

## 1. Vorwort

Liebe Leser,

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

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

Bei vielen Krankheiten hat sich die Bildung von Selbsthilfegruppen bewährt, zum einen dienen diese als Forum des Erfahrungsaustauschs, zum anderen als wertvolle psychologische Hilfe. In der Anlage befindet sich daher ein Beitrittsformular für die neu gegründete MEN 1 - Selbsthilfegruppe.

Wir wünschen dem Ratgeber weite Verbreitung unter Patienten und ihren Ärzten, die mit dieser seltenen Krankheit konfrontiert sind.

Priv. Doz. Dr. med. L. Schaaf  
Internist, Endokrinologe

Dr. med. J. Pickel  
Assistenzärztin

[zum Inhaltsverzeichnis](#)

## 2. Was sind multiple endokrine Neoplasien (MEN)? Was ist multiple endokrine Neoplasie Typ 1 (MEN 1)? Warum bekomme ich sie?

Multiple endokrine Neoplasie / MEN ist ein Oberbegriff für unterschiedliche seltene erbliche Krankheiten (MEN Typ 1 und MEN Typ 2), bei denen mehrere, verschiedene (multiple) Tumoren (Neoplasien) innerer hormonproduzierender (endokriner) Organe auftreten können. Die Unterteilung in MEN 1 oder MEN 2 erfolgt nach den erkrankten Organen. Bei MEN 2 sind andere endokrine Organe betroffen, die Erkrankung wird durch ein anderes Gen vererbt. Die multiple endokrine Neoplasie vom Typ 1 ist durch das Auftreten von Tumoren der Nebenschilddrüsen, der Hirnanhangsdrüse und der endokrinen Anteile der Bauchspeicheldrüse gekennzeichnet. Geschwülste der Nebenschilddrüsen und der Hirnanhangsdrüse sind nahezu immer gutartig. Die Tumoren der Bauchspeicheldrüse sind meist gutartig, können aber auch bösartig sein oder im Verlauf entarten. Selten kommen bei MEN 1 Geschwülste der Nebennierenrinde, des Thymus, der Bronchien und des Magen-/Darmsystems sowie der Haut (Lipome = Fettgewebstumoren) vor. Jeder einzelne dieser Tumoren kann in der Bevölkerung auch unabhängig von MEN1 auftreten. Das gleichzeitige oder zeitlich getrennte Auftreten von zwei der genannten Neoplasien bei einer Person begründet den Verdacht auf die Diagnose MEN 1. Wenn die Krankheit bei einem oder mehreren Familienmitgliedern bereits festgestellt wurde, gilt bei den Angehörigen bereits die Entwicklung eines einzelnen endokrinen Tumors als Anzeichen für MEN 1. Der Erbgang bei MEN 1 ist autosomal dominant, d.h. ein erkrankter Elternteil vererbt die Krankheit, statistisch gesehen, an die Hälfte seiner Kinder. MEN 1 kann auch in nicht erblicher, sogenannter sporadischer Form auftreten. In der Gesamtbevölkerung kommt MEN1 bei 1 – 10 von 100.000 Personen vor.

[zum Inhaltsverzeichnis](#)

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

Die Veränderungen an den Organen können über eine vermehrte Hormonproduktion wie eine Überfunktion der betroffenen Drüse wirken und entsprechende allgemeine Symptome verursachen. Zum Teil entwickeln sich die Beschwerden langsam und lassen sich lange zurückverfolgen. Abhängig vom betroffenen Gewebe können verschiedene Krankheitszeichen auftreten.

#### Die Nebenschilddrüsen

Die Nebenschilddrüsen erkranken am häufigsten bei der MEN 1. Im Laufe des Lebens entwickeln etwa 90% der MEN 1 Patienten eine Überfunktion dieser Drüse.

In der Regel gibt es vier Nebenschilddrüsen, die einzeln oben und unten 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 Nebenschilddrüsenhormon, das sogenannte Parathormon gebildet und an die Blutbahn abgegeben. Parathormon steuert den Kalzium- und Phosphatstoffwechsel im Körper. Bei erniedrigtem Kalziumspiegel im Blut wird Parathormon ausgeschüttet. Parathormon bewirkt eine vermehrte Freisetzung von Kalzium aus dem Knochen und eine verminderte Kalziumausscheidung über die Niere. Phosphat hingegen wird unter dem Einfluß von Parathormon vermehrt ausgeschieden. Eine Überfunktion der Nebenschilddrüsen wird auch als primärer Hyperparathyreoidismus bezeichnet. In einer oder in mehreren Nebenschilddrüsen sind einzelne oder mehrere Knoten entstanden (sogenannte Adenome oder eine Hyperplasie), die vermehrt Parathormon produzieren. Der Blutkalziumspiegel wird durch Freisetzung von Kalzium aus dem Knochen erhöht, das überschüssige Kalzium muß über die Nieren ausgeschieden werden. Charakteristischerweise ist also sowohl der Kalziumspiegel im Blut als auch die Kalziumausscheidung im Urin erhöht. Parathormon ist im Blut in erhöhter Konzentration nachzuweisen.

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

Am häufigsten sind:

- Depressionen
- Müdigkeit und Abgeschlagenheit
- Chronische Verstopfung
- Nierensteine
- Knochen- und Gelenkschmerzen
- Magenschleimhautentzündungen und Magengeschwüre
- Bauchspeicheldrüsenentzündung

#### Die Hirnanhangsdrüse (Hypophyse)

Die Hypophyse ist etwas größer als ein Kirschkern, ca. 0,6g schwer und liegt in einer Grube der knöchernen Schädelbasis, der Sella turcica. Sie liegt direkt unterhalb der Kreuzungsstelle der Sehnerven und besteht funktionell und histologisch aus zwei Teilen, dem Vorder- und Hinterlappen. Im Hypophysenvorderlappen werden verschiedene Hormone gebildet und in den Blutkreislauf abgegeben. Die meisten dieser Hormone wirken nicht direkt auf den Stoffwechsel, sondern sind Steuerhormone für die im Körper verteilten Hormondrüsen, wie Schilddrüse, Nebenniere oder Geschlechtsdrüsen. Diese Steuerhormone regeln die Produktion und Ausschüttung der peripheren Hormone (Schilddrüsen-, Nebennieren-, Geschlechtshormone). Wird viel Steuerhormon in die Blutbahn ausgeschüttet, so hat dies im gesunden Organismus auch eine vermehrte Produktion und Ausschüttung der peripheren Hormone zur Folge.

Folgende Hormone werden unter anderem im Hypophysenvorderlappen produziert:

- **Adrenocortikotropes Hormon (ACTH, Kortikotropin)** fördert die Freisetzung der Nebennierenrindenhormone und davon insbesondere der Glukokortikoide (körpereigenes Kortison).
- **Prolaktin (PRL)** beeinflusst indirekt die Sexualhormonregelung und die Fruchtbarkeit. Bei der Frau bewirkt es das Brustwachstum und die Milchbildung in der Stillzeit.
- **Wachstumshormon (GH, Growth hormone, Somatotropin, STH)** ist das Wachstumshormon und reguliert bei Kindern und Jugendlichen das Körperwachstum. Es wirkt sich aber auch beim Erwachsenen auf verschiedene Stoffwechselprozesse, wie z.B. den Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel, aus.

Daneben werden in der Hirnanhangsdrüse noch folgende Hormone gebildet:

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

Die Hirnanhangsdrüse erkrankt etwa bei 40% der MEN 1 -Patienten. Es bildet sich ein Adenom, ein gutartiges Geschwulst, das entweder inaktiv ist (d. h. keine Hormone bildet) oder eine Überproduktion eines oder mehrerer der genannten Hormone verursacht. Bei Prolaktin produzierenden Adenomen (sog. Prolaktinomen) kann es bei Frauen zur Milchsekretion aus der Brust sowie zu Unregelmäßigkeiten oder Ausbleiben der Regelblutung kommen. Bei Männern können Potenzprobleme auftreten. Wird durch ein Hypophysenadenom vermehrt Wachstumshormon gebildet, treten bei Kindern und Jugendlichen Störungen des Größenwachstums (Riesenwuchs) auf. Bei Erwachsenen entsteht eine sogenannte Akromegalie, d. h. ein vermehrtes Wachstum der Körperenden. Zu den Krankheitszeichen und Beschwerden gehören eine Vergrößerung der Hände und Füße sowie eine Vergrößerung der Nase, der Lidwülste und des Kinns. Außerdem können Hitzeunverträglichkeit und Schweißneigung, Bluthochdruck und Gelenksbeschwerden auftreten. Bei Überproduktion von ACTH entstehen die Symptome durch Überstimulation der Nebennierenrinde (Cushing -Syndrom). Neben Gewichtszunahme und Hautveränderungen kann ein erhöhter Blutdruck, Muskelschwäche und eine neu aufgetretene Zuckerkrankheit auf dieses Krankheitsbild hinweisen. Ebenfalls häufig sind Zyklusunregelmäßigkeiten und vermehrte Gesicht- und Körperbehaarung bei Frauen.

Abhängig von Sitz und Größe des Adenoms und unabhängig von der Art des gebildeten Hormons können weitere Krankheitszeichen an bestimmten Stellen des Körpers (lokale Symptome) hinzukommen. Die Sehbahn kann durch einen Hypophysentumor gedrückt und dadurch geschädigt werden. Das kann zu Gesichtsfeldausfällen und einer Verminderung der Sehschärfe führen. Der betroffene Patient sieht typischerweise zunächst seitlich weniger („Scheuklappenphänomen“). Häufig treten auch Kopfschmerzen auf.

### Die Bauchspeicheldrüse (Pankreas)

Die 15 - 20 cm lange Bauchspeicheldrüse liegt hinter dem Magen. Sie mündet in den oberen Bereich des Dünndarms, den Zwölffingerdarm. Ihre Hauptaufgabe ist die Produktion von 1 - 1,5 Liter Verdauungssaft pro Tag, der von vielen einzelnen Drüsen innerhalb der Bauchspeicheldrüse gebildet wird. Dies ist der exokrine Teil des Pankreas. Zwischen den Drüsen liegen wie Inseln kleine Gruppen hormonproduzierender Zellen. Sie bilden den sogenannten endokrinen Teil des Pankreas. Die Inseln bestehen aus verschiedenen Zellarten. Die A - Zellen produzieren Glukagon, die B - Zellen Insulin. Manche Zellen der Bauchspeicheldrüse und der Darmwand produzieren Gastrin, das die Magensaft- und Magensäureproduktion steigert. Insulin und Glukagon dagegen regulieren den Kohlenhydratstoffwechsel. Sie sind Antagonisten (Gegenspieler) und haben entgegengesetzte Wirkungen.

Gemeinsam sorgen sie dafür, daß sich der Blutzuckerspiegel zwischen 60 - 110 mg/dl bewegt. Die

Ausschüttung der Pankreashormone wird durch die Stoffwechsellage bestimmt.

Ein erhöhter Blutzuckerspiegel ist der Hauptreiz für die Ausschüttung von Insulin, das den Blutzuckerspiegel senkt. Ein erniedrigter Blutzuckerspiegel bewirkt die Ausschüttung von Glukagon, das den Blutzuckerspiegel anhebt.

Neoplasien der Inselzellen gehen am häufigsten mit vermehrter Insulinproduktion einher, wodurch es zu einem übermäßigen Absinken des Blutzuckerspiegels kommen kann.

Ein gastrinproduzierender Tumor der Bauchspeicheldrüse oder der Darmwand kann durch Übersäuerung des Magens zu Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüren sowie Durchfällen führen. Die Bauchspeicheldrüse erkrankt etwa bei 40% der MEN 1 - Patienten.

Typische Beschwerden sind:

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

Dies 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, um so deutlicher werden die Beschwerden.

[zum Inhaltsverzeichnis](#)

#### **4. Wie wird MEN 1 diagnostiziert?**

##### **Welche Tests müssen durchgeführt werden?**

Das gleichzeitige oder zeitlich getrennte Auftreten von Geschwulsten in mindestens zwei der genannten Organe (Nebenschilddrüse, Hirnanhangsdrüse, und Bauchspeicheldrüse) bedingt den Verdacht auf die Diagnose MEN 1. Wenn die Krankheit bei einem oder mehreren Familienmitgliedern bereits festgestellt wurde, gilt bei den Angehörigen bereits die Entwicklung eines einzelnen endokrinen Tumors als Anzeichen für MEN 1.

Seit Mitte 1997 steht ein direkter Gentest zur Verfügung, mit dem fragliche MEN 1 - Patienten und auch bisher gesunde Verwandte von MEN 1 - Patienten untersucht werden können. Eine ausführliche ärztliche Beratung und eine genetische Beratung ist vor Beginn des Tests notwendig. Zur Durchführung des Gentests wird jeweils ein Blutröhrchen pro Person an ein Speziallabor gesandt. Die genetische Untersuchung (MEN1-Gen, Menin) kann bei Verwandten eine MEN 1 bereits anzeigen, wenn noch keine Organbeteiligung vorliegt.

Andererseits können nicht betroffene Familienangehörige sicher als Genträger ausgeschlossen werden.

Bei MEN 1 - Patienten und bei Personen mit der entsprechenden Erbanlage werden regelmäßige Früherkennungsuntersuchungen bezüglich der typischen Organmanifestationen der Krankheit empfohlen. Rechtzeitig erkannte Neoplasien können meist erfolgreich behandelt werden, das Auftreten von schwerwiegenden Symptomen kann verhindert werden. Das Screeningprogramm umfaßt regelmäßige Blutuntersuchungen, um eine Überproduktion von Hormonen zu erkennen. Auch technische Untersuchungen (z.B. mit Ultraschall, sogenannte Sonographie) sind notwendig. Screeninguntersuchungen sind bereits von früher Jugend an und über das ganze Leben notwendig. Sie sind für die Patienten ungefährlich und müssen unbedingt in regelmäßigen, jährlichen Abständen wiederholt werden. Bezogen auf die einzelnen Organe werden folgende jährliche Screeninguntersuchungen empfohlen (Bestimmung der Werte im Blut bzw. Urin, Ultraschall):

### *Nebenschilddrüse*

Kalzium und Parathormon intakt im Blut, Kalzium im Urin

Ultraschall

### *Hirnanhangsdrüse (Hypophyse)*

Prolaktin, Wachstumshormon (GH und IGF-1), ACTH und Cortisol im Blut  
(evtl. zusätzlich Funktionstests)

### *Bauchspeicheldrüse und andere Organe*

Glukose, Insulin, Proinsulin, Gastrin, Glukagon, Pankreatisches Polypeptid (PP), Vasoaktives intestinales Peptid (VIP), Calcitonin im Blut

Mahlzeitstimulationstest (Gastrin- und PP- Messung),

Cortisol, Serotonin und Chromogranin A im Blut

5 - Hydroxyindolessigsäure (5 - HIAA) im Urin

(evtl. zusätzlich Funktionstests)

Ultraschall

Der Einsatz und die Häufigkeit der Durchführung weiterer bildgebender diagnostischer Verfahren (z.B. Kernspintomographie/MR, Computertomographie/CT, Röntgen, endoskopischer Ultraschall, Endoskopie, Somatostatinrezeptorzintigraphie) ist individuell unterschiedlich. Welche Untersuchungen durchgeführt werden und wie oft, entscheidet Ihr behandelnder Arzt nach dem Verlauf und den vorliegenden Laborwerten.

## **5. Wie wird MEN 1 behandelt?**

### **Endokrine Neoplasie der Nebenschilddrüsen:**

#### ***Chirurgisch:***

Entfernung der Geschwulst (Adenom), wenn nur eine Nebenschilddrüse betroffen ist. Wenn alle 4 Nebenschilddrüsen befallen sind, Entfernung aller 4 Nebenschilddrüsen und Verpflanzung (Transplantation) einer Nebenschilddrüse auf den Unterarm. Durch diese Operationsmethode bleibt die körpereigene Produktion des Parathormons erhalten. Bei erneuter Vergrößerung der verpflanzten Drüse wäre eine wesentlich unkompliziertere Operation als im Halsbereich möglich. Eine andere Möglichkeit bei Befall aller 4 Nebenschilddrüsen stellt auch die operative Entfernung von nur 3,5 Drüsen dar.

### **Endokrine Neoplasie der Hirnanhangsdrüse:**

#### ***Medikamentös:***

Bei Prolaktinproduzierendem Adenom:

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

Bei Wachstumshormonproduzierendem Adenom:

Somatostatinanaloge, z.B. Octreotid, welche die Produktion von Wachstumshormon und anderen Hormonen hemmen können. Sie müssen mehrmals täglich oder als Depotpräparate in Monatsabständen gespritzt werden.

#### ***Chirurgisch:***

Entfernung des Tumors

- bei großen Tumoren

<http://www.men1.net/ratgeber.htm>

17.04.03

- bei großen hormoninaktiven Tumoren
- bei nicht erfolgreicher medikamentöser Therapie

**Bestrahlung:**

- bei nicht erfolgreicher oder nicht durchführbarer medikamentöser / chirurgischer Therapie

**Endokrine Neoplasie der Bauchspeicheldrüse:****Chirurgisch:**

Entfernung (Resektion) des Tumors

**Medikamentös:**

Gastrinom: z.B. Antra? (Omeprazol), welches die Produktion von Magensäure vermindert und damit der Entstehung und dem weiteren Wachstum von Geschwüren entgegenwirkt.

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

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

[zum Inhaltsverzeichnis](#)

## 6. Häufige Fragen

**Welches Erkrankungsrisiko besteht für meine Verwandten?**

Der Erbgang bei MEN 1 ist autosomal dominant. Ein erkrankter Elternteil vererbt die Anlage für die Krankheit (das MEN 1-Gen) statistisch gesehen an die Hälfte seiner Kinder. Anders ausgedrückt besteht für jedes Kind eine 50 %ige Wahrscheinlichkeit der Genträgerschaft. Theoretisch könnten aber auch alle Kinder eines kranken Elternteils gesund oder alle krank sein, da die Wahrscheinlichkeiten, die Geschwister betreffend, voneinander unabhängig sind. Nicht betroffene Kinder, die das Gen nicht tragen, können es auch nicht weiter vererben.

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

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

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

Die Veränderungen an den Organen können über eine vermehrte Hormonproduktion wie eine Überfunktion der betroffenen Drüse wirken und entsprechende allgemeine Symptome verursachen. Zum Teil entwickeln sich die Beschwerden langsam und lassen sich lange zurückverfolgen. Abhängig vom betroffenen Gewebe können verschiedene Krankheitszeichen auftreten.

### Die Nebenschilddrüsen

Die Nebenschilddrüsen erkranken am häufigsten bei der MEN 1. Im Laufe des Lebens entwickeln etwa 90% der MEN 1 - Patienten eine Überfunktion dieser Drüse. In der Regel gibt es vier Nebenschilddrüsen, die einzeln oben und unten 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 Nebenschilddrüsenhormon, das sogenannte Parathormon gebildet und an die Blutbahn abgegeben. Parathormon steuert den Kalzium- und Phosphatstoffwechsel im Körper. Bei erniedrigtem Kalziumspiegel im Blut wird Parathormon ausgeschüttet. Parathormon bewirkt eine vermehrte Freisetzung von Kalzium aus dem Knochen und eine verminderte Kalziumausscheidung über die Niere. Phosphat hingegen wird unter dem Einfluß von Parathormon vermehrt ausgeschieden. Eine Überfunktion der Nebenschilddrüsen wird auch als primärer Hyperparathyreoidismus bezeichnet. In einer oder in mehreren Nebenschilddrüsen sind einzelne oder mehrere Knoten entstanden (sogenannte Adenome oder eine Hyperplasie), die vermehrt Parathormon produzieren. Der Blutkalziumspiegel wird durch Freisetzung von Kalzium aus dem Knochen erhöht, das überschüssige Kalzium muß über die Nieren ausgeschieden werden. Charakteristischerweise ist also sowohl der Kalziumspiegel im Blut als auch die Kalziumausscheidung im Urin erhöht. Parathormon ist im Blut in erhöhter Konzentration nachzuweisen. Der Patient bemerkt von diesen Veränderungen oft lange Zeit überhaupt nichts. Häufig wird zufällig im Rahmen einer Blutuntersuchung ein erhöhter Kalziumwert festgestellt. Erst im Laufe von Jahren kommt es zur Ausbildung von Krankheitszeichen.

Am häufigsten sind:

- *Depression*
- *Müdigkeit und Abgeschlagenheit*
- *Chronische Verstopfung*
- *Nierensteine*
- *Knochen- und Gelenkschmerzen*
- *Magenschleimhautentzündungen und Magengeschwüre*
- *Bauchspeicheldrüsenentzündung*

### Die Hirnanhangsdrüse (Hypophyse)

Die Hypophyse ist etwas größer als ein Kirschkern, ca. 0,6g schwer und liegt in einer Grube der knöchernen Schädelbasis, der Sella turcica. Sie liegt direkt unterhalb der Kreuzungsstelle der Sehnerven und besteht funktionell und histologisch aus zwei Teilen, dem Vorder- und Hinterlappen. Im Hypophysenvorderlappen werden verschiedene Hormone gebildet und in den Blutkreislauf abgegeben. Die meisten dieser Hormone wirken nicht direkt auf den Stoffwechsel, sondern sind Steuerhormone für die im Körper verteilten Hormondrüsen, wie Schilddrüse, Nebenniere oder Geschlechtsdrüsen. Diese Steuerhormone regeln die Produktion und Ausschüttung der peripheren Hormone (Schilddrüsen-, Nebennieren-, Geschlechtshormone). Wird viel Steuerhormon in die

Blutbahn ausgeschüttet, so hat dies im gesunden Organismus auch eine vermehrte Produktion und Ausschüttung der peripheren Hormone zur Folge.

Folgende Hormone werden unter anderem im Hypophysenvorderlappen produziert:

- *Adrenocortikotropes Hormon (ACTH, Kortikotropin)* fördert die Freisetzung der Nebennierenrindenhormone und davon insbesondere der Glukokortikoide (körpereigenes Kortison)
- *Prolaktin (PRL)* beeinflusst indirekt die Sexualhormonregelung und die Fruchtbarkeit. Bei der Frau bewirkt es das Brustwachstum und die Milchbildung in der Stillzeit.
- *Wachstumshormon (GH, Growth hormone, Somatotropin, STH)* ist das Wachstumshormon und reguliert bei Kindern und Jugendlichen das Körperwachstum. Es wirkt sich aber auch beim Erwachsenen auf verschiedene Stoffwechselprozesse, wie z.B. den Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel, aus.

Daneben werden in der Hirnanhangsdrüse noch folgende Hormone gebildet:

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

Die Hirnanhangsdrüse erkrankt etwa bei 40% der MEN 1 -Patienten. Es bildet sich ein Adenom, ein gutartiges Geschwulst, das entweder inaktiv ist (d.h. keine Hormone bildet) oder eine Überproduktion eines oder mehrerer der genannten Hormone verursacht. Bei Prolaktin produzierenden Adenomen (sog. Prolaktinomen) kann es bei Frauen zur Milchsekretion aus der Brust sowie zu Unregelmäßigkeiten oder Ausbleiben der Regelblutung kommen. Bei Männern können Potenzprobleme auftreten. Wird durch ein Hypophysenadenom vermehrt Wachstumshormon gebildet, treten bei Kindern und Jugendlichen Störungen des Größenwachstums (Riesenzwuchs) auf. Bei Erwachsenen entsteht eine sogenannte Akromegalie, d. h. ein vermehrtes Wachstum der Körperenden. Zu den Krankheitszeichen und Beschwerden gehören eine Vergrößerung der Hände und Füße sowie eine Vergrößerung der Nase, der Lidwülste und des Kinns. Außerdem können Hitzeunverträglichkeit und Schweißneigung, Bluthochdruck und Gelenksbeschwerden auftreten. Bei Überproduktion von ACTH entstehen die Symptome durch Überstimulation der Nebennierenrinde (Cushing -Syndrom). Neben Gewichtszunahme und Hautveränderungen kann ein erhöhter Blutdruck, Muskelschwäche und eine neu aufgetretene Zuckerkrankheit auf dieses Krankheitsbild hinweisen.

Ebenfalls häufig sind Zyklusunregelmäßigkeiten und vermehrte Gesichts- und Körperbehaarung bei Frauen. Abhängig von Sitz und Größe des Adenoms und unabhängig von der Art des gebildeten Hormons können weitere Krankheitszeichen an bestimmten Stellen des Körpers (lokale Symptome) hinzukommen. Die Sehbahn kann durch einen Hypophysentumor gedrückt und dadurch geschädigt werden. Das kann zu Gesichtsfeldausfällen und einer Verminderung der Sehschärfe führen. Der betroffene Patient sieht typischerweise zunächst seitlich weniger ("Scheuklappenphänomen"). Häufig treten auch Kopfschmerzen auf.

## Die Bauchspeicheldrüse (Pankreas)

Die 15 - 20 cm lange Bauchspeicheldrüse liegt hinter dem Magen. Sie mündet in den oberen Bereich des Dünndarms, den Zwölffingerdarm. Ihre Hauptaufgabe ist die Produktion von 1 - 1,5 Liter Verdauungssaft pro Tag, der von vielen einzelnen Drüsen innerhalb der Bauchspeicheldrüse gebildet wird. Dies ist der exokrine Teil des Pankreas. Zwischen den Drüsen liegen wie Inseln kleine Gruppen hormonproduzierender Zellen. Sie bilden den sogenannten endokrinen Teil des Pankreas. Die Inseln bestehen aus verschiedenen Zellarten. Die A - Zellen produzieren Glukagon, die B -

## Wie wird MEN 1 diagnostiziert?

### Welche Tests müssen durchgeführt werden?

Das gleichzeitige oder zeitlich getrennte Auftreten von Geschwulsten in mindestens zwei der genannten Organe (Nebenschilddrüse, Hirnanhangsdrüse, und Bauchspeicheldrüse) bedingt den Verdacht auf die Diagnose MEN 1. Wenn die Krankheit bei einem oder mehreren Familienmitgliedern bereits festgestellt wurde, gilt bei den Angehörigen bereits die Entwicklung eines einzelnen endokrinen Tumors als Anzeichen für MEN 1.

Seit Mitte 1997 steht ein direkter Gentest zur Verfügung, mit dem fragliche MEN 1 - Patienten und auch bisher gesunde Verwandte von MEN 1 - Patienten untersucht werden können. Eine ausführliche ärztliche Beratung und eine genetische Beratung ist vor Beginn des Tests notwendig. Zur Durchführung des Gentests wird jeweils ein Blutröhrchen pro Person an ein Speziallabor gesandt. Die genetische Untersuchung (MEN 1-Gen, Menin) kann bei Verwandten eine MEN 1 bereits anzeigen, wenn noch keine Organbeteiligung vorliegt.

Andererseits können nicht betroffene Familienangehörige sicher als Genträger ausgeschlossen werden. Bei MEN 1 - Patienten und bei Personen mit der entsprechenden Erbanlage werden regelmäßige Früherkennungsuntersuchungen bezüglich der typischen Organmanifestationen der Krankheit empfohlen. Rechtzeitig erkannte Neoplasien können erfolgreich behandelt werden, das Auftreten von schwerwiegenden Symptomen kann verhindert werden. Das Screeningprogramm umfaßt regelmäßige Blutuntersuchungen, um eine Überproduktion von Hormonen zu erkennen. Auch technische Untersuchungen (z.B. mit Ultraschall, sogenannte Sonographie) sind notwendig. Screeninguntersuchungen sind bereits von früher Jugend an und über das ganze Leben notwendig. Sie sind für die Patienten ungefährlich und müssen unbedingt in regelmäßigen, jährlichen Abständen wiederholt werden.

Bezogen auf die einzelnen Organe werden folgende jährliche Screeninguntersuchungen empfohlen (Bestimmung der Werte im Blut bzw. Urin, Ultraschall):

#### ***Nebenschilddrüse***

*Kalzium und Parathormon intakt im Blut, Kalzium im Urin  
Ultraschall*

#### ***Hirnanhangsdrüse (Hypophyse)***

*Wachstumshormon (GH und IGF-1), Prolaktin, ACTH und Cortisol im Blut  
(evtl. zusätzlich Funktionstests)*

#### ***Bauchspeicheldrüse und andere Organe***

*Glukose, Insulin, Proinsulin, Gastrin, Glukagon, Pankreatisches Polypeptid (PP), Vasoaktives intestinales Peptid (VIP), Calcitonin im Blut*

*Mahlzeitstimulationstest (Gastrin- und PP-Messung)*

*Cortisol, Serotonin und Chromogranin A im Blut*

*5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIAA) im Urin*

*(evtl. zusätzlich Funktionstests)*

*Ultraschall*

Der Einsatz und die Häufigkeit der Durchführung weiterer bildgebender diagnostischer Verfahren (z.B. Kernspintomographie/MR, Computertomographie/CT, Röntgen, endoskopischer Ultraschall, Endoskopie, Somatostatinrezeptorzintigraphie) ist individuell unterschiedlich. Welche Untersuchungen durchgeführt werden und wie oft, entscheidet Ihr behandelnder Arzt nach dem Verlauf und den vorliegenden Laborwerten.

Zellen Insulin. Manche Zellen der Bauchspeicheldrüse und der Darmwand produzieren Gastrin, das die Magensaft- und Magensäureproduktion steigert. Insulin und Glukagon dagegen regulieren den Kohlenhydratstoffwechsel. Sie sind Antagonisten (Gegenspieler) und haben entgegengesetzte Wirkungen.

Gemeinsam sorgen sie dafür, daß sich der Blutzuckerspiegel zwischen 60 - 110 mg/dl bewegt. Die Ausschüttung der Pankreashormone wird durch die Stoffwechsellage bestimmt.

Ein erhöhter Blutzuckerspiegel ist der Hauptreiz für die Ausschüttung von Insulin, das den Blutzuckerspiegel senkt. Ein erniedrigter Blutzuckerspiegel bewirkt die Ausschüttung von Glukagon, das den Blutzuckerspiegel anhebt. Neoplasien der Inselzellen gehen am häufigsten mit vermehrter Insulinproduktion einher, wodurch es zu einem übermäßigen Absinken des Blutzuckerspiegels kommen kann.

Ein gastrinproduzierender Tumor der Bauchspeicheldrüse oder der Darmwand kann durch Übersäuerung des Magens zu Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüren sowie Durchfällen führen. Die Bauchspeicheldrüse erkrankt etwa bei 40% der MEN 1 - Patienten.

Typische Beschwerden sind:

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

Dies 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, um so deutlicher werden die Beschwerden.

## Wie wird MEN 1 behandelt?

### Endokrine Neoplasie der Nebenschilddrüsen:

- *Chirurgisch*  
Entfernung der Geschwulst (Adenom), wenn nur eine Nebenschilddrüse betroffen ist. Wenn alle 4 Nebenschilddrüsen befallen sind, Entfernung aller 4 Nebenschilddrüsen und Verpflanzung (Transplantation) einer Nebenschilddrüse auf den Unterarm. Durch diese Operationsmethode bleibt die körpereigene Produktion des Parathormons erhalten. Bei erneuter Vergrößerung der verpflanzten Drüse wäre eine wesentlich unkompliziertere Operation als im Halsbereich möglich. Eine andere Möglichkeit bei Befall aller 4 Nebenschilddrüsen stellt auch die operative Entfernung von nur 3,5 Drüsen dar.

### Endokrine Neoplasie der Hirnanhangsdrüse:

- *Medikamentös*  
Bei Prolaktinproduzierendem Adenom:  
Dopaminagonisten, z.B. Pravidel (Bromocriptin) oder Dostinex (Cabergolin), welche die Prolaktinproduktion bremsen und das Tumorwachstum beeinflussen können.  
Bei Wachstumshormonproduzierendem Adenom:  
Somatostatinanaloga, z.B. Octreotid, welche die Produktion von Wachstumshormon und anderen Hormonen hemmen können. Sie müssen mehrmals täglich oder als Depotpräparate in Monatsabständen gespritzt werden.
- *Chirurgisch*  
Durch Entfernung des Tumors
  - bei großen Tumoren
  - bei großen hormoninaktiven Tumoren
  - bei nicht erfolgreicher medikamentöser Therapie
- *Bestrahlung*
  - bei nicht erfolgreicher oder nicht durchführbarer medikamentöser / chirurgischer Therapie

### Endokrine Neoplasie der Bauchspeicheldrüse:

- *Chirurgisch*  
Entfernung (Resektion) des Tumors
- *Medikamentös*  
Bei Gastrinom: z.B. Antra (Omeprazol), welches die Produktion von Magensäure vermindert und damit der Entstehung und dem weiteren Wachstum von Geschwüren entgegenwirkt.  
Bei Insulinom: Somatostatinanaloga (siehe oben), Diazoxid kann Unterzuckerungen verhindern.

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

## Adressen

- Deutsches MEN 1-Register

Priv. Doz. Dr. med. L. Schaaf / Fr. Dr. med. J. Pickel  
Max-Planck-Institut für Psychiatrie  
-Endokrinologie und Klinische Chemie  
Kraepelinstr. 10  
80804 München  
Tel./Fax: 089/30622-454  
Email: [schaaf@mpipsykl.mpg.de](mailto:schaaf@mpipsykl.mpg.de)  
Homepage: <http://www.mpipsykl.mpg.de/men1/index.htm>

- Genetische Beratungsstelle der

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

- Selbsthilfegruppe für Patienten mit MEN 1

Fr. H. Schmelzer  
Schlehenweg 2  
91126 Schwabach-Wolkersdorf  
Tel./Fax: 0911/6327400 (telefonisch ab 18.00 Uhr)

- Selbsthilfezentrum München

Bayerstr. 77a (Rückgebäude)  
80335 München  
Tel. 089/53295611  
(für Raum München, weitere Adressen auf Anfrage)

- MEN-1-Selbsthilfegruppe Nürnberg

Homepage: <http://www.men1.net/>

- Netzwerk Hypophysen- und Nebennierenerkrankungen e. V.

Waldstraße 34  
91054 Erlangen  
Tel.: 09131/815046  
Informationen im Internet: <http://www.rrze.uni-erlangen.de/glandula/gruppen.htm>