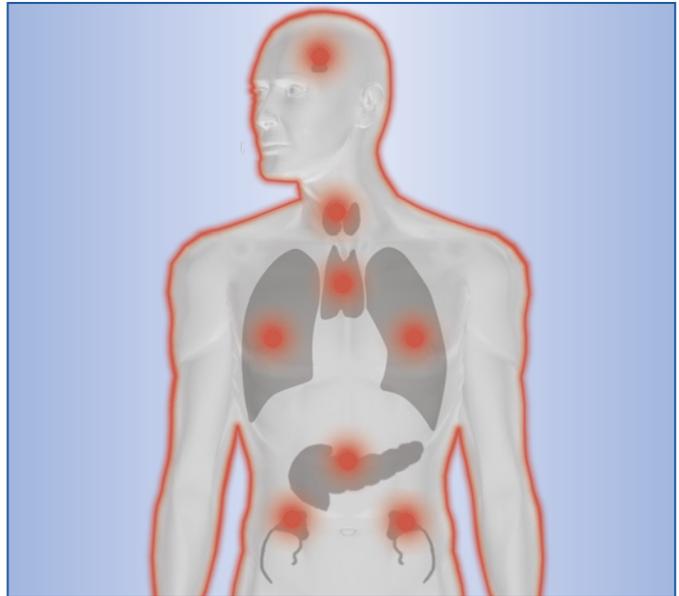


Die Multiple Endokrine Neoplasie

MEN

Ein Ratgeber für Patienten



Herausgegeben von Prof. Dr. med. Ludwig Schaaf,
Helga Schmelzer

Unter Mitarbeit von

P. Brüggmann, H.-G. Dörr, M. Fassnacht, J. Faust, K. Frank-Raue,
P. Goretzki, W. Höppner, E. Jessen, W. Karges, H.-P. Mühlig, J. Pichl,
F. Raue, E. Schäfer, K. Warncke

Redaktionelle Bearbeitung: Christian Schulze Kalthoff

Grafik und Layout: Klaus Dursch

6. vollständig überarbeitete Auflage

Netzwerk Hypophysen- und
Nebennierenerkrankungen e. V.

NETZWERK



Mitglied der ACHSE



Wichtiger Hinweis:

Medizin und Wissenschaft unterliegen ständigen Entwicklungen. Autor, Herausgeber und Verlag verwenden größtmögliche Sorgfalt, dass vor allem die Angaben zu Behandlung und medikamentöser Therapie dem aktuellen Wissensstand entsprechen. Eine Gewähr für die Richtigkeit der Angaben ist jedoch ausdrücklich ausgeschlossen. Jeder Benutzer muss im Zuge seiner Sorgfaltspflicht die Angaben anhand der Beipackzettel verwendeter Präparate und gegebenenfalls auch durch Hinzuziehung eines Spezialisten überprüfen und gegebenenfalls korrigieren. Jede Angabe zu Medikamenten und/oder Dosierung erfolgt ausschließlich auf Gefahr des Anwenders.

© Netzwerk Hypophysen- und Nebennierenerkrankungen e. V.
Waldstraße 53, 90763 Fürth

6. vollständig überarbeitete Auflage

Aktualisiert im November 2017 von Prof. Dr. med. Ludwig Schaaf,
Prof. Dr. med. Karin Frank-Raue und Prof. Dr. med. Friedhelm Raue.



Inhaltsverzeichnis

Vorwort	5
Multiple endokrine Neoplasien	6
• Gemeinsamkeiten der MEN	6
Was ist die multiple endokrine Neoplasie Typ 1 (MEN 1)?	7
Was sind die Hauptbeschwerden bei einer MEN 1 und wie entstehen sie?	10
• Die Nebenschilddrüsen	10
• Die Hirnanhangsdrüse (Hypophyse)	11
• Bauchspeicheldrüse, Magen und Darm	15
Wie wird die MEN 1 diagnostiziert?	21
Vorsorge/Nachsorge von MEN-1-Patienten	24
Wie wird die MEN 1 behandelt?	26
• Endokrine Neoplasie der Nebenschilddrüsen	26
• Endokrine Neoplasie der Hirnanhangsdrüse	28
• Endokrine GEP-Tumore	29
Seelische Belastungen durch MEN 1	30
Versicherungen/Absicherungen	31
Häufige Fragen	32
• Welches Erkrankungsrisiko besteht für meine Verwandten?	32
• Wie häufig sind Screeninguntersuchungen (Verlaufsuntersuchungen) notwendig?	33
• Sollte jemand mit MEN 1 Kinder bekommen?	33
Kinder und MEN 1	36
• Soll ich bei meinem Kind eine genetische Untersuchung bezüglich MEN 1 vornehmen lassen?	36
• Wo kann ich diese Untersuchung durchführen lassen?	36
• Ich habe Angst vor der genetischen Untersuchung	36
• Was passiert, wenn mein Kind Genträger ist?	37
• Wo können die Vorsorgeuntersuchungen durchgeführt werden?	37
• Mein Kind hat große Angst vor den Blutentnahmen Was kann ich tun?	37



Inhaltsverzeichnis

Multiple endokrine Neoplasie Typ 2	38
• Wesentliche prinzipielle Unterschiede zwischen MEN 2 und MEN 1	38
• Beschreibung des Krankheitsbildes	38
• Was ist ein medulläres Schilddrüsenkarzinom?	39
• Wie wird die Vererbbarkeit der MEN 2 geklärt? Was ist eine molekulargenetische Untersuchung?	40
• Wie hängt die Position der Mutation mit dem Krankheitsbild zusammen?	41
• Welche Bedeutung hat der Tumormarker Calcitonin?	42
• Nachsorge und Verlaufskontrollen	42
• Die Nebennieren	44
• Tumore der Nebennieren (Phäochromozytom)	45
• Wann sollte mit den regelmäßigen Untersuchungen bezüglich Nebennierenmark-Tumor und Nebenschilddrüsen-Überfunktion begonnen werden?	46
• Die Nebenschilddrüsen	47
• Eine Schwangerschaft ist geplant, was ist zu beachten?	48
• Die Zukunft	49
Schlusswort	50
Danksagung	50
Autoren	51
Weiterführende Literatur	52
Wörterbuch	54
Das Netzwerk Hypophysen- und Nebennierenerkrankungen e. V.	60



Vorwort

Liebe Leserinnen, liebe Leser,

die vorliegende Informationsbroschüre des Netzwerks für Hypophysen- und Nebennierenerkrankungen e.V. 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.

In dieser neuen Auflage werden auch verstärkt die Besonderheit bei Kindern und Jugendlichen sowie das Krankheitsbild MEN 2 berücksichtigt.

Bei vielen Krankheiten hat sich die Bildung von Selbsthilfegruppen bewährt: Zum einen dienen diese als Forum des Erfahrungsaustauschs, zum anderen als wertvolle psychologische Hilfe.

Wir wünschen dem Ratgeber weite Verbreitung unter Patienten und ihren Ärzten, die mit diesen seltenen Krankheiten 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

München, November 2017



Multiple endokrine Neoplasien

Die multiple endokrine Neoplasie (MEN) gehört zu den autosomal dominant vererbaren Tumor-Syndromen, das heißt, ein erkrankter Elternteil vererbt die Krankheit, statistisch gesehen, an die Hälfte seiner Kinder. MEN beinhaltet die Entwicklung von gutartigen und bösartigen endokrinen, also auf die Hormonproduktion wirkenden Tumoren. Ursache der MEN 1 ist eine Veränderung im MEN-1-Gen, einem Tumorunterdrückungs-Gen, beziehungsweise bei der MEN 2 einer aktivierenden Veränderung im RET-Protoonkogen. Durch gezieltes Einsetzen der molekulargenetischen Untersuchung und der spezifischen Tumormarker (Blutwerte, die auf einen Tumor hinweisen), ist eine Frühdiagnose und gegebenenfalls Heilung der bösartigen Tumore möglich. Erst kürzlich wurde ein dem MEN-1-Syndrom verwandtes Krankheitsbild beschrieben, das MEN-4-Syndrom. Es fand sich unter den klinisch eindeutigen MEN-1-Patienten, die keine MEN-1-Veränderung aufwiesen, jedoch eine Veränderung im Cyclin-abhängigen Kinase-Inhibitor-Gen CDKN1B-Gen, das auf Chromosom 12p13 liegt. Die Diagnostik und die Behandlung der mit MEN 4 verbundenen Tumore erfolgt wie bei MEN-1-Tumoren bzw. bei den nicht-MEN-1-verbundenen gelegentlich auftretenden Tumoren.



Gemeinsamkeiten der MEN

Das Auftreten der verschiedenen Tumore ist sehr unterschiedlich: bei der MEN 1 eine Nebenschilddrüsen-Überfunktion, Bauchspeicheldrüsentumore und ein Hypophysentumor, bei der MEN 2 ein medulläres Schilddrüsenkarzinom, ein Phäochromozytom (ein die Hormone Noradrenalin und Adrenalin produzierender Tumor) und ein primärer Hyperparathyreoidismus (primäre Nebenschilddrüsen-Überfunktion). Nicht jedes betroffene Familienmitglied entwickelt das volle Krankheitsbild im Laufe des Lebens. Sie sind weder hinsichtlich der Ursache noch zeitlich voneinander abhängig, das Auftreten an zwei oder mehreren Stellen im Körper ist jedoch typisch. Die Tumore sind, wie die entsprechenden gelegentlichen Tumore, durch ihren hormonellen Überfunktionszustand charakterisiert. Daneben werden aber auch hormoninaktive Tumore und Veränderungen an nicht hormonproduzierenden Organen beobachtet.

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

Bei der multiplen endokrinen Neoplasie Typ 1 handelt es sich um eine seltene erbliche Erkrankung, bei der mehrere (multiple) Tumore (Neoplasien) hormonproduzierender (endokriner) Organe als auch nichtendokrine Tumore (z. B. Lipome) auftreten können. Endokrine Tumore können prinzipiell überall dort entstehen, wo hormonproduzierendes, nervenähnliches Gewebe im Körper vorhanden ist.

Die MEN 1 ist klinisch durch das Auftreten von Tumoren der Nebenschilddrüsen, der Hirnanhangsdrüse (Hypophyse) und einem Teil der Bauchspeicheldrüse gekennzeichnet. Bei einem MEN-1-Patienten sind typischerweise mindestens zwei dieser Organe betroffen.

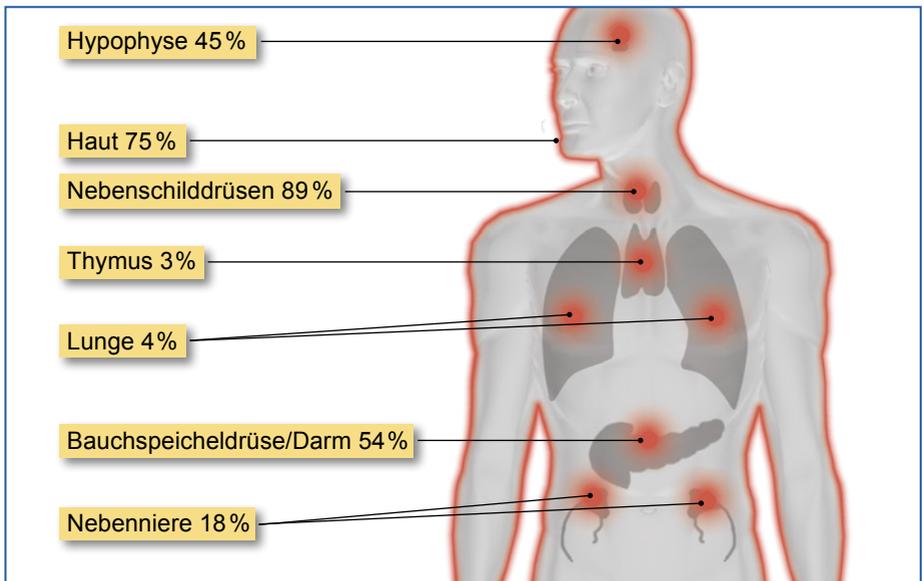
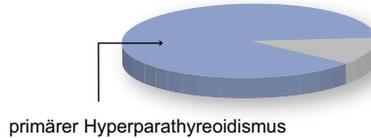


Abbildung 1: Die häufigsten Organbeteiligungen bei MEN 1

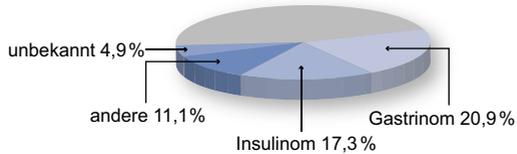
Erkrankung nach Entstehungsort:

Nebenschilddrüse 89,2 %	Bauchspeicheldrüse/Darm 54,2 %	Hypophyse 44,9 %	andere 34,4 %
----------------------------	-----------------------------------	---------------------	------------------

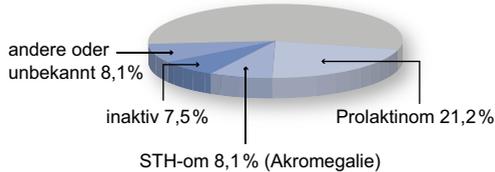
Nebenschilddrüsen 89,2 %



Bauchspeicheldrüse/Darm 54,2 %



Hypophyse 44,9 %



andere 34,4 %

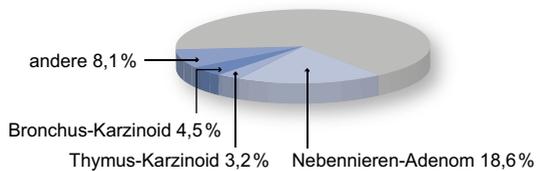


Abbildung 2: Organbeteiligungen bei MEN-1-Syndrom in Deutschland (306 Patienten)

Geschwülste der Nebenschilddrüsen und der Hypophyse sind nahezu immer gutartig. Die Tumore der Bauchspeicheldrüse sind meist benigne (gutartig), können aber auch maligne (bösartig) sein oder im Verlauf entarten. Des Weiteren kommen bei MEN-1-Patienten Geschwülste der Nebennierenrinde, des Thymus, der Bronchien und des Magen-/Darmsystems sowie der Haut (Lipome = Fettgewebstumore oder Angiofibrome = Bindegewebebeschwülste) vor.

Die hormonproduzierenden Tumore verursachen eine Überfunktion des jeweiligen Organs mit dem entsprechenden klinischen Bild (z.B. führt die Überfunktion der Nebenschilddrüsen zu einer vermehrten Ausschüttung von Parathormon mit der Folge eines erhöhtem Calciums im Blut und in der weiteren Folge z.B. zu Nierensteinen und Entkalkung des Knochens).

In der Gesamtbevölkerung kommt eine MEN 1 bei 1–3 von 100.000 Personen vor. 80% der genetisch Betroffenen entwickeln Krankheitssymptome oder entsprechende Laborwertveränderungen vor dem 50. Lebensjahr.

Jeder einzelne der Tumore kann in der Bevölkerung auch unabhängig von einer erblichen Erkrankung vorkommen. Erst das gleichzeitige oder zeitlich versetzte Auftreten von zwei der genannten Neoplasien bei einer Person begründet den Verdacht auf die Diagnose einer MEN 1.

Wenn die Krankheit bei einem oder mehreren Familienangehörigen bereits festgestellt wurde, gilt bei den Angehörigen schon die die Entwicklung eines einzelnen neuroendokrinen Tumors als Anzeichen für die MEN 1.



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

Die Beschwerden sind sehr unterschiedlich und abhängig von dem jeweils erkrankten Organ. Die endokrinen Tumore produzieren in der Regel Hormone im Übermaß. Diese unkontrollierte Mehrproduktion von Hormonen verursacht die unterschiedlichsten Symptome.

In der Regel wachsen endokrine Tumore sehr langsam und die Beschwerden entwickeln sich allmählich und lassen sich lange zurückverfolgen. Abhängig vom betroffenen Organ können verschiedene Beschwerden auftreten.



Die Nebenschilddrüsen

Die Nebenschilddrüsen erkranken bei der MEN 1 am häufigsten. Dort wird die Erkrankung in der Regel auch zum ersten Mal sichtbar. Über 90 % der MEN-1-Patienten entwickeln eine Überfunktion dieser Drüsen.

Üblicherweise gibt es vier Nebenschilddrüsen, die einzeln beidseits oben und unter dem Hinterrand der Schilddrüse angelagert sind. Eine normale Nebenschilddrüse ist ungefähr reiskorn groß. Anzahl, Form, Lage und Größe variieren jedoch beträchtlich. In den Nebenschilddrüsen wird das Parathormon (Nebenschilddrüsenhormon) gebildet und in die Blutbahn abgegeben. Das Parathormon steuert den Calcium- und den Phosphatstoffwechsel im Körper und hält den Calciumspiegel im Blut konstant.

Die autonome (= unregulierte) Überfunktion der Nebenschilddrüsen wird als primärer Hyperparathyreodismus bezeichnet. Es kommt zu einer vermehrten Parathormonausschüttung – bedingt durch eine einzelne vergrößerte Nebenschilddrüse (Adenom) oder durch Vergrößerung aller Nebenschilddrüsen (Hyperplasie). Die Überfunktion verursacht die ständige vermehrte Ausschüttung von Parathormon und den dauerhaften Entzug von Calcium aus den Knochen; die Nieren müssen darüber hinaus das vermehrte Calcium ausscheiden.

Der Patient bemerkt von diesen Veränderungen oft über einen langen Zeitraum überhaupt nichts. Häufig tritt die Veränderung erst durch ein zufällig bestimmtes und erhöht gefundenes Serum-Calcium zutage oder es kommt im Laufe von Jahren zur Ausbildung von Krankheitszeichen.

Am häufigsten sind:

- Depressionen
- Müdigkeit und Abgeschlagenheit
- Nierensteine, Nierenkoliken
- Knochen- und Gelenkschmerzen
- Muskelschwäche
- Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüre
- Bauchspeicheldrüsenentzündung
- chronische Verstopfung
- gesteigertes Durstgefühl
- Osteoporose (Knochenentkalkung)

Die Hirnanhangsdrüse (Hypophyse)

Die Hypophyse ist etwas grösser als ein Kirschkern, ca. 0,6 g schwer und liegt in einer Grube der knöchernen Schädelbasis, der Sella turcica. Sie befindet sich direkt unterhalb der Kreuzungsstelle der Sehnerven und besteht funktionell aus zwei Teilen, dem Vorder- und dem 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 vermehrte Ausschüttung von „Steuerungshormonen“ aus dem Hypophysenvorderlappen führt in der Regel zu einer vermehrten Hormonproduktion durch die gesteuerte Drüse, also beispielsweise bei einer vermehrten Ausschüttung von ACTH (Hormon der Hypophyse, das die Nebennierenrinde steuert) zu einer vermehrten Ausschüttung des Nebennierenrindenhormons Cortisol.

Folgende Hormone werden unter anderem im Hypophysenvorderlappen produziert:

- **ACTH** (Adrenocorticotropes Hormon)
fördert in erster Linie die Ausschüttung von Cortisol, dem körpereigenen Cortison 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, das heißt 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 45% der Patienten mit MEN 1. Die gutartigen Geschwülste, die Adenome der Hirnanhangsdrüse, sind entweder hormonell inaktiv (das heißt, sie schütten keine Hormone aus) oder produzieren eines oder mehrere der genannten Hormone im Übermaß.

Prolaktinproduzierende Adenome, sogenannte Prolaktinome können bei Frauen eine Milchabsonderung aus der Brust außerhalb der Stillzeit sowie Unregelmäßigkeiten oder ein Ausbleiben der Regelblutung verursachen. Bei Männern sind Potenzstörungen oder eine Verminderung des Bartwuchses vor der Pubertät ein typisches Zeichen. Bei Kindern können Kopfschmerzen, Wachstumsstörungen und Sehstörungen in Form von Einschränkungen des Gesichtsfelds vorkommen.

Produziert das Hypophysenadenom vermehrt Wachstumshormon, dann kommt es bei Kindern und Jugendlichen zu einem vermehrten Längenwachstum (Gigantismus). Bei Erwachsenen entsteht eine sogenannte Akromegalie, das heißt 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

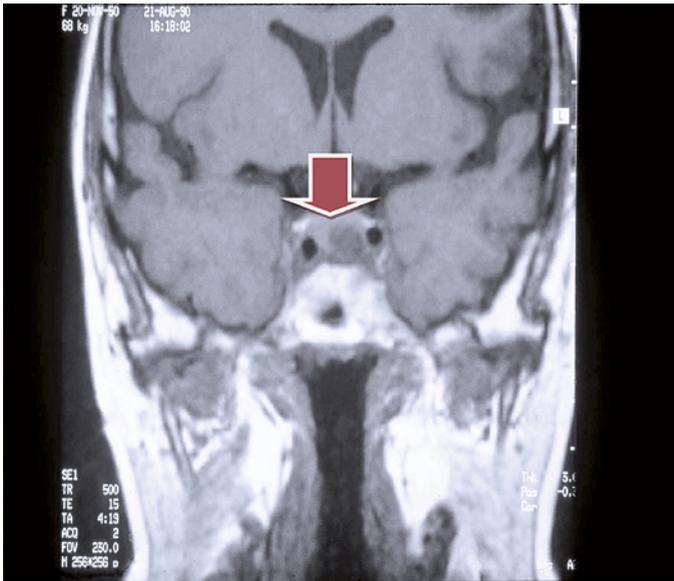


Abbildung 3: Darstellung eines Prolaktinoms im Kernspintogramm



Abbildung 4: Krankheitsbild der Akromegalie

des Kinns. Außerdem können Hitzeunverträglichkeit und Schweißneigung, Bluthochdruck und Gelenkbeschwerden auftreten.

Eine Überproduktion von ACTH verursacht über die vermehrte Ausschüttung von Cortisol durch die Nebennierenrinde ein Cushing-Syndrom.

Neben dem typischen Gesicht (gerötete Wangen, Vollmondgesicht) weisen Gewichtszunahme, Hautveränderungen (besonders breite und rotbläuliche Dehnungsstreifen, dünne Haut), erhöhter Blutdruck, Muskelschwäche und eventuell eine neu aufgetretene Zuckerkrankheit auf dieses Krankheitsbild hin. Ebenfalls häufig sind Zyklusunregelmäßigkeiten und vermehrte Gesichts- und Körperbehaarung bei Frauen.

Produziert das Hypophysenadenom keine Hormone, kann allein das Größenwachstum die Funktion der Hypophyse und die Hormonproduktion der von ihr gesteuerten Drüsen beeinträchtigen.

Störungen der Funktionen von Nebennierenrinde, Schilddrüse, Eierstöcken bzw. Hoden führen zum Ausbleiben der Regelblutung, zur Beeinträchtigung der Potenz, zu einer vermehrten Kälteempfindlichkeit oder zu allgemeiner Müdigkeit und Schwäche. Patienten mit vollständig erloschener Funktion des Hypophysenvorderlappens kann man bisweilen an ihrer typischen alabasterweißen Haut erkennen. Sie werden häufig auch im Sommer nicht braun.

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

Gastro = Magen

Entero = Darm

Pankreas = Bauchspeicheldrüse

Die GEP-Tumore entwickeln sich aus hormonproduzierenden (neuro-endokrinen) Zellen, die in der Bauchspeicheldrüse oder auch in den Schleimhäuten von Magen und Darm vorkommen. Sie haben die Aufgabe, 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.

In der Bauchspeicheldrüse verteilt liegen wie Inseln kleine Gruppen von hormonproduzierenden Zellen, die so genannten Inselzellen. Sie bilden den neuro-endokrinen, den hormonproduzierenden Teil des Pankreas. Die Inseln bestehen aus verschiedenen Zellarten, die verschiedenste Hormone wie Insulin, Somatostatin, Glukagon, Gastrin und VIP (vasoaktives intestinales Polypeptid) produzieren.

GEP-Tumore entstehen bei etwa 54 % der MEN-1-Patienten. In der Mehrheit handelt es sich dabei um Insulinome oder Gastrinome, seltener ist das Auftreten von neuro-endokrinen Karzinomen (frühere Bezeichnung: Karzinoide). Sehr selten sind Glukagone und Somatostatinoide, bei denen es zu einer vermehrten Ausschüttung von Glukagon bzw. Somatostatin kommt. Dies kann zu einem Diabetes mellitus führen. Ebenfalls sehr selten sind VIPome, bei denen zuviel vasoaktives intestinales Polypeptid freigesetzt wird und demzufolge häufig wässrige Durchfälle auftreten.

Die Tumore der Bauchspeicheldrüse, die im Rahmen einer MEN 1 auftreten, dürfen auf keinen Fall mit dem viel häufigeren und sehr bösartigen Krebs (des exokrinen Teils) der Bauchspeicheldrüse (Pankreas-Karzinom) verwechselt werden.

Insulinome

Bei den Insulinomen handelt es sich um Tumore, die 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 einer 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 Fällen können sich diese Symptome bis zur Bewusstlosigkeit, Krampfanfällen und Koma steigern. Alle diese Symptome sind auf eine Unterversorgung des Gehirns mit Zucker zurückzuführen und können auch bei einer Unterzuckerung aus anderen Gründen auftreten.

Gastrinome

Andere neuroendokrine Zellen der Bauchspeicheldrüse oder der Wand des Zwölffingerdarms produzieren das Hormon Gastrin, das die Magensaft- und Magensäureproduktion steigert.

Ein Gastrin-produzierender Tumor (Gastrinom) kann durch Übersäuerung des Magens zu Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüren sowie Durchfällen führen. Werden diese Patienten nicht behandelt, sind schwere Blutungen aus den Geschwüren in den Darm möglich. Dies wird auch als Zollinger-Ellison-Syndrom bezeichnet.

Der Nachweis von Gastrinomen ist häufig schwierig, da sie sehr klein sein können. Gastrinome können auch bösartig sein, einige haben zum Zeitpunkt ihrer Entdeckung bereits Tochterabsiedlungen (Metastasen) gebildet.

Neuroendokrine Karzinome

Neuroendokrine Karzinome (frühere Bezeichnung: Karzinoide) entwickeln sich aus den in der gesamten Schleimhaut von Magen und Darm vorkommenden neuroendokrinen Zellen. Vorzugsweise sind sie im hinteren Dünndarm lokalisiert. Der Wurmfortsatz (Appendix; umgangssprachlich „Blinddarm“), der Magen und der Dickdarm sind weitere bevorzugte Entstehungsorte.

Auch in anderen Organsystemen, z. B. in der Lunge und im Thymus kann es ebenfalls zur Entwicklung von neuroendokrinen Karzinomen kommen.

Bei funktionell inaktiven neuroendokrinen Karzinomen, das heißt neuroendokrinen Karzinomen, 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 Verengung des Dünndarms oder die Verdrängung benachbarter Organe durch den meist langsam wachsenden Tumor zurückzuführen.

Hormonell aktive neuroendokrine Karzinome 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 vermehrt produzierten Hormone zu harmlosen Produkten abbaut. Wenn es allerdings zu Tochterabsiedelungen (Metastasen) des ursprünglichen Tumors in der Leber kommt, entsteht ein sogenanntes Karzinoid-Syndrom (aktuelle Bezeichnung: neuroendokriner Tumor). Die erhöhte Konzentration der Hormone führt zu den typischen Beschwerden für ein **Karzinoid-Syndrom**, die einzeln oder gemeinsam auftreten können, wie z. B.:

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 – das heißt bei über 80 % der Patienten – treten Durchfälle auf.

Es folgen Rötung mit etwa 50 %, Atembeschwerden mit 20 % und schwere Atemnot mit 6 %. Herzbeschwerden („Karzinoidherz“) entwickeln sich sehr langsam und können langfristig bis zu ca. 40 % der Patienten mit einem Karzinoid-Syndrom betreffen. Die ursprünglichen Tumore, die für das Karzinoid-Syndrom verantwortlich sind, liegen meist im Dünndarm (Jejunum, Ileum). Häufig finden sich hier auch mehrere Tumore.

Hormoninaktive Tumore der Bauchspeicheldrüse

In den letzten Jahren werden in bis zu 50% der Fälle von MEN1 auch hormoninaktive Tumore der Bauchspeicheldrüse beschrieben. Diese Tumore fallen im Rahmen der regelmäßigen bildlichen Darstellung der Bauchspeicheldrüse auf, z.B. beim endoskopischen Ultraschall des Bauches, beim Computer(CT)- oder Kernspintomogramm (MRT). Da die Zellen dieser Tumore neuroendokrinen Ursprungs sind, können sie Substanzen wie pankreatisches Polypeptid (PP) oder Chromogranin A produzieren. Diese Substanzen verursachen jedoch keine als direkte Krankheitszeichen fassbaren Beschwerden, lassen sich aber in begrenztem Ausmaß als „Tumormarker“ (Blutwert, der auf einen Tumor hinweist) nutzen. Problematisch bei diesen hormoninaktiven Tumoren der Bauchspeicheldrüse ist, dass sie auch bösartig sein können. Zur operativen Therapie wird ab einer Größe von 2–3 cm geraten. Ein Kriterium, das die Entscheidung des Operationszeitpunktes beeinflussen könnte, ist die Verlaufsbeobachtung: Kleine Tumore, die über Jahre konstant in ihrer Größe bleiben, könnten zunächst weiter beobachtet werden. Bei der Entscheidung über den Operationszeitpunkt und das Ausmaß der Operation muss sorgfältig zwischen verschiedenen Gesichtspunkten abgewogen werden: Einerseits besteht ein allgemeines und spezielles Operationsrisiko (Komplikationen während der OP, Fistelbildungen nach der Operation) und Langzeitfolgen (z. B. Mangel an Verdauungsenzymen und Insulin). Andererseits ist das Risiko des Tumors gegeben, bösartig zu sein und unter Umständen Tochtergeschwülste zu verursachen.

Insgesamt sind die hormoninaktiven Pankreastumore, auch wenn sie bösartig sind, langsam wachsend und auch im Stadium der Metastasierung über Jahre ohne Beeinträchtigung der körperlichen Lebensqualität.

Andere Tumore

Nebennierentumore kommen ca. bei jedem fünften MEN-1-Patienten vor. Meistens sind diese Tumore nicht funktionell, das heißt nicht hormonproduzierend, aber das Spektrum beinhaltet auch Cortisol-produzierende Tumore mit Entstehung eines Cushing-Syndroms oder Noradrenalin- und Adrenalin-produzierende Tumore, so genannte Phäochromozytome.

Die Wahrscheinlichkeit, dass Nebennierentumore bösartig sind, ist sehr klein. Dennoch bedarf es einer genauen Diagnostik (Hormonuntersuchungen und Bildgebung), um individuell festzulegen, bei welchen Tumoren eine Operation notwendig ist.

Hauttumore

Das sogenannte **Lipom** ist ein gutartiger Tumortyp, den man häufig bei Menschen mit MEN 1 antrifft. Diese oft pflaumengroße Fettgewebsgeschwulst entwickelt sich unter der Haut. Lipome verursachen meist keine Beschwerden und können auf Wunsch durch eine einfache kosmetische Operation entfernt werden. Lipome treten auch in der Allgemeinbevölkerung recht häufig auf. Ausserdem können auch andere Hauttumore wie z. B. Angiome und Fibrome im Rahmen der Erkrankung vorkommen. 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.

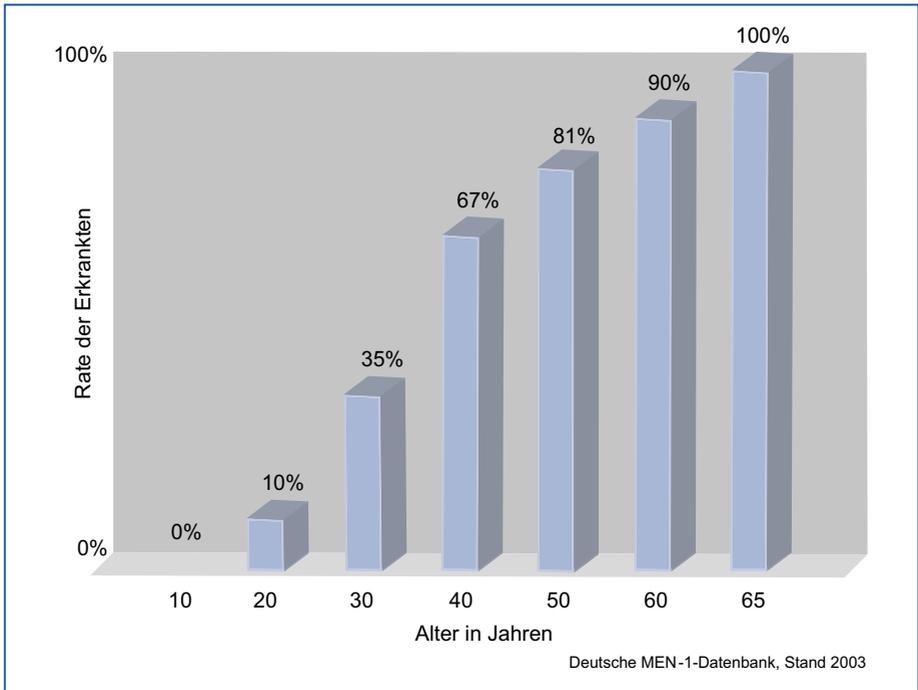


Abbildung 5: MEN 1 – Altersabhängige Erkrankungswahrscheinlichkeit

Das Schaubild zeigt den zunehmenden Prozentsatz der mit Tumoren erkrankten Mutationsträger in den verschiedenen Altersstufen

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 vier 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.

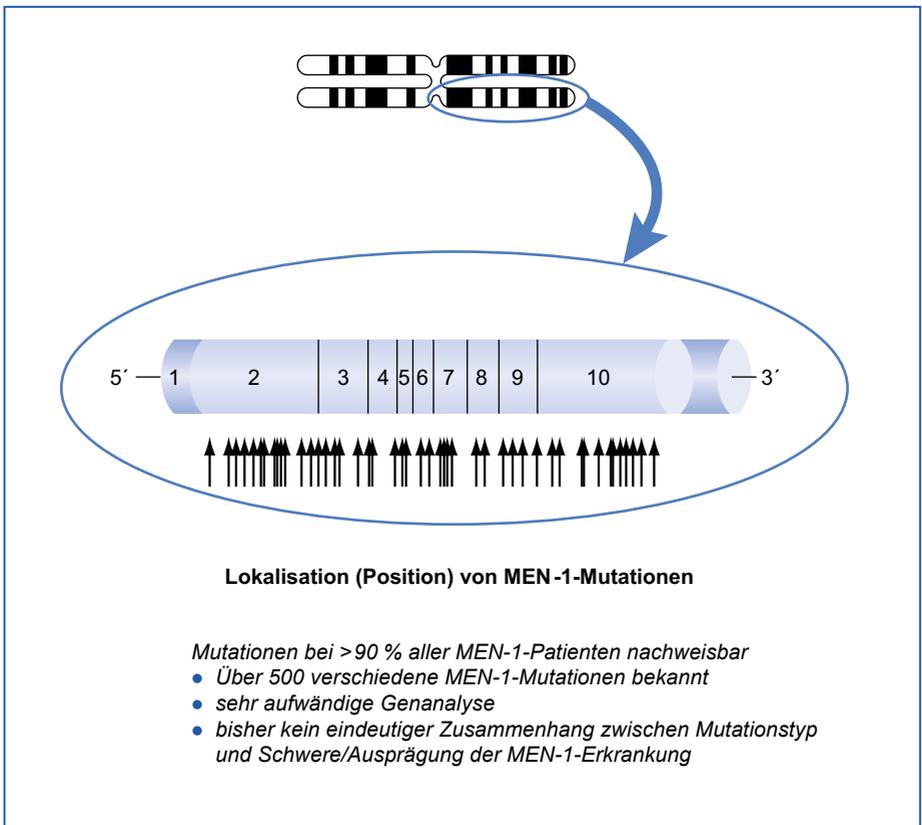


Abbildung 6: Das MEN-1-Gen (auf Chromosom 11)

Ursache für die Entwicklung der verschiedenen Tumore bei der MEN 1 ist eine Veränderung (Mutation) im MEN-1-Gen. Dieses Gen kodiert für ein Protein (Menin), welches für die Regulation des Wachstums der Zelle verantwortlich ist. Eine Mutation im MEN-1-Gen führt zu einem nicht funktionierenden Protein, das seiner Aufgabe, das Wachstum zu bremsen (Tumorsuppressor), nicht mehr nachkommen kann. Die Zelle wächst unreguliert, es entsteht ein Tumor. Es sind bisher über 500 verschiedene Mutationen im MEN-1-Gen bekannt, die zu einem MEN-1-Syndrom führen.

Seit Mitte 1997 steht ein Gentest, der die Mutationen im MEN-1-Gen nachweisen kann, zur Verfügung. Mit diesem Gentest können Patienten mit Verdacht auf MEN 1 untersucht werden. Dadurch kann die Verdachtsdiagnose beim betroffenen Patienten eindeutig gesichert werden. Darüber hinaus besteht die Möglichkeit, bei Familienangehörigen die Genträgerschaft bzw. die Nicht-Genträgerschaft und damit das Risiko eine MEN-1-Erkrankung zu bekommen bzw. nicht zu bekommen, eindeutig zu beschreiben. Eine ausführliche ärztliche Beratung ist vor der Durchführung des genetischen Tests notwendig.

Seit dem 1.2.2010 ist in Deutschland ein Gendiagnostikgesetz in Kraft gesetzt. Zweck dieses Gesetzes ist es, eine Benachteiligung auf Grund genetischer Eigenschaften zu verhindern. Eine schriftliche Einwilligung der eventuell zu untersuchenden Person ist vor der genetischen Untersuchung immer erforderlich. Bevor die Person unterschreibt, ist der die genetische Untersuchung veranlassende Arzt verpflichtet, den betroffenen Patienten über Wesen, Bedeutung und Tragweite der genetischen Untersuchung aufzuklären. Der untersuchte Patient kann jederzeit seine Einwilligung widerrufen und das Untersuchungsergebnis vernichten lassen. Andererseits umfasst die Beratung auch die Empfehlung, Verwandten 1. Grades, also Eltern, Geschwistern oder Kindern die Information weiterzugeben und eine entsprechende genetische Beratung wahrzunehmen. 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 beeinflussen. 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) von der zu untersuchenden Person an ein Speziallabor gesandt (Adressen über die Deutsche MEN-1-Datenbank erhältlich). Je nach Untersuchungsmethode und Auswahl der untersuchten Patientengruppe liegt die Wahrscheinlichkeit, eine Mutation in einer MEN-1-Familie festzustellen, zwischen 70 und 100 Prozent. Der Nachweis einer Mutation bei einem erkrankten MEN-1-Patienten vereinfacht weitere Tests bei Verwandten sehr. Viele Verwandte können sich dann gezielt und gleichzeitig testen lassen. Wird bei ihnen die für ihre Familie erkannte MEN-1-Mutation nicht nachgewiesen, haben sie kein Risiko, eine MEN-1-Erkrankung zu bekommen. Die Ungewissheit hat ein Ende und künftig sind weitere MEN-1-Tests überflüssig.

Die genetische Untersuchung mit Feststellung einer Mutation im MEN-1-Gen kann also bei Verwandten das Vorliegen einer MEN1 bereits anzeigen, bevor ein Organ erkrankt ist.

Andererseits können nichtbetroffene Familienangehörige sicher als Träger der Erb-anlage ausgeschlossen werden.

Ist in einer Familie oder im Einzelfall keine Mutation nachweisbar (selten), bedeutet dies aber nicht 100-prozentig, 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 mit den derzeit zur Verfügung stehenden Methoden nicht nachweisbar ist. Es müssen dann wie in Zeiten vor dem Gentest im Rahmen der Familienuntersuchung die einzelnen Hormontests bei allen potenziell betroffenen Familienmitgliedern in jährlichen Abständen durchgeführt werden.



Vorsorge/Nachsorge von MEN-1-Patienten

Bei MEN-1-Patienten und bei Personen mit der entsprechenden Erbanlage werden regelmäßige Früherkennungsuntersuchungen im Hinblick auf möglich Organerkrankungen empfohlen. Rechtzeitig erkannte Neoplasien können erfolgreich behandelt, das Auftreten von schwerwiegenden Symptomen kann verhindert werden.

Das Suchprogramm umfasst regelmäßige Blutuntersuchungen, um eine Überproduktion von Hormonen zu erkennen, sowie bildgebende Untersuchungen (Ultraschall = Sonographie, CT und MRT, eventuell PET = Positronen-Emissions-Tomographie).

Da sich bei Betroffenen unterschiedliche Tumore im Lauf der Zeit neu entwickeln können, sind Verlaufsuntersuchungen bereits ab dem 10. Lebensjahr an über das ganze Leben hin notwendig.

Der Einsatz und die Häufigkeit der Durchführung weiterer diagnostischer Verfahren ist individuell unterschiedlich. Welche Untersuchungen durchgeführt werden müssen und wie oft, entscheidet der behandelnde Arzt nach dem Verlauf und den vorliegenden Laborwerten. Da die Beurteilung der Ergebnisse eine umfangreiche Erfahrung im Management von MEN-1-Patienten voraussetzt, sollten die Untersuchungen am besten unter der Regie/in Abstimmung mit einem in diesem Krankheitsbild erfahrenen Endokrinologen erfolgen.

Tumore	Alter ab Beginn (Jahre)	Biochemie, jährlich	Bildgebung
Nebenschilddrüsen	8	Serumcalcium, PTH	PTH, bei Rezidiv: Ultraschall, Nebenschilddrüsen-Szintigramm bei Bedarf
Bauchspeicheldrüse	20	Gastrin	Endosonographie, MRT
- Gastrinom	20	Nüchtern-BZ, Insulin	CT, PET-CT alle 1–2 Jahre
- Insulinom	5		
- sonstige	>10	CGA, PP, Glukagon, VIP	
Hypophyse	5	PRL, IGF1	MRT alle 3 Jahre
Nebennieren	>10	funktionell meist inaktiv	MRT/CT jährlich
Thymus, Bronchialkarzinoid	15	funktionell aktiv	CT/MRT alle 2 Jahre

MEN = Multiple endokrine Neoplasie, *PTH* = Parathormon, *BZ* = Blutzucker, *CGA* = α -Untereinheit der Glykoprotein hormone, *PP* = pankreatisches Polypeptid, *VIP* = vasoaktives intestinales Peptid, *PRL* = Prolaktin, *IGF1* = „insulin-like growthfactor 1“, *PET* = Positronenemissionstomographie

Tabelle 1: Screening bei MEN1 nach [1]

Wie wird die MEN 1 behandelt?

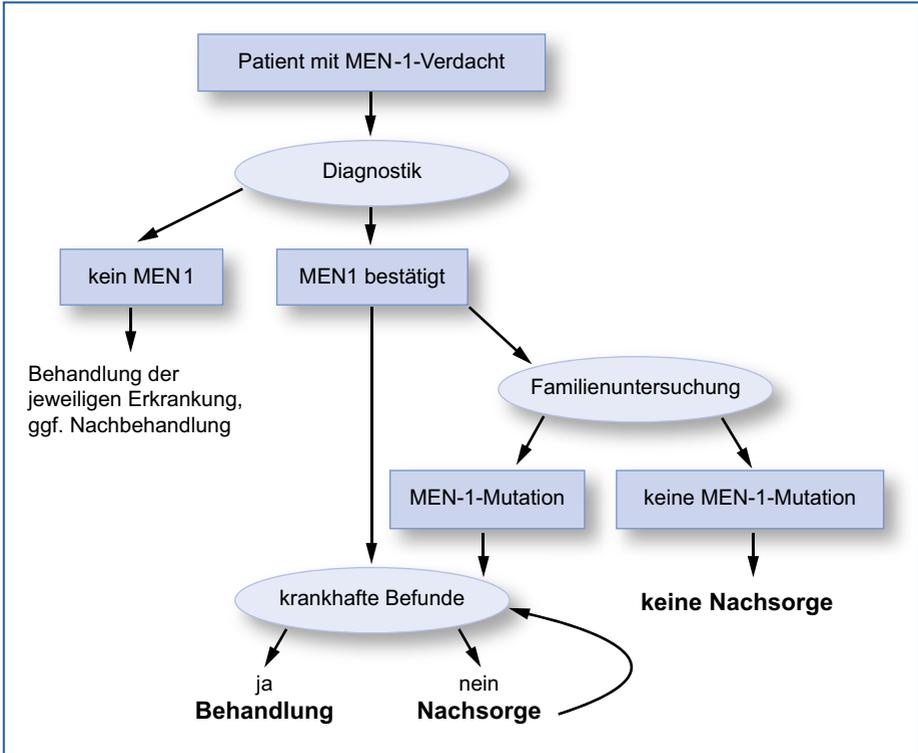


Abbildung 7: MEN 1 – Praktisches Management

Endokrine Neoplasie der Nebenschilddrüsen:

Chirurgisch

In der Regel sind beim MEN-1-assoziierten primären Hyperparathyreoidismus alle vier 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.

Beim Vorliegen eines primären Hyperparathyreoidismus (sowohl Calcium als auch Parathormon im Blut erhöht) besteht häufig eine Operationsindikation.

Die Operation sollte einem erfahrenen endokrinen Chirurgen in einem Zentrum vorbehalten sein, wo auch Nebenschilddrüsengewebe tiefgefroren aufbewahrt werden kann und zwar aus verschiedenen Gründen:

Da sämtliches Nebenschilddrüsengewebe erkrankt ist, bedarf es einer möglichst radikalen Entfernung, andererseits sollte aber auch genügend Gewebe belassen werden, um einen normalen Calciumstoffwechsel zu garantieren.

Wenn zu viel erkranktes Gewebe im Halsbereich belassen wird, kommt es in einem hohen Prozentsatz der Fälle zu einer Wiedererkrankung (Rezidiv), die nur unter erschwerten Bedingungen und komplikationsbelastet zu behandeln ist.

Dies gilt es bei der Operation zu berücksichtigen. 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.

Daraus ergeben sich für die Praxis folgende bewährte Operationsmethoden:

- Die sogenannte subtotale Nebenschilddrüsenentfernung mit Belassen eines etwa normal großen Restes von Drüsengewebe mit zusätzlicher Entfernung der Thymsdrüse vom Halsschnitt aus (transcervicale Thymektomie). Ein Teil des entnommenen Nebenschilddrüsengewebes sollte tiefgefroren aufbewahrt werden (kryokonserviert), um es im Bedarfsfall wieder auftauen und wieder in den Körper einpflanzen zu können.
- Die totale Entfernung des Nebenschilddrüsengewebes im Halsbereich mit zusätzlicher transcervicaler Thymektomie und gleichzeitiger Einpflanzung von Teilen des entnommenen Drüsengewebes in die Unterarmmuskulatur (alternativ in den oberflächlichen Halsmuskel). Zusätzlich sollte auch in diesem Fall 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 Nebenschilddrüsengewebe in die Unterarm- (oder Hals-)muskulatur bleibt die körpereigene Produktion von Parathormon erhalten. Bei erneuter Vergrößerung des Gewebes mit Überproduktion von Parathormon (Rezidiv) könnte man das Gewebe meist relativ einfach entfernen.



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:

Somatostatinanaloge, z. B. Sandostatin LAR® (Octreotid) oder Somatuline® Autogel (Lanreotid), welche die Produktion von Wachstumshormon und anderen Hormonen hemmen. Sie werden in der Regel als Depotpräparate in Monatsabständen gespritzt. Ein neues Medikament ist Somavert® (Pegvisomant), welches die Wachstumshormon-Rezeptoren blockiert. Durch das Blockieren der Rezeptoren verhindert der Wirkstoff, dass das Wachstumshormon seine Wirkung entfaltet. Somavert® wird bei Patienten angewendet, die auf die Behandlung mit Somatostatin-Analoga nicht gut ansprechen.

Chirurgisch

ACTH-produzierende und hormoninaktive Hypophysentumore sprechen kaum auf die aktuell verfügbaren Medikamente an. Aus diesem Grund erfolgt die operative Entfernung, wenn dies medizinisch notwendig ist. Dies gilt regelhaft für die ACTH-produzierenden Tumore und für Tumore, die aufgrund der Größe Symptome (z. B. Sehstörungen) verursachen. Zusätzlich gilt die Operation in vielen Zentren noch als Therapie der ersten Wahl bei Wachstumshormon-produzierenden Tumoren. In jedem Fall muss auch hier die Operation an einem spezialisierten Hypophysenzentrum erfolgen.

Bestrahlung

Bei einzelnen Tumoren, die operativ und medikamentös nicht zu kontrollieren sind, besteht die Indikation zur Bestrahlung. Die genaue Indikation sollte fachübergreifend (z. B. Endokrinologe, Neurochirurg und Strahlentherapeut) gestellt werden.



Endokrine GEP-Tumore:

Chirurgisch

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

Medikamentös

Gastrinom:

Z. B. Pantozol oder Omeprazol, welches die Produktion der Magensäure vermindert und damit der Entstehung und dem weiteren Wachstum von Geschwüren entgegenwirkt.

Insulinom:

Somatostatinanaloga (siehe vorherige Seite); Diazoxid kann Unterzuckerungen verhindern.

Neuroendokrine Karzinome (Karzinoide):

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

Hormoninaktive Tumore des Pankreas:

Operation, wenn sinnvoll; Somatostatin-Analoga, andere Medikamente; nuklearmedizinische Therapieverfahren.

Viele GEP-Tumore lassen sich mit einer Somatostatin-basierten Bildgebung (z. B. Octreoscan, DOTA-TOC) nachweisen. Wenn eine deutliche Aufnahme der radioaktiven Substanz vorliegt, kann dies häufig auch therapeutisch genutzt werden.

Nebennierentumore:

Wie oben aufgeführt, muss die Indikation zu einer Operation individuell gestellt werden. Die Operation sollte in einem spezialisierten Zentrum je nach Größe und Verdacht auf Bösartigkeit minimal-invasiv („Schlüssellochchirurgie“) oder offen (z. B. Bauchschnitt) erfolgen.



Seelische Belastungen durch MEN 1

Die Anlage für die Entwicklung verschiedener Tumore in unterschiedlichen Organen wie bei der MEN-1-Erkrankung ist nicht nur eine Bedrohung für die verschiedenen Organe und den gesamten Körper, sondern auch eine schwere Belastung für die Psyche des Patienten. Vielerlei Ängste bestimmen häufig das Leben der Betroffenen: Ängste zu erkranken, Ängste 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 Erkrankten ist somit eine sehr wichtige und komplexe Aufgabe. In besonderer Weise gilt dies für MEN-1-Patienten, bei denen schon körperliche Beschwerden aufgetreten sind. Im Idealfall bilden menschliche Zuwendung, fachliches Können, aber auch Aufrichtigkeit die Grundlagen. Auf ihnen lässt sich eine Vertrauensbasis errichten, 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, vor allem der Möglichkeiten des Internets, ermöglicht es vielen Betroffenen, 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 besondere Aspekte, insbesondere Behandlungsmöglichkeiten, aufzusuchen. Andererseits ist ein Wechsel des betreuenden Arztes nur anzuraten, wenn hiermit wirklich eine Verbesserung der Betreuung verbunden ist. Die MEN-1-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.



Versicherungen/Absicherungen

Versicherungsfragen können MEN-1-Patienten große 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.

Im Gendiagnostikgesetz, das seit dem 1.2.2010 gilt, ist geregelt, dass kein Versicherer von Versicherten weder vor noch nach Abschluss des Versicherungsvertrages die Vornahme genetischer Untersuchungen oder die Mitteilung von Ergebnissen aus bereits vorgenommenen genetischen Untersuchungen verlangen darf. Allerdings gilt dies nicht für Lebensversicherungen, Erwerbsunfähigkeitsversicherungen und Pflege Rentenversicherungen, wenn eine Leistung von mehr als 300 000 Euro oder mehr als 30 000 Euro Jahresrente vereinbart wird.

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.

Häufige Fragen

Welches Erkrankungsrisiko besteht für meine Verwandten?

Der Erbgang bei MEN 1 ist autosomal dominant, das heißt, ein erkrankter Elternteil vererbt das mutierte MEN-1-Gen statistisch gesehen an die Hälfte seiner Kinder. In der Praxis kann dies aber bedeuten, dass alle Kinder eines kranken Elternteils gesund oder alle krank sein könnten. Nicht betroffene Kinder, das heißt Kinder, die das mutierte 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. 8) zeigt drei Generationen einer Familie mit MEN 1. Die Großmutter (Nr. 1) ist erkrankt und hat die Erkrankung an zwei ihrer vier Kinder vererbt.

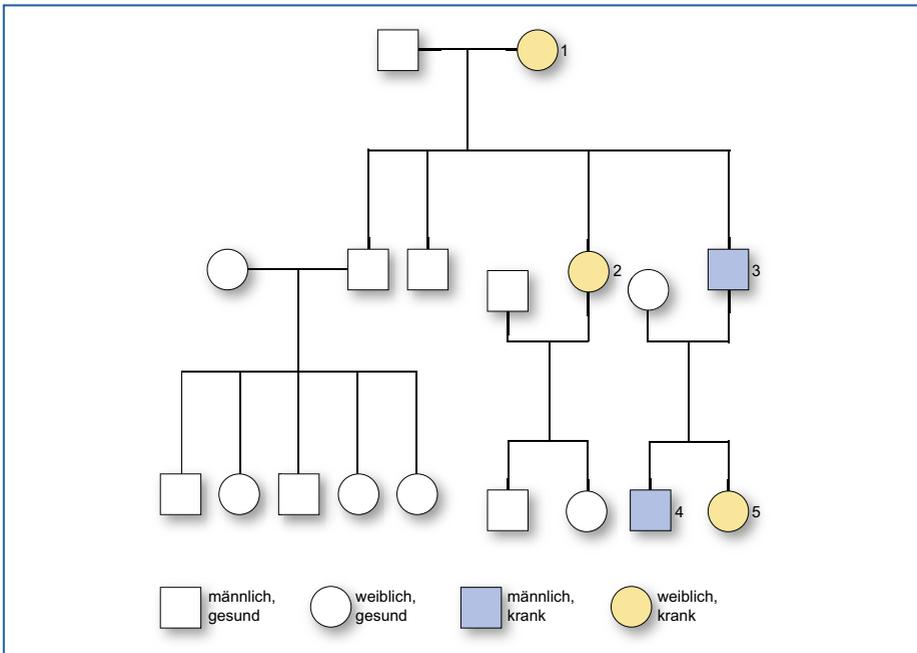


Abbildung 8: Beispiel einer MEN-1-Familie

Ein gesunder Sohn hat immer gesunde, hier fünf Nachkommen. Eine erkrankte Tochter (Nr. 2) hat zwei gesunde Kinder, ein erkrankter Sohn (Nr. 3) hat zwei erkrankte Kinder (Nr. 4 und 5).

Wie häufig sind Screeninguntersuchungen (Verlaufsuntersuchungen) notwendig?

Ein Genträger für MEN 1 entwickelt mit großer Wahrscheinlichkeit im Laufe seines Lebens eine oder mehrere endokrine Neoplasien. Im Durchschnitt wird die klinische Erscheinung der Krankheit erst im Alter von etwa 40 Jahren festgestellt. Mit Früherkennungsuntersuchungen, das heißt regelmäßigen, jährlichen, ärztlichen Kontrolluntersuchungen, sogenannte Screeninguntersuchungen, sollte im Kindes- und Jugendalter begonnen werden, da in seltenen Fällen bereits im frühen Jugendalter erste endokrine Tumore aufgetreten sind. Die Blut- und Ultraschalluntersuchungen sollten jährlich, die anderen apparativen Untersuchungen (z. B. Kernspintomographie, Computertomographie) in größeren Abständen wiederholt werden.

Bei auffälligen Laborergebnissen muss das weitere Vorgehen entsprechend angepasst erfolgen (häufigere und zusätzliche spezielle Untersuchungen).

Sollte jemand mit MEN 1 Kinder bekommen?

Wenn Sie an einem MEN-1-Syndrom erkranken 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 sicheren Vorhersage des MEN-1-Schweregrads eines Kindes herangezogen werden. MEN 1 ist eine Erkrankung, die sich gewöhnlich erst beim Erwachsenen entwickelt. Die Behandlung erfordert zwar eine regelmäßige Überwachung und verursacht unter Umständen beträchtliche Kosten, hindert aber nicht an einem aktiven, produktiven Leben.

Unbehandelte Prolaktin-produzierende Tumore 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.

Beispiel: Praktisches Vorgehen bei einer MEN-1-Familie

Erkrankt ein Patient im Laufe des Lebens an zwei oder mehr der oben erwähnten endokrinen Tumore 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, Abbildung 9) wurde im Alter von 34 Jahren an den Nebenschilddrüsen wegen einer Nebenschilddrüsen-Überfunktion (primärer Hyperparathyreoidismus) erfolgreich operiert. Vor der Operation litt er unter immer wieder auftretenden Nierensteinen, nach der Operation war er über sieben Jahre beschwerdefrei bis zum erneuten Auftreten von Nierensteinen. Ein erhöhter Serum-Calciumspiegel und erhöhter Serum-Parathormonspiegel erhärteten die Verdachtsdiagnose einer erneut aufgetretenen Nebenschilddrüsen-Überfunktion (Rezidiv). Da er zusätzlich immer wieder

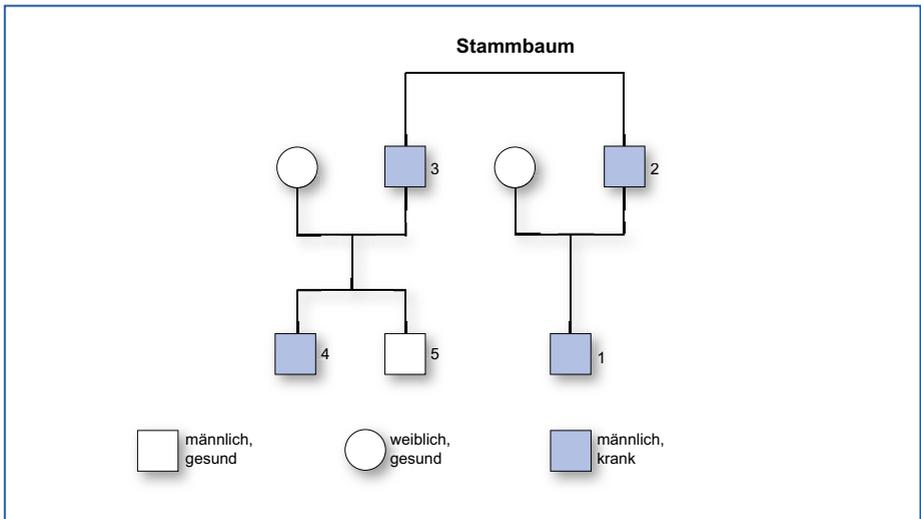


Abbildung 9: Beispiel einer MEN-1-Familie

von Zwölffingerdarmgeschwüren berichtete, erfolgte eine entsprechende Abklärung, die einen deutlich erhöhten Gastrinspiegel, eine deutlich erhöhte Magensaftausschüttung und einen kleinen Tumor in der Wand des Zwölffingerdarms zeigte. Die Diagnose lautete jetzt zusätzlich Gastrinom. Die Nebenschilddrüsen-Überfunktion 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 MEN-1-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 des Parathormonspiegels beim Onkel erbrachte die vermutete Diagnose Nebenschilddrüsen-Überfunktion. Bei ihm war ebenfalls die Mutation nachweisbar. Eines (Nr. 4) seiner zwei 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-Tumore entwickeln wird. Regelmäßige (jährliche) Untersuchungen sind notwendig. Der genetisch nicht betroffene jüngere Bruder (Nr. 5) hat im Vergleich zur Normalbevölkerung kein erhöhtes Risiko, an einer MEN 1 zu erkranken und braucht keine weiteren Untersuchungen.



Kinder und MEN 1



Soll ich bei meinem Kind eine genetische Untersuchung bezüglich MEN vornehmen lassen?

Asymptomatische Verwandte ersten Grades eines bekannten Trägers einer MEN-1-Mutation (MEN-1-Veränderung) sollten gemäß den aktuellen Leitlinien unbedingt hinsichtlich der Mutation untersucht werden. Die Mutationsanalyse sollte möglichst früh erfolgen, da manche Kinder schon im Alter von fünf Jahren Tumore entwickeln können. Letztlich sollte die Entscheidung, wann ein Gentest durchgeführt wird, nach eingehender Beratung erfolgen. Hierfür ist auch ein Kontakt zur Selbsthilfegruppe zu empfehlen.



Wo kann ich diese Untersuchung durchführen lassen?

Sie wird normalerweise in einem Labor für genetische Untersuchungen durchgeführt. In der Regel ist dafür eine Blutuntersuchung erforderlich. Ihr Arzt kann Sie beraten, wie und wo Sie die Untersuchung durchführen lassen können. Nach dem Gendiagnostikgesetz erhalten Sie bereits vorher eine ausführliche genetische Beratung durch einen Arzt, der mit genetischen Untersuchungen vertraut ist. Über das Ergebnis werden Sie dann in einem gesonderten Termin ausführlich beraten.



Ich habe Angst vor der genetischen Untersuchung – ist es nicht unter Umständen besser, gar nicht zu wissen, dass mein Kind Genträger ist? Die Diagnose würde unsere Familie massiv belasten, und häufig treten Tumore doch erst im Erwachsenenalter auf.

Ihre Angst bezüglich der genetischen Untersuchung ist verständlich. Viele Eltern haben Angst, dass eine Diagnose dann „wie ein Damoklesschwert“ über ihnen hängt und sie und ihr Kind über Jahre belastet, obwohl in jungen Jahren noch gar keine Probleme auftreten. Doch bei der MEN 1 ist ein frühzeitiger genetischer Test sehr wichtig: zum einen können Tumore bereits im Kindesalter auftreten. Diese sind viel besser behandelbar, wenn sie frühzeitig erkannt werden. Mutationsträger sollten daher in ein Vorsorgeprogramm eingeschlossen werden, um mögliche gesundheitliche Schäden/Tumore frühzeitig zu erkennen und zu behandeln. Zum anderen ist es für eine Familie natürlich entlastend, wenn frühzeitig festgestellt wird, dass das Kind kein Genträger ist.



Was passiert, wenn mein Kind Genträger ist?

Wenn Ihr Kind Mutationsträger ist, sollten regelmäßige Vorsorgeuntersuchungen stattfinden, um mögliche Tumore frühzeitig zu erkennen. In der Regel sind Tumore, die früh erkannt werden und entsprechend klein sind, deutlich besser behandelbar als Tumore in einem fortgeschrittenen Stadium. Bei Mutationsträgern sollte mindestens einmal jährlich eine Blutuntersuchung erfolgen. Bildgebende Untersuchungen (Kernspintomographie der Hirnanhangsdrüse, Ultraschalluntersuchungen, gegebenenfalls bildgebende Untersuchungen des Brust- und Bauchraums) werden in der Regel alle 1–3 Jahre durchgeführt. Die Vorsorgeuntersuchungen sollten lebenslang erfolgen, da Tumore in jedem Alter auftreten können.



Wo können die Vorsorgeuntersuchungen durchgeführt werden?

Ein Teil der Untersuchungen kann sicherlich durch den Kinderarzt durchgeführt werden. Aufwändigere Untersuchungen finden in der Regel in einer Kinderklinik statt. Ihr Kinderarzt berät Sie gerne, an wen Sie sich wenden können.



Mein Kind hat große Angst vor den Blutentnahmen – Was kann ich tun?

Für viele Kinder und Familien gehen die Blutuntersuchungen mit Angst und Stress einher. Eine lokal betäubende Salbe kann vor dem Einstich aufgetragen werden, um Schmerzen zu minimieren. Die Blutuntersuchung sollte gerade bei kleinen Kindern von einem Kinderarzt durchgeführt werden, der Erfahrung bei der Blutabnahme für diese Patientengruppe hat.

Multiple endokrine Neoplasie Typ 2

Wesentliche prinzipielle Unterschiede zwischen MEN 2 und MEN 1

Im Unterschied zum MEN-1-Syndrom äußert sich das MEN-2-Syndrom durch das medulläre Schilddrüsenkarzinom (= C-Zell-Karzinom). Dabei handelt es sich um eine von bestimmten spezialisierten Zellen (C-Zellen) ausgehende Form von Schilddrüsentumoren. Das medulläre Schilddrüsenkarzinom kann sich schon im frühen Kindesalter entwickeln. Eine molekulargenetische Untersuchung mit Feststellung der Genträgerschaft erlaubt eine frühe Diagnose und Therapie. Damit ist dann auch die Heilung der MEN-2-Patienten vom medullären Schilddrüsenkarzinom möglich. Weitere im Laufe des Lebens auftretende gutartige Tumore der MEN 2 wie Nebennierenmark-Tumore und Tumore der Nebenschilddrüse werden durch regelmäßige Untersuchungen erkannt und behandelt.

Beschreibung des Krankheitsbildes

Die **MEN 2** kann in verschiedenen Varianten auftreten: Die MEN 2A ist die häufigste und durch das gemeinsame Auftreten von C-Zell-Karzinom, Nebennierenmarktumoren (Phäochromozytome) und einer Nebenschilddrüsen-Überfunktion (primärer Hyperparathyreoidismus, pHPT) gekennzeichnet. Bei der erblichen Form der Erkrankung sind potenziell alle C-Zellen, Nebennierenmarks-Zellen und Nebenschilddrüsen-Zellen verändert. Dies führt oft zu multifokalen, das heißt mehrere Krankheitsherde betreffenden C-Zell-Karzinomen, beidseitigen Phäochromozytomen oder Mehrdrüsenenerkrankung der Nebenschilddrüsen. Die Kenntnis des erblichen Risikos ermöglicht durch gezielte Untersuchungen eine frühzeitige Diagnostik und Heilung des medullären Schilddrüsenkarzinoms, durch frühzeitige Operation Vermeidung von Hochdruckkrisen mit möglichem tödlichem Ausgang beim Phäochromozytom bzw. Vermeidung von Nierensteinen bei der Nebenschilddrüsen-Überfunktion.

Es sind verschiedene Varianten der **MEN 2A** beschrieben:

1. die klassische mit medullärem Schilddrüsenkarzinom, Nebennierenmarktumoren und einer Nebenschilddrüsen-Überfunktion
2. die klassische Variante mit zusätzlichem Auftreten einer juckenden Hautschädigung im oberen Rückenbereich (Lichen amyloidosis)

3. eine Variante mit zusätzlicher Hirschsprung-Erkrankung am Darm, bei der die Nervenenden, die die Beweglichkeit des Dickdarmes regeln fehlen
4. eine Form, bei der nur medulläre Schilddrüsenkarzinome in der Familie auftreten

Die **MEN 2B** ist erfreulicherweise am seltensten, aber leider durch ein sehr aggressives C-Zell-Karzinom gekennzeichnet, das schon im ersten Lebensjahr entstehen kann und oft rasch wächst. Die MEN-2B-Patienten haben ein typisches Äußeres (marfanoider Habitus): Überlänge von Beinen und Armen, Überstreckbarkeit der Gelenke und knotige Veränderungen (Ganglioneuromatose) im Magendarmtrakt sowie auf Zunge und Lippen (Abb. 10). Dieses klinische Erscheinungsbild entwickelt sich erst langsam im Verlauf der Kindheit und im Jugendalter. Ein sehr frühes Zeichen kann die reduzierte/fehlende Tränenproduktion sein sowie eine massive Verstopfung bereits nach der Geburt. Im weiteren Verlauf entwickeln sich bei etwa 50 % der Genträger Phäochromozytome, die Nebenschilddrüsen sind nicht betroffen.



*Abbildung 10:
Schleimhautneurome
(gutartige Knotenbildungen
auf der Schleimhaut) an
Zunge und Lippen bei einem
Patienten mit MEN 2B*

Was ist ein medulläres Schilddrüsenkarzinom?

Die Schilddrüse enthält zwei verschiedene hormonproduzierende Zellarten, die Schilddrüsen-Follikelzellen und die C-Zellen. Die Schilddrüsenfollikelzellen produzieren das Schilddrüsenhormon, ein Hormon, das den Energie-Stoffwechsel reguliert, Wachstum und Gehirnfunktion beeinflusst. Die C-Zellen produzieren Calcitonin, ein Hormon, das im Calciumstoffwechsel eine Rolle spielt. Das medulläre Schilddrüsenkarzinom (MTC), auch C-Zell-Karzinom genannt, entwickelt sich häufig in den oberen Anteilen der Schilddrüsenlappen, da hier die Anzahl der C-Zellen am höchsten ist. Das medulläre Schilddrüsenkarzinom kann in einer sporadischen, nicht erblichen Form (etwa 70–75 % der Fälle) auftreten, das bedeutet, nur eine Person in einer Familie hat diesen Tumor. Die

meisten Patienten mit der sporadischen Variante sind bei Diagnosestellung schon etwas älter, im Mittel zwischen 50 und 60 Jahre. Das medulläre Schilddrüsenkarzinom kann aber auch bei ca. 25–30% der Fälle in einer hereditären, also erblichen Form auftreten, das heißt, auch andere Familienmitglieder haben diesen Tumor oder haben ein Risiko, ihn zu entwickeln. Bei den Menschen, die das medulläre Karzinom ererbt haben, entwickelt sich zunächst eine C-Zell-Vermehrung, C-Zell-Hyperplasie (CCH), und daraus kann sich im weiteren Verlauf ein medulläres Schilddrüsenkarzinom bilden.

Wie wird die Vererbbarkeit der MEN 2 geklärt? Was ist eine molekulargenetische Untersuchung?

Die MEN 2A wird durch eine Veränderung der Erb-Information (Mutation) auf dem Chromosom 10 verursacht. Durch verschiedene meist punktförmige Mutationen im Bereich des RET-Proto-Onkogens wird dieses Onkogen (ein tumorförderndes Gen) aktiviert und bewirkt z. B. das krankhaft gesteigerte Wachstum der betroffenen Zellen und im weiteren Verlauf die Entwicklung eines medullären Schilddrüsenkarzinoms oder eines Nebennierenmarktumors. Bei nahezu allen Familien, bei denen das medulläre Schilddrüsenkarzinom gehäuft auftritt, kann eine Mutation im RET Proto-Onkogen nachgewiesen werden. Nur die Person in einer Familie, die diese Mutation trägt, kann sie auch an ihre Nachkommen weitergeben. Jedes Kind eines Elternteils mit MEN 2 hat ein Risiko von 50% das veränderte, krebserregende Gen zu erben (autosomal dominant, siehe Abb. 11). Männer und Frauen sind gleichermaßen betroffen.

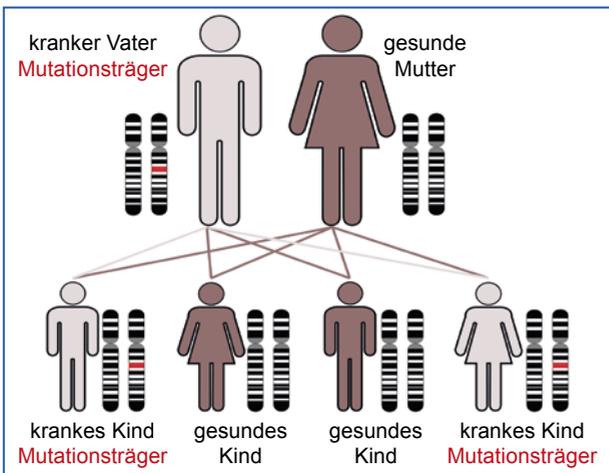


Abbildung 11:
Autosomal dominanter
Erbgang

Menschen, die das krank machende Gen geerbt haben, haben das Risiko im Laufe ihres Lebens einen oder mehrere der mit der Erkrankung verbundenen Tumore zu bekommen. Dieses Risiko variiert je nach Position der Mutation (betroffenes Codon auf dem Gen). Die häufigste Position der Mutationen im RET-Gen liegt auf Codon 634. Hier wird durch eine Punktmutation ein Baustein der DNA ausgetauscht, es verändert sich dadurch das entsprechend produzierte Eiweißmolekül, ein Tyrosinkinase-Rezeptor. Allein durch diese Mutation wird die Tyrosinkinase daueraktiviert, dies führt an der Zelle zu einem ständigen Wachstumsreiz und letztendlich zu einem bösartigen Tumor in der Schilddrüse.

Wie hängt die Position der Mutation mit dem Krankheitsbild zusammen?

Über die letzten zwei Jahrzehnte wurden weltweit Information gesammelt über die Zusammenhänge zwischen der Position der Mutation und dem klinischen Erscheinungsbild (Genotyp/Phänotyp-Korrelation). Insbesondere stand im Mittelpunkt, wie früh sich bei den Genträgern ein medulläres Schilddrüsenkarzinom entwickelt, wie rasch es wächst und wie häufig und ab welchem Alter bei jeder speziellen Mutation ein Phäochromozytom auftritt. Daraus sind Empfehlungen entstanden, ab wann der Gentest durchgeführt werden soll, in welchem Alter die Schilddrüsenentfernung empfehlenswert ist und ab welchem Alter nach den anderen Erkrankungen gesucht werden soll (Tabelle 2). Genträger haben durch die Kenntnis Ihres Risikos die Chance einer frühzeitigen Diagnose und Heilung! Der Gentest erfolgt in einer Blutprobe aus Leukozyten (Vollblut).

Risiko-Grad	Empfohlenes Alter RET-Analyse	Empfohlenes Alter erste Calcitonin-Bestimmung	Empfohlenes Alter vorbeugende Schilddrüsenentfernung
höchster (Exon 16, Codon 918)	so früh wie möglich im ersten Lebensjahr	so früh wie möglich im ersten Lebensjahr	so früh wie möglich im ersten Lebensjahr
hoher (Exon 11, Codon 634)	<3-5 Jahre	<3-5 Jahre, im ½-Jahresabstand	<3-5 Jahre (oder Calcitonin >20-30pg/ml)
moderater (Exon 10,13-15)	<3-5 Jahre	ab dem 6. Lebensjahr jährlich	Calcitonin >20-30pg/ml

Tabelle 2: Risikoeinstufung der verschiedenen Mutationen im RET-Proto-Onkogen und Empfehlungen zur Vorgehensweise

Prinzipiell gilt, dass bei der Häufigkeit von 25–30% an erblichen Fällen, bei allen Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom einmal bei Diagnosestellung eine Mutationsanalyse des RET-Proto-Onkogens durchgeführt werden sollte.

Welche Bedeutung hat der Tumormarker Calcitonin?

Das medulläre Schilddrüsenkarzinom ist insofern ein besonderer Tumor, als es Calcitonin produziert und ausschüttet, das im Blut nachgewiesen werden kann. Ist die Anzahl der C-Zellen in der Schilddrüse erhöht, wie z. B. bei der C-Zell-Hyperplasie oder beim C-Zell-Karzinom, ist auch die Calcitoninkonzentration im Blut erhöht. Es besteht eine eindeutige Beziehung zwischen der Höhe des Calcitoninspiegels im Blut und der Menge an C-Zellen. Das kann prinzipiell genutzt werden, um bei Patienten mit Knoten in der Schilddrüse nach dem medullären Schilddrüsenkarzinom zu suchen oder aber, um ein frühes Stadium der Entwicklung des Karzinoms bei Genträgern zu entdecken. Vor der Verfügbarkeit des Gentestes wurde bei allen Familienangehörigen eines MEN-2-Patienten regelmäßig eine Calcitonin-Bestimmung, meist nach Pentagastrin-Stimulation, in ½-Jahresabständen durchgeführt, um frühzeitig das Wachstum der C-Zellen beurteilen zu können. Mit der Verfügbarkeit des Gentestes konnte die Calcitonin-Verlaufsuntersuchung auf die Genträger beschränkt werden. Familienangehörige, die keine RET-Mutation aufwiesen, brauchten nicht mehr getestet werden.

Zunächst war die Euphorie groß, nur allein über den Gentest die Therapieempfehlung zum „optimalen“ Alter der Schilddrüsenentfernung zu steuern, dies gilt immer noch für die aggressiveren Mutationen in den Codons 634 oder 918. Die letzten Jahre haben aber gezeigt, dass eine große Bandbreite in der Entwicklung des medullären Karzinoms vor allem bei den nicht so aggressiven Mutationen besteht. Diese Erkenntnis hat dazu geführt, dass dem Calcitonin-Wert wieder eine größere Bedeutung in der Empfehlung des „optimalen“ Zeitpunktes der Schilddrüsenentfernung (vor Entwicklung oder in sehr frühem Stadium eines medullären Schilddrüsenkarzinoms) zukommt.

Nachsorge und Verlaufskontrollen

Die Bestimmung des Calcitonin-Wertes wird auch zur Überprüfung der Heilung nach Operation benutzt. Ist der Calcitonin-Wert nicht mehr messbar niedrig, kann von einer Heilung des medullären Karzinoms ausgegangen werden. Fortbestehende oder wieder auftretende Calcitonin-Erhöhungen nach Operation sprechen für Tumor-Fortbestand/

-Wiederauftreten. In den letzten Jahren konnte gezeigt werden, dass die Tumormarker-Verdopplungszeit mit dem Fortschreiten der Erkrankung in Verbindung steht. Der Tumormarker (Hinweisgeber für einen Tumor) Calcitonin ist sehr empfindlich, häufig findet man bei Calcitoninspiegeln bis 150 pg/ml kein Tumorgewebe durch bildgebende Untersuchungen (der Tumor ist klein wie eine Stecknadel). Viele Patienten mit medullärem Karzinom der Schilddrüse haben ein sehr langsames Tumorstadium mit Tumormarker-Verdopplungszeiten von zwei Jahren oder länger.

Manchmal kann durch eine zweite umfangreiche Lymphknotenentfernung am Hals noch eine Heilung erreicht werden. Häufig bleibt der Calcitoninspiegel jedoch erhöht und steigt weiter im Laufe der Zeit als Zeichen des zurückgebliebenen Tumorgewebes an. Durch weitere Operationen lässt sich keine Heilung mehr erreichen. Eine zusätzliche Therapie richtet sich nach den Beschwerden des Patienten. Da die meisten Patienten unter der Entwicklung der Metastasen nicht leiden, ist eine abwartende Haltung bei regelmäßiger Kontrolle angesagt. Sollte sich ein Tumor-Rezidiv (Wiederauftreten des Tumors) nahe der Luftröhre oder der Speiseröhre mit der Gefahr des Einbruchs entwickeln, käme ein Versuch der Entfernung dieser Metastase infrage. Ein Anspruch einer Heilung ist dabei nicht gegeben. Bei raschem Wachstum von Metastasen und raschem Anstieg des Calcitonins (Verdopplung innerhalb von 6 Monaten) käme eine systemische Therapie infrage,

Die klassische Chemotherapie hat nur wenig Erfolg gezeigt. Neuerdings werden im Stadium des rasch fortschreitend wachsenden medullären Schilddrüsenkarzinoms Tyrosinkinase-Inhibitoren (Tyrosinkinase-Hemmer) eingesetzt. Zwei Medikamente aus dieser Substanzgruppe (Caprelsa® und Cometriq®) sind inzwischen zur Behandlung des medullären Schilddrüsenkarzinoms mit rasch wachsenden Metastasen, die Beschwerden verursachen, zugelassen.

Die regelmäßige und richtig dosierte Thyroxin-Einnahme ist wichtig!

Patienten, bei denen die gesamte Schilddrüse entfernt wurde, müssen durch die tägliche Einnahme von Schilddrüsenhormontabletten die Funktion der Schilddrüse lebenslang ersetzen. Dies ist durch regelmäßige Tabletteneinnahme gut möglich. Das von der Schilddrüse produzierte L-Thyroxin (T4) ist ein Vorstufenhormon, der Körper kann sich daraus in jeder Zelle das aktive Hormon T3 selbst herstellen. Durch die lange Halbwertszeit von L-Thyroxin von fast einer Woche ist eine stabile Einstellung

gut möglich. Besonders bei Kindern in der Entwicklung ist die regelmäßige tägliche Einnahme von L-Thyroxin wichtig, da das Wachstum und die körperliche und geistige Entwicklung von einer ausreichenden Versorgung mit Schilddrüsenhormon abhängen. Das L-Thyroxin muss morgens nüchtern, am besten 20 bis 30 Minuten vor dem Frühstück eingenommen werden (keine weiteren Medikamente gleichzeitig einnehmen). Die empfohlene Dosierung ist gewichtsabhängig und muss in der Kindheit mindestens im Abstand von 6 Monaten am TSH-Wert kontrolliert werden. Ziel ist, das TSH in den Normbereich einzustellen.

Die Nebennieren

Die Nebennieren sind kleine, dreieckig geformte Drüsen, die dem oberen Ende der Nieren anliegen. Jede Nebenniere besteht aus zwei Teilen: Der Rinde, dem äußeren Anteil und dem Mark, dem inneren Anteil (siehe Abb. 12). Die Nebennierenrinde produziert die Hormone Cortisol und Aldosteron. Cortisol schützt den Körper gegen Stress, reguliert den Zucker-Verbrauch und ist notwendig für die Aufrechterhaltung eines normalen Blutdruckes. Aldosteron ist einer der Hauptregulatoren des Natrium-, Kalium- und Wasser-Haushaltes. Cortisol und Aldosteron sind lebensnotwendig. Sind beide Nebennieren entfernt, müssen Cortisol und Aldosteron in Tablettenform ersetzt werden. Ist nur eine Nebenniere entfernt, kann die verbliebene zweite Nebenniere leicht ausreichende Mengen an Cortisol und Aldosteron produzieren.

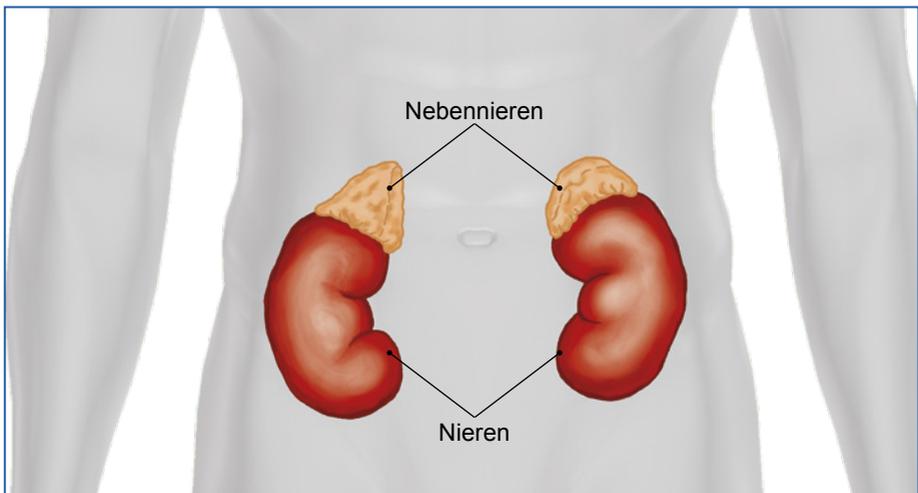


Abbildung 12: Lage der Nebenniere

Das Nebennierenmark produziert die Hormone Adrenalin und Noradrenalin. Diese beiden Hormone sind für eine Reihe von Körperfunktionen wichtig, sie sind jedoch besonders in Stress-Situationen notwendig, in denen sie den Blutdruck erhöhen, die Pumpfunktion des Herzens steigern und die Verfügbarkeit von Zucker im Blut als Energiequelle erhöhen. Ist das Nebennierenmark entfernt, können andere Drüsengewebe im Körper diese Funktion übernehmen.

Tumore der Nebennieren (Phäochromozytom)

Das Gen, das für die Entwicklung des familiären medullären Schilddrüsenkarzinoms verantwortlich ist, kann auch eine Vergrößerung oder Tumore des Nebennierenmarkes hervorrufen. Die Beteiligung des Nebennierenmarks weist einige Besonderheiten auf: Bösartige Tumore des Nebennierenmarks sind bei der multiplen endokrinen Neoplasie extrem selten (weniger als 1%). Die Tumore, die sich im Nebennierenmark entwickeln können, sind in der Regel gutartig. Meistens wird die Erkrankung der Nebenniere nach der Schilddrüsenerkrankung festgestellt. Meist ist zunächst nur ein Nebennierenmark befallen. Die Veränderungen in den Nebennieren nehmen einen ähnlichen Verlauf wie die bereits bei der Schilddrüse beschriebenen: Aus einem normalen Nebennierenmark entsteht über eine Hyperplasie des Nebennierenmarks (einer generalisierten Zunahme der Zellzahl und auch der Größe des Nebennierenmarks ohne einen umschriebenen Tumor) ein Tumor des Nebennierenmarks (dieser heißt „Phäochromozytom“ wegen seiner schwärzlich gefärbten Zellen).

Ein Phäochromozytom ist ein Tumor, der in der Regel nicht bösartig ist. Menschen, die das Gen für das medulläre Schilddrüsenkarzinom geerbt haben, können Veränderungen oder Tumore des Nebennierenmarks beider Nebennieren entwickeln. Das Risiko und das Alter bei Entstehen des Phäochromozytoms hängt ähnlich wie beim C-Zell-Karzinom von der Position der Mutation im RET-Gen ab. Patienten mit Mutationen im Codon 918 (MEN 2B) und 634 (MEN 2A) haben ein Risiko von etwa 50 %, im Verlaufe ihres Lebens einen Nebennierenmarktumor zu entwickeln, Patienten mit Mutationen im Exon 10 Codons 618/620 ein etwa 10- bis 20-prozentiges und Patienten mit anderen Positionen der Mutationen ein geringeres Risiko.

Wann sollte mit den regelmäßigen Untersuchungen bezüglich Nebennierenmark-Tumor und Nebenschilddrüsen-Überfunktion begonnen werden?

Die Empfehlungen in den Leitlinien aus dem Jahr 2015 sehen Folgendes vor:
Empfehlung Vorsorgeuntersuchungen Phäochromozytom und Nebenschilddrüsen-Überfunktion:

- Patienten mit Mutation im Codon 918, 634: ab 11. Lebensjahr
- Mutationen in allen anderen Codons: ab 16. Lebensjahr
- bei MEN 2B ist keine Verlaufsuntersuchung der Nebenschilddrüsen nötig
- vor jeder Schwangerschaft und Operation immer Phäochromozytom-Diagnostik

Nicht alle Patienten mit einem Phäochromozytom werden Beschwerden durch diese Tumore haben, vor allem bei früher Diagnose im Rahmen der regelmäßigen Verlaufsuntersuchungen liegen oft keine Beschwerden vor. Wenn Beschwerden auftreten, können diese folgendermaßen aussehen:

- anfallsweiser hoher Blutdruck und Kopfschmerzen oder auch Dauerhochdruck
- Herzklopfen, Herzpochen, Herzrasen
- starkes Schwitzen ohne vorausgegangene Anstrengung
- Auftreten von Beschwerden nach Betätigung der Bauchpresse (z. B. beim Gang auf die Toilette)

Alle diese Symptome entstehen durch hohe Blutspiegel der Hormone Adrenalin oder Noradrenalin, die unregelmäßig aus dem Tumor der Nebenniere ausgeschüttet werden. Es ist gut möglich, einen derartigen Tumor durch Messung von Adrenalin, Noradrenalin, Metanephrinen und Normetanephrinen im Blut und Urin nachzuweisen. Blutabnahmen und die Sammlung eines 24-Stunden-Urins (in einem Gefäß mit Säure) sind notwendig, um diese Substanzen zu messen. Wenn die Blut- oder Urinuntersuchungen positiv ausfallen, das heißt, die Werte erhöht oder verdächtig sind, wird Ihr Arzt Ihnen die Durchführung einer Computertomographie oder Kernspintomographie der Nebennierenregion und/oder gegebenenfalls eine spezielle Szintigraphie (MIBG-Szintigraphie) der Nebennieren empfehlen. Ob nur eine oder alle Untersuchungen durchgeführt werden müssen, hängt von den Ergebnissen im Einzelfall ab. Mit diesen Untersuchungen kann man die Lage und die Größe des Tumors feststellen und vor allem auch klären, ob nur auf einer Seite oder beidseitig Tumore vorhanden sind. Dies ist wichtig für die Operationsplanung.

Die Behandlung des Phäochromozytoms ist die chirurgische Entfernung des Tumors, am besten Nebennierenrinden-erhaltend. Die Entscheidung, ob eine oder beide Nebennieren entfernt werden sollen, hängt von den Befunden ab. Ein Phäochromozytom kann, wenn es eine gewisse Größe nicht überschreitet, mikro-chirurgisch, das heißt mit der sogenannten Knopflochchirurgie entfernt werden, darüber hinaus gibt es inzwischen die Möglichkeit Nebennierenrinden-erhaltend zu operieren.

Bei Patienten, denen beide Nebennieren entfernt wurden, müssen die fehlenden Hormone Cortisol und Aldosteron durch Tabletteneinnahme ersetzt werden. Cortisol wird durch Cortison (z. B. Hydrocortison Hoechst®) in 2-3 Gaben über den Tag verteilt, ersetzt, Aldosteron wird durch die Gabe von meist ½ bis 1 Tablette Fludrocortison pro Tag (z. B. Astonin H®) ersetzt. Die Dosis wird individuell, insbesondere am Blutdruck, angepasst. Es ist sehr wichtig, dass Patienten ohne Nebennieren regelmäßig täglich Cortison einnehmen. Kann ein Patient wegen Übelkeit und Erbrechen oder aus anderen Gründen seine Medikamente nicht einnehmen, muss Cortison intravenös (durch die Vene) gegebenenfalls in erhöhter Dosis verabreicht werden. Patienten und Familienangehörige von Patienten ohne Nebenniere sollten lernen, eine Cortisonspritze zu geben für den Fall, dass die Tabletteneinnahme nicht möglich ist. Es ist sehr wichtig, dass Patienten, bei denen beide Nebennieren entfernt worden sind, wissen, dass sie in Stress-Situationen die Cortisondosis erhöhen müssen. Beispiele für Stress-Situation sind Fieber, Erkältungen, Grippe, Operationen oder Narkose. Außerdem ist es für Patienten wichtig, einen Notfallausweis bei sich zu haben oder eine Halskette zu tragen, woraus klar hervorgeht, dass der Patient keine Nebennieren hat und sie/er in Notfallsituationen eine Cortison-Substitution benötigt. Patienten, die diese einfachen hier aufgelisteten Vorsichtsmaßnahmen beachten, können ein völlig normales Leben ohne Einbußen an Lebensqualität führen.

Die Nebenschilddrüsen

Der Mensch hat in der Regel vier Nebenschilddrüsen, jede ist kleiner als eine Erbse. Die Nebenschilddrüsen liegen meistens am Hinterrand der Schilddrüse und produzieren das Hormon Parathormon. Parathormon ist wichtig für die Aufrechterhaltung eines normalen Blut-Calciumspiegels. Sinkt der Blut-Calciumspiegel, wird Parathormon ins Blut ausgeschüttet und bewirkt am Knochen eine Calciumfreisetzung ins Blut. Ist der Blut-Calciumspiegel wieder normal, wird kein Parathormon mehr freigesetzt, bis der Blut-Calciumspiegel erneut abfällt. Die Nebenschilddrüsen sind aus zwei Gründen in Familien mit MEN 2A wichtig:

1. Es wurde bereits erwähnt, dass bei Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom durch eine Operation die Nebenschilddrüsen Schaden nehmen können und dann zu wenig Parathormon gebildet wird. Dadurch entsteht ein niedriger Blut-Calciumspiegel (Hypoparathyreoidismus).
2. Bei einer geringen Zahl von Patienten mit MEN 2A können die Nebenschilddrüsen überaktiv werden und zuviel Parathormon bilden (Hyperparathyreoidismus). Das erhöhte Parathormon führt durch die vermehrte Calciumfreisetzung aus dem Knochen zu einem Anstieg des Calciumspiegels im Blut. Ein ständiger Abbau des Knochens durch das Zuviel an Parathormon verursacht möglicherweise einige Probleme:
 - Der erhöhte Blut-Calciumspiegel kann zu einer vermehrten Ausscheidung von Calcium über die Niere führen, es können sich Nierensteine bilden. Diese Steine können, wie alle Nierensteine, kolikartige Schmerzen, Infektionen oder eine Einschränkung der Nierenfunktion bewirken.
 - Der ständige Knochenabbau durch das Parathormon führt über Jahre zu einer „Knochenschwäche“ (Osteoporose) und erhöht das Risiko für Wirbelkörper-, Hüft- oder Unterarmbrüche im späteren Leben.

Die Behandlung des Hyperparathyreoidismus bei MEN 2 besteht in der chirurgischen Entfernung der Nebenschilddrüse, die zuviel Parathormon produziert. Meist ist bei Patienten mit MEN 2A mehr als eine Nebenschilddrüse vergrößert. Die Entscheidung, wie viel Nebenschilddrüsengewebe entfernt werden sollte, hängt von den Ergebnissen der Untersuchungen vor der Operation ab und muss vom Chirurgen auch während der Operation gefällt werden. Der Schweregrad der Nebenschilddrüsen-Überfunktion ist bei der MEN-2A-Erkrankung im Gegensatz zur „Schwestererkrankung“ MEN 1 sehr viel seltener und milder.

Eine Schwangerschaft ist geplant, was ist zu beachten?

Eine Genträgerin sollte wissen, dass der Bedarf an Schilddrüsenhormon in der Schwangerschaft steigt und dass die Dosis des L-Thyroxin in der Regel um 30–50% erhöht werden muss. Eine Schilddrüsen-Unterfunktion in der Schwangerschaft ist mit einer erhöhten Rate an Schwangerschaftskomplikationen und kindlichen Entwicklungsstörungen verbunden. Durch regelmäßige Einnahme von L-Thyroxin in der richtigen Dosis (Ziel: TSH-Wert im Normbereich) kann eine Schilddrüsen-Unterfunktion vermieden werden.

Vor jeder geplanten Schwangerschaft sollte bei der werdenden Mutter ein Phäochromozytom ausgeschlossen werden.

Genträger (Vater oder Mutter) werden mit einem statistischen Risiko von 50% das krank machende Gen vererben. Durch die Verfügbarkeit des Gen-Testes ist eine Frühdiagnose möglich und entsprechende Therapien stehen zur Verfügung. Darüber sollten sich die werdenden Eltern durch erfahrene Endokrinologen und Humangenetiker beraten lassen.



Die Zukunft

Im Verlauf der letzten zwei Jahrzehnte gab es deutliche Fortschritte in der Diagnostik und Behandlung des familiären medullären Schilddrüsenkarzinoms. Dies hat dazu geführt, dass ein sehr hoher Anteil der betroffenen Familienmitglieder, die frühzeitig und regelmäßig untersucht werden und deshalb auch frühzeitig behandelt werden können, vom medullären Schilddrüsenkarzinom geheilt oder vor einem Karzinom bewahrt werden können. Ähnlich kann durch eine regelmäßige Untersuchung die Behandlung der Nebennieren- und Nebenschilddrüsen-Tumore frühzeitig erfolgen und dadurch schwerwiegende Probleme durch diese Tumore vermieden werden. Deshalb gilt der schöne Satz, den sich alle Eltern wünschen:

Dank der genetischen Untersuchung und der frühzeitigen operativen Schilddrüsenentfernung werden betroffene Kinder aus MEN-2-Familien zukünftig gesünder sein als Betroffene früherer Generationen!

Autoren:

Prof. Dr. med. Karin Frank-Raue

Prof. Dr. med. Friedhelm Raue

Endokrinologische &

Nuklearmedizinische Gemeinschaftspraxis

Brückenstraße 21

69120 Heidelberg



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 Wunsch gerne bemühen, auch spezielle Fragen zu beantworten.



Danksagung

Diese Patienteninformation berücksichtigt zahlreiche Anregungen von Patienten und Kollegen.

Wir danken der Selbsthilfegruppe 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.



Autoren

Prof. Dr. med. Ludwig Schaaf
Max-Planck Institut für Psychiatrie
Kraepelinstraße 2-10
80804 München

Prof. Dr. med. Karin Frank-Raue und
Prof. Dr. med. Friedhelm Raue
Endokrinologische, humangenetische
Gemeinschaftspraxis
Brückenstraße 21
69120 Heidelberg

Prof. Dr. med. Martin Fassnacht
Leiter Schwerpunkt
Endokrinologie & Diabetologie
Medizinische Klinik und Poliklinik I
Zentrum für Innere Medizin
des Universitätsklinikums Würzburg
Oberdürrbacher Straße 6
97080 Würzburg

Prof. Dr. med. Helmuth-Günther Dörr
Universitätsklinikum Erlangen
Kinder- und Jugendklinik,
Abt. Endokrinologie
Loschgestraße 15
91054 Erlangen

Prof. Dr. med. Peter Goretzki
Chefarzt der Chirurgischen Klinik 1
Allgemeinchirurgie, Viszeralchirurgie,
Endokrine Chirurgie
Lukaskrankenhaus Neuss
Preussenstraße. 84
41464 Neuss

Prof. Dr. med. Wolfgang Höppner
Grandweg 64
22529 Hamburg

Dr. med. Hans-Peter Mühlig
Stridbeckstraße 4
81479 München

Prof. Dr. med. Josef Pichl
Ziegelsteinstraße 43
90411 Nürnberg

Dr. med. Johanna Faust
Max-Planck Institut für Psychiatrie
Kraepelinstraße 2-10
80804 München

Dr. med. Ellen Jessen
Praxis für Humangenetik
Eppendorfer Landstraße 44
20249 Hamburg

Dr. med. Katharina Warncke
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
München Schwabing
Kölner Platz 1
80804 München

Helga Schmelzer
Im Gäßla 18
91058 Erlangen
Tel.: 09131/92 35 100
Fax: 09131/92 35 101
E-Mail: helga.schmelzer@gmx.net

Petra Brügmann
Tel.: 05031/97 16 52
E-Mail: P.Bruegmann@web.de

Netzwerk Hypophysen- und
Nebennierenenerkrankungen e. V.
Waldstraße 53
90763 Fürth
Tel.: 0911/97 92 009-0
Fax: 0911/97 92 009-79
E-Mail: netzwerk@glandula-online.de



Weiterführende Literatur

Praktische Endokrinologie

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

2. Auflage 2010

Therapieleitfaden Hypophysenerkrankungen

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

2. Auflage, 2006

Ausgewählte wissenschaftliche Artikel:

Brandi, M. L., Gagel R. F., et al. (2001), „Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2.“ J Clin Endocrinol Metab 86 (12): 5658-5671.

Burgess, J. (2010). „How should the patient with multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN 1) be followed?“ Clin Endocrinol (Oxf) 72: 13-16.

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.

Lips, C., Website des National Institute of Health, Rubrik MEN 1:

www.niddk.nih.gov/health/endo/pubs/fmen1/fmen1.htm

Lips, C., Expert Reviews Endocrinol Metab 4,371-388,2009

Marini, F., Falchetti A., et al. (2006), „Multiple endocrine neoplasia type 1.“ Orphanet J Rare Dis 1: 38.

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

Rajesh V., Thakker Paul, J. Newey, Gerard V. Walls, John Bilezikian, Henning Dralle, Peter R. Ebeling, Shlomo Melmed, Akihiro Sakurai, Francesco Tonelli, Maria Luisa Brandi
The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, Volume 97, Issue 9, 1 September 2012, Pages 2990–3011, <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1230>

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)

Schaaf, L. et al., MEN 1 in Germany Exp.Clin Endocrinol Diabetes 2007;00:1-9

Thakker, Clinical Practice Guidelines for Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN1)

Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) and type 4 (MEN4).
Mol Cell Endocrinol 2014; 386: 2-15

Literatur zu MEN 2

Frank-Raue K, Raue F. Hereditary Medullary Thyroid Cancer Genotype-Phenotype Correlation. *Recent Results Cancer Res.* 2015;204:139-56.

Wells SA, Jr. Advances in the management of MEN2: from improved surgical and medical treatment to novel kinase inhibitors. *Endocr Relat Cancer.* 2018;25(2):T1-T13.

Raue F, Dralle H, Machens A, Bruckner T, Frank-Raue K. Long-Term Survivorship in Multiple Endocrine Neoplasia Type 2B Diagnosed Before and in the New Millennium. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(1):235-43.

Wells SA, Jr., Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2015;25(6):567-610.

Raue F, Frank-Raue K. Update multiple endocrine neoplasia type 2. *Fam Cancer.* 2010;9(3):449-57.

Wells SA, Jr. Advances in the management of MEN2: from improved surgical and medical treatment to novel kinase inhibitors. *Endocr Relat Cancer.* 2018;25(2):T1-T13.

Mucha L, Leidig-Bruckner G, Frank-Raue K, Bruckner T, Kroiss M, Raue F, et al. Pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2: RET codon-specific penetrance and changes in management during the last four decades. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2017;87(4):320-6.

Weitere Organisationen:

EMENA

www.emena.eu

Endo-ERN

www.endo-ern.eu

Orphanet

www.orpha.net

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

Selbsthilfegruppe C-Zell Karzinom e. V.

Vorsitzender: Michael Dixon-Beier

Kastanienstr. 28

67459 Böhl-Iggelheim

Tel.: 06324-970347

E-Mail: michaeldixon@gmx.de

www.c-zell-karzinom-online.info

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 Cortison 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, das heißt, 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: lebenswichtiges Hormon der Nebennierenrinde, das u. a. den Blutzuckerspiegel, den Eiweißstoffwechsel und das Immunsystem beeinflusst und für die Leistungsfähigkeit verantwortlich ist; zusätzlich ist es ein wichtiges Stresshormon

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 (=DNA): 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, wie dies alle Hormondrüsen machen

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

Endoskop: 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

Endosonographie: Kombination der Endoskopie mit einer hochauflösenden Sonographie (Ultraschalluntersuchung)

Enukleation: Herausnehmen eines (Tumor-)Knotens

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: der Genotyp eines Organismus repräsentiert seine exakte genetische Ausstattung, also den individuellen Satz von Genen, den er im Zellkern in sich trägt

GEP-Tumore: Oberbegriff für (hormonproduzierende) Gastro-Entero-Pankreatische Tumore (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 Blutweg ihren Wirkort erreichen

Primärer Hyperparathyreoidismus, Nebenschilddrüsen-Überfunktion: vermehrte Produktion von Parathormon, bedingt durch Nebenschilddrüsenadenom oder -hyperplasie, die u. a. zu einer Steigerung des Calciums im Blut führt

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: siehe neuroendokrines Karzinom

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 (MRT): Die Kernspintomographie oder Magnetresonanztomographie ist ein bildgebendes Verfahren, welches sich der elektromagnetischen Schwingung von Gewebestandteilen 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.

Korrelation: Beziehung zwischen zwei oder mehreren Elementen

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 (z. B. Tumorzellen) 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, das heißt über den Blutweg, oder lymphogen, das heißt, mit dem Lymphstrom erfolgen.

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

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

MR/MRT/MRI: siehe Kernspintomographie, Magnetresonanztomographie

multipl/multiple: mehrere verschiedene, mehrfach, an verschiedenen Orten gleichzeitig

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

Nebenniere: Hormondrüse, die oberhalb der Niere liegt und u. a. Adrenalin und Cortisol produziert

Neoplasien: Neubildungen, Tumore

Neumutation: isoliert, das heißt 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

Neuroendokrines Karzinom (ehemalige Bezeichnung: Karzinoid): meist im Magen-Darm-Trakt, seltener z. B. im Bronchialsystem; häufig Produktion von Serotonin und vasoaktiven Substanzen

Octreotidscan: Methode zur Darstellung endokriner Tumore über deren Somatostatinrezeptoren

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 der 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 ihrem nachfolgenden Stoffwechsel ein Bild des Körpers oder einzelner Abschnitte angefertigt wird; Tumore und/oder Metastasen weisen meist einen gegenüber gesundem Gewebe erhöhten Stoffwechsel auf und heben sich dadurch im tomographischen Bild vom gesunden Gewebe ab

PET-CT: Fusion von funktionellem Bild der PET mit dem Schnittbild der CT

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: Prolaktin produzierendes 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. Verdauungsssekret

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, das heißt 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 Tumorleidern. 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 Tumore bedingtes Erkrankungsbild des Magen-Darm-Trakts mit gesteigerter Gastrinbildung und in der Folge erhöhter Magensäureausschüttung und Auftreten von Ulzera, eventuell mit Komplikationen, z. B. Blutungen etc.



Das Netzwerk Hypophysen- und Nebennierenerkrankungen e. V.



Hilfe zur Selbsthilfe

Das Netzwerk Hypophysen- und Nebennierenerkrankungen ist ein gemeinnütziger Verein von Betroffenen, Angehörigen und Ärzten.

Es wurde im Jahr 1994 von Patienten und Endokrinologen in Erlangen gegründet.

Das Netzwerk hat sich neben der Förderung des Austausches unter Betroffenen die folgenden Ziele gesetzt:

- Hilfe zur Selbsthilfe bei Betroffenen durch Förderung des Kontaktes mit anderen Patienten
- Erstellung und Verteilung von Informationsmaterial für Betroffene und ihre Angehörigen, öffentliche Institutionen und Therapeuten
- Unterstützung der Forschung auf dem Gebiet der Hypophysen- und Nebennierenerkrankungen
- Förderung von Seminaren und Weiterbildungsmaßnahmen für Betroffene und Ärzte

Es gibt inzwischen bundesweit 34 Regionalgruppen sowie drei krankheitsspezifische Gruppen, darunter die MEN-1-Gruppe, des Netzwerks und zahlreiche spezifische Ansprechpartner.

Die Unterstützung, die Patienten durch die Selbsthilfegruppe erfahren, sind sehr wertvoll. Nehmen Sie deshalb Kontakt mit dem Netzwerk auf. Sie werden dort über aktuelle Aspekte zu Ihrer Erkrankung informiert, können Adressen von Fachärzten erfragen, bekommen Tipps zum Umgang mit der Krankheit im Alltag und vieles mehr.

So profitieren Sie von der Mitgliedschaft

- **Austausch mit anderen Betroffenen, Ärzten und Experten**

Durch unsere große Zahl an Regionalgruppen finden Sie bestimmt auch Veranstaltungen in Ihrer Nähe. Außerdem können Sie sich im Internet in unseren vielfältigen Foren, die nur Mitgliedern zur Verfügung stehen, austauschen.

- **Broschüren und CD-ROMs**

Eine große Auswahl an Broschüren und CD-ROMs zu Krankheiten und Behandlungsmöglichkeiten kann kostenlos bestellt werden.

- **Mitgliederzeitschrift GLANDULA**

Mitglieder erhalten die GLANDULA, unsere Patientenzeitschrift mit Veröffentlichungen renommierter Forscher und Spezialisten, 2x jährlich kostenlos und frei Haus zugesandt.

- **geschützter Mitgliederbereich im Internet**

In unserem nur für Netzwerk-Mitglieder zugänglichen geschützten Internetbereich erhalten Sie wertvolle Informationen und können an den Foren teilnehmen.

- **Mitglieder erhalten** für Netzwerk-Veranstaltungen, z. B. den jährlichen Überregionalen Hypophysen- und Nebennierentag, **ermäßigte Konditionen**.

NETZWERK GLANDULA
Netzwerk Hypophysen- und Nebennierenerkrankungen e.V.

Herzlich willkommen!
Beim Netzwerk Hypophysen- und Nebennierenerkrankungen e. V.
Das Netzwerk wurde 1994 als gemeinnütziger Verein von Betroffenen, Angehörigen und Ärzten gegründet. Gemeinsam fördern wir den Erfahrungsaustausch unter Betroffenen und Ärzten.
Web: www.glandula.de
Unsere renommierte Mitgliederzeitschrift GLANDULA finden Sie hier:

NEUERKEITEN
Petition "Verzögerte Versorgung
Jede"
Die ACHSE (Hilfen Chronischer
Seltener...
(dwhb.issak)

DAS NETZWERK

WISSENSWERTES

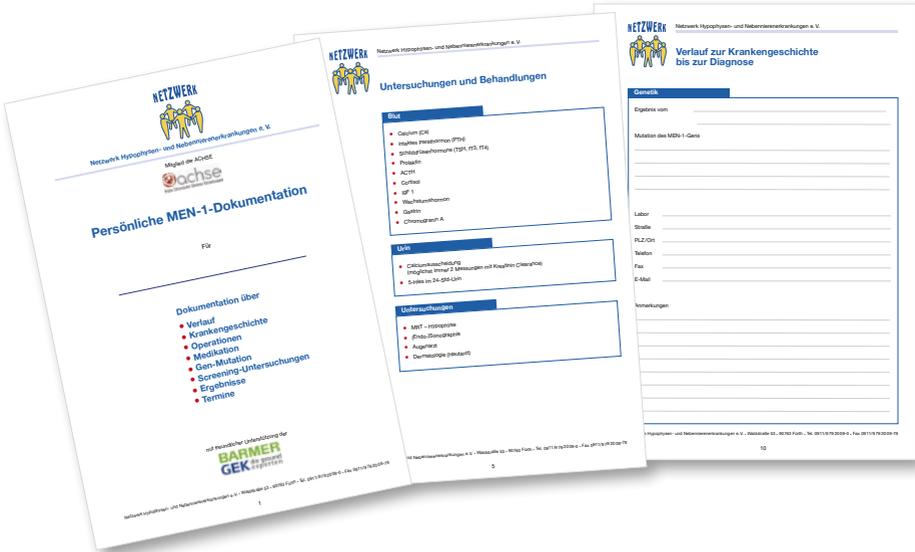
REGIONALGRUPPEN

COPYRIGHT 2015 GLANDULA ONLINE
www.glandula.de IMPRESSUM DATENSCHUTZ SEITE DRUCKEN

Patientendokumentation zu MEN 1

Das Netzwerk hat mittlerweile auch eine Patientenmappe zu MEN1 veröffentlicht. Hier können Betroffene übersichtlich und geordnet ihre Daten zu Krankengeschichte, Untersuchungen, Medikation etc. eintragen.

Die Mappe kann bei der Geschäftsstelle des Netzwerks Hypophysen- und Nebennierenerkrankungen bezogen werden.



Netzwerk Hypophysen- und Nebennierenerkrankungen e. V.
Waldstraße 53
90763 Fürth
Telefon: 0911/97 92 009-0
Email: netzwerk@glandula-online.de
Internet: www.glandula-online.de

Mitglied der ACHSE

 Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen



Der Beitritt zur MEN-1-Selbsthilfegruppe kann mit einer bestehenden Mitgliedschaft im Netzwerk (siehe S. 60) jederzeit formlos erfolgen.

NETZWERK



Netzwerk Hypophysen- und
Nebennierenerkrankungen e. V.

Waldstraße 53

90763 Fürth

Telefon: 0911/97 92 009-0

Email: netzwerk@glandula-online.de

Internet: www.glandula-online.de

Mitglied der ACHSE



Mit freundlicher Unterstützung der

