

# Wissenschaft und Fortbildung

## Die Bedeutung der radioimmunologischen Calcitoninbestimmung beim C-Zellkarzinom

W. Schurr<sup>1</sup>, F. Raue<sup>1</sup>, H. Meybier<sup>2</sup>, R. Ziegler<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Abteilung Innere Med. VI – Endokrinologie, <sup>2</sup>Abteilung Allgemeine Chirurgie, Universität Heidelberg

### Zusammenfassung:

Das C-Zellkarzinom ist durch eine Hypercalcitoninämie charakterisiert. Bei 100 Patienten mit histologisch gesicherten C-Zellkarzinomen (medulläres Schilddrüsenkarzinom) fanden sich im Serum Calcitoninspiegel (CT) zwischen 0,4 und 120 ng/ml (Normbereich bis 0,3 ng/ml). Da die klinische Symptomatik häufig relativ unspezifisch ist, stellt die radioimmunologische Calcitoninbestimmung ein wesentliches präoperatives Diagnostikum dar. Der Stimulationstest für CT (i.v. Pentagastrin) erhöht die Aussagekraft. Die Calcitoninbestimmung in mittels selektiver Venenkatheterisierung gewonnenen Blutproben ermöglicht eine Tumorkontrolle. Die radioimmunologische Bestimmung des CT hat sich bei medullären Schilddrüsenkarzinomen als Tumormarker zur Diagnosestellung und Verlaufskontrolle bewährt.

### Schlüsselwörter:

Calcitonin – C-Zellkarzinom – Pentagastrinbelastung – selektive Venenkatheterisierung

### Summary:

The C-cell carcinoma is characterized by high serum calcitonin (CT) levels. In 100 patients with histological C-cell carcinoma (= medullary thyroid carcinoma = MTC) we measured CT-levels between 0.4 and 120 ng/ml (normal range up to 0.3 ng/ml). As clinical symptomatology often is unspecific radioimmunological determination of CT proved to be a useful preoperative diagnostic tool. The stimulation test (pentagastrin i.v.) improves reliability especially in cases of familial MTC. Measuring CT in specimens gained by selective venous catheterization facilitates tumor localisation. CT revealed to be a valuable tumor-marker for MTC in diagnosis and in control of follow-up.

### Keywords:

Calcitonin – C-cell carcinoma – pentagastrin test – selective venous catheterization

## Einleitung

Beim sogenannten Schilddrüsenkarzinom handelt es sich um eine maligne Entartung der C-Zellen oder parafollikulären Zellen der Schilddrüse, die mit einer vermehrten Produktion und Sekretion von Calcitonin (CT) einhergeht. Nach Entwicklung empfindlicher Meßmethoden wurde die Calcitoninbestimmung bei diesem Tumor als Diagnostikum eingesetzt (1). Zunächst konnte man mit dem Bioassay CT aus Tumorextrakten bestimmen. Nur sehr hohe Serumspiegel ließen sich erfassen (2). Als dann ein CT-Radioimmunoassay für den klinischen Gebrauch zur Verfügung stand, wurde dessen breite Anwendung bei Patienten mit C-Zellkarzinom möglich (3–5).

Das medulläre Schilddrüsenkarzinom ist als pathologisch-anatomische Einheit schon 1954 von Hazard beschrieben

worden. Es handelt sich um ein Schilddrüsenmalignom vom soliden Typ (6). Es betrifft etwa 5% der Schilddrüsenmalignome. Zu 80–90% kommt es sporadisch vor. Bei den etwa 10–20% familiär gehäuften Formen wird ein autosomal dominanter Erbgang angenommen.

Aufgrund morphologischer, entwicklungsgeschichtlicher und auch immunhistologischer Untersuchungen kann das Schilddrüsenparenchym in zwei Teile gegliedert werden:

- Das dem Endoderm entsprossende Follikel epithel (Thyreozyten) produziert die Schilddrüsenhormone T<sub>3</sub> und T<sub>4</sub>.
- Die dem Neuroektoderm entstammenden C-Zellen entstammen entwicklungsgeschichtlich dem Ultimobran-chialorgan und verteilen sich beim Menschen diffus in der Schilddrüse (7).

Die parafollikulären Zellen werden dem APUD-System zugeordnet und sind bei dessen maligner Entartung in unter-

schiedlichem Ausmaß beteiligt (8). Die familiär gehäuft vorkommende Form des C-Zellkarzinoms in Kombination mit einem Phäochromocytom (Sipple-Syndrom) (und zusätzlich möglichem primärem Hyperparathyreoidismus) wird im Rahmen der multiplen endokrinen Adenomatose (MEA) dem Typ 2a zugeordnet. Das Auftreten eines C-Zellkarzinoms mit einem Marfan-Syndrom oder/und einer Neurofibromatose zählt zum Typ 2b der MEA.

Wegen seiner Herkunft und der Calcitoninmehrsekretion nimmt das medulläre Schilddrüsenkarzinom unter den Schilddrüsenmalignomen eine Sonderstellung ein. Die Bedeutung der Calcitonin-Bestimmung für die Diagnosestellung, Therapie und Verlaufskontrolle soll anhand von klinischen Beobachtungen dargelegt werden.

## Material und Methode

Gemeinsam mit einer Reihe von anderen Kliniken wurden 100 Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom beobachtet\*. Nach Möglichkeit wurde von allen Patienten vor und nach jeder therapeutischen Maßnahme, z. B. Primärtumorexstirpation, Metastasenentfernung, Bestrahlung und Zytostatikatherapie anhand der Serumcalcitoninspiegel der Therapieverlauf untersucht. Das CT wurde mit Hilfe des von uns entwickelten Radioimmunoassays bestimmt, der eindeutig zwischen Normalpersonen (bis 0,3 ng/ml) und Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom differenzieren kann (9). Neben der Bestimmung der basalen Werte wurde als Stimulationstest eine intravenöse Pentagastrinbelastung durchgeführt (0,5 µg [Gastrodiagnost®]/kg in 15 sec i.v. gegeben; Blutabnahme: 0, 2, 5 min) (Abb. 1) (10).

Alternativ wurde auch eine Kalziumbelastung mit 3 mg Kalzium/kg Körpergewicht i.v. über einen Zeitraum von 10 min gegeben (Blutentnahme: 0, 10, 20, 30 min). In 20 Fällen wurde versucht, die Lokalisation einer Metastasierung und/oder eines Rezidivs zu erzielen. Dazu wurden radioimmunologische CT-Bestimmungen in Blutproben durchgeführt, die mittels einer selektiven Venenkatheterisierung nach Seldinger gewonnen wurden. Nach Punktion der Vena femoralis wurde unter röntgenologischer Bildwandlerkontrolle aus verschiedenen Etagen des venösen Systems, insbesondere der Schilddrüsenregion und der großen Hohlvenen, Blutproben entnommen (11).

## Ergebnisse

### 1. Serum-CT-Spiegel bei Patienten mit C-Zellkarzinom

100 Patienten mit histologisch gesichertem C-Zellkarzinom hatten Serum-CT-Spiegel von 0,45 ng/ml bis 120 ng/ml, mit einem Mittelwert von  $25,4 \pm 4,3$  ng/ml (Standardabweichung). Die CT-Spiegel fielen nach Entfernung des Tumors, des Tumorrezidivs oder der Metastasen ab, jedoch kam es selten zu einer Normalisierung der Werte. Mit Hilfe der Serumcalcitoninwerte konnte frühzeitig eine Aussage über die Wirksamkeit therapeutischer Maßnahmen gemacht werden. Die Höhe der Serumspiegel scheint mit dem Ausmaß der

Erkrankung bzw. dem Stadium seiner Entwicklung zu korrelieren. Patienten mit Werten über 10 ng/ml haben fast ausnahmslos klinisch gesicherte Fernmetastasen.

### 2. Serum-CT-Spiegel unter Belastung mit Pentagastrin und Kalzium

Als Stimulationstest (Abb. 1) wird die Pentagastrinbelastung (PG) angewandt. Nach i.v.-Gabe von PG kommt es zu einer massiven Mehrsekretion von CT mit einem Maximum nach 2 Minuten. Nicht ganz so deutlich ist der Anstieg nach i.v.-Gabe von Kalzium. Die Maximalwerte treten etwa 10 min nach Ende der Kalziumgabe auf. Normalpersonen reagieren auf diese Belastungsteste nur unwesentlich.

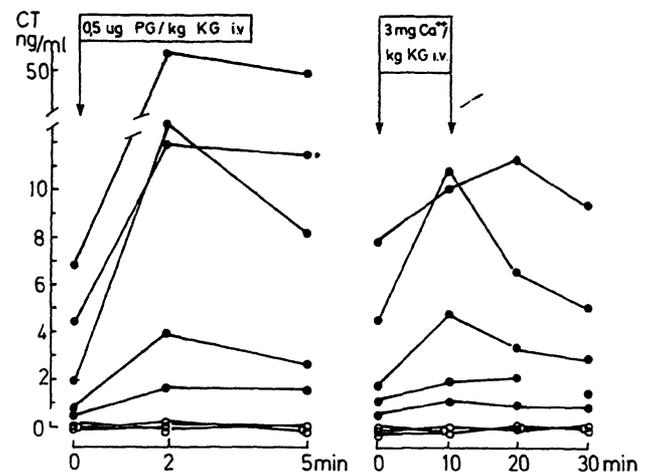


Abb. 1: Vergleich der Pentagastrinbelastung (0,5 µg PG/kg KG in 15 sec i.v.) mit der Kalziumbelastung (3 mg Ca<sup>2+</sup>/kg KG über 10 min) bei 5 Patienten mit C-Zellkarzinom (geschlossene Kreise) und 3 Normalpersonen (offene Kreise).

Besonders bei grenzwertig erhöhten Meßwerten sowie bei der Untersuchung von Familienangehörigen erkrankter Patienten hat sich der Stimulationstest mit PG bewährt. Karzinomträger können vor klinischer Manifestation erfaßt werden. Eine Heilung ist in hohem Prozentsatz möglich. Trotz Thyreoidektomie und Neck-dissection finden sich häufig erhöhte Serum-CT-Werte als Hinweis auf endokrin aktives Tumorgewebe. Sonstige klinische Lokalisationsmethoden wie Sonographie, Computertomographie, Röntgenuntersuchungen oder Szintigraphie sind bei der Suche nach Rezidiven oder Metastasen meist erfolglos. Hier hat sich die selektive Venenkatheterisierung mit Blutprobenentnahme zur radioimmunologischen Calcitoninbestimmung bewährt.

### 3. Serum-CT-Spiegel aus Venenkatheterblutproben

Bei 13 Patienten mit postoperativ persistierenden pathologischen Calcitoninspiegeln wurden 20 Katheterisierungen durchgeführt (in 5 Fällen wurden die Patienten im Verlauf mehrmals katheterisiert). In 10 Fällen fand sich ein ausreichender Konzentrationsgradient, der zu einer Operationsempfehlung führte. Achtmal konnte im Operationsgebiet bzw. im histologischen Präparat ein Rezidiv oder eine Metastase gefunden werden. Nach dieser Revisionsoperation kam es

\* Den Übersendern von den Serumproben von 75 Patienten danken wir für die Überlassung zugehöriger klinischer Daten.

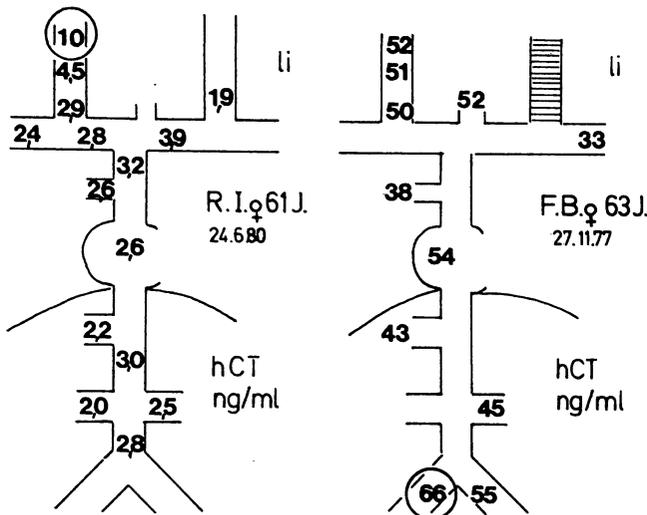


Abb. 2a und b. Zwei selektive Hals- und Körperven-Katheterisierungen mit Calcitoninbestimmungen bei Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom.

a. Verdacht auf Rezidiv oder Metastase im Bereich der Vena jugularis interna rechts (konnte operativ und histologisch bestätigt werden).

b. Verdacht auf Metastasen im Abstromgebiet der Vena iliaca rechts (Monate später konnten knochen-zintigraphisch und röntgenologisch Becken und LWS Metastasen gesichert werden).

dann in den meisten Fällen zu einem erneuten Abfall des Serumcalcitonins. In den übrigen 10 Fällen war der Konzentrationsgradient geringer als das Doppelte des peripheren Wertes, so daß nur eine beschränkte Aussage möglich war.

4. Fallbeschreibung

Abb. 3 zeigt den klinischen Verlauf und die Calcitoninspiegel bei einem 38jährigen Patienten, bei dem anlässlich einer Probeexzision eines zervikalen Lymphknotens ein epitheliales Karzinom diagnostiziert wurde. Die eindeutig auf 6 ng/ml

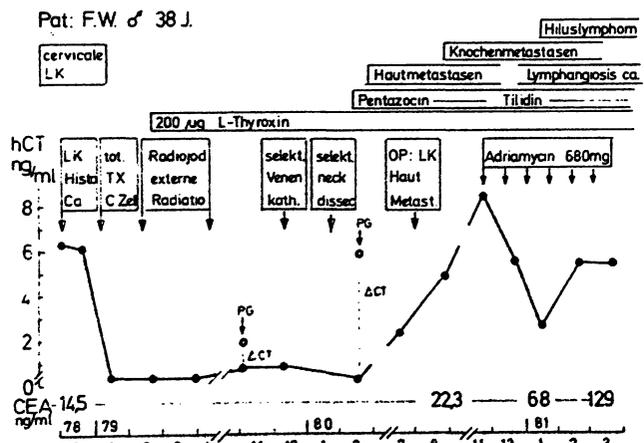


Abb. 3. Klinischer Verlauf, Calcitonin- und CEA-Werte bei einem 38 Jahre alten Patienten mit C-Zellkarzinom.

erhöhten Serumcalcitoninspiegel erbrachten zusammen mit einer Punktionszytologie eines kalten Knotens die Diagnose eines metastasierenden medullären Schilddrüsenkarzinoms. Nach totaler Thyreoidektomie kam es zu einem deutlichen Abfall des CT fast bis in den Normbereich (0,6 ng/ml). Eine zusätzliche Radiojodtherapie und eine externe Radiatio ergaben keine weitere Abnahme des Calcitoninspiegels. Bei einer Lokalisationsdiagnostik mit Hilfe des selektiven Venenkatheters wurde der Verdacht auf ein Rezidiv oder Metastase links zervikal geäußert. Bei einer daraufhin durchgeführten Neckdissection konnten metastatisch befallene Lymphknoten links entfernt werden; postoperativ kam es jedoch nicht zu einem Abfall, eher zu einem weiteren Anstieg der Calcitoninwerte. Ein zwischenzeitlich angefertigtes Knochenszintigramm erbrachte Hinweise auf Metastasen in den Rippen, im Sternum und Humeruskopf rechts. Aufgrund der raschen Progredienz entschlossen wir uns zu einer Adriamycinmonotherapie mit insgesamt 680 mg. Darunter kam es zu einer Partialremission (Abnahme der Knochenschmerzen, teilweise Recalcifizierung der Knochenmetastasen und dazu korrespondierend zu einem Abfall der Serumcalcitoninspiegel).

Diskussion

Allgemeines

Das medulläre Schilddrüsenkarzinom ist ein relativ seltenes Karzinom. Die klinische Symptomatik unterscheidet sich nicht wesentlich von derjenigen anderer Schilddrüsenkarzinome (12, 13); lediglich bei einem Drittel der Patienten deuten therapieresistente Durchfälle auf die Erkrankung hin. Jedoch ist aufgrund der Histologie und der endokrinen Aktivität eine Abgrenzung des C-Zellkarzinoms gegenüber den anderen Schilddrüsenmalignomen möglich. Die Bedeutung und Wertigkeit eines Tumormarkers für den klinischen Bedarf sind gekennzeichnet durch seine Spezifität für diesen Tumor, die Sensitivität hinsichtlich der Aufdeckung subklinischer Formen dieser Erkrankung und durch die Brauchbarkeit für die Diagnosestellung und Verlaufskontrolle. Durch die radioimmunologische Serumcalcitonin-Bestimmung ist es möglich, die Verdachtsdiagnose eines eventuell zytologisch nicht eindeutigen Befundes schon präoperativ frühzeitig und eindeutig zu sichern. Dies ist beim C-Zellkarzinom besonders wichtig, da es auch familiär gehäuft vorkommt. Die Calcitoninbestimmung kann zum Screening bei Familienangehörigen von an C-Zellkarzinom erkrankten Patienten mit Erfolg eingesetzt werden (14). Dabei hat sich als Stimulationstest die intravenöse Pentagastrinbelastung gegenüber anderen Stimulatoren wie Kalzium, Glucagon, Cholezystokinin oder Alkohol bewährt (10).

Für eine zuverlässige Beurteilung der Prognose und des klinischen Verlaufes ist bei Patienten mit C-Zellkarzinom eine engmaschige Kontrolle der Calcitoninspiegel das Mittel der Wahl, da sich die subjektive Symptomatik häufig unauffällig gestaltet.

Spezifität

Deutliche, über der Normgrenze liegende Calcitoninwerte im peripheren Blut können als pathognomonisch für das C-Zellkarzinom angesehen werden. Meist nur geringe Calcitoninerhöhungen wurden aber auch bei anderen Tumoren beobachtet, wie z. B. bei Mammatumoren und Lungentumoren

(16, 17), beim Karzinoid, Melanom und Phäochromozytom (18). Im Rahmen einer Niereninsuffizienz oder als reaktive Mehrsekretion aufgrund einer Hyperkalzämie bei Knochenmetastasen können ebenfalls Calcitoninerhöhungen auftreten. Diese möglichen Ursachen einer Hypercalcitoninämie müssen zuvor ausgeschlossen werden, wenn die Diagnose eines C-Zellkarzinoms gestellt werden soll. Werte über 10,0 ng/ml werden praktisch nur noch beim C-Zellkarzinom gesehen. Differentialdiagnostische Untersuchungen erübrigen sich in diesen Fällen.

Mittlerweile wird auch das karzinoembryonale Antigen (CEA) als Tumormarker bei C-Zellkarzinom diskutiert (19). Hohe Werte des CEA findet man jedoch vornehmlich bei Tumoren des Kolons und der Mamma und bei Bronchialkarzinom (19, 20). Hier dient es vornehmlich als Verlaufsparemeter. Für das C-Zellkarzinom ist CEA weniger spezifisch als Calcitonin.

### Sensitivität

Mit den handelsüblichen Testbesteckungen für CT (Fa. Byk-Mallinckrodt, Fa. Immun Nuclear Cooperation) sind erhöhte Serumcalcitoninpiegel eindeutig zu differenzieren. Die Bedeutung der radioimmunologischen Calcitoninbestimmung für die Diagnostik und Verlaufskontrolle des C-Zellkarzinoms wird allgemein anerkannt (4, 5, 9, 19). Dies gilt nicht nur für die frühzeitige Erfassung subklinischer Formen, sondern auch für ein „Screening“ Familienangehöriger von an C-Zellkarzinom erkrankten Patienten. Hierfür eignet sich besonders die Pentagastrinbelastung (0,5 µg/kg KG), welche zu einem Anstieg des CT bei Karzinomträgern über 0,5 ng/ml nach 2 bis 5 Minuten führt.

### Reliabilität

Radioimmunologisch bestimmte Calcitoninwerte werden allgemein als quantitative Parameter für die Größe des Primärtumors bzw. der Metastasierung bewertet (19). Wir konnten bei allen unseren Fällen einen deutlichen Abfall des Calcitoninpiegels nach operativen Eingriffen feststellen, während eine Metastasierung oder ein Rezidiv stets mit einem Calcitoninanstieg verbunden war. Auch für die Bewertung einer palliativen Chemotherapie kann die Calcitoninbestimmung als Parameter herangezogen werden. Mittlerweile wird auch das CEA als möglicher Tumormarker beim C-Zellkarzinom diskutiert (19). Bei unseren Patienten fanden wir eine positive Korrelation zwischen den CEA- und CT-Werten (21). Zur Beurteilung des CEA für die Verlaufskontrolle liegen uns noch keine ausreichenden Erfahrungen vor. Calmettes et al. (19) berichten über eine gute positive Korrelation zwischen den CEA-Werten und den Calcitoninpiegeln bei 92% ihres Patientenkollektivs. Nach einem operativen Eingriff erscheinen nach ihren Erfahrungen die CEA-Werte weniger schnell abzufallen als die CT-Werte. Dennoch kann auch nach Meinung dieser Autoren das CT als Tumormarker durch CEA nicht ersetzt werden, eher scheint das CEA prognostische Zusatzinformationen für den Krankheitsverlauf zu bringen.

Wir erachten daher das Calcitonin als den empfindlichsten Tumormarker beim C-Zellkarzinom.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß die CT-Bestimmung

– beim C-Zellkarzinom ein sicheres präoperatives Diagnostikum ist, besonders zur Früherfassung von Rezidiven vor einer

klinischen Manifestation neben der Feinnadelpunktion mit zytologischer Untersuchung:

– sich sehr gut zur Verlaufskontrolle und zur Beurteilung therapeutischer Maßnahmen eignet;

– in Kombination mit der selektiven Venenkatheterisierung eine Methode zur Lokalisation von Rezidiven oder Metastasen ist;

– bei Familienangehörigen von erkrankten Patienten als Screeningmethode eingesetzt werden kann.

### Schrifttum:

1. WILLIAMS, E. D., BROWN, C. L., DONACH, I. Pathological and clinical findings in a series of 67 cases of medullary carcinoma of the thyroid. *J. Clin. Path.* 19, 103–113 (1966).
2. CUNLIFFE, W. J., BLACK, M. M., HALL, R., JOHNSTON, I. D. A., HUDGSON, P., SHUSTER, S., GUDMUNDSSON, T. V., JOPLIN, G. F., MACINTYRE, I.: A calcitonin-secreting thyroid carcinoma. *Lancet* ii, 63–66 (1968).
3. DEFTOS, L. J.: Immunoassay for human calcitonin. *I. Method. Metabolism* 20, 1122–1128 (1971).
4. RAUE, F., MINNE, H., SCHÄFER, A., ZIEGLER, R.: Die Calcitoninbestimmung in der Klinik. *Münch. Med. Wschr.* 119, 219–224 (1977).
5. TASHJIAN, H. A., HOWLAND, B. G., MELVIN, K. E. W., HILL, C. S. jr.: Immunoassay of human calcitonin: Clinical measurement, relation to serum calcium and studies in patients with medullary thyroid carcinoma. *New Engl. J. Med.* 283, 890–895 (1970).
6. HAZARD, J. B., HAWK, W. A., CRILE, G. jr.: Medullary (solid) carcinoma of the thyroid: A clinicopathologic entity. *J. Clin. Endocrin. Metab.* 19, 152–161 (1959).
7. PEARSE, A. G. E.: The cytochemistry of the Thyroid C-cells and their relationship to calcitonin. *Proc. R. Soc. London (Biol)* 164, 478–487 (1966).
8. PEARSON, K. D., WELLS, S. A., KEISER, H. R.: Familial medullary carcinoma of the thyroid, adrenal pheochromocytoma, and parathyroid hyperplasia: A syndrome of multiple endocrine neoplasia. *Radiology* 107, 249–256 (1973).
9. RAUE, F., MINNE, H., STREIBL, W., ZIEGLER, R.: Calcitonin radioimmunoassay: Clinical application. In: Radioimmunoassay and related procedures in medicine. Int. atomic energy agency, Vienna, Vol. II, 419–426 (1978).
10. SIZEMERE, G. W., GO V., L. U.: Stimulation test for diagnosis of medullary thyroid carcinoma. *Mayo Clin. Proc.* 50, 53–56 (1975).
11. RAUE, F., ZIEGLER, R., NOBBE, F., SCHÄFER, A.: Medullary thyroid carcinoma: Localisation of metastases by selective venous catheterisation. *Acta Endocrin. Supp.* 215, 110 (1978).
12. HILL, C. S., IBANEZ, M. L., SAMAAAN, N. A., AHEARN, M. J., CLARK, R. L.: Medullary (solid) carcinoma of the thyroid gland: an analysis of the M. D. Anderson Hospital experience with patients with the tumor, its special features, and its histogenesis. *Medicine* 52, 141–171 (1973).
13. CHONG, G. C., BEAHR, O. H., SIZEMORE, G. W., WOOLNER, L. H.: Medullary carcinoma of the thyroid gland. *Cancer* 35, 695–703 (1975).
14. WELLS, S. A., ONTJES, D. A., COOPER, C. W., HENESSEY, J. F., ELLIS, G. J., MACPHERSON, H. T., SABISTON, D. C.: The early diagnosis of medullary thyroid carcinoma in patients with multiple endocrine neoplasia type II. *Am. Surg.* 182, 362–370 (1975).
15. GRAZE, K., SPILER, I. J., TASHJIAN, A. H., MELVIN, K. E. W., CERVI-SKINNER, S., GAGEL, R. F., MILLER, H. H., WOLFE, H. J., DELELLIS, R. A., LEAPE, L., FELDMAN, Z. T., REICHLIN, S.: Natural history of familial medullary thyroid carcinoma, effect of a program for early diagnosis. *N.E.J.M.* 299, 980–985 (1978).
16. HILLYARD, C. J., COOMBES, R. C., GREENBERG, P. B., GALANTE, L. S., MACINTYRE, I.: Calcitonin in breast and lung cancer. *Clinical Endocrin.* 5, 1–8 (1976).
17. SALIVA, O. L., BECKER, K. L., PRIMACK, A., DOPPMANN, J., SNIDER, R. H.: Ectopic secretion of calcitonin by oat-cell carcinoma. *New Engl. J. Med.* 290, 1122–1124 (1974).
18. RAUE, F., BAYER, J. M., RAHN, K. H., HERFARTH, Ch., MINNE, H., ZIEGLER, R.: Hypercalcitoninemia in patients with pheochromocytoma. *Klin. Wschr.* 56, 697–701 (1978).
19. CALMETTES, C., MOKHTAR, M. S., MILHAUD, G.: Plasma carcinoembryonic antigen versus plasma calcitonin in the diagnosis of medullary carcinoma of the thyroid. *Cancer Immunol. Immunother.* 4, 251–256 (1978).
20. MOORE, T. L., KUPCHIK, H. Z., MARCOM, N., ZAMCHECK, N.: Carcinoembryonic assay in cancer of the colon and pancreas and other digestive tract disorders. *Amer. J. Dig. Dis.* 16, 1 (1971).
21. MEYBIER, H., SCHMIDT-GAYK, H., RAUE, F.: Calcitonin und carcinoembryonales Antigen als Tumormarker beim medullären Schilddrüsenkarzinom. *Chir. Onk. Seminar d. COA 81 Tübingen. Ergebnisse d. Chir. Onk., Enke Verlag, im Druck.*

### Anschriften der Verfasser:

Dr. med. Werner Schurr  
Abt. Innere Med. VI Endokrinologie  
Ruprecht-Karl-Universität  
Luisenstr. 5, D-6900 Heidelberg

Dr. med. Friedhelm Raue  
Abt. Innere Med. VI Endokrinologie  
Ruprecht-Karl-Universität  
Luisenstr. 5, D-6900 Heidelberg

Dr. med. Heinrich Meybier  
Abt. für Allgemeinchirurgie der Ruprecht-Karl-Universität  
Im Neuenheimer Feld 110, D-6900 Heidelberg

Prof. Dr. med. Reinhard Ziegler  
Ärztl. Direktor der  
Abt. Innere Med. VI Endokrinologie  
Ruprecht-Karl-Universität  
Luisenstr. 5, D-6900 Heidelberg

