

POLYPOSIS

POST

SPEZIAL

Sonderausgabe für Patienten und Angehörige



Polyposis-Post Spezial

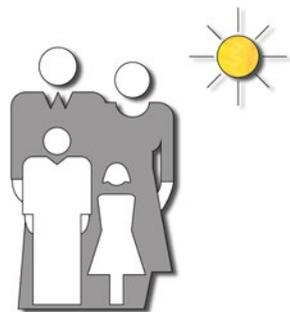
www.familienhilfe-polyposis.de



Polyposis-Post Spezial

Sonderausgabe für
Patienten und Angehörige

www.familienhilfe-polyposis.de



Impressum

Herausgeber: Familienhilfe Polyposis coli e.V.

Redaktion: Monika Wiedemann

Redaktionsteam: Prof. Dr. Stefan Aretz
Prof. Dr. Elke Holinski-Feder
Dr. Waltraut Friedl
Prof. Dr. Martina Kadmon
Prof. Dr. Gabriela Möslein
Dr. Michael Mündel

Internet: Mareike Demand

Wissenschaftlicher Beirat: Prof. Dr. Stefan Aretz
Institut für Humangenetik, Bonn
Prof. Dr. Elke Holinski-Feder
Med. Genetisches Zentrum, München
Prof. Dr. Martina Kadmon
Carl von Ossietzky Universität Oldenburg
Prof. Dr. Gabriela Möslein
HELIOS Klinikum Wuppertal
Ltd. OA Dr. Michael Mündel
Benedictus Krankenhaus Tutzing

Vereinsanschrift: Familienhilfe Polyposis coli e.V.
Am Rain 3a
36277 Schenklengsfeld
Telefon: +49 - (0) 66 29 - 18 21
Telefax: +49 - (0) 66 29 - 91 51 93
E-Mail: info@familienhilfe-polyposis.de
Internet: www.familienhilfe-polyposis.de

Graphisches Konzept: Stefan Schmitt, Eltville

Satz, graphische Gestaltung und Druck: Schmidt Media Design, München

Ausschlussklausel: Beiträge mit Verfassernamen stellen nicht unbedingt die Meinung des Herausgebers dar.

Urheberrecht: ©Copyright 2016 bei der Familienhilfe Polyposis coli e.V.: Nachdruck ist nur mit Genehmigung der Familienhilfe Polyposis coli e.V. gestattet - Belegexemplar erbeten. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung der Familienhilfe Polyposis e.V. unzulässig und strafbar. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Monika Wiedemann
Öffentlichkeitsarbeit
Passauer Str. 31
81369 München

Telefon: +49 - (0)89 - 769 23 00
E-Mail: m.wiedemann@familienhilfe-polyposis.de

August 2016

Da die Selbsthilfegruppe sich selbst finanziert, werden von Institutionen und fördernden Mitgliedern Spenden gerne entgegengenommen.

Spendenkonto:

Familienhilfe Polyposis coli e.V.
Raiffeisenbank Werratal-Landeck

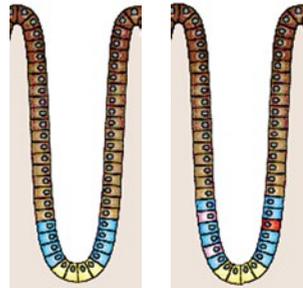
IBAN: DE52 532 613 42 000 570 6610
BIC: GENODEF1RAW

- 2 **Impressum**
- Elke Holinski-Feder 5 **Altes und Neues zur Polyposis coli**
- Gabriela Möslein 9 **Desmoide und familiäre adenomatöse Polyposis**
- Martina Kadmon,
Irmgard Treiber 13 **Polypen im oberen Gastrointestinaltrakt bei FAP**
- Günther Winde 17 **Sulindac bei FAP**
- Michael Mündel 18 **Minimalinvasive Chirurgie –
laparoskopische Operationen bei der FAP**
- Waltraut Friedl 21 **Was wissen wir heute über das Polyposis-Gen APC?**
- Isabel Spier,
Stefan Aretz 26 **Polymerase Proofreading-assoziierte Polyposis (PPAP) –
eine neu entdeckte Form der Polyposis**
- Gabriela Möslein 30 **Was gibt es Neues zu Aspirin?**
- Mechtild Schmedders 34 **Aspekte der Familienplanung bei einer genetisch
bedingten Erkrankung wie der FAP**
- Martina Kadmon 37 **Lebensqualität nach Pouchoperation**
- Peter Schaar 39 **Nebenwirkungen der Genanalyse –
Wie steht es um den Datenschutz?**
- Christiane
Decker-Baumann 43 **Ernährungsstrategien nach Ileoanaler Pouchanlage (IAP)**
- 48 **Fachbegriffe**

Altes und Neues zur Polyposis coli

Die adenomatöse Polyposis coli, das klinische Bild und die genetischen Grundlagen sind seit vielen Jahren gut charakterisiert. Polypen im Dickdarm müssen aber nicht immer die bekannte Form dieser Erkrankung darstellen, bei der Diagnostik, insbesondere wenn keine kausale genetische Veränderung nachgewiesen werden kann, müssen differentialdiagnostisch auch andere Krankheitsbilder in Betracht gezogen werden. Diese klinische und genetische Differentialdiagnostik ist wichtig, da unterschiedliche Erbgänge zugrunde liegen können, die für die Geschwister und Nachkommen eines Patienten sehr unterschiedliche Erkrankungsrisiken bedeuten können. Für den Patienten ist diese Differentialdiagnose wichtig, da sich unterschiedliche therapeutische Empfehlungen vor allem in der Radikalität chirurgischer Maßnahmen ergeben. Desweiteren können assoziierte Tumorrisiken auch in anderen Organen vorliegen, die dann in den Früherkennungsmaßnahmen entsprechend zu berücksichtigen sind.

Histologie: Der Dickdarm ist histologisch durch eine Aneinanderreihung von sogenannten Krypten aufgebaut. In der Tiefe der Krypten befinden sich Zellen, die sich teilen können und somit den Zellpool erhalten (weiße Zellen in der Abbildung). Die Zellen differenzieren dann aus und wandern in der Kryptenwand nach oben und verlieren ihre Teilungsfähigkeit (braune Zellen).



Bei der **Entstehung eines Adenoms** erfährt z.B. das APC-Gen vermutlich in beiden Genkopien eine Mutation (rote Zelle), in der Folge verliert die Zelle nicht ihre Teilungsfähigkeit. Die Zelle wandert nun unter fortlaufender Zellteilung entlang der Kryptenwand nach oben, es entsteht ein Adenom. Bei Patienten mit einer familiären adenomatösen Polyposis coli weisen bereits alle Zellen eine ererbte Mutation in einer Genkopie des APC-Gens auf. Erfährt eine Zelle eine weitere Mutation in der zweiten Genkopie des APC-Gens kann die Zellteilung nicht stillgelegt werden, das Adenom wächst sozusagen aus der Krypte heraus, dies wird als bottom-up Neoplasie beteiligt.

Initial war nur das APC-Gen bei der familiären adenomatösen Polyposis coli bekannt, Mutationen in diesem Gen werden autosomal dominant vererbt, d.h. Nachkommen betroffener Patienten tragen ein 50%iges Risiko, diese Mutation ebenfalls geerbt zu haben. Jahre später wurde dann ein zweites Gen identifiziert, das MUTYH-Gen. Mutationen in diesem Gen folgen einer autosomal re-

zessiven Vererbung, für die klinische Manifestation der Polyposis coli muss ein Patient in jeder Genkopie des MUTYH-Gens eine Mutation erben, damit es zur klinischen Manifestation einer adenomatösen Polyposis kommt. Die Eltern dieser Patienten tragen eine Mutation in jeweils einer Genkopie, sie sind somit Anlageträger und klinisch gesund. Bei der rezessiven Vererbung finden sich die Erkrankungsfälle daher in einer Generation.

Die **Analyse** dieser beiden Gene ist für Patienten mit einer adenomatösen Polyposis coli wichtig, zum einen, um die genetische Ursache zu klären und zum anderen, um den Erbgang (dominant versus rezessiv) zu definieren. Bei einem dominanten Erbgang (Mutation im APC-Gen) besteht für die Nachkommen ein 50%iges Wiederholungsrisiko, bei einem rezessiven Erbgang besteht für die Nachkommen ein Risiko von unter 1%.

Die Differenzierung dieser beiden Gruppen ist auch hinsichtlich der klinischen Betreuung und Therapie wichtig. Insbesondere bei Patienten mit einer Polyposis, verursacht durch Mutationen im MUTYH-Gen, ist oft keine vollständige Entfernung des Dickdarms notwendig, hier kann in den meisten Fällen der Enddarm (Rektum) erhalten werden. Dies ist bei Patienten mit einer FAP, verursacht durch Mutationen im APC-Gen, nur bei attenuierten Verläufen möglich. Bei vielen Patienten mit einer FAP kann durch rechtzeitigen Beginn einer Chemoprävention mit Sulindac der klinische Verlauf der Erkrankung beeinflusst werden.

Analysiert man für Patienten mit einer adenomatösen Polyposis coli diese beiden Gene, so findet man bei Patienten mit einer hohen Anzahl von Adenomen bereits vor dem 30. Lebensjahr in über 80% der Fälle eine Mutation in einem der beiden Gene. Je weniger Adenome vorliegen, um so weniger wahrscheinlich ist der Nachweis einer Mutation. Dies bedeutet, dass vor allem bei den abgemilderten Krankheitsverläufen (attenuierte Polyposis) für die Mehrzahl der Fälle die genetischen Ursachen noch zu klären sind.

Diese noch zu klärenden genetischen Ursachen werden seit einigen Jahren im Rahmen eines Forschungsprojektes der Universität Bonn unter Leitung von Herrn Prof. Aretz untersucht. Die bisherigen Ergebnisse weisen darauf hin, dass hier möglicherweise Mutationen in einer Vielzahl von Genen zugrunde liegen.

Differentialdiagnostik zur adenomatösen Polyposis coli: Es gibt eine Reihe von anderen genetischen Erkrankungen, bei denen es ebenfalls zum Auftreten von multiplen Adenomen im Dickdarm kommen kann. Hierzu gehört das Lynch-Syndrom, die juvenile Polyposis coli, und die relativ neu charakterisierte sessil serratierte Adenomatose. Die klinischen Charakteristika, die histologischen Besonderheiten und die genetischen Grundlagen sollen im Folgenden kurz dargestellt werden.

Lynch-Syndrom (HNPCC): Es handelt sich um eine dominant vererbte Tumörprädisposition, Risikoerhöhungen für das Auftreten von Tumorerkrankungen sind für den Dickdarm, den oberen Gastrointestinaltrakt, die Gebärmutter, die ableitenden Harnwege und für die Ovarien auszusprechen. In der Regel haben die Patienten wenig Adenome im Dickdarm, in Einzelfällen können aber bis zu ca. 50 Adenome vorliegen. Die Adenom-Karzinom Sequenz ist bei dieser Krankheit beschleunigt, d.h. aus Adenomen entstehen relativ schnell Karzinome so dass hier relativ kurzfristige Vorsorgeintervalle notwendig sind. Des Weiteren sind hier auch die assoziierten Tumorrisiken (oberer Gastrointestinaltrakt, Gebärmutter, ableitende Harnwege und Eierstöcke) in der Früherkennung zu berücksichtigen. Die Erkrankung wird autosomal dominant vererbt, sie wird durch Mutationen in den DNA-Reparaturgenen MLH1, MSH2, MSH6 oder PMS2 verursacht. Das Lynch-Syndrom ist wesentlich häufiger als alle hier genannten Polyposisformen. Ca. eine/r von 300 Personen trägt eine Mutation in einem der DNA-Reparaturgene, ca. die Hälfte der Tumorerkrankungen treten vor dem 50. Lebensjahr auf.

Die **Juvenile Polyposis** wird ebenfalls autosomal dominant vererbt, die Polypen des Dickdarms weisen histologische Besonderheiten auf. Es ist hier nicht nur die oberste Zellschicht der Darmschleimhaut von einem verstärkten Wachstum und einer Texturstörung betroffen, sondern auch die tieferen Schichten der Darmwand. Die Polypen mit diesen histologischen Besonderheiten können aber gegenüber konventionellen Adenomen in der Minderzahl sein, sodass das histologische Bild unter Umständen im Sinne einer adenomatösen Polyposis interpretiert wird. Eine Mutationsanalyse der Gene für die adenomatöse Polyposis coli (APC und MUTYH) ist hier nicht zielführend, die Mutationen finden sich zumindest für ca. 60 % der Patienten in den Genen BMPR1A oder SMAD4. Im Gegensatz zur klassischen adenomatösen Polyposis coli und zum Lynch-Syndrom kann es hier bereits im Kindes- oder Jugendalter zum Auftreten von Polypen auch im Dünndarm kommen, sodass hier in der Früherkennung völlig andere Wege einzuschlagen sind.

Sessil serratierte Adenomatose: Die Adenome dieses Krankheitsbildes entstehen aus zunächst hyperplastischen Polypen. Bei hyperplastischen Polypen werden die Zellen, die entlang der Kryptenwand nach oben wandern, erst nach einem längeren Zeitraum abgestoßen, d. h. sie leben zu lange. Dies führt zu einer Verlängerung der Krypten, die falten sich in Wellen auf. Wenn man diese Krypten in einem histologischen Schnitt schneidet, imponieren die Falten wie der seitliche Anblick eines Sägeblattes, man bezeichnet dies als Serratierung. Die Polypen werden als serratierte Polypen bezeichnet. Beschränkt sich die Veränderung darauf, dass Zellen zu lange leben und nicht rechtzeitig abgeschilfert werden, besteht für diese Polypen kein erhöhtes Entartungsrisiko, man bezeichnet diese Polypen als hyperplastische Polypen. Es können bei einem Teil dieser Polypen auch die Zellen des Kryptenbodens eine verstärkte Zellteilung aufweisen, die Krypten werden dann zur Basis hin verlängert. Bei dieser Veränderung kommt es zu einer verstärkten Zellteilung, man bezeichnet diese Polypen als sessil serratierte Adenome, diesen ist ein erhöhtes Entartungsrisiko zuzusprechen. Sessil serratierte Adenome können isoliert auftreten, sie können aber auch bei einem Patienten in größerer Anzahl vorliegen, ebenso können auch weitere Familienmitglieder betroffen sein. Für einen Teil der Fälle sind somit genetische Ursachen zu vermuten, die bislang allerdings nicht geklärt sind. In der Differentialdiagnostik zur adenomatösen Polyposis coli ist hier auf die genaue Auswertung der histologischen Befunde zu achten.

Prof. Dr. med. Dipl.-Chem. Elke Holinski-Feder
Medizinisch Genetisches Zentrum
Bayerstraße 3-5
80335 München

Desmoide und familiäre adenomatöse Polyposis

Desmoide sind seltene bindegewebige Tumore, die bei der familiären adenomatösen Polyposis jedoch – im Vergleich zur allgemeinen Bevölkerung – häufiger auftreten. Das Wort stammt aus dem Griechischen und bedeutet „bandförmige Erscheinung“. Es handelt sich in aller Regel um langsam wachsende Tumore, die im Gegensatz zu bösartigen Tumoren keine Tochtergeschwülste setzen können. Allerdings respektieren sie im Zuge ihres Wachstums die umgebenden Organe nur begrenzt, sodass sie durchaus Probleme verursachen können.

Wo treten Desmoide auf?

Desmoide können letztendlich überall am Körper auftreten. Man hat feststellen müssen, dass Desmoide gerne dort entstehen, wo eine Operation oder ein anderes „Trauma“ aufgetreten ist. Aus diesem Grund werden auch sogenannte „sporadische“ Desmoide (nennt man so, wenn bei den betroffenen Patienten keine FAP vorliegt) in der allgemeinen Bevölkerung oft dann festgestellt, wenn beispielsweise vorher ein Unfall (Autounfall) mit entsprechenden Prellungen aufgetreten ist. Bei Patienten mit einer familiären Polyposis treten Desmoide am häufigsten nach einer Operation auf und zwar entweder an der Bauchdecke, meist in der Nähe der Narben oder gehäuft im Bereich des Darmgekröses auf. Dies bezeichnet das Fettgewebe, in dem die Blut- und Lymphgefäße, die den Darm versorgen, verlaufen. Durch diese Lokalisation können sie letztendlich eine Bedrohung für die Durchgängigkeit des Darmes (also die freie Nahrungspassage) bei entsprechendem Größenwachstum darstellen. Das führt dann zu Beschwerden i.S. eines Darmverschlusses. Etwa 25 % aller Desmoide treten im Bauchraum auch ohne vorangegangene Operation auf. Man hat festgestellt, dass es Familien gibt, in denen Desmoide häufiger auftreten als bei anderen. Heute wissen wir, dass die Veranlagung Desmoide zu bilden, bei einer familiären Polyposis insgesamt – also im Vergleich zur allgemeinen Bevölkerung – deutlich erhöht ist. Dennoch gibt es innerhalb der FAP-Familien solche, bei denen Desmoide besonders oft auftreten. Dabei besteht ein Zusammenhang mit dem genauen Ort einer Genveränderung in dem Polyposis-Gen (APC-Gen). Konkret kann man also durch die genaue Kenntnis der „Mutation“ ein erhöhtes Desmoid-Risiko ableiten. Ein einfacherer Weg ein erhöhtes Desmoid-Risiko zu erkennen ist, wenn bei den eigenen betroffenen Verwandten mit einer FAP diese Diagnose bereits einmal gestellt wurde. Insgesamt sind

Frauen etwas häufiger betroffen als Männer. Im Tierexperiment konnte man feststellen, dass eine extrem hohe Östrogengabe (weibliches Hormon) das Wachstum von Desmoiden auslösen kann. Nach einer Entbindung treten Desmoide gehäuft auf, womit diese Beobachtung auch bestätigt ist. Im Gegensatz hierzu konnte eine Verkleinerung von Desmoiden nach Eintreten der Menopause und in den Wechseljahren beobachtet werden.

Wie sehen Desmoide aus?

Desmoide sind relativ feste Tumore, die, wenn sie unter der Haut liegen, zunächst wie eine kleine Fettgeschwulst imponieren können. Sie sind allerdings insgesamt fester und wenn sie größer werden, kann man sie auch nicht mehr gut verschieben. Wenn die Desmoide sehr schnell wachsen, kann es sein, dass in der Mitte eine Flüssigkeitsansammlung entsteht. Bei besonders großen Desmoiden kann sich diese Flüssigkeitsansammlung auch nach draußen entleeren, wodurch ein Desmoidtumor wieder kleiner wird. Auch unter der Behandlung mit Antiöstrogenen beobachtet man häufiger eine solche Flüssigkeitsentstehung. Desmoide wachsen meistens langsam und verursachen zunächst keine Beschwerden. Vor allem wenn sie im Bauchraum auftreten, können Desmoide erst eine Tennisball-Größe erreichen, bevor man auf sie aufmerksam wird. Die besonders schnell wachsenden Desmoide entstehen in aller Regel erst nach wiederholten operativen Eingriffen oder aber wenn man Desmoide chirurgisch entfernt. Wenn auch manchmal hier eine komplette Entfernung ohne ein erneutes Wachstum von Desmoiden gelingt, so ist es leider häufig so, dass Desmoide auch nach einer kompletten Entfernung an derselben oder an anderen Stellen erneut und aggressiver wachsen. Generell sollten Desmoide nur in seltenen Fällen chirurgisch entfernt werden. In den letzten Jahren hat



Die weißliche Verfärbung Mitte-rechts im Bild entspricht dem flächig einwachsenden Desmoid

sich unsere Haltung zu Bauchdeckendesmoiden etwas verändert und in manchen Fällen kann man unter dem Medikamentenschutz auch erfolgreich vor allem größere Bauchdeckendesmoide chirurgisch entfernen. Bei den sogenannten „Mesenterialdesmoiden“ in dem Gekröse des Dünndarmes sind wir allerdings nach wie vor aus vielen Gründen in der Regel gegen eine operative Entfernung. In seltenen Situationen ist aber auch hier eine Operation gewinnbringend möglich.

Wie können Desmoide behandelt werden?

Wie eben erläutert, kommt grundsätzlich auch eine chirurgische Entfernung von Desmoiden in Betracht. Man ist allerdings in letzter Zeit deutlich von dieser Behandlungsmaßnahme zugunsten einer rein medikamentösen Behandlung abgerückt. Desmoide, die bereits primär offensichtlich nicht vollständig entfernt werden können, sollten eher nicht chirurgisch angegangen werden. Aus diesem Grund sind Desmoide im Bauchraum häufiger chirurgisch nicht behandelbar. Kleinere und auch größere Desmoide der Bauchwand können chirurgisch gut entfernt werden. Allerdings, wenn diese langsam wachsen, können sie sich auch in ihrem natürlichen Verlauf von alleine zurückbilden. Erst bei einer erheblichen Größenzunahme werden Bauchwanddesmoide ein Druckgefühl erzeugen und kosmetisch stören, aber in aller Regel führen sie nicht zu den bedrohlichen Komplikationen. Man hat festgestellt, dass viele Desmoide auf eine Behandlung mit Antiöstrogenen ansprechen. In unseren Händen haben wir sehr gute Erfahrungen mit einer hochdosierten Tamoxifen-Therapie gemacht. Es werden 120 mg pro Tag verabreicht, wobei zunächst eine langsam steigere Dosierung eingeleitet wird (wochenweise steigernd: 30–60–90–120 mg pro Tag). In aller Regel wird diese Dosierung sowohl von Männern als auch von Frauen recht gut vertragen. Bei Frauen beobachten wir allerdings häufiger Eierstockzysten, die durch den Wirkmechanismus der Antiöstrogene erklärt sind. In jüngster Zeit haben wir bei Frauen vor den Wechseljahren nunmehr Raloxifen anstelle von Tamoxifen verschrieben. Es handelt sich hierbei um ein Präparat mit einem vergleichbaren Wirkungsmechanismus, allerdings entstehen deutlich weniger Ovarialzysten. Bei Raloxifen wird eine Dosis von 240 mg täglich verabreicht, da es sich um ein Analogon handelt, bei dem die Wirkdosis den 120 mg von Tamoxifen entspricht. In unseren Händen hat sich die Kombination dieser Antiöstrogen-Therapie mit der Gabe von 300 mg Sulindac pro Tag bewährt. Auch schnell wachsende Desmoide konnten in ihrem Wachstum meist rasch abgebremst werden. Manchmal muss man allerdings die Geduld aufwenden, zunächst noch ein Desmoidwachstum von einigen Wochen oder gar Monaten hinzunehmen. In sehr, sehr seltenen Fällen, bei denen ein Desmoidtumor so schnell wächst, dass man nicht auf den Eintritt der Medikamentenwirkung warten kann, ist eine aggressive Chemotherapie oder aber in extrem seltenen Fällen eine Bestrahlung des Desmoidtumors möglich. Es gibt auch neuere Medikamente auf dem Markt, die sich allerdings noch ziemlich in der experimentellen Phase befinden. Durch konsequente regelmäßige Vor- und Nachsorgeuntersuchungen hoffen wir, dass die Entdeckung dieser großen und schnell wachsenden Desmoide immer seltener sein wird. Unserer Beobachtung nach treten die schlimmen Desmoide nur nach mehreren vorangegangenen Operationen auf. Wichtig ist die Erfahrung im Umgang mit Desmoiden, denn es gibt



Die große Masse, die man an der Bauchdecke erkennt stammt von einem Desmoid, das sehr schnell an der ehemaligen Stelle des Dünndarmangangs (Stoma) entstanden ist.

Da Operationen das Wachstum von Desmoiden triggern und beschleunigen, versuchen wir heute die Anlage eines Stomas bei der Pouchoperation in aller Regel zu vermeiden. Dies dient einerseits als Desmoidprophylaxe. Andererseits zeigt sich, dass die Pouchfunktion eines Pouches, der direkt „in Betrieb genommen wird“ langfristig besser ist als wenn man ihn einige Wochen oder Monate durch das Stoma untätig lässt. In der Pouchchirurgie hat sich einiges geändert!

Indikationen für eine chirurgische Behandlung und diese muss sehr sorgfältig gegen die konservativen Therapien abgewogen werden. Wenn man eine seltene Erkrankung oder dazu noch einen seltenen Tumor diagnostiziert bekommen hat, ist es sicher sinnvoll, sich dort einen Rat einzuholen, wo der Umgang mit den Problemen vertraut ist und eine entsprechende Erfahrung vorhanden ist. Leider sehen wir immer wieder Desmoidpatienten, die in eine äußerst schwierige Situation hineingeraten sind, die möglicherweise auch durch die eingeleiteten Behandlungsmaßnahmen verschlimmert worden ist. Wie immer bei seltenen Erkrankungen, erscheint der Rat angebracht, sich eine zweite Meinung einzuholen, bevor man sich für eine bestimmte Behandlung entscheidet. Bei Patienten, bei denen unter Familienangehörigen ein Desmoid beobachtet wurde, wird man im Rahmen einer Operation vorbeugend die Einnahme einer geringen Menge von Antiöstrogenen und Sulindac mit den betroffenen Patienten als sogenannte „Off-Label“ Indikation besprechen müssen. Es scheint möglich, dass man durch die Medikamenteneinnahme einem Desmoidwachstum und den damit verbundenen Problemen vorbeugend entgegenwirken kann.

Prof. Dr. med. Gabriela Möslein

HELIOS Klinikum Wuppertal
Heusnerstraße 40, 42283 Wuppertal

Polypen im oberen Gastrointestinaltrakt bei FAP

Die familiäre adenomatöse Polyposis coli (FAP) zeichnet sich in erster Linie durch das Auftreten zahlreicher Polypen im gesamten Dickdarm aus, die bei der klassischen Verlaufsform in der Regel schon in der Pubertät nachzuweisen sind. Bei diesen Polypen handelt es sich um primär gutartige Adenome, die sich aus Darmschleimhaut entwickeln und zunächst nur leichte Zellveränderungen aufweisen. Die Brisanz dieser Adenome liegt in dem Potenzial der Entartung, also eines Übergangs in einen bösartigen Tumor. Dieser Prozess verläuft in der Regel über Jahre, indem sich aus den unproblematischen leichten Zellveränderungen im Verlauf schwergradige Änderungen entwickeln, die wiederum letztlich zu einem bösartigen Tumorwachstum führen. Da im Dickdarm bei FAP das Risiko für die Entwicklung von Krebs aus mindestens einem dieser Polypen bei nahezu 100 Prozent liegt, ist hier die prophylaktische Entfernung des Dickdarms unumgänglich.

Aber auch in anderen Abschnitten des Verdauungstraktes können sich solche Adenome bilden, welche sich jedoch je nach Lokalisation in Verlauf und Prognose unterscheiden. Besondere Bedeutung kommt dabei Polypen im oberen Verdauungstrakt, also im Magen und vor allem im Zwölffingerdarm (Duodenum) zu.

Häufigkeit und Polypenverteilung

Im Magen finden sich bei mehr als 50 % der FAP-Patienten sogenannte Drüsenkörperzysten. Dabei handelt es sich um bläschenförmige Erweiterungen von Drüsenschläuchen der Magenschleimhaut, die sich an der Innenwand des Magens vorwölben und wie Polypen imponieren. Diese Formationen können auch bei gesunden Personen ohne FAP – dann meist in geringerer Zahl – vorkommen, finden sich aber typischerweise in größerer Anzahl bei FAP-Betroffenen und verursachen keine Symptome.

Nicht selten finden sich im Magen aber auch „echte“ FAP-Polypen, also Adenome, die hier meist nur vereinzelt und mit geringerer Größe vorkommen und bei einer Spiegelung optisch häufig nicht von Drüsenkörperzysten zu unterscheiden sind, so dass der Nachweis in den meisten Fällen im Rahmen einer feingeweblichen Untersuchung von standardmäßig gewonnenen Proben erfolgt. Größere und optisch deutlich abgrenzbare Adenome sind eher selten.

Im Zwölffingerdarm finden sich nahezu ausschließlich Adenome, die bei weit mehr als der Hälfte der Polyposis-Patienten auftreten (50–90 %). Mit zu-

nehmendem Alter der Patienten werden sie häufiger beobachtet. Die Region um die Mündungsstelle des Gallen- und Bauchspeicheldrüsendgangs (Papille) etwa in der Mitte des Zwölffingerdarms ist am häufigsten und stärksten betroffen, auch an der Papille selbst können Adenome auftreten. Man vermutet, dass der direkte Kontakt der Dünndarmschleimhaut dieser Region mit der Galleflüssigkeit eine Förderung des Polypenwachstums bewirkt.

Die Ausprägung ist individuell sehr unterschiedlich in Zahl und Größe und reicht von wenigen Mikroadenomen, die mit dem bloßen Auge gar nicht erkennbar sind, bis hin zu diffus im gesamten Zwölffingerdarm verteilten Polypen, die an das Bild der multiplen Polypen im Dickdarm erinnern. Meistens sind die Adenome 3–5 mm bis um 1 cm groß.

Entartungsrisiko

Das Potential von Drüsenkörperzysten, bösartig zu entarten, wird als niedrig eingestuft, allerdings werden in der Literatur einige Fälle beschrieben, in denen in Drüsenkörperzysten Zellveränderungen und auch bösartige Tumore (Karzinome) beobachtet wurden.

Das Risiko einer Krebsentwicklung aus Adenomen steigt auch im oberen Verdauungstrakt mit der Größenzunahme und mit bestimmten feingeweblichen Charakteristika.

Im Magen ist das Risiko einer Krebsentwicklung, sei es aus Drüsenkörperzysten oder aus Adenomen hervorgehend, bei FAP insgesamt ausgesprochen gering (weit unter 1% der FAP-Patienten).

Im Zwölffingerdarm nimmt die Bedeutung der Polypen mittlerweile durch die wesentlich höhere Lebenserwartung nach vorbeugender Dickdarmentfernung deutlich zu, allerdings ist die Ausprägung der Polypen nur bei etwa einem Fünftel der FAP-Betroffenen wirklich besorgniserregend und die Häufigkeit der bösartigen Tumoren wird auf 3–5% geschätzt. Am gefährlichsten bezüglich des Krebsrisikos erscheinen die Adenome, die im Bereich der Papille lokalisiert sind.

Vorsorgeprogramm

Mit der sogenannten „Magenspiegelung“ (eigentlich „Speiseröhren-, Magen- und Zwölffingerdarmspiegelung“, kurz auch „ÖGD“) mit Probenentnahmen können die Polypen im oberen Verdauungstrakt in den allermeisten Fällen gut überwacht werden, so dass diese Untersuchung bei FAP zum Standardvorsorgeprogramm gehört. Da auch schon bei Kindern Duodenaladenome beobachtet

wurden, sollte im Allgemeinen eine erste Spiegelung im Pubertätsalter, z. B. kombiniert mit einer Vorsorge-Koloskopie, spätestens aber um das zwanzigste Lebensjahr bzw. vor Entfernung des Dickdarmes durchgeführt werden.

Die weiteren Kontrollintervalle richten sich nach der Ausprägung der Polypen. Finden sich keine Adenome im oberen Verdauungstrakt, erscheint eine Kontrolle nach zwei bis fünf Jahren ausreichend, wobei die meisten Zentren eine erneute Untersuchung nach zwei bis drei Jahren empfehlen. Bei gering ausgeprägten einzelnen Adenomen in Magen bzw. Zwölffingerdarm genügen in der Regel endoskopische Kontrollen in Intervallen von zwei Jahren, ein ausgeprägter Polypenbefall sollte jährlich kontrolliert werden, ebenso Adenome der Papillenregion aufgrund ihres besonderen Risikos. Bei schwerer Polyposis des Zwölffingerdarms sind unter Umständen auch engmaschigere Kontrollen alle 6 Monate anzuraten, um ein Entartungsrisiko frühzeitig zu erkennen und ggf. auch vorbeugende operative Maßnahmen zu ergreifen. Grundsätzlich wird stets ein individuelles Vorsorgeschema für den einzelnen FAP-Betroffenen erstellt werden.

Therapie

Bis heute existieren keine verbindlichen Richtlinien zur Therapie von Adenomen im oberen Verdauungstrakt.

Bei der Mehrzahl der Betroffenen findet sich über lange Zeit ein weitgehend stabiler Befund ohne größere Polypen oder höhergradige Zellveränderungen. In diesen Fällen genügt eine endoskopische Befundkontrolle nach individuellem Schema ohne weiterführende Maßnahmen (siehe oben).

Ein Versuch der Polypenabtragung sollte bei einzelnen größeren oder gestielten Adenomen, bei optisch auffälligen oder größer werdenden Adenomen bzw. bei Nachweis bestimmter feingeweblicher Zellveränderungen erfolgen. Eine Abtragung aller vorhandenen Adenome ist vor allem bei zahlreichen kleineren Polypen im Allgemeinen nicht erforderlich, da hier das Entartungsrisiko als gering anzusehen ist.

Chirurgische Maßnahmen sind im großen Gegensatz zum Dickdarm bei Adenomen im oberen Verdauungstrakt nur bei einem sehr kleinen Anteil der FAP-Patienten notwendig und betreffen in der überwiegenden Mehrzahl den Zwölffingerdarm. Am Magen sind operative Eingriffe in aller Regel nur bei Nachweis eines bösartigen Tumors erforderlich.

Im Zwölffingerdarm können große einzelne Adenome der Papillenregion, die den Abfluss der Verdauungssäfte behindern und so zu Symptomen führen (Schmerzen durch Bauchspeicheldrüsenentzündung), durch Ausschneiden der

Papille mit Neueinpflanzung des Gallen- und Bauchspeicheldrüsenganges behandelt werden, wenn ansonsten hier keine weiteren Adenome vorliegen.

In sehr seltenen Fällen kann bei einzeln auftretenden nicht abtragbaren großen Adenomen im Zwölffingerdarm eine operative Ausschneidung unter Mitnahme der poypentragenden Darmwand erwogen werden.

Bei sehr ausgeprägtem Polypenbefall mit Nachweis höhergradiger Zellveränderungen muss eine Entfernung des gesamten Zwölffingerdarms empfohlen werden (pankreaserhaltende Duodenektomie), um der Entwicklung eines bösartigen Tumors vorzubeugen. Sollten nur leichtgradige Zellveränderungen vorliegen, aber aufgrund des starken Befalls eine sichere endoskopische Überwachbarkeit nicht mehr gegeben sein, kann dieser Eingriff unter Umständen wegen des nicht mehr abschätzbaren Risikos einer Krebsentwicklung ebenfalls diskutiert werden. Liegt bereits ein bösartiger Tumor vor, muss neben dem Zwölffingerdarm auch der Kopf der Bauchspeicheldrüse entfernt werden (Whipple'sche Operation).

Für eine medikamentöse Therapie der Adenome im Zwölffingerdarm haben antirheumatische Medikamente wie Sulindac in Studien zwar gewisse Erfolge gezeigt, hier aber vor allem bei kleineren Adenomen, die ja im Grunde nicht notwendigerweise einer Therapie bedürfen. Bei größeren Adenomen konnten bislang keine verlässlichen Therapieerfolge verzeichnet werden, auch ist noch unklar, ob die medikamentös herbeigeführte Größenreduktion der Polypen auch tatsächlich mit einer Verringerung des Krebsrisikos einhergeht. Hier werden noch weitere und langfristig angelegte Studien erforderlich sein.

Zusammenfassend steht neben dem Dickdarm auch der obere Verdauungstrakt im Fokus der FAP-Vorsorge. Untersuchungsintervalle und Therapie richten sich stets nach der individuellen Polypensituation. Im Gegensatz zum Dickdarm werden hier in der überwiegenden Mehrzahl Verlaufskontrollen ohne weitere Maßnahmen genügen, bei größeren Adenomen ist in der Regel die Abtragung die Therapie der ersten Wahl und operative Maßnahmen sind vor allem den seltenen schweren Verlaufsformen vorbehalten.

Prof. Dr. Martina Kadmon

Carl von Ossietzky Universität Oldenburg
Fakultät VI – Medizin und Gesundheitswissenschaften
Carl-von-Ossietzky-Str. 9 – 11
26129 Oldenburg

Dr. Irmgard Treiber

Chirurgische Universitätsklinik Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 110
69120 Heidelberg

Sulindac bei FAP

Sulindac ist als Medikament aus der Gruppe der NSARs seit Jahrzehnten bekannt und mit seiner Wirksamkeit in der Beeinflussung des Polypenwachstums bei FAP ausführlich beschrieben. Sowohl die Einnahme als Tablette (2 x 150 mg/d) als auch die Gabe als Zäpfchen (50 oder 300 mg/d) hat Wirkung, die Zäpfchen-Therapie wurde in Folge fast 20 Jahre nachbeobachtet, sie ist quasi nebenwirkungsfrei. Die Einnahme als Tablette sollte grundsätzlich begleitet werden von einem Magenschutzpräparat (PPIs), um den bekannten Nebenwirkungen wie z.B. Gastritis oder Ulcusbildung entgegenzuwirken.

Sulindac wird als Tablette zusätzlich in der Therapie von Desmoiden, meistens in Kombination mit Tamoxifen (Anti-Östrogen) eingesetzt. Es sind in vielen Fällen Rückbildungen und eine Verflüssigung der Desmoide beschrieben worden.

Sulindac-Tabletten können im Internet gegoogelt werden, es gibt verschiedene Hersteller/Lieferanten, z. B. in Canada oder USA (google: sulindac tablets) und man wird fündig.

Die GKV-Versicherungen übernehmen die Kosten in der Regel nicht! Ein europäisches Produkt (Arthrocline) kann noch über die internationale Apotheke bezogen werden.

Die Herstellung von Tabletten oder Zäpfchen ist an strenge Auflagen des BfArM gebunden, d. h. es geht um die Zulassung zur Anwendung am Menschen für die Substanz, die entsprechend bescheinigt werden muß.

Die Sulindac-Zäpfchen Therapie von FAP-Patienten mit ileorektaler Anastomose ging im Jahr 2015 zu Ende – mangels Masse der sog. Bulk-Ware der Therapiesubstanz Sulindac. Die Auswertung der Langzeittherapiestudie beginnt mit ersten Publikationen auf dem Chirurgenkongress 2016 (Bruenjes et al., Winde G).

An einer Ersatzstudie wird derzeit gearbeitet. Weiteres dazu erst im Juli 2016. Momentan läuft eine internationale Studie in Kooperation mit der Universität Bonn, Gastroenterologie, als einziges Zentrum in Deutschland; die Phase-III Studie ist randomisiert und vergleicht Plazebo + Sulindac vs. Eflornithin + Plazebo vs. Eflornithin + Sulindac. Einschlußphase bis Juni 2018 (Studiennummer: Clin Trials.gov.Identifier: NCT01483144; von Cancer Prevention Pharmaceuticals Inc., USA)

Prof. Dr. Günther Winde

Klinikum Herford, Klinik für Chirurgie, Allgemein- Thorax- und Visceralchirurgie
Schwarzenmoorstr. 70
32049 Herford

Minimalinvasive Chirurgie – laparoskopische Operationen bei der FAP

Patienten mit FAP stehen bereits in sehr jungen Jahren vor der Entscheidung zu einer großen Operation (Entfernung des ganzen Dickdarmes und meist auch des Mastdarmes). Neben dem unwiederbringlichen Verlust des Dickdarms drohen weitere Folgen wie Schmerzen, körperliche Einschränkungen, Narbenbildung, mögliche Verwachsungen usw.. Entsprechend schwer fällt der Entschluss zur Operation, die Angst vor dem Eingriff und seinen Folgen ist überaus verständlich.

Mit der breiten Einführung der minimalinvasiven Chirurgie (Laparoskopie, Schlüssellochtechnik) fand vor ca. 20 Jahren eine Revolution in der Chirurgie statt. Seit dieser Zeit haben sich die Geräte, Instrumente und auch das Know-how wesentlich weiterentwickelt. Vor allem die Bildqualität ist im Vergleich zu den Anfängen inzwischen hervorragend.

Bei der Gallenblasenentfernung änderte sich der Standard vom Bauchschnitt zur minimalinvasiven Methode sehr schnell. Bei den Darmoperationen ist die minimalinvasive Technik auch heute noch nicht die Standardmethode, sondern insbesondere bei größeren Eingriffen oder bei der Krebschirurgie den darauf spezialisierten Kliniken vorbehalten.

Bei einer **herkömmlichen Bauchoperation** wird über einen mehr oder weniger großen Hautschnitt der Bauchraum eröffnet und dann unter direkter Sicht und mit der Möglichkeit zu tasten die entsprechende Operation, z. B. die Entfernung eines Darmabschnittes durchgeführt.

Bei der **laparoskopischen Operation** wird dagegen zunächst z.B. über eine dünne Punktionsnadel der Bauchraum mit Kohlendioxidgas (CO₂) aufgeblasen. Danach kann über eine nur 10 mm dicke Kanüle mit Ventil eine Kamera, die



Herkömmlicher Bauchschnitt bei Darmoperation.

(Quelle: Dr. N. Demmel)

mit einem Monitor und einer Lichtquelle verbunden ist, eingeführt werden. Die Bildqualität mit HD-Kamera und hochauflösenden Monitoren ist hervorragend, kleinste Strukturen lassen sich scharf und kontrastreich darstellen, auch vergrößert, wie mit einer Lupe. Die weiteren Operationsschritte verfolgt der Chirurg nun über mehrere große Monitore. Dazu werden über meist drei weitere 5 – 12 mm dicke Kanülen spezielle, lange, feine Instrumente eingebracht.



Minimalinvasive Darmoperation mit feinen Instrumenten.

(Quelle: Dr. N. Demmel, Dr. M. Mündel)

Die einzelnen Schritte der eigentlichen Operation im Bauchraum sind bei der offenen Methode mit Bauchschnitt und der laparoskopischen Methode gleich. Das zu entfernende Organ (z. B. Gallenblase oder Darm) bringt man je nach Größe über eine der Kanülen oder über eine kleine Erweiterung einer Punktionsstelle aus dem Bauchraum. Neue Verbindungen am Darm werden mit hierfür speziell konstruierten Nahtapparaten (»Stapler«) geschaffen.

Allerdings ist die Darstellung des OP-Gebietes bei der laparoskopischen Technik nicht so leicht wie bei der offenen Chirurgie, auch der Tastsinn kann nur eingeschränkt eingesetzt werden. Die Umsetzung des Monitorbildes in die notwendigen dreidimensionalen Bewegungen im Bauchraum erfordern ein hohes Maß an Konzentration, räumlicher Vorstellungskraft und genauer Kenntnis der Anatomie. Dies alles trägt dazu bei, dass die laparoskopische Technik deutlich schwieriger zu erlernen ist und auch für den erfahrenen Chirurgen immer anstrengender bleibt als die Operation über den Bauchschnitt.



Klammernahtapparate für Darmoperationen (Einmalgeräte). (Quelle: Medtronik GmbH)

Inzwischen liegen jedoch umfassende, vergleichende Studien vor, die zeigen, dass die laparoskopische Technik vom Spezialisten mindestens ebenso sicher und exakt durchgeführt werden kann wie die offenen Operationen, auch bei großen bauchchirurgischen Eingriffen.

Vorteile eines »minimal-invasiven« Eingriffes für den Patienten sind die wesentlich geringere Verletzung der Bauchdecke mit weniger Schmerzen, schnellerer Erholung und günstigerem kosmetischem Ergebnis.

Gerade bei der vollständigen Entfernung des Dickdarms und evtl. Mastdarms zeigen sich die Vorteile der minimalinvasiven Technik. Denn bei der offenen Methode wäre ein langer Schnitt über den gesamten Bauchraum – von nahe dem Brustbein bis zum Schambein – erforderlich. Die Erfahrung zeigt, dass sich minimalinvasiv operierte Patienten schneller erholen, ein geringeres Risiko für Narbenbrüche haben und weniger Verwachsungen auftreten.

Aber auch ein sehr erfahrener minimalinvasiver Chirurg kann nicht versprechen, dass ein Eingriff immer mit den kleinen Schnitten durchgeführt werden kann. Denn im Vordergrund der Behandlung steht immer der optimale Zeitpunkt der Operation, die größtmögliche Sicherheit und Komplikationsarmut des Eingriffes selbst. Dies kann in erfahrener Hand meist minimalinvasiv gewährleistet werden.

Dr. med. Michael Mündel

Leitender Oberarzt

Facharzt für Chirurgie und Viszeralchirurgie.

Spezielle Viszeralchirurgie, Proktologie, Minimalinvasive Chirurgie.

Benedictus Krankenhaus Tutzing GmbH & Co. KG

Bahnhofstr. 5, 82327 Tutzing

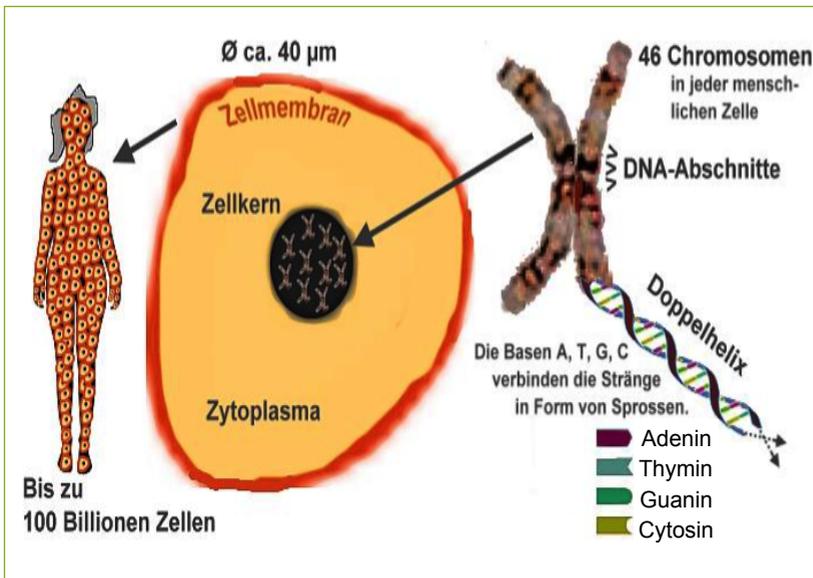


Was wissen wir heute über das Polyposis-Gen APC?

Seit über 25 Jahren ist bekannt, dass die klassische FAP durch Veränderungen im APC-Gen verursacht wird. Beim Lesen dieses Satzes werden viele sich fragen: Was ist ein „Gen“? Wie ist ein Gen aufgebaut? Wie kommt es zu Veränderungen in einem Gen?

Gene – die Träger der Erbinformation

Der menschliche Körper besteht aus Tausenden von Zellen, die – je nach Gewebe – verschiedene Funktionen im Körper haben (z. B. Muskel-, Knochen-, Nerven-, Blutzellen, usw.). Jede Zelle enthält im Zellkern 46 Chromosomen (jeweils 23 Chromosomenpaare), in denen die gesamte Erbinformation gespeichert ist.



Die Erbinformation ist in den Chromosomen gespeichert, die sich im Zellkern jeder Zelle befinden. Die verschiedenen Erbanlagen (Gene) sind in den DNA-Strängen (Doppelhelix) verschlüsselt.

(Quelle: <http://www.code-knacker.de/chromosomen.htm>)

Die Gene sind die einzelnen Bestandteile der Erbsubstanz. Der Mensch hat in jedem Zellkern etwa 20.000 sogenannte „kodierende“ Gene. Jedes dieser Gene enthält die Erbinformation (oder die „Bauvorschrift“) für die Bildung eines bestimmten Eiweißstoffes (Proteins), welcher entweder am Aufbau der Körperzellen oder an der Regelung von Körperfunktionen beteiligt ist. Jedes Gen hat seinen bestimmten Platz auf einem bestimmten Chromosom (z. B. das bei der FAP beteiligte APC-Gen liegt auf einem genau definierten Abschnitt des Chromosoms Nr. 5).

Aufbau der Gene

Gene bestehen aus vier verschiedenen Kernbasen (Nukleotiden), die - in geeigneter Weise aneinandergereiht - die Erbsubstanz (Desoxyribonukleinsäure, DNS oder DNA) bilden. Die Kernbasen werden mit den Buchstaben A, T, C und G bezeichnet (die Abkürzung für die vier Kernbasen **A**denin, **T**hymine, **C**ytosin und **G**uanin). Zum besseren Verständnis kann man sich vorstellen, dass jedes einzelne Gen aus einer sehr langen Kette von bis zu einigen Tausend der o. g. „Buchstaben“ besteht.

Die Reihenfolge der einzelnen Buchstaben in der langen Kette ist sehr wichtig, denn diese Reihenfolge bestimmt den Inhalt der Erbinformation: Jeweils eine bestimmte Reihenfolge von 3 Buchstaben steht für eine bestimmte Aminosäure (insgesamt gibt es etwa 20 verschiedene Aminosäuren), und eine bestimmte Reihenfolge von mehreren hundert Aminosäuren bildet je einen Eiweißstoff. So steht z. B. die Folge der Buchstaben im Gen „TCA“ für die Aminosäure Serin, „CGA“ für Arginin, „ATG“ für Methionin, usw. Am Ende eines jeden Gens steht ein Stop-Zeichen (z. B. „TGA“), und dies bedeutet das Ende für die Eiweißkette. Die Eigenschaften der Eiweißketten sind abhängig von der Zahl, Art und Reihenfolge der einzelnen Aminosäuren.

Wie kommt es zu Veränderungen in den Genen?

Die Erbinformation des Menschen ist bereits in der befruchteten Eizelle komplett vorhanden. Dabei sind (mit Ausnahme der geschlechtsabhängigen Gene) alle 20.000 Gene in doppelter Ausführung vorhanden: Die eine Ausführung stammt aus der väterlichen Samenzelle, die andere aus der mütterlichen Eizelle. Durch Teilung der befruchteten Eizelle wächst der Embryo und dann der Mensch heran.

Die gesamte, in den Genen gespeicherte Erbinformation besteht aus etwa 3.000.000.000 (3 Milliarden!) einzelnen „Buchstaben“. Um diese Information

Was wissen wir heute über das Polyposis-Gen APC

Normale Sequenz

c.3910 ...ATA GCA GAA ATA AAA GAA AAG ATT GGA ACT AGG... c.3942
p.1304 ... Ile Ala Glu Ile Lys Glu Lys Ile Gly Thr Arg ... p.1314

Mutation in Codon 1309

...ATA GCA GAA ATA AAA GAT TGG AAC TAG GTC...
... Ile Ala Glu Ile Lys Asp Trp Asn Stop



Normale Sequenz

c.1642 ...TTG AGG AAT TTG TCT TGG CGA GCA GAT GTA ... c.1671
p.548 ...Leu Arg Asn Leu Ser Trp Arg Ala Asp Val ... p.557

Mutation in Codon 554

...TTG AGG AAT TTG TCT TGG TGA GCA GAT GTA ...
...Leu Arg Asn Leu Ser Trp Stop



Beispiele für Mutationen im APC-Gen.

Oben: die häufig auftretende Mutation c.3927_3931delAAAGA; p.Glu1309AspfsX4 ist eine Deletion der 5 Basen AAAGA (blau gezeichnet). Dadurch kommt es zu einer Verschiebung des Leserasters und zum Einbau von falschen Aminosäuren ab Codon 1309.

Unten: Punktmutation c.1660C>T; p.Arg554X. Hier wird statt eines Cytosins (an Nukleotidposition 1660) ein Thymin eingebaut. Dadurch wird das Codon CGA (für Arginin) durch ein vorzeitiges Stoppcodon (TGA) ersetzt.

(Quelle: Humangenetik Bonn)

aufzuschreiben, benötigt man eine Bibliothek von 1.000 Büchern zu je 1.000 Seiten, wobei auf jeder Seite 3.000 Zeichen stehen!

Vor jeder Zellteilung wird die gesamte Erbinformation, also alle 20.000 „Genketten“ mit ihren jeweils Tausenden von „Buchstaben“ verdoppelt und anschließend gleichmäßig auf die Tochterzellen verteilt, so dass jede Tochterzelle die gleiche Erbinformation hat wie die Ausgangszelle. Bei der Verdopplung der Erbinformation, vergleichbar mit dem Abschreiben eines Textes, der insgesamt 3.000.000.000 Zeichen hat, kann es geschehen, dass in der Kette ein Buchstabe übersprungen wird oder aber ein „falscher“ Buchstabe verwendet wird. Dadurch kommt es zu einem Fehler in der Reihenfolge der Einzelbausteine – zu einer Mutation – die nun auch bei den folgenden Zellteilungen weitergegeben

wird. Eine Änderung in einem bestimmtem Gen kann zur Bildung eines entsprechend veränderten Eiweißstoffes führen. Die Folge ist das Auftreten einer ganz bestimmten Krankheit.

Wann sind genetische Veränderungen erblich?

Wenn eine genetische Veränderung (Mutation) bereits in der Ei- oder Samenzelle vorhanden ist, wird diese Veränderung in alle weiteren Zellen, die aus der befruchteten Eizelle hervorgehen, hineinkopiert. Das bedeutet, dass dieser Mensch dann in allen Zellen, auch in den Geschlechtszellen, diese Mutation in einer der beiden Genkopien enthält und an seine Kinder vererben kann. Man spricht dann von einer „Keimbahnmutation“. Die Wahrscheinlichkeit, dass die „normale“ oder die „veränderte“ Genkopie an ein Kind vererbt wird, beträgt – für jedes Kind – jeweils 50%.

Wenn eine genetische Veränderung erst im Laufe des Lebens in einer einzelnen Zelle entsteht (z. B. durch Bestrahlung, chemische Stoffe, oder auch einfach durch einen zufälligen Fehler beim Abschreiben der Erbinformation), enthalten nur die aus dieser Zelle hervorgegangenen Tochterzellen (also nur ein Teil der Zellen) diese Mutation. Man spricht dann von einer „somatischen“ Mutation. Somatische Mutationen werden nicht vererbt, wenn sie nicht die Keimzellen betreffen. Somatische Mutationen werden häufig im Tumorgewebe von Patienten gefunden.

Wie kann man im Genom die genetische Ursache für eine erbliche Krankheit finden?

Wenn man den ursächlichen Gendefekt für eine erbliche Erkrankung (z.B. für FAP) suchen will und gar keinen Anhaltspunkt darüber hat, auf welchem der 23 Chromosomen man suchen soll, muss man die ganze „Bibliothek“ (vergleichbar mit dem Durchblättern von 1.000 Büchern zu je 1.000 Seiten) bei einem Erkrankten im Vergleich zu einem Gesunden auf mögliche Unterschiede durchsuchen.

Bei der Suche nach dem „Polyposis-Gen“ war es etwas einfacher: Man hatte 1986 bei einem Patienten, der nicht nur Polyposis, sondern auch noch weitere schwerwiegende Erkrankungen aufwies, eine unter dem Mikroskop sichtbare Veränderung auf Chromosom Nr. 5 festgestellt. Dieses war der erste Hinweis, genau an dieser Stelle von Chromosom 5 weiter nach dem Gen zu suchen. Fünf Jahre später (1991) wurde dann das mit **APC** bezeichnete Gen (von **A**denomatöse **P**olyposis **C**oli) gefunden.

Veränderungen im APC-Gen – die Ursache für die klassische FAP

Das APC-Gen ist sehr groß: die kodierende Sequenz umfasst 8532 Kernbasen und enthält die Erbinformation für ein Eiweiß (das APC-Protein), das aus 2843 Aminosäuren gebildet wird.

Das APC-Protein hat eine wichtige Rolle bei der Kontrolle des Zellwachstums in der Darmschleimhaut. Veränderungen im APC-Gen führen zur Bildung eines veränderten, meist verkürzten APC-Proteins, das diese wachstumskontrollierende Funktion nicht mehr ausüben kann.

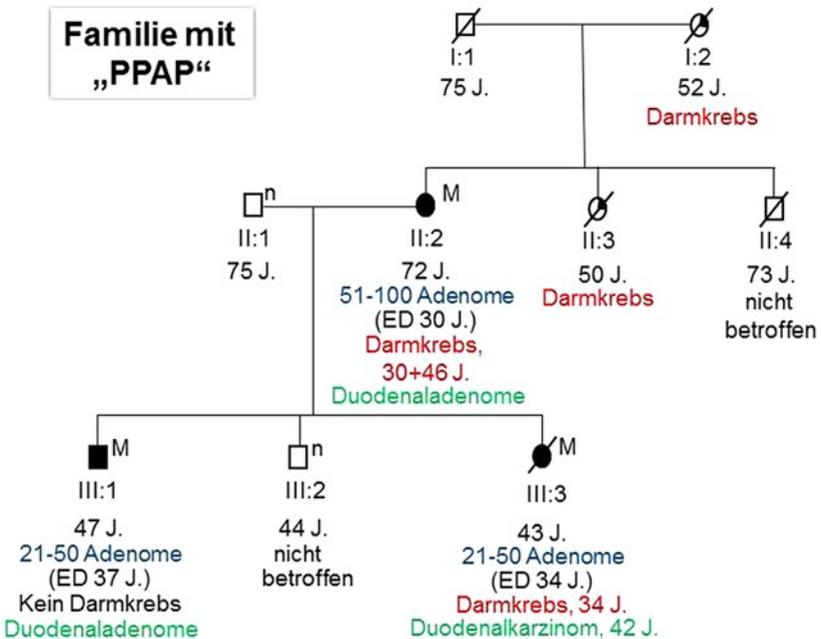
Gesunde Personen haben in jeder Zelle jeweils zwei „normale“, d. h. funktionsfähige APC-Gene. FAP-Patienten haben eine Keimbahnmutation im APC-Gen, d. h. sie haben bereits von Geburt an in jeder Zelle, also auch in allen Darmzellen, nur ein „normales“ und zusätzlich ein „verändertes“ APC-Gen. Meist reicht die Funktion des einen (normalen) APC-Gens aus. Deshalb treten die Polypen auch nicht gleich bei Geburt, sondern erst später im Laufe des Lebens auf. Wenn nun in einer Darmzelle zusätzlich auch eine (somatische) Mutation in dem „normalen“ APC-Gen auftritt, dann ist die Wirkung dieses Gens komplett ausgeschaltet, das Wachstum der Zelle wird nicht mehr kontrolliert. Es kommt zum ungesteuerten Wachstum von Polypen und später zu Krebs, wenn die Polypen nicht rechtzeitig erkannt und entfernt werden.

Dr. Waltraut Friedl

(ehemals: Institut für Humangenetik Bonn)

Polymerase Proofreading-assozierte Polyposis (PPAP) – eine neu entdeckte Form der Polyposis

Bisher konnte man bei Patienten mit einer **adenomatösen Polyposis** des Dickdarms lediglich zwei Formen genetisch voneinander abgrenzen: Zum einen die familiäre adenomatöse Polyposis (FAP), die auf genetischen Veränderungen (Mutationen) im APC-Gen beruht, und die MUTYH-assoziierte Polyposis (MAP), die durch Mutationen im MUTYH-Gen verursacht wird. In vielen Familien findet sich allerdings keine Mutation in einem der beiden Gene, sodass die Ursache und der Erbgang der Erkrankung unklar bleiben. Vor kurzem konnte nun eine dritte, allerdings sehr seltene Form, identifiziert werden.



Stammbaum einer typischen Familie mit Polymerase Proofreading-assoziierter Polyposis (PPAP). ED = Erstdiagnose, M = Nachweis der Mutation, n = Ausschluss der Mutation.

Quelle: Zentrum für erbliche Tumorerkrankungen, Universitätsklinikum Bonn

Krankheitsbild

In einer wissenschaftlichen Veröffentlichung aus dem Jahr 2013 (Palles et al., Nature Genetics) konnten in mehreren Familien bestimmte genetische Veränderungen (Mutationen) in den Erbanlagen POLE (c.1270C>G;p.Leu424Val) und POLD1 (c.1433G>A;p.Ser478Asn) als seltene Ursache für das familiär gehäufte Auftreten von mehreren Adenomen und Dickdarmkrebs-Erkrankungen identifiziert werden. Das Krankheitsbild wird derzeit als sog. **Polymerase Proofreading-assozierte Polyposis (PPAP)** bezeichnet.

Bei den bisher identifizierten Familien mit einer PPAP zeigte sich eine starke Variabilität des Krankheitsverlaufs im Hinblick auf die Anzahl der Polypen, das Erkrankungsalter und das Risiko für Darmkrebs. Die PPAP ist durch das **Auftreten von einigen (≥ 5) bis vielen Polypen (Adenomen) und einer Häufung von Dickdarmkrebs mit meist jungem Erkrankungsalter (≤ 40 Jahre)** charakterisiert; sie ist somit vergleichbar mit einer milden familiären adenomatösen Polyposis (AFAP) oder einer MUTYH-assozierten Polyposis (MAP). In einigen Fällen kann sie aber auch dem erblichen Darmkrebs ohne Polyposis (HNPCC / Lynch-Syndrom) ähneln.

Daraufhin konnten vier weitere Familien mit der POLE-Mutation c.1270C>G;p.Leu424Val identifiziert werden und das Symptomspektrum des Krankheitsbildes erweitert werden (Spier et al., International Journal of Cancer, 2015). Bei insgesamt 14 Mutationsträgern aus diesen Familien konnte gezeigt werden, dass **häufig mehrere Dickdarmkrebs-Erkrankungen bei einer Person** auftreten (wenn nur eine teilweise Entfernung des Dickdarms erfolgt war) und häufig **Adenome im Zwölffingerdarm (Duodenum)** bestehen. Es fand sich auch ein Patient mit einem Duodenalkarzinom.

In der Zwischenzeit identifizierten auch andere Arbeitsgruppen weitere Patienten mit Mutationen in den Genen POLD1 und POLE. Insgesamt wurden bei einzelnen Patienten verschiedene gut- und bösartige Tumoren außerhalb des Magen-Darm-Traktes gefunden. Insbesondere bei Patientinnen mit POLD1-Mutation scheint ein erhöhtes Risiko für Gebärmutter-schleimhautkrebs (Endometriumkarzinom) zu bestehen. Außerdem sind sowohl bei POLD1- und POLE-Mutationsträgern Hirntumoren beschrieben worden. Ob diese Tumoren auch ursächlich in Zusammenhang mit der POLD1- oder POLE-Mutation stehen und damit auf ein breiteres Tumorspektrum der PPAP hinweisen, kann erst durch zukünftige Studien mit größeren Patientenzahlen festgestellt werden.

Erbgang und Wiederholungsrisiko bei der PPAP

Die PPAP wird wie die FAP **autosomal-dominant** vererbt. Das heißt, Kinder von Betroffenen haben unabhängig vom Geschlecht ein Risiko von 50 %, ebenfalls die veränderte Erbanlage und damit das erhöhte Tumorrisiko zu tragen.

Wenn in einer Familie bei einer erkrankten Person eine krankheitsverursachende Mutation im POLE- oder POLD1-Gen identifiziert werden konnte, besteht die Möglichkeit der **vorhersagenden (prädiktiven) Diagnostik** bei den (gesunden) Risikopersonen der Familie. Eine solche vorhersagende Diagnostik soll nach Gendiagnostikgesetz nur im Rahmen einer humangenetischen Beratung durchgeführt werden und in der Regel ab einem Alter, in dem sich Konsequenzen für die Früherkennung ergeben (also etwa ab 15 Jahren, s. unten).

Früherkennungsuntersuchungen

Polyposis-Patienten und ihren erstgradig Angehörigen, also Kindern, Geschwistern und Eltern (sofern bei ihnen die familiäre Mutation nicht ausgeschlossen wurde) werden engmaschige Krebsfrüherkennungsuntersuchungen empfohlen. Da derzeit für die PPAP noch kein eigenes Früherkennungsprogramm existiert, erfolgen die Empfehlungen insbesondere in Anlehnung an die milde (attenuierte) FAP:

- **komplette Koloskopie** (Darmspiegelung), erstmals im 15. Lebensjahr, bei unauffälligem Befund dann ab dem 20. Lebensjahr jährlich
- jährliche Abdomen-Sonographie (Ultraschall-Untersuchung des Bauchraums)
- jährliche körperliche Untersuchung
- **Gastro-Duodenoskopie** (Magen-Zwölffingerdarm-Spiegelung), spätestens ab einem Alter von 30 Jahren, bei Nachweis von Adenomen mind. jährliche Kontrollen, andernfalls Kontrollen alle 3 Jahre)
- Für Frauen mit POLD1-Mutation: transvaginaler Ultraschall und Endometriumbiopsie ab dem 35. Lebensjahr jährlich (in Anlehnung an die HNPCC-Empfehlungen)

Da das Krankheitsbild erst seit kurzem bekannt und deshalb noch nicht abschließend erforscht ist, handelt es sich um vorläufige Empfehlungen, die sich in den kommenden Jahren ändern können.

Wann sollte man an eine PPAP denken?

An eine PPAP sollte man also insbesondere dann denken, wenn in einer Familie eine adenomatöse Polyposis besteht und gehäuft Dickdarmkrebs aufgetreten ist und über die molekulargenetische Untersuchung in den bekannten Genen (APC und MUTYH) keine Ursache gefunden werden konnte. Auch wenn in einer Familie zunächst der Verdacht auf erblichen Darmkrebs ohne Polyposis (HNPCC/Lynch-Syndrom) geäußert worden ist, in der Tumorgewebsuntersuchung keine HNPCC-typischen Auffälligkeiten gefunden worden sind (mikrosatellitenstabiler Tumor) und einzelne Polypen vorliegen, kann das Vorliegen einer PPAP in Erwägung gezogen werden. **Für eine genauere Einschätzung und Veranlassung einer molekulargenetischen Diagnostik ist eine humangenetische Beratung zu empfehlen.**

Dr. med. Isabel Spier
Prof. Dr. med. Stefan Aretz
Institut für Humangenetik
Zentrum für erbliche Tumorerkrankungen
Biomedizinisches Zentrum
Universitätsklinikum Bonn AöR
Sigmund-Freud Str. 25
53127 Bonn

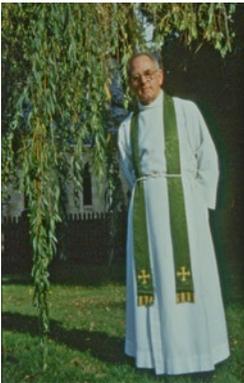
Was gibt es Neues zu Aspirin?

Eine neue Studie erregt Aufsehen!

Schon öfter haben wir in der Polyposis-Post über günstige Wirkungen von Aspirin (ASS) berichtet. Bisher haben wir uns dabei immer fokussiert auf die Wirkung bei Patienten mit einer erblichen Veranlagung zu Krebserkrankungen, wie beispielsweise beim HNPCC oder auch Lynch-Syndrom. Hier wurde die sog. CAPP2-Studie zu HNPCC öfters kommentiert, die bei dem Vorliegen eines Lynch-Syndroms (erblicher Darmkrebs mit einer Gen-Veränderung in einem der sog. Mismatch-Reparaturgene) eindeutig den Effekt nachwies, dass weniger Krebserkrankungen auftreten. Dabei ist bei dem Lynch-Syndrom nicht nur der Dickdarmkrebs im Visier, sondern vor allem auch der Gebärmutterkrebs, aber auch andere Krebsformen, wie Blasenkrebs, Harnleiterkrebs, Dünndarm-Karzinome, Hautkrebs.

Für die familiäre adenomatöse Polyposis oder überhaupt für Polyposis-Syndrome konnte bislang ein solcher Effekt nur indirekt vermutet werden, aber bislang sind keine Studien durchgeführt worden, die einen wirklichen Effekt von ASS bei einer FAP nachweisen.

Nun wurde eine neue Studie publiziert über die Wirkung bei Personen, die keine familiäre oder erbliche Veranlagung zu Darmkrebs haben. Bei den Nachrichten wird unter verschiedenen Überschriften berichtet, wie beispielsweise „Langzeiteinnahme von ASS: Nutzen überwiegt Risiken“ oder „Neue Studie erregt Aufsehen: Mit Aspirin gegen Krebs: Diesen Patienten könnte ASS helfen“ oder „Acetylsalicylsäure: Schutz vor Krebs und Metastasen“.



Rev. Edward Stone von Chipping Norton, UK hat 1763 (!) beschrieben, dass das Auflegen von Weidenborke Fieber und Schüttelfrost entgegenwirkt.

In der Borke von Weiden findet sich besonders viel ASS (Acetylsalicylsäure)



Aspirin® wurde von Bayer AG bereits 1899 auf den Markt gebracht.

Worum geht es konkret?

In den vergangenen Jahren zeigten mehrere Auswertungen klinischer Studien, dass die regelmäßige Einnahme von niedrigdosiertem ASS das Risiko reduziert, an Krebs zu erkranken. Drei aktuelle Publikationen Ende 2015 in den Fachjournalen „Lancet“ und „Lancet oncology“ bestätigen nun diese Beobachtungen. Einer der Autoren, Prof. Peter Rothwell von der Universität Oxford stellt fest, dass „... Ein Grund hierfür könnte sein, dass ASS anscheinend ... Tumore hindert, in entfernte Gewebe zu streuen (Metastasen).“ Die Wissenschaftler werteten mehrere randomisierte Studien aus (randomisiert = nach einem verblindeten Zufallsprinzip ausgesucht). Diese sollten zeigen, dass eine tägliche Einnahme von mind. 75 mg ASS vor Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder Ereignissen, wie z. B. Herzinfarkt, schützt. Bei 31 Studien mit rund 70.000 Teilnehmern traten in der ASS-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe aber auch 15 % weniger Todesfälle aufgrund von Krebs auf (562 vs. 664 Krebsverstorbene) auf. Wenn die Patienten ASS länger als 5 Jahre einnahmen, reduzierte sich ihr relatives Risiko, an Krebs zu sterben, sogar um 37%.

In sechs Studien zur Primärvermeidung von Herz-Kreislaufereignissen mit ca. 35.000 Patienten schützt ASS nach einer Einnahmedauer von nur drei Jahren Frauen und Männer gleichermaßen davor, an Krebs zu erkranken. 324 Krebserkrankungen traten in der Gruppe der ASS-Anwender und 421 bei den Nicht-Anwendern auf. Somit konnte die Häufigkeit von Krebserkrankungen um 24 % reduziert werden. In absoluten Zahlen ausgedrückt: Von 1.000 Teilnehmern erkrankten ohne ASS 12 % an Krebs, mit ASS erkrankten 9 % an Krebs.

ASS fürchten manche Ärzte wie der Teufel das Weihwasser!

Warum? Natürlich hat ASS auch unerwünschte Nebenwirkungen. Interessanterweise allerdings verschwand nach einer gewissen Zeit unter ASS sowohl der gewollte Schutz vor den Herz-Kreislauf-Ereignissen als auch das Risiko für schwere Blutungen, während das verminderte Krebserkrankungs-Risiko erhal-



ten blieb. Erstaunlicherweise sank unter ASS, mehr als drei Jahre eingenommen, auch das Risiko, an einer Hirnblutung zu versterben. Die Krebsvorsorge sollte also in Zukunft – nach Meinung der Autoren – öfter der Hauptendpunkt in Studien mit ASS sein. Das Nutzen-Risiko-Profil scheint positiv auszufallen. Ob die Daten ausreichen, um die tägliche ASS-Einnahme für alle Menschen zu empfehlen, ist derzeit allerdings fraglich.

Wie ist es denn, wenn ein Mensch erst einmal an Krebs erkrankt ist?

...dann hängt seine Prognose meist stark davon ab, ob der Tumor Tochtergeschwulste (Metastasen) bildet oder nicht. Tierversuche zeigen, dass die Blutplättchen an der Bildung von Tochtergeschwulsten (Metastasen) über den Blutstrom beteiligt sind. Blutplättchen (Thrombozyten) sind wiederum Angriffsziele für ASS. Über welchen Mechanismus der Arzneistoff auch die Metastasenbildung hemmt, ist noch unklar. Dass der Effekt eine klinische Rolle spielt, bestätigen Rothwell und seine Kollegen nun erstmals auch an Menschen.

Die Wissenschaftler werteten nachträglich fünf große randomisierte kontrollierte Studien aus, in denen mehr als 10.000 Patienten zur Verhinderung von Herz-Kreislauf-Ereignissen einmal täglich mind. 75 mg ASS erhielten, im Schnitt über einen Zeitraum von 6,5 Jahren. In der ASS-Gruppe reduzierte sich das relative Risiko für alle Krebsarten und Metastasen um 36 % im Vergleich zur Kontrolle. Sog. Adenokarzinome (Krebserkrankungen, die von Drüsengewebe ausgehen, z. B. in Lunge, Darm oder Brust, und die häufig zu Tochtergeschwulsten führen) traten 46 % seltener auf. Das Risiko für andere Tumore, z. B. in Blase oder Niere, sank um 18 %. In der ASS-Gruppe traten 35 % weniger Todesfälle aufgrund von Adenokarzinomen auf. Der schützende Effekt war unabhängig von Alter und Geschlecht der Studienteilnehmer und war bei Rauchern stärker ausgeprägt.

Die Autoren schließen hieraus, dass der Effekt vermutlich nicht nur auf ASS beruht, sondern auch bei anderen Arzneistoffen zu finden sein wird, die mit Thrombozyten reagieren.

Was schließen die Autoren und Kommentatoren aus diesen Studien?

Aspirin ist die einfachste Vorsorge gegen Tumore, neben Rauchverzicht und einem gesunden Gewicht sowie körperliche Bewegung. Das haben die britischen Forscher herausgefunden. Ihr Versprechen „unter 80 Jahren an Krebs nicht mehr sterben zu müssen“, ist aber übertrieben.

- Aspirin ... Entzündungen vermeiden, die eine Tumorentwicklung fördern
- Vor allem für Menschen in den 50ern soll das Medikament eine geeignete Vorsorge darstellen
- Forscher hoffen, dass im Jahr 2050 niemand unter 80 Jahren mehr an Krebs stirbt
- Jetzt empfehlen erstmals die Experten, das Medikament zum ersten Mal zur Vorbeugung einer bestimmten Krebsart einzunehmen: Darmkrebs.

Die Arbeitsgruppe für Vorsorgemaßnahmen des US-Departements of Health & Human-Services erklärte in einer Mitteilung: „... dass vor allem Menschen im Alter von 50 bis 59 Jahren von Acetylsalicylsäure (ASS), dem Wirkstoff in Aspirin profitieren würden“. In dieser Lebensspanne gleicht der Nutzen des Medikamentes die Nachteile durch Nebenwirkungen aus.

Was bedeuten diese Studien für FAP-Patienten? Fazit?

Auf jeden Fall sollte man aktiv über eine Einnahme von niedrigdosiertem ASS nachdenken! Selbstverständlich sollten Faktoren, die zu einem erhöhten Risiko führen, mit dem Hausarzt individuell besprochen und diskutiert werden. Nur nach Rücksprache mit dem Hausarzt sollte die Einnahme von ASS ggf. erfolgen.

Persönliche Stellungnahme:

Ich falle in die Alterskategorie, die von der Arbeitsgruppe in den USA empfohlen wird, Aspirin einzunehmen. Für mich habe ich entschlossen, auf jeden Fall ASS einzunehmen. Ehrlich gesagt, kommt diese Empfehlung 10 Jahre nachdem ich für mich entschieden habe, täglich ASS einzunehmen, was ich seitdem konsequent tue. Gabriela Möslein

Prof. Dr. med. Gabriela Möslein
Helios Klinikum Wuppertal
Heusnerstraße 40, 42283 Wuppertal

Aspekte der Familienplanung bei einer genetisch bedingten Erkrankung wie der FAP

Sehr geehrte Polyposis-Post Leserinnen und Leser, zehn Jahre ist es her, dass ich in der Polyposis Post SPEZIAL über das Thema der Familienplanung geschrieben habe. Einiges hat sich seither verändert. So haben wir mittlerweile in der Bundesrepublik ein Gesetz zur Präimplantationsdiagnostik. Da ich jedoch überzeugt bin, dass einige Aspekte meiner Forschungsarbeit, die ich im Jahr 2003 abschloss, nach wie vor von Bedeutung sind, ist es berechtigt, ihn in einer Neuauflage der Polyposis Post nochmals ab-zudrucken.

Kaum eine Sorge scheint für Personen, die von der FAP betroffen sind, langfristig anhaltender als die, wie die eigenen (potenziell) betroffenen Kinder die Krankheit bewältigen. Viele fragen sich auch, ob es zu verantworten ist oder war, trotz der eigenen Veranlagung für die FAP Kinder zu bekommen. Diesem Thema möchte ich mich in meinem Beitrag zuwenden.

Nicht hinzunehmende direktive Beratung

Alarmierender Weise berichteten mir bei meiner Befragung einige FAP-Patientinnen und Patienten davon, dass ihnen von Seiten ihrer Chirurgen oder Prokto-logen nahe gelegt wurde, keine Kinder zu bekommen, da sie die Krankheit ver-erben könnten. Exemplarisch soll eine FAP-Patientin zu Wort kommen, die Fol-gendes über ihr Gespräch mit dem Chirurgen im Vorfeld der Darmoperation berichtet: „Der sagte, die Geschwulst muss raus, damit wir die Naht da oben hin setzen. Ich wusste noch nicht einmal, von welcher Naht er spricht. Er sagte, der komplette Dickdarm kommt raus, das nähen wir da unten wieder an. Gehen sie raus und holen sie sich einen Termin – und das Kinderkriegen lassen sie bitte auch, sie vererben das nur weiter. Und das war’s. Dann hat er mich rausgeschickt. Ich habe da gestanden und habe gedacht, jetzt bricht hier mehr als eine Welt zusammen.“

Ärztinnen und Ärzte, die sich derart hemmungslos in die Lebensplanung ihrer Patientinnen und Patienten einzumischen versuchen, setzen sich über das weithin anerkannte Gebot der nicht-direktiven Beratung hinweg. Auch wenn die/der Einzelne in der konkreten Situation oft kaum dazu in der Lage ist zu wi-dersprechen, so dürfen solche Versuche, Einfluss zu nehmen, nicht akzeptiert werden. Bereits vor zwanzig Jahren positionierte sich die Gesellschaft für Hu-mangenetik (GfH) wie folgt zu dem Problem: „Entscheidungen, die die Lebens- und Familienplanung betreffen, sind nicht zwangsläufig Folge einzelner geneti-

scher Befunde, sondern können nur von den Betroffenen – und dies sind im Falle der Familienplanung die Eltern – auf der Grundlage eines individuell erwünschten und für sie tragbaren Wissens gefällt werden. Die GfH setzt sich dafür ein, dass eine so verstandene individuelle Entscheidungsautonomie aktiv vor den Interessen einzelner Dritter oder privater und öffentlicher Institutionen geschützt wird. Eine Verletzung dieser Autonomie gefährdet die Integrität des Einzelnen und verletzt das Prinzip der Menschenwürde“ (Kommission für Öffentlichkeitsarbeit und ethische Fragen der Gesellschaft für Humangenetik e.V. 1996, Medizinische Genetik 8: S. 128).

Kinderwunsch und Risiko der Vererbung

Ein Erlebnis, wie das oben geschilderte, kann dazu führen, dass Zweifel und schlimmstenfalls Schuldgefühle bei der Person bzw. den Paaren genährt werden, die sich mit einer genetisch bedingten Krankheitsveranlagung für eigene Kinder entscheiden. Ein Thema, mit dem sich viele FAP-Patientinnen und -Patienten auseinandersetzen. Ein von der FAP betroffener Mann berichtet über seine ambivalenten Gefühle den Kinderwunsch betreffend beispielsweise Folgendes: „Und dann stellte sich bei uns der Kinderwunsch ein. Da hat man sich dann auch intensiver mit der Erbproblematik beschäftigt. Der Kinderwunsch überwog, obwohl dieses Risiko, das zu vererben, ja relativ groß war. Es blieb diese 50:50-Chance, aber ich weiß nicht – nachher reduziert sich das wahrscheinlich auf den rein egoistischen Gedanken ‚Kinderwunsch‘. [...] Wenn der Kinderwunsch eben überwiegt, dann sagst du dir halt auch, dass du auch ein kerngesundes Kind haben kannst, das mit zehn über die Straße rennt und auch schwer behindert sein kann. Letzten Endes haben wir nachher gehofft, dass die Zeit in der medizinisch-technischen Entwicklung für uns arbeitet. [...] Aber dadurch, dass ich aus der Vorgeschichte heraus von mir wusste, dass du irgendwann an einem Punkt sein kannst als Eltern, dass dir ein jugendliches pubertäres Kind gegenüber steht und dir vorwirft, es geboren zu haben, habe ich sehr lange darüber nachgedacht. [...] Letzten Endes blieb damals am Ende trotz aller Abwägungen ein Kinderwunsch übrig. [...] Und dann ist da so ein Kind da, und wenn du es dann vor dir siehst, es dich mit seinen Knopfaugen angrinst, dann hat so eine Entscheidung schon ein anderes Gewicht.“

Nicht wenige FAP-Patientinnen und Patienten kennen die Gefühle, die in dem Zitat zum Ausdruck kommen. Dabei geht es um mindestens zwei große Herausforderungen, denen sich die Eltern stellen müssen: Zum einen bedürfen erkrankte Kinder der Unterstützung der Eltern, die wiederum ihre Sorgen und ihr Mitleiden beim Anblick des erkrankten Kindes zu bewältigen haben. Zum anderen fühlen sich viele Elternteile verantwortlich für die FAP-Erkrankung

ihrer Kinder und sie leiden unter Schuldgefühlen. Wie mit diesen Herausforderungen umgegangen wird, ist allerdings sehr unterschiedlich. Die beiden folgenden Strategien, die oben geschilderten Zweifel und Sorgen zu bewältigen, sollen hier beschrieben werden: die Verleugnung des Problems und die Konfrontation mit dem Problem.

Es scheint so, dass Familien, in denen Probleme generell eher nicht besprochen werden, auch dazu neigen, die FAP-bedingten Herausforderungen soweit wie möglich nicht zu thematisieren. Betroffene Elternteile können dazu neigen, ihre Zweifel und Schuldgefühle und manchmal sogar die FAP-Erkrankung selbst zu verleugnen und so weit wie möglich aus dem Alltagsleben herauszuhalten. Das kann so weit gehen, dass selbst nahe stehenden Personen nichts über die familiär bedingte Erkrankung und die damit einhergehenden Probleme erzählt wird. Manchmal wird sogar in der Familie (auch den eigenen Kindern gegenüber) eine lange Zeit lang nicht preisgegeben, dass eine genetisch bedingte Krankheit aufgetreten ist. Diese Bewältigungsstrategie funktioniert jedoch nur bedingt. Belastende Gedanken und Gefühle können jederzeit unberechenbar wieder auftreten. Zudem erfordert es andauernder Anstrengungen, diese ‚heile Welt‘ aufrecht zu erhalten.

Ganz anders ist die Bewältigungsstrategie in den Familien, in denen mit Problemen generell offensiv umgegangen wird. Hier wird mit den Kindern schon sehr früh nicht nur über das Vorliegen und die Anforderungen der FAP-Erkrankung selbst, sondern im günstigsten Fall auch über die möglicherweise vorhandenen Schuldgefühle gesprochen. Diese Strategie befreit in der Regel von den belastenden Gefühlen und Gedanken. Einige FAP-Patientinnen und -Patienten berichten auch davon, dass sie letztlich durch ihre Erkrankung gelernt haben – zum Teil mit psychotherapeutischer Unterstützung oder spiritueller Begeleitung – über die vielfältigen Herausforderungen zu sprechen. Dies hätte dazu geführt, weniger hilfreiche Umgangsweisen mit Problemen – so wie sie in der Familie, aus der sie stammen, üblich seien – zu überwinden und ihr Leben generell befreiter zu gestalten.

Dr. Mechtild Schmedders

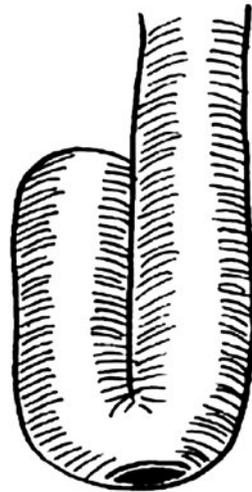
Berlin

Lebensqualität nach Pouchoperation*

Eine wesentliche Sorge von FAP-Patienten, die vor der Dick- und Mastdarmentfernung mit Pouchanlage stehen, ist: Wie lange hält der Pouch? Muss ich damit rechnen, dass die Funktion mit zunehmendem Alter schlechter wird? Was bedeutet das für meine berufliche Karriere? Bin ich in meiner Lebensführung eingeschränkt?

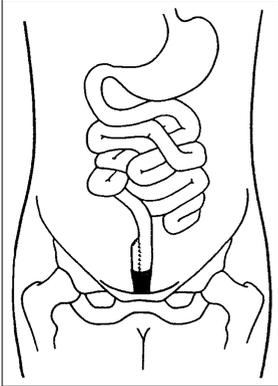
Um genau zu diesen Fragen auf der Basis von Patientenerfahrungen beraten zu können, führten wir an der Chirurgischen Universitätsklinik Heidelberg eine Lebensqualitätsstudie durch, in die wir 135 Patienten einschlossen, deren Pouchoperation mehr als 10 Jahre zurück lag. Alle Patienten erhielten per Post zwei Fragebögen (SF-36 = Short Form-36; GIQLI, Gastrointestinal Quality of Life Index), die Fragen zur physischen und psychischen Gesundheit, zu emotionalen Aspekten und zur sozialen Integration beinhalten. Während der SF-36 ein gesundheitsbezogener Fragebogen ist, wurde der GIQLI vor allem für Patienten mit gastrointestinalen Erkrankungen entwickelt und enthält Fragen zu damit verbundenen Symptomen. Wir fügten einige weitere für uns wichtige Fragen zur Arbeitsfähigkeit sowie zu weiteren krankheitsspezifischen Faktoren, wie aktuelle Medikamenteneinnahme, Auftreten von Entzündungen im Pouch (Pouchitis) und weiteren Krankheitsmanifestationen (Duodenaladenome und Desmoide) hinzu. Möglicherweise haben uns einige von Ihnen mit Ihrer Teilnahme an dieser Studie unterstützt. Dafür möchten wir uns an dieser Stelle herzliche bedanken.

Die Ergebnisse der Studie waren ermutigend! Immerhin 84 Patienten beteiligten sich an der Analyse, was einem ziemlich hohen Rücklauf für eine solche Fragebogen-basierte Studie entspricht. Die Ergebnisse aus dem SF-36 zeigten, dass die subjektive Lebensqualität der Patienten vergleichbar war mit der der deutschen Normalbevölkerung in der entsprechenden Altersgruppe. Im Vergleich zu Gesunden ergab zwar die Analyse der krankheitsbezogenen Fragen aus dem GIQLI über alle beteiligten Patienten eine etwas geringere Lebensqualität (112 versus 121 Score-Punkte), allerdings waren in dieser Auswertung auch 12 Patienten, die erst sekundär eine Pouchoperation erhielten, nachdem Jahre zuvor in der ersten Operation der Mastdarm erhalten worden war und die doch eine deutlich schlechtere Lebensqualität schilder-

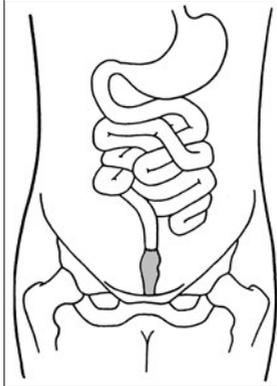


* Abbildung:

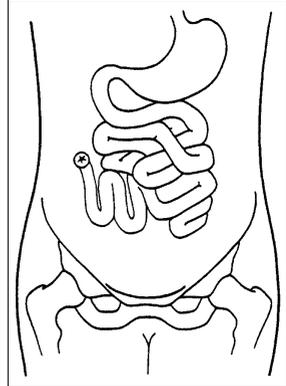
Dr. Irmgard Treiber,
Chirurgische Universitäts-
klinik Heidelberg



Entfernung des Dickdarms mit Dünndarmbeutelbildung unter Erhaltung des Schließmuskels (Ileoanale Pouchoperation).



Entfernung des Dickdarms mit Dünndarm-Enddarm-Verbindung (ileorektale Anastomose).



Vollständige Entfernung des Dickdarms und Enddarms mit künstlichem Dünndarm-Ausgang (totale Proktokolektomie mit bleibendem Ileostoma).

Quelle: Ch. Herfarth, J. Stern 1990, Colitis ulcerosa Adenomatosis coli

Funktionserhaltende Therapie, Springer Verlag Berlin Heidelberg New York London Paris Tokyo Hong Kong

ten als die Patienten, bei denen primär eine Pouchoperation erfolgt war. Die Patientengruppe unter 30 Jahren erreichte sogar höhere Score-Werte als Gesunde. Dagegen schätzten Patienten, die zum Zeitpunkt der Befragung über 60 und damit zum Zeitpunkt der Operation durchschnittlich knapp 50 Jahre alt waren, ihre Lebensqualität schlechter ein (110,5 Score-Punkte). Ein bösartiger Tumor zum Zeitpunkt der Operation, das Vorliegen von Desmoiden oder schwerwiegenden Duodenaladenomen hatten keinen Einfluss auf die subjektive Lebensqualität, wohl aber eine hohe Stuhlfrequenz und hier vor allem die nächtliche Stuhlfrequenz.

Insgesamt ist die subjektive Lebensqualität von FAP-Patienten nach Pouchoperation auch nach 10 und mehr Jahren sehr gut und erreicht die der deutschen Normalbevölkerung, auch wenn sie nicht ganz so gut scheint wie die von Gesunden. Wichtig ist nicht so sehr der zeitliche Abstand zur Pouchoperation, sondern vielmehr das Alter zum Zeitpunkt der Pouchoperation.

* Petra Ganschow, Ulrike Pfeiffer, Ulf Hinz, Christine Leowardi, Christian Herfarth, Martina Kadmon (2010) Quality of life ten and more years after restorative proctocolectomy for patients with familial adenomatous polyposis coli. Dis Colon Rectum 53: 1381–1387.

Prof. Dr. Martina Kadmon

Carl von Ossietzky Universität Oldenburg
Fakultät VI – Medizin und Gesundheitswissenschaften
Carl-von-Ossietzky-Str. 9 – 11, 26129 Oldenburg

Nebenwirkungen der Genanalyse – Wie steht es um den Datenschutz?

Persönliche Daten, welche die Gesundheit betreffen, sind besonders schützenswert, da sie einen tiefen Einblick in die Privatsphäre ermöglichen. Dies gilt umso mehr für genetische Daten. Die Entschlüsselung des menschlichen Genoms führt zu immer mehr neuen medizinischen Erkenntnissen mit weitreichenden Folgen für unser tägliches Leben. Genanalysen erlauben heutzutage bereits lange vor dem tatsächlichen Ausbruch einer Krankheit Vorhersagen über deren Eintrittswahrscheinlichkeit, selbst wenn dem Betroffenen seine Anfälligkeit für diese Krankheit noch nicht bekannt ist. Auch lassen Genanalysen Rückschlüsse auf die medizinische Konstellation von Blutsverwandten zu, ohne dass diese an dem Verfahren beteiligt sind.

Recht auf informationelle Selbstbestimmung

Datenschutzrechtlich ist deshalb das Selbstbestimmungsrecht des Betroffenen besonders wichtig. Genetische Untersuchungen sollen grundsätzlich nur von einem besonders ausgebildeten Arzt und nur dann durchgeführt werden, wenn die betroffene Person nach umfassender Aufklärung über Zweck und mögliche Konsequenzen in eine solche Untersuchung eingewilligt hat. Zur informationellen Selbstbestimmung gehört auch die Gewährleistung des Rechts auf Nichtwissen. Darüber sollte der Arzt im Vorhinein mit den Betroffenen sprechen.

Wenn eine Genanalyse im Krankenhaus oder bei einem niedergelassenen Arzt – oder in dessen Auftrag – durchgeführt wird, fallen dort zwangsläufig hochsensible Daten an. Die Betroffenen werden in einem Vorgespräch über ihre bisherige Krankengeschichte befragt, zu der in der Regel auch besondere Erkrankungen in der näheren Familie gehören. Schließlich wird auch das Ergebnis der Genanalyse auf der Patientenkartei vermerkt. All diese Daten sind gesetzlich geschützt.

Es gibt neben den Geheimhaltungsvorschriften im Bundesdatenschutzgesetz berufsrechtliche Bestimmungen zur ärztlichen Schweigepflicht. Außerdem stellt eine Vorschrift im Strafgesetzbuch den Bruch der ärztlichen Schweigepflicht unter Strafe. Das bedeutet allerdings nur, dass die Daten nicht unbefugt offenbart werden dürfen. Datenübermittlungen aus der ärztlichen Praxis an andere Stellen können aus verschiedenen Gründen legitim sein: Zum Beispiel gibt es den Laborarzt, der Laborbefunde an andere Ärzte übermittelt; Daten werden an

privatärztliche Verrechnungsstellen zum Zwecke der Abrechnung übertragen; Ärzte informieren sich gegenseitig zum Zwecke der Abstimmung der Behandlung, so werden insbesondere Hausärzte und Fachärzte oder Krankenhäuser informiert.

Jede dieser Datenübermittlungen bedarf allerdings einer klaren Legitimation durch ein Gesetz. Jede darüber hinausgehende Übermittlung ist nur zulässig, wenn der Patient nach vorheriger Aufklärung ausdrücklich eingewilligt hat.

Datenübermittlung an Krankenkasse oder -versicherung

Ich will hier beispielhaft den Fall der Datenübermittlung an gesetzliche Krankenkassen herausgreifen: Es kommt relativ häufig vor, dass Krankenkassen sich an niedergelassene Ärzte wenden, um Auskünfte über einzelne Patienten zu erhalten. Die Hintergründe sind vielschichtig. In den Sozialgesetzbüchern ist genau geregelt, welche Informationen Krankenkassen und andere Sozialleistungsträger über die bei ihnen Versicherten erhalten dürfen. Grundsätzlich dürfen Krankenkassen Patientendaten nur zu Abrechnungszwecken bekommen und nutzen. Es sind aber besondere Fälle denkbar, in denen die Krankenkasse ärztliche Informationen über ihre Versicherten benötigt. Nach dem Sozialgesetzbuch ist der Arzt verpflichtet, der Krankenkasse im Einzelfall auf Verlangen Auskunft zu erteilen, soweit es für die Durchführung von deren Aufgaben erforderlich und gesetzlich zugelassen ist oder der Betroffene im Einzelfall eingewilligt hat. Erforderlich ist die Datenerhebung nach dem Willen des Gesetzes immer dann, wenn anders die Prüfung der Leistungspflicht nicht ordnungsgemäß erfolgen kann. Natürlich dürfen die Daten auch nur im Rahmen des erforderlichen Zwecks verwendet werden. Bei den privaten Krankenversicherungen läuft das etwas anders. Während die gesetzlichen Kranken- und Unfallversicherungen verpflichtet sind, Anspruchsberechtigte ohne Ansehen ihrer Person und ohne Blick auf bereits vorhandene oder potentielle Krankheiten aufzunehmen, gehen die privaten Versicherungen nach dem Prinzip der „Risikoäquivalenz“ vor. Je höher das Risiko der versicherten Person, desto höher auch die Prämie. Das Interesse der privaten Versicherer an gendiagnostischen Untersuchungen und deren Ergebnissen ist demnach hoch. Nach heutigem Recht muss der Versicherungsinteressent der Versicherung unaufgefordert seinen aktuellen gesundheitlichen Zustand mitteilen. Die Versicherungen können darüber hinaus eine ärztliche Untersuchung verlangen. Aus deren Ergebnis und den weiteren gesundheitlichen Daten können die Versicherungen – ggf. für den Betroffenen negative – Konsequenzen ziehen, etwa im Hinblick auf die Versicherungsprämie.

Gendiagnostikgesetz

Das vom Deutschen Bundestag 2009 beschlossene Gendiagnostikgesetz regelt, dass ein Versicherer vom Versicherten grundsätzlich weder vor noch nach Abschluss des Versicherungsvertrages die Vornahme genetischer Untersuchungen oder die Mitteilung von Ergebnissen aus früheren genetischen Untersuchungen verlangen oder solche Ergebnisse oder Daten entgegennehmen oder verwenden darf. Letzteres gilt für Lebens-, Berufsunfähigkeits-, Erwerbsunfähigkeits- und Pflegeversicherungen nur dann nicht, wenn eine Leistung von mehr als 300.000 Euro oder mehr als 30.000 Euro Jahresrente vereinbart werden.

Darüber hinaus unterliegen private Krankenversicherungen, anders als die gesetzlichen Krankenkassen, nicht den strengen Bestimmungen zum Sozialdatenschutz, doch müssen auch sie sich beim Umgang mit den sensiblen Gesundheitsdaten an Datenschutzregeln halten. Nach dem Bundesdatenschutzgesetz dürfen private Versicherungen die Daten nur im Rahmen des Vertragszwecks, also der Kostenerstattung, erheben und nutzen.

Medizinische Privatsphäre

Für Betroffene, die durch eine Genanalyse erfahren haben, dass sie zu einer Hochrisikogruppe gehören, stellt sich oftmals die Frage nach der „medizinischen Privatsphäre“.

Muss der Betroffene eine bei einer genetischen Untersuchung gewonnene Information an den Arbeitgeber geben und darf dieser aufgrund eines genetisch bedingten gesundheitlichen Risikos einen Bewerber ablehnen oder gar ein bestehendes Arbeitsverhältnis auflösen?

Der Schutz des informationellen Selbstbestimmungsrechts eines jeden Betroffenen geht hier dem Interesse des Arbeitgebers an leistungsfähigen gesunden Mitarbeitern grundsätzlich vor. Genetische Untersuchungen dürfen deshalb grundsätzlich nicht bei der Personalauswahl eingesetzt werden. Auf keinen Fall darf vergessen werden, dass die durch eine Genanalyse festgestellten Dispositionen für eine Erkrankung in aller Regel keine sichere Prognose ergibt, ob und wann und unter welchen Umständen sich die Erkrankung tatsächlich auswirkt. Der Schutz des Persönlichkeitsrechts der Beschäftigten verbietet die Bildung eines umfassenden Persönlichkeits- oder Gesundheitsprofils. Das Gendiagnostikgesetz verbietet es dem Arbeitgeber, im Bewerbungsverfahren und später im Verlauf eines Beschäftigungsverhältnisses, von dem Arbeitnehmer die Mittei-

lung von Ergebnissen genetischer Untersuchungen zu verlangen. Er darf solche Ergebnisse noch nicht einmal entgegennehmen oder für Personalentscheidungen verwenden, wenn ihm der Beschäftigte solche Informationen freiwillig zur Verfügung stellt. Ausnahmen sind lediglich unter dem Gesichtspunkt des Arbeitsschutzes im Rahmen arbeitsmedizinischer Vorsorgeuntersuchungen zulässig und dies auch nur unter sehr engen Voraussetzungen, zum Beispiel bei gesundheitsgefährdenden Tätigkeiten. Damit wird der Tatsache Rechnung getragen, dass sich der Arbeitnehmer in einem Abhängigkeitsverhältnis befindet und deshalb die Freiwilligkeit von Einwilligungen im Arbeitsverhältnis generell fragwürdig ist.

Das Gesetz enthält auch ein klares Benachteiligungsverbot. Wenn ein Arbeitgeber trotz dieser Schutzvorkehrungen Kenntnis von genetischen Daten erhalten hat, darf er den Beschäftigten nicht wegen einer genetischen Disposition oder denen seiner Blutsverwandten, zum Beispiel der Eltern, benachteiligen. Das gilt unabhängig davon, auf welche Weise dem Arbeitgeber die genetischen Eigenschaften bekannt geworden sind. Das Benachteiligungsverbot gilt auch für die Fälle, in denen sich Beschäftigte weigern, sich genetisch untersuchen zu lassen oder Ergebnisse genetischer Untersuchungen zu offenbaren.

Peter Schaar



Vorsitzender der Europäischen Akademie für Informationsfreiheit und Datenschutz, Berlin.
Von 2003 bis 2013 Bundesbeauftragter für den Datenschutz und die Informationsfreiheit.

Ernährungsstrategien nach Ileoanaler Pouchanlage (IAP)

Die Anlage eines ileoanalen Pouches führt aufgrund der neuen anatomischen Situation im Verdauungstrakt zu Veränderungen in der Verdauung und Nährstoffaufnahme (Resorption) im Dünndarm.

Die Resektion des kompletten Dickdarmes führt, v. a. in den ersten Monaten nach IAP, zu einer **beschleunigten Passage des Nahrungsbreis** durch den Verdauungstrakt. Das bedeutet, daß viel weniger Zeit da ist, um die Nahrung zu verdauen und die Nährstoffe zu resorbieren. Gleichzeitig entfällt der Dickdarm zur Flüssigkeits- und Elektrolytresorption. Dies hat zur Folge, dass der Darminhalt weniger eingedickt werden kann. Es wird deshalb mehrmals täglich ein breiiger Stuhl mit einem höheren Gehalt an Flüssigkeit und Elektrolyten – Kalium, Magnesium, Calcium und vor allem Natrium – als vor IAP abgesetzt.

Auch die **Gallensäuren**, die wichtig sind für eine adäquate Fettverdauung, werden nicht mehr vollständig resorbiert. Dies führt zu einem aggressiveren und dünnflüssigeren Stuhl. Je höher der Fettgehalt der Nahrung ist, desto höher ist auch die Konzentration an nicht resorbierten Gallensäuren im Dünndarm.

Durch den Gallensäurenverlust kann die Fettverdauung eingeschränkt sein.

Bei manchen Patienten wird nach der Operation **Milchzucker (Lactose)** weniger gut toleriert. Nach dem Verzehr von Milch kommt es dann zu Bauchkrämpfen und Durchfällen. Häufig ist diese Lactoseintoleranz passager.

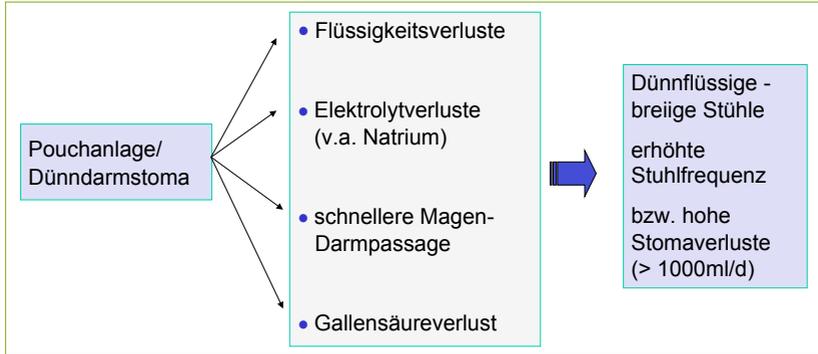
Welche Konsequenzen ergeben sich daraus?

1. Aufgrund der schnelleren Passage des Speisebreis durch den Verdauungstrakt ist es wichtig, die Speisen sorgfältig zu kauen und häufiger kleinere Mahlzeiten einzunehmen.

Bei nächtlichen Stuhlentleerungen ist es sinnvoll auszutesten, ob mit dem Zeitpunkt der Abendmahlzeit und durch den Verzehr eindickender Lebensmittel wie z. B. Pell- oder Salzkartoffeln, nächtliche Stuhlentleerungen vermieden werden können.

2. Wichtig ist es, genügend zu trinken, um die höheren Flüssigkeitsverluste auszugleichen.

Man schätzt den Bedarf auf 2-3l pro Tag. Da der Flüssigkeitsbedarf individuell sehr unterschiedlich ist, ist es ratsam zur Kontrolle auf eine ausreichende Urinmenge (mindestens 1l pro Tag) und die Urinfarbe zu achten



Pathophysiologische Veränderungen nach ileoanaler Pouchanlage (IAP)

(tagsüber blassgelb). Geeignete Getränke sind stilles Mineralwasser, Kräutertee, verdünnte Säfte.

3. Da die **Natriumverluste** über den Stuhl erhöht sind, ist eine kochsalzarme Ernährung ungeeignet. Als Zwischenmahlzeit sind deshalb Salzstangen oder Grissini geeignet.

4. Lebensmittelauswahl

Um individuelle Unverträglichkeiten zu identifizieren, ist es hilfreich, ein Ernährungstagebuch zu führen, in welchem neben der Ernährung auch die Stuhlbeschaffenheit dokumentiert wird. Entscheidend ist es jedoch, dass trotz mancher Einschränkungen die Ernährung abwechslungsreich ist, um alle Nährstoffe bedarfsdeckend zuzuführen. Denn gerade aufgrund der schlechteren Ausnutzung der Nahrung ist es besonders wichtig, auf eine gesunde abwechslungsreiche Ernährung zu achten. Das wiederum bedeutet, dass nach Pouchanlage die Empfehlungen für eine gesunde Ernährung genauso Gültigkeit haben; dies selbstverständlich unter der Prämisse, dass bestimmte Nahrungsmittel eher zu meiden, andere eher von Vorteil für die Regulierung der Stuhlfrequenz sind.

Wie lassen sich Empfehlungen für eine gesunde Ernährung in Ihrer spezifischen Situation realisieren?

Getreide, Getreideprodukte, Kartoffeln

Eine kohlenhydratreiche Ernährung, wie sie von der Dt. Gesellschaft für Ernährung (DGE) empfohlen wird, ist besonders auch für Patienten nach IAP zu empfehlen:

Kohlenhydratreiche Lebensmittel wie Brot, Backwaren, Reis, Teigwaren, v.a. Hafer- aber auch andere Getreideflocken sind leicht verdaulich und können sehr gut zur Regulierung der **Stuhlkonsistenz** und damit **Stuhlfrequenz**

eingesetzt werden. Es wird empfohlen, kohlenhydratreiche Lebensmittel mehrmals täglich zu essen.

Brot bzw. Brötchen u.a. Backwaren, die aus Vollkornmehl gebacken wurden, sollten bevorzugt werden. Weshalb Vollkornmehl? Vollkornprodukte haben einen höheren Gehalt an **Mineralstoffen, Spurenelementen (v.a. Eisen, Zink) und B-Vitaminen** als Weißmehlprodukte. Die Ballaststoffe aus Vollkornmehl nehmen Flüssigkeit auf und dicken den Stuhl ein. Grobe Partikel jedoch wie z. B. ganze Körner, grob Geschrotetes oder Sonnenblumen- und Kürbiskerne haben keine eindickende Wirkung und werden unverdaut ausgeschieden.

Eine weitere positive Wirkung der Getreide-Ballaststoffe zeigt sich in der Bindung von Gallensäuren. Durch die Bindung an Ballaststoffe werden die Gallensäuren neutralisiert. Dies führt zu einem weniger aggressiven Stuhl.

Besonders Kartoffeln haben eine stuhleindickende Wirkung. Sie sind darüber hinaus auch wertvolle Kaliumlieferanten.

Gemüse und Obst

Die Empfehlungen für eine gesunde Ernährung lauten 2 mal pro Tag Obst und 3 mal pro Tag Gemüse zu essen. Neben **Ballaststoffen, vielen Vitaminen, sekundären Pflanzeninhaltsstoffen, Spurenelementen (Zink, Eisen) und Magnesium** enthalten Obst und Gemüse vor allem auch **Kalium**.

Geeignete Gemüse sind z. B. Karotten, Kohlrabi, Zucchini, Kürbis, Pastinake, Blütenstand von Blumenkohl und Broccoli, grüne Bohnen, Spinat und Fenchel. Weniger gut werden Rotkohl, Weißkohl sowie Hülsenfrüchte (Erbsen, weiße Bohnen, Kidneybohnen) toleriert. Sehr empfehlenswert sind auch Gemüsesäfte wie Karottensaft oder Saft aus verschiedenen Gemüsesorten.

Wegen Ihres geringen Säuregehaltes und z. T. eindickender Wirkung sind besonders geriebener Apfel, Bananen, Honigmelonen, Galiamelonen, Charentaismelonen, Sharonfrucht, Kaki und Aprikosen nach IAP zu empfehlen. Auch Birnen, Himbeeren, Erdbeeren und Kiwi werden i. d. R. gut toleriert. Zitrusfrüchte sind wegen ihres hohen Säuregehaltes und der Fasern weniger geeignet, ebenso Trauben und ganze Nüsse.

Besonders kaliumreich sind Bananen und Aprikosen.

Milch, Milchprodukte, Käse

Diese Produkte sind wichtig für die Zufuhr von **Calcium, Zink, Vitamin B12 und Vitamin B2**. Daneben enthalten sie sehr hochwertiges, leichtverdauliches Eiweiß. Sie sollten deshalb mehrmals täglich auf dem Speiseplan stehen.

Besonders gut verträglich sind Joghurt, Quark, fettarme Käsesorten und Buttermilch.

Bei **Milchzuckerunverträglichkeit** ist neben lactosefreien Milchprodukten auch Käse zu empfehlen, da er keinen Milchzucker (Schnitt- und Hartkäse) bzw. nur geringe Mengen (Weichkäse) enthält. Auch Joghurt mit lebenden Kulturen wird toleriert, da in diesen Produkten der Milchzuckergehalt durch die Fermentation stark reduziert wurde.

Fleisch, Wurst, Fisch

Fleisch ist ein wichtiger **Eiweiß-, Eisen- und Zink-, Vitamin B1 - und Vitamin B12** - Lieferant. Es wird jedoch von einem zu übermäßigen Fleisch- und Wurstkonsum abgeraten. Die Empfehlung der Dt. Gesellschaft für Ernährung lautet 2-3 mal pro Woche Fleisch zu verzehren. Nach IAP ist es jedoch ratsam, anstelle der üblichen Portionen zur besseren Ausnutzung des im Fleisch vorhanden Eisens mehrmals wöchentlich kleine Portionen mageren Fleisches zu verzehren. Wurst ist aufgrund ihres hohen Fettgehaltes weniger geeignet. Möglichst Geflügelwurst, gekochten Schinken u.a. fettarme Wurst- bzw. Fleischwaren bevorzugen.

Fischeiweiß ist leicht verdaulich. Fisch ist gedünstet besonders gut verträglich. Empfehlenswert sind zwei Seefisch-Mahlzeiten pro Woche.

Fette

Da nach IAP mehr Gallensäuren über den Stuhl ausgeschieden werden, ist es ratsam, mit Fett sparsam umzugehen. Dies bedeutet, nicht nur Streichfett oder Salatöl sparsam zu verwenden, sondern auch auf versteckte Fette in Wurst, Mayonnaise, Fertigprodukten und eine fettarme Zubereitung zu achten. Butter ist leichter verdaulich als Pflanzenmargarine.

5. Kritische Nährstoffe

Trotz Beachtung der Empfehlungen für eine gesunde Ernährung, kann es möglich sein, dass die Versorgung des Körpers mit bestimmten Nährstoffen nicht ausreichend ist, vor allem in der ersten Zeit nach IAP. Dies kommt daher, dass aufgrund der beschleunigten Passage der Nahrung durch den Verdauungstrakt die Resorption nicht ausreichend ist und es zu Nährstoffverlusten kommt. Dies gilt vor allem für die Elektrolyte **Natrium, Kalium, Calcium und Magnesium**.

Zink und Eisen zählen ebenfalls zu den kritischen Nährstoffen.

Die regelmäßige Kontrolle der Elektrolyt-, Selen- und Zink-Blutspiegel, sowie des Eisenstatus (Ferritin, Transferrin, Transferrinsättigung) ist vor allem im ersten Jahr nach IAP wichtig.

Auch die Aufnahme von **Vitamin B12** kann nicht ausreichend sein. Da der Körper dieses Vitamin sehr gut speichern kann, ist eine Unterversorgung im ersten Jahr nach IAP oft noch nicht festzustellen, da der Körper aus den Speichern zehrt. Eine Kontrolle der Blutspiegel sollte deshalb nicht nur in der ersten Zeit nach IAP, sondern auch während der späteren Kontrolluntersuchungen erfolgen. Auch **Vitamin D** zählt, v. a. in den Wintermonaten, zu den kritischen Nährstoffen.

6. Erhöhte Stuhlfrequenz

Eine erhöhte Stuhlfrequenz ist das häufigste Problem nach IAP. Folgende Maßnahmen helfen bei der Stuhlregulierung:

- Verzehr von gedünsteten Karotten und Kartoffeln, Reis, Haferflocken
- Verwendung von Ballaststoffpräparaten wie Flohsamen, Pektinpulver
 - auf fettarme Ernährung achten
 - auf scharfe Gewürze, säurehaltige Lebensmittel (unverdünnte Säfte, Tomaten, Zitrusfrüchte etc.) verzichten
 - ausreichend Flüssigkeit und Elektrolyte (kaliumreiche Lebensmittel, natriumreiche Lebensmittel) zuführen.

Abschließend möchte ich die wichtigsten Punkte zur Ernährung nach IAP zusammenfassen:

Besonderheiten der Ernährung nach IAP

- 6 kleinere Mahlzeiten am Tag, Speisen gut kauen
- Ausreichend trinken (Urinfarbe, -menge)
- Bevorzugung von Lebensmitteln mit eindickender Wirkung:
 - Backwaren aus Vollkornmehl, Haferflocken
 - Kartoffeln-Karotten-Gemüse, Salzkartoffeln, Pellkartoffeln
 - Reis
 - Bananen, geriebener Apfel
- Keine Zitrusfrüchte, Ananas, Trauben, ganze Nüsse
- Fettarme Speisen, fettarme Zubereitung
- Keine salzarme Ernährung
- Ausreichend Obst und Gemüse (s. Lebensmittelauswahl)
- Täglich Käse, Milchprodukte und Milch (bei Bedarf lactosefrei)
- Kontrolle der Blutspiegel der kritischen Nährstoffe

Dr. oec. troph. Ch. Decker-Baumann

Universitätsklinik Heidelberg

Fachbegriffe

Adenom

Gutartige Geschwulst aus Drüsengewebe, die durch weiteres Wachstum bösartig werden kann

AFAP

Attenuierte (mildere) Verlaufsform der FAP; wird durch eine Mutation im APC-Gen verursacht und wird autosomal-dominant vererbt

Anus

After; Darmausgang

APC-Gen

Erbfaktor (Gen) auf Chromosom Nr. 5, der das Wachstum von Zellen steuert; eine Veränderung dieses Gens bei FAP-Patienten führt zu verstärktem Zellwachstum vor allem im Dickdarm (Polypen)

autosomal – unabhängig vom Geschlecht

autosomal-dominanter Erbgang – Vererbung, bei der ein genetisches Merkmal (oder eine Erkrankung) bereits auftritt, wenn **nur eine** der beiden Kopien eines Erbfaktors (Gens) (also die väterliche **oder** die mütterliche) eine Variante oder eine Mutation aufweist (z. B. im APC-Gen bei der FAP)

autosomal-rezessiver Erbgang – Vererbung, bei der ein genetisches Merkmal (oder eine Erkrankung) nur auftritt, wenn **beide** Kopien eines Erbfaktors (Gens) (also die väterliche **und** die mütterliche) eine Variante oder eine Mutation aufweisen (z. B. im MUTYH-Gen bei der MAP)

Biopsie

Kleine Gewebeprobe, die mikroskopisch untersucht werden kann

Chromosom

Träger der Erbanlagen. Der Mensch hat 23 Chromosomenpaare. Davon sind die Chromosomenpaare 1 bis 22 unabhängig vom Geschlecht (Autosomen) und ein Paar ist abhängig vom Geschlecht (XY beim Mann und XX bei der Frau)

CHRPE (congenitale Hypertrophie des retinalen Pigment-Epithels)

Angeborene Veränderung der Netzhaut, die durch eine Untersuchung des Augenhintergrundes festgestellt werden kann

Desmoid

Gutartige bindegewebige Geschwulst, die sich bei FAP-Patienten am häufigsten im Bauchraum oder an der Bauchwand befindet. Grundsätzlich können Desmoide jedoch an jeder Körperstelle auftreten

DNA

Erbsubstanz. Sie enthält die einzelnen Gene (Erbanlagen, Erbfaktoren)

Duodenum

Zwölffingerdarm

Endoskop

Ein optisches Gerät mit Beleuchtung zum Betrachten des Verdauungsschlauches vom Lumen / von innen. Für die einzelnen Organe gibt es spezielle, meist flexible Endoskope

Epidermoid-Zyste

Gutartige Zyste (Schwellung) unter der Haut, meist an Kopf, Gliedmaßen oder Rücken

FAP (Familiäre Adenomatöse Polyposis)

Vererbare Erkrankung, bei der Hunderte von adenomatösen Polypen vor allem im Dickdarm auftreten, wird durch eine Mutation im APC-Gen verursacht und wird autosomal-dominant vererbt

Fundoskopie

Spiegelung des Augenhintergrundes

Gardner Syndrom

Form der FAP, bei der außer Dickdarmpolypen auch andere Symptome außerhalb des Dickdarms auftreten, z. B. Epidermoid-Zysten, Osteome u. a. (es gibt einen fließenden Übergang zwischen „klassischer“ FAP und „Gardner-Syndrom“; deshalb sollte der Begriff „Gardner-Syndrom“ nicht mehr verwendet und durch „FAP“ ersetzt werden)

Gastroduodenoskopie

Spiegelung des Magens und des Zwölffingerdarms

Gen

Erbfaktor; Grundeinheit der Vererbung. Der Mensch hat etwa 35.000 Gene, eines davon ist das APC-Gen. Die Gene liegen in bestimmter Reihenfolge auf den Chromosomen

Histologie

Lehre über die feingewebliche Struktur eines biologischen Materials. Mittels einer feingeweblichen (histologischen) Untersuchung an hauchdünnen, gefärbten Gewebeschnitten aus einem Polypen kann der Pathologe unter dem Mikroskop z. B. erkennen, um welchen Polypentyp es sich handelt (Adenom, hyperplastischer Polyp, juveniler Polyp, entzündlicher Polyp etc.)

HNPCC

Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (erblicher Dickdarmkrebs ohne Polyposis), häufig auch als Lynch-Syndrom bezeichnet; erbliches Tumorsyndrom, das mit einem hohen Risiko für Darmkrebs und einige weitere Tumoren einhergeht, jedoch ohne das Auftreten einer Vielzahl von Polypen im Dickdarm.

Ileoanale Pouch-Operation

Chirurgischer Eingriff, bei dem Dickdarm und Enddarm unter Erhalt des Schließmuskels entfernt werden. Das zu einem Beutel (Pouch) ausgebildete Dünndarmende wird an den Schließmuskel des Anus angenäht

Ileorektale Anastomose

Chirurgischer Eingriff, bei dem der Dickdarm entfernt wird; der Dünndarm wird an den verbliebenen Enddarm angenäht

Ileostoma (Stoma)

Künstlicher Dünndarmausgang an der Bauchdecke

Ileum

Der letzte Teil des Dünndarms

Klistier

Kleiner Darmlauf

Kolon

Dickdarm

Koloskopie

Spiegelung des gesamten Dickdarms mit Hilfe eines flexiblen Endoskops. Das Endoskop besteht aus einer Lichtquelle, einer Vergrößerungsvorrichtung und einem offenen Rohr zur Entnahme von Gewebe und zum Einblasen von Luft

Lynch Syndrom HNPCC

MAP – MUTYH-assoziierte Polyposis

Vererbare Erkrankung, bei der Dutzende bis Hunderte von adenomatösen Polypen im Dickdarm auftreten. Der klinische Verlauf ist ähnlich der attenuierten FAP (AFAP). Die MAP wird durch zwei Mutationen im MUTYH-Gen verursacht und autosomal-rezessiv vererbt

Molekulargenetische Untersuchung

Biochemische Methode zur Untersuchung der Erbsubstanz auf genetische Veränderungen (Mutationen) aus Blut- oder Gewebeproben

Mutation

Genetische Veränderung in der Erbsubstanz; diese Veränderung kann zu einer spezifischen erblichen Erkrankung führen

MUTYH-Gen

Erbfaktor (Gen) auf Chromosom Nr. 1; ist für die Reparatur von bestimmten DNA-Schäden (Mutationen) verantwortlich. Mutationen in beiden Kopien des MUTYH-Gens führen zum Funktionsverlust des MUTYH-Proteins und in der Folge zur Häufung von weiteren genetischen Veränderungen in der Erbsubstanz, vor allem im Darm. Folge ist die vermehrte Entstehung von Polypen

Neumutation

Auftreten von FAP bei einem Kind gesunder Eltern. Das bedeutet, dass eine genetische Veränderung (Mutation) in einer Keimzelle (Samenzelle oder Eizelle) eines Elternteils neu entstanden ist. Kinder eines FAP-Patienten, bei dem eine Neumutation vorliegt, haben – wie in den familiären Fällen – ein Erkrankungsrisiko von 50 %; Geschwister aber nur ein geringes Erkrankungsrisiko

Osteom

Gutartige Knochengeschwulst (vor allem an Kiefer, Schädel und Gliedmaßen)

Papille

Mündungsstelle des Gallen- und Bauchspeicheldrüsenganges in den Zwölffingerdarm

Polyp

Gutartige Geschwulst der Schleimhäute

Polyposis

Zahlreiche Polypen

Proktokolektomie

Entfernung des Dick- und Enddarms

Rektosigmoidoskopie

Spiegelung des Enddarms und des Krumm- bzw. S-Darms (die letzten 15-30 cm des Dickdarms)

Rektum

Enddarm

Retina

Netzhaut

Risikoperson

Person, bei der ein hohes Risiko besteht, die in der Familie aufgetretene erbliche Erkrankung ebenfalls zu entwickeln; das Erkrankungsrisiko für Kinder von FAP-Patienten beträgt 50 % (dominanter Erbgang)

Sigma

S-Darm, letzter Teil des Dickdarms: Zwischen absteigendem Teil des Dickdarms (Colon descendens) und Enddarm (Rektum)

Stoma

künstlicher Darmausgang in der Bauchdecke

Symptome

Beschwerden

Herausgeber

Familienhilfe Polyposis coli e.V.
Am Rain 3a
36277 Schenklengsfeld

Telefon: +49 - (0) 66 29 - 18 21

Fax: +49 - (0) 66 29 - 91 51 93

E-Mail: info@familienhilfe-polyposis.de

Internet: www.familienhilfe-polyposis.de

Die Broschüre ist gegen Postgebühr zu beziehen beim
Herausgeber und von der Redaktion Polyposis-Post.

