

# Hereditäre neuroendokrine gastroenteropankreatische Tumoren und multiple endokrine Neoplasie Typ 1

## I. Aktuelle Diagnostik<sup>1</sup>

H. Scherübl<sup>1</sup>L. Schaaf<sup>2</sup>F. Raue<sup>3</sup>S. Faiss<sup>1</sup>M. Zeitz<sup>1</sup>

### *Hereditary neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors and multiple endocrine neoplasia type 1. Part one: diagnosis*

Die multiple endokrine Neoplasie Typ 1 (MEN1) ist eine hereditäre Erkrankung, die durch Nebenschilddrüsenadenome (~90%), Adenome der Adenohypophyse (~45%) und neuroendokrine Tumoren des Duodenums und/oder endokrinen Pankreas (>50%) charakterisiert ist (7). Zudem erkranken ca. 20% der MEN1-Patienten an ein- oder beidseitigen Nebennierenrindentumoren, etwa 8% der Patienten haben neuroendokrine Tumoren (Karzinome) der Bronchien, des Thymus oder des Magens; einzelne Patienten leiden zudem an multiplen Lipomen oder Ependymomen (3,6,15).

Entsprechend einer internationalen Konsensuskonferenz (3) wird das MEN1-Syndrom definiert als das Auftreten von (mindestens) zwei der drei wichtigsten MEN1-typischen Tumoren (Adenome der Nebenschilddrüsen, Adenome der Hypophyse, enteropankreatische endokrine Tumore) in einem Patienten. Ein familiäres MEN1-Syndrom liegt vor, wenn zusätzlich zu dem Index-MEN1-Patienten mindestens ein Verwandter an einem der drei o.g. wichtigsten MEN1-typischen Tumoren leidet.

Das MEN1-Syndrom ist selten, es tritt mit einer geschätzten Prävalenz von 0,2–2/100000 Einwohner auf. Wahrscheinlich wird die Häufigkeit aber deutlich unterschätzt, da viele Ärzte mit der MEN1-Diagnose und den zugrundeliegenden Endokrinopathien nicht vertraut sind. So werden Patienten mit einem vermeintlich sporadischen neuroendokrinen Tumor des Duodenums oder Pankreas oftmals nicht als MEN1-Patienten erkannt, wenn keine Familienanamnese erhoben wird und die vergesellschafteten Endokrinopathien vage oder initial gar abwesend sind. Da MEN1-Tumoren des Duodenums und/oder Pankreas ein spezielles Management erfordern, sollte aber vor allem bei jungen Patienten frühzeitig die MEN1-Erkrankung in die Differentialdiagnose einbezogen werden (19). Neuroendo-

krine Tumoren der Vorderdarmanlage (Thymus, Bronchien, Magen, Duodenum, Pankreas) stellen heutzutage die wichtigste krankheitsbezogene Todesursache bei MEN1-Patienten dar (7); im Folgenden soll deshalb die aktuelle Diagnostik, die Überwachungsempfehlungen und die Therapie der neuroendokrinen gastroenteropankreatischen (GEP) Tumoren bei Patienten mit familiärem MEN1-Syndrom besprochen werden.

### Vererbungsmodus des MEN1-Syndroms

Das MEN1-Syndrom (Synonym: Wermers Syndrom) ist eine klassische Erbkrankheit, die einem autosomal dominanten Erbgang folgt. Die Patienten erben das krankheitstragende Gen entweder von der Mutter oder dem Vater. Erstgradige Verwandte eines MEN1-Mutationsträgers haben ein Krankheitsrisiko von 50%. Im Laufe ihres Lebens entwickeln nahezu alle Mutationsträger das Syndrom; so leiden im 40. Lebensjahr 67%, aber im 65. Lebensjahr 100% manifest an dem Syndrom (7,15). Typischerweise wird die Diagnose zwischen dem 30. und dem 40. Lebensjahr gestellt; die Frühmanifestation ist bei Kindern und jungen Erwachsenen sehr selten. Mit der Charakterisierung des MEN1-Gens und der konsekutiven Einführung der molekulargenetischen Diagnostik (**Tab.1**) wurde deutlich, dass keine generelle Genotyp-Phänotyp-Korrelation beim MEN1-Syndrom besteht (15, persönliche Mitteilung). Das Ausmaß der Endokrinopathien und der Schweregrad der Erkrankung unterscheiden sich sowohl zwischen Individuen als auch Familien erheblich. Zudem werden selbst innerhalb der MEN1-Gastrinome oder neuroendokrinen Pan-

<sup>1</sup> Der Beitrag „Hereditäre neuroendokrine gastroenteropankreatische Tumoren und multiple endokrine Neoplasie Typ 1. Therapie“ erscheint im nächsten Heft (Nr. 13).

#### Institut

<sup>1</sup> Medizinische Klinik I, Charité, Campus Benjamin Franklin, Berlin

<sup>2</sup> Max-Planck-Institut für Psychiatrie, Arbeitsgruppe klinische Chemie, Innere Medizin und Endokrinologie, München

<sup>3</sup> Endokrinologische und humangenetische Gemeinschaftspraxis, Heidelberg

#### Korrespondenz

Prof. Dr. H. Scherübl · Medizinische Klinik I, Gastroenterologie, Infektiologie, Rheumatologie, Charité Campus Benjamin Franklin, Berlin · Hindenburgdamm 30 · 12200 Berlin · Tel.: +49/30/84453534 · Fax: 49/30/84454481 · E-Mail: hans.scheruebl@charite.de

eingereicht: 13.6.2003 · akzeptiert: 18.12.2003

#### Bibliografie

DOI: 10.1055/s-2004-820573

Dtsch Med Wochenschr 2004; 129:630–633 · © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0012-0472

kreastumoren nochmals Untergruppen mit wenig aggressivem bzw. aggressivem Tumorwachstum beobachtet (1,5).

Das MEN1-Gen liegt auf Chromosom 11q13. Es ist vermutlich ein Tumorsuppressorgen. Ein Allel ist infolge der Keimbahnmutation in allen nukleustragenden Zellen des Körpers inaktiviert und die phänotypische Expression der Erbkrankheit resultiert aus der Inaktivierung des zweiten Allels infolge einer somatischen zellulären Mutation. Das MEN1-Gen kodiert das Menin-Protein, einen Transkriptionsregulator. Die Bestimmung der Keimbahnmutation in einer Familie mit MEN1-Syndrom ermöglicht ein genetisches Screening und erlaubt es, die MEN1-Mutationsträger einer Familie zu identifizieren. Während beim familiären MEN1-Syndrom der Nachweis von Menin-Mutationen in 95–100% gelingt, ist dies bei sporadischen MEN1-Patienten nur in ca. 60% der Fall (14). Dieser niedrige Prozentsatz von MEN1-Mutationsträgern unter den sporadischen MEN1-Patienten erklärt sich dadurch, dass es selbstverständlich auch das zufällige Zusammentreffen von zwei unabhängigen Krankheiten, z. B. eines primären Hyperparathyreoidismus und eines Prolaktinoms gibt, ohne dass ein genetisches MEN1-Syndrom zugrunde liegt.

MEN1-Mutationsträgern sollte ein regelmäßiges Überwachungsprogramm angeboten werden (Tab.2). Umgekehrt erspart das genetische Screening nicht-betroffenen Familienmitgliedern unnötige Kontrolluntersuchungen und die Angst, das Syndrom geerbt zu haben. Allerdings fehlen bislang klinische Studien, die belegen, dass die frühe präsymptomatische Diagnostik tatsächlich die Morbidität und Mortalität des familiären MEN1-Syndroms senkt.

**kurzgefasst: Neuroendokrine Tumoren des Pankreas, Duodenums und des Thymus/Lunge sind die wichtigsten prognosebestimmenden Manifestationen des familiären MEN1-Syndroms. Bei scheinbar sporadischen Gastrinomen finden sich in 20–30%, bei scheinbar sporadischen Insulinomen in 4–10% und bei bis zu 20% der nicht-funktionellen neuroendokrinen Pankreastumoren eine familiäre MEN1-Erkrankung.**

## Empfehlungen zur Diagnostik von neuroendokrinen Tumoren des Duodenums und des Pankreas

### MEN1-Gastrinome

Gastrinome sind mit nahezu 40% die häufigsten neuroendokrinen Vorderdarntumoren bei MEN1-Syndrom (15). Das Zollinger-Ellison-Syndrom (ZES) manifestiert sich meist in Form einer chronischen Refluxkrankheit, gastroduodenalen Ulzera, aber auch in ca. 30% der Patienten als chronische Diarrhoe. Die Diagnosesicherung erfolgt durch die Bestimmung des Serumgastrinspiegels. Beweisend für ein Gastrinom ist der Nachweis eines basalen Serumgastrinwertes von >1000 pg/ml in Kombination mit einem intragastralen pH-Wert <2,5; erhöhte Serum-Gastrinwerte finden sich nicht selten bei chronisch atrophischer Gastritis, hier ist der Magensaft aber anazid (pH-Wert >>2,5). Liegt der basale Gastrinwert bei nachgewiesener gastraler Hyperazidität in einem Bereich von 150–1000 pg/ml, kann die Diagnose eines Gastrinoms mit Hilfe des Sekretinstimulationstests gestellt werden. Hierzu werden dem Patienten 1–2 IE Sekretin pro kg Körpergewicht als Bolus intravenös appliziert und Blutent-

Tab.1 Indikationen zur molekulargenetischen Untersuchung bei Verdacht auf das Vorliegen eines MEN1-Syndroms.\*

- MEN1-typische Neoplasien und Patientenalter <30 Jahre und/oder multifokale MEN1-typische Tumoren
- MEN1-typische Neoplasien und positive Familiengeschichte
- Zwei oder mehr MEN1-typische Neoplasien
- Wiederholte MEN1-typische Neoplasien (Minimalintervall: 3 Monate)
- Angehörige 1. Grades von MEN1-Mutationsträgern

\*nach Karges et al.<sup>7</sup> und Brandi et al.<sup>3</sup>

Tab.2 Überwachungsprogramm bei asymptomatischen MEN1-Mutationsträgern (Beginn: 20. Lebensjahr\*).

#### jährlich:

- detaillierte Anamnese und körperliche Untersuchung
- Blutwerte für Kalzium, Parathormon, Gastrin<sup>#</sup>, Glukagon, Proinsulin, Insulin, Nüchtern-Glukose, Prolaktin, IGF-I

#### alle 3 Jahre:

- Kernspintomographie (NMR) der Hypophyse
- Computertomographie (CT) des Thymus\*
- Bildgebung des Pankreas, Magens und Duodenums (CT oder NMR, Somatostatinrezeptorzintigraphie, Endosonographie und Ösophagogastroduodenoskopie)

\* Nach Brandi et al.<sup>3</sup> soll die Überwachung für den primären Hyperparathyreoidismus mit dem 8. Lebensjahr, für Insulinome und Hypophysenvorderlappenadenome bereits mit dem 5. Lebensjahr beginnen; die Überwachung soll die jährliche Bestimmung des Kalziums, Parathormons, Nüchtern-Glukose, Insulin, Prolaktin, IGF-I und ein NMR der Hypophyse alle 3 Jahre umfassen.

<sup>#</sup> Bei erhöhtem Gastrinwert im Serum, ist ein Sekretinstimulationstest und eine 24-Stunden pH-Metrie indiziert.

\* Jährliche CT-Untersuchungen des Thymus werden seit kurzem von Gibril et al.<sup>6</sup> angeraten. Um die i. d. R. aggressiv wachsenden Thymuskarzinome zu verhindern, wird von Teh et al.<sup>21</sup> die prophylaktische Thymektomie im Rahmen der Parathyreoidektomie empfohlen.

nahmen zu den Zeitpunkten 0, 2, 5 und 10 Minuten (fakultativ auch nach 15 und 20 Minuten) vorgenommen. Als pathologisch gilt der Test, wenn die Differenz des basalen zu dem stimulierten Gastrinserumspiegel 200 pg/ml überschreitet. Der Sekretinstimulationstest hat eine Sensitivität von 80–90%. Die wenigen Gastrinompatienten mit negativem Sekretinstimulationstest können durch den intravenösen Kalziuminjektionstest diagnostiziert werden (22).

Die überwiegende Mehrzahl der MEN1-Patienten (80–85%) mit ZES haben ein oder multiple Gastrinome des Duodenums als Ursache der Hypergastrinämie. Nur bei 15–20% der MEN1-Patienten mit ZES ist der (die) Gastrinomprimarius(i) nicht im Duodenum, sondern dann meist im restlichen „Gastrinom-Triangel“, einschließlich des Pankreas gelegen (4,9,12). Dies bedeutet, dass bei den meisten MEN1-Patienten mit ZES, die in den bildgebenden Verfahren einen oder multiple Pankreastumoren aufweisen, diese Pankreastumoren nicht die Ursache des ZES sind. Vielmehr handelt es sich in den allermeisten Fällen um synchrone nicht-funktionelle Pankreastumoren. Die duodenalen Gastrinome im Rahmen eines familiären MEN1-Syndroms sind oft schwierig darzustellen und sind meist nur wenige Millimeter groß (Abb.1). Sie kommen oftmals zusammen mit multiplen Mikroadenomen in der Duodenalschleimhaut vor.

Die Tumoren können während einer Duodenoskopie lokalisiert und für die histologische Diagnosesicherung biopsiert werden. Weiterhin ist der endoskopische Ultraschall Standard in der bild-

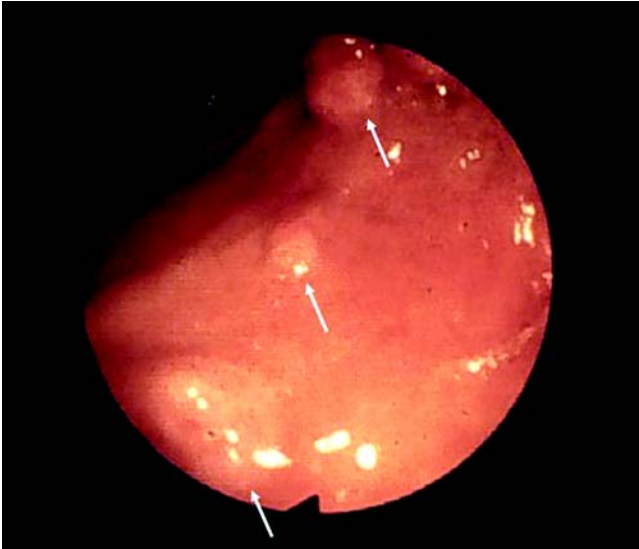


Abb.1 Endoskopischer Befund multipler 2–4mm großer Gastrinome (Pfeile) im Duodenum einer Patientin mit familiärem MEN1-Syndrom. Der endoskopische Befund hat sich bei dieser Patientin in den letzten 10 Jahren nicht verändert.

gebenden Diagnostik von MEN1-Gastrinomen. Er ermöglicht nicht nur die Bestimmung der Infiltrationstiefe der duodenalen Primärtumore, sondern auch den Nachweis von regionalen Lymphknotenmetastasen sowie von Pankreastumoren (23). Die sog. Somatostatinrezeptorzintigraphie kann als Ganzkörperverfahren im Falle der Rezeptorpositivität nicht nur den Primärtumor, sondern auch die Metastasen des Gastrinoms darstellen (16). Die minimale Größe eines szintigraphisch positiven Primarius beträgt etwa 1cm.

Der selektive arterielle Sekretagog-Injektionstest (SASI) von Imamura (Imamura-Test) stellt konzeptionell die Kombination aus dem o.g. Sekretinstimulationstest und der angiographischen Gastrinom-Lokalisationsdiagnostik durch die Identifikation der den Tumor versorgenden Arterie dar. Es wird eine Genauigkeit der Gastrinomlokalisationsdiagnostik durch den SASI-Test von 95% berichtet (22). Kato et al. (8) haben kürzlich vorgeschlagen, den SASI-Test intraoperativ durchzuführen, um diejenigen Patienten mit sporadischem Gastrinom zu identifizieren, die sich aufgrund eines winzigen Gastrinoms des Pankreaskopfes einer Pankreaskopfresektion unterziehen sollen.

### MEN1-Insulinome

Insulinome sind mit 31,9% die zweithäufigsten gastroenteropankreatischen neuroendokrinen Tumoren bei MEN1 in Deutschland (15). Der Hyperinsulinismus infolge eines Insulinoms verursacht das klassische rezidivierende Hypoglykämiesyndrom (siehe **Tab.4**). Bei Insulinomverdacht aufgrund dokumentierter, aber nicht Arzneimittel-induzierter Hypoglykämien kommt zur Diagnosesicherung der Fastentest zum Einsatz. Hierbei darf der Patient bis zum Auftreten einer signifikanten Hypoglykämie, d. h. Serumglukose < 2,5 mmol/l bzw. 45mg/dl, längstens bis zu 72 Stunden nur kalorienfreie Flüssigkeit zu sich nehmen. Die Glukose- und Insulinbestimmung im Serum sollte unter stationären Bedingungen in 3-stündigem Abstand erfolgen. Als pathologisch gilt ein Insulin ( $\mu\text{U/ml}$ )-Glukose (mg/dl)-Quotient größer als 0,3 (18).

Da die oftmals multiplen Insulinome nahezu immer im Pankreas lokalisiert sind, ist präoperativ der endoskopische Ultraschall

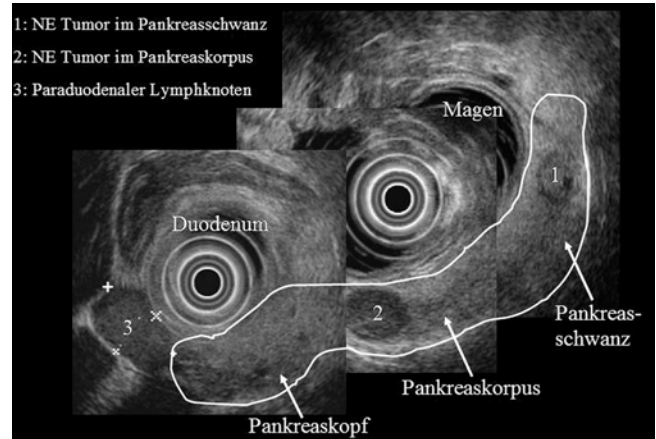


Abb.2 Endosonographische Bilder von zwei 1–2cm großen, nicht-funktionellen neuroendokrinen (NE) Pankreastumoren und einer paraoduodenalen Lymphknotenmetastase der duodenalen Gastrinome einer Patientin mit familiärem MEN1-Syndrom. Die Abbildung wurde aus drei verschiedenen endosonographischen Einstellungen rekonstruiert. Die Pankreastumore und die Lymphknotenmetastase haben sich in den letzten 10 Jahren nicht in ihrer Größe verändert.

des Pankreas und während der OP neben der sehr wichtigen digitalen Palpation der intraoperative Ultraschall das sensitivste Verfahren. Bei MEN1-Patienten finden sich oftmals neben den duodenalen Gastrinomen bzw. den (multiplen) Pankreasinsulinomen gleichzeitig ein oder auch mehrere nicht-funktionelle, d.h. klinisch stumme neuroendokrine Tumoren des Pankreas.

### Nicht-funktionelle Tumoren des Pankreas und des Magens

Nicht-funktionelle, d.h. klinisch stumme Tumoren werden in klinischen MEN1-Registern mit weniger als 30% als die dritthäufigsten neuroendokrinen Pankreastumore bei MEN1-Syndrom angegeben (15). In den letzten Jahren wurde aber aus den USA und Schweden berichtet, dass nicht-funktionelle neuroendokrine Tumore die vorherrschende Läsion(en) bei Operationsserien von MEN1-Pankreastumoren darstellen (20). Wegen des Fehlens eines charakteristischen klinischen Hypersekretionssyndroms werden asymptotische nicht-funktionelle neuroendokrine Pankreastumore nur im Rahmen eines Screening-Programms oder „zufällig“ durch eine Sonographie, eine CT oder Kernspinuntersuchung des Pankreas festgestellt. Die Somatostatinrezeptorzintigraphie kann als Ganzkörperverfahren nicht nur extrapancreatische, sondern auch extraabdominelle Metastasen aufzeigen. Allerdings kommen dabei neuroendokrine (Primär)Tumoren, die kleiner als 1cm sind, meist nicht zur Darstellung (18). In 50–70% der nicht-funktionellen Pankreastumore finden sich im Serum erhöhte Werte eines oder mehrerer der Serummarker Chromogranin A, pankreatisches Polypeptid, Proinsulin, Insulin oder Gastrin (20).

Die MEN1-assoziierten neuroendokrinen Magentumoren treten meist multipel auf und sie sind i.d.R. kleiner als 1,5cm. Sie werden im Rahmen der Gastroskopie festgestellt und durch Biopsieentnahmen histologisch verifiziert. Da sie in weniger als 10% fernmetastasieren, sind sie für die Prognose der MEN1-Patienten in den meisten Fällen nicht entscheidend (13).

Tab. 3 Fehlende Assoziation von neuroendokrinen Tumoren des Mittel- und Hinterdarms mit dem familiären MEN1-Syndrom.

	Gesamtzahl an untersuchten Patienten (n)	Anzahl an MEN1-Patienten (n)	Prozentueller Anteil von MEN1/Gesamt (in %)	95%-CI	99%-CI
Alle GEPNET	314	4	1,3	0,04–3,02	0,16–3,8
Hinterdarm-NET	15	0	0	0–21,8	0–30,5
Mitteldarm-NET	263	0	0	0–1,5	0–2,1
Vorderdarm-NET	36	4	11,1	3,2–24,5	2,4–27,5
Nicht-funktionelle pankreatische NET	10	2	20	2,5–55,6	1,1–64,8

GEP: gastroenteropankreatisch; NET: neuroendokriner Tumor; CI: Konfidenzintervall; Vorderdarm (foregut): Thymus, Bronchien/Lunge, Magen, Zwölffingerdarm, Pankreas. Mitteldarm (midgut): Jejunum bis Midtransversum. Hinterdarm (hindgut): Midtransversum bis Anus. NET mit einem klinischen Hypersekretionssyndrom werden als „funktionell“, Tumore ohne ein klinisches Hypersekretionssyndrom als „nicht-funktionell“ bezeichnet. Bei keinem der 278 Patienten mit NET des Jejunums, Ileums, Kolons oder Rektums ergab sich ein Anhalt für eine familiäre MEN1-Erkrankung. (modifiziert nach Scherübl et al.<sup>17</sup>).

Tab. 4 Klinik der funktionellen neuroendokrinen Tumoren des Duodenums und Pankreas und entsprechende Labordiagnostik.

Funktioneller Tumor*/ Hypersekretions- syndrom	Klinik/Symptomatik	Labortest
Insulinom	Bewusstseinsbeschränkungen, Sehstörungen, Nüchtern-Hypoglykämien	Glukose i. S., Insulin i. S., Proinsulin i. S., Fastentest
Gastrinom, Zollinger-Ellison- Syndrom (ZES)	Rezidivierende peptische Ulzera Refluxkrankheit, sekretorische Diarrhö, Maldigestion	Gastrin i. S., Sekretinstimulations-test
VIPom, Verner-Morrison- oder WDHA-Syndrom	Dermatitis (nekrolytisches migrierendes Erythem), Glukoseintoleranz bzw. Diabetes mellitus, Gewichtsverlust	Glukagon i. S., Glukose i. S.

\*Neuroendokrine Tumoren mit einem klinischen Hypersekretionssyndrom werden als „funktionell“, neuroendokrine Tumore ohne ein klinisches Hypersekretionssyndrom als „nicht-funktionell“ bezeichnet. i. S. = im Serum

### MEN1 bei sporadischen neuroendokrinen gastroenteropankreatischen Tumoren

Eine MEN1 findet sich bei bis zu 20% aller Patienten mit einem nicht-funktionellen neuroendokrinen Tumor des Pankreas (Tab. 3), bei rund 4–10% aller Insulinompatienten und bei 20–30 (60)% der Patienten, die an einem Zollinger-Ellison-Syndrom (9, 12) leiden. Deshalb soll bei allen Patienten, die an einem neuroendokrinen Tumor des Duodenums oder Pankreas erkranken, eine ausführliche Familienanamnese erhoben und ein laborchemisches Screening (Kalzium, Parathormon, Prolaktin und Gastrin im Serum) auf das Vorliegen einer MEN1-Erkrankung durchgeführt werden (2, 17).

Für neuroendokrine Tumoren des Jejunums, Ileums, der Appendix, des Kolons und des Rektums ist keine Assoziation mit dem familiären MEN1-Syndrom bekannt (Tab. 3). Die sehr seltenen Fälle von familiär gehäuftem Auftreten von neuroendokrinen Tumoren des Mittel- und Hinterdarms (Jejunum bis Anus) wiesen keine MEN1-Mutationen auf; möglicherweise gibt es also (eine) weitere „nicht-MEN1“ familiäre Form(en) von neuroendokrinen gastroenteropankreatischen Tumorerkrankungen.

**Autorenerklärung:** Die Autoren erklären, dass sie keine finanziellen Verbindungen mit einer Firma haben, deren Produkt in diesem Artikel eine wichtige Rolle spielt (oder mit einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt).

### Literatur

- Bartsch D, Langer P, Wild A et al. Pancreaticoduodenal endocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1: Surgery or surveillance? *Surgery* 2000; 128: 958–966
- Baudin E, Bidart J, Rougier P et al. Screening for multiple endocrine neoplasia type 1 and hormonal production in apparently sporadic neuroendocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 69–75
- Brandi ML, Gagel RF, Angeli A et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5658–5671
- Capella C, Heitz PU, Höfler H, Solcia E, Klöppel G. Revised classification of neuroendocrine tumors of the lung, pancreas and gut. *Digestion* 1994; 55 (Suppl 3); 11–23
- Gibril F, Venzon D, Ojeaburu J, Bashir S, Jensen R. Prospective study of the natural history of gastrinoma in patients with MEN1: definition of an aggressive and a nonaggressive form. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5282–5293
- Gibril F, Chen YJ, Schrupp DS et al. Prospective study of thymic carcinoids in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1066–1081
- Karges W, Schaafl L, Dralle H, Boehm BO. Clinical and molecular diagnosis of multiple endocrine neoplasia type 1. *Langenbeck's Arch Surg* 2002; 386: 547–552
- Kato M, Imamura M, Hosotani R et al. Curative resection of microgastrinomas based on the intraoperative secretin test. *World J Surgery* 2000; 24: 1425–1430
- Klöppel G, Perren A, Heitz P. Vom Karzinoid zum neuroendokrinen Tumor. *Dtsch Arztebl* 2003; 100: A1932–1942
- Langer P, Wild A, Celik I et al. Prospective controlled trial of a standardized meal stimulation test in the detection of pancreaticoduodenal endocrine tumor patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Br J Surg* 2001; 88: 1403–1407
- Modlin IM, Sandor A. An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors. *Cancer* 1997; 79: 813–829
- Pipeleers-Marichal M, Somers G, Willems G et al. Gastrinomas in the duodenums of patients with multiple endocrine neoplasia type 1 and the Zollinger-Ellison syndrome. *N Engl J Med* 1990; 322: 723–727
- Rindi G, Bordi C, Rappal S et al. Gastric carcinoids and neuroendocrine carcinomas: pathogenesis, pathology, and behaviour. *World J Surgery* 1996; 20: 168–172
- Roijers J, de Witt M, van der Luijt R et al. Criteria for mutation analysis in MEN1-suspected patients: MEN1 case-finding. *Eur J Clin Invest* 2000; 30: 487–492
- Schaafl L, Pickel J, Zinner K et al. Phenotype and genotype in multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) in Germany. *JCEM* eingereicht (2004)
- Scherübl H, Bäder M, Fett U et al. Somatostatin-receptor imaging of neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors. *Gastroenterology* 1993; 105: 1705–1709
- Scherübl H, Bredeek U, Tiensuu-Janson E et al. Are neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors hereditary? *Acta Chir Austriaca* 1996; (Suppl 128); 16–17
- Scherübl H, Faiss S, Zeitz M. Neuroendokrine Tumoren des Gastrointestinaltrakts. Diagnostik und Therapie. *Dtsch Med Wochenschr* 2003; 128: S81–S83
- Scherübl H, Zimmer T, Höppner W, Riecken EO. Früherkennung hereditärer neuroendokriner gastrointestinaler Tumoren. *Dtsch Arztebl* 1996; 93: A2320–2321
- Skogseid B, Rastad J, Akerström G. Pancreatic endocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1. *Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia*, In: Doherty G, Skogseid B (eds) *Surgical endocrinology*. 2001: 511–525
- Teh BT, Zedenius J, Kytola S et al. Thymic carcinoids in multiple endocrine neoplasia type 1. *Ann Surg* 1998; 228: 99–105
- Wada M, Komoto I, Doi R et al. Intravenous calcium injection test is a novel complementary procedure in differential diagnosis for gastrinoma. *World J Surgery* 2002; 26: 1291–1296
- Zimmer T, Scherübl H, Faiss S et al. Endoscopic ultrasonography of neuroendocrine gastroenteropancreatic tumours. *Digestion* 2000; 62: 45–50