

Aus dem Max-Planck-Institut für Psychiatrie

Direktor: Prof. Dr. Dr. Florian Holsboer

**Phänotyp und Genotyp der Multiplen Endokrinen Neoplasie Typ 1 (MEN1)
in Deutschland**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Kristin Zinner

aus Dresden

2005

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. med. L. Schaaf

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. J.Schopohl

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. J. Pickel

Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 13.10.2005

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1.0. Einleitung	4
1.1. Historischer Überblick	4
1.2. Krankheitsbild und Klassifikation	4
1.2.1. primärer Hyperparathyreoidismus	5
1.2.2. endokrine gastroenteropankreatische Tumoren	7
1.2.3. Hypophysenvorderlappenadenome	8
1.2.4. anderer Organbefall	9
1.3. Genetik	11
1.4. MEN1 Studiengruppe und Deutsche MEN1 Datenbank	13
1.5. Selbsthilfegruppe	14
1.6. Fragestellungen und Ziele	14
2.0. Patienten und Methoden	16
2.1. Registerbögen	16
2.2. MEN 1 Datenbank	20
2.3. Genetische Analyse	20
2.4. Statistik	22
3.0. Ergebnisse	24
3.1. Gesamtkollektiv	24
3.2. Organmanifestationen	26
3.3. Erstmanifestation	29
3.4. Verlauf	34
3.4.1. Todesfälle	34
3.4.2. Diagnostik, Operationen und Rezidive	35
3.5. Familien	40
3.6. Mutationen	42
3.7. Genotyp- Phänotyp- Assoziation	44
4.0. Diskussion	47
5.0. Zusammenfassung	67
6.0. Anhang	69
7.0. Literatur	87

1.0. Einleitung

1.1. Historischer Überblick

Das synchrone Auftreten von Tumoren der Nebenschilddrüse, des Pankreas und der Hypophyse konnte erstmals durch Autopsien von Patienten mit Akromegalie festgestellt werden. Erdheim berichtete bereits Anfang dieses Jahrhunderts (1903) darüber.³⁷ Cushing und Davidoff beschrieben 1927 und Lloyd 1929 die Autopsie eines Patienten mit Tumoren der drei Hauptmanifestationen der Multiplen Endokrinen Neoplasie Typ 1 (MEN1), Nebenschilddrüsen, Pankreas und Hypophyse.^{28,74} Im Jahre 1939, beschrieben Rossier and Dressler diese Symptome in einer Familie:¹⁰⁴ Beide Schwestern aus dieser Familie erkrankten an Tumoren der Nebenschilddrüse und der pankreatische Inselzellen, die mit einer Nephrolithiasis kombiniert waren. Underdahl et al. veröffentlichten 1953 einen Rückblick auf sechs bis dahin beschriebene Fälle und acht weitere.¹³¹ Eine familiäre Häufung wurde also beobachtet, doch eine Verbindung zu bereits früher erkannten familiären Zusammenhängen konnte erst 22 Jahre später gezogen werden. Die autosomal dominant vererbliche Ursache dieser Erkrankung wurde 1954 begründet, als Wermer eine Familie, vier Töchter und deren Vater, mit multiplen Tumoren der Nebenschilddrüse, der pankreatischen Inselzellen und der Hypophyse beschrieb.¹⁴¹ Diese Kombination endokriner Neoplasien wurde später Wermer Syndrom oder Multiple Endokrine Adenomatosis genannt. Die gebräuchliche Bezeichnung ist heute MEN1 Syndrom oder Multiple Endokrine Neoplasie Typ 1 (MEN1).

1.2. Krankheitsbild und Klassifikation

MEN1 ist ein autosomal dominant vererbbares Tumorsyndrom, welches durch das syn- oder metachrone Auftreten neoplastischer, neuroendokriner Läsionen beim betroffenen Patienten charakterisiert ist. Hierzu zählen vor allem Neoplasien der Nebenschilddrüsen, der gastroenteropankreatischen endokrinen Zellen, der Hypophyse, der Nebennierenrinde und Karzinoide von Lunge und Thymus.¹²⁸ Weniger häufig treten die nicht zu den endokrinen Tumoren gehörenden Lipome und Angiofibrome auf.^{29,95} In den MEN1 Populationen wird zudem eine wachsende Inzidenz von Schilddrüsenneoplasien, Leiomyomen des Ösophagus

und des Uterus, fokale noduläre Hyperplasien der Leber und renale Angiomyolipome registriert.^{72,82,136} Die Pathogenese der nicht endokrinen Tumoren ist bisher noch ungeklärt. Nicht jeder Genträger entwickelt das volle Krankheitsbild. Die meisten Tumoren der MEN Syndrome entwickeln sich aus einem oder mehreren spezifischen Zelltypen, die eine APUD (amine and precursor uptake and decarboxylation) Charakteristik aufweisen. Sie entstammen entwicklungsgeschichtlich dem Neuroektoderm. Auch wenn die APUD Theorie nicht für alle Tumoren zutrifft (die Epithelkörperchen sind nicht neuroendokrinen Ursprungs), so ist sie dennoch eine Hypothese, die das Verständnis der polyglandulären Neoplasie erleichtert. Das Spektrum der pathologischen Veränderungen der einzelnen Drüsen erstreckt sich von der Hyperplasie, über Adenome bis hin zum Karzinom. Zur klinischen Ausprägung der MEN1 Erkrankung gehören funktionelle Auswirkungen durch Hormonhypersekretion, wie z.B. Hyperkalzämie oder Hypoglykämie, aber auch Tumorwachstum und maligne Neoplasien. Manchmal können die MEN1 Syndrome auch sporadisch entstehen. Die MEN1 stellt eine seltene Erkrankung mit einer Inzidenz von 1-10:100000 dar, welche auf der Grundlage der autosomal dominanten Vererbung beide Geschlechter gleich häufig betrifft und nach heutiger Kenntnis weder geographische noch ethnische Präferenzen aufweist. Studien haben ergeben, daß die altersbezogene Penetranz der Erkrankung mit 20 Jahren 52 % und mit 40 Jahren bereits 98 % beträgt.⁹ Das klinische Erscheinungsbild variiert erheblich von Patient zu Patient, denn es hängt vor allem davon ab, welche endokrinen Organe und wie stark diese betroffen sind, ob Hormone sezerniert werden oder nicht.

1.2.1. Primärer Hyperparathyreoidismus

Der primäre Hyperparathyreoidismus (pHPT) ist mit 95% die häufigste, und oft als erstes Symptom auftretende Erkrankung bei MEN1.^{113,128} Die Prävalenz des primären Hyperparathyreoidismus steigt mit zunehmendem Alter und erreicht nahezu 100% nach dem 50. Lebensjahr der MEN1 Patienten.⁷⁸ Das durchschnittliche Manifestationsalter für eine Hyperkalzämie liegt bei etwa 25 Jahren. Dies ist wesentlich jünger, als das bei den sporadischen Nebenschilddrüsenadenomen (Erkrankungsalter liegt hier bei ca. 45- 55 Jahren),

und liegt eventuell in dem Zweistufenmutationsmodell von Knudson begründet.^{63,78} Bei Vorliegen eines pHPT's bei einem Patienten ist es besonders wichtig, nach weiteren Komponenten des MEN1 Syndroms zu suchen.

Im Gegensatz zur sporadischen Form eines pHPT's, bei der in 85% der Fälle singuläre Adenome auftreten, zeigen die Nebenschilddrüsen beim MEN1 Syndrom eine diffuse oder noduläre, meist die Hauptzellen betreffende Hyperplasie der Drüsen.⁵² Von großer praktischer Bedeutung ist außerdem, daß alle Nebenschilddrüsen betroffen sein können, also auch ektope Drüsen. Dies begründet auch die Notwendigkeit einer aggressiven operativen Therapie, wie die subtotale oder totale Parathyreoidektomie. Seltener als die Hyperplasien (60%) kommen singuläre oder multiple Adenome (31%) vor.¹⁷ Die Lokalisationsdiagnostik stützt sich vor allem auf die Sonographie der Halsregion (Trefferquote 80- 90%). Gegebenenfalls kann die Diagnostik um die ^{99m}Tc-SestaMIBI- Szintigraphie, Computertomographie und NMR von Hals und Thorax erweitert werden.¹¹⁰ Keines der genannten Lokalisationsverfahren ersetzt die sorgfältige Halsexploration durch einen erfahrenen Operateur. Die laborchemische Diagnose des pHPT läßt sich durch einen erhöhten Serumkalziumwert, eine Serumphosphatniedrigung und ein erhöhtes intaktes Parathormon stellen.⁷⁶ Außerdem ist in der Regel die Urinkalziumausscheidung erhöht. Dies ist eine wichtige Differentialdiagnose zur familiären hypokalziurischen Hyperkalzämie, die mit einer erniedrigten renalen Kalziumausscheidung einhergeht. Die Klinik des pHPT bei MEN1 unterscheidet sich nicht von der der sporadischen Variante. Häufig treten unspezifische Beschwerden auf. Dazu gehören renale Manifestationen wie Nephrolithiasis (30%), ossäre Manifestationen (18%) und verschiedene gastrointestinale Manifestationen (50%) wie Appetitlosigkeit, Übelkeit, Obstipation, Gewichtsabnahme, Ulzera und/oder Pankreatitis. Auch Hypertonien wurden im Zusammenhang mit einem pHPT beschrieben.¹¹¹ Um eine Persistenz oder ein Rezidiv des pHPT bei MEN1 erfassen zu können, sind postoperativ regelmäßige Kontrollen von Serumkalzium und Parathormon notwendig.

1.2.2. endokrine gastroenteropankreatische Tumoren

Gastroenteropankreatische Tumoren (GEP) weisen bei MEN1 eine Häufigkeit von etwa 40 % auf.¹²⁸ Typischerweise finden sich multizentrische Tumoren unterschiedlicher Größe im Pankreas oder im proximalen Duodenum. Sie exprimieren immunhistochemisch meistens mehrere Hormone, wobei ein Hormontyp in der Regel überwiegt.⁶⁴ Gastrinome sind die häufigsten GEP Tumoren bei MEN1, gleich gefolgt von Insulinomen.⁷⁸ Trump et al. berichteten kürzlich darüber, daß Gastrinome häufiger bei Älteren und Insulinome bei jüngeren MEN1 Patienten vorkommen sollen.¹²⁸ Das Alter bezog sich hierbei auf Patienten unter und über 40 Jahre. Gastroenteropankreatische Tumoren können seltener außerdem Glukagon, pankreatisches Polypeptid oder vasoaktives, intestinales Polypeptid produzieren, sich als Mischtumoren manifestieren oder hormoninaktiv sein. Das Leitsymptom der Gastrinome ist das Zollinger- Ellison-Syndrom (ZES). Das ZES kommt bei etwa 25% der MEN1 Patienten vor, deren Alter bei Erstmanifestation deutlich unter dem der sporadischen Formen liegt. Es ist durch rezidivierende Ulzera in Magen, Duodenum und Jejunum, abdominale Schmerzen und Steatodiarrhoe gekennzeichnet. Oft treten bei einer MEN1 Erkrankung ein pHPT und ein ZES simultan auf.⁵⁷ MEN1 Patienten, die an einem ZES erkrankt sind, leiden signifikant häufiger an einer Nephrolithiasis, als an Schmerzen oder Blutungen.^{112,105} Einerseits steigern extrazellulär erhöhte Kalziumkonzentrationen die Sekretion von Gastrin durch die Gastrinome, und induzieren dadurch möglicherweise das Wachstum dieser Tumoren, andererseits kann mit einer erfolgreichen Parathyreoidektomie der Serumkalziumwert gesenkt werden und dadurch die Gastrinsekretion unterdrückt werden. Untersuchungen, die einen signifikanten Beweis für einen direkten Zusammenhang zwischen einem erhöhten Serumkalziumwert und dem Wachstum von Gastrinomen zeigen, fehlen bisher.⁴⁸ Diagnostisch zeichnen sich Gastrinome durch einen erhöhten Serumgastrinspiegel, sowohl basal als auch nach Provokation mit Sekretin aus. Neuere Studien belegen die Effizienz des intravenösen Kalzium-Injektionstests oder Sekretin-Tests bei der Diagnostik der Gastrinome in 100% der Fälle.¹³⁷ Therapeutisch werden H2- Blocker und Somatostatinanaloga z.B. Octreotid eingesetzt. Das Oktapeptid greift an den Rezeptoren von neuroendokrinen Tumoren an und senkt so die Hormonsekretion. Die endoskopische

Ultraschographie und die Szintigraphie mit radioaktiv markiertem Octreotid („Octreoscan“, Somatostatinrezeptor- Szintigraphie) wird bei der Lokalisation und Erkennung der Tumorausbreitung diagnostisch genutzt.²⁶ Spricht die medikamentöse Therapie nicht an, bleibt die Möglichkeit des operativen Vorgehens, die jedoch wegen der Multizentrität der Tumoren Schwierigkeiten aufweist. Intraoperative ultraschographische Gastroskopie und frequente Messung des Gastrinspiegels sollten bei der Gastrinomentfernung intraoperativ genutzt werden.⁴ Insulinome zeichnen sich klinisch vor allem durch rezidivierende Hypoglykämien aus. Therapie der Wahl bei den Insulinomen ist die operative Entfernung durch eine subtotale Pankreatektomie. Durch intraoperative Ultraschographie können in der Regel auch die Insulinome identifiziert werden, die präoperativ mit bildgebenden Verfahren nicht darstellbar waren. Inoperable oder metastasierte Insulinome können alternativ mit Octreotid s.c. bei positivem Rezeptorstatus, antihormonell mit Diazoxid, Somatostatin oder systemischer Chemotherapie mit Streptozotozin und 5- Fluorouracil behandelt werden.^{8,12,34} Die Morbidität und Mortalität der MEN1 Patienten ist vor allem abhängig von der Beteiligung der GEP Tumoren. In verschiedenen Studien wurden die malignen pankreatischen Tumoren als die Haupttodesursache bei den betroffenen MEN1 Patienten beschrieben.^{33,142} Da keine eindeutigen Marker für die malignen Pankreastumoren existieren, muß die Behandlung die potentielle Malignität dieser Tumoren berücksichtigen. Die maligne Entartung mit Metastasierung der GEP Tumoren liegt bei 30% und ist entscheidend für die Prognose der MEN1 Erkrankung.³³

1.2.3. Hypophysenvorderlappenadenome

Die Häufigkeit der Hypophysenvorderlappenadenome (HVA) bei MEN1 wird in der Literatur sehr unterschiedlich beschrieben und schwankt zwischen 19%, 30% und 44%.^{1,13,17,128} Die Adenome können hormonproduzierende Tumoren wie Prolaktinome, wachstumshormon- oder ACTH- produzierende Tumoren, Mischtumoren oder hormoninaktive Tumoren sein. Die Prolaktinome sind mit 60-75% die häufigsten hormonproduzierenden Hypophysentumoren der MEN1.^{13,17} Therapeutisch werden Makroprolaktinome meist chirurgisch versorgt, da es hierbei zu Arrosionen des Sellabodens und möglicher Kompression des Chiasma

opticums und dadurch zu Sehstörungen kommen kann. Therapie der Wahl ist bei Mikroprolaktinomen eine medikamentöse Behandlung mit Dopaminagonisten, z.B. Bromocriptin, Lisurid. Diese können eine Suppression der Prolaktinsekretion bewirken und damit zur Abnahme der Tumorgöße führen. Symptomatisch führen die Prolaktinome bei Frauen in etwa 90% zu einer sekundären Amenorrhoe und/oder in etwa 50% zu einer Galaktorrhoe. Männer hingegen leiden oft unter verminderter Libido und Impotenz. Gute Ergebnisse im Sinne einer Tumorreduktion werden auch bei der medikamentösen Behandlung der TSH-produzierenden Hypophysentumoren mit Somatostatinanaloga erzielt.¹¹⁶ Wachstumshormon produzierende Hypophysenvorderlappenadenome führen bei Kindern zu Störungen des Größenwachstums (Riesenwuchs). Bei Erwachsenen zeigt sich das Krankheitsbild der Akromegalie mit den typischen Leitsymptomen Akrenwuchs, Diabetes mellitus Typ II, sekundärer Hypogonadismus, periphere Neuropathien. Als Zeichen einer generalisierten Organomegalie kommt es zur Ausbildung einer oft multinodösen Struma und zur Kardiomegalie. Bei den ACTH produzierenden Tumoren führt die ACTH- Überproduktion zu einer bilateralen Nebennierenrindenhypertrophie. Der pathologische Anstieg des Serumcortisols bewirkt dann das klinische Bild eines Cushing- Syndroms: Vollmondgesicht, Striae, Stammfettsucht, Hypertonie etc.. Auch bei hormoninaktiven Adenomen kann es durch die Größenzunahme des Tumors zu Symptomen wie Kopfschmerzen, HVL- Insuffizienz und Gesichtsfeldausfällen kommen. Alle diese Tumoren werden in der Regel operativ therapiert.

1.2.4. anderer Organbefall

Neben den drei typischen Manifestationen einer MEN1 gibt es weitere Neoplasien, die im Rahmen dieser Erbkrankheit auftreten können. Erstmals wurde 1964 von Ballard, Frame und Hartsock, später auch von anderen Autoren, über Karzinoide des Bronchial- und Verdauungstraktes sowie über Thymuskarzinoide berichtet.⁷ Teh et al. beschrieben etwa 25% aller Thymuskarzinoide zur MEN1 zugehörig.¹²⁶ Diese Karzinoide sind sehr heimtückisch, da sie weder mit einem Cushing- Syndrom noch mit einem Karzinoidsyndrom vergesellschaftet sind. Thymus- und Bronchialkarzinoide der MEN1 Erkrankung sollten immer als potentiell maligne Tumoren betrachtet werden. Ein lokal invasives Wachstum,

Tumorrezidive nach Entfernung und Fernmetastasen sind typisch. Oft ist eine adäquate effektive Therapie nicht möglich. Die männliche Dominanz bei den an einem Thymuskarzinoid erkrankten Patienten und die Abwesenheit von LOH („Loss of heterozygosity or allelic loss“; siehe Kap.1.3.) in der MEN1 Region in einigen MEN1 Familien lassen ein Zusammenspiel bei der Tumorentstehung mit verschiedenen ätiologischen Faktoren vermuten.¹²⁶ Karzinoide sind epitheliale Tumoren, die von enterochromaffinen Zellen des APUD- Systems (amino precursor uptake and decarboxylation) ausgehen und hauptsächlich Serotonin produzieren. Karzinoide sind oft asymptomatische Tumoren, manchmal jedoch maligne und schwer zu therapieren. Mit Ausnahme einiger Bronchialkarzinoide verursachen diese erst durch ihre Lebermetastasen Symptome. Der Serotoninabbau durch Monoaminoxigenasen der Leber kann dann nicht mehr stattfinden und es kommt zum sog. Karzinoid- Syndrom. Das Karzinoid- Syndrom besteht aus der Trias: Flush, Diarrhoe und kardialer Symptomatik. Es kann durch Stress, Alkohol- und Nahrungsaufnahme provoziert werden. Die Diagnose eines Karzinoids kann durch die Bestimmung von Serotonin im Blut und 5-Hydroxyindolessigsäure (= Abbauprodukt des Serotonins) im 24 h-Urin gelingen. Der Primärtumor kann mittels Endosonographie, CT, NMR des Thorax und Somatostatin- Rezeptorzintigraphie diagnostiziert werden. Eine prophylaktische Thyrektomie sollte bei einer subtotalen oder totalen Parathyreoidektomie von MEN1 Patienten mit in Betracht gezogen werden, um das Risiko zu vermindern, an dieser potentiell malignen Manifestation zu erkranken.¹²⁶ Andererseits sind Thymuskarzinoide beschrieben worden, die sich nach einer prophylaktischen Thyrektomie entwickelt haben. Der Nutzen dieser Prophylaxe bleibt also umstritten.¹⁵ Im Gegensatz zu den Karzinoiden des Thymus treten die Bronchialkarzinoide vermehrt bei Frauen auf.⁷⁸

Eine weitere Manifestation kann sich an der Nebenniere als Nebennierenrindentumor ausbilden, der in meist asymptomatischer Form bei bis zu 40% der MEN1 Patienten auftreten kann.^{78,115} Adrenale Tumors gehören zu den häufigen MEN1 Tumoren, bilden sich aber meistens später im Verlauf der Erkrankung aus.⁶⁷ Die Mehrzahl der adrenalen Läsionen sind benigne, hormoninaktiv und entwickeln sich meist in Assoziation mit pankreatischen Tumoren.⁷⁸ Die Veränderungen der Nebennierenrinde reichen von Hyperplasien über adenomatöse Proliferationen bis hin zu Karzinoiden. Pankreatische

endokrine Tumoren sind bei MEN1 Patienten mit adrener Beteiligung überrepräsentiert, ein wissenschaftlicher Zusammenhang wurde bisher nicht gefunden.¹¹⁵ Neuere Veröffentlichungen beschreiben ein gehäuftes Auftreten verschiedener Hauttumoren bei MEN 1 Patienten. Hierzu gehören multiple Angiofibrome, Kollagenome und Lipome.⁹⁵ Auch eine Erkrankung der Schilddrüse ist in Verbindung mit der MEN1 beschrieben worden, ebenso das Auftreten von Nebenschilddrüsenkarzinomen.^{32,136}

1.3. Genetik

Genetische Kopplungsanalysen und Rekombinationsstudien haben dem verantwortlichen Gen ein minimales Intervall auf Chromosom 11q13 zugewiesen.⁷⁰ 1997 konnte durch Chandrasekharappa et al. das MEN1 Gen schließlich durch positionelle Klonierung identifiziert werden.²¹ Es besteht aus 10 Exons und kodiert für ein 610 Aminosäuren umfassendes Protein namens Menin. Das erste Exon und die Basenpaare 1941 bis 2771 auf Exon 10 werden nicht übersetzt. Bisher sind über 200 unterschiedliche Keimbahn- und somatische Mutationen durch verschiedene Screeningtechniken wie Heteroduplex, SSCP (single strand conformation polymorphism) und Dideoxyfingerprinting in mehreren Ländern beschrieben worden.⁷⁹ Als ersten Schritt, der die Rolle des Menins bei der Tumorentstehung beleuchten sollte, haben Guru et al. Experimente durchgeführt, um seine subzelluläre Lokalisation zu identifizieren. Es gelang ihnen zu demonstrieren, daß sich der größte Teil des Proteins im Zellkern befindet.^{50,56,79} Die Lokalisation des Menin im Zellkern wurde durch subzelluläre Fraktionierung und Western Blot Analysen nachgewiesen.⁵⁰ Durch Immunfluoreszenzanalysen wurden außerdem zwei voneinander unabhängige NLS (Nuclear Localization Signals) zwischen den Aminosäuren 479-497 (NLS-1) und 588-608 (NLS-2) am C-terminalen Viertel des Proteins identifiziert.⁵⁰ Die nukleäre Lokalisation läßt eine Reihe verschiedener Funktionen des Menins im Zellkern vermuten. Dazu gehören die Bedeutung als eine der Komponenten bei der transkriptionellen Regulierung, der DNA Replikation und der Kontrolle des Zellzyklus.^{50,59,88} Eine kürzlich veröffentlichte Studie von Bertolino et al. zeigte, daß das Menin neben seiner Rolle als Tumorsuppressorprotein auch eine bedeutende Rolle in der embryonalen Entwicklung multipler Organe spielt.⁹ Die

Identifizierung von assoziierten Partnern des Proteins war eine der Möglichkeiten, um sich über die Funktion des Menins klarer zu werden. Agarwal et al. konnten 1999 den Transkriptionsfaktor Jun D identifizieren.³ Jun D ist eine Komponente des AP-1 Komplexes, welcher in die Regulierung der Transkription und Apoptose involviert ist. Sowohl Experimente in vivo als auch in vitro bestätigten den Transkriptionsfaktor Jun D als einen direkten Interaktionspartner von Menin.³ Inzwischen ist es gelungen durch genetische Forschung am Mausmodell, welches zu 99% dem des menschlichen MEN1 Gens entspricht, weitere Interaktionspartner des Menins zu identifizieren. Dazu gehören neben Jun Proteinen (c-Jun, JunB und JunD), die Interaktionspartner NFkappaB, Smad3 und andere Proteine, welche an der Transkription und der Regulierung des Zellwachstums beteiligt sind.¹³⁹ An der Interaktion mit Jun D, NFkappaB und Smad3 sind verschiedene Abschnitte des Menins beteiligt, JunD [Codon 1-40; 139-242; 323-428], Smad3 [distal bis Codon 478], and NFkappaB [Codon 276-479].²² Untersuchungen von Agarwal et al. haben ergeben, daß 162 Aminosäuren am C- terminalen Ende des Menin Proteins für die Bindung an Jun D nicht notwendig sind, während das N- terminale Ende essentiell ist. Jun D, NFkappaB und Smad3 zeigen inhibitorische Effekte auf das Zellwachstum, eine Tumorsuppressor- Eigenschaft.^{83,98,139} Die Regulation des Zellwachstums ist ein komplexes Zusammenspiel verschiedenster Faktoren. Auf welche Weise die Jun D- Menin- Interaktion wirkt, welche anschließenden Auswirkungen dies auf Zellwachstum und Transformation hat, ist noch nicht geklärt. Möglicherweise unterstützt die Interaktion von Menin und Jun D die Rolle des Menin Proteins in seiner Tumorsuppressorfunktion.

Seit der Identifikation des MEN1 Gens auf Chromosom 11q13 durch Chandrasekharappa et al. sind genetische Tests bei MEN1 Patienten und deren Familienangehörigen möglich. Sie erlauben die präsymptomatische Identifikation von Mutationsträgern. Kombinierte LOH- („Loss of heterozygosity or allelic loss“) und Stammbaumstudien in MEN1 Familien unterstützen die These der Tumorsuppressorfunktion des Menins. Das Zweistufen- Mutationsmodell („two-hit tumorigenesis“), welches von Knudson am Beispiel des Retinoblastoms beschrieben wurde, deutet darauf hin, daß sich das Tumorsuppressorgen auf Tumorebene, im Sinne eines Funktionsverlustes rezessiv verhält.⁶³ Diese prädisponiert für eine weitere Mutation, die dann zum neoplastischen Geschehen

führt. Eine heterozygote Keimbahnmutation, kombiniert mit einer somatischen Mutation nacheinander, bewirkt eine Inaktivierung beider Kopien des MEN1 Gens. Beide Mutationen des MEN1 Gens zusammen, Keimbahnmutation und somatische Mutation, führen zu einer dominanten Vererbung und einer dominanten Tumorexpression. Somatische Mutationen im MEN1 Gen wurden auch in sporadischen Tumoren wie Insulinomen, Gastrinomen, Nebenschilddrüsentumoren, Hypophysenvorderlappenadenomen und in Karzinoiden von Lunge und Thymus gefunden.^{31,54,144,145} Offensichtlich haben hereditäre MEN1 Tumoren und nicht hereditäre endokrine Tumoren, bezüglich ihrer genetischen Veränderungen auf zellulärer Ebene, Gemeinsamkeiten.

1.4. MEN Studiengruppe und die Deutsche MEN1 Datenbank

Die MEN Studiengruppe wurde 1991 zur Erstellung einer bundesweiten MEN1 Datenbank gegründet. Die deutsche MEN1 Datenbank erfaßt in anonymisierter Form klinische und genetische Daten deutscher MEN1 Patienten und ihrer Familien aus 72 beteiligten Zentren der MEN Studiengruppe.*(s.Anhang S.69) Ärzte und Kliniker der verschiedensten Fachrichtungen senden klinische und genetische Daten an die Deutsche MEN1 Datenbank. Dabei werden die persönlichen Daten, wie Vor- und Nachname der Patienten verschlüsselt. Die Erfassung geschieht anhand von standardisierten Registerbögen. Vor der Registrierung in der MEN1 Datenbank werden alle Patienten eingehend über die Datenbank informiert und müssen eine schriftliche Einverständniserklärung unterzeichnet haben. Die Einverständniserklärung wurde gemäß der deutschen Gesetzgebung erstellt und durch die Ethikkommission der Universitätsklinik Frankfurt am Main überprüft und freigegeben. Die Daten werden durch Mitarbeiter der Arbeitsgruppe Endokrinologie des Max- Planck- Institutes für Psychiatrie in München, in einer zentralen Datenbank gesammelt, bearbeitet, aktualisiert und retrospektiv ausgewertet. Die genetischen Analysen wurden überwiegend von Herrn Prof. Höppner im Institut für Hormon- und Fortpflanzungsforschung an der Universität Hamburg durchgeführt. Bis zum 01.01.2000 wurden 419 Personen aus 272 Familien in der Datenbank erfaßt, Mutationsanalysen liegen zu 267 Personen vor. Eine enge Kooperation zwischen den an der Deutschen MEN Studiengruppe* beteiligten Zentren besteht

im Rahmen des gemeinsamen, von der deutschen Krebshilfe geförderten Projekts. (Projektnr.: 70- 1810 Scha I.) Anhand der Datenbank ist es möglich, einen Überblick über die zur Diagnostik angewandten Verfahren, die Therapie, den Krankheitsverlauf und Screeninguntersuchungen bei dieser seltenen Krankheit zu bekommen.

1.5. MEN1 Selbsthilfegruppe

Bei vielen Krankheiten hat sich die Einführung von Selbsthilfegruppen bewährt, die sich zum einen als Forum des Informations- und Erfahrungsaustausches, zum anderen als wertvolle psychologische Hilfe erwiesen haben. Wegen der Seltenheit der MEN1 Erkrankung kennt ein Betroffener in der Regel keine anderen Patienten außerhalb seines Familienkreises. Auf diesem Weg können sich Patienten und Familienangehörige unterschiedlichster Herkunft kennenlernen. Die gemeinsame Problembewältigung steht dabei im Vordergrund. Die Selbsthilfegruppe Multiple endokrine Neoplasie Typ 1 hat sich 1998 gebildet. Regelmäßige Treffen finden alle drei Monate an verschiedenen Orten in Deutschland statt. Es besteht eine enge Zusammenarbeit mit der Deutschen MEN1 Datenbank am Max-Planck-Institut in München, welches die Aktivitäten der Gruppe unterstützt und die medizinische Beratung übernehmen kann. Neben den Patienten und ihren Familien zählen auch 4 Mitarbeiter des Registers zum Helferstamm. Zur Information der Betroffenen über den aktuellen Stand der Forschung halten im Rahmen der Veranstaltung verschiedene eingeladene Referenten Vorträge, vorwiegend zu medizinischen, aber auch zu juristischen Themen. Da es sich um eine vererbliche Erkrankung handelt, sollen insbesondere auch die speziellen Probleme der Gendiagnostik (Vor- und Nachteile) und der Familienplanung angesprochen werden. Kontakt besteht daher zur Genetischen Beratungsstelle der Ludwig- Maximilians- Universität München. Eine Patientenratgeberbroschüre der Deutschen MEN1 Datenbank wurde gemeinsam mit Mitgliedern der Selbsthilfegruppe verfaßt und steht auch online (www.MEN1.de) für Interessierte zur Verfügung. Die Weitergabe von Informationsmaterial, beispielsweise über neue medizinische Erkenntnisse, soll auch weiterhin erfolgen. Hauptzweck der Selbsthilfegruppe ist die gegenseitige Hilfestellung innerhalb der Gruppe.

1.6. Fragestellungen und Ziele

Ziel dieser Arbeit ist die Analyse der klinischen und genetischen Daten einer großen Gruppe von MEN1 Patienten und von deren Familienangehörigen. Die aus der Gesamtheit der anonym erhobenen Einzeldaten gewonnenen Erkenntnisse sollen auf das medizinische Vorgehen angewendet werden. Durch die Untersuchung großer Fallzahlen sollen Trends im Erkrankungsmuster und der Progredienz erkannt werden.

Die Daten sollen bezüglich Organbefall, Erstmanifestationen, Erkrankungsalter und Geschlechterverteilung untersucht und Häufigkeiten bzw. Verteilungen aufgezeigt werden. Dabei sollen vor allem die Unterschiede zwischen isoliertem und familiärem Auftreten einer MEN1 dargestellt werden. Metaanalysen der Daten sollen genutzt werden, um standardisierte Diagnostik- und Therapieprogramme, sowie standardisierte Screeninguntersuchungen zu optimieren. Zudem sollen anhand der gewonnenen Daten die Langzeitverläufe nach konservativen versus chirurgischen Therapieverfahren z.B. bei Patienten mit Nebenschilddrüsentumoren oder Gastrinomen untersucht werden. Dabei sollen sowohl die Nebenwirkungen bestimmter Therapieverfahren auf den Patienten, als auch das Auftreten von Rezidiven in den Analysen berücksichtigt werden.

Die Daten der Mutationsanalysen sollen ebenso wie die klinischen Angaben auf Auffälligkeiten, Häufigkeiten und Verteilungen überprüft und einzelnen Gruppen zugeordnet werden. Um mögliche Assoziationen zwischen dem Phänotyp und dem Genotyp der MEN1 Erkrankung identifizieren zu können, werden alle Daten auf das Vorliegen von signifikanten Korrelationen analysiert. Dadurch soll es möglich werden, frühzeitig gezielte Screeninguntersuchungen bei Subgruppen durchführen zu können. Auf der Suche nach der Existenz familienspezifischer Phänotypen werden ausgewählte größerer Familien beobachtet. Da sich die MEN1 Erkrankung bereits im Kindesalter manifestieren kann, sollen speziell in der Gruppe der unter 18-Jährigen Analysen der klinischen und genetischen Daten diskutiert werden.

2.0. Patienten und Methoden

2.1. Registerbögen

Die Identifizierung der Patienten und deren Familien wurden durch die Zusammenarbeit der verschiedenen Zentren der Deutschen MEN Studiengruppe* (siehe Anhang S. 69) möglich. Durch deren Beitrag konnten bisher insgesamt 419 Personen im Register erfaßt werden. Die Dokumentation und zentrale Registrierung eines Patienten erfolgte bei schriftlichem Einverständnis des Patienten nach vorausgegangener Information und ausführlicher Aufklärung durch den betreuenden Arzt. Aus Datenschutzgründen wurden die persönlichen Daten durch den betreuenden Arzt verschlüsselt (Deklaration der einzelnen Initialen, jeweils der 3. Buchstabe des Nachnamens und des Vornamens; Geburtsdatum). Minimale persönliche Daten mußten jedoch beibehalten werden, um mögliche Verwechslungen oder doppelte Zählungen auszuschließen. Zusätzlich wurden diese Daten durch fortlaufende ID- Nummern für jede einzelne Person durch die MEN1 Datenbank ersetzt. Alle Personen bekamen zudem eine fortlaufende ID- Familiennummer (gleiche Nummer für alle Mitglieder einer Familie).

Die klinischen und genetischen Informationen aller Patienten wurden anhand eines von der MEN1 Datenbank erstellten und bereits mehrmals überarbeiteten, standardisierten Registerbogens (siehe Anhang) erfaßt. Die Angaben in den Erhebungsbögen wurden den Originalunterlagen der Patienten durch den behandelnden Arzt entnommen. Jeder Bogen umfaßt 18 Seiten, dazu gehören die Basisdokumentation, und die Bögen zur Erfassung der Organmanifestationen, pHPT, HVA, GEP Tumoren und andere Organe. Diese enthalten die Diagnosen, das Manifestationsalter und konservative und chirurgische Therapieverfahren. Die klinische Information enthält die Symptome und die diagnostischen Methoden, z.B. verschiedene biochemische Marker und die bildgebenden Verfahren. Durch die Zusammenarbeit mehrerer Zentren ergeben sich natürlicher Weise auch Differenzen in den diagnostischen Methoden. Insgesamt konnten praktisch alle Fragen, z.B. Art der Lokalisationsdiagnostik, Art der Symptome, OP Technik etc. durch Ankreuzen der jeweils zutreffenden Möglichkeiten beantwortet werden. Lediglich Laborwerte oder Jahreszahlen mußten separat eingetragen werden. Die Auswahlmethode durch Ankreuzen soll das Ausfüllen der Registerbögen durch

die behandelnden Ärzte und die Übertragung in die Datenbank durch Mitarbeiter des Registers erleichtern, und die Einheitlichkeit der in verschiedenen Kliniken ausgefüllten Bögen sicherstellen. Diese Methode sichert zudem eine einheitliche Art der Datenerfassung. Sie wird den verschiedenen Einsenderzentren gerecht und die Daten sind gut analysierbar. Die Familienanamnese wurde anhand eines gesonderten Blattes evaluiert.

2.1.1. Stammdatenblatt

Das Deckblatt soll die persönlichen Angaben zu den Patienten in verschlüsselter Form erfassen: der 3. Buchstabe des Nachnamens und des Vornamens, Geschlecht des Patienten, Geburtsdatum und Geburtsort, eventuell Todesdatum und Todesursache. Die Stammdatenerfassung dient der Vermeidung von doppelter oder mehrfacher Registrierung. Im Datenverarbeitungsprogramm "Access" wird ausschließlich mit den ID Nummern der erfaßten Patienten gearbeitet. Ein Rückschluß auf die Person ist nicht möglich. Die Basisdokumentation enthält außerdem die Einverständniserklärung, das Datum der Einverständniserklärung und den betreuenden Arzt oder das betreuende Zentrum des Patienten. Ebenso beinhaltet das erste Blatt Angaben zur genetischen Mutationsanalyse (abgelehnt, geplant, laufend oder abgeschlossen), sowie das Ergebnis der genetischen Analyse, positiv oder keine Mutation nachweisbar. Bei positivem Mutationsbefund wird der Befund möglichst detailliert beschrieben. Dazu gehören die Art der Mutation, z.B. missense Mutation mit genauer Lokalisation, also jeweiliges Exon oder Intron, welche Base an welcher Stelle im MEN1 Gen vertauscht wurde, der Name der Aminosäure und der Name der fälschlich codierten Aminosäure.

2.1.2. Diagnose

Hier wird dokumentiert, ob die Diagnose MEN1 durch Screening bei einem Familienmitglied oder durch Screening bei typischer Organmanifestation gestellt wurde und wie, z.B. biochemisch oder genetisch. Weiter enthält das Diagnosenblatt, welche MEN1 Organmanifestationen insgesamt aufgetreten sind, das Erstmanifestationsjahr und Erstmanifestationsorgan. Für jeden der möglichen

Tumoren gibt es ein gesondertes Blatt, ebenso bei den aufgetretenen Rezidiven. Grau eingerahmte Felder wurden nur vom Register ausgefüllt. Diese enthielten Angaben zu Patientenummer, Familiennummer, Generation in der Familie, das Registrierdatum und das Aktualisierungsdatum.

Der pHPT wurde auf Bogen 1 erfaßt. Nach dem Diagnosejahr wurden genaue Angaben zu den Symptomen erfragt, z.B. ossär mit Knochenschmerzen, gastrointestinal mit Ulzera usw.. Hinter der ausgewählten Art der Lokalisationsdiagnostik (Sonographie, Stufenkatheter, MIBI-Szintigraphie, Computertomographie, Kernspintomographie) sollte dokumentiert werden, ob diese zur präoperativen Sicherung der Epithelkörperchenveränderungen beitragen konnten. Neben dem Operationszeitpunkt wurde die Operationstechnik (Teilresektion: Anzahl der entfernten Epithelkörperchen, Totalresektion und Autotransplantation und/oder Thymusextirpation) erfaßt. Vermerkt wurde außerdem der makroskopische Eindruck des entfernten Gewebes, Adenom oder Hyperplasie. Die aus dem Patientenblut bestimmten Laborwerte, Kalzium und intaktes Parathormon wurden in prä- und postoperative Werte eingeteilt und mit Einheit und Normbereich angegeben, da diese sehr häufig von Klinik zu Klinik variieren. Die Bögen 2 und 3 wurden zur Rezidiverfassung des pHPT angehängt.

Die Seite für ein Hypophysenvorderlappenadenom enthielt je nach Diagnose: Prolaktinom, ACTH- oder STH- produzierender Tumor, Misch tumor oder hormoninaktiver Tumor, die am häufigsten zu erwartenden Symptome, z.B. Amenorrhoe, Akrenwuchs, Sehstörungen. Die Art der Lokalisationsdiagnostik und die Verfahren zur Beurteilung der Morphologie umfaßte bei den Hypophysentumoren die Röntgensellaaufnahme, Computertomographie und Kernspintomographie, und welche der Methoden zur Sicherung der Diagnose beitragen konnten. Wurde keine medikamentöse Therapie angewandt oder konnte durch diese kein Erfolg erzielt werden, wurde im Falle einer Operation zwischen transsphenoidalem und transkranielem Vorgehen unterschieden. Zusätzlich wurde nach dem Operationsdatum, der Histologie und dem Verlauf (Therapieerfolg, Hypophyseninsuffizienz) gefragt.

Die dritte Organmanifestation war ein endokriner gastroenteropankreatischer Tumor (GEP). Neben dem Diagnosejahr wurde hier nach der genauen Lokalisation gefragt; Magen, Duodenum, Pankreas oder andere. Auf dieser Seite wurde zusätzlich nach dem vom Tumor sezernierten Hormon gefragt, d.h. ob es

sich um beispielsweise ein Insulinom, Gastrinom oder einen hormoninaktiven Tumor handelte. Die Diagnose konnte wieder durch eine Auswahl typischer Symptome ergänzt werden, wie z.B. im Falle eines Insulinoms eine Hypoglykämie. Die Lokalisationsdiagnostik enthielt auf dieser Seite Sonographie, Endosonographie, Computertomographie, Kernspintomographie und Octreotide-Szintigraphie. Ein erfolgreicher Tumornachweis konnte wiederum entsprechend gekennzeichnet werden. Die Therapie wurde in eine medikamentöse und eine chirurgische Therapieform eingeteilt. Das Datum und das Ausmaß, z.B. Pankreasteilresektion, Billroth II, Operation nach Roux des chirurgischen Eingriffs, sowie Dignität, Metastasen, Persistenz und Verlauf (Therapieerfolg) konnten dokumentiert werden. Im Falle eines Rezidives sollte wieder ein weiteres Blatt angelegt werden. Insgesamt enthielt der Registerbogen für jede Organmanifestation ein Blatt und zwei Blätter für eventuelle Rezidive pro Organmanifestation. Die Laborwerte, z.B. Insulin, Gastrin wurden wieder in prä- und postoperative Werte unterteilt.

Der Bogen für anderen Organbefall enthielt neben dem Diagnosejahr verschiedene Tumorbeispiele zum Ankreuzen, wie Nebennierentumor, Bronchialkarzinoid, Thymuskarzinoid, Thymom, Thymuskarzinom oder andere. Des weiteren konnten Symptome, Lokalisationsdiagnostik, Operationsdatum und -ausmaß, Histologie, Metastasen und Laborwerte angegeben werden.

2.1.3. Familienanamnese

Der Bogen zur Familienanamnese zeigt eine Tabelle, in der Angaben zu allen weiteren Familienangehörigen gemacht werden konnten, auch zu den nicht betroffenen oder noch nicht erkrankten Personen. Gefragt wurde nach dem Verwandtschaftsgrad (z.B. Onkel), ob der Verwandte gesund oder erkrankt war, ob er genetisch untersucht wurde, welche Erkrankungen oder Symptome er aufwies oder ob dieser bereits verstorben war. Zusätzlich bietet dieser Bogen Platz für einen skizzierten Stammbaum, um die Verwandtschaftsverhältnisse besser zu verdeutlichen.

2.2. MEN1 Datenbank

Die Deutsche MEN1 Datenbank wurde im Computerdatenerfassungs- und verarbeitungsprogramm „Access“ eingerichtet. Mit diesem Programm ist eine nationale oder auch europaweite Erfassung von Patientendaten mit einer MEN1 Erkrankung möglich. Die Daten sind einheitlich und übersichtlich gespeichert und lassen sich jederzeit aktualisieren, ergänzen und abfragen. Für jeden registrierten Patienten wurde ein einheitliches Formular entworfen, welches den oben beschriebenen Registerbögen weitgehend entspricht. Die Angaben in den Registerbögen wurden den Originalunterlagen der Patienten durch den behandelnden Arzt entnommen. Um doppelte Erfassungen zu vermeiden sind die dritten Buchstaben von Nachnamen und Vornamen der Patienten, sowie das Geburtsdatum einer fortlaufenden Patientenummer zugeordnet und in einer gesonderten Datei gespeichert worden. Aus Datenschutz rechtlichen Gründen ist diese Datei der MEN1 Datenbank auf einer Diskette gespeichert, die gemeinsam mit den Original Erhebungsbögen, in einem verschlossenen Schrank aufbewahrt werden. Im Datenverarbeitungsprogramm "Access" wird ausschließlich mit den, den Patientendaten zugeordneten, Nummern gearbeitet, ein Rückschluß auf die Person ist nicht möglich. Das Programm "Access" ist auf momentan aktuelle Datenverarbeitungsprogramme wie z.B. "Excel" problemlos konvertierbar. Die Möglichkeit der Vernetzbarkeit mit anderen SAS kompatiblen Prozessoren ist gegeben. Die Datenbank im "Access" bietet zusätzlich die Möglichkeit, sich jederzeit schnellstmöglich über den aktuellsten Registerstand zu informieren. Durch direktes und gezieltes Abfragen aller erfaßten Daten können beispielsweise Aussagen zur Geschlechterverteilung, Anzahl und Häufigkeit von Organbefall und Organbefallkombinationen, Durchschnittsalter aller betroffenen Patienten, Häufigkeiten bestimmter Mutationen usw. gemacht werden.

2.3. Genetische Analyse

Die genetische Untersuchung auf MEN1 Keimbahnmutationen erfolgte an Zellen des peripheren Blutes von allen verfügbaren Patienten und Familienangehörigen. Hierzu waren von jeder Person 5-10 ml EDTA Blut erforderlich, die bei Raumtemperatur auf dem Postweg versandt werden konnten. In seltenen

Einzelfällen ist eine DNA Untersuchung auch von archiviertem Operationsmaterial zur MEN1 Mutationsanalyse möglich, z.B. bei verstorbenen Angehörigen im Rahmen der Familienanalyse. Die genetische Mutationsanalyse der Mitglieder der MEN1 Datenbank wurde nur nach genauer Information, Aufklärung und schriftlicher Einwilligung des betroffenen Individuums durchgeführt. Ebenso wurde auf die Möglichkeit einer genetischen Familienberatung hingewiesen.

Die Sensitivität der molekulargenetische Methoden zum Mutationsnachweis wird mit 80 bis 95% angegeben. Die Isolierung der DNA aus dem EDTA Blut der genetisch untersuchten Patienten erfolgte mit Qiagen blood kit (Qiagen, Hilden, Germany) gemäß den Instruktionen des Herstellers. Routinemäßig wurden die codierenden Exons 2-10 inklusive der Exon/Intron-Abschnitte auf das Vorliegen einer Mutation im MEN1 Gen getestet. Die einzelnen DNA-Fragmente wurden durch Polymerasekettenreaktion (PCR) gewonnen und mit Hilfe von Prism ready dideoxy terminator cycle sequencing kit (Big Dye Kit; Applied Biosystems) und dem automatischem DNA Sequenzierungssystem Prism 377 (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) untersucht (siehe Tabelle 1).

Die gefundenen genetischen Mutationen des MEN1 Gens waren über den gesamten Abschnitt des Gens verteilt. Es waren ebenso Exon- wie auch Intronabschnitte betroffen. Die gefundenen Mutationen wurden nach den international anerkannten Richtlinien in 6 verschiedene Kategorien eingeteilt. Dazu gehören die missense Mutationen, die nonsense oder stop Mutationen, die frameshift Mutationen (out-of-frame Deletionen und out-of-frame Insertionen), die in-frame Deletionen, die in-frame Insertionen und die Intron Mutationen. Bei den missense Mutationen führt der Austausch einer Base im Gen zum Austausch einer Aminosäure im zu synthetisierenden Protein. Bei den nonsense (stop) Mutationen wird anstelle des normalerweise abzulesenden Tripletcodes, der zur Synthese einer bestimmten Aminosäure führt, eine Base so vertauscht, daß an dieser Stelle ein Stopcodon entsteht. Stopcodons sind TAG, TAA und TGA. Dies führt zum vorzeitigen Abbruch des Proteins. Bei den out-of-frame Mutationen werden kleine oder größere Abschnitte, d.h. mehrere Basen entweder herausgeschnitten, wie bei den Deletionen, oder eingefügt wie bei den Insertionen, so daß es zu einer Verschiebung des Leserasters, dem sog. frameshift, kommt. Bei den in-frame Deletionen und in-frame Insertionen kommt es, im

Gegensatz zu den out-of-frame Mutationen (frameshift Mutationen), nicht zu einer Verschiebung des Leserasters auf der DNA im MEN1 Gen.

Tabelle 1: Darstellung der Primersequenzen der codierenden Abschnitte und der Exon/Intron Grenzen auf dem MEN1 Gen

	Primersequenz	Grösse des Fragments	PCR Protokoll
Exon 2 vorwärts	GGCTCCTCATTGGGGTGCTTG	795 bp	1
Exon 2 rückwärts	GGGTCTGTAAACCATGGAGGG		
Exon 3 vorwärts	CTGAGGTTGGGTCACAGGCTTGG	401 bp	2
Exon 3 rückwärts	GAAAATGGAGTCCCTTGGGTGGC		
Exon 4 vorwärts	CATCACTACCTGGCCCCTTTCC	274 bp	2
Exon 4 rückwärts	CCCACAGCAAGTCAAGTCTGGC		
Exon 5-6 vorwärts	CCGATAGGCTAAGGACCCGTTC	330 bp	2
Exon 5-6 rückwärts	CCTGCCTCAGCCACTGTTAGG		
Exon 7 vorwärts	TGGAGAGGACTCCCTGGGATCT	336 bp	2
Exon 7 rückwärts	CAGTCCTGGACGAGGGTGGTTG		
Exon 8 vorwärts	CATTTTGCAGTGAGGACCCAC	392 bp	2
Exon 8 rückwärts	CATAGCTGTCTGCTCAGGGCC		
Exon 9 vorwärts	GGTACGTCCTGGCTATGGATTG	402 bp	2
Exon 9 rückwärts	CAAGCCCGTGGCTGCTGTCAC		
Exon 10 vorwärts	GTCCTGGAGTCCAGCCACTG	728 bp	1
Exon 10 rückwärts	GCCCTGGGTTCTGAGCTGGAG		

Die PCR wurde mit zwei verschiedenen Temperaturprotokollen durchgeführt.

Protokoll 1: Denaturierung bei 96°C für 60 Sekunden, gefolgt von 18 Zyklen: 70°C für 30 Sekunden, 72°C für 30 Sekunden, 96°C für 30 Sekunden und ein Ansteigen der Ausgangstemperatur von 2°C nach jedem zweiten Zyklus; gefolgt von 25 Zyklen mit einer Ausgangstemperatur von 54°C und einem abschliessenden Erhitzen auf 72°C für 10 Minuten.

Protokoll 2: Denaturierung bei 96°C für 60 Sekunden, gefolgt von 35 Zyklen, 65°C für 30 Sekunden, 72°C für 45 Sekunden, 96°C für 30 Sekunden und zum Schluss 72°C für 10 Minuten.

2.4. Statistik

Die Daten von 189 Mutationsträgern, bei denen insgesamt 301 endokrine Neoplasien aufgetreten waren, sollten auf mögliche Genotyp- Phänotyp-

Korrelationen untersucht werden. Die untersuchten Patienten stammen aus 83 nicht verwandten Familien (Anzahl der Familienmitglieder 2-9).

Zur Durchführung der Verfahren wurde das Programmpaket Stata 1999 verwendet.¹¹⁷ Für unverzerrte Schätzungen von Standardabweichungen und damit der Breite von Konfidenzintervallen, wurden die Standardabweichungen mit der sogenannten Hubert- White Sandwich Matrix korrigiert.¹⁰⁶ Diese Schätzungen sind robust gegenüber den Manipulationen, die durch die Gewichtung vorgenommen werden. Mögliche Assoziationen zwischen Exon oder Mutationstyp und einer bestimmten Neoplasie wurden anhand der üblichen unabhängigen Tests analysiert. Dabei wurden nicht der Chi- Quadrat- Test verwendet, sondern der sogenannte exakte Test von Fisher. Da es sich um Lifetime- Diagnosen handelt, steigt die Wahrscheinlichkeit einer Diagnose natürlich mit zunehmendem Alter für jeden Patienten. Deshalb muß hier das Alter bei der Beurteilung des Einflusses bestimmter Faktoren auf Risiken berücksichtigt werden. Das Werkzeug hierzu liefern kategoriale Regressionsmodelle. Daher wurden die Assoziationen zwischen dem Alter der Patienten (gegebenenfalls dem Durchschnittsalter) und dem Tumortyp, ebenso wie die Assoziationen zwischen Tumor und Exon bzw. Art der Mutation mit Hilfe eines mehrkategorialen Regressionsmodelles analysiert. Dieses ermöglicht die Berechnung von Odds-Ratios bzw. deren Erweiterung unter Berücksichtigung von Drittvariablen, wie etwa dem Alter.⁸¹ Um alle möglichen existierenden Zusammenhänge herauszufinden, wurden Exons z.B. nicht nur einzeln betrachtet, sondern verschiedene Kategorien gebildet. Außerdem wurden die Mutationen, die gehäuft in nicht miteinander verwandten Familien auftraten, in einer Reihe separater Analysen untersucht. Ebenso wurde die gleiche genetische Konstellation innerhalb einer einzelnen Familie auf mögliche positive Korrelation mit dem Phänotyp der Familienmitglieder analysiert.

3.0. Ergebnisse

3.1. Gesamtkollektiv

Die Einschlußkriterien für die Patienten des MEN1 Registers wurden gemäß dem 5. Internationalen MEN Workshop von 1995, den sogenannten Stockholm-Kriterien festgelegt. Da unterschiedliche Kriterien für MEN1 für das Vorliegen einer isolierten oder familiären MEN1 vorliegen, wurden beide Möglichkeiten gesondert berücksichtigt. Patienten, deren Angehörige klinisch gescreent wurden und nicht betroffen waren, oder Patienten mit unbekannter Familienanamnese zum Zeitpunkt der Erfassung, wurden als isolierte MEN1 Fälle eingestuft und mit dem Präfix i (iMEN1) gekennzeichnet. MEN1 wurde bei einem isolierten Patienten dann diagnostiziert, wenn er von mindestens zwei der fünf Hauptmanifestationen einer MEN1 Erkrankung betroffen war. Dazu gehören, wie einleitend beschrieben, Tumoren der Nebenschilddrüsen, der endokrinen gastroenteropankreatischen Zellen, der Hypophyse, der Nebennierenrinde oder Karzinoide von Thymus und Bronchien. Eine familiäre MEN1 Erkrankung, bezeichnet durch das Präfix f (fMEN1), wurde durch zwei Kriterien charakterisiert: mindestens ein MEN1 Patient und mindestens ein Familienmitglied ersten Verwandtschaftsgrades mit mindestens einem der oben genannten Tumoren.¹²

Bisher wurde eine Gesamtzahl von 419 Individuen aus 232 nicht verwandten Familien in der Deutschen MEN1 Datenbank erfaßt. Die Patientendaten wurden aus 72 Zentren an die Datenbank übermittelt. Das Durchschnittsalter aller Patienten betrug 45 ± 19 Jahre. Im Mittel waren die Männer 41 ± 18 Jahre, und die Frauen 47 ± 20 Jahre alt, siehe Abb.1. Der jüngste Patient war 8 Monate, der Älteste 91 Jahre alt. Die jüngste Patientin war 4 Jahre, die Älteste 99 Jahre alt. Bei der Geschlechterverteilung des Gesamtkollektivs fanden sich 184 Männer (44 %) und 235 Frauen (56 %), siehe Abb.2.

Von den insgesamt 419 Personen waren 306 symptomatisch erkrankt, 113 waren klinisch asymptomatische Familienmitglieder. 143 Patienten wurden als isolierte MEN1 Fälle (iMEN1) eingestuft. Eine familiäre MEN1 (fMEN1) wurde in insgesamt 276 Fällen gefunden.

Die Geschlechterverteilung der 276 familiären Fälle zeigte 132 Männer (48%) und 144 Frauen (52%), siehe Abb.2. Das Durchschnittsalter der familiären MEN1

Fälle war 39 ± 18 Jahre. Das Durchschnittsalter der Männer lag bei 39 ± 18 Jahren (8 Monate - 77 Jahre). Das Durchschnittsalter der Frauen lag bei 40 ± 18 Jahren (4 - 87 Jahre), siehe Abb.1.

Die Geschlechterverteilung der 143 isolierten MEN1 Patienten zeigte 52 Männer (36%) und 91 Frauen (64%), siehe Abb.2. Das Durchschnittsalter der isolierten MEN1 Patienten war 55 ± 17 Jahre. Das Durchschnittsalter der Männer lag bei 49 ± 15 Jahren (26 - 91 Jahre). Das Durchschnittsalter der Frauen lag bei 59 ± 17 Jahren (17 - 99 Jahre), siehe Abb.1.

Abb. 1: Das Durchschnittsalter von Männern und Frauen des Gesamtkollektivs aller 419 Personen im Vergleich mit der isolierten und familiären MEN1

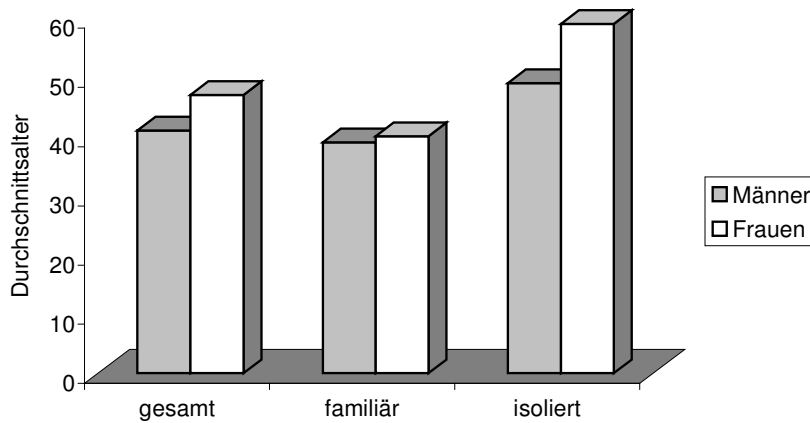
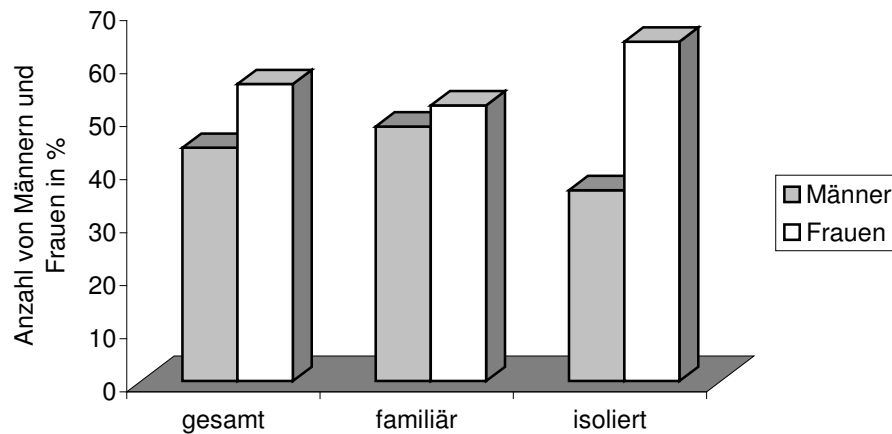


Abb. 2: Verteilung von Männern und Frauen des Gesamtkollektivs im Vergleich mit den familiären und isolierten MEN1 Patienten

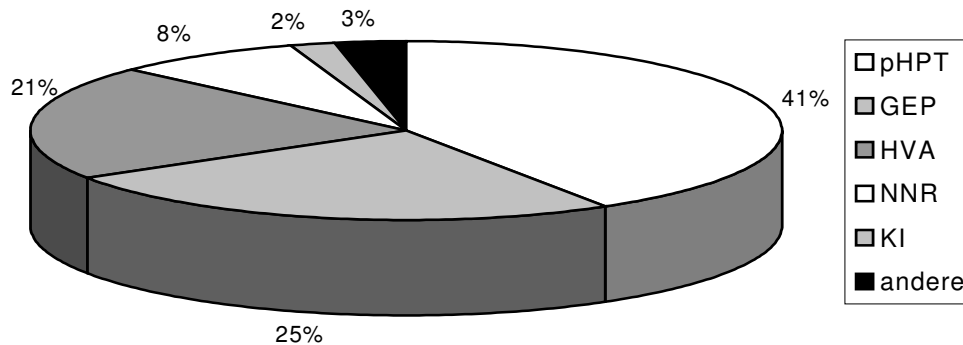


3.2. Organmanifestationen

Die Gruppe der symptomatischen Patienten besteht aus 306 Patienten. Das Durchschnittsalter beträgt in dieser Gruppe 51 ± 15 Jahre, 125 (41%) Männer und 181 (59%) Frauen. Insgesamt wurden 683 Neoplasien gefunden, dabei waren die Rezidive ausgeschlossen. 89% der Patienten waren an einem pHPT erkrankt, 54% an einem GEP Tumor, 45% an einem HVA, 19% an einem NNR Tumor, 8% an einem Karzinoid der Bronchien oder des Thymus, 8% an anderen Tumoren. Die Neoplasien setzen sich zusammen aus 273 (40%) primärer Hyperparathyreoidismus (pHPT), 166 (24%) endokrine gastroenteropankreatische Tumoren (GEP), 138 (20%) Hypophysenvorderlappenadenome (HVA), 57 (8%) Nebennierenrindentumoren (NNR), 24 (4%) Bronchial- und Thymuskarzinoide (KI) und 25 (4%) andere (z.B. Lipome, Melanome, Schilddrüsenkarzinome), siehe Abb.3 und 4.

Die 138 Hypophysenvorderlappenadenome teilen sich auf in 65 (47%) Prolaktinome, 25 (18%) STH- produzierende Tumoren, 7 (5%) ACTH- produzierende Tumoren, 4 (3%) Mischtumoren, 23 (17%) hormoninaktive Tumoren und 14 (10%) Tumoren ohne nähere Angaben. Die 166 GEP Tumoren teilen sich auf in 64 (39%) Gastrinome, 53 (32%) Insulinome, 11 (7%) Mischtumoren, 7 (4%) Karzinoide, 4 (2%) Glukagonome, 9 (5%) hormoninaktive Tumoren, 2 (1%) VIPome, 1 (1%) Ppom und 15 (9%) Tumoren ohne nähere Angaben. Unter den 57 Nebennierenrindentumoren waren 3 (5%) Nebennierenrindenkarzinome, 15 (26%) hormonproduzierende und 39 (68%) hormoninaktive benigne Nebennierenrindenadenome.

Abb. 3: Organmanifestationen insgesamt



pHPT = primärer Hyperparathyreoidismus (41%),
GEP = gastroenteropankreatische Tumoren (25%),
HVA = Hypophysenvorderlappenadenome (21%),
NNR = Nebennierenrindenadenome (8%),
KI = Bronchial- und Thymuskarzinoide (2%),
andere = z.B. Lipome, Angiofibrome, Melanome, etc. (3%)

Von den insgesamt 306 klinisch betroffenen Patienten erfüllten 168 (55%) Patienten die Kriterien für eine familiäre MEN1 (fMEN1). Sie stammten aus 98 verschiedenen Familien, die Familiengröße reichte von 2-14 Familienmitgliedern. Das Durchschnittsalter dieser Gruppe lag bei 48 ± 13 Jahre, 75 (45%) Männer, 93 (55%) Frauen.

Insgesamt traten in dieser Gruppe 373 Neoplasien auf: 155 (41%) pHPT, 98 (26%) GEP, 65 (17%) HVA, 29 (8%) NNR, 10 (3%) KI und 16 (4%) andere. Diese beinhalteten wiederum nicht die Rezidive. 117 (38%) Organmanifestationen wurden durch biochemisches oder bildgebendes Screening festgestellt, 169 (55%) Tumoren wurden durch Symptome manifest, 87 (28%) waren nicht bekannt.

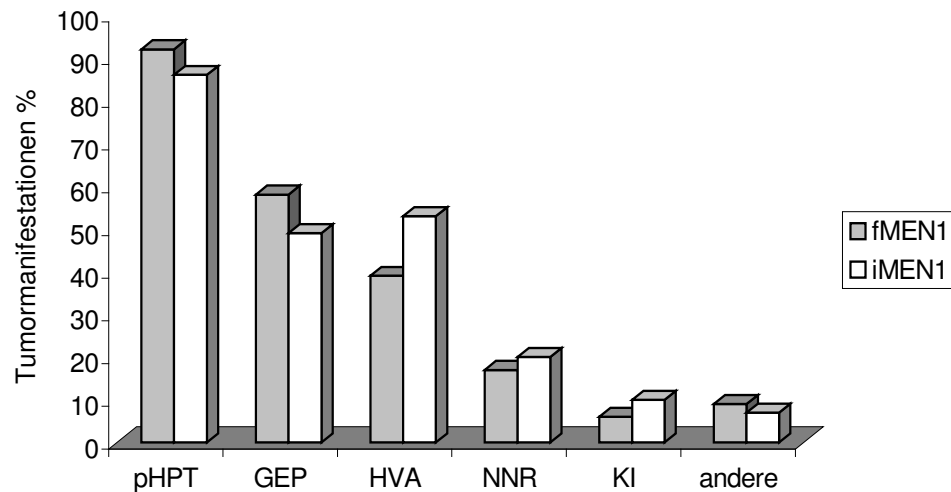
138 (45%) Fälle der klinisch betroffenen Fälle wurden als isolierte MEN1 Fälle (iMEN1) eingestuft. Das Durchschnittsalter dieser Gruppe lag bei 55 ± 16 Jahre, 50 (36%) Männer, 88 (64%) Frauen.

Die Anzahl der Organmanifestationen lag in dieser Gruppe bei 310 ohne Rezidive, 118 (38%) pHPT, 68 (22%) GEP, 73 (24%) HVA, 28 (9%) NNR, 14 (5%) KI und 9 (3%) andere. 78 (25%) Organmanifestationen wurden durch

biochemisches oder bildgebendes Screening erkannt, 166 (53%) Tumoren wurden anhand von Symptomen manifest, 66 (21%) waren nicht bekannt.

Die Verteilung der Manifestationen der Tumorerkrankungen zwischen beiden Patientengruppen (fMEN1 und iMEN1) zeigt sich am besten in einer Gegenüberstellung. In beiden Gruppen erkrankten die Patienten am häufigsten an einem pHPT (92% fMEN1 versus 86% iMEN1). Danach folgten die gastroenteropankreatischen Tumoren (58% fMEN1 versus 49% iMEN1), dann die Hypophysenvorderlappenadenome (39% fMEN1 versus 53% iMEN1), die Nebennierenrindentumoren (17% fMEN1 versus 20% iMEN1), die Karzinoide (6% fMEN1 versus 10% iMEN1) und andere Tumoren (9% fMEN1 versus 7% iMEN1). Die Hypophysentumore zeigten bei diesem Vergleich eine signifikant höhere Inzidenz ($p < 0,05$) in der Gruppe der isolierten MEN1 (iMEN1) Patienten. Die GEP Tumoren waren dagegen in der familiären Gruppe häufiger, jedoch nicht signifikant. Diese Gegenüberstellung wird in Abb. 4 nochmal verdeutlicht.

Abb. 4: Organbefall bei allen 306 klinisch erkrankten MEN1 Patienten und im Vergleich die Verteilung bei erkrankten familiären und isolierten MEN1 Patienten



iMEN1 = isolierte erkrankte MEN1 Patienten (n = 138)
 fMEN1 = familiäre erkrankte MEN1 Patienten (n = 168)
 pHPT = primärer Hyperparathyreoidismus, GEP = gastroenteropankreatische Tumoren, HVA = Hypophysenvorderlappenadenome, NNR = Nebennierenrindenadenome, KI = Bronchial- und Thymuskarzinoide
 andere = z.B. Lipome, Angiofibrome, Melanome, etc.

3.2.1. Organbefallkombinationen

Prinzipiell traten fast alle möglichen Kombinationen des Organbefalls auf. Häufigste Kombination war jedoch das Auftreten eines pHPT und eines GEP Tumors bei 67, 22% der Patienten. Fast ebenso häufig war ein pHPT zusammen mit einem HVA bei 54, 18% der Patienten aufgetreten. Auch das gemeinsame Auftreten der drei charakteristischen Organmanifestationen einer MEN1; pHPT, GEP und HVA konnte bei 42, 14% der Patienten festgestellt werden. Manche Patienten zeigten zum Zeitpunkt der Auswertungen nur einen Organbefall, hier war der pHPT die häufigste Organmanifestation. Die GEP Tumoren traten wie die Hypophysenadenome nur selten, die Karzinoide nur einmal und die NNR Tumoren gar nicht als singuläre Organmanifestation auf. Weitere Organbefallkombinationen, die mehr als 5 mal auftraten waren:

pHPT + GEP + NNR	16
pHPT + GEP + HVA + NNR	12
pHPT + NNR	8
pHPT + HVA + NNR	7
pHPT + KI	6
HVA + NNR	6

Fast alle weiteren möglichen Kombinationen kamen nur einmal oder gar nicht vor. Auch die Kombination eines Hypophysentumors und eines GEP Tumors allein, ohne die Beteiligung eines pHPT kam nur 4 mal vor.

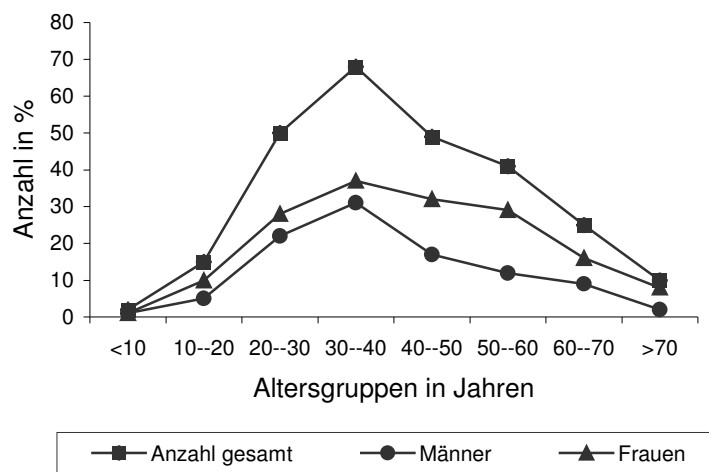
3.3. Erstmanifestation

3.3.1. Altersverteilung bei Erstmanifestation einer MEN1

Prinzipiell kann eine Organmanifestation der MEN1 in jedem Alter und mit unterschiedlicher Ausprägung auftreten. In der Deutschen MEN1 Datenbank sind sowohl junge erkrankte Patienten unter 10 Jahren erfaßt, als auch Patienten, bei denen sich die Krankheit erstmalig im hohen Alter (≥ 70 Jahre) manifestierte. Jahresdaten über den genauen Erkrankungszeitpunkt, d.h. Erstmanifestation eines oder mehrere Tumoren bei einem Patienten lagen in 241 (79%) Fällen vor. Für dieses Patientenkollektiv wurden folgende Daten berechnet. Das Durchschnittsalter bei Erstmanifestation war 40 ± 15 Jahre (8 - 82 Jahre). Die

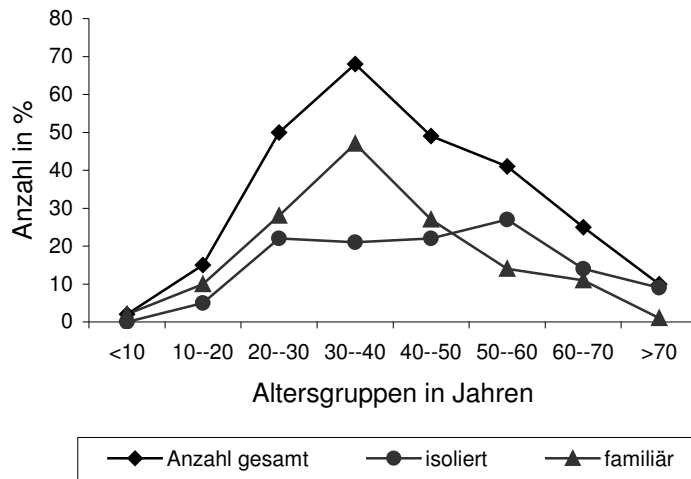
meisten Patienten wurden in der Mitte ihres Lebens von der Krankheit befallen, der Häufigkeitsgipfel liegt zwischen 30 und 40 Jahren, wie in Abb.5 zu erkennen ist. Insgesamt waren Frauen häufiger als Männer betroffen. Zusätzlich zeigte sich, daß Frauen auch im höheren Alter noch häufiger als Männer erkrankten und der Häufigkeitsgipfel bei den Frauen dadurch breiter wird, d.h. die meisten Frauen erkrankten im Alter zwischen 20 und 60 Jahren, siehe Abb.5.

Abb. 5: Prozentuale Altersverteilung in Dekaden bei Erstdiagnose einer MEN1 und die Geschlechteraufteilung innerhalb des Gesamtkollektivs



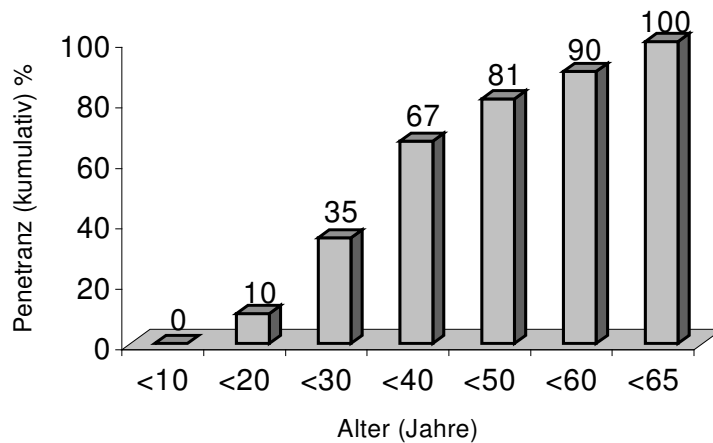
Das Durchschnittsalter der familiären MEN1 Patienten bei Erstmanifestation eines oder mehrerer Tumoren lag bei 37 ± 14 Jahren (8 - 74 Jahre), bei den isolierten MEN1 Patienten bei 44 ± 16 Jahren (10 - 82 Jahre). Insgesamt war die Häufigkeitsverteilung des Alters bei Erstmanifestation bei den isolierten MEN1 Patienten breiter gefächert als bei den familiären Fällen. Bei den familiären Fällen lag der Gipfel wie bei den Patienten insgesamt zwischen 30 und 40 Jahren, siehe Abb.6. Vergleicht man fMEN1 und iMEN1 unseres erkrankten Patientenkollektivs miteinander, so zeigt sich, daß die Mitglieder einer MEN1 Familie im Schnitt früher erkranken. Die Geschlechterverteilung zeigt eine Prädominanz der Frauen in beiden Gruppen.

Abb. 6: Prozentuale Altersverteilung bei Erstmanifestation einer MEN1, Vergleich isolierte und familiäre MEN1 Fälle



Das Auftreten MEN1 assoziierter Neoplasien vor dem Jugendalter ist eine Rarität. Bei 99% der Fälle liegt die Erstmanifestation endokriner Neoplasien jenseits des 10. Lebensjahres. Das Erkrankungsrisiko nimmt mit zunehmendem Alter jedoch sehr rasch zu. Der Altersbereich, in dem sich zum ersten Mal eine endokrine Neoplasie manifestierte, reichte in unserem Patientenkollektiv von 8 bis 82 Jahren. Um die altersbezogene Penetranz zu ermitteln, wurden alle Patienten mit MEN1 Mutationen und deren Alter bei Erstmanifestation einer endokrinen Neoplasie, welche entweder durch Symptome, oder durch biochemische oder andere Screeningverfahren diagnostiziert wurden, erfasst. Als altersbezogene Penetranz (Trump et al.: die Proportion der Mutationsträger, welche in einem bestimmten Alter Symptome oder andere Zeichen der MEN1 Krankheit aufweisen¹²⁸) der MEN1 in unserem Kollektiv wurde ermittelt: 10%, 35%, 67%, 81% und 100% der MEN1 Mutationsträger waren bis zum Alter von 20, 30, 40, 50 und 65 Jahren an einer MEN1 erkrankt, siehe Abb. 7.

Abb. 7: Altersbezogene Penetranz aller erkrankten MEN1 Patienten des Gesamtkollektivs unserer Studie



3.3.2. Organbefall bei Erstmanifestation einer MEN1

Insgesamt waren 306 Patienten der MEN1 Datenbank erkrankt. 90% der Patienten zeigten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eine einzelne endokrine Neoplasie: pHPT (41%), GEP (22%), HVA (21%), NNR (3%) und KI (2%), siehe Tab.2. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung einer MEN1 Erkrankung zeigten 10% der Patienten einen multiplen Organbefall. Keine Kombination von MEN1-assoziierten Tumoren zeigte in dieser Gruppe eine signifikante Häufung. Berücksichtigt man, daß die oben beschriebenen 10% der Patienten bei Erstdiagnose einen multiplen Organbefall zeigten, d.h. beispielsweise ein pHPT innerhalb einer Gruppe mehrerer Erstmanifestationsorgane auftreten kann, so zeigt sich folgende prozentuale Verteilung der Erstmanifestationsorgane: pHPT (45%), GEP (26%), HVA (22%), NNR (5%) und KI (3%), siehe Tab.3.

Bei der fMEN1 zeigten 91% der Patienten einen singulären Organbefall: pHPT (51%), GEP (23%), HVA (15%), NNR (>1%), KI (>1%), siehe Tab.2. Einen multiplen Organbefall bei Erstdiagnose der MEN1 zeigten 9% der Patienten. Insgesamt kam es bei den familiären MEN1 Patienten zu folgender Verteilung der Erstmanifestationsorgane: pHPT (54%), GEP (27%), HVA (17%), NNR (1%), KI (>1%), siehe Tab.3.

Bei der iMEN1 zeigten 88% der Patienten einen singulären Organbefall: pHPT (30%), GEP (21%), HVA (27%), NNR (7%), KI (4%) (siehe Tab.2). Einen

multiplen Organbefall bei Erstdiagnose der MEN1 zeigten 12% der Patienten. Insgesamt kam es bei den isolierten MEN1 Patienten zu folgender Verteilung der Erstmanifestationsorgane: pHPT (35%), GEP (24%), HVA (28%), NNR (9%), KI (5%), siehe Tab.3.

Tabelle 2: MEN1 Patienten mit singulärem Organbefall bei Erstmanifestation

Hier werden nur die Patienten aufgezeigt, die bei der Diagnosestellung einer MEN1 Erkrankung nicht gleichzeitig an mehreren, sondern an nur einer einzelnen endokrinen Neoplasie erkrankt waren.

Erstmanifestationsorgane der MEN1	Patienten Gesamt	Patienten familiär	Patienten isoliert
pHPT	111 (41%)	74 (51%)	37 (30%)
GEP	60 (22%)	34 (23%)	26 (21%)
HVA	55 (21%)	22 (15%)	33 (27%)
NNR	9 (3%)	1 (>1%)	8 (7%)
KI	6 (2%)	1 (>1%)	5 (4%)

pHPT = primärer Hyperparathyreoidismus, GEP = gastroenteropankreatische Tumoren, HVA = Hypophysenvorderlappenadenom, NNR = Nebennierenrindenadenome, KI = Bronchial- und/oder Thymuskarzinoide

Tabelle 3: Organbeteiligung bei Erstmanifestation der MEN1

In dieser Tabelle werden einzelne Tumoren und multipler Organbefall bei Erstmanifestation einer MEN1 zusammengefaßt.

Erstmanifestationsorgane der MEN1	Organbeteiligung gesamt	Organbeteiligung familiär	Organbeteiligung isoliert
pHPT	134 (45%)	86 (54%)	48 (35%)
GEP	76 (26%)	43 (27%)	33 (24%)
HVA	66 (22%)	27 (17%)	39 (28%)
NNR	14 (5%)	2 (1%)	12 (9%)
KI	8 (3%)	1 (>1%)	7 (5%)

pHPT = primärer Hyperparathyreoidismus, GEP = gastroenteropankreatische Tumoren, HVA = Hypophysenvorderlappenadenom, NNR = Nebennierenrindenadenome, KI = Bronchial- und/oder Thymuskarzinoide

Die häufigste Erstmanifestation einer MEN1 Erkrankung ist der pHPT. Vergleicht man die familiären mit den isolierten Patienten, siehe Tab.2, so zeigt sich bei den pHPT's ein signifikanter Unterschied ($p = 0,05$). In den MEN1 Familien kommt ein pHPT weit häufiger als erste Tumormanifestation vor. Ein GEP Tumor erscheint als zweithäufigste Erstmanifestation einer MEN1. Beim Vergleich beider Gruppen zeigen sich bei den GEP Tumoren kein signifikanter Unterschied. Ein HVA wiederum kommt in der Gruppe der isolierten Patienten weit häufiger als Erstmanifestation vor, als bei den familiären Fällen (siehe Tab.2). Auch hier zeigt sich ein signifikanter Unterschied ($p = 0,05$).

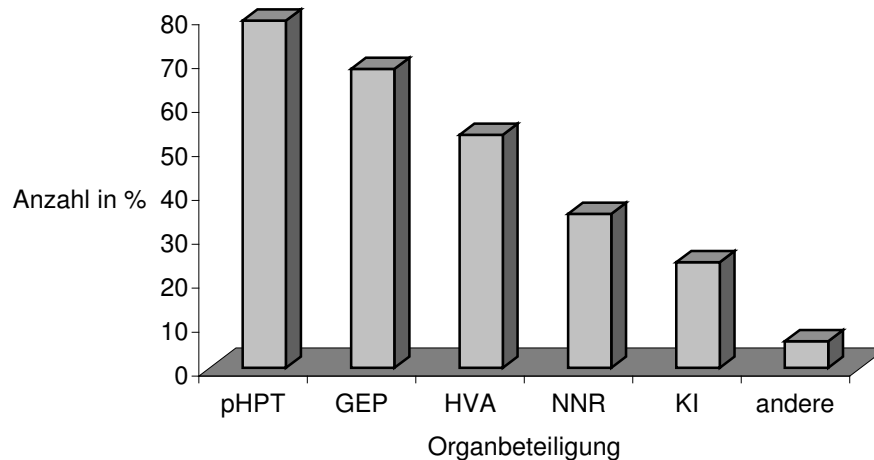
3.4. Verlauf

3.4.1. Todesfälle

34 (11%) aller erkrankten MEN1 Patienten waren zum Zeitpunkt der Auswertung verstorben, 15 (44%) Männer und 19 (56%) Frauen. Zum Zeitpunkt des Todes waren die Kranken im Mittel 53 ± 15 Jahre alt. Das Durchschnittsalter der Männer lag bei 50 ± 16 Jahren, der Frauen bei 56 ± 14 Jahren. Die häufigste Todesursache waren die GEP Tumoren (38%), durch Metastasen oder Folgen einer Operation. Zum Zeitpunkt des Todes zeigten alle Patienten, außer 2 Fällen die frühzeitig durch andere Ursachen verstorben waren, einen multiplen Organbefall. Insgesamt zeigten 27 (79%) Patienten zum Zeitpunkt des Todes einen pHPT, 23 (68%) einen GEP Tumor, 18 (53%) ein HVA, 12 (35%) NNR Tumoren und 8 (24%) Karzinoide von Lunge und Thymus, 2 (6%) andere Organmanifestationen, siehe Abb.8. Die GEP Tumoren teilten sich auf in 3 Karzinoide, 2 Mischtumoren, 11 Gastrinome, 6 Insulinome und 1 anderer Tumor. Die HVA teilten sich auf in 2 ACTH produzierende Tumoren, 1 Mischtumor, 3 STH produzierende Tumoren, 6 hormoninaktive Tumoren und 5 Prolaktinome.

15 (44%) der Verstorbenen gehörten der Gruppe der familiären MEN1 Fälle an, diese verstarben im Mittel mit 48 ± 13 Jahren, darunter waren 7 Männer und 8 Frauen. 19 (56%) der Verstorbenen gehörten zur Gruppe der isolierten MEN1 Patienten, diese verstarben im Mittel mit 59 ± 15 Jahren, hier waren es 8 Männer und 11 Frauen.

Abb. 8: Organbeteiligung zum Zeitpunkt des Todes:



pHPT = primärer Hyperparathyreoidismus
HVA = Hypophysenvorderlappenadenom
GEP = gastroenteropankreatische Tumoren
NNR = Nebennierenrindenadenome
KI = Bronchial- und Thymuskarzinoide

3.4.2. Diagnostik, Operationen und Rezidive

3.4.2.1. primärer Hyperparathyreoidismus

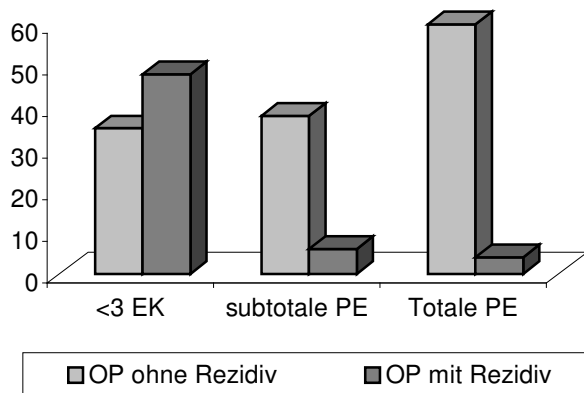
Der primäre Hyperparathyreoidismus repräsentiert die häufigste diagnostizierte endokrine Neoplasie unter den MEN1 Patienten. Bisher gibt es keine zur Verfügung stehende medikamentöse Therapie des pHPT für MEN1 Patienten. Traditionsgemäß wird der pHPT operativ therapiert. Kontrollierte und gesicherte Studien über den optimalen Zeitpunkt und die operative Verfahrensweise gibt es bisher keine. Die Rezidivrate des primären Hyperparathyreoidismus in unserem Patientenkollektiv (273 pHPT- Fälle) lag bei 23%. Alle Patienten hatten sich einer Operation der Nebenschilddrüsen unterzogen. Ein pHPT wurde bei 97 (35%) Patienten durch bildgebendes (Sonographie) oder laborchemisches Screening (erhöhte Kalziumwerte, erhöhte Parathormonwerte) entdeckt. Bei 128 (47%) Patienten wurde der pHPT primär durch Beschwerden diagnostiziert. Zu 48 (18%) Patienten gibt es keine genauen Angaben. Etwa die Hälfte der Patienten mit einem pHPT litten unter den Symptomen einer Nephrolithiasis. Knochenschmerzen, Knochenbrüche und Knochendichteverminderungen kamen ebenso häufig vor wie gastrointestinale Beschwerden, z.B. Ulzera, Gastritiden und Diarrhoen.

Von den insgesamt 273 pHPT- Fällen wurden 199 (73%) operativ therapiert. Bei 39 Patienten waren die Angaben der entfernten Epithelkörperchen unbekannt oder ungenau. Die häufigste Operation, 60 von 160 Operationen (38%), war eine Totalresektion der Epithelkörperchen mit anschließender Autotransplantation von Nebenschilddrüsengewebe in die Unterarmmuskelloge des Patienten. Eine Entfernung von 1-1,5 Epithelkörperchen wurde 36 (22%) mal durchgeführt, 2-2,5 Epithelkörperchen 27 (17%) mal, 3-3,5 Epithelkörperchen 43 (27%) mal, siehe Abb.9. Bei 44 (22%) Operationen wurde zusätzlich eine Thymusextirpation durchgeführt.

Rezidive tauchten bei 62 (23%) Patienten mit pHPT auf, zu 4 dieser Patienten lagen keine genauen Angaben zur operativen Therapie vor. Zwei der Patienten wurden durch erneute Symptome auffällig, alle anderen Rezidive wurden im Rahmen von Nachsorgeuntersuchungen festgestellt. Bei 83% der Patienten, welche nach einer Operation der Nebenschilddrüsen ein Rezidiv zeigten, waren lediglich durch eine Resektion von weniger als 3 Epithelkörperchen operiert worden. Untersuchungen der MEN1 Patienten, bei denen bis zum Auswertungszeitpunkt kein Rezidiv aufgetreten war, erbrachten, daß 74% der Patienten kein Rezidiv aufwiesen, bei denen eine subtotale bzw. totale Parathyreoidektomie vorgenommen worden war, siehe Abb.9.

Abb. 9: Operationen bei Patienten mit pHPT

Vergleich der Rezidivrate nach der Operation eines pHPT's unter Berücksichtigung der Anzahl entfernter Epithelkörperchen



EK = Epithelkörperchen, subtotale PE = subtotale Parathyreoidektomie

totale PE = totale Parathyreoidektomie mit Autotransplantation, OP = Operation

3.4.2.2. gastroenteropankreatische Tumoren

Ein gastroenteropankreatischer Tumor (GEP) wurde in unserem Kollektiv 166 mal diagnostiziert (ohne Rezidive). Bei 28 (17%) Patienten wurde ein GEP Tumor durch bildgebendes oder laborchemisches Screening entdeckt. Beschwerden zeigten sich bei 104 (63%) Patienten mit Tumoren. Zu 34 (20%) Patienten gibt es keine genauen Angaben. Das häufigste Symptom waren die gastrointestinalen Ulzera 41 (34%), wobei 31 (76%) der 41 diagnostizierten Ulzera bei den Gastrinomen auftraten. Fast ebenso häufig waren die 37 (30%) Hypoglykämien, die durch Insulinome verursacht wurden. Weitere Symptome waren gastrointestinale Diarrhoen (17), Zollinger- Ellison- Syndrom (11), gastrointestinale Schmerzen (5), und andere Symptome wie Flush, Blutungen und rezidivierende Synkopen (5). Zu 5 Patienten gibt es keine Angaben über die Art der Beschwerden.

Die Behandlung der GEP Tumoren erfolgt vornehmlich operativ, doch bisher konnte für das Management der malignen pankreatischen Neoplasien kein einheitlicher Konsensus erreicht werden. Bei den 166 diagnostizierten GEP Tumoren unserer MEN1 Patienten wurden insgesamt 104 Operationen durchgeführt. Die häufigste Operationsmethode war eine Pankreasteilresektion des Schwanzes, kombiniert mit intraoperativem Ultraschall, und digitaler Palpation und Enukeation des Tumors im Pankreaskopf und der duodenalen Submukosa, sowie die Entfernung der regionalen Lymphknoten.

Die Gesamtzahl der Operationstechniken gliederte sich wie folgt:

Tumorenukeation	27
Pankreasteilresektion Schwanz+ Tumorenukeation	23
Pankreasteilresektion Schwanz+ Splenektomie	8
Magen Billroth II	8
Pankreas subtotal, Duodenektomie	5
Whipple	5
Pankreasteilresektion Kopf	4
Pankreasteilresektion Schwanz, Korpus	3
Pankreasteilresektion Schwanz, Kopf	2
Tumorextirpation	2
Pankreasteilresektion Korpus, Kopf	1

totale Duodenopankreatektomie	1
andere	2
ohne nähere Angaben	13

Zwei der Patienten verstarben nach der Operation. Eine Persistenz des Tumors mußte in 6 Fällen festgestellt werden. Zweimal entwickelte sich ein sekundärer Diabetes mellitus, einmal eine Pankreaspseudozyste und einmal eine perniziöse Anämie. Eine medikamentöse Therapie ohne Operation wurde bei 21 Patienten mit Somatostatinanaloga, Diazoxid, Interferon oder Omeprazol durchgeführt.

Insgesamt entwickelten sich bei den 166 GEP Tumoren 37 (22%) Rezidive. 30 Patienten, bei denen ein Rezidiv auftrat, waren zuvor operiert worden. Die meisten Rezidive zeigten Patienten mit Pankreasteilresektionen oder Tumorenukleationen. 21% der Rezidive traten bei den Gastrinomen, 24% bei den Insulinomen auf.

3.4.2.3. Hypophysenvorderlappenadenome

Insgesamt wurden 138 Hypophysenvorderlappenadenome (HVA) festgestellt. 31 (22%) davon wurden im Rahmen von MEN1- Screeninguntersuchungen entdeckt. Durch verschiedene Symptome machten 85 (62%) der Tumoren auf sich aufmerksam. Zu 22 (16%) Tumoren gibt es keine Angaben. 27 mal wurde ein Akrenwuchs festgestellt, wobei alle durch STH- produzierende Tumoren und Mischtumoren hervorgerufen wurden. Bei den Prolaktinomen traten 20 mal Sehstörungen, 21 mal Amenorrhoe bei den Frauen; 8 mal Potenzstörungen und 8 mal Galaktorrhoe bei den Männern auf. Fünf mal manifestierte sich ein Morbus Cushing bei den ACTH- produzierenden Tumoren. Hormoninaktive Tumoren wurden meist erst durch Sehstörungen entdeckt. Weitere sehr seltene Symptome waren Kopfschmerzen, Gynäkomastie und Struma multinodosa.

Von den 138 HVA wurden 48 (35%) operativ therapiert, 32 (67%) mit transspenoidaler Operationstechnik, 8 (17%) transkraniell, 8 (17%) ohne Angaben. Operiert wurden alle Arten von Tumoren. Als Folge der Operation wurden bei 12 Patienten Hormonausfälle, 7 Persistenzen des Tumors und zweimal der Tod der Patienten registriert. Nach einer transspenoidalen oder transkraniellen Operation traten bei 10 (21%) Patienten Rezidive auf.

Medikamentös wurden 31 (22%) Patienten mit Hypophysentumoren therapiert, hauptsächlich mit Bromocriptin, darunter zeigte sich ein Rezidiv.

3.4.2.4. Nebennierenrindentumoren

Insgesamt wurden 57 Nebennierenrindentumore (NNR) registriert (ohne Rezidive). 25 (44%) wurden durch Screeninguntersuchungen im Rahmen der MEN1 oder zufällig entdeckt, 17 (30%) NNR manifestierten sich durch Symptome, 15 (26%) sind ohne Angaben. Häufigstes Symptom der NNR-Tumoren war ein Cushingsyndrom (70%), weitere Symptome waren das Conn-Syndrom, Hypertonie, Hirsutismus und Osteoporose.

29 (51%) Patienten mit NNR- Tumoren wurden operativ therapiert, alle durch Adrenalektomie. Postoperativ wurden die Patienten mit Cortisonpräparaten substituiert. Ein postoperativer Hormonausfall zeigte sich bei 5 Patienten, einmal wurde eine postoperative Tumorpersistenz registriert. Bisher wurden bei 4 Patienten (7%) Rezidive registriert, allen war eine Adrenalektomie vorausgegangen.

3.4.2.5. Karzinoide von Bronchien und Thymus

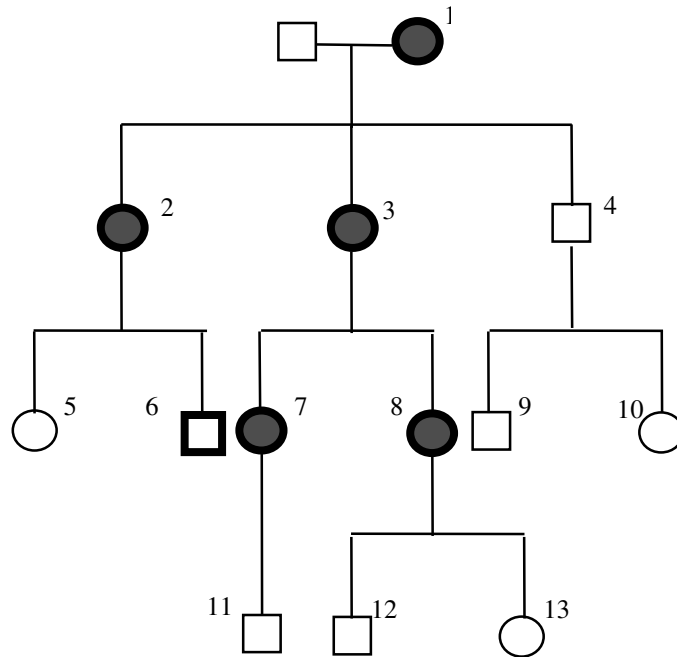
Insgesamt wurden bei 24 MEN1 Patienten Karzinoide gefunden: 14 Bronchialkarzinoide und 10 Thymuskarzinoide. Entdeckt wurden die Karzinoide in 9 (38%) Fällen durch Screening, in 9 (38%) Fällen durch Symptome, 6 (25%) der Fälle wurden ohne nähere Angaben registriert. Bei den Bronchialkarzinoiden waren Husten und Auswurf die typischen Symptome, die Thymuskarzinoide waren zweimal mit einer Myasthenia gravis assoziiert. 9 der Karzinoide hatten zum Zeitpunkt der Diagnose bereits Metastasen gebildet.

Operativ wurden 19 (79%) der 24 Patienten mit Karzinoiden behandelt. Die 12 Bronchialkarzinoide wurden durch Teilresektionen der betroffenen Lungenabschnitte therapiert, die 6 Thymuskarzinoide durch Thymusextirpation. Drei Thymuskarzinoide und ein Karzinoid der Bronchien (17%) rezidierten nach vorausgegangener OP.

3.5. Familien

Beschreibung der klinischen Ausprägung der MEN1 Erkrankung und der Art der Mutation am Beispiel einer Familie (Familiennummer 1) und deren Stammbaum: Diese Familie hat insgesamt 13 im Register registrierte Familienmitglieder und konnte über vier Generationen erfaßt werden. Mutationsanalysen liegen von 10 Familienmitgliedern vor. Bei zwei Kindern (Alter 8 und 10 Jahre) der vierten Generation ist die Mutationsanalyse geplant bzw. laufend. Bei dem ältesten Mitglied dieser Familie konnte keine Genanalyse durchgeführt werden, da die Patientin bereits 1916 geboren wurde und zum Zeitpunkt ihres Todes genaue Genanalysen noch nicht durchführbar waren. Daß sie Trägerin der Mutation gewesen sein muß, wurde durch das klinische Erscheinungsbild deutlich. Fünf der 10 Genanalysen ergaben einen positiven Mutationsbefund, zählt man die Stammbaummutter dazu, sind es 6. Die für diese Familie spezifische Mutation, E468X, ist eine nonsense- Mutation, bei der es zum vorzeitigen Abbruch der Proteinsynthese kommt. An der Stelle der Aminosäure 468, normalerweise Glutamin (GAG), wurde durch Austausch der Base G zu T ein Stopcodon (TAG). Alle Familienmitglieder mit positiver Mutationsanalyse waren Träger dieser Mutation. Fünf Familienmitglieder waren klinisch von einer oder mehreren Organmanifestationen betroffen. Ein Patient, der Mutationsträger ist, ist bisher (derzeitiges Alter 24 Jahre) klinisch nicht symptomatisch geworden. Da es sich bei der MEN1 Erkrankung um einen autosomal dominanten Erbgang handelt, haben Kinder von Genträgern eine Chance von 50% zu erkranken bzw. nicht zu erkranken. D.h. Kinder von gesunden Eltern, also nicht Mutationsträgern sind ebenfalls gesund. Um die Vererbung der Mutation in dieser Familie deutlich zu machen, ist der Stammbaum der Familie mit den gekennzeichneten Mutationsträgern aufgezeigt, siehe Abb.10.

Abb. 10: Stammbaum der Familie 1



Legende: männlich, gesund, keine Mutation □
 weiblich, gesund, keine Mutation ○
 männlich, gesund, Mutationsträger ◻
 weiblich, erkrankt, Mutationsträger ●

Familienmitglied 1 ist bereits verstorben, war Träger der Mutation und an einem pHPT und einem GEP Tumor erkrankt. Familienmitglied 4 konnte durch genetisches Screening als Mutationsträger ausgeschlossen werden, somit waren auch seine beiden Kinder 9 und 10 gesund. Familienmitglied 2 erkrankte erstmals mit 39 Jahren an einem pHPT und ist Träger der Mutation. Diese hat sie zu 50% an ihre Kinder vererbt. Ihre Tochter konnte von der Genträgerschaft ausgeschlossen werden. Ihrem Sohn hat sie die Mutation vererbt, noch ist die Krankheit jedoch nicht klinisch manifest geworden. Beide Kinder, Alter 20 und 24 haben keine Kinder. Familienmitglied 3, Mutationsträger, war an einem pHPT, HVL Adenom und einem GEP Tumor erkrankt, auch sie ist bereits verstorben. Beide Töchter haben von ihr den Gendefekt geerbt. Patientin 7 erkrankte erstmals mit 23 Jahren an einem HVL Adenom und einem GEP Tumor, zusätzlich hat sich bei ihr ein pHPT manifestiert. Ihr Sohn konnte durch Screening als

Mutationsträger ausgeschlossen werden. Auch die zweite Tochter von Patientin 3 erkrankte früh, im Alter von 31 Jahren an einem GEP Tumor. Außerdem ist sie an einem pHPT und einem HVA erkrankt. Ob ihre beiden Kinder 12,13 (Alter 8 und 10 Jahre) Träger der MEN1 Mutation sind, ist noch ungeklärt. Insgesamt erkrankten 3 Patienten an einem pHPT, einem GEP Tumor und an einem HVA. Eine Patientin litt an einem pHPT und einem GEP Tumor, und eine Patientin an einem pHPT. Der pHPT manifestierte sich bei allen klinisch Betroffenen, auch der GEP Tumor kommt zum jetzigen Zeitpunkt in dieser Familie bei 4 der 5 Betroffenen vor. Die Familienmitglieder der dritten Generation mit 23 und 31 Jahren erkrankten wesentlich früher, als die Mitglieder der zweiten Generation. Bei diesen manifestierte sich die Krankheit zu einem späteren Zeitpunkt, nämlich mit 39 und 40 Jahren. Familienmitglieder der ersten Generation wurden meist um die Jahrhundertwende geboren und sind heute zum Teil schon verstorben. Genaue Krankheitsanalysen oder genetisches Screening sind heute oft nicht mehr möglich, und waren zum damaligen Zeitpunkt noch unbekannt. Die Familienmitglieder der letzten, also vierten Generation sind im Gegensatz dazu noch sehr jung, so daß die Krankheit klinisch noch nicht manifestiert ist. Genanalysen sind unter ethischen Gesichtspunkten bei noch nicht volljährigen Kindern fraglich. Dadurch tauchen auch hier Lücken in der Auswertung, vor allem im Vergleich von Klinik und Genetik auf.

3.6. Mutationen

Insgesamt wurden Blutproben bei 261 Personen entnommen und durch PCR und direkte Sequenzierung auf Mutationen im MEN1 Gen untersucht. Dafür wurde ein EDTA- Blutröhrchen mit 5 ml Blut aus einer peripheren Vene des Patienten entnommen. Zu 5 der entnommenen Blutproben liegen derzeit noch keine Ergebnisse der genetischen Analyse vor. Das Durchschnittsalter der genetisch untersuchten 256 Personen lag bei 39 ± 17 Jahren. Das Alter reichte von 8 Monaten bis 87 Jahren. Die Geschlechterverteilung zeigte 130 (51%) Männer und 126 (49%) Frauen. Die 256 genetisch untersuchten Fälle stammten aus 98 nicht verwandten Familien. Bei allen genetisch untersuchten Personen mit positivem Mutationsnachweis wurden insgesamt 301 Organmanifestationen gefunden.

Davon waren 128 (43%) pPHT, 84 (28%) GEP, 59 (20%) HVA, 20 (7%) NNR, 10 (3%) KI.

Ein positiver Mutationsnachweis im MEN1 Gen gelang in 188 Fällen. Ein Polymorphismus (R171Q) wurde gefunden. In 67 Fällen konnte keine Mutation im gesamten Abschnitt der 2.79 kb kodierenden Region und der angrenzenden Exon/ Intron Abschnitte gefunden werden.

Bei den 222 Genanalysen der familiären MEN1 Fälle wurden bei 164 Familienmitgliedern eine Mutation im MEN1 Gen gefunden. Wenn bei einer Person eine Mutation gefunden wurde, wurden alle weiteren Familienmitglieder nach deren Zustimmung auf die gleiche Mutation hin untersucht. 102 klinisch nicht betroffene Familienmitglieder wurden genetisch gescreent. Die Mutationsanalysen der familienspezifischen Variante ermöglichten eine prädiktive positive Diagnose der Genträgerschaft in 45 (44%) klinisch asymptomatischen Fällen. Insgesamt konnten 58 (57%) Personen von der Genträgerschaft ausgeschlossen werden (negative Mutationsanalysen). 57 Familienmitglieder davon waren ohne Organmanifestation, eine Person zeigte keine familienspezifische Mutation im MEN1 Gen, hatte jedoch einen manifesten pPHT.

Von den isolierten MEN1 Fällen lagen Genanalysen zu 34 Personen vor. 25 genetische Analysen erbrachten einen positiven Mutationsbefund im MEN1 Gen. Bei 4 Personen war der Organbefall unklar, da hier genaue klinische Angaben fehlten. Bei 9 der untersuchten Personen fand sich keine Mutation auf dem MEN1 Gen, alle zeigten aber einen multiplen Organbefall.

Die Mutationsanalysen unserer 261 Patienten (5 laufende Analysen) ergaben 188 positive Ergebnisse. Die gefundenen Mutationen beinhalteten 86 (46%) frameshift Mutationen (27 (31%) out-of-frame Insertionen, 59 (69%) out-of-frame Deletionen), 15 (8%) in-frame Deletionen, 34 (18%) nonsense (stop) Mutationen und 45 (24%) missense Mutationen, die über den gesamten kodierenden Genabschnitt verteilt waren. 8 (4%) Mutationen wurden in den Intronabschnitten gefunden. Es wurden keine in-frame Insertionen gefunden. Die meisten Mutationen lagen auf Exon 2 (26%) und 10 (20%). Diese sind die größten Exons auf dem MEN1 Gen. Die häufigste Mutation war eine out-of-frame Deletion. Die missense Mutationen zeigten eine deutliche Häufung in Exon 3 des MEN1 Gens. 48% der gefundenen missense Mutationen unserer Genanalysen lagen auf Exon 3.

Die Mutation ist innerhalb einer Familie immer dieselbe. Insgesamt ergaben sich 76 unterschiedliche Mutationen bei 188 positiven Genanalysen an 88 nicht verwandten Familien, 36 unterschiedliche frameshift Mutationen, 15 unterschiedliche nonsense Mutationen, 15 verschiedene missense Mutationen, 5 in-frame Deletionen und 5 Intron Mutationen. Vergleicht man auch hier, analog zu den Organmanifestationen das Auftreten der verschiedenen Mutationen zwischen den beiden Gruppen fMEN1 und iMEN1, zeigt sich folgende Verteilung: frameshift Mutationen lagen bei 64% fMEN1 versus 36% iMEN1 vor, nonsense Mutationen 75% fMEN1 versus 25% iMEN1, inframe Deletionen 100% fMEN1 versus 0% iMEN1 und missense Mutationen bei 69% fMEN1 versus 31% iMEN1. Die Mutationen 1509del14, 738del4, 306ins2, C165R, L168P und Q64X fanden sich in bis zu vier verschiedenen Familien, die nicht miteinander verwandt waren. Alle gefundenen Mutationen und die dazugehörigen klinischen Tumormanifestationen wurden in drei getrennten Tabellen für die verschiedenen Mutationen (frameshift Mutationen, missense Mutationen und nonsense Mutationen) aufgezeigt und sind im Anhang 6.2. dieser Arbeit dargestellt, siehe Tabelle 4,5 und 6.

Verschiedene Domänen des Menins sind, wie in der Einleitung ausführlich beschrieben wurde an der Interaktion mit JunD (Codon 1-40; 139-242, 323-428), NfκB (276-479) und Smad3 (1-478) beteiligt. Deletionen von 40 Aminosäuren des N-terminalen Endes des Menins heben eine Interaktion mit Jun D vollständig auf. Missense Mutationen auf dem Abschnitt zwischen Aminosäure 139 bis 242 führen zu einem kompletten Verlust oder einer schwachen Interaktion des Menins mit Jun D. Deletionen der Aminosäuren 323- 428 verhinderten ebenso die Interaktion. Bei unseren genetischen Studien lagen alle missense und in-frame Deletionen (100%) innerhalb einer bzw. in allen beschriebenen kritischen Domänen des Menins, die an einer Interaktion beteiligt sind. Analysen bezüglich der Häufigkeit bestimmter endokriner Tumoren in diesen Gruppen zeigten keine signifikante Korrelation.

3.7. Genotyp- Phänotyp- Assoziation

Die Daten von 188 Mutationsträgern, bei denen insgesamt 301 endokrine Neoplasien aufgetreten waren, sollten auf mögliche Genotyp- Phänotyp-

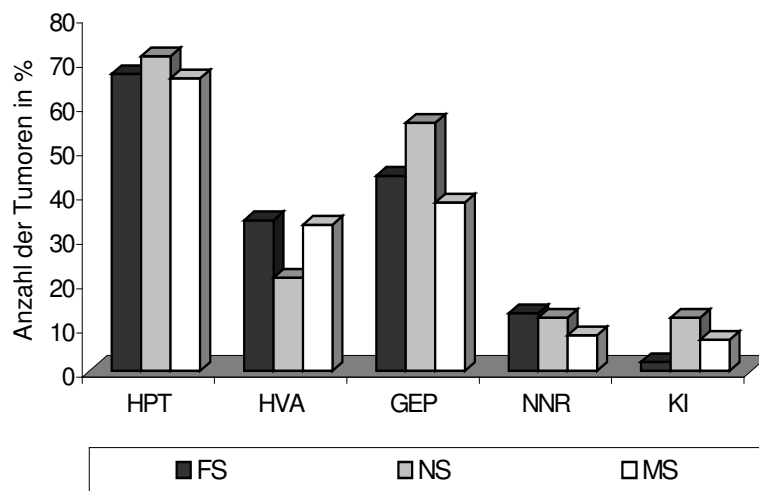
Korrelationen untersucht werden. Die untersuchten Patienten stammen aus 83 nicht verwandten Familien.

Zur Veranschaulichung der Assoziationen zwischen Genotyp und Phänotyp wurden die Mutationen in drei Klassen eingeteilt. In der Gruppe 1 wurden alle frameshift Mutationen zusammengefaßt, also out-of-frame Deletionen und out-of-frame Insertionen. Diese hatten eine Leserasterverschiebung und damit einen Funktionsverlust des Proteins zur Folge. Die Gruppe 2 war die Gruppe der nonsense (stop) Mutationen. Bei diesen Mutationen wird anstelle des normalerweise abzulesenden Tripletcodes der zur Synthese einer bestimmten Aminosäure führt, eine Base so vertauscht, daß an dieser Stelle ein Stopcodon entsteht. Stopcodons sind TAG, TAA und TGA. Dies führt zum vorzeitigen Abbruch des Proteins und damit zu dessen Funktionsverlust. In Gruppe 3 wurden die missense Mutationen und in-frame Deletionen zusammengefaßt, bei denen es zu keiner Leserasterverschiebung kommt. Die einzelnen Analysen der Phänotypen der Patienten die Träger einer Intronmutation waren, zeigten keine Besonderheiten. Das klinische Bild zeigte die typischen Organmanifestationen einer MEN1. Die Intronmutationen wurden in der Darstellung nicht berücksichtigt.

Von den 188 Mutationsträgern waren 86 Träger einer frameshift Mutation (Gruppe 1), 34 nonsense Mutationsträger (Gruppe 2) und 61 Personen waren Träger einer missense oder in-frame Deletion (Gruppe 3). 133 der 188 Mutationsträger aus den Gruppen 1-3 waren klinisch betroffen, insgesamt manifestierten sich 301 endokrine Neoplasien. 48 Personen waren klinisch asymptomatisch. Ein pHPT zeigte sich bei 122 (92%) der Mutationsträger der Gruppen 1-3, 80 (60%) waren von einem GEP Tumor betroffen, 56 (42%) von einem HVA, 20 (15%) von einem NNR Tumor und 10 (8%) hatten Karzinoide in Lunge oder Thymus. 13 Patienten (10%) zeigten andere Symptome wie Lipome oder Melanome, die aus den Genotyp- Phänotyp Untersuchungen ausgeschlossen wurden. Für jede der 5 Organmanifestationen wurde das Verhältnis von betroffenen Patienten in den drei Mutationsgruppen durch einen modifizierten Fishertest ermittelt. Die kumulativen Prozentzahlen der einzelnen Neoplasien (Anzahl der Patienten mit pHPT, GEP, HVA, NNR, KI) wurden für jeden Mutationstyp (frameshift, nonsense, missense/ in-frame Deletionen) des MEN1 Gens evaluiert. Wir konnten keine signifikante Korrelation zwischen Tumortyp

und Art bzw. Lokalisation der Mutation finden. Ein pHPT trat in allen drei Gruppen etwa gleich häufig auf. Die Verteilung der Tumoren zeigte vor allem in der Gruppe der nonsense Mutationen Auffälligkeiten. Die nonsense Mutationen scheinen besonders stark mit den GEP Tumoren und den Karzinoiden, aber weniger mit den Hypophysentumoren assoziiert zu sein. Ein signifikantes Ergebnis konnte jedoch nicht erreicht werden.

Abb. 11: Genotyp- Phänotyp Assoziationen (Häufung des Organbefalls bei einem bestimmten Mutationstyp) bei allen 131 klinisch betroffenen Mutationsträgern



pHPT = primärer Hyperparathyreoidismus, GEP = gastroenteropankreatische Tumoren, HVA = Hypophysenvorderlappenadenome, NNR = Nebennierenrindentumoren, KI = Bronchial- /Thymuskarzinoide, FS = frameshift Mutationen (Gruppe 1), NS = nonsense Mutationen (Gruppe 2), MS = missense Mutationen (Gruppe 3)

4. 0. Diskussion

Bisher wurden weltweit über 200 verschiedene heterozygote Keimbahnmutationen (etwa 85% aller untersuchten MEN1 Familien) auf dem gesamten kodierenden Abschnitt des MEN1 Gens gefunden. Es gibt keinen Nachweis für sogenannte "mutational hot spots" auf dem MEN1 Gen, praktisch hat jede untersuchte Familie eine eigene spezifische Mutation. Ungefähr 75% aller bisher in der Literatur beschriebenen Mutationen sind entweder nonsense Mutationen oder out-of-frame Deletionen/ Insertionen, welche eine Verschiebung des Leserasters und vorzeitigen Abbruch der Proteinsynthese zur Folge haben.^{3,139} Die Häufigkeit der frameshift Mutationen unserer Genanalysen liegt bei 71% versus 75% und somit etwas niedriger, als sie in der Literatur beschrieben wird. Missense Mutationen wurden bei 24% unserer Genanalysen gefunden. Bei den in der Literatur beschriebenen Mutationen liegt der Prozentsatz etwas höher, etwa bei 25- 30%.^{3,139} Intronmutationen wurden in einigen Familien beschrieben, jedoch sind diese nicht mit einem bestimmten Phänotyp assoziiert. Die Familien unserer Studie, die Träger einer Intronmutation waren, zeigten keine auffälligen Besonderheiten, der Phänotyp entsprach den charakteristischen Organmanifestationen einer MEN1. Da die Funktion des Menins jedoch noch nicht eindeutig geklärt ist, kann nicht vorhergesagt werden, welchen Einfluß die verschiedenen Mutationen auf die Aktivität des Proteins haben könnten. Bisher konnten verschiedene Menin- Domänen gezeigt werden, die offenbar bedeutsam für die Menin- Jun D,- NFkappaB- und Smad3- Interaktion sind.³ Deletionen von 40 Aminosäuren des N- terminalen Endes des Menins heben eine Interaktion mit Jun D vollständig auf. Missense Mutationen auf dem Abschnitt zwischen Aminosäure 139 bis 242 führen zu einem kompletten Verlust oder einer abgeschwächten Interaktion des Menins mit Jun D. Auch Deletionen der Aminosäuren 323- 428 verhinderten diese Interaktion. 100% der missense Mutationen und in-frame Deletionen unserer genetischen Studien lagen innerhalb der beschriebenen kritischen Domänen des Menins. Analysen bezüglich der Häufigkeit bestimmter endokriner Tumoren in diesen Gruppen zeigten keine signifikante Korrelation. Gleiche Ergebnisse zeigten die Analysen von 114 Mutationen einer französischen Studie.¹³⁹ Hier lagen ebenfalls die meisten missense und in-frame MEN1 Gen Alterationen in einer oder allen Domänen des

Menins, die mit JunD, NFkappaB oder Smad3 interagieren und großen Einfluß auf Transkription und Zellwachstumsregulierung haben. Auch in der französischen Studie zeigten sich keine Korrelationen zwischen Genotyp und Phänotyp.¹³⁹

Bei 10-15% aller weltweit untersuchten MEN1 Familien konnten keine Mutationen im MEN1 Gen gefunden werden. Eine der möglichen Erklärungen hierfür könnte ein fehlender Defekt auf dem Genlocus 11q13 sein. Stock et al. beschrieben eine MEN1 Familie deren Mutation nicht auf dem MEN1 Genlocus 11q13 zu finden war.¹¹⁸ Deshalb ist die Existenz eines zweiten verantwortlichen Gendefekts an anderer Stelle (modifier gene) wahrscheinlich.¹¹⁸ Andererseits könnte aber auch eine limitierte Sensitivität der gängigen Analysemethoden Ursache sein. Zu bedenken ist dabei, daß nicht-translatierte Regionen, Intronabschnitte und Promoterregionen durch ein Screeningverfahren mit indirekter DNA- Analyse und PCR nicht erfaßt werden können.^{12,86,142} Ein Follow- up dieser Patienten und Familienmitglieder sollte durchgeführt werden. Phänokopien (exogene, nicht erbliche Modifikation, die zur Nachbildung des Phänotyps eines anderen Allels oder Genotyps führt) der MEN1 Erkrankung könnten eine weitere Erklärung für dieses Phänomen sein.

Die identifizierten Mutationen in dieser Studie lassen sich mit den bisher in der Literatur veröffentlichten vergleichen.^{2,9,46,97} Die häufigsten Mutationen unserer Analysen fanden sich in Exon 2 (23%) und Exon 10 (20%). Ganz ähnliche Ergebnisse fanden Kouvaraki et al. bei einer Studie von mehr als 100 MEN1 Patienten. Mutationen fanden sich dort am häufigsten in Exons 2 (31%), 9 (15%), und 10 (23%).⁶⁵ Der häufigste Mutationstyp unserer Studie war eine Deletion. Wir können der Hypothese, daß Exon 2 ein "mutational hot spot" mit 50% aller Mutationen sei, nicht zustimmen, da Alterationen bei unserer Studie nur zu 23% in dieser Region auftraten.^{2,9,21,71,80} Die Missense Mutationen zeigten eine deutliche Häufung in Exon 3 des MEN1 Gens. 48% der gefundenen Missense Mutationen unserer Genanalysen lagen auf Exon 3 (209bp). Dies stellt eine enorm große Prozentzahl dar, wenn man bedenkt, daß z.B. Exon 10 (1311bp) im Vergleich mehr als 6 mal größer als Exon 3 ist, Exon 2 (468bp) etwa doppelt so groß. In Exon 3 fanden sich zudem, wie unten genauer beschrieben, drei gleiche Mutationen in drei nicht miteinander verwandten Familien. Diese Ergebnisse repräsentieren möglicherweise einen "mutational warm spot" im MEN1 Gen.

Die meisten MEN1 Familien haben verschiedene Mutationen, jedoch wurden immer wieder Mutationen beschrieben, die in mehreren nicht verwandten Familien vorkamen. Diese repräsentieren entweder "hot spots" (z.B. 359del4) oder "founder effects". "Founder effects" wurden in einer Reihe verschiedener erblicher Erkrankungen isolierter Populationen beschrieben. Teh et al. fand eine höhere Prävalenz bestimmter Krankheiten in der finnischen Bevölkerung. Die Identifikation einiger der verantwortlichen Gene verdeutlichte die Existenz einer gemeinsamen Ursache.^{124,125} Die Mutationen 1509del14, 738del4, 306ins2, C165R, L168P, Q64X unserer Studie fanden sich in bis zu vier verschiedenen nicht verwandten Familien. Das gehäufte Auftreten bestimmter Mutationen könnte ebenso mit einem Replikationsfehler bei der Genanalyse zusammenhängen, obwohl die SSCP-Analyse (single strand conformation polymorphism) der PCR-Produkte als eine zuverlässige Methode mit über 75%iger Genauigkeit beschrieben wird.^{86,142}

Die verschiedenen klinischen Ausprägungen unter den Mutationsträgern in großen Familien läßt das Fehlen einer deutlichen Assoziation zwischen dem Phänotyp und dem Genotyp der MEN1 Erkrankung vermuten. Die klinische Heterogenität, unabhängig vom Mutationstyp, scheint ein Charakteristikum der MEN1 zu sein. Die Inzidenz der endokrinen Neoplasien ist altersbezogen, so daß Phänotyp-Genotyp- Analysen das Alter des Patienten miteinschließen müssen.

Wir untersuchten eine große Anzahl von 83 nicht verwandten Familien in Deutschland auf mögliche Korrelationen zwischen Phänotyp und Genotyp der MEN1 Krankheit. Die Ergebnisse unserer Analysen stimmen annähernd mit denen der französischen Genotyp- Phänotyp- Korrelationsstudie (GENEM) überein.^{18,19,46} Wir konnten keine signifikanten Assoziationen zwischen dem Tumortyp und der Art bzw. Lokalisation der Mutation, weder innerhalb einer Familie noch zwischen verschiedenen Familien, finden. Wir konnten jedoch die Tendenz feststellen, daß nonsense Mutationen häufiger mit GEP Tumoren und den Karzinoiden, weniger aber mit Hypophysentumoren assoziiert sind. Frameshift- und nonsense Mutationen scheinen häufiger als die missense Mutationen mit den Nebennierenrindentumoren assoziiert zu sein. Die Charakterisierung einer MEN1 Mutation kann daher ein wichtiger prognostischer Indikator für die GEP Tumoren und die Karzinoide, vor allem im Hinblick auf die Malignität dieser beiden Tumoren sein. Da bisher signifikante Korrelationen

zwischen Genotyp und Phänotyp fehlen, muß die Identifizierung einer Mutation im MEN1 Gen immer engmaschige und intensive Screeninguntersuchungen jedes einzelnen Patienten zur Folge haben. Unsere Ergebnisse machen aber auch deutlich, daß der Mutationstyp bei allen Screeninguntersuchungen des Patienten mit berücksichtigt werden sollte.

Die genetische Screeninguntersuchung ist eine genaue und relativ einfache Methode, betroffene Familienmitglieder eines MEN1 Patienten zu identifizieren.^{2,9,46,124} Ebenso gilt dies für Patienten bei denen der Verdacht auf eine MEN1 Erkrankung besteht, z.B. beim Auftreten eines pHPT und weiterer eher seltener mit einer MEN1 assoziierter Tumoren, wie eingangs beschrieben. In einer Studie von Giraud et al. konnten bei 31,5% der Patienten mit Verdacht auf eine MEN1 Keimbahnmutationen gefunden werden.⁴⁶ Dies unterstützt die Bedeutung der Genanalyse nicht nur bei Familienangehörigen eines MEN1 Patienten, sondern auch bei isolierten oder MEN1 Verdachtsfällen.⁶⁹ Eine frühe Identifikation von Risikopatienten kann die Prognose entscheidend verbessern. Konsequente biochemische und bildgebende Screeninguntersuchungen nach positiver Mutationsanalyse und somit mögliche frühe Diagnose und -therapie endokriner gastroenteropankreatischer Tumoren kann die Morbidität und Mortalität dieser Patienten entscheidend beeinflussen. Für die genetische Analyse wird von den Patienten nur eine einmalige Blutprobe (5 ml peripheres EDTA Blut) benötigt, während biochemische und bildgebende Screeningmethoden meist wiederholt werden müssen. Die genetische Analyse von MEN1 assoziiertem Tumormaterial spielt in der klinischen Routine derzeit keine Rolle, da der MEN1 Mutationsstatus einfacher im peripheren Blut untersucht werden kann. Die Untersuchung des Tumormaterials spielt vor allem bei wissenschaftlichen Studien, oder in seltenen Fällen zum Mutationsnachweis bereits verstorbener Patienten eine Rolle. Genanalysen ermöglichen die Identifikation einer MEN1 sowohl im symptomatischen als auch im asymptomatischen Stadium dieser Krankheit, und sie sind unabhängig vom Alter der betreffenden Person. Ein sinnvoller Untersuchungszeitpunkt orientiert sich aber an klinisch- medizinischen und ethischen Aspekten (s.u. Screening im Kindes- und Jugendalter). Der Nachweis einer MEN1 Keimbahnmutation im Blut bei einem Patienten, bei dem kein familiäres MEN1 Syndrom bekannt ist, ermöglicht die Unterscheidung von einem sporadischen Tumor und einer MEN1 Erkrankung, auch wenn erst ein endokrines

Organ betroffen ist.^{103,129} So kann in diesem Fall die Individualprognose abgeschätzt werden, aus der sich die Notwendigkeit zu regelmäßigen biochemischen und bildgebenden Kontrolluntersuchungen ergibt, um mögliche Zweitneoplasien rechtzeitig zu erkennen. Darüberhinaus besitzt der MEN1 Mutationsnachweis für die Familie des Betroffenen unmittelbare Bedeutung. Ausgehend von der molekulargenetischen Familienanalyse kann das Erkrankungsrisiko eines jeden Familienmitglieds beurteilt und gegebenenfalls die Indikation zu regelmäßig erforderlichen Screeninguntersuchungen gestellt werden. Bei asymptomatischen Patienten sollte eine MEN1 Genanalyse nur im Rahmen des Familienscreenings durchgeführt werden. Zunächst sollten alle erstgradigen Verwandten des Patienten, bei denen ein Erkrankungsrisiko von 50% besteht, untersucht werden. Bei jedem identifizierten Genträger werden wiederum alle erstgradig Verwandten getestet. Mit Hilfe der Genanalyse kann das klinische Follow-up auf Risikoindividuen beschränkt werden, während Familienmitglieder ohne Mutation keiner regelmäßigen endokrinologischen Kontrolle bedürfen und damit von unnötigen Screeninguntersuchungen befreit sind. Die Anzahl der in einer Familie langfristig zu betreuenden Individuen reduziert sich durch die Genanalyse auf die Hälfte.⁶⁰ Ein weiterer Vorteil der genetischen Familienanamnese ergibt sich letztlich aus der Möglichkeit zur Früherkennung und Behandlung zu einem Zeitpunkt, an dem noch keine klinisch relevanten Folgeerkrankungen des MEN1 Syndroms zu befürchten sind. Durch Identifizierung der familientypischen MEN1 Mutation beim Indexpatienten wird die genetische Untersuchung technisch vereinfacht, da sich die Suche auf dem MEN1 Gen auf einen kleinen Abschnitt beschränken kann. Die regelmäßige Untersuchung und Betreuung von MEN1 Patienten und Mutationsträgern dient der frühzeitigen Erkennung und Behandlung MEN1 assoziierter Tumoren, Funktionsstörungen und deren Folgeerkrankungen, z.B. Hypophyseninsuffizienz nach Adenomoperation oder Diabetes mellitus nach Pankreasresektion.⁶⁰ Bei asymptomatischen Genträgern ist ein biochemisches Screening alle 12 Monate, und bildgebende radiologische Untersuchungen alle 3 Jahre ausreichend. Patienten die bereits erkrankt sind, sollten nach individueller Indikation betreut werden. Das jährliche Screening sollte mindestens die Laboruntersuchungen von Calcium, Parathormon, Gastrin und Prolaktin umfassen. Wegen der geringen Strahlenbelastung wird eine jährliche Oberbauchsonographie zur Beurteilung des

Pankreas empfohlen. Alle drei Jahre sollte eine Computertomographie des Oberbauches, eine MRT Untersuchung der Hypophysenregion und Thoraxaufnahmen zur Identifizierung eines Thymus-oder Bronchialkarzinoids durchgeführt werden.³⁹ Pathologische Befunde sollten Ausgangspunkt für weitere diagnostische Maßnahmen sein.⁶⁰

In zweifelhaften Fällen einer MEN1 Erkrankung, ohne eine Mutation im MEN1 Gen, können zufällige Übereinstimmungen mit dem typischen Krankheitsbild eine mögliche Erklärung sein. Phänokopien und ungewöhnliche Variationen der MEN1 zeigen häufig gemeinsame Tumoren wie Nebenschilddrüsentumoren und Prolaktinome, die sich durch genetische Analysen differenzieren lassen.

Der familiäre isolierte Hyperparathyreoidismus (FIHPT) ist eine seltene vererbare Erkrankung. Sie ist durch das isolierte Auftreten von Parathyreoidtumoren ohne die Entwicklung weiterer endokriner Tumoren charakterisiert.¹²⁴ Linkage Analysen lassen vermuten, daß verschiedene Genotypen zum selben Phänotyp des primären Hyperparathyreoidismus führen können. Familiär vererbare Syndrome, die mit einem pHPT assoziiert sind, sind MEN1, MEN2 und Hyperparathyroidismus-jaw Tumor Syndrom (HPT-JT). Da der primäre Hyperparathyreoidismus die häufigste Manifestation und Erstmanifestation der MEN1 ist, kann ein familiärer isolierter pHPT eine mögliche Variante oder ein frühes Stadium der MEN1 sein.¹³⁵ Eine MEN1 Mutation wurde bei etwa 20% der beschriebenen FIHPT Patienten gefunden.^{2,12,62,121,124} Wichtig ist diese Unterscheidung vor allem im Hinblick auf das Screening, die therapeutischen Strategien und die Nachsorge der Patienten. Den ersten Nachweis für Alterationen in der 11q13 Region in einer großen Familie mit isoliertem pHPT demonstrierten Kassem et al. in einer Untersuchung 1994.⁶² Keimbahnmutationen, die in anderen großen Familien mit isoliertem pHPT durch Analysen von Teh, Ohye und Fujimori et al. gefunden wurden, unterstützten die Theorie, daß ein familiärer isolierter pHPT auch eine Variante oder ein frühes Stadium der MEN1 sein können.^{40,93,124,130} Statistische Vergleiche zwischen Familien mit FIHPT und Familien mit zwei oder mehr MEN1 assoziierten Endokrinopathien, die 2001 an der Universität in Leipzig durchgeführt wurden, zeigten signifikante Unterschiede.⁸⁴ In Familien mit FIHPT konnten missense/ in-frame Mutationen in 87,5% der Fälle gefunden werden. In Familien mit Befall mehrerer endokriner Drüsen konnten diese Mutationstypen

viel seltener (21-34%, $P < 0.05$) identifiziert werden. In dieser Studie repräsentiert sich der FIHPT als eine Teilvariante der MEN1, die häufig durch missense/ in-frame Mutationen verursacht wird.⁸⁴ Zu gleichen Ergebnissen kommen auch die Mitarbeiter von Pannett et al. bei einer 2003 veröffentlichten Vergleichsstudie zwischen dem FIPHT und der MEN1 aus Großbritannien.⁹⁶ Weitere Follow-up-Untersuchungen der Familien mit primärem Hyperparathyreoidismus werden klären, ob Keimbahnmutationen auf 11q13 zu einem FIHPT oder einer MEN1 führen.

Die meisten Hypophysentumoren der MEN1 sind Prolaktinome. Die sogenannte Burin Variante der MEN1 in Neufundland zeigt eine hohe Prävalenz der Parathyreoidtumoren und der Prolaktinome und ist mit MEN1 Mutationen assoziiert.⁴⁰ Mutationsanalysen in Familien mit pHPT und Prolaktinomen ohne weitere MEN1 verwandte Tumoren zeigten unterschiedliche Ergebnisse. Manche Analysen zeigen LOH („loss of heterozygosity or allelic loss“) in einem Teil der sporadischen Hypophysentumoren, inaktivierende Mutationen des Tumorsuppressorgens Menin sind jedoch selten.³⁸ Genuntersuchungen in Studien von Giraud et al. und Tanaka et al. identifizierten nur in der Hälfte der untersuchten Fälle Keimbahnmutationen im MEN1 Gen.^{46,121} In anderen Studien konnten keine Keimbahnmutationen in Familien mit isoliertem primärem Hyperparathyreoidismus oder isolierten Hypophysentumoren auf dem MEN1 Gen gefunden werden.¹²⁰ Diese Studien verdeutlichen, daß die genetischen Ursachen für die Entwicklung erblicher oder sporadischer Hypophysentumoren unterschiedlich sind. Mutationen in anderen Tumorsuppressorgenen, außerhalb des 11q13 Locus, sind wahrscheinlich in die Entwicklung dieser beiden Phänokopien involviert.^{41,79,100,121,143}

Genetische Screeninguntersuchungen ermöglichen die Identifikation von MEN1 Risikopatienten und eine frühe Diagnose der Mutationsträger, unabhängig vom Alter der zu untersuchenden Person. Ein besseres Verständnis der altersbezogenen Penetranz der MEN1 kann die Effizienz der biochemischen und genetischen Screeninguntersuchungen erhöhen.^{94,127,142} Sie ermöglichen, die Spezifität biochemischer und klinischer Marker zu beurteilen und erleichtern die Differenzierung zwischen klinischen und biochemischen Kennzeichen, die sinnvolle Parameter für das Follow-up sein können.¹³⁸ Das Alter der Patienten bei Erstmanifestation eines Tumors, der durch Symptome oder biochemisches

Screening erkannt wurde, reichte in unserem Datenmaterial von 8 bis 82 Jahren. Die Analysen unserer Patientendaten zur altersbezogenen Penetranz (Trump et al.: die Proportion der Mutationsträger, welche in einem bestimmten Alter Symptome oder andere Zeichen der MEN1 Krankheit aufweisen¹²⁸) der MEN1 zeigten einen deutlichen Anstieg der Anzahl der erkrankten Personen mit zunehmendem Alter: 10%, 35%, 67%, 81% und 100% der MEN1 Mutationsträger erkrankten bis zum Alter von 20, 30, 40, 50 und 65 Jahren an MEN1. Vergleicht man unsere Analysen mit den Beobachtungen von Trump, Thakker and Bassett et al. (50 Jahre- 100% Penetranz) so zeigt sich, daß die Patienten in unserer Studie bei Vorliegen einer Mutation im MEN1 Gen später erkrankten. D.h. im Alter von 50 Jahren waren bei uns „nur“ 81% erkrankt. Die volle Penetranz zeigte sich in unserer Studie bei den Patienten, die über 65 Jahre alt waren.^{9,17,78,128} Diese Ergebnisse verdeutlichen, daß im Hinblick auf die zeitliche Begrenzung der Screeninguntersuchungen im Leben eines MEN1 Patienten keine sichere Grenzlinie gezogen werden kann. Jährliche Screeninguntersuchungen sollten nach unserer Meinung zeitlebens fortgesetzt werden. MEN1 kann durch ein Übermaß an Hormonproduktion charakterisiert sein (Prolaktin, Parathormon, Gastrin etc.) mit exzellenten therapeutischen Möglichkeiten, aber auch als ein Syndrom mit manchmal tödlichem Ausgang, bestimmt durch das Auftreten maligner enteropankreatischer neuroendokriner Tumoren oder Karzinoide. In beiden Fällen ist jedoch eine frühe Diagnosestellung von entscheidender Wichtigkeit. Intensive jährliche Screeninguntersuchungen der Mutationsträger und, im Falle einer Konversion von einem nicht klinisch Betroffenen zum Erkrankten, ermöglichen eine frühe therapeutische Intervention bei Hormonüberproduktion und Tumoren und können die Morbidität und Mortalität reduzieren.

Bisher wird die Frage der Altersbegrenzung genetischer Screeninguntersuchungen bei Jugendlichen unter 18 Jahren kontrovers diskutiert.^{78,128} Waterlot et al. untersuchten in einer Studie von 91 MEN1 Familienmitgliedern die Nützlichkeit der genetischen Screeninguntersuchungen.¹³⁸ Besonderes Augenmerk wurde dabei auf Personen gelegt, die noch nicht erkrankt waren. Genetisches Screening ermöglichte die Evaluation der altersbezogenen Penetranz dieser Krankheit in der dritten Generation. Beispielsweise konnten bei Jugendlichen bereits im Alter von 14, 15 und 17 Jahren durch jährliches Screening erste klinische Symptome festgestellt werden. Ein im Dezember 2002 veröffentlichter Artikel von Oiwa et al.

berichtet über ein 14- jähriges Mädchen und einen 16- jährigen Jungen, die beide an einem Prolaktin produzierendem Hypophysentumor erkrankt waren.⁹² Ein Familienscreening zeigte, daß weitere Familienmitglieder erhöhte Prolaktinwerte zeigten. Eine Therapie der Kinder mit Bromocriptin bewirkte eine deutlichen Rückgang der Prolaktinwerte und der Tumorgroße.⁹² Diese Studien verdeutlichen den Nutzen eines frühen Screenings der Familienmitglieder auch bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren mit MEN1.

Aufgrund des autosomal dominanten Erbganges erkranken Kinder von MEN1 Patienten mit einer 50%igen Wahrscheinlichkeit. Durch genetische Analysen wird es möglich, die Mutationsträger unter den Familienangehörigen zu identifizieren. In Anbetracht der teilweise geringen therapeutischen Interventionsmöglichkeiten und der starken psychischen Belastung durch jährliche Screeninguntersuchungen, stellt sich die Frage, ob die Entscheidung über eine genetische Mutationsanalyse erst nach dem vollendeten 18. Lebensjahr fallen sollte. Andererseits kann ein negatives Ergebnis der genetischen Analyse die Person beruhigen und erspart unnötige Zeit und Kosten der Follow- up Untersuchungen. In unserer Studie fanden sich 17 Patienten, die unter bzw. genau 18 Jahre alt waren. Über 75% der Kinder waren von mehreren Organmanifestationen betroffen. Bei 41% der erkrankten Kinder war ein gastroenteropankreatischer Tumor die Erstmanifestation. Die altersbezogene Penetranz unserer Studien zeigte zudem eine 10%ige Betroffenheit bei Jugendlichen unter 20 Jahren und belegt somit, daß die Notwendigkeit frühzeitiger Screeninguntersuchungen bei Risikopatienten nach wie vor zu diskutieren ist. Pädiatrische Endokrinologen sollten durch die Möglichkeit der genetischen Frühuntersuchung und das mögliche Auftreten von klinischen Symptomen auf das Management der MEN1 bei Kindern und Jugendlichen vorbereitet sein. Eine Veröffentlichung von Johnston et al. 2001 gibt einen Überblick über die möglichen Ausprägungen der MEN1 und anderer vererbbarer Tumorsyndrome und das entsprechende Screening im Kindesalter.⁵⁸ Die Ergebnisse der klinischen Analysen unserer 419 untersuchten MEN1 Patienten und Familienmitglieder bestätigen und erweitern die Beobachtungen anderer Studien.^{13,17,23,50,78,94,114,134,142} Sie ermöglichen einerseits eine genauere Spezifizierung und Charakterisierung der MEN1, andererseits demonstrieren sie die große klinische Variabilität dieser seltenen Erkrankung.

Das Durchschnittsalter unserer Patienten lag bei 45 Jahren. Erste klinische Symptome der MEN1 traten bei der Mehrzahl unserer Patienten im 40. Lebensjahr auf. Dies Ergebnisse entsprechen denen zahlreicher vorangegangener klinischer Studien z.B. von Calender, Bassett und Trump.^{9,17,77,78,94,128,134,142} Das Durchschnittsalter bei Erstmanifestation der familiären MEN1 Fälle war im Vergleich zu den isolierten MEN1 Patienten niedriger.¹²⁸ Dies könnte verschiedene Ursachen haben. Oft werden Kranke, auch wenn sie an seltenen Krankheiten leiden, primär durch Hausärzte betreut. Durch unzureichende Kenntnis über die komplexen Zusammenhänge und die hohe Variabilität der MEN1 können die Symptome eines Patienten falsch beurteilt, oder erst spät erkannt und einer MEN1 zugeordnet werden. Die Diagnose einer solchen Krankheit kann über mehrere Jahrzehnte verzögert werden, da milde Symptome oder stille Tumoren häufig nur durch Routineuntersuchungen entdeckt werden. Auch Hormonexzesse und frühe neoplastische Veränderungen können über Jahre hinweg asymptomatisch bleiben. Die Familienmitglieder eines MEN1 Patienten können sich dagegen früher und gezielter den entsprechenden genetischen, biochemischen oder morphologischen Untersuchungen unterziehen. Somit treten biochemische Veränderungen im Blut meist früher in Erscheinung, als sie anhand von Symptomen erkannt werden können. Entsprechend frühzeitige Therapiemaßnahmen können sich positiv auf die Heilungschancen der unterschiedlichen MEN1 Manifestationen auswirken.

Unsere Studie zeigte eine ungleiche Geschlechterverteilung (Frauen>>Männer). Die Analyse der Geschlechterverteilung der symptomatischen Patienten erbrachte einen signifikant höheren Frauenanteil. Das gleiche Ergebnis erhielt Trump in seiner Studie.¹²⁸ Dies weist auf einen höheren Frauenanteil unter den MEN1 Patienten hin, der sich allerdings nicht mit dem autosomal dominanten Erbgang der Erkrankung vereinbaren läßt. Eine mögliche Erklärung hierfür wären beispielsweise die Hypophysentumoren. Prolaktinome können z.B. Menstruationsstörungen bis hin zur Amenorrhoe verursachen, und werden daher von Frauen als drastisch empfunden. Bei Männern führen diese Tumoren zu Libidoverlust oder Impotenz, diese werden aus Schamgefühl oder anderen Gründen oftmals verdrängt oder verharmlost. In einer Studie von Calender 1995 fand sich eine höhere Prävalenz des Männeranteils, was eher eine zufällige Häufung der Erkrankung beim einen oder anderen Geschlechts vermuten läßt.¹⁷

Die Analysen unserer Daten zur Organbeteiligung aller symptomatischen oder durch Screening entdeckten Patienten entsprechen weitgehend den Literaturangaben.^{13,17,23,65,78,94,114,142} Der primäre Hyperparathyreoidismus ist die häufigste Organmanifestation bei 89% der Patienten.^{17,78,128} Gastroenteropankreatische Tumoren traten bei 54%, Hypophysenvorderlappenadenome bei 45% und Nebennierenrindentumoren bei 19% der MEN1 Patienten auf.^{17,65,78,128} Dabei scheinen die Nebennierenrindentumoren einen weit größeren Stellenwert einzunehmen, als bisher angenommen wurde.^{8,24} Barzon et al. untersuchten in einer Studie über adrenale Tumoren und deren möglichen ursächlichen Zusammenhang mit einer hormonellen Hypersekretion der Pankreastumore bei MEN1.⁸ Die Entstehung der adrenalen Tumoren bei MEN1 bleibt jedoch weiterhin unklar, denn Barzon konnte keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem hormonalen Muster und dem Phänotyp der adrenalen Tumoren finden. Er beschreibt eine Population von 35% der Nebennierentumoren bei den untersuchten MEN1 Patienten.⁸ 58% der 57 Nebennierenrindentumoren unserer Patienten waren mit einem GEP Tumor assoziiert. Ein weiterer Zusammenhang zwischen diesen beiden Tumoren konnte bei unseren Untersuchungen nicht gefunden werden. Die Karzinoide von Thymus und Lunge bestätigen sich in unseren Analysen als seltene Tumoren (8%), von denen etwa die Hälfte maligne Karzinoide sind.^{17,78,128} Die Gastrinome (39%) und Insulinome (32%) waren die häufigsten der gastroenteropankreatischen Tumoren in unserem Kollektiv. Die klinischen Studien von Calender, Trump und Marx beschreiben dies ebenso, jedoch lagen dort die Prozentzahlen sehr viel weiter auseinander (Gastrinome 65% bzw. 63%, Insulinome 24% bzw. 27%). Glukagonome, Vipome, Mischtumoren, Karzinoide und inaktive Pankreastumoren traten selten auf.^{17,78,128} Die hormoninaktiven Pankreastumoren werden teilweise erst zufällig bei Routineuntersuchungen wie Computertomographie oder Magnetresonanztomographie entdeckt. Da sie erst spät oder gar keine Symptome verursachen, bleiben sie teilweise unentdeckt und werden möglicherweise deshalb seltener beschrieben. Unsere Untersuchungen bestätigen die Prolaktinome (47%) als die häufigsten Tumoren der Hypophysenvorderlappenadenome. STH-produzierende (18%) und hormoninaktive Hypophysenadenome (17%) traten weit häufiger, als ACTH-produzierende Tumore (5%) oder Mischtumore (3%) auf. Entgegen bisheriger

Beschreibungen sollten nach unserer Meinung die STH- produzierenden Adenome und hormoninaktiven Tumoren nicht zu den seltenen Hypophysentumoren gezählt werden.^{17,78} Die häufigste Kombination der Organmanifestationen war das Auftreten eines pHPT und eines GEP Tumors bei 67 (22%) Patienten. Möglicherweise besteht hier ein Zusammenhang, denn extrazellulär erhöhte Kalziumkonzentrationen können die Sekretion von Gastrin durch die Gastrinome steigern und somit möglicherweise das Wachstum dieser Tumoren induzieren. Untersuchungen, die einen signifikanten Beweis für einen direkten Zusammenhang zwischen einem erhöhten Serumkalziumwert und dem Wachstum von Gastrinomen zeigen, fehlen bisher.⁴⁸ Fast ebenso häufig war ein pHPT mit einem HVA bei 54 (18%) Patienten kombiniert. Gleiche Angaben fanden sich auch bei Calender.¹⁷ Auch das gemeinsame Auftreten der drei charakteristischen Organmanifestationen einer MEN1 (pHPT, GEP und HVA) konnte bei 42 (14%) Patienten festgestellt werden.

Bisher wurden verschiedene Hauttumoren, wie multiple Angiofibrome des Gesichtes, Kollagenome und Lipome den nicht charakteristischen Symptomen der MEN1 zugeordnet. Die Berichte über ein signifikantes Auftreten eben dieser Tumoren häufen sich in den letzten Jahren.^{72,89,95,107} Die Lipome bestätigten sich in einigen Studien als eine wirkliche Expression der MEN1.⁹⁵ Darling et al. untersuchten Hautläsionen von MEN1 Patienten und fanden den Verlust beider Allele im MEN1 Gen. Diese Ergebnisse lassen vermuten, daß ein Funktionsverlust des genetischen Wildtyps eine Rolle bei der Entwicklung von Angiofibromen, Kollagenomen und Lipomen der MEN1 Patienten spielt.²⁹ Wissenschaftler aus Japan identifizierten in einer Studie aus Japan sogar 43% der MEN1 Patienten mit Angiofibromen.¹⁰⁷ Das MEN1 Gen scheint auch für die Tumorentstehung einer Untergruppe der malignen Melanome verantwortlich zu sein.⁸⁹ Unsere Analysen identifizierten 4% der MEN1 Patienten mit Lipomen. Gezielte Follow up`s der Daten im MEN1 Register werden diese Zahl vermutlich noch ansteigen lassen.

Eine Publikation von 2003 berichtet über einen Patienten mit einem Astrozytom Grad II und einer Mutation im MEN1 Gen.⁶¹ Dieser Tumor repräsentiert einen neuen, nicht endokrinen MEN1 Phänotyp. Auch von MEN1 Patienten mit Schilddrüsentumoren und Leiomyomen des Ösophagus und des Uterus ist berichtet worden.^{82,136} Diese Berichte verdeutlichen die grosse Variation in der

klinischen Ausbildung des MEN1 Phänotyps, dennoch gehören diese Tumoren zu den seltenen Krankheitsbildern der MEN1.

Bei rund 90% aller bisher beschriebenen MEN1 Patienten entwickelten sich die Nebenschilddrüsentumoren als häufigste und erste Organmanifestation.

^{17,25,77,78,94,113,122,133} Die Patienten, bei denen das Jahr der Erstmanifestation eines oder mehrerer Tumoren exakt zu ermitteln war, lag im Durchschnitt bei etwa 40 Jahren, jedoch zeigten nur 45% einen pHPT als Erstmanifestation, 26% entwickelten als erstes einen GEP Tumor und 22% einen Hypophysentumor. Diese Resultate differieren erheblich von anderen bisher in der Literatur beschriebenen retrospektiven Analysen, bei denen ein pHPT mit knapp 90% Ersterkrankung einen weit wichtigeren Stellenwert hatte.^{78,94,127,142} So postulierten

manche Autoren sogar, daß eine Prozentzahl von 90% aller MEN1 Patienten mit einem pHPT als erste Organmanifestation, das routinemäßige Screening nach anderen Tumoren, wie Pankreastumoren oder Hypophysentumoren überflüssig machen.⁷⁸ Nach Trump et al. sollten vor allem die Serum Kalzium- und Prolaktinkonzentrationen von allen asymptomatischen Risikopatienten bestimmt werden, da Parathyreoidtumoren oder Prolaktinome allein oder in Kombination zu

97,7% der MEN1 Patienten erscheinen.¹²⁸ Nach unserer Meinung kann die Ausprägung einer MEN1 Erkrankung beträchtlich von dem bestehenden Muster abweichen. Unsere Ergebnisse führen uns zu dem Schluß, daß ein pHPT nicht routinemäßig vor anderen Tumoren einer MEN1 manifest wird. Sollte bei Screeninguntersuchungen ein pHPT ausgeschlossen werden, darf dies nicht als Ausschlußkriterium für eine MEN1 Erkrankung gewertet werden.⁴⁷ Die Suche nach anderen MEN1 assoziierten Tumoren muß Inhalt jeder Screeninguntersuchung im Rahmen der MEN1 Erkrankung sein. Endokrine Neoplasien der Hypophyse (22%), vor allem die Prolaktinome und Neoplasien des endokrinen Pankreas (26%), besonders die Gastrinome und Insulinome sind zwar weniger prävalent als die Nebenschilddrüsentumoren, jedoch verdeutlichen diese Prozentzahlen die Notwendigkeit, daß diese Tumoren bei allen Screeninguntersuchungen keinesfalls außer acht gelassen werden dürfen. Wir empfehlen allen Patienten, bei denen ein endokriner Pankreastumor festgestellt wird, ein Screening nach möglichen Organmanifestationen einer MEN1.

Ein umfassendes Screeningprogramm der Patienten mit, bzw. mit Verdacht auf eine MEN1 Erkrankung beinhaltet mannigfaltige Laboruntersuchungen und

bildgebende Verfahren. Die Untersuchungen bei Genträgern und Risikopatienten erfolgen meistens ab dem 12. bis 16. Lebensjahr. Anlageträger können in der Regel vor Ausbruch der Erkrankung biochemisch erkannt werden. Eine Hyperkalzämie und ein erhöhtes Parathormon weisen auf einen primären Hyperparathyreoidismus hin. Bei Hypophysentumoren ist vorwiegend der Nachweis von erhöhten Prolaktin- oder Wachstumshormonspiegeln (STH und/ oder IGF-1-Spiegel) wegweisend. Ein Cushing- Syndrom wird durch einen Dexamethasontest und die Bestimmung des freien Cortisols im 24-h-Urin gesichert. Die Diagnose der gastroenteropankreatischen Tumoren gelingt durch die Bestimmung der Serumwerte von Gastrin, Insulin, Glukagon, VIP u.a., gegebenenfalls können standardisierte Mahlzeit- Stimulationstests mit Messung von Pankreatischem Polypeptid (PP) hinzugezogen werden. Die Bestimmung von Markern für endokrine Tumoren wie Chromogranin A im Serum mit einer Sensitivität von bis zu 60% ist sinnvoll. Wegen des geringen Aufwandes und fehlender Strahlenbelastung ist darüberhinaus eine jährliche abdominelle Sonographie zu empfehlen, die zur Beurteilung des Pankreas streng nüchtern durchgeführt werden sollte. Bei begründetem klinischem Verdacht auf ein MEN1 Syndrom bietet sich als sensitives bildgebendes Verfahren die Ganzkörper-Somatostatinrezeptor- Szintigraphie an. Ergänzt wird die Szintigraphie durch Sonographie, Endosonographie, Computertomographie und/ oder Magnetresonanztomographie. Die Erkennung durch bildgebende Verfahren setzt allerdings eine Mindestgröße der Tumoren in Hypophyse, Nebenschilddrüsen und Pankreas voraus.

Patienten mit MEN1 stellen eine außergewöhnliche Herausforderung an die Chirurgen dar. Die chirurgische Therapie der verschiedenen endokrinen Läsionen sollte dabei von Spezialisten ausgeführt werden, wobei die Frage nach der erfolgreichsten Methode und dem besten Zeitpunkt immer wieder Diskussionen entfacht. Um Verwirrungen innerhalb der betroffenen Familien zu vermeiden, ist es nötig, klare und allgemein gültige Richtlinien bezüglich der Identifizierung, der Therapie und der Follow up- Untersuchungen zu erstellen. Es erfordert eine enge Zusammenarbeit von Endokrinologen, Onkologen, Chirurgen, Pathologen, Psychologen und Genetikern, um solche Leitlinien zu etablieren und zu verifizieren.²³ Der optimale Zeitpunkt und die Verfahrensweise bei der operativen Therapie des pHPT bei MEN1 Patienten ist nach wie vor umstritten. Die

Differenzen basieren hierbei hauptsächlich auf dem Alter und den vorhandenen Symptomen des Patienten. Es gibt Argumente dafür, daß Parathyreoidektomien bei Patienten mit Nierensteinen durchgeführt werden sollten, obwohl die meisten dieser Patienten bis zum Zeitpunkt der Screeninguntersuchungen nur minimal oder gar nicht an Symptomen leiden.¹⁴⁰ Eine häufige und frühe Komplikation des pHPT bei MEN1 ist auch eine Osteoporose. Durch eine frühe Intervention und die Korrektur des Hyperparathyreoidismus wird einer schleichenden chronischen Knochendemineralisation vorgebeugt, und es kann somit entscheidend zu einer Optimierung der Knochenmineralisationsdichte beigetragen werden.¹⁴ Zudem zeigen Studien, daß Patienten mit pHPT gegenüber Kontrollgruppen eine höhere Letalität aufweisen, die hauptsächlich in Zusammenhang mit vaskulären und kardiovaskulären Erkrankungen steht.¹⁴⁰ Die hohe postoperative Rezidivrate von etwa 50% nach 8-10 Jahren ist ein Charakteristikum des primären Hyperparathyreoidismus bei MEN1.¹⁰² Typischerweise ist der primäre Hyperparathyreoidismus bei MEN1 multiglandulär, so daß Operationen, bei denen weniger als 3,5 Epithelkörperchen entfernt werden, wenig erfolgversprechend sind. Die meisten Autoren befürworten eine Therapie des pHPT bei MEN1 durch subtotale Parathyreoidektomie, da nach dieser Operation das Risiko einer permanenten Hypokalzämie nicht erhöht ist.³⁶ Andere Studien über die Rezidivrate bei MEN1 besagen jedoch, daß auch bei subtotaler Operation das Risiko eines Rezidives erhöht ist.^{5,109,140} Unsere Analysen von fast 200 operierten Patienten über einen Beobachtungszeitraum von durchschnittlich 25 Jahren zeigten nicht nur einen wesentlich geringeren Prozentsatz der Rezidivraten eines pHPT nach subtotaler oder totaler Epithelkörperchenresektion gegenüber weniger radikalen Methoden, sondern die eindeutig größte Erfolgsquote nach totaler Nebenschilddrüsenentfernung mit autologer Transplantation gegenüber der subtotalen Operation. Wir empfehlen daher die totale Parathyreoidektomie als die erfolgversprechendste Operationsmethode eines pHPT bei MEN1 Patienten.

Typischerweise manifestieren sich die Tumoren der MEN1 bis zu zwei Jahrzehnte früher als die sporadischen Tumoren. Aufgrund der Multiziplicität der Neoplasien und der hohen Rate an postoperativen Rezidiven sind eine Menge an speziellen Methoden zur prä- und intraoperativen Tumorlokalisation entwickelt worden. Die endokrinen pankreatischen Tumoren sind eine signifikante Ursache für die krankheitsbezogene Mortalitätsrate bei MEN1. Die Behandlung der

gastroenteropankreatischen Tumoren ist sehr unterschiedlich.¹¹⁹ Eine komplette operative Resektion der symptomatischen Gastrinome und Insulinome ist die einzige kurative Behandlung dieser Tumoren. Ein einheitliches Management der asymptomatischen Tumoren hat sich bisher nicht etabliert. Eine Studie der Universität Düsseldorf analysierte die Ergebnisse von 65 operierten Patienten mit Insulinomen.⁵³ Diese demonstrierten eine niedrigere Komplikationsrate der Pankreaskopfresektion gegenüber der Tumorenukleation. MEN1 Patienten mit multiplen Insulinomen und große, maligne und in Nachbarschaft des Duktus pancreaticus liegende Tumoren sollten durch Pankreaskopfresektion therapiert werden. Bei den Pankeaskopftumoren wäre eine Pankreatikoduodenektomie möglich.⁵³ Untersuchungen aus Frankreich von 44 operierten MEN1 Patienten mit Insulinomen erbrachten andere Ergebnisse. Die subtotale Pankreatektomie und Enukeation der Läsionen im Pankreaskopf war hier die Therapie der Wahl. Sie zeigte die besten Ergebnisse nach einem Follow-up über 10 Jahre. Zudem erlaubt diese Prozedur weniger aufwendige präoperative bildgebende Investitionen, da die Tumorsuche auf den Pankreaskopf beschränkt bleibt. Präoperative und intraoperative Ultraschalluntersuchungen wurden hier angewandt.²⁷ Die größte Gefahr der asymptomatischen Pankreastumoren liegt in ihrer möglichen malignen Transformation. Obwohl es keine Möglichkeiten gibt, dies vorher festzustellen, so scheint die Größe des Tumors mit seinem malignen Potential zu korrelieren.¹⁰⁸ Durch die Verbesserung der präoperativen bildgebenden Verfahren und intraoperativer Lokalisationstechniken können diese Tumoren zunehmend besser erkannt und im gesunden Gewebe entfernt werden.

Nach einer Studie von Gauger et al.⁴³ kann ein frühes und aggressives Screening mit Hilfe der Anwendung der endoskopischen Ultrasonographie die Pankreatischen Endokrinen Tumoren auch in bisher nicht symptomatischen Patienten identifizieren. Die Erkennung der Tumoren in einem frühen Stadium, vor der Entwicklung von Symptomen, Lymphknoten- oder Lebermetastasen, erleichtern die chirurgische Therapie und verbessern die Prognose des Patienten.⁴³ Eine Operation richtet sich gegen die unkontrollierte Ausschüttung von Hormonen und gegen das maligne Potential der pankreatischen und duodenalen Tumoren. Dazu gehören die distale Pankreatektomie, Enukeation der Läsionen im Pankreaskopf, und die Duodenektomie mit Resektion der Gastrinome.⁴² Nach einer Studie von Azimuddin über neuroendokrine pankreatische Tumoren sollten

Patienten mit bereits vorhandenen Lebermetastasen bei Diagnosestellung initial abwartend beobachtet werden.⁶ Im Hinblick auf den langen und trägen Verlauf der Krankheit ist eine medikamentöse Therapie der Symptome indiziert. Die hepatische arterielle Embolisation ist die bevorzugte palliative Maßnahme, um den Schmerz und durch Hormonüberproduktion verursachte Symptome zu lindern. Eine kurative hepatische Resektion ist in Einzelfällen möglich.⁶ In vielen Untersuchungen werden bisher erfolgreiche Operationsmethoden bezüglich des Zollinger-Ellison Syndroms und einer Tumorgröße von mindestens 3 cm noch unterschiedlich diskutiert.^{16,90} Eine Studie von Gadiot et al. zeigte, daß große Pankreastumoren mit großer Wahrscheinlichkeit Lebermetastasen entwickeln, und eine Operation scheint dem nicht vorbeugen zu können.^{16,75} In anderen Studien über das Verhalten der Pankreastumoren bei MEN1, wie die von Gibril et al. im November 2001 besagen, daß die Größe des Tumors nicht allein für das metastasierende Potential des Tumors entscheidend ist. Gibril et al. untersuchten Patienten mit MEN1 und Zollinger- Ellison- Syndrom.⁴⁴ Ein aggressives Tumorwachstum war mit einer erhöhten Gastrinausschüttung und einer großen Tumorausbreitung assoziiert. Patienten mit Lebermetastasen und aggressivem Tumorwachstum unterschieden sich stark von denen mit Lebermetastasen aber nicht aggressivem Wachstum hinsichtlich dem Manifestations- bzw. Diagnosealter der Patienten und der Tumorgröße. Die Überlebensrate der Patienten mit aggressiv wachsenden Pankreastumoren war gegenüber denen mit oder auch ohne Lebermetastasen, jedoch ohne aggressive Tumorausbreitung, signifikant reduziert ($P=0.0012$).⁴⁴ Bei der Frage nach der geeignetsten Operationsmethode und dem günstigsten Zeitpunkt kommt es demzufolge nicht nur auf den Grad der Metastasierung, sondern auch auf das Wachstumsverhalten des Tumors im Gewebe an. Deshalb ist es wichtig, nach klinischen Faktoren zu suchen, die die Identifizierung der Risikogruppen mit aggressiv wachsenden Pankreastumoren erleichtern, und somit eine frühe radikale Tumorthherapie ermöglichen. Eine ebenfalls Ende 2001 herausgegebene Studie über Patienten mit MEN1 und ZES der Gruppe von Norton et al. zeigte, daß nahezu 40% der untersuchten Patienten mit MEN1 und ZES unter einer fortgeschrittenen Erkrankung leiden, ohne Fernmetastasen zu entwickeln.⁹¹ Trotz der Multizentrität der Tumoren und einer 70%igen Inzidenz von lokalen Lymphknotenmetastasen, konnten diese Tumoren ohne Todesfolge und mit einer

ähnlichen Komplikationsrate wie die lokal begrenzten Tumoren operiert werden. Sie machten deutlich, daß durch eine frühe chirurgische Intervention die Überlebensrate bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung und bei Patienten mit kleineren Tumoren gleich bleibt.⁹¹ Eine Studie aus Marburg analysierte 21 MEN1 Patienten mit pankreatikoduodenalen endokrinen Tumoren.⁷ Sie beschrieben eine signifikant erhöhte Rate der malignen Pankreasumoren bei Patienten, deren Mutationen im MEN1 Gen in Exon 2,9 und 10 lagen.⁷ Weiterhin beschrieben Bartsch et al., daß Mutationen zwischen Exon 3-8 wahrscheinlich zu milden oder nicht aggressiven Tumoren führen, und daher asymptomatischen Tumoren mit einem Genotyp zwischen Exon 3-8 zurückhaltend bzw. abwartend behandelt werden können.⁷ Wir analysierten 113 GEP Tumoren bei denen Mutationen im MEN1 Gen gefunden worden waren. Sowohl die malignen als auch die benignen Tumoren zeigten keine signifikante Häufung in einem oder mehreren Exons. Somit können nach unserer Meinung keine Rückschlüsse von dem Ort der Mutation auf das maligne Verhalten der Tumoren und die entsprechende Therapie gezogen werden. Anhand dieser unterschiedlichen Beispiele zeigt sich, daß der optimale Zeitpunkt und der Umfang einer operativen Therapie der Pankreastumoren bei Patienten mit MEN1 nach wie vor zu untersuchen ist. Bisher ist es nicht möglich, einen einheitlichen operativen Standard zu definieren.

Die beste Therapie der Thymuskarzinome ist heute eine radikale Entfernung des Tumors mit Resektion des peripheren Gewebes und Dissektion der mediastinalen Lymphknoten. Die Effektivität einer Radio- und Chemotherapie ist umstritten. Hirai et al. analysierten die radikale Thymektomie mit anschließender Radiotherapie als eine erfolgversprechende Methode der Thymuskarzinome bei Patienten mit MEN1.⁵⁵

Auch die Letalität der endokrinen Tumoren der MEN1 wird kontrovers diskutiert. Die Uneinigkeit besteht hauptsächlich darin, ob die MEN1 mit einer erhöhten Sterbensrate gegenüber der Normalbevölkerung verbunden ist.^{30,142} Das höchste maligne Potential der MEN1 Tumoren haben die aggressiven pankreatischen Tumoren mit der Bildung von Leberzellmetastasen und die Karzinoide von Lungen, Thymus und enterochromaffinen Zellen.^{11,66,85,123,126} Ebenso wie Burgess et al. und Dohery et al. in ihren Studien beschrieben haben, waren die malignen Pankreastumoren bei 38% die Haupttodesursache unserer analysierten MEN1

Patienten.^{13,33,34} Obwohl es durch eine frühe therapeutische Intervention nicht möglich ist, eine Heilung zu erzielen, so kann in den meisten Fällen eine Verlängerung der Lebenserwartung von ein bis zwei Jahrzehnten erzielt werden, besonders bei Patienten mit Gastrinomen oder hormoninaktiven Tumoren.⁹⁹ Generell sollte jeder endokrine Tumor, z.B. bei Vorliegen eines primären Hyperparathyreoidismus, den behandelnden Arzt dazu veranlassen, nach einer anderen endokrinen Läsion zu suchen und nach einem gehäuften Auftreten mono- oder pluriglandulärer Läsionen bei Familienangehörigen zu fragen.⁴⁹ Wir empfehlen MEN1 Patienten und Familienangehörigen ein möglichst frühzeitiges und umfassendes genetisches und klinisches Screeningprogramm. Eine frühe Intervention im Sinne einer aggressiven operativen Therapie der Pankreastumoren soll die Morbidität und Mortalität dieser erblichen Krankheit so weit wie möglich reduzieren.

Eines der Ziele dieser Studie war es, in einer großen Familie mit bekannter Mutation nach Übereinstimmungen der klinischen Ausprägungen im Krankheitsbild der betroffenen Patienten zu suchen. Die untersuchte Familie 1 wurde über vier Generationen verfolgt und besteht zur Zeit aus 13 Mitgliedern. Sechs Familienmitglieder sind erkrankt. Ein Mitglied wurde positiv genetisch gescreent, zeigt aber noch keine Symptome. Drei Kinder haben ein erhöhtes Risiko Genträger zu sein, sind aber genetisch noch nicht getestet worden. Alle erkrankten Patienten waren Träger der Nonsense Mutation E468X. Insgesamt zeigten alle erkrankten Mitglieder einen primären Hyperparathyreoidismus. An einem gastroenteropankreatischen Tumor erkrankten 80%, und eine Person an einem Hypophysentumor. Einerseits könnte das Phänomen der Antizipation⁴⁵ das frühere Erkrankungsalter der Familienmitglieder der dritten Generation (23 und 31 Jahre), gegenüber Mitgliedern der zweiten Generation (39 und 40 Jahre) erklären, andererseits werden seit der Einführung der genetischen Screeninguntersuchungen die Risikopersonen wesentlich früher erkannt. Erste Krankheitsmanifestationen werden entdeckt, noch bevor diese bei den Genträgern Symptome verursachen. Nach Studien von Skogseid und Lips haben prospektive genetische Screeninguntersuchungen das Alter der Patienten bei Erstmanifestation eines endokrinen Tumors um zwei Jahrzehnte gesenkt.^{73,113} Die MEN1 Erkrankung wird demzufolge nicht eher manifest, sie wird nur früher erkannt. Mit zunehmender Kenntnis der MEN1 sind auch die Screeningmethoden immer

weiter optimiert worden, so daß selbst geringe Veränderungen identifiziert werden können. Einen Überblick über den Verlauf der Krankheit über vier Generationen zu bekommen ist schwierig. Oft sind ältere Familienmitglieder bereits verstorben und Kinder der letzten Generation noch zu jung, um klinische Symptome zu zeigen, wie in unserer untersuchten Familie 1 (siehe Seite 40-42). Genaue Erkrankungsdaten der ersten Generation sind nicht mehr nachvollziehbar. Daher bleibt die Vermutung, daß die Krankheit von Generation zu Generation früher auftritt, eine Tendenz, die es durch weitere Follow- up Studien in dieser Familie 1 oder anderen Familien noch zu beweisen gilt. Eine Häufung von GEP Tumoren scheint in Familie 1 (siehe Seite 40-42) auffällig zu sein, jedoch manifestierte sich ein derartiger Tumor bei den Einzelnen auf die unterschiedlichste Art und Weise. Die Tumoren produzierten nicht nur unterschiedliche Hormone, sondern differierten insgesamt in der Schwere der Erkrankung. Bei der Betrachtung anderer größerer Familien unserer Studie zeigte sich ein weites Spektrum der klinischen Symptome und des Alters bei Erstmanifestation. In einer Studie von spanischen Wissenschaftlern wurde eine Familie von 15 Mitgliedern untersucht, 11 davon zeigten Krankheitssymptome.¹³² Genetische Analysen identifizierten alle Mitglieder dieser Familie als Träger einer nonsense Mutation. Bei allen Mitgliedern fanden sich unterschiedliche klinische Symptome und Tumoren, und auch das Alter bei Erstmanifestation differierte erheblich.¹³² Eine Gruppe von japanischen Wissenschaftlern beschrieben kürzlich eine MEN1 Familie mit 11 Mitgliedern.⁸⁷ Zwei davon waren eineiige Zwillinge, die beide die gleiche Mutation im MEN1 Gen aufwiesen, aber an unterschiedlichen Organmanifestationen erkrankt waren.⁸⁷ Diese Studien führen in Zusammenhang mit unseren eigenen Beobachtungen zu der Annahme, daß das unterschiedliche Alter bei Erstmanifestation und die klinische Heterogenität ein Charakteristikum der MEN1 Erkrankung, unabhängig von der Art der Mutation ist.

5.0. Zusammenfassung

Dies ist eine zusammenfassende Arbeit der Analysen der Deutschen Datenbank Multiple Endokrine Neoplasie Typ 1 (MEN1). MEN1 ist ein autosomal dominant vererbbares Tumorsyndrom, welches durch das syn- oder metachrone Auftreten neoplastischer, neuroendokriner Läsionen charakterisiert ist. Das MEN1 Gen als kausaler Gendefekt wurde 1997 von Chandrasekharappa et al. auf Chromosom 11q13 identifiziert und kloniert.²¹ Molekulare Genanalysen ermöglichen seitdem die präsymptomatische Identifikation von Genträgern bei Patienten und Familienangehörigen. Das MEN1 Gen kodiert das 610 Aminosäuren große Protein Menin. Menin liegt größtenteils im Nukleus und bindet an den Transkriptionsfaktor Jun D, welcher inhibitorische Effekte auf das Zellwachstum hat. Menin ist wahrscheinlich eines der Komponenten bei der transkriptionellen Regulierung, der DNA Replikation und der Kontrolle des Zellzyklus. Es gibt keinen Nachweis für sogenannte "mutational hot spots" auf dem MEN1 Gen, praktisch hat jede untersuchte Familie eine eigene spezifische Mutation.

Wir analysierten klinische und genetische Daten von 419 MEN1 Patienten (Durchschnittsalter 45 ± 19 Jahre, 235 Frauen, 184 Männer) und deren Familienmitgliedern aus 232 Familien. Von den 419 Personen zeigten 306 (Durchschnittsalter 51 ± 15 Jahre, 181 Frauen, 125 Männer) klinische Zeichen einer MEN1. Der pHPT war die häufigste Organmanifestation (89%). GEP Tumoren (54%), HVA (45%), NNR Tumoren (19%) und Karzinoide von Lunge und Thymus (8%) traten seltener auf. Die altersbezogene Penetranz wurde wie folgt ermittelt: 10%, 35%, 67%, 81% und 100% der MEN1 Mutationsträger erkrankten bis zum Alter von 20, 30, 40, 50 und 65 Jahren an MEN1. Mutationsanalysen von 256 Patienten erbrachten einen positiven Mutationsnachweis in 189 Fällen. Die meisten Mutationen lagen auf Exon 2 (26%) und 10 (20%), die häufigste Mutation war eine out-of-frame Deletion. Die Genotyp- Phänotyp- Analysen zeigten eine deutliche Prävalenz der nonsense und frameshift Mutationen für GEP Tumoren, Karzinoide und adrenale Tumoren.

Die verschiedenen klinischen Ausprägungen unter den Trägern einer identischen Mutation in großen Familien und die fehlende Signifikanz innerhalb eines großen Kollektivs lassen das Fehlen einer engen Assoziation zwischen dem Phänotyp und dem Genotyp der MEN1 Erkrankung vermuten. Die klinische Heterogenität,

unabhängig vom Mutationstyp, scheint ein Charakteristikum der MEN1 zu sein. Die Inzidenz der endokrinen Neoplasien ist altersbezogen, so daß Genotyp-Phänotyp- Analysen das Alter des Patienten mit einschließen müssen. Die Identifizierung einer Mutation im MEN1 Gen muß immer engmaschige und intensive jährliche Screeninguntersuchungen der Laborparameter Kalzium, Parathormon, Gastrin und Prolaktin etc., sowie eine jährliche Oberbauchsonographie beinhalten. Mit Hilfe der Genanalyse kann das klinische Follow-up auf Risikoindividuen beschränkt werden. Durch konsequentes biochemisches und bildgebendes Screening können MEN1 assoziierte Tumoren früh erkannt und therapiert werden, und somit die Morbidität und Mortalität dieser Patienten gesenkt werden.

6.0. Anhang

6.1. Deutsche MEN1 Studiengruppe

*Deutsche MEN1 Studiengruppe:

Prof. Dr. Baadenhoop, Prof. Dr. Ball, Dr. Bartsch, Prof. Dr. Bauch, Dr. Beyer,
Prof. Dr. Blossey, Dr. Bockhorn, Prof. Dr. Bogner, Prof. Dr. Böhm, Dr. Bort, Dr.
Brand, Dr. Deuss, Prof. Dr. Diehl, Prof. Dr. Dieterle, Prof. Dr. Dralle und Prof. Dr.
Schneyer, Dr. Engelbach, Dr. Eversmann, Prof. Dr. Frilling, Prof. Dr. Gärtner, Dr.
Gerl, Prof. Dr. Goretzki, Prof. Dr. Greten, Prof. Dr. Hampel, Dr. Häring, Dr.
Harsch, Prof. Dr. Heberling, Prof. Dr. Hensen, Dr. Herrmann, Prof. Dr. Hesch,
Prof. Dr. Höppner, Prof. Dr. Hüfner, Dr. Ittner, Dr. Janssen, Prof. Dr.
Jockenhövel, Dr. Karges, Priv. Doz. Dr. Komminoth, Prof. Dr. Dr. Kusterer, Priv.
Doz. Dr. Lamberts, Prof. Dr. Lambrecht, Prof. Dr. Landgraf, Dr. Liesenkötter,
Prof. Dr. May, Priv. Doz. Dr. Mönig, Dr. Musholt, Prof. Dr. Oelkers, Prof. Dr.
Paschke, Prof. Dr. Paumgartner, Prof. Dr. Pichl, Prof. Dr. Raue, Priv. Doz. Dr.
Ritter, Prof. Dr. Rudorff, Prof. Dr. Schaaf, Prof. Dr. Scherbaum, Dr. Scherübl, Dr.
Scheubel, Dr. Schürmann, Prof. Dr. Schusdziarra, Prof. Dr. Schweikert, Prof. Dr.
Seif, Prof. Dr. Dr. Spelsberg, Dr. Strom, Dr. Trommer, Prof. Dr. Tuschy, Prof. Dr.
von zur Mühlen, Priv. Doz. Dr. Weber, Prof. Dr. Wiedenmann, Dr. Wiese, Prof.
Dr. Zeitz

6.2. Tabellen

Tabelle 4: Genotyp und Phänotyp bei 36 verschiedenen frameshift Mutationen

Exon	Base	Mutation	Typ	FM	pHPT	HVA	GEP	NNR	KI
2	274	274insG	fMEN1	2	1	1	1		
2	306	306ins2	fMEN1	3	3	2	2	2	1
2	308	308insA	iMEN1	1	1	1	1		
2	315	315ins5	fMEN1	2	2	1			
2	436	436ins2	fMEN1	2	1		1		
4	795	795insG	fMEN1	7	5	2	2	1	
4	816	816insT	iMEN1	1	1	1	1		
6	987	987insC	fMEN1	2	1		1		
7	1059	1059ins5	iMEN1	1	1	1			
9	1377	1377insG	iMEN1	1	1	1	1		
10	1647	1647insC	iMEN1	1	1		1	1	
10	1658	1658insG	fMEN1	5	2	1	1	1	1
2	123	123del14	iMEN1	1	1	1	1		
2	249	249del4	fMEN1	6	4		1		
2	357	357del4	fMEN1	4	2	1	2	1	
2	417	417delC	iMEN1	1	1	1	1		
2	420	420delT	iMEN1	1	1		1		
2	483	483del2	iMEN1	1	1	1	1		
2	546	546del11	fMEN1	7	3		1	1	
2	2374	2374del2	fMEN1	2	1	1	1	1	
3	735	735del4	iMEN1	1	1	1	1		
3	738	738del4	fMEN1	6	5	4	3		
	905	905delG	fMEN1	2	2	2	2	1	
6	951	953delG	fMEN1	2	1		1		
7	1149	1149delT	fMEN1	3	2	1	1		
9	1356	1356del32	fMEN1	6	2		2		
9	1419	1419delG	fMEN1	2	1	1	1		
10	1482	1482del5	iMEN1	1	1	1	1		
10	1503	1503del47	fMEN1	2	1	1	1		
10	1509	1509del14	fMEN1	5	5	1	4		
10	1521	1521del14	fMEN1	2	1	1	1	1	
10	1587	1588delC	fMEN1	2	1	1	1		
10	1638	1638del2	fMEN1	3	2	2	3	1	
10	1656	1656delC	fMEN1	3	2	1		1	
10	1737	1737del17	fMEN1	2	1	1	1		
total		36		93	62	34	44	12	2

Legende für die Tabellen 4,5 und 6:

FS = frameshift Mutation; MS = missense Mutation; NS = nonsense Mutation
ins = Insertion; del = Deletion, FM = Anzahl der Familienmitglieder mit positiver
Mutationsanalyse, pHPT = primärer Hyperparathyreoidismus, GEP =
gastroenteropankreatische Tumoren, HVA = Hypophysenvorderlappenadenome,
NNR = Nebennierenrindenadenome, KI = Bronchial- und Thymuskarzinoide

Tabelle 5: Genotyp und Phänotyp bei 21 verschiedenen missense Mutationen

Mutations- typ	Exon	Base	Mutation Nukleotid	Mutation Amino- säure	Typ	FM	pHPT	HVA	GEP	NNR	KI
Missense	2	186	G186A	E26K	fMEN1	2	2	1	2		
Missense	2	552	A552C	T148P	fMEN1	3	2				
Missense	2	457	A457G	E116G	fMEN1	2	1		1	1	
Missense	3	574	C574T	S155F	fMEN1	5	2		1		
Missense	3	603	T603C	C165R	iMEN1	2	2	2	1	1	
Missense	3	613	T613C	L168P	fMEN1	10	7	6	3		1
Missense	3	645	G645A	E179K	fMEN1	3	3	1			1
Missense	4	832	G832A	C241Y	fMEN1	2	1	1	2		
Missense	6	951	G951A	G281R	fMEN1	3	2	1	1		
Missense	6	967	T967C	L286P	iMEN1	1	1	1	1		
Missense	7	1131	T1131A	W341R	fMEN1	3	1	1			
Missense	9	1378	G1378C	W423S	fMEN1	2	2				
Missense	9	1390	G1390T	S427I	iMEN1	1	1	1	1		
Missense	9	1438	C1438A	S443Y	fMEN1	2	1			1	
Missense	10	1834	T1834A	I575N	fMEN1	5	3	1	2		
del in frame	4	788	788del6		fMEN1	9	4	1	5	2	2
del in frame	7	1071	1071del6		fMEN1	2	1	1			
del in frame	8	1182	1182del3		fMEN1	2	1	1	1		
del in frame	9	1389	1389del6		fMEN1	2	2		1		
del in frame	10	1509	1509del3		fMEN1	2	1	1	1		
total			20	20		64	40	20	23	5	4

Tabelle 6: Genotyp und Phänotyp bei 15 verschiedenen nonsense Mutationen

Exon	Base	Mutation Nucleotid	Mutation Aminosäure	Typ	FM	pHPT	HVA	GEP	NNR	KI
2	198	G198T	E30X	fMEN1	4	2	1	1	1	
2	300	C300T	Q64X	fMEN1	5	4	1	3	1	1
2	402	C402T	R98X	fMEN1	2	2		1		
2	432	C432T	R108X	fMEN1	2	1	1	1		
3	704	G704A	W198X	fMEN1	3	1		2		1
5	914	T914A	Y268X	fMEN1	2	1	1	1		
6	938	C938A	Y276X	fMEN1	2	1		1	1	
8	1182	G1182T	E358X	iMEN1	1	1		1		
8	1284	G1284T	E392X	iMEN1	1	1		1		1
9	1353	C1353T	R415X	iMEN1	1		1	1		
9	1361	C1361A	Y417X	iMEN1	1	1		1		
9	1417	G1417A	W436X	iMEN1	1	1		1		
10	1512	G1512T	E468X	fMEN1	6	5	3	4		
10	1770	C1770T	Q554x	iMEN1	1	1		1		
10	1825	C1825A	S572X	fMEN1	3	2			1	1
total		15	15		35	24	8	20	4	4

6.3. Registerbögen

Basisdokumentation

Einverständniserklärung unterzeichnet Ja Nein

Datum der Einverständniserklärung SS SS SSSS

Betreuender Arzt _____
 Betreuendes Zentrum _____
 Adresse _____

Tel./ Fax/ Email: _____

Name (Angabe der drei Anfangsbuchstaben) _____

Vorname (Angabe der drei Anfangsbuchstaben) _____

Geburtsname (Angabe der drei Anfangsbuchstaben) _____

Geburtsdatum SS SS SSSS

Geschlecht m w

Patient verstorben Todesdatum (Jahr) SSSS
 Todesursache: Tumorfolgen andere Ursachen

Genetik

Analyse MEN1-Gen: abgelehnt geplant laufend abgeschlossen

Befund: positiv

Exon SS	Intron SS	Codon SSS
Mutation	_____	
Triplett normal	SSS	Triplett mutiert SSS
AS normal	SSS	AS mutiert SSS

keine Mutation nachweisbar

Diagnose

MEN1 – Diagnose durch:

- Screening bei MEN1-Familienmitglied
 - biochemisch
 - genetisch
- Screening bei typischer Organmanifestation
 - biochemisch
 - genetisch

MEN1-Organmanifestationen aufgetreten:

- Primärer Hyperparathyreoidismus
- Endokriner Gastroenteropankreatischer Tumor
- Hypophysenvorderlappenadenom
- Nebennierentumor
- Karzinoidtumor Bronchial-/Thymusbereich
- Lipom
- anderer maligner Tumor (z.B. Mammaca.): _____
- andere (z.B. autonomes Schilddrüsenadenom): _____

Erstmanifestationsjahr:

SSSS

Erstmanifestationsorgan(e): _____

Bitte nicht ausfüllen:

Patientennummer

□□□□

Familiennummer

□□□□

Generation

□□

Registrierdatum

□□.□□.□□□□

Aktualisierungsdatum

□□.□□.□□□□

Familienanamnese

Verwandtschaftsgrad (z.B. Onkel)	gesund	erkrankt	nicht untersucht	Erkrankungen oder Symptome (z.B. pHPT, Nierensteine)	Genetische Untersuchung erfolgt	Verstorben
1.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Stammbaum (bitte einzeichnen und einzelne Personen mit entsprechender Zeilennummer versehen)

Frau Mann

Primärer Hyperparathyreoidismus (pHPT) Bogen 1

pHPT Diagnosejahr: §§§§

- Diagnose durch Screening (biochemisch oder bildgebend):
 - Screening bei MEN1-Familienmitglied
 - Screening bei anderer MEN1 Organmanifestation

- Diagnose durch Symptome:
 - ossär, z.B. Knochenschmerzen
 - renal, z.B. Nephrolithiasis
 - gastrointestinal, z.B. Ulzera, Gastritis
 - andere Symptome: _____

Lokalisationsdiagnostik:

	Ja	Tumornachweis
- Sonographie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- MIBI-Szintigraphie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Computertomographie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Kernspintomographie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Stufenkatheter	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Operation erfolgt:

OP-Datum (Jahr): §§§§

OP Technik:

- Teilresektion Epithelkörperchen Anzahl: _____
- Totalresektion und Autotransplantation
- Thymusexstirpation

Histologie: Adenom Hyperplasie andere: _____

Laborwert:	präop. Wert	postop. Wert	Einheit	Normbereich
Kalzium	§§§§	§§§§	_____	§§§§ bis §§§§
Parathormon intakt	§§§§	§§§§	_____	§§§§ bis §§§§
Parathormon	§§§§	§§§§	_____	§§§§ bis §§§§

Verlauf (Substitution, Medikation): _____

bei Persistenz / Resttumor / Rezidiv / Zweittumor: bitte Erhebungsbogen pHPT 2 ausfüllen

Primärer Hyperparathyreoidismus (pHPT) Bogen 2

- Persistenz / Resttumor Rezidiv

Diagnosejahr: §§§§

- Diagnose durch Screening (biochemisch oder bildgebend):

- Diagnose durch Symptome:

- ossär, z.B. Knochenschmerzen
- renal, z.B. Nephrolithiasis
- gastrointestinal, z.B. Ulzera, Gastritis
- andere Symptome: _____

Lokalisationsdiagnostik:

	Ja	Tumornachweis
- Sonographie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- MIBI-Szintigraphie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Computertomographie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Kernspintomographie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Stufenkatheter	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Operation erfolgt:

OP-Datum (Jahr): §§§§

OP Technik:

- Teilresektion Epithelkörperchen Anzahl: _____
- Totalresektion und Autotransplantation
- Thymusexstirpation

Histologie: Adenom Hyperplasie andere: _____

Laborwert:	präop. Wert	postop. Wert	Einheit	Normbereich
Kalzium	§§§§	§§§§	_____	§§§§ bis §§§§
Parathormon intakt	§§§§	§§§§	_____	§§§§ bis §§§§
Parathormon	§§§§	§§§§	_____	§§§§ bis §§§§

Verlauf (Substitution, Medikation): _____

bei Persistenz / Resttumor / Rezidiv / Zweittumor: bitte Erhebungsbogen pHPT 3 ausfüllen

Primärer Hyperparathyreoidismus (pHPT) Bogen 3

- Persistenz / Resttumor Rezidiv

Diagnosejahr: §§§§

- Diagnose durch Screening (biochemisch oder bildgebend):

- Diagnose durch Symptome:

- ossär, z.B. Knochenschmerzen
- renal, z.B. Nephrolithiasis
- gastrointestinal, z.B. Ulzera, Gastritis
- andere Symptome: _____

Lokalisationsdiagnostik:

	Ja	Tumornachweis
- Sonographie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- MIBI-Szintigraphie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Computertomographie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Kernspintomographie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Stufenkatheter	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Operation erfolgt:

OP-Datum (Jahr): §§§§

OP Technik:

- Teilresektion Epithelkörperchen Anzahl: _____
- Totalresektion und Autotransplantation
- Thymusexstirpation

Histologie: Adenom Hyperplasie andere: _____

Laborwert:	präop. Wert	postop. Wert	Einheit	Normbereich
Kalzium	§§§§	§§§§	_____	§§§§ bis §§§§
Parathormon intakt	§§§§	§§§§	_____	§§§§ bis §§§§
Parathormon	§§§§	§§§§	_____	§§§§ bis §§§§

Verlauf (Substitution, Medikation): _____

Hypophysenvorderlappenadenom (HVA) Bogen 1

HVA-Tumor Diagnosejahr: 5555

Diagnose:

- Prolaktinom ACTH-prod. TU STH-prod. TU Misch-TU inaktiver TU
 andere: _____

Hormonaktiver Tumor

Diagnose durch Screening (biochemisch oder bildgebend):

- Screening bei MEN1-Familienmitglied
 - Screening bei anderer MEN1 Organmanifestation

Diagnose durch Symptome:

- Amenorrhoe, andere Menstruationsunregelmäßigkeiten
 - Galaktorrhoe
 - Akrenwuchs
 - Sehstörung
 - Kopfschmerzen
 - andere Symptome: _____

Lokalisationsdiagnostik:

	Ja	Tumornachweis
- Röntgensellaaufnahme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Computertomographie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Kernspintomographie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Therapie:

Medikamentös: _____

Operativ: OP-Datum (Jahr): 5555

OP Technik: transsphenoidal transkraniell

Histologie: _____

Laborwert:	präop. Wert	postop. Wert	Einheit	Normbereich
Prolaktin	5555	5555	_____	5555 bis 5555
GH / STH	5555	5555	_____	5555 bis 5555
ACTH	5555	5555	_____	5555 bis 5555
anderer: _____	5555	5555	_____	5555 bis 5555

Verlauf (z.B. Therapieerfolg, Hypophyseninsuffizienz): _____

bei Persistenz / Resttumor / Rezidiv / Zweittumor: bitte Erhebungsbogen HVA 2 ausfüllen

Hypophysenvorderlappenadenom (HVA) Bogen 2

- Persistenz / Resttumor
 Rezidiv
 Zweittumor

Diagnosejahr: §§§§

Diagnose:

- Prolaktinom ACTH-prod. TU STH-prod. TU Misch-TU inaktiver TU
 andere: _____

- Hormonaktiver Tumor
 Diagnose durch Screening (biochemisch oder bildgebend):
 Diagnose durch Symptome:
 - Amenorrhoe, andere Menstruationsunregelmäßigkeiten
 - Galaktorrhoe
 - Akrenwuchs
 - Sehstörung
 - Kopfschmerzen
 - andere Symptome: _____

Lokalisationsdiagnostik:

	Ja	Tumornachweis
- Röntgensellaaufnahme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Computertomographie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Kernspintomographie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Therapie:

- Medikamentös: _____
 Operativ: OP-Datum (Jahr): §§§§
 OP Technik: transsphenoidal transkraniell
 Histologie: _____

Laborwert:	präop. Wert	postop. Wert	Einheit	Normbereich
Prolaktin	§§§§	§§§§	_____	§§§§ bis §§§§
GH / STH	§§§§	§§§§	_____	§§§§ bis §§§§
ACTH	§§§§	§§§§	_____	§§§§ bis §§§§
anderer: _____	§§§§	§§§§	_____	§§§§ bis §§§§

Verlauf (z.B. Therapieerfolg, Hypophyseninsuffizienz): _____

bei Persistenz / Resttumor / Rezidiv / Zweittumor: bitte Erhebungsbogen HVA 3 ausfüllen

Hypophysenvorderlappenadenom (HVA) Bogen 3

- Persistenz / Resttumor
 Rezidiv
 Zweittumor

Diagnosejahr: §§§§

Diagnose:

- Prolaktinom ACTH-prod. TU STH-prod. TU Misch-TU inaktiver TU
 andere: _____

- Hormonaktiver Tumor
 Diagnose durch Screening (biochemisch oder bildgebend):
 Diagnose durch Symptome:
 - Amenorrhoe, andere Menstruationsunregelmäßigkeiten
 - Galaktorrhoe
 - Akrenwuchs
 - Sehstörung
 - Kopfschmerzen
 - andere Symptome: _____

Lokalisationsdiagnostik:

	Ja	Tumornachweis
- Röntgensellaaufnahme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Computertomographie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Kernspintomographie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Therapie:

Medikamentös: _____

Operativ: OP-Datum (Jahr): §§§§

OP Technik: transsphenoidal transkraniell

Histologie: _____

Laborwert:	präop. Wert	postop. Wert	Einheit	Normbereich
Prolaktin	§§§§	§§§§	_____	§§§§ bis §§§§
GH / STH	§§§§	§§§§	_____	§§§§ bis §§§§
ACTH	§§§§	§§§§	_____	§§§§ bis §§§§
anderer: _____	§§§§	§§§§	_____	§§§§ bis §§§§

Verlauf (z.B. Therapieerfolg, Hypophyseninsuffizienz): _____

Endokriner Gastroenteropankreatischer Tumor (GEP) 1

GEP-Tumor Diagnosejahr: §§§§

Lokalisation: Magen Duodenum Pankreas andere: _____

Diagnose: Insulinom Gastrinom inaktiver TU Misch-TU Karzinoid
 andere: _____

Hormonaktiver Tumor

Diagnose durch Screening (biochemisch oder bildgebend):

 - Screening bei MEN1-Familienmitglied

 - Screening bei anderer MEN1 Organmanifestation

Diagnose durch Symptome:

 - Hypoglykämie

 - Ulzera

 - Diarrhoe

 - andere Symptome: _____

Lokalisationsdiagnostik:

	Ja	Tumornachweis
- Sonographie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Endosonographie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Computertomographie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Kernspintomographie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Octreotide-Szintigraphie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- andere: _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Therapie:

Medikamentös: _____

Operativ: OP-Datum (Jahr): §§§§

OP Technik / Resektionsausmaß: _____

Histologie / Dignität: _____

Laborwert:	präop. Wert	postop. Wert	Einheit	Normbereich
Insulin	§§§§	§§§§	_____	§§§§ bis §§§§
Gastrin	§§§§	§§§§	_____	§§§§ bis §§§§
andere: _____	§§§§	§§§§	_____	§§§§ bis §§§§

Metastasen, mit Lokalisation: _____

Verlauf (z.B. Therapieerfolg): _____

bei Persistenz / Resttumor / Rezidiv / Zweittumor: bitte Erhebungsbogen GEP 2 ausfüllen

7.0. Literatur

- 1) Ackermann F, Krohn K, Windgassen M, Buchfelder M, Fahlbusch R, Paschke R
Acromegaly in a family without a mutation in the *menin* gene.
Exp Clin Endocrinol Diabetes; 107(1):93-96, 1999
- 2) Agarwal SK, Kester MB, Debelenko LV, Heppner C, Emmert-Buck MR, Skarulis MC, Doppmann JL, Kim YS, Lubensky IA, Zhuang Z, Green JS, Guru SC, Manickam P, Olufemi SE, Liotta LA, Chandrasekharappa SC, Collins FS, Spiegel AM, Burns AL, Marx SJ
Germline mutations of the *MEN 1* gene in familial multiple endocrine neoplasia type 1 and related states.
Hum Mol Genet; 6:1169-75, 1997
- 3) Agarwal SK, Guru SC, Heppner C, Erdos MR, Collins RM, Park SY, Saggari S, Chandrasekharappa SC, Collins FS, Spiegel AM, Marx SJ, Burns AL
Menin interacts with the AP 1 transcription factor *Jun D* and represses *Jun D*-activated transcription.
Cell 96; 143-52, 1999
- 4) Albertario S, Forti P, Bianchi C, Morone G, Tinozzi FP, Moglia P, Abelli M, Benedetti M, Aprile C
Radioguided surgery for gastrinoma: a case report.
Tumori; 88(3):41-43, 2002
- 5) Arnalsteen LC, Alesina PF, Quiereux JL, Farrel SG, Patton FN, Carnaille BM, Cardot- Bauters CM, Wemeau JL, Proye CA
Long-term results of less than total parathyroidectomy for hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 1.
Surgery; 132(6):1119-25, 2002
- 6) Azimuddin K, Chamberlain RS
The surgical management of pancreatic neuroendocrine tumors.
Surg Clin N Am; 81(3):511-25, 2001
- 7) Bartsch DK, Langer P, Wild A, Schilling T, Celik I, Rothmund M, Nies C
Pancreaticoduodenal endocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1: surgery or surveillance?
Surgery; 128(6):958-66, 2000

- 8) Barzon L, Pasquali C, Grigoletto C, Pedrazzoli S, Boscaro M, Fallo F
Multiple endocrine neoplasia type 1 and adrenal lesions.
J Urol; 166(1):24-7, 2001
- 9) Bassett JHD, Forbes SH, Pannett AA, Lloyd SE, Christie PT, Wooding C,
Harding B, Besser GM, Edwards CR, Monson JP, Sampson J, Wass JA,
Wheeler MH, Thakker RV.
Characterization of mutations in patients with multiple endocrine neoplasia
type 1.
Am J Hum Genet; 6:232-44, 1998
- 10) Bertolino P, Radovanovic, Casse H, Aguzzi A, Wang ZQ, Zhang CX
Genetic ablation of the tumor suppressor menin causes lethality at mid-
gestation with defects in multiple organs.
Mech Dev; 120(5):549-60, 2003
- 11) Bordi C, Falchetti A, Azzoni C, D'Adda T, Canavese G, Guariglia A, Santini
D, Tomassetti P, Brandi ML
Aggressive forms of gastric neuroendocrine tumors in multiple endocrine
neoplasia type 1.
Am J Surg Pathol; 21(9):1075-82, 1997
- 12) Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C,
Conte-Devolx B, Falchetti A, Cheri RG, Liboria A, Lips CJM, Gaetano L,
Mannelli M, Pacini F, Ponder PAJ, Raue F, Skogseid B, Tamburrano G,
Thakker RV, Thompson RW, Tomassetti P, Tonelli F, Wells SA, Marx SJ
Guidelines for Diagnosis and Therapy of MEN Type 1 and Type 2
J Clin Endocrin Metab 86(12): 5658-5671, 2001
- 13) Burgess JR, Greenaway TM, Shepherd JJ
Expression of the MEN1 gene in a large kindred with multiple endocrine
neoplasia type 1.
J Intern Med; 243(6):465-70, 1998
- 14) Burgess JR, David R, Greenaway TM, Parameswaran V, Shepherd JJ
Osteoporosis in multiple endocrine neoplasia type 1 – Severity, clinical
significance, relationship to primary hyperparathyroidism, and response to
parathyroidectomy.
Arch Surg; 134(10):1119-23, 1999

- 15) Burgess JR, Giles N, Shepherd JJ
Malignant thymic carcinoid is not prevented by transcervical thymectomy in multiple endocrine neoplasia type 1.
Clin Endocrinol; 55(5):689-93, 2001
- 16) Cadiot G, Vuagnat A, Doukhan J, Murat A, Bonnaud G, Delemer B, Thieffin G, Beckers A, Veyrac M, Proye C, Ruzsniowski P, Mignon M
Prognostic factors in patients with Zollinger- Ellison syndrome and multiple endocrine neoplasia type 1.
Gastroenterology; 116(2):286-93, 1999
- 17) Calender A, Giraud S, Cougard P, Chanson P, Lenoir G, Murat A, Hamon P, Proye C
Multiple endocrine neoplasia type 1 in France: clinical and genetic studies.
J Int Medicine; 238:263-68, 1995
- 18) Calender A
Genetic testing in multiple endocrine neoplasia and related syndromes.
Forum (Genova); 8(2):146-59, 1998
- 19) Calender A, Zhang CX, Giraud S, Gaudray P, GENEM
MEN1 Phenotype/genotype correlations in MEN1
7th International MEN workshop Gubbio, Abstract book;35-40, 1999
- 20) Carty SE, Helm AK, Amico JA, Clarke MR, Foley TP, Watson CG, Mulvihill JJ
The variable penetrance and spectrum of manifestations of MEN1.
Surg; 124(6):1106-13, 1998
- 21) Chandrasekharappa SC, Guru SC, Manickam P, Olufemi SE, Collins FS, Emmert-Buck MR, Debelenko LV, Zhuang 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, Lee Burns A, Marx S
Positional cloning of the gene for multiple endocrine neoplasia type 1.
Science; 276:404-7, 1997
- 22) Chandrasekharappa SC, Teh BT
Functional studies of the MEN1 gene.
J Intern Med; 253(6):606-15, 2003
- 23) Chanson P, Cadiot G, Murat A
Management of patients and subjects at risk for multiple endocrine neoplasia

- type 1.
Horm Res; 47(4-6):211-20, 1997
- 24) Chico A, Gallart L, Martin-Campos JM, Catusus L
Genetic, clinical, and biochemical analysis of unrelated Spanish families with multiple endocrine neoplasia type I.
Endocr Pract; 6(1):13-19, 2000
- 25) Chigot JP, Bendib S, Turpin G, Benlian P
Characteristic pathological associations in multiple endocrine neoplasia type 1.
Presse Med; 21;25(27):1229-33, 1996
- 26) Cortes M, Mora J, Benitez A, Gonzalez MJ, Castell M, Martin-Comin J
Bone metastasis from gastrinoma without hepatic involvement. Utility of the scintigraphy with ¹¹¹In-pentetreotide.
Rev Esp Med Nucl; 20(1):23-26, 2001
- 27) Cougard P, Goudet P, Peix JL, Henry JF, Sarfati E, Proye C, Calender A
Insulinomas in multiple endocrine neoplasia type 1. Report of a series of 44 cases by the multiple endocrine neoplasia study group.
Ann Chir; 125(2):118-23, 2000
- 28) Cushing H, Davidoff LM
The pathologic findings in four autopsied cases of acromegaly. With a discussion of their significance.
Rockefeller Inst Med Res; (5):24-28, 1927
- 29) Darling TN, Skarulis MC, Steinberg SM
Multiple facial angiofibromas and collagenomas in patients with multiple endocrine neoplasia type 1.
Arch Dermatol; 133(7):853-57, 1997
- 30) Dean PG, vHeerden JA, Farley DR, Thompson GB, Grant CS, Harmsen WS, Ilstrup DM
Are patients with multiple endocrine neoplasia type I prone to premature death?
World J Surg; 24(11):1437-41, 2000
- 31) Debelenko LV, Brambilla E, Agarwal SK, Swalwell JI, Kester MB, Lubensky IA, Zhuang Z, Guru SC, Manickam P, Olufemi SE, Chandrasekharappa SC, Crabtree JS, Kim YS, Heppner C, Burns AL, Spiegel AM, Marx SJ, Liotta

- LA, Collins FS, Travis WD, Emmert-Buck MR
Identification of MEN1 gene mutations in sporadic carcinoid tumors of the lung.
Hum Mol Genet; 6:2285-90, 1997
- 32) Dionisi S, Minisola S, Pepe J, De Geronimo S, Paglia F, Memeo L, Fitzpatrick LA
Concurrent parathyroid adenomas and carcinoma in the setting of multiple endocrine neoplasia type 1: presentation as hypercalcemic crisis.
Mayo Clin Proc; 77(8):866-69, 2002
- 33) Doherty GM, Olson JA, Frisella MM, Lairmore TC, Wells SA Jr, Norton JA
Lethality of multiple endocrine neoplasia type 1.
World J Surg; 22(6):581-86, 1998
- 34) Doherty GM, Thompson NW
Multiple endocrine neoplasia type 1: duodenopancreatic tumours.
J Intern Med; 253(6):590-98, 2003
- 35) Doppmann JL
Tumor localization in multiple endocrine neoplasia type 1.
Ann Int Med; 129:487-88, 1998
- 36) Dotzenrath C, Cupisti K, Goretzki PE, Yang Q, Simon D, Ohmann C, Roher HD
Long-term biochemical results after operative treatment of primary hyperparathyroidism associated with multiple endocrine neoplasia types I and IIa: is a more or less extended operation essential?
Eur J Surg; 167(3):173-78, 2001
- 37) Erdheim J
Zur normalen und pathologischen Histologie der Glandula thyroidea, parathyreoidea und Hypophysis.
Beitr Path Anat; 33:158-65, 1903
- 38) Evans CO, Brown MR, Parks JS, Oyesiku NM
Screening for MEN1 tumor suppressor gene mutations in sporadic pituitary tumors.
J Endocrinol Invest; 23(5):304-9, 2000
- 39) Ferolla P, Urbani M, Ascani S, Puma F, Ribacchi R, Battista Bolis G, Santeusano F, Daddi G, Angeletti G, Avenia N

- Prevalence of the neuroendocrine phenotype in thymus neoplasms.
Chir Ital; 54(3):351-54, 2002
- 40) Fujimori M, Shirahama S, Sakurai A, Hashizume K, Hama Y, Ito K, Shingu K, Kobayashi S, Amano J, Fukushima Y
Novel V184E MEN1 germline mutation in a Japanese kindred with familial hyperparathyroidism.
Am J Med Genet; 80:221-22, 1998
- 41) Fukino K, Kitamura Y, Sanno N, Teramoto A, Emi M
Analysis of the MEN1 gene in sporadic pituitary adenomas from Japanese patients.
Cancer Lett; 144(1):85-92, 1999
- 42) Gauger PG, Thompson NW
Early surgical intervention and strategy in patients with multiple endocrine neoplasia type 1.
Clin Endocrinol Metab; 15(2):213-23, 2001
- 43) Gauger PG, Scheiman JM, Wamsteker EJ, Richards ML, Doherty GM, Thompson NW
Role of endoscopic ultrasonography in screening and treatment of pancreatic endocrine tumours in asymptomatic patients with multiple endocrine neoplasia type 1.
Br J Surg; 90(6):748-54, 2003
- 44) Gibril P, Venzon DJ, Ojeaburu JV, Bashir S, Jensen RT
Prospective Study of the Natural History of Gastrinoma in Patients with MEN1: Definition of an Aggressive and a Nonaggressive Form.
J Clin Endocrinol Metab; 86(11):5282-93, 2001
- 45) Giraud S, Choplin H, Teh BT, Lespinasse J, Jouvet A, Labat-Moleur F, Lenoir G, Hamon B, Hamon P, Calender A
A large multiple endocrine neoplasia type 1 family with clinical expression suggestive of anticipation.
Endocr J; 82(10):3487-92, 1997
- 46) Giraud S, Zhang CX, Serova-Sinilnikova O, Watout V, Calender A et al.
Germ-line mutation analysis in patients with multiple endocrine neoplasia type 1 and related disorders.

- Am J Hum Genet; 63(2):455-67, 1998
- 47) Glascock MJ, Carty SE
Multiple endocrine neoplasia type 1: fresh perspective on clinical features and penetrance.
Surg Oncol; 11(3):143-50, 2002
- 48) Goebel SU, Peghini PL, Goldsmith PK, Spiegel AM, Gibril F, Raffeld M, Jensen RT, Serrano J
Expression of the calcium-sensing receptor in gastrinomas.
J Clin Endocrinol Metab; 85(11):4131-37, 2000
- 49) Goudet P, Calender A, Cougard P, Murat A, Henry JF, Kraimps JL, Cadiot G, Peix JL, Sarfati E, Mignon M, Proye C
Multiple endocrine neoplasia type I or Wermer syndrome. What is important to know about surgery of a rare disease.
Ann Chir; 127(8):591-9, 2002
- 50) Guru SC, Goldsmith PK, Burns AL, Marx SJ, Spiegel AM, Collins FS, Chandrasekharappa SC
Menin, the product of the MEN1 gene, is a nuclear protein.
Proc N Acad Sci USA; 95(4):1630-34, 1998
- 51) Guru SC, Crabtree J, Manickam P, Prasad BN, Collins FS, Chandrasekharappa SC, Agarwal SK, Heppner C, Goldsmith PK, Collins RM, Park SY, Saggari S, Burns AL, Spiegel AM, Marx SJ
Menin protein: structural and functional aspects
7th International MEN workshop Gubbio; 31-34, 1999
- 52) Hellmann P, Skogseid B, Juhlin C, Akerstrom G, Rastad J
Findings and long- term results of parathyroid surgery in MEN1
World J Surg; 16:718-22, 1992
- 53) Hellman P, Goretzki P, Simon D, Dotzenrath C, Roher HD.
Therapeutic experience of 65 cases with organic hyperinsulinism.
Langenbecks Arch Surg; 385(5):329-36, 2000
- 54) Heppner C, Kester MB, Agarwal SK, Debelenko LV, Emmert-Buck MR, Guru SC, Manickam P, Olufemi SE, Skarulis MC, Doppmann JL, Alexander RH; Kim YS, Saggari SK, Lubensky IA, Zhuang Z, Liotta LA, Chandrasekharappa SC, Collins FS, Spiegel AM, Burns AL, Marx SJ et al.
Somatic mutation of the MEN1 gene in parathyroid tumors.

- Nat Genet; 16:375-78, 1997
- 55) Hirai S, Hamanaka Y, Mitsui N, Kumagai H, Kobayashi T
Thymic carcinoids in multiple endocrine neoplasia-type 1.
Jpn J Thorac Cardiovasc Surg; 49(8):525-27, 2001
- 56) Hosono T, Kishi M, Tsukada T, Shimizu S, Ohkubo T, Kosuge T, Sugano K,
Kanbe M, Obara T, Yamaguchi K
Antisera against human menin applicable to immunoblotting and
immunocytochemistry
Biomed Res; 20(1):51-55, 1999
- 57) Jensen RT
Management of the Zollinger-Ellison syndrome in patients with multiple
endocrine neoplasia type 1.
J Intern Med; 243:477-88, 1998
- 58) Johnston LB, Chew SL, Lowe D, Reznick R, Monson JP, Savage MO
Investigating familial endocrine neoplasia syndromes in children.
Horm Res; 55(1):31-35, 2001
- 59) Kaji H, Canaff L, Goltzman D, Hendy GN
Cell cycle regulation of menin expression.
Cancer Res; 59(20):5097-101, 1999
- 60) Karges W, Schaaf L, Dralle H, Boehm BO
Concepts for screening and diagnostic follow-up in multiple endocrine
neoplasia type 1.
Exp Clin Endocrinol Diabetes; 108(5):334-40, 2000
- 61) Karges W, Karges B, Ludwig L, Heidemann PH.
Bi-allelic inactivation of the MEN1 tumor suppressor gene in human grade II
astrocytoma small star, filled.
Cancer Lett 30;196(1):23-27, 2003
- 62) Kassem M, Zhang X, Brask S, Eriksen EF, Mosekilde L, Kruse TA
Familial isolated primary hyperparathyroidism.
Clin Endocrinol; 41:415-20, 1994
- 63) Knudson AG Jr
Mutation and cancer; statistical study of retinoblastoma.
Proc N Acad Sci USA; 68:820-23, 1971
- 64) Komminoth P

Multiple endokrine Neoplasie Typ 1 und 2, Diagnostische Leitlinien und molekulare Pathologie.

Springer Verlag Pathologie;18:286-300, 1997

- 65) Kouvaraki MA, Lee JE, Shapiro SE, Gagel RF, Sherman SI, Sellin RV, Cote GJ, Evans DB
Genotype-phenotype analysis in multiple endocrine neoplasia type 1.
Arch Surg; 137(6):641-47, 2002
- 66) Lairmore TC, Chen VY, DeBenedetti MK, Gillanders WE, Norton JA, Doherty GM
Duodenopancreatic resections in patients with multiple endocrine neoplasia type 1.
Ann Surg; 231(6):909-18, 2000
- 67) Langer P, Cupisti K, Bartsch DK, Nies C, Goretzki PE, Rothmund M, Roher HD
Adrenal involvement in multiple endocrine neoplasia type 1.
World J Surg; 26(8):891-96, 2002
- 68) Langer P, Wild A, Hall A, Celik I, Rothmund M, Bartsch DK
Prevalence of multiple endocrine neoplasia type 1 in young patients with apparently sporadic primary hyperparathyroidism or pancreaticoduodenal endocrine tumors.
Br J Surg., 90(12):1599-1603, 2003
- 69) Larsson C, Teh BT, Farnebo F, Kytölä S, Wong FK, Nord B, Villablanca A
MEN1 gene mutations in MEN1 and related syndromes.
J Intern Med; 238:239-44, 1995
- 70) Larsson C, Skogseid B, Öberg K, Nakamura Y, Nordensköld M
Multiple endocrine neoplasia type 1 maps to chromosome 11 and is lost in insulinoma.
Nature; 332:85-88, 1988
- 71) Lemmens I, Van de Ven WJ, Kas K, Zhang CX, Giraud S, Watout V, Buisson N, De Witte K, Salandre J, Lenoir G, Pugeat M, Calander A, Parente F, Quincey D, Gaudray P, De Wit MJ, Lips CJ, Hoepfner JW, Khodaei S, Grant AL, Weber G, Kyolta S, Teh BT, Farnebo F, Thakker RV, The European Consortium of MEN1.
Identification of the multiple endocrine neoplasia type 1 gene.

- Hum Mol Genet; (6):1177-83, 1997
- 72) Li- Fern H, Rajasoorya C
The elevated serum alkaline phosphatase- the case that led to two endocrinopathies and one possible unifying diagnosis.
Eur J Endocr; 140(2):143-47, 1999
- 73) Lips C, Koppeschar H, Berends M, Jansen-Schillhorn vanVeen J, Struyvenberg A, VanVroonhoven TH
The importance of screening for the MEN1 syndrome: diagnostic results and clinical management.
Henry Ford Hosp Med J; 40:171-72, 1992
- 74) Lloyd PC
A case of hypophyseal tumor with associated tumor like enlarged of the parathyroids and islands of Langerhans.
Bull Johns Hopkins Hosp; 45:1, 1929
- 75) Lowney JK, Frisella MM, Lairmore TC, Doherty GM
Pancreatic islet cell tumor metastasis in multiple nedocrine neoplasia type 1: Correlation with primary tumor size.
Surgery; 124(6):1043-48; 1998
- 76) Mallete LE
Management of hyperparathyroidism in the multiple endocrine neoplasia syndroms and other familial endocrinopathies.
Endocr metab Clin N Amer; 23:19-36, 1994
- 77) Marx SJ, Vinik AJ, Santen RJ
Multiple endocrine neoplasia type 1: Assessment of laboratory tests to screen for the gene in a large kindred.
Medicine; 65:226-31, 1986
- 78) Marx S, Spiegel AM, Skarulis MC, Doppman JL, Collins FS, Liotta LA
Endocrine neoplasia type 1: clinical and genetic topics.
Ann Intern Med; 129:484-94, 1998
- 79) Marx S, Agarwal SK, Heppner C, Kim YS, Kester MB, Goldsmith PK, Skarulis MC, Spiegel AM, Burns AL, Debelenko LV, Zhuang Z, Lubensky IA, Liotta LA, Emmert-Buck MR, Guru SC, Manickam P, Crabtree JS, Collins FS, Chandrasekharappa SC
The gene for multiple endocrine neoplasia type 1: recent findings.

- Bone; 25(1):119-22, 1999
- 80) Mayr B, Apenberg S, Rothamel T, von zur Mühlen A, Brabant G
Menin mutations in patients with multiple endocrine neoplasia type 1.
Eur J Endocrin; 137,684-87, 1997
- 81) McCullagh P, Nelder JA
Generalized linear models 2nd edition.
Capman&Hall, London:568-79, 1989
- 82) McKeeby JL, Li X, Zhuang Z, Vortmeyer AO, Huang S, Pirner M, Skarulis
MC, James-Newton L, Marx SJ, Lubensky IA
Multiple leiomyomas of the esophagus, lung, and uterus in multiple endocrine
Neoplasia type 1.
Am J Pathol;159(3):1121-27, 2001
- 83) Mehta F, Lallemand D, Pfarr CM, Yaniv R
Transformation by ras modifies AP 1 composition and activity.
Oncogene; 14:837-47, 1997
- 84) Miedlich S, Lohmann T, Schneyer U, Lamesch P, Paschke R
Familial isolated primary hyperparathyroidism--a multiple endocrine
neoplasia type 1 variant?
Eur J Endocrinol; 145(2):155-60, 2001
- 85) Murat A, Heymann MF, Bernat S, Dupas B, Delajartre AY, Calender A,
Despins P, Michaud JL, Giraud S, Le Bodic MF, Charbonnel B
Thymic and bronchial neuroendocrine tumors in multiple endocrine neoplasia
type 1.
Presse Med; 8;26(34):1616-21, 1997
- 86) Mutch MG, Dilley WG, Sanjurjo F, DeBenedetti MK, Doherty GM, Wells SA
Jr, Goodfellow PJ, Lairmore TC
Germline mutations in the multiple endocrine neoplasia type 1 gene: Evidence
for frequent splicing defects.
Hum Mutat;13(3):175-85, 1999
- 87) Namihira H
Different phenotypes of multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) in
monozygotic twins found in a Japanese MEN1 family with MEN1 gene
mutation.
Endocr J; 47(1):37-43, 2000

- 88) Namihira H, Sato M, Murao K, Cao WM, Matsubara S, Imachi H, Niimi M, Dobashi H, Wong NC, Ishida T
The multiple endocrine neoplasia type 1 gene product, menin, inhibits the human prolactin promoter activity.
J Mol Endocrinol; 29(3):297-304, 2002
- 89) Nord B, Platz A, Smoczynski K, Kytola S, Robertson G, Calender A
Malignant melanoma in patients with multiple endocrine neoplasia type 1 and involvement of the MEN1 gene in sporadic melanoma.
Int J Cancer; 87(4):463-67, 2000
- 90) Northon JA, Fraker DL, Alexander HR, Venzon DJ, Doppmann JL, Serrano J, Goebel SU, Peghini PL, Roy PK, Gibril F, Jensen RT
Surgery to cure the Zollinger- Ellison syndrome.
N Engl J Med; 341(9):635-44, 1999
- 91) Norton JA, Alexander HR, Fraker DL, Venzon DJ, Gibril F, Jensen RT
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, 2001
- 92) Oiwa A, Sakurai A, Sato Y, Sakuma T, Yamashita K, Katai M, Aizawa T, Hashizume K
Pituitary adenomas in adolescent patients with multiple endocrine neoplasia type 1.
Endocr J; 49(6):635-40, 2002
- 93) Ohye H, Sato M, Matsubara S, Miyauchi A, Imachi H, Murao K, Takahara J
Germline mutation of the multiple endocrine neoplasia type 1 gene in a family with primary hyperparathyroidism.
Endocr J; 45(6):719-23, 1998
- 94) Olufemi SE, Green JS, Manickam P, Guru SC, Agarwal SK, Kester MB, Dong Q, Burns AL, Spiegel AM, Marx SJ, Collins FS, Chandrasekharappa SC
Common ancestral mutation in the MEN1 gene is likely responsible for the Prolactinoma variant of MEN1 (MEN1 Burin) in four kindreds from Newfoundland.
Hum Mutat; 11:264-69, 1998

- 95) Pack S, Turner ML, Zhuang Z, Vortmeyer AO, Boni R, Skarulis M, Marx SJ, Darling TN
Cutaneous tumors in patients with multiple endocrine neoplasia type 1 show allelic deletion of the MEN1 gene.
J Inv Dermat, 110(4):438-40, 1998
- 96) Pannett AA, Kennedy AM, Turner JJ, Forbes SA, Cavaco BM, Bassett JH, Cianferotti L, Harding B, Shine B, Flinter F, Maidment CG, Trembath R, Thakker RV
Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) germline mutations in familial isolated primary hyperparathyroidism.
Clin Endocrinol; 58(5):639-46, 2003
- 97) Park JH, Kim IJ, Kang HC, Lee SH, Shin Y, Kim KH, Lim SB, Kang SB, Lee K, Kim SY, Lee MS, Lee MK, Park JH, Moon SD, Park JG
Germline mutations of the MEN1 gene in Korean families with multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) or MEN1-related disorders.
Clin Genet; 64(1):48-53, 2003
- 98) Pfarr CM, Mechta F, Spyrou G
Mouse Jun D negatively regulates fibroblast growth and antagonizes transformation by ras.
Cell; 76:747-60, 1994
- 99) Plockinger U, Wiedenmann B
Neuroendocrine tumors of the gastro-entero-pancreatic system: the role of early diagnosis, genetic testing and preventive surgery.
Dig Dis.;20(1):49-60, 2002
- 100) Poncin J, Stevenaert A, Beckers A
Somatic MEN1 gene mutation does not contribute to sporadic pituitary tumorigenesis.
Eur J Endocrinol; 140(6):573-76, 1999
- 101) Deutsche Bundesärztekammer
Richtlinien zur Diagnostik der genetischen Disposition für Krebserkrankungen
Deutsches Ärzteblatt, Heft 22; A-1396(68), 1998
- 102) Rizzoli R

- Primary hyperparathyroidism in familial multiple endocrine neoplasia type 1.
Long term follow up of serum calcium after parathyroidectomy.
Am J Med; 78:468-74, 1995
- 103) Roijers JF, de Wit MJ, van der Luijt RB, Ploos van Amstel HK, Hoppener JW, Lips CJ
Criteria for mutation analysis in MEN 1-suspected patients: MEN 1 case-finding.
Eur J Clin Invest; 30(6):487-92, 2000
- 104) Rossier PH, Dressler M
Familiäre Erkrankungen innersekretorischer Drüsen kombiniert mit
Ulkuskrankheit.
Schweiz Med Wochenschr; 20:95-98, 1939
- 105) Roy PK, Venzon DJ, Shojamanesh H, Abou-Saif A, Peghini P, Doppman JL, Gibril F, Jensen RT
Zollinger-Ellison syndrome. Clinical presentation in 261 patients.
Medicine;79(6):379-411, 2000
- 106) Royall RM
Model robust confidence intervals using maximum likelihood estimators.
Intern Stat Review; 54:221-26, 1986
- 107) Sakurai A, Matsumoto K, Ieko Y, Nishio SI, Kakizawa T, Arakura F, Ishihara Y, Saida T, Hashizume K
Frequency of facial angiofibromas in Japanese patients with multiple endocrine neoplasia type 1.
Endocr J; 47(5):569-73, 2000
- 108) Sato M, Kihara M, Nishitani A, Murao K, Kobayashi S, Miyauchi A, Takahara J
Large and asymptomatic pancreatic islet cell tumor in a patient with multiple endocrine neoplasia type 1.
Endocrine; 13(3):263-66, 2000
- 109) Sato M, Miyauchi A, Takahara J
Clinical aspects of hyperparathyroidism in Japanese multiple endocrine neoplasia type 1.
Biomed Pharmacother; 54(1):86-89, 2000
- 110) Sekiyama K, Akakura K, Mikami K, Mizoguchi K, Tobe T, Nakano K,

- Numata T, Konno A, Ito H
Usefulness of diagnostic imaging in primary hyperparathyroidism.
Int J Urol;10(1):7-11; 12, 2003
- 111) Silverberg SJ
Non-classical target organs in primary hyperparathyroidism.
J Bone Miner Res;17(2):117-25, 2002
- 112) Simeone DM, Scheiman JM, Thompson NW
The "serendipitous" surgical cure of the Zollinger-Ellison syndrome in a patient with multiple endocrine neoplasia type 1 despite an unsuspected diagnosis of either disease.
J Clin Gastroenterol; 32(3):268-71, 2001
- 113) Skogseid B, Erikson B, Lundqvist G.
Multiple endocrine neoplasia type 1: A 10-year prospective screening study in four kindreds.
J Clin Endocrinol Metab; 73:281-87, 1991
- 114) Skogseid B, Rastad J, Öberg K
Multiple endocrine neoplasia type 1: Clinical features and screening
J Clin Endocrinol Metab; 23:1-18, 1994
- 115) Skogseid B, Rastad J, Gobl A, Larsson C, Backlin K, Juhlin C, Akerstrom G, Öberg K
Adrenal lesions in multiple endocrine neoplasia type 1.
Surgery, 118(6):1077-82, 1995
- 116) Socin HV, Chanson P, Delemer B, Tabarin A, Rohmer V, Mockel J, Stevenaert A, Beckers M
The changing spectrum of TSH-secreting pituitary adenomas: diagnosis and management in 43 patients.
Eur J Endocrinol; 148(4):433-42, 2003
- 117) Stata Corp
Stata statistical software: release 6.0.
College station, TX: Stata corporation,;1-99, 1999
- 118) Stock JL, Warth MR, Teh BT, Coderre JA, Overdorf JH, Baumann G, Hintz RL, Hartman ML, Seizinger BR, Larsson C, Aronin N
A kindred with a variant of multiple endocrine neoplasia type 1 demonstrating frequent expression of pituitary tumors but not linked to the

- MEN1 locus at chromosome region 11q13.
J Clin Endocrin Metab, 82:486-92, 1997
- 119) Takagi H, Miyairi J, Hata M, Tuboi J, Kamijou T, Nakajima K, Nagai H
Multiple somatostatin- and gastrin-containing carcinoids of the duodenum:
report of a case treated by pancreas-sparing duodenectomy.
Hepatogastroenterology; 50(51):711-13, 2003
- 120) Tamura Y, Ishibashi S, Gotoda T, Kimura S
A kindred of familial acromegaly without evidence for linkage to MEN-1
locus.
Endocr J; 49(4):425-31, 2002
- 121) Tanaka C, Yoshimoto K, Yamada S, Nishioka H, Moritani M, Yamaoka T,
Itakura M
Absence of germline mutations of the multiple endocrine neoplasia type 1
gene in familial pituitary adenoma in contrast to MEN1 in Japanese.
J Clin Endocrinol Metab 82:960-65, 1998
- 122) Teh BT, McArdle J, Parameswaran V, David R, Larsson C, Shepherd J
Sporadic primary hyperparathyroidism in the setting of multiple endocrine
neoplasia type 1.
Arch Surg; 131(11):1230-32, 1996
- 123) Teh BT
Clinopathologic studies of thymic carcinoids in multiple endocrine neoplasia
type 1.
Medicine; 76(1):21-9, 1997
- 124) Teh BT, Kytola S, Farnebo F, Bergmann L, Wong FK, Weber G, Hayward
NK, Larsson C, Skogseid B, Beckers A, Phelan C, Edwards M, Epstein M,
Alford F, Hurley D, Grimmond S, Silins G, Walters M, Steward C,
Cardinal J, Khodaei S, Parente F, Tranebjaerg L, Jorde R, Salmela P,
Larsson C
Mutation analysis of the MEN1 gene in multiple endocrine neoplasia type 1,
familial acromegaly, and familial isolated hyperparathyroidism.
J Clin Endocrinol Metab; 83:2621-26, 1998
- 125) Teh BT, Farnebo F, Twigg S, Hoog A, Kytola S, Korpi-Hyovalti E, Wong
FK, Nordenstrom J, Grimelius L, Sandelin K, Robinson B, Farnebo LO,
Larsson C

Familial isolated hyperparathyroidism maps to the hyperparathyroidism-jaw tumor locus in 1q21-q32 in a subset of families.

J Clin Endocrinol Metab, 83:2114-20, 1998

126) Teh BT

Thymic carcinoids in multiple endocrine neoplasia type 1.

J Intern Med; 243(6):501-4, 1998

127) Thakker RV, Molecular Endocrinology Group

Genetic counselling approaches for multiple endocrine neoplasia type 1

7th International MEN workshop Gubbio, Abstract book; 41-44, 1999

128) Trump D, Farren B, Wooding C, Pang JT, Besser GM, Buchanan KD,

Edwards CR, Heath DA, Jackson CE, Jansen S, Lips K, Monson JP,

O'Halloran D, Sampson J, Shalet SM, Wheeler MH, Zink A, Thakker RV

Clinical studies of multiple endocrine neoplasia type 1.

Q J Med 89:653-69, 1996

129) Tso AW, Rong R, Lo CY, Tan KC, Tiu SC, Wat NM, Xu JY, Villablanca A,

Larsson C, Teh BT, Lam KS

Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): genetic and clinical analysis in the Southern Chinese.

Clin Endocrinol; 59(1):129-35, 2003

130) Uchino S

Screening of the Men1 gene and discovery of germ-line and somatic mutations in apparently sporadic parathyroid tumors.

Cancer Res; 60(19):5553-57, 2000

131) Underdahl LO, Woolner LB, Black BM

Multiple endocrine adenomas: report of eight cases in which the parathyroids, pituitary and pancreatic islets were involved.

J Clin Endocrinol;13:20, 1953

132) Valdes N, Perez Nanclares G, Alvarez V, Castano L, Diaz-Cadorniga F,

Aller J, Coto E

Multiple endocrine neoplasia type 1: clinical heterogeneity in a large family with a nonsense mutation in the MEN1 gene

Clin.Endocrinol; 50(3):309-13, 1999

133) Vasen HFA, Lamers CBHW, Lips CJM

Screening for the multiple endocrine neoplasia type 1. A study of 11

kindreds in the Netherlands.

Arch Intern Med; 149:271-77, 1989

- 134) Verges B, Boureille F, Goudet P, Murat A, Beckers A, Sassolas G, Cougard P, Chambe B, Montvernay C, Calender A
Pituitary Disease in MEN Type 1 (MEN1): Data from the France-Belgium MEN1 Multicenter Study
J Clin Endocrinol; 87(2):457-65, 2002
- 135) Villablanca A, Wassif WS, Smith T, Hoog A, Vierimaa O, Kassem M, Dwight T, Forsberg L, Du Q, Learoyd D, Jones K, Stranks S, Juhlin C, Teh BT, Carling T, Robinson B, Larsson C
Involvement of the MEN1 gene locus in familial isolated hyperparathyroidism.
Eur J Endocrinol; 147(3):313-22, 2002
- 136) Vortmeyer AO, Lubensky IA, Skarulis M, Li G, Moon YW, Park WS, Weil R, Barlow C, Spiegel AM, Marx SJ, Zhuang ZP
Multiple endocrine neoplasia type 1: Atypical presentation, clinical course and genetic analyses of multiple tumors
Mod Pathol; 12(9):919-24, 1999
- 137) Wada M, Komoto I, Doi R, Imamura M
Intravenous calcium injection test is a novel complementary procedure in differential diagnosis for gastrinoma.
World J Surg; 26(10):1291-96, 2002
- 138) Waterlot C, Porchet N, Bauters C, Decoux M, Wemeau JL, Proye C, Degand PM, Aubert JP, Cortet C, Dewailly D
Type 1 multiple endocrine neoplasia (MEN1): contribution of genetic analysis to the screening and follow-up of a large french kindred.
Clin Endocr; 51(1):101-7, 1999
- 139) Wautot V, Vercherat C, Lespinasse J, Chambe B, Lenoir GM, Zhang CX, Porchet N, Cordier M, Beroud C, Calender A
Germline mutation profile of MEN1 in multiple endocrine neoplasia type 1: search for correlation between phenotype and the functional domains of the MEN1 protein.
Hum Mutat; 20(1):35-47, 2002
- 140) Wells SA, Jr

Hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 1: Diagnosis and Treatment.

Am Colleges Surg; 45-48; 1999

141) Wermer P

Genetic aspects of adenomatosis of endocrine glands.

Am J Med; 16:363-71,1954

142) Wilkinson S

Cause of Death in Multiple Endocrine Neoplasia Type 1.

Arch Surg; 128:683-90, 1993

143) Wrocklage C, Gold H, Hackl W, Buchfelder M, Fahlbusch R, Paulus W

Increased menin expression in sporadic pituitary adenomas.

Clin Endocrinol; 56(5):589-94, 2002

144) Zhuang Z, Vortmeyer AO, Pack S, Huang S, Pham TA, Wang C, Park WS, Agarwal SK, Debelenko LV, Kester M, Guru SC, Manickam P, Olufemi SE, Yu F, Heppner C, Crabtree JS, Skarulis MC, Venzon DJ, Emmert-Buck MR, Spiegel AM, Chandrasekharappa SC, Collins FS, Burns AI, Marx SJ, Lubensky IA

Somatic mutations of the MEN1 tumor suppressor gene in sporadic gastrinomas and insulinomas.

Cancer Res; 57:4682-86, 1997

145) Zhuang Z, Ezzat SZ, Vortmeyer AO, Weil R, Oldfield EH, Park WS, Pack S, Huang S, Agarwal SK, Guru SC, Manickam P, Debelenko LV, Kester MB, Olufemi SE, Heppner C, Crabtree JS, Burns AL; Spiegel AM, Marx SJ, Chandrasekharappa SC, Collins FS, Emmert-Buck MR, Liotta LA, Asa SL, Lubensky IA

Mutations of the MEN1 tumor suppressor gene in pituitary tumors.

Cancer Res; 57: 5446-51, 1997

Danksagung

Mein herzlicher Dank für die große Unterstützung und Hilfe gilt Herrn Prof. Dr. med. L. Schaaf, der mir freundlicherweise das Thema dieser Doktorarbeit überließ.

Frau Dr. med. J. Pickel danke ich für ihre Freundschaft, ihre Unterstützung und ihre wertvollen Ratschläge zur Abfassung der Niederschrift.

Ein Dankeschön gilt auch der Selbsthilfegruppe MEN1 und deren Vertreterin Frau Helga Schmelzer, die mir in vielen Gesprächen und Diskussionen die Problematik und den Umgang mit dieser familiären Erkrankung nahe gebracht hat.

Herrn Dr. med. U. Hering sei gedankt für seine Hilfe bei der Erstellung und Einführung in die Benutzung der MEN1 Datenbank.

Lebenslauf

Name: Kristin Zinner, geb. Herrmann
Geburtsdatum/-ort: 19. April 1973/ Dresden
Nationalität: deutsch
Familienstand: verheiratet, zwei Kinder
Anschrift: Zieblandstr. 28
80798 München
Tel.: 089/52012706
Mobil: 0173/6706280
e-mail: Kristin.Zinner@web.de

Schulbildung

1979 - 1989 Oberschule Dresden, Mittlere Reife
1989 - 1993 Oskar von Miller Gymnasium München, Abitur

Freiwilliges Soziales Jahr

1993 - 1994 Paritätischer Wohlfahrtsverband
Krankenhaus München Schwabing

Studium

1994 - 2002 Studium der Humanmedizin
Ludwig- Maximilians- Universität München

1996 Ärztliche Vorprüfung

1997 1. Abschnitt des Staatsexamen

2001 2. Abschnitt des Staatsexamen

2002 - 2003 Praktisches Jahr im I. Universitätsfrauenklinikum
München und im KH München Schwabing

2003 3. Abschnitt des Staatsexamen

Beruflicher Werdegang

07/2003 – 09/2004 Ärztin im Praktikum in der Abteilung für
Neurochirurgie im KH München Schwabing

seit 10/2004 Assistenzärztin in der Abteilung für Neurochirurgie
im KH München Schwabing