem systolischen arteriellen Blutdruck der Patienten beobachtet werden.

#### 4.7.1.2 CgA und diastolischer Blutdruck

**Tabelle 13: Korrelation von CgA und diastolischem Blutdruck.**

Woche	N	Korrelationskoeffizient $r$ nach Spearman	p-Wert (2-seitig)
<b>0</b>	68	- 0,03	0,82
<b>4</b>	67	- 0,15	0,23
<b>12</b>	66	0,1	0,48
<b>24</b>	64	- 0,14	0,28

Ebenfalls besteht kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen den CgA-Werten und dem diastolischen Blutdruck.

#### 4.7.2 CgA und Herzfrequenz

**Tabelle 14: Korrelation von CgA und Herzfrequenz**

Woche	N	Korrelationskoeffizient $r$ nach Spearman	p-Wert (2-seitig)
<b>0</b>	68	0,00	0,99
<b>4</b>	67	- 0,24	0,048 *
<b>12</b>	66	- 0,1	0,40
<b>24</b>	64	- 0,17	0,17

\* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 signifikant.

Wir fanden in Woche 4 (=Visite 2) eine signifikante Korrelation von CgA und dem Puls der Patienten ( $r = -0,24$ ;  $p=0,04$ ). An den anderen betrachteten Zeitpunkten zeigte sich dieser Zusammenhang nicht.

## 4.8 Chromogranin A und demografische Daten

### 4.8.1 CgA und Alter

Tabelle 15: Korrelation von CgA und Alter

Korrelation nach Spearman	CgA in Woche 24
Alter	0,29 *
p-Wert (2-seitig)	0,02
N	64

\* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,02 (2-seitig) signifikant.

Wir fanden eine statistisch signifikante Korrelation ( $p = 0,02$ ) zwischen dem Alter der teilnehmenden Patienten und der Höhe der gemessenen CgA-Serumwerte. Da die Altersabstände der Patienten gleichbleibend sind, nahmen wir die CgA Werte von einem einzigen Zeitpunkt.

### 4.8.2 CgA und Körpergewicht

Tabelle 16: Korrelation von CgA und Körpergewicht

Woche	N	Korrelationskoeffizient $r$ nach Spearman	p-Wert (2-seitig)
0	68	0,01	0,90
4	67	- 0,07	0,56
12	66	- 0,08	0,48
24	64	0,01	0,91

Auch bei der Untersuchung vom Körpergewicht der Patienten im Verlauf der thyreostatischen Therapie sowie der Chromogranin-A-Spiegel ergab sich bei unseren Berechnungen keine statistisch signifikante Korrelation.

### 4.8.3 CgA und Körpergröße

Tabelle 17: Korrelation von CgA und Körpergröße

Woche	N	Korrelationskoeffizient $r$ nach Spearman	p-Wert (2-seitig)
0	68	0,18	0,14
4	67	- 0,12	0,33
12	66	- 0,11	0,36
24	64	- 0,03	0,82

Es besteht kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen den CgA-Spiegeln der Teilnehmer in unserem Patientenkollektiv und der Körpergröße.

## 5 Diskussion

Im Rahmen der Arbeiten für diese Dissertation werteten wir ca. 350 Blutproben aus einem Kollektiv von 68 Patienten mit Morbus Basedow sowie 49 Blutproben einer gesunden Kontrollgruppe hinsichtlich der CgA-Spiegel aus. Die Patienten wurden in der Schilddrüsenambulanz an der Universitätsmedizin behandelt und bei fünf Visiten ausführlich untersucht. Eingang in unsere Betrachtungen fanden alle Visiten außer der letzten, da diese nach Ende der thyreostatischen Therapie lag und lediglich eine Nachkontrolle darstellte.

Unser Patientenkollektiv wies einen Frauenanteil von ca. 76% und folglich einen Männeranteil von 24% auf. Ein gehäuftes Vorkommen der Basedow'schen Erkrankung bei Frauen ist auch in der Literatur schon oft beschrieben worden (29). Während je nach Quelle in der Literatur der Morbus Basedow ca. als fünf mal häufiger bei Frauen als bei Männern gilt, so ist im Falle der von uns betrachteten Gruppen das weibliche Geschlecht 3,25 mal häufiger als das männliche betroffen. Unser Patientenkollektiv war im Median 47 Jahre, die gesunde Kontrollgruppe 39 Jahre alt. In der gesunden Kontrollgruppe waren ca. 71% weiblichen und 29% männlichen Geschlechts.

### 5.1 Parameter im zeitlichen Verlauf

In Kapitel 4.1 wurden zunächst ausgewählte Parameter in ihrem Verlauf während der von uns untersuchten vier Visiten dargestellt. Wie es bei einer adäquaten Behandlung des Morbus Basedow mit titrierter thyreostatischer Pharmakotherapie zu erwarten war, fielen die gemessenen medianen Serumkonzentration von  $fT_3$ ,  $fT_4$  und TRAK im Behandlungsverlauf bei den Therapierespondern ab.

Es zeigte sich aber bei den von uns gemessenen CgA-Konzentrationen ein heterogenes Bild: Der von uns erwartete klare Abfall der Serumspiegel im Lauf der Behandlung blieb aus. Die Verläufe zeigten sich stattdessen variabel.

Die von Al Shoumer et al. beschriebenen klaren Abfälle der CgA-Spiegel sowie die klaren Unterschiede der medianen Konzentration zwischen Patienten- und Kontrollgruppe (5) fanden wir in unserer Arbeit nicht. Die Divergenz dieser Ergebnisse

kann durch eine Reihe von Faktoren, Messfehlern oder systematischen Abweichungen bedingt sein, auf die im Folgenden näher eingegangen werden soll.

## **5.2 Vergleiche verschiedener Gruppen im Hinblick auf CgA**

Wir fanden, dass sich die CgA-Konzentrationen zwischen unserem Patientenkollektiv und unserer gesunden Kontrollgruppe nicht signifikant unterschieden.

Ferner existierten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den CgA-Konzentrationen von jenen Patienten, die sich in Woche 24 als Therapie-Responder zeigten und den Non-Respondern - weder vor Behandlungsbeginn noch im Verlauf der thyreostatischen Therapie.

Diese beiden Erkenntnisse lassen leider an der Eignung von CgA als Biomarker des MB grundlegende Zweifel aufkommen. Die ursprüngliche Idee, dass ein vor oder kurz nach Therapiebeginn gemessener CgA-Wert möglicherweise helfen könnte, die Wahrscheinlichkeit eines Ansprechens auf die thyreostatische Therapie zu bestimmen, lässt sich auf der Basis unserer Daten nicht erhärten.

Wichtig ist es zu betonen, dass wir hiermit keinesfalls CgA generell eine Eignung als Biomarker des MB absprechen wollen. Es ist viel mehr zutreffender zu sagen, dass sich aus unseren Daten lediglich nicht eine Eignung ableiten lässt.

Interessanterweise zeigte sich ein hoch signifikanter Unterschied der CgA-Konzentrationen zwischen den MB-Patienten mit Endokriner Orbitopathie und solchen ohne ( $p=0,01$ ). Dieser Unterschied zeigte sich jedoch lediglich vor dem Therapiebeginn (=Visite 1 / Woche 0) und zu den späteren Zeitpunkten nicht mehr.

Bedauerlicherweise lässt sich aus unseren Daten nicht mehr erkennen, zu welchem Zeitpunkt die Endokrine Orbitopathie bei den behandelten Patienten aufgetreten war sondern nur, ob diese vorhanden war oder nicht. Aufgrund der hohen Signifikanz des Unterschieds lässt sich nur mutmaßen, ob die CgA-Bestimmung möglicherweise bei noch unbehandelten MB-Patienten geeignet sein könnte, um die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer EO abzuschätzen. Hierzu bräuchte es aber definitiv noch weitere Studien, die speziell diese Fragestellung bzw. diesen Zusammenhang untersuchen. Hilfreich wäre es dabei, nicht nur die CgA-Werte sondern auch die EO im Verlauf, d.h. zu mehreren Zeitpunkten zu erfassen und zu quantifizieren.

### 5.3 Zusammenhang von CgA mit Krankheitsparametern bei MB

Al Shoumer et al. berichten in ihrer Studie von 2009, dass sie eine statistisch signifikante positive Korrelation von CgA mit  $fT_3$  und  $fT_4$  im Serum der von ihnen behandelten Patienten beobachten hätten. Auf eine Korrelation mit Autoantikörpern gegen den TSH-Rezeptor scheinen Al Shoumer et al. ihre Daten gar nicht untersucht zu haben, bzw. letztere scheinen im Rahmen der von ihnen berichteten zwei Studien gar nicht gemessen worden zu sein.

Dies ist als kritischer Punkt beim Design bzw. der Auswertung dieser kuwaitischen Studie anzumerken, handelt es sich doch bei den genannten Autoantikörpern um die kausalen Agenzien in der Pathogenese des MB. Um CgA hinsichtlich einer möglichen Verwendung als Biomarker für die Erkrankung zu prüfen ist eine Messung der TSH-R-Abs und die Untersuchung auf eine Korrelation mit CgA aus unserer Sicht unerlässlich. Es sollte auch erwähnt werden, dass die kuwaitischen Studien von 2009 ein deutlich kleineres Patientenkollektiv untersuchten als wir.

Darüber hinaus bleibt unklar, ob überhaupt alle Patienten im Kollektiv von Al Shoumer an Morbus Basedow litten - es wird hier lediglich von hyperthyreoten Patienten gesprochen. Unglücklicherweise gelang es uns auch durch Anfragen bei den Autoren der kuwaitischen Studie nicht mehr im Nachhinein diese Fragen klären zu können, da Kamal Al Shoumer leider bereits 2018 verstarb.

Ferner scheinen die CgA-Konzentrationen lediglich vor Beginn und nach Ende der thyreostatischen Medikation gemessen worden zu sein, während sie im Rahmen unserer Auswertung der Patientenserien auch mehrfach von Blutproben aus der laufenden Pharmakotherapie bestimmt werden konnten.

In unserer Arbeit konnten wir keine statistisch signifikante Korrelation von CgA mit freiem  $T_3$ , freiem Thyroxin noch mit den gemessenen TSH-R-AK-Spiegeln der Erkrankten finden.

Ebenfalls fanden wir keine signifikante Assoziation mit den TSH-, TAK-, TGB- und TPO-Spiegeln der Patienten. Auf der Basis unserer Datenlage scheint CgA folglich nicht geeignet als Biomarker für MB zu sein.

Allerdings ist daraus selbstverständlich keine generelle Uneignung von CgA ableitbar, da andere Studien, zur Untersuchung dieser Fragestellung durchaus in der Zukunft zu anderen Ergebnissen kommen mögen.

Ein Grund hierfür mag auch in der extremen Beeinflussbarkeit der CgA-Konzentration durch die mannigfaltigen Faktoren liegen, die in Kapitel 2 ausführlich dargestellt wurden. So können diverse Faktoren wie körperliche Anstrengung, der Tageszeitpunkt der Messung sowie das zur Messung der CgA-Spiegel verwendete Messverfahren zu unterschiedlichen Messergebnissen führen.

So wurde der CgA-Gehalt im Rahmen dieser Arbeit über den in Kapitel 3 beschriebenen Immunoassay der Firma BRAHMS Thermo Fisher ermittelt. Al Shoumer et. al hingegen nutzten einen ELISA der Firma Dako A/S aus Glostrup, Dänemark (5).

Ferner können sowohl die Verfasser der kuwaitischen Studie als auch dieser Arbeit lediglich nach bestem Gewissen sagen, dass ihnen keine Begleiterkrankung oder Komedikation der teilnehmenden Probanden bekannt gewesen ist – eine definitive Sicherheit ist hier jedoch natürlich nicht gegeben.

Es kann spekuliert werden, dass CgA als Molekül möglicherweise zu anfällig für Störungen durch andere Faktoren ist, als dass es isoliert als Biomarker bei Morbus Basedow genutzt werden könnte.

Auffällig ist, dass Stand Juli 2019 bisher anscheinend noch keine andere wissenschaftliche Arbeit die Ergebnisse von Al Shoumer aus 2009 reproduzieren konnte. Möglicherweise liegt dem der sog. Publication bias zugrunde, der besagt, dass häufig nur positive Ergebnisse – wie neue statistisch signifikante Korrelationen oder wirksame Interventionen mit großer Effektstärke etc. publiziert werden und die Studien, die keine signifikanten Ergebnisse finden, viel zu häufig nicht publiziert werden. So entsteht sukzessive ein verzerrtes Bild der Realität in der Literatur (99).

## **5.4 Zusammenhang von CgA mit anderen serologischen Parametern**

Wie in Kapitel 3.1 näher erläutert wurde den Teilnehmern bei jeder Visite Blut entnommen, das (unter anderem) routinemäßig hinsichtlich der Leukozytenzahlen und

des Bilirubins untersucht wurde, um unerwünschte Arzneimittelwirkung im Rahmen der thyreostatischen Medikation auszuschließen.

Wir untersuchten die gemessenen Leukozytenzahlen und die Höhe der Bilirubinspiegel auf einen Zusammenhang mit den ermittelten CgA-Werten. Dabei konnten wir für beides zu keinem Zeitpunkt einen statistisch signifikanten Zusammenhang finden.

Dies ist – insbesondere im Hinblick auf die Bilirubinwerte – kein überraschendes Ergebnis: In der Literatur sind abnorme CgA-Serumspiegel im Zusammenhang mit hepatischen Erkrankungen lediglich für chronische Hepatitiden, Leberzirrhose und Hepatocelluläre Karzinome vorbeschrieben (3). In dieser Hinsicht stehen unsere Ergebnisse im Einklang mit dem bisherigen Stand in der Literatur.

## **5.5 Zusammenhang CgA mit demografischen Daten und Vitalparametern**

Anders als Al Shoumer et al. konnten wir einen statistisch signifikanten Zusammenhang von CgA und dem Alter der Probanden zeigen ( $r = 0,29$ ;  $p = 0,02$ ).

Aus der Veröffentlichung der University of Kuwait von 2009 geht nicht hervor, welches Alter in den Ein- und Ausschlusskriterien formuliert worden war. Lediglich ein Durchschnittsalter von 36 Jahren wurde dort für das Patientenkollektiv sowie die Kontrollgruppe angegeben (5).

Über das Ergebnis von Al Shoumer kann in Ermangelung von Informationen lediglich spekuliert werden. Eine mögliche Erklärung für die von uns gefundene signifikante Korrelation von CgA mit dem Alter könnten die vielen verschiedenen Erkrankungen sein, die (wie unter Kapitel 2.5 beschrieben) ebenfalls mit erhöhten CgA-Spiegeln einher gehen können. Es gibt es eine Reihe von Erkrankungen wie arterieller Hypertonie uvm., die mit CgA-Konzentrationserhöhungen assoziiert sind und gehäuft im Alter auftreten. Ferner ist eine Erhöhung der CgA-Spiegel durch eine Erniedrigung der Glomerulären Filtrationsrate, zu der es mit zunehmendem Alter kommt, schon in der Literatur beschrieben (3). Dies wäre eine plausible Erklärung für unser Ergebnis.

Wir fanden abgesehen davon keine statistisch signifikante Korrelation von CgA mit den anderen untersuchten anthropometrischen Daten bzw. Vitalparametern wie

Körpergröße, Körpergewicht oder arteriellem Blutdruck. In Woche 4 fanden wir eine inverse Korrelation von CgA und der Herzfrequenz ( $r = -0,24$ ;  $p = 0,048$ ). Da sich dieser Zusammenhang zu den anderen Zeitpunkten nicht zeigte, müssen wir am ehesten von einer zufallsbedingten Korrelation ausgehen.

In der Literatur sind zumindest bei CgA-knockout-Mäusen signifikant erhöhte Herzfrequenzen beschrieben (100). Dass wir einen solchen Zusammenhang nicht finden konnten, kann an der oft schwierigen Übertragbarkeit von tierexperimentellen Studien und Erkenntnissen auf den Menschen liegen.

Auch die von Sahu et al. beschriebene Überexprimierung von CgA bei arterieller Hypertonie bezog sich auf Beobachtungen am Mausmodell und sind deshalb ebenfalls aus Gründen der schwierigen Übertragbarkeit zu hinterfragen. Beim Menschen sind unterschiedliche Ergebnisse in der Literatur hinsichtlich des Zusammenhangs von CgA und arteriellem Blutdruck beschrieben: Während Mahapatra et al. dem CgA-Derivat Catestatin eine große Bedeutung bei der Entstehung von essentieller Hypertonie beimessen (4) so sind beim Menschen für das Vorläufermolekül, CgA selbst, schon wiederholt keine signifikant veränderten Spiegel bei Menschen mit Bluthochdruck beschrieben worden (101).

## 5.6 Ausblick

Hinsichtlich der Verwendbarkeit von CgA als Biomarker bei Autoimmunhyperthyreosen ist es schwierig aufgrund unserer Datenlage eine abschließende Aussage zu treffen.

Um mehr Aussagekraft bezüglich der Eignung von CgA als Parameter der Basedow'schen Erkrankung zu erlangen, wäre eine weitere klinische Studie – idealerweise mit größerem Basedow-Kollektiv und streng standardisierten Messbedingungen (insbesondere bezüglich des Zeitpunktes der Messung, Nüchternheit der Probanden, hoher Vergleichbarkeit des Messverfahrens etc.) von Vorteil. Wünschenswert wären dann strenge Ein- und Ausschlusskriterien sowohl für die Patienten- sowie die Kontrollgruppe hinsichtlich all der genannten Erkrankungen oder Zustände, die ebenfalls als Störfaktor Einfluss auf die CgA-Konzentrationen nehmen können.

Es bleibt zu hoffen, dass der interessante Unterschied der CgA-Konzentrationen zwischen MB-Patienten mit und ohne EO Anlass zu weiteren Untersuchungen sein möge. Möglicherweise könnte CgA für Behandler eher als Marker einer EO denn als genereller Marker für MB bzw. die Wahrscheinlichkeit der Therapieresponse geeignet sein. Da jedoch in den letzten Jahren mit der Entwicklung des Panels von Lysozym C, Lacritin und Zink-Alpha-Glykoprotein 1 ebenfalls andere Marker für die EO ermittelt wurden, bleibt durch weitere Studien zu klären, ob CgA ähnlich gut oder möglicherweise sogar besser geeignet sein könnte.

## 6 Zusammenfassung

Bei der Immunhyperthyreose Morbus Basedow kann es für Behandler schwierig sein, das Ansprechen des Patienten auf die Therapie abzuschätzen.

In dieser Arbeit wurde Chromogranin A als möglicher Biomarker bei der Erkrankung Morbus Basedow untersucht. Dazu analysierten wir ca. 350 Blutproben eines Kollektivs von initial 68 Basedow-Patienten, die an der Schilddrüsenambulanz der Universitätsmedizin Mainz für 6 Monate thyreostatisch behandelt wurden, sowie Blutproben von 49 gesunden Kontrollen.

Die Patienten waren zu fünf Zeitpunkten vor, während und nach medikamentöser Therapie mit Methimazol untersucht worden und hatten sich zu Blutproben bereit erklärt. Da die fünfte Visite lediglich eine Nachkontrolle darstellte, analysierten wir die Ergebnisse der vier vorigen Visiten für diese Dissertation.

Es gab keinen signifikanten Unterschied in der CgA-Konzentration zwischen Gesunden und dem Patientenkollektiv. Ferner zeigten sich nicht die erwarteten signifikanten Unterschiede der CgA-Konzentrationen zwischen Therapie-Respondern und Non-Respondern - weder vor noch nach Behandlungsbeginn.

Wir fanden, dass die CgA-Konzentrationen im Verlauf einer thyreostatischen Behandlung sehr variabel verlaufen. Die von uns erwartete klare Abnahme im Behandlungsverlauf blieb aus.

Eine statistisch signifikante Korrelation zwischen CgA und anderen Aktivitätsparametern (fT<sub>3</sub>, fT<sub>4</sub> und TSH-R-AK) existierte zu keinem Zeitpunkt.

Unsere Ausgangshypothese, dass CgA als Biomarker für die Erkrankung von Morbus Basedow geeignet sein könnte, können wir auf Basis unserer Datenlage nicht bestätigen. Limitierende Faktoren könnten dabei jedoch die Kollektivgröße, das Studiendesign und unbekanntes Begleiterkrankungen der Probanden sein. Wie erwartet fanden wir in unserem Kollektiv keine signifikante Korrelation zwischen den gemessenen CgA-Spiegeln und der Leukozytenzahl sowie dem Bilirubingehalt im Blut der Patienten.

Als Nebenfragestellung wurde in dieser Dissertation untersucht, ob CgA mit den demografischen Daten Alter, Größe, Gewicht sowie den Vitalparametern arterieller

Blutdruck und Herzfrequenz der Basedow-Patienten korreliert. Wir fanden eine statistisch signifikante Korrelation zwischen CgA und dem Alter von mäßiger Effektstärke ( $r=0,29$ ;  $p=0,02$ ).

Auch diese könnte durch unbekanntes Begleiterkrankungen oder eine Erniedrigung der Glomerulären Filtrationsrate zu erklären sein, die im Alter eher auftreten als bei jungen Menschen und Einfluss auf den Stoffwechsel des Moleküls CgA haben. Ferner fanden wir in Woche 4 eine inverse Korrelation von CgA und der Herzfrequenz der Patienten. In Anbetracht der Nicht-Signifikanz zu allen anderen Zeitpunkten gehen wir hier jedoch am ehesten von einer zufällig entstandenen Korrelation aus.

Bemerkenswerterweise unterschieden sich vor Therapiebeginn die Chromogranin A-Konzentrationen von MB-Patienten mit Endokriner Orbitopathie signifikant von denen ohne Endokrine Orbitopathie ( $p=0,02$ ). Da mit der Entwicklung des Panels aus Lysozym C, Lacritin und Zink-Apha-Glykoprotein 1 als Biomarker der Endokrinen Orbitopathie in der jüngeren Vergangenheit schon Fortschritte gemacht werden konnten, bleibt es abzuwarten, ob andere Studien hier eine ähnliche Eignung für Chromogranin A finden.

Ob Chromogranin A möglicherweise in der Zukunft doch als Biomarker der Basedow'schen Erkrankung bzw. der Endokrinen Orbitopathie geeignet sein könnte, muss durch weitere Forschungsarbeiten in der Zukunft abschließend geklärt werden. Hierfür empfehlen sich die Untersuchung von großen homogenen Kollektiven von MB-Patienten mit möglichst wenig Begleiterkrankungen sowie einer Kontrollgruppe, die ebenso nach festen Ein- und Ausschlusskriterien und streng standardisiert untersucht werden sollten.

Es bleibt zu hoffen, dass diese Arbeit bei der Planung, Durchführung und Auswertung einer solchen Studie in der Zukunft eine Hilfe sein mag und sich die Behandlung von Erkrankten mit Morbus Basedow in Zukunft weiter verbessert.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Papapetrou PD. The philosopher Socrates had exophthalmos (a term coined by Plato) and probably Graves' disease. *Hormones (Athens)*. 2015;14(1):167-71.
2. Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedus L, Leenhardt L, Poppe K, Pearce SH. 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J*. 2018;7(4):167-86.
3. Modlin IM, Gustafsson BI, Moss SF, Pavel M, Tsolakis AV, Kidd M. Chromogranin A--biological function and clinical utility in neuro endocrine tumor disease. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(9):2427-43.
4. Mahapatra NR. Catestatin is a novel endogenous peptide that regulates cardiac function and blood pressure. *Cardiovasc Res*. 2008;80(3):330-8.
5. Al-Shoumer KA, Vasanthi BA. Serum chromogranin A concentration in hyperthyroidism before and after medical treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(7):2321-4.
6. Riedl M. Wirksamkeit und Sicherheit der Immunmodulation bei Patienten mit Morbus Basedow. Mainz2017.
7. (FCAT) FCoAT. Terminologia Anatomica. Stuttgart: Thieme; 1998.
8. Lydiatt DD, Bucher GS. Historical vignettes of the thyroid gland. *Clin Anat*. 2011;24(1):1-9.
9. Association AT. The Clark T. Sawin History Resource Center Thyroid History Timeline 2019 [Available from: <http://www.thyroid.org/about-american-thyroid-association/clark-t-sawin-history-resource-center/thyroid-history-timeline/>].
10. Langer P. Endemic Goitre: World Health Organization (WHO); 1960 [No. 44:[Monograph Series]. Available from: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/38822/WHO\\_MONO\\_44.pdf;jsessionid=8227899DBCE815CA2782B0DD0D54B5D0?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/38822/WHO_MONO_44.pdf;jsessionid=8227899DBCE815CA2782B0DD0D54B5D0?sequence=1)].
11. Titus von Lanz WW. Praktische Anatomie. Berlin1998.
12. A Benninghoff DD. Anatomie. 16. Auflage ed. München: Urban & Fischer; 2004.
13. Lüllmann-Rauch R. Taschenlehrbuch Histologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2012.
14. Aumüller G. Duale Reihe Anatomie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2014.
15. Sannomiya T, Yamaki K, Doi Y, Aida K, Tanaka H, Hyakutake Y, et al. A rare case of the double thyroid ima artery. *Kurume Med J*. 1996;43(2):177-80.
16. Rettinger G. HNO-Operationslehre: Thieme; 2018.

17. Dionigi G. The middle thyroid vein: Anatomical and surgical aspects. *World Journal of Surgery*. 2009.
18. Peliti L. Evolution and probability 2019 [Available from: <https://arxiv.org/pdf/1901.01560.pdf>].
19. Lewis E. Braverman DC. Werner & Ingbar's The Thyroid - A fundamental and clinical text. 10 ed: Lippincott Williams&Wilki; 2012. 992 p.
20. Cavalieri RR. Iodine metabolism and thyroid physiology: current concepts. *Thyroid*. 1997;7(2):177-81.
21. Mullur R, Liu YY, Brent GA. Thyroid Hormone Regulation of Metabolism. *Physiol Rev*. 2014;94(2):355-82.
22. Lopez D, Abisambra Socarras JF, Bedi M, Ness GC. Activation of the hepatic LDL receptor promoter by thyroid hormone. *Biochim Biophys Acta*. 2007;1771(9):1216-25.
23. Oppenheimer JH, Schwartz HL, Lane JT, Thompson MP. Functional relationship of thyroid hormone-induced lipogenesis, lipolysis, and thermogenesis in the rat. *J Clin Invest*. 1991;87(1):125-32.
24. Comte B, Vidal H, Laville M, Riou JP. Influence of Thyroid-Hormones on Gluconeogenesis from Glycerol in Rat Hepatocytes - a Dose-Response Study. *Metabolism*. 1990;39(3):259-63.
25. Fukuchi M, Shimabukuro M, Shimajiri Y, Oshiro Y, Higa M, Akamine H, et al. Evidence for a deficient pancreatic beta-cell response in a rat model of hyperthyroidism. *Life Sci*. 2002;71(9):1059-70.
26. Shrimanker I, Bhattarai S. Electrolytes. *StatPearls*. Treasure Island (FL)2019.
27. Schmidt RF. *Physiologie des Menschen*: Springer; 2011.
28. Baenkler H-W. *Duale Reihe Innere Medizin*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2018. 1536 p.
29. Greten H. *Innere Medizin Stuttgart*: Georg Thieme Verlag KG; 2010.
30. Herold G. *Innere Medizin*. Köln2016.
31. Markus Dietlein HS, George Kahaly *Schilddrüse 2003*, Henning-Symposium, Zufallsbefund Schilddrüsenknoten, Latente Hyperthyreose. Berlin: Walter de Gruyter GmbH & Co; 2004.
32. Smyth PP. Milestones in European Thyroidology - Robert James Graves 2019 [Available from: <https://www.eurothyroid.com/about/met/graves.html>].
33. Wenzel K-W. Milestones in European Thyroidology - Carl Adolph von Basedow [Available from: <https://www.eurothyroid.com/about/met/basedow.html>].
34. Brix TH, Kyvik KO, Christensen K, Hegedus L. Evidence for a major role of heredity in Graves' disease: a population-based study of two Danish twin cohorts. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(2):930-4.
35. Inaba H, De Groot LJ, Akamizu T. Thyrotropin Receptor Epitope and Human Leukocyte Antigen in Graves' Disease. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2016;7:120.

36. Kahaly GJ, Diana T. TSH Receptor Antibody Functionality and Nomenclature. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;8:28.
37. Goichot B, Bouee S, Castello-Bridoux C, Caron P. Survey of Clinical Practice Patterns in the Management of 992 Hyperthyroid Patients in France. *Eur Thyroid J*. 2017;6(3):152-9.
38. Abraham P, Avenell A, McGeoch SC, Clark LF, Bevan JS. Antithyroid drug regimen for treating Graves' hyperthyroidism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(1):CD003420.
39. Schwensen CF, Brandt F, Hegedus L, Brix TH. Mortality in Graves' orbitopathy is increased and influenced by gender, age and pre-existing morbidity: a nationwide Danish register study. *Eur J Endocrinol*. 2017;176(6):669-76.
40. Bartalena L. Graves' Disease: Complications. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, Dungan K, Grossman A, et al., editors. *Endotext*. South Dartmouth (MA)2000.
41. Eckstein A, Mann K, Kahaly GJ, Grussendorf M, Reiners C, Feldkamp J, et al. [Role of TSH receptor autoantibodies for the diagnosis of Graves' disease and for the prediction of the course of hyperthyroidism and ophthalmopathy. Recommendations of the Thyroid Section of the German Society of Endocrinology]. *Med Klin (Munich)*. 2009;104(5):343-8.
42. Diana T, Wuster C, Kanitz M, Kahaly GJ. Highly variable sensitivity of five binding and two bio-assays for TSH-receptor antibodies. *J Endocrinol Invest*. 2016;39(10):1159-65.
43. McKee A, Peyerl F. TSI assay utilization: impact on costs of Graves' hyperthyroidism diagnosis. *Am J Manag Care*. 2012;18(1):e1-14.
44. Li X, Qi Y, Ma X, Huang F, Guo H, Jiang X, et al. Chemokine (C-C motif) ligand 20, a potential biomarker for Graves' disease, is regulated by osteopontin. *PLoS One*. 2013;8(5):e64277.
45. Aass C, Norheim I, Eriksen EF, Bornick EC, Thorsby PM, Pepaj M. Establishment of a tear protein biomarker panel differentiating between Graves' disease with or without orbitopathy. *Plos One*. 2017;12(4).
46. Portel-Gomes GM, Grimelius L, Johansson H, Wilander E, Stridsberg M. Chromogranin A in human neuroendocrine tumors: an immunohistochemical study with region-specific antibodies. *Am J Surg Pathol*. 2001;25(10):1261-7.
47. Kim T, Tao-Cheng JH, Eiden LE, Loh YP. Chromogranin A, an "on/off" switch controlling dense-core secretory granule biogenesis. *Cell*. 2001;106(4):499-509.
48. Feldman SA, Eiden LE. The chromogranins: their roles in secretion from neuroendocrine cells and as markers for neuroendocrine neoplasia. *Endocr Pathol*. 2003;14(1):3-23.
49. Woulfe J, Deng D, Munoz D. Chromogranin A in the central nervous system of the rat: pan-neuronal expression of its mRNA and selective expression of the protein. *Neuropeptides*. 1999;33(4):285-300.

50. Konecki DS, Benedum UM, Gerdes HH, Huttner WB. The primary structure of human chromogranin A and pancreastatin. *J Biol Chem.* 1987;262(35):17026-30.
51. Winkler H, Fischer-Colbrie R. The chromogranins A and B: the first 25 years and future perspectives. *Neuroscience.* 1992;49(3):497-528.
52. Helman LJ, Ahn TG, Levine MA, Allison A, Cohen PS, Cooper MJ, et al. Molecular cloning and primary structure of human chromogranin A (secretory protein I) cDNA. *J Biol Chem.* 1988;263(23):11559-63.
53. Fossmark R, Jianu CS, Martinsen TC, Qvigstad G, Syversen U, Waldum HL. Serum gastrin and chromogranin A levels in patients with fundic gland polyps caused by long-term proton-pump inhibition. *Scand J Gastroenterol.* 2008;43(1):20-4.
54. Eriksson B, Arnberg H, Oberg K, Hellman U, Lundqvist G, Wernstedt C, et al. Chromogranins--new sensitive markers for neuroendocrine tumors. *Acta Oncol.* 1989;28(3):325-9.
55. Yoo SH, You SH, Kang MK, Huh YH, Lee CS, Shim CS. Localization of the secretory granule marker protein chromogranin B in the nucleus. Potential role in transcription control. *J Biol Chem.* 2002;277(18):16011-21.
56. Alder J, Thakker-Varia S, Bangasser DA, Kuroiwa M, Plummer MR, Shors TJ, et al. Brain-derived neurotrophic factor-induced gene expression reveals novel actions of VGF in hippocampal synaptic plasticity. *J Neurosci.* 2003;23(34):10800-8.
57. Huang JT, Leweke FM, Oxley D, Wang L, Harris N, Koethe D, et al. Disease biomarkers in cerebrospinal fluid of patients with first-onset psychosis. *PLoS Med.* 2006;3(11):e428.
58. Ruetschi U, Zetterberg H, Podust VN, Gottfries J, Li S, Hviid Simonsen A, et al. Identification of CSF biomarkers for frontotemporal dementia using SELDI-TOF. *Exp Neurol.* 2005;196(2):273-81.
59. Ranganathan S, Williams E, Ganchev P, Gopalakrishnan V, Lacomis D, Urbinelli L, et al. Proteomic profiling of cerebrospinal fluid identifies biomarkers for amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurochem.* 2005;95(5):1461-71.
60. Wang X, Prager BC, Wu Q, Kim LJY, Gimple RC, Shi Y, et al. Reciprocal Signaling between Glioblastoma Stem Cells and Differentiated Tumor Cells Promotes Malignant Progression. *Cell Stem Cell.* 2018;22(4):514-28 e5.
61. Schmid GM, Meda P, Caille D, Wargent E, O'Dowd J, Hochstrasser DF, et al. Inhibition of insulin secretion by betagranin, an N-terminal chromogranin A fragment. *J Biol Chem.* 2007;282(17):12717-24.
62. Hertelendy ZI, Patel DG, Knittel JJ. Pancreastatin inhibits insulin secretion in RINm5F cells through obstruction of G-protein mediated, calcium-directed exocytosis. *Cell Calcium.* 1996;19(2):125-32.
63. Tsolakis AV, Stridsberg M, Grimelius L, Portela-Gomes GM, Falkmer SE, Waldum HL, et al. Ghrelin immunoreactive cells in gastric

- endocrine tumors and their relation to plasma ghrelin concentration. *J Clin Gastroenterol*. 2008;42(4):381-8.
64. Pieroni M, Corti A, Tota B, Curnis F, Angelone T, Colombo B, et al. Myocardial production of chromogranin A in human heart: a new regulatory peptide of cardiac function. *Eur Heart J*. 2007;28(9):1117-27.
65. Larsen AI, Helle KB, Christensen M, Kvaloy JT, Aarsland T, Dickstein K. Effect of exercise training on chromogranin A and relationship to N-ANP and inflammatory cytokines in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 2008;127(1):117-20.
66. Jansson AM, Rosjo H, Omland T, Karlsson T, Hartford M, Flyvbjerg A, et al. Prognostic value of circulating chromogranin A levels in acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2009;30(1):25-32.
67. Choi Y, Miura M, Nakata Y, Sugasawa T, Nissato S, Otsuki T, et al. A common genetic variant of the chromogranin A-derived peptide catestatin is associated with atherosclerosis and hypertension in a Japanese population. *Endocr J*. 2015;62(9):797-804.
68. Tsigelny I, Mahata SK, Taupenot L, Preece NE, Mahata M, Khan I, et al. Mechanism of action of chromogranin A on catecholamine release: molecular modeling of the catestatin region reveals a beta-strand/loop/beta-strand structure secured by hydrophobic interactions and predictive of activity. *Regul Pept*. 1998;77(1-3):43-53.
69. Mahata SK, O'Connor DT, Mahata M, Yoo SH, Taupenot L, Wu H, et al. Novel autocrine feedback control of catecholamine release. A discrete chromogranin a fragment is a noncompetitive nicotinic cholinergic antagonist. *J Clin Invest*. 1997;100(6):1623-33.
70. Herrero CJ, Ales E, Pintado AJ, Lopez MG, Garcia-Palomero E, Mahata SK, et al. Modulatory mechanism of the endogenous peptide catestatin on neuronal nicotinic acetylcholine receptors and exocytosis. *J Neurosci*. 2002;22(2):377-88.
71. O'Connor DT, Kailasam MT, Kennedy BP, Ziegler MG, Yanaihara N, Parmer RJ. The catecholamine release-inhibitory "catestatin" region of chromogranin a: early decline in humans at genetic risk of hypertension. *Ann N Y Acad Sci*. 2002;971:533-5.
72. Mahapatra NR, O'Connor DT, Vaingankar SM, Hikim AP, Mahata M, Ray S, et al. Hypertension from targeted ablation of chromogranin A can be rescued by the human ortholog. *J Clin Invest*. 2005;115(7):1942-52.
73. Kruger PG, Mahata SK, Helle KB. Catestatin (CgA344-364) stimulates rat mast cell release of histamine in a manner comparable to mastoparan and other cationic charged neuropeptides. *Regul Pept*. 2003;114(1):29-35.
74. Rao F, Wen G, Gayen JR, Das M, Vaingankar SM, Rana BK, et al. Catecholamine release-inhibitory peptide catestatin (chromogranin A(352-372)): naturally occurring amino acid variant Gly364Ser causes profound changes in human autonomic activity and alters risk for hypertension. *Circulation*. 2007;115(17):2271-81.

75. Buccafusco JJ. The role of central cholinergic neurons in the regulation of blood pressure and in experimental hypertension. *Pharmacol Rev.* 1996;48(2):179-211.
76. Sato Y, Watanabe R, Uchiyama N, Ozawa N, Takahashi Y, Shirai R, et al. Inhibitory effects of vasostatin-1 against atherogenesis. *Clin Sci (Lond).* 2018;132(23):2493-507.
77. Belloni D, Scabini S, Foglieni C, Veschini L, Giazzon A, Colombo B, et al. The vasostatin-I fragment of chromogranin A inhibits VEGF-induced endothelial cell proliferation and migration. *FASEB J.* 2007;21(12):3052-62.
78. Di Comite G, Rossi CM, Marinosci A, Lolmede K, Baldissera E, Aiello P, et al. Circulating chromogranin A reveals extra-articular involvement in patients with rheumatoid arthritis and curbs TNF-alpha-elicited endothelial activation. *J Leukoc Biol.* 2009;85(1):81-7.
79. di Comite G, Marinosci A, Di Matteo P, Manfredi A, Rovere-Querini P, Baldissera E, et al. Neuroendocrine modulation induced by selective blockade of TNF-alpha in rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1069:428-37.
80. Mehdi Y, Hornick JL, Istasse L, Dufrasne I. Selenium in the Environment, Metabolism and Involvement in Body Functions. *Molecules.* 2013;18(3):3292-311.
81. Zhao E, Zhang D, Basak A, Trudeau VL. New insights into granin-derived peptides: evolution and endocrine roles. *Gen Comp Endocrinol.* 2009;164(2-3):161-74.
82. Bajetta E, Ferrari L, Martinetti A, Celio L, Procopio G, Artale S, et al. Chromogranin A, neuron specific enolase, carcinoembryonic antigen, and hydroxyindole acetic acid evaluation in patients with neuroendocrine tumors. *Cancer.* 1999;86(5):858-65.
83. Yang X, Yang Y, Li Z, Cheng C, Yang T, Wang C, et al. Diagnostic value of circulating chromogranin a for neuroendocrine tumors: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10(4):e0124884.
84. Stridsberg M, Oberg K, Li Q, Engstrom U, Lundqvist G. Measurements of Chromogranin-a, Chromogranin-B (Secretogranin-I), Chromogranin-C (Secretogranin-II) and Pancreastatin in Plasma and Urine from Patients with Carcinoid-Tumors and Endocrine Pancreatic Tumors. *J Endocrinol.* 1995;144(1):49-59.
85. Sobol RE, O'Connor DT, Addison J, Suchocki K, Royston I, Deftos LJ. Elevated serum chromogranin A concentrations in small-cell lung carcinoma. *Ann Intern Med.* 1986;105(5):698-700.
86. Bepler G, Jaques G, Koehler A, Gropp C, Havemann K. Markers and characteristics of human SCLC cell lines. Neuroendocrine markers, classical tumor markers, and chromosomal characteristics of permanent human small cell lung cancer cell lines. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1987;113(3):253-9.

87. Giovannella L, Ceriani L, Bandera M, Garancini S. Immunoradiometric assay of chromogranin A in the diagnosis of small cell lung cancer: comparative evaluation with neuron-specific enolase. *Int J Biol Markers*. 2001;16(1):50-5.
88. Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, Ulbright TM, Reuter VE. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part B: Prostate and Bladder Tumours. *Eur Urol*. 2016;70(1):106-19.
89. Guo Z, Wang Y, Xiang S, Wang S, Chan FL. Chromogranin A is a predictor of prognosis in patients with prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Manag Res*. 2019;11:2747-58.
90. Giusti M, Sidoti M, Augeri C, Rabitti C, Minuto F. Effect of short-term treatment with low dosages of the proton-pump inhibitor omeprazole on serum chromogranin A levels in man. *Eur J Endocrinol*. 2004;150(3):299-303.
91. Peracchi M, Gebbia C, Basilisco G, Quatrini M, Tarantino C, Vescarelli C, et al. Plasma chromogranin A in patients with autoimmune chronic atrophic gastritis, enterochromaffin-like cell lesions and gastric carcinoids. *Eur J Endocrinol*. 2005;152(3):443-8.
92. Hsiao RJ, Mezger MS, O'Connor DT. Chromogranin A in uremia: progressive retention of immunoreactive fragments. *Kidney Int*. 1990;37(3):955-64.
93. Hsu CH, Reyes LF, Orihuela CJ, Buitrago R, Anzueto A, Soni NJ, et al. Chromogranin A levels and mortality in patients with severe sepsis. *Biomarkers*. 2015;20(3):171-6.
94. Spadaro A, Ajello A, Morace C, Zirilli A, D'Arrigo G, Luigiano C, et al. Serum chromogranin-A in hepatocellular carcinoma: diagnostic utility and limits. *World J Gastroenterol*. 2005;11(13):1987-90.
95. Stadinski BD, DeLong T, Reisdorph N, Reisdorph R, Powell RL, Armstrong M, et al. Chromogranin A is an autoantigen in type 1 diabetes. *Nat Immunol*. 2010;11(3):225-31.
96. Scientific T. Gebrauchsanweisung des BRAHMS CgA II Kryptor PLUS der Brahms GmbH - Version R01de vom 11.11. 2014. 2014.
97. Zürich U. Korrelation nach Bravais-Pearson 2018 [updated 13.08.2018. Available from: [https://www.methodenberatung.uzh.ch/de/datenanalyse\\_spss/zusammenhaenge/korrelation.html](https://www.methodenberatung.uzh.ch/de/datenanalyse_spss/zusammenhaenge/korrelation.html).
98. Mann HB, Whitney DR. On a Test of Whether One of 2 Random Variables Is Stochastically Larger Than the Other. *Ann Math Stat*. 1947;18(1):50-60.
99. DeVito NJ, Goldacre B. Catalogue of bias: publication bias. *BMJ Evid Based Med*. 2019;24(2):53-4.
100. Dev NB, Gayen JR, O'Connor DT, Mahata SK. Chromogranin a and the autonomic system: decomposition of heart rate variability and rescue by its catestatin fragment. *Endocrinology*. 2010;151(6):2760-8.

101. Helle KB, Corti A, Metz-Boutigue MH, Tota B. The endocrine role for chromogranin A: a prohormone for peptides with regulatory properties. *Cell Mol Life Sci.* 2007;64(22):2863-86.

## 8 Anhang

### 8.1 Materialliste

#### 8.1.1 Benutzte Geräte

Gerät	Hersteller
▪ Kühlschrank Premium No Frost	LIEBHERR
▪ B R A H M S KRYPTOR compact PLUS ▪ B R A H M S TRAK human KRYPTOR: 10 Kits mit Solutions 1-4, Ref.nr. 801.050 ▪ B R A H M S Chromogranin A KRYPTOR: 10 Kits mit Solutions 1-4, Ref.nr. 839.050	Thermo Fisher Scientific <sup>TM</sup>

#### 8.1.2 Verbrauchsartikel

Artikel	Art	Hersteller
Handschuhe	Latex	ROTH rotiprotect
Pipettenspitzen	5 ml	SARSTEDT AG & Co KG, Deutschland
▪ Pipette ▪ Eppendorfgefäße		Eppendorf AG, Deutschland

## 8.2 Angefügte Statistiken

### 8.2.1 Verteilung der CgA-Werte in der Kontrollgruppe

Tabelle 18: Statistische Maßzahlen für die gemessenen CgA-Werte in der Kontrollgruppe

N	49
Schiefe	2,39
Standardfehler der Schiefe	0,34
Kurtosis	6,59
Standardfehler der Kurtosis	0,67

Tabelle 19: Shapiro-Wilk-Test zur Testung auf Normalverteilung für die CgA-Werte in der Kontrollgruppe

Test auf Normalverteilung mittels	Statistik	Signifikanz
Shapiro Wilk Test		
CgA der gesunden Kontrollgruppe	0,73	0,00

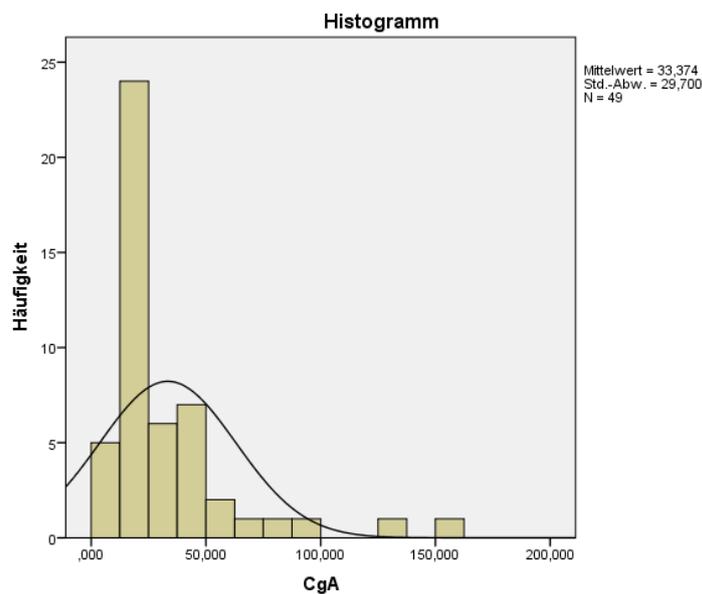


Abbildung 23: Histogramm mit Normalverteilungskurve für die CgA-Werte in der Kontrollgruppe

## 8.2.2 Verteilung der CgA-Werte im Patientenkollektiv

**Tabelle 20: Statistische Maßzahlen für die gemessenen CgA-Werte im Patientenkollektiv**

Statistik		Woche 0	Woche 4	Woche 12	Woche 24
N	Gültig	68	67	66	64
	Fehlend	0	1	2	4
Schiefe		6,53	6,411	5,00	4,91
Standardfehler der Schiefe		0,29	0,29	0,29	0,29
Kurtosis		46,9	43,9	31,1	25,7
Standardfehler der Kurtosis		0,57	0,57	0,58	0,59

**Tabelle 21: Shapiro-Wilk-Test zur Prüfung auf Normalverteilung für die CgA-Werte im Patientenkollektiv**

Test auf Normalverteilung mittels Shapiro-Wilk Test	Statistik	Signifikanz
CgA in Woche 0	0,29	0,00
CgA in Woche 4	0,27	0,00
CgA in Woche 12	0,49	0,00
CgA in Woche 24	0,34	0,00

## 8.2.3 Sonstige ermittelte Korrelationen von CgA

### 8.2.3.1 Korrelationen von CgA mit TSH

**Tabelle 22: Korrelation von CgA und TSH**

Woche	N	Korrelationskoeffizient $r$ nach Spearman	p-Wert (2-seitig)
0	68	0,04	0,75
4	67	0,12	0,33
12	66	- 0,01	0,99
24	64	- 0,05	0,66

### 8.2.3.2 Korrelationen von CgA mit Thyreoglobulin-Antikörper (TAK)

**Tabelle 23: Korrelation von CgA und TAK**

<b>Woche</b>	<b>N</b>	<b>Korrelationskoeffizient <math>r</math> nach Spearman</b>	<b>p-Wert (2-seitig)</b>
0	68	- 0,07	0,55
4	67	- 0,12	0,33
12	66	- 0,19	0,12
24	64	- 0,12	0,35

8.2.3.3 *Korrelationen von CgA mit Thyreoperoxidase-Antikörper (TPO)*

**Tabelle 24: Korrelation von CgA und TPO-AK**

<b>Woche</b>	<b>N</b>	<b>Korrelationskoeffizient <math>r</math> nach Spearman</b>	<b>p-Wert (2-seitig)</b>
0	68	- 0,04	0,71
4	67	0,18	0,14
12	66	- 0,03	,98
24	64	0,03	0,80

8.2.3.4 *Korrelationen von CgA mit Thyreoglobulin (TGB)*

**Tabelle 25: Korrelation von CgA mit TGB**

<b>Woche</b>	<b>N</b>	<b>Korrelationskoeffizient <math>r</math> nach Spearman</b>	<b>p-Wert (2-seitig)</b>
0	65	- 0,07	0,58
4	62	0,08	0,52
12	59	0,05	0,69
24	50	0,06	0,66

## **9 Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt meinen Freunden, meiner Freundin und meiner Familie für die gute und geduldige Unterstützung während der Erstellung dieser Dissertation.

Für die statistische Beratung danke ich den entsprechenden Mitarbeitern vom Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik der Universitätsmedizin Mainz.