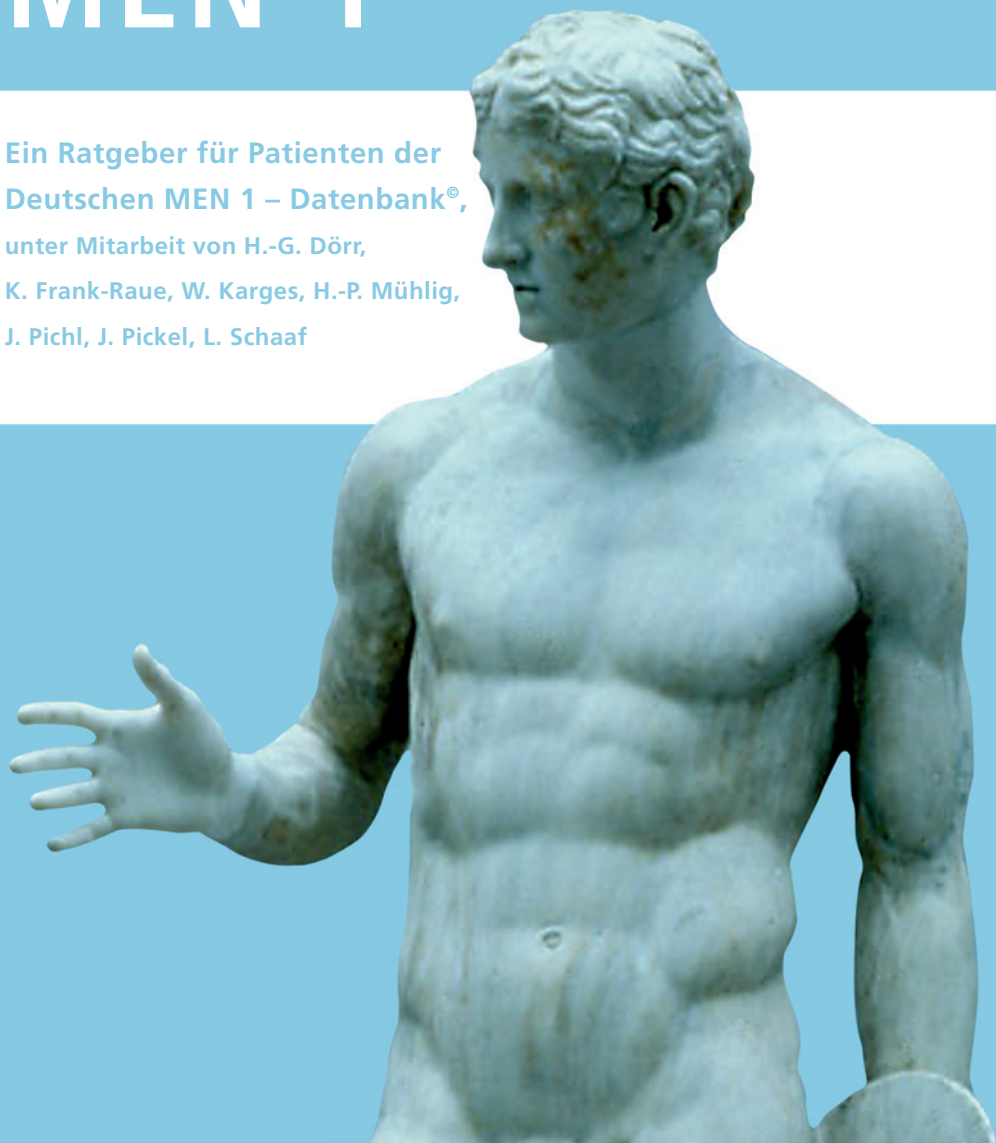


Die Multiple Endokrine Neoplasie Typ 1

MEN 1

Ein Ratgeber für Patienten der
Deutschen MEN 1 – Datenbank®,
unter Mitarbeit von H.-G. Dörr,
K. Frank-Raue, W. Karges, H.-P. Mühlig,
J. Pichl, J. Pickel, L. Schaaf



4. überarbeitete Auflage

Autoren

Prof. Dr. H.-G. Dörr
Universitäts-Kinderklinik
Abt. Pädiatrische Endokrinologie
Loschgestr. 15
91054 Erlangen

Frau Priv.-Doz. Dr. K. Frank-Raue
Endokrinologische Gemeinschaftspraxis
Brückenstr. 21
69120 Heidelberg-Neuenheim

Priv.-Doz. Dr. W. Karges
Universitätsklinikum Ulm
Innere Medizin I
Robert-Koch-Str. 8
89081 Ulm

Dr. med. H.-P. Mühlig
Chirurgische Klinik
Krankenhaus Martha-Maria
Wolfratshauer Str. 109
81479 München

Prof. Dr. J. Pichl
Medizinische Klinik des St. Theresien-Krankenhauses
Mommsenstr. 24
90491 Nürnberg

Prof. L. Schaaf, Dr. J. Pickel
Max-Planck-Institut für Psychiatrie
AG - Neuroendokrinologie
Kraepelinstr. 10
80804 München

Inhalt

Seite

1. Vorwort	5
2. Was ist die multiple endokrine Neoplasie Typ 1 (MEN 1)?	6
3. Was sind die Hauptbeschwerden bei MEN 1 und wie entstehen sie?	10
4. Wie wird die MEN 1 diagnostiziert?	24
5. Wie wird die MEN 1 behandelt?	29
6. Seelische Belastungen durch MEN 1	34
7. Versicherungen / Absicherungen	35
8. Häufige Fragen	36
Welches Erkrankungsrisiko besteht für meine Verwandten?	36
Wie häufig sind Screeninguntersuchungen notwendig?	38
9. Schlußwort	39
10. Weiterführende Literatur	39
11. Danksagung	40
12. Wörterbuch	41

Adressen

Deutsche MEN 1-Datenbank®
Prof. Dr. med. L. Schaaf
Max-Planck-Institut für Psychiatrie
AG - Neuroendokrinologie
Kraepelinstr. 10
80804 München
Tel./Fax: 089/30622-454
Email: schaaf@mpipsykl.mpg.de
Homepage: www.men1.de

Genetische Beratungsstelle der
Ludwigs-Maximilians-Universität München
Goethestr. 29
80336 München
Tel.: 089/5160-3683
(für Raum München, weitere Adressen auf Anfrage)

Selbsthilfegruppe für Patienten mit MEN 1
Fr. H. Schmelzer
Schlehenweg 2
91126 Schwabach-Wolkersdorf
Tel.: 0911/6327400 (telefonisch ab 18.00 Uhr)
Fax: 0911/6497117
Email: helga.schmelzer@worldonline.de
Homepage-Adresse unserer Selbsthilfegruppe: www.men1.net

Netzwerk Hypophysen- und Nebennierenerkrankungen e.V.
Netzwerk NeT
Waldstr. 34
91054 Erlangen
Tel. 09131/815046
Fax: 09131/815047
Email: netzwerk@glandula-online.de
Informationen im Internet: www.glandula-online.de, www.karzinoid.info

München, März 2005

1. Vorwort

Liebe Leser,

die Deutsche MEN 1-Datenbank ist ein wissenschaftliches Projekt, das die Erfassung und Auswertung von Daten zum Krankheitsbild der multiplen endokrinen Neoplasie vom Typ 1 (MEN 1) zum Ziel hat. Die aus der Gesamtheit der anonym erhobenen Einzeldaten gewonnenen Erkenntnisse über den Verlauf dieser seltenen Erbkrankheit werden zukünftig auf das medizinische Vorgehen angewendet werden.

Diese Informationsbroschüre der Datenbank bietet einen Überblick über den momentanen Erkenntnisstand und ist als Ratgeber für die Betroffenen und ihre Familien gedacht. Durch die Lektüre kann die Bedeutung des ärztlichen Gesprächs jedoch nicht ersetzt werden.

Bei vielen Krankheiten hat sich die Bildung von Selbsthilfegruppen bewährt, zum einen dienen diese als Forum des Erfahrungsaustauschs, zum anderen als wertvolle psychologische Hilfe. Der Beitritt zur bestehenden MEN 1-Selbsthilfegruppe (Adresse s.S.4) kann jederzeit formlos erfolgen.

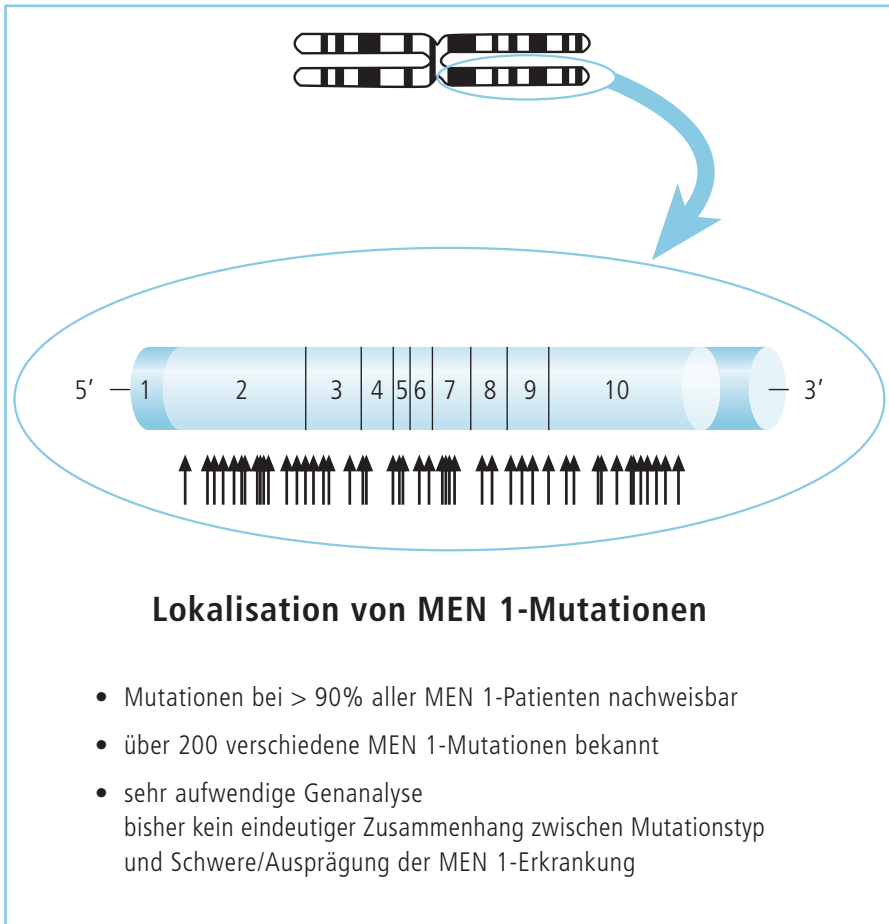
Wir wünschen dem Ratgeber weite Verbreitung unter Patienten und ihren Ärzten, die mit dieser seltenen Krankheit konfrontiert sind. Wir haben uns bemüht, die Sachverhalte möglichst allgemeinverständlich und ohne unnötige Fachbegriffe darzustellen. Im Anhang findet sich zusätzlich ein kleines Wörterbuch, in dem einige, häufig im Zusammenhang mit der Erkrankung verwendete, Fachbegriffe erklärt werden.


Prof. Dr. med. L. Schaaf
Internist, Endokrinologe

2. Was ist die multiple endokrine Neoplasie Typ 1 (MEN 1)?

Multiple endokrine Neoplasie / MEN ist ein Oberbegriff für unterschiedliche seltene erbliche Krankheiten (MEN Typ 1 und MEN Typ 2), bei denen mehrere, verschiedene (*multiple*) Tumoren (*Neoplasien*) innerer hormonproduzierender (*endokriner*) Organe auftreten können. Die Unterteilung in MEN 1 oder MEN 2 erfolgt nach den erkrankten Organen. Bei MEN 2 sind andere endokrine Organe betroffen, die Erkrankung wird durch ein anderes Gen vererbt. Die multiple endokrine Neoplasie vom Typ 1 ist durch das Auftreten von Tumoren der Nebenschilddrüsen, der Hirnanhangsdrüse und der endokrinen Anteile der Bauchspeicheldrüse gekennzeichnet. Geschwülste der Nebenschilddrüsen und der Hirnanhangsdrüse sind nahezu immer gutartig. Die Tumoren der Bauchspeicheldrüse sind meist gutartig, können aber auch bösartig sein oder im Verlauf entarten. Selten kommen bei MEN 1-Geschwülste der Nebennierenrinde, des Thymus, der Bronchien und des Magen-/Darmsystems sowie der Haut (Lipome = Fettgewebstumoren oder Angiofibrome = Bindegewebsgeschwulst) vor.

Abb. 1: Das MEN 1-Gen (auf Chromosom 11)

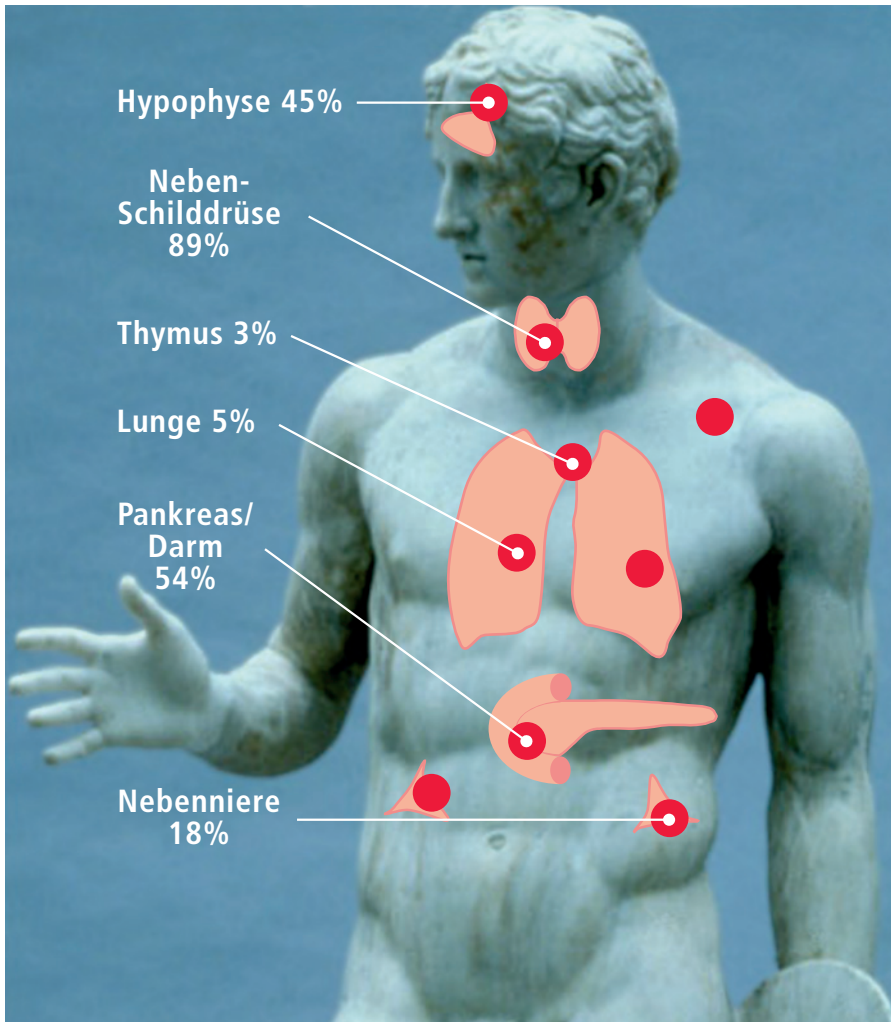




Jeder einzelne dieser Tumoren kann in der Bevölkerung auch unabhängig von MEN 1 auftreten. Das gleichzeitige oder zeitlich getrennte Auftreten von zwei der genannten Neoplasien bei einer Person begründet den Verdacht auf die Diagnose MEN 1. Wenn die Krankheit bei einem oder mehreren Familienmitgliedern bereits festgestellt wurde, gilt bei den Angehörigen bereits die Entwicklung eines einzelnen endokrinen Tumors als Anzeichen für MEN 1. Der Erbgang bei MEN 1 ist autosomal dominant, d.h. ein erkrankter Elternteil vererbt die Krankheit, statistisch gesehen, an die Hälfte seiner Kinder. MEN 1 kann auch in nicht erblicher, sogenannter sporadischer Form auftreten. In der Gesamtbevölkerung kommt MEN 1 bei 1 – 10 von 100.000 Personen vor.

80% der Genträger entwickeln Krankheitssymptome oder entsprechende Laborwertveränderungen vor dem 50. Lebensjahr.

Abb. 2: Die häufigsten Organbeteiligungen bei MEN 1



3. Was sind die Hauptbeschwerden bei MEN 1 und wie entstehen sie?

Die Beschwerden sind unterschiedlich und sind abhängig von dem jeweils erkrankten Organ. Die Tumoren der betroffenen Organe produzieren in der Regel Hormone im Übermaß. Diese unkontrollierte Mehrproduktion von Hormonen kann typische Symptome verursachen.

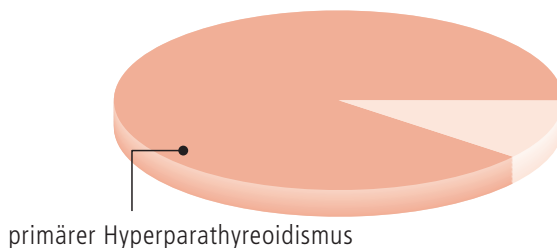
Zum Teil entwickeln sich die Beschwerden langsam und lassen sich lange zurückverfolgen. Abhängig vom betroffenen Gewebe können verschiedene Krankheitszeichen auftreten.

Abb. 3: Organbeteiligungen bei MEN 1-Syndrom in Deutschland (306 Patienten)

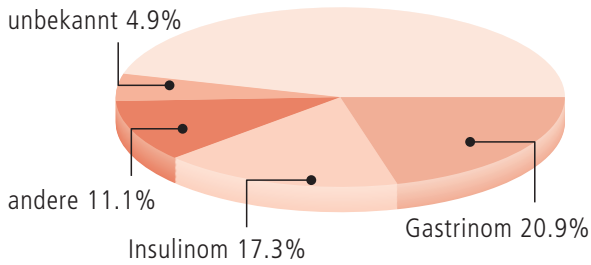
Erkrankungen nach Entstehungsort:

Nebenschilddrüsen	Pankreas/Darm	Hypophyse	andere
89,2%	54,2%	45,1%	34,4%

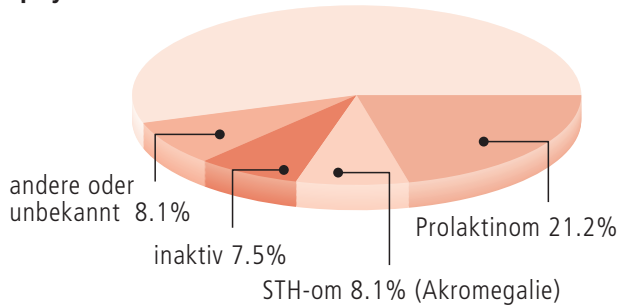
Nebenschilddrüsen 89.2%



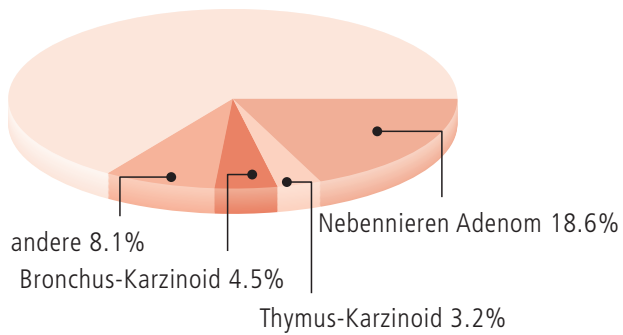
Pankreas/Darm 54.2%



Hypophyse 45.1%



andere 34.4%



Die Nebenschilddrüsen

Die Nebenschilddrüsen erkranken am häufigsten bei der MEN 1 und sind häufig die Erstmanifestation der Erkrankung. Im Laufe des Lebens entwickeln über 90% der MEN 1-Patienten eine Überfunktion dieser Drüsen.

In der Regel gibt es vier Nebenschilddrüsen, die einzeln beidseits oben und unten dem Hinterrand der Schilddrüse angelagert sind. Eine normale Nebenschilddrüse ist ungefähr reiskorngroß. Anzahl, Form, Lage und Größe variieren jedoch beträchtlich. In den Nebenschilddrüsen wird das Nebenschilddrüsenhormon, das sogenannte Parathormon gebildet und an die Blutbahn abgegeben. Parathormon steuert den Kalzium- und Phosphatstoffwechsel im Körper. Bei einem Abfall des Kalziumspiegels im Blut wird Parathormon von den Nebenschilddrüsen ausgeschüttet. Parathormon bewirkt eine vermehrte Freisetzung von Kalzium aus dem Knochen und eine verminderte Kalziumausscheidung über die Niere. Phosphat hingegen wird unter dem Einfluß von Parathormon vermehrt ausgeschieden.

Die autonome Überfunktion der Nebenschilddrüsen wird als primärer Hyperparathyreoidismus bezeichnet. Die über den Bedarf des Organismus hinausgehende Ausschüttung von Parathormon kann durch eine einzelne Nebenschilddrüse (sogenanntes Adenom) oder durch alle Nebenschilddrüsen (sogenannte Hyperplasie) verursacht sein. Die durch diese Überfunktion vermehrte Ausschüttung von Parathormon steigert die Freisetzung von Kalzium aus dem Knochen. Der Kalziumspiegel im Blut steigt an, das überschüssige Kalzium muß über die Nieren ausgeschieden werden. Charakteristischerweise ist also sowohl der Kalziumspiegel im Blut als auch die Kalziumausscheidung im Urin erhöht. Parathormon ist im Blut in erhöhter Konzentration nachzuweisen.

Der Patient bemerkt von diesen Veränderungen oft lange Zeit überhaupt nichts. Häufig wird zufällig im Rahmen einer Blutuntersuchung ein erhöhter Kalziumwert festgestellt. Erst im Laufe von Jahren kommt es zur Ausbildung von Krankheitszeichen.

Am häufigsten sind:

- *Nierensteine, Nierenkoliken*
- *Knochen- und Gelenkschmerzen*
- *Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüre*
- *Bauchspeicheldrüsenentzündung*
- *Chronische Verstopfung*
- *Gesteigertes Durstgefühl*
- *Müdigkeit und Abgeschlagenheit*
- *Depressionen*

Die Hirnanhangsdrüse (Hypophyse)

Die Hypophyse ist etwas größer als ein Kirschkern, ca. 0,6g schwer und liegt in einer Grube der knöchernen Schädelbasis, der Sella turcica. Sie liegt direkt unterhalb der Kreuzungsstelle der Sehnerven und besteht funktionell aus zwei Teilen, dem Vorder- und Hinterlappen.

Der Hypophysenhinterlappen ist unter anderem für die Regulation des Wasserhaushalts zuständig.

Im Hypophysenvorderlappen werden eine ganze Reihe von Hormonen gebildet und in den Blutkreislauf abgegeben. Die meisten dieser Hormone wirken nicht direkt, sondern regulieren als "Steuerungshormone" die Aktivität anderer hormonproduzierender Drüsen des Körpers wie die der Schilddrüse, der Nebennierenrinden oder der Eierstöcke bzw. der Hoden.

Eine Ausschüttung von "Steuerungshormonen" aus dem Hypophysenvorderlappen führt in der Regel zu einer vermehrten Hormonproduktion durch die gesteuerte Drüse, also beispielsweise zu einer vermehrten Ausschüttung von Schilddrüsenhormonen durch die Schilddrüse.

Folgende Hormone werden unter anderem im Hypophysenvorderlappen produziert:

- ACTH (*Adrenocorticotropes Hormon*) fördert in erster Linie die Ausschüttung von Cortisol, dem körpereigenen Kortison durch die Nebennierenrinde.
- Prolaktin (*PRL*) beeinflusst indirekt die Ausschüttung der Sexualhormone und damit die Fruchtbarkeit. Bei der Frau ist es zudem für die Bildung der Muttermilch verantwortlich.
- Wachstumshormon (*GH, Growth hormone, Somatotropin, STH*) ist bei Kindern und Jugendlichen vor allem für das Längenwachstum verantwortlich. Daneben wirkt es auch im Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel, eine Wirkung, die nach Abschluß des Längenwachstums, d.h. bei Erwachsenen, von erheblicher Bedeutung bleibt.

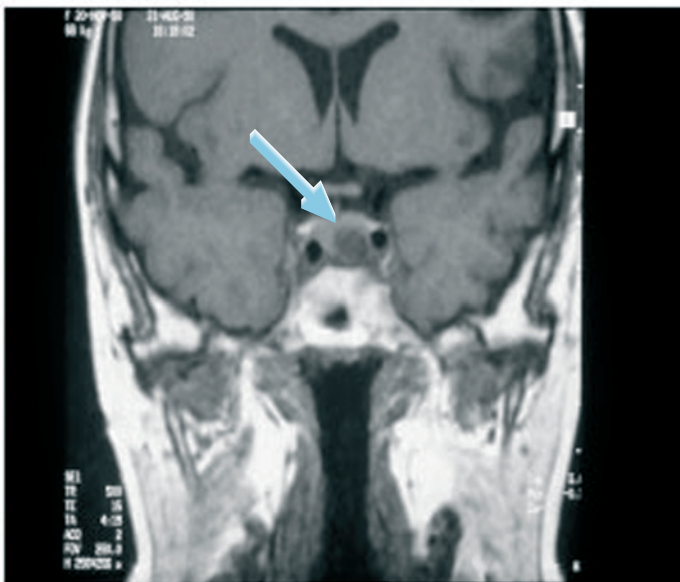
Daneben werden in der Hirnanhangsdrüse noch folgende Hormone gebildet:

- Follikelstimulierendes Hormon (*FSH*)
- Luteinisierendes Hormon (*LH*)
- Melanotropin (*Melanozyten stimulierendes Hormon, MSH*)
- Thyreotropin (*Thyreoidea stimulierendes Hormon, TSH*)

Die Hirnanhangsdrüse erkrankt etwa bei 40% der Patienten mit MEN 1. Die gutartigen Geschwülste, die Adenome der Hirnanhangsdrüse, sind entweder hormonell inaktiv (d. h. sie schütten keine Hormone aus) oder produzieren eines oder mehrere der genannten Hormone im Übermaß.

Prolaktinproduzierende Adenome, sog. Prolaktinome können bei Frauen eine Milchsekretion aus der Brust außerhalb der Stillzeit sowie Unregelmäßigkeiten oder ein Ausbleiben der Regelblutung verursachen. Bei Männern sind Potenzstörungen oder eine Verminderung des Bartwuchses ein typisches Zeichen.


Abb. 4: Darstellung eines Prolaktinoms im Kernspintomogramm (= Magnetresonanztomographie / MRT, hier Querschnitt durch das Gehirn)



Produziert das Hypophysenadenom vermehrt Wachstumshormon, treten bei Kindern und Jugendlichen Störungen des Größenwachstums (Riesenwuchs) auf. Bei Erwachsenen entsteht eine sogenannte Akromegalie, d.h. ein vermehrtes Wachstum der Körperenden (Akren). Zu den Krankheitszeichen und Beschwerden gehören daher neben einer Vergrößerung von Händen und Füßen mit Zunahme der Schuhgröße und der Ringgröße auch eine Vergrößerung der Nase, der Lidwülste und des Kinns. Außerdem können Hitzeunverträglichkeit und Schweißneigung, Bluthochdruck und Gelenkbeschwerden auftreten.

Abb. 5: Krankheitsbild der Akromegalie





Eine Überproduktion von ACTH verursacht über die dadurch vermehrte Ausschüttung von Cortisol durch die Nebennierenrinde ein Cushing-Syndrom. Neben dem typischen Cortison-Gesicht (Vollmondgesicht) weisen Gewichtszunahme, Hautveränderungen (rote Streifen), erhöhter Blutdruck, Muskelschwäche und eventuell eine neu aufgetretene Zuckerkrankheit auf dieses Krankheitsbild hin. Ebenfalls häufig sind Zyklusunregelmäßigkeiten und vermehrte Gesichts- und Körperbehaarung bei Frauen.

Abhängig von Sitz und Größe des Hypophysenadenoms und unabhängig von der Art des gebildeten Hormons können weitere Krankheitszeichen hinzukommen. Beispielsweise kann der Sehnerv durch den Hypophysentumor zusammengedrückt und geschädigt werden, was in der Regel zu Gesichtsfeldausfällen führt. Der betroffene Patient sieht typischerweise zunächst seitlich weniger ("Scheuklappenphänomen"). Manchmal treten durch das Tumorwachstum auch Kopfschmerzen auf.

Bauchspeicheldrüse, Magen und Darm

Mit dem Kürzel **GEP** werden in der Fachsprache die hormonproduzierenden **Gastro-Entero-Pankreatischen** Tumoren bezeichnet. Die drei Buchstaben stehen für die Organe bzw. die Orte, an denen diese Tumoren sich am häufigsten entwickeln:

Gastro = Magen

Entero = Darm

Pankreas = Bauchspeicheldrüse

Die GEP-Tumoren entwickeln sich aus hormonproduzierenden (endokrinen) Zellen, die überall im Verdauungssystem vorkommen und die Aufgabe haben, bestimmte Stoffe zu produzieren, die den Verdauungsprozess steuern.

Die 15 - 20 cm lange Bauchspeicheldrüse liegt hinter dem Magen. Eine ihrer Aufgaben ist die Produktion von 1 - 1,5 Liter Verdauungssäften pro Tag, die über einen Ausführungsgang in den Zwölffingerdarm abgegeben werden. Diese Fähigkeit wird als exokrine Funktion der Bauchspeicheldrüse bezeichnet.

Über die Bauchspeicheldrüse verteilt liegen wie Inseln kleine Gruppen von hormonproduzierenden Zellen, die so genannten Inselzellen. Sie bilden den endokrinen, den hormonproduzierenden Teil des Pankreas. Die Inseln bestehen aus verschiedenen Zellarten.

Die A-Zellen produzieren Glukagon, die B-Zellen Insulin. Insulin und Glukagon sind Antagonisten (Gegenspieler) und regulieren den Zuckerstoffwechsel. Gemeinsam sorgen sie dafür, daß sich der Blutzuckerspiegel zwischen 60 - 110 mg/dl bewegt. Ein erhöhter Blutzuckerspiegel führt zur Ausschüttung von Insulin, das den Blutzuckerspiegel senkt. Ein erniedrigter Blutzuckerspiegel bewirkt die Ausschüttung von Glukagon, das den Blutzuckerspiegel anhebt.

Insulinome

Bei Insulinomen handelt es sich um Tumoren, die fast ausschließlich aus den Insulin-produzierenden Zellen der Bauchspeicheldrüse entstehen und selbst unkontrolliert Insulin produzieren. Die Überproduktion von Insulin senkt den Zuckerspiegel im Blut und verursacht anhaltende Unterzuckerung (Hypoglykämie). Typische Beschwerden von Unterzuckerung sind Müdigkeit, Schwächegefühl, Zittern, Herzklopfen, Schwitzen, Hungergefühl, Heißhunger, Gewichtszunahme und Nervosität. Im Vordergrund stehen außerdem Störungen des zentralen Nervensystems wie Kopfschmerzen, Konzentrationsstörungen, Verwirrung, Sehstörungen, Störungen der Bewegungskoordination und Lähmungen sowie ausgeprägte Persönlichkeitsstörungen. In einigen wenigen Fällen können sich diese Symptome bis zur Bewusstlosigkeit, Krampfanfällen und Koma entwickeln. Alle diese Symptome sind auf Unterzuckerung des Gehirns zurückzuführen und können auch bei Unterzuckerung aus anderen Gründen auftreten.

Gastrinome

Andere Zellen der Bauchspeicheldrüse oder der Darmwand produzieren das Hormon Gastrin, das die Magensaft- und Magensäureproduktion steigert.

Ein Gastrin-produzierender Tumor der Bauchspeicheldrüse oder der Darmwand (Gastrinom) kann durch Übersäuerung des Magens zu Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüren sowie Durchfällen führen. Werden diese Patienten nicht behandelt, kann es zu schweren Blutungen aus den Geschwüren in den Darm kommen, dies wird auch als Zollinger-Ellison-Syndrom bezeichnet.

Der Nachweis des Tumors ist nicht immer möglich. Gastrinome können in einem Teil der Fälle auch bösartig sein, einige haben zum Zeitpunkt ihrer Entdeckung bereits Tochterabsiedlungen (Metastasen) gebildet.

Karzinoid

Karzinoiden können sich an verschiedenen Stellen des Verdauungssystems entwickeln, vorzugsweise sind sie in verschiedenen Abschnitten des Dünndarms lokalisiert. Der Wurmfortsatz (Appendix), der Magen und der Dickdarm sind weitere bevorzugte Entstehungsorte.

In anderen Organsystemen, z.B. in der Lunge und im Thymus kann es selten ebenfalls zur Entwicklung von Karzinoiden kommen.

Bei funktionell inaktiven Karzinoiden, d.h. Karzinoiden, die keine Hormone freisetzen, entstehen in der Regel erst spät im Verlauf der Krankheit Beschwerden. Die Beschwerden – z.B. Bauchschmerzen, Gewichtsverlust oder Gelbsucht – sind uncharakteristisch. Sie sind auf die Verdrängung benachbarter Organe oder Strukturen durch den wachsenden Tumor zurückzuführen.

Hormonell aktive Karzinoiden produzieren dagegen größere Mengen verschiedener Hormone, z.B. Serotonin. Diese Hormone gelangen in die Blutbahn. In den ersten Stadien der Erkrankung entstehen dadurch keine Beschwerden, weil die Leber diese Tumorstoffe zu harmlosen Produkten abbaut. Wenn die Funktion der Leber aber durch Tochterabsiedelungen (Metastasen) des ursprünglichen Tumors beeinträchtigt ist, erhöht sich die Konzentration der Hormone im Blut und es entwickelt sich ein so genanntes Karzinoid-Syndrom. Die erhöhten Konzentrationen der verschiedenen Hormone führen dann zu unterschiedlichen Beschwerden. Tumoren, die für das Karzinoid-Syndrom verantwortlich sind, liegen meist im Dünndarm (Jejunum, Ileum). Häufig finden sich hier auch mehrere Tumoren.

Die typischen Beschwerden für ein Karzinoid-Syndrom, die einzeln oder gemeinsam auftreten können, sind:

- *Anfallsartige Gesichtsrötung (Flush), die sich manchmal auf den gesamten Oberkörper ausdehnt und zum Teil von Herzklopfen und Schweißausbrüchen begleitet wird.*
- *Krampfartige Bauchschmerzen und Durchfälle*
- *Herzbeschwerden*
- *Atembeschwerden*

Die Häufigkeit des Auftretens dieser Beschwerden ist unterschiedlich. Am häufigsten – d.h. bei über 80% der Patienten – treten Durchfälle auf. Es folgen Rötung mit etwa 50%, Atembeschwerden mit 20% und schwere Atemnot mit 6%. Herzbeschwerden entwickeln sich langsam und können zwischen 30% und 50% der Patienten mit einem Karzinoid-Syndrom betreffen.

GEP-Tumoren entstehen bei etwa 40% der MEN 1-Patienten, in der Mehrheit handelt es sich dabei um Insulinome oder Gastrinome, seltener ist das Auftreten von Karzinoiden. Ebenfalls selten sind Glukagonome und Somatostatinome, bei denen es zu einer Mehrsekretion von Glukagon bzw. Somatostatin kommt, was zu einem Diabetes mellitus führen kann und VIPome, bei denen zuviel vasoaktives intestinales Polypeptid freigesetzt wird und demzufolge häufig Durchfälle auftreten.

Die Tumoren der Bauchspeicheldrüse, die im Rahmen einer MEN 1 auftreten, dürfen nicht mit dem viel häufigeren und sehr bösartigen Krebs (des exokrinen Teils) der Bauchspeicheldrüse verwechselt werden.

Typische Beschwerden für Tumoren der Bauchspeicheldrüse im Rahmen einer MEN 1 sind:

Unterzuckerung mit Zittern, Heißhunger, Konzentrationsstörungen bis hin zu Kollaps, Magen- und Darmbeschwerden, Gastritis, Magengeschwüre.

Andere Tumoren

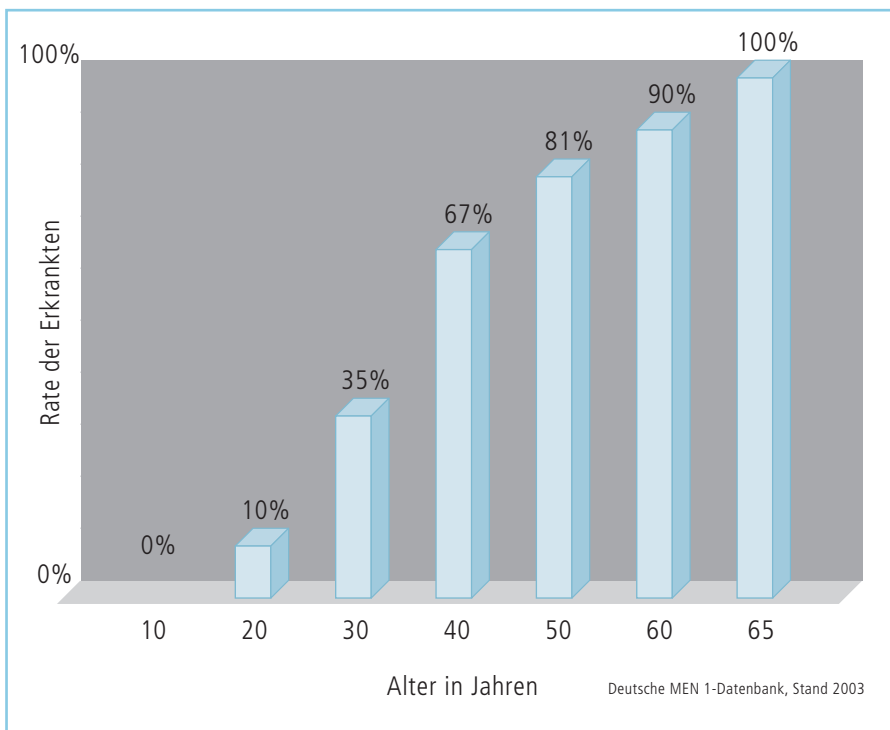
Nebennierenrindentumoren sind bei MEN 1-Patienten nicht selten und werden etwa bei einem Viertel der MEN 1-Genträger diagnostiziert. Meistens sind diese Tumoren nicht funktionell, d.h. nicht hormonproduzierend, aber das Spektrum beinhaltet auch cortisonproduzierende Tumoren mit Entstehung eines Cushing-Syndroms oder eines Phäochromozytoms. Da Nebennierenrindentumoren in einem Teil der Fälle entarten können, sollten sie sorgfältig beobachtet und behandelt werden. Neu diagnostizierte Nebennierenrindentumoren sollten nach 3 Monaten kontrolliert werden. Eine Empfehlung bei MEN 1-Patienten lautet, Nebennierenrindentumoren, die größer als 3 cm sind, operativ zu entfernen.

Das so genannte Lipom ist ein gutartiger Tumortyp, den man häufig bei Menschen mit MEN 1 antrifft. Diese oft pflaumengroße Fettgewebstumorschwulst entwickelt sich unter der Haut. Lipome verursachen keine Beschwerden und können auf Wunsch durch eine einfache kosmetische Operation entfernt werden. Lipome treten auch in der Allgemeinbevölkerung recht häufig auf.

Die genannten sind nur die häufigsten Zeichen der MEN 1, die über einen längeren Zeitraum auftreten können.

Die Diagnosestellung der Erkrankung wird dadurch erschwert, dass sich die Krankheitszeichen meist langsam und nicht gleichzeitig entwickeln. Allmähliche Veränderungen fallen den Betroffenen oder der Umgebung oft nicht sofort auf. Je länger die Krankheit besteht, umso deutlicher werden die Beschwerden.

Abb. 6: MEN 1 – Altersabhängige Erkrankungswahrscheinlichkeit



Das Schaubild zeigt die zunehmende Anzahl der Erkrankten in den verschiedenen Altersstufen

4. Wie wird die MEN 1 diagnostiziert?

Das gleichzeitige oder zeitlich getrennte Auftreten von Geschwülsten in mindestens zwei der genannten Organe (Nebenschilddrüse, Hirnanhangsdrüse, und Bauchspeicheldrüse) bedingt den Verdacht auf die Diagnose MEN 1. Auch das zufällige Auffinden von 4 vergrößerten Nebenschilddrüsen bei der Operation eines primären Hyperparathyreoidismus sollte an ein MEN-Syndrom denken lassen. Wenn die Krankheit bei einem oder mehreren Familienmitgliedern bereits festgestellt wurde, gilt bei den Angehörigen bereits die Entwicklung eines einzelnen endokrinen Tumors als Anzeichen für MEN 1.

Abb. 7: Wann ist eine MEN 1-Gendiagnostik sinnvoll?

1. bei MEN 1 typischem Tumor und zusätzlich:

- Alter < 40 Jahre oder
- multifokaler Tumor (d.h. mehrere Tumorherde in einem Organ) oder
- zwei oder mehr Organmanifestationen oder
- positive Familiengeschichte (d.h. Auftreten eines MEN 1 typischen Tumors in der Familie) oder
- wiederholtes Tumorauftreten

2. bei allen erstgradig Verwandten (Kinder, Geschwister, Eltern) von MEN 1-Patienten

Seit Mitte 1997 steht ein direkter Gentest (vgl. Abb.7) zur Verfügung, mit dem Patienten mit Verdacht auf MEN 1 und auch bisher gesunde Verwandte von MEN 1-Patienten untersucht werden können. Eine ausführliche ärztliche Beratung und eine genetische Beratung sind vor Beginn des Tests notwendig. Die genetische Beratung kann einem oder mehreren Familienmitgliedern

helfen zu erkennen, wie sich die Ergebnisse für den Einzelnen oder die Familie auswirken könnten. Im Rahmen einer genetischen Beratung können Fragen zu den psychosozialen Vorteilen und Risiken der Ergebnisse des Gentests geprüft und besprochen werden. Ergebnisse von Gentests können das Selbstbild, die Selbstachtung sowie die Identität des Einzelnen und der gesamten Familie treffen. Im Rahmen der genetischen Beratung können Fragen, wie und wem Testergebnisse mitgeteilt werden sowie die möglichen Auswirkungen auf wichtige Punkte wie Kranken- und Lebensversicherungsschutz geprüft und besprochen werden.

Durchführung des Gentests

Zur Durchführung des Gentests wird jeweils ein Blutröhrchen (EDTA-Blut) pro Person an ein Speziallabor gesandt (Adressen über die Deutsche MEN 1-Datenbank erhältlich). Je nach Untersuchungsmethode lag die Wahrscheinlichkeit, eine Mutation in einer MEN 1-Familie festzustellen, zwischen 60 und 94 Prozent. Der Nachweis einer Mutation vereinfacht weitere Tests bei Verwandten sehr. Viele Verwandte können sich gleichzeitig testen lassen. Wird bei ihnen die für ihre Familie erkannte MEN 1-Mutation nicht nachgewiesen, hat die Ungewißheit ein Ende und künftig sind weitere MEN 1-Tests überflüssig. Ist in einer Familie oder im Einzelfall keine Mutation nachweisbar, bedeutet dies aber nicht, daß keine MEN 1-Mutation vorliegt. Je nach den klinischen oder den Laborbefunden kann es nach wie vor sehr wahrscheinlich sein, dass eine Mutation vorliegt, diese aber nicht entdeckt wurde.

Die genetische Untersuchung bzw. die Feststellung einer Mutation im MEN 1-Gen kann also bei Verwandten das Vorliegen einer MEN 1 bereits anzeigen, auch wenn noch kein Organ erkrankt ist.

Andererseits können nicht betroffene Familienangehörige sicher als Träger der Erbanlage ausgeschlossen werden.

Vorsorge/Nachsorge von MEN 1-Patienten

Bei MEN 1-Patienten und bei Personen mit der entsprechenden Erbanlage werden regelmäßige Früherkennungsuntersuchungen im Hinblick auf die Organerkrankungen empfohlen. Rechtzeitig erkannte Neoplasien können erfolgreich behandelt werden, das Auftreten von schwerwiegenden Symptomen kann verhindert werden. Das Suchprogramm (vgl. Abb.8) umfasst regelmäßige Blutuntersuchungen, um eine Überproduktion von Hormonen zu erkennen. Auch technische Untersuchungen (z.B. mit Ultraschall, sogenannte Sonographie) sind notwendig. Da sich bei Betroffenen unterschiedliche Tumoren im Lauf der Zeit neu entwickeln können, sind diese Such- oder Screeninguntersuchungen bereits von früher Jugend an über das ganze Leben hin notwendig.

Abb. 8 : Vorsorge/Nachsorge bei MEN 1-Patienten

1x pro Jahr	Grunduntersuchung <ul style="list-style-type: none">- MEN 1 bezogene Krankengeschichte- Körperlicher Untersuchungsbefund	und	Laboruntersuchung <ul style="list-style-type: none">- Ca^{++}, PO_4, PTH- Gastrin- Prolaktin, IGF-1
alle 3-5 Jahre	Bildgebende Untersuchung <ul style="list-style-type: none">- Pankreas-Sonographie, CT oder MRT- Hypophysen MRT		
bei Bedarf	weitere Untersuchungen <ul style="list-style-type: none">- je nach individuellen Krankheitszeichen oder sonstigen Befunden		

Abkürzungen: Ca^{++} = Calcium, PO_4 = Phosphat, PTH = intaktes Parathormon, IGF-1 = Insulin like growth factor 1, CT = Computertomographie, MRT = Kernspintomographie

Der Einsatz und die Häufigkeit der Durchführung weiterer diagnostischer Verfahren ist individuell unterschiedlich. Welche Untersuchungen durchgeführt werden müssen und wie oft, entscheidet Ihr behandelnder Arzt nach dem Verlauf und den vorliegenden Laborwerten.

Praktisches Vorgehen bei MEN 1 Familien

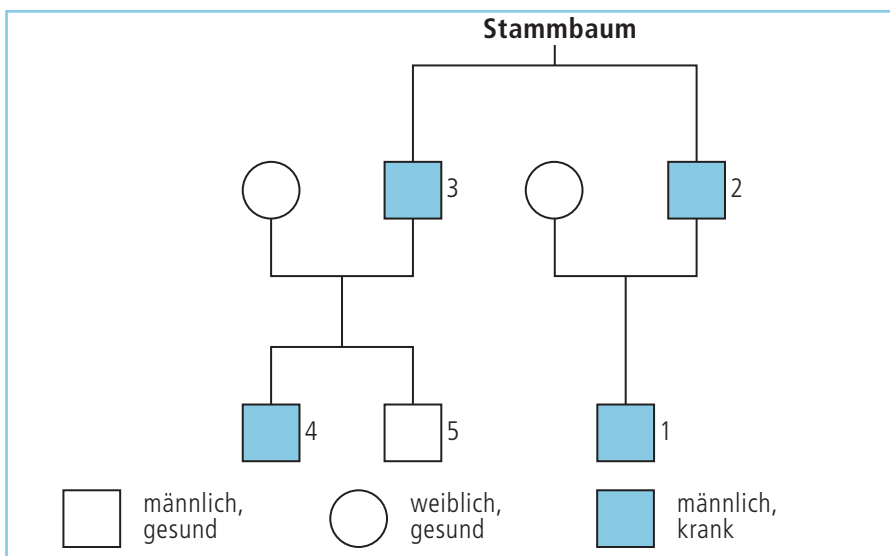
Erkrankt ein Patient im Laufe des Lebens an zwei oder mehr der oben erwähnten endokrinen Tumoren, oder an einer Vier-Drüsen-Erkrankung beim primären Hyperparathyreoidismus, stellt sich die Frage nach einer MEN 1. Nicht selten wird so der erste MEN 1-Patient einer Familie (Indexpatient) entdeckt. Ein Beispiel soll dies verdeutlichen:

Ein Patient (siehe Stammbaum, Abb.9) wurde im Alter von 34 Jahren an den Nebenschilddrüsen wegen einer Nebenschilddrüsenüberfunktion (primären Hyperparathyreoidismus) erfolgreich operiert. Vor der Operation litt er unter immer wieder auftretenden Nierensteinen, nach der Operation war er über 7 Jahre beschwerdefrei bis zum erneuten Auftreten von Nierensteinen vor 8 Wochen. Ein erhöhter Serum-Calciumspiegel und erhöhter Serum-Parathormonspiegel erhärteten die Verdachtsdiagnose einer erneut aufgetretenen Nebenschilddrüsenüberfunktion (Rezidiv). Da er zusätzlich immer wieder von Zwölffingerdarmgeschwüren berichtete, erfolgte eine entsprechende Abklärung, die einen deutlich erhöhten Gastrinspiegel, eine deutlich erhöhte Magensaftsekretion und einen kleinen Tumor in der Wand des Zwölffingerdarms zeigte. Die Diagnose lautete jetzt zusätzlich Gastrinom. Die Nebenschilddrüsenüberfunktion wurde erneut erfolgreich operiert, das Calcium normalisierte sich wieder, im Anschluß wurde der Tumor in der Darmwand entfernt. Der Gastrinspiegel normalisierte sich ebenfalls. Der Patient ist jetzt beschwerdefrei.

Die ausführliche Befragung nach Erkrankungen in der Familie brachte folgende Information: Der Vater (Nr. 2) verstarb mit 63 Jahren an einer Magenblutung, der Onkel (Nr. 3) leidet an Nierensteinen.

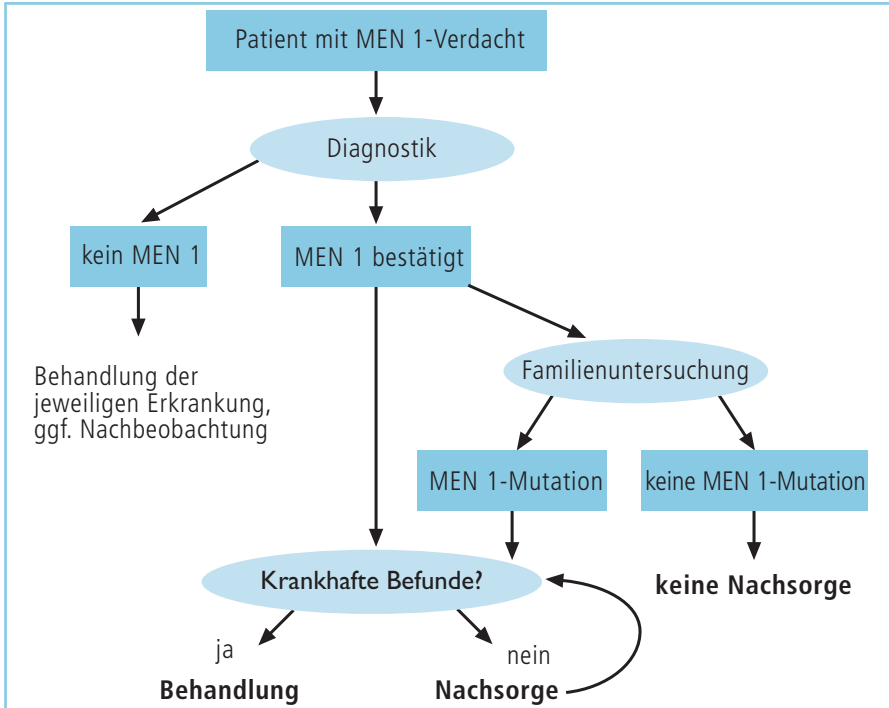
Die molekulargenetische Untersuchung bei dem Patienten zeigte eine Mutation im Menin-Gen, die verantwortlich ist für seine Erkrankung. Mit diesem Gentest konnten jetzt alle Blutsverwandten des Patienten untersucht werden (Kinder, Onkel und dessen Kinder sowie weitere Blutsverwandte). Die Bestimmung des Serum-Calciumspiegels und -Parathormonspiegels beim Onkel erbrachte die vermutete Diagnose Nebenschilddrüsenüberfunktion, bei ihm war ebenfalls die Mutation nachweisbar. Eines (Nr. 4) seiner 2 Kinder (8 und 16 Jahre) zeigte ebenfalls dieselbe Mutation im MEN 1-Gen; die Blutuntersuchung bei dem betroffenen 16-jährigen zeigte jedoch einen normalen Calcium- und Parathormonspiegel sowie keine Abweichung der übrigen Hormonwerte. Man muß davon ausgehen, daß dieser junge Mann ebenfalls im Laufe seines Lebens MEN 1-Tumoren entwickeln wird. Regelmäßige (jährliche) Untersuchungen sind notwendig. Der genetisch nicht betroffene jüngere Bruder (Nr. 5) hat kein erhöhtes Risiko, an der MEN 1 zu erkranken, und braucht keine weiteren Untersuchungen.

Abb. 9: Beispiel einer MEN 1 Familie



5. Wie wird die MEN 1 behandelt?

Abb. 10: MEN 1 – Praktisches Management



Endokrine Neoplasie der Nebenschilddrüsen:

- Chirurgisch

In der Regel sind beim MEN 1 assoziierten primären Hyperparathyreoidismus alle 4 Nebenschilddrüsen erkrankt, wenn auch in unterschiedlichem Ausmaß (sogenannte asymmetrische Hyperplasie). Dazu finden sich nicht selten auch noch überzählige Nebenschilddrüsen zumeist in der Thymusdrüse im oberen vorderen Brustraum.

Eine weitere Besonderheit zeigt sich darin, dass es trotz Operation in bis zu 30% zu einer Wiedererkrankung (Rezidiv) kommen kann. Andererseits braucht der Mensch aber Nebenschilddrüsengewebe um den

Kalziumstoffwechsel im Gleichgewicht zu halten und nicht ständig von Medikamenten abhängig zu sein.

Der Operateur muss also einerseits genügend Gewebe entfernen um die Krankheit zu heilen, andererseits muss aber auch ausreichend Gewebe belassen werden um den Patienten nicht dauerhaft von Medikamenten abhängig zu machen. Dies gilt es bei der Operation zu berücksichtigen. Daraus ergeben sich für die Praxis folgende bewährte Operationsmethoden:

- die subtotale Nebenschilddrüsenentfernung mit Belassen eines etwa normal großen Restes von Drüsengewebe mit zusätzlicher Entfernung der Thymusdrüse vom Halsschnitt aus (transcervicale Thyrektomie). Immer sollte ein Teil des entnommenen Nebenschilddrüsenorgans tiefgefroren aufbewahrt werden (kryokonserviert), um es im Bedarfsfall wieder aufzutauen und wieder in den Körper einzupflanzen, dann in die Muskulatur am Unterarm.
- die totale Entfernung des Nebenschilddrüsenorgans im Halsbereich mit zusätzlicher transcervicaler Thyrektomie und gleichzeitiger Einpflanzung von Teilen des entnommenen Drüsengewebes in die Unterarmmuskulatur. Zusätzlich muss wieder Gewebe tiefgefroren aufbewahrt werden, um im Bedarfsfall erneut eingepflanzt werden zu können.

Bei Anwendung durch einen erfahrenen Operateur sind beide Verfahren etwa gleichwertig.

Durch die Methode der Verpflanzung von Nebenschilddrüsenorgans in die Unterarmmuskulatur bleibt die körpereigene Produktion von Parathormon erhalten. Bei erneuter Vergrößerung des Gewebes mit Überproduktion von Parathormon (Rezidiv) könnte man das Gewebe am Arm in lokaler Betäubung entfernen und man erspart sich einen Wiederholungseingriff am Hals.

Endokrine Neoplasie der Hirnanhangsdrüse:

- Medikamentös

Bei Prolaktin-produzierendem Adenom:

Dopaminagonisten, z.B. Pravidel (Bromocriptin), Dostinex (Cabergolin) oder Norprolac (Quinagolid), welche die Prolaktinproduktion bremsen und das Tumorwachstum beeinflussen können.

Bei Wachstumshormon-produzierendem Adenom:

Somatostatinanaloga, z.B. Sandostatin, bzw. Sandostatin LAR, (Octreotid), welche die Produktion von Wachstumshormon und anderen Hormonen hemmen können. Sie werden mehrmals täglich oder als Depotpräparate in Monatsabständen gespritzt.

Die Rolle des neu eingeführten Medikaments Somavert (Pegvisomant), das in der Mehrzahl der Fälle akromegaler Patienten den IGF-1-Spiegel absenkt, wird zur Zeit in klinischen Studien erforscht.

- Chirurgisch

Entfernung des Tumors

- bei großen Tumoren
- bei großen hormoninaktiven Tumoren
- bei nicht erfolgreicher medikamentöser Therapie

- Bestrahlung

- bei nicht erfolgreicher oder nicht durchführbarer medikamentöser/ chirurgischer Therapie

Endokrine GEP-Tumoren:

- Chirurgisch

Entfernung (Resektion) des Tumors, abhängig von Tumorart, Größe und Lokalisation

- Medikamentös

Gastrinom: z.B. Antra (Omeprazol), welches die Produktion von Ma-

gensäure vermindert und damit der Entstehung und dem weiteren Wachstum von Geschwüren entgegenwirkt.

Insulinom: Somatostatinanaloga (siehe oben), Diazoxid kann Unterzuckerungen verhindern.

- Nuklearmedizinische Therapieverfahren bei fortgeschrittenen GEP-Tumoren

Karzinomide:

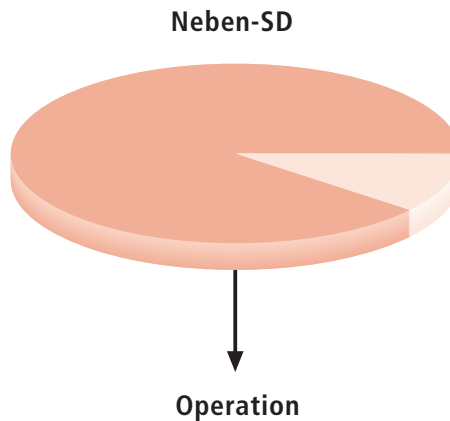
Diese Tumoren sollten, wenn möglich, operativ entfernt werden; eine medikamentöse Therapie dient der Linderung der Beschwerden und der Verlangsamung des Tumorwachstums.

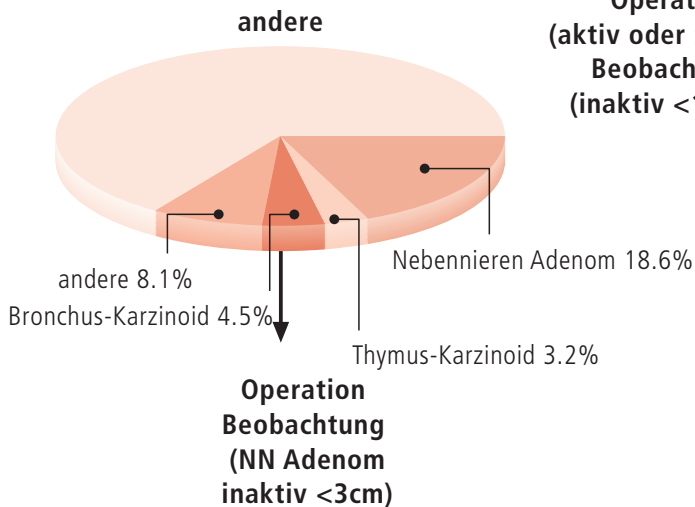
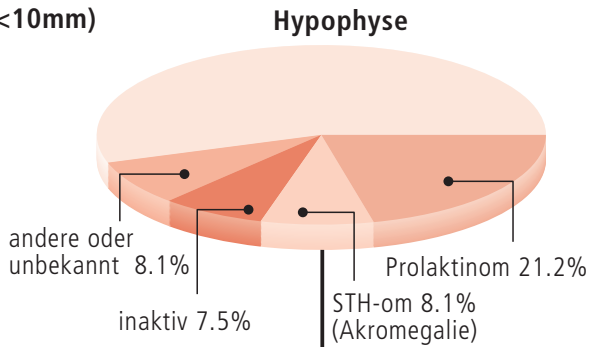
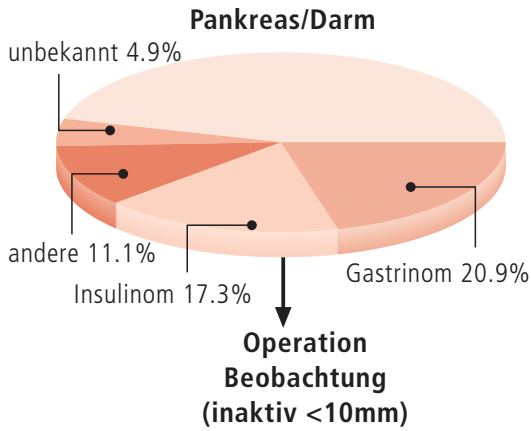
Nebennierentumoren:

- Chirurgisch
Tumorresektion bei Größe von mehr als 3 cm

Endokrine Tumoren können teilweise sehr erfolgreich medikamentös behandelt werden (z.B. Prolaktinome), in anderen Fällen ist eine operative Entfernung notwendig.

Abb. 11: Häufige Therapieformen bei MEN 1, Indikation zur Operation (vergleiche auch Abb. 3)






6. Seelische Belastungen durch MEN 1

Die lebenslange Belastung, die Anlage für eine außerordentlich vielseitige Erkrankung wie die MEN 1-Erkrankung zu tragen, kann nicht nur ein Problem einer Bedrohung für die Zielorgane sein. Parallel treten vielerlei Ängste auf. Sie bestimmen häufig das Leben der Patienten: Ängste zu erkranken, und vor der Behandlung mit Medikamenten und/oder operativen Eingriffen, Zweifel an der Richtigkeit von Entscheidungen, Zweifel an der Kompetenz der Ärzte, Ängste vor den regelmäßigen Kontrolluntersuchungen, unerfüllte Hoffnungen, finanzielle Belastungen, Probleme am Arbeitsplatz und mit Versicherungen.

Die psychische Betreuung und Begleitung der Patienten ist somit eine sehr komplexe Aufgabe. In besonderer Weise gilt dies für MEN 1-Patienten, bei denen schon körperliche Beschwerden aufgetreten sind. Im Idealfall stellen menschliche Zuwendung, fachliches Können, aber auch Aufrichtigkeit die Grundlagen, auf denen sich eine Vertrauensbasis aufbauen lässt, die langfristig eine wesentliche psychische Abstützung werden kann.

Die Seltenheit und die Vielseitigkeit der Erkrankung kann es den MEN 1-Patienten schwer machen, einen Arzt zu finden, der ihren Wünschen und Bedürfnissen entspricht. Eigeninitiative, Hilfe durch Mitmenschen und Nutzung der modernen Kommunikationsmittel, voran der Möglichkeiten des Internet, ermöglicht es vielen Patienten, schnell einen hohen Wissensstand zu erreichen. Die Beziehung zwischen Ärzten und Patienten verändert sich dadurch, was Vorteile erbringen kann. Es geht dabei vorrangig um die Frage, eine zweite Meinung einzuholen und Spezialisten für ganz spezielle Aspekte, insbesondere Behandlungsmöglichkeiten, aufzusuchen. Dies sollte keine Barriere darstellen. Allerdings ist ein Wechsel des betreuenden Arztes nur anzuraten, wenn hiermit wirklich eine Verbesserung der



Betreuung verbunden ist. Die MEN-Selbsthilfegruppe hat sich unter anderem das Ziel gesetzt, den Patienten bei der Bewältigung ihrer psychischen und sozialen Probleme, die mit der Erkrankung in Verbindung stehen, zu helfen.

Mit vielen Telefonaten, bei persönlichen Besuchen sowie im Rahmen der regelmäßigen Treffen begleiten und entlasten sich die Mitglieder gegenseitig. Die gegenseitigen Hilfen können gar nicht hoch genug bewertet werden.

7. Versicherungen / Absicherungen

Versicherungsfragen können MEN 1-Patienten Probleme bereiten.

In Deutschland ist die Krankenversicherung als Pflichtversicherung garantiert. Ob private Krankenversicherungen die Aufnahme von Genträgern verweigern können, wird im Einzelnen zu prüfen sein. Für Lebensversicherungen sind Schwierigkeiten denkbar.

Arbeitnehmerprobleme könnten sich durch gesundheitliche Probleme und vermehrte krankheitsbedingte Abwesenheiten ergeben.

Vorzeitige Berentung oder Schwerbehinderung sind bei vorhandenen Beeinträchtigungen je nach Situation erforderlich.

Für die Absicherung der Genträger und Erkrankten ist der medizinische Fortschritt das Wichtigste. Eine gute Informationslage und Ausgewogenheit bei Beratungen und Entscheidungsgesprächen für bevorstehende Eingriffe sind von größter Bedeutung.

8. Häufige Fragen

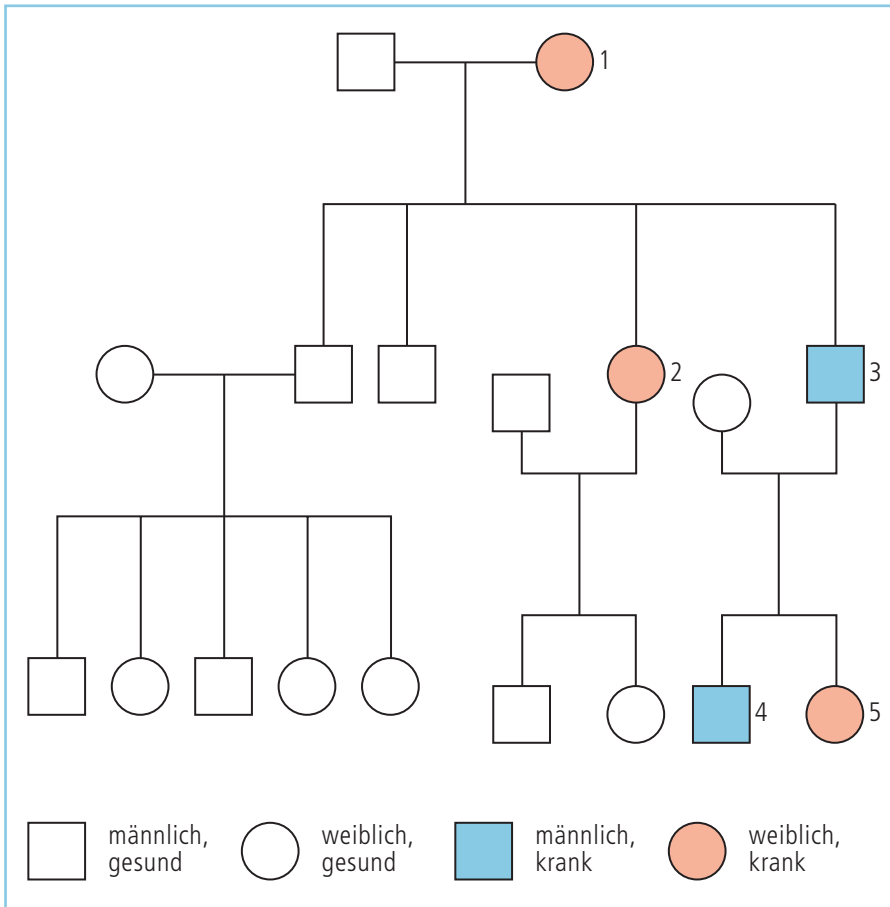
Welches Erkrankungsrisiko besteht für meine Verwandten?

Der Erbgang bei MEN 1 ist autosomal dominant, d.h. ein erkrankter Elternteil vererbt das MEN 1-Gen statistisch gesehen an die Hälfte seiner Kinder. In der Praxis kann dies bedeuten, dass alle Kinder eines kranken Elternteils gesund oder alle krank sein könnten. Nicht betroffene Kinder, die das Gen nicht tragen, können es auch nicht weiter vererben.

Wird die MEN 1-Erkrankung erstmals in einer Familie diagnostiziert, sollten möglichst alle Blutsverwandten, die Eltern, Geschwister und die Kinder des Betroffenen ebenfalls untersucht werden.

Der folgende Stammbaum (Abb.12) zeigt 3 Generationen einer Familie mit MEN 1. Die Großmutter (Nr. 1) ist erkrankt und hat die Erkrankung an 2 ihrer 4 Kinder vererbt. Ein gesunder Sohn hat immer gesunde, hier 5 Nachkommen. Eine erkrankte Tochter (Nr. 2) hat 2 gesunde Kinder, ein erkrankter Sohn (Nr. 3) hat 2 erkrankte Kinder (Nr. 4 und 5).

Abb. 12: Beispiel einer MEN 1-Familie



Wie häufig sind Screeninguntersuchungen notwendig?

Ein Genträger für MEN 1 entwickelt mit großer Wahrscheinlichkeit im Laufe seines Lebens eine oder mehrere endokrine Neoplasien. Im Durchschnitt wird die erste Manifestation der Krankheit erst im Alter von etwa 40 Jahren festgestellt. Mit Früherkennungsuntersuchungen, d.h. regelmäßigen, jährlichen, ärztlichen Kontrolluntersuchungen, sog. Screeninguntersuchungen sollte im Kindes- und Jugendalter begonnen werden, da in seltenen Fällen bereits im frühen Jugendalter erste endokrine Tumoren aufgetreten sind. Die Blut- und Ultraschalluntersuchungen sollten jährlich, die anderen apparativen Untersuchungen (z.B. Kernspintomographie, Computertomographie) in größeren Abständen wiederholt werden (siehe auch Abb. 8, S.26). Bei auffälligen Laboruntersuchungen muss das weitere Vorgehen entsprechend angepasst erfolgen (häufigere und zusätzliche spezielle Untersuchungen).

Sollte jemand mit MEN 1 Kinder bekommen?

Wenn Sie MEN 1 haben oder Ihr Testergebnis auf eine MEN 1-Genmutation positiv ausfiel, ist es für Sie vielleicht sehr schwer, sich für ein Kind zu entscheiden. Diese Entscheidung kann Ihnen niemand abnehmen, doch lassen sich die wichtigen Punkte wie folgt zusammenfassen:

- *Jeder Mann und jede Frau mit MEN 1 hat bei jeder Schwangerschaft ein 50:50 Risiko, ein MEN 1-Kind zu bekommen.*
- *Innerhalb einer Familie kann es für MEN 1 ein grobes Muster geben. Der Krankheitsschweregrad unterscheidet sich unter den Familienmitgliedern aber beträchtlich. Vor allem können die Erfahrungen eines Elternteils mit MEN 1 nicht zur Vorhersage des MEN 1-Schweregrads eines Kindes herangezogen werden.*
- *MEN 1 ist eine Erkrankung, die sich gewöhnlich erst beim Erwachsenen entwickelt. Die Behandlung macht zwar eine regelmäßige Über-*

wachung und beträchtliche Kosten erforderlich, hindert aber nicht an einem aktiven, produktiven Leben.

- *Prolaktin-produzierende Tumoren können die Fruchtbarkeit bei Männern und Frauen mit MEN 1 unterdrücken und eine Empfängnis erschweren. Ein unbehandelter Hyperparathyreoidismus in der Schwangerschaft kann das Komplikationsrisiko von Mutter und Kind erhöhen.*

9. Schlusswort

Für alle Fragen und Anregungen, die sich allgemein und bei der Lektüre dieses Heftes ergeben, sind wir jederzeit ansprechbar und dankbar.

Anhand der uns vorliegenden umfangreichen Literatur und Datensammlung werden wir uns auf Anfrage gerne bemühen, auch spezielle Fragen zu beantworten.

10. Weiterführende Literatur

Praktische Endokrinologie (Urban & Schwarzenberg-Verlag, Herausgeber: Prof. Dr. B. Allolio und Prof. Dr. H. M. Schulte)

Therapieleitfaden Hypophysenerkrankungen (Uni-Med-Verlag, Herausgeber: Prof. Dr. G. K. Stalla)

Ausgewählte wissenschaftliche Artikel:

Chandrasekharappa SC et al., 1997
Positional cloning of the gene for multiple endocrine neoplasia-type 1.
Science. 1997 Apr 18;276(5311):404-7

Marx SJ. 2001
Multiple endocrine neoplasia type 1. In: Metabolic Basis of Inherited Diseases, 8th Ed. Ed. Scriver CS, et al. McGraw Hill, NY, 2001. 943-966

Karges W., Schaaf L., Dralle H., Boehm BO.
2000 Concepts for screening and diagnostic follow-up in multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN 1).
Exp. Clin Endocrinol Diabetes. 108:334-340.

Karges W., Schaaf L., Dralle H., Boehm B-O.
2002 Clinical and molecular diagnosis of multiple endocrine neoplasia type 1.
Langenbeck's Arch Surg. 386:547-552.

Scherübl H. et al., 2004
Hereditäre neuroendokrine gastroenteropankreatische Tumoren und multiple endokrine Neoplasie Typ 1, Aktuelle Diagnostik
Deutsche Med. Wochenschrift 2004;129:630-633 (Georg Thieme Verlag)

Website des National Institute of Health, Rubrik MEN 1:
<http://www.niddk.nih.gov/health/endo/pubs/fmen1/fmen1.htm>

Weitere Organisationen:
Pituitary Network Association
223 East Thousand Oaks Blvd., #320
Thousand Oaks, CA 91360, USA
Tel.: 001 - (805) 496-4932
Fax: 001 - (805) 557-1161
www.pituitary.org

11. Danksagung

Diese Patienteninformation berücksichtigt zahlreiche Anregungen von Patienten und Kollegen.

Wir danken der Selbsthilfegruppe, insbesondere Frau Helga Schmelzer, für viele Hinweise auf Informationen, die Patienten mit MEN 1-Erkrankung benötigen.

Wir danken außerdem allen Kollegen, die zur Erstellung der MEN 1-Datenbank beigetragen haben.

Für die Unterstützung bei Gestaltung und Druck der Broschüre bedanken wir uns bei der Firma Novartis Pharma GmbH.

12. Wörterbuch

Abdomen: Bauch

Adenom: gutartige Geschwulst

adrenal: zur Nebenniere gehörend

Adrenocorticotropes Hormon (ACTH, Corticotropin): Hormon der Hirnanhangsdrüse, das die Nebenniere beeinflusst (fördert die Ausschüttung von Cortisol, dem körpereigenen Kortison durch die Nebennierenrinde)

Akromegalie: durch Überproduktion von Wachstumshormon bedingtes Krankheitsbild, bei dem es zu vermehrtem Wachstum der Körperenden (Akren: Vergrößerung von Händen, Füßen, Nase, Lidwülsten und Kinn), Hitzeunverträglichkeit, Schweißneigung, Bluthochdruck und Gelenksbeschwerden kommen kann

akut: plötzlich auftretend, von heftigem und kurzandauerndem Verlauf (im Gegensatz zu chronisch)

Anamnese: Krankengeschichte; Art, Beginn und Verlauf der Erkrankungen, Operationen, (aktuellen) Beschwerden und Befinden, die im ärztlichen Gespräch mit dem Kranken erfragt werden

Antagonist: Gegenspieler, mit gegensätzlicher Wirkung

asymptomatisch: ohne Beschwerden, ohne Krankheitszeichen

autosomal: von einem nichtgeschlechtsbestimmenden Chromosom bestimmt

Basen: sind Bausteine der DNS. Es gibt vier verschiedene Basen: Adenin (A), Thymin (T), Cytosin (C) und Guanin (G). A und G sind sogenannte Purinbasen, die sich chemisch aus einem 6-Ring- und 5-Ring-Molekül zusammensetzen. C und T sind Pyrimidine, d.h. sie bestehen aus einem 6-Ringmolekül.

benigne: gutartig

Beta-Zellen: Insulin-produzierende Zellen der Langerhansschen Inseln in der Bauchspeicheldrüse

Bestrahlung: siehe Strahlentherapie

Biopsie: Entnahme von Gewebe oder Zellen aus einem lebenden Organismus mittels eines Instrumentes (z.B. Spezialkanüle oder Skalpell) zur mikroskopischen (feingeweblichen) Untersuchung. Bezeichnung entweder nach der Art der Entnahmetechnik oder dem Entnahmeort

chronisch: anhaltend (im Gegensatz zu akut)

Computertomographie (CT): Computergestütztes röntgen-diagnostisches Verfahren zur Herstellung von Schnittbildern (Tomogramme, Quer- und Längsschnitte) des menschlichen Körpers. Die Bilder errechnet der Computer mit Hilfe von Röntgenstrahlen, die durch die zu untersuchende Schicht hindurchgeschickt werden

Cortisol: Hormon der Nebennierenrinde, das u.a. den Blutzuckerspiegel beeinflusst

Cushing –Syndrom: durch Überproduktion von Cortisol bedingtes Krankheitsbild mit typischem "Vollmond"-Gesicht, Gewichtszunahme, Hautveränderungen, erhöhtem Blutdruck, Muskelschwäche und eventuell Zuckerkrankheit

Diagnose: Krankheit, auch: auf Grund genauere Beobachtungen und Untersuchungen abgegebene Beurteilung über den Zustand einer Krankheit

Diagnostik: Sammelbegriff für alle Untersuchungen, die zur Feststellung einer Krankheit angewendet werden

diffus: verstreut, ohne genaue Abgrenzung

DNS: Erbsubstanz

Drüse: ein- oder mehrzelliges Organ, das spezifische Wirkstoffe (Sekrete) bildet und diese nach außen (z.B. in die Mundhöhle, Magen und Darm) oder nach innen, direkt in die Blut- oder Lymphbahn abgibt (Hormondrüsen)

endogen: im Körper selbst, im Körperinneren entstehend, von innen kommend

endokrin: nach innen (in das Blut) absondernd. Die Nebenschilddrüsen sind z.B. Drüsen, die ihre Hormone endokrin absondern

Endokrinologie: Lehre von der Funktion der Hormondrüsen, z.B. der Nebenniere

Endoskop: Mit elektrischer Lichtquelle und Spiegelvorrichtung versehenes Instrument zur Untersuchung von Hohlorganen und Körperhöhlen

Endoskopie: Ausleuchtung und Inspektion von Hohlräumen mit Hilfe eines Endoskops mit der Möglichkeit einer Gewebeprobeentnahme sowie zur Durchführung kleinerer operativer Eingriffe unter optischer Kontrolle

Enukleation: Herausnehmen eines Tumorknotens

Follikelstimulierendes Hormon (FSH): Hormon der Hirnanhangsdrüse, beeinflusst die Ausschüttung der Sexualhormone

Gastrin: Hormon, das die Magensaft- und Magensäureproduktion steigert

Gastrinom: gastrinproduzierender Tumor der Bauchspeicheldrüse oder der Darmwand

Gen: Einheit der Vererbung; eine aktive Untereinheit der DNS. Jedes der 35.000 bis 80.000 Gene des Körpers enthält den Code für ein bestimmtes Produkt, normalerweise ein Eiweiß wie z.B. ein Enzym oder ein Struktureiweiß (Zellwand etc.)

Genotyp: Kennung der Basenzusammensetzung an einem bestimmten Genort. Betrachtet man einen beliebigen Genort, z.B. ein C (siehe Basen), so ist der Genotyp normalerweise CC, da dieses C im Genom wegen des doppelten Chromosomensatzes zweimal vorkommt. Eine Eigenschaft des Genoms ist jedoch seine hohe Variabilität (Polymorphie), d.h. es gibt Genorte, an denen zwar auf einem Chromosom ein C vorkommt, auf dem anderen Chromosom jedoch an gleicher Stelle ein T vorkommt. Je nach Kombination der Chromosomen können sich Menschen daher im Genotyp unterscheiden. Es gibt immer 3 mögliche Genotypen: z. B. CC (homozygot), CT (heterozygot) und TT (homozygot). Eine Besonderheit des veränderten Genotyps ist die Keimbahnmutation bei erblichen Erkrankungen. Hier kommt es z.B. durch einen Basenaustausch ebenfalls zu einem veränderten Genotyp, der zur Beschreibung der Mutation herangezogen werden kann.

GEP-Tumoren: Oberbegriff für (hormonproduzierende) Gastro-Entero-Pankreatische Tumoren (Gastro = Magen, Entero = Darm, Pankreas = Bauchspeicheldrüse)

Glukagon: Hormon der Bauchspeicheldrüse, hebt den Blutzuckerspiegel (Gegenspieler des Insulins)

Glukagonom: Glukagon produzierender Tumor

hereditär: erblich

Histologie/histologisch: Wissenschaft und Lehre vom Feinbau der Gewebe. Die mikroskopische Betrachtung eines durchsichtigen und speziell angefertigten Gewebeschnittes erlaubt meistens die Beurteilung, ob eine gutartige oder bösartige Gewebswucherung (Tumor) vorliegt und gibt auch Hinweise auf den Entstehungsort des Tumors

Hormone: Botenstoffe des Körpers, die in spezialisierten Zellen und Geweben hergestellt werden und auf dem Blut- oder Lymphweg ihren Wirkort erreichen

primärer Hyperparathyreoidismus, Nebenschilddrüsenüberfunktion: vermehrte Produktion von Parathormon, bedingt durch Nebenschilddrüsenadenom oder -hyperplasie

Hyperplasie: Vergrößerung eines Gewebes oder Organs

Hypoglykämie: Unterzuckerung, erniedrigter Blutzuckerspiegel

Hypophyse: Hirnanhangsdrüse

Indexpatient: erster von der Krankheit betroffener Patient innerhalb einer Familie

Inselzelltumor: Neubildung der insulinproduzierenden Zellen in der Bauchspeicheldrüse

Insulin: Hormon der Bauchspeicheldrüse, regelt (senkt) den Blutzuckerspiegel im Körper

Karzinoid: neuroendokriner Tumor, meist im Magen-Darm-Trakt, selten z.B. im Bronchialsystem. Häufig Produktion von Serotonin und vasoaktiven Substanzen.

Karzinoid-Syndrom: Beschwerden, die durch die erhöhten Konzentrationen der verschiedenen Hormone bedingt sind, typischerweise anfallsartige Gesichts- und Oberkörpererrötung (Flush), teils mit Herzklopfen und Schweißausbrüchen, krampfartige Bauchschmerzen und Durchfälle, Herzbeschwerden und Atembeschwerden

Kernspintomographie, Magnetresonanztomographie (MR): Die Kernspintomographie oder Magnetresonanztomographie ist ein bildgebendes Verfahren, welches sich der elektromagnetischen Schwingung von Gewebebestandteilen in einem künstlich erzeugten Magnetfeld bedient. Es stellt mit hoher Auflösung z.B. Strukturen im

Schädelinneren dar und liefert damit präzise Schnittbilder des Gehirns. Ungeeignet ist sie häufig für Patienten mit Herzschrittmachern, für Patienten mit Ängsten und für Menschen, denen nur eine sehr kurze Untersuchungszeit zugemutet werden kann.

latent: stumm, verborgen

lateral: seitlich

Lipom: gutartiger Fettgewebstumor

lokal: örtlich

Lokalisation: der genaue Sitz im Körper

Luteinisierendes Hormon (LH): Hormon der Hirnanhangsdrüse, beeinflusst die Ausschüttung der Sexualhormone

Magnetresonanztomographie: siehe Kernspintomographie

maligne: bösartig

Manifestation: das Erkennbarwerden von Krankheiten

MEN 1-Gen: Gen, dessen Mutation für die Erkrankung MEN 1 verantwortlich ist

Menin: Protein, für dessen Bildung das MEN 1-Gen verantwortlich ist. Die Bildung ist bei einer Mutation des MEN 1-Gens gestört

Metastase: Tochterabsiedlung, weiterer Krankheitsherd, der durch die Verschleppung von krankheitserregendem Material (Tumorzellen, Bakterien) aus einem ursprünglichen Krankheitsherd entsteht. Im engeren Sinne ist damit die Metastase eines bösartigen Tumors gemeint (Fernmetastase: Metastase, die auf dem Blut- oder Lymphweg übertragen wird und fern des ursprünglichen Tumors angetroffen wird). Eine Metastasierung kann hämatogen, d.h. über den Blutweg, oder lymphogen, d.h. mit dem Lymphstrom erfolgen

Minimal-invasive Eingriffe / Operationen: Eingriffe, die in ihrer Auswirkung für den Patienten so gering wie möglich gehalten werden ("Knopflochchirurgie")

Molekulargenetik: ist die Wissenschaft, die die Genetik auf der Ebene der Moleküle erforscht

MR / MRT / MRI: siehe Kernspintomographie, Magnetresonanztomographie

multipel: mehrere verschiedene, mehrfach, an verschiedenen Orten gleichzeitig

Mutation: eine Änderung in der Anzahl, Anordnung oder in der molekularen Sequenz von Genen

Nebenniere: Hormondrüse über der Niere, die u.a. Adrenalin und Cortison produziert

Neoplasien: Neubildungen, Tumoren

Neumutation: isoliert, d.h. zum erstenmal auftretende Mutation bei einem Erkrankten in einer Familie, die keine Familiengeschichte der Erkrankung aufweist

Neurochirurgie: Teilgebiet der Chirurgie, das die Diagnostik und operative Behandlung von Erkrankungen des Nervensystems umfasst. Bei der Mikro-Neurochirurgie werden Eingriffe am Gehirn mit Hilfe eines Operationsmikroskops durchgeführt

Oktreotidscan: Methode zur Darstellung endokriner Tumoren über deren Somatostatinsrezeptoren

Operabilität: so beschaffen, dass man operieren kann

Pankreas: Bauchspeicheldrüse

Parathormon: Nebenschilddrüsenhormon

Parathyreoideae: Nebenschilddrüsen

Pathologie: Lehre von den abnormen und krankhaften Veränderungen im menschlichen Organismus, insbesondere von den Ursachen sowie Entstehung und Entwicklung von Krankheiten und den dadurch hervorgerufenen organischen Veränderungen und funktionellen Auswirkungen

PET: Abkürzung für Positronen-Emissions-Tomographie; Untersuchung, bei der über die Aufnahme einer radioaktiv markierten Substanz und ihren nachfolgenden Stoffwechsel ein Bild des Körpers oder einzelner Abschnitte angefertigt wird. Tumoren und/oder Metastasen weisen meist einen gegenüber gesundem Gewebe erhöhten

Stoffwechsel auf und heben sich dadurch im tomographischen Bild vom gesunden Gewebe ab

Phänotyp: Erscheinungsbild einer Krankheit bei erblichen Erkrankungen, oft als Auswirkung einer Mutation benutzt: Genotyp-Phänotyp-Korrelation

Phäochromozytom: meist vom Nebennierenmark ausgehender Tumor mit vermehrter Produktion von Adrenalin und Noradrenalin. Das Krankheitsbild umfaßt häufig Bluthochdruck, Herzrasen, Kopfschmerzen und Schweißausbrüche.

Positronen-Emissions-Tomographie: siehe PET

postoperativ: nach der Operation (auftretend), einer Operation folgend

Prävention: vorbeugende Maßnahmen

Prolaktin (PRL): Hormon der Hirnanhangsdrüse, beeinflusst indirekt die Ausschüttung der Sexualhormone, die Fruchtbarkeit und bei der Frau die Bildung der Muttermilch

Prolaktinom: Prolaktinproduzierendes Adenom der Hirnanhangsdrüse

Radiatio / Radiotherapie: Behandlung mit Strahlen

Resektion: operative Entfernung von kranken Organteilen

Rezidiv: "Rückfall einer Krankheit", im engeren Sinne ihr Wiederauftreten nach einer erscheinungsfreien Periode

Screening-Untersuchung: systematisches Suchprogramm oder Suchtest, z.B. Blutuntersuchung zur Früherkennung einer Überproduktion bestimmter Hormone

Sekret: von Zellen abgesonderte Flüssigkeit, z.B. Verdauungsekret

Sella turcica: "Türkensattel", Grube der knöchernen Schädelbasis, nimmt die Hirnanhangsdrüse auf

Somatostatinom: Somatostatin produzierender Tumor

Sonographie (Ultraschalluntersuchung): Untersuchungsmethode, bei der Ultraschallwellen durch die Haut in den Körper eingestrahlt werden, wo sie an Gewebs- und

Organgrenzen zurückgeworfen werden. Die zurückgeworfenen Wellen werden von einem Empfänger aufgenommen und mit Hilfe eines Computers in Kurven oder Bilder verwandelt. Es tritt keine Strahlenbelastung auf

sporadisch: nicht erblich, d.h. spontan entstehend

Strahlenbehandlung (Radiotherapie): Anwendung ionisierender Strahlen zu Heilungszwecken. Hierbei werden grundsätzlich sehr viel höhere Strahlendosen notwendig als bei der Anfertigung eines Röntgenbildes zu diagnostischen Zwecken. Man unterscheidet die interne Strahlentherapie ("Spickung" mit radioaktiven Elementen) und die externe Strahlentherapie, bei der der Patient in bestimmten, genau festgelegten Körperregionen von außen bestrahlt wird. Beide Methoden können auch gemeinsam zur Bekämpfung eines Tumorleidens eingesetzt werden. Die Strahlentherapie unterliegt strengen Sicherheitsauflagen, die eine Gefährdung des Patienten vermeiden helfen

Subtotale Resektion: operative Entfernung eines Großteils des Organs

Symptom: Krankheitszeichen

Syndrom: Gruppe von Krankheitszeichen oder Organveränderungen, die für ein bestimmtes Krankheitsbild mit meist uneinheitlicher oder unbekannter Entstehungsursache oder –entwicklung charakteristisch ist

Szintigraphie/Szintigramm: Untersuchung und Darstellung innerer Organe mit Hilfe von radioaktiv markierten Stoffen. In einem speziellen Gerät werden dabei von den untersuchten Organen durch aufleuchtende Punkte Bilder erstellt, die als Schwarzweißbilder z.B. auf Röntgenfilmen ausgegeben werden können. Anhand des Szintigramms kann man auffällige Bezirke sehen und weitere Untersuchungen einleiten.

Teilresektion: operative Teilabtragung oder –entfernung von kranken Organteilen

Therapie: Behandlung einer Krankheit

Thyreotropin (Thyreoida stimulierendes Hormon, TSH): Hormon der Hirnanhangsdrüse, beeinflusst die Ausschüttung der Schilddrüsenhormone

Transplantation: Übertragung von Zellen, Gewebe oder Organen auf ein anderes Individuum oder eine andere Körperstelle

Tumor: unkontrolliert wachsende Zellwucherungen, die im gesamten Körper auftreten können

Tumormarker: Stoffe, deren Nachweis oder genauer gesagt erhöhte Konzentration im Blut einen Zusammenhang mit dem Vorhandensein und/oder dem Verlauf von bösartigen Tumoren aufweisen kann. Diese Tumormarker sind jedoch nicht zwangsläufig mit dem Auftreten eines Tumors verbunden und können in geringen Mengen (Normalbereich) auch bei Gesunden vorkommen. Tumormarker eignen sich besonders für die Verlaufskontrollen von bekannten Tumorleiden. Weniger sind sie als Suchmethode zur Erstdiagnose eines Tumors geeignet.

Ultraschalluntersuchung: siehe Sonographie

VIPom: Tumor, der vasoaktives intestinales Polypeptid (VIP) produziert

Wachstumshormon (GH, Growth hormone, Somatotropin, STH): Hormon der Hirnanhangsdrüse, ist in der Wachstumsphase für das Längenwachstum verantwortlich und beeinflusst u. a. auch den Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel

Zollinger-Ellison-Syndrom: durch gastrinbildende Tumoren bedingtes Erkrankungsbild des Magen-Darm-Trakts mit gesteigerter Gastrinbildung und in der Folge erhöhter Magensäuresekretion und Auftreten von Ulzera, evtl. mit Komplikationen, z.B. Blutungen etc.

Für die Unterstützung bei Gestaltung und
Druck der Broschüre bedanken wir uns bei
der Firma Novartis Pharma GmbH.



Art.-No. 91804 11/2005