

Aus dem Max-Planck-Institut für Psychiatrie

Direktor: Professor Dr. Dr. Florian Holsboer

Multiple endokrine Neoplasie Typ1 (MEN1)

Auswertung der Daten der Deutschen MEN1-Datenbank über
Diagnostik, Therapie, klinisches und genetisches Screening

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Pia Lieber

aus

Essen

2003

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. med. L. Schaaf

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Dr. Med. A. Roscher

Prof. Dr. Dr. Med. M. Graw

Mitbetreuung durch den

promovierten Mitarbeiter: Dr. med. J. Pickel

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h. c. K. Peter

Tag der mündlichen Prüfung: 26.06.2003

Meinen lieben Eltern gewidmet

<u>Inhaltsverzeichnis:</u>	Seite
1. Einleitung	6
2. Einführung und Historie	7
2.1 Multiple Endokrine Neoplasie Typ 1 (MEN1)	8
2.2 Multiple Endokrine Neoplasie Typ 2 (MEN2)	9
2.3 Genetik	10
2.4 Häufigkeiten des Organbefalls bei MEN1	13
2.5 Primärer Hyperparathyreoidismus	14
2.6 Hypophysenvorderlappenadenome	16
2.7 Tumoren des endokrinen Pankreas, gastroenteropankreatische Tumoren	20
2.8 Anderer Organbefall	24
3. Fragestellungen	27
4. Material und Methoden	28
4.1 Material	28
4.2 Methode	28
4.2.1 Stammdaten	29
4.2.2 Organbefall	30
4.2.3 Familienscreening	31
4.3 Datenbank im ACCESS-Computerprogramm	32
5. Ergebnisse	33
5.1 Stammdaten	34
5.2 Organmanifestationen	38
5.3 Geschlechtervergleich	42
5.4 Todesfälle	44
5.5 Primärer Hyperparathyreoidismus	46
5.6 Hypophysenvorderlappenadenome	50

5.7	Tumoren des endokrinen Pankreas, gastroenteropankreatische Tumoren	53
5.8	Anderer Organbefall	57
5.9	Familiencreening und genetisches Screening	61
5.10	Familienstudien	67
6.	Diskussion	71
6.1	Datenerfassung	71
6.2	Primärer Hyperparathyreoidismus	74
6.3	Hypophysenvorderlappenadenome	80
6.4	Tumoren des endokrinen Pankreas, gastroenteropankreatische Tumoren	86
6.5	Anderer Organbefall	92
6.6	Todesfälle	96
6.7	Genetisches Screening	97
7.	Zusammenfassung	100
8.	Literaturverzeichnis	102
9.	Anhang	119
9.1	Registerbögen	119
9.2	Eingabemaske	125
9.3	Pulldownmenü der Eingabemaske	127
9.4	Einverständniserklärung der MEN-Studiengruppe Deutschland	134
10.	Abbildungsverzeichnis	136
11.	Tabellenverzeichnis	138
12.	Danksagung	139
13.	Lebenslauf	140

1. Einleitung

Die MEN1-Studiengruppe wurde 1991 unter anderem zur Erstellung einer bundesweiten MEN1-Datenbank gegründet. Anhand der Datenbank soll ein Überblick über das Organbefallsmuster, den Krankheitsverlauf, die Therapie, die Prognose, die zur Diagnostik angewandten Verfahren und die Evaluation von Screeninguntersuchungen bei Patienten mit MEN1 möglich werden. Durch große Fallzahlen und gesammelte genetische Untersuchungsergebnisse können Trends im Erkrankungsmuster, im Erkrankungsalter, in der Progredienz, den Therapiemöglichkeiten und den Therapieerfolgen bei dieser seltenen Erkrankung gesichert werden.

Anhand eines von der Studiengruppe entwickelten sechsseitigen Fragebogens werden die Patientendaten erhoben und in die Datenbank anonym übertragen.

Gerade auf nationaler Ebene hat der Einsatz von Datenbanken zur Verbesserung von Diagnostik und Therapie bei malignen Erkrankungen geführt.

So wurden beispielsweise das Finnische Krebsregister (37), das Niederländische MEN2-Register (98) und das Deutsche Register zur Erfassung des medullären Schilddrüsenkarzinoms (73) eingerichtet.

Ein auf Basis der deutschen MEN2-Erfassungsbögen entwickelter sechsseitiger Fragebogen zur Erfassung von MEN1-Patienten wurde weiterentwickelt und verbessert.

Grundlage für diese Arbeit sind die Fragebögen, die in eine zentrale Datenbank verschlüsselt übertragen worden sind und die Ergebnisse der DNA-Analyse.

2. Einführung und Historie

Die multiple endokrine Neoplasie - MEN (auch multiple endokrine Adenomatose - MEA genannt) ist ein genetisch determiniertes Krankheitsbild, das durch das bisweilen unabhängige syn- oder metachrone Auftreten von mindestens zwei Tumoren bisweilen unterschiedlicher Dignität an verschiedenen endokrinen Organen bei einer Person oder das Auftreten einer einzelnen Organmanifestation und positiver Familienanamnese gekennzeichnet ist (64, 72).

Trotz der großen Variabilität lassen sich zwei wichtige Formen unterscheiden:

- das MEN1 - und
- das MEN2 (Typ IIa, IIb und FMTC [familiäres medulläres Schilddrüsenkarzinom]) -Syndrom.

Das MEN1-Syndrom ist erstmals 1903 durch Erdheim beschrieben, 1939 von Rossier und Dressler als familiär gehäuft auftretend und 1954 von Wermer als hereditär vorkommend erkannt worden (Wermer-Syndrom) (28, 77, 106).

1961 beschreibt Sipple zum ersten Mal das gemeinsame Auftreten eines medullären Schilddrüsenkarzinoms mit einem Phäochromozytom (später Sipple-Syndrom genannt)(84).

Das Spektrum der morphologischen Veränderungen erstreckt sich von Hyperplasien, Adenomen, Karzinoiden bis hin zu Karzinomen. Zum Teil können diese Veränderungen auch nebeneinander bestehen (64, 72).

Diese Syndrome werden autosomal dominant mit variabler Expression aber hoher Penetranz vererbt oder erscheinen in einer sporadischen Form ohne auffällige Familienanamnese (72, 73).

Nicht jedes genetisch betroffene Familienmitglied entwickelt das Vollbild einer polyglandulären Neoplasie. Durch die direkte Genanalyse, biochemisches bzw. apparatives Screening, lassen sich heute Genträger identifizieren und biochemische bzw. morphologische Veränderungen in der Frühform diagnostizieren, bevor irreversible Schäden auftreten (72,92).

2.1 MEN1

Erstbeschreiber des **MEN1-Syndroms** sind von Underdahl et al. (1953) und Wermer, die sich auch mit den genetischen Grundlagen der Erkrankung auseinandersetzten (97, 106). Daher auch die Bezeichnung **Wermer-Syndrom**. 1997 wurde von Chandrasekharappa et al. (36) der Genlocus auf Chromosom 11q13 identifiziert und somit ein Genscreening für Patienten möglich.

Bei der MEN1 handelt es sich um einen autosomal dominanten Erbgang, beide Geschlechter sind also gleich häufig betroffen.

Zu den Organmanifestationen der **MEN1** zählen:

- der primäre Hyperparathyreoidismus, pHPT
- Hypophysenvorderlappenadenome, HVLA
- Enteropankreatische Tumore (Insulinome, Gastrinome, Glukagonome, VIPome und Ppome) und
- assoziierte Tumore (Nebennierenrindentumoren, Karzinoide, Karzinome, Thymome, Schilddrüsenerkrankungen [Adenome, nichtmedulläre Karzinome, Hashimotothyreoiditis])(63, 91).

Welche Tumoren in welcher Reihenfolge und welchem Alter auftreten, variiert nicht nur zwischen verschiedenen Familien, sondern auch innerhalb der Familien selbst.

Daher gestaltet sich das Screening nach dieser Erkrankung oft schwierig (72, 87).

Aufgrund von Autopsieergebnissen wird eine Inzidenz von 0,25% angenommen (64, 82). Die Prävalenz variiert von 1:10 000 bis zu 1:100 000 (27, 34, 92). Die Penetranz ist hoch, mehr als 80% der Genträger haben klinische oder biochemisch messbare Symptome, wenn sie die 5. Lebensdekade erreichen (8, 18, 19).

2.2 MEN 2

Das **MEN 2-Syndrom** wird in MEN 2a und 2b unterteilt.

Das **MEN 2a-Syndrom** wurde 1961 von Sipple erstmals beschrieben (84) und nach ihm **Sipple-Syndrom** benannt. Es umfasst als Organmanifestationen:

- das medulläre C-Zellkarzinom der Schilddrüse, als **Leittumor**
- das Phäochromozytom und
- den primären Hyperparathyreoidismus.

Das in der Literatur auch als **Gorlin-Syndrom** beschriebene **MEN 2b-Syndrom**, wird mit folgenden Organmanifestationen assoziiert:

- dem medullären C-Zellkarzinom der Schilddrüse, als **Leittumor**;
- dem Phäochromozytom,
- einer Ganglioneuromatose der Schleimhäute (Zunge, Intestinum u.a.) und
- einem marfanoidem Habitus (13, 64, 81).

Weil es bereits 1922 bei Wagenmann (101) seine erste Darstellung findet, gehört es zu dem ältesten Syndrom dieses Formenkreises, welches klar umschrieben wurde. Es tritt jedoch ohne primären Hyperparathyreoidismus auf.

Das familiär gehäufte Auftreten eines medullären Schilddrüsenkarzinoms wird als MEN 2 Typ FMTC (familiäres medulläres Schilddrüsenkarzinom [thyroid carcinoma]) bezeichnet und gilt als drittes Erscheinungsbild des MEN 2-Syndroms. Selten finden sich Überlappungen der einzelnen Syndrome (13, 64).

2.3 Genetik:

Nachdem bereits 1988 durch eine Arbeitsgruppe vom Karolinska-Institut in Stockholm (Larrsson et al., 52) die Lokalisation des MEN1-Gens (durch den Nachweis von RFLP's (restriction fragment length polymorphism) mittels klonierter DNS-Sequenzen) auf dem langen Arm des Chromosom 11 (11q13) festgelegt wurde, folgte die Suche nach Mutationen in insgesamt 11 Kandidatengenen, die in der Nähe des identifizierten Locus kodiert sind (94).

Diese Ergebnisse wurden durch indirekte DNS-Analysen von MEN1-Familien bestätigt, in denen sich ein hoher Kopplungsgrad zwischen dem MEN1- und dem ebenfalls in der perizentromeren Region des Chromosoms 11 lokalisierten PYGM („human muscle phosphorylase“) -Locus ergab (93).

In einer gross angelegten Kooperation mehrerer amerikanischer Arbeitsgruppen konnte gezeigt werden, dass in 16 von 17 MEN1-Familien Mutationen bei den erkrankten Mitgliedern in einem neuen Gen, dem Menin-Gen, vorliegen (Abb.1).

Es kann mit Sicherheit davon ausgegangen werden, dass diese Mutation die Ursache für die Erkrankung ist.

Im April 1997 wurde in der Zeitschrift Science über die Identifizierung des MEN1-Gens durch Positionsklonierung berichtet (Chandrasekharappa et al.)(18).

Dadurch wurde die direkte Genanalyse möglich, die in über 95% eine Vorhersage über die Genträgerschaft erlaubt (72, 94).

Das MEN1-Gen stellt ein Tumorsuppressorgen dar, das ein Protein aus 610 Aminosäuren kodiert.

Die genaue Funktion des Proteins (Menin) ist bisher unbekannt. Es hat keinerlei Ähnlichkeit mit bereits bekannten Proteinen.

Schon vorher wurde vermutet, dass es sich bei dem MEN1-Gen um ein Tumorsuppressorgen handelt, da in den meisten Tumoren die zweite Genkopie deletiert war (loss of heterozygosity, LOH). Diese Deletionen sind somatische Ereignisse, kommen also nur im Tumorgewebe vor, während der genetische Defekt in allen Körperzellen vorliegt.

Die Entdecker des Menin-Gens vermuten, dass es außer bei der MEN1 auch noch bei der Entstehung von sporadischen neuroendokrinen Tumoren eine Rolle spielen könnte (8).

Mit hoher Wahrscheinlichkeit liegt dem Syndrom eine rezessive Mutation zugrunde, die zu einem funktionellem Verlust eines oder mehrerer das Zellwachstum und die Zelldifferenzierung regulierender Gene führt. Diese Annahme stützt sich auf die „Two-hit hypothesis of carcinogenesis“, die von Knudson als Entstehungsmechanismus genetisch determinierter Malignome, wie des Retinoblastoms, formuliert wurde (46, 82).

Als erste Stufe gilt eine rezessive Mutation der germinativen Zellen, die keine Auswirkungen auf den Phänotyp hat. Auf der nächsten Stufe bewirkt ein zweites Mutationsereignis den Verlust des verbliebenen normalen Allels in den Zellen des Zielgewebes. Somit führt erst die Demaskierung der rezessiven Mutation des MEN1-Locus zur neoplastischen Transformation.

Anzunehmen ist danach, dass es sich beim MEN1-Gen um ein rezessives (heterozygotes) Tumorsuppressorgen handelt (16, 32, 92).

Als direkter Hinweis auf die „Two-hit-Theorie“ als genetische Determinante des MEN1-Syndroms wird der konstitutionelle Heterozygotieverlust bei MEN1 assoziierten malignen Insulinomen angesehen (94, 107). Während im Tumorgewebe dieser Patienten ein Allelverlust am informativen Locus des Chromosoms 11 auftrat (Abnormitäten des Chromosoms 11 wurden nicht nur in Zellen des malignen endokrinen Pankreastumors, sondern auch in nicht neoplastischen B-Zellen beschrieben (7)), fanden sich in anderen normalen Geweben keine genetischen Anomalien (82).

Die meisten Tumoren der MEN-Syndrome entwickeln sich aus Zellen, die eine APUD (amino precursor uptake and decarboxylation) - Charakteristik aufweisen, sie entstammen entwicklungsgeschichtlich dem Neuroektoderm.

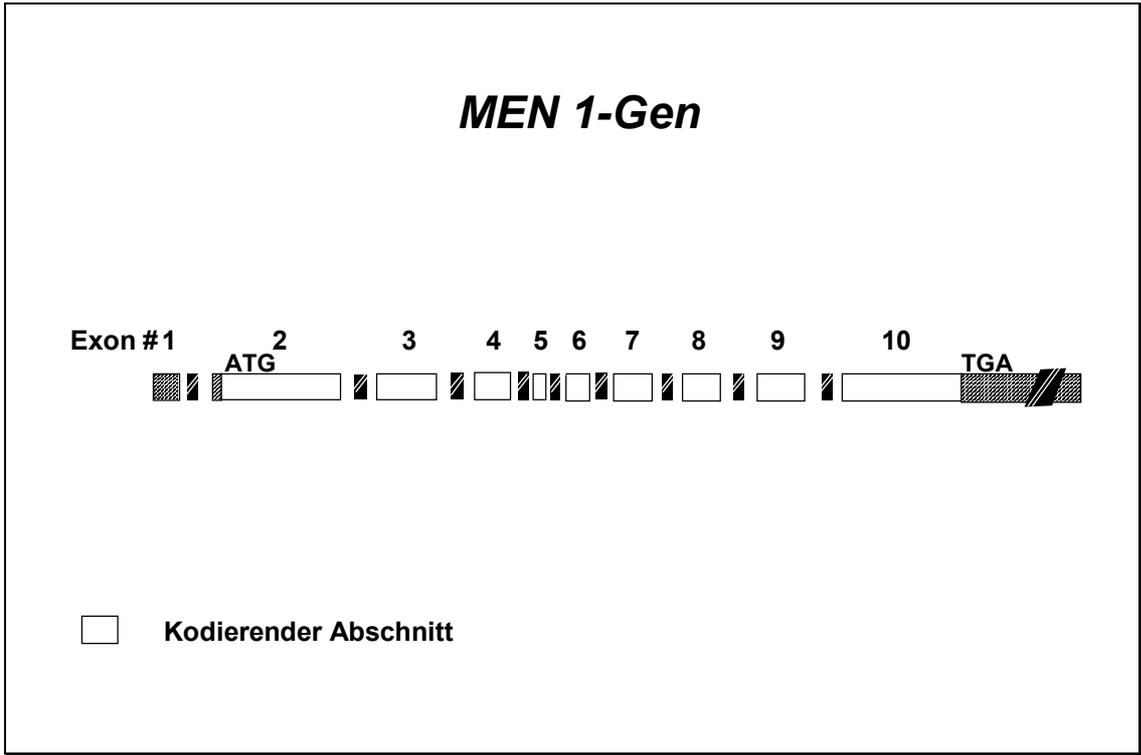


Abb.1: Vereinfachte Darstellung des MEN1-Gens

2.4 Häufigkeiten des Organbefalls bei MEN 1

Die Prävalenz der MEN1 beträgt 0,04-0,2 Fälle pro 1000 Einwohner in der Normalbevölkerung (19).

Die Klinik der MEN1-Patienten hängt vom betroffenen Organ und den sezernierten Hormonen ab; es werden alle Altersgruppen und beide Geschlechter gleich betroffen. Die Erstmanifestation des Syndroms liegt zwischen dem 11. und 25., durchschnittlich im 18. Lebensjahr (19, 82), selten vor dem 10. Lebensjahr.

Typischerweise beginnt die Symptomatik im Alter zwischen 20-40 Jahren, mit 50 Jahren sind über 80% der Betroffenen symptomatisch (64, 72).

Prospektives Screening könnte das Diagnosealter senken.

In mehr als 90% der Fälle manifestiert sich ein primärer Hyperparathyreoidismus, ein Hypophysenvorderlappenadenom kommt bei 50-70% der Patienten vor und die Manifestation von endokrinen Pankreastumoren (Gastrinome, Insulinome, Glukagonome, VIPom und Ppome) wird in der neueren Literatur bei 30-80% der Betroffenen angegeben (72, 92, 91). Nebennierenrindentumoren (NNR TU) bei 5%, Karzinoide des Bronchialtraktes und des Thymus bei 4% (93)(Abb.2).

Zu weiteren Manifestationen liegen noch keine verlässlichen Daten vor, jedoch treten diese sehr viel seltener auf (48).

	Häufigkeit in der Gesamtbevölkerung (%)	Häufigkeit von MEN1 bei Betroffenen (%)	Häufigkeit bei MEN1 (%)
Primärer Hyperpara- thyreoidismus	0,4 - 1,0	2 - 10	80 - 90
Hypophysen- vorderlappen- tumore	0,03 - 0,04	3	60
Gastrinome	< 0,0001	30	25
Insulinome	< 0,0001	5 - 10	25

MEN 1: Häufigkeit 1:10.000 - 1:100.000, in Deutschland: ~820-8200 Fälle bezogen auf Gesamtbevölkerung: ~82 Mill., Quelle: Stat. Bundesamt

Abb.2: Häufigkeit MEN1- assoziierter Tumoren

2.5 Primärer Hyperparathyreoidismus

Die Inzidenz des primären Hyperparathyreoidismus (pHPT) wird mit 8 - 51/100.000 Einwohner pro Jahr beziffert (27).

Unter den endokrinen Erkrankungen ist der pHPT die dritthäufigste.

Bei älteren Frauen steigt die Inzidenz sogar auf 188/100.000 Einwohner (27, 42). Frauen erkranken (überwiegend postmenopausal) zwei- bis dreimal häufiger an einem pHPT als Männer.

Betrachtet man alle Patienten mit einem pHPT, so sind darunter in bis zu 15% der Fälle MEN – Patienten zu erwarten (27, 34, 72).

Als Erstmanifestation einer MEN1 tritt in 87% der Fälle ein Nebenschilddrüsenadenom auf und verursacht einen primären Hyperparathyreoidismus. Im Laufe der Erkrankung treten Nebenschilddrüsenadenome in 95% der Fälle auf (64).

Der primäre Hyperparathyreoidismus (pHPT) im Rahmen einer MEN1 unterscheidet sich in vier Punkten von der sporadischen Form (13, 34):

1. Erkrankung bereits in der 3.-4. Lebensdekade (19, 72), während der Erkrankungsgipfel bei den sporadischen Fällen im 5.-6. Lebensjahrzehnt liegt (34).
2. Bei den familiären Fällen liegt in 80% eine Hyperplasie aller vier Epithelkörperchen (EK) vor, deutlich seltener sind singuläre oder multiple Adenome (27, 34). Beim sporadischen pHPT findet sich bei 85% ein singuläres Adenom, mehrere Adenome findet man nur in 1% (34) und nur in 10-15% findet man Hyperplasien (27, 85).
Hyperplasie auch nur in einem Epithelkörperchen (EK) deutet auf eine MEN1 hin (19).
3. Die Serumkonzentration von Calcium im Rahmen einer MEN1 ist geringer erhöht als bei den sporadischen Fällen (13, 92) und zeigt einen schleichenden Beginn. Die Werte des Parathormons (PTH) zeigen keine stabile Sekretion, sondern sind stetig ansteigend (64, 85).
4. Das Ansprechen auf eine operative Therapie ist bei einer Hyperplasie im Rahmen der MEN1 bei den familiären Fällen ist sehr viel schlechter als bei sporadischen Fällen, da 85% der Patienten mit sporadischem pHPT eine Normalisierung des

Serumcalziumspiegels schon nach einer Operation (auch nur eines einzigen Epithelkörperchens) zeigen.

Dagegen ist bei den familiären MEN1-Patienten eine initiale Heilung nur bei 75% zu beobachten, wobei die Hälfte innerhalb von 10 Jahren erneut eine Hypercalzämie bekommt.

Die gelegentlich jahrzehntelange Latenz bis zur Sicherung des pHPT begründet sich darin, daß bei bis zu 80% der MEN1-Patienten nur biochemische Veränderungen vorliegen, und eine symptomatische Nebenschilddrüsenüberfunktion die Ausnahme darstellt (82).

Während vor 30 Jahren nahezu 80% der Patienten Nierensteinträger waren und 50% unter einer Osteopathie litten, zählt man heute 45% mit Nierensteinanamnese und 32% mit Knochenschmerzen. Nur ca. 15% der Patienten sind asymptomatisch (27).

Die Symptome des familiären pHPT unterscheiden sich nicht von denen der sporadischen Form. Beschwerden des Bewegungsapparates und generelle Abgeschlagenheit mit Konzentrationsschwäche werden bei extremen Formen der Hypercalzämie beobachtet (über 3,0 mmol/l) (27).

Die Diagnose des pHPT lässt sich allein laborchemisch und klinisch stellen (72). Durch mehrfach erhöht gemessene Serumcalziumwerte (>2,6 mmol/l) sowie ein erhöhtes intaktes Parathormon (iPTH) kann die Diagnose gestellt werden. Eine vermehrte Calziumausscheidung und Phosphatausscheidung sowie c-AMP-Ausscheidung im 24-Stunden-Urin (Differentialdiagnose: familiäre hypocalzurische Hypercalzämie - jedoch meist schon mit der Geburt nachweisbar (72)) sowie eine Serumphosphatniedrigung können die Diagnose noch untermauern, sind aber eher als fakultative Nachweismethoden anzusehen (Tabelle 1)(27).

Obligatorisch	Serum-Calzium (mehrfach) ^ Serum-Parathormon ^
Fakultativ	Serum-Phosphat v Urin-Calzium ^ Urin-Phosphat ^ Urin-c-AMP ^

Tabelle 1: Basisdiagnostik bei pHPT

Die Exploration durch den erfahrenen Operateur führt in über 95% der Fälle zum Erfolg und ist damit der gesamten präoperativen Lokalisationsdiagnostik überlegen.

Die seit Beginn der 90-er Jahre durchgeführte ^{99m}Tc-Mibi-Szintigraphie (^{99m}Tc-methoxy-isobutyl-isonitril Szintigraphie) zeigt wesentlich bessere Ergebnisse (80%) als alle herkömmlichen Verfahren und wird von einigen Operateuren inzwischen routinemäßig präoperativ erwünscht (27).

Zwei gleichwertige Verfahren für die Therapie stehen sich gegenüber: Die subtotale Parathyreoidektomie und die totale Parathyreoidektomie.

Auch bei asymptomatischen Patienten ist eine Parathyreoidektomie angezeigt, da bei bis zu 50% der Fälle im Laufe der Zeit eine Niereninsuffizienz oder eine ossäre Beteiligung auftritt (34).

Das operative Vorgehen wird neuerdings aufgrund der neurologischen und psychischen Folgesymptomatik sogar für Patienten empfohlen, die älter als 75 Jahre sind. Im übrigen könnte man Patienten mit lediglich biochemischen Veränderungen (Serumcalzium unter 3,00 mmol/l) auch beobachten (72).

Da bei 18 bis 54% aller operierten Patienten der pHPT persistiert oder sich in den nächsten 10 Jahren ein Rezidiv einstellt, sollten regelmäßige Kontrollen von Serumcalzium und Parathormon über einen entsprechenden Zeitraum nach der Operation durchgeführt werden (34).

Um postoperativ eine persistierende Hypocalziämie vermeiden zu können, empfiehlt sich die Kryokonservierung von operativ gewonnenem Nebenschilddrüsengewebe (50 mg), das bei Bedarf in die Unterarmmuskelloge des Patienten autotransplantiert werden kann (34).

Unter Rezidiv versteht man das Wiederauftreten eines Hyperparathyreoidismus nach über einem halben Jahr, unter Persistenz das Bestehenbleiben oder Wiederauftreten vor Ablauf eines halben Jahres nach der Nebenschilddrüsenoperation (27).

Es gibt im übrigen keine histologischen oder immunhistologischen Unterschiede zwischen MEN1 assoziiertem pHPT und sporadisch vorkommendem pHPT (72, 82).

2.6 Hypophysenvorderlappenadenome

Die Inzidenz der überwiegend solitären Hypophysenvorderlappenadenome (HvLA) bei MEN1-Patienten rangiert zwischen 15-65% (klinisch) und 94% (Autopsie) (82,85, 91, 93).

Das Alter bei Diagnosestellung rangiert zwischen 13 und 40 Jahren, meistens jedoch wird die Diagnose erst in der 4. Lebensdekade gestellt (87).

Die Symptome eines HvLA bei MEN1 unterscheiden sich nicht von denen bei sporadischen Fällen (45, 60).

Die klinische Präsentation besteht zu fast 60% in einer von ophthalmologischen Symptomen begleiteten Hypophysenvergrößerung oder in einer Hypophysenüberfunktion (49).

Die meisten benignen Adenome der Hypophyse werden anhand der Hormonsekretion klassifiziert (49).

So findet man am häufigsten **Prolaktinome**, - in 50,1% - die meist Mikroadenome darstellen, in 23,1% **hormoninaktive Adenome**, meist Makroadenome. **Somatotropes Hormon produzierende Adenome (STH)**, meist Makroadenome, stellen einen Anteil von 21,4% dar und das **kortikotope Adenom** (ACTH-produzierend (Adrenocorticotropes Hormon)), welches sich meist als Mikroadenom manifestiert, tritt in 4,7% der Fälle auf.

Sonstige Adenome, meist Makroadenome, die TSH (thyreoideastimulierendes Hormon), LH (luteinstimulierendes Hormon=Gelbkörperhormon) oder FSH (follikelstimulierendes Hormon) produzieren, stellen einen Anteil von 0,7% aller Hypophysenvorderlappenadenome dar (11, 19).

Prolaktinome (basophile Tumoren) findet man bei 25 bis 65% der MEN1-Patienten, bei denen eine Beteiligung der Hypophyse vorliegt (99). Dies entspricht der Häufigkeit von Prolaktinomen bei sporadischen HvL-Adenomen.

Auch haben beide Arten die gleiche Histologie.

Bei Prolaktinomen handelt es sich häufig um einen multizentrischen Tumor, der recht groß werden kann (49).

Prolaktinome führen bei 90% der Frauen zu einer sekundären Amenorrhoe und/oder in rund 50% zu einer Galaktorrhoe (13).

Mikroprolaktinome treten vorwiegend bei Frauen auf (5).

Bei Männern macht ein Prolaktinom durch verminderte Libido und Impotenz auf sich aufmerksam (13).

Die ophthalmologischen Symptome (Gesichtsfeldausfälle, Visusminderung) kommen nur dann vor, wenn der Tumor bereits den Sellarraum überschreitet und hierdurch Druck auf das Chiasma opticum ausübt (49). Kopfschmerzen sind ein häufiges Symptom, welches auf die Diagnose Prolaktinom hinweisen kann.

Diagnostiziert werden kann ein Prolaktinom durch die wiederholte Bestimmung der Prolaktinserumkonzentration.

Therapie der Wahl ist eine medikamentöse Behandlung mit Dopamin-Agonisten (Bromocriptin, Dopergin), da hiermit eine Suppression der Prolaktinsekretion, eine Abnahme der Tumorgröße (bei 60 bis 90% der Patienten), und somit eine Wiederherstellung der Gonadenfunktion erreicht werden kann (13, 45, 54, 60).

Die zweitgrößte Gruppe der Hypophysenvorderlappenadenome (HVL) bei MEN1 sind die **eosinophilen Wachstumshormon (STH- Somatotropes Hormon oder GH- growth Hormon)- produzierenden Adenome**, die man bei 27% der Patienten mit HVL-Beteiligung findet (5, 82). Die Patienten entwickeln früher oder später ebenso wie bei sporadischen GH-produzierenden Adenomen – das klinische Bild einer Akromegalie mit den Leitsymptomen:

- Akrenwuchs und Viszeromegalie (100%)
- Strumabildung (autonome Adenome) (81%)
- Diabetes mellitus Typ 2 (70%) ,
- Kardiomyopathie und sekundärer Hypogonadismus (bis zu 50%) (13, 99)
- Artikulationsstörungen, Zahndehiszenz, Prognathie, Hyperhidrosis, Kopfschmerzen und Schlafapnoe (49).

Es gibt zwei Gründe für erhöhte Wachstumshormonspiegel:

1. Einen multizentrischen HVL Tumor und
2. eine GHRH-Produktion im Pankreas oder anderen endokrinen Tumoren (64).

Zum Ausschluss einer Akromegalie bietet sich der orale Glukosetoleranztest mit der gleichzeitigen Bestimmung von Wachstumshormon sowie die basale IGF-1-Analyse an.

Therapie der Wahl ist die transsphenoidale Mikrochirurgie mit der Entfernung des Tumors.

Bei der Behandlung von Patienten mit Akromegalie und Restaktivität des Hormonexzesses stehen langwirkende Somatostatin-Analoga (51), die gelegentlich auch präoperativ eingesetzt werden, zur Verfügung.

Ca. 5% der HVL-Adenome entfallen jeweils auf gemischtzellige **ACTH** (Adrenocorticotropes Hormon) – produzierende und **chromophobe hormoninaktive Adenome** (49), die meist multizentrisch auftreten (19).

Beide Adenomarten sollten ebenso wie die Wachstumshormon-produzierenden Adenome primär chirurgisch angegangen werden (13).

Eine ACTH-Überproduktion durch ein basophiles HVL-Adenom führt zu einer bilateralen Nebennierenrindenhyperplasie, die einen pathologischen Anstieg des Serumcortisols bewirkt (64).

Das klinische Bild entspricht dem sporadischen M. Cushing (Hypercortisolismus)(64) mit den entsprechenden Leitsymptomen:

- Vollmondgesicht, Stammfettsucht und blaurote Striae,
- Hirsutismus der Frau, Akne, Hauthämatome nach Mikrotraumen
- Arterielle Hypertonie (100%) und Ödemneigung sowie
- Osteoporose und Diabetes mellitus als Spätsymptome (45, 49, 64).

Die meist kleinen ACTH-produzierenden Hypophysenadenome sind durch einen systemischen Hypercortisolismus charakterisiert.

Mittelpunkt der Diagnostik sind Anamnese und Hormonanalytik, die bildgebende Diagnostik und die ophthalmologische Untersuchung (49).

Zunächst werden Laboruntersuchungen durchgeführt und entsprechend der hieraus resultierenden Befunde wird die Diagnostik mit bildgebenden und ophthalmologischen Methoden komplettiert.

Wichtige Laboruntersuchungen beinhalten Suppressionsteste mit Dexamethason und Stimulationsteste mit CRH (Cortisol releasing Hormon) und ACTH.

Der bildgebende Nachweis erfolgt mit der hochauflösenden Kernspintomographie.

Hormoninaktive Adenome machen wegen ihrer Größe durch Kopfschmerzen, HVL-Insuffizienz und Gesichtsfeldausfälle auf sich aufmerksam. Sie lassen sich ebenfalls mittels Kernspintomographie darstellen (13, 49).

Therapieziele bestehen in der Beseitigung der Raumforderung mit Normalisierung von Visus und Gesichtsfeld sowie der Normalisierung der Hormonmehrsekretion und dem Erhalt und der Wiederherstellung der HVL-Funktionen.

Dabei richtet sich die Therapiestrategie nach der Hormonaktivität der Tumore, der klinischen Symptomatik und der Hormonachsenaufälle.

Erst nach Abschluss der radiologischen und endokrinologischen Diagnostik kann die Indikation zum operativen Vorgehen gestellt werden, bei welchem es sich in der Regel um einen mikrochirurgischen, transsphenoidalen Eingriff handelt (49).

2.7 Tumoren des endokrinen Pankreas, gastroenteropankreatische Tumoren

Pankreastumore sind generell selten, aber 10-60% kommen im Zusammenhang mit einer Multiplen Endokrinen Neoplasie Typ1 (MEN1) vor (19).

Bei einer MEN1 sind Pankreastumoren die zweithäufigste klinische Manifestation (10-75%). Typisch ist das multizentrische Auftreten im Pankreas und Duodenum mit Lymphknotenbefall um dem Pankreaskopf, gelegentlich in der Leber, im Herzen, den Nieren, dem Mesenterium, den Ovarien und anderen Orten (3, 58, 63).

Obwohl sie sich meist klinisch durch Überproduktion eines Hormons manifestieren, lassen sich häufig biochemisch verschiedene Hormone im Blut nachweisen und immunhistologisch die Hyperplasie verschiedener Zelltypen der Pankreasinseln sichern (72).

Es können aber auch verschiedene Adenomtypen (Gastrinome, Insulinome, Glukagonome etc.) nebeneinander vorkommen (13).

Normalerweise manifestiert sich ein Inselzelltumor während der 5. Lebensdekade (86, 63).

Mit 50-60% sind **Gastrinome** die häufigste Manifestation eines Inselzelltumors bei MEN1 (19, 72).

Die vermehrte Gastrinproduktion führt zum Zollinger-Ellison Syndrom (ZES). Jedoch sind MEN1-Patienten, die im Rahmen dieser Erkrankung an einem ZES erkranken, jünger als die sporadischen ZES-Patienten. MEN1-Patienten haben höhere Serum-Gastrin-Werte präoperativ als andere Gastrinom-Patienten.

10-40% der Patienten mit ZES sind an einem MEN 1-assoziierten Gastrinom erkrankt (3, 58, 59, 65, 66, 105).

Die Klinik des Gastrinoms im Rahmen der MEN 1 unterscheidet sich nicht vom solitären Gastrinom.

Leitsymptome der Gastrinome sind:

- rezidivierende peptische Ulcera bei vermehrter Magensäureproduktion in Magen, Duodenum und Jejunum,
- Diarrhöe gelegentlich Steatodiarrhöe,
- Ösophagitis.

Diagnostizieren lässt sich ein Zollinger-Ellison Syndrom durch einen erhöhten Serumgastrinspiegel sowohl basal als auch nach Provokation mit Sekretin und einer gesteigerten basalen Säuresekretion (basal acid output) (59). Dieser Test hat eine 97-100% Sensitivität, wenn er mit der Magensäuresekretion in Relation gesetzt wird (59).

Auch eine Hypercalziämie kann eine Gastrinsekretion auslösen. Daher ist es notwendig, den Calciumspiegel vorher zu normalisieren (cave pHPT), bevor man den Gastrinspiegel evaluiert, ausser es sind bereits Symptome eines ZES vorhanden (59, 66).

Therapie der Wahl ist bei den Gastrinomen der Einsatz von H₂-Blockern und/oder Protonenpumpenhemmern (66), um die Überproduktion der Magensäure zu senken. Bei Versagen der medikamentösen Therapie ist eine Tumorresektion oder die totale Gastrektomie die einzige Möglichkeit, Komplikationen der Ulkuskrankheit zu verhindern (63).

Das ZES trägt entscheidend zur Morbidität und Mortalität von MEN1–Patienten bei. Nicht beherrschbare gastrointestinale Blutungen aus einem Ulkus oder ein disseminierte Pankreaskarzinom sind häufige Todesursachen (3, 65).

Duodenale Gastrinome:

Hereditäre Gastrinome kommen in über 90% im Duodenum vor. Es handelt sich zumeist um multiple, nur wenige Millimeter durchmessende Geschwülste, die, wie die seltenen sporadischen duodenalen Gastrinome, vielfach schwer, z. B. nur durch Diaphanoskopie, in der Mukosa lokalisiert werden können (63).

Die durch Metastasennachweis dokumentierte Malignitätsrate wird für hereditäre und sporadische duodenale Gastrinome vergleichbar mit etwa 60% beziffert, wobei aber nur 10% MEN1-assoziierte Tumoren neben regionären Lymphknotenabsiedlungen auch Lebermetastasen setzen.

Entsprechend umfasst die von Thompson (63, 66) seit 1997 erfolgreich praktizierte und empfohlene Therapie bei hereditären duodenalen Gastrinomen die großzügige Duodenektomie mit lokoregionärer Lymphknotendissektion und Lymphknotendissektion entlang der Vena portae und der Vena communis hepatica.

Insulinome werden bei 20-35% der MEN1-Patienten mit Pankreasbeteiligung diagnostiziert (20, 66). Das Verhältnis des Vorkommens von familiären zu sporadischen Insulinomen beträgt 1:20 bis 1:10 (86), wobei sich die familiäre Form durch multizentrisch auftretende Makro- oder Mikroadenome im Pankreasgewebe auszeichnet, während sporadische Insulinome meist solitär auftreten (66).

Bei Insulinomen gibt es weder spezifische klinische noch biochemische Zeichen bzw. Parameter für MEN1 (20, 25).

Die klinischen Symptome eines Insulinoms werden durch Nüchternhypoglykämien ausgelöst.

Folgende akute Symptome können ab einem Blutzuckerspiegel von unter 50 mg/dl auftreten (64):

1. Schwitzen,
2. Tremor,
3. Nervosität,
4. Heißhunger,
5. Tachykardie und
6. Bewusstseinsstörungen ev. Krampfanfälle bis zum Tod.

Die Malignitätsrate von Insulinomen beträgt ca. 10-25%, wobei eine Metastasierung vorwiegend in die Leber erfolgt (20, 72).

Die Diagnose kann durch den Fastentest (stationär über 72h) mit wiederholten Bestimmungen von Blutzucker, Insulin und C-Peptid gesichert werden (72).

Die Lokalisationsdiagnostik entspricht den folgenden beschriebenen Verfahren, die für alle Arten von Pankreastumoren eingesetzt werden.

Zur apparativen Lokalisationsdiagnostik der Ulcera werden die Endoskopie bzw. die endoskopische retrograde Cholangiopankreatographie (ERCP) und zur Lokalisation der Tumoren und Metastasen die nicht invasiven Verfahren wie Sonographie, die Endosonographie, Computer- und Kernspintomographie, und die Somatostatin-Rezeptorzintigraphie und Chromogranin A eingesetzt (68, 66).

Eine weitere erfolgversprechende Methode zur Lokalisation des Insulinoms, ist die Injektion von Calciumglukonat in selektiv katheterisierte Pankreasarterien mit anschließender Messung der Insulingradienten in der rechten Lebervene (25).

Therapie der Wahl ist bei den Insulinomen die operative Entfernung, wobei hier der subtotalen Pankreatektomie die größten Therapieerfolge zugesprochen werden (66).

Bei Inoperabilität oder Persistenz kann eine medikamentöse Behandlung mit dem insulinsekretionshemmenden Diazoxid, Somatostatinanaloga oder in Einzelfällen eine Chemotherapie eingesetzt werden (66).

Neben Gastrinomen und Insulinomen wurden noch andere Arten hormonproduzierender Tumoren beobachtet (13, 19, 21). Es wurden **Pankreatisches Polypeptid (PP)**-produzierende Tumoren, **VIPome** (Vasoaktives intestinales Polypeptid produzierende Tumoren), **Glukagonome** und andere hormonproduzierende (z.B. **Somatostatin oder Calzitonin**) Tumoren beschrieben.

Außerdem wurde das sehr seltene Auftreten **hormoninaktiver Inselzelltumoren** im Rahmen einer multiplen endokrinen Neoplasie beobachtet (19, 63), welche ein Malignitätspotential von 1-15% aufweisen können, klinisch jedoch nicht auffällig werden müssen.

PP-produzierende Inselzelltumoren des Pankreas treten, trotz ihrer massiven sekretorischen Tätigkeit, klinisch nicht in Erscheinung (63).

VIPome (Verner-Morrison Syndrome (100)) zeigen das klinische Bild eines WDHH-Syndroms:

1. Wässrige Diarrhöe
2. Hypokaliämie
3. Hypochlorhydrie oder Achlorhydrie

Glukagonome sind sehr seltene Inselzelltumoren. Bisher wurden weltweit weniger als 150 Fälle beschrieben (21). Diagnostizieren lässt es sich durch Messen des basalen Serumglukagonwertes (nüchtern) (19, 35).

Bei über 80% aller Patienten mit einem Glukagonom zeigen sich folgende Leitsymptome (43):

1. normozytäre Anämie,
2. Hyperglykämie und Gewichtsverlust,
3. Protein- und Aminosäuremangel
4. nekrotisch migratorisches Erythem.

In 70% der Fälle können Metastasen vorkommen (43).

Auch das Vorkommen von **Mischtumoren** mit einer Hormonaktivität von Gastrin, PP und Glukagon wurde beschrieben (17, 43). Bei allen diesen Tumoren ist eine chirurgische Vorgehensweise indiziert.

Bei allen Patienten mit einem Inselzelltumor wird ein ausgiebiges laborchemisches Screening nach MEN1 auch bei sonst unauffälliger Familienanamnese oder fehlenden weiteren Organmanifestationen empfohlen (68).

2.8 Anderer Organbefall

Zuerst wurde 1964 von Ballard, Frame und Hartsock (6) über weitere Arten des Organbefalls bei der MEN 1 berichtet.

Es handelt sich hierbei um **Karzinoide** des Thymus (5-10%), des Bronchial- (4-12%) und des Verdauungstraktes (26%) (93).

Insgesamt beträgt die Inzidenz für Karzinoide 5-9% (67) bei der MEN1 (Autopsie).

Diese Tumoren sind häufig multipel auftretende Tumoren der enterochromaffinen oder argentaffinen Zellen der APUD-Reihe, die Serotonin, Katecholamine und Kallikrein bilden.

Sie verhalten sich bei Lokalisation im Gastrointestinaltrakt weitgehend asymptomatisch, da die von ihnen produzierten vasoaktiven Stoffe (hauptsächlich Serotonin) in der Leber sofort verstoffwechselt werden (13, 40).

Erst beim Vorliegen von Lebermetastasen gelangen diese Substanzen in den großen Kreislauf und können sich so durch folgende Symptome als Karzinoid-Syndrom äußern:

1. Flushentwicklung, Teleangiektasien, Dauerzyanose
2. Diarrhöe, kolikartige Bauchschmerzen, Ileus oder Subileus
3. Bronchialspasmen, Asthma bronchiale und
4. Kardiopathie [(Spätsymptom): Endokardfibrose des rechten Herzens mit Pulmonalstenose und Trikuspidalinsuffizienz führen in 40% der Fälle zu einer Herzinsuffizienz (67).]

Karzinoide erfordern wegen ihrer schlechten Prognose eine frühestmögliche chirurgische Intervention, die im günstigsten Fall einer Metastasierung zuvorkommen sollte (67).

Eine weitere Manifestationsmöglichkeit im Rahmen einer MEN1 stellen **Nebennierenrindentumoren** da, die man in überwiegend asymptomatischer Form bei 10-38% der MEN1-Patienten finden kann (10, 39, 41, 92).

Die Pathologie erstreckt sich auch hier von einer Hyperplasie über Adenome bis hin zum Karzinom. Hyperplasien sind häufiger als Adenome, die bilateral häufiger als unilateral sind (10, 13, 64). Sie sind benigne und meist endokrin stumm (39).

Bei bis zu 26% der MEN1-Fälle finden sich Erkrankungen der **Schilddrüse** (81). Es handelt sich um Adenome, nichtmedulläre Karzinome und die Thyreoiditis Hashimoto. Hierbei handelt es sich aber wahrscheinlich um ein zufälliges Zusammentreffen infolge gründlicher endokrinologischer Untersuchungen (z.B. Schilddrüsensonographie).

Ferner wurde das Auftreten von **Thymomen** beschrieben, bevorzugtes Alter ist nach den Literaturangaben das 4.-5. Lebensjahrzehnt (22, 24, 42).

Das männliche Geschlecht ist ca. drei mal so häufig betroffen wie das weibliche (42). Die beschriebenen drei möglichen Manifestationsformen neuroendokriner Thymustumoren sind folgende (22, 55, 64):

1. Hormoninaktive Tumoren, die als Zufallsbefund entdeckt werden
2. Hormoninaktive Tumoren, die durch uncharakteristische Lokalsymptomatik auffallen und
3. Hormonaktive Tumoren mit systemischer endokriner Manifestation.

Das klinische Bild der unter 3. beschriebenen Tumoren wird fast ausschließlich durch eine Cushing-Symptomatik geprägt.

Eine ACTH-Produktion ist nach den Literaturangaben (24, 103) mit und ohne klinische Cushing-Symptomatik bei 10-39% der Tumoren nachweisbar (22).

Die Abbildungen drei und vier fassen noch mal die einzelnen Nachweismethoden und Therapiemöglichkeiten der verschiedenen MEN1-assoziierten Tumore zusammen (Abb.3, 4).

	Laboruntersuchungen	Bildgebende Verfahren
Nebenschilddrüse	Calzium, Parathormon intakt	Ultraschall
Hypophyse	Prolaktin, STH, IGF-1, ACTH	Kernspintomographie
Pankreas Magen-,Darmtrakt	Glukose, Insulin, Gastrin Glukagon, Sekretintest	Ultraschall, Computertomographie
Andere	Cortisol Serotonin / 5 Hydroxyindolessigsäure Chromogranin A (unspez.)	Ultraschall, Röntgen, Computertomographie

Abb. 3: Klinisches Screening bei MEN1

pHPT	Entfernung des Adenoms Entfernung von 3,5 Epithelkörperchen Entfernung von 4 Epithelkörperchen und Autotransplantation
HVLA - Hormoninaktiver Tumor - Prolaktinom - STH- prod. Tumor	Transspenoidale Tumorentfernung Dopaminagonisten Tumorentfernung, Somatostatinanaloga
Gastrinom Insulinom	Tumorentfernung, Omeprazol Tumorentfernung, Somatostatinanaloga Interferon, Diazoxid

Abb. 4: Therapie endokriner Neoplasien bei MEN1

3. Fragestellungen

1. Können durch grosse Datenmengen über klinische und genetische Merkmale einer seltenen Erbkrankheit gesicherte Erkenntnisse über Therapie und Prognose gewonnen werden?
2. Können die Tumoren, die unter „anderer Organbefall“ zusammengefasst sind, eindeutig zu den Manifestationsorganen einer MEN1 gezählt werden?
3. Welche neuen Aussagen kann mit den Daten zur Analyse des Gendefekts bei der MEN1 getroffen werden? Ergibt sich daraus die Möglichkeit einer Therapie- oder Screening Strategie?

4. Material und Methoden

Diese Arbeit wertet Erfassungsbögen zur Dokumentation von Erkrankungsfällen einer MEN1 aus. Die Daten werden in die MEN1-Datenbank im ACCESS-Computerprogramm eingegeben.

4.1 Material

Der Fragebogen, der ursprünglich im Rahmen des Pilotprojekts der MEN1-Studiengruppe entwickelt wurde, ist im Sinne von mehr Eindeutigkeit und Benutzerfreundlichkeit mehrfach überarbeitet worden. Die Grundlage des Fragebogens bildete ursprünglich der Bogen zur Erfassung des medullären Schilddrüsenkarzinoms (73).

Der sechsseitige MEN1-Fragebogen (siehe Anhang S.115-120) ist folgendermaßen unterteilt:

- **Stammdaten**, Seite 1

- **Organbefall**, Seiten 2-5
 - Primärer Hyperparathyreoidismus (pHPT)
 - Hypophysenvorderlappentumoren (HVLA)
 - Endokriner Pankreastumor (EPT)
 - Anderer Organbefall (AO)

- **Familienscreening**, Seite 6

4.2 Methode

Der Kontakt zu den patientenbetreuenden Zentren wurde durch die MEN1-Studiengruppe hergestellt.

Durch das Pilotprojekt der MEN1-Datenbank waren bereits 29 Patienten erfasst worden (79). Die Weiterentwicklung der Fragebögen mit dem Ziel der verbesserten Erfassung der Daten in einer Datenbank und die Neugestaltung der Eingabemaske am Computer machten die computergesteuerte Abfrage der MEN1-Datenbank

möglich. Auf diese Weise konnte in kurzer Zeit die Zahl der erfassten Patienten erhöht werden.

Die Fragebögen wurden in die Datenbank übertragen und dabei erneut auf Plausibilität geprüft.

Es wurde registriert, ob es sich bei dem einsendenden Arzt um den Ersteinsender des gemeldeten Patienten handelt oder ob der Patient der Datenbank schon bekannt war. Manche Patienten wurden aus verschiedenen Zentren mehrmals der Datenbank gemeldet.

4.2.1 Stammdaten, Seite 1

Um zu vermeiden, dass Patienten doppelt registriert werden und um den Datenschutz der personenbezogenen Daten zu gewährleisten werden Name, Vorname und - falls vorhanden - Geburtsname verschlüsselt (d.h. es wird nur der dritte Buchstabe des Namens und des Vornamens eingegeben). Zusätzlich werden Geburtsdatum, - Ort, Wohnort, Geschlecht und betreuendes Zentrum erfasst. Jeder registrierte Patient erhält eine eigene Nummer, die ihm beim Eingeben seiner Daten in die Datenbank zugeteilt wird.

Darüber hinaus werden die Organmanifestationen und die Familienanamnese erfasst, die zur Diagnose MEN1 geführt haben.

Auch der Beobachtungszeitraum, ob der Patient noch lebt oder wann und woran er verstorben ist, wird erfasst.

Wenn sich der Patient schon einem Genscreening unterzogen hat, können diese Informationen über die Art der Mutation ebenfalls auf dem Stammdatenbogen (Fragebogen Seite 1) aufgeführt werden (siehe Anhang Seite 115).

Die Genetikdaten werden nach folgendem Schema in die Datenbank übertragen: Es werden Exon, Codon, Intron, die Art der Mutation, das normale und das mutierte Triplet und die normale und die mutierte Aminosäure erfasst.

4.2.2 Organbefall, Seiten 2- 5

Die vier folgenden Seiten des Bogens, zur Erfassung der Organmanifestationen primärer Hyperparathyreoidismus, Hypophysenvorderlappenadenom, endokriner Pankreastumor und anderer Organbefall, sind möglichst einheitlich gestaltet. So werden das Diagnosedatum sowie Angaben zu Leitsymptomen oder Screeninguntersuchungen, Hormonaktivität und präoperative Lokalisationsdiagnostik abgefragt.

Wenn eine Operation stattgefunden hat, können OP-Datum, OP-Technik und OP-Folgen sowie die Histologie, Metastasen und deren Lokalisation, die prä- und postoperativen Laborwerte in ein vorgegebenes Schema eingetragen werden. Im Falle eines Rezidiv ist dies anzukreuzen und genauere Angaben sind auf einem entsprechenden neuen Bogen für das jeweilige Organ einzutragen. Wenn eine medikamentöse Therapie stattgefunden hat, werden diese Daten ebenfalls für jedes Organ auf dem jeweiligen Bogen erfasst (siehe Anhang Seite 116-119).

Beim **primären Hyperparathyreoidismus (pHPT)** interessiert vor allem der Weg zur Diagnose. Kam sie durch Screeninguntersuchungen oder durch Symptome, die auftraten, zustande?

Wenn Symptome auftraten, können diese wiederum gemäss der häufigsten Beschwerden an Knochen, der Niere und dem Gastrointestinaltrakt spezifiziert werden. Des weiteren wird nach prä- und postoperativen Calcium- und intakten Parathormonwerten (iPTH) gefragt.

Das **Hypophysenvorderlappenadenom (HVLA)** wird ähnlich erfasst. Gefragt wird wieder, ob a) ein Screening oder b) die Symptome zur Diagnose geführt haben.

Ausserdem wird die Art des Hypophysentumors dokumentiert. Handelt es sich um ein Prolaktinom, einen ACTH-produzierenden Tumor oder ein STH-produzierendes Adenom?

Die Symptome, die entsprechend zur Diagnose führen können, wie z.B. Amenorrhoe, Galaktorrhoe, Impotenz, Sehstörung, Akrenwuchs, pathologisches Verhalten von Wachstumshormon im oralen Glukosetoleranztest oder eine Struma multinodosa sollen spezifiziert werden. Von besonderem Interesse ist bei dieser Organmanifestation, ob der Tumor hormonproduzierend ist und wenn ja, welches Hormon er produziert. Falls eine Operation stattgefunden hat, wird gefragt ob danach hormonelle Ausfälle auftraten und wo.

Bei der Organmanifestation **endokriner Pankreastumor (EPT) bzw. gastroenteropankreatischer Tumor (GEP)** wird erfasst, wie die Diagnose gesichert wurde. Wenn auf Grund von Symptomen ein Tumor diagnostiziert wurde, sollte dies weiter spezifiziert werden. Traten Hypoglykämien, Hyperglykämien, gastrointestinale Beschwerden wie Ulcera, Diarrhöen oder Schmerzen auf, soll dies angegeben werden.

Um eine mögliche Hormonaktivität des Tumors erfassen zu können, stehen auf dem Bogen folgende Hormone zum Ankreuzen zur Auswahl: Insulin, Gastrin, pankreatisches Polypeptid, Glukagon und andere, die inklusive Serumkonzentration eingetragen werden sollen.

Besondere Fragen:

Das vierte Blatt, das für Organmanifestationen vorgesehen ist, ist mit **anderer Organbefall (AO)** betitelt. Dazu zählen die Karzinoide des Thymus, des Bronchial- und des Verdauungstraktes, Nebennierenrindentumoren (NNR), die nichtmedullären Schilddrüsenkarzinome, Thymome und Karzinome dieser Organe.

Gemeinsame Fragen:

Allen vier Bögen gemeinsam sind, wie oben bereits erwähnt, die Fragen nach präoperativer Lokalisationsdiagnostik, OP-Datum, OP-Technik, Histologie, Metastasen, Medikation und Rezidiven. Wenn Angaben zur Verlaufskontrolle vorhanden sind, können diese ebenfalls auf dem jeweiligen Bogen festgehalten werden.

4.2.3 Familienscreening, Seite 6

Die letzte Seite des Fragebogens widmet sich dem Familienscreening. Zunächst wird erfasst, ob überhaupt ein Screening durchgeführt wurde. Wurde kein Screening durchgeführt, wird um Angabe der Gründe gebeten.

Zur Darstellung der betroffenen Familie kann in einem vorgegebenen vereinfachten Stammbaum folgendes eingezeichnet werden: wie viele Familienmitglieder unter Angabe des Geschlechts und des Verwandtschaftsgrades gibt es, welche sind betroffen und welche sind gescreent worden.

Zusätzlich können nähere Angaben zum Laborscreening sowie technische Untersuchungen in einer Tabelle festgehalten werden (siehe Anhang Seite 120).

Ferner können die Konsequenzen, die aus dem Untersuchungsergebnis gezogen wurden, angegeben werden: z.B. die Medikation, eine Operation oder die Verlaufsbeobachtung.

Als Indexpatienten wurden alle Patienten bezeichnet, in deren Familien zum Zeitpunkt der Diagnose einer MEN1 kein weiterer Krankheitsfall bekannt war. Kamen bei einem Patienten im Laufe der Zeit weitere MEN1 Fälle innerhalb der Familie dazu, so wurde der Indexpatient als familiärer Indexfall, die betroffenen Verwandten als familiäre Fälle bezeichnet.

Die verbleibenden Indexpatienten bildeten die Gruppe der sporadischen Indexfälle.

Die Angaben in den Fragebögen wurden den Originalunterlagen der Patienten entnommen. Entweder wurden die Fragebögen von den betreuenden Ärzten selbst oder von einer der ärztlichen Schweigepflicht unterliegenden Person in Zusammenarbeit mit dem betreuenden Arzt, ausgefüllt.

4.3 Datenbank im ACCESS-Computerprogramm

Eine **Eingabemaske** erleichtert das Übertragen der Daten von den Fragebögen in den Computer. Die gängigen Begriffe können durch Anklicken mit der Maus aus einem **Pulldownmenü** (Anhang S. 123-129) ausgewählt werden und so übertragen werden. Darüber hinaus ist es jedoch auch möglich, Begriffe individuell einzugeben oder zu kombinieren.

Alle Daten sind sofort abfragbar und der Computer ist so in der Lage, Durchschnittswerte und Standardabweichungen zu errechnen. Die Eingabemaske im Computer ist für alle Organmanifestationen gleich. Das garantiert eine Einheitlichkeit der Daten und eine Vereinfachung, um die Daten im Computer abzufragen.

Zusätzlich zu allen Patientendaten wird der einsendende Arzt, seine Fachrichtung und Adresse in der Datenbank gespeichert.

Ein Ausdruck der Eingabemaske ist im Anhang, auf den Seiten 121-122 abgebildet.

5. Ergebnisse

Das Ziel einer Datenbank muss sein, dass sie leicht zu bedienen ist, dass sie übersichtlich und sinnvoll gestaltet ist und vor allem, dass sie leicht abzufragen ist. All diese Eigenschaften erfüllt die MEN1-Datenbank, nachdem die vorherigen Versionen (in Paradox) dem heutigen Stand der Computertechnik – und Computermöglichkeiten - angepasst wurden.

Es wurde darauf geachtet, dass eine möglichst grosse Übereinstimmung zwischen MEN1 - Fragebogen und Eingabemaske im ACCESS-Computerprogramm erreicht wird, um das Eingeben der Daten auf ein Minimum an Zeit zu reduzieren und um die grösstmögliche Einheitlichkeit und Eindeutigkeit zu erlangen.

Im Zeitraum von 1991 bis Ende 1998 erfasste die MEN1-Arbeitsgruppe insgesamt 217 Patienten. 42 medizinische Zentren beteiligten sich in diesem Zeitraum an der anonymisierten zentralen Erfassung klinischer und genetischer Daten (die Zahlen hinter den aufgeführten Städten geben die Anzahl der gemeldeten Patienten an; zum Teil wurden von verschiedenen Einsendern aus einer Stadt die Daten erfasst) (Abb.5).

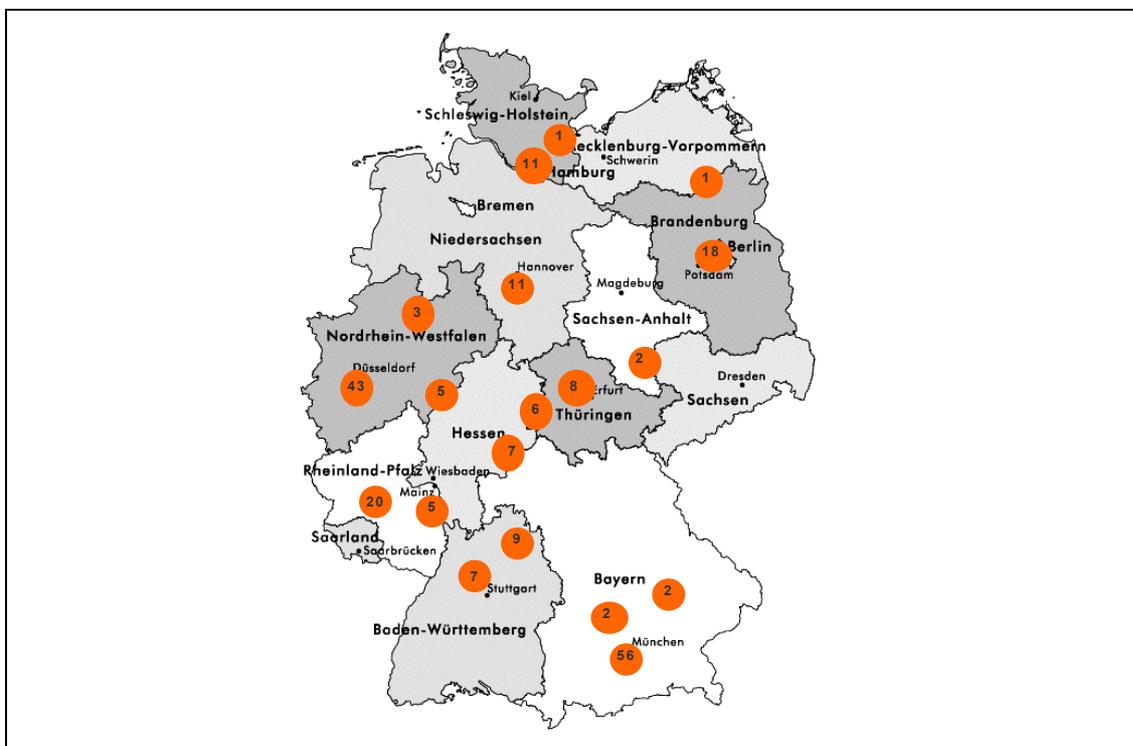


Abb. 5: Überblick über die Verteilung der 217 registrierten MEN1-Patienten in Deutschland

5.1 Stammdaten

Es wurden 217 Patienten von insgesamt 76 verschiedenen Einsendern aus 42 Städten der Datenbank gemeldet (Tabelle 2).

Tabelle 2: Anzahl der registrierten MEN1-Patienten aus den grossen Zentren

Die verschiedenen Fachgebiete, die der Datenbank Fälle gemeldet haben, waren (Tabelle 3):

- Endokrinologen 47%
- Chirurgen 40%
- Internisten 10%
- Gastroenterologen 2%
- Pathologen 1%
- Allgemeinärzte 1%
- Genetiker 1%

Tabelle 3: Fachrichtungen der an der MEN1-Datenbank beteiligten Ärzte

Die **217 registrierten Patienten** können zu einem Teil **63 Familien** zugeordnet werden (mit insgesamt 108 Familienmitgliedern), die über mehrere Generationen erfasst werden konnten.

Zum anderen konnten weitere 109 MEN1-Patienten erfasst werden, bei denen keine weiteren Familienmitglieder dem Register bekannt sind.

Von 46 Patienten sind insgesamt 98 Familienmitglieder an einer MEN1 erkrankt aber noch nicht im Register erfasst.

Bei den 217 Patienten wurden insgesamt 437 MEN1-assoziierte endokrine Neoplasien diagnostiziert (183 primärer Hyperparathyreoidismus, 99 gastroenteropankreatische bzw. enteropankreatische Tumoren (38 GEP und 61 EPT), 90 Hypophysenvorderlappenadenome, 46 Nebennierenrindentumoren, neun Bronchialkarzinoide, ein Bronchialkarzinom, vier Thymuskarzinoide, drei Thymome und zwei Thymuskarzinome) (Abb. 6, 7). 14 Patienten sind bisher klinisch unauffällig.

Nebenschilddrüsentumoren (primärer Hyperparathyreoidismus)	84%
Magen-, Darmtrakt, Bauchspeicheldrüsentumoren (gastroenteropankreatische Tumoren)	46%
-Gastrinome	• 18%
-Insulinome	• 17%
-Andere	• 15%
Hypophysentumoren	42%
-Prolaktinome	• 20%
-STH produzierende Tumoren	• 9%
-Hormoninaktive Tumoren	• 9%
-Andere	• 4%
Nebennierenrindentumoren	21%
Andere Tumoren (Bronchien, Thymus, Lipome u.a.)	9%

Abb. 6: Endokrine Tumoren bei 217 MEN1 – Patienten

Aus dem Gesamtkollektiv liegt von 63 Patienten (26 Männer, 37 Frauen) eine Genanalyse vor, die in 57 Fällen positiv und in 6 Fällen negativ ausfiel. Hierbei wurden 39 verschiedene heterozygote Keimbahnmutationen gefunden, entsprechend den 39 verschiedenen genetisch gescreenten Familien (Abb. 7).

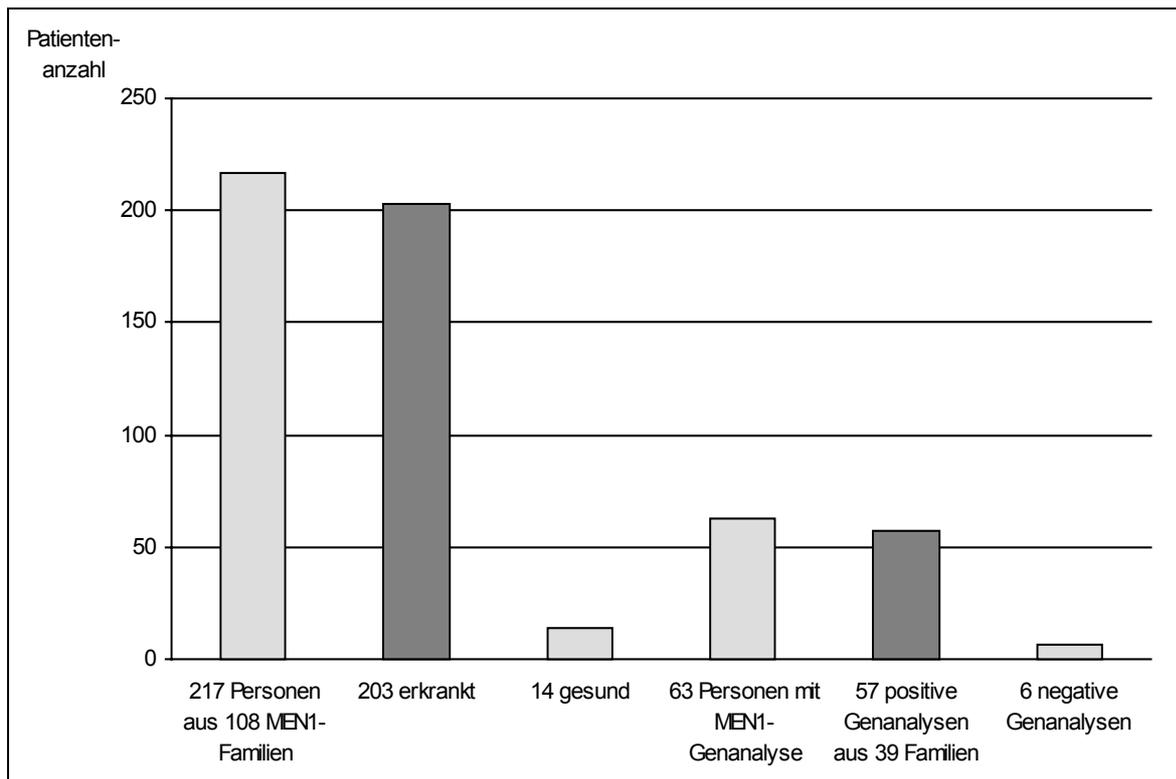


Abb.7: Übersicht über das Gesamtkollektiv der MEN1-Patienten

Typische Merkmale:

Bei der Geschlechterverteilung der Gesamtgruppe fanden sich 137 Frauen (63,1%) und 80 Männer (36,9%).

Als die Erstdiagnose einer Organmanifestation im Rahmen der MEN1 gestellt wurde, waren die Patienten im Durchschnitt 41,7+/- 15,8 Jahre alt (Bereich: 8 – 82 Jahre). Der Häufigkeitsgipfel liegt in der 3.- 4. Lebensdekade.

Das Durchschnittsalter aller Patienten der Datenbank beträgt 51,6 +/- 17,4 Jahre (Stand Dezember 1998), die Altersverteilung erstreckt sich von 10 bis 98 Jahre.

Das Durchschnittsalter der gemeldeten Frauen beträgt 55,0 +/-14,1 Jahre (Bereich 16-98), das Durchschnittsalter der Männer 49,0 +/- 14,1 Jahre (Bereich 17-90) (Abb.8).

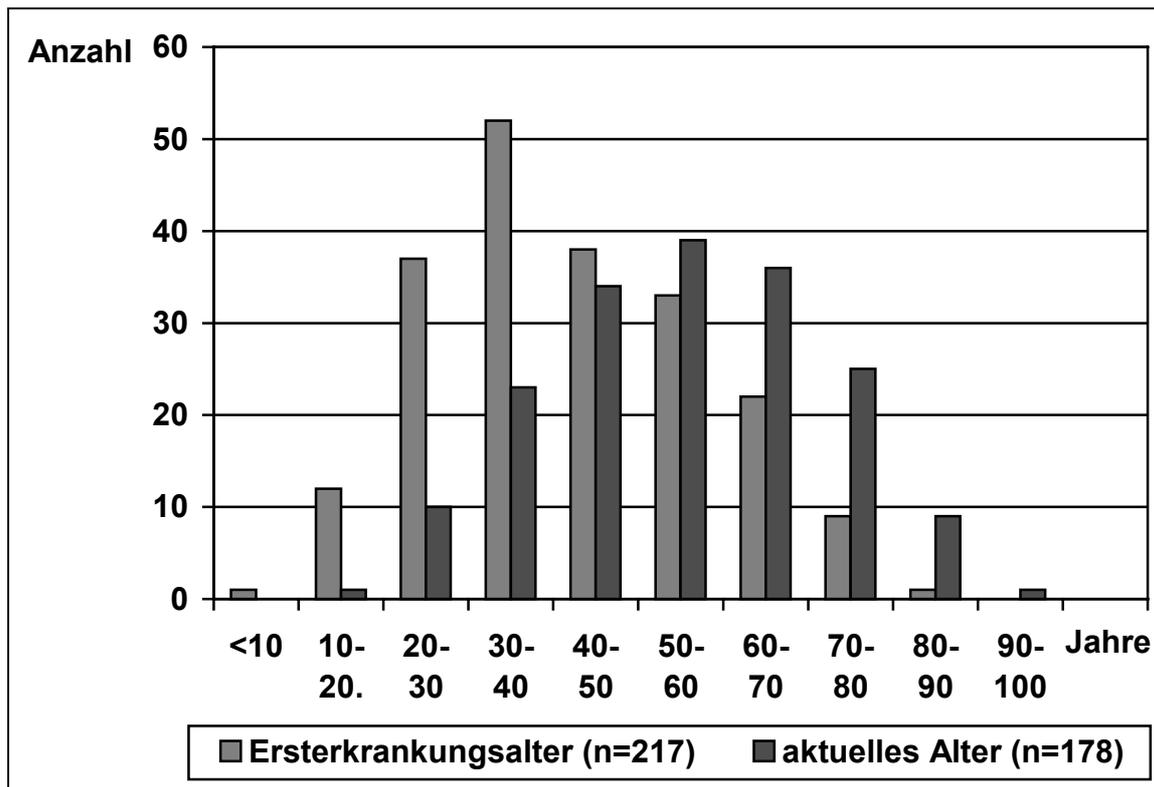


Abb.8: Ersterkrankungsalter und aktuelles Alter bei MEN1-Patienten in Deutschland

Zum Zeitpunkt der Registererfassung bzw. Ende 1998 leben 188 Patienten, 29 Patienten sind verstorben.

Davon sind 14 an den Tumorfolgen und 15 an anderen Ursachen verstorben. Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt des Todes betrug 55,5 +/-14,0 Jahre.

25 MEN1 Fälle wurden durch klinisches Screening und bei einem Patienten wurde die Diagnose durch genetisches Screening manifest. Bei 192 Patienten wurde die Diagnose erst bei Auftreten von Symptomen entdeckt.

5.2 Organmanifestationen

- 183 pHPT 41,9%
- 99 GEP und EPT 22,7%
- 90 HVLA 20,6%
- 46 NNR TU 10,5%
- 19 andere 4,4%

Das sind 437 Organmanifestationen in der Gesamtgruppe (Abb. 9).

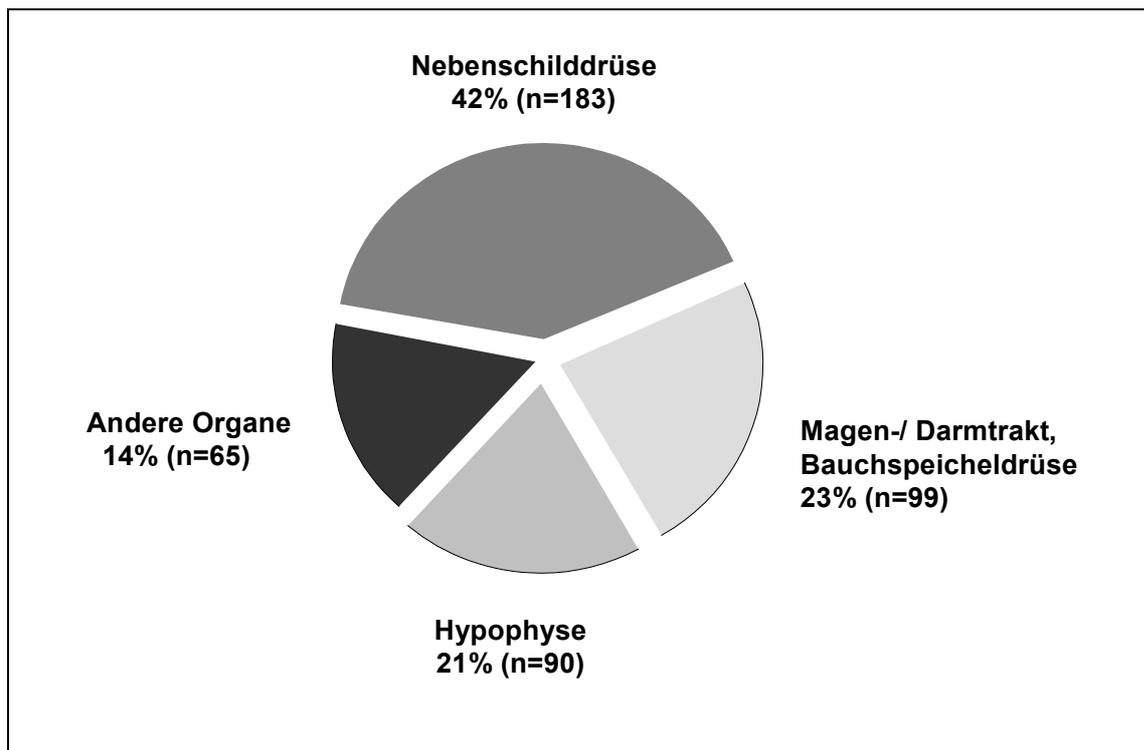


Abb. 9: 437 endokrine Tumoren bei 217 MEN1 - Patienten

Insgesamt wurde 183 mal ein primärer Hyperparathyreoidismus (pHPT) registriert (67 Männer, 116 Frauen).

- 77 Adenome
- 53 Hyperplasien
- 53 mal keine Angaben zur Histologie

Ein Hypophysenvorderlappenadenom (HVLA) wurde bei 90 Patienten (61 Frauen, 29 Männer) gemeldet. Davon waren:

- 44 Prolaktinome
- 20 STH – produzierende Adenome
- 14 inaktive Adenome
- 5 ACTH – produzierende Adenome
- 5 Tumoren ohne nähere Angaben
- 2 Mischtumore
- 1 nicht zuordenbarer Tumor

Bei den 38 gastroenteropankreatischen (GEP) Tumoren (17 Männer, 21 Frauen) fanden sich:

- 28 Gastrinome
- 4 Mischtumore
- 3 Karzinoide
- 1 Tumor ohne nähere Angaben
- 1 inaktiver Tumor
- 1 Vipom

Bei den 61 endokrinen Pankreastumoren (EPT) wurden folgende Anzahlen gefunden (28 Männer, 33 Frauen):

- 33 benigne Insulinome
- 7 Gastrinome
- 6 Mischtumore
- 5 Tumore ohne nähere Angaben
- 3 Glukagonome
- 3 Karzinoide
- 1 maligner Tumor
- 1 malignes Insulinom
- 1 hormoninaktiver Tumor
- 1 Ppom

Die Manifestationen des anderen Organbefalls (AO) (insgesamt 64 Fälle, 21 Männer, 43 Frauen) gliedern sich in:

- 46 Nebennierenrindentumoren (12 Männer, 34 Frauen)
- 9 Bronchialkarzinoide (insges. 4 Männer, 5 Frauen)
- 1 Bronchialkarzinom (ein Mann)
- 4 Thymuskarzinoide (zwei Frauen und zwei Männer)
- 1 Thymuskarzinom (ein Mann)
- 3 Thymome (zwei Frauen und ein Mann)

Wie bereits in Abbildung 9 zu sehen, ist der pHPT die häufigste Organmanifestation, wobei hier die Zuordnung zu einer MEN1 wenn nur ein primärer

Hyperparathyreoidismus als einzige Organmanifestation vorlag, durch weitere betroffene MEN1-Patienten in der Familie getroffen wurde. Dies traf in 14 Fällen zu. Die 24 auftretenden Kombinationen der Organerkrankungen (Abb. 10):

- 48 pHPT
- 37 pHPT + HVLA
- 24 pHPT + HVLA + EPT
 - 9 pHPT + HVLA + GEP
 - 3 pHPT + HVLA + EPT + NNR TU
 - 5 pHPT + HVLA + GEP + NNR TU
 - 1 pHPT + HVLA + EPT + NNR TU + Thymus TU
- 27 pHPT + GEP
- 15 pHPT + EPT
 - 3 pHPT + Bronchialkarzinoid
 - 3 pHPT + Thymus TU
 - 8 pHPT + NNR TU
 - 1 pHPT + NNR TU + Bronchialkarzinom
- 5 HVLA + NNR TU
- 3 HVLA
 - 3 HVLA + Bronchialkarzinoid
 - 1 HVLA + Thymus TU
 - 1 HVLA + NNR TU + Bronchialkarzinoid
- 2 EPT
- 1 GEP
- 1 EPT + HVLA
- 1 GEP + HVLA
- 1 EPT + NNR TU
- 1 NNR TU + Thymus TU

14 Patienten wiesen gar keine Organmanifestationen auf, sind jedoch aufgrund von Genscreeninguntersuchungen (7 Patienten) bzw. aufgrund von Laborscreenings und der Familienanamnese (n=7) in der Datenbank erfasst worden.

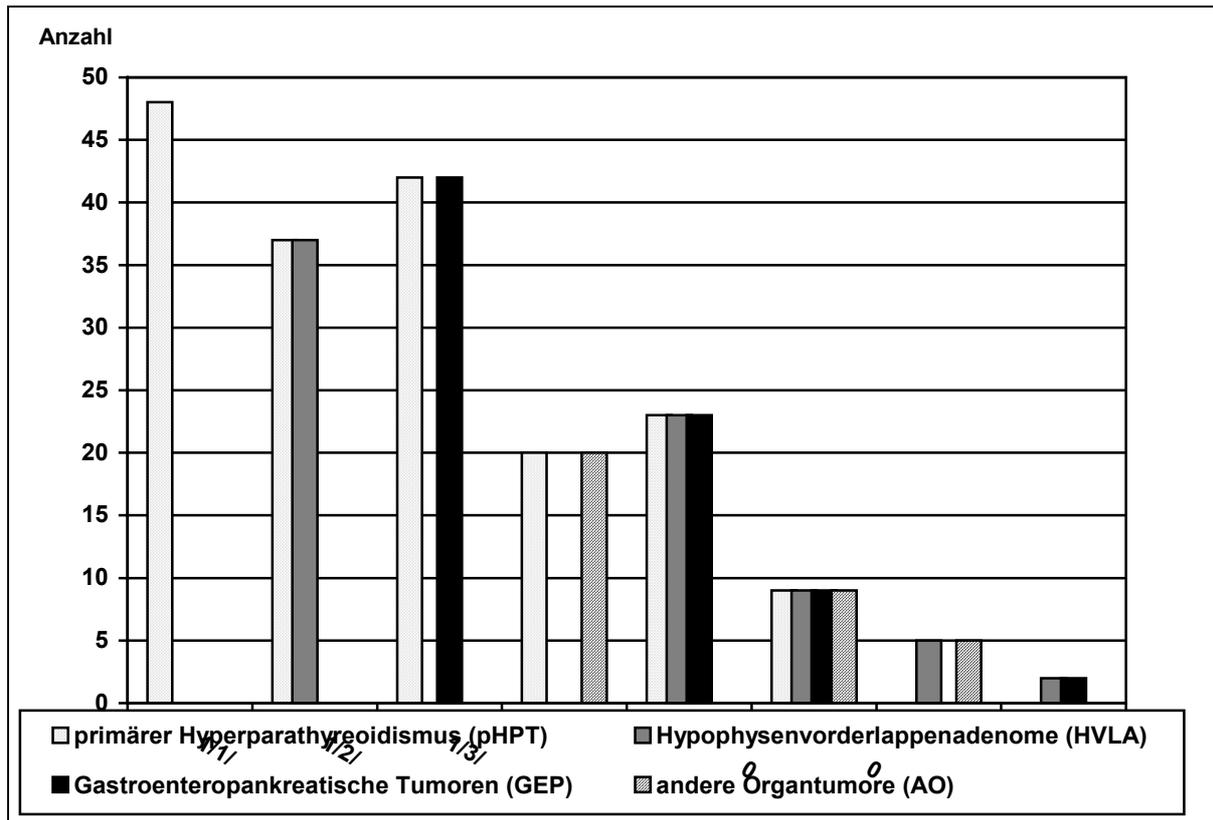


Abb. 10: Häufigste Organbefallsmuster im Gesamtkollektiv der MEN1-Datenbank

- 1 Organmanifestation bei 26 Patienten
- 2 Organmanifestationen bei 84 Patienten
- 3 Organmanifestationen bei 56 Patienten
- 4 Organmanifestationen bei 22 Patienten
- 5 Organmanifestationen bei 8 Patienten
- 6 Organmanifestationen bei 6 Patienten
- 8 Organmanifestationen bei 1 Patient

5.3 Geschlechtervergleich

80 (36,9%) der ausgewerteten 217 Patienten sind Männer. Das Durchschnittsalter bei Erstmanifestation beträgt bei Männern 39,4 Jahre +/-14,1 (Bereich 17-80). Bei den 137 (63,1%) Frauen beträgt das Durchschnittsalter bei Erstmanifestation 42,4 +/- 14,1 Jahre (Bereich 8-82). Abbildung 11 zeigt die Geschlechterverteilung innerhalb der einzelnen Organmanifestationen.

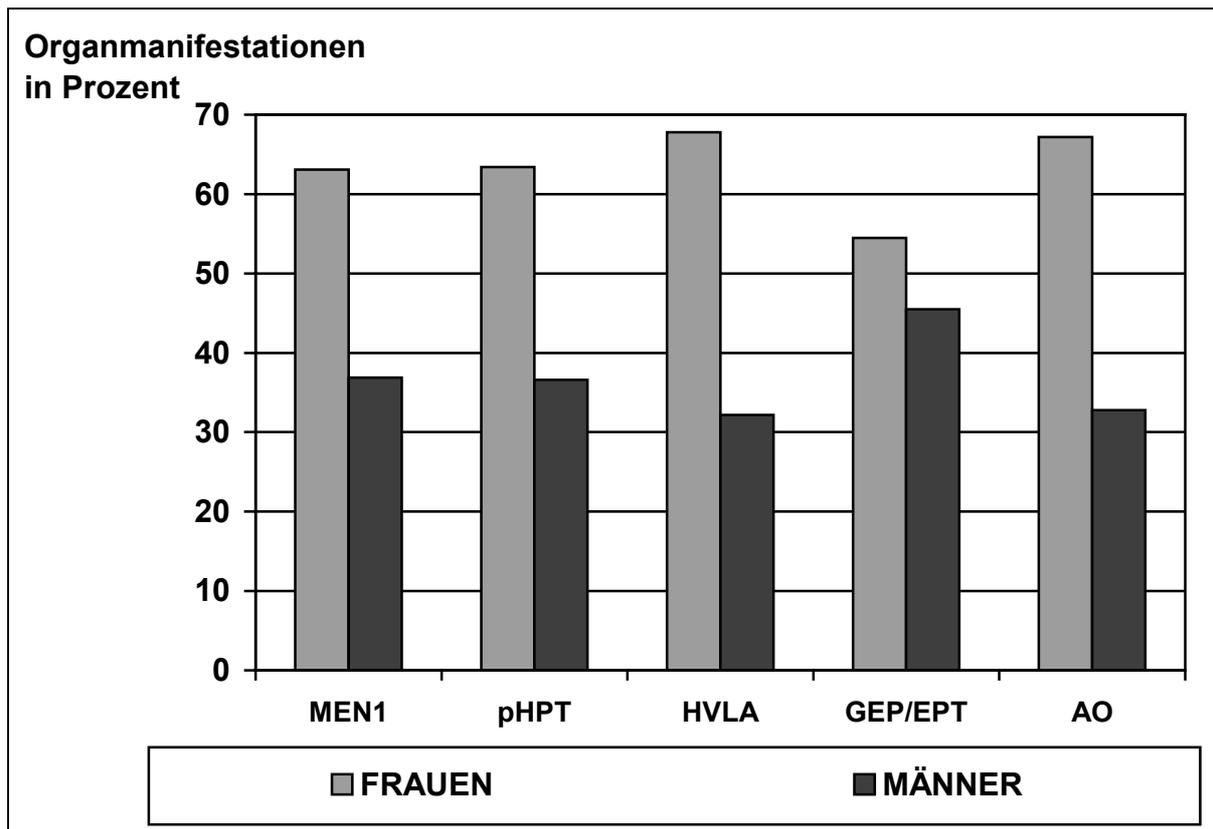


Abb.11: Geschlechterverteilung der Organmanifestationen in Prozent

Die Aufgliederung der 90 HVLA Tumore bei den 29 Männern und 61 Frauen ergab:

- 44 Prolaktinome insgesamt; 13/31
- 20 STH – produzierende Adenome; 5/15
- 5 ACTH – produzierende Adenome; 2/3
- 14 hormoninaktive Tumoren; 6/8
- 5 Tumore ohne nähere Angaben; 3/2
- 2 Mischtumore; 0/2
- 1 nicht zuordenbarer Tumor; 0/1

Bei den 99 gastrointestinalen Tumoren war die Verteilung folgendermaßen: 45M, 54F

- 33 Insulinome; 15/18
- 35 Gastrinome; 14/21
- 3 Glukagonome; 2/1
- 10 Mischtumore; 5/5
- 1 Ppom; 1/0
- 6 Tumore ohne nähere Angaben; 0/6
- 2 inaktive Tumore; 2/0
- 6 Karzinoide; 2/4
- 1 VIPom; 1/0
- 2 maligne Tumore; 0/2

Der sogenannte anderen Organbefall verteilte sich wie folgt: 21 M, 43 F

- 46 Nebennierenrindentumoren; 12/34
- 9 Bronchialkarzinoide; 4/5
- 4 Thymuskarzinoide; 2/2
- 3 Pankreaskarzinoide; 2/1
- 2 Dünndarmkarzinoide; 0/2
- 1 Magenkarzinoid; 0/1
- 1 Bronchialkarzinom; 1/0
- 1 Thymuskarzinom; 1/0
- 3 Thymome; 1/2

5.4 Todesfälle

29 der ausgewerteten Patienten sind bis zum Ende des Erfassungszeitraumes verstorben, 13 Männer und 16 Frauen.

Zum Zeitpunkt des Todes waren die Patienten, die an einer MEN1 erkrankt waren, durchschnittlich 52,1 +/- 14,0 Jahre alt (Bereich 32-77 Jahre).

Die Frauen waren im Durchschnitt zwei Jahre jünger zum Zeitpunkt des Todes als die an den Folgen einer MEN1 verstorbenen Männer (Frauen 51,1 Jahre (Bereich 32-72 Jahre); Männer 53,1 Jahre (Bereich 32-77 Jahre)).

An den Tumorfolgen einer MEN1 verstarben direkt 17 Patienten (9 Frauen und 8 Männer). Davon hatten 3 Frauen Metastasen.

Zum Todeszeitpunkt zeigten alle an den Tumorfolgen verstorbenen Patienten einen multiplen Organbefall.

Durch frühzeitiges Screening wurde bei 2 der verstorbenen Patienten die Diagnose MEN1 gestellt.

Das Organbefallsmuster, die Überlebenszeit seit Diagnosestellung und die Therapie waren bei den verstorbenen Patienten sehr unterschiedlich (Abb.12).

Bei den Frauen wurden die Tumoren der Nebennierenrinde und Hypophysenvorderlappentumoren als Todesursache angegeben, während bei den Männern Bronchialkarzinoide und gastrointestinale Tumoren für den Tod verantwortlich gemacht wurden.

Organmanifestationen:	pHPT 15 (79%) HVA 11 (58%) EPT 10 (53%) A.O. 12 (63%)
Häufige Befallsmuster:	pHPT+HVA+EPT: 4 HVA+A.O.: 4 pHPT+EPT: 3 pHPT+EPT+A.O.: 2 pHPT+HVA+A.O.: 2 pHPT+A.O.: 2
Todesursachen:	Tumorfolgen: 17

Abb. 12: Organbefallsmuster und Todesursachen bei 29 verstorbenen MEN1-Patienten

5.5 Primärer Hyperparathyreoidismus

Ein primärer Hyperparathyreoidismus (pHPT) wurde insgesamt bei 183 Patienten diagnostiziert (84,3%, 67 Männer, 116 Frauen).

Das Durchschnittsalter bei Manifestation betrug 42,7 Jahre (Bereich von 10 bis 82 Jahre).

Einen pHPT gaben 99 Patienten als Erstmanifestation (45,6%) an. Die Männer waren bei Erstmanifestation im Durchschnitt 37,9 Jahre alt (Bereich von 14 bis 66 Jahre), die Frauen 47,5 Jahre (Bereich von 10 bis 82 Jahre).

Als Einzelmanifestation wurde bei 33 Patienten, die ansonsten eine positive Familienanamnese aufwiesen, ein pHPT diagnostiziert.

Diagnostiziert wurde der pHPT in 84 Fällen (in 46%) durch Symptome. Diese auftretenden Symptome waren bei

- 56 Patienten eine Nephrolithiasis (22 Männer, 34 Frauen) und
- 1 Patient hatte Nierenschmerzen.
- 36 mal bestand eine Osteopathie (Knochenschmerzen bei sieben Patienten, sieben mal eine Knochendichtereduktion, eine Knochenfraktur bei drei Patienten und in 22 Fällen wurden keine näheren Angaben zur Knochensymptomatik gemacht) und
- 35 mal wurde der pHPT durch gastrointestinale Symptome (drei Patienten mit Diarrhöe, sieben Patienten mit Gastritis, 21 gaben Ulcera an, zwei Patienten hatten Schmerzen und zwei Patienten machten keine nähere Angaben) diagnostiziert.

Eine Kombination mehrerer Symptome kam in 31 Fällen vor.

In 87 Fällen führte ein klinisches Screening zur Diagnose. Davon hatten 20 Patienten auch Symptome. In 19 Fällen wurde durch klinisches Screening ein pHPT als erste Organmanifestation diagnostiziert.

Die Labordiagnostik ergab in 132 Fällen ein erhöhtes Serumcalzium und in 79 Fällen ein erhöhtes intaktes Parathormon. Beide Laborparameter zugleich waren in 54 Fällen erhöht.

Hormonaktiv waren 148 Tumoren. Die (präoperativen) Calziumwerte erreichten eine Höhe von bis zu 11,1 mmol/l (Norm 2,2-2,6 mmol/l), durchschnittlich 2,88 mmol/l.

Das intakte Parathormon erreichte präoperativ Werte um 458 pg/ml (Norm 10 – 55/65 pg/ml).

Die präoperative Diagnostik, die am häufigsten (in 130 Fällen) verwendet wurde und in 63 Fällen auch erfolgreich war, war die Sonographie. Außerdem wurde 46 mal die Szintigraphie verwendet, davon 16 mal erfolgreich. Das CT wurde bei 36 Patienten (15 mal erfolgreich) verwendet. Achtmal wurde das NMR, nur einmal erfolgreich und sechsmal der Stufenkatheter davon dreimal erfolgreich verwandt.

Die Medikation, die postoperativ verschrieben wurde, war in 63 Fällen Calcium, in fünf Fällen kombiniert mit einem Vitamin D3-Präparat (Cholecalciferol, Vigantoletten®), 22 Patienten nahmen Calcium kombiniert mit Calcitriol (Rocaltrol®), jeweils ein Patient bekam nur Rocaltrol® bzw. Vigantoletten®.

Einer operativen Therapie unterzogen sich 147 Patienten (80%) durchschnittlich weniger als ein Jahr nach Diagnosestellung. Hierbei wurde in 143 Fällen die operative Vorgehensweise dokumentiert. Aus der Dokumentation geht hervor, daß sich 101 Patienten einer Teilresektion und 45 Patienten einer Totalresektion mit und ohne Autotransplantation in die Unterarmmuskeleloge unterzogen. Eine Thymusexstirpation wurde in 44 Fällen vorgenommen.

- 1 Epithelkörperchen wurde in 41 Fällen (4 mit Thymusexstirpation),
- 1,5 Epithelkörperchen wurden in 2 Fällen (1 mit Thymusexstirpation)
- 2 Epithelkörperchen wurden in 20 Fällen (7 mit Thymusexstirpation)
- 2,5 Epithelkörperchen wurden in 3 Fällen (3 mit Thymusexstirpation)
- 3 Epithelkörperchen wurden in 23 Fällen (10 mit Thymusexstirpation)
- 3,5 Epithelkörperchen wurden in 12 Fällen (3 mit Thymusexstirpation) und
- eine Totalresektion in 45 Fällen (42 mit Transplantation), (16 mit Thymusexstirpation) durchgeführt.

Von den operierten Patienten entwickelten 48 Patienten ein Rezidiv, von denen 35 wieder operiert wurden (Abb.13).

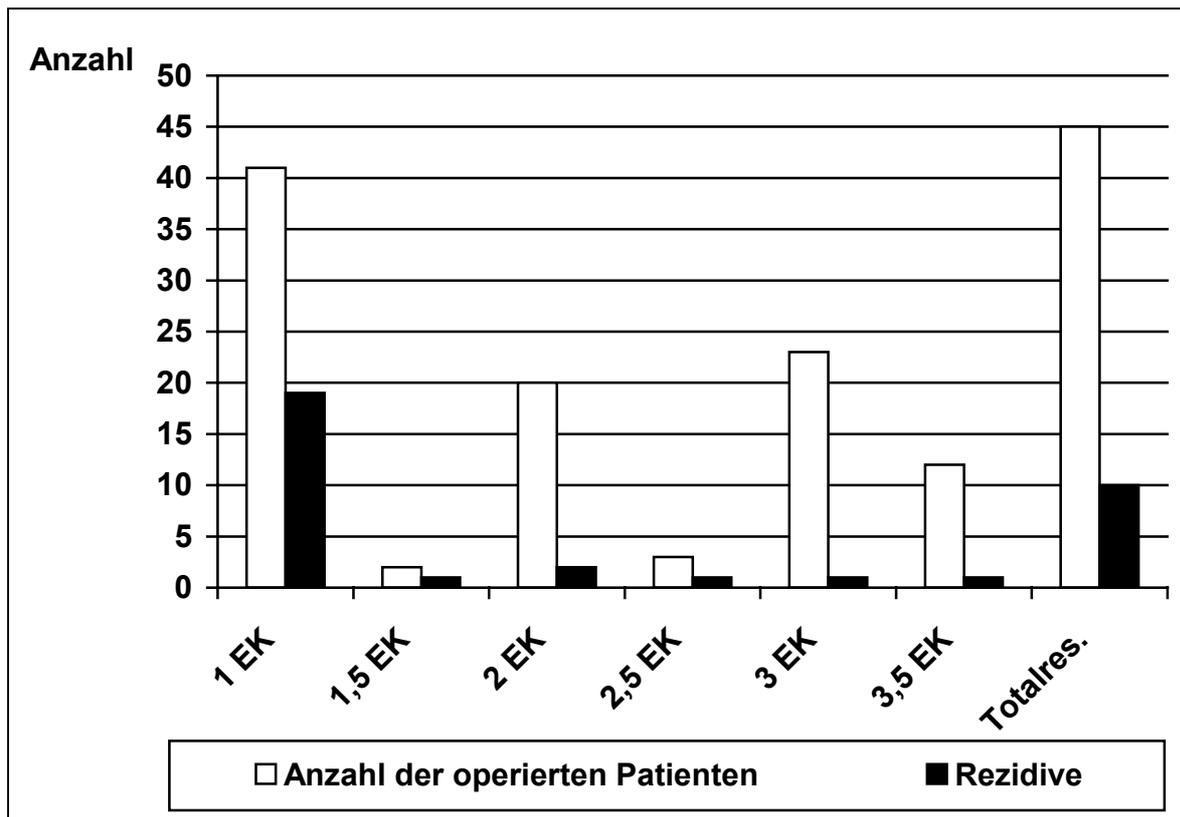


Abb. 13: Resektionsausmass bei 147 operierten MEN1-Patienten mit pHPT – Darstellung der Rezidivrate unter Berücksichtigung der Anzahl der entfernten Epithelkörperchen

Angaben über die Histologie werden von 138 operierten Patienten ausgewertet. Danach fand man in 77 Präparaten ein Adenom und in 53 untersuchten Geweben eine Hyperplasie in den entfernten Epithelkörperchen. Bei acht Patienten wurde eine adenomatöse Hyperplasie diagnostiziert.

Postoperativ waren die Serumcalziumwerte und die intakten Parathormonwerte bei 52% der Patienten im Normbereich.

Bei 71 Patienten (48%) kam es postoperativ zu einer Hypocalziämie, die mit Calciumbrausetabletten behandelt wurde.

Eine Persistenz des pHPT bestand bei 16 Patienten (11%). Davon wurden 11 Patienten (7,5%) wieder operiert (Abb14).

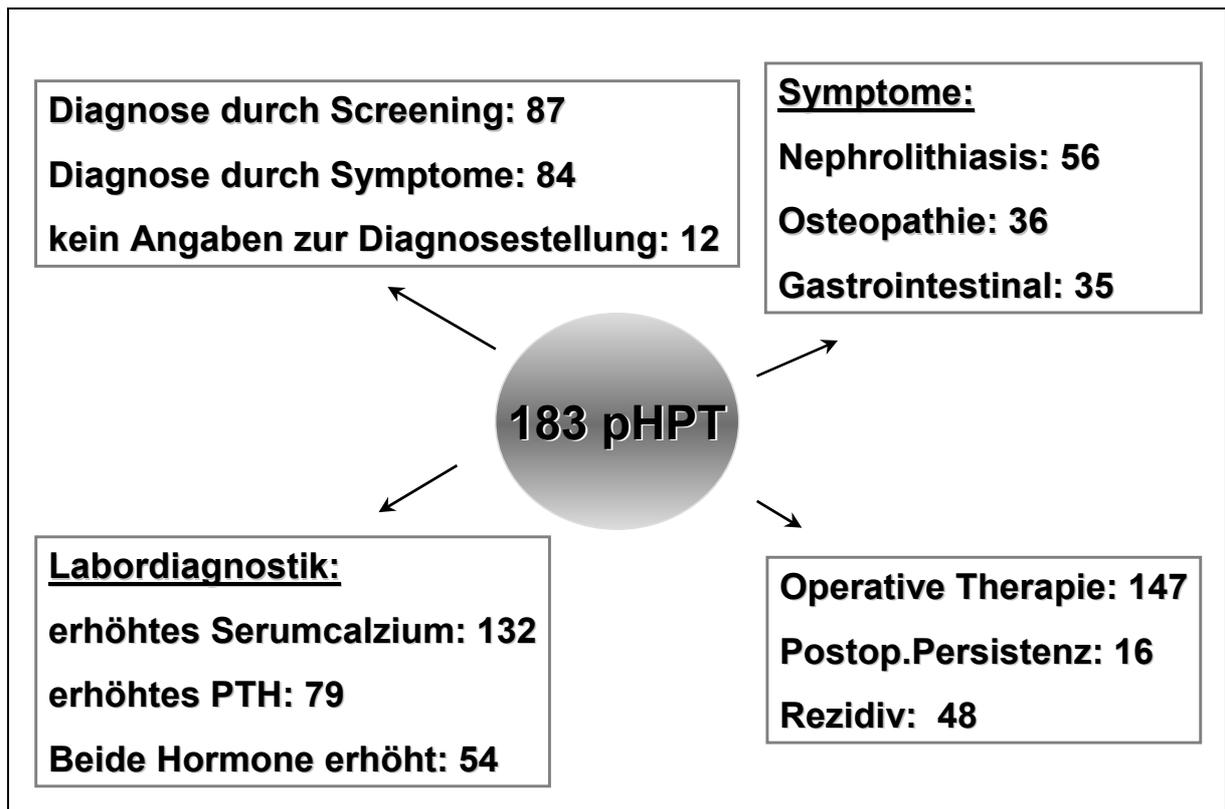


Abb. 14: Überblick über das Patientenkollektiv mit primärem Hyperparathyreoidismus bei MEN1

5.6 Hypophysenvorderlappenadenome

Ein Hypophysenvorderlappenadenom (HVLA) wurde der Datenbank in 90 Fällen (20,6%) gemeldet.

61 Frauen und 29 Männer hatten diese Diagnose.

Das Durchschnittsalter bei Diagnosestellung betrug 36,6 Jahre (+/- 15,3 Jahre; Bereich von 18 bis 73 Jahre).

Als Erstmanifestation der MEN1 wurde das HVLA bei 52 Patienten (27,4% der Erstmanifestationsorgane) angegeben, wobei die 13 Männer 37,8 Jahre (Bereich von 18 bis 67 Jahre) und die 39 Frauen 37,4 Jahre (Bereich von 17 bis 73 Jahre) alt waren.

Isoliert trat ein HVLA dreimal auf.

Die HVLA's können in sechs Gruppen unterteilt werden:

- 47 Prolaktinome (52,2%)
- 21 STH-produzierende Adenome (23,3%)
- 5 ACTH-produzierende Adenome (5,6%)
- 11 hormoninaktive Adenome (12,2%)
- 1 Misch tumor (1,1%)
- 5 Tumoren ohne nähere Angaben (5,6%)

Die Tabelle 4 stellt die verschiedenen Hypophysenvorderlappenadenome mit den typischen Symptomen der 90 Patienten dar:

Adenomart	Männer (n=29)	Frauen (n=61)	Leitsymptom
Prolaktinom ges.47 30 Pat. Sympt. (10 <u>ohne</u> Sympt.)	5 1 3	16 8 5 3 2	<ul style="list-style-type: none"> • Sek. Amenorrhoe • Galaktorrhoe • Impotenz • Reduzierter Bartwuchs • Sehstörung • Kopfschmerz • Struma multinodosa
ACTH-prod. Adenom ges. 5	2	2 1	<ul style="list-style-type: none"> • M. Cushing • Oligomenorrhoe
Hormoninakt. Adenome ges.11 (7 Pat. <u>ohne</u> Sympt.)	1	4 2	<ul style="list-style-type: none"> • Sehstörung • Amenorrhoe • Impotenz/Gynekomastie
STH-produzierender Tumor 21 Pat. mit Sympt.	4 1	16 4 2 2	<ul style="list-style-type: none"> • Akrenwuchs • Sehstörung • Kopfschmerz • Struma multinodosa

Tabelle 4: Übersicht der Hypophysenvorderlappenadenome bei MEN1-Patienten

Hormonaktiv waren 69 Tumore. Die Serumwerte der produzierten Hormone waren bei Diagnosestellung auf das 3- bis 20-fache der Norm erhöht.

Durch Screening sind 24 HVLA's entdeckt worden, 57 Patienten gaben Symptome an (siehe Tabelle 4).

Die 63 Angaben zur Lokalisationsdiagnostik (die zur Diagnose führten → Zahlen in Klammern), waren in

- 39 (4) Fällen eine Computertomographie, bei
- 23 Patienten eine Röntgenaufnahme der Sella turcica und
- 32 (5) mal wurde ein NMR des Schädels angefertigt.

Medikamentös wurden 26 Patienten behandelt (22 mit Dopamin-Agonisten, 11 mit Cortison und fünf mit L-Thyroxin).

37 Patienten wurden im Beobachtungszeitraum operiert.

Operativ wurde bei 24 Patienten transsphenoidal und bei sechs Patienten transcraniell vorgegangen.

Postoperativ wurden folgende Befunde angegeben: In acht Fällen Hormonausfall der Nebennieren, der Schilddrüse und der Gonaden, drei Patienten mit Persistenz, ein Patient mit Resttumor und ein Patient verstarb. Rezidive wurden dem Register bei keinem Patienten gemeldet.

Eine postoperative Substitutionstherapie bekamen 13 Patienten: vier Patienten nahmen Bromocriptin, neun Cortison, fünf L-Thyroxin, vier Vasopressin.

Die Histologie ergab: fünf Adenome, sieben chromophobe Adenome, ein inaktives Adenom, zwei Hyperplasien und ein Mikroadenom (Abb. 15).

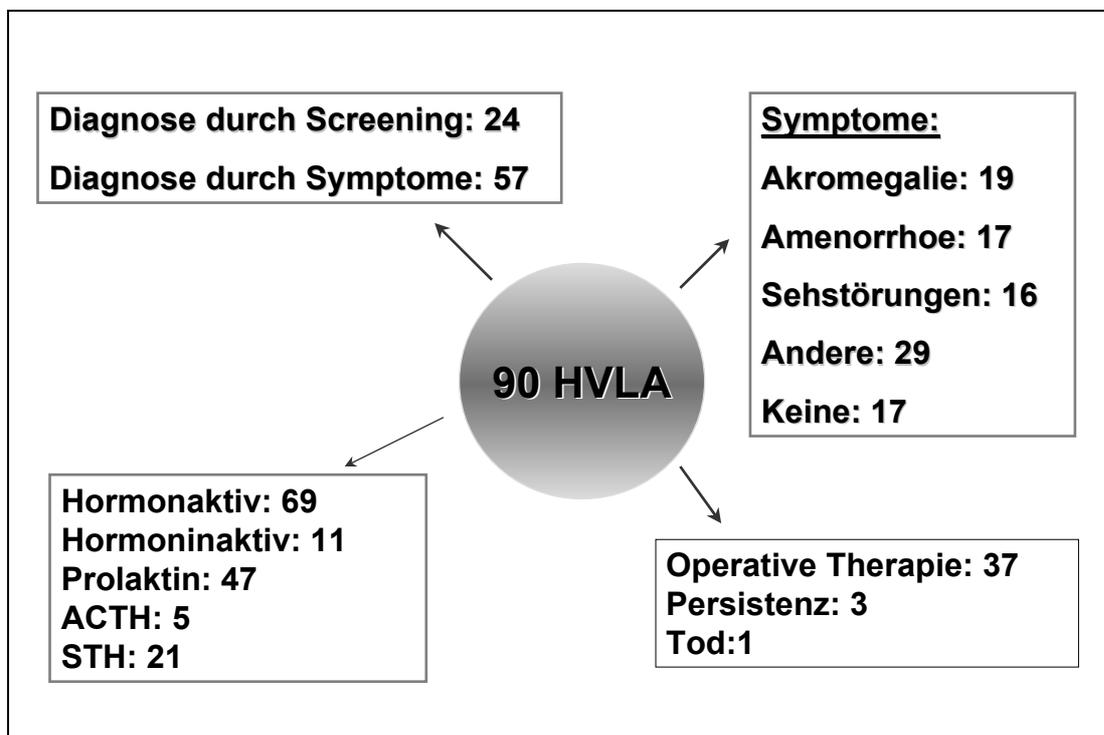


Abb. 15: Überblick über die Hypophysenvorderlappenadenome bei MEN1-Patienten

5.7 Tumoren des endokrine Pankreas, gastroenteropankreatische Tumoren

Endokrine Pankreastumoren wurden in 59 (27,2%) Fällen der Datenbank gemeldet. Das Durchschnittsalter bei Diagnosestellung betrug 41,1 Jahre (+/- 12,7 Jahre; Bereich von 8 bis 76 Jahre).

32 Frauen und 27 Männer mit endokrinen Pankreastumoren befanden sich in diesem Kollektiv.

Die Diagnose wurde in neun Fällen durch Screening und in 40 Fällen durch Symptome gestellt, wobei die Leitsymptome wie folgt angegeben wurden:

- 29 mal führten Hypoglykämien (Insulinome),
- 8 mal gastrointestinale Ulcera,
- 3 mal Diarrhöen und
- 2 mal Schmerzen zur Diagnose.

Es wurden im Pankreas folgende Tumoren der Datenbank gemeldet (Zahlen in [x] zeigen die gesicherte registrierte Histologie an):

- 34 Insulinome [16 (3 maligne Insulinome)]
- 8 Gastrinome [7]
- 3 Glukagonome [2]
- 1 Ppom [1]
- 6 Tumoren ohne nähere Angaben (einer davon inaktiv) [1]
- 2 maligne Tumoren [2]
- 6 Mischtumoren [2].

Davon waren 51 Tumoren des Pankreas hormonaktiv.

Die Laborwerte waren bei den Gastrinomen um das zwei- bis dreifache erhöht. Die Insulinwerte bei Insulinomen bewegten sich im Bereich zwischen 180 und 490 mg/dl (Normbereich < 100 mg/dl). Die Glukagonwerte bei Glukagonomen (nur sieben mal angegeben) lagen im Durchschnitt bei 410ng/l (Normbereich 40-200ng/l).

Die Lokalisationsdiagnostik, die angewandt wurde, war (Zahlen in Klammern zeigen den Erfolg der Lokalisationsdiagnostik an):

- 30 (11) mal die Computertomographie,
- 29 (11) mal die Sonographie,
- 10 (6) mal die Angiographie,
- 8 (2) mal die Magnetresonanztomographie,
- 7 (2) mal ERCP (endoskopische retrograde Cholangiopankreatographie),
- 5 mal die Nuklearmedizin,
- 2 (2) Biopsien,
- 3 (1) Endosonographien,
- 3 (2) Rezeptorszintigraphien und
- eine (1) selektive Blutentnahme.

Einer operativen Therapie unterzogen sich insgesamt 82% (51) der Patienten mit Pankreastumor. Das chirurgische Vorgehen war:

- **Gastrinome (insges. 8):** 87,5% der Patienten wurden operiert
 - Pankreastumorenukleation: drei Patienten,
 - Pankreasteilresektion Schwanz: vier Patienten.
- **Insulinome (insges. 33):** 94% der Patienten wurden operiert
 - Pankreasteilresektion: 18 Patienten,
 - Pankreastumorenukleation: 17 Patienten,
 - zwei Patienten wurde das Pankreas subtotal entfernt.
 - 9 mal waren beide Verfahren miteinander kombiniert.
- **Glukagonome (insges. 3):** 33% wurden operiert.
 - Einmal wurde eine Pankreasteilresektion (Schwanz) vorgenommen.

In Einzelfällen wurden außerdem noch eine Magenresektion bzw. eine Splenektomie durchgeführt.

Über die Medikation liegen derzeit sehr wenig Angaben vor, fünf Patienten bekamen Pankreon®, zwei Somatostatin, einer Omeprazol, ein Patient nahm H2-Rezeptorblocker, ein weiterer Anticholinergika, orale Antidiabetika bekamen zwei Patienten.

Die OP-Folgen waren einmal ein postoperativ aufgetretender Diabetes mellitus und ein Patient verstarb. Bei vier Patienten persistierten die Beschwerden.

Zwei Rezidive wurden gemeldet.

Neun Patienten hatten Metastasen (fünf in der Leber, zwei lokal, zwei in den regionalen Lymphknoten, einmal im Magen, einmal in den Knochen, einmal in der Lunge und einmal in der Milz) (Abb. 16).

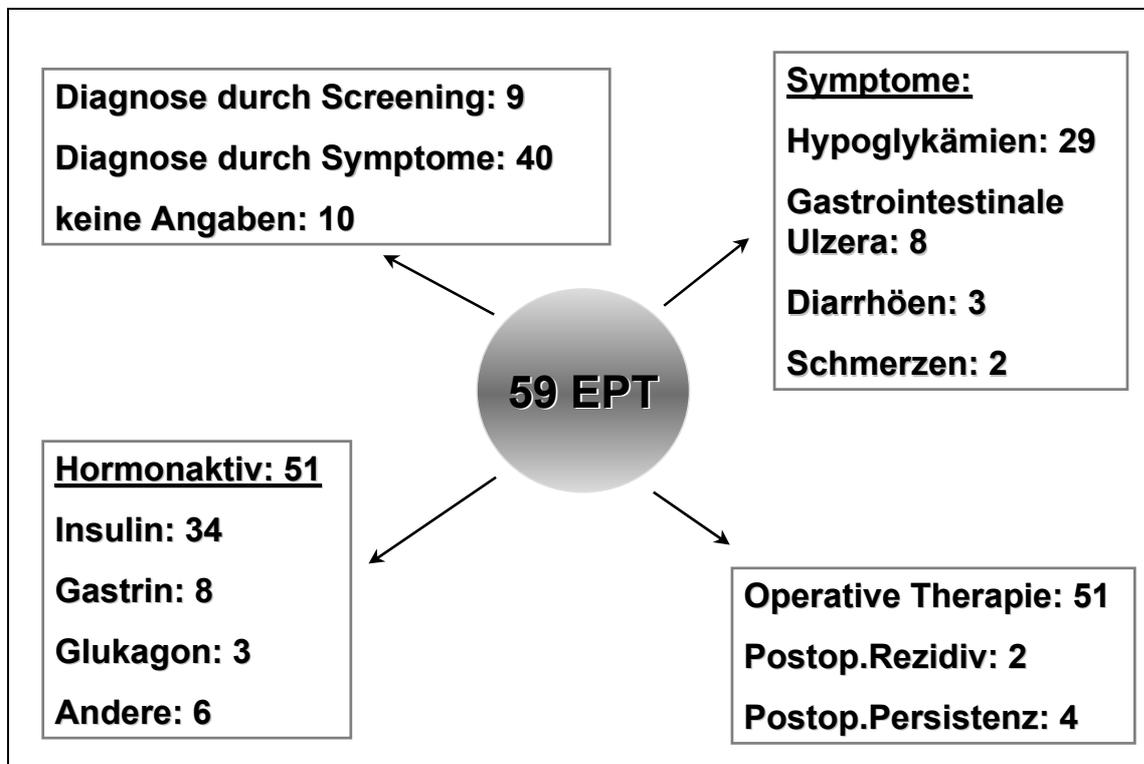


Abb. 16: Überblick über die endokrinen Pankreastumore bei MEN1-Patienten

34 Patienten mit **gastroenteropankreatischen Tumoren** wurden gemeldet (16 Männer und 18 Frauen).

Das Durchschnittsalter bei Diagnosestellung betrug 41,1 Jahre (+/- 10,2 Jahre; Bereich von 8 bis 76 Jahre).

Ein gastroenteropankreatischer bzw. ein endokriner Pankreastumor stellte sich als Erstmanifestation bei 43 Patienten heraus.

Die Lokalisationen dieser Tumoren war wie folgt:

- vier Patienten mit Tumoren im Duodenum (vier Gastrinome),
- drei Patienten mit Tumoren im Pankreas und Duodenum (drei Gastrinome),
- 26 Patienten mit Tumoren, zu denen keine näheren Angaben zur Lokalisation gemacht wurden (4 Mischtumore, 20 Gastrinome, ein inaktiver Tumor),
- ein Patient mit Tumor im Magen, Colon und Pankreas (Gastrinom) und
- ein Patient mit einem VIPom im Pankreas und Retroperitoneum.

23,5% (8) der Tumore wurden aufgrund von Screeninguntersuchungen festgestellt, 76,5% (27) der Patienten hatten allerdings Symptome, so dass deshalb die Diagnose gestellt wurde. Die auftretenden Symptome, waren in:

- 37%; (10) Patienten nur mit Ulcera,
- 30%; (8) Patienten mit Ulcera und Diarrhöe,
- 19%; (5) Patienten boten ein Zollinger – Ellison Syndrom.
- 4%; (1) Patient ausschließlich mit Schmerzen,
- 4%; (1) Patient mit einem VIPom gab ausschließlich Diarrhöen als Symptom an.

Eine Hormonaktivität wurde bei 91,2% (31) der Patienten nachgewiesen.

Die Lokalisationsdiagnostik, die präoperativ verwendet wurde, war bei

- 21 (8) Patienten die Sonographie, bei
- 14 (9) Patienten das CT,
- 2 (1) mal das NMR,
- 3 (2) mal die Angiographie,
- 2 (2) mal das Endosono,
- 2 mal die ERCP,
- 5 (3) mal die Nuklearmedizin,
- 1 mal die Szintigraphie,
- 1 mal die Gastroskopie,
- 1 mal das Röntgen und
- 1 (1) mal die Rezeptorszintigraphie mit Somatostatin.

Die Angaben in Klammern sind die Anzahlen, bei denen der Tumor erfolgreich dargestellt werden konnte.

20 Patienten wurden operiert.

- 6 Pankreasteilresektionen (einmal Persistenz postoperativ),
- 6 Operationen nach Billroth II,
- 2 Dünndarmresektionen,
- 1 Magenteilresektion,
- 1 Pankreas-Whipple Operation,
- 2 Pankreastumorenukleationen,
- 1 Totale Duodenopankreatektomie und
- einmal eine Tumorresektion retroperitoneal.

In zwei Fällen wurden Lymphknoten mitreseziert.

Die Histologie ergab, soweit Angaben vorlagen (Angaben nur von 16 Patienten):

- 8 Gastrinome,
- 2 APUDome,
- 3 Adenome und
- ein VIPom.

Die erforderliche Medikation war bei 11 Patienten Omeprazol, bei fünf Patienten H2-Rezeptorenblocker und zwei Patienten nahmen Pancreatin® ein.

Bei sechs Patienten wurden Metastasen festgestellt, alle in den regionalen Lymphknoten und bei einem Patienten zusätzlich in der Lunge.

Es wurde bisher kein Rezidiv angegeben.

5.8 Anderer Organbefall

Unter „anderer Organbefall“ wurden 70 Tumoren der Datenbank gemeldet (25 Männer und 45 Frauen). Diese unterteilten sich in 46 Nebennierenrindentumoren (12 Männer; 34 Frauen mit NNR TU), neun Bronchialkarzinoide, vier Thymuskarzinoide, drei Pankreaskarzinoide, zwei Dünndarmkarzinoide, ein Magenkarzinoid, ein Bronchialkarzinom, ein Thymuskarzinom und drei Thymome, die mit der MEN1 assoziiert werden.

Das Erstmanifestationsalter beträgt 40,6 Jahre (Bereich von 18 bis 59 Jahre). Ein Nebennierenrindentumor war bei 12 Frauen und zwei Männern das

Erstmanifestationsorgan. Ein Bronchialkarzinoid gaben drei Frauen und vier Männer als Erstmanifestation einer MEN1 an.

Insgesamt waren 9% aller Erstmanifestationsorgane, die der Datenbank gemeldet wurden, aus diesem Formenkreis.

Die neun **Bronchialkarzinoide** (vier Männer, fünf Frauen) sind zur Hälfte durch Screening (Röntgen, Sonographie, CT) und zur anderen Hälfte durch Symptome (Auswurf, Husten, Atembeschwerden) diagnostiziert worden.

Hormonaktiv war nur ein Bronchialkarzinoid.

Im Falle einer Operation geschah diese im selben Jahr (vier Teilresektionen, drei Pulmonektomien, zwei nicht operierte Bronchialkarzinoide).

In vier Fällen metastasierten die Karzinoide (regionale Lymphknoten, Leber, Lunge und intrapulmonal).

Ein Patient mit intrapulmonalen Metastasen wurde nicht operiert.

Bei vier Patienten (zwei Frauen und zwei Männer), die an **Thymuskarzinoiden** erkrankten, wurde die Diagnose zur Hälfte durch die Symptome eines Hypercortisolismus gestellt.

Drei Patienten wurden operiert (Thymusextirpation) und bei zwei Patienten aufgrund von Metastasen in der Lunge anschließend eine Chemotherapie mit Interferon begonnen.

Die Lokalisationsdiagnostik, die erfolgreich angewendet wurde, war die Thallium-201-Technetium –99m Subtraktionsszintigraphie und das CT.

Nur einmal wurde eine Biopsie durchgeführt und aufgrund von zusätzlichen Metastasen in Knochen und Lunge eine Chemotherapie begonnen.

Es wurden drei **Pankreaskarzinoide** (eine Frau, zwei Männer) durch rezidivierende Ulcera diagnostiziert.

Zwei Patienten wurden nach Diagnosestellung noch im selben Jahr operiert. Aufgrund von Metastasen in Leber, Knochen und Lymphknoten wurde bei einem Patienten eine Chemotherapie begonnen.

Die anderen beiden Patienten unterzogen sich einer Pankreasteilresektion wobei bei einem Patienten ebenfalls Metastasen in Leber, Magen und regionalen Lymphknoten festgestellt wurden.

Die beiden **Dünndarmkarzinoide** (zwei Frauen) wurden durch rezidivierende Flushs nach Alkoholgenuss diagnostiziert. Bei beiden Patientinnen wurden eine

Dünndarmteilresektion vorgenommen. Jedoch waren bereits Lebermetastasen vorhanden.

Das bei einer Frau aufgrund von Flushentwicklung diagnostizierte **Magenkarzinoid** ohne Metastasierung wurde durch eine Gastrektomie therapiert. Welche Hormone es produzierte, wurde der Datenbank leider nicht gemeldet (Abb.17).

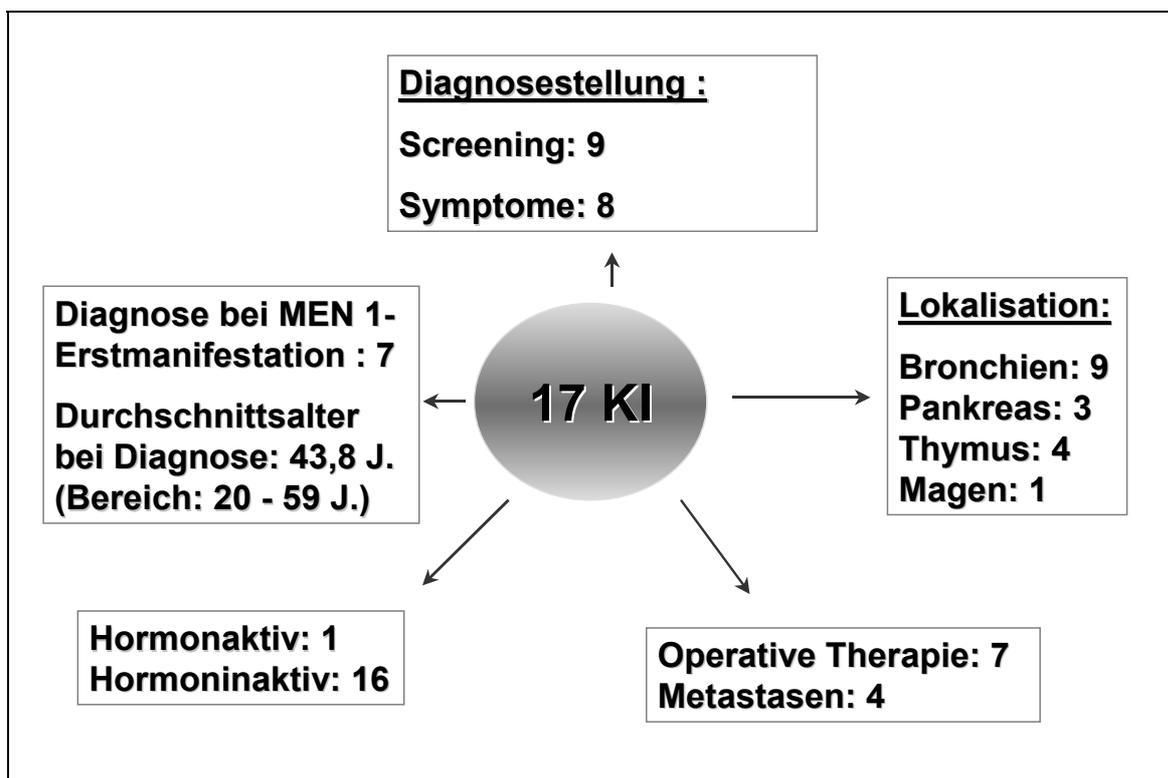


Abb. 17: Überblick über die Karzinoide bei MEN1-Patienten

Die 46 **Nebennierenrindentumoren** wurden in 18 Fällen durch klinisches Screening und in 19 Fällen durch Symptome diagnostiziert (in neun Fällen liegen dem Register keine Angaben vor).

Die häufigsten Symptome waren ein Hypercortisolismus (10 Fälle) bzw. ein primärer Hyperaldosteronismus (zwei Fälle). Zur Diagnostik wurden das CT, das NMR, die Szintigraphie und die Sonographie verwandt, wobei sich das CT und NMR als sensitivste Lokalisationsdiagnostikmethoden herausstellten (15 mal CT und sechsmal erfolgreich; fünfmal NMR und dreimal erfolgreich).

In 28 Fällen wurde eine Nebennierenadrenalektomie durchgeführt.

In 22 Fällen liegen folgende Angaben zur Histologie vor: 11 Patienten mit einem Adenom, sieben Patienten mit einer Hyperplasie, zwei Patienten mit einem Karzinom und zwei Patienten mit einem benignen Inzidentalom.

Hormonaktiv waren 22 Tumoren (zu 12 Patienten liegen genaue Angaben vor: 10 Patienten mit Hypercortisolismus und zwei Patienten mit Hyperaldosteronismus). In den beiden Fällen, in denen ein Nebennierenrindenzinom diagnostiziert wurde, lagen bereits Metastasen in Leber, Lunge und Niere, Leber und lokal vor. Alle Patienten, bei denen der Nebennierenrindenzinom operiert wurde, geschah dies noch im selben Jahr. Es wurden dem Register bisher keine Rezidive gemeldet (Abb. 18).

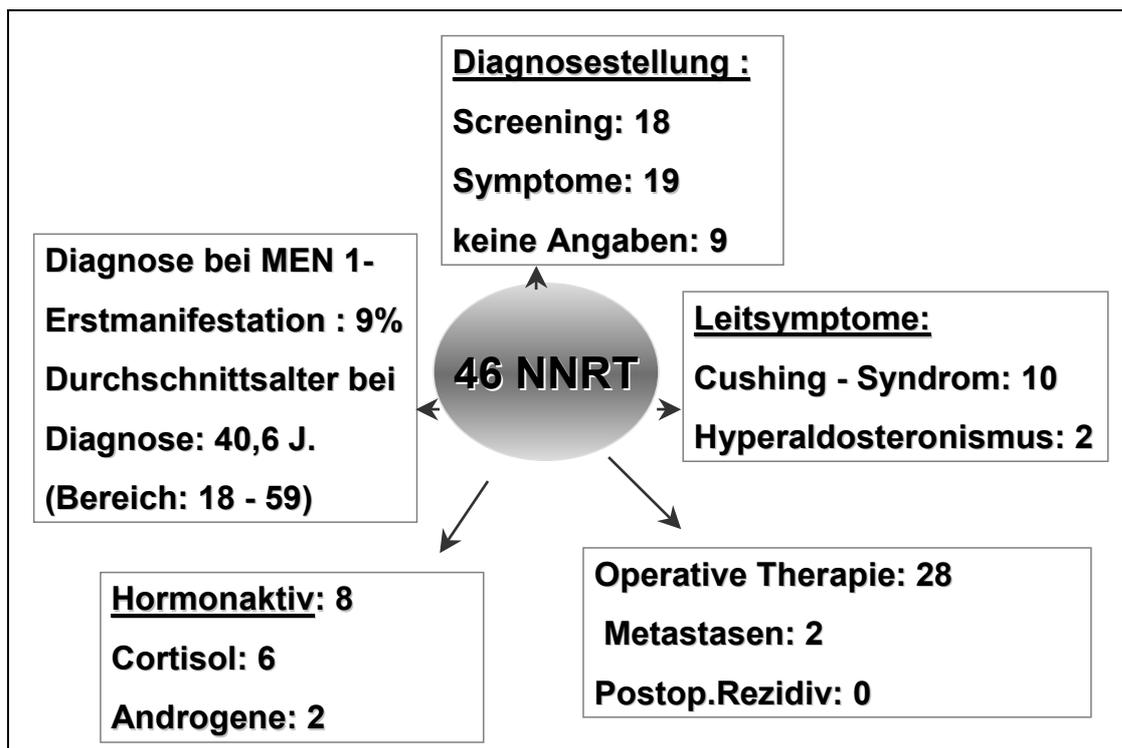


Abb. 18: Überblick über die Nebennierenrindenzinome bei MEN1-Patienten

Die drei **Thymome** (zwei Frauen, ein Mann) wurden zweimal durch eine Myasthenia gravis und einmal durch Screening entdeckt.

Bei allen Patienten wurde noch im selben Jahr eine Thymusextirpation durchgeführt.

Die Lokalisationsdiagnostik, die verwandt wurde, war: das CT, die Sonographie, die MRT und die Thallium-201-Technetium-99m Subtraktionsszintigraphie. Erfolgreich waren nur das CT und die Szintigraphie.

Der Patient mit dem **Thymuskarzinom** wurde ebenfalls operiert und hatte bereits bei Diagnosestellung Metastasen in Lunge, Knochen und Lymphknoten. Als Operationsfolge wurde Progredienz angegeben.

Bei dem Patienten (männlich) mit dem **Bronchialkarzinom** wurden Metastasen in regionalen Lymphknoten und der Leber diagnostiziert, der sich daraufhin einer Pneumektomie unterzog.

5.9 Familienscreening und genetische Auswertung

Bisher wurden 63 familiäre Indexfälle mit insgesamt 108 Familienmitgliedern der Datenbank gemeldet. Als Indexpatient gilt derjenige Patient, der als Erster einer Familie erkrankt ist (und gemeldet wurde), oder als Einziger einer Familie der Datenbank gemeldet wurde, von dem bekannt ist, dass er noch weitere nicht gemeldete erkrankte Familienmitglieder hat. Durch Auswertung der Familienstammbäume auf der 6. Seite des Fragebogens (S. 120 Anhang) ist bekannt, dass noch weitere 98 erkrankte, der bundesdeutschen MEN1-Datenbank bisher nicht registrierte Familienmitglieder existieren.

Bisher wurden 38 Patienten (Indexpatienten) mit nur einem gemeldetem Familienmitglied, 17 Patienten mit zwei gemeldeten Familienmitgliedern, drei Patienten mit insgesamt drei gemeldeten Familienmitgliedern, drei Indexpatienten mit insgesamt vier Mitgliedern, eine Familie mit sieben gemeldeten Mitgliedern und eine Familie mit sogar acht gemeldeten Familienmitgliedern registriert. Die gemeldeten Familienmitglieder verteilen sich auf drei Generationen.

Bei 25 Familienmitgliedern wurde die Diagnose MEN1 durch Familienscreening gestellt. Im Rahmen dieses Screenings wurden überwiegend Laboruntersuchungen zur Diagnostik eines pHPT (Bestimmung von Serumcalcium und intaktem Parathormon), eines HVL-Adenoms (Prolaktin- und STH-Bestimmung) und von Inselzelltumoren des Pankreas (Gastrinbestimmung) eingesetzt. Auf weiterführende morphologische Untersuchungen wurde bei unauffälligen Blutwerten verzichtet.

Das Durchschnittsalter der familiären Fälle bei Erstmanifestation beträgt 36,7 Jahre (+/- 12,9; Bereich von 8 bis 74 Jahre) und liegt damit deutlich unter dem Durchschnittsalter der sporadischen Fälle (43,2 Jahre).

Die Organmanifestationen der 108 familiären Fälle unterteilten sich wie folgt: 95 pHPT, 39 HVLA, 34 EPT, 17 GEP, 20 NNR, drei Thymus- und zwei Bronchialkarzinoide. Die Subtypen der einzelnen Organmanifestationsmuster innerhalb einer Familie sind unterschiedlich.

109 MEN1-Patienten ohne weitere gemeldete Familienmitglieder sind in der Datenbank registriert. Angaben über möglicherweise vorhandene bzw. erkrankte Familienmitglieder liegen nicht vor.

Die Erstmanifestationsorgane in dieser Gruppe der MEN1-Patienten verglichen mit den familiären MEN1-Patienten zeigen Abbildung 19 und 20:

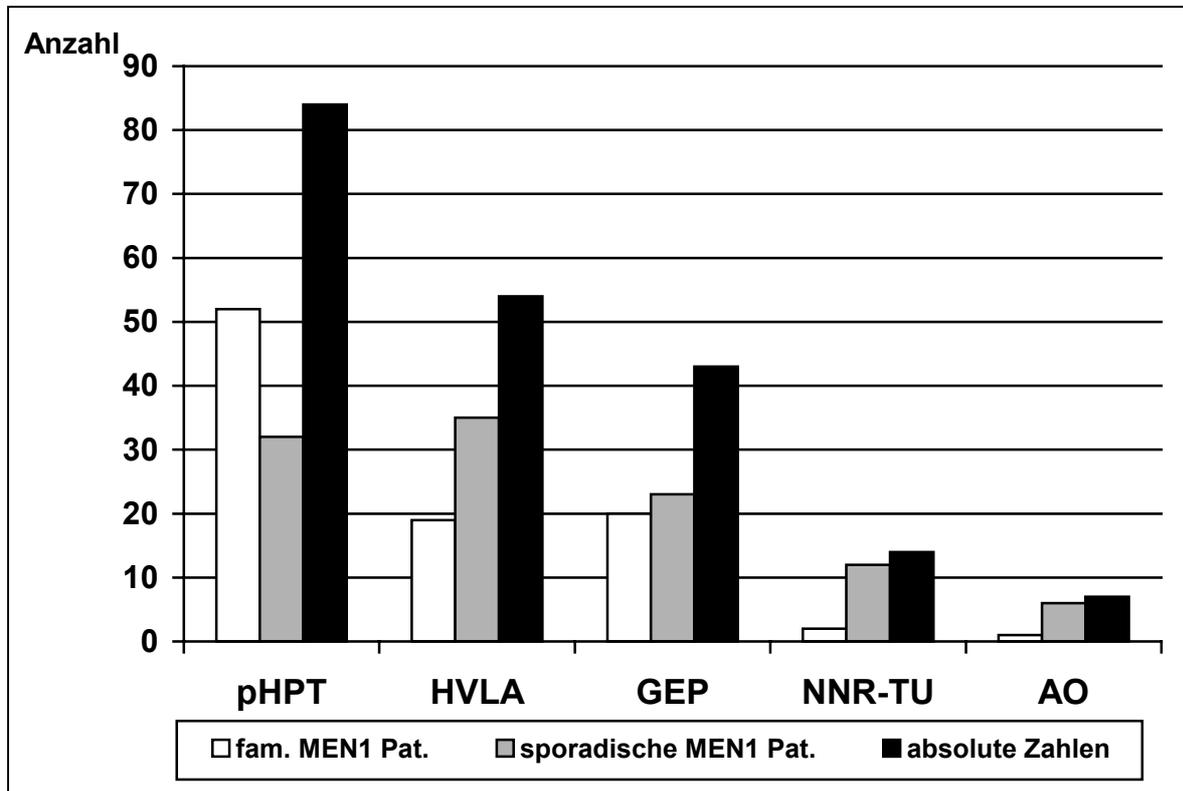


Abb. 19: Vergleich der Erstmanifestationsorgane bei MEN1-Patienten mit weiteren Familienmitgliedern und MEN1-Patienten ohne weitere erkrankte Familienangehörige

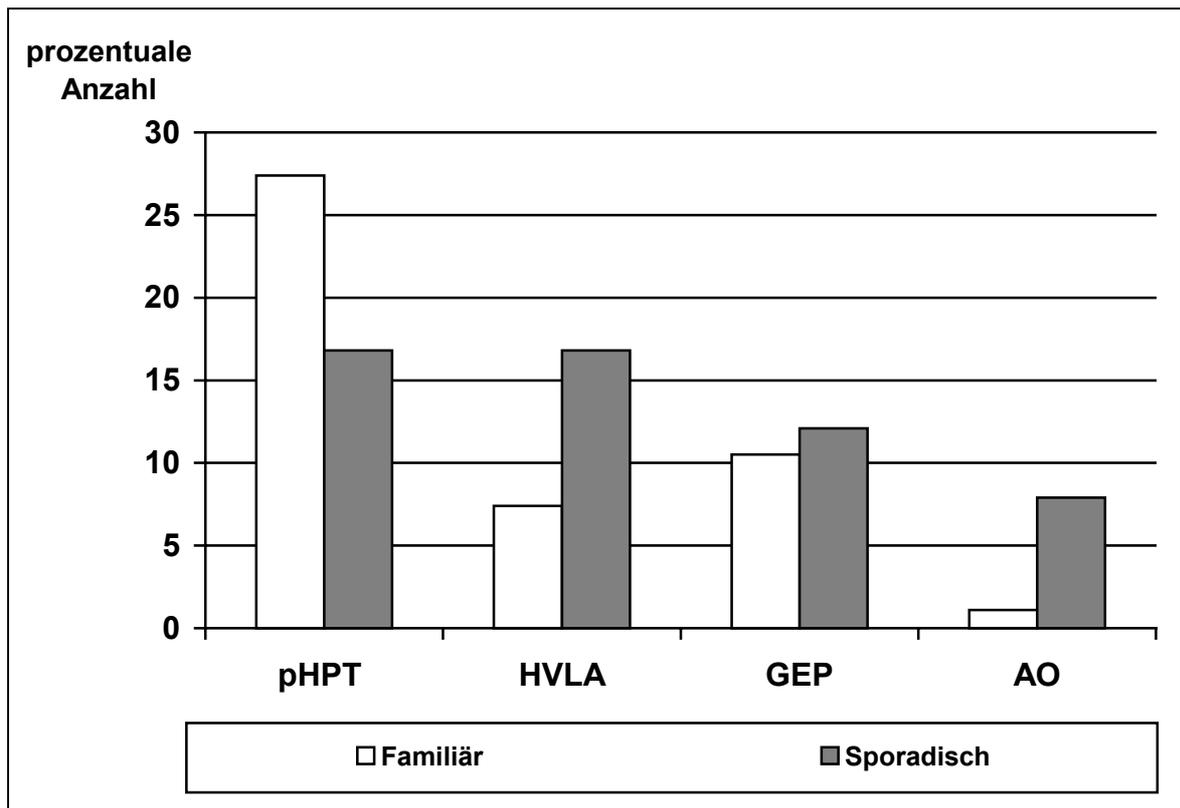


Abb 20: Prozentuale Verteilung aller Organmanifestationen in der Datenbank, aufgeteilt in familiäre und sporadische Patienten

Das Durchschnittsalter dieser sporadischen Fälle beträgt 43,2 Jahre (+/- 16,5 Jahre; Bereich von 10 bis 82 Jahre) und liegt damit deutlich höher als bei den familiären Fällen (36,7 Jahre).

Die genetischen Untersuchungsergebnisse der MEN1-Gen-Analyse liegen bei 63 Patienten aus diesem Kollektiv von 217 Patienten vor (29%) (37 Frauen; 26 Männer). Im Durchschnitt waren die genetisch gescreenten Patienten bei Erstmanifestation 36,7 Jahre (+/- 13,9 Jahre; Bereich von 12 bis 66 Jahre) alt (Frauen: 35,7 Jahre, Bereich von 12 bis 64 Jahre; Männer: 38,0 Jahre, Bereich von 14 bis 66 Jahre).

Bei 56 Patienten aus 39 Familien konnten dementsprechend 39 verschiedene heterozygote Keimbahnmutationen nachgewiesen werden.

Bei drei Patienten wurde eine Genträgerschaft der spezifischen (familiären) MEN1-Genmutation ausgeschlossen.

Von den sporadischen Fällen sind sieben Patienten bereits genetisch untersucht, wobei bei vier Patienten keine Mutation gefunden wurde.

56 Familienmitglieder aus 39 unterschiedlichen Familien sind bisher genetisch untersucht worden. Wobei bei drei Familienmitgliedern erfreulicherweise eine

Mutation ausgeschlossen werden konnte. Aus 20 Familien ist bisher nur ein Mitglied genetisch untersucht und jeweils eine Mutation nachgewiesen worden. Aus acht weiteren Familien wurden zwei Mitglieder untersucht, bei zwei Familien drei Mitglieder und bei zwei Familien sogar sieben Mitglieder, wobei jede Familie ihre eigene spezifische Mutation aufweist.

10 Patienten (17,5 % der gefundenen Mutationen), weisen Punktmutationen auf (Missense), was zum Basenaustausch bei der Proteinsynthese führt.

Bei 43 Patienten (82,5% der gefundenen Mutationen) verursachen verschiedene Mutationstypen (16 Stop, 16 Deletionen, 11 Insertionen) eine Verschiebung des Leserasters (frame shift) mit vorzeitigem Abbruch der Proteinsynthese bzw. eine Verstümmelung des Proteins (davon drei sporadische Patienten [zwei Deletionen, einmal Stop])(Abb. 21).

Somit ergeben sich zwei Gruppen von Mutationen: die Gruppe der Punktmutationen, welche zum singulären Basenaustausch führen und die Gruppe der verschiedenen Mutationen, die zur Verstümmelung des Proteins führen und somit zum kompletten Funktionsverlust.

Bei vier Patienten wurde eine Intronmutation gefunden.

Bei sieben Patienten wurde keine Mutation nachgewiesen (vier sporadische Fälle und drei familiäre Fälle).

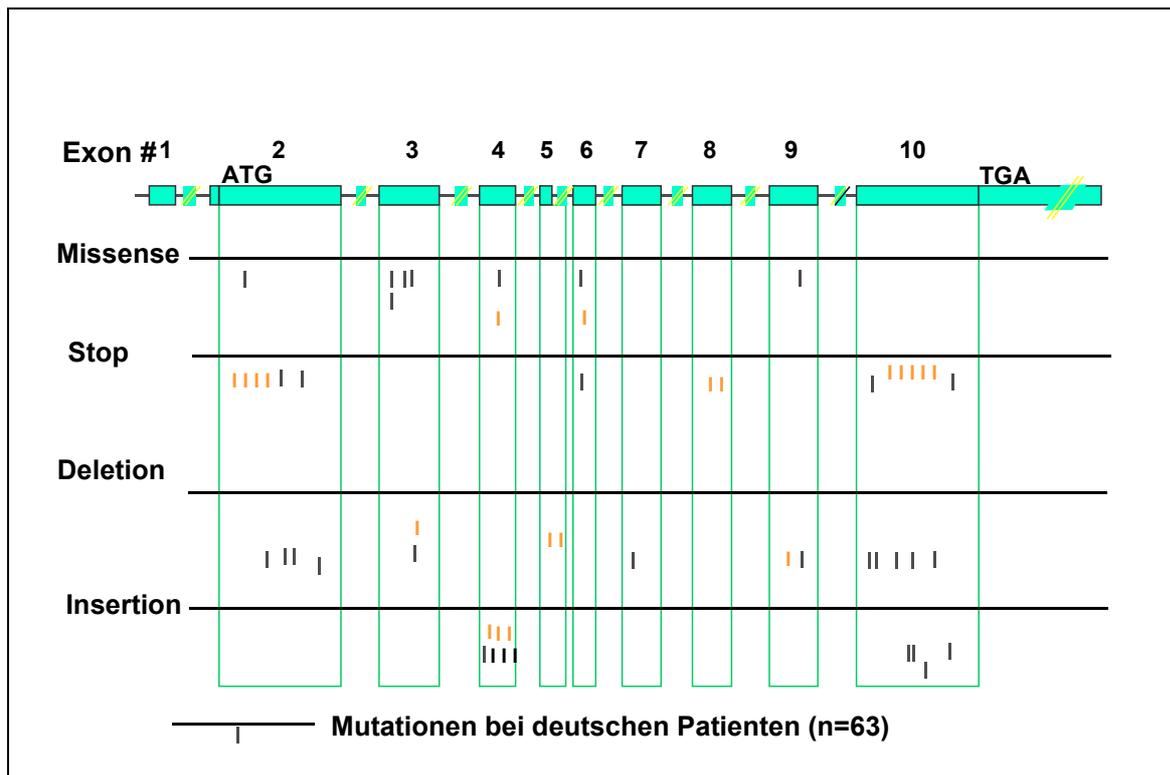


Abb. 21: MEN1-Genmutationen in Deutschland (Stand 1998)

In der Gruppe der 43 Patienten (24 Frauen, 19 Männer) mit verschiedenen Mutationstypen erkrankten 42 Patienten (ein Patient ist bisher nicht erkrankt). 93% erkrankten an pHPT (22 Frauen, 18 Männer); 35% an einem HVL-Tumor (10 Frauen, 5 Männer). 21% erkrankten an einem GEP-Tumor (6 Frauen, 3 Männer) und 33% an einem EP-Tumor (8 Frauen, 6 Männer). Andere Organe waren bei 28% der Patienten befallen (7 Frauen erkrankten an NNR-Tumoren und von 4 Männern erkrankten zwei an NNR-Tumoren und zwei an Thymuskarzinoiden).

Die 10 Patienten mit Missensemutationen zeigen alle bereits mindestens einen Organbefall (7 Frauen, 3 Männer). 100% erkrankten an pHPT (6 Frauen, 4 Männer), 50% an HVL-Adenomen (3 Frauen, 2 Männer), 10% an einem GEP-Tumor (ein Mann) und 20% an einem EP-Tumor (eine Frau und ein Mann). Jeweils 10% erkrankten an Tumoren der NNR bzw. des Thymus (2 Frauen) (Abb. 22,23). In einem Fall konnte der Defekt des MEN1-Gens diagnostiziert werden, bevor klinische Anzeichen auftraten. Bei drei Familienmitgliedern konnte eine Genträgerschaft ausgeschlossen werden.

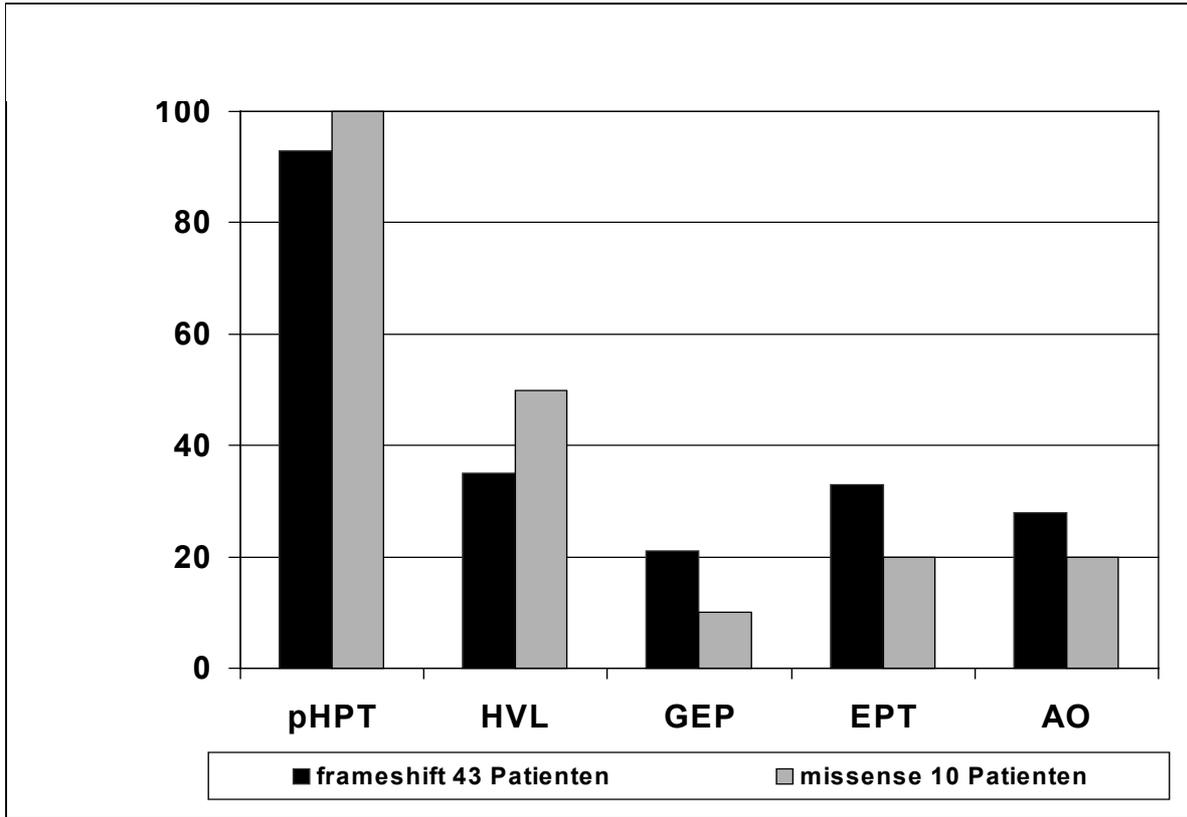


Abb. 22: Erstmanifestationsorgane bei genetisch gescreenten MEN1-Patienten

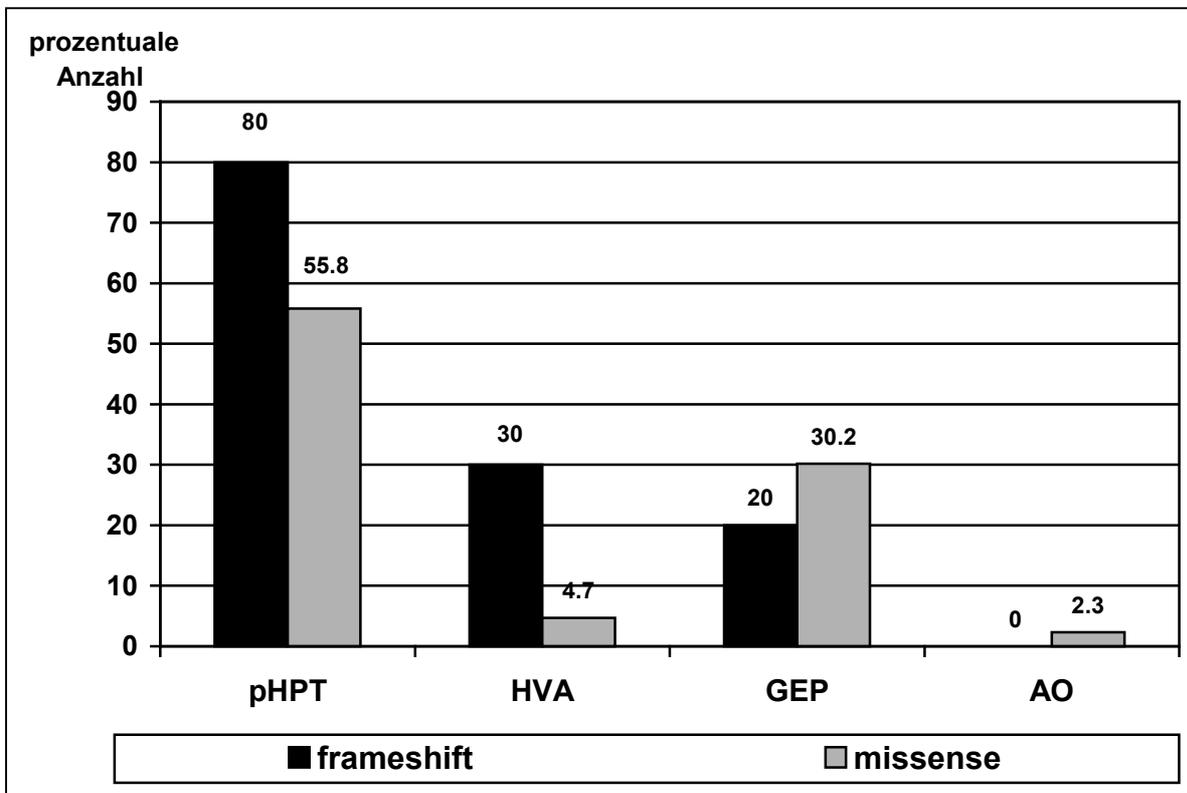


Abb. 23: Organbefall der genetisch gescreenten MEN1-Patienten innerhalb der zwei Mutationstypen in %

5.10 Familienstudien

Die Familienstudien werden in einer separaten Studie der Arbeitsgruppe des MEN1-Registers nochmals detaillierter behandelt (109). Daher wird an dieser Stelle nur kurz darüber berichtet.

Als Beispiel wird über zwei Familien mit je vier gemeldeten Mitgliedern berichtet.

Familie 1

Diese Familie konnte über drei Generationen verfolgt werden (Abb. 24). Zwei Familienmitglieder wurden bereits genetisch untersucht.

Die 1920 geborene Mutter erkrankte mit 63 Jahren an einem pHPT, welcher sich durch Nierensteine und gastrointestinale Ulcera bemerkbar machte. Das Serumcalzium war auf 3,12 mmol/l erhöht. Ein Jahr später unterzog sie sich einer Operation; histologisch wurde als Ursache des primären Hyperparathyreoidismus ein Nebenschilddrüsenadenom diagnostiziert. Zwei ihrer Kinder, ein Sohn und eine Tochter, erkrankten ebenfalls an einer MEN1.

Ihr 1942 geborener Sohn litt mit 41 Jahren (1983) an einem Prolaktinom, das auf Grund von Sehstörungen und Impotenz diagnostiziert wurde (er wurde erst fünf Jahre später, 1988 operiert). Im selben Jahr erkrankte er an einem pHPT (durch Screening entdeckt; Ca: 2,91 mmol/l), der ebenfalls operiert wurde. Vier Jahre später litt er an rezidivierenden Ulcera, die auf ein Gastrinom hindeuteten. Er unterzog sich einer Pankreasoperation (Gastrin: 389 ng/l), erst nach einer Probeentnahme wurde eine Billroth I Operation durchgeführt. Der Patient verstarb mit 46 Jahren (1988) an den Operationsfolgen.

Die Tochter, die 1940 geboren wurde, erkrankte 1974, also mit 34 Jahren, an einem pHPT. Dieser wurde durch rezidivierende Nierensteine diagnostiziert. Das intakte Parathormon war auf einen Wert von 1380 pg/ml (Norm < 55) und das Serumcalzium auf 3,3 mmol/l gestiegen. Ein adenomatös verändertes Epithelkörperchen wurde entfernt. Ihre Beschwerden persistierten (Ca: 3,98 mmol/l) und es wurde 1991 in einer erneuten Operation eine Totalresektion der Epithelkörperchen mit Thymusextirpation und Autotransplantation einer Nebenschilddrüse vorgenommen. Seitdem ist sie beschwerdefrei. Diese Patientin hat sich und ihren Sohn bereits einem Genscreening unterzogen, welches in beiden Fällen positiv war.

Ihr Sohn, 1962 geboren, erkrankte im Alter von 18 Jahren an einem Gastrinom (es wurde durch rezidivierende Ulcera diagnostiziert, Gastrinspiegel 900 pg/ml; Norm 56-184) und an einem APUDom, dessen Lokalisation ebenfalls im Magen vermutet wurde. Eine Magentotalresektion wurde als Therapie dieser beiden Diagnosen vorgenommen. Die Beschwerden persistierten. Es kam zum Rezidiv, und er wurde noch im selben Jahr pankreasteilreseziert. Die Histologie ergab den Befund eines Karzinoids. Es wurden regionäre Lymphknotenmetastasen diagnostiziert. Ebenfalls im selben Jahr erkrankte er an einem pHPT (durch Screening entdeckt, Ca: 2,68 mmol/l; iPTH: 65,4 pg/ml). Ihm wurde ein Epithelkörperchen entfernt. 11 Jahre später, 1991, entwickelte er drei Rezidive (Ca: 3,13 mmol/l) innerhalb eines Jahres, was schließlich zur Totalresektion aller Nebenschilddrüsen mit Thymusextirpation führte.

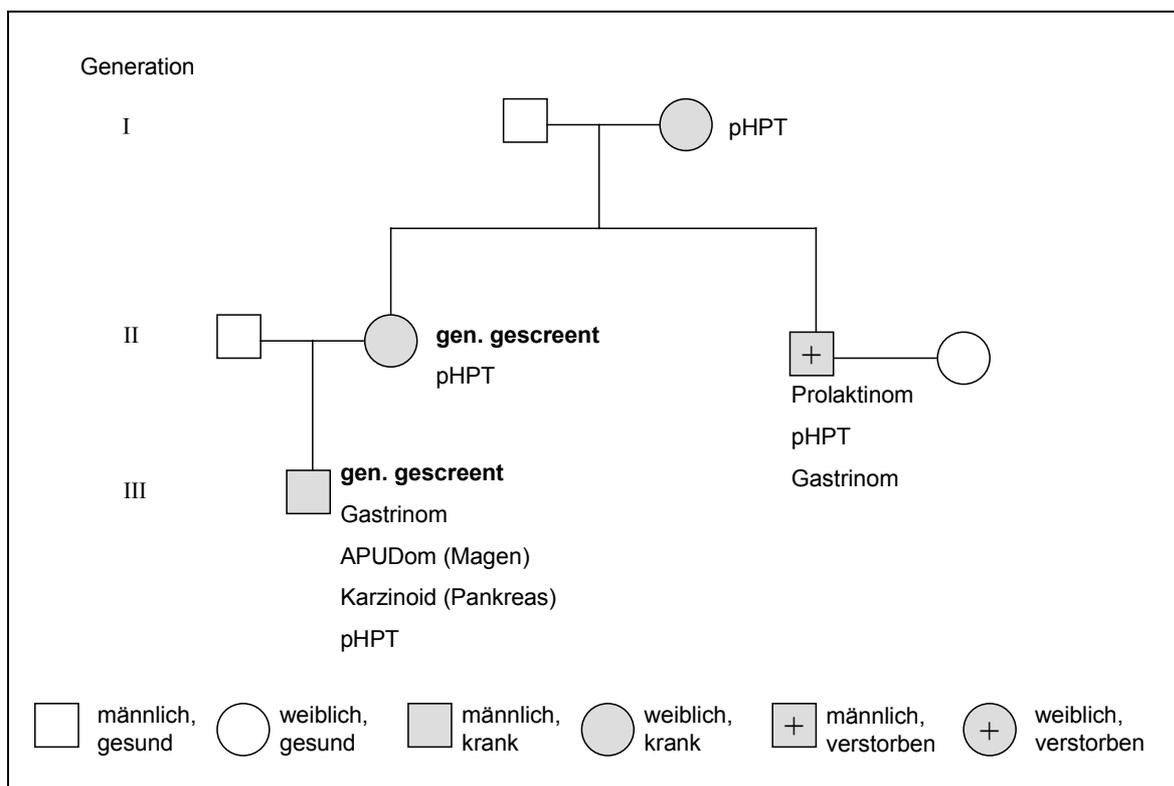


Abb. 24: Stammbaum der an MEN1 erkrankten Familie 1

Familie 2

Zwei Generationen dieser MEN1-Familie sind in der Datenbank erfasst (Abb. 25). Drei Brüder erkrankten jeweils an unterschiedlichen Organen. Der Älteste, 1932 geboren, entwickelte mit 57 Jahren Knochenschmerzen, woraufhin bei einem Screening ein pHPT diagnostiziert wurde (Ca: 2,98 mmol/l; iPTH 64 pg/ml). Bei der im selben Jahr durchgeführten Operation wurde eine Totalresektion der Epithelkörperchen mit Autotransplantation und Thymusresektion vorgenommen (Histologie: adenomatöse Hyperplasie). 1997, im Alter von 65 Jahren, wurde durch erneutes Screening ein glukagon- und gastrinproduzierender enteropankreatischer hormonaktiver Misch tumor sowie ein Nebennierenrindentumor diagnostiziert. Erneut wurde eine chirurgische Intervention notwendig. Neben einer Adrenalektomie wurden Schwanz und Corpus des Pankreas reseziert. Gastrointestinale Ulcera sowie ein Diabetes mellitus persistierten jedoch.

Bei seiner 1961 geborenen Tochter wurde durch das Auftreten einer sekundären Amenorrhoe im Alter von 17 Jahren ein Prolaktinom diagnostiziert (Prolaktinspiegel: 4,084 uU/ml). 10 Jahre später wurde aufgrund von Knochenschmerzen und gastrointestinalen Beschwerden ein pHPT diagnostiziert. Im selben Jahr wurde sie operiert (Ca: 3,1 mmol/l; iPTH 87 pmol/l) und eine Totalresektion der Epithelkörperchen mit Autotransplantation vorgenommen.

Der mittlere Bruder, 1946 geboren, ist der erste Patient in dieser Familie, der die für MEN1 typischen Symptome entwickelte, 15 Jahre vor seinen beiden erkrankten Brüdern. Mit 30 Jahren entwickelte er unerklärliche Hypoglykämien, gastrointestinale Schmerzen und Diarrhöen. Daraufhin wurde 1976 eine Tumorenukleation aus dem Pankreas notwendig. Die Histologie ergab einen Misch tumor. Im selben Jahr wurde ein Rezidiv operiert und das Pankreas subtotal entfernt (Histologie: Insulinom). Ebenfalls 1976 wurde wegen eines laborchemisch diagnostizierten pHPT (Ca: 3,1 mmol/l; iPTH 85 pg/ml Norm 10-55) eine subtotale Parathyreoidektomie vorgenommen (Histologie: adenomatöse Hyperplasie). Zwei Rezidive wurden 1980 und 1996 operiert (Histologie: Hyperplasie). Mit 49 Jahren wurde durch Screening ein NNR-Tumor diagnostiziert und ein Jahr später wurde ebenfalls durch Screening ein Prolaktinom festgestellt. Daraufhin wurde dem Patienten Bromocriptin verordnet.

Der jüngste Bruder, geboren 1952, profitierte davon, daß bereits die MEN1 in seiner Familie diagnostiziert worden war, bevor er erkrankte. Alle Diagnosen wurden bei ihm durch Screening gestellt. 1989 wurden ein pHPT mit gering erhöhten Laborparametern (Ca: 2,1 mmol/l; iPTH: 477,7 uU/ml) und ein Prolaktinom (Prolaktin: 2593U/ml) diagnostiziert. Beide Tumoren verursachten jedoch auch Beschwerden. Der pHPT verursachte rezidivierende Gastritiden und Nierensteine und das Prolaktinom verursachte eine Impotenz. Noch im selben Jahr wurde eine chirurgische Intervention wegen des pHPT notwendig. Es wurden alle Epithelkörperchen entfernt und eine autologe Transplantation dieser Nebenschilddrüsen- und eine Thymusresektion durchgeführt. Ebenfalls 1989, im Alter von 37 Jahren, wurde ein papilläres Schilddrüsenkarzinom operiert. Neun Jahre später wurden durch Screening ein enteropankreatischer Tumor und ein NNR-Tumor gesichert. In beiden Fällen wurde bisher keine Operation durchgeführt.

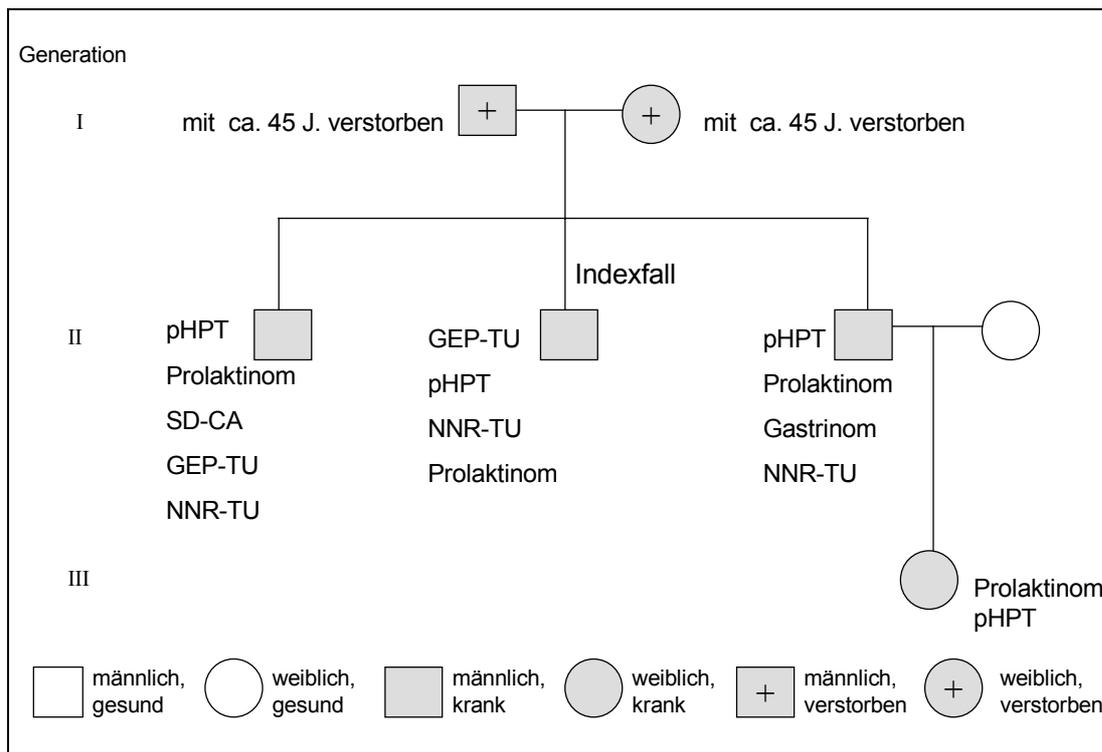


Abb. 25: Stammbaum der an MEN1 erkrankten Familie 2

6. Diskussion

Die Einrichtung eines Krebsregisters in Finnland (37) und in Deutschland, eines MEN2-Registers in den Niederlanden (98) und eines Deutschen Registers zur Erfassung des medullären Schilddrüsenkarzinoms (73) ermöglichten in den letzten Jahren große Fortschritte auf dem Gebiet der Frühdiagnostik und Therapie maligner Erkrankungen (75).

Bundesweite MEN1-Datenbank:

Mit der Zielsetzung, auch bei Patienten mit multipler endokriner Neoplasie Typ 1 (MEN1) einen Überblick über Symptome, Diagnostik, Therapie, Krankheitsverlauf und die Durchführung von Screeninguntersuchungen zu bekommen, wurde 1991 die Erfassung von MEN1-Patienten in einer MEN1-Datenbank begonnen. 1996 wurde eine bundesweite Erfassung aller MEN1-Patienten in einer Datenbank vorgeschlagen und in der Anfangsphase von der Deutschen Krebshilfe gefördert (SCHA 70-1810).

Durch eine größere Menge klinischer und genetischer Daten über diese seltene Erbkrankheit sollen insbesondere Aussagen zum Verlauf und zur Prognose ermöglicht werden.

6.1 Datenerfassung:

Der zur Erfassung von MEN1-Patienten entwickelte Bogen enthält insgesamt sechs Seiten (Anhang, S. 115-120): Der Übersichtsbogen (Seite eins) ermöglicht eine grobe Orientierung über das Organbefallsmuster sowie verschlüsselte Daten zur Identifizierung des Patienten. Ein separates Blatt jeweils zu jedem Organbefall mit eventuellen Rezidiven (primärer Hyperparathyreoidismus, Hypophysenvorderlappenadenome, endokrine Pankreastumore bzw. duodenale Gastrinome sowie anderer Organbefall) ermöglicht die genaue Erfassung des Organbefalls sowie die Erfassung des zeitlichen Ablaufs der Erkrankung. Ein Bogen dient der Erfassung des Familienscreenings inklusive des genetischen Screenings.

Diese Aufteilung der Registerbögen nach den einzelnen Organmanifestationen hat sich ebenso wie die Zusammenfassung des weiteren Organbefalls auf einem Bogen als günstig erwiesen, da so eine größtmögliche Übersichtlichkeit gewährleistet wurde.

Um beim Übertragen in die Datenbank Eingabefehler (z.B. Rechtschreibfehler) zu vermeiden, können die gängigen Begriffe durch Anklicken mit der Maus aus einem Pulldown-Menü ausgewählt werden und so übertragen oder individuell eingegeben werden.

Die vorherige Version, in der man die Daten in Tabellen übertragen musste und die einzelnen Tabellen zunächst öffnen und schliessen musste, ist nun durch diese neue und aktuelle Version ersetzt worden.

Zeitaufwendiges Schreiben, das mit der Gefahr von Rechtschreibfehlern und grosser Variabilität der Begriffe beim Übertragen verbunden war, wird durch diese neue Form umgangen. Die Gefahr, Fehler beim Zuordnen des Organs zur richtigen Tabelle zu machen, besteht nicht mehr. Daher sind alle Daten sofort abfragbar und der Computer ist somit in der Lage, Durchschnittswerte und Standardabweichungen zu errechnen. Damit ist eine grösstmögliche Genauigkeit durch eine geringere Fehlerquote beim Übertragen der Daten in die Datenbank gewährleistet. Die Eingabemaske im Computer ist für alle Organmanifestationen gleich. Das garantiert eine Einheitlichkeit und Vereinfachung, die notwendig ist, um Daten per Computer abzufragen.

Zusätzlich zu allen Patientendaten wird der einsendende Arzt, seine Fachrichtung und Adresse in der Datenbank gespeichert, um bei Rückfragen immer den richtigen Ansprechpartner zu haben. Wenn mehrere Ärzte denselben Patienten der Datenbank melden, werden einem Patienten mehrere Ärzte zugeordnet.

Ein Ausdruck der Eingabemaske ist im Anhang auf den Seiten 121-122 abgebildet. Auch die kontinuierliche Beobachtung der MEN1-Datenbank über einige Jahre ermöglicht schnelles Erkennen von Trends. Je vertrauter der Studienleiter mit den Zahlen der Datenbank, aber auch mit dem derzeitigen Stand der Forschung und mit den Möglichkeiten der Datenerfassung und –verarbeitung ist, desto höher ist die Qualität einer solch komplexen Datenbank zu bewerten.

Im Einzelnen ergab die Auswertung der Bögen folgende Schwierigkeiten und Verbesserungsmöglichkeiten: Die Angabe der Präparatnummer des jeweiligen Instituts für Pathologie erfolgte nur sehr eingeschränkt. Das häufige Fehlen der Präparatnummer lässt sich mit lange zurückliegenden Operationen in externen Kliniken bzw. dem Fehlen von entsprechenden histologischen Nachweisen in den Krankenakten begründen.

Für systematische Untersuchungen zur Pathologie der Organveränderungen bei einer multiplen Neoplasie Typ1 an einem großen Patientenkollektiv ist jedoch die Identifizierbarkeit der Präparate in den jeweiligen Instituten notwendig.

Da die Normbereiche der in den einzelnen Zentren durchgeführten Hormonanalysen nicht immer dokumentiert wurden, war die Vergleichbarkeit der Analysenergebnisse bisweilen eingeschränkt. Außerdem lagen manche dieser Untersuchungen zum Zeitpunkt der Datenerfassung schon bis zu 30 Jahre zurück.

Zur Verbesserung der Frühdiagnostik war die Frage nach den Leitsymptomen bzw. der laborchemischen Untersuchungen und der durchgeführten Lokalisationsdiagnostik wichtig.

Auch der Frage nach dem Erfolg der eingesetzten bildgebenden Verfahren kam aus Gründen der Wirtschaftlichkeit große Bedeutung zu. Das gilt in gleicher Weise auch für die Methoden der Verlaufskontrolle. Es wurden daher die eingesetzten Untersuchungsmethoden und die üblichen Kontrollintervalle erfasst.

Ein Problem stellt die Frage nach den gastroenteropankreatischen Tumoren und ihrer genauen Lokalisation dar. Leider wurden diese Angaben nur unvollständig gemacht, allerdings wohl auch wegen der multiplen Lokalisationsmöglichkeiten, der geringen Grösse und den häufigen Rezidiven mit neuer Lokalisation.

Um einen Überblick über die Therapieverfahren bei den einzelnen Organmanifestationen zu bekommen, ist die Angabe der Operationstechnik und ihr Ausmass sowie die eingesetzte Medikation und ihre Dosierung sinnvoll.

Um den Therapieerfolg zu beurteilen, werden die postoperativen und aktuellen Laborparameter erfasst.

Das Familienscreening liess sich durch das Stammbaumschema sehr gut darstellen. Auch die Tabelle, in der für jedes gescreente Familienmitglied eine eigene Spalte für das durchgeführte Screeningprogramm vorgesehen war, erwies sich bei der Erfassung der Daten als hilfreich. Die so erhaltenen Informationen über 217 MEN1-Patienten ermöglichen wichtige Aussagen zu Diagnostik, Therapie, Verlauf und Screening bei dieser seltenen Erbkrankheit.

Das Ausfüllen eines kompletten Fragebogens dauert ca. 20-35 Minuten.

Diese Zeit lässt sich erheblich verkürzen, wenn der behandelnde Arzt die Erfassung gemeinsam mit dem Patienten vornimmt, da er mit der Aktenführung und der Krankengeschichte bisweilen besser vertraut ist. Dies bezieht sich insbesondere auf die bei Familienmitgliedern durchgeführten Untersuchungen. Die Patientenanamnese

kann so insbesondere auf schon bei Familienmitgliedern durchgeführte Untersuchungen eingehen.

In anderen Datenbanken zur Erfassung maligner Erkrankungen werden die Daten durch die betreuenden Ärzte erfasst und z.B. beim „Register für das medulläre Schilddrüsenkarzinom in der Bundesrepublik Deutschland“ durch einen Studienleiter auf Vollständigkeit und Plausibilität überprüft (37, 73).

Seit der finanziellen Unterstützung durch die Deutsche Krebshilfe 1997 gibt es auch in der bundesdeutschen MEN1- Datenbank einen Studienleiter, der die eingehenden Daten nochmals auf Plausibilität und Richtigkeit überprüft.

Die Qualität einer derart komplexen Datenbank wird entscheidend durch einen Studienleiter, der über ein hohes Fach- und Detailwissen verfügt, verbessert. Fehlerquellen und Unklarheiten können so leichter aufgedeckt werden.

Die vielfältige Ausdrucksmöglichkeit für Synonyme (z.B. Hypophysentumor – Hypophysenadenom – Hypophysenvorderlappentumor oder auch Szintigraphie – ^{99m}Tc- methoxy-isobutyl-isonitril (MIBI)- Szintigraphie) führte zu grossen Schwierigkeiten bei der Abfragung der Datenbank bzw. zu Ungenauigkeiten bei der Auswertung.

Ein grosses Problem stellte die bisweilen fehlende Übereinstimmung der eingegebenen Daten bezüglich der computergesteuerten Abfragung der Daten dar. Rechtschreibfehler und große Variabilität der Begriffe verhinderten eine korrekte computergesteuerte Auswertung der Daten. Daher ist durch die neue Version der Datenbank mit einem vorgegebenen Pulldownmenü eine grösstmögliche Synchronisation der Daten möglich geworden.

6.2 Primärer Hyperparathyreoidismus

Die **Inzidenz** des primären Hyperparathyreoidismus wird mit 8 - 51/100.000 Einwohner pro Jahr beziffert (27). Damit ist der primäre Hyperparathyreoidismus die häufigste Ursache einer Hypercalzämie. Unter den endokrinen Erkrankungen ist der pHPT die Dritthäufigste. Betrachtet man alle Patienten mit einem pHPT, so sind darunter in bis zu 15% der Fälle MEN – Patienten zu erwarten (27, 34, 72).

Bei Frauen steigt die Inzidenz, überwiegend postmenopausal, sogar bis auf 188/100.000 Einwohner (27, 47, 71).

In der Literatur sind die Nebenschilddrüsen in bis zu 95% der Fälle betroffen und in bis zu 87% **Erstmanifestationsorgan** (27, 34, 48, 64, 72, 92). Beim vorliegenden Patientenkollektiv fand sich ein Befall der Nebenschilddrüsen in insgesamt 84,3% (n=183), in 45,6% (n=99) waren die Nebenschilddrüsen Erstmanifestationsorgan. Somit entsprechen die Zahlen der MEN1-Datenbank in etwa den Literaturangaben (27, 48, 92).

Das **Durchschnittsalter** bei Erstmanifestation eines primären Hyperparathyreoidismus (pHPT) betrug 42,7 Jahre, wobei der Altersdurchschnitt der Frauen mit 47,5 deutlich höher lag als bei den Männern mit 37,9 Jahren.

Diese Zahlen sind durchaus übereinstimmend mit den Literaturangaben, wobei zwei- bis dreimal häufiger Frauen, überwiegend postmenopausal, an einem pHPT erkranken (27). Hierbei ist allerdings zu bedenken, dass sich der pHPT im Rahmen einer MEN1 bereits sehr früh bei mehrfach erhöhten Serumcalciumwerten nachweisen lässt (27).

Die 53 Patienten, bei denen eine **Hyperplasie** der Epithelkörperchen vorlag, waren im Durchschnitt 34,5 Jahre alt. Der Altersdurchschnitt beim Auftreten von Adenomen liegt acht Jahre darüber und verdeutlicht damit, dass eine frühzeitige Diagnose und chirurgische Intervention eine Weiterentwicklung zu Adenomen und letztlich Karzinomen (4% aller pHPT-Fälle [71]) verhindern kann.

Auch die **Unterscheidungskriterien** zwischen der sporadischen und der familiären Form der MEN1 bezüglich eines pHPT's lassen sich durch die vorliegende Untersuchung weitgehend bestätigen (19, 72). Bei dem primären Hyperparathyreoidismus geht man davon aus, dass Patienten mit nur einem singulärem Nebenschilddrüsenadenom (85-90% aller Fälle mit pHPT) eine sehr geringe Wahrscheinlichkeit haben, nach der 4. Lebensdekade noch ein MEN1-Syndrom zu entwickeln (vorausgesetzt alle vier Epithelkörperchen wurden chirurgisch untersucht oder entfernt und die adenomatösen Anteile histologisch untersucht (Risiko 1:200)) (19).

Das beschriebene Auftreten der familiären Erkrankungsform des pHPT bereits in der 3.-4. Lebensdekade (64, 91, 92) steht in Einklang mit dem recht niedrigen Durchschnittsalter unserer Patientengruppe, das mit 41,1 Jahren nur wenig über diesem Zeitraum liegt. Als Grund hierfür ist möglicherweise zu sehen, dass ein pHPT

bei einem Grossteil der Patienten erst nach Auftreten von Symptomen (Nierensteine) und nicht im Frühstadium durch Screeninguntersuchungen diagnostiziert wurde.

Hingegen ist das durchschnittliche Erstmanifestationsalter bei den sporadischen MEN1-Patienten (Patienten ohne positive Familienanamnese) mit 44,0 Jahren um drei Jahre höher. Das ist wahrscheinlich dadurch bedingt, dass hier ein pHPT mehrheitlich wiederum über Symptome diagnostiziert wurde und nicht im Frühstadium der Erkrankung im Rahmen familiärer Screeninguntersuchungen.

Die präoperativen **Calziumserumwerte** lagen bei den registrierten Patienten durchschnittlich nur 0,3 mmol/l über den Normwerten (2,2 -2,6 mmol/l).

Bei den sporadischen Fällen ist eine Erhöhung von durchschnittlich 0,5 mmol/l zu erwarten (71). Ebenso haben prospektive Studien gezeigt, daß eine Hypercalzämie und eine Erhöhung des iPTH bei allen Genträgern schon im Alter zwischen 17 und 40 Jahren zu messen ist (34, 71).

Das macht deutlich, dass schon bei einer geringfügigen Erhöhung des Serumcalziums an die Möglichkeit des Vorliegens eines pHPT im Rahmen einer MEN1 gedacht werden muss. Durch Multiscreening-Verfahren hat die Zahl der früh entdeckten Erkrankungen deutlich zugenommen, so dass im amerikanischen und skandinavischen Patientengut bereits bis zu 50% scheinbar asymptomatische Patienten beschrieben werden und die klassischen schweren sowie langen Verlaufsformen hingegen mit Osteitis fibrosa cystica oder Nephrocalzinose auch in unseren Breiten deutlich rückläufig sind (27).

Bei 19% der in dieser Datenbank erfassten Fälle mit pHPT wurden gastrointestinale Symptome wie Ulcera oder Gastritis angegeben. Die Leitsymptome eines primären Hyperparathyreoidismus sind eine Nephrolithiasis, Knochenschmerzen sowie Magen- Darmbeschwerden („Stein-, Bein-, Magenpein“)(70). Diese Symptome sollten damit Anlass zu einer Bestimmung von Serumcalzium und intaktem Parathormon geben. In vielen Fällen ist nur einer dieser Parameter erhöht (42,6% der hier erfassten Patienten) (64).

In diesem Kollektiv lag in 66,7% der Fälle, die durch **Symptome** diagnostiziert wurden, eine Nephrolithiasis vor. Das entspricht 30,6% der Patienten mit pHPT. Auch in anderen Studien werden bei 30% der an pHPT erkrankten Patienten Nierensteine gefunden (71).

Knochenveränderungen wurden in 19,7% der Patienten angegeben. In der Literatur wird eine ossäre Beteiligung bei 18% der Patienten mit einem pHPT beschrieben

(71). Die Häufigkeit einer Knochenbeteiligung ist in den letzten Jahren eher rückläufig, da durch routinemäßige Serumcalziumbestimmungen und neue Methoden zur Parathormonbestimmung eine frühzeitige Diagnosestellung möglich wurde (72). Umstritten ist der Einfluss eines pHPT auf den Gastrointestinaltrakt. Während in der älteren Literatur gastrointestinale Manifestationen, wie Ulcera, Cholecystolithiasis und Pankreatitiden als typische Symptome eines pHPT angesehen wurden, geht man heute davon aus, dass die Häufigkeit dieser Symptome der normalen Inzidenz dieser Krankheiten in der Bevölkerung entspricht (64).

Jedoch bleibt weiterhin der Beweis für die Zugehörigkeit solcher Symptome zum pHPT zu erforschen. Weitere Studien könnten diesen Beweis erbringen, insgesamt jedoch tritt der erst durch Symptome aufgefallene pHPT zunehmend in den Hintergrund, da die frühen Screeninguntersuchungen sehr sensitiv sind. Bei wiederholt erhöhten Serumcalziumwerten und /oder erhöhtem intaktem Parathormonwerten sollte an eine operative Therapie gedacht werden, bevor Symptome überhaupt entstehen können.

Auf dem Gebiet der **Lokalisationsdiagnostik** wurden den Angaben im MEN1-Register zufolge 71% der Patienten sonographisch untersucht. Bei 48,5% der sonographisch untersuchten Patienten konnten durch diese Untersuchung veränderte EK gesichert werden. In der Literatur wird sogar von einer Sensitivität von 60-80% für die Sonographie gesprochen (27, 92). Nach wie vor ist die Sonographie die Methode der Wahl, da sie keine Strahlenbelastung mit sich bringt und kostengünstig ist. Allerdings kann man hier ein Adenom von einer Hyperplasie in der Regel schwer abgrenzen.

Da bei jedem Patienten mit pHPT präoperativ eine Schilddrüsendiagnostik (Sonographie [12-60% Sensitivität] und Blutabnahme) durchgeführt werden sollte, stellt eine gleichzeitige routinemäßige Nebenschilddrüsensonographie keine zusätzliche Belastung dar.

Weitere bildgebende diagnostische Methoden wie das Computer- und Kernspintomogramm, die Thallium-201-Technetium-99m-Subtraktionsszintigraphie und der selektive Stufenkatheter, sind anderen Autoren zufolge weitaus weniger sensibel und sollten erst vor einer eventuellen Rezidivoperation eingesetzt werden (27).

Eine Nebenschilddrüsenszintigraphie (Thallium-201-Technetium-99m Subtraktionsszintigraphie) wurde in 25% der Fälle (n = 46) vor dem Ersteingriff

durchgeführt und konnte die Diagnose in 34,8% sichern. Ein Kernspintomogramm der Schilddrüsenregion wurde bei 4,4% der Patienten durchgeführt und war in 12,5% erfolgreich. Der Stufenkatheter wurde nur sechsmal angewandt und erbrachte in drei Fällen die korrekte Lokalisation (Sensitivität formal 50%).

Diese Zahlen belegen, dass diese kostspieligen und den Patienten belastenden Diagnoseverfahren keinen Vorteil gegenüber der Sonographie darstellen (27). Die 99m-Technetium-methoxy-isobutyl-isonitril (Mibi) Szintigraphie zeigt wesentlich bessere Ergebnisse (80%) in der präoperativen Lokalisationsdiagnostik als alle herkömmlichen Verfahren (ausserdem sind eventuelle mediastinale Tumore sehr gut darstellbar), wurde bisher aber nicht bei den erfassten Patienten angewandt (27).

Der erfahrene Chirurg besitzt mit 95% die größte diagnostische Treffsicherheit bei bilateraler Exploration. Auch kann er sich intraoperativ bei unilateraler Exploration zusätzlich anhand von selektiv erhobenen Laborwerten (PTH-Schnell-Assay; Parathormon) orientieren und absichern. Die Treffsicherheit für dieses Vorgehen beträgt 95%-96% (27).

1996 kam es zur routinemäßigen Anwendung einer neuen Entwicklung, die auch bei unilateraler Exploration exzellente Ergebnisse erbrachte: der PTH-Schnell-Assay mit einer Bestimmungsdauer von 12 Minuten. Diese Schnellbestimmung gibt dem Operateur innerhalb von 15 Minuten nach Entfernung eines Nebenschilddrüsenadenoms die Information, ob die Parathormonkonzentration suffizient abgefallen ist (>50%) und die Operation damit beendet werden kann. Die Kombination von präoperativer 99m Tc-methoxy-isobutyl-isonitril (Mibi)-Szintigraphie und intraoperativem PTH-Assay scheint mit 96% ähnlich gute Ergebnisse zu bringen wie die herkömmliche bilaterale Exploration ohne präoperative Lokalisationsdiagnostik.

Die aktuellste Neuerung ist die minimal invasive Nebenschilddrüsenchirurgie. Sie verlangt wegen der großen Anzahl von ektopen Drüsen (5-16%), die besonders häufig in den Thymushörnern gelegen sind, immer eine präoperative Lokalisationsdiagnostik. Daher sollte eine transcervicale Thymektomie in gleicher Sitzung durchgeführt werden. Die Kryokonservierung ist bei diesem Verfahren obligat (27).

Für die **Therapie** eines pHPT bei MEN1 stehen sich zwei gleichwertige Verfahren gegenüber: Die subtotale Parathyreoidektomie bei der zunächst alle vier Nebenschilddrüsen dargestellt werden und ein ca. erbsgrosser gut durchbluteter Teil

der „kleinsten“ Nebenschilddrüse in möglichst anatomisch günstiger Position clipmarkiert belassen wird (27). Demgegenüber steht die totale Parathyreoidektomie mit Entfernung aller Nebenschilddrüsen und Autotransplantation von Nebenschilddrüsengewebe (15 mm große Stückchen, 40-50 mg) in den Musculus brachioradialis. Bei einem Rezidiv ist eine Transplantatreduktion am Arm weniger belastend und in Lokalanästhesie durchführbar. Der Rezidiveingriff am Hals birgt das Risiko der Recurrensparese (13, 27, 34).

Um postoperativ eine persistierende Hypocalziämie vermeiden zu können, empfiehlt sich die Kryokonservierung von operativ gewonnenem Nebenschilddrüsengewebe (50 mg), das man bei Bedarf in die Unterarmmuskelloge des Patienten autotransplantieren kann (34).

Die Ergebnisse aus der Datenbank beschreiben, dass das Auftreten einer **Hypocalziämie** nicht vom Resektionsausmaß abhängt. Alle Patienten waren nach der Entfernung von ein bis sechs Epithelkörperchen gleichhäufig davon betroffen (17%).

Da dennoch ein gewisses Risiko für das Wiederauftreten eines pHPT bestehen bleibt, sollten lebenslang regelmäßige Kontrolluntersuchungen der Serumwerte von Calcium und intaktem Parathormon durchgeführt werden (34, 71).

Bei 80% der erfassten Patienten wurde eine **Operation** mit der Entfernung mindestens eines Epithelkörperchens (EK) durchgeführt. Bei 54% wurden mindestens drei EK entfernt bzw. eine Totalresektion vorgenommen (bei 23% nur drei EK bzw. 3,5 EK). Der Anteil der Rezidive ist dabei im Vergleich zu den Patienten bei denen nur einem EK bzw. bis zu 2,5 EK entfernt wurden gering. Dort kam es in bis zu 50% der Operierten zu Rezidiven. Die Literatur geht von einer Beteiligung von vier Epithelkörperchen in 80% der Fälle aus (74) und rechnet mit Rezidiven in 75% innerhalb von 10 Jahren (34, 74). Daraus schliesst man, dass ein primärer Hyperparathyreoidismus innerhalb der MEN1 ein immerwährender Prozess ist (85). Daher ist heutzutage zu einer Entfernung aller Epithelkörperchen mit Autotransplantation in den Musculus brachioradialis zu raten (27).

32,7% der operierten Patienten entwickelten ein **Rezidiv**. 77,8% dieser Patienten wurden daraufhin ein zweites Mal operiert. Eine erneute Operation wurde auffällig häufig nach Entfernung von nur einem, 1 ½ oder 2 ½ Epithelkörperchen durchgeführt (44%, 50% bzw. 33,3%), da die Diagnose einer MEN1 erst später gestellt wurde. Bei einer Totalresektion kam es in 22,2% zu Rezidiven (Abb.13).

Auch vorausgegangene Studien an MEN1-Patienten haben eine hohe postoperative Rezidivhäufigkeit ergeben (bis zu 54%) (34).

Widersprüchlich werden Ergebnisse der DNS-Zytophotometrie und –Flusszytometrie im Hinblick auf die höhere Rezidivrate bei familiärem pHPT beurteilt. In diesem Zusammenhang ist auf Befunde von Komatsu hinzuweisen (47), nach denen nur acht Prozent der sporadischen Nebenschilddrüsen-Befunde einen aneuploiden (>4c) DNS-Gehalt aufweisen. Ob die erhöhte Aneuploidierate MEN1-assoziiertes pHPT's nur Ausdruck eines genetisch determinierten höheren Proliferationspotentials bei familiären Fällen ist oder auf ein tatsächlich aggressiveres biologisches Verhalten hindeutet, bedarf der Klärung (82). In jedem Fall bietet sie eine Begründung für die gegenüber sporadischen Erkrankungen höhere Rezidiv- bzw. Persistenzrate (55).

Da in 2-10% der Fälle ein pHPT familiärer Art ist, sollten bei Diagnose eines pHPT immer auch Untersuchungen der anderen Drüsen der MEN1 sowie MEN2 vorgenommen werden. Ebenso sollten sich die Familienmitglieder einem Laborscreening unterziehen. Dies gilt besonders dann, wenn die Erkrankung bereits in jungen Jahren auftritt (< 45 Jahre) (27).

Durch die Auswertung von einem grossen Patientenkollektiv, wie hier in der MEN1-Datenbank, kann mehr Sicherheit in Therapieempfehlungen gewährleistet werden. Durch gezielte Nachuntersuchungen kann die Qualität der Therapie verbessert werden, um einen dauerhaften Therapieerfolg bei Patienten mit einem pHPT zu erreichen. Dazu ist eine frühestmögliche Entfernung aller Epithelkörperchen mit Kryokonservierung oder Autotransplantation von Nebenschilddrüsengewebe notwendig (34, 71). Da die in allen anderen von der MEN1 betroffenen Organen beobachteten Proliferationen zweifelsfrei Neoplasien sind, erscheint eine analoge Annahme auch für die Nebenschilddrüsen plausibel (82).

6.3 Hypophysenvorderlappenadenome

Die **Inzidenz** der überwiegend solitären Hypophysenvorderlappenadenome (HVLA) bei MEN1- Patienten rangiert zwischen 15-65% (klinisch) und 94% (Autopsie) (82, 91, 93).

Es wurden 90 Patienten (20,6%) mit einem Hypophysenvorderlappenadenom ausgewertet. Die Häufigkeit des Auftretens dieser Organmanifestation bei Patienten mit MEN1 liegt daher in einem den Literaturangaben entsprechenden Bereich (82, 91, 92).

In einer Mayo-Klinik-Studie fand man heraus, daß 2,7% der Patienten mit HVL-Adenomen MEN1-Patienten waren (57). Daraus folgt, dass das Risiko bei HVL-Adenom MEN1-Patient zu sein, sehr gering ist (0,5-2%) (19). Als **Erstmanifestation** einer MEN1 wurde es bei 24% der Patienten (52 Patienten) in der Datenbank erfasst. Das **Alter** dieser Patienten betrug im Durchschnitt 36,6 Jahre (+/-13,3 Jahre, Bereich von 18 bis 73 Jahre), was mit den Angaben in der Literatur (87, 99) konform ist (Diagnosestellung in der 4. Lebensdekade). Das Durchschnittsalter bei Diagnosestellung von Männern und Frauen war gleich (36,6 Jahre).

Doppelt so viele Frauen wie Männer wurden der Datenbank mit dieser Organmanifestation gemeldet. Drei mal so viele Frauen wie Männer gaben ein HVLA als Erstmanifestationsorgan einer MEN1 an (39 Frauen gegenüber 13 Männern). Bisher ist diese Geschlechtsbevorzugung nicht in der Literatur beschrieben (57, 99). Ob sich dieser Trend bei größeren Fallzahlen bestätigt, müssen weitere Studien klären.

In dem Kollektiv der gemeldeten MEN1-Patienten machten die Prolaktinome 52,2% der HVL-Adenome aus. Wachstumshormon-produzierende Adenome wurden bei 23,3% der Patienten mit einem Hypophysenadenom diagnostiziert. Andere Untersuchungen geben die Häufigkeiten der einzelnen Adenomarten mit bis zu 65% für Prolaktinome (5, 60) und 27% für STH-produzierende Adenome an (1). Das entspricht der Häufigkeit von Prolaktinomen und STH-produzierenden Tumoren auch bei sporadisch vorkommenden HVLA (1, 19, 99).

ACTH-produzierende Tumoren wurden in 5,6%, hormoninaktive Tumoren in 12,2% und Mischtumoren in 1,1% der MEN1-Patienten mit HVLA erfasst. Diese Angaben findet man ebenfalls in der Literatur bestätigt (80, 99).

Die **Symptome** eines HVLA bei MEN1 unterscheiden sich nicht von sporadischen Fällen (45, 60).

Bei 47% der **Prolaktinomp**atienten wurde die Diagnose erst nach Auftreten von Symptomen gestellt.

Bei 51,6% der Frauen mit Prolaktinomen kam es zu einer sekundären Amenorrhoe, bei 25,8% zu einer Galaktorrhoe. In der Literatur (13, 60) werden diesbezüglich

wesentlich höhere Prozentangaben gemacht (90% sek. Amenorrhoe; 50% Galaktorrhoe). Bei den Männern gaben 37,5% Impotenz und reduzierten Bartwuchs an. Als Grund für diese niedrigen Zahlen könnte das frühzeitige Screening (bei 36,2%) und die frühzeitige medikamentöse Behandlung bei bereits gestellter MEN1 Diagnose angesehen werden. Denn nur bei 27% der Patienten war die Hypophyse das Erstmanifestationsorgan.

Den Angaben in der Literatur entsprechend (5) konnten auch die Zahlen in der MEN1-Datenbank zeigen, dass **Mikroprolaktinome** vorwiegend bei Frauen diagnostiziert werden (66% Frauen).

Das **therapeutische Vorgehen** sah in den erfassten Zentren, in Übereinstimmung mit den Angaben in der Fachliteratur bei Prolaktinomen (die den Einsatz von Dopamin-Agonisten empfiehlt (99)), folgendermassen aus: 38% aller Prolaktinopatienten wurden mit Dopaminagonisten behandelt. Diese niedrige Zahl erklärt sich durch die wahrscheinlich unvollständigen Angaben zu diesem Punkt in der MEN1-Datenbank.

Dopaminerge Ergotverbindungen haben sich seit langem in der Therapie der Prolaktinome bewährt. Neu sind die Dopamin-Agonisten der 2.Generation, wie das lang wirkende Amino-Ergolinderivat Cabergolin und das synthetische Nonergotpräparat Quinagolid, welches sich gerade bei den wenigen Therapieversagern bewährt hat.

Während auf diese Weise bei Mikroprolaktinomen in nahezu allen Fällen eine Abnahme des Serumprolaktinspiegels erreicht werden kann, sind es bei den Makroprolaktinomen (> 10 mm Durchmesser, (19)) bis zu 80% der Fälle. Das übertrifft die Ergebnisse der neurochirurgischen Behandlung immer noch deutlich (49, 99).

In nur 28% der Prolaktinopatienten wurde ein chirurgisches Vorgehen notwendig. Dieser niedrige Prozentsatz zeigt die hohe Erfolgsquote einer medikamentösen Therapie, die eine Suppression der Prolaktinsekretion und eine Abnahme der Tumorgöße bewirken kann. Warum eine Operation allerdings notwendig wurde, lässt sich aus den erfassten Daten nicht entnehmen. Daher empfiehlt es sich, die Größe des Tumors und den Grund für eine Operation explizit mit in die Datenerfassung und die Fragebögen aufzunehmen. Bei Makroprolaktinomen sind häufig Arrosionen des Sellabodens mit möglicher Kompression des Chiasma opticums zu beachten, was in der Regel zunächst zu einem operativen Vorgehen

führt. Die Indikation zur Operation ergibt sich jedoch nur in Einzelfällen (49, 57). Notwendige Operationen werden oft mit einer Bestrahlungstherapie kombiniert (57, 87).

Die zweitgrößte Gruppe der Hypophysenvorderlappenadenome (HVA) bei MEN1 sind die **eosinophilen Wachstumshormon (STH- Somatotropes Hormon oder GH- growth Hormon)- produzierenden Adenome**, die man bei 27% der Patienten mit HVL-Beteiligung findet (1, 29, 50, 82).

Wachstumshormon-produzierende Adenome wurden bei 23,3% der erfassten Patienten mit einem Hypophysenadenom diagnostiziert.

95,2% der Patienten mit STH-produzierendem Adenom gaben die typischen Symptome an (100% Akrenwuchs, 19% Sehstörungen, 10% Kopfschmerzen und 14% Strumabildung). Auffällig ist, dass 76% der erkrankten Patienten Frauen sind. Literaturangaben über eine besondere Häufung von STH-produzierenden Adenomen bei MEN1-Patientinnen liegen bisher nicht vor (29, 50).

Allein durch Screening wurde keine der Diagnosen gestellt.

In dem erfassten Patientenkollektiv unterzogen sich 62% der Patienten mit einem STH-produzierenden Adenom einer Operation. Allgemein (1) gilt die Operation als Therapie der Wahl. Allerdings haben sich in den letzten Jahren die Kriterien für den Behandlungserfolg bei STH-produzierenden Tumoren geändert. Bei einem früher als ausreichend angesehenen STH-Wert < 10 ng/ml ergaben sich häufiger Rezidive. In Abhängigkeit des Assayverfahrens werden heute als Kriterium für eine vollständige Remission ein STH- Wert < 5 ng /ml bei normalen IGF-1 und eine STH-Suppression bei einem STH-Wert < 2 ng/ml nach Glukosebelastung (100 g) gefordert. Die Erfolgsrate ist bei den selten infiltrativ wachsenden Mikroadenomen sehr hoch (bei Makroadenomen mit infiltrativem Wachstum jedoch mit 40 und 60% deutlich schlechter) (49). Dadurch entstehen weniger Rezidive. In diesem Patientenkollektiv erlitten 14,3% ein Rezidiv.

Bei der Behandlung von Patienten mit Akromegalie und Restaktivität des Hormonexzesses stehen lang wirkende Somatostatin-Analoga (51) zur Verfügung. Gelegentlich werden diese auch präoperativ eingesetzt. Dabei führen sie nicht nur zur Senkung der pathologisch erhöhten Wachstumshormonspiegel, sondern tragen auch zur günstigen Konsistenzänderung der Adenome bei (1). Bei nichtoperablen Patienten hat die medikamentöse Therapie ihren festen Platz in der Behandlung.

Generell sollte den Hypophysenadenomen bei MEN1-Patienten besondere Beachtung geschenkt werden, damit eine medikamentöse oder operative Therapie vor dem Auftreten von irreversiblen Symptomen begonnen werden kann (1, 29, 50).

ACTH-produzierende Adenome sind in 5,6% der HVLA erfasst worden. Dies entspricht anderen Studien (5, 99), in denen von ca. 5% dieser Adenome die Rede ist. All diese Adenome wurden durch das Auftreten von Symptomen (Hypocortisolismus) diagnostiziert. ACTH-produzierende, hypophysäre Tumore sind charakterisiert durch ihre meist geringe Grösse und durch einen systemischen Hypocortisolismus. Angaben über eine operative Therapie liegen bei drei Patienten vor. Leider fehlen die Daten über den postoperativen Verlauf. Die operative Therapie weist eine Erfolgsrate von 90% auf. Aufgrund der hohen Rezidivrate profitieren langfristig nur ca. 60% von dieser Therapie. Die adrenolytische Therapie ist als Notfalltherapie bei schweren psychiatrischen Symptomen des Hypocortisolismus und bei klinisch ausgeprägtem langjährigem Hypocortisolismus zur präoperativen Vorbereitung angezeigt - daneben beim Misserfolg der operativen Therapie und bei metastasierten Malignomen. Sie wird mit op-DDD (Mitotane®) oder Nitroimidazolderivaten (Nizoral®, Hypnomidate®) durchgeführt (49).

In neuesten Studien wird gerade hier dem Menin-Protein eine besondere Funktion in der Entwicklung eines Hypocortisolismus zugesprochen (53, 99).

Hormoninaktive Tumoren wurden in 12,2% gemeldet und sind, verglichen mit Literaturangaben, leicht überrepräsentiert, denn dort wird nur von einer fünfprozentigen Häufigkeit bei MEN 1 gesprochen (99).

Die hormoninaktiven Adenome machten sich durch ein Chiasmasyndrom bemerkbar, was auf ein ausgedehntes supraselläres Wachstum hindeutet (13). Außerdem kam es in drei Fällen zu Insuffizienzzeichen der Hypophyse - häufigstes Leitsymptom in der Literatur (93). In der Mehrzahl (56,3%) wurden diese Tumoren operiert. Dieses Vorgehen wird in der Literatur (49) empfohlen und führte auch bei den erfassten Patienten überwiegend zum Erfolg.

Ein Grund für das statistisch seltene Vorkommen dieser Adenomtypen könnte sein, dass vielen Ärzten der Zusammenhang mit einer MEN1 nicht so geläufig ist wie bei den Prolaktin- und STH-produzierenden Adenomen. Andererseits herrschen entgegen der früher für MEN1-assoziierten Hypophysentumoren angenommenen Prädominanz funktionell-inaktiver chromophober Adenome, in neueren

Untersuchungen STH (Somatotropes Hormon)- und PRL (Prolaktin)- produzierende Tumoren vor (99).

Nur ein Misch tumor wurde erfasst, dessen Hormonproduktion unbekannt ist.

Insgesamt ist die Multihormonalitätsrate hereditärer mit denen der sporadischen Hypophysenadenome vergleichbar (80).

Die gegenüber Serien sporadischer Hypophysentumoren deutlich niedrigere Rate von Nullzelladenomen (7% vs. 16%) ist in erster Linie auf das erheblich niedrigere Durchschnittsalter der MEN1-Patienten zurückzuführen (das Manifestationsalter bei sporadischen Nullzelladenomen beträgt 52 Jahre) (62).

Die Häufigkeit der Anwendung von Computer- oder Kernspintomogramm beträgt 79%. Jedoch ist aus den Angaben in der Datenbank nicht sicher auf die Erfolgsrate dieser eingesetzten Methoden zu schliessen. Daher sollte in Zukunft noch mehr Sorgfalt auf die korrekte Vollständigkeit der Angaben in den Fragebögen gelegt werden, um eine valide Auswertung zu garantieren und um die daraus resultierende Empfehlung für die Diagnosesicherung erarbeiten zu können.

Die Annahme, dass mehr als 50% der Patienten meist erst im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung einen Hypophysentumor entwickeln (72), ist heutzutage überholt. Diese These ist durch Studien, die belegen, dass Hypophysenvorderlappentumoren schon sehr früh zu diagnostizieren sind, widerlegt worden (53, 99). Hypophysenvorderlappenadenome (HVLA) sind bei MEN1-Patienten grösser und aggressiver als bei sporadischen Fällen (99). Bei HVLA im Rahmen einer multiplen endokrinen Neoplasie Typ1 ist zu betonen, dass bei Vorliegen eines Prolaktin-, STH- oder ACTH-produzierenden Adenoms, sowie bei hormoninaktiven Adenomen immer nach einem weiteren Organbefall einer möglichen MEN 1 gesucht werden muss.

Das gilt auch für die häufigsten Symptome dieser Adenome: Akrenwuchs, sekundäre Amenorrhoe, Impotenz, Stammfettsucht, Striae, Hirsutismus und Gesichtsfeldausfälle. Umgekehrt sollte beim Auftreten einer Organmanifestation des MEN1-Formenkreises gezielt nach einem möglichen Befall der Hypophyse gesucht werden, da sich dadurch später irreversible Krankheitssymptome (z.B. Akrenwuchs) vermeiden lassen. Aufgrund der Rezidivgefahr ist es wichtig, lebenslang regelmäßige Kontrolluntersuchungen durchzuführen.

Bezüglich der Tumorsuppressorproteine zeigte sich, dass 18% aller Hypophysenvorderlappenadenome Deletionen im Chromosom 11 aufwiesen. Hier werden Tumorsuppressorgene vermutet (53).

6.4 Tumoren des endokrinen Pankreas, gastroenteropankreatische Tumoren

Bei 28,1% (61 Patienten) der Patienten wurden Pankreastumoren diagnostiziert. In anderen Studien findet sich eine Häufigkeit von 10-60%. Diese Daten liegen damit in der Mitte der bisher dokumentierten Häufigkeiten (19, 26, 68, 72).

Enteropankreatische Tumoren zählen mit 23%, übereinstimmend mit Literaturangaben (72) in dieser MEN1-Datenbank, zu den zweithäufigsten **Organmanifestationen** einer MEN1.

Das **Verhältnis Frauen zu Männern** war ausgeglichen (50:50) und auch in der Literatur deutet nichts auf eine Geschlechtsbevorzugung hin.

Das **Erkrankungsalter** bei Diagnosestellung betrug im Durchschnitt 41,1 Jahre und könnte laut Literaturangaben bei frühzeitiger Diagnosestellung um zwei Jahrzehnte gesenkt werden (87). Im allgemeinen manifestiert sich ein Pankreastumor klinisch in der 5. Lebensdekade (86). Im Rahmen einer MEN 1 vorkommende Pankreastumoren verlaufen über Jahrzehnte asymptomatisch (63, 69). Dagegen haben prospektive Studien bewiesen, dass diese Tumoren schon in einem Durchschnittsalter von 25 Jahren biochemisch diagnostizierbar sind (63). 90% dieser jungen Patienten (Bereich von 16 bis 38 Jahre) boten keine Symptome (68).

Die frühe Diagnose eines Pankreastumors basiert allein auf dem biochemischen Screening (Anstieg der Pankreastumormarker) und geht der apparativen Diagnostik (Radiologie) um mindestens fünf Jahre voraus (86). Hier ist allerdings einschränkend zu bemerken, dass neuere Untersuchungsverfahren wie z.B. Endosonographie und Kernspintomographie bei der oben genannten Studie (86) noch nicht berücksichtigt wurden.

Auch bei den Zahlen der MEN1- Datenbank fällt auf, dass 86% der gemeldeten Tumore hormonaktiv waren, eine ideale Voraussetzung für ein frühes Laborscreening.

68% der Pankreastumoren wurden auf Grund von **Symptomen** auffällig und nur 15% durch **Screening** entdeckt (zu einigen Tumoren liegen leider keine diesbezüglichen Angaben vor).

13,6% der Pankreastumoren waren ausschließlich im Pankreas lokalisierte Gastrinome, 57,6% Insulinome, 5% Glukagonome, 10% Mischtumore und 16,4% andere hormonproduzierende Tumore (ein PPom, sechs ohne nähere Angaben, zwei maligne Tumoren).

Die Mischtumoren sezernierten gleichzeitig verschiedene Hormone (Gastrin & Insulin; Gastrin & Glukagon), was neben dem multizentrischen Auftreten von Inselzelltumoren ein typisches Kennzeichen bei einer MEN1 ist (72).

Das Ergebnis bezüglich der **Häufigkeit von Gastrinomen und Insulinomen** dieser Datenbank steht nicht eindeutig im Einklang mit der Literatur (58, 59, 72, 105). Das signifikant höhere (doppelt so hohe) Auftreten von Insulinomen in diesem Patientenkollektiv (55,7%), verglichen mit anderen Studien (20-35%) und das geringe Auftreten von Gastrinomen (hier 14%, in der Literatur 50-60%) erklärt sich wie folgt: In dieser Datenbank sind Inselzelltumoren des Pankreas von gastroenteropankreatischen Tumoren getrennt erfasst worden. Daher reduziert sich die Zahl der Gastrinome im Pankreas auf 13,6% und die prozentuale Anzahl der Insulinome im Pankreas erhöht sich dementsprechend. Betrachtet man alle erfassten Gastrinome, so relativieren sich die Prozentzahlen auf die in der Literatur (19, 72) beschriebenen Größenordnungen (40% Gastrinome und 37% Insulinome). Im übrigen sind die hier gefundenen Häufigkeiten von weiteren gastrointestinalen Tumoren ähnlich denen anderer Studien (63, 68). Es wurden drei Glukagonome, ein PPom, ein APUDom und zwei maligne Tumoren jedoch kein Somatostatin- oder Calcitonin- produzierender Inselzelltumor des Pankreas verzeichnet, deren seltenes Vorkommen auch durch andere Studien belegt ist (58, 63).

Jedoch besteht die Möglichkeit, dass einige symptomarme Inselzelltumoren unerkant blieben, da in den meisten von der MEN1-Studiengruppe befragten Zentren nicht ausreichend umfassende Laborscreeninguntersuchungen durchgeführt wurden (lediglich Gastrin- und Nüchtern-Blutzuckerbestimmungen). Routinemäßig sollte ein ausführliches Laborscreening bei allen Patienten mit einem Inselzelltumor durchgeführt werden (19, 68) da 10-30% der Inselzelltumore in die Gruppe der seltenen Pankreastumoren fallen. Auch bei fehlender MEN1-Familienanamnese oder

weiteren Organmanifestationen sollte beim Vorliegen eines Inselzelltumors ein umfassendes Laborscreening indiziert sein (19).

Die **Lokalisationsdiagnostik** der Inselzelltumore ist relativ unsicher, da Tumore, die kleiner als zwei bzw. drei Zentimeter sind, nur schwer erfasst werden können. Die Auswertung der Daten zur Lokalisationsdiagnostik ergab im vorliegenden Patientenkollektiv, dass die Sonographie und das CT am häufigsten (51%) und auch am erfolgreichsten (38% Tumornachweis) eingesetzt wurden. Die Endoskopie und die ERCP wurden verhältnismäßig selten eingesetzt (in 12%). Bei der Mehrzahl der MEN1-Patienten haben im Allgemeinen konventionelle bildgebende Verfahren zur Diagnose geführt, vorausgesetzt der Tumor war größer als 3 cm (diese waren erfolgreicher als die Somatostatin-Rezeptorzintigraphie) (3, 65). Der Magnetresonanztomographie wird eine besondere Rolle in der Zukunft bei der Lokalisation dieser Tumoren zugesprochen, da es mit über 50% die Lokalisation und Ausbreitung des Tumors sichtbar macht (69).

Hierbei ist allerdings zu berücksichtigen, dass ein Teil dieser Methoden in der Vergangenheit noch nicht so häufig eingesetzt wurde. Viele der Angaben stammen aus den 80er Jahren oder früher. Dasselbe gilt für die erfolgversprechenden Methoden der Somatostatin-Rezeptorzintigraphie und Chromogranin A-Bestimmung.

Die nicht invasiven Verfahren, ausser der Endosonographie, ermöglichen leider keinen Tumornachweis bei einem Tumordurchmesser unter zwei Zentimetern. Bei der Suche nach Metastasen jedoch haben sie sich als sehr hilfreich erwiesen (66).

Die bei den **Gastrinomen** zu erwartende Ulkussymptomatik konnte bei allen pankreatischen und bei 64% der gastroenteropankreatischen Gastrinome beobachtet werden. Ausserdem wurden in 30% Diarrhöen und in 4% Schmerzen als Symptome angegeben.

Die Gastrin-produzierenden Tumoren der Patienten ohne Symptome (19%) wurden rechtzeitig vor Entstehung von Ulcera durch laborchemische Screeninguntersuchungen entdeckt.

Das **therapeutische Vorgehen** bei Gastrinomen richtet sich nach deren Lokalisation. Bei im Pankreas vorkommenden Gastrinomen wird im Allgemeinen von einer Operation zunächst abgeraten (erst nach Versagen einer medikamentösen

Therapie und bei fehlenden Metastasen), hingegen wird diese bei ausserpankreatischen Gastrinomen empfohlen (55, 66, 82). Bei Fortschreiten des Wachstums der Gastrinome auf über drei Zentimeter erhöht sich das Risiko, Lebermetastasen zu bekommen, erheblich (105). Neuesten Studien zufolge sollten auch Patienten mit Fernmetastasen einer operativen Therapie zugeführt werden, da ihre Überlebensrate verbessert werden kann (66).

Im Falle einer **Operation** wurde diese noch im selben Jahr nach Diagnosestellung durchgeführt. Entgegen der in anderen Studien (66, 86) empfohlenen konservativen Therapie wurden 87,5% der pankreatischen Gastrinome in der vorliegenden Studie operiert. Bei zwei dieser operierten Patienten persistierte die Symptomatik und ein Patient mit Lebermetastasen verstarb. Bei all diesen Patienten wurde eine Pankreasschwanzresektion durchgeführt, entgegen anderen Studien, in denen eine Gastrektomie oder eine Totaloperation nur bei fehlenden Metastasen empfohlen wird (55). Der Versuch einer lokalen Tumorentfernung bleibt oft erfolglos, da es sich bei Gastrinomen im Rahmen der MEN1 um multizentrische Tumoren handelt, die auch ausserhalb des Pankreas zu finden sind (55) - anders als bei sporadischen Gastrinomen (66). Die Lymphknoten in der Nähe des Pankreaskopfes können dabei mitbefallen sein (56, 66). Daher wird ein jährliches Screening des Abdomens bei Patienten mit Gastrinomen und MEN1 gefordert (NMR, CT oder die sehr sensitive Somatostatin-Rezeptorzintigraphie).

Studien haben gezeigt, dass sich bei MEN1-Patienten selten **Langzeiterfolge** bzw. eine völlige Symptomfreiheit nach einer operativen Therapie einstellen. Daher wird diese Vorgehensweise nur in ausgewählten Fällen empfohlen (3, 65, 66).

Die durch **Metastasen**nachweis dokumentierte Malignitätsrate wird für hereditäre und sporadische duodenale Gastrinome vergleichbar mit etwa 60% beziffert. Nur 10% der MEN1-assoziierten Tumoren setzen dabei neben regionären Lymphknotenabsiedlungen auch Lebermetastasen.

Das deutlich geringere Malignitätspotential hereditärer duodenaler Gastrinome gegenüber sporadisch im Pankreas vorkommender spiegelt sich in den deutlich höheren 10 - Jahres - Überlebensraten wieder (87% zu 52%)(66).

Warum bei den hier erfassten Patienten überwiegend eine operative Therapie entgegen der im allgemeinen empfohlenen konservativen Therapie durchgeführt wurde, lässt sich nur im Einzelfall klären. Leider liefert die Datenbank darüber keine Erkenntnisse.

Die **gastroenteropankreatischen Gastrinome** befanden sich zum Teil gleichzeitig im Dünndarm (12%), Pankreas und Duodenum (9%) oder sogar gleichzeitig in Magen, Colon und Pankreas (3%). Zu den meisten wurde leider keine Lokalisationsangaben gemacht (59%).

Eine Duodenektomie mit selektiver Tumorexstirpation wurde in drei Fällen praktiziert, jedoch wurden bei zwei Patienten bereits Metastasen in den regionären Lymphknoten gefunden. 20,6% der Patienten mit gastroenteropankreatischen Tumoren entwickelten regionäre Lymphknotenmetastasen, ein Patient sogar Metastasen in der Lunge.

Allgemein geht man von einer Metastasierungsrate von über 30% aus (66, 82).

Es traten keine **Rezidive** oder **Persistenzen** auf.

Ein Patient entwickelte eine perniziöse Anämie nach Magenteilresektion. Da diese Angaben der MEN1-Datenbank schon vor z.T. relativ langer Zeit gemacht wurden, bedürfte es einer Aktualisierung der Daten, um genaue Krankheitsverläufe studieren zu können. Denn gerade die Gastrinome (bzw. die ZES) mit ihrem aggressivem Verhalten und ihrer Metastasierungstendenz, entscheiden massgeblich über Morbidität und Mortalität eines Patienten (19).

Die **Gastrinwerte** der Patienten mit Gastrinomen waren auf das zwei- bis 20-fache der Norm erhöht. Daher sollte im Rahmen eines MEN1 Screenings routinemässig der Gastrinspiegel bestimmt werden. Der Einsatz weiterführender und kostenintensiver morphologischer Untersuchungen ist erst bei fraglichen Erhöhungen des Serumgastrinspiegels gerechtfertigt. Die laborchemische Diagnostik hat hier eine weitaus höhere Sensitivität für die Diagnosestellung als die apparative Lokalisationsdiagnostik. Auch bei vergleichsweise geringer Erhöhung der Gastrinkonzentration muss an das mögliche Vorliegen eines Gastrinoms gedacht werden.

Die Angaben über die **medikamentöse Therapie** in dieser Datenbank weisen grosse Lücken auf. Daher liegen nur wenige Daten vor. Die im allgemeinen (13) empfohlene Gabe von H₂-Blockern war nur bei 17% der Gastrinompatienten dokumentiert.

Ausserdem kann ein Therapieversuch mit dem Somatostatin-Analogen Octreotid versucht werden. Dieses Oktapeptid greift an den Rezeptoren von neuroendokrinen Tumoren an und senkt damit die Hormonsekretion von pankreatischem Polypeptid, Glukagon, Insulin, Somatostatin, Gastrin, vasoaktivem intestinalem Polypeptid, Serotonin und Neurotensin (in steigender Häufigkeit) (4, 13).

In tierexperimentellen Untersuchungen wurde zusätzlich eine antiproliferative Wirkung beobachtet (4). Bisher liegen der Datenbank keine Daten bezüglich einer Octreotid-Therapie vor.

Bei den 34 Patienten mit **Insulinomen** führten in 29 Fällen Nüchternhypoglykämien – vergleichbar mit anderen Studien (63) - zur Diagnose. Drei hormonaktive Insulinome wurden durch Screening entdeckt, zwei hormoninaktive Insulinome bei einer Gastrinomoperation exstirpiert. In einer anderen Studie zeigten nur Patienten mit Makroinsulinomen ($> 0,5$ cm) das klinische Symptom einer Hypoglykämie (58). Möglicherweise lag bei den Patienten ohne klinische Symptome ein kleineres Insulinom vor oder aber der Tumor produzierte nur inaktive Insulinvorstufen. Beide Hypothesen lassen sich wegen fehlender Angaben in der Datenbank nicht beweisen. Die **Malignitätsrate von Insulinomen** beträgt 10-25% (20, 72). Auch in diesem Patientenkollektiv wurden drei maligne Insulinome (9%), zwei davon mit Metastasen (in der Leber bzw. den regionalen Lymphknoten) diagnostiziert.

Gemäss der empfohlenen **Therapie** wurden 94% der Insulinome operiert (64, 68). In einem Fall persistierten die Symptome nach der Erstoperation und ein Patient entwickelte ein **Rezidiv** nach Tumorenukleation mit Pankreasschwanzresektion. Die in der Literatur (58) empfohlene subtotale Pankreatektomie wurde erst im Rahmen der Reoperationen durchgeführt.

Ein **multizentrisches Auftreten** der Tumore ist auch bei den Insulinomen der MEN1 bekannt. Daher kann eine Persistenz oder ein Rezidiv nach einer Operation Merkmal für familiär multizentrisches Auftreten sein. In jedem Fall sollte bei Diagnose eines Insulinoms immer auch an das Vorliegen einer MEN1 gedacht werden. Denn gerade die Pankreastumore entscheiden massgeblich über die langfristige Prognose.

Drei **Glukagonome** wurden erfasst, zweimal durch Screening und einmal durch gastrointestinale Schmerzen. Da die Metastasierungsrate bei Glukagonomen sehr hoch ist (70%) (17, 21, 43), wurden alle Patienten, gemäss empfohlener **Therapie** (17), sofort nach Diagnosestellung operiert (Pankreasschwanzresektion). Metastasen wurden nicht gefunden.

Das seltene **VIPom** wurde einmal im Pankreas sitzend bei massiv wässrigen Diarrhöen diagnostiziert. Es lagen bereits Metastasen in Leber und Milz vor. Nach der Operation (subtotale Pankreasresektion mit Metastasenresektion) persistierten die Symptome. Hier wäre eine frühere operative Vorgehensweise indiziert gewesen, wie auch häufig beschrieben (19, 63, 64).

Einmal wurde ein **PPom** und zweimal ein **APUDom** diagnostiziert. Das PPom wurde gemäss der Richtlinien (63, 68, 70) früh operiert (Tumorenukleation). Die APUDome verursachten Diarrhöen und Ulcera. Auch sie wurden operiert.

Wie beim Befall anderer endokriner Organe sind auch hier regelmäßige **Nachuntersuchungen** notwendig. In erster Linie umfassen diese die jeweiligen Laborparameter und anschliessend gegebenenfalls morphologische Untersuchungen.

Im Vergleich mit sporadisch vorkommenden Inselzelltumoren scheint die Entwicklung der familiären Tumoren langsamer und weniger aggressiv vor sich zu gehen (63). Denn Patienten mit MEN1-assoziierten endokrinen Pankreastumoren zeigen eine statistisch hochsignifikant längere mediane Überlebenszeit (15 Jahre) gegenüber solchen mit sporadischen Neoplasien (sechs Jahre) (26). Dennoch ist die Pankreasbeteiligung in der Regel der entscheidende Faktor für die Prognose bei MEN1-Patienten, da in 30-70% der Fälle eine maligne Entartung mit Metastasierung, meist in die Leber, beobachtet wurde (19, 63, 72).

6.5 Anderer Organbefall

Neben den bereits diskutierten klassischen Organmanifestationen der MEN1 gibt es noch weitere, die in der Datenbank unter „anderer Organbefall“ zusammengefasst wurden.

32,3% der Patienten mit einer MEN 1 (n=70) litten unter einem derartigen Organbefall. Bei 19 Patienten wurde ein Karzinoid (neun Bronchialkarzinoide, vier Thymuskarzinoide, drei Pankreaskarzinoide, zwei Dünndarmkarzinoide und ein Magenkarzinoid ; 8,9% der Gesamtgruppe mit n=217), bei 46 Patienten ein Nebennierenrindentumor (21,2% der Gesamtgruppe) diagnostiziert. Weiterhin wurden drei Thymome und jeweils ein Thymuskarzinom und Bronchialkarzinom der Datenbank gemeldet. Schilddrüsenkarzinome und Lipome wurden nicht erfasst.

Das **Erkrankungsalter** liegt in anderen Datensammlungen zwischen 30 und 40 Jahren (13, 92), was unserem Patientenkollektiv entspricht (Erkrankungsalter 40,6 Jahre).

Im Allgemeinen geht man davon aus, dass aus dieser Gruppe des „anderen Organbefalls“, die Nebennierenrindentumoren mit 10-38% der Fälle (13, 32, 41, 72,

1997 wurde erstmals nachgewiesen, dass das MEN1-Gen an der Entwicklung sporadischer Lungenkarzinoide beteiligt ist und einen Einfluss bezüglich der Aggressivität dieser Tumore besitzt (23). Seitdem muss diese Organmanifestation zu den Organmanifestationen der MEN1 gezählt werden.

Die Somatostatinrezeptorzintigraphie ist beim Staging und der Lokalisation von Karzinoiden ein Eckpfeiler und wird seit neuestem durch die Positronemissionstomographie noch verbessert (67). Für die Therapie ist die radioaktiv markierte Tumortherapie mit Somatostatin in klinischer Erprobung (67).

10 Patienten mit **Nebennierenrindentumoren** entwickelten ein Cushing-Syndrom, zwei Patienten ein Conn-Syndrom. Dies steht im Gegensatz zu anderen Untersuchungen, die überwiegend von hormoninaktiven Formen ausgehen (39, 72). Allerdings sind die Mehrzahl der gemeldeten Nebennierenrindenveränderungen hormoninaktiv und daher erst aufgrund von Screeninguntersuchungen erkannt worden.

In älteren Untersuchungen wird der Zusammenhang dieser Tumoren mit einer MEN1 in Frage gestellt, da durch den Einsatz der Computertomographie auch in der Normalbevölkerung häufig kleine Nebennierenrindenadenome gefunden werden (81). Heute lohnt sich der Einsatz der kostengünstigen Sonographie als Screeninguntersuchung, da diese für Nebennierenrindentumoren eine Sensitivität von 61% besitzt und zudem eine unschädliche Screeningmöglichkeit darstellt. Auf diese Art und Weise können Nebennierenrindenadenome ab einer Tumorgöße von zwei Zentimetern in den meisten Fällen erfasst werden (13, 79).

Bei den Nebennierenrindentumoren zeigte sich jedoch, dass Frauen etwa dreimal so häufig erkranken wie Männer (Frauen 74%; Männer 26%). In der Literatur gibt es hierzu bislang keine Angaben. So bleibt abzuwarten, ob sich diese Hypothese auch mit größeren Fallzahlen und in anderen Studien bestätigt.

In vorliegenden Patientenkollektiv traten häufiger Adenome als Hyperplasien auf (11 Adenome, 7 Hyperplasien), was nicht den Literaturangaben entspricht (39, 41). Grund hierfür könnte die relativ kleine Patientenzahl mit nur wenigen Histologieangaben sein.

Ob es sich um primäre Nebennierenrindenproliferationen oder um sekundäre noduläre Hyperplasien bei hypophysärer oder ektoper ACTH-Hypersekretion handelt, ist bislang nicht zweifelsfrei geklärt. Da Nebennierenrindenveränderungen auch in bis

zu einem Drittel nicht ausgewählter Autopsiestudien gefunden wurden (39), kommt zumindest bei einem Teil der MEN1-Patienten mit auffälligem Nebennierenrindenbefund auch eine zufällige Koinzidenz in Betracht (82).

Nebennierenrindenzarzinome und funktionell aktive Nebennierenrindenadenome stellen die Ausnahme dar (9).

Als Folge solcher Veränderungen wurden sowohl ein Cushing-Syndrom als auch ein primärer Hyperaldosteronismus beschrieben (81).

Nebennierenrindenadenome werden häufiger bei Patienten mit Pankreastumoren gefunden (72).

In zwei Fällen wurde ein **Karzinom** aufgrund der klinischen Symptomatik diagnostiziert. In beiden Fällen lagen bereits Metastasen vor. Hier sollte die Prognose entscheidend durch regelmäßiges und frühzeitiges Screening verbessert werden können.

Adrenokortikale Proliferationen sind nicht als Primärmanifestation der MEN1, sondern als koinzidente Läsion und gelegentlich als Sekundärphänomen aufzufassen (82).

Inzwischen ist es gelungen, den 11q13 Allelverlust des Meningens in Nebennierenrindentumoren zu zeigen, wobei zu erwähnen bleibt, dass 11q13 LOH in 100% der Nebennierenkarzinome nachgewiesen werden konnte und in nur 10% der Adenome bei MEN1 Patienten (104).

Ebenso sind keine 11q13 Allelverluste (=LOH) in sporadischen oder in Aldosteron produzierenden Nebennierentumoren nachgewiesen worden. Die Hypothese erscheint unwahrscheinlich, dass die MEN1 Geninaktivierung zur Tumorentstehung bei sporadischen Aldosteron produzierenden Tumoren beiträgt, wie kürzlich behauptet wurde (10, 33, 41).

Bei Patienten mit Pankreasbefall werden vermehrt Nebennierenrindentumoren gefunden, die endokrin inaktiv sind (87). Dies kann auch mit den Zahlen der Datenbank bestätigt werden. 20 Patienten mit Nebennierenrindentumor waren gleichzeitig an einem Pankreastumor erkrankt.

Beim isolierten Auftreten von Bronchial- oder Dünndarmkarzinomen, bei Nebennierenrindentumoren und Thymomen sollte immer auch an eine MEN1 gedacht und dann auch gezielt danach gesucht werden.

Das gleiche gilt für das Auftreten von typischen Leitsymptomen wie z.B.

Flushentwicklung und/oder Atemnot bei Karzinoiden, sowie Striae, Stammfettsucht, Hypertonus und/oder Hirsutismus bei Nebennierenrindentumoren.

Es wurden in Untersuchungen bei 10-20% der MEN1-Patienten **Lipome** festgestellt, die in einigen Fällen gehäuft auftraten (38, 54). Ein direkter Zusammenhang mit einer multiplen endokrinen Neoplasie wird von den Autoren jedoch wegen der auch in der Normalbevölkerung hohen Penetranz nicht gesehen (38, 54, 83).

Lipome, wurden bei keinem Patienten gefunden. Inzwischen ist es bewiesen, daß die Mutation des Menin-Gens nicht für das Auftreten von Lipomen verantwortlich ist, auch wenn sie im Zusammenhang mit endokrinen Erkrankungen vorkommen (83).

Die in anderen Untersuchungen bei einem Viertel der Patienten gefundenen **Schilddrüsenerkrankungen** (Adenome, nicht medulläre Karzinome, Thyreoiditis Hashimoto) (64, 92), wurden wie die Lipome ebenfalls nicht in der Datenbank erfasst. Es wird vermutet, daß die beschriebenen Schilddrüsenveränderungen überwiegend Nebenbefunde bei im Rahmen einer MEN1 durchgeführten Nebenschilddrüsenoperationen sind, die der normalen Inzidenz für diese Erkrankungen in der Bevölkerung entsprechen (81, 92).

6.6 Todesfälle

In der Literatur wird beschrieben, dass Patienten in der 6. Lebensdekade wegen nicht diagnostizierter MEN1-Syndrome an gastrointestinalen Blutungen aus Ulcera oder an einem endokrinen Pankreaskarzinom versterben (6, 87). In diesem Patientenkollektiv verstarben vier Männer mit Pankreastumor an den Folgen von Ulcera.

Die Patienten verstarben mit durchschnittlich 52 Jahren (nach Auswertung der Datenbank), 10 Jahre früher als in der Literatur beschrieben (13, 92, 103). Am häufigsten verstarben die Patienten an den Folgen eines Pankreastumors (nur Männer), drei Männer verstarben wegen eines metastasierten Bronchialkarzinoms, drei Frauen verstarben an den Folgen eines Hypophysenvorderlappentumors und zwei Patientinnen verstarben an einem Nebennierenrindentumor. Auffällig ist hier die deutliche Geschlechterzuordnung zu den Tumoren, die letztendlich die Todesursache darstellten. Wobei auch hier die kleinen Fallzahlen zu bedenken sind. Im Allgemeinen wird von einem vermehrtem Befall der Männer durch

Pankreastumoren gesprochen. Bei MEN1 stellen diese generell die Haupttodesursache bei Männern dar (63). In wie weit hier wirklich ein eindeutiger Zusammenhang zur MEN1 besteht, bedarf der weiteren Klärung.

Ulcerata als Folge von Pankreastumoren stellen im Alter von durchschnittlich 50 Jahren die häufigsten Gründe für Todesfälle in MEN1 Familien dar. In anderen Studien werden die Inselzelltumore des Pankreas als Haupttodesursache dargestellt (26, 87). Gerade hier hat die klinische Forschung gezeigt, dass bei endokrinem Pankreastumor die durchschnittliche Überlebenszeit zwischen Diagnose und Tod bei MEN1-Patienten mit Familienangehörigen, die klinisch frühzeitig gescreent wurden, verglichen mit sporadischen Fällen, signifikant höher ist (im Durchschnitt 15 Jahre) (87). Daher ist es als wahrscheinlich anzunehmen, dass ein frühzeitiges klinisches Screening eine frühzeitigere Therapie möglich machen würde und sowohl die Lebensqualität als auch die Überlebenszeit der Patienten verbessern würde (87).

6.7 Genetisches Screening

Erstmals ist - seit 1997 von Chandrasekharappa et al. das Menin-Gen identifiziert wurde (18) - in Deutschland die komplette Gensequenzierung möglich.

In dieser Datenbank liegen die genetischen und die klinischen Untersuchungsergebnisse bei 63 Patienten (29%) (aus dem Patientenkollektiv von insgesamt 217 Patienten) vor.

Es wurden 63 Patienten aus 39 Familien genetisch untersucht und sieben sporadische MEN1-Patienten unterzogen sich einem Genscreening. 39 familienspezifische heterozygote Keimbahnmutationen wurden nachgewiesen und vier weitere Mutationen bei den sporadischen MEN1-Patienten. Bei sieben Patienten konnte eine Genträgerschaft ausgeschlossen werden (drei familiäre Fälle und vier sporadische Fälle). Insgesamt sind bisher etwa 300 verschiedene Mutationen bekannt (92).

Im Allgemeinen kann eine Menin-Gen Mutation in den meisten MEN1-Familien identifiziert werden. Die Identifikation der Mutation macht ein präsymptomatisches Screening möglich. Die Mutationsanalyse befähigt uns, den Trägerstatus innerhalb einer Familie genau zu erfassen um gegebenenfalls frühzeitig einen Organbefall

engmaschig laborchemisch und/oder apparativ zu überwachen. Ausserdem ermöglicht die Mutationsanalyse ein besseres Verständnis der altersbezogenen Penetranz und verbessert die Effizienz des Screenings (103, 104).

Es existieren bei den Mutationen keine sogenannten hot-spots (61, 92, 104).

Die genaue Funktion des Menin-Gens ist bis heute nicht bekannt. Daher lässt sich nicht voraussagen wie schwer die verschiedenen Mutationen die Aktivität des Proteins beeinflussen (93, 94).

Betrachtet man die verschiedenen Organbeteiligungen und das Erstmanifestationsalter, kann man bisher keine Korrelation von Phänotyp und Genotyp zwischen den Familien mit Mutationen, die zum Funktionsverlust des Proteins führen und denen mit Punktmutationen feststellen (54, 76, 92). Die altersbezogene Ausprägung beträgt bei Patienten über 30 Jahre 95% (32).

Bisher scheint es jedoch eine Tendenz zu früherer und bösartigerer Manifestation bei MEN1-Patienten mit Frame-Shift verursachender Mutation zu geben (32, 54). GEP Tumoren und EP-Tumore finden sich wesentlich häufiger in dieser Gruppe. Während bei den Erstmanifestationsorganen dieser Gruppe deutlich mehr HVLA- und pHPT-Tumore zu verzeichnen sind. Inwiefern hier ein Zusammenhang besteht, bedarf der weiteren Klärung.

Weitere Untersuchungen mit größeren Fallzahlen sind nötig, um zu beweisen, ob hier eine klare Korrelation zwischen Phänotyp und Genotyp bei MEN1 besteht.

Fragliche Fälle und MEN1-Familienmitglieder sollten genetisch gescreent werden, um durch eine frühe genetische MEN1-Diagnose, die Prognose dieser Patienten speziell bei GEP-Tumoren zu verbessern.

Grundsätzlich sollte man die Möglichkeit einer MEN1 bei Diagnosestellung eines endokrinen Tumors in Betracht ziehen und weitere diesbezügliche Tests durchführen (93). Ebenso sollte ein genetisches Screening empfohlen werden, um die klinisch gestellte Diagnose zu untermauern (14, 55, 93).

Die Problematik der individuell und interfamiliär unterschiedlichen Auseinandersetzung mit hereditären Tumorerkrankungen und die deshalb unterschiedliche Akzeptanz eines genetischen Screenings führt dazu, dass nicht alle Familienmitglieder zu einer genetischen Testung bereit sind. Bei der Entscheidungsfindung kann verschiedenen Faktoren unterschiedliches Gewicht

zukommen. Dazu gehören unter anderem das Bedürfnis nach „Nichtwissen“ einer belastenden Diagnose so wie Schuldgefühle eine Prädisposition vererbt zu haben, oder bei einer günstigen Diagnose (MEN1-Familienmitglied ohne Gendefekt), ausgespart zu sein (sogenannte „survivor guilt“). Weiterhin zählen die Ausprägung des Verantwortungsgefühls für sich selbst und Familienangehörige, letztlich auch die zeitliche Einordnung des Tests in die Lebensplanung sowie die interfamiliären Bindungen. Um die Möglichkeiten eines prädiktiven Gentests optimal zu nutzen, ohne die Risiken ausser Acht zu lassen, sollte ein genetisches und klinisches Vorsorgeprogramm nur interdisziplinär unter Beteiligung der Humangenetik, der Chirurgie, der Endokrinologie und Psychologie angegangen werden (7).

7. Zusammenfassung

Die multiple endokrine Neoplasie Typ1 (MEN1) ist ein seltenes autosomal dominant vererbbares Tumor-Syndrom.

1997 wurde der für die MEN1 verantwortliche Gendefekt auf Chromosom 11q13 lokalisiert und Menin-Gen benannt. Es stellt ein Tumorsuppressor-Gen dar, das ein aus 610 Aminosäuren bestehendes Protein kodiert. Die exakte Funktion des Proteins ist bisher unbekannt.

Das Krankheitsbild wird durch das mögliche kombinierte Auftreten mehrerer endokriner Tumoren z.B. der Nebenschilddrüse, der Hypophyse, des gastroenteropankreatischen Systems und anderer Tumoren (z.B. Nebennierenrindentumoren, Karzinoide) charakterisiert. 1991 wurde die MEN1-Studiengruppe gegründet, um eine bundesweite zentrale Datenbank zur Erfassung möglichst aller deutschen MEN1 Patienten zu ermöglichen. Die Meta-Analyse der Daten sollte das Wissen um Diagnosestellung, Therapieschemata, Ausprägung und Prognose dieser seltenen Erbkrankheit mehren und verbessern. Die Analyse grosser Fallzahlen und zum ersten Mal auch genetischer Patientendaten soll mögliche Korrelationen zwischen Manifestationsalter, Organbefall, Geschlecht, Therapieschemata und Progression möglich machen.

Im Rahmen der Entwicklung einer bundesweiten MEN1-Datenbank wurde der Erhebungsbogen einer Pilotstudie zur Erfassung der individuellen Ausprägung einer MEN1 weiterentwickelt und verbessert. In 76 endokrinologischen Zentren wurden insgesamt 217 MEN1-Patienten erfasst. Das Durchschnittsalter beträgt 42 Jahre im Bereich von 8 bis 82 Jahren bei Erstmanifestation. Es wurden 137 Frauen und 80 Männer in der Datenbank erfasst. Von 63 Patienten liegen die genetischen Untersuchungsergebnisse vor

Die bis Ende 1998 registrierten Patienten können einerseits 63 Familien mit insgesamt 108 Familienmitgliedern zugeordnet werden, die über mehrere Generationen erfasst werden konnten. Andererseits konnten 109 MEN1-Patienten erfasst werden, bei denen keine weiteren Familienmitglieder der MEN1-Datenbank bekannt sind.

Bei den 217 Patienten wurden insgesamt 437 MEN1-assoziierte endokrine Neoplasien diagnostiziert: 183 (42%) Fälle eines primären Hyperparathyreoidismus, 99 (23%) gastroenteropankreatische Tumoren (38 Gastroenteropankreatische

Tumore und 61 endokrine Pankreastumore), 90 (21%) Hypophysenvorderlappenadenome, 46 (10%) Nebennierenrindentumoren, neun (2%) Bronchialkarzinoide, ein (0,2%) Bronchialkarzinom, vier (0,9%) Thymuskarzinoide, drei (0,7%) Thymome und zwei (0,5%) Thymuskarzinome).

14 (3%) Patienten waren bei Diagnosestellung klinisch unauffällig.

24 MEN1-Patienten wurden durch klinisches Screening und ein Patient durch genetisches Screening entdeckt. Bei 192 Patienten wurde die Diagnose erst beim Auftreten von Symptomen gestellt.

Beim Vorliegen einer endokrinen Erkrankung des MEN1-Formenkreises sollte immer an die Möglichkeit einer weiteren Drüsenstörung im Rahmen einer MEN1 gedacht und gezielt danach gesucht werden. Beim genetischen Nachweis einer MEN1 ist ein regelmässiges und systematisches Familienscreening indiziert. Auf die Möglichkeit einer genetischen Untersuchung (inklusive der Familie), sollte aufmerksam gemacht werden. Damit kann die Diagnose gestellt werden, lange bevor irreversible Symptome auftreten.

8. Literaturverzeichnis

1. Adams EF, Buchfelder M, Lei T et al. (1996)
Molecular biology of growth-hormone-secreting human pituitary tumors: biochemical consequences and potential clinical significance
Acta Neurochir Suppl (Wien) 65:7-10
2. Agarwal SK, Kester MB, Debelenko LV, Heppner C, Emmert-Buck MR, Skarulis MC, Doppman JL, Kim YS, Lubensky IA, Zhuag Z, Green JS, Guru SC, Manickam P, Olufemi S-E, Liotta LA, Chandrasekharappa SC, Collins FS, Spiegel AM, Burns AL, Crabtree JS, Marx SJ (1997)
Germ line mutations of the MEN1 gene in familial multiple endocrine neoplasia type 1 and related states
Hum Mol Gen 6(7):1169-1175
3. Alexander HR, Bartlett DL, Venzon DJ, Libutti SK, Doppman JL, Fraker DL, Norton JA, Gibril F, Jensen RT (1998)
Analysis of factors associated with long-term (five or more years) cure in patients undergoing operation for Zollinger–Ellison syndrome
Surgery 124(6):1160-1166
4. Arnold R, Neuhaus C, Trautmann ME (1992)
Therapie endokriner gastroenteropankreatischer Tumoren mit dem Somatostatin-Analogen Octreotid
Dtsch med Wschr 117:1067-1071
5. Asa SL, Ezzat S (1998)
The cytogenesis and pathogenesis of pituitary adenomas
Endocrine Reviews 19(6):798-827
6. Ballard HS, Frame B, Hartsock RJ (1964)
Familial multiple endocrine adenoma-peptic ulcer complex
Medicine 43: 481-516

7. Bartsch D, Kopp I, Bergenfelz A, Rieder H, Deiss Y, Münch K, Rothmund M, Simon B (1998)
Keimbahnmutationen im MEN1-Gen: Basis für prädiktives genetisches Screening und klinisches Management von MEN1-Familien
Dtsch med Wschr 123:1535-1540
8. Bassett JHD, Forbes SA, Pannett AAJ, Lloyd SE, Christie PT, Wooding C, Harding B, Besser GM, Edwards CR, Monson JP, Sampson J, Wass JAH, Wheeler MH, Thakker RV (1998)
Characterisation of mutations in patients with multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1)
Am J Hum Genet 62:232-244
9. Beckers A, Abs R, Willems PJ, van der Auwera B, Kovacs K, Rezink M, Stevenaert A (1992)
Aldosterone-secreting adrenal adenoma as part of multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN 1): Loss of heterozygosity for polymorphic chromosome 11 deoxyribonucleic acid markers, including the MEN 1 locus
J Clin Endocrinol Metab 75:564-570
10. Bhuiyan MM, Sato M, Murao K, Imachi H, Namibira H, Ishida T, Takahara J, Miyauchi A (2001)
Differential expression of menin in various adrenal tumors. The role of menin in adrenal tumors
Cancer 92(6):1393-401
11. Boggild MD, Jenkinson S, Pistorello M et al. (1994)
Molecular genetic studies of sporadic pituitary tumors
J Clin Endocrinol Metab 78:387-392
12. Bundesärztekammer: Richtlinien zur Diagnostik der genetischen Disposition für Krebserkrankungen (1998)
Dtsch Ärztbl 95 : B1120-1124

13. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C, Conte-Devolx B, Facheletti A, Gheri RG, Libroia A, Lips CJ, Lombardi G, Mannelli M, Pacini F, Ponder BA, Raue F, Skogseid B, Tamburrano G, Thakker RV, Thompson NW, Tomassetti P, Tonelli F, Wells SA Jr, Marx SJ (2001)
Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2
J Clin Endocrinol Metab 86(12):5658-71
14. Burgess JR, Nord B, David R, Greenaway TM, Parameswaran V, Larsson C, Shepherd JJ, Teh BT (2000)
Phenotype and phenocopy: the relationship between genotype and clinical phenotype in a single large family with multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1)
Clin Endocrinol Oxf 53(2):205-211
15. Burgess JR, Greenaway TM, Shepherd JJ (1998)
Expression of the MEN-1 gene in a large kindred with multiple endocrine neoplasia type 1
J Intern Med 243:465-470
16. Cadiot G, Laurent-Puig P, Thuillie B, Lehy T, Mingnon M, Olschwang S (1993)
Is the multiple endocrine neoplasia type 1 gene a suppressor for fundic argyrophil tumors in the Zollinger-Ellison syndrome?
Gastroenterology 105:579-582
17. Chastain MA (2001)
The glucagonoma syndrome. A review of its features and discussion of new perspectives
Am J Med Sci 321(5):306-20

18. Chandrasekharappa SC, Guru SC, Manickam P, Olufemi S-E, Collins FS, Emmert-Bruck MC, Debelenko LV, Zhengping Z, Lubensky IA, Liotta LA, Crabtree JS, Wang Y, Roe BA, Weisemann J, Boguski MS, Agarwal SK, Kester MB, Kim YS, Heppner C, Dong Q, Spiegel AM, Burns AL, Marx ST (1997)
Positional cloning of the gene for multiple endocrine neoplasia-type 1
Science 276:404-407
19. Chanson P, Cadiot G, Murat on behalf of GENEM (1997)
Management of patients and subjects at risk for multiple endocrine neoplasia type 1: MEN1
Horm Res 47: 211-220
20. Creutzfeld W (1995)
Insulinomas: Clinical presentation, diagnosis and advances in management
In: Mignon M, Jensen RT (eds): Endocrine Tumors of the Pancreas: Recent Advances in Research and Management. Front Gastrointest Res. Basel, Karger vol 23:148-165
21. Crougns RJM, Hulsmans HAM, Israel DE, Hackeng WHL, Schopman W, (1992)
Glucagonoma as part of the polyglandular adenoma syndrome
Am J Med 92:650-698
22. Cupisti K, Dotzenrath C, Simon D, Goretzki PE, Röher HD (1997)
Chirurgische Therapie neuroendokriner Tumoren des Thymus
Chirurg 68:136-140
23. Debelenko LV, Bramilla E, Agarwal SK, Swalwell JI, Kester MB, Lubensky IA, Zhuang Z, Guru SC, Manickam P, Olufemi S-E, Chandrasekharappa SC, Crabtree JS, Kim YS, Heppner C, Burns AL, Spiegel AM, Marx SJ, Liotta LA, Collins FS, Travis WD, Emmert-Bruck MR (1997)
Identification of MEN1 gene mutations in sporadic carcinoid tumors of the lung
Hum Mol Gen 6(13):2285-2290

24. De Toma G, Plocco M, Nicolanti V, Brozzetti S, Letizia C, Cavallaio A (2001)
Type B1 thymoma in multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN-1) syndrome
Tumori 87(4):266-8
25. Doppman JL, Chang R, Fraker DL, Norton JA, Alexander HR, Miller DL et al.
(1995)
Localisation of insulinomas to regions of the pancreas by intra-arterial stimulation
with calcium
Ann Intern Med 123:269-273
26. Doherty GM, Olson JA, Frisella MM, Lairmore TC, Wells SA Jr, Norton JA (1998)
Lethality of multiple endocrine neoplasia type 1
World J Surg 22(6):581-587
27. Dotzenrath C, Cupisti K, Röher HD (1999)
Chirurgie der Nebenschilddrüse
Klinikerzt 5(28):134-138
28. Erdheim J (1903)
Zur normalen und pathologischen Histologie der Glandula thyreoidea,
parathyreoidea und hypophysis
Pathol Anat 33:158-236
29. Fahlbusch R, Honegger J, Buchfelder M (1997)
Evidence supporting surgery as treatment of choice for acromegaly
J Endocrinol 155 Suppl 1:53-55
30. Friedmann E, Sakaguchi K, Bale AE, Falchetti A, Streeten E, Zimring MB,
Weinstein LS, McBride WO, Nakamura Y, Brandi ML, Norton JA, Aurbach GD,
Spiegel AM, Marx SJ (1989)
Clonality of parathyroid tumors in familial multiple endocrine neoplasia type 1
N Engl J Med 321:213-218

31. Genuardi M, Klutz M, Devriendt K, Caruso D, Stripe M, Lohmann DR (2001)
Multiple lipomas linked to an RB1 gene mutation in a large pedigree with low penetrance retinoblastoma
Eur J Hum Genet 9(9):690-4
32. Giraud S, Zhang CX, Serova-Sinilnikova O, Wautot V, Salandre J, Buisson N, Waterlot C, Bauters C, Porchet N, Aubert JP, Emy P, Cadiot G, Delemer B, Chabre O, Niccoli P, Lepra F, Duron F, Emperauger B, Cougard P, Goudet P, Sarfati E, Riou JP, Guichard S, Rodier M, Calender A (1998)
Germ-line mutation analysis in patients with multiple endocrine neoplasia type 1 and related disorders
Am J Hum genet 63(2):455-467
33. Gordon R, Gartside M, Tunny T, Stowasser M (1996)
Different allelic patterns at chromosome 11q13 in paired aldosterone-producing tumors and blood DNA
Clin Exp Pharmacol Physiol 23:594-596
34. Goudet P, Cougard P, Verges B, Murat A, Canaille B, Calander A, Faivre J, Proze C (2001)
Hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 1. Surgical trends and results of a 256-patient series from Groupe d'études des Néoplasies Endocriennes Multiples Study Group
World J Surg 25 (7):886-90
35. Guillausseau PJ, Guillausseau-Scholer C (1995)
Glucagonomas: Clinical presentation, diagnosis and advances in management
In: Mignon M, Jensen RT (eds): Endocrine Tumors of the Pancreas: Recent Advances in Research and Management. Front Gastrointest Res. Basel, Karger 23:183-193

36. Guru SC, Olufemi S-E, Manickam P, Cummings C, Gieser LM, Pike BL, Bittner ML, Jiang Y, Chinault C, Nowak NJ, Brzozowska A, Crabtree JS, Wang Y, Roe BA, Weisemann JM, Boguski MS, Agarwal SK, Burns AL, Spiegel AL, Marx SJ, Flejter WL, de Jong PJ, Collins FS, Chandrasekharappa SC (1997)
A 2.8-Mb clone contig of the multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) region at 11q13
Genomics 42: 436-445
37. Hakulinen T, Kenward M, Loustarinen T, Oksanen H, Pukkala E, Söderman B, Teppo L (1989)
Incidence, mortality and prevalence by region
Cancer Society of Finland Publ 42; Cancer in Finland:1954-2008
38. Harsch IA, Wiest GH, Hahn EG, Hensen J (2001)
Multiple lipomas in MEN1—a rare finding in a rare disease picture
Med Klin 96(12):745-6
39. Heinbecker P, O'Neal LW, Ackerman LV (1957)
Functioning and non-functioning adrenal cortical tumors
Surg Gynecol Obstet 105:21-33
40. Hemminki K, Li X (2001)
Familial carcinoid tumors and subsequent cancers. A nation-wide epidemiologic study from Sweden
Int J Cancer 94(3):444-8
41. Heppner C, Reinicke M, Agarwal SK, Mora P, Allolio B, Burns AL, Spiegel AM, Marx SJ (1998)
MEN1 gene analysis in sporadic adrenocortical neoplasms
J Clin Endocrinol Metab 84(1):216-219
42. Hirai S, Hammanaka Y, Mitsui N, Kumagai H, Kobayashi T (2001)
Thymic carcinoids in multiple endocrine neoplasia –type 1
Jpn J Thorac Cardiovasc Surg 49(8):525-7

43. Jockenhövel F, Reinwein D (1992)
Das Glukagonom: Klinische Aspekte, Diagnostik und Therapie
Akt Endokr 13:66-80
44. Karges W, Schaaf L, Dralle H, Boehm BO (2000)
Concepts for screening and diagnostic follow-up in multiple endocrine neoplasia
type 1 (MEN1)
Exp Clin Endocrinol Diabetes 108(5):334-40
45. Klibanski A, Zervas NT (1991)
Diagnosis and management of hormone-secreting pituitary adenomas
N Engl J Med 324:822-831
46. Knudson AG (1971)
Mutation and cancer
Proc Natl Acad Sci USA 68:820-823
47. Komatsu M, Nishiyama RH, Bagwell B (1992)
Nuclear DNA analysis of hyperplastic parathyroid glands in multiple endocrine
neoplasia type 1
Arch Surg 127:1430-1434
48. Komminoth P. (1997)
Multiple endokrine Neoplasie Typ 1 und 2
Diagnostische Leitlinien und molekulare Pathologie 1997
Pathologe 18:286-300
49. Koralı Z, Stalla GK (1999)
Klinik, Diagnostik und Therapie von Hypophysenadenomen
Klinikerarzt 5(28):119-124
50. Lamberts SW (1997)
Acromegaly and its treatment
J Endocrinol 155 (1):49-51; discussion:67-71

51. Lancranjan I, Bruns C, Grass P et al. (1996)
Sandostatin LAR: a promising therapeutic tool in the management of acromegalic patients
Metabol 45(8):67-71
52. Larsson C, Scogseid B, Öberg K, Nakamura Y, Nordenskiöld M (1988)
Multiple endocrine neoplasia type 1 gene maps to chromosome 11 and is lost in insulinoma
Nature 322:85-87
53. Marx SJ, Nieman LK (2002)
Aggressive pituitary tumors in MEN1. Do they refute the two-hit model of tumorigenesis?
J Clin Endocrin Metab 87(2):453-6
54. Marx SJ, Agarwal SK, Heppner C, Kim YS, Kester MB, Goldsmith PK, Skarulis MC, Spiegel AM, Burns AL, Debelenko LV, Zhuag Z, Lubensky IA, Liotta LA, Emmert-Bruck MR, Guru SC, Manickam P, Crabtree JS, Collins FS, Chandrasekharappa SC (1999)
The gene for multiple endocrine neoplasia type 1: recent findings
Bone 25(1):119-122
55. Marx S, moderator (1998)
Multiple endocrine neoplasia type 1: clinical and genetic topics
Ann Intern Med 129:484-494
56. Marx SJ (1998)
Multiple endocrine neoplasia type 1
In: Vogelstein B, Kinzler KW, eds. The genetic basis of human cancer.
New York: McGraw-Hill; 489-506
57. Mc Cutcheon IE (1994)
Management of individual tumor syndromes. Pituitary neoplasia
Endocrinol Metab Clin North Am 23:37-51

58. Mignon M, Cadiot G, Rigaud D, Rusniewski Ph, Jais PH, Lehy T, Lewin MJM (1995)
Management of islet cell tumors in patients with multiple endocrine neoplasia type 1
In: Mignon M, Jensen RT (eds): Endocrine Tumors of the Pancreas: Recent Advances in Research and Management. Front Gastrointest Res. Basel, Karger 23:342-359
59. Mignon M, Jais PH, Cadiot G, Ben Yedder D, Vatie J (1995)
Clinical features and advances in biological diagnostic criteria for Zollinger-Ellison syndrome
In: Mignon M, Jensen RT (eds): Endocrine Tumors of the Pancreas: Recent Advances in Research and Management. Front Gastrointest Res. Basel, Karger 23:223-239
60. Molitch M (1995)
Prolactinoma
In Melmed S (ed): the Pituitary, Cambridge, Blackwell 443-477
61. Morelli A, Falchetti A, Martinetti V, Becherini L, Mark M, Friedman E, Brandi ML (2000)
MEN1 gene mutation analysis in italian patients with multiple endocrine neoplasia type 1
Eur J Endocrinol 142(2):131-137
62. Mukai K (1983)
Pituitary adenomas. Immunocytochemical study of 150 tumors with clinicopathologic correlation
Cancer 52:648-653
63. Mullan MH, Gauger PG, Thompson NW (2001)
Endocrine tumors of the pancreas. Review and recent advances
ANZ J Surg 71(8):475-82

64. Nawroth P, Ziegler R, Schilling T, Grauer A (2001)
Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel
1. Auflage, Springer Verlag: 373-398
65. Norton JA, Fraker DL, Alexander HR, Venzon DJ, Doppman JL, Serrano J, Goebel SU, Peghini PL, Roy PK, Gibril F, Jensen RT (1998)
Surgery to cure the Zollinger-Ellison syndrome
N Engl J Med 341(9):635-644
66. Norton JA, Alexander HR, Fraker DL, Venzon DJ, Gibril F, Jensen RT (2001)
Comparison of surgical results in patients with advanced and limited disease with multiple endocrine neoplasia type 1 and Zollinger-Ellison syndrome
Ann Surg 234(4):495-505
67. Öberg K (2002)
Carcinoid tumors. Molecular genetics, tumor biology and update of diagnosis and treatment
Curr Opin Oncol 14(1):38-45
68. Öberg K, Skogseid B (1998)
The ultimate biochemical diagnosis of endocrine pancreatic tumors in MEN1
J Int Med 243:471-476
69. Owen NJ, Sohaib SA, Peppercorn PD, Monson JP, Grossman AB, Besser GM, Reznick RH (2001)
MRI of pancreatic neuroendocrine tumors
Br J Radiol 74(886):968-73
70. Pearse AG, Polak JM (1974)
Endocrine tumors of neural crest origin: Neuroblastomas, paragangliomas and the APUD concept
Med-Biol 52(1):3-18

71. Raue F, Jacubeit T, Minne H, Herfarth C, Ziegler R (1989)
Primärer Hyperparathyreoidismus-Änderung eines Krankheitsbildes
Med Klin 84:178-182
72. Raue F (1996)
Multiple endokrine Neoplasie in: Praktische Endokrinologie
Allolio, Schulte; Urban & Schwarzenberg 1.Auflage:502-508
73. Raue F, Späth-Röger M, Winter J, Benker G, Buhr P, Dorn R, Dralle H, Frilling A,
Herrmann J, Hörnig I et al. (1990)
Register für das medulläre Schilddrüsenkarzinom in der Bundesrepublik
Deutschland.
Med Klin 85(3):113-116,169
74. Raue F (1995)
Pluriglanduläre Syndrome
Endokrinologie; Grundlagen Klinik und Praxis – Meng/Ziegler 32:496-503
75. Richter EA (2000)
Krebsregistrierung in Deutschland: Jedes Bundesland hat sein eigenes Gesetz
Deutsches Ärzteblatt 97:1102-1105
76. Roijers JF, Apel T, Neumann HP, Arnim UV, Lips CJ, Höppener JW (2000)
Internally shortened menin protein as a consequence of alternative RNA splicing
due to a germline deletion in the multiple endocrine neoplasia type 1 gene
Int J Mol Med 5(6):611-614
77. Rossier PH, Dressler M (1939)
Familiäre Erkrankung innersekretorischer Drüsen kombiniert mit
Ulcuskrankheit
Schweiz Med Wochenschr 69:985-990

78. Roy PK, Venyon DJ, Feigenbaum KM, Koviak PD, Bashir S, Ojeaburu JV, Gibril F, Jensen RT (2001)
Gastric secretion in Zollinger-Ellison syndrome. Correlation with clinical expression, tumor extent and role in diagnosis—a prospective NIH study of 235 patients and a review of 984 cases in the literature
Medicine (Baltimore) 80(3):189-222
79. Schaaf L, Nies G, Raue F, Tuschy U, Seif FJ, Trojan J, Usadel KH (1994)
Diagnostik, Therapie und Screening bei multipler endokriner Neoplasie Typ1 (MEN 1) in vier endokrinologischen Zentren
Med Klin 89(1):1-6
80. Scheithauer BW, Horvath E, Kovacs K, Laws ER jr.,Randall RV, Ryan N (1986)
Plurihormonal pituitary adenomas
Sem Diag Pathol 3:69-82
81. Schimke RN (1990)
Multiple endocrine neoplasia: How many syndromes?
Am J Med Genet 37:375-383
82. Schröder S, Padberg B, Capella C, Frilling A, Klöppel G, Heitz PU (1994)
Multiple endokrine Neoplasie Typ 1 (MEN1). Molekulargenetik, Morphologie und Prognose
Pathologie 15:150-157
83. Schulte KM, Simon D, Dotzenrath C, Scheurig S, Kohrer K, Roher HD (2000)
Sequence analysis of the MEN1 gene in two patients with multiple cutaneous lipomas and endocrine tumors
Horm Metab Res 32(2):76-79
84. Sipple JH (1961)
The association of pheochromocytoma with carcinoma of the thyroid gland
Am J Med 31:163-166

85. Sizemore GW (1990)
Multiple endocrine neoplasia
Principles and practice of endocrinology & metabolism
Becker KI Ch. 188:1393-1397
86. Skogseid B, Grama D, Rastard J, Eriksson B, Lindgren PG, Ahlström H et al. (1995)
Operative tumors yield obviates preoperative pancreatic location in multiple endocrine neoplasia type 1
J Intern Med 238:281-288
87. Skogseid B, Rastad J, Öberg K (1994)
Multiple endocrine neoplasia – clinical features and screening
Endocrinol Metab Clinics North America 23:1-17
88. Stacpoole PW, Jaspan J, Kasselberg AG, Halter S, Polonsky K, Gluck FW, Lijenquist JE, Rabin D (1981)
A familial glucagonoma syndrome
Am J Med 70:1017-1026
89. Stewart C, Parente F, Piehl F, Farnebo F, Quincey D, Silins G, Bergman L, Carle GF, Lemmens I, Grimmond S, Xian CZ, Khodei S, Teh BT, Lagercrantz J, Siggers P, Calender A, Van de Vem V, Kas K, Weber G, Hayward N, Gaudray P, Larsson C (1998)
Characterization of the mouse MEN1 gene and its expression during development
Oncogene 17(19):2485-2493
90. Teh BT (1998)
Thymic carcinoids in multiple endocrine neoplasia type 1
J Int Med 243:501-504

91. Teh BT, Kytölä S, Farnebo F, Bergman L, Wong FK, Weber G, Hayward N, Larsson C, Skogseid B, Beckers A, Phelan C, Edwards M, Epstein M, Alford F, Hurley D, Grimmond S, Silins G, Walters M, Stewart C, Cardinal J, Khodaei S, Parente F, Tranebjaerg L, Jorde R, Menon J, Khir A, Tan TT, Chan SP, Zaini A, Khalid BAK, Sandelin K, Thompson N, Brandi M-L, Warth M, Stock J, Leisti J, Cameron D, Shepherd JJ, Öberg K, Nordenskjöld M, Salmela P (1997)
Mutation analysis of the MEN1 gene in multiple endocrine neoplasia type 1, familial acromegaly and familial isolated hyperparathyroidism
J Clin Endocrinol Metab 83(8):2621-2626
92. Thakker (2001)
Multiple endocrine neoplasia
Horm Res 56 (1):67-72
93. Thakker RV, Bassett JDH, Forbes SA, Pannett AAJ and the MRC Molecular Endocrinology Group (1998)
Multiple endocrine neoplasia-syndromes of the twentieth century
J Clin Endocrinol Metab 83(8):2617-2620
94. The European Consortium on MEN1 (1998)
The search for the MEN1 gene
J Int Med 243:441-446
95. The European Consortium on MEN1 (1997)
Identification of the multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) gene
Hum Mol Genet 6:1177-1183
96. Thompson NW (1998)
Current concept in the surgical management of multiple endocrine neoplasia type 1 pancreatic-duodenal disease. Results in the treatment of 40 patients with Zollinger-Ellison syndrome, hypoglycaemia or both
J Int Med 243: 495-500

97. Underdahl LO, Wooler LB, Black BM (1953)
Multiple endocrine adenomas. Report of eight cases in which parathyroids, pituitary and pancreatic islets were involved
J Clin Endocr 13:20-27
98. Vasen HFA, Nieuwenhuijzen Kruseman AC, Moers AMJ, Lips CLM, Beukers EKM, Wiersinga WM, Geerdink RA (1987)
MEN-2 syndrome: the value of screening and central registration; a study of six kindreds in the Netherlands
Henry Ford Hosp Med J 35:101-103
99. Verges B, Boureille F, Goudet P, Murat A, Beckers A, Sarrolas G, Cougard P, Chambe B, Montvernay C, Calender A (2002)
Pituitary disease in MEN type 1 (MEN1). data from the France-Belgium MEN1 multicenter study
J Clin Endocrin Metab 87(2):457-65
100. Verner JV, Morrison AB (1958)
Islet cell tumor and a syndrome of refractory watery diarrhea and hypokalaemia
Am J Med 25:374-380
101. Wagemann A (1922)
Multiple Neurome des Auges und der Zunge
Ber Dtsch Ophthalmol Ges 43:282-285
102. Wang DY, Chang DB, KuoSH, Yang PCH et al. (1994)
Carcinoid tumors of the thymus
Thorax 49:357
103. Waterlot C, Porchet N, Bauters C, Decoux M, Wemeau JL, Proye C, Degand PM, Aubert JP, Cortet C, Dewailly D (2000)
Type 1 multiple endocrine neoplasia (MEN1): contribution of analysis to the screening and follow-up of a large french kindred
Clin Endocrinol Oxf 51(1):101-107

104. Wautot V, Khodaei S, Frappart L, Buisson N, Baro E, Lenoir GM, Calender A, Zhang CX, Weber G (2000)
Expression analysis of endogenous menin, the product of the multiple endocrine neoplasia type 1 gene, in cell lines and human tissues
Int J Cancer 85(6):877-881
105. Weber HC, Venzon DJ, Lin JT, Fishbein VA, Orbuch M, Strader DB, Gibril F, Metz DC, Fraker DL, Norton DL, Jensen RT (1995)
Determinants of metastatic rate and survival of patients with Zollinger-Ellison syndromes: a prospective long-term study
Gastroenterology 108:1637-1649
106. Wermer P (1954)
Genetic aspects of adenomatosis of endocrine glands
Am J Med 16:363-371
107. Yoshimoto K, Izuka M, Iwahana H, Yamasaki R, Saito H, Saito S, Sekiya T (1989)
Loss of the same alleles of HRAS 1 and D11S151 in two independent pancreatic cancers from a patient with multiple endocrine neoplasia type 1
Cancer Res 49:2716-2721
108. Zahner J, Borchard F, Schmitz U, Schneider W (1994)
Thymuskarzinoid bei multipler endokriner Neoplasie Typ 1
Dtsch Med Wochenschr 119:135
109. Zinner, K (in Vorbereitung)
Phänotyp und Genotyp bei multipler endokriner Neoplasie Typ 1 (MEN 1) in Deutschland
Dissertationsarbeit, Ludwig Maximilians-Universität München

9. Anhang

9.1 Registerbögen

<u>MEN I-REGISTER</u>	
Datum: _____	Register-Nr. _____ (nicht ausfüllen)
1. Name	___ ___ (Angabe der drei Anfangsbuchtaben)
2. Vorname	___ ___ (Angabe der drei Anfangsbuchtaben)
3. Geburtsname	___ ___ (Angabe der drei Anfangsbuchtaben)
4. Geburtsdatum	_____
5. Geburtsort	_____
6. Wohnort	_____
7. Geschlecht	m / w
8. Betreuendes Zentrum	_____
<u>9. Diagnose:</u>	
pHPT	<input type="checkbox"/>
HVL-Adenom	<input type="checkbox"/>
endokriner Pankreastumor	<input type="checkbox"/>
anderer Organbefall	<input type="checkbox"/> Art _____
familiäre Fälle autgetreten	<input type="checkbox"/> Anzahl _____
<u>10. Beobachtungszeitraum:</u>	
von _____	bis _____
Patient lebt	<input type="checkbox"/>
Patient verstorben:	_____ (Datum)
Tumorfolgen	<input type="checkbox"/>
Metastasen	<input type="checkbox"/>
andere Ursachen	<input type="checkbox"/>
<u>11. Mutation im MEN I-Gen:</u>	
Exon (Nr.) _____	Codon (Nr.) _____
Sequenzänderung _____-->_____	Aminosäureaustausch _____-->_____

MEN I-REGISTER-Status des Patienten pHPT

Diagnosedatum: _____

Diagnose durch: Screening Symptome

Symptome: -ossär
Knochen _____
(spezifizieren)
-renal
Steine _____
(spezifizieren)
-gastrointestinal
Ulcera _____
(spezifizieren)

Präoperative Laborwerte: PTH intakt: ja nein

S-Ca _____ mml/l PTH _____
Einheit Norm

Lokalisationsdiagnostik:

Sono Szinti CT NMR Stufenkatheter

Epithelkörperchen postoperativ gesichert durch:

Sono Szinti CT NMR Stufenkatheter nicht gesichert

OP-Datum: _____ keine OP

OP-Technik: Teilresektion _____
Ausmaß (Anzahl entf. EK.)

Totalresektion + Transplantation

Thymusexstirpation ja nein

OP-Bericht: Makroskopie: Adenom Hyperplasie

Histologie: _____ Institut _____ Nr. _____
Adenom/Hyperplasie

Postoperative Laborwerte: S-Ca _____ mml/l (intakt)PTH _____

letzte Werte: Datum _____
S-Ca _____ mml/l (intakt)PTH _____

(Subst.-) Medikation (Dosis): _____

Rezidiv ja (gegebenenfalls 2.pHPT-Blatt anlegen) nein

MEN I-REGISTER-Status des Patienten HVL-Adenom

Diagnosedatum: _____

Diagnose durch: Screening Symptome

Prolaktinom STH-produzierendes Adenom

Größe des Adenoms: _____
(Angabe in cm oder mm)

Amenorrhoe Akrenwuchs
Galaktorrhoe Pathol. OGTT.
Impotenz Struma multinodosa
Sehstörung andere Symptome: _____

Hormonaktiv: ja nein

welches? PRL STH ACTH anderes: _____

präoperativer Serumspiegel: _____ Einheit Norm
Hormon _____

Präoperative Diagnostik:

CT NMR mit Kontrastmittel ohne Röntgen-Sellaaufnahme

Präoperative (Subst.-) Medikation: _____
(Dosis)

OP-Datum: _____ keine OP

OP-Technik: transsphenoidal transcraniell

Histologie: _____ Institut _____ Nr. _____
(Dignität)

Immunhistologie: _____

Postoperativ: hormonelle Ausfälle?:

Nebennieren Schilddrüse Gonaden Osteoporose nein

(Subst.-) Medikation _____
(Dosis):

Rezidiv Resttumor

Symptome: _____

Größe: _____ Hormonaktiv? _____
(welches)

Dat. letzt. CT: _____ Gesichtfeldkontrolle. _____

MEN I-REGISTER-Status des Patienten:EndokrinerPankreastumor

Diagnosedatum: _____

Diagnose durch: Screening Symptome

Insulinom Gastrinom

Hypoglykämie Ulcera Durchfälle

andere: _____

Hormonaktiv?: ja nein

Insulin Gastrin PP SMS Glukagon andere

präoperativer Serumspiegel: _____
Einheit: _____ Norm _____

Hormon: _____

Lokalisationsdiagnostik

ERCP Sono NMR CT Nuklearmedizin Biopsie nicht gesichert

Postoperativ gesichert durch: _____

OP-Datum: _____ keine OP

Resektionsausmaß: _____

Histologie: _____ Institut _____ Nr. _____
(Dignität)

Immunhistologie: _____

Tumorstadium nach OP-Histologie pT __ N __ M __

Metastasen:

Leber Knochen Lymphknoten

keine andere Ort: _____

Rezidiv: ja nein

Verlaufskontrolle: Sono _____ CT _____
(mit Datum)

Labor : _____ Glukagon _____ Gastrin _____

PP _____ Insulin _____ andere: _____

Medikation (Dosis): _____

MEN I-REGISTER-Status des Patienten Anderer Organbefall

Diagnosedatum: _____

Dünndarmkarzinoid Bronchialkarzinoid

anderes Karzinoid : _____

NNR-Tumor : links rechts

anderer Tumor : _____

weitere Manifestationen : _____
(z.B.:auch Lipome)

Diagnose durch: Screening Symptome
welche: _____

Hormonelle Aktivität? nein ja _____

OP-Datum: _____ keine OP

OP-Technik: _____

Histologie: _____ Institut _____ Nr. _____
(Dignität)

Metastasen: nein ja
Lokalisation: _____

Rezidiv: ja nein

Verlaufskontrolle: _____
(Verfahren mit aktuellstem Datum)

(Subst.-) Medikation: _____
(Dosis)

MEN 1-Register Familien Screening

Durchgeführt: ja

nein Grund: _____

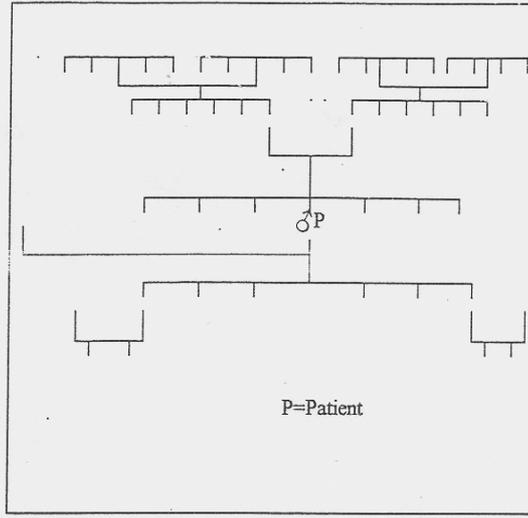
Welche Familienmitglieder sind bekannt?
Bitte Personen durch Geschlecht angeben
z.B.



Wer wurde gescreent?
Bitte Personen durch Kreuz markieren
z.B.



Wurde MEN 1 diagnostiziert? Wenn ja, bitte betroffene Personen mit "MEN" markieren
z.B.



Screening-Programm: z.B.:

Verwandter	Schwester				
Labor: S-Ca.	x				
PTH intakt	x				
STH					
Prolaktin	x				
Gastrin	x				
Insulin					
andere	Glukagon				
Morphol.: CT	Hypophyse				
Sono	Schilddrüse				
NMR					
Konsequenz: OP	Hypophyse				
Beobachtung					
Medikamente	Lisurid				
Screening	1x/Jahr				

9.2 Eingabemaske

Patientenformular

Name

Vorname

Patientennummer

Geburtsname

Geburtsdatum

Geschlecht

Familie:

Generation:

Familienmitglied, keine Mutation

nichtregistrierte Familienmitglieder

nichtregistriert, nicht erkrankt, Mutation:

nichtregistriert und erkrankt

Men 1 durch Screening entdeckt

Registrierjahr

Aktualisierungsjahr

MEN 1

Erstmanifestation

Patientenstammdaten

Manifestationsjahr

Verstorben

Todesjahr

Tod-MEN1

Todesursache

Arzt-Patient-Zuordnung

Arzt Erstsender

Datensatz: 1 von 1

Genetikdaten

Exon

Codon

Intron

Mutation

Triplet normal

Triplet mutiert

AS normal

AS mutiert

Datensatz: 1 von 1

Organmanifestation

Alle Angaben beziehen sich auf EINEN Tumor.

welches Organ?

welcher Tumor

Organklasse

Rezidiv

DiagnoseScreening

DiagnoseSymptom

Symptome

Diagnosejahr

Hormonaktiv

präop.Lokdiagn. durchgeführt?

welche?

präop. LokDiagn. erfolgreich?

welche erfolgreich?

OP-Datum

OP-Technik

Histologie

Medikation ohne OP

Medikation präOP

Medikation postOP

OP-Folgen

Metastasen?

Lokalisation der Metastasen

Laborparameter:

präOP / vor Therapie?

Parameter/ Einheit

Wert Min Max

Zähler Laborparameter

Datensatz: 1 von 1

Zähler Organmanifestation

Datensatz: 1 von 1

Alle Angaben beziehen sich auf EINEN Tumor.

Neue Organmanifestation

welches Organ?	<input type="text"/>	präop. LokDiagn. erfolgreich?	<input checked="" type="checkbox"/>
welcher Tumor	<input type="text"/>	welche erfolgreich?	<input type="text"/>
Organklasse	<input type="text"/>	OP-Datum	<input type="text"/>
Rezidiv	<input type="checkbox"/>	OP-Technik	<input type="text"/>
DiagnoseScreening	<input checked="" type="checkbox"/>	Histologie	<input type="text"/>
DiagnoseSymptom	<input checked="" type="checkbox"/>	Medikation ohne OP	<input type="text"/>
Symptome	<input type="text"/>	Medikation präOP	<input type="text"/>
Diagnosejahr	<input type="text"/>	Medikation postOP	<input type="text"/>
Hormonaktiv	<input checked="" type="checkbox"/>	OP-Folgen	<input type="text"/>
präop.Lokdiagn. durchgeführt?	<input checked="" type="checkbox"/>	Metastasen?	<input checked="" type="checkbox"/>
welche?	<input type="text"/>	Lokalisation der Metastasen	<input type="text"/>

Laborparameter:

▶ präOP / vor Therapie?	<input checked="" type="checkbox"/>
Parameter/ Einheit	<input type="text"/>
Wert	<input type="text"/> Min <input type="text"/> Max <input type="text"/>
	<input type="button" value="Neues Labor"/> <input type="button" value="Parameter definieren"/>

Zähler Laborparameter

Datensatz: von 1

9.3 Pulldown-Menü der Eingabemaske

Für alle Organe wurde eine einheitliche Eingabemaske geschaffen, die per Pulldown-Menü dann spezifiziert werden kann.

Auf die Frage, um welches **Organ** es sich handelt, kann man auswählen zwischen:

- Bronchien
- EPT (**e**ndokriner **P**ankreas **T**umor)
- GEP Colon (**g**astro**e**ntero**p**ankreatischer Tumor)
- GEP Dünndarm
- GEP Duodenum
- GEP Duodenum, Pankreas
- GEP Magen
- GEP ohne nähere Angaben
- HVLA (**H**ypophysenvorderlappenadenom)
- NNR (**N**ebennierenrindentumor)
- pHPT (**p**rimärer **H**yper**p**arathyreoidismus)
- Schilddrüse
- Thymus

Die Frage nach dem **Tumor** kann beantwortet werden mit:

- ACTH produzierender Tumor (**A**drenocorticotropes **H**ormon)
- Adenom
- Gastrinom
- GEP
- HVLA
- Insulinom
- Karzinoid
- Misch tumor
- NNR Tumor
- pHPT
- Prolaktinom
- STH produzierender Tumor (**S**omatotropes **H**ormon)
- Tumor inaktiv
- Tumor ohne nähere Angabe

Die **Organklassen** sind:

- pHPT
- HVLA
- EPT oder GEP
- NNR
- Andere

Für die **Symptome** sind folgende Begriffe angegeben:

- Akrenwuchs
- Amenorrhoe
- Amenorrhoe, Galaktorrhoe
- Cushing
- Flush
- Galaktorrhoe
- GIT Diarrhöe (**Gastrointestinaltrakt**)
- GIT Gastritis
- GIT ohne nähere Angaben
- GIT Schmerzen
- GIT Ulcera
- Hirsutismus
- Hyperglykämie
- Hypoglykämie
- Impotenz
- Knochen Fraktur
- Knochen Schmerzen
- Knochen ohne nähere Angaben
- Knochen Zyste
- Niere Schmerzen
- Niere Steine
- Niere ohne nähere Angaben
- Pathologischer OGTT (**oraler Glukosetoleranztest**)
- Sehstörung
- Struma multinodosa
- ZES (**Zollinger-Ellison Syndrom**)
- Zyklusstörungen

In der Rubrik **präoperative Lokalisationsdiagnostik** sowie **präoperative Lokalisationsdiagnostik erfolgreich** können folgende Möglichkeiten ausgewählt werden:

- Angiographie
- Biopsie
- CT
- CT mit Kontrastmittel
- Endosonographie
- ERCP (endoskopische retrograde Cholangiographie)
- NMR
- NMR mit Kontrastmittel
- Nuklearmedizin
- Retropneumoperitoneum
- Rezeptorszintigraphie mit Somatostatin
- Röntgen-Sellaufnahme
- Selektive Blutentnahme
- Sonographie
- Stufenkatheter
- Szintigraphie

Wenn nach **OP-Technik** gefragt wird, kann aus folgenden Begriffen ausgewählt werden:

- EK Teilresektion (**E**pithel**k**örperchen, die Anzahl kann individuell ergänzt werden)
- EK Totalresektion
- EK Totalresektion+Transplantation
- EK Totalresektion+Transplantation+Thymusexstirpation
- Hypophyse transkraniell
- Hypophyse transsphenoidal
- Lunge Pulmonektomie
- Magen Billroth II
- Magen Y-Roux
- NN Adrenektomie
- Pankreas subtotal
- Pankreas Teilresektion+ Kopf
- Pankreas Teilresektion+ Korpus
- Pankreas Teilresektion+ Schwanz
- Pankreas Tumorenukleation
- Pankreas Whipple-OP
- Thymusexstirpation
- Tumorenukleation

Für die **Histologie** sind folgende Begriffe auszuwählen:

- Adenom
- Adenom chromophob
- Adenom eosinophil
- Adenomatose
- Adenom Hauptzell
- Adenomatöse Hyperplasie
- APUDom
- Endokriner benigner Tumor
- Gastrinom
- Glukagonom
- Hyperplasie
- Insulinom
- Karzinoid
- Karzinom
- VIPom

Auch bei der **Medikation** können einige gängige Medikamente per anklicken ausgewählt werden:

- Rocaltrol®, Calzium
- Calzium
- Thyroxin
- Somatostatin
- Cortison
- Dexamethason
- Omeprazol
- Bromokriptin
- Rocaltrol®
- Calzium, Vigantoletten®
- Vigantoletten®

Für die **OP-Folgen** können diese Begriffe eingesetzt werden:

- Hormonausfall
- Persistenz
- Tod

Die **Lokalisation der Metastasen** ist folgendermaßen angegeben:

- Leber
- Knochen
- Regionale Lymphknoten
- Lunge
- Nicht bekannt

Laborwerte (unterschiedliche Einheiten):

- ACTH (**A**drenocorticotropes **H**ormon)
- Aldosteron
- Androgen
- Calcium
- Cortisol
- Gastrin
- Glukagon
- Glukose
- Insulin
- Parathormon
- PP (**P**ankreatisches **P**olypeptid)
- Proinsulin
- Prolaktin
- Serotonin
- STH (**S**omatotropes **H**ormon)
- TSH (**t**hyreoideastimulierendes **H**ormon)
- VIP (**v**asoactive intestinal **p**olypeptid –vasoaktives Neuropeptid)

9.4 Einverständniserklärung der deutschen MEN-Studiengruppe

Patienten-ID: _____ Tag der Unterschrift _____

Zentrum: _____

Arzt: _____

Einwilligungserklärung

Hiermit erkläre ich mich einverstanden, mich an der Familienstudiengruppe über die genetische Ursache der „multiplen endokrinen Neoplasie“ Studiengruppe-Deutschland zu beteiligen. Über die Durchführung der Studie und ihren klinisch-wissenschaftlichen Charakter wurde ich informiert, ebenso wie über die noch bestehende Unsicherheit bezüglich Sensitivität und Spezifität der biochemischen und molekulargenetischen Untersuchungsergebnisse.

Ich bin in einem ausführlichen Gespräch darüber informiert worden, daß mit meinen Blutproben bzw. mit meinen Tumorgeweben Untersuchungen auf Veränderungen des Erbmaterial durchgeführt werden. Die medizinischen Daten und Fragebogeninformationen stelle ich der Studiengruppe zur Verfügung. Ich bin an der Weitergabe meiner verschlüsselten klinischen Daten und an der Weitergabe von Blut- und Gewebeproben zur Durchführung spezieller Laboruntersuchungen einverstanden.

Mögliche Aussagen und Konsequenzen der Ergebnisse der Genanalyse kann ich nur im Rahmen einer ausführlichen Beratung des mich behandelnden Zentrums erfahren. Ich bin darüber informiert worden, daß möglicherweise keine für mich und meine Familienangehörigen verwertbaren Ergebnisse aus den Untersuchungen des Erbmaterials resultieren können.

Die Empfehlungen für die Vorsorgeuntersuchungen beruhen auf derzeitigen wissenschaftlichen Erkenntnissen über das zeitlich oft unterschiedliche Auftreten von gutartigen und bösartigen Tumoren in verschiedenen Organen (Nebenschilddrüse, Bauchspeicheldrüse, Thymus, Nebenniere, Hirnanhangsdrüse usw.) bei der Erkrankung.

Die Auswertungen erfolgen unter Wahrung der ärztlichen Schweigepflicht und den Bestimmungen des Grundgesetzes.

Die Information über die Studie habe ich erhalten und verstanden. Ich habe derzeit keine weiteren Fragen.

Ort, Datum:

Unterschrift:

<u>10. Abbildungsverzeichnis</u>	Seite
Abb.1: Vereinfachte Darstellung des MEN1-Gens	12
Abb.2: Häufigkeit MEN1- assoziierter Tumoren	13
Abb.3: Klinisches Screening bei MEN1	26
Abb.4: Therapie endokriner Neoplasien bei MEN1	26
Abb.5: Überblick über die Verteilung registrierter MEN1-Patienten in Deutschland	33
Abb.6: Endokrine Tumoren bei 217 MEN1 – Patienten	36
Abb.7: Übersicht über das Gesamtkollektiv der MEN1-Patienten	37
Abb.8: Ersterkrankungsalter und aktuelles Alter bei MEN1-Patienten in Deutschland	38
Abb.9: Organbeteiligung bei 217 MEN1 – Patienten	39
Abb.10: Häufigste Organbefallsmuster im Gesamtkollektiv der MEN1-Datenbank	42
Abb.11: Geschlechterverteilung der Organmanifestationen in Prozent	43
Abb.12: Organbefallsmuster und Todesursachen bei 29 verstorbenen MEN1- Patienten	45
Abb.13: Resektionsausmass bei 147 operierten MEN1-Patienten mit pHPT – Darstellung der Rezidivrate unter Berücksichtigung der Anzahl der entfernten Epithelkörperchen	48

	Seite
Abb.14: Überblick über das Patientenkollektiv mit pHPT bei MEN1	49
Abb.15: Überblick über die Hypophysenvorderlappenadenome bei MEN1-Patienten	52
Abb.16: Überblick über die endokrinen Pankreastumore bei MEN1-Patienten	55
Abb.17: Überblick über die Karzinoide bei MEN1-Patienten	59
Abb.18: Überblick über die Nebennierenrindentumoren bei MEN1-Patienten	60
Abb.19: Vergleich der Erstmanifestationsorgane bei MEN1-Patienten mit weiteren Familienangehörigen und MEN1-Patienten ohne weitere erkrankte Familienangehörige	62
Abb.20: Prozentuale Verteilung aller Organmanifestationen in der Datenbank aufgeteilt in familiäre und sporadische Patienten	63
Abb.21: MEN1-Genmutationen in Deutschland	65
Abb.22: Erstmanifestationsorgane bei genetisch gescreenten MEN1-Patienten	66
Abb.23: Organbefall der genetisch gescreenten MEN1-Patienten innerhalb der 2 Mutationstypen in %	66
Abb.24: Stammbaum der an MEN1 erkrankten Familie 1	68
Abb.25: Stammbaum der an MEN1 erkrankten Familie 2	70

11. Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 1: Basisdiagnostik bei pHPT	15
Tabelle 2: Anzahl der registrierten MEN1-Patienten aus verschiedenen Zentren	34
Tabelle 3: Fachrichtungen der an der MEN1-Datenbank beteiligten Ärzte	35
Tabelle 4: Übersicht der Hypophysenvorderlappenadenome bei MEN1	51

12. Danksagung

Ich danke Herrn Professor Dr. med. G. K. Stalla für die Promotionsmöglichkeit am Max-Planck-Institut für Psychiatrie, Arbeitsgruppe Endokrinologie, München.

Ebenfalls möchte ich mich bei Herrn Priv. Doz. Dr. med. L. Schaaf für die Vergabe des Themas und die ausdauernde, wohlwollende Unterstützung bei dieser Arbeit bedanken. Besonders bedanke ich mich für seine immense Geduld bei der Erstellung dieser Arbeit.

Bei meiner Betreuerin Frau Dr. med. J. Pickel bedanke ich mich für die grosszügige und umfassende Betreuung.

Meinen lieben Eltern und meinem Freund Alexander bin ich für die ganz praktische und die seelische Unterstützung unendlich dankbar. Vielen Dank für Eure Rücksicht.

13. Lebenslauf

Pia Lieber

Geburtsdatum / -ort: 16. Juli 1971 in Essen
Eltern: Hans-Jürgen Lieber, Dipl.-Kaufmann
Irmgard Lieber, MTA
Geschwister: Tim Lieber, Jurist

Schulbildung:

1978 – 1982 Theodor-Heuss Grundschule, Essen
1982 – 1991 Gymnasium Viktoriaschule, Essen
1988/89 Highschool-Jahr in Charleston South Carolina, USA
1991 Abitur

Ausbildung:

1992-1994 MTA-Ausbildung und Staatsexamen, Münster
1994-2000 Medizinstudium an der Ludwig-Maximilians Universität,
München

AIP:

2001-2002 Institut für Anaesthesiologie an der Ludwig-Maximilians
Universität, München

Assistenzarztzeit:

2002 Royal Glamorgan Hospital, Wales; UK
2003 Southmead Hospital, Bristol; UK

Praktika:

1991	Operatives Zentrum, Universitätsklinikum Essen (4 Wochen)
1991/92	Freiwilliges soziales Jahr im Augustinum, Essen (6 Monate)
1996	Plastische Chirurgie, Universitätsklinik München
1996	Kardiologie, Deutsches Herzzentrum München
1997	Radiologie, Vanderbilt University, Nashville, Tennessee, USA
1997	Praxisfamulatur, Endokrinologie, Thessalonike, Griechenland
1998	Emergency Care, Academic Hospital Pretoria, Südafrika
1999	Anaesthesie, Universitätsklinik München der LMU

PJ-Tertiale:

1. Tertial: Chirurgie: Academic Universityhospital of Pretoria, Südafrika und
Chirurgie: Chirurgische Klinik und Poliklinik Klinikum Innenstadt an der Ludwig-Maximilians Universität München
2. Tertial: Innere Medizin: II. Medizinische Abteilung; Nieren- und Bluthochdruckkrankheiten und
III. Medizinische Abteilung; Kardiologie und Intensivmedizin, Städtisches Krankenhaus München-Harlaching
3. Tertial: Anaesthesie: Institut für Anaesthesiologie an der Ludwig-Maximilians Universität München, Innenstadtlinik

