

DISSERTATION

Klinische Präsentation, Therapie und Monitoring
von PatientInnen mit MEN1 innerhalb eines Universitätsklinikums

Clinical presentation, therapy and monitoring
of patients with MEN1 within a university hospital

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von Julian Neulichedl

Erstbetreuerin: PD Dr. med. Eva-Maria Dobrindt

Datum: 23.03.2024

Vorwort

Teile der Inhalte der vorliegenden Arbeit wurden am 17. November 2022 bei der 40. Arbeitstagung der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Endokrinologie (CAEK) in Marburg im Rahmen einer Postersession präsentiert. Der Abstrakt zum Poster wurde in der Zeitschrift „Chirurgie 93, 1169–1184 (2022), Abstracts der 40. Arbeitstagung der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Endokrinologie (CAEK), Seite 1171“ veröffentlicht.

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|-----------|
| Abkürzungsverzeichnis | 7 |
| Abbildungsverzeichnis | 8 |
| Tabellenverzeichnis | 10 |
| Abstrakt | 11 |
| Abstract | 13 |
| 1. Einleitung | 14 |
| 1.1 Übersicht | 14 |
| 1.2 Historie | 14 |
| 1.3 Genetik | 15 |
| 1.4 Epidemiologie..... | 15 |
| 1.5.1 Primäre Hyperparathyreoidismus..... | 16 |
| 1.5.2 Neuroendokrine Tumore des Pankreas und Duodenums..... | 17 |
| 1.5.3 Hypophysenadenome | 19 |
| 1.5.4 Andere Organmanifestationen | 19 |
| 1.6 Diagnostik..... | 21 |
| 1.7 Therapie | 22 |
| 1.8 Überwachung | 24 |
| 2. Ziel der Arbeit | 27 |
| 3. Material und Methodik | 28 |
| 3.1 PatientInnenidentifikation und Datenerhebung | 28 |
| 3.2 Einhaltung der Guten wissenschaftlichen Praxis | 29 |
| 3.3 Definition der erhobenen Daten und Beschreibung der Variablen | 29 |
| 3.4 Berechnungen | 31 |

| | |
|--|-----------|
| 3.5 Umgang mit fehlenden Werten..... | 32 |
| 3.6 Statistik..... | 33 |
| 4. Ergebnisse | 34 |
| 4.1 Studienpopulation..... | 34 |
| 4.2 Organmanifestation | 35 |
| 4.2.1 Alter bei Erstdiagnose | 36 |
| 4.2.2 MEN1 assoziierte Symptome und Komplikationen | 38 |
| 4.3 Diagnoseprozess..... | 39 |
| 4.3.1 Grund der Erstvorstellung | 39 |
| 4.3.2 Abteilung der Erstpräsentation..... | 40 |
| 4.3.3 Erste typische Erkrankung | 42 |
| 4.3.4 Zeitraum bis zur MEN1-Diagnose | 43 |
| 4.4 Therapie | 46 |
| 4.4.1 Therapie des primären Hyperparathyreoidismus | 46 |
| 4.4.2 Therapie der neuroendokrinen Tumore | 49 |
| 4.4.3 Therapie der Hypophysenadenome..... | 50 |
| 4.4.4 Alter bei Operation | 51 |
| 4.5 Nachsorgekonzept | 52 |
| 4.5.1 Erste Bildgebung..... | 52 |
| 4.5.2 Radiologische Überwachung | 52 |
| 4.5.3 Intervalle der Überwachung | 53 |
| 5. Diskussion | 55 |
| 5.1 Studienpopulation..... | 55 |
| 5.2 Organmanifestation | 56 |
| 5.2.1 Primärer Hyperparathyreoidismus | 56 |
| 5.2.2 Neuroendokrine Tumore | 56 |
| 5.2.3 Hypophysenadenome | 57 |
| 5.2.4 Weitere Organmanifestationen | 58 |

| | |
|--|-----------|
| 5.4 Diagnoseprozess..... | 59 |
| 5.4.1 Erstvorstellung | 59 |
| 5.4.2 Zeitraum bis zur MEN1-Diagnose | 60 |
| 5.5 Therapie | 61 |
| 5.5.1 Therapie des primären Hyperparathyreoidismus | 61 |
| 5.5.2 Therapie der neuroendokrinen Tumore | 62 |
| 5.5.3 Therapie der Hypophysenadenome..... | 63 |
| 5.6 Nachsorgekonzept | 63 |
| 5.7 Zusammenfassende Limitation der Studie | 64 |
| 5.8 Ausblick | 65 |
| Literaturverzeichnis | 66 |
| Eidesstattliche Versicherung | 77 |
| Lebenslauf | 78 |
| Veröffentlichungen..... | 79 |
| Danksagung..... | 80 |
| Bescheinigung des akkreditierten Statistikers | 81 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|--------|--|
| CCM | Campus Charité Mitte |
| CVK | Campus Charité Virchow-Klinikum |
| CT | Computertomographie |
| MEN1 | Multiple Endokrine Neoplasie 1 |
| MEN2 | Multiple Endokrine Neoplasie 2 |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| NET | Neuroendokriner Tumor |
| NSD | Nebenschilddrüse |
| PET/CT | Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie |
| pHPT | primärer Hyperparathyreoidismus |
| SPECT | Singlephotonen-Emissionscomputertomographie |
| SSR | Somatostatin-Rezeptor |
| VIP | Vasoaktives intestinales Peptid |
| ZES | Zollinger-Ellison-Syndrom |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abbildung 1: Flussdiagramm Einschluss der PatientInnen-Kohorte | 28 |
| Abbildung 2: Darstellung des Alters der PatientInnen zum Diagnosezeitpunkt der MEN1-spezifischen Erkrankungen pHPT, NET, Hypophysenadenom..... | 37 |
| Abbildung 3: Darstellung des Standes der Diagnose MEN1 (bekannt oder nicht bekannt) zum Zeitpunkt der Diagnosen der MEN1-spezifischen Erkrankungen pHPT, NET, Hypophysenadenom | 37 |
| Abbildung 4: Darstellung der Gründe der ersten ärztlichen Vorstellung im Zusammenhang mit dem zugrundeliegenden MEN1-Syndrom | 39 |
| Abbildung 5: Darstellung des Vorstellungsgrund bei Erstpräsentation der PatientInnen an der Charité..... | 40 |
| Abbildung 6: Darstellung der Kliniken in denen die PatientInnen erstmalig an der Charité vorstellig wurden | 40 |
| Abbildung 7: Darstellung des Standes der MEN1-Diagnose (bekannt oder nicht bekannt) bei der Erstpräsentation in den jeweiligen Kliniken..... | 41 |
| Abbildung 8: Darstellung des Abstandes in Wochen zwischen dem Zeitpunkt der MEN1-Diagnose und der Erstpräsentation der PatientInnen an der Charité | 41 |
| Abbildung 9: Darstellung der Häufigkeiten der MEN1-typsichen Erkrankung, die bei den PatientInnen als erstes auftrat..... | 42 |
| Abbildung 10: Darstellung des Abstandes in Wochen zwischen dem Diagnosezeitpunkt der ersten Erkrankung und der MEN1-Diagnose | 43 |
| Abbildung 11: Zeitraum zwischen dem Diagnosezeitpunkt der ersten Erkrankung und der MEN1-Diagnose in Abhängigkeit vom Alter bei pHPT-Diagnose (pHPT-Diagnose unter 35 Jahren und pHPT-Diagnose ab 35 Jahren)..... | 45 |
| Abbildung 12: Darstellung des Kalziumspiegels im Blut in mmol/l vor und nach dem operativen Eingriff der NSD | 47 |
| Abbildung 13: Darstellung des Parathormonspiegels im Blut in pmol/l vor und nach dem operativen Eingriff der NSD..... | 47 |
| Abbildung 14: Darstellung des Alters der PatientInnen zum Zeitpunkt der operativen Eingriffe NSD-Operation, NET-Operation und Hypophysenoperation..... | 51 |
| Abbildung 15: Darstellung des Alters der PatientInnen zum Zeitpunkt der ersten NSD-Sonographie, NSD-Szintigraphie, Abdomensonographie, Endosonographie, MRT-/CT-Abdomenbildgebung, Somatostatin-Rezeptor-Bildgebung, MRT-/CT-Kopfbildgebung und MRT-/CT-Thoraxbildgebung..... | 52 |
| Abbildung 16: Darstellung des Anteils der PatientInnen, welche eine radiologische Überwachung des Abdomens (CT, MRT, EUS, SSR-Bildgebung), des Kopfs (CT, MRT) und des Thoraxes (CT, MRT, SSR-Bildgebung) erhalten haben..... | 53 |

| | |
|--|----|
| Abbildung 17: Darstellung der angewandten Untersuchungsmethoden zur Überwachung des Abdomens | 53 |
| Abbildung 18: Intervalle der jeweiligen Bildgebungen in Monaten zur regelmäßigen Überwachung des Abdomens, des Kopfes und des Thoraxes | 54 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|---|----|
| Tabelle 1: Überwachung der PatientInnen | 26 |
| Tabelle 2: Demographische Übersicht der gesamten Kohorte..... | 34 |
| Tabelle 3: MEN1-spezifische Erkrankungen | 35 |
| Tabelle 4: MEN1 assoziierte Symptome und Komplikationen..... | 38 |
| Tabelle 5: Subgruppenanalyse aller PatientInnen mit Diagnose der ersten Erkrankung vor MEN1-Diagnose abhängig vom Geschlecht, erste Erkrankung, Alter bei erster Erkrankung, Alter bei pHPT, Alter bei NET und Alter bei Hypophysenadenom | 44 |
| Tabelle 6: Therapie des primären Hyperparathyreoidismus | 46 |
| Tabelle 7: Therapie der neuroendokrinen Tumore des Pankreas und Duodenums | 49 |
| Tabelle 8: Therapie des Hypophysenadenoms..... | 51 |

Abstrakt

Einleitung: Die Multiple Endokrine Neoplasie Typ 1 (MEN1) ist eine autosomal-dominant vererbare Tumorerkrankung, welche aufgrund der variablen klinischen Manifestation eine Betreuung durch mehrere Fachabteilungen fordert. Anhand der retrospektiven Evaluierung der gesamten MEN1-Kohorte der Charité sollten Unterschiede in der klinischen Präsentation, Diagnostik, Therapie und im Monitoring der beteiligten Fachdisziplinen identifiziert werden.

Methode: In dieser monozentrischen retrospektiven Kohorten-Studie wurden alle PatientInnen, die aufgrund eines MEN1-Syndroms zwischen 2005 und 2021 an der Charité behandelt wurden, eingeschlossen. Erfasst wurden Organbeteiligung, Symptomatik, Erstmanifestation, Behandlungsbeginn an der Charité, Zeitraum bis zur MEN1-Diagnose, operative und konservative Therapien, sowie Vor- und Nachsorgeuntersuchungen im Langzeitverlauf.

Ergebnisse: Die Studienkohorte bestand aus 48 PatientInnen (50% weiblich). Das mediane Alter bei MEN1-Diagnose betrug 35,9 Jahre (4-62 Jahre) und die mediane Follow-Up-Zeit 74,5 Monate (0-239 Monate). Alle PatientInnen erkrankten an einem primären Hyperparathyreoidismus (100%), 38 PatientInnen an neuroendokrinen Pankreastumoren (79,2%), sechs PatientInnen an neuroendokrinen Tumoren des Duodenums (12%) und 26 PatientInnen an Hypophysenadenomen (54,2%). Insgesamt stellten sich 23 PatientInnen (48%) in der Abteilung für Gastroenterologie vor, fünf PatientInnen jeweils in den Abteilungen für Endokrinologie (10%) und Chirurgie (10%), drei in der Neurochirurgie (6%). Bei 25 dieser PatientInnen (52%) war das MEN1-Syndrom bei Erstvorstellung an der Charité bereits bekannt. Zwischen der ersten typischen Organmanifestation und der MEN1-Diagnose vergingen im Median 21 Wochen (<1-765 Wochen). Bei PatientInnen mit Erstmanifestation des pHPT über 35 Jahre war die Dauer der Diagnosefindung signifikant länger ($p = 0,042$) als bei jüngeren PatientInnen. An der Charité erhielten die PatientInnen im Median 7 Wochen (1-300 Wochen) nach Erstkontakt die MEN1-Diagnose. 43 PatientInnen mit pHPT (89,6%) und 29 PatientInnen mit neuroendokrinen Tumoren des Pankreas (74,4%) wurden operativ versorgt. 21 PatientInnen mit Hypophysenadenomen (80,8%) erhielten eine konservative Behandlung. Der Großteil der Studienkohorte erhielt ein radiologisches Monitoring des Abdomens (92,1%), des Kopfes (86,8%) und des Thoraxes (71,1%).

Schlussfolgerung: Der Zeitraum bis zur Diagnose war für ältere PatientInnen signifikant länger. Die meisten PatientInnen wurden mit bereits bekanntem MEN1-Syndrom überwiesen. Zwischen den verschiedenen Fachabteilungen der Charité gab es nur geringfügige Unterschiede in der Behandlung und Nachsorge der Erkrankten. Bei nicht vordiagnostizierten

PatientInnen konnte eine zügige MEN1-Diagnose größtenteils gewährleistet werden. Einheitliche Screening-Leitlinien könnten bei Verdacht auf MEN1 die Diagnosedauer auch außerhalb endokriner Zentren und insbesondere in der Gruppe älterer PatientInnen verringern.

Abstract

Introduction: Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) is an autosomal-dominant hereditary tumor disease that requires care from several departments due to its variable clinical manifestation. Based on a retrospective evaluation of the entire MEN1 cohort at Charité, we aimed to identify differences in clinical presentation, diagnostics, therapy, and monitoring among the involved disciplines.

Methods: This monocentric retrospective cohort study included all patients treated for MEN1 syndrome at Charité between 2005 and 2021. We recorded organ involvement, symptomatology, initial manifestation, initiation of treatment at Charité, time to MEN1 diagnosis, surgical and conservative therapies, as well as long-term monitoring examinations.

Results: The study cohort comprised 48 patients (50% female). The median age at MEN1 diagnosis was 35.9 years (4-62 years) and the median follow-up time was 74.5 months (0-239 months). All patients developed primary hyperparathyroidism (100%), 38 patients developed pancreatic neuroendocrine tumors (79.2%), six patients developed duodenal neuroendocrine tumors (12%), and 26 patients developed pituitary adenomas (54.2%). A total of 23 patients (48%) presented to the Department of Gastroenterology, five patients each to the Departments of Endocrinology (10%) and Surgery (10%), three to Neurosurgery (6%). In 25 of these patients (52%) included in the study, MEN1 syndrome was already known at the initial presentation at Charité. A median of 21 weeks (<1-765 weeks) elapsed between the first typical organ manifestation and MEN1 diagnosis. In patients with the first manifestation of pHPT over 35 years of age, the duration of diagnosis finding was significantly longer ($p = 0.042$) than in younger patients. At Charité, patients received MEN1 diagnosis at a median of 7 weeks (1-300 weeks) after initial presentation. 43 patients with pHPT (89.6%) and 29 patients with pancreatic neuroendocrine tumors (74.4%) underwent surgery. 21 patients with pituitary adenomas (80.8%) received conservative treatment. The majority of the study cohort received radiological monitoring of the abdomen (92.1%), head (86.8%), and thorax (71.1%).

Conclusion: The time to diagnosis was significantly longer for older patients. Most patients were referred with already known MEN1 syndrome. There were only minor differences in the treatment and monitoring of MEN1 patients within the various treating disciplines of the Charité. A rapid diagnosis could be guaranteed in the majority of patients who had not been prediagnosed. Uniform screening guidelines could reduce the duration of diagnosis in cases of suspected MEN1 also outside endocrine centers and especially in the group of elderly patients.

1. Einleitung

1.1 Übersicht

Die Multiple Endokrine Neoplasie Typ 1 (MEN1), auch Wermer-Syndrom genannt, ist ein seltenes autosomal-dominant vererbtes Tumor-Syndrom. Es ist durch das Auftreten endokriner Tumore der Nebenschilddrüsen, der Bauchspeicheldrüse und des Hypophysenvorderlappens gekennzeichnet [1, 2]. Seltener sind auch andere Organsysteme, wie die Nebennieren, der Thymus, die Lunge, der Magendarmtrakt oder die Haut betroffen. Ursache ist dabei eine Mutation mit Funktionsverlust im MEN1-Tumorsuppressor-Gen [1, 2].

1.2 Historie

Erstmals beschrieben wurde das gemeinsame Auftreten verschiedener endokriner Tumore bei einem Patienten mit klinischer Akromegalie im Jahre 1903 durch den österreichischen Pathologen Jakob Erdheim [3, 4]. Dieser stellte durch eine Autopsie bei dem Patienten das gleichzeitige Vorkommen eines Hypophysenadenoms und vier vergrößerter Nebenschilddrüsen (NSD) fest [3, 4]. 1927 wurde von Harvey Cushing und Leo M. Davidoff das erste Mal das Auftreten der drei typischen endokrinen MEN1-Tumore bei einem Patienten beschrieben (5). Paul H. Rossier erkannte 12 Jahre später eine familiäre Häufung der multiglandulären Tumorerkrankung anhand zweier Schwestern [4]. 1954 äußerte der US-amerikanische Internist Paul Wermer den Verdacht, dass es sich bei dem beschriebenen Syndrom der endokrinen Tumore der NSD, der Hypophyse und der Langerhansschen Inseln des Pankreas um eine autosomal-dominant vererbte, hereditäre Erkrankung handelt [5]. Wermer, welcher später zum Namensgeber des Syndroms wurde, beschreibt in seinem Fallbericht die Erkrankung eines Mannes und vier seiner neun Kindern mit Beteiligung einer oder mehrerer endokriner Drüsen [5]. Daraufhin wurden bis zum Beginn der 1970er Jahre Fallberichte von 31 Familien mit insgesamt 107 betroffenen Familienmitgliedern veröffentlicht [4]. 1988 gelang ein Durchbruch in der Erforschung des seltenen Syndroms [6]. Catharina Larsson konnte bei zwei Brüdern mit MEN1-Syndrom den MEN1-Locus mit Hilfe rekombinanter Gensonden auf dem Chromosom 11q13 lokalisieren [6]. Ein Jahr später führte Rajesh V. Thakker genetische Untersuchung an NSD-Tumoren und peripheren Leukozyten MEN1-erkrankter PatientInnen durch [7]. Er stellte bei Tumoren der MEN1-PatientInnen den Verlust der Heterozygotie fest [7]. Dabei war das Allel, welches vom gesunden Elternteil vererbt wurde, von der spontanen Mutation betroffen [7]. Demnach sind endokrine Tumore bei MEN1-PatientInnen, entsprechend der Two-Hit-Hypothese von Knudson, Folge eines vererbten Gendefekts (first hit) und einer somatischen Genmutation (second hit) [8, 9]. 1997 konnte schlussendlich das MEN1-Gen identifiziert und beschrieben werden [10, 11]. Diese Erkenntnis ermöglichte erstmals ein genetisches Screening der Familienmitglieder betroffener

MEN1-PatientInnen und stellte somit einen Durchbruch im Bereich der Diagnostik und Früherkennung dar [10, 11].

1.3 Genetik

Das MEN1-Gen besteht aus 10 Exons und codiert für ein 2,8-Kilobasen-Transkript, welches ubiquitär exprimiert wird [10]. Die Exons 2 bis 10 codieren für das Protein Menin, welches aus 610 Aminosäuren besteht. Die exakte molekulare Funktion des Proteins ist noch Gegenstand aktueller Forschung [12, 13]. Bei dem Großteil der MEN1-Mutationen handelt es sich um Frameshift- (41%) und Nonsense-Mutationen (23%) [14]. Seltener wurden auch Missense-Mutationen, In-frame-Deletionen/Insertionen und Spleißstellenmutationen beschrieben [14]. Es sind über 1200 verschiedene Keimbahnmutationen im Men1-Gen bekannt [1].

90% der MEN1-PatientInnen haben ein betroffenes Elternteil und nur bei 10% der PatientInnen wird von einer *de novo* Mutation ausgegangen [15]. Initial kann die Familienanamnese häufig negativ erscheinen, wenn die Erkrankung bei den Familienmitgliedern nicht erkannt wurde, das Elternteil vor dem Auftreten von Symptomen verstorben oder die Krankheit beim betroffenen Elternteil erst im höheren Alter aufgetreten ist [15, 16]. Bei 10-30% der PatientInnen mit klinischem MEN1-Syndrom kann keine Mutation im MEN1-Gen festgestellt werden [17]. Werden Organbeteiligung, Manifestationsalter, Malignität und Ausmaß der klinischen Manifestation betrachtet, so konnte bis heute keine klare Genotyp-Phänotyp-Korrelation festgestellt werden. [1, 18-20]. Lediglich Fallberichten von MEN1-Familien und Studien mit kleineren Kohorten gelang es vereinzelt, Zusammenhänge zwischen Phänotyp und Genotyp darzustellen [21-23]. Die Frage nach einer Genotyp-Phänotyp-Korrelation ist deshalb bis heute nicht eindeutig geklärt. Eine individualisierte Vorsorge abhängig vom Genotyp ist gegenwärtig nicht möglich [21-23].

1.4 Epidemiologie

Die wahre Prävalenz für MEN1 ist nicht bekannt, wird jedoch vom Großteil der Studien im Bereich zwischen 1:10 000 und 1:100 000 angegeben [10, 24]. Somit zählt das Syndrom laut Definition der Europäischen Union zur Gruppe der seltenen Erkrankungen [25]. Die anderen Tumorsyndrome in der Gruppe der multiplen endokrinen Neoplasien, darunter MEN2A, MEN2B und MEN4, treten noch seltener als das MEN1-Syndrom auf [26].

Die Geschlechterverteilung bei MEN1 ist, wie bei autosomal-dominant vererbten Erkrankungen typisch, annähernd gleichmäßig. Dabei ist hervorzuheben, dass in multizentrischen MEN1-Registern mit größeren PatientInnen-Kohorten aus Japan (n=560), Frankreich (n=734) und Italien (n=475) stets Frauen in geringerem Maße häufiger betroffen waren (55-58%) [27-29]. Ob dieser feine Unterschied der Geschlechterprävalenz auf

unterschiedliche Penetranz bei männlichen und weiblichen Trägern der MEN1-Mutation zurückzuführen ist, bleibt Gegenstand weiterer Untersuchungen [24].

1.5 Organmanifestationen

Die klassischen Manifestationen des MEN1-Syndroms sind der primäre Hyperparathyreoidismus (pHPT), duodenopankreatische neuroendokrine Tumore (NET) und Hypophysenadenome [28]. Zusätzlich treten bei MEN1-PatientInnen eine Reihe von weiteren Organmanifestationen auf, darunter NETs des Magens, Raumforderungen der Nebenniere, NETs des Thymus und der Lunge, sowie Tumore der Haut [28].

1.5.1 Primäre Hyperparathyreoidismus

Beim primären Hyperparathyreoidismus handelt es sich um eine Erkrankung der Nebenschilddrüsen, gekennzeichnet durch eine vermehrte Bildung des Parathormons und einer daraus resultierenden Hyperkalzämie [30]. Mit einer Prävalenz von 93-100% ist der pHPT die häufigste Organmanifestation bei MEN1-PatientInnen [28, 31, 32]. Bei etwa 5% aller Menschen mit einem pHPT liegt ein hereditäres Tumorsyndrom zugrunde, in den meisten Fällen MEN1. [33] Der pHPT tritt bei MEN1-PatientInnen zum Großteil zwischen dem 20. und 50. Lebensjahr auf, häufig in der vierten Lebensdekade [24, 34, 35]. Die Verteilung zwischen den Geschlechtern unterscheidet sich nicht [36]. Der sporadische pHPT kommt hingegen gehäuft bei Frauen ab der sechsten Lebensdekade vor und damit später als bei MEN1-PatientInnen [24, 34-36]. Oft ist der pHPT die erste typische Erkrankung des MEN1 [37]. Durch immer häufigere genetische Screening-Untersuchungen von Familienangehörigen und biochemische Vorsorgeuntersuchungen wird der pHPT vermehrt diagnostiziert, noch bevor erste Symptome auftreten [38].

Neben den asymptomatischen Verläufen können auch eine Vielzahl oft unspezifischer Symptome auftreten. PatientInnen leiden an Nierensteinen, Polyurie, Polydipsie, Magengeschwüren, Verstopfungen, Bauchschmerzen, Ostitis fibrosa, Abnahme der Knochendichte bis hin zu pathologischen Frakturen, muskuloskelettale Beschwerden, Fatigue, aber auch an psychiatrischen Auffälligkeiten, wie depressive Verstimmungen und Schlafstörungen [7, 36]. Meist sind alle vier NSD pathologisch verändert [35]. Dabei ist die eindeutige histopathologische Unterscheidung zwischen Adenom und Hyperplasie häufig nicht eindeutig möglich [35]. Zusätzliche oder ektopische NSD, insbesondere im Thymus, treten bei MEN1-PatientInnen vermehrt auf [39]. Nebenschilddrüsenkarzinome sind für MEN1-PatientInnen hingegen nicht typisch und wurden nur in vereinzelten Fallberichten beschrieben [40-43].

Die Diagnose des pHPT wird anhand von laborchemischen Untersuchungen gestellt und gilt bei Hyperkalzämie mit erhöhtem Parathormon (PTH) als gesichert [44]. Eine cervikale

Sonographie dient der Feststellung vergrößerter NSD, ektopem NSD-Gewebe im Thymus oder zusätzlicher, nebenbefundlicher Schilddrüsen-Knoten [24, 44]. Vor einem operativen Eingriff kann eine funktionelle Bildgebung mittels ^{99m}Tc -MIBI-Szintigraphie oder eine Singlephotonen-Emissions-Computertomographie (SPECT) mit dem Radiopharmakon Tc-99m durchgeführt werden [24]. Das Radiopharmakon reichert sich im hyperplastischen NSD-Gewebe an [24]. Da MEN1-PatientInnen in der Regel eine Hyperplasie aller vier NSD aufweisen, ist bei einer Operation immer eine Exploration aller vier NSD, der gesamten Schilddrüse und der oberen Thymusanteile anzustreben [35, 44]. Eine präoperative funktionelle Bildgebung zur Lokalisationsdiagnostik liefert demnach der operativen Planung anders als beim sporadischen pHPT meist nur einen begrenzten Vorteil [35, 44].

1.5.2 Neuroendokrine Tumore des Pankreas und Duodenums

Die duodenopankreatischen neuroendokrinen Tumore bilden eine heterogene Gruppe von benignen oder malignen Neoplasien des Pankreas und Duodenums [45, 46]. Sie entstammen den Zellen des neuroendokrinen Systems oder deren Precursorzelle und werden in funktionelle sowie nicht-funktionelle NETs unterschieden [46]. Tumore, welche eine Überproduktion eines Hormons aufweisen, werden als funktionelle NETs bezeichnet [46]. Jene Tumore, die keine Hormone oder in nur sehr geringem Maße Hormone produzieren, werden als nicht-funktionelle NETs bezeichnet [45, 46]. Die duodenopankreatische NETs sind mit einer Prävalenz von 30-80% die zweithäufigste Manifestation des MEN1 [24, 31, 32]. Die Prävalenz variiert stark je nach Kohorte und Screening-Methode [24, 31, 32]. Bei ~20% der MEN1-PatientInnen treten NETs des Pankreas oder Duodenums als erste Organmanifestation auf [24]. Maligne duodenopankreatische NETs sind zudem die häufigste MEN1-bedingte Todesursache [47]. NETs treten bei MEN1-PatientInnen durchschnittlich früher auf als bei PatientInnen ohne MEN1 und sind typischerweise multifokal [35].

Nicht-funktionelle NETs stellen laut neueren Studien den häufigsten Subtyp aller MEN1-NETs dar [24]. Rund 55% aller PatientInnen sind betroffen [24]. Da nicht-funktionelle NETs initial keine Beschwerden bereiten, werden diese meist im Rahmen von Screening-Untersuchungen diagnostiziert [24]. In der Gruppe der Hormon-sezernierenden NETs treten am häufigsten Gastrinome auf [24, 35]. Rund 40% der MEN1-PatientInnen erkranken an einem Gastrinom [35]. Auch hier gibt es große Unterschiede zwischen verschiedenen PatientInnen-Kohorten, mit einer Spannweite von 20 bis 70% [24, 35]. 16 bis 38% der vermeintlich sporadischen Gastrinomen sind mit einem MEN1-Syndrom assoziiert [48]. Die Symptome, die durch den erhöhten Gastrinspiegel ausgelöst werden, werden als Zollinger-Ellison-Syndrom (ZES) zusammengefasst [48]. PatientInnen leiden an Reflux, therapieresistenten Ulzera des Gastrointestinaltrakts und chronischer Diarrhoe [48]. Insulinome bilden die zweithäufigste Gruppe der funktionellen NETs [24, 35, 49]. Dabei handelt es sich um Tumore, die aus

hypersekretierenden Betazellen der Langerhans-Inseln des Pankreas hervorgehen [49]. Bei 10-20% aller MEN1-PatientInnen werden Insulinome diagnostiziert [24, 35]. In bis zu 10% der Fälle sind Insulinome die erste Manifestation des Tumorsyndroms [24]. Insulinome werden, anderes als Gastrinome, gehäuft auch bei pädiatrischen MEN1-PatientInnen beschrieben [24, 35]. Etwa bei 10% aller Insulinome der Gesamtbevölkerung liegt ein MEN1-Syndrom zugrunde [50]. Zu den typischen Symptomen eines Insulinoms zählen alle Symptome, die durch eine Hypoglykämie ausgelöst werden: Zittern, Herzpalpitationen, Schweißausbrüche, sowie neuroglykopenische Zeichen wie Verwirrung, Verhaltensänderungen, Krampfanfälle und Koma [51]. Treten die Symptome gemeinsam mit einer Hypoglykämie auf und verschwinden wieder nach Korrektur der erniedrigten Plasmaglukose-Werte, so spricht man von der Whipple Trias [52]. Diese Trias ist jedoch nicht pathognomonisch für Insulinome, sondern tritt auch bei Hypoglykämien anderer Genese auf [52]. Deutlich seltener treten Glucagonome, VIPome und Somatostatinome auf, bei insgesamt nur 3% der MEN1-PatientInnen [53].

Die Diagnose von duodenopankreatischen NETs wird in Kombination aus biochemischen Laborparametern und bildgebenden Untersuchungen gestellt [24]. Die Laborwerte weisen die Funktionalität des NETs nach [24]. Bestimmt werden die Laborparameter Chromogranin A, pankreatisches Polypeptid, Gastrin, Glucagon, Vasoaktives intestinales Peptid (VIP) und Somatostatin [24]. Zudem werden bei einem 72-Stunden-Fastentest Glucose, Insulin, C-Peptide und pro-Insulin gemessen [24]. Um die Lokalisation der Tumore zu bestimmen, werden Magnetresonanztomographien (MRT), Computertomographien (CT) und Endosonographien (EUS) eingesetzt [24, 35]. Die MRT weist im Vergleich zur CT eine höhere Sensitivität auf [24]. Als sensitivste Untersuchungsmethode gilt die EUS, wobei es sich um eine invasive und Untersucher-abhängige Methode handelt [24, 35]. Sehr präzise funktionelle Untersuchungsmethoden für das Staging sind die ⁶⁸Ga-DOTATATE Positronen-Emissions-Tomographie/CT (PET/CT) und Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie [24, 31]. Bei diesen Methoden werden radioaktiv markierte Peptide, welche sich an die Somatostatinrezeptoren der NET anlagern, genutzt, um die Lokalisation der Tumore zu bestimmen [24, 31]. ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT zeigt eine höhere Sensitivität als konventionelle CT-Untersuchungen. Nachteile sind die höheren Kosten und ein größerer Zeitaufwand [54].

Die Klassifikation und das Grading der Tumore erfolgt anhand der *WHO classification of digestive system tumours* [55]. Gut differenzierte NET werden in die Grade G1 (low), G2 (intermediate) und G3 (high) eingeteilt [55]. Schlecht differenzierte Neoplasien werden als neuroendokrine Karzinome (NEC) bezeichnet und sind per definitionem ein high grade Tumor [55].

1.5.3 Hypophysenadenome

Hypophysenadenome sind benigne Tumore der Hirnanhangdrüse und entspringen aus einem der fünf Zelltypen der Adenohypophyse (laktotrope, gonadotrope, somatotrope, kortikotrope oder thyreotrope Zellen) [56]. Sie zählen mit einer Prävalenz von rund 7-10 pro 10 000 zu den häufigsten intrakraniellen Tumoren in der Gesamtbevölkerung [57]. Jedoch nur 0,6-3% aller PatientInnen mit einem Hypophysenadenom leiden auch an einem MEN1-Syndrom [7, 58]. Die Prävalenz von Hypophysenadenomen bei MEN1 variiert zwischen 30 und 65% [28, 31, 32]. Am häufigsten handelt es sich dabei um Prolaktinome und am zweithäufigsten um nicht funktionelle Hypophysenadenome [27, 29, 59]. Seltener kommen Hypophysentumore vor, die Wachstumshormone, adrenocorticotrope Hormone oder Thyreoidea-stimulierende Hormone sezernieren [27, 29, 59]. Multiple Hypophysenadenome treten bei weniger als 2% aller MEN1-PatientInnen auf [59]. In ~15% der Fälle sind Prolaktinome die erste Manifestation bei MEN1-PatientInnen, häufiger werden Hypophysenadenome jedoch im Rahmen von Screening-Untersuchungen diagnostiziert [35]. Bei einem Großteil der durch Screening diagnostizierten Hypophysenadenome handelt es sich um nicht funktionelle Mikroadenome [1]. Diese bereiten auch über den Zeitraum von mehreren Jahren meist keine Beschwerden [1]. PatientInnen mit Makroadenomen leiden hingegen häufig an verschiedenen Symptomen, darunter Kopfschmerzen, Sehstörungen, Gesichtsfeldausfälle oder Hypopituitarismus [1, 60]. Ausgelöst durch Prolaktinome kann es zudem zu Amenorrhoe, Oligomenorrhoe, Galaktorrhoe und Unfruchtbarkeit bei Frauen kommen [1, 60, 61]. Bei männlichen Patienten führt der erhöhte Prolaktinspiegel im Blut zu erektiler Dysfunktion und Unfruchtbarkeit [1]. ACTHomas können ein Cushing-Syndrom auslösen und Somatotropinoma entsprechen Gigantismus bei Kindern und Akromegalie bei Erwachsenen [1, 61].

Zur Diagnostik von Hypophysenadenomen wird die MRT eingesetzt [24]. Um eine mögliche Gesichtsfeldeinschränkung zu quantifizieren, sollte eine Perimetrie durchgeführt werden [24]. Zur Bestimmung der Funktionalität werden eine Reihe von Laborwerten bestimmt, wie Prolaktin, Insulin-like growth factor 1 (IGF1), Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH), Thyroxin (T₄) und Adrenocorticotropin (ACTH), sowie der nächtliche Cortisolspiegel im Speichel [24].

1.5.4 Andere Organmanifestationen

NETs des Magens treten bei MEN1-PatientInnen im Zusammenhang mit Gastrinomen und ZES auf [35, 36]. Sie werden als Typ-2-Magen-NETs oder ECLomas bezeichnet und bestehen hauptsächlich aus Enterochromaffin-ähnlichen Zellen [36, 62]. 25 bis 30% der MEN1-PatientInnen mit ZES entwickeln ein NET des Magens [62]. Bei PatientInnen mit sporadischem ZES hingegen kommen Magen-NETs nur selten vor [36]. Die Diagnose der Magen-NETs

erfolgt durch eine Ösophago-Gastro-Duodenoskopie und wird anhand einer Biopsie des Tumors bestätigt [24].

Nebennierentumore sind bei 20-40% aller MEN1-PatientInnen beschrieben [24, 63]. Eine EUS-Studie von 49 PatientInnen mit MEN1 lässt tatsächlich auf eine höhere Prävalenz schließen [64]. Hier konnte mit Hilfe einer endosonographischen Screeninguntersuchung bei 73% aller PatientInnen eine Nebennierenläsion dargestellt werden [64]. Der Großteil dieser Nebennierentumore produziert keine Hormone, zeigt kein Wachstum und bleibt asymptomatisch [65]. Deshalb werden die MEN1-assoziierten Nebennierentumore meist erst nach der Diagnose des zugrundeliegenden Syndroms entdeckt und sind nur in wenigen Fällen die erste diagnostizierte Erkrankung [24]. In seltenen Fällen wurden Hormon-produzierende Nebennierentumore beschrieben, die einen primären Hyperaldosteronismus auslösten [66, 67]. Histologisch zeigen sich die Tumore als Nebennierenhyperplasie, benignes Adenom und sehr selten als Nebennierenrindenzarzinom [63]. Phäochromozytome, Tumore ausgehend vom Nebennierenmark und typische Organmanifestationen des MEN2-Syndroms, kommen bei PatientInnen mit MEN1 nur in unter 1% der Fälle vor [65, 68, 69]. Nebennierentumore können durch CT- oder MRT-Bildgebungen dargestellt werden [24, 36]. Mit Hilfe von Laborparametern wie dem Aldosteron-Renin-Quotient, ACTH und Cortisolspiegeln kann die Funktionalität der Raumforderung bestimmt werden [24, 36].

NETs des Thymus treten bei rund 3% aller MEN1-PatientInnen auf. Dabei handelt es sich bei 66-95% der Fälle um männliche Patienten [70-72]. 25% aller Thymus-NETs in der Gesamtbevölkerung treten bei PatientInnen mit MEN1 auf [27]. Obwohl die Erkrankung auch schon im Alter von 16 Jahren beschrieben wurde, erkranken im Durchschnitt MEN1-PatientInnen im Alter von über 40 Jahren an einem NET des Thymus, [70]. Rauchen ist in einigen Studien als Risikofaktor beschrieben, wobei wiederum andere Autoren diesen Zusammenhang nicht bestätigen konnten [73, 74]. Mit einer 10-Jahres-Überlebensrate von nur 36% nehmen Thymus-NETs meist einen aggressiven Verlauf [70]. NETs des Thymus werden mit Hilfe von CT- oder MRT-Untersuchungen des Thorax diagnostiziert und PatientInnen weisen keine pathologisch erhöhten hormonellen oder biochemischen Parameter auf [24, 35].

NETs der Lunge betreffen nur 3-5% der PatientInnen mit MEN1 [47, 75]. Bei über der Hälfte der Lungen-NETS handelt es sich um typische Karzinoidtumore, bei rund einem Drittel um atypische Karzinoide [76]. Seltener treten großzellige neuroendokrine Karzinome und kleinzellige Lungenkarzinomen auf [76]. Insgesamt kommen Lungen-NETS häufiger sporadisch vor und sind nur in etwa 5% der Fälle assoziiert mit einem MEN1-Syndrom [77]. Bisher gibt es keinen beschriebenen Fall eines Lungen-NETS bei MEN1-PatientInnen unter 20 Jahren [78]. Der Großteil aller NETS der Lunge werden bei den regelmäßigen Screeninguntersuchungen diagnostiziert [78]. Dennoch sollte bei Anamnese und klinischer

Untersuchung auf Dyspnoe, Hämoptysen, Husten und Flush, die typischen Symptome eines Lungen-NETs, geachtet werden [78]. Wie die NETs des Thymus werden Lungen-NETs ebenso durch CT- oder MRT-Bildgebungen diagnostiziert [24, 35]. Zudem kommen in den letzten Jahren vermehrt ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CTs und Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphien zum Einsatz [24, 35]. Im Unterschied zu Thymus-NETs sind NETs der Lunge nicht mit einer erhöhten Mortalität verbunden [47].

Auch an der Haut kann sich das MEN1-Syndrom manifestieren. So ist rund ein Drittel (17-34%) der PatientInnen von Lipomen der Haut betroffen [79-81]. Zusätzlich können gehäuft viszerale, pleurale und retroperitoneale Lipome auftreten [35]. Als weitere Hautmanifestationen wurden Kollagenome (0-72%) und Angiofibrome (22-88%) beschrieben, welche dadurch als potenziell hilfreich für eine schnellere Diagnose des genetischen Syndroms gelten [79-81]. Das gehäufte Vorkommen von Meningiomen bei MEN1-PatientInnen wird in manchen Studien aufgeführt und liegt bei ungefähr 8% [82]. Die Tumore bleiben meist asymptomatisch und zeigen in 60% der Fälle kein Wachstum [82].

Einzelne Studien beschreiben zudem ein zwei- bis dreifach erhöhtes Risiko für ein Mammakarzinom bei weiblichen MEN1-Patientinnen, sowie das frühere Auftreten der Erkrankung im Vergleich zu Patientinnen ohne MEN1-Syndrom [83, 84].

1.6 Diagnostik

Vor der Entdeckung des MEN1-Genes konnte die Diagnose erst nach Manifestation der Erkrankungen gestellt werden. Seitdem die Lokalisation der ursächlichen Genmutation bekannt ist, ist eine frühzeitige präklinische Diagnose des MEN1-Syndroms möglich [14]. Gemäß den klinischen Leitlinien Thakkers et al. sollten folgende PatientInnen eine genetische Untersuchung erhalten [35]:

- PatientInnen, welche die klinischen oder familiären Kriterien für MEN1 erfüllen
- PatientInnen unter 30 Jahren mit einem pHPT
- PatientInnen mit multiplen NSD-Adenomen unter 40 Jahren
- PatientInnen mit wiederkehrenden NSD-Adenomen
- PatientInnen mit Gastrinomen oder multiplen NETs des Pankreas
- PatientInnen mit einer MEN1-typischen Erkrankung und positiver Familienanamnese einer MEN1-typischen Erkrankung
- Sowie PatientInnen mit zwei MEN1-assoziierten Tumoren, von denen mindestens ein Tumor zur Gruppe der drei klassischen MEN1-Tumore gehört.

Wurde die Erkrankung bei einem Patienten oder einer Patientin genetisch bestätigt, soll allen Verwandten ersten Grades ein genetisches Screening angeboten werden [35]. Durch das sogenannte Kaskadenscreening können präsymptomatische PatientInnen identifiziert werden

und verwandte Personen, welche nicht Träger der Genmutation sind, werden nicht unnötigen Vorsorgeuntersuchungen ausgesetzt [35, 36].

Je nachdem welches klinische Bild sich als erstes präsentiert, müssen neben dem MEN1-Syndrom auch andere genetische Tumorsyndrome als Differentialdiagnosen in Betracht gezogen werden [36]. Präsentieren sich PatientInnen initial mit einem pHPT, so können unterschiedliche Mutationen verschiedener Genloci Ursache dieses Phänotyps sein [36]. In Frage kommen neben Keimbahnmutationen im MEN1-Gen auch Veränderungen des RET-Gens (MEN2-Syndrom) oder Mutationen im CDC73-Gen (familiär isolierter Hyperparathyreoidismus und Hyperparathyreoidismus-Kiefertumor-Syndrom) [68, 85]. Ursache für NETs des Pankreas und Duodenums können beispielsweise seltener auch Mutationen im *CDKN1B*-Gen (MEN4-Syndrom), NF1-Gen (Neurofibromatose Typ 1), VHL-Gen (Von-Hippel-Lindau-Syndrom) oder TSC1/2-Gen (Tuberöse Sklerose Complex) sein [86]. Zu den typischen Tumorsyndromen mit einer Prädisposition für Hypophysenadenomen zählen neben dem MEN1- auch das MEN4-Syndrom, der Carney-Komplex und das XLAG-Syndrom [61]. Bei familiärer Häufung von Hypophysenadenomen sollte zudem eine Mutation im AIP-Gen, Ursache des isolierten familiären Hypophysenadenoms (FIPA), in Betracht gezogen werden [61].

1.7 Therapie

Das therapeutische Management ist abhängig von den Organmanifestationen der jeweiligen MEN1-PatientInnen und soll in interdisziplinärer Abstimmung der unterschiedlichen beteiligten Fachrichtungen stattfinden.

Bei Auftreten eines pHPT ist prinzipiell eine operative Therapie empfohlen [35]. Bei asymptomatischen PatientInnen kann ein abwartendes Vorgehen erwogen werden [35]. Dabei müssen die Betroffenen regelmäßig auf Symptome und Komplikationen des pHPT untersucht werden [35]. Zur operativen Therapie stehen eine offene bilaterale Exploration mit subtotaler oder totaler Parathyreoidektomie mit oder ohne Autotransplantation zur Auswahl [35]. Da bei MEN1-PatientInnen meist mehrere NSD betroffen sind, wird eine minimalinvasive Parathyreoidektomie, bei der es gilt, lediglich eine einzelne krankhaft vergrößerte Nebenschilddrüse zu identifizieren und zu entfernen, nicht empfohlen [35, 87]. Folge der totalen Parathyreoidektomie mit Autotransplantation kann ein passagerer (ca. 23%) oder permanenter (ca. 35%) Hypoparathyreoidismus sein [44, 88]. PatientInnen, welche eine subtotale Parathyreoidektomie erhalten, leiden hingegen seltener an einer postoperativen Unterfunktion der NSD (0-26%) [44, 88, 89]. Bei dieser Operationsmethode treten jedoch häufiger Rezidive auf. Innerhalb von 10 Jahren kommt es bei 20-60% der PatientInnen erneut zu einem pHPT [35]. Weiterhin keine eindeutige Empfehlung gibt es zur prophylaktischen cervikalen Thymektomie. Der Eingriff kann simultan zur Parathyreoidektomie erfolgen und

ektope NSD können dadurch identifiziert werden [44]. Jedoch ist der Eingriff mit einer längeren Operationsdauer sowie einem erhöhten Risiko für Beschädigung benachbarter Strukturen assoziiert [44, 90]. Zudem treten Thymus-NETs bei PatientInnen auch nach cervikaler Thymektomie auf, da diese meist unvollständig ist, sodass regelmäßige Vorsorgeuntersuchungen hierdurch nicht ersetzt werden [44, 91]. Eine konservative Therapie mit Calcimimetika kommt bei PatientInnen zum Einsatz, welche für eine chirurgische Resektion nicht geeignet sind oder bei denen die OP gescheitert ist [35].

Die Therapie der Wahl bei NETs des Pankreas und Duodenums ist abhängig von der Größe, Lokalisation, Funktionalität und Metastasierung des Tumors. Nicht-funktionelle NETs unter 2 cm und ohne Anzeichen für Malignität können konservativ behandelt werden [31, 92]. Tumore größer als 2 cm sollten chirurgisch reseziert werden [31, 92]. Die PatientInnen werden häufig einer Pankreaslinksresektion mit oder ohne zusätzlicher Tumorenukleation bei bifokalen Tumoren unterzogen [31]. Die totale Pankreatektomie kommt zum Einsatz, wenn eine komplette Tumorsektion bei Multifokalität oder z. B. auf Grund der Lage des Tumors nicht anderweitig erreicht werden kann [31].

Gastrinome sprechen gut auf medikamentöse Therapie mit Protonenpumpen-Inhibitoren und Somatostatin-Analoga an [35]. Tumorenukleationen bleiben bei Gastrinomen meist erfolglos, da diese multifokal vorkommen und im Schnitt kleiner als andere NETs sind. Besteht die Indikation zur Resektion ist die partielle Duodenopankreatektomie häufig zielführend, da kleine Gastrinome vermehrt im Duodenum vorkommen [31, 92]. Alle weiteren funktionellen NETs wie beispielsweise Insulinome, Glukagonome und VIPome sollten unabhängig der Größe immer chirurgisch behandelt werden [31]. Bei singulären funktionellen NETs, ausgenommen Gastrinome, besteht die Möglichkeit einer Tumorenukleation oder segmentalen Pankreasresektion [31]. Größere funktionelle NETs benötigen eine Pankreaslinksresektion oder Pankreaskopfresektion [31].

Bei allen NETs mit Verdacht auf Malignität ist bei der operativen Therapie eine onkologische Lymphknotendissektion vorgesehen bzw. kann ab einer Größe von >2 cm und Vorliegen bestimmter Risikofaktoren erwogen werden [31, 35]. Je nach Resektabilität kommen in bestimmten Fällen auch eine Leberteilresektionen zur Metastasenentfernung oder –debulking zum Einsatz [31]. Zur Behandlung nicht resektabler NETs stehen Somatostatin-Analoga, die gezielte Radionuklidtherapie mit radioaktiven Peptiden (¹⁷⁷Lu and ⁹⁰Y) und Chemotherapie zur Verfügung [31, 35].

Die Therapie von MEN1-assoziierten Hypophysenadenomen ist ähnlich jener der sporadischen Hypophysenadenome [24, 44]. Prolaktinome werden mit Dopaminantagonisten therapiert [24, 44]. Beim Großteil der PatientInnen gelingt dadurch eine Normalisierung des Prolaktinspiegels und ein Wachstumsstopp des Adenoms [24]. Die transsphenoidale Resektion dient als alternative first-line Therapie [24, 44]. Insbesondere bei PatientInnen mit Chiasmasyndrom

oder Kopfschmerzen kommt die operative Therapie zum Einsatz [24, 44]. Die selteneren Somatotropinome werden mit Somatostatin-Analoga oder durch eine chirurgische Resektion behandelt [24]. Bei inoperablen Hypophysenadenomen kann die Strahlentherapie genutzt werden [35].

Magen-NETs, die in Assoziation mit MEN1 auftreten, zählen zur Gruppe der Typ-2-NETs des Magens [44]. Die Therapie der Magen-NETs ist abhängig von der Größe und Anzahl der Tumore [44, 93]. Tumore bis zu 1 cm können endoskopisch überwacht werden [94]. Bei allen Typ 2 Magen-NETs über 1 cm ist eine endoskopische oder chirurgische Resektion empfohlen [94]. Bei invasiv wachsenden NETs mit Risikofaktoren für eine Metastasierung ist eine chirurgische Resektion zu bevorzugen [94]. Kleinere Magen-NETs können bei erfolgreicher Therapie des ZES auch spontan regredieren [44, 93].

Die chirurgische Resektion von Nebennierentumoren ist indiziert bei funktionellen Tumoren, Raumforderungen über 4 cm, lokal invasiven Tumoren, sowie bildmorphologisch auffälligen und schnell wachsenden Tumoren [35, 44].

NETs der Lunge und des Thymus sollten, wenn anatomisch möglich, operativ entfernt werden [44]. Eingriffe der Wahl sind dabei die Lobektomie mit regionaler Lymphknotendisektion bei Lungen-NETs und die Thymektomie bei Thymus-NETs [44]. Bei metastasierten und nicht-resektablen Tumoren kommen Radio- und Chemotherapie, sowie Somatostatinanaloga zum Einsatz [35]. PatientInnen mit Lungen-NETs, welche sich einer Operation unterzogen haben, hatten ein längeres durchschnittliches Überleben und blieben frei von Metastasen [76].

Kutane Manifestationen des Syndroms benötigen keine Therapie, können jedoch aus kosmetischen Gründen entfernt werden [35].

1.8 Überwachung

Ab dem Zeitpunkt der MEN1-Diagnose folgt eine lebenslange engmaschige Überwachung. Die aktuellsten klinischen Leitlinien der Endocrine Society aus dem Jahre 2012 empfehlen ein regelmäßiges klinisches, biochemisches und radiologisches Monitoring [35]. Die Überwachung dient der frühestmöglichen Tumordetektion und optimalen frühzeitigen Behandlung [35].

Das Screening bezüglich eines pHPT erfolgt ausschließlich über biochemische Laborparameter [35, 95]. Jährliche Blutentnahmen zur Bestimmung des Serumkalzium- und Parathormonwertes sind bei MEN1-PatientInnen ab dem Alter von acht Jahren empfohlen [35, 95]. Es sind drei Fälle von PatientInnen aus dem nationalen französischen MEN1-Register der Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines beschrieben, bei denen ein asymptomatischer pHPT bereits im Alter von unter fünf Jahren aufgetreten ist [96]. Die jüngste bekannte Patientin mit einem therapiebedürftigen symptomatischen pHPT war zum Zeitpunkt der Diagnose acht

Jahre alt [96]. Ein Beginn der Überwachung vor dem achten Lebensjahr ist demnach vermutlich nicht notwendig [96].

Die Früherkennung von NETs des Pankreas und Duodenums setzt sich zusammen aus einer Kombination von radiologischen Bildgebungsverfahren und biochemischen Laborparametern [35]. Die Endocrine Society empfiehlt jährliche Kontrollen der Nüchtern glukose und des Insulins beginnend mit dem Alter von fünf Jahren, des Gastrinwertes mit zwanzig Jahren und weiterer Hormone (Chromogranin A, pankreatisches Polypeptid, Glukagon und VIP) mit Erreichen des zehnten Lebensjahres [35]. Aktuellere Studien unterstreichen die Bedeutsamkeit eines frühen Screenings insbesondere der Nüchtern glukose und des Insulins ab dem sechsten Lebensjahr, da Insulinome (10%) die häufigsten NETs bei MEN1-PatientInnen unter 21 Jahren sind [96]. Unbemerkt können diese zu lebensgefährlichen Hypoglykämien führen [96]. Gastrinome hingegen sind bei PatientInnen unter 21 Jahren seltener (3%) [96]. Die Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines empfiehlt ein Gastrin-Screening dennoch bereits schon ab einem Alter von zehn Jahren, da ein Fall eines metastasierten Gastrinoms vor dem zwanzigsten Lebensjahr bekannt ist [96]. Screeninguntersuchungen des Chromogranin A, pankreatischen Polypeptid und Glukagon zeigten sich in neueren Studien als nicht effektiv in Hinblick auf eine frühzeitige Tumordiagnose [1, 97]. Als Startzeitpunkt für das radiologische Screening auf NETs des Pankreas und Duodenums ist das zehnte Lebensjahr festgelegt [35, 96]. Empfohlen wird dabei eine jährliche Kontrolle des Abdomens mittels SSR-Bildgebung, CT, MRT und/oder EUS [35, 96]. Bei PatientInnen, welche keine NETs aufweisen, erscheint ein Intervall von zwei Jahren akzeptabel, um die Überwachung von Pankreas und Duodenum zu gewährleisten [95]. Aufgrund der hohen Anzahl von Untersuchungen im Laufe der Lebenszeit von MEN1-PatientInnen sollte die MRT, aufgrund der fehlenden Strahlenbelastung, der CT vorgezogen werden [31, 98]. Die EUS wird als komplementäre Bildgebung zur MRT empfohlen [31, 98]. Das Screening auf Hypophysenadenome beginnt mit dem Alter von fünf Jahren und besteht aus der jährlichen Bestimmung des Serumspiegels von Prolaktin und IGF-I, sowie einem MRT des Kopfs alle drei Jahren [35, 99].

Die regelmäßige Überwachung der Nebennieren ist einmal jährlich, mindestens jedoch alle 3 Jahre, ab dem Alter von 10 Jahren empfohlen und erfolgt durch radiologische Verfahren [35]. CT-/MRT-Untersuchungen sollen gemeinsam mit dem Screening nach NETs erfolgen [35]. Vor allem PatientInnen mit Raumforderung der Nebenniere über 1 cm haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Nebennierenrindenzinoms (13%) [35]. Bei Nebennierenraumforderungen über 4 cm oder zwischen 1-4 cm mit radiologischen Malignitätszeichen oder beim Auftreten von typischen Symptomen eines funktionellen Nebennierenadenoms sind weitere Untersuchungen indiziert [36]. Zur Abklärung eines Hyperaldosteronismus wird Renin und Aldosteron im Plasma bestimmt und zur Abklärung

eines adrenalen Hypercortisolismus wird ein Dexamethason-Kurztest durchgeführt. Ein Phäochromozytom, welches nur selten in Assoziation mit MEN1-PatientInnen auftritt, muss mit Hilfe der Katecholamin- und Metanephrin-Bestimmung im Urin ausgeschlossen werden [1, 35, 96].

Zur Früherkennung von Thymus- und Lungen-NETs wird eine CT- oder MRT-Bildgebung im Abstand von ein bis zwei Jahren empfohlen [35]. Dieses Vorgehen basiert jedoch auf einer schwachen Evidenzlage [35, 95]. Biochemische Marker zum Screening von Thymus- und Lungen-NETs sind nicht bekannt [35, 95]. Da zum Zeitpunkt der Diagnose von Thymus-NETs die meisten PatientInnen asymptomatisch sind, kommt dem Screening eine hohe Bedeutung zu [78]. Empfohlen sind Untersuchungen zur Früherkennung unabhängig vom Geschlecht und Raucherstatus [78].

Die vollständige klinische, biochemische und radiologische Überwachung ist mit einem intensiven Zeitaufwand für PatientInnen und hohen Kosten für das Gesundheitssystem verbunden [95]. Im Idealfall finden diese Vorsorgeuntersuchungen in Abstimmung eines interdisziplinären Teams und in partizipativer Entscheidungsfindung mit den PatientInnen statt [95].

| Tumor | Biochemische Marker | Bildgebung |
|---------------------|---|----------------------------|
| Nebenschilddrüse | Kalzium, Parathormon | keine |
| Pankreas & Duodenum | | MRT, CT oder EUS jährlich |
| Gastrinome | Gastrin (\pm Magen-pH) | |
| Insulinome | Nüchtern glukose, Insulin | |
| Andere | Chromogranin A, pankreatische Polypeptid, Glukagon, VIP | |
| Hypophyse | Prolaktin, IGF-1 | MRT alle 3 Jahre |
| Nebenniere | Keine, nur bei Symptomen oder Raumforderung >1 cm in Bildgebung | MRT oder CT jährlich |
| Thymus und Lunge | Keine | CT oder MRT alle 1-2 Jahre |

Tabelle 1: Überwachung der PatientInnen

Übersicht der laborchemischen und bildgebungstechnischen Methoden zum regelmäßigen Screening von MEN1-PatientInnen nach Thakker et al. [35]

2. Ziel der Arbeit

PatientInnen mit MEN1 werden aufgrund der verschiedenen Organbeteiligungen an der Charité sowohl kinderärztlich, gastroenterologisch, neurochirurgisch, allgemeinchirurgisch, als auch endokrinologisch betreut. Die Zeitverläufe der Erkrankung und die klinische Ausprägung sind individuell sehr unterschiedlich und erfordern eine angepasst lebenslange Betreuung. Zudem bestand lange keine einheitliche Richtlinie, sodass eine gewisse Varianz in der Betreuung durch die einzelnen Abteilungen vermutet wird und unter Umständen insbesondere die Diagnosestellung und das Monitoring nach verschiedenen Standards und unterschiedlichen klinikinternen Richtlinien und Gewichtung durchgeführt wurde.

Ziel dieser Arbeit war es, durch die retrospektive Erfassung anamnestischer und klinischer Daten aller MEN1-PatientInnen der Charité, eine möglichst aussagekräftige demographische Beschreibung der Kohorte zusammenzufassen. Anhand der Untersuchungsgruppe sollte evaluiert werden, inwieweit eine regelmäßige Überwachung gemäß den aktuellen Empfehlungen trotz Betreuung durch mehrere unterschiedliche Fachdisziplinen gewährleistet bzw. eingehalten werden konnte. Sekundär wurde untersucht, welche Einflussfaktoren die Diagnosestellung verzögern bzw. begünstigen können.

3. Material und Methodik

3.1 PatientInnenidentifikation und Datenerhebung

In der vorliegenden Arbeit wurden die Behandlungs- und Krankheitsverläufe aller PatientInnen mit MEN1 erfasst, welche zwischen 2005 und 2021 an der Charité - Universitätsmedizin Berlin vorstellig wurden. Einschlusskriterium war der Nachweis einer MEN1-Diagnose, definiert durch eines der drei folgenden Kriterien: Auftreten von zwei oder mehr der primären MEN1-spezifischen endokrinen Erkrankungen (d.h. primärer Hyperparathyreoidismus, neuroendokrine Pankreastumore und Hypophysenadenom), Auftreten einer der primären MEN1-assoziierten endokrinen Erkrankungen bei einem Patienten/einer Patientin mit einem Verwandten ersten Grades mit gesichertem MEN1-Syndrom oder Detektion einer MEN1-Keimbahnmutation bei serologisch und radiologisch unauffälligen PatientInnen [35]. Ausschlusskriterium waren andere syndromale oder genetische Erkrankungen, wie beispielsweise das MEN2-Syndrom.

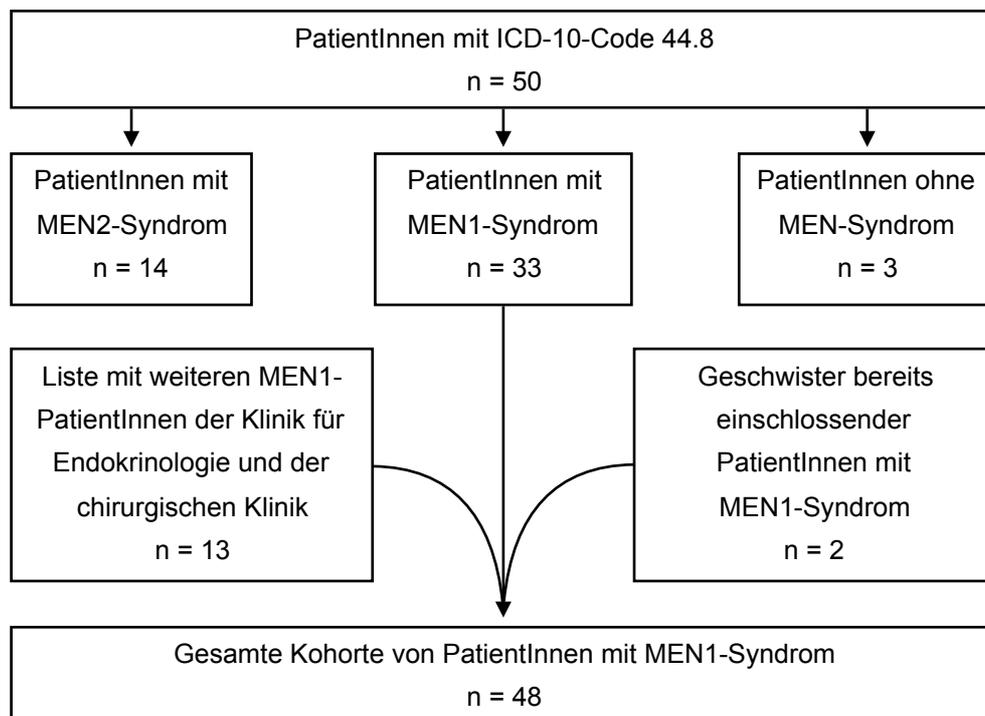


Abbildung 1: Flussdiagramm Einschluss der PatientInnen-Kohorte

Am 18. Februar 2021 wurde eine Abfrage über das Krankenhausinformationssystem SAP der Charité mit dem ICD-Code D44.8 "Neubildung unsicheren oder unbekanntes Verhaltens: Beteiligung mehrerer endokriner Drüsen" durchgeführt. Die Abfrage ergab eine Liste bestehend aus 50 PatientInnen. 17 dieser PatientInnen wurden von der Studie ausgeschlossen, da 14 an einem MEN2-Syndrom erkrankt waren und drei nicht die Diagnosekriterien für ein MEN-Syndrom erfüllten. 33 PatientInnen waren an einem MEN1-Syndrom erkrankt und erfüllten somit die Anforderung für den Studieneinschluss. Zusätzliche zehn MEN1-PatientInnen konnten über die klinikinterne Dokumentation der Klinik für

Endokrinologie, Stoffwechsel- und Ernährungsmedizin zur Verfügung gestellt werden. Weitere acht PatientInnen konnten über das Referenzzentrum für Endokrine Chirurgie der chirurgischen Klinik akquiriert werden. Fünf dieser 18 zusätzlichen PatientInnen waren bereits in der Liste der SAP-Abfrage aufgeführt. Im Verlauf der Studie konnten zwei weitere MEN1-PatientInnen, welche in Arztbriefen von betroffenen Geschwistern aufgeführt wurden, in die Studie eingeschlossen werden. Somit ergibt sich eine Fallzahl von 48 PatientInnen.

Die Auswertung erfolgte retrospektiv. Dabei wurden folgende Dokumente gesichtet und für die Erhebung der Daten verwendet: Entlassungsbriefe, Operationsberichte, Verlaufseinträge der stationären sowie ambulanten Aufenthalte, histopathologische Befunde, radiologische Untersuchungsbefunde, Laborwerte und genetische Untersuchungen. Ebenso wurden externe Befunde anderer Kliniken gesichtet, sofern diese dokumentiert oder eingescannt waren.

3.2 Einhaltung der Guten wissenschaftlichen Praxis

Die durchgeführte Studie wurde am 21.02.2021 durch den Ethikausschuss CCM der Ethikkommission der Universitätsmedizin Charité Campus Mitte Berlin (Nr. EA1/393/20) genehmigt. Die Satzung der Charité Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis sowie die allgemeinen Datenschutzbestimmungen wurden eingehalten. Jedem Patienten/jeder Patientin wurde eine PatientInnen-ID zugeteilt und alle erhobenen Daten demgemäß anonymisiert behandelt. Zudem wurde den Richtlinien der Deklaration von Helsinki zu Ethischen Grundsätzen für die medizinische Forschung gefolgt.

3.3 Definition der erhobenen Daten und Beschreibung der Variablen

Es wurden folgende Daten erhoben:

- Stammdaten der PatientInnen: Name, Vorname, Geburtsdatum und Geschlecht
- Datum und Klinik der Charité, in welcher sich die PatientInnen das erste Mal mit einem Symptom des MEN1-Syndroms oder bezüglich einer Kontrolle/eines Eingriffs bei bekanntem MEN1-Syndrom vorstellte: Medizinische Klinik für Hepatologie und Gastroenterologie (inklusive des interdisziplinären Stoffwechselzentrums bis Februar 2019), Medizinische Klinik für Endokrinologie und Stoffwechselmedizin (inklusive des interdisziplinären Stoffwechselzentrums ab Februar 2019 und des medizinischen Versorgungszentrums Fachbereich Endokrinologie), Chirurgische Klinik, Klinik für Neurochirurgie, Klinik für Augenheilkunde, Centrum für Muskuloskeletale Chirurgie und Klinik für Pädiatrie (inklusive des sozialpädiatrischen Zentrums)
- Grund der Erstvorstellung an der Charité: Hier wurde unterschieden, ob sich die PatientInnen mit bekanntem MEN1-Syndrom wegen Beschwerden, zum Staging, zu einer Verlaufskontrolle oder für eine Operation vorstellten. Bei PatientInnen, bei denen zum Zeitpunkt der Erstvorstellung die Diagnose MEN1 nicht feststand, wurde unterschieden, ob

sich die PatientInnen mit einem Symptom oder zur Abklärung eines auffälligen Befundes vorstellten.

- Grund für die erste ärztliche Vorstellung: Anhand der Arztbriefe konnte erhoben werden, aus welchem Grund die PatientInnen erstmalig einen Arzt oder eine Ärztin aufsuchten, wegen eines Symptoms, einer zufällig diagnostizierten Raumforderung oder zur Screening-Diagnostik bei MEN1-Diagnose eines Verwandten. Dabei wurden folgende Symptome unterschieden: gastrointestinale Beschwerden, Sehstörung, pathologische Fraktur, akutes Abdomen bei spontaner Dünndarmperforation, Urolithiasis, unspezifische Symptome bei pHPT, Amenorrhoe, Struma nodosa, Kopfschmerzen und Symptome einer Hypoglykämie.
- Zeitraum des Follow-Ups: Als Startpunkt des Follow-Ups wurde das Datum der MEN1-Diagnose oder das Datum der Erstvorstellung bei PatientInnen, welche sich bereits mit gesichertem MEN1-Syndrom vorstellten, festgelegt. Waren PatientInnen bereits vor 2005 an der Charité in Behandlung (n=10), so wurde das Datum der ersten im SAP dokumentierten Vorstellung als Startpunkt definiert. Endpunkt des Zeitraums ist das Datum der letzten Kontrolluntersuchung, ambulanten Nachversorgung oder des letzten stationären Aufenthalts.
- Durchführung und Datum der Gen-Analyse, sowie Lokalisation der genetischen Mutation im MEN1-Gen.
- Positive Familienanamnese: Erfüllt ein/e biologisch Verwandte/r ersten oder zweiten Grades die Diagnosekriterien für das MEN1-Syndrom, so gilt die Familienanamnese des/der Patienten/in als positiv.
- Datum der MEN1-Diagnose
- Primärer Hyperparathyreoidismus (pHPT): Hier wurde aus den Arztbriefen das Datum der Diagnosestellung entnommen, sowie das Vorhandensein eines NSD-Adenoms und/oder einer NSD-Hyperplasie.
- Hypophysenadenom: Neben der Erhebung des Diagnosedatums wurde zwischen diversen Subtypen des Hypophysenadenoms unterschieden, dem Prolaktinom, dem kortikotropen Adenom und dem hormoninaktiven Hypophysenadenom.
- Neuroendokrine Tumore (NET) des Pankreas und des Duodenums: Bei der Organmanifestation neuroendokriner Tumore wurde erneut das Datum der Diagnosestellung erhoben. Unterschieden wurde hier zwischen endokrinen Pankreastumoren und duodenalen NETs, sowie nach Hormonaktivität (Gastrinom, Insulinom, Glukagonom, VIPom, nicht-hormonproduzierender NET) und Metastasierung in Leber und/oder Lunge.
- Weitere Organmanifestationen: Neben den eben genannten wurden weitere MEN1-assoziierte Pathologien dokumentiert, wie Nebennierenadenome, NETs des Magens, NETs

der Lunge, NETs des Thymus, Hautlipome, Lipom anderer Lokalisation, Schilddrüsenadenom und Uterusmyom.

- Auftreten folgender Symptome: Osteoporosis/Osteopenia, Urolithiasis, pathologische Fraktur, Chronische Diarrhoe, Whipple-Trias, Zollinger-Ellison-Syndrom, Cushing-Syndrom, Amenorrhoe, Gesichtsfeldeinschränkungen und Doppelbilder.
- NSD-Operation: Aus den OP-Berichten und Arztbriefen konnte das Datum und die Methode der jeweiligen Operation (Adenomenukleation, subtotale oder totale Parathyreoidektomie mit und ohne Autotransplantation), sowie postoperative Komplikationen und Re-Operationen bei Rezidiv festgestellt werden. Zusätzlich wurden aus den Laborwerten der Kalziumspiegel in mmol/l und der Parathormonspiegel in pmol/L vor und nach dem Eingriff entnommen.
- Pankreas-/Duodenum-Operation: Hier wurde ebenso Datum, Art des Eingriffs (Tumorenukleation, Pankreaslinksresektion, pyloruserhaltende Pankreaskopfresektion, totale Pankreatektomie), simultane Eingriffe an Leber und/oder Milz, sowie postoperative Komplikationen und Re-Operationen erhoben.
- Therapie des Hypophysenadenoms: Unterschieden wurden zwischen konservativer Therapie mit Dopamin-D2-Agonisten und operativer Therapie mittels transsphenoidaler operativer Adenomresektion.
- Durchführung folgender bildgebender Untersuchungen wurden analysiert: NSD-Sonographie, NSD-Szintigraphie, Magnetresonanztomographie (MRT) oder Computertomographie (CT) des Kopfes, MRT oder CT des Thoraxes, Sonographie des Abdomens, EUS, MRT oder CT des Abdomens, sowie Somatostatin-Rezeptor-Bildgebung, dazu zählen Octreotid-Singlephotonen-Emissions-Computertomographie (Octreotid-SPECT), ⁶⁸Ga-DOTATATE- und ⁶⁸Ga-DOTATOC-Positronen-Emissions-Tomographie/CT (PET-CT).
- Das Datum, an welchem die jeweiligen Untersuchungen erstmals stattfanden, sowie die Anzahl der einzelnen Bildgebungen über den Zeitraum des Follow-Ups wurde erhoben. Es wurden nur Bildgebungen gewertet, welche mindestens drei Monate Abstand voneinander haben, um Bildgebungen im Rahmen eines Komplikationsmanagements bei einem stationären Aufenthalt nicht miteinzubeziehen. Untersuchungen, welche innerhalb dreier Monate vor MEN1-Diagnose oder drei Monate vor Erstpräsentation an einem anderen Krankenhaus entstanden, wurden gewertet.

3.4 Berechnungen

Anhand des Geburtsdatums und des Diagnosezeitpunktes der einzelnen MEN1-spezifischen Erkrankungen wurde das Alter bei Diagnose des pHPT, der NET und des Hypophysenadenoms berechnet. Ebenso konnte hierdurch das Alter bei Operation, sowie das

Alter bei der ersten Bildgebung der verschiedenen betroffenen Organsysteme ermittelt werden. Mithilfe des Diagnosezeitpunktes und des Datums der Erstpräsentation an der Charité wurde ermittelt, ob bei PatientInnen zum Zeitpunkt der Erstpräsentation die Diagnose MEN1 bereits feststand. Zusätzlich wurde anhand der berechneten Zeiträume festgestellt, welche MEN1-spezifischen Erkrankungen bereits vor der Diagnose des zugrundeliegenden MEN1-Syndroms auftraten. Ergänzend wurde errechnet, welche MEN1-typische Erkrankung als erstes auftrat und wie viel Zeit zwischen dem Diagnosezeitpunkt der ersten MEN1-Organmanifestation und dem Diagnosezeitpunkt des MEN1-Syndroms liegen. Zu weiteren Untersuchung der MEN1-Diagnosedauer wurden Subgruppen anhand des Geschlechts, der ersten typischen Erkrankung (pHPT, NET und Hypophysenadenom) und des Alters bei Diagnose der Erkrankungen erstellt und miteinander verglichen.

Zur Berechnung der Intervalle, in denen die PatientInnen regelmäßige Vor- und Nachsorgeuntersuchungen erhalten haben, wurde die Anzahl einer bestimmten Untersuchung durch die Dauer des Follow-Ups geteilt. Aus dieser Analyse ausgeschlossen wurden jene PatientInnen, die weniger als 12 Monate an der Charité bezüglich des MEN1-Syndroms betreut wurden (n=8). Ebenso konnten PatientInnen, welche primär von einem anderen Klinikum betreut werden, nicht berücksichtigt werden (n=2).

3.5 Umgang mit fehlenden Werten

Nicht jedes Ereignis wie Diagnose, Untersuchung oder Operation ist in den Arztbriefen mit dem exakten Zeitpunkt dokumentiert. Für die vorliegende Studie wurde deshalb folgende Verfahrensweise festgelegt. Ist nur der Monat des Events bekannt, so wurde das Datum auf den ersten Tag des jeweiligen Monats festgelegt. Bei Fällen, bei denen nur das Jahr des Ereignisses dokumentiert war, wurde das Datum mit dem 31. Dezember des jeweiligen Jahres angegeben.

Bei einem Teil der PatientInnen waren die Informationen nicht vollständig dokumentiert. Da es sich um eine kleine Kohorte mit einer seltenen Erkrankung handelt, wurden diese PatientInnen dennoch in die Studie eingeschlossen. Bei sechs PatientInnen fehlte die Klinik der Erstpräsentation an der Charité und bei sieben das Datum der Erstpräsentation. Das Alter bei MEN1-Diagnose war bei neun PatientInnen nicht dokumentiert. Der Diagnosezeitpunkt der NETs des Pankreas fehlte bei fünf PatientInnen und jener der Hypophysenadenome bei zwei PatientInnen. Das Diagnosedatum des pHPT konnte bei 16 der 48 PatientInnen nicht ermittelt werden. Bei 14 dieser Personen ist jedoch das OP-Datum der NSD dokumentiert. Anhand der restlichen PatientInnen, die operiert wurden, kann der mediane Abstand zwischen pHPT-Diagnose und NSD-OP errechnet werden. Mit Hilfe dieses Abstandes von genau vier Monaten wurde für 14 der 16 PatientInnen das Datum der pHPT-Diagnose geschätzt. Der

Operationszeitpunkt fehlt bei drei Eingriffen, einer Pankreasoperation und zwei NSD-Eingriffen.

3.6 Statistik

Zur Auswertung wurde das Statistikprogramm IBM® SPSS® Version 25 für Macintosh (IBM, Armonk, New York, USA) genutzt. Für das Erstellen der Grafiken wurde das SPSS-Programm sowie Numbers® Apple Inc. Version 4.3.1 für Macintosh (Apple, Cupertino, Kalifornien, USA) verwendet. Bei allen nominal- und ordinalskalierten Merkmalen wurden absolute und relative Häufigkeiten berechnet. Für kategoriale Variablen wurden Häufigkeiten, für metrische Variablen Mittelwert mit Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum kalkuliert. Häufigkeiten wurden mit Hilfe von Kreis- und Balkendiagrammen dargestellt. Das Alter bei Diagnose und Eingriff, sowie die Intervalle der Nachsorgeuntersuchungen wurden in Form von Box-Plots wiedergegeben. Zur Darstellung einer Zeitspanne zwischen zwei Zeitpunkten dienten Punkt-Diagramme. Mithilfe des Chi-Quadrat-Tests wurde die Häufigkeitsverteilung der Merkmalsausprägungen in der Stichprobe geprüft. Die Signifikanz der nicht-parametrischen Daten wurde mit Hilfe von Mann-Whitney-U- und Kruskal-Wallis-Tests berechnet. Das Signifikanzniveau ist dabei auf $p < 0,05$ festgelegt.

4. Ergebnisse

4.1 Studienpopulation

| Anzahl der Studienteilnehmer | | n=48 |
|--|---------------------------------------|--------------|
| Mittlere Alter bei Diagnose (Jahren) | | 35,85 ± 2,38 |
| Mittlere Alter bei Erstpräsentation (Jahren) | | 39,15 ± 2,57 |
| Medianes Follow-Up (Monaten) | | 74,5 (0-239) |
| Geschlecht | männlich | 24 (50%) |
| | weiblich | 24 (50%) |
| Genetik | Mutation im MEN1-Gen | 33 (68,8%) |
| | Keine Mutation im MEN1-Gen | 3 (6,3%) |
| | Genetische Untersuchung nicht erfolgt | 12 (25%) |
| Familienanamnese | Positive Familienanamnese | 29 (60,41%) |
| | Negative Familienanamnese | 9 (18,5%) |
| | Keine Angabe | 10 (20,8%) |

Tabelle 2: Demographische Übersicht der gesamten Kohorte (n=48)

Die gesamte untersuchte Population, welche in die Studie eingeschlossen wurden, umfasste 48 PatientInnen, die zwischen 2005 und 2021 an der Charité vorstellig wurden. Das mittlere Alter bei Diagnose des MEN1-Syndroms betrug bei den 48 PatientInnen 35,85 (± 2,38) Jahre. Der jüngste Patient war bei Diagnose vier Jahre und die älteste Patientin 62 Jahre alt. Das durchschnittliche Alter bei Erstpräsentation an der Charité betrug 37,83 (± 2,35) Jahre. Die Geschlechterverteilung war ausgewogen. Die Hälfte (n=24) der eingeschlossenen PatientInnen war weiblich, die andere Hälfte männlich. Bei 33 PatientInnen (68,8%) konnte eine Mutation im MEN1-Gen festgestellt werden. Drei PatientInnen (6,3%) hatten trotz klinisch diagnostiziertem MEN1-Syndrom keine Mutation im MEN1-Gen, zwei dieser PatientInnen entwickelten das Vollbild mit allen drei typischen Tumormanifestationen. Bei 25% der Studienkohorte lag keine genetische Analyse vor. 29 PatientInnen (60,4%) haben Verwandte ersten oder zweiten Grades, die an einem MEN1-Syndrom erkrankt waren. Bei neun PatientInnen (18,5%) hingegen gab es keine biologischen Verwandten mit MEN1. Die PatientInnen wurden über einen medianen Zeitraum von 79,5 Monaten betreut. Drei PatientInnen sind während des Follow-Ups an den Folgen des MEN1-Syndroms verstorben.

4.2 Organmanifestation

| MEN1-spezifische Erkrankungen | |
|---------------------------------|------------|
| Primärer Hyperparathyreoidismus | 48 (100%) |
| Adenom und/oder Hyperplasie | 42 (87,5%) |
| Keine Pathologie | 1 (2,1%) |
| Keine Angabe | 5 (10,4%) |
| NET des Pankreas | 38 (79,2%) |
| Nicht-funktionelle Tumoren | 19 (50%) |
| Insulinom | 7 (18,4%) |
| Gastrinom | 7 (18,4%) |
| Glukagonom | 2 (5,3%) |
| Gastrinom und Glukagonom | 1 (2,6%) |
| Nicht genauer spezifizierte NET | 2 (5,3%) |
| Lebermetastasen | 10 (26,3%) |
| Lungenmetastasen | 3 (7,9%) |
| NET des Duodenums | 6 (12%) |
| Nicht-funktionelle Tumoren | 3 (50%) |
| Gastrinom | 3 (50%) |
| Hypophysenadenom | 26 (54,2%) |
| Prolaktinom | 16 (61,5%) |
| Kortikotropes Adenom | 1 (3,9%) |
| Hormoninaktives Adenom | 9 (34,7%) |
| NET des Magens | 2 (4,2%) |
| Nebennierentumore | 13 (27%) |
| Adenom | 10 (76,9%) |
| Nebennierenhyperplasie | 3 (23,1%) |
| NET der Lunge | 3 (6,3%) |

Tabelle 3: MEN1-spezifische Erkrankungen (n=48)

Die PatientInnen präsentierten im Krankheitsverlauf unterschiedliche MEN1-Organmanifestationen (siehe Tabelle 3). Ein pHPT trat bei der gesamten Kohorte auf. 42 PatientInnen (87,5%) hatten ein radiologisch oder histologisch nachgewiesenes Adenom oder eine Hyperplasie der NSD. Bei fünf PatientInnen lagen keine radiologischen oder histologischen Befunde vor. Nur ein Patient wies trotz des biochemisch manifesten pHPTs

keinen pathologischen Befund in der Histologie auf. Keine/r der 48 PatientInnen war an einem bösartigen NSD-Karzinom erkrankt.

Mit 39 betroffenen PatientInnen (81,3%) sind duodenopankreatische NETs die zweithäufigste Organmanifestation der Kohorte. Fünf PatientInnen (12,8%) entwickelten NETs sowohl im Pankreas als auch im Duodenum. 33 PatientInnen (84,6%) waren allein an Pankreas-NETs erkrankt und ein Patient lediglich an NETs des Duodenums (2,6%).

Von den 38 PatientInnen (79,2%) mit Pankreas-NETs erkrankte die Hälfte (n=19) an nicht-funktionellen Tumoren. Jeweils sieben PatientInnen (18,4%) entwickelten Gastrinome und Insulinome. Lediglich zwei PatientInnen (5,3%) erkrankten an einem Glukagonom und ein Patient (2,6%) an einem Gastrinom und Glukagonom. VIPome und Somatostatinome sind bei keinem der PatientInnen diagnostiziert worden. Bei rund einem Viertel der PatientInnen (n=10) metastasierten die Tumore in die Leber. Lungenmetastasen traten nur bei drei PatientInnen auf (7,9%). Bei den sechs NETs des Duodenums (12,5%) handelte es sich um drei Gastrinome (50%) und drei nicht funktionelle Tumore (50%). In den anderen Abschnitten des Dün- und Dickdarms wurden keine NETs festgestellt.

An Hypophysenadenomen erkrankten 26 PatientInnen (54,2%). Der Großteil dieser Tumore waren sezernierende Prolaktinome (61,5%). Seltener traten hormoninaktive Tumore (34,7%) auf und nur eine Patientin erkrankte an einem kortikotropen Hypophysenadenom (3,9%).

Bei 13 PatientInnen (27%) wurden Nebennierentumore festgestellt, zehn Adenome (76,9%) und drei Nebennierenhyperplasien (23,1%). Alle Raumforderungen waren hormoninaktiv und wurden als Zufallsbefunde diagnostiziert. NETs der Lunge wurden bei drei PatientInnen (6,3%) diagnostiziert und zwei dieser PatientInnen waren Geschwister. Magen-NETs vom Typ 2 wurden ebenso bei zwei PatientInnen (4,2%) festgestellt. Ein Patient (2%) wies ein Thymom auf, aber keiner der PatientInnen war an einem Thymus-NET erkrankt.

Drei PatientInnen (6,3%) zeigten Lipome der Haut und jeweils zwei PatientInnen (4,2%) Angiomyliome der Niere, Uterusmyome und Meningeome. Zudem wurde einmalig ein Lipom im Thorax und ein Hamartochondrom der Lunge diagnostiziert. Drei PatientInnen (6,3%) erkrankten an anderen malignen Tumoren, darunter ein Basalzellkarzinom, ein Mamma-Karzinom, ein Magen-Karzinom und ein malignes Melanom.

4.2.1 Alter bei Erstdiagnose

Das durchschnittliche Alter bei Erstdiagnose von pHPT, duodenopankreatischen NETs und Hypophysenadenomen ist bei allen drei Erkrankungen im Alter zwischen 35 und 40 Jahren angesiedelt (siehe Abbildung 2). Zwischen den drei typischen MEN1-Erkrankungen gibt es keinen signifikanten Unterschied ($p=0,866$) im Diagnosealter. Der pHPT wurde im Schnitt im Alter von 36,9 (± 2) Jahren diagnostiziert. Der jüngste Patient war bei Diagnose 15 Jahre alt und der älteste Patient 68 Jahre. Duodenopankreatische NETs traten durchschnittlich mit 35,9

($\pm 2,4$) Jahren auf und Hypophysenadenome mit $39,3 (\pm 3,5)$ Jahren. Die jüngste Patientin mit einem NET war zum Zeitpunkt der Diagnose 16 Jahre alt. Der älteste Patient war bei NET-Diagnose 68 Jahre alt. Der jüngste Patient mit einem Hypophysenadenom war zwölf Jahre und der älteste 74 Jahre alt.

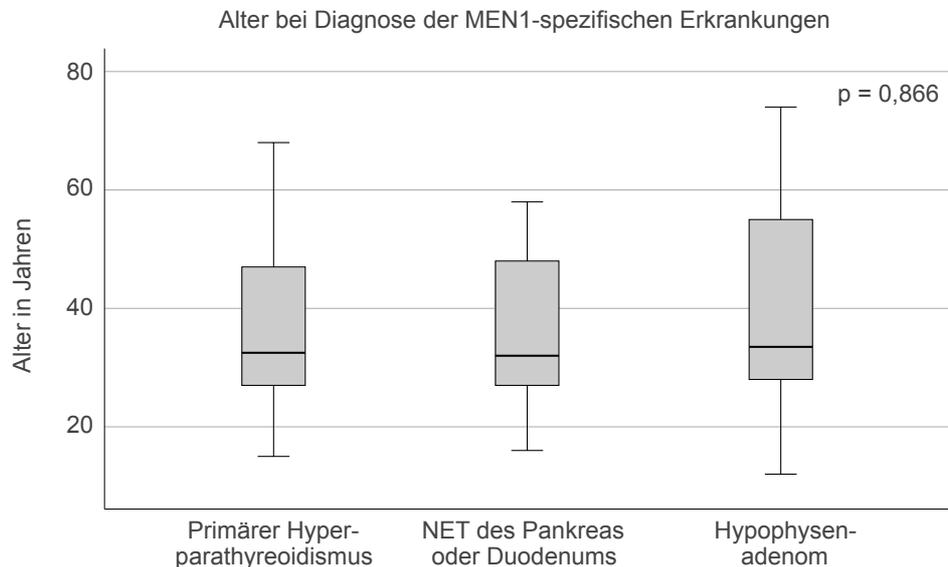


Abbildung 2: Darstellung des Alters der PatientInnen zum Diagnosezeitpunkt der MEN1-spezifischen Erkrankungen pHPT (n=46), NET (n = 34), Hypophysenadenom (n = 24)

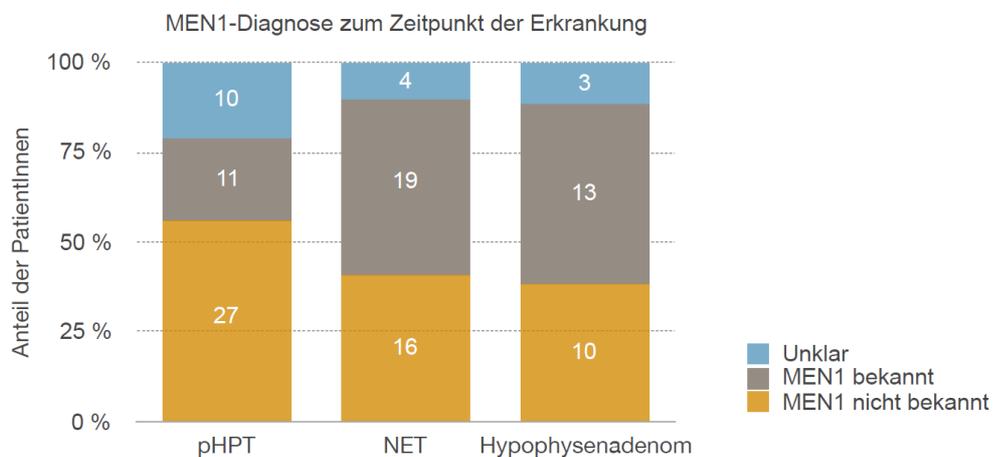


Abbildung 3: Darstellung des Standes der Diagnose MEN1 (bekannt oder nicht bekannt) zum Zeitpunkt der Diagnosen der MEN1-spezifischen Erkrankungen pHPT (n=48), NET (n=38), Hypophysenadenom (n=26)

Ein Teil der Organmanifestationen wird, wie in Abbildung 3 erkenntlich, bereits vor dem zugrundeliegenden MEN1-Syndrom diagnostiziert. Die Diagnose des pHPT wird signifikant häufiger vor als nach der MEN1-Diagnose gestellt ($p=0,009$). 27 PatientInnen (56,3%) waren an einem pHPT erkrankt bevor das Tumorsyndrom bekannt wurde und nur 11 PatientInnen (22,9%) nachdem die MEN1-Diagnose gestellt wurde. Duodenopankreatische NETs und Hypophysenadenome werden hingegen häufiger nach Diagnose des MEN1-Syndroms

festgestellt, wenn auch nicht signifikant ($p=0,166$ und $p=0,074$). 19 PatientInnen (48,7%) erkrankten an NETs nach der MEN1-Diagnose und 16 (41,0%) vor Diagnose. An Hypophysenadenomen erkrankten 13 Betroffene (50%) vor der MEN1-Diagnose und zehn (38,5%) erst im Verlauf.

4.2.2 MEN1 assoziierte Symptome und Komplikationen

| MEN1 assoziierte Symptome und Komplikationen | |
|--|------------|
| Osteoporose/Osteopenie | 17 (35,4%) |
| Urolithiasis | 15 (31,6%) |
| Pathologische Fraktur | 2 (4,2%) |
| Chronische Diarrhoe | 10 (20,8%) |
| Zollinger-Ellison-Syndrom | 5 (10,4%) |
| Whipple-Trias | 4 (8,3%) |
| Störungen im Gesichtsfeld/Doppelbilder | 7 (14,6%) |
| Cushing-Syndrom | 2 (4,2%) |
| Amenorrhoe | 4 (16,7%) |

Tabelle 4: MEN1 assoziierte Symptome und Komplikationen (n=48)

Durch die Vielzahl der unterschiedlichen Tumore treten bei den PatientInnen eine Reihe von verschiedenen Symptomen und Komplikationen auf (siehe Tabelle 4). Am häufigsten wurde bei den PatientInnen (34,4%) im Verlauf eine Osteoporose oder Osteopenie festgestellt. Zwei PatientInnen (4,2%) erlitten in Folge dessen eine pathologische Fraktur. 15 PatientInnen (31,6%) bildeten Harnsteine in den ableitenden Harnwegen. Chronische Diarrhoe erwähnten zehn PatientInnen (20,8%) in deren Anamnese. Bei fünf PatientInnen (10,4%) wurden ein ZES mit dazugehörigem Reflux, gastroduodenale Ulzerationen und Magenbeschwerden festgestellt. Vier PatientInnen (8,3%) zeigten eine Hypoglykämie und damit assoziierte Symptome. Einer dieser PatientInnen wurde somnolent mit antegrader Amnesie bei ausgeprägter Hypoglykämie als Notfall in die Rettungsstelle eingeliefert. Seestörungen mit eingeschränktem Gesichtsfeld oder Doppelbilder entwickelten sieben PatientInnen (14,6%). Eine mit Hypophysenadenom assoziierte Amenorrhö trat bei vier von den 24 Frauen mit MEN1 (17,7%) auf. Zwei PatientInnen (4,2%) zeigten ein Cushing-Syndrom. Dabei war nur bei einer Patientin ein Hypophysenadenom ursächlich. Beim anderen Patienten konnte die Ursache nicht festgestellt werden.

4.3 Diagnoseprozess

4.3.1 Grund der Erstvorstellung

Der Prozess der Diagnosefindung beginnt, wie bei jeder Erkrankung, mit der ersten ärztlichen Vorstellung. Die unterschiedlichen Gründe hierfür werden in Abbildung 4 dargestellt. 19 PatientInnen (40%) und damit der größte Anteil stellten sich auf Grund von Beschwerden vor. Davon zeigten vier PatientInnen (8,3%) unspezifische Symptome eines pHPT wie Müdigkeit, Muskelschwäche und depressive Verstimmungen. Drei PatientInnen (6,3%) stellten sich auf Grund von gastrointestinalen Beschwerden vor. Sehstörungen wegen eines Hypophysenadenoms waren bei zwei Patienten (4,2%) Grund zur Vorstellung. Weitere zwei Patienten präsentierten sich wegen einer pathologischen Fraktur bei nicht bekanntem pHPT. Zwei Patienten wurden mit einem akuten Abdomen in der Rettungsstelle vorstellig. Beide litten an einer Dünndarmperforation im Rahmen eines nicht diagnostizierten ZES. Flankenschmerzen bei Urolithiasis war bei zwei PatientInnen Anhalt zur ärztlichen Vorstellung. Zu den anderen Symptomen, aufgrund derer PatientInnen eine/n Arzt/Ärztin aufsuchten, zählten Amenorrhoe, Struma, Kopfschmerzen und Symptomen einer Hypoglykämie. Ein Viertel der PatientInnen war asymptomatisch und präsentierte sich für ein Screening auf Grund eines bestätigten MEN1-Falles in der Familie. Bei zwei Patienten (4,2%) war ein Zufallsbefund im Pankreas Anlass für weitere Folgeuntersuchungen, die zur MEN1-Diagnose führten.

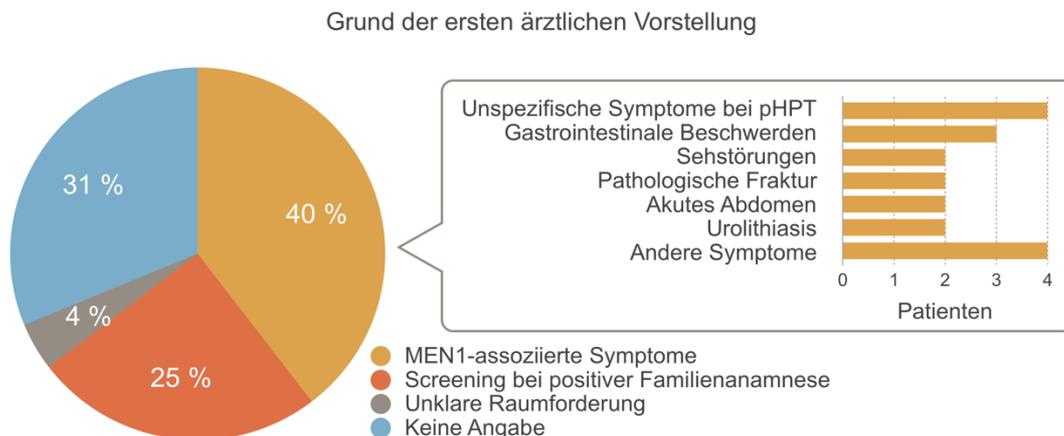


Abbildung 4: Darstellung der Gründe der ersten ärztlichen Vorstellung im Zusammenhang mit dem zugrundeliegenden MEN1-Syndrom (n=48)

In Abbildung 5 werden hingegen die Gründe der Erstpräsentation an der Charité dargestellt. Bei Erstvorstellung an der Charité war bei über der Hälfte der PatientInnen (52%) das MEN1-Syndrom bereits bekannt. Gründe für die Präsentation der PatientInnen waren Staging-Untersuchungen, Verlaufskontrollen, Beschwerden oder Überweisungen zu einem operativen Eingriff aufgrund der MEN1-Erkrankung. Neun PatientInnen (19%) ohne MEN1-Diagnose wurden zur weiteren Abklärung eines auffälligen Befundes an die Charité verwiesen. Nur drei

PatientInnen (6%) ohne MEN1-Diagnose stellten sich aufgrund von Beschwerden direkt an der Charité vor.

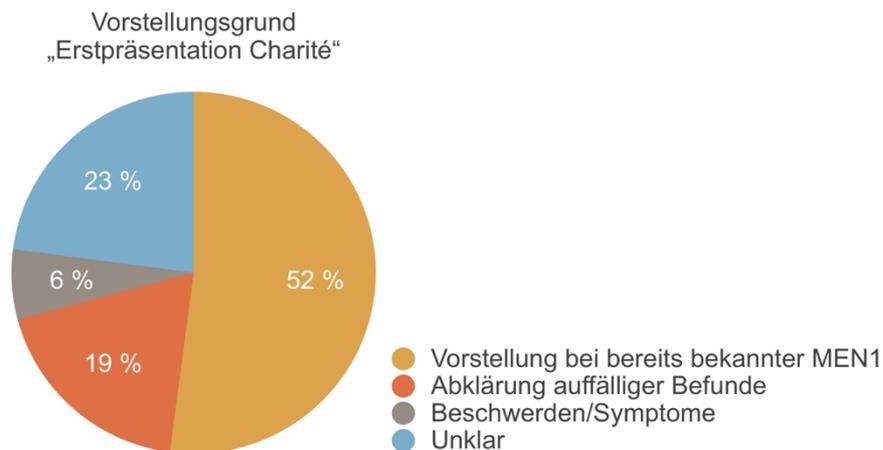


Abbildung 5: Darstellung des Vorstellungsgrund bei Erstpräsentation der PatientInnen an der Charité (n=48)

4.3.2 Abteilung der Erstpräsentation

Im Diagnoseprozess und Management des MEN1-Syndroms sind häufig ÄrztInnen unterschiedlicher Disziplinen beteiligt. Dementsprechend stellten sich die Betroffenen auch in unterschiedlichen Kliniken der Charité erstmalig vor. Wie in Abbildung 6 erkenntlich präsentierte sich der Großteil der PatientInnen erstmals an der Klinik für Hepatologie und Gastroenterologie. Diese beinhaltete bis Februar 2019 auch das interdisziplinäre Stoffwechselzentrum. Die restlichen PatientInnen stellten sich in der Klinik für Endokrinologie und Stoffwechselmedizin (10%), der Chirurgischen Klinik (10%) oder der Klinik für Neurochirurgie (6%) vor. Ein geringer Anteil der PatientInnen (13%) präsentierte sich im Zusammenhang mit dem MEN1-Syndrom in anderen Organisationseinheiten, wie der Klinik für Augenheilkunde, dem Centrum für Muskuloskeletale Chirurgie (CMSC) oder der Klinik für Pädiatrie. Daraufhin wurde untersucht, ob sich die PatientInnen in den einzelnen Kliniken mit bekanntem MEN1 oder vor MEN1-Diagnose vorstellten.

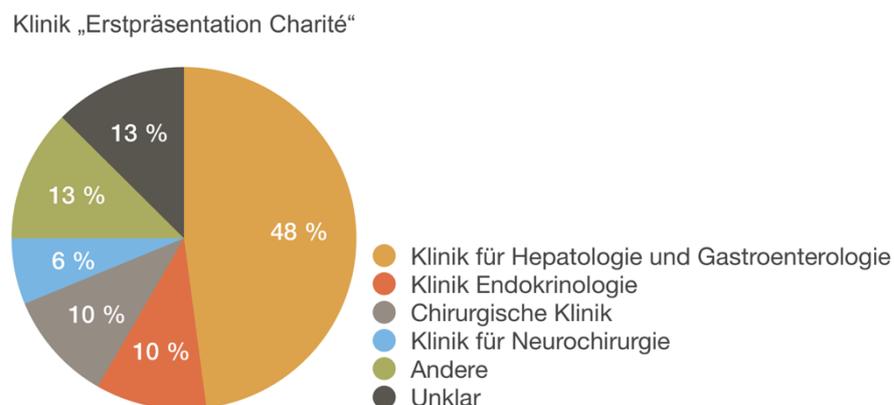


Abbildung 6: Darstellung der Kliniken in denen die PatientInnen erstmalig an der Charité vorstellig wurden (n=48)

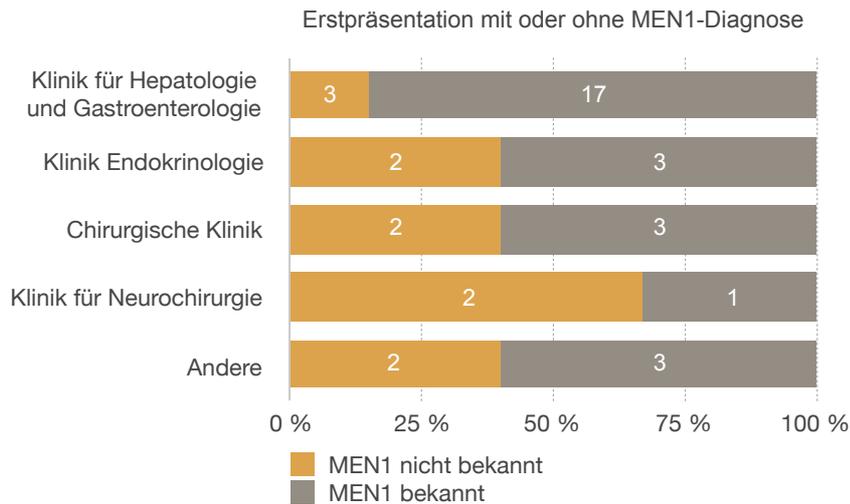


Abbildung 7: Darstellung des Standes der MEN1-Diagnose (bekannt oder nicht bekannt) bei der Erstpräsentation in den jeweiligen Kliniken (n=38)

Aus Abbildung 7 wird erkenntlich, dass die meisten PatientInnen sich zwar erstmalig in der Klinik für Hepatologie und Gastroenterologie vorstellten, beim Großteil dieser PatientInnen MEN1 jedoch bereits bekannt war. Die PatientInnen ohne Diagnose stellen sich zu annähernd gleichen Anteilen in den verschiedenen Organisationseinheiten der Charité vor.

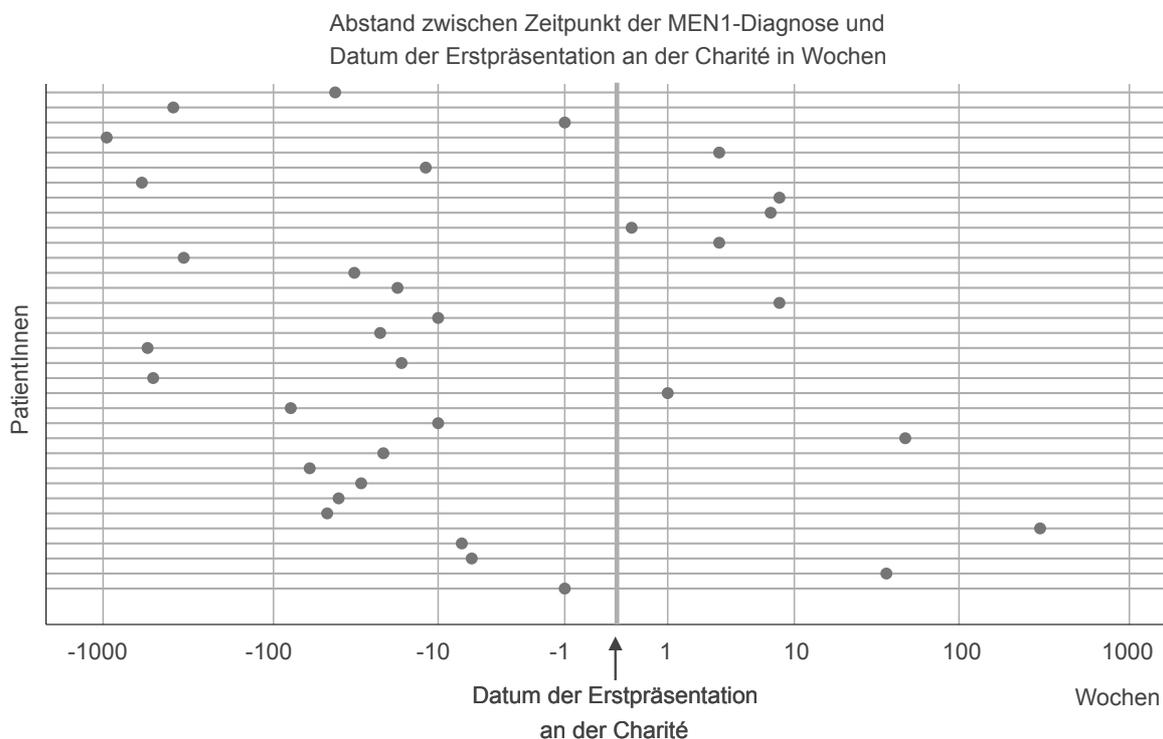


Abbildung 8: Darstellung des Abstandes in Wochen zwischen dem Zeitpunkt der MEN1-Diagnose und der Erstpräsentation der PatientInnen an der Charité (n=34)

Der Zeitraum zwischen MEN1-Diagnose und Erstvorstellung war, wie in Abbildung 8 dargestellt, von Patient/in zu Patient/in sehr unterschiedlich. Der längste Zeitraum zwischen

MEN1-Diagnose und nachfolgender Erstpräsentation an der Charité waren 18 Jahre und 3 Monate bei einer Patientin. Im Median vergingen lediglich 7 Monate bis zur Vorstellung an der Charité. Der kürzeste Zeitraum betrug weniger als eine Woche.

Der größte Abstand zwischen Erstpräsentation und nachfolgender MEN1-Diagnose war 5 Jahre und 9 Monate. Es vergingen im Median ein Monat und drei Wochen, bis die Diagnose MEN1 gestellt wurde. Der kleinste Zeitraum bis zur Diagnose nach Vorstellung betrug eine Woche.

4.3.3 Erste typische Erkrankung

Bei der Hälfte der PatientInnen (50%) und damit signifikant am häufigsten trat der pHPT als erste typische Erkrankung auf. Bei einem Viertel (25%) waren NETs des Pankreas die erste Manifestation des MEN1-Syndroms. Deutlich seltener zeigten sich Hypophysenadenome (8,3%) als Erstmanifestation. Bei drei PatientInnen (6,3%) wurden im Rahmen eines Screenings der pHPT und Pankreas-NETs gleichzeitig diagnostiziert und bei fünf PatientInnen (10,4%) fehlten die Angaben zur Erstmanifestation des Syndroms (siehe Abbildung 9).

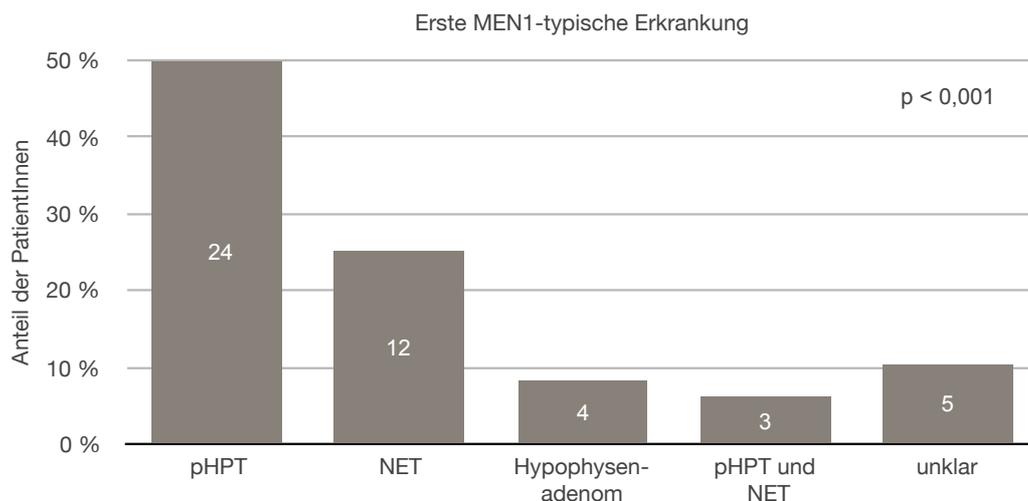


Abbildung 9: Darstellung der Häufigkeiten der MEN1-typischen Erkrankung, die bei den PatientInnen als erstes auftrat (n=48)

Der Abstand zwischen dem Diagnosezeitpunkt der ersten Erkrankung und der MEN1-Diagnose ist in Abbildung 10 grafisch dargestellt. Bei zwölf der 48 Patienten konnte der Zeitraum aufgrund fehlender Daten nicht errechnet werden. Von den restlichen 36 PatientInnen wurde bei 25 PatientInnen die Diagnose der ersten typischen Erkrankung vor der MEN1-Diagnose gestellt. Im Median vergingen 21 Wochen zwischen dem Auftreten der ersten Erkrankung und der MEN1-Diagnose. Der größte Zeitraum zwischen Diagnosezeitpunkt der ersten Erkrankung und der MEN1-Diagnose betrug 14 Jahre und 8 Monate, der kürzeste unter einer Woche.

Bei neun PatientInnen wurde die MEN1-Diagnose durch ein genetisches Screening vor Manifestation der ersten Erkrankung gestellt. Nach Diagnosestellung vergingen bei dieser Gruppe im Median 2 Jahre und 11 Monate bis zum Auftreten der ersten Erkrankung. Das Minimum betrug unter einer Woche und das Maximum 11 Jahre und 2 Monate.

Bei zwei PatientInnen wurde die MEN1-Diagnose im Rahmen eines klinischen Screenings bei positiver Familienanamnese gestellt. Demnach fielen bei den beiden PatientInnen Erstmanifestation der Erkrankungen und Diagnose des MEN1-Syndroms zeitlich zusammen.

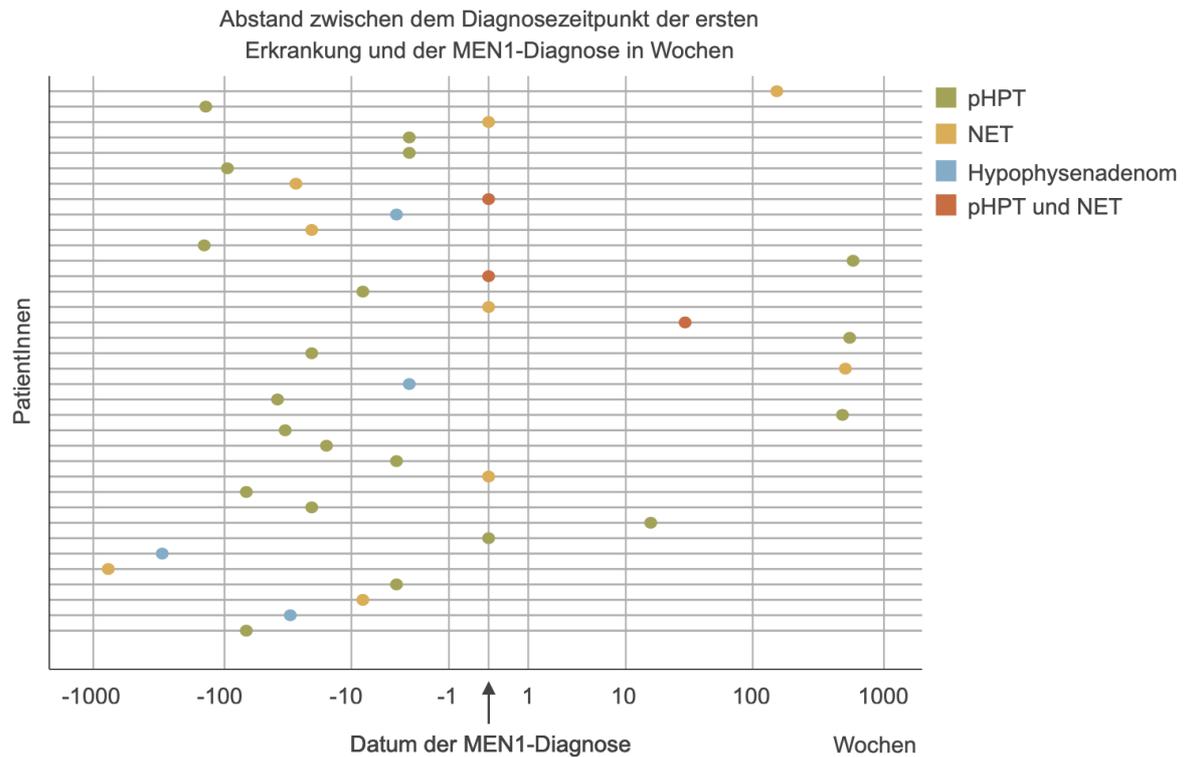


Abbildung 10: Darstellung des Abstandes in Wochen zwischen dem Diagnosezeitpunkt der ersten Erkrankung und der MEN1-Diagnose (n=36)

4.3.4 Zeitraum bis zur MEN1-Diagnose

Wie oben beschrieben, sind die Zeiträume zwischen Diagnose der ersten typischen Erkrankung und MEN1-Diagnose sehr unterschiedlich, von unter einer Woche bis über 14 Jahre. In der Tabelle 5 sind verschiedene Subgruppen, sowie der mediane Zeitraum zwischen der Diagnose der ersten Erkrankung und der MEN1-Diagnose dargestellt. Im Median vergingen bei Männern mehr Wochen bis zur MEN1-Diagnose (31 Wochen) als bei Frauen (21 Wochen). Der Unterschied war jedoch nicht signifikant. Die unterschiedlichen Erstmanifestationen hatten ebenso keinen signifikanten Einfluss auf den Zeitraum bis zur MEN1-Diagnose. Bei PatientInnen mit pHPT vergingen im Median 21 Wochen, bei PatientInnen mit duodenopankreatischen NETs 14,5 Wochen und bei Hypophysenadenomen 17,5 Wochen. Einen signifikanten Einfluss auf den Zeitraum "Diagnose erste Erkrankung bis

MEN1-Diagnose" hatte das Alter bei pHPT-Diagnose (siehe Abbildung 11). Bei PatientInnen unter 35 Jahren bei pHPT-Diagnose vergingen im Median 8 Wochen zwischen der ersten Erkrankung und der MEN1-Diagnose. Waren die PatientInnen älter als 35 Jahre, so betrug der Zeitraum im Median 35 Wochen. Das Alter bei NET-Diagnose hatte keinen signifikanten Einfluss auf den Zeitraum bis zur MEN1-Diagnose, war jedoch bei älteren PatientInnen auch verlängert. Bei PatientInnen unter 35 Jahren bei NET-Diagnose vergingen im Median 21 Wochen und bei PatientInnen über 35 Jahren 30 Wochen. Die beiden Altersgruppen bei Hypophysenadenom-Diagnose zeigten keinen Unterschied im Zeitraum bis zur MEN1-Diagnose.

| Subgruppen | Mediane Zeitraum in Wochen zwischen "Diagnose erste Erkrankung" und "Diagnose MEN1" | p-Wert |
|---------------------------------|---|--------------|
| Geschlecht | | |
| männlich (n=14) | 31 | 0,564 |
| weiblich (n=11) | 21 | |
| Erste Erkrankung | | |
| pHPT (n=15) | 21 | 0,700 |
| duodenopankreatischer NET (n=6) | 14,5 | |
| Hypophysenadenom (n=4) | 17,5 | |
| Alter bei erster Erkrankung | | |
| < 35 Jahren (n=12) | 12 | 0,173 |
| ≥ 35 Jahren (n=13) | 31 | |
| Alter bei pHPT | | |
| < 35 Jahren (n=11) | 8 | 0,042 |
| ≥ 35 Jahren (n=14) | 35 | |
| Alter bei NET | | |
| < 35 Jahren (n=9) | 21 | 0,390 |
| ≥ 35 Jahren (n=10) | 30 | |
| Alter bei Hypophysenadenom | | |
| < 35 Jahren (n=7) | 21 | 1,000 |
| ≥ 35 Jahren (n=9) | 21 | |

Tabelle 5: Subgruppenanalyse aller PatientInnen mit Diagnose der ersten Erkrankung vor MEN1-Diagnose abhängig vom Geschlecht, erste Erkrankung, Alter bei erster Erkrankung, Alter bei pHPT, Alter bei NET und Alter bei Hypophysenadenom (n=25)

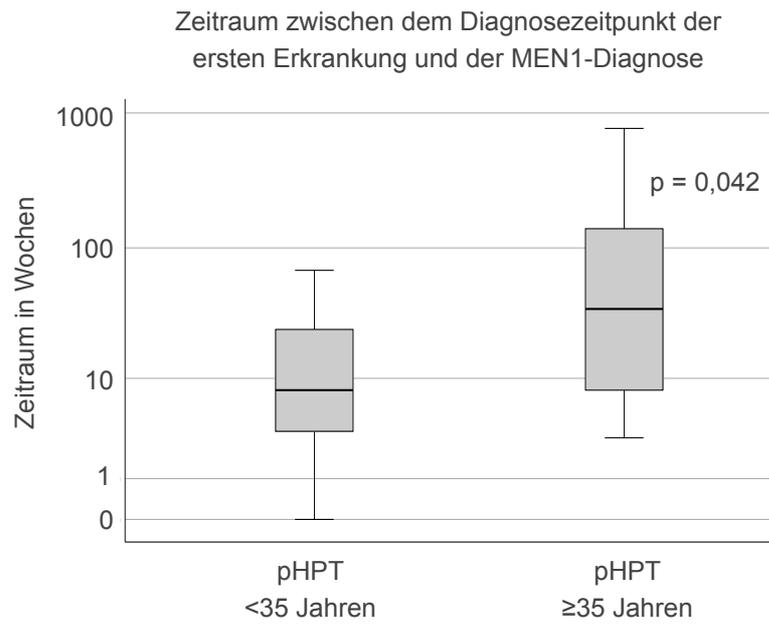


Abbildung 11: Zeitraum zwischen dem Diagnosezeitpunkt der ersten Erkrankung und der MEN1-Diagnose in Abhängigkeit vom Alter bei pHPT-Diagnose (pHPT-Diagnose unter 35 Jahren $p=11$ und pHPT-Diagnose ab 35 Jahren $p=14$)

4.4 Therapie

4.4.1 Therapie des primären Hyperparathyreoidismus

| Therapie des pHPT | | |
|--|-------------------------------------|------------|
| Konservatives Management | | 5 (10,41%) |
| Operative Therapie | | 43 (89,6%) |
| | Subtotale Parathyreoidektomie | 38 (88,4%) |
| | Totale Parathyreoidektomie | 3 (6,8%) |
| | Adenomenukleation | 2 (4,7%) |
| | Simultane Schilddrüsenoperation | 12 (27,9%) |
| | Simultane Thymusoperation | 17 (39,5%) |
| Postoperative Komplikationen | | 3 (7,0%) |
| | Recurrensparese | 2 (4,7%) |
| | Hornersyndrom | 1 (2,3%) |
| Re-Operation bei Rezidiv des primären Hyperparathyreoidismus | | 18 (41,9%) |
| | Nach subtotaler Parathyreoidektomie | 16 (88,9%) |
| | Nach totaler Parathyreoidektomie | 1 (5,6%) |
| | Nach Adenomenukleation | 1 (5,6%) |

Tabelle 6: Therapie des primären Hyperparathyreoidismus (n=48)

Bei fünf PatientInnen (10,4%) mit pHPT wurde ein konservatives Management mit regelmäßigen Kontrolluntersuchungen verfolgt. Bei einem dieser PatientInnen normalisierten sich Kalzium- und Parathormonwerte im Verlauf vollständig ohne operativen Eingriff. Der Großteil der Betroffenen (89,6%) hingegen wurde einem operativen Eingriff unterzogen. 38 (88,4%) PatientInnen erhielten eine subtotale Parathyreoidektomie, zwei davon (6,3%) mit Autotransplantation. Ein geringerer Anteil wurde einer totalen Parathyreoidektomie (6,8%) oder NSD-Adenomenukleation (4,7%) unterzogen. Eine Adenomenukleation wurde bei einem Patienten vor Bekanntwerden des MEN1-Syndroms durchgeführt. Die andere Eukleation wurde bei einer schwangeren Patientin vorgenommen, welche andere Therapieoptionen ablehnte. Bei über einem Drittel (39,5%) wurde simultan eine ein- oder beidseitige cervikale Thymektomie durchgeführt. Zwölf PatientInnen wurden im Rahmen der NSD-Operation gleichzeitig an der Schilddrüse operiert. Sechs PatientInnen erhielten eine partielle Thyreoidektomie, fünf PatientInnen eine Schilddrüsen-Eukleation und eine Patientin eine totale Thyreoidektomie. Postoperativ zeigten sich bei zwei PatientInnen eine Recurrensparese. Beide Operationen fanden in externen Zentren statt. Eine dieser PatientInnen zeigte bereits nach vier Monaten eine Besserung im neurologischen Befund. Die andere Patientin litt an einer permanenten Recurrensparese. 18 PatientInnen (41,9%) wurden

im Verlauf einer erneuten Operation der NSD unterzogen, der überwiegende Anteil der PatientInnen (88,9%) nach einer subtotalen Parathyreoidektomie und ein Patient (5,6%) nach einer Adenomenukleation. Einer der drei PatientInnen mit totaler Parathyreoidektomie benötigte eine Explantation des Autotransplantats. Somit erhielten 42,1% aller PatientInnen nach subtotaler Parathyreoidektomie, 33,3% nach totaler Parathyreoidektomie und 50% nach Adenomenukleation eine Re-Operation.

Der mediane Zeitraum zwischen der initialen NSD-Operation und der Re-Operation betrug fünf Jahre und neun Monate. Der kürzeste Abstand lag bei fünf Tagen nach NSD-Operation. Bei jener Patientin wurde eine Hemithyreoidektomie mit Entfernung zweier NSD durchgeführt und nach fünf Tagen die restliche Schilddrüse und eine weitere NSD entfernt. Der zweitkürzeste Abstand lag bei zwei Jahren und zwei Monaten. Der längste Zeitraum zwischen initialer Operation und Re-Operation betrug acht Jahre und sieben Monate.

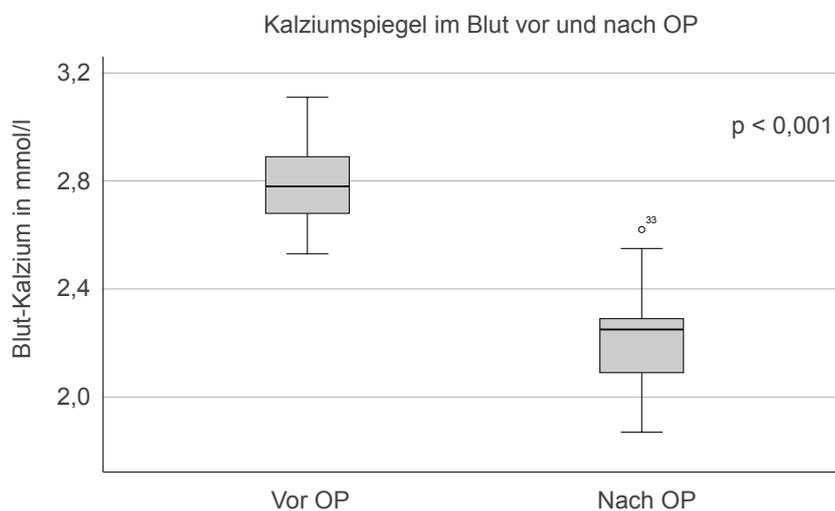


Abbildung 12: Darstellung des Kalziumspiegels im Blut in mmol/l vor (n=22) und nach (n=27) dem operativen Eingriff der NSD

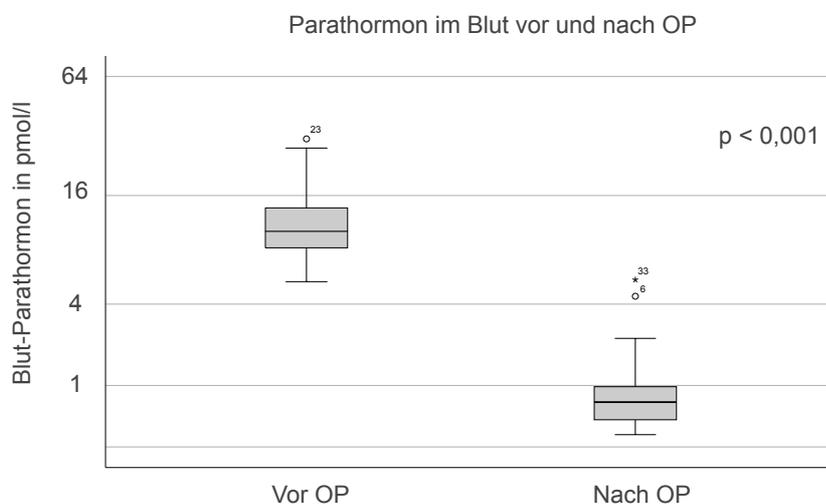


Abbildung 13: Darstellung des Parathormonspiegels im Blut in pmol/l vor (n=21) und nach (n=23) dem operativen Eingriff der NSD

Der mediane Blut-Kalziumwert (Normwerte von 2,15 bis 2,65 mmol/l) lag vor dem Eingriff bei 2,78 mmol/l und nach dem Eingriff bei 2,25 mmol/l. Der mediane Parathormonwert (Normwert von 1.6 bis 6.9 pmol/l) betrug vor dem Eingriff 10,35 pmol/l und nach dem Eingriff 0,66 pmol/l. Wie in Abbildung 12 und 13 erkenntlich sind beide Werte nach dem Eingriff signifikant abgesunken ($p < 0,001$). Die medianen postoperativen Blut-Kalziumwerte waren im Normbereich angesiedelt. Keiner der 27 PatientInnen, bei denen die postoperativen Kalziumwerte dokumentiert waren, zeigt nach dem Eingriff erhöhte Kalziumwerte. Sieben PatientInnen (25,9%) zeigten postoperativ initial eine Hypokalzämie. Zwanzig der 23 PatientInnen (86,9%) mit postoperativen PTH-Werten wiesen einen Hormonwert unterhalb des Normbereichs auf. Drei PatientInnen (13%) zeigten bereits wenige Tage nach dem Eingriff normalisierte PTH-Werte. Keine/r der PatientInnen präsentierte postoperativ erhöhte PTH-Wert.

4.4.2 Therapie der neuroendokrinen Tumore

| Therapie der NET | |
|------------------------------------|------------|
| Konservative Therapie | 10 (25,6%) |
| Überwachung | 5 (50%) |
| Somatostatin-Analoga | 4 (40%) |
| Lokale Ablation | 1 (10%) |
| Operative Therapie | 29 (74,4%) |
| Tumor-Enukleation | 5 (17,2%) |
| Pankreaslinksresektion | 18 (52,1%) |
| Totale Pankreatektomie | 2 (6,9%) |
| Billroth-I-Resektion | 1 (3,4%) |
| Andere Pankreas-Operationen | 3 (10,3%) |
| Simultane Splenektomie | 8 (27,6%) |
| Simultane partielle Leberresektion | 3 (10,3%) |
| Postoperative Komplikationen | 9 (31%) |
| Pankreasfistel | 3 (10,7%) |
| Pankreatitis | 2 (7,1%) |
| Abszess | 2 (7,1%) |
| Blutung | 1 (3,6%) |
| Tod | 1 (3,6%) |
| Re-Operation | 6 (20,7%) |
| Nach Pankreaslinksresektion | 5 (83,3%) |
| Nach Tumor-Enukleation | 1 (16,7%) |

Tabelle 7: Therapie der neuroendokrinen Tumore des Pankreas und Duodenums (n=39)

Von den PatientInnen mit duodenopankreatischen NETs wurde rund ein Viertel (n=10) konservativ behandelt. Acht dieser PatientInnen waren an nicht-funktionellen NETs und zwei PatientInnen an Gastrinomen erkrankt. Die Hälfte der PatientInnen (n=5) erhielt regelmäßige Kontrolluntersuchungen ohne Therapie. Bei vier PatientInnen (40%) wurden die NETs mit Hilfe von Somatostatin-Analoga therapiert und zudem regelmäßige Abdomen-Bildgebungen durchgeführt. Ein Patient mit fortgeschrittener Erkrankung erhielt eine perkutane Radiofrequenzablation und im Krankheitsverlauf zusätzlich eine interstitielle Brachytherapie mit Iridium-192-Quellen. 74,6% der PatientInnen (n=29) mit duodenopankreatischen NETs wurden operativ versorgt, davon elf PatientInnen mit nicht-funktionellen NETs, sieben mit Insulinomen, sechs mit Gastrinomen, zwei mit Glucagonomen und ein Patient mit Gastrinom und Glucagonom. Bei zwei Patienten war die Funktionalität des NET unklar. 18 PatientInnen

davon (52,1%) wurden einer Pankreaslinksoperation unterzogen. Bei 5 PatientInnen (17,2%) konnte der Tumor mittels Enukleation entfernt werden. Eine totale Pankreatektomie wurde bei zwei PatientInnen (6,9%) durchgeführt. Drei PatientInnen (10,3%) erhielten eine andere Operation des Pankreas, darunter eine Pankreaslinksresektion bei Insulinom mit simultaner Enukleation eines Duodenum-Gastrinoms, eine pyloruserhaltende Pankreaskopfresektion bei nicht-funktionellem NET, sowie eine Pankreaslinksresektion mit Segmentresektion und partieller Duodenopankreatektomie bei einem Insulinom mit Metastasen im Duodenum. Ein Patient mit Gastrinomen des Duodenums erhielt eine Billroth-I-Resektion. Bei acht PatientInnen (27,6%) wurde die Milz im Rahmen der Pankreasoperation mitentfernt. Eine partielle simultane Leberteilresektion wurde bei drei PatientInnen (10,3%) durchgeführt. Bei neun PatientInnen (31%) traten postoperative Komplikationen auf, darunter am häufigsten Pankreasfisteln (10,7%), bei jeweils zwei PatientInnen (7,2%) eine Pankreatitis und ein Abszess und bei einer Patientin eine Blutung (3,6%). Ein Patient verstarb in Folge des Pankreaseingriffes. Der Patient entwickelte ein septisches Organversagen mit Peritonitis und Pneumonie.

Jede/r fünfte Patient/in (n=6) wurde im Verlauf erneut einer Operation am Pankreas oder Duodenum unterzogen, fünf PatientInnen (83,3%) nach einer Pankreaslinksresektion und ein Patient (16,7%) nach einer Tumor-Enukleation. Bei Re-Operation wurden bei drei PatientInnen eine Rest-Pankreatektomie, bei zwei PatientInnen erneut eine Teilresektion und bei einem Patienten eine totale Pankreatektomie nach Tumor-Enukleation am Duodenum durchgeführt. Fünf der sechs PatientInnen wurden im Rahmen eines NET-Rezidivs operiert und eine Patientin erhielt zwei Wochen nach der Pankreaslinksresektion eine Rest-Pankreatektomie bei inkompletter Tumorsektion. Der mediane Abstand zwischen der ersten NET-Operation und der Re-Operation lag bei neun Jahren und neun Monaten. Der kürzeste Abstand betrug 14 Tage und der längste 18 Jahre und 2 Monate.

Im Rahmen des Komplikationsmanagements wurde bei zwei PatientInnen mit perforiertem Ulcus jejuni ein Teil des Dünndarms reseziert. Die beiden PatientInnen mit Magen-NETs wurden regelmäßigen gastrokopischen Untersuchungen unterzogen. Bei einer Patientin wurde im Rahmen der Überwachung die Zufallsdiagnose eines Adenokarzinoms des Magens gestellt. Daraufhin wurde der Magen der Patientin reseziert.

4.4.3 Therapie der Hypophysenadenome

Das therapeutische Management bei PatientInnen mit Hypophysenadenomen wird in Tabelle 8 beschrieben. Die überwiegende Mehrheit (80,8%) der PatientInnen wurde konservativ behandelt. Neun PatientInnen davon (42,9%) erhielten Dopamin-Agonisten zur Hemmung der Prolaktinsekretion. Zwölf PatientInnen (57,1%) wurden ausschließlich überwacht. Bei einem Fünftel der PatientInnen (19,2%) wurde die Hypophyse über einen transphendiodalen Zugang

entfernt. Zwei PatientInnen litten nach dem Eingriff an einem Panhypopituitarismus und eine Patientin an einer thyreotropen Insuffizienz.

| Therapie des Hypophysenadenom | |
|--|------------|
| Konservative Therapie | 21 (80,8%) |
| Überwachung | 12 (57,1%) |
| Dopamin-D2-Agonisten | 9 (42,9%) |
| Transsphenoidale operative Resektion | 5 (19,2%) |
| Postoperativer Panhypopituitarismus | 2 (40%) |
| Postoperative thyreotrope Insuffizienz | 1 (20%) |

Tabelle 8: Therapie des Hypophysenadenoms (n=26)

4.4.4 Alter bei Operation

Das mediane Alter bei NSD-Operation lag bei 33 Jahren und bei Eingriffen am Pankreas und Duodenum bei 31,5 Jahren. Bei Hypophysenresektionen waren die PatientInnen im Median 36,5 Jahre alt. Die jüngste Patientin war beim Eingriff der NSD 18 Jahre alt und der älteste Patient 81 Jahre. Die jüngste Patientin, bei der eine duodenopankreatischer Eingriff durchgeführt wurde, war zum Zeitpunkt der Operation 18 Jahre alt. Der älteste Patient, der einer Operation am Pankreas unterzogen wurde, war bei Operation 65 Jahre alt. Die Spannweite bei Hypophysen-Operationen reichte von 22 bis 61 Jahre. Im Alter bei Eingriff gab es, wie in Abbildung 14 dargestellt, keinen signifikanten Unterschied zwischen den unterschiedlichen Operationen ($p=0,963$).

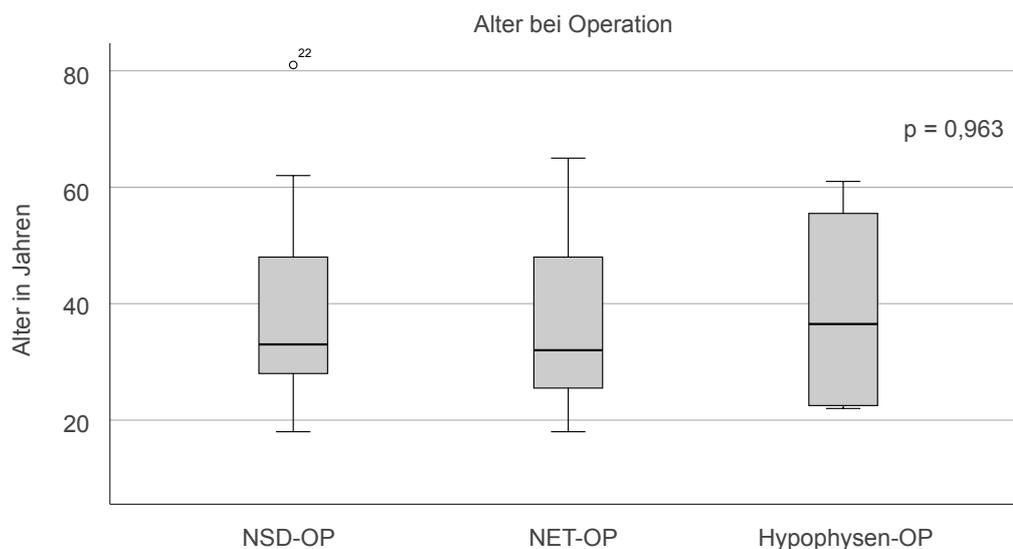


Abbildung 14: Darstellung des Alters der PatientInnen zum Zeitpunkt der operativen Eingriffe NSD-Operation (n=41), NET-Operation (n=26) und Hypophysenoperation (n=4)

4.5 Nachsorgekonzept

4.5.1 Erste Bildgebung

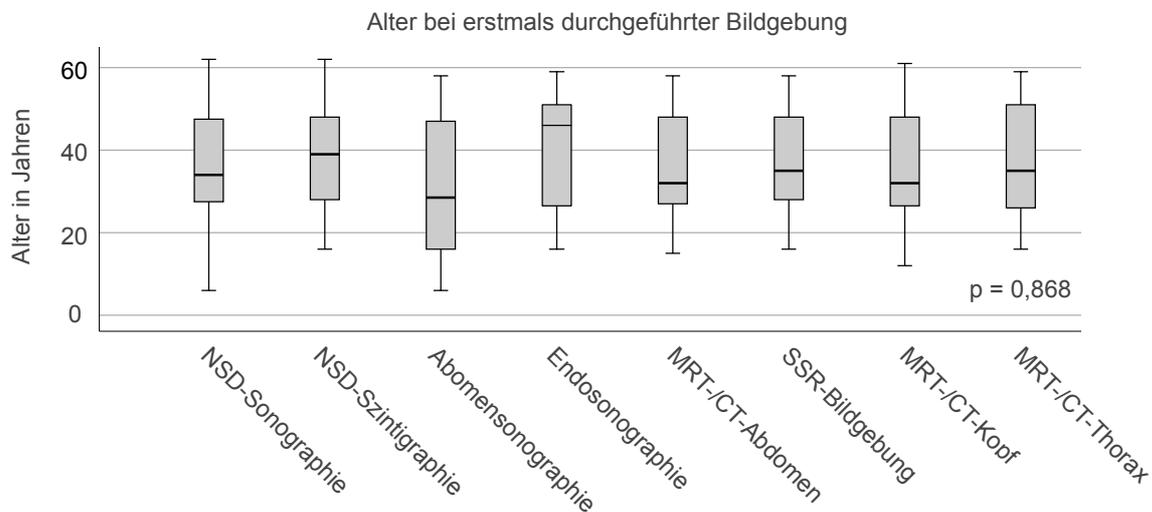


Abbildung 15: Darstellung des Alters der PatientInnen zum Zeitpunkt der ersten NSD-Sonographie (n=23), NSD-Szintigraphie (n=21), Abdomensonographie (n=18), Endosonographie (n=24), MRT-/CT-Abdomenbildgebung (n=30), Somatostatin-Rezeptor-Bildgebung (n=30), MRT-/CT-Kopfbildgebung (n=28) und MRT-/CT-Thoraxbildgebung (n=24)

Das mediane Alter bei erstmaliger Diagnostik unterscheidet sich zwischen den verschiedenen Methoden um eine Spannweite von rund sieben Jahren. Am jüngsten waren die PatientInnen bei der ersten Abdomensonographie. Der erste Ultraschall des Abdomens wurde im Median mit 31,8 Jahren durchgeführt. Das höchste Alter wiesen PatientInnen bei der ersten EUS auf, im Median mit 38,8 Jahren. Sowohl Ultraschalluntersuchungen des Abdomens als auch des Halses wurden bereits bei PatientInnen ab 6 Jahren durchgeführt. Die jüngste Patientin, die ein MRT des Kopfes erhalten hatte, war zum Zeitpunkt der Untersuchung 12 Jahre alt. Alle anderen Bildgebungen wurden frühestens ab einem Alter von 15 bis 16 Jahren durchgeführt.

4.5.2 Radiologische Überwachung

Das Management von MEN1-PatientInnen erfordert regelmäßige biochemische und radiologische Überwachungen. 38 der 48 vorstelligen PatientInnen wurden über einen Zeitraum von mindestens 12 Monaten an der Charité betreut und überwacht, wie in Abbildung 16 dargestellt. 35 dieser PatientInnen (92,1%) erhielten eine radiologische Überwachung des Abdomens. Hierzu wurden unterschiedliche Methoden eingesetzt. Wie in Abbildung 17 ersichtlich, waren über die Hälfte (56%) aller durchgeführten Abdomen-Bildgebungen konventionelle Schnittbildverfahren wie die CT und MRT. In einem Viertel der Fälle wurde die EUS eingesetzt und in 19% der Fälle kam eine SSR-Bildgebung zur Überwachung zum Einsatz. 33 der betreuten PatientInnen (86,8%) wurden regelmäßigen CT- oder MRT-

Bildgebungen des Kopfes unterzogen. Eine Überwachung des Thoraxes erhielten lediglich 27 PatientInnen (71,1%).

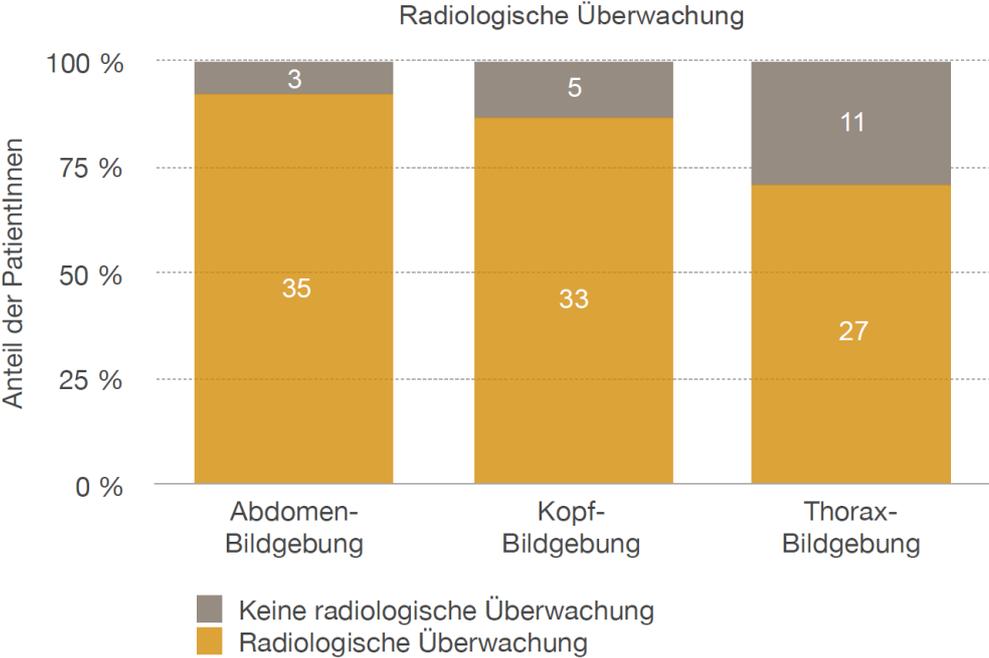


Abbildung 16: Darstellung des Anteils der PatientInnen, welche eine radiologische Überwachung des Abdomens (CT, MRT, EUS, SSR-Bildgebung), des Kopfs (CT, MRT) und des Thoraxes (CT, MRT, SSR-Bildgebung) erhalten haben (n=38)

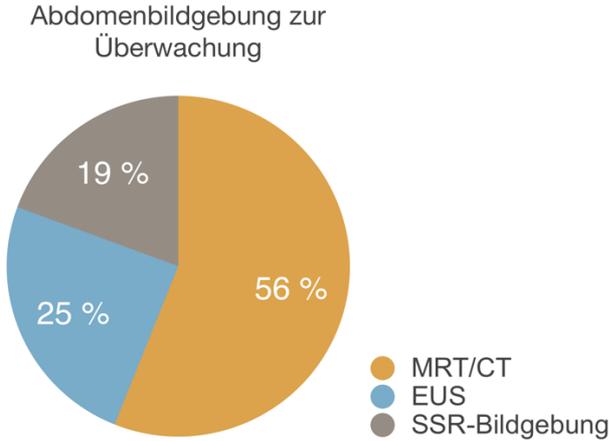


Abbildung 17: Darstellung der angewandten Untersuchungsmethoden zur Überwachung des Abdomens

4.5.3 Intervalle der Überwachung

In Abbildung 18 sind die Intervalle der verschiedenen Bildgebungen zur regelmäßigen Überwachung der verschiedenen Organsysteme dargestellt. Die kürzesten Intervalle sind bei der Überwachung des Abdomens festzustellen. Im Median erhielten die PatientInnen mit regelmäßigen Abdomen-Schnittbildgebungen (n=35) alle 10,2 Monate eine Diagnostik. Bei 32

der 35 PatientInnen (91,4%) fand die Abdomen-Diagnostik in einem Intervall von unter 24 Monaten statt, bei 20 PatientInnen (57,1%) in einem Intervall kürzer als 12 Monate. Die engste Überwachung erhielt ein Patient mit Bildgebungen im durchschnittlich viermonatigen Intervall. Der mediane Abstand bei den PatientInnen mit regelmäßiger Bildgebung des Kopfes (n=33) betrug 32,8 Monate zwischen den Untersuchungen. 18 PatientInnen (54,5%) erhielten Schnittbildgebungen in durchschnittlichen Intervallen kürzer als 36 Monate und 15 PatientInnen (45,5%) in Intervallen länger als 36 Monate.

Der mediane Abstand zwischen den Thorax-Bildgebungen bei PatientInnen mit Überwachung des Thoraxes (n=27) betrug 24,8 Monate. Bei 13 der 27 PatientInnen (48,1%) betragen die durchschnittlichen Intervalle weniger als 24 Monate, bei 6 PatientInnen (22,2%) weniger als 12 Monate.

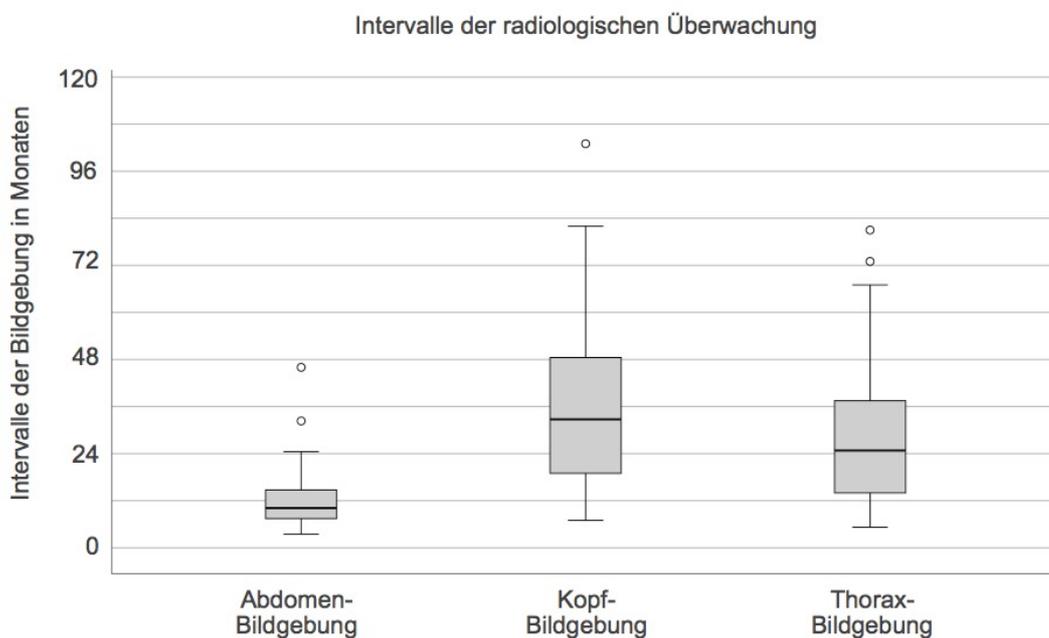


Abbildung 18: Intervalle der jeweiligen Bildgebungen in Monaten zur regelmäßigen Überwachung des Abdomens (n=35), des Kopfes (n=33) und des Thoraxes (n=27)

5. Diskussion

Mit dieser Studie wurden erstmals abteilungsübergreifend die Daten aller PatientInnen mit einem MEN1-Syndrom an der Charité gesammelt und ausgewertet. Anhand der Daten konnten wir ein Überblick über die Diagnosefindung, Symptomatik, Diagnostik, sowie Therapie und Monitoring aller PatientInnen in den jeweiligen Fachdisziplinen erhalten.

5.1 Studienpopulation

Bei einer Inzidenz von rund ein bis drei MEN1-PatientInnen pro 100.000 Personen und einer Einwohnerzahl von 3,8 Millionen Menschen in Berlin (Stand 2022) kann von rund 36-127 MEN1-PatientInnen in Berlin ausgegangen werden [24, 100]. 48 dieser MEN1-PatientInnen wurden im Zeitraum von 2005 bis 2022 an der Charité vorstellig. Die gleichmäßige Verteilung von jeweils 50% Frauen und Männern entspricht der erwarteten Geschlechtsverteilung bei autosomal-dominant vererbten Erkrankungen. Ein geringgradig höherer Anteil an betroffenen Frauen (55,3-57,8%), wie er in größeren MEN1-Kohorten aus anderen Ländern beschrieben wurde, konnte in unserer Studienpopulation nicht bestätigt werden [27-29, 101]. Das mittlere Alter bei Diagnose von ca. 35,9 Jahren entspricht ungefähr anderen MEN1-Kohorten aus Frankreich (37,5 Jahre) und Italien (41,6 Jahre) [29, 101]. Die Kohorten in den beiden Ländern wiesen eine noch größere Spannweite im Diagnosealter auf [29, 101]. In Frankreich war der/die jüngste Patient/in unter einem Jahr und in Italien zwei Jahre alt, die ältesten PatientInnen waren jeweils über 80 Jahre alt [29, 101]. Die größere Spannweite ist mit aller Wahrscheinlichkeit auf die größere Fallzahl der beiden Kohorten zurückzuführen.

Der Großteil der PatientInnen, bei denen eine genetische Untersuchung durchgeführt wurde, zeigte eine Mutation im MEN1-Gen (91,7%). Bei drei von 36 PatientInnen (8,3%) konnte keine Mutation festgestellt werden. Das Phänomen eines klinischen MEN1-Syndroms ohne nachweisbare Mutation im MEN1-Gen wurde in der Literatur bereits häufiger beschrieben und tritt bei rund 10-30% aller MEN1-PatientInnen auf [17]. Die Hypothese, dass es sich dabei meist um PatientInnen mit zwei akzidentellen sporadischen MEN1-typischen Tumoren handelt, konnte in unserer Kohorte nicht unterstrichen werden, da zwei der drei PatientInnen an allen drei MEN1-typischen Lokalisationen Tumore entwickelten [17]. Gleichzeitig besteht die Möglichkeit, dass Keimbahnmutationen beim Routine-Screening übersehen werden, wie in der Studie von Backman et al. dargestellt [102]. Demnach sollte bei mutationsnegativen Fällen eine Gesamtexomsequenzierung erwogen werden, um so verpasste Mutationen gegebenenfalls zu detektieren [102].

Die meisten PatientInnen unserer Kohorte hatten Verwandte ersten oder zweiten Grades, die an einem MEN1-Syndrom erkrankt waren. Weniger als ein Fünftel der Kohorte hatte keine Verwandten mit einem diagnostizierten MEN1-Syndrom. Die Mutation resultierte bei diesen PatientInnen demnach aus einer sogenannten De-Novo-Mutation. Der Anteil von PatientInnen

mit De-Novo-Mutation wird in der Literatur auf rund 10% und damit etwas geringer geschätzt [35].

5.2 Organmanifestation

5.2.1 Primärer Hyperparathyreoidismus

Alle PatientInnen mit MEN1 an der Charité sind im Verlauf an einem pHPT erkrankt und der pHPT war bei der Hälfte der PatientInnen die erste Organmanifestation. Die Prävalenz entspricht damit der in der Literatur angegebenen Häufigkeit von über 90% [28, 29, 35]. Der pHPT als häufigste Erstmanifestation spiegelt ebenso die Daten aus der Literatur wider [28, 29]. Dadurch stellt der pHPT die wichtigste Organmanifestation für die frühe Diagnose des Syndroms dar. Entscheidend ist dabei einen pHPT im Zusammenhang mit einem MEN1-Syndrom von einem sporadischen pHPT zu unterscheiden. Die sporadische Form tritt mit einer Häufigkeit von bis zu 82:100.000 auf und ist die häufigste Ursache für eine Hyperkalzämie [103]. Im Unterschied zu den Formen, die im Rahmen eines MEN1-Syndroms auftreten, tritt die sporadische Form meist im höheren Alter (56,2 Jahren) auf und kommt bei Frauen dreibis viermal so häufig vor wie bei Männern [30, 104]. In unserer MEN1-Kohorte wurde der pHPT im Durchschnitt mit 36,9 Jahren und damit eher im jüngeren Alter festgestellt. Zudem trat er bei Frauen und Männern gleich häufig auf. Somit können insbesondere ein jüngeres Alter bei Erstdiagnose eines pHPT und das männliche Geschlecht als mögliche Risikofaktoren für ein MEN1-Syndrom gewertet werden.

5.2.2 Neuroendokrine Tumore

Duodenopankreatische NETs werden in der Literatur mit einer Prävalenz von 30-80% bei MEN1-Betroffenen beschrieben [35]. Insbesondere in jüngeren Studien wird die Prävalenz tendenziell höher angesiedelt, bei 55-70% aller MEN1-PatientInnen [24, 29]. Auch in unserer Kohorte zeigt sich eine hohe Prävalenz von duodenopankreatischen NETs (81,3%). Der Grund für die Zunahme liegt möglicherweise am stetigen Fortschritt im Bereich der bildgebenden Methoden. Aufgrund der steigenden Sensitivität radiologischer Bildgebungen stieg in jüngeren Studien auch der Anteil von MEN1-Patienten mit nicht-funktionellen NETs (36,6-59%) [24, 29, 35, 105]. In unserer Kohorte waren die Hälfte der diagnostizierten NETs nicht hormonsezernierend (50%) und machten damit den größten Anteil aller NETs aus. Im Kontrast zur Literatur steht jedoch die Häufigkeit von Gastrinomen (18,4%) und Insulinomen (18,4%). Die beiden Entitäten traten bei unseren PatientInnen zu gleichen Teilen auf. In der Mehrheit anderer Studienkohorten der Literatur treten Gastrinome (26,6-39,7%) doppelt bis dreimal so häufig auf wie Insulinome (10,4-18,7%) und sind damit die häufigsten funktionellen NETs bei MEN1-PatientInnen [24, 28, 29]. Drei PatientInnen (7,9%) unserer Kohorte waren an einem Glukagonom erkrankt. In der Literatur wurden Glukagonome noch seltener beschrieben und

man geht von einer Prävalenz von unter 2% bei MEN1-PatientInnen aus [24, 29]. VIPome und Somatostatinom wurden bei unseren PatientInnen nicht festgestellt und auch in der Literatur gibt es nur vereinzelt Fallberichte dazu [24]. Die stellenweisen Unterschiede in der Häufigkeit der NET-Entitäten könnten an der kleineren Fallzahl oder an einem Selektionsbias unserer Kohorte liegen. Da Gastrinome bei MEN1-PatientInnen mehrheitlich duodenal gelegen sind und eine konservative Therapie häufig möglich ist, werden diese PatientInnen vielleicht seltener an ein spezialisiertes chirurgisches Zentrum verwiesen. Dies erklärt auch die vergleichsweise niedrige Anzahl an duodenalen NETs. Eine wichtige Rolle spielen die NETs des Pankreas und Duodenums auch im Bereich der Früherkennung. So sind pankreatische NETs in unserer Kohorte, übereinstimmend mit Daten aus der Literatur, die zweithäufigste Erstmanifestation eines MEN1 [24]. Zudem ist die Pankreasbeteiligung der wichtigste Faktor für die Prognose, da diese Tumore, anders als die Nebenschilddrüsen- und Hypophysenadenome, vermehrt entarten und metastasieren können [35]. Knapp mehr als ein Viertel der PatientInnen (26,3%) mit Pankreastumoren entwickelte im Verlauf Lebermetastasen und drei PatientInnen (7,9%) wiesen Lungenmetastasen auf. In der Literatur wird der Anteil von MEN1-PatientInnen mit Lebermetastasen ebenso mit 25-40% angegeben und ist somit höher als bei PatientInnen mit sporadischen Pankreas-NETs [35].

5.2.3 Hypophysenadenome

Knapp mehr als die Hälfte (54,2%) unserer Kohorte erkrankte im Verlauf an einem Hypophysenadenom. Das Durchschnittsalter bei Diagnose des Hypophysenadenoms lag bei rund 40 Jahren. Sporadische Hypophysenadenome treten ebenfalls vorwiegend im Alter zwischen 28 und 54 Jahren auf [106]. Demnach gibt das Alter bei Erstdiagnose, anders als beim pHPT, keinen eindeutigen Hinweis auf eine sporadische oder MEN1-assoziierte Genese. Beim Hypophysenadenom handelt es sich zudem um einen der häufigsten Hirntumore in der Allgemeinbevölkerung, von denen jedoch nur 0,6-3% mit einem MEN1-Syndrom assoziiert sind [7, 58]. Bei vier PatientInnen (8,3%) unserer Kohorte waren Hypophysenadenome die erste Manifestation des MEN1-Syndroms. Auf Grund des beschriebenen geringen Anteils von MEN1-assoziierten Hypophysenadenomen im Vergleich zu der Gesamtanzahl an klinischen Hypophysenadenomen ist es insbesondere bei diesen PatientInnen wichtig, eine vollständige Familien- und Symptomanamnese sowie mögliche Hinweise auf ein genetisches Tumorsyndrom zu erfragen.

Die größte Gruppe unter den Hypophysenadenomen in unserer Kohorte bildeten die Prolaktinome (61,5%). Bei rund einem Drittel der PatientInnen mit Hypophysenadenomen zeigten sich hormoninaktive Adenome (34,7%) und eine Patientin entwickelte ein kortikotropes Adenom (3,9%). Diese Verteilung entspricht den in der Literatur beschriebenen Angaben. Nur

selten treten somatotrope, gonadotrope oder thyreotrope Adenome auf [24]. In unserer Kohorte erkrankte kein/e Patient/in an den genannten Entitäten.

5.2.4 Weitere Organmanifestationen

Gut ein Viertel aller PatientInnen (27%) entwickelten im Verlauf Nebennierentumore. Dabei handelte es sich um die vierthäufigste Tumorlokalisation. Die Inzidenz deckt sich mit den Zahlen anderer MEN1-Kohorten (20-40%) aus der Literatur [24, 35, 107]. Bei keinem der PatientInnen unserer Kohorte handelte es sich bei den Nebennierentumore um die Erstmanifestation des MEN1-Syndroms. Die Raumforderungen wurden bei allen PatientInnen im Rahmen der Screening-Untersuchungen diagnostiziert und alle Raumforderungen waren hormoninaktiv. Bei keinem der PatientInnen trat ein Nebennierenkarzinom auf und auch in der Literatur wird die Häufigkeit von Nebennierenkarzinomen bei PatientInnen mit MEN1 mit weniger als 1% angegeben [35, 63]. Somit spielen die Raumforderungen der Nebenniere beim Großteil der PatientInnen keine prognostische Rolle.

Zwei PatientInnen (4,2%) entwickelten ein Magen-NET vom Typ 2, charakteristischerweise im Rahmen eines ZES. Ursache für NETs des Magens bei MEN1-PatientInnen sind funktionelle Gastrinome [62]. Drei PatientInnen (6,3%) entwickelten im Verlauf NETs der Lunge, zwei davon waren Schwestern. Der Prozentsatz von rund sechs Prozent entspricht in etwa den Zahlen aus der Literatur (3,1-13%) [24, 28, 108]. An einem Thymus-NET erkrankte aus unserer Kohorte kein/e Patient/in. Ein erhöhtes Risiko für NETs des Thymus bei MEN1-PatientInnen ist aber belegt (2,6-4,2%) [70, 71]. Der Grund für die Diskrepanz liegt vermutlich an der Größe der Kohorte, da Thymus-NETs auch bei MEN1-PatientInnen mit einer Prävalenz von rund 3% zu den weniger häufigen Manifestationen zählen [24] [70, 71]. Zudem sind eine Vielzahl von Hauterscheinungen mit dem MEN1-Syndrom assoziiert. Dazu zählen Kollagenome (0-72%), Angiofibrome (22-88%) und Lipome (17-34%) [79-81]. Die Prävalenz dieser variiert in der Literatur [79-81]. In unserer Serie entwickelten nur drei PatientInnen (6,3%) im Verlauf Lipome. Andere Hauterscheinungen wurden nicht beschrieben. Die Anzahl der tatsächlichen Hauterkrankungen ist vermutlich höher. Möglicherweise werden diese aufgrund der geringen klinischen und prognostischen Relevanz jedoch seltener erfragt und dokumentiert.

Eine Patientin (2%) erkrankte an einem Mammakarzinom. In niederländischen MEN1-Kohorten konnte ein erhöhtes Risiko für Brustkrebs bei MEN1 mit einem Risk Ratio von 1,96 im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung festgestellt werden [83, 84]. Eine vorzeitige Brustkrebsvorsorge und eine Involvierung von GynäkologInnen in der Vorsorge von weiblichen MEN1-PatientInnen sind deshalb anzuraten. Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen dem MEN1-Syndrom und malignen Melanom, woran ebenso ein Patient erkrankte, sind bisher nicht belegt, obwohl das MEN1-Gen als Tumorsuppressor eine hemmende Rolle in der Migration und Proliferation von Melanomzellen einnimmt [24]. Das Auftreten eines

Basalzellkarzinoms und eines Magenkarzinoms in unserer MEN1-Kohorte ist mit aller Wahrscheinlichkeit auch akzidentell.

5.3 MEN1-assoziierte Symptome und Komplikationen

Zu den häufigsten Symptomen und Komplikationen zählten in unserer Kohorte die Osteopenie und Osteoporose (35,4%), sowie Beschwerden der Urolithiasis (31,6%). Beides sind Folgen eines nicht therapierten pHPT. Der pHPT ist, wie zuvor beschrieben und passend zur Häufigkeit der Symptomkomplexe, die häufigste Erstmanifestation des MEN1-Syndroms. Hervorzuheben ist auch das Auftreten einer pathologischen Fraktur ohne Trauma bei zwei PatientInnen (4,2%), ebenso eine Komplikation des pHPT. In der Literatur finden sich immer wieder Fallberichte von PatientInnen mit pathologischen Frakturen, weshalb bei jungen PatientInnen mit Frakturen ohne Trauma und Vorliegen eines pHPT eine MEN1-Mutation dringendst abgeklärt werden sollte [109]. Zu den typischen klinischen Erscheinungsbildern der duodenopankreatischen NETs gehörten in unserer Kohorte das ZES bei Gastrinomen (10,4%) und Hypoglykämien bei Insulinomen (8,3%). Die Hypophysenadenome führten bei einem Teil der PatientInnen zu Gesichtsfeldeinschränkungen (14,6%) und bei einem Sechstel der weiblichen Patientinnen zu Störungen der Regelblutung (16,7%). MEN1-PatientInnen sollten demnach bei klinischen Untersuchungen auch stets nach Amenorrhö, Infertilität und Galaktorrhoe gefragt werden [35]. Insgesamt ist aufgrund der retrospektiven Datenerhebung von einem gewissen Selektionsbias auszugehen, da schwerwiegendere Symptome und Komplikationen, wie eine Urolithiasis oder eine Fraktur vermutlich gründlicher dokumentiert wurden als milderer Symptome, wie beispielsweise das Auftreten einer Diarrhoe. Zur zukünftig genaueren Untersuchung der Symptomkomplexe ist eine strukturierte Anamnese aller MEN1-assoziierten Symptome anhand eines standardisierten Anamnesebogens zu empfehlen.

5.4 Diagnoseprozess

5.4.1 Erstvorstellung

Lediglich ein Viertel der PatientInnen (25%) unserer Kohorte stellte sich aufgrund einer positiven Familienanamnese erstmalig bei einem Arzt vor. Ein größerer Anteil suchte ärztliche Hilfe aufgrund von Beschwerden (40%). Diese Beschwerden waren äußerst heterogen. Sie reichten von unspezifischen Zeichen eines pHPT, über gastrointestinale Beschwerden, Sehstörungen, bis hin zur Urolithiasis und Frakturen. Bei zwei PatientInnen stellte eine Perforation des Dünndarms, mit Auftreten eines akuten Abdomens und Einweisung in die Rettungsstelle, die erste klinische Manifestation dar. Vermutlich gab es bereits zuvor Beschwerden, welche nicht weiter abgeklärt wurden. Dieses breite Spektrum an Beschwerden und Symptomen unterschiedlicher Intensität erschwert eine rasche Diagnose.

Im Vergleich dazu, waren bei Erstvorstellung an der Charité bei über der Hälfte der PatientInnen das MEN1-Syndrom (52%) bereits diagnostiziert. Die meisten PatientInnen, fast die Hälfte, stellten sich in der Abteilung für Gastroenterologie (48%) vor. Diese beinhaltete das interdisziplinäre Stoffwechsellabor der Charité, an welches ein Großteil der PatientInnen mit bekanntem MEN1-Syndrom von extern überwiesen wurde. Die PatientInnen hatten zum Teil eine mehrjährige Betreuung an anderen Zentren, bevor sie an die Charité überwiesen wurden. Die Krankengeschichte dieser PatientInnen ist demnach häufig komplex.

Die restlichen PatientInnen stellten sich zu ungefähr gleichen Anteilen in den Abteilungen für Endokrinologie (10%), Chirurgie (10%), Neurochirurgie (6%) oder anderen Abteilungen (13%) vor. Eine rasche Diagnose war beim größten Teil dieser PatientInnen gewährleistet. Im Median wurde nach einem Monat und drei Wochen ab Vorstellung an der Charité die Diagnose gestellt. Aufgrund der Heterogenität der Beschwerden, aber auch in Bezug auf die Varianz der erstbehandelnden Fachdisziplinen, bedarf es einen abteilungsübergreifend einheitlichen Ablauf bei MEN1-Verdacht, um den Diagnoseprozess möglichst weiter zu optimieren.

5.4.2 Zeitraum bis zur MEN1-Diagnose

Um den Zeitraum zwischen dem Auftreten der ersten Organmanifestation und der Diagnose des MEN1-Syndroms möglichst kurz zu halten, hat Thakker et al. im Jahr 2012 in den Guidelines Kriterien für das genetische Screening erstellt. Anhand der Kriterien sollen innerhalb der Gruppe vermeintlich sporadischer Tumore, jene PatientInnen mit Risiko für ein MEN1-Syndrom ein genetisches Screening erhalten [35]. Bei jungen PatientInnen (unter 30 Jahren) ist allein das Auftreten eines pHPT ein Kriterium für ein genetisches Screening (unter 40 Jahren bei multiplen NSD-Adenomen) [35]. Eine Folge dieser Screening-Kriterien zeigte sich in der Dauer der Diagnosefindung unserer Kohorte [35]. Die PatientInnen, welche vor dem Alter von 35 Jahren einen pHPT entwickelten, hatten eine signifikant kürzere Diagnosedauer (8 vs 35 Wochen). Eine ähnliche Tendenz zeigte sich bei jungen PatientInnen unter 35 Jahren mit NET (21 vs 30 Wochen), wenn auch nicht signifikant ($p=0.390$). Das Alter bei Manifestation der Hypophysenadenome hatte hingegen keinen Einfluss auf die Diagnosedauer. Hypophysenadenome allein, sind aufgrund der hohen Inzidenz in der Allgemeinbevölkerung, unabhängig vom Alter der PatientInnen keine Indikation für ein genetisches Screening [35]. Da ein genetisches Screening für alle PatientInnen mit endokrinen Tumoren kosten- und ressourcentechnisch nicht möglich ist, sollte insbesondere bei älteren PatientInnen zunächst eine äußerst ausführliche Symptom- und Familienanamnese mit Hilfe eines standardisierten Anamnesebogens durchgeführt werden, um dadurch gegebenenfalls auch für ältere PatientInnen die Diagnosefindung zu verkürzen.

5.5 Therapie

5.5.1 Therapie des primären Hyperparathyreoidismus

Die Wahl der Operationsmethode beim MEN1-assoziierten pHPT ist immer wieder Gegenstand wissenschaftlicher Diskussionen. Die meisten Experten empfehlen eine bilaterale Halsexploration mit subtotaler Parathyreoidektomie mit cervikaler Thymektomie [24, 35]. Als weitere Möglichkeit wird die totale Parathyreoidektomie mit Autotransplantation beschrieben [24, 35]. Andere Operationen mit einer Resektion von weniger als 3,5 Nebenschilddrüsen sind nur in Ausnahmefällen eine Option [24, 35]. Der Großteil der PatientInnen unserer Kohorte (88,4%) erhielt eine subtotale Parathyreoidektomie. Drei PatientInnen (6,8%) erhielten eine totale Parathyreoidektomie und lediglich zwei PatientInnen (4,7%) eine Adenomenukleation. Bei einer der beiden PatientInnen war das MEN1-Syndrom zum Zeitpunkt der Operation nicht bekannt.

Einige Autoren empfehlen stets eine simultane cervikale Thymektomie im Rahmen einer NSD-Operation bei MEN1-PatientInnen [110]. Aktuelle Studien zeigen hingegen, dass bei PatientInnen, bei welchen alle vier Nebenschilddrüsen identifiziert werden konnten, die Nachteile einer Thymektomie gegenüber den Vorteilen überwiegen [44]. Durch die simultane Thymektomie steigt die Operationsdauer, sowie das Risiko für Verletzungen benachbarter Strukturen, insbesondere der Nervi phrenici und Nervi laryngei recurrentes [44]. In unserer Kohorte erhielten rund 40% der PatientInnen eine simultane cervikale Thymektomie. Eine Patientin, welche an einem externen Zentrum operiert wurde, erlitt bei jenem Eingriff eine permanente postoperative Recurrensparese. Davon abgesehen waren die Operationen der Nebenschilddrüsen komplikationsfrei. Postoperativ zeigten die PatientInnen einen signifikanten Abfall der Blut-Kalzium- und PTH-Werte. Sieben PatientInnen (25,9%) wiesen initial postoperativ eine leichte Hypokalzämie auf, jedoch zeigte keine/r der PatientInnen erhöhte Kalzium- oder PTH-Werte. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass PatientInnen mit MEN1 und pHPT an der Charité eine passende operative und komplikationsarme Versorgung erhielten.

Unabhängig der operativen Methode haben PatientInnen mit MEN1 ein hohes Risiko für ein Rezidiv. Man geht davon aus, dass innerhalb von 10 Jahren 20-60% aller operierten PatientInnen einen erneuten pHPT entwickeln [35, 44]. Das Rezidiv-Risiko ist nach einer totalen Parathyreoidektomie (5,9-23%) geringer als nach einer subtotalen Parathyreoidektomie (33-50%) [88, 89]. Nachteil der totalen Parathyreoidektomie ist das höhere Risiko für einen permanenten Hypoparathyreoidismus (35,5-46%) im Vergleich zur subtotalen Parathyreoidektomie (0-26%) [88, 89]. In unserer Kohorte erhielten 41,9% der operierten PatientInnen einen erneuten Eingriff, im Median nach über 5 Jahren. Die Rezidive traten bei PatientInnen nach subtotaler Parathyreoidektomie (42,1%), totaler Parathyreoidektomie (33,3%) und Adenomenukleation (50%) auf.

5.5.2 Therapie der neuroendokrinen Tumore

Die Entscheidung zur passenden Therapie bei MEN1-assoziierten neuroendokrinen Tumoren ist komplex und abhängig von Lokalisation, Größe, Metastasierungsgrad und endokriner Aktivität. Eine konservative Therapie ist bei PatientInnen mit Gastrinomen oder nicht-funktionellen NETs kleiner als 2 cm empfohlen [31, 92]. In unserer Kohorte konnte lediglich ein Viertel der PatientInnen konservativ therapiert werden, zwei davon mit Gastrinomen und acht mit nicht-funktionellen NETs. Bei den restlichen PatientInnen wurde die Indikation zur Operation oder Intervention gestellt. Demnach wurden, im Einklang mit den aktuellen Empfehlungen, alle anderen sezernierenden NETs, wie die Insulinome und Glucagonome, chirurgisch reseziert [31]. Mehr als die Hälfte der operierten PatientInnen erhielt eine Pankreaslinksresektion (n=18). Bei fünf PatientInnen (17,2%) wurde eine Enukleation des Tumors durchgeführt und zwei PatientInnen (6,9%) erhielten eine totale Pankreatektomie.

Operative Eingriffe am Pankreas und Duodenum sind anspruchsvoll und vermehrt mit postoperativen Komplikationen verbunden. In unserer Kohorte traten bei rund einem Drittel (31,9%) Komplikationen auf. Am häufigsten traten Pankreasfisteln (10,7%), Abszesse (7,1%) oder eine postoperative Pankreatitis (7,1%) auf. Eine Patientin (3,6%) verstarb in Folge des Pankreas-Eingriffs an einem septischen Multiorganversagens mit Peritonitis und Pneumonie. Die Patientin erhielt eine Pankreaslinksresektion und zwei Wochen nach dem Eingriff folgte eine Rest-Pankreatektomie. In anderen MEN1-Studien wurden Komplikationsraten von 33-63% beschrieben, wobei auch hier Pankreasfisteln (33-50%) am häufigsten auftraten [111, 112]. In der Literatur wird bei Pankreaslinksresektion in der Gesamtbevölkerung eine 30-Tages-Mortalität von 0,4-1,3% angegeben [113, 114]. Dabei ist die Mortalität bei malignen Erkrankungen höher [113, 114]. Bei Duodenopankreatektomien lag die 30-Tages- und 90-Tages-Mortalität der Literatur bei 1,1% und 3,6% [115]. Hinsichtlich der erhöhten Komplikationsraten bei Eingriffen am Pankreas sollte die Indikation und Wahl des Eingriffs, insbesondere bei nicht-funktionellen NETs, interdisziplinär und gemeinsam mit den PatientInnen getroffen werden.

Aufgrund der genetischen Prädisposition bei MEN1-PatientInnen können im verbliebenen Duodenum oder Pankreasgewebe wiederholt NET-Rezidive entstehen. Eine erneute Operation war jedoch nach Eingriffen am Pankreas und Duodenum im Vergleich zu Nebenschilddrüsenoperationen seltener erforderlich. Sechs PatientInnen (20,7%) erhielten mehr als einen Eingriff am Pankreas oder Duodenum. Meist wurde nach einer initialen Pankreaslinksresektion eine Rest-Pankreatektomie (n=3) oder weitere Teilresektion (n=2) durchgeführt. Ein Patient erhielt eine totale Pankreatektomie nach initialer Enukleation eines Gastrinoms des Duodenums. Im Median vergingen 9 Jahre zwischen dem ersten und zweiten Eingriff.

5.5.3 Therapie der Hypophysenadenome

Anders als bei pHPT und den NETs unterscheidet sich der therapeutische Ansatz von Hypophysenadenomen zwischen MEN1-PatientInnen und den PatientInnen mit sporadischen Hypophysenadenomen kaum. Dennoch gelten Hypophysenadenome bei MEN1-PatientInnen als therapieresistenter, sowohl im Rahmen eines konservativen als auch operativen Ansatzes [35]. In unserer Kohorte konnte bei 80,8% der PatientInnen ein konservativer Ansatz verfolgt werden, mit „Watchful Waiting“ (46,2%) und wenn nötig mit Dopamin-D2-Agonisten (34,6%). Fünf PatientInnen (19,2%) wurden operiert und drei davon (40%) erlitten postoperativ einen partiellen oder totalen Hypopituitarismus. Die Daten stehen im Einklang mit größeren Kohorten, bei denen 17,2-35% eine operative Versorgung erhielten [59, 116]. Der Anteil der PatientInnen, welcher eine konservative Therapie erhielt, entspricht ebenso den Daten unserer Serie (65-82,8%) [59, 116]. Anhand der Angaben lässt sich sagen, dass es keinen Anhalt für eine Über- oder Untertherapie der Hypophysenadenome bei MEN1-PatientInnen an der Charité gibt. Der Versuch einen konservativen Ansatz zu verfolgen ist aufgrund der möglichen peri- und postoperativen Komplikationen, sowie dem in neueren Studien nachgewiesenen guten Ansprechen auf eine medikamentöse Therapie zu bevorzugen [24].

5.6 Nachsorgekonzept

MEN1 erfordert ein lebenslanges Monitoring und unterschiedliche Vorsorgeuntersuchungen. Wie genau die bestmögliche klinische, biochemische und radiologische Überwachung ablaufen soll, ist ein in Fachkreisen häufig diskutiertes Thema. Die aktuellsten Leitlinien der Endocrine Society von Thakker et al, welche inzwischen über 10 Jahre alt sind, wurden von einem internationalen Expertengremium auf Grundlage der damaligen verfügbaren Erkenntnisse zusammengestellt [35]. Neuere Untersuchungsergebnisse nach 2012 spiegeln sich in den Leitlinien nicht wider. In dieser Studie haben wir uns auf die Untersuchung des radiologischen Monitorings beschränkt, da die biochemische Überwachung häufig in Ambulanzen oder bei niedergelassenen Endokrinologen stattfindet und somit eine retrospektive Erhebung der Daten nicht vollständig möglich war.

Nahezu alle PatientInnen erhielten ein radiologisches Monitoring des Abdomens (92,1%) und des Kopfes (86,8%) zur Detektion von NETs, Nebennieren- und Hypophysenadenomen. Die Überwachung des Abdomens erfolgte im Median in einem Intervall von rund zehn Monaten und entspricht damit der derzeitigen Empfehlung einer jährlichen radiologischen Kontrolle [35, 96]. Bei weniger als 10% der PatientInnen waren die Intervalle länger als 24 Monate. Bei PatientInnen mit nicht größenprogredienten NETs oder negativer Bildgebung werden von einigen Autoren Intervalle größer als 12 Monate empfohlen [95]. Für das Monitoring des Kopfes ist eine MRT alle drei Jahre empfohlen [35]. In unserer Serie erhielten die PatientInnen im Median alle 2 Jahre und 9 Monate eine Bildgebung des Kopfes. Bei einem Viertel der

Betroffenen waren die Intervalle länger als vier Jahre. Ein Monitoring des Thoraxes erhielten 71% der PatientInnen. Bei knapp der Hälfte dieser PatientInnen betragen die durchschnittlichen Intervalle der Schnittbildgebung weniger als 24 Monate. Empfohlen ist CT- oder MRT-Bildgebung im Abstand von ein bis zwei Jahren, basierend jedoch auf einer nur schwachen Evidenzlage [35, 95]. Da NETs der Lunge meist eine geringe prognostische Bedeutung haben und Thymus-NETs nur wenige PatientInnen betreffen, wird ein längeres Intervall zwischen den Bildgebungen diskutiert [95].

In Zusammenschau lässt sich sagen, dass die PatientInnen mit MEN1 an der Charité mehrheitlich eine adäquate radiologische Überwachung des Abdomens und Schädels erhielten und die aktuell geltenden Richtlinien zum Monitoring trotz Beteiligung einer Vielzahl von Fachdisziplinen korrekt eingehalten wurden. Ein interdisziplinär einheitliches Überwachungskonzept koordiniert durch eine Organisationseinheit innerhalb der Charité erscheint dennoch erstrebenswert, um das Monitoring weiter zu optimieren und zu vereinheitlichen. Das Überwachungskonzept sollte stets in partizipativer Entscheidungsfindung gemeinsam mit dem/der Betroffenen entwickelt werden, um zusätzliche Aspekte wie die psychologische Belastung der PatientInnen, den zeitlichen Aufwand und die Beeinträchtigung der Lebensqualität sowie die Strahlenbelastung zu berücksichtigen.

5.7 Zusammenfassende Limitation der Studie

Die zentralen Limitationen der vorliegenden Arbeit ergeben sich aus der begrenzten PatientInnen-Zahl mit gleichzeitig sehr unterschiedlichen Verläufen. Da es sich bei MEN1 um eine seltene Erkrankung handelt, war es im Rahmen einer monozentrischen Studie nur bedingt möglich, trotz Daten aus über 15 Jahren, aussagekräftige Subgruppenuntersuchungen durchzuführen. Zudem entstand vermutlich ein Selektionsbias der Kohorte. Da die Charité über spezialisierte chirurgische Zentren (endokrine Chirurgie, Pankreaschirurgie und Neurochirurgie) verfügt, besteht die Möglichkeit, dass PatientInnen ohne OP-Indikation aus anderen Zentren seltener überwiesen wurden. PatientInnen mit Organmanifestationen, welche einen operativen Eingriff benötigen, sind so in unserer Kohorte eventuell überrepräsentiert. Eine weitere Limitation ergibt sich aus dem retrospektiven Studiendesign, da nicht dokumentierte fehlende Informationen die Datenanalyse erschweren.

Positiv hervorzuheben ist, dass in dieser Studie erstmalig alle PatientInnen mit MEN1 der Charité systematisch erfasst wurden. Zudem wurde mit einer Zeitspanne von über 15 Jahren, ein bedeutend langer Beobachtungszeitraum analysiert. Die erfassten Daten können als Grundlage für weitere MEN1-Studien an der Charité dienen.

5.8 Ausblick

Ziel der Studie war es einen Überblick über die Versorgung aller MEN1-PatientInnen der Charité zu gewinnen und zu evaluieren, ob eine leitlinienkonforme Behandlung und das regelmäßige Monitoring trotz Betreuung durch mehrere unterschiedliche Fachabteilungen durchgeführt wurden. Anhand dieser monozentrischen Studie konnte gezeigt werden, dass bei nicht vordiagnostizierten PatientInnen eine rasche MEN1-Diagnose gewährleistet wurde. Über die Dauer der externen Diagnosefindung lässt sich auf Grund der kleinen PatientInnen-Anzahl nur eine geringfügige Aussage treffen. Die MEN1-PatientInnen an der Charité erhielten abteilungsübergreifend regelmäßige Screening-Untersuchungen in den empfohlenen Intervallen. Trotz der bereits guten Betreuung erscheint ein einheitliches Versorgungskonzept mit Etablierung einer fachübergreifenden Klinikleitlinie für alle PatientInnen mit MEN1 erstrebenswert. Ebenso könnte diskutiert werden, eine zentrale Anlaufstelle im Sinne einer ausgewiesenen MEN1-Sprechstunde zu etablieren, geleitet durch eine spezifische Abteilung in Zusammenarbeit mit allen anderen beteiligten Fachdisziplinen. Für zukünftige Studien ergeben sich aus den Ergebnissen dieser Studie weitere Forschungsfragen. So konnte bisher nicht eindeutig gezeigt werden, ob ein regelmäßiges Monitoring des Thorax sich positiv auf die Mortalität der PatientInnen auswirkt und in welchen Intervallen dieses Monitoring stattfinden soll. Auch im Bereich des Abdomen- und Schädel-Monitorings ergibt sich die Möglichkeit einer Optimierung und Individualisierung der Untersuchungsintervalle. Eine weiterführende Studie könnte daher überprüfen, ob längere Monitoring-Intervalle einen negativen Einfluss auf die Mortalität haben. In zukünftigen Untersuchungen sollten zudem die Strahlenbelastung, der Zeitaufwand für PatientInnen, sowie die psychische Belastung und Lebensqualität miteinbezogen werden, um so die optimalen Monitoring-Intervalle festlegen zu können. Für die Beantwortung dieser Fragen ist eine größere, möglicherweise deutschlandweite Studie mit höheren Fallzahlen erforderlich, die über die Möglichkeiten einer monozentrischen Untersuchung hinausgeht.

Literaturverzeichnis

1. Kamilaris CDC, Stratakis CA. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN1): An Update and the Significance of Early Genetic and Clinical Diagnosis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:339.
2. Norton JA, Krampitz G, Jensen RT. Multiple Endocrine Neoplasia: Genetics and Clinical Management. *Surg Oncol Clin N Am*. 2015;24(4):795-832.
3. Erdheim J. Zur normalen und pathologischen Histologie der Glandula thyreoidea, parathyreoidea und Hypophysis. *Beitr Pathol Anat Allg Pathol*. 1903;33, 158.
4. Lips CJ, Vasen HF, Lamers CB. Multiple endocrine neoplasia syndromes. *Crit Rev Oncol Hematol*. 1984;2(2):117-84.
5. Wermer P. Genetic aspects of adenomatosis of endocrine glands. *Am J Med*. 1954;16(3):363-71.
6. Larsson C, Skogseid B, Oberg K, Nakamura Y, Nordenskjöld M. Multiple endocrine neoplasia type 1 gene maps to chromosome 11 and is lost in insulinoma. *Nature*. 1988;332(6159):85-7.
7. Thakker RV, Bouloux P, Wooding C, Chotai K, Broad PM, Spurr NK, Besser GM, O'Riordan JL. Association of parathyroid tumors in multiple endocrine neoplasia type 1 with loss of alleles on chromosome 11. *N Engl J Med*. 1989;321(4):218-24.
8. Knudson AG, Jr. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1971;68(4):820-3.
9. Pannett AA, Thakker RV. Somatic mutations in MEN type 1 tumors, consistent with the Knudson "two-hit" hypothesis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(9):4371-4.
10. 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, Burns AL, Marx SJ. Positional cloning of the gene for multiple endocrine neoplasia-type 1. *Science*. 1997;276(5311):404-7.
11. Lemmens I, Van de Ven WJ, Kas K, Zhang CX, Giraud S, Wautot V, Buisson N, De Witte K, Salandre J, Lenoir G, Pugeat M, Calender A, Parente F, Quincey D, Gaudray P, De Wit MJ, Lips CJ, Höppener JW, Khodaei S, Grant AL, Weber G, Kytölä S, Teh BT, Farnebo F, Thakker RV, et al. Identification of the multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) gene. The European Consortium on MEN1. *Hum Mol Genet*. 1997;6(7):1177-83.
12. Tsukada T, Nagamura Y, Ohkura N. MEN1 gene and its mutations: basic and clinical implications. *Cancer Sci*. 2009;100(2):209-15.
13. Gurung B, Feng Z, Iwamoto DV, Thiel A, Jin G, Fan CM, Ng JM, Curran T, Hua X. Menin epigenetically represses Hedgehog signaling in MEN1 tumor syndrome. *Cancer Res*. 2013;73(8):2650-8.

14. Lemos MC, Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): analysis of 1336 mutations reported in the first decade following identification of the gene. *Hum Mutat.* 2008;29(1):22-32.
15. Falchetti A, Marini F, Luzi E, Giusti F, Cavalli L, Cavalli T, Brandi ML. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): not only inherited endocrine tumors. *Genet Med.* 2009;11(12):825-35.
16. Giusti F, Marini F, Brandi ML. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, et al., editors. *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle
Copyright © 1993-2022, University of Washington, Seattle. *GeneReviews* is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.; 1993.
17. de Laat JM, van der Luijt RB, Pieterman CR, Oostveen MP, Hermus AR, Dekkers OM, de Herder WW, van der Horst-Schrivers AN, Drent ML, Bisschop PH, Havekes B, Vriens MR, Valk GD. MEN1 redefined, a clinical comparison of mutation-positive and mutation-negative patients. *BMC Med.* 2016;14(1):182.
18. Wautot V, Vercherat C, Lespinasse J, Chambe B, Lenoir GM, Zhang CX, Porchet N, Cordier M, Béroud 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.* 2002;20(1):35-47.
19. 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.* 2002;137(6):641-7.
20. Thevenon J, Bourredjem A, Faivre L, Cardot-Bauters C, Calender A, Murat A, Giraud S, Niccoli P, Odou MF, Borson-Chazot F, Barlier A, Lombard-Bohas C, Clauser E, Tabarin A, Parfait B, Chabre O, Castermans E, Beckers A, Ruzsniowski P, Le Bras M, Delemer B, Bouchard P, Guilhem I, Rohmer V, Goichot B, Caron P, Baudin E, Chanson P, Groussin L, Du Boullay H, Weryha G, Lecomte P, Penfornis A, Bihan H, Archambeaud F, Kerlan V, Duron F, Kuhn JM, Vergès B, Rodier M, Renard M, Sadoul JL, Binquet C, Goudet P. Higher risk of death among MEN1 patients with mutations in the JunD interacting domain: a Groupe d'etude des Tumeurs Endocrines (GTE) cohort study. *Hum Mol Genet.* 2013;22(10):1940-8.
21. Lips CJ, Dreijerink KM, Höppener JW. Variable clinical expression in patients with a germline MEN1 disease gene mutation: clues to a genotype-phenotype correlation. *Clinics (Sao Paulo).* 2012;67 Suppl 1(Suppl 1):49-56.
22. Palermo A, Capoluongo E, Del Toro R, Manfrini S, Pozzilli P, Maggi D, Defeudis G, Pantano F, Coppola R, Di Matteo FM, Raffaelli M, Concolino P, Falchetti A. A novel germline mutation at exon 10 of MEN1 gene: a clinical survey and positive genotype-phenotype analysis

- of a MEN1 Italian family, including monozygotic twins. *Hormones (Athens)*. 2018;17(3):427-35.
23. Isailovic T, Milicevic I, Macut D, Petakov M, Ognjanovic S, Popovic B, Antic IB, Bogavac T, Kovacevic VE, Ilic D, Damjanovic S. Novel Mutations in Serbian MEN1 Patients: Genotype-phenotype Correlation. *J Med Biochem*. 2019;38(1):38-44.
24. Al-Salameh A, Cadiot G, Calender A, Goudet P, Chanson P. Clinical aspects of multiple endocrine neoplasia type 1. *Nat Rev Endocrinol*. 2021;17(4):207-24.
25. Moliner AM, Waligora J. The European Union Policy in the Field of Rare Diseases. *Adv Exp Med Biol*. 2017;1031:561-87.
26. Ahmed FW, Majeed MS, Kirresh O. Multiple Endocrine Neoplasias Type 4. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
27. Sakurai A, Suzuki S, Kosugi S, Okamoto T, Uchino S, Miya A, Imai T, Kaji H, Komoto I, Miura D, Yamada M, Uruno T, Horiuchi K, Miyauchi A, Imamura M, Fukushima T, Hanazaki K, Hirakawa S, Igarashi T, Iwatani T, Kammori M, Katabami T, Katai M, Kikumori T, Kiribayashi K, Koizumi S, Midorikawa S, Miyabe R, Munekage T, Ozawa A, Shimizu K, Sugitani I, Takeyama H, Yamazaki M. Multiple endocrine neoplasia type 1 in Japan: establishment and analysis of a multicentre database. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;76(4):533-9.
28. Goudet P, Bonithon-Kopp C, Murat A, Ruszniewski P, Niccoli P, Ménégau F, Chabrier G, Borson-Chazot F, Tabarin A, Bouchard P, Cadiot G, Beckers A, Guilhem I, Chabre O, Caron P, Du Boullay H, Verges B, Cardot-Bauters C. Gender-related differences in MEN1 lesion occurrence and diagnosis: a cohort study of 734 cases from the Groupe d'etude des Tumeurs Endocrines. *Eur J Endocrinol*. 2011;165(1):97-105.
29. Giusti F, Cianferotti L, Boaretto F, Cetani F, Cioppi F, Colao A, Davì MV, Faggiano A, Fanciulli G, Ferolla P, Ferone D, Fossi C, Giudici F, Gronchi G, Loli P, Mantero F, Marcocci C, Marini F, Masi L, Opocher G, Beck-Peccoz P, Persani L, Scillitani A, Sciortino G, Spada A, Tomassetti P, Tonelli F, Brandi ML. Multiple endocrine neoplasia syndrome type 1: institution, management, and data analysis of a nationwide multicenter patient database. *Endocrine*. 2017;58(2):349-59.
30. Suliburk JW, Perrier ND. Primary hyperparathyroidism. *Oncologist*. 2007;12(6):644-53.
31. Niederle B, Selberherr A, Bartsch DK, Brandi ML, Doherty GM, Falconi M, Goudet P, Halfdanarson TR, Ito T, Jensen RT, Larghi A, Lee L, Öberg K, Pavel M, Perren A, Sadowski SM, Tonelli F, Triponez F, Valk GD, O'Toole D, Scott-Coombes D, Thakker RV, Thompson GB, Treglia G, Wiedenmann B. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 and the Pancreas: Diagnosis and Treatment of Functioning and Non-Functioning Pancreatic and Duodenal Neuroendocrine Neoplasia within the MEN1 Syndrome - An International Consensus Statement. *Neuroendocrinology*. 2021;111(7):609-30.

32. Jensen RT, Berna MJ, Bingham DB, Norton JA. Inherited pancreatic endocrine tumor syndromes: advances in molecular pathogenesis, diagnosis, management, and controversies. *Cancer*. 2008;113(7 Suppl):1807-43.
 33. Frank-Raue K, Leidig-Bruckner G, Lorenz A, Rondot S, Haag C, Schulze E, Büchler M, Raue F. [Hereditary variants of primary hyperparathyroidism--MEN1, MEN2, HPT-JT, FHH, FIHPT]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2011;136(38):1889-94.
 34. Blau JE, Simonds WF. Familial Hyperparathyroidism. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:623667.
 35. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, Bilezikian J, Dralle H, Ebeling PR, Melmed S, Sakurai A, Tonelli F, Brandi ML. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(9):2990-3011.
 36. Pieterman CRC, van Leeuwen RS, van den Broek MFM, van Nesselrooij BPM, Valk GD. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K, et al., editors. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.
- Copyright © 2000-2022, MDText.com, Inc.; 2000.
37. Goudet P, Cougard P, Vergès B, Murat A, Carnaille B, Calender A, Faivre J, Proye C. Hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type I: surgical trends and results of a 256-patient series from Groupe D'etude des Néoplasies Endocriniennes Multiples Study Group. *World J Surg*. 2001;25(7):886-90.
 38. Waldmann J, Fendrich V, Habbe N, Bartsch DK, Slater EP, Kann PH, Rothmund M, Langer P. Screening of patients with multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN-1): a critical analysis of its value. *World J Surg*. 2009;33(6):1208-18.
 39. d'Alessandro AF, Montenegro FL, Brandão LG, Lourenço DM, Jr., Toledo Sde A, Cordeiro AC. Supernumerary parathyroid glands in hyperparathyroidism associated with multiple endocrine neoplasia type 1. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2012;58(3):323-7.
 40. Agha A, Carpenter R, Bhattacharya S, Edmonson SJ, Carlsen E, Monson JP. Parathyroid carcinoma in multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) syndrome: two case reports of an unrecognised entity. *J Endocrinol Invest*. 2007;30(2):145-9.
 41. del Pozo C, García-Pascual L, Balsells M, Barahona MJ, Veloso E, González C, Anglada-Barceló J. Parathyroid carcinoma in multiple endocrine neoplasia type 1. Case report and review of the literature. *Hormones (Athens)*. 2011;10(4):326-31.
 42. Omi Y, Horiuchi K, Haniu K, Tokura M, Nagai E, Isozaki O, Nagashima Y, Okamoto T. Parathyroid carcinoma occurred in two glands in multiple endocrine neoplasia 1: a report on a rare case. *Endocr J*. 2018;65(2):245-52.

43. Shih RY, Fackler S, Maturo S, True MW, Brennan J, Wells D. Parathyroid carcinoma in multiple endocrine neoplasia type 1 with a classic germline mutation. *Endocr Pract.* 2009;15(6):567-72.
44. Thompson R, Landry CS. Multiple endocrine neoplasia 1: a broad overview. *Ther Adv Chronic Dis.* 2021;12:20406223211035288.
45. Klein Haneveld MJ, van Treijen MJC, Pieterman CRC, Dekkers OM, van de Ven A, de Herder WW, Zandee WT, Drent ML, Bisschop PH, Havekes B, Vriens MR, Verrijn Stuart AA, Valk GD, van Leeuwaarde RS. Initiating Pancreatic Neuroendocrine Tumor (pNET) Screening in Young MEN1 Patients: Results From the DutchMEN Study Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(12):3515-25.
46. Scott AT, Howe JR. Evaluation and Management of Neuroendocrine Tumors of the Pancreas. *Surg Clin North Am.* 2019;99(4):793-814.
47. Goudet P, Murat A, Binquet C, Cardot-Bauters C, Costa A, Ruszniewski P, Niccoli P, Ménégau F, Chabrier G, Borson-Chazot F, Tabarin A, Bouchard P, Delemer B, Beckers A, Bonithon-Kopp C. Risk factors and causes of death in MEN1 disease. A GTE (Groupe d'Etude des Tumeurs Endocrines) cohort study among 758 patients. *World J Surg.* 2010;34(2):249-55.
48. Rossi RE, Elvevi A, Citterio D, Coppa J, Invernizzi P, Mazzaferro V, Massironi S. Gastrinoma and Zollinger Ellison syndrome: A roadmap for the management between new and old therapies. *World J Gastroenterol.* 2021;27(35):5890-907.
49. Adarsh M, Salman M, Kumar MS, Shetty M. Unusual presentation of an insulinoma in an elderly male patient. *J Postgrad Med.* 2021;67(3):164-7.
50. Nikfarjam M, Warshaw AL, Axelrod L, Deshpande V, Thayer SP, Ferrone CR, Fernández-del Castillo C. Improved contemporary surgical management of insulinomas: a 25-year experience at the Massachusetts General Hospital. *Ann Surg.* 2008;247(1):165-72.
51. Okabayashi T, Shima Y, Sumiyoshi T, Kozuki A, Ito S, Ogawa Y, Kobayashi M, Hanazaki K. Diagnosis and management of insulinoma. *World J Gastroenterol.* 2013;19(6):829-37.
52. Kandaswamy L, Raghavan R, Pappachan JM. Spontaneous hypoglycemia: diagnostic evaluation and management. *Endocrine.* 2016;53(1):47-57.
53. Lévy-Bohbot N, Merle C, Goudet P, Delemer B, Calender A, Jolly D, Thiéfin G, Cadiot G. Prevalence, characteristics and prognosis of MEN 1-associated glucagonomas, VIPomas, and somatostatinomas: study from the GTE (Groupe des Tumeurs Endocrines) registry. *Gastroenterol Clin Biol.* 2004;28(11):1075-81.
54. Sadowski SM, Millo C, Cottle-Delisle C, Merkel R, Yang LA, Herscovitch P, Pacak K, Simonds WF, Marx SJ, Kebebew E. Results of (68)Gallium-DOTATATE PET/CT Scanning in Patients with Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. *J Am Coll Surg.* 2015;221(2):509-17.

55. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, Paradis V, Rugge M, Schirmacher P, Washington KM, Carneiro F, Cree IA. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*. 2020;76(2):182-8.
56. Lake MG, Krook LS, Cruz SV. Pituitary adenomas: an overview. *Am Fam Physician*. 2013;88(5):319-27.
57. van den Broek MFM, van Nesselrooij BPM, Verrijn Stuart AA, van Leeuwaarde RS, Valk GD. Clinical Relevance of Genetic Analysis in Patients With Pituitary Adenomas: A Systematic Review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:837.
58. Trouillas J, Labat-Moleur F, Sturm N, Kujas M, Heymann MF, Figarella-Branger D, Patey M, Mazucca M, Decullier E, Vergès B, Chabre O, Calender A. Pituitary tumors and hyperplasia in multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome (MEN1): a case-control study in a series of 77 patients versus 2509 non-MEN1 patients. *Am J Surg Pathol*. 2008;32(4):534-43.
59. Le Bras M, Leclerc H, Rousseau O, Goudet P, Cuny T, Castinetti F, Bauters C, Chanson P, Tabarin A, Gaujoux S, Christin-Maitre S, Ruzsniowski P, Borson-Chazot F, Guilhem I, Caron P, Goichot B, Beckers A, Delemer B, Raingeard I, Vergès B, Smati S, Wargny M, Cariou B, Hadjadj S. Pituitary adenoma in patients with multiple endocrine neoplasia type 1: a cohort study. *Eur J Endocrinol*. 2021;185(6):863-73.
60. Rogoziński D, Gilis-Januszewska A, Skalniak A, Kluczyński Ł, Pantofliński J, Hubalewska-Dydejczyk A. Pituitary tumours in MEN1 syndrome - the new insight into the diagnosis and treatment. *Endokrynol Pol*. 2019;70(5):445-52.
61. Chang M, Yang C, Bao X, Wang R. Genetic and Epigenetic Causes of Pituitary Adenomas. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:596554.
62. Mignon M, Cadiot G. Diagnostic and therapeutic criteria in patients with Zollinger-Ellison syndrome and multiple endocrine neoplasia type 1. *J Intern Med*. 1998;243(6):489-94.
63. Mazzuco TL, Durand J, Chapman A, Crespigio J, Bourdeau I. Genetic aspects of adrenocortical tumours and hyperplasias. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;77(1):1-10.
64. Schaefer S, Shipotko M, Meyer S, Ivan D, Klose KJ, Waldmann J, Langer P, Kann PH. Natural course of small adrenal lesions in multiple endocrine neoplasia type 1: an endoscopic ultrasound imaging study. *Eur J Endocrinol*. 2008;158(5):699-704.
65. Marini F, Falchetti A, Luzi E, Tonelli F, Maria Luisa B. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN1) Syndrome. In: Riegert-Johnson DL, Boardman LA, Hefferon T, Roberts M, editors. *Cancer Syndromes*. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US)

Copyright © 2009-, Douglas L Riegert-Johnson.; 2009.

66. Gould E, Albores-Saavedra J, Shuman J. Pituitary prolactinoma, pancreatic glucagonomas, and aldosterone-producing adrenal cortical adenoma: a suggested variant of multiple endocrine neoplasia type I. *Hum Pathol.* 1987;18(12):1290-3.
67. Beckers A, Abs R, Willems PJ, van der Auwera B, Kovacs K, Reznik M, Stevenaert A. Aldosterone-secreting adrenal adenoma as part of multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): loss of heterozygosity for polymorphic chromosome 11 deoxyribonucleic acid markers, including the MEN1 locus. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;75(2):564-70.
68. van Treijen MJC, de Vries LH, Hertog D, Vriens MR, Verrijn Stuart AA, van Nesselrooij BPM, Valk GD. Multiple Endocrine Neoplasia Type 2. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K, et al., editors. *Endotext.* South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.
- Copyright © 2000-2022, MDText.com, Inc.; 2000.
69. Farrugia FA, Charalampopoulos A. Pheochromocytoma. *Endocr Regul.* 2019;53(3):191-212.
70. Goudet P, Murat A, Cardot-Bauters C, Emy P, Baudin E, du Boullay Choplin H, Chapuis Y, Kraimps JL, Sadoul JL, Tabarin A, Vergès B, Carnaille B, Niccoli-Sire P, Costa A, Calender A. Thymic neuroendocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1: a comparative study on 21 cases among a series of 761 MEN1 from the GTE (Groupe des Tumeurs Endocrines). *World J Surg.* 2009;33(6):1197-207.
71. 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. GENEM1]. *Presse Med.* 1997;26(34):1616-21.
72. Teh BT, McArdle J, Chan SP, Menon J, Hartley L, Pullan P, Ho J, Khir A, Wilkinson S, Larsson C, Cameron D, Shepherd J. Clinicopathologic studies of thymic carcinoids in multiple endocrine neoplasia type 1. *Medicine (Baltimore).* 1997;76(1):21-9.
73. Ferolla P, Falchetti A, Filosso P, Tomassetti P, Tamburrano G, Avenia N, Daddi G, Puma F, Ribacchi R, Santeusanio F, Angeletti G, Brandi ML. Thymic neuroendocrine carcinoma (carcinoid) in multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome: the Italian series. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(5):2603-9.
74. Christakis I, Qiu W, Silva Figueroa AM, Hyde S, Cote GJ, Busaidy NL, Williams M, Grubbs E, Lee JE, Perrier ND. Clinical Features, Treatments, and Outcomes of Patients with Thymic Carcinoids and Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 Syndrome at MD Anderson Cancer Center. *Horm Cancer.* 2016;7(4):279-87.
75. Singh Ospina N, Thompson GB, C. Nichols F r, Cassivi SD, Young WF, Jr. Thymic and Bronchial Carcinoid Tumors in Multiple Endocrine Neoplasia Type 1: The Mayo Clinic Experience from 1977 to 2013. *Horm Cancer.* 2015;6(5-6):247-53.

76. Lecomte P, Binquet C, Le Bras M, Tabarin A, Cardot-Bauters C, Borson-Chazot F, Lombard-Bohas C, Baudin E, Delemer B, Klein M, Vergès B, Aparicio T, Cosson E, Beckers A, Caron P, Chabre O, Chanson P, Du Boullay H, Guilhem I, Niccoli P, Rohmer V, Guigay J, Vulpoi C, Scoazec JY, Goudet P. Histologically Proven Bronchial Neuroendocrine Tumors in MEN1: A GTE 51-Case Cohort Study. *World J Surg.* 2018;42(1):143-52.
77. Tabaksblat EM, Langer SW, Knigge U, Grønbæk H, Mortensen J, Petersen RH, Federspiel BH, Ladekarl M. Diagnosis and treatment of bronchopulmonary neuroendocrine tumours: State of the art. *Acta Oncol.* 2016;55(1):3-14.
78. Sadowski SM, Cadiot G, Dansin E, Goudet P, Triponez F. The future: surgical advances in MEN1 therapeutic approaches and management strategies. *Endocr Relat Cancer.* 2017;24(10):T243-t60.
79. Darling TN, Skarulis MC, Steinberg SM, Marx SJ, Spiegel AM, Turner M. Multiple facial angiofibromas and collagenomas in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Arch Dermatol.* 1997;133(7):853-7.
80. Vidal A, Iglesias MJ, Fernández B, Fonseca E, Cordido F. Cutaneous lesions associated to multiple endocrine neoplasia syndrome type 1. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008;22(7):835-8.
81. Asgharian B, Turner ML, Gibril F, Entsuah LK, Serrano J, Jensen RT. Cutaneous tumors in patients with multiple endocrine neoplasm type 1 (MEN1) and gastrinomas: prospective study of frequency and development of criteria with high sensitivity and specificity for MEN1. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(11):5328-36.
82. Asgharian B, Chen YJ, Patronas NJ, Peghini PL, Reynolds JC, Vortmeyer A, Zhuang Z, Venzon DJ, Gibril F, Jensen RT. Meningiomas may be a component tumor of multiple endocrine neoplasia type 1. *Clin Cancer Res.* 2004;10(3):869-80.
83. van Leeuwaarde RS, Dreijerink KM, Ausems MG, Beijers HJ, Dekkers OM, de Herder WW, van der Horst-Schrivers AN, Drent ML, Bisschop PH, Havekes B, Peeters PHM, Pijnappel RM, Vriens MR, Valk GD. MEN1-Dependent Breast Cancer: Indication for Early Screening? Results From the Dutch MEN1 Study Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(6):2083-90.
84. Dreijerink KM, Goudet P, Burgess JR, Valk GD. Breast-cancer predisposition in multiple endocrine neoplasia type 1. *N Engl J Med.* 2014;371(6):583-4.
85. van der Tuin K, Tops CMJ, Adank MA, Cobben JM, Hamdy NAT, Jongmans MC, Menko FH, van Nesselrooij BPM, Netea-Maier RT, Oosterwijk JC, Valk GD, Wolffenbuttel BHR, Hes FJ, Morreau H. CDC73-Related Disorders: Clinical Manifestations and Case Detection in Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(12):4534-40.
86. Geurts JL. Inherited syndromes involving pancreatic neuroendocrine tumors. *J Gastrointest Oncol.* 2020;11(3):559-66.

87. Noureldine SI, Gooi Z, Tufano RP. Minimally invasive parathyroid surgery. *Gland Surg.* 2015;4(5):410-9.
88. Choi HR, Choi SH, Choi SM, Kim JK, Lee CR, Kang SW, Lee J, Jeong JJ, Nam KH, Chung WY, Lee S, Hong N, Rhee Y. Benefit of diverse surgical approach on short-term outcomes of MEN1-related hyperparathyroidism. *Sci Rep.* 2020;10(1):10634.
89. Elaraj DM, Skarulis MC, Libutti SK, Norton JA, Bartlett DL, Pingpank JF, Gibril F, Weinstein LS, Jensen RT, Marx SJ, Alexander HR. Results of initial operation for hyperparathyroidism in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Surgery.* 2003;134(6):858-64; discussion 64-5.
90. Powell AC, Alexander HR, Pingpank JF, Steinberg SM, Skarulis M, Bartlett DL, Agarwal S, Cochran C, Seidel G, Fraker D, Hughes MS, Jensen RT, Marx SJ, Libutti SK. The utility of routine transcervical thymectomy for multiple endocrine neoplasia 1-related hyperparathyroidism. *Surgery.* 2008;144(6):878-83; discussion 83-4.
91. Gibril F, Chen YJ, Schrupp DS, Vortmeyer A, Zhuang Z, Lubensky IA, Reynolds JC, Louie A, Entsuah LK, Huang K, Asgharian B, Jensen RT. Prospective study of thymic carcinoids in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(3):1066-81.
92. Marini F, Giusti F, Tonelli F, Brandi ML. Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms in Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. *Int J Mol Sci.* 2021;22(8).
93. McCarthy DM. Proton Pump Inhibitor Use, Hypergastrinemia, and Gastric Carcinoids-What Is the Relationship? *Int J Mol Sci.* 2020;21(2).
94. Rinke A, Wiedenmann B, Auernhammer C, Bartenstein P, Bartsch DK, Begum N, Faiss S, Fottner C, Gebauer B, Goretzki P, Jansen PL, Pöppel G, Scherübl H, Weber MM, Gress TM, Pavel M. Practice guideline neuroendocrine tumors - AWMF-Reg. 021-27. *Z Gastroenterol.* 2018;56(6):583-681.
95. Newey PJ, Newell-Price J. MEN1 Surveillance Guidelines: Time to (Re)Think? *J Endocr Soc.* 2022;6(2):bvac001.
96. Goudet P, Dalac A, Le Bras M, Cardot-Bauters C, Niccoli P, Lévy-Bohbot N, du Boullay H, Bertagna X, Ruzsiewicz P, Borson-Chazot F, Vergès B, Sadoul JL, Ménégau F, Tabarin A, Kühn JM, d'Anella P, Chabre O, Christin-Maitre S, Cadiot G, Binquet C, Delemer B. MEN1 disease occurring before 21 years old: a 160-patient cohort study from the Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(4):1568-77.
97. Qiu W, Christakis I, Silva A, Bassett RL, Jr., Cao L, Meng QH, Gardner Grubbs E, Zhao H, Yao JC, Lee JE, Perrier ND. Utility of chromogranin A, pancreatic polypeptide, glucagon and gastrin in the diagnosis and follow-up of pancreatic neuroendocrine tumours in multiple endocrine neoplasia type 1 patients. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016;85(3):400-7.

98. Barbe C, Murat A, Dupas B, Ruzniewski P, Tabarin A, Vullierme MP, Penfornis A, Rohmer V, Baudin E, Le Rhun M, Gaye D, Marcus C, Cadiot G. Magnetic resonance imaging versus endoscopic ultrasonography for the detection of pancreatic tumours in multiple endocrine neoplasia type 1. *Dig Liver Dis.* 2012;44(3):228-34.
99. Stratakis CA, Schussheim DH, Freedman SM, Keil MF, Pack SD, Agarwal SK, Skarulis MC, Weil RJ, Lubensky IA, Zhuang Z, Oldfield EH, Marx SJ. Pituitary macroadenoma in a 5-year-old: an early expression of multiple endocrine neoplasia type 1. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(12):4776-80.
100. Statistischer Bericht A I 5 – hj 1 / 22, Einwohnerregisterstatistik Berlin 30. Juni 2022. Amt für Statistik Berlin-Brandenburg; 2022.
101. Romanet P, Mohamed A, Giraud S, Odou MF, North MO, Pertuit M, Pasmant E, Coppin L, Guien C, Calender A, Borson-Chazot F, Bérout C, Goudet P, Barlier A. UMD-MEN1 Database: An Overview of the 370 MEN1 Variants Present in 1676 Patients From the French Population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(3):753-64.
102. Backman S, Bajic D, Crona J, Hellman P, Skogseid B, Stålberg P. Whole genome sequencing of apparently mutation-negative MEN1 patients. *Eur J Endocrinol.* 2020;182(1):35-45.
103. Walker MD, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(2):115-25.
104. Lin X, Fan Y, Zhang Z, Yue H. Clinical Characteristics of Primary Hyperparathyroidism: 15-Year Experience of 457 Patients in a Single Center in China. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:602221.
105. Thomas-Marques L, Murat A, Delemer B, Penfornis A, Cardot-Bauters C, Baudin E, Niccoli-Sire P, Levoir D, Choplin Hdu B, Chabre O, Jovenin N, Cadiot G. Prospective endoscopic ultrasonographic evaluation of the frequency of nonfunctioning pancreaticoduodenal endocrine tumors in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(2):266-73.
106. Iglesias P, Rodríguez Berrocal V, Díez JJ. Giant pituitary adenoma: histological types, clinical features and therapeutic approaches. *Endocrine.* 2018;61(3):407-21.
107. Gatta-Cherifi B, Chabre O, Murat A, Niccoli P, Cardot-Bauters C, Rohmer V, Young J, Delemer B, Du Boullay H, Verger MF, Kuhn JM, Sadoul JL, Ruzniewski P, Beckers A, Monsaingeon M, Baudin E, Goudet P, Tabarin A. Adrenal involvement in MEN1. Analysis of 715 cases from the Groupe d'etude des Tumeurs Endocrines database. *Eur J Endocrinol.* 2012;166(2):269-79.
108. de Laat JM, Pieterman CR, van den Broek MF, Twisk JW, Hermus AR, Dekkers OM, de Herder WW, van der Horst-Schrivers AN, Drent ML, Bisschop PH, Havekes B, Vriens MR,

Valk GD. Natural course and survival of neuroendocrine tumors of thymus and lung in MEN1 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(9):3325-33.

109. Slouma M, Abbes M, Dhahri R, Litaïem N, Gueddiche N, Mansouri N, Msekni I, Gharsallah I, Metoui L, Louzir B. Multiple endocrine neoplasia type 1 revealed by a hip pathologic fracture. *Clin Rheumatol.* 2021;40(2):775-82.

110. Lambert LA, Shapiro SE, Lee JE, Perrier ND, Truong M, Wallace MJ, Hoff AO, Gagel RF, Evans DB. Surgical treatment of hyperparathyroidism in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Arch Surg.* 2005;140(4):374-82.

111. Nell S, Borel Rinkes IHM, Verkooijen HM, Bonsing BA, van Eijck CH, van Goor H, de Kleine RHJ, Kazemier G, Nieveen van Dijkum EJ, Dejong CHC, Valk GD, Vriens MR. Early and Late Complications After Surgery for MEN1-related Nonfunctioning Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Ann Surg.* 2018;267(2):352-6.

112. van Beek DJ, Nell S, Vorselaars W, Bonsing BA, van Eijck CHJ, van Goor H, Nieveen van Dijkum EJ, Dejong CHC, Valk GD, Borel Rinkes IHM, Vriens MR. Complications After Major Surgery for Duodenopancreatic Neuroendocrine Tumors in Patients with MEN1: Results from a Nationwide Cohort. *Ann Surg Oncol.* 2021;28(8):4387-99.

113. Daniel FE, Tamim HM, Hosni MN, Mailhac AC, Khalife MJ, Jamali FR, Faraj W. Short-term surgical morbidity and mortality of distal pancreatectomy performed for benign versus malignant diseases: a NSQIP analysis. *Surg Endosc.* 2020;34(9):3927-35.

114. Kelly KJ, Greenblatt DY, Wan Y, Rettammel RJ, Winslow E, Cho CS, Weber SM. Risk stratification for distal pancreatectomy utilizing ACS-NSQIP: preoperative factors predict morbidity and mortality. *J Gastrointest Surg.* 2011;15(2):250-9, discussion 9-61.

115. Narayanan S, Martin AN, Turrentine FE, Bauer TW, Adams RB, Zaydfudim VM. Mortality after pancreaticoduodenectomy: assessing early and late causes of patient death. *J Surg Res.* 2018;231:304-8.

116. Cohen-Cohen S, Brown DA, Himes BT, Wheeler LP, Ruff MW, Major BT, Singh Ospina NM, Atkinson JLD, Meyer FB, Bancos I, Young WF, Van Gompel JJ. Pituitary adenomas in the setting of multiple endocrine neoplasia type 1: a single-institution experience. *J Neurosurg.* 2020;134(3):1132-8.

Eidesstattliche Versicherung

Ich, Julian Neulichedl, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema „Klinische Präsentation, Therapie und Monitoring von PatientInnen mit MEN1 innerhalb eines Universitätsklinikums/ Clinical presentation, therapy and monitoring of patients with MEN1 within a university hospital“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum _____

Unterschrift _____

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Veröffentlichungen

Publikationen:

Dobrindt EM, Keshi E, **Neulichedl J**, Schöning W, Öllinger R, Pratschke J, Eurich D. Long-term Outcome of Orthotopic Liver Transplantation in Patients With Hemochromatosis: A Summary of a 30-year Transplant Program, Transplantation Direct: June 2020 - Volume 6 - Issue 6 - p e560

Kongressbeiträge:

J Neulichedl, EM Dobrindt, AK Dukaczewska, F Butz, T Skachko, C Bures, J Pratschke, PE Goretzki, MT Mogl. Unterschiede bei klinischer Präsentation, Diagnosestellung und Therapie von PatientInnen mit Multipler Endokriner Neoplasie, Typ 1, innerhalb eines Universitätsklinikums. 40. Arbeitstagung der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Endokrinologie (CAEK), Marburg, 17-18.11.2022

A Dukaczewska, J Darouzi, EM Dobrindt, **J Neulichedl**, F Butz, T Skachko, J Pratschke, PE Goretzki, M Mogl. Nebennierenrindentumore bei Patienten mit erblichen Erkrankungen. 40. Arbeitstagung der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Endokrinologie (CAEK), Marburg, 17-18.11.2022

Danksagung

Ich möchte zum Abschluss dieser Arbeit einigen Personen meinen Dank aussprechen. Dieser gilt allen voran PD Dr. med. Eva Maria Dobrindt, die sich als exzellente Betreuerin erwies. Ohne die regelmäßigen Gespräche und den stets konstruktiven Austausch wäre die Anfertigung dieser Doktorarbeit niemals möglich gewesen.

Darüber hinaus möchte ich gerne PD Dr. med. Martina Mogl und Prof. Dr. med. Dr. hc. Peter Goretzki danken für die Themastellung und für das stets wertvolle Feedback. Ebenso danken möchte ich Lukas Mödl M.Sc. für die statistische Beratung, sowie Herrn Prof. Dr. med. Knut Mai, Herrn PD Dr. med. Thomas Bobbert und Dr. med. Dominik Spira, die ihre Daten für die Studie zur Verfügung gestellt haben.

Ein besonders Danke geht an meine Eltern, Otto und Gabriele, sowie an meine Schwester Ramona die mich in allem uneingeschränkte unterstützt haben und mir während des gesamten Studiums und dieser Doktorarbeit stets zur Seite standen.

Bescheinigung des akkreditierten Statistikers



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie

Name, Vorname:

Neulichedl, Julian

Emailadresse:

julian.neulichedl@charite.de

Matrikelnummer:

222914

Promotionsbetreuer*in:

PD Dr. med. Eva-Maria Dobrindt

Promotionsinstitution:

Chirurgische Klinik (Bereich endokrine Chirurgie)

Direktor: Prof. Dr. Frank Konietschke

Postanschrift:

Charitéplatz 1 | 10117 Berlin

Besucher*innenanschrift:

Sauerbruchweg 3 | 10117 Berlin

Tel. +49 (0)30 450 562171

<https://biometrie.charite.de>



Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass *Julian Neulichedl* innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBike) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben in Anspruch genommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- 07.02.2022
- 20.01.2023

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Verwendung nicht-parametrischer Testverfahren (Wilcoxon-Mann-Whitney bzw. Kruskal-Wallis Test, χ^2 -Test)
- Allgemeine Hinweise bezüglich der Darstellung der Ergebnisse

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das iBike übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: 25. April 2023



Unterschrift Berater*in