

# Ernährungstherapeutische Maßnahmen bei Karzinoidtumoren

## Bachelorarbeit

**Tag der Abgabe:** 29.08.2014

**Vorgelegt von:**

Susana Julia Mittmann

**Betreuende Prüferin:**

Prof. Dr. Silya Ottens

**Matrikelnummer:**

2045182

**Zweite Prüferin:**

Prof. Dr. Christine Behr-Völtzer

## Inhalt

I	Abkürzungsverzeichnis .....	III
II	Abbildungsverzeichnis .....	IV
III	Tabellenverzeichnis .....	IV
1	Einleitung.....	5
2	Methodik.....	7
3	Klassifikation.....	11
4	Pathophysiologie .....	13
5	Klinisches Bild .....	17
5.1	Allgemeine Symptome.....	17
5.2	Karzinoidsyndrom .....	18
5.2.1	Flush .....	20
5.2.2	Diarrhö.....	22
5.2.3	Karzinoid-Herzerkrankung (Hedinger-Syndrom) .....	24
5.2.4	Pellagra .....	25
5.2.5	Karzinoidkrise .....	26
5.3	Neuropsychologische Auswirkungen des Karzinoidsyndroms.....	26
6	Diagnostik.....	26
6.1	Biochemische Marker .....	27
6.2	Bildgebende Verfahren .....	28
7	Medizinische Therapie .....	28
7.1	Pharmakotherapie .....	29
7.2	Chirurgische Maßnahmen.....	29
7.3	Chemotherapie .....	30
8	Ernährungstherapie .....	30
8.1	Karzinoidsyndrom.....	31
8.2	Flush.....	33
8.3	Diarrhö.....	36

8.4	Karzinoid-Herzerkrankung .....	38
8.5	Pellagra .....	41
9	Diskussion .....	44
10	Fazit .....	46
11	Zusammenfassung.....	47
12	Abstract.....	48
IV	Literaturverzeichnis.....	49
	Eidesstattliche Erklärung .....	58

## I Abkürzungsverzeichnis

5-HIES	5-Hydroxyindolylessigsäure
5-HT	5-Hydroxytryptamin, Serotonin
5-HTP	5-Hydroxytryptophan
CgA	Chromogranin A
GEP-NET	gastroenteropankreatischer neuroendokriner Tumor
NET	neuroendokriner Tumor

## II Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Relevante Stoffwechselprozesse bei Karzinoideumoren und ihre Auswirkungen.....	16
---	----

## III Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Suche nach neuroendokriner Tumor/ Karzinoideum und Ernährung .....	8
Tabelle 2: Suche nach klinischen Zeichen und Symptomen von Karzinoideum und Ernährung.....	9
Tabelle 3: WHO-Klassifikationen der gastroenteropankreatischen neuroendokrinen Neoplasien seit 1980 .....	11
Tabelle 4: Codierung für das typische Karzinoideum nach ICD-O 3.....	13
Tabelle 5: Symptome des Karzinoideum Syndroms, ihre Häufigkeit und auslösenden Faktoren .....	20
Tabelle 6: Serotoninreiche und -arme Lebensmittel .....	31
Tabelle 7: Tryptophanreiche Lebensmittel .....	32
Tabelle 8: Tyramin- und Histamingehalt verschiedener Lebensmittel.....	34
Tabelle 9: Tyramin- und Histamingehalt alkoholischer Getränke.....	34
Tabelle 10: ungünstige Lebensmittel bei Diarrhöe und Substitutionsmöglichkeiten.....	37

# 1 Einleitung

Karzinoide sind seltene, langsam wachsende neuroendokrine Neoplasien (de Vries et al., 2002, S. 11). Sie gehören zu den neuroendokrinen Tumoren des gastroenteropankreatischen Systems (Thimme, Neumann-Haefelin et Blum, 2006, S. 828). Die Tumoren entstehen aus enterochromaffinen Zellen, welche im gesamten Organismus vorkommen, vorwiegend im Gastrointestinaltrakt und bronchopulmonalen System (Moonis et Kalpana, 2009, S. 4).

Als funktionell aktive Tumoren produzieren und sezernieren Karzinoide verschiedene Mediatoren, welche bei Freisetzung in den Blutkreislauf, überwiegend bei Lebermetastasen, ein komplexes klinisches Bild verursachen können (Bullmann et Rosien, 2011, S. 496). Dieses ist unter der Bezeichnung Karzinoidsyndrom bekannt (Hande, 2012, S. 1509).

Die Prävalenz von Karzinoiden wird mit 2-5/ 100.000 Einwohner angegeben, wobei ihre Inzidenz in den letzten 20 Jahren gestiegen ist (Hande, 2012, S. 1509).

Klinische Zeichen manifestieren sich in der Regel zwischen dem fünften und siebten Lebensjahrzehnt (Patel et al., 2014, S. 790). In den meisten Fällen werden die Tumoren erst in späten Krankheitsstadien diagnostiziert (Vinik et al., 2014, S. 201). Der Patient durchlebt eine lange Phase mit unspezifischen Abdominalschmerzen, welche häufig als Reizdarmsyndrom fehldiagnostiziert werden. In der mittleren Latenzzeit von 9,2 Jahren metastasiert der Tumor in die Leber und führt unangenehme Beschwerden wie Diarrhö und Flush-Anfälle herbei (Mamikunian et al., 2009, S. 13).

Aufgrund der Symptome des Karzinoidsyndroms erlebt diese Personengruppe eine schlechtere Lebensqualität als die gesunde Bevölkerung. Einfluss auf diese haben ebenso die Nebenwirkungen von medizinischen Therapiemaßnahmen sowie Auswirkungen auf emotionaler, sozialer und kognitiver Ebene (Vinik et al., 2014, S. 207 f.).

Bei der Entwicklung von Fragebögen in Europa und den Vereinigten Staaten, mit welchen die Lebensqualität von Personen mit neuroendokrinen Tumoren bewertet werden kann, wurden Bereiche erkennbar, die für solche Patienten als besonders belastend empfunden werden (Davies et al., 2006, S. 481; Vinik et al., 2009, S. 94). Von besonderer Relevanz sind die körperliche Leistungsfähigkeit, Flush-Anfälle, gastrointestinale Auswirkungen und Depressionen (Vinik et al., 2009, S. 94).

In den genannten Bereichen kann die Ernährung eine positive Beeinflussung haben und aufgrund der unterschiedlichen Bedürfnisse vor, während und nach einer Therapie sowie

dem spezifischen Nährstoffbedarf dieser Personengruppe sollte ein Ernährungsspezialist stets Teil des interdisziplinären Betreuungsteams sein (Go, Srihari et Kamerman Burns, 2010, S. 830 ff.).

Aktuell gibt es keine evidenzbasierten Leitlinien, die weder speziell für die Ernährung bei Karzinoidtumoren noch bei neuroendokrinen Tumoren ausgelegt sind. Patienten und Fachpersonal finden lediglich an zwei Stellen ausführliche Informationen: auf der Internetseite der *Carcinoid Cancer Foundation* und in der Broschüre „Ernährung bei Neuroendokrinen Tumoren (NET) – Ein Patientenratgeber“ des Netzwerks Neuroendokrine Tumoren (NeT) e. V.

Aus diesen Gründen ist eine wissenschaftliche Ausarbeitung der vorhandenen Literatur sinnvoll und eine Investition in diesen Forschungsbereich erstrebenswert.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die aktuelle Forschungslage in Hinblick auf Karzinoidtumoren darzustellen und konkrete Handlungsempfehlungen für die Ernährung bei dieser Erkrankung zu liefern. Die Vorgehensweise bei der Literaturrecherche ist im nächsten Kapitel beschrieben.

In den darauf folgenden Kapiteln wird ein allgemeiner Überblick über die Karzinoide gegeben, ihre Pathophysiologie näher beschrieben, klinische Manifestationen dargelegt, Methoden der Diagnosestellung sowie medizinische Therapiemaßnahmen kurz vorgestellt.

Der Fokus dieser Arbeit liegt auf Kapitel 8, welches sich mit der Ernährungstherapie bei Karzinoiden beschäftigt und konkrete Empfehlungen liefern soll. Schwerpunktmäßig werden die Hauptsymptome der Erkrankung behandelt. Zur besseren Übersichtlichkeit schließt sich jedem Unterkapitel der Ernährungstherapie (8.1 - 8.5) ein Diskussionsteil an, in dem die zuvor aus der Literatur ausgearbeiteten Aussagen untersucht werden.

In der anschließenden Diskussion wird Bezug auf die Ernährungstherapie als Ganzes genommen.

Mit den Auswirkungen der medizinischen Therapie auf das Ernährungsverhalten und den Ernährungszustand befasst sich die diese Arbeit nicht.

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die Verwendung von getrenntgeschlechtlichen Formulierungen verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen in der männlichen oder weiblichen Form beziehen das jeweils andere Geschlecht mit ein.

## 2 Methodik

Zur Bearbeitung des Themas wurde eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken PubMed und ScienceDirect durchgeführt.

Zunächst wurden die Kombinationen der Schlagwörter neuroendokriner Tumoren beziehungsweise Karzinoid (keywords „neuroendocrine tumor/ carcinoid“) und Ernährung (keywords „nutrition/ diet/ eating/ food“) in den Datenbanken eingegeben. Da dieser Forschungsbereich noch sehr jung ist und es sich um ein Nischenthema handelt, wurden keine einheitlichen Filter aktiviert. Sie wurden nur bei sehr großen Trefferzahlen verwendet.

Bei nicht frei zugänglichen Texten wurde die elektronische Zeitschriftenbibliothek der Hochschule für Angewandte Wissenschaften Hamburg sowie der Universität Hamburg verwendet. War die Literatur auch dort nicht verfügbar, wurden die Autoren per E-Mail angeschrieben.

Die erste Sichtung der Literatur ergab, dass zu diesem Thema kaum Studien zu finden sind und überwiegend Reviews und Buchkapitel publiziert wurden. Ein einziges Review, Go, Srihari et Kamerman Burns, 2010, ist speziell auf das Thema Ernährung bei neuroendokrinen Tumoren ausgelegt. Bei dem Rest ist ein anderer Fokus gesetzt. Die genauen Rechercheergebnisse sind aus Tabelle 1 zu entnehmen.

Da sich die Informationen zur Ernährung in den relevanten Literaturquellen wiederholten und sie insgesamt nur eine geringe Informationsdichte boten, wurde die Recherche erweitert. Im zweiten Rechercheteil wurden die Datenbanken gezielt mit spezifischen Symptomen der Karzinoidtumoren durchsucht. Die verwendeten Suchbegriffe und die Ergebnisse sind in Tabelle 2 dargestellt. In dieser Tabelle werden Beiträge, die bereits in der ersten Tabelle aufgeführt sind, nicht ein zweites Mal erwähnt.

Als weitere Suchstrategie lieferte das sogenannte „Schneeballsystem“, bei welchem die Literaturverzeichnisse durchsucht werden, noch zahlreich geeignete Literatur.

Darüber hinaus wurden zur Bearbeitung des Themas Fachbücher eingesetzt.

Die gesamte Arbeit basiert auf den Aussagen der Reviews, Studien und Buchkapitel und soll eine Übersicht über die aktuelle Datenlage geben. Der Fokus liegt auf den diätetischen Empfehlungen bei Karzinoidtumoren.

Tabelle 1: Suche nach neuroendokriner Tumor/ Karzinoid und Ernährung

Suchbegriffe	Datenbank	Treffer	Filter	relevante Ergebnisse
<b>carcinoid AND nutrition</b>	PubMed	37		Lafont et al., 2014; Shah et al., 2005
	ScienceDirect	1557 48	t-a-k* (carcinoid)	Lafont et al., 2014; de Herder, 2007
<b>carcinoid AND diet</b>	PubMed	42		keine
	ScienceDirect	2593 139	t-a-k (carcinoid)	Patel et al., 2014; de Herder, 2005; Kanakis et Kaltsas, 2012; Jabbour et al., 2006; Kema et al., 2000
<b>carcinoid AND eating</b>	PubMed	11		Mohyi et al., 1997
	ScienceDirect	837 46	t-a-k (carcinoid)	Jayasena et Dhilllo, 2013; Hande, 2012; Izikson et al., 2006; Mohyi et al., 1997; Ikizoglu, 2014; Jabbour et al., 2006
<b>carcinoid AND food</b>	PubMed	70		Mohyi et al., 1997
	ScienceDirect	3019 188	t-a-k (carcinoid)	de Herder, 2005; Jayasena et Dhilllo, 2013; Patel et al., 2014; Bendelow et al., 2008; McIntyre & Courey, 2007; McDermott, 2013; Caplin et al., 1998; Raut et al., 2006; Hande, 2012; de Herder, 2007; Izikson et al. 2006; Strosberg, 2012; Ikizoglu, 2014; Feelders et al., 2012; Modlin et al., 2005; Kanakis et Kaltsas, 2012; Mohyi et al., 1997; Jabbour et al., 2006; Modlin et al., 2006; Kema et al., 2000; Philippe, 1992
<b>net** AND nutrition</b>	PubMed	277 221	humans	Go, Srihari et Kamerman Burns, 2010; Shah et al., 2005
	ScienceDirect	4896 114	t-a-k (net)	Go, Srihari et Kamerman Burns, 2010; de Herder, 2007
<b>net AND diet</b>	PubMed	364 234	humans	Go, Srihari et Kamerman Burns, 2010; Palesty et Dudrick, 2003
	ScienceDirect	6835 155	t-a-k (net)	Go, Srihari et Kamerman Burns, 2010; Anthony, 2013; Mercadante, 1995
<b>net AND eating</b>	PubMed	81 57	humans	keine
	ScienceDirect	2387 52	tak (net)	Go, Srihari et Kamerman Burns, 2010; Jayasena et Dhilllo, 2013; Öberg, 2012; Anthony, 2013
<b>net AND food</b>	PubMed	794 572	humans	keine
	ScienceDirect	10312 272	tak (net)	Feelders et al., 2012; Anthony, 2013; Strosberg, 2012; Grande et Haller, 2009; Jayasena et Dhilllo, 2013; Öberg, 2012; Kanakis et Kaltsas, 2012; de Herder, 2007; McIntyre et Courey, 2007; Modlin et al., 2005; Mercadante, 1995; Gustafsson et al., 2008; Modlin et al., 2006

\* t-a-k = title-abstract-keyword; \*\* net = neuroendocrine tumor



**Tabelle 2: Suche nach klinischen Zeichen und Symptomen von Karzinoiden und Ernährung**

Suchbegriffe	Datenbank	Treffer	Filter	relevante Ergebnisse
<b>carcinoid AND micronutrient</b>	PubMed	72		Wan, Moat et Anstey, 2011; Krause, 2006; Prousky, 2003; Elizalde et Borda, 2002
	ScienceDirect	124 1	t-a-k* (carcinoid)	
<b>carcinoid AND malnutrition</b>	PubMed	134		Wan, Moat et Anstey, 2011; van der Horst-Schrivers et al., 2004
	ScienceDirect	762 17	t-a-k (carcinoid)	
<b>flush AND nutrition</b>	PubMed	225 161	humans	
	ScienceDirect	7299 259	t-a-k (flush)	
<b>flush AND diet</b>	PubMed	223 155	humans	
	ScienceDirect	7952 233	t-a-k (flush)	
<b>flush AND eating</b>	PubMed	131 80	humans	
	ScienceDirect	3360 65	t-a-k (flush)	
<b>flush AND food</b>	PubMed	637 295	humans	
	ScienceDirect	20822 692 71	t-a-k (flush) +t-a-k (food)	
<b>CHD* AND nutrition</b>	PubMed	1		
	ScienceDirect	822 2	t-a-k (CHD)	
<b>CHD AND diet</b>	PubMed	3		
	ScienceDirect	1302 20	t-a-k (CHD)	
<b>CHD AND food</b>	PubMed	3		Elizalde et Borda, 2002
	ScienceDirect	1467 15	t-a-k (CHD)	Gustafsson et al., 2008

Suchbegriffe	Datenbank	Treffer	Filter	relevante Ergebnisse
<b>CHD AND eating</b>	PubMed	0		
	ScienceDirect	503 3	t-a-k (CHD)	
<b>hyperserotonemia AND diet</b>	PubMed	0		
	ScienceDirect	47		
<b>hyperserotonemia AND nutrition</b>	PubMed	0		
	ScienceDirect	13		
<b>hyperserotonemia AND food</b>	PubMed	0		
	ScienceDirect	114		
<b>hyperserotonemia AND eating</b>	PubMed	0		
	ScienceDirect	32		

\* t-a-k = title-abstract-keyword; \*\* CHD = carcinoid heart disease

### 3 Klassifikation

Die Bezeichnung gastroenteropankreatischer neuroendokriner Tumor (GEP-NET) bezieht sich auf eine heterogene Gruppe von Tumoren (Graeme-Cook, 2009, S. 654). Karzinoide sind die häufigsten und bekanntesten Tumoren dieser Klasse (Mamikunian et al., 2009, S. 5). Weitere neuroendokrine Tumoren (NETs) sind Insulinome, Gastrinome, Glukagone und VIPome (Thimme, Neumann-Haefelin et Blum, 2006, S. 828).

In der Vergangenheit war die Bezeichnung Karzinoid ein Überbegriff für alle NETs (Grande et Haller, 2009, S. 52). Dieser Terminus wird gegenwärtig zum allgemeinen Verständnis noch häufig beibehalten (Bullmann et Rosien, 2011, S. 491).

Die aktuelle Klassifikation der *World Health Organization* (WHO) von 2010 fasst alle NETs als neuroendokrine Neoplasien zusammen (Klöppel, 2013, S. 763). Eine Übersicht über die Entwicklung der Einteilungen der WHO gibt die folgende Tabelle.

**Tabelle 3: WHO-Klassifikationen der gastroenteropankreatischen neuroendokrinen Neoplasien seit 1980**

WHO 1980		WHO 2000		WHO 2010	
I.	Karzinoid	1.	Gut differenzierter endokriner Tumor <sup>a</sup>	1.	Neuroendokriner Tumor NET G1 (Karzinoid)
		2.	Gut differenziertes endokrines Karzinom		NET G2*
		3.	Schlecht differenziertes endokrines Karzinom /kleinzelliges Karzinom	2.	Neuroendokrines Karzinom NEC G3 – groß- oder kleinzellig
II.	Mukokarzinoid	4.	Gemischtes exokrin-endokrines Karzinom	3.	Gemischtes adenoneuroendokrines Karzinom
III.	Gemischte Formen Karzinoidadenokarzinom				MANEC
IV.	Pseudotumoröse Läsionen	5.	Tumorartige Läsionen	4.	Hyperplastische und präneoplastische Läsionen

<sup>a</sup>Im seltenen Fall eines NET mit einem Ki67/MIB1-Index über 20 % erhält dieser gut differenzierte Tumor den Grad „G3“. G Grad; NET neuroendokriner Tumor; NEC neuroendokrines Karzinom.

Quelle: Klöppel, 2013, S. 764

GEP-NETs leiten sich von den Zellen des gastrointestinalen, neuroendokrinen Systems ab, welches über 30 Hormone in 14 verschiedenen Zelltypen bildet. Zudem werden Pepti-

de und Amine sezerniert, die an der Regulation der Digestion beteiligt sind und die Immunantwort positiv beeinflussen (Graeme-Cook, 2009, S. 654).

Klassische Karzinoidtumoren leiten sich von den enterochromaffinen Zellen, auch Kulchitsky-Zellen genannt, ab (Mamikunian et al., 2009, S. 9). Es ist unter den neuroendokrinen Zellen der häufigste Zelltyp und kommt vorherrschend im Jejunum und Ileum, Kolon und Appendix vor (Graeme-Cook, 2009, S. 656). Die Tumoren entstehen jedoch auch in den Bronchien, Ovarien, im Pankreas und an anderen Körperstellen (Mamikunian et al., 2009, S. 9).

Karzinoide sind funktionell aktiv und synthetisieren Serotonin und andere Substanzen, welche, wenn sie in den Blutkreislauf gelangen, im Organismus verschiedene Wirkungen zeigen und ein vielfältiges klinisches Bild verursachen können (Bullmann et Rosien, 2011, S. 496). Für Karzinoide ist das Karzinoidsyndrom charakteristisch (Feelders et al., 2012, S. 769).

Je nach Lokalisation sezernieren sie verschiedene Mediatoren, die sich unterschiedlich auf den Organismus auswirken. Es wird zwischen den folgenden Lagen unterschieden:

- Vorderdarntumoren: respiratorisches System, Magen, Duodenum
- Mitteldarntumoren: Jejunum, Ileum, Caecum, proximales Kolon
- Hinterdarntumoren: distales Kolon, Rektum (Strosberg, 2012, S. 756).

Eine Klassifikation der genauen Lokalisation des Tumors kann mit Hilfe der zehnten Fassung der *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*, kurz ICD-10, vorgenommen werden. Das Karzinoid als solches wird dort jedoch nicht aufgeführt.

Zur genaueren Beschreibung von morphologischen Eigenschaften und biologischer Aktivität eignet sich die dritte Auflage des *International Statistical Classification of Diseases for Oncology* (ICD-O 3). In Tabelle 4 ist die Codierung für den typischen Karzinoidtumor dargestellt.

Der Morphologieschlüssel beinhaltet vier Zeichen, welche Hinweise auf die Histologie geben, und ein fünftes Zeichen, das die biologische Aktivität beschreibt und angibt, ob der Tumor maligne oder benigne ist (DIMDI, 2014).

Tabelle 4: Codierung für das typische Karzinoid nach ICD-O 3

Code	Beschreibung
8240/3	<b>Karzinoidtumor o. n. A.</b> Karzinoid o. n. A. Neuroendokriner Tumor, Grad 1 Typisches Karzinoid

Quelle: (DIMDI, 2014)

Sofern das Karzinoidsyndrom diagnostiziert wird, kann zur näheren Spezifikation der ICD-10-Code „E 34.0“ als Zusatz zu den aufgeführten Morphologieschlüsseln angegeben werden (Graubner, 2013, S. 149).

## 4 Pathophysiologie

Wie bereits erwähnt, sezernieren Karzinoidtumoren biologisch aktive Substanzen, welche verschiedene klinische Zeichen und Symptome auslösen.

Diese Mediatoren werden in Amine, Polypeptide und Prostaglandine unterteilt. Die drei wichtigsten sind Serotonin, Histamin und die Kinine, zu welchen die Tachykinine und Bradykinine gehören. Werden diese vasoaktiven Mediatoren von den Tumoren freigesetzt, gelangen sie über das Pfortadersystem zur Leber, wo sie durch den First-Pass-Effekt metabolisiert werden und keinen Einfluss auf den Organismus haben (Mertens et al., 2014, S. 223).

In der Regel sind die Symptome beim Karzinoidsyndrom mit einem gut differenzierten, in die Leber metastasierten NET assoziiert (Anthony, 2013, S. 46). Der Tumor wächst zunächst in der Darmwand und breitet sich zunehmend in die umliegenden Lymph- und Blutgefäße aus. Dies erlaubt eine hämatogene Metastasierung in weitere Organe wie Leber, Lunge, Herz, Gehirn, Knochen und Haut (Patel et al., 2014, S. 789).

Eine Beteiligung der Leber kann eine Funktionseinschränkung derselben bewirken, wodurch der Abbau der Tumorprodukte unterbleibt und die typischen Zeichen der Erkrankung erscheinen (Patel et al., 2014, S. 789). Weiterhin gelangen die von den Lebermetastasen gebildeten Mediatoren direkt in den Blutkreislauf und zeigen ihre Wirkung (Srirajaskanthan, Shanmugabavan et Ramage, 2010, S. 603). Dies geschieht außerdem bei Bronchialkarzinoiden und anderen extraintestinalen Tumoren, die direkten Zugang zum Blutkreislauf haben (Jabbour, Davidovici et Wolf, 2006, S. 309).

Die wichtigsten Mediatoren werden im Folgenden genauer beschrieben.

## **Serotonin**

Serotonin (auch 5-Hydroxytryptamin, 5-HT) wird aus der essenziellen Aminosäure Tryptophan erzeugt (Kema, de Vries et Muskiet, 2000, S. 34). Die meisten Karzinoidtumoren besitzen das Enzym Tryptophanhydroxylase, welches die Hydroxylierung von Tryptophan zu 5-Hydroxytryptophan (5-HTP) katalysiert (Hande, 2012, S. 1509). Im Anschluss erfolgt die Decarboxylierung von 5-HTP zu 5-HT durch die Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase (AADC), auch unter der Bezeichnung Dopa-Decarboxylase bekannt, und der aktiven Form von Vitamin B<sub>6</sub> (Pyridoxal-5-Phosphat) als Koenzym (Kema, de Vries et Muskiet, 2000, S. 34).

Aufgrund eines Mangels an AADC findet die letztgenannte Reaktion in gastrischen Karzinoiden nicht statt, was folglich eine Sekretion von 5-HTP bedeutet (Hande, 2012, S. 1509).

Das freigesetzte Serotonin wird in zwei enzymatischen Reaktionen durch die Monoaminoxidase oxidiert und die Aldehyd-Dehydrogenase dehydriert. Als Abbauprodukt entsteht die 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIES), welche über die Nieren mit dem Urin ausgeschieden wird (Mertens et al., 2014, S. 224).

Die Serotoninsynthese hängt zum einen von den Aktivitäten der beteiligten Enzyme ab sowie von der Verfügbarkeit seines Vorläufers. Eine hohe Tryptophanaufnahme mit der Nahrung resultiert in einer gesteigerten Serotoninproduktion und umgekehrt.

Im Tryptophanmetabolismus ist dieser Vorgang von untergeordneter Bedeutung und unter normalen Bedingungen fließen maximal 2 % des Nahrungs-Tryptophans in diesen Stoffwechselweg ein (Kema, de Vries et Muskiet, 2000, S. 34).

Bei Patienten mit dem Karzinoidsyndrom kann dieser Anteil auf bis zu 70 % steigen (Mertens et al., 2014, S. 223 f.). Dies führt bei dieser Personengruppe zu dezimierten Tryptophankonzentrationen im Blut (Kema, de Vries et Muskiet, 2000, S. 45). Dieser Mangel macht sich in zwei weiteren Stoffwechselwegen bemerkbar. Einerseits fehlt das Tryptophan für die Nicotinamidsynthese, was ein Defizit von Niacin im Organismus hervorruft. Andererseits ist Tryptophan in der Proteinbiosynthese eine limitierende Aminosäure (Wünschiers, 2012, S. 74). Ein Mangel führt demnach zu einer Senkung der Proteinproduktion und zu einer Hypoalbuminämie (Mertens et al., 2014, S. 224).

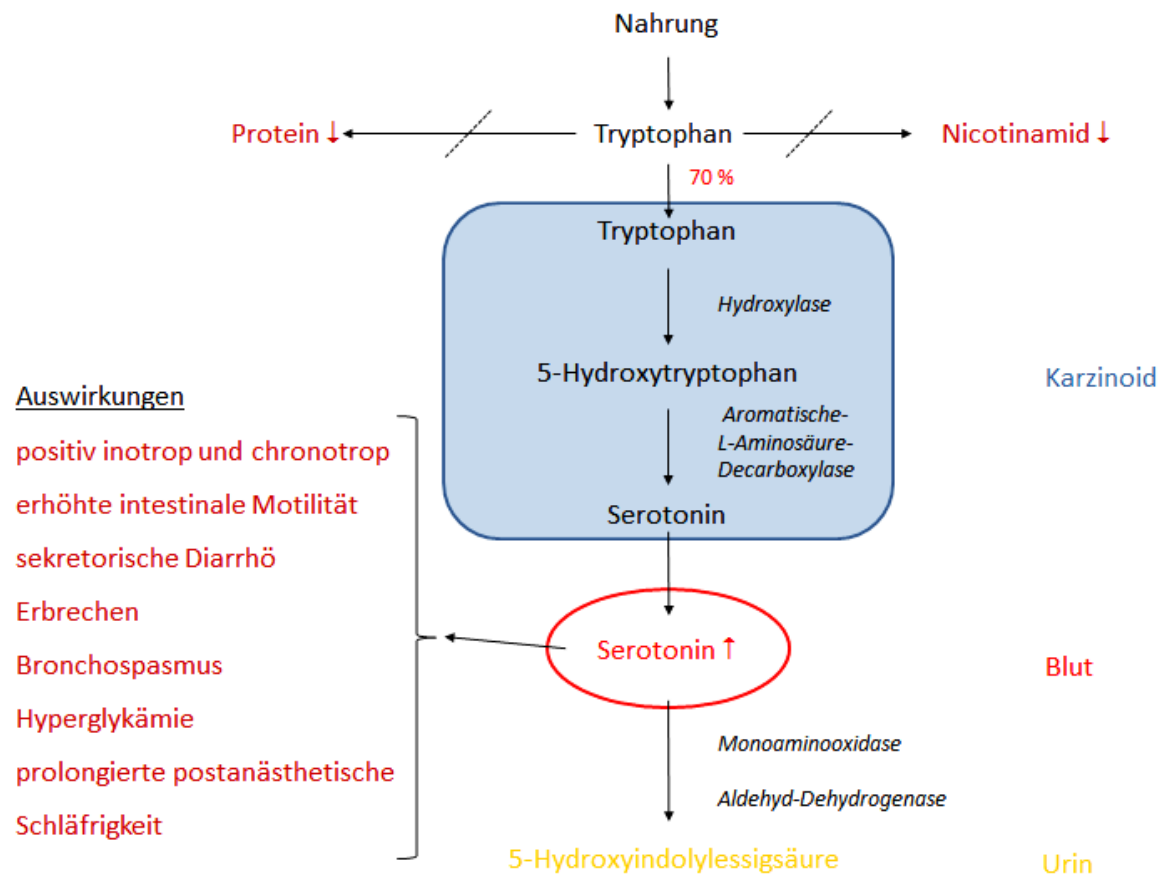
Serotonin ist überwiegend im Gastrointestinaltrakt, im zentralen Nervensystem und in den Thrombozyten vorzufinden. Über 90 % des Gesamtserotonins befindet sich in den enterochromaffinen Zellen des Verdauungssystems (Mertens et al., 2014, S. 223).

Die Freisetzung wird durch die Wirkung von Acetylcholin und Noradrenalin, einen erhöhten intraluminalen Druck sowie einem pH-Abfall im Intestinum stimuliert.

Im Körper ist 5-HT in mehrere physiologische Prozesse involviert. Im zentralen Nervensystem nimmt es Einfluss auf die Regulation von Schlaf, Appetit, Sexualverhalten und Aggression. Peripher wirkt es vasokonstriktiv und bei Freisetzung aus den Blutplättchen positiv auf deren Aggregation (Kema, de Vries et Muskiet, 2000, S. 36 f.).

Erhöhte Plasmakonzentrationen, wie sie bei Karzinoidtumoren vorliegen, können negative Auswirkungen haben. Das Herz kann mit einer Steigerung der Schlagkraft und -frequenz reagieren. Im Verdauungstrakt kann die Konsequenz eine Hypermotilität mit sekretorischer Diarrhö und Erbrechen sein. Eine Hyperserotoninämie kann zudem einen Bronchospasmus und eine Hyperglykämie herbeiführen und nach einer Anästhesie eine verlängerte Schläfrigkeit verursachen (Mertens et al., 2014, S. 224). Außerdem ist die Entstehung von Fibrosen möglich (Kema, de Vries et Muskiet, 2000, S. 38).

Einen Überblick der beschriebenen Stoffwechselreaktionen und ihrer Folgen gibt die folgende Abbildung.



**Abbildung 1: Relevante Stoffwechselprozesse bei Karzinoidtumoren und ihre Auswirkungen**

Quelle: modifiziert nach Mertens et al., 2014, S. 224

Zum Schutz des Organismus existieren für Serotonin verschiedene Eliminationsmechanismen. Dazu gehören die aktive Aufnahme durch Thrombozyten, der Abbau durch die Leber und das Endothel der Lungen sowie spezifische Makromoleküle, welche freies Serotonin binden.

Die 5-HT-Konzentration in den Blutplättchen ist nach einer Langzeiteinnahme von serotoninhaltigen Lebensmitteln erhöht. Ein Einfluss eines kurzzeitigen Verzehr dieser Nahrungsmittel macht sich nicht bemerkbar (Kema, de Vries et Muskiet, 2000, S. 36).

### **Tachykinine**

Zu den Tachykininen, welche in Karzinoidtumoren vorhanden sind und bei Patienten mit Karzinoidsyndrom nachgewiesen werden können, gehören das Neuropeptid K, die Neurokinine A und B sowie die Substanz P (Hande, 2012, S. 1509). Sie werden mit der kardialen Manifestation und den Flush-Anfällen in Verbindung gebracht (Mertens et al., 2014, S. 225). Zudem scheinen besonders die Neurokinine und Substanz P Einfluss auf die Motilität zu haben.



Darüber hinaus korrelieren die Plasmawerte von Neurokinin A mit der Aggressivität des Tumors und der Prognose (de Herder, 2007, S. 38).

### ***Bradykinin***

Dieses Peptidhormon wirkt vasodilatativ und kann daher einen Hypotonus sowie Flush-Anfälle hervorrufen. Weiterhin kann es die Permeabilität der Kapillaren erhöhen. In den Atemwegen kann eine Bronchokonstriktion die Konsequenz sein (Mertens et al., 2014, S. 224 f.).

### ***Histamin***

Dieses biogene Amin wird von gastrischen Karzinoidtumoren freigesetzt. Es kann im Urin als Histamin oder N-Methylhistamin nachgewiesen werden (Hande, 2012, S. 1509). Es ist bei Vorderdarntumoren an der Entstehung der Flush-Anfälle beteiligt und bewirkt eine Bronchokonstriktion (Mertens et al., 2014, S. 224). Histamin wird mit dem atypischen Karzinoidsyndrom in Verbindung gebracht (Raut et al., 2006, S. 413).

### ***Katecholamine***

Sie sind beim Karzinoidsyndrom an der Entstehung der Flush-Anfälle beteiligt und haben großen Einfluss auf die Herzkreislauffunktion. Erhöhte Werte der Katecholamine und seiner Metabolite können im Urin von Karzinoidpatienten gemessen werden. Überwiegend Dopamin wird in den Karzinoidtumoren synthetisiert (de Herder, 2007, S. 38).

## **5 Klinisches Bild**

Klinische Manifestationen bei Patienten mit NETs können primär durch die Tumormasse erzeugt werden oder sekundär durch die Freisetzung von humoralen Faktoren (Strosberg, 2012, S. 756).

### **5.1 Allgemeine Symptome**

Frühe Symptome sind häufig unspezifisch (Anthony, 2013, S. 46). Karzinoidpatienten leiden oft unter allgemeiner Schwäche und Abgeschlagenheit (Hande, 2012, S. 1510).

Bei 30 % der Patienten kommt es zum Gewichtsverlust (Srirajaskanthan, Shanmugabavan et Ramage, 2010, S. 604). Die Störung der Proteinbiosynthese aufgrund der Tryptophanumlenkung kann zum Verlust von Muskelmasse führen (Jabbour, Davidovici et Wolf, 2006, S. 309).

Unter zeitweise auftretenden abdominellen Schmerzen leidet mindestens ein Drittel der Patienten. Diese können bereits Jahre vor der Diagnosestellung auftauchen und werden häufig als Reizdarmsyndrom fehldiagnostiziert (Mamikunian et al., 2009, S. 11).

Ferner können Karzinoidtumoren eine intermittierende Darmverlegung provozieren. Die Ursache hierfür und für die krampfartigen Abdominalschmerzen kann eine mechanische Obstruktion durch den Tumor sein oder eine Fibrose im Mesenterium, welche ein Abbinden oder Abknicken des Dünndarms oder eine intestinale Ischämie verursachen kann (Strosberg, 2012, S. 756). Diese Symptome werden in manchen Literaturquellen als Teile des Karzinoidsyndroms angegeben.

Fibrosen können weiterhin im Retroperitoneum und anderen Körperregionen auftreten und beispielsweise zu Harnleiterobstruktionen führen (Jabbour, Davidovici et Wolf, 2006, S. 310).

Bronchialkarzinoide können eine Hämoptoe oder durch eine gesteigerte Produktion des adrenocortikotropen Hormons das Cushing Syndrom hervorrufen (Jabbour, Davidovici et Wolf, 2006, S. 310).

Gastrointestinale Blutungen, welche von den Primärtumoren im Verdauungstrakt ausgehen, sind selten (Hande, 2012, S. 1510).

Aufgrund der Lebermetastasen liegt im fortgeschrittenen Stadium häufig eine Hepatomegalie vor (Hande, 2012, S. 1510; Jayasena et Dhillon, 2013, S. 566).

Die Todesursachen bei Patienten mit Karzinoidtumoren sind in der Regel mit einem Herz- oder Leberversagen oder Komplikationen in Zusammenhang mit dem Tumorwachstum verbunden (Hande, 2012, S. 1510).

## **5.2 Karzinoidsyndrom**

Karzinoidsyndrom ist die Bezeichnung für eine Konstellation von Symptomen, die über humorale Faktoren, welche vom Tumor ausgeschüttet werden, vermittelt wird (Jabbour, Davidovici et Wolf, 2006, S. 309; McDermott, 2013, S. 438). Die Symptome entstehen durch einen Überschuss an biogenen Aminen, Peptiden und weiteren Faktoren im Blutkreislauf (de Herder, 2005, S. 707).

Zu den sezernierten Substanzen gehören Serotonin, Tachykinine, Prostaglandine, Katecholamine und Histamin (de Herder, 2007, S. 34). Eine zentrale Bedeutung hat Serotonin. Mit Ausnahme des Flushs gilt das biogene Amin allein oder im Zusammenwirken mit an-

deren Mediatoren als Hauptfaktor bei der Entstehung der Symptome (Goichot et al., 2005, S. 997). Die Synergie der zirkulierenden Produkte ist entscheidend (Caplin et al., 1998, S. 800; Kaltsas, Besser et Grossman, 2004, S. 465).

Die Serotoninkonzentrationen im Tumor korrelieren mit der Häufigkeit des Karzinoidsyndroms. Patienten mit Mitteldarmtumoren werden sehr oft symptomatisch, da der Tumor viel Serotonin enthält. Vorder- und Hinterdarmkarzinoide haben einen geringen Gehalt, die klinischen Zeichen sind seltener. Es muss angemerkt werden, dass erhöhte Serotoninspiegel nicht zwangsläufig zum Karzinoidsyndrom führen (Raut et al., 2006, S. 399).

Insgesamt tritt das Karzinoidsyndrom je nach Literaturquelle bei bis zu 10% der Patienten mit Karzinoidtumoren auf (Hande, 2012, S. 1509; Jabbour, Davidovici et Wolf, 2006, S. 309; Jayasena et Dhillon, 2013, S. 566; Mamikunian et al., 2009, S. 9). In einem Review wird eine Häufigkeit von 50 % angegeben (Patel et al., 2014, S. 789).

Zu den Konsequenzen der Mediatorfreisetzung in den Blutkreislauf gehören eine Vasodilatation, Bronchokonstriktion, intestinale Hypermotilität und endokardiale Fibrose (Jayasena et Dhillon, 2013, S. 566). Diese Vorgänge äußern sich klinisch in den Symptomen des Karzinoidsyndroms.

Die Hauptmerkmale sind Flush-Anfälle und sekretorische Diarrhö (Kaltsas, Besser et Grossman, 2004, S. 465). Diese sind zugleich die beschwerlichsten Symptome (McDermott, 2013, S. 441). Herzerkrankungen, Teleangiektasien, Bronchospasmus und Pellagra sind weitere typische Manifestationen (Kaltsas, Besser et Grossman, 2004, S. 465). Die permanent erhöhten Serotoninspiegel können eine Glukoseintoleranz induzieren (McIntyre et Courey, 2007, S. 112).

Eine Übersicht der typischen Symptome beim Karzinoidsyndrom, ihrer Häufigkeit und auslösenden Faktoren ist in der folgenden Tabelle gegeben.

Tabelle 5: Symptome des Karzinoidsyndroms, ihre Häufigkeit und auslösenden Faktoren

Symptom	Frequency (%)	Secretory Product	Other cause
Flushing	85–90	Bradykinin Kallikrein 5-HT Prostaglandin Substance P	
Secretory diarrhea	70	Gastrin 5-HT VIP Prostaglandin	
Abdominal pain	35		Obstruction, ischemia, hepatomegaly
Heart disease	30 (right), 10 (left)	5-HT	
Telangiectasia (face)	25	Substance P VIP Serotonin Bradykinin Prostaglandin	
Bronchospasm	15	Bradykinin Histamine Prostaglandin 5-HT	
Pellagra	5		Niacin deficiency
Glucose intolerance	—	5-HT	
Arthropathy	—	5-HT	
Hypotension	—	5-HT	

VIP = vasoaktives intestinales Peptid

Quelle: Raut et al., 2006, S. 426

Das Karzinoidsyndrom schließt eine Vielzahl von Symptomen ein, jedoch kommt es selten zur Ausprägung aller Merkmale bei einem Patienten (de Vries et al., 2002, S. 13).

Neben dem beschriebenen, typischen Karzinoidsyndrom, kommt es bei manchen Patienten durch Histamin vermittelte Reaktionen zu einem atypischen Bild (Raut et al., 2006, S. 413). Dies wird überwiegend bei Vorderdarntumoren beobachtet (Pavel, 2012, S. 3310). Die Auswirkungen sind im folgenden Kapitel näher beschrieben.

### 5.2.1 Flush

Zeitweise, plötzlich auftretende Flush-Anfälle sind das Markenzeichen des Karzinoidsyndroms und treten bei bis zu 95 % der Patienten als häufigstes Symptom auf (Lafont et al., 2014, S. 307; Mohyi, Tabassi et Simon, 1997, S. 206).

Es handelt sich um ein transitorisches und rezidivierendes Erythem des Oberkörpers, ausgelöst durch eine plötzliche Vasodilatation, welche in einer vermehrten Hautdurchblutung resultiert (Lafont et al., 2014, S. 303). Dies wird häufig durch Hitzewallungen begleitet (Pavel, 2012, S. 3308). Die Häufigkeit, Dauer und Intensität dieser Attacken sind von Patient zu Patient unterschiedlich (Philippe, 1992, S. 222). Ein Auftreten ist zu jeder Tageszeit möglich und vermehrt in stressigen Phasen zu bemerken (Srirajaskanthan, Shanmugabavan et Ramage, 2010, S. 603).

Es gibt je nach Lage des Tumors differente, klinische Erscheinungsformen. Der für das Karzinoidsyndrom charakteristische Flush tritt überwiegend bei Mitteldarmtumoren auf, die atypische Variante bei Karzinoiden des Vorderdarms. Hier wird zwischen gastrischen und Bronchialkarzinoiden unterschieden (Hande, 2012, S. 1510; Jabbour, Davidovici et Wolf, 2006, S. 310; Mohyi, Tabassi et Simon, 1997, S. 206).

Der typische Flush betrifft in der Regel das Gesicht, den Hals sowie den Oberkörper und verursacht eine rote bis zyanotische Färbung der Haut (Jabbour, Davidovici et Wolf, 2006, S. 310; Mohyi, Tabassi et Simon, 1997, S. 206). Die Dauer beträgt etwa 20 bis 30 Sekunden (Jabbour, Davidovici et Wolf, 2006, S. 310; Krause, 2006, S. 84). Je nach Literaturquelle auch Sekunden bis Minuten (Hande, 2012, S. 1510).

Bei gastrischen Karzinoidtumoren ist der Flush ein dunkelrotes, fleckiges und scharf begrenztes Erythem (Jabbour, Davidovici et Wolf, 2006, S. 310). Es kann einer Urtikaria ähneln und sogar die Handflächen wie auch Fußsohlen betreffen (Mohyi, Tabassi et Simon, 1997, S. 206). Auch eine schlangenförmige Ausbreitung ist möglich (Jabbour, Davidovici et Wolf, 2006, S. 310). Starker Juckreiz ist ein häufiges Begleitsymptom (Mohyi, Tabassi et Simon, 1997, S. 206; Pavel, 2012, S. 3308).

Charakteristisch für Bronchialkarzinoide sind intensive, prolongierte Flush-Anfälle, die Stunden bis Tage anhalten können (Jabbour, Davidovici et Wolf, 2006, S. 310; Pavel, 2012, S. 3308). Die Hautverfärbung ist leuchtend rot und breitet sich über den gesamten Körper aus (Mohyi, Tabassi et Simon, 1997, S. 206). Mögliche Begleiterscheinungen dieser Attacken sind periorbitale Ödeme, starker Tränenfluss, Hypersalivation, Blutdruckabfall, Tachykardien oder –arrhythmien sowie Aufregung und Unruhe (Hande, 2012, S. 1510).

Die meisten Flush-Anfälle brechen spontan aus, zuweilen sind Trigger verantwortlich. Zu diesen auslösenden Faktoren gehören Lebensmittelverzehr, Getränke- und Alkoholkonsum, Defäkation, emotionale Ereignisse, Leberpalpation sowie Anästhesie (Jabbour, Davidovici et Wolf, 2006, S. 310; Krause, 2006, S. 84). Darüber hinaus sind körperliche Anstrengung und tyraminhaltige Lebensmittel als Auslöser bekannt (van Loon et al., 2011,

S. 314). Auch Medikamente wie Pentagastrin und Katecholamine können Flushs verursachen (Pavel, 2012, S. 3308).

Die genaue Pathogenese dieses Phänomens ist unklar (van der Horst-Schrivers et al., 2004, S. 29). Die Mechanismen scheinen multifaktoriell zu sein. Beispielsweise spielen beim Lebensmittelverzehr sowohl die durch die Nahrungsaufnahme stimulierte Gastrin-freisetzung sowie in der Speise enthaltene biogene Amine wie Tyramin und Histamin eine Rolle (Mohyi, Tabassi et Simon, 1997, S. 206).

Mehrere Mediatoren sind beim Karzinoid-Flush im Organismus beteiligt. Unter den aufgeführten Substanzen finden sich verschiedene Kinine, Neurokinine, Monoamine, Neuropeptide sowie Prostaglandine und Kallikrein (Izison, English et Zirwas, 2006, S. 194; Lafont et al., 2014, S. 304).

Beim Flush von Mitteldarmkarzinoiden scheinen besonders die Tachykinine mit ihrer vasodilatativen Wirkung im Vordergrund zu stehen. Die Flush-Anfälle bei Vorderarmkarzinoiden werden mit Histamin in Verbindung gebracht (Hande, 2012, S. 1509; Pavel, 2012, S. 3309). Auch 5-HTP scheint hier Wirkungen zu entfalten (Kaltsas, Besser et Grossman, 2004, S. 465; Kanakis et Kaltsas, 2012, S. 796). Serotonin wird nicht für den Auslöser der Flush-Anfälle beim Karzinoidsyndrom gehalten (Hande, 2012, S. 1509; Pavel, 2012, S. 3309).

In fortgeschrittenen Krankheitsstadien sind die Flush-Anfälle länger anhaltend und ihre Erscheinung eher diffus und zyanotisch (Jabbour, Davidovici et Wolf, 2006, S. 310). Zudem hat die prolongierte und rezidivierende Vasodilatation langfristig Hautveränderungen zur Folge (Krause, 2006, S. 84). Nach mehreren Jahren entwickeln die Patienten Teleangiektasien sowie eine permanente bläuliche Verfärbung an Kinn, Nase und Jochbein (Mohyi, Tabassi et Simon, 1997, S. 206). Außerdem kann eine Sklerodermie auftreten. Besonders im Gesicht, aber auch an den Extremitäten, ist diese kutane Manifestation zu beobachten (Kaltsas, Besser et Grossman, 2004, S. 465). Diese Folgeerkrankungen treten insbesondere bei Vorderdarmkarzinoiden auf (Ha et Tan, 2012, S. 2).

### **5.2.2 Diarrhö**

Die Durchfallerkrankung gehört zu den Hauptsymptomen des Karzinoidsyndroms und liegt bei etwa 80 % der Patienten vor (de Herder, 2005, S. 707; Jabbour, Davidovici et Wolf, 2006, S. 309). Sie wird vom Patienten oft als lebeenseinschränkend empfunden und kann die größte Belastung für das soziale Leben darstellen (van der Horst-Schrivers et al., 2004, S. 29). Neben den Flush-Anfällen ist sie die kräftezehrendste Komponente des Syndroms (Jabbour, Davidovici et Wolf, 2006, S. 309).

Charakteristisch ist eine sekretorische Diarrhö, die typischerweise in wässriger Form ohne Blutbeimengungen erscheint (Jabbour, Davidovici et Wolf, 2006, S. 309). Die Stuhlfrequenz variiert zwischen zwei und 30 Mal pro Tag (Raut et al., 2006, S. 426). Die Darmentleerungen können explosiv sein und von Bauchkrämpfen begleitet werden (Jabbour, Davidovici et Wolf, 2006, S. 309).

Die krampfartigen Schmerzen können durch eine Fibrose im Mesenterium verursacht werden (Jabbour, Davidovici et Wolf, 2006, S. 309). Bei der Hälfte der Patienten erscheinen diese nach großen Mahlzeiten (Srirajaskanthan, Shanmugabavan et Ramage, 2010, S. 604).

Als wichtigster Mediator gilt Serotonin, welches einerseits die intestinale Motilität stimuliert (Pavel, 2012, S. 3308; van der Horst-Schrivers et al., 2004, S. 29). Dies hat eine Erhöhung der Peristaltik zur Folge, was die Transitzeit im Darm verkürzt (Strosberg, 2012, S. 758). Diese ist bei betroffenen Personen im Vergleich zu Gesunden um das zwei- bis sechsfache verringert (Hande, 2012, S. 1510). Andererseits hat Serotonin auf die Enterozyten eine direkte sekretorische Wirkung (Mercadante, 1995, S. 302). Die Auswirkung ist eine gesteigerte Flüssigkeits- und Elektrolytsekretion im Darm (Strosberg, 2012, S. 758). Beide Vorgänge, Hypermotilität und Sekretion, begünstigen die Entstehung einer Diarrhö (van der Horst-Schrivers et al., 2004, S. 29).

Weitere Hormone, welche die intestinale Sekretion erhöhen sind Substanz P, Histamin, Bradykinin und Prostaglandine (Fabian, Kump et Krejs, 2012, S. 604). Tachykinine scheinen Einfluss auf die gastrointestinale Motilität zu haben (de Herder, 2007, S. 38).

Es ist zu berücksichtigen, dass eine Diarrhö nicht immer durch die sezernierten Substanzen bedingt wird, sondern als Nebenwirkung von Therapiemaßnahmen, wie zum Beispiel einer Resektion im Gastrointestinaltrakt, auftreten kann (Kaltsas, Besser et Grossman, 2004, S. 481). Ferner ist sie ein Symptom der Pellagra, die bei Karzinoidpatienten ebenso diagnostiziert wird (Raut et al., 2006, S. 427).

Eine schwere Diarrhö kann zur Malabsorption führen (Hande, 2012, S. 1510). Die Hypermotilität hat Einfluss auf die Absorptionsrate (Mercadante, 1995, S. 301). Die Auswirkungen auf den Organismus inkludieren allgemeine Schwäche, Gewichtsverlust, Dehydratation und Elektrolytverschiebungen (Anthony, 2013, S. 46). Zudem kann es zur Beeinträchtigung des Immunsystems kommen (Mercadante, 1995, S. 298). Bei der Hälfte der Patienten wird eine Steatorrhö festgestellt, in 46 % dieser Fälle ist die Lipidausscheidung größer als 15 Gramm täglich (Raut et al., 2006, S. 426).

### 5.2.3 Karzinoid-Herzerkrankung (Hedinger-Syndrom)

Kardiale Manifestationen treten beim Karzinoidsyndrom als späte Komplikation auf (de Vries et al., 2002, S. 14). Die Prävalenz der symptomatischen Herzerkrankung variiert zwischen 10 und 50 % und als Hauptauslösefaktor gilt ein langanhaltend, deutlich erhöhter Plasmaserotoninspiegel (Patel et al., 2014, S. 789 f.; Strosberg, 2012, S. 758).

Gekennzeichnet ist die Krankheit durch Plaque-artige Ablagerungen aus Bindegewebe im Endokard des rechten Herzens (de Herder, 2005, S. 707). Besonders betroffen sind die Herzkammern und Herzklappen, gelegentlich kommt es zu Fibrosen in der Intima der Pulmonalarterien sowie in der Aorta (Patel et al., 2014, S. 789). Die Folge sind Einschränkungen der Herzklappenfunktion und im weiteren Verlauf eine Beeinträchtigung der Pumpfunktion aufgrund einer verminderten Dehnbarkeit und einer zeitweilig erhöhten Herzleistung durch die Ausschüttung von Vasodilatoren (Hande, 2012, S. 1510). Die meisten Patienten leiden durch die beschriebenen Veränderungen an einer Rechtsherzinsuffizienz, welche sich durch Dyspnoe und Ödeme der unteren Extremitäten bemerkbar macht (Anthony, 2013, S. 48). Zudem kann bei diesen Patienten ein leichtes Schwächegefühl aufkommen (Patel et al., 2014, S. 790).

Es ist überwiegend das rechte Herz betroffen, da die durch die Lebermetastasen sezernierten, aktiven Substanzen direkt über die Vena cava inferior in den rechten Vorhof gelangen (Patel et al., 2014, S. 789). Im Lungenkreislauf werden über 90 % der zirkulierenden Hormone metabolisiert (Kema, de Vries et Muskiet, 2000, S. 37). Daher ist eine Linksherzbelastung nur bei 10 bis 15 % der Patienten mit Herzbeteiligung zu finden. Die Ursachen hierfür können Bronchialtumoren oder eine intrakardiale Verbindung sein (Goichot et al., 2005, S. 998). Außerdem kann es bei einem sehr schweren Karzinoidsyndrom zur Sättigung der Enzyme im Lungengewebe kommen und die ins linke Herz strömenden Substanzen eine Schädigung desselben hervorrufen (de Vries et al., 2002, S. 14).

Der Pathomechanismus der Herzerkrankung beim Karzinoidsyndrom ist noch nicht vollständig verstanden. Serotonin scheint ein entscheidender Faktor zu sein. Es gibt Hinweise, dass die Fibrosen durch die direkte Wirkung des Hormons auf die Fibrinogenese und das Wachstum der Fibroblasten entstehen. Bei diesen Patienten sind im Vergleich zu Patienten ohne kardiale Manifestationen zwei- bis vierfach erhöhte Plasma- und Thrombozytenserotonin- sowie 5-HIES-Urinwerte festzustellen (Patel et al., 2014, S. 789 f.).

Karzinoidpatienten mit Herzerkrankung haben insgesamt eine schlechtere Prognose, da eine Herzbeteiligung mit einer erhöhten Morbidität sowie Mortalität verbunden ist (Strosberg, 2012, S. 793).



#### 5.2.4 Pellagra

Beim Karzinoidsyndrom kann der erhöhte Tryptophanverbrauch durch den Tumor zur Entwicklung von Pellagra führen (Jabbour, Davidovici et Wolf, 2006, S. 309). Die Niacinsynthese ist zugunsten der Produktion von Serotonin reduziert (Elizalde et Borda, 2002, S. 510). Ein schwerer Niacinmangel wirkt sich negativ auf das dermatologische, gastrointestinale und neurologische System aus (Prousky, 2003, S. 181). Pellagra zeichnet sich durch die Trias Diarrhö, Demenz und Dermatitis, den sogenannten 3 „Ds“, aus (de Herder, 2005, S. 707). In der Literatur wird ebenso das „4-D“-Syndrom zitiert, welches den Tod (englisch *death*) als viertes Kardinalsymptom einschließt, wenn die Krankheit unbehandelt bleibt (Richter et von Eckardstein, 2006, S. 224; Wan, Moat et Anstey, 2011, S. 1188).

Ein typisches Zeichen der Erkrankung ist die lichtempfindliche Dermatitis, die sich durch ein sonnenbrandähnliches Erythem auszeichnet (Wan, Moat et Anstey, 2011, S. 1195). Dieses tritt vornehmlich symmetrisch und an lichtexponierten Hautstellen auf (Heratizadeh et Werfel, 2010, S. 847; Richter et von Eckardstein, 2006, S. 224). Im weiteren Verlauf kann es zur Hyperpigmentierung, Sklerodermie und Rhagadenbildung kommen (Vocks et Ring, 2006, S. 614). Die kutanen Manifestationen sind für die Diagnose häufig wegweisend (Wan, Moat et Anstey, 2011, S. 1195).

Bereits vor dem Auftreten der Hauptsymptome kann es im frühen Stadium zu unspezifischen, klinischen Zeichen kommen. Hierzu zählen Gewichtsverlust, Appetitlosigkeit, Übelkeit sowie allgemeine Schwäche (Prousky, 2003, S. 181; Richter et von Eckardstein, 2006, S. 224).

Das Auftreten von Pellagra ist bei Karzinoidpatienten sehr selten, ein subklinischer Niacinmangel wird jedoch häufiger festgestellt (Strosberg, 2011, S. 105). Bei einer Untersuchung der Prävalenz von Pellagra bei Personen mit Karzinoidsyndrom wurde eine signifikant höhere Anzahl von Patienten mit Niacinmangel (10 von 36) im Vergleich zur Kontrollgruppe festgestellt. Unter den Patienten mit Niacinmangel wurde nur bei einer Person klinisch Pellagra diagnostiziert (Shah et al., 2005, S. 2307).

Eine Untersuchung der kutanen Manifestationen beim Karzinoidsyndrom zeigte bei 5 von 25 Patienten Hauterscheinungen von Pellagra (Bell et al., 2005, S. 71). Die Prävalenz von Pellagra in dieser Personengruppe wird in der Literatur mit bis zu 5 % angegeben (de Herder, 2005, S. 707; Kaltsas, Besser et Grossman, 2004, S. 465). Es handelt sich dabei um ein klinisches Bild, das erst in späteren Krankheitsstadien auftritt und ein möglicher Hinweis auf ein Fortschreiten der Erkrankung ist (Bell et al., 2005, S. 75).

### **5.2.5 Karzinoidkrise**

Die Karzinoidkrise ist ein lebensbedrohlicher Zustand, bei dem die typischen Symptome des Karzinoidsyndroms persistieren (Anthony, 2013, S. 47). Ursache ist eine massive Ausschüttung von vasoaktiven Substanzen in den Blutkreislauf (Strosberg, 2012, S. 758). Diese Situation ist sehr selten (de Herder, 2005, S. 707).

Die Krise entwickelt sich spontan oder wird durch ärztliches Eingreifen hervorgerufen (Mertens et al., 2014, S. 222). Auslöser sind die Manipulation des Tumors während eines chirurgischen Eingriffs oder die Anästhesie (McDermott, 2013, S. 441).

Die Folgen sind schwere, langanhaltende Flush-Anfälle mit einer schweren Obstruktion der Atemwege und Arrhythmien (de Herder, 2005, S. 708). Typisch ist ebenfalls ein hämodynamisches Ungleichgewicht mit einer Tachykardie und einem Hypotonus, eine reversible Funktionsstörung des rechten Herzen sowie psychische Störungen (Mertens et al., 2014, S. 222). Die Symptome können bis zu Stunden andauern (Jabbour, Davidovici et Wolf, 2006, S. 310).

## **5.3 Neuropsychologische Auswirkungen des Karzinoidsyndroms**

Serotonin hat, wie bereits beschrieben, im zentralen Nervensystem großen Einfluss auf kognitive Fähigkeiten und emotionale Zustände.

Der Neurotransmitter kann die Blut-Hirn-Schranke nicht passieren und wird im Gehirn aus Tryptophan synthetisiert. Aus diesem Grund kann ein peripheres Tryptophandefizit zu einem zentralen Serotoninmangel führen.

Folglich können Patienten mit Karzinoidsyndrom eine Beeinträchtigung der visuellen Aufmerksamkeit und Störungen der Impulskontrolle erfahren (van der Horst-Schrivers et al., 2004, S. 30 f.).

Zudem sind depressive Verstimmungen und innere Unruhe, welche sich in einer eingeschränkten Wahrnehmung, gestörten Konzentration und gesteigerten Reizbarkeit äußern kann, möglich (McIntyre et Courey, 2007, S. 114).

## **6 Diagnostik**

Karzinoidtumoren werden mit Hilfe von Laboruntersuchungen diagnostiziert und im Anschluss mit bildgebenden Verfahren lokalisiert.

## **6.1 Biochemische Marker**

Für Karzinoidtumoren relevante Tumormarker sind der Serotoninmetabolit 5-HIES und das Peptid Chromogranin A. Es ist zu beachten, dass eine isolierte Erhöhung der Plasmaspiegel der Marker ohne histologischen Befund nicht zur Diagnose ausreicht (Feelders et al., 2012, S. 770).

### **5-HIES**

Fast das gesamte zirkulierende Serotonin wird in 5-HIES umgesetzt und mit dem Urin ausgeschieden (Hande, 2012, S. 1509). Erhöhte 5-HIES-Konzentrationen im Sammelurin von 24 Stunden geben einen Hinweis auf eine Überproduktion des biogenen Amins (Mertens et al., 2014, S. 224). Das metabolische Produkt ist ein wichtiger Marker zur Diagnose und Verlaufskontrolle bei Patienten mit Karzinoidsyndrom (de Herder, 2007, S. 34).

Die 24-Stunden-Ausscheidung von 5-HIES liefert ein gutes Gesamtergebnis der Serotoninausschüttung im Organismus. Die punktuelle Messung des Plasmaserotonins spiegelt die tatsächliche Serotoninausschüttung nicht wider, da die Freisetzung aus dem Tumor paroxysmal geschieht (van der Lely et de Herder, 2005, S. 852).

Falsch positive Ergebnisse können durch serotoninhaltige Lebensmittel wie Avocados, Bananen, Pflaumen, Ananas, Auberginen und Walnüsse verursacht werden (de Herder, 2007, S. 34; Feelders et al., 2012, S. 770). Aus diesem Grund sollten diese Nahrungsmittel am Tag der Urinprobe gemieden werden (Feelders et al., 2012, S. 770; van der Lely et de Herder, 2005, S. 852). Laut Kanakis et Kaltsas ist ein Verzicht bereits in den drei Tagen zuvor notwendig (Kanakis et Kaltsas, 2012, S. 796).

Weiterhin führen Medikamente und verschiedene Krankheiten zu dieser Verfälschung oder zu falsch negativen Resultaten (Kanakis et Kaltsas, 2012, S. 796).

Die Spezifität dieser Untersuchungsmethode beträgt 97 %, ihre Sensitivität 89 % (Strosberg, 2012, S. 769).

Obwohl die 5-HIES-Werte mit der Schwere des Karzinoidsyndroms korrelieren, lassen sie keine Aussage zur Prognose zu (Kanakis et Kaltsas, 2012, S. 796).

### **Chromogranin A (CgA)**

Dieses Peptid ist ein wesentliches sekretorisches Produkt von NETs und ein genereller Tumormarker (van der Lely et de Herder, 2005, S. 852). Es handelt sich um einen unспе-

zifischen Marker, da er keine Unterscheidung zwischen den verschiedenen NET-Typen zulässt (de Herder, 2007, S. 37).

Die CgA-Konzentrationen im Blutplasma korrelieren positiv mit der Größe des Primärtumors und der Metastasen. Höchste CgA-Spiegel können bei metastatischen Tumoren des Mitteldarms gemessen werden (van der Lely et de Herder, 2005, S. 852).

Die Sensitivität dieser Probe wird mit 67-93 % angegeben (Kanakis et Kaltsas, 2012, S. 794). Es ist der derzeit zuverlässigste und sensitivste Test für alle NETs.

Falsch negative Ergebnisse sind bei Leberversagen, Niereninsuffizienz, entzündlichen Darmerkrankungen und atrophischer Gastritis zu erwarten (van der Lely et de Herder, 2005, S. 852).

## **6.2 Bildgebende Verfahren**

Falls die Laboruntersuchungen auf einen Karzinoidtumor hindeuten, ist die Lokalisation des Primärtumors und der Metastasen angezeigt (van der Lely et de Herder, 2005, S. 852).

Diese ist einerseits für die initiale Beurteilung des Tumors, zur Einschätzung des Krankheitsstadiums und der Therapieplanung notwendig und andererseits für die Verlaufskontrolle, zur Überwachung und Einschätzung des Therapieerfolgs (Feelders et al., 2012, S. 770 f.).

Als diagnostische Methoden werden die Computertomographie und die Magnetresonanztomographie verwendet (Jayasena et Dhillon, 2013, S. 567). Zur Identifizierung von Dünndarmkarzinoiden wird häufig die transabdominale Sonographie genutzt. Hierbei werden auch zwei Drittel der Lebermetastasen entdeckt (Feelders et al., 2012, S. 771).

Eine sehr sensitive und spezifische Methode ist die Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie, bei welcher die Tumoren mit Hilfe eines Radiopharmakons, das ein Somatostatin-Analogon enthält, sichtbar gemacht werden (Jayasena et Dhillon, 2013, S. 567).

## **7 Medizinische Therapie**

Die Ziele der medizinischen Behandlung sind die Remission der humoral vermittelten Symptome beim Karzinoidsyndrom sowie eine Reduktion der Tumormasse (Hande, 2012, S. 1510).

## **7.1 Pharmakotherapie**

### ***Somatostatin-Analoga***

Bei mindestens 80 % der Karzinoidtumoren sind auf den Zelloberflächen Somatostatin-Rezeptoren vorhanden (Hande, 2012, S. 1510). Eine Reizung dieser Sensoren verhindert die Sekretion der vasoaktiven Substanzen (Öberg, 2012, S. 287).

Beim Karzinoidsyndrom ist daher ein Somatostatin-Analogon wie Octreotid oder Lanreotid das Mittel der Wahl (Jayasena et Dhillon, 2013, S. 568). Durch die Reduktion der Mediatorfreisetzung wird eine Verbesserung der Symptomatik erreicht (Patel et al., 2014, S. 791). Insgesamt erleben die Patienten eine deutliche Steigerung ihrer Lebensqualität (Hande, 2012, S. 1510).

Zudem wird eine Verringerung der Plasmaserotonin- und 5-HIES-Werte im Urin erzielt (Patel et al., 2014, S. 791).

Eine Problematik dieser Wirkstoffe ist das frühe Eintreten einer Tachyphylaxie, durch welche die beschwerdefreie Phase mit acht bis zwölf Monaten relativ kurz ist (de Herder, 2005, S. 710). Darüber hinaus haben die Medikamente unter anderen eine Glukoseintoleranz und Steatorrhö als Nebenwirkung (Jayasena et Dhillon, 2013, S. 568).

### ***Interferon- $\alpha$***

Wenn die Behandlung mit Somatostatin-Analoga nicht erfolgreich ist, kann die Anwendung von Interferon- $\alpha$  in Betracht gezogen werden (de Herder, 2005, S. 710).

Die Effekte dieses Arzneimittels sind mit denen der Somatostatin-Analoga vergleichbar, doch ist ihre Wirkung deutlich langsamer und geht mit bedeutungsvollen Nebenwirkungen wie Gewichtsverlust und Anorexie einher (Öberg, 2012, S. 289).

## **7.2 Chirurgische Maßnahmen**

Die komplette Resektion des Primärtumors und je nach Beteiligung der umliegenden Lymphknoten ist bei Patienten mit Karzinoidtumoren die derzeit einzige Heilungsoption (Öberg, 2012, S. 286). Etwa ein Fünftel der Karzinoidpatienten können geheilt werden (Jayasena et Dhillon, 2013, S. 568). In etwa 50 % der Fälle ist dies jedoch aufgrund der fortgeschrittenen Erkrankung mit ausgedehnten hepatischen Metastasen bei Diagnosestellung nicht erreichbar (Öberg, 2012, S. 286).

Solche Patienten profitieren dennoch von einer Entfernung oder Reduktion der Tumormasse, da sie mit einer Verbesserung der Symptomatik rechnen können und sich ihre Lebensqualität hierdurch deutlich verbessert (Hande, 2012, S. 1510).

Bei hepatischen Metastasen kann eine Teilresektion des Organs zur Symptomlinderung beitragen (Jayasena et Dhillon, 2013, S. 568).

Eine Operation der Lebermetastasen ist angesichts ihrer Ausdehnung häufig erschwert. Hier empfiehlt sich die Embolisation der tumorversorgenden Gefäße (de Herder, 2005, S. 709).

### **7.3 Chemotherapie**

Die zytotoxische Chemotherapie zeigt bei Patienten mit Karzinoidsyndrom nur geringe Erfolge (McDermott, 2013, S. 441). NETs des Dünndarms scheinen dieser Methode gegenüber unempfindlich zu sein (Jayasena et Dhillon, 2013, S. 568). Sie zeigt hinsichtlich einer Tumorverkleinerung oder symptomatischen Verbesserung keine Wirksamkeit (Öberg, 2012, S. 286).

## **8 Ernährungstherapie**

Die diätetischen Maßnahmen bei Personen mit Karzinoidtumoren variieren interindividuell sehr stark, da sie von der Symptomatik, dem Krankheitsstadium und der Art der medizinischen Behandlung abhängen.

Für asymptomatische Patienten gelten die für die gesamte Bevölkerung üblichen Empfehlungen: eine ausgewogene Ernährung zur Förderung von Gesundheit und Prävention von chronischen Krankheiten. Go, Srihari et Kamerman Burns verweisen auf die *Dietary Guidelines for Americans* (Go, Srihari et Kamerman Burns, 2010, S. 831). Die deutsche Bevölkerung kann sich an den „10 Regeln der DGE“ der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE) orientieren (DGE, 2013).

Allgemeine Ernährungsempfehlungen für metastatische neuroendokrine Tumoren implizieren eine Kost mit einer erhöhten Kalorienzufuhr, die reich an Lipiden und Proteinen sowie Vitaminen ist (Elizalde et Borda, 2002, S. 46).

Go, Srihari et Kamerman Burns geben symptomatischen Patienten als Grundlage die gleichen Empfehlungen wie Patienten ohne Beschwerden. Zusätzlich sollte die Ernäh-

rung je nach Symptomen individuell angepasst werden (Go, Srihari et Kamerman Burns, 2010, S. 834).

Im Folgenden werden Ernährungsempfehlungen für die verschiedenen Symptome des Krankheitsbildes und für das Karzinoidsyndrom generell aufgeführt.

## 8.1 Karzinoidsyndrom

Der Verzehr von Lebensmitteln mit hohen Serotoningehalten scheint die Symptomentwicklung beim Karzinoidsyndrom nicht zu beeinflussen (Strosberg, 2011, S. 106). Die Konsequenz ist eine erhöhte 5-HIES-Ausscheidung im Urin (de Herder, 2007, S. 34; Feelders et al., 2012, S. 770).

In der ernährungsmedizinischen Fachliteratur wird dennoch eine serotoninarme Kostform für Patienten mit Karzinoidsyndrom empfohlen (Burkard, 2006, S. 413; Lückcrath, 2014a, S. 205; Müller et al., 2007, S. 280). Damit soll eine Reduktion der Serotoninproduktion sowie der 5-HIES-Ausscheidung im Urin erreicht werden (Müller et al., 2007, S. 280).

Bei dieser Diät ist nach Burkard ein Konsum von Nahrungsmitteln mit hohen Mengen sowohl an Serotonin wie auch Tryptophan zu vermeiden. Zudem wird auf eine grundsätzliche Einschränkung der Proteinzufuhr hingewiesen (Burkard, 2006, S. 413). Müller et al. und Lückcrath nennen als Grundlage dieser Ernährungsform die Vollwertkost mit einer Elimination aller Lebensmittel, die Serotonin enthalten (Lückcrath, 2014a, S. 205 f.; Müller et al., 2007, S. 280). Lückcrath widerrät einer unkontrollierten Proteinaufnahme, da Tryptophan ab einer täglichen Dosis von mindestens fünf Gramm in den Serotoninmetabolismus einwirkt (Lückcrath, 2014a, S. 206). Laut Müller et al. ist bei einer solchen Ernährungsweise besonders die Verzehrmenge dieser Aminosäure einzuschränken (Müller et al., 2007, S. 280). Eine Übersicht über serotoninarme und -reiche Lebensmittel ist in Tabelle 6 dargestellt.

**Tabelle 6: Serotoninreiche und -arme Lebensmittel**

serotoninreiche Nahrungsmittel		serotoninarme Nahrungsmittel	
Banane	Mirabelle	Johannisbeere	Kiwi
Nüsse	Zwetschge	Tomate	Papaya
Ananas	Stachelbeere	Melone	Aubergine
Vanille		Passionsfrucht	daraus hergestellte
		Avocado	Öle und Säfte

Quelle: nach Lückcrath, 2014a, S. 206

Der Serotoningehalt in den einzelnen Lebensmitteln kann variieren, da er unter anderem von ihrer Reife abhängt (Lückerath, 2014b, S. 282).

Tomaten werden in der Literatur auch als serotoninreich bezeichnet (Burkard, 2006, S. 413; Müller et al., 2007, S. 280). Ebenso wird die Avocado unterschiedlich eingestuft (Burkard, 2006, S. 413).

In der folgenden Tabelle sind Nahrungsmittel aufgeführt, die einen hohen Tryptophangehalt haben.

**Tabelle 7: Tryptophanreiche Lebensmittel**

<b>tryptophanreiche Lebensmittel</b>			
Milch- und Milchprodukte	Fleisch	Haferflocken	Walnüsse
Hartkäse	Leber	Sojabohnen	Cashewnüsse
Eier	Thunfisch	Weizenkeime	Bananen

Quelle: nach Burkard, 2006, S. 413

Die genannten Empfehlungen gelten für das Karzinoidsyndrom generell. Die symptom-spezifischen diätetischen Vorschläge werden in den folgenden Kapiteln genauer behandelt.

### ***Diskussion***

In der Literatur besteht keine Einigkeit darüber, ob das mit der Nahrung aufgenommene Serotonin Auswirkungen auf die Symptome des Karzinoidsyndroms hat und dieses aus der Ernährung eliminiert werden sollte.

Es besteht die Möglichkeit diese Annahme individuell zu testen, indem eine serotoninarme Diät versuchsweise über vier Wochen durchgeführt wird und das Auftreten von Symptomen oder Beschwerden in einem Ernährungs-Symptom-Tagebuch festgehalten wird. Serotoninreiche Lebensmittel können durch serotoninarme ersetzt werden. Auf den Tryptophangehalt der Nahrungsmittel ist zusätzlich zu achten.

Es ist unbedingt zu beachten, dass die Nahrungszufuhr neben der Serotonin- und Tryptophaneinschränkung insgesamt bedarfsgerecht und ausgewogen ist. Diese sollte individuell angepasst werden.

Während der gesamten Testphase sollte der Patient ein ausführliches Ernährungsprotokoll führen und sein Befinden protokollieren. Dies ermöglicht eine Korrelation zwischen den aufgenommenen Lebensmitteln und deren Einfluss auf die Krankheit.



Verbessert sich der Zustand des Betroffenen, so ist davon auszugehen, dass die eliminierten beziehungsweise reduzierten Inhaltsstoffe auf die klinischen Manifestationen Einfluss nehmen. Der Patient sollte die Diät fortführen.

## **8.2 Flush**

Wie bereits beschrieben, können die Flush-Anfälle beim Karzinoidsyndrom durch die Ernährung induziert werden.

Die auslösenden Faktoren variieren von Patient zu Patient und die Ernährung muss daher individuell angepasst werden (Strosberg, 2011, S. 106). Es wird prinzipiell empfohlen, eine Provokation zu vermeiden (Jabbour, Davidovici et Wolf, 2006, S. 311; Kaltsas, Besser et Grossman, 2004, S. 481).

Die Nahrungsaufnahme im Allgemeinen stimuliert die Freisetzung von Gastrin, welche einen Flush bewirken kann. Es wird empfohlen, den Verzehr von großen Mahlzeiten einzuschränken (Mohyi, Tabassi et Simon, 1997, S. 206). Zudem wird von der Einnahme von scharfen Speisen abgeraten (Go, Srihari et Kamerman Burns, 2010, S. 835; Kaltsas, Besser et Grossman, 2004, S. 481; Strosberg, 2011, S. 103).

Weiterhin zählen alkoholische Getränke und Lebensmittel mit biogenen Aminen zu den ernährungsabhängigen Triggern, die gemieden werden sollten (Go, Srihari et Kamerman Burns, 2010, S. 835). In der Literatur wird überwiegend Tyramin genannt (Ha et Tan, 2012, S. 2; Srirajaskanthan, Shanmugabavan et Ramage, 2010, S. 603; Strosberg, 2011, S. 106). Doch auch Histamin gilt als potenzieller Auslöser für Flush-Anfälle (Mohyi, Tabassi et Simon, 1997, S. 206).

Es sollten besonders Lebensmittel mit hohem Gehalt an biogenen Aminen aus der Ernährung eliminiert werden (Go, Srihari et Kamerman Burns, 2010, S. 835). Große Mengen dieser Inhaltsstoffe sind überwiegend in proteinhaltigen Nahrungsmitteln, die fermentiert oder gealtert sind, enthalten (Hahn, 2010, S. 951). In den Tabellen 8 und 9 sind die Tyramin- und Histaminmengen verschiedener Lebensmittel und alkoholischer Getränke aufgeführt.

Zu den in den Literaturquellen am häufigsten genannten tyraminhaltigen Lebensmitteln gehören Schokolade und Blauschimmelkäse (Raut et al., 2006, S. 426; van Loon et al., 2011, S. 314). Hierzu gehören auch fermentierte alkoholische Getränke wie Bier und Sherry (Mohyi, Tabassi et Simon, 1997, S. 206).

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass das Tyramin in den Lebensmitteln durch Erhitzung nicht inaktiviert werden kann (Berthold et Gundert-Remy, 2006, S. 471).

**Tabelle 8: Tyramin- und Histamingehalt verschiedener Lebensmittel**

Lebensmittel		Tyramin [mg/100 g]	Histamin [mg/100 g]
<b>Fleisch und Fleischprodukte</b>	Rindfleisch	0,24	0,01 – 0,9
	Rindsleber	2,74	6,5
	Fleischwurst	0 – 3,3	0,55
	Schinken	0,1 – 6,18	0,2 – 15,9
	Salami	2,26	0,1 – 45
<b>Fisch</b>	Hering	30 – 46,4	35
	Lachs	1,37	0,02
<b>Milch und Milchprodukte</b>	Vollmilch	0 – 0,02	0,06 – 0,31
	Quark	0,18	0 – 0,3
	Mozzarella	1,6	1,6 – 5
	Gorgonzola	10	0,17 – 18
	Camembert	0,13 – 20	0,04 – 7
	Emmentaler	2,56 – 31	0,01 – 250
<b>Schokolade</b>	Schokolade	0,01 – 1,2	k. A.
	Kakaopulver	1,65 – 8,3	0,44

Quelle: modifiziert nach Vogelreuter, 2012, S. 99 ff.

**Tabelle 9: Tyramin- und Histamingehalt alkoholischer Getränke**

Getränk	Tyramin [mg/100 g]	Histamin [mg/100 g]
<b>Bier</b>	< 0,1	< 0,1
<b>Sherry</b>	0,7	0,3
<b>Wein</b>	0,13	0,15

Quelle: modifiziert nach Koutsoumanis, Tassou et Nychas, 2010, S. 255 ff.

## **Diskussion**

Bei Flush-Anfällen sind die auslösenden Faktoren, als da wären scharfe und üppige Speisen, alkoholische Getränke und Lebensmittel mit großen Mengen an biogenen Aminen, zu vermeiden. Die Toleranz dieser Trigger und ihrer Mengen variieren interindividuell.

Es ist daher ratsam, ein Ernährungs-Symptom-Tagebuch zu führen, um die Auslöser zu identifizieren.

Möglicherweise sind mehrere kleine Mahlzeiten, wie sie für die Ernährung Krebskranker allgemein empfohlen werden, besser bekömmlich, da sie eine geringere Gastrinfreisetzung bewirken.

Bei scharfen Speisen ist vermutlich der Inhaltsstoff Capsaicin für die Auslösung der Attacken verantwortlich. Dieser scheint bei lebensmittelbedingten Flushs als Mediator an der Entstehung beteiligt zu sein (Lafont et al., 2014, S. 304).

Besonders große Mengen an biogenen Aminen scheinen die Symptome zu verschlechtern. Laut Warner ist bei einem Tyramingehalt von sechs bis zehn Milligramm pro Mahlzeit mit einem moderaten Anfall zu rechnen, bei Mengen zwischen zehn und 25 mg ein schwerer Flush die Folge (Warner, 2008). Die Zufuhrmengen sollten demnach so klein wie möglich sein und eine tolerierbare Dosis nicht überschritten werden. Je nach Patient ist die Reaktion auf biogene Amine vermutlich unterschiedlich und die Toleranzgrenzen verschieden.

Schokolade wird in der Literatur häufig als Flush-Auslöser genannt. Patienten mit Histaminintoleranz vertragen Vollmilchschokolade besser als dunkle Schokolade, da sie einen geringeren Kakaogehalt aufweist (Vogelreuter, 2012, S. 112). Womöglich gilt dieser Ansatz ebenso für Personen mit Karzinoidtumoren, die unter Flush-Anfällen leiden.

Den Tabellen 8 und 9 ist zu entnehmen, dass häufig genannte Lebensmittel wie Blauschimmelkäse, Schokolade, Bier und Sherry mit Ausnahme des Käses nicht zu den Lebensmitteln gehören, welche die meisten Gehalte an Tyramin und Histamin aufweisen. In Fisch und Fleischprodukten sind teilweise größere Mengen enthalten, sie werden in der Literatur in Bezug auf Flush-Anfälle jedoch nicht explizit genannt. Möglicherweise ist das Zusammenwirken mehrerer Faktoren von Bedeutung.

### 8.3 Diarrhö

Priorität bei der diätetischen Behandlung der Diarrhö hat die orale Substitution des enteralen Flüssigkeits- und Elektrolytverlustes mit einer Elektrolyt-Glukose-Lösung. Manche Patienten mit sekretorischer Diarrhö benötigen parenterale Ernährungsunterstützung, jedoch lindert die orale Therapie in den meisten Fällen die Symptome der Dehydratation sehr effizient (Mercadante, 1995, S. 305). Geeignet sind hypo- oder isotonische Flüssigkeiten mit Natrium- oder Kaliumzusatz sowie tanninhaltige Teesorten (Becker et Erckenbrecht, 2006, S. 1073).

Zum Ausgleich einer Hypokaliämie ist eine kaliumreiche Ernährung mit einer täglichen Kaliumzufuhr von mehr als fünf Gramm indiziert. Als Basis dient eine ausgewogene Ernährung. Die Grundlage bilden Kartoffeln, Obst und Gemüse, wobei das bei der Zubereitung verwendete Gemüsewasser ebenfalls verzehrt werden sollte (Lückerath, 2014a, S. 168).

Generell ist ein verringerter Lebensmittelverzehr bei Personen mit Diarrhö sehr verbreitet. Die Sicherstellung der Deckung des täglichen Kalorienbedarfs ist von großer Bedeutung (Becker et Erckenbrecht, 2006, S. 1073). Zumal die sekretorische Diarrhö auch beim Fasten bestehen bleibt (Anthony, 2013, S. 46; Mercadante, 1995, S. 304).

Allgemeine diätetische Empfehlungen beinhalten das Vermeiden von kalten Speisen, Kaffee, Alkohol und Milchprodukten sowie fettreichen Lebensmitteln und ballaststoffreichem Gemüse (Mercadante, 1995, S. 305). Eine Übersicht mit Lebensmitteln, welche ungünstig wirkende Nahrungsmittel substituieren könnten, ist in Tabelle 10 dargestellt. Als Alternative zu ballaststoffreichem Gemüse eignet sich beispielsweise gekochter Reis. Er enthält einen Inhaltsstoff, der die Sekretion im Darm verhindert und damit die Häufigkeit der Stuhleerungen senkt (Becker et Erckenbrecht, 2006, S. 1073).

**Tabelle 10: ungünstige Lebensmittel bei Diarrhö und Substitutionsmöglichkeiten**

<b>ungeeignete Lebensmittel</b>	<b>ideale Alternativen</b>
rohes Gemüse (Salat), frische oder getrocknete Früchte, Essiggurken	reife Bananen, püriertes Gemüse, gekochte oder Dosenfrüchte
BS-reiches Gemüse (Weißkohl)	Reis, Pasta, Kartoffeln
Frischkäse/Butter auf weißem Brot	Marmelade/Gelee auf Vollkornbrot
Cremsuppen	klare Brühen
Donuts, Butterkekse	Kräcker, Bretzeln
kohlensäurehaltige Softdrinks, Fruchtsäfte mit Fruchtfleisch	isotonische Getränke
normale Milch und Milchprodukte	laktosefreie Getränke und Produkte

Quelle: nach Go, Srihari et Kamerman Burns, 2010, S. 835

Einen positiven Einfluss auf die Stuhleigenschaften sollen pektinhaltige Lebensmittel wie zum Beispiel Äpfel haben (Becker et Erckenbrecht, 2006, S. 1073). Das Pektin wirkt wie ein Bindemittel und gibt dem Stuhl eine festere Konsistenz (Mercadante, 1995, S. 305). Zusätzlich ist durch Pektine eine Verzögerung der Magenentleerung und der Transitzeit im Darm möglich (Schiller, 2006, S. 37).

Bei Malabsorption empfiehlt sich eine laktosefreie und fettreduzierte Kost (Mercadante, 1995, S. 305). Zudem sollte die Kost für diese Patienten leichtverdaulich sein und nur etwa zehn Gramm Ballaststoffe täglich enthalten. Zusätzlich können langkettige durch mittelkettige Triglyzeride ersetzt werden (Lückerath, 2014a, S. 171). Diese Maßnahme hat ebenfalls bei einer Steatorrhö positive Effekte (Stein, 2006, S. 1043).

Ein Verzicht auf Gluten und eine Verminderung der Oxalsäurezufuhr kann von Vorteil sein (Lückerath, 2014a, S. 171).

Der Patientenratgeber des „Netzwerks Neuroendokrine Tumoren“ wie auch die Ernährungsempfehlungen der *Carcinoid Cancer Foundation* raten bei Diarrhö zum Verzehr von Muskatnuss (Hassell et Warner, 2006; Netzwerk Neuroendokrine Tumoren (NeT) e. V., o. J., S. 10). Während das Netzwerk eine Verwendung des Gewürzes bei allen Mahlzeiten mit dem Ziel der Verzögerung der Transitzeit empfiehlt, legen Hassell et Warner eine Einnahme von drei Teelöffeln ein- bis zweimal täglich nahe (Hassell et Warner, 2006; Netzwerk Neuroendokrine Tumoren (NeT) e. V., o. J., S. 10).

## **Diskussion**

Im Vordergrund der diätetischen Maßnahmen bei Diarrhö steht der Ausgleich des Flüssigkeits- und Elektrolytverlustes. Zur Behandlung der Diarrhö können ungünstige durch günstige Lebensmittel ersetzt werden. Pektinhaltige Nahrungsmittel sollen sich positiv auf die Stuhlkonsistenz und Transitzeit auswirken.

Die Empfehlung, Muskatnuss zu verzehren, ist in den wissenschaftlichen Literaturquellen nicht zu finden. Eine kurze Recherche bei PubMed mit den keywords „nutmeg AND diarrhea“ liefert die Zusammenfassung einer Tierstudie, die positive Effekte des Wirkstoffs der Muskatnuss auf die Diarrhö feststellt (Grover et al., 2002). Außerdem wird in einem Fallbericht über die erfolgreiche Behandlung von Durchfall bei einem Patienten mit einem medullären Schilddrüsenkarzinom berichtet. Die verabreichte, orale Dosis beträgt ein Teelöffel neunmal täglich, wobei keine toxischen Wirkungen zu vernehmen sind (Barrowman et al., 1975, S. 12). Diese Menge ist größer als die Ration, welche von Hassel et Warner empfohlen wird. Dennoch ist ihr medizinischer Gebrauch nicht vorgesehen (Barceloux, 2009, S. 374).

Weiterhin wird die Muskatnuss in Kombination mit Eukalyptusöl in Indonesien als äußere Anwendung auf dem Abdomen zur Linderung von Diarrhö eingesetzt (Van Gils et Cox, 1994, S. 122).

## **8.4 Karzinoid-Herzerkrankung**

Die ernährungstherapeutischen Maßnahmen bei der Herzerkrankung durch Karzinoidtumoren entsprechen denen der chronischen Herzinsuffizienz. Diese beinhalten die kontinuierliche Kontrolle des Elektrolythaushalts und der Flüssigkeitsbilanz, die Überwachung von Gewichtsveränderungen sowie die Restriktion der Salz- und Wasseraufnahme (Anthony, 2013, S. 48).

Die Kochsalzrestriktion wird von mehreren Autoren als wichtigstes Element der Ernährungstherapie angesehen (Pözl et Hölzl, 2010, S. 120; Reimer, 2010, S. 478). Über die tägliche Höchstmenge gibt es unterschiedliche Meinungen.

Kasper et Burghardt und Grunewald empfehlen einen Salzkonsum von maximal sechs Gramm täglich (Grunewald, 2006, S. 122; Kasper et Burghardt, 2014, S. 416). Eine strengere Verringerung auf zwei Gramm Natriumchlorid pro Tag ist nach Pözl et Hölzl erstrebenswert, drei Gramm als Maximum für die meisten Patienten eher zu realisieren. Um diese Reduktion zu erreichen, ist auf salzhaltige Lebensmittel (salzige Backwaren, Do-

senkonserven, etc.) und Fertigerzeugnisse sowie den Zusatz von Salz bei der Speisenerstellung zu verzichten. Das Würzen der Speisen mit Kräutern, Zitrone und Knoblauch ist eine geeignete Alternative zum Salz (Pözl et Hölzl, 2010, S. 120).

Die Autoren der Leitlinien für chronische Herzinsuffizienz halten eine Salzrestriktion aufgrund von fehlender Evidenz für inadäquat. Hinzu kommt eine mögliche negative Beeinflussung des Geschmackserlebnisses bei Patienten, bei welchen die gustatorische Wahrnehmung bereits aufgrund von Medikamenten eingeschränkt sein kann und welche durch ihre Erkrankung unter Appetitverlust leiden können (BÄK, KBV et AWMF, 2013, S. 86 f.).

Es besteht Einigkeit, dass eine Reduktion der Flüssigkeitszufuhr indiziert ist. Über das Ausmaß der Einschränkung gibt es unterschiedliche Aussagen. Während Kasper et Burghardt sowie Grunewald mit 1,5 bis 2 Litern beziehungsweise einem Liter pro Tag absolute Werte angeben, wird in den Leitlinien empfohlen, die Trinkmenge vom Gesundheitsstatus des Patienten abhängig zu machen (BÄK, KBV et AWMF, 2013, S. 34; Grunewald, 2006, S. 122; Kasper et Burghardt, 2014, S. 416). Demnach ist eine Begrenzung auf einen Liter pro Tag bei Hypervolämie und/oder Hyponatriämie angezeigt. Von Trinkmengen größer als drei Liter pro Tag wird bedingungslos abgeraten (BÄK, KBV et AWMF, 2013, S. 34). Es sollten unbedingt Faktoren, die mit einem erhöhten Flüssigkeitsbedarf einhergehen, einkalkuliert werden, um einer Dehydratation vorzubeugen. Dazu gehören hohe Umgebungs- sowie erhöhte Körpertemperaturen, wie auch pathologische Zustände mit Vomitus oder Diarrhö (Pözl et Hölzl, 2010, S. 120).

Ein weiterer wichtiger Aspekt ist die regelmäßige Kontrolle des Körpergewichts, um eine mögliche Wasserretention sowie die Genese einer kardialen Kachexie frühzeitig zu erkennen (Pözl et Hölzl, 2010, S. 119). Es wird empfohlen, dies täglich zur gleichen Uhrzeit und unter gleichen Bedingungen durchzuführen (BÄK, KBV et AWMF, 2013, S. 34). Ein unerwarteter Gewichtsanstieg in kurzer Zeit deutet auf eine pathologische Wasserretention hin (Pözl et Hölzl, 2010, S. 120). Als Orientierung gilt eine Gewichtszunahme von mindestens einem Kilogramm über Nacht, mehr als zwei Kilogramm in drei Tagen und mehr als zweieinhalb Kilogramm in einer Woche (BÄK, KBV et AWMF, 2013, S. 34). In diesem Fall sollte eine Verminderung der Flüssigkeitszufuhr erfolgen. Der Patient sollte darüber aufgeklärt werden, dass nicht nur die Trinkmenge von Bedeutung ist, sondern auch das in den Lebensmitteln enthaltene Wasser seinen Beitrag zur Flüssigkeitszufuhr leistet (Pözl et Hölzl, 2010, S. 120).

Die Alkoholfuhr sollte auf ein Minimum reduziert werden (BÄK, KBV et AWMF, 2013, S. 34).

Wie bereits erwähnt, hat das Gewichtsmonitoring auch im Zusammenhang mit der Entstehung einer Kachexie eine große Bedeutung, da diese bei vielen Patienten mit der chronischen Herzinsuffizienz einhergeht (Kasper et Burghardt, 2014, S. 416).

Die kardiale Kachexie ist als unbeabsichtigte Gewichtsabnahme von mindestens 7,5 % des ursprünglichen Körpergewichts (ohne Berücksichtigung der Ödeme) innerhalb eines halben Jahres bei Personen, die länger als sechs Monate unter chronischer Herzinsuffizienz leiden, definiert. Eine eindeutige Indikation zur Vorbeugung und Behandlung dieser Manifestation gibt es derzeit nicht. Eine Gewichtsabnahme wird prognostisch allerdings als negatives Signal bewertet (BÄK, KBV et AWMF, 2013, S. 86). Des Weiteren wirkt sich eine Gewichtsnormalisierung wahrscheinlich positiv auf die Lebensqualität aus (Pözl et Hölzl, 2010, S. 121).

Eine Korrelation zwischen einem Body-Mass-Index bis  $34,9 \text{ kg/m}^2$  und einer geringeren Mortalität im Vergleich zu Normalgewichtigen gilt als erwiesen. Daher ist bei erkrankten Personen eine Senkung des Körpergewichts nicht unbedingt erforderlich (Pözl et Hölzl, 2010, S. 118 f.). Gerade bei betagten Menschen kann ebendas mit dem Auftauchen von vielfältigen Gesundheitskomplikationen verbunden sein (BÄK, KBV et AWMF, 2013, S. 86).

Aufgrund einer potenziellen Verbesserung der Fitness wie auch der Symptomatik ist ein geringfügiger Gewichtsverlust dennoch zu empfehlen (Pözl et Hölzl, 2010, S. 119). Besonders bei adipösen Patienten mit einem Body-Mass-Index über  $40 \text{ kg/m}^2$  ist mit vorteilhaften Auswirkungen zu rechnen (BÄK, KBV et AWMF, 2013, S. 86).

Weiterhin gibt es Hinweise, dass die Überlebenschancen von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz mit einer Hypercholesterinämie steigen (Pözl et Hölzl, 2010, S. 119).

Ebenfalls gibt es Anhaltspunkte über vorteilhafte Auswirkungen der Vitamine  $D_3$  und E sowie dem Coenzym  $Q_{10}$  auf die Erkrankung (Kasper et Burghardt, 2014, S. 415). Die Leitlinien hingegen raten von der Verwendung von Vitaminsupplementen, sofern sie nicht zur Therapie von diagnostizierten Mikronährstoffmängeln verwendet werden, ab, zumal ihre Effizienz nicht belegt ist (BÄK, KBV et AWMF, 2013, S. 106 f.).

## ***Diskussion***

Die Kontrolle des Gewichts, des Elektrolythaushalts und der Flüssigkeitsbilanz sowie die Restriktion der Wasser- und Salzzufuhr sind die Säulen der diätetischen Therapie bei einer Herzbeteiligung bei Karzinoidtumoren.

Aufgrund der Gefahr einer kardialen Kachexie wird einer Gewichtsabnahme, sofern der Body-Mass-Index nicht größer als  $34,9 \text{ kg/m}^2$  beträgt, abgeraten. Dabei ist zu beachten,



dass die Ödeme bei der Bestimmung des Körpergewichts nicht berücksichtigt werden sollen. Aus diesem Grund ist es für die Patienten ratsam, ihr Gewicht mitunter auf einer speziellen Körperanalysewaage zu ermitteln beziehungsweise eine bioelektrische Impedanzanalyse zur Bestimmung ihrer Körperzusammensetzung durchführen zu lassen. Die Werte können als Orientierung für die Flüssigkeitszufuhr gelten.

Eine Restriktion des Salzkonsums ist vermutlich in jedem Fall angezeigt, da dieser weltweit zu hoch ist. Die Empfehlungen der WHO zum Salzkonsum gelten für alle Individuen und sollen zur Reduktion des Blutdrucks sowie des Risikos von kardiovaskulären Erkrankungen, chronischer Herzkrankheit und Schlaganfällen bei Erwachsenen beitragen. Der Verzehr ist auf fünf Gramm Salz pro Tag begrenzt (WHO, 2012). Dieser Wert liegt unterhalb des Vorschlags von sechs Gramm täglich von Kasper et Burghardt und Grunewald.

Da laut der Autoren der Leitlinien die Evidenz für eine Salzrestriktion bei chronischer Herzinsuffizienz fehlt, ist die striktere Beschränkung auf maximal drei Gramm Salz pro Tag nach Pözl et Hölzl vermutlich unverhältnismäßig.

## **8.5 Pellagra**

Niacin ist die Sammelbezeichnung für Nicotinsäure und Nicotinamid (Biesalski, 2010, S. 176). Es handelt sich um ein wasserlösliches Vitamin, das für die Zellfunktion essenziell ist und zur Synthese der Koenzyme Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid (NAD) und Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat (NADP) benötigt wird (Wan, Moat et Anstey, 2011, S. 1190).

Niacin kann direkt mit der Nahrung aufgenommen oder aus Tryptophan synthetisiert werden (de Herder, 2005, S. 707). In Mitteleuropa wird der tägliche Niacinbedarf mit der herkömmlichen Ernährung gedeckt (Kasper et Burghardt, 2014, S. 42). Dies ist auch auf die übliche Aufnahme von einem Gramm Tryptophan mit der Nahrung pro Tag zurückzuführen (Prousky, 2003, S. 181).

Da dieser Stoffwechselweg jedoch von einer adäquaten Zufuhr von Tryptophan, Niacin und weiteren B-Vitaminen abhängt, kann eine generell unausgewogene Ernährung zum Niacinmangel beitragen (Wan, Moat et Anstey, 2011, S. 1190). Bei Personen mit Karzinoidtumoren ist dieses Risiko nicht nur aufgrund der Umlenkung des Tryptophans in den Serotoninmetabolismus erhöht. Veränderungen in der Nahrungsaufnahme und Einflüsse der Erkrankung sowie der therapeutischen Maßnahmen resultieren bei Krebskranken häufiger in einem Nährstoffmangel (Shah et al., 2005, S. 2312). Dabei können beim Karzinoid-

syndrom besonders die Diarrhö und Malabsorption die Entwicklung eines Niacinmangels beziehungsweise von Pellagra verstärken (Jabbour, Davidovici et Wolf, 2006, S. 309).

Shah et al. empfiehlt aufgrund der Ergebnisse ihrer Studie bei allen Patienten mit Karzinoidtumoren den Niacinstatus zu kontrollieren (Shah et al., 2005, S. 2313). Es ist jedoch nicht klar, ob eine solche Routineuntersuchung bei allen Patienten von Vorteil ist (Strosberg, 2011, S. 105). Hinzu kommt, dass die Ergebnisse von Untersuchungen des Plasmaniainspiegels nicht zuverlässig sind (Mason, 2012, S. 1400).

Eindeutig ist, dass Patienten, welche beim Karzinoidsyndrom Pellagra-artige Hautläsionen entwickeln, auf eine Niacin-Supplementation gut ansprechen (Krause, 2006, S. 84). Die Nahrungsergänzung wirkt sich positiv auf die Hautsymptome sowie die Diarrhö aus und verbessert den allgemeinen Gesundheitszustand der Betroffenen (Shah et al., 2005, S. 2313). Bei einer Therapie mit 0,5 g Nicotinamid pro Tag ist von einer klinischen Verbesserung innerhalb von ein bis zwei Tagen auszugehen (Vocks et Ring, 2006, S. 614).

In der Literatur gibt es unterschiedliche Aussagen zur Prävention und Therapie von Pellagra beim Karzinoidsyndrom.

Einige Autoren raten für die Prävention von Pellagra zu einer Niacin-Supplementation bei allen Patienten mit Karzinoidtumoren beziehungsweise Karzinoidsyndrom (Elizalde et Borda, 2002, S. 510; Go, Srihari et Kamerman Burns, 2010, S. 836; Jayasena et Dhillon, 2013, S. 568; Modlin et al., 2005, S. 1738). Go, Srihari et Kamerman Burns empfehlen eine tägliche Dosis von 25-50 mg Niacin, Elizalde et Borda 50 mg alle 12 Stunden. Die Leitlinien-basierten Empfehlungen für die Praxis für NETs des gastroenteropankreatischen Systems legen Patienten mit einem eminenten Karzinoidsyndrom mit Verdacht auf einen Niacinmangel eine orale Zufuhr von 200 mg Nicotinamid pro Tag nahe (Auernhammer et Pape, 2012).

Zu einer Niacin-Supplementation bei allen Karzinoidpatienten tendieren Shah et al., jedoch nur in Ländern, in welchen keine Lebensmittelanreicherung mit Niacin vorgenommen wird und in denen der Niacinstatus der Patienten nicht ermittelt werden kann. Andernfalls sollte die Supplementation von der Niacinversorgung des einzelnen Patienten abhängen. Diese ist von Individuum zu Individuum unterschiedlich, da die Erkrankung keinen Einfluss auf die Verwertung des Nahrungsniacins hat (Shah et al., 2005, S. 2312 f.).

In ernährungsmedizinischer Fachliteratur wird bei einem Niacinmangel eine Gabe von 50-250 mg Niacin pro Tag vorgeschlagen (Biesalski, 2010, S. 179).

Bei jeglicher Supplementation ist die Verwendung von Nicotinamid indiziert, da Nicotinsäure einen Flush auslösen könnte (Bell et al., 2005, S. 74). Dies gilt bei prädisponierten Personen und Zufuhrmengen größer als 35 mg in einer Gabe (Richter et von Eckardstein, 2006, S. 224).

Neben einer reinen Nahrungsergänzung mit Niacin wird ebenso auf eine Verabreichung von kombinierten Vitamin-B-Präparaten bei einem schweren Krankheitsverlauf und einem Verdacht von Pellagra verwiesen (Kaltsas, Besser et Grossman, 2004, S. 481).

Darüber hinaus wird auf die Möglichkeit hingewiesen, zur Behandlung und Prävention von Pellagra auf eine ausreichende Proteinzufuhr und damit Tryptophan mit der Nahrung zu achten (Prousky, 2003, S. 181). Die Umwandlung von Tryptophan in Niacin kann einen Großteil des Niacinbedarfs decken, ist im menschlichen Körper jedoch ein ineffizienter Vorgang, da für ein Milligramm Niacin 60 mg der Aminosäure notwendig sind (Wan, Moat et Anstey, 2011, S. 1190 f.). Diese Relation besteht jedoch nicht, wenn mit der Nahrung kein Niacin aufgenommen wird oder der Tryptophananteil sehr gering ist. Letzteres limitiert die Proteinsynthese und in diesem Fall wird die Aminosäure fast ausschließlich für diesen Stoffwechselweg aufgebraucht (Biesalski, 2010, S. 177).

## ***Diskussion***

Der Vorschlag für die Prävention und Therapie eines Niacinmangels beim Karzinoidsyndrom liegt in einer Nahrungsergänzung mit Nicotinamid-Präparaten, die zusätzlich durch weitere Vitamin-B-Supplemente erweitert werden kann.

Es werden verschiedene Dosierungen empfohlen, die von 25 bis 250 mg reichen. Die zu verabreichende Menge ist wohl im Einzelfall zu entscheiden und hängt vermutlich vom Zustand des Patienten ab und ob es sich um einen subklinischen Niacinmangel oder eine klinisch manifeste Pellagra handelt. Zusätzlich ist die Supplementation für Prävention und Therapie unterschiedlich.

Eine ausreichende Versorgung mit Niacin durch die Nahrung zur Prävention eines Niacinmangels wird nicht thematisiert. Möglicherweise kann eine niacinreiche Ernährung bei Karzinoidtumoren generell indiziert sein, um einer Pellagra vorzubeugen. Besonders weil der Tumor die Assimilation von Niacin nicht einschränkt und diese Personengruppe aufgrund der erhöhten Umlenkung des Tryptophans in den Serotoninmetabolismus einen Niacinmangel möglicherweise nur bedingt durch eine erhöhte Tryptophanzufuhr ausgleichen kann, da dieser aus dem übermäßigen Tryptophanverbrauch durch den Tumor resultiert.

Gesunde Erwachsene haben einen täglichen Niacinbedarf von 6,6 mg pro 1000 Kilokalorien. Dies entspricht einer Menge von etwa 13-15 mg für Frauen und 15-20 mg für Männer pro Tag. Das Vitamin ist überwiegend in tierischen Nahrungsmitteln, besonders in Fleisch und Innereien, vorhanden. In pflanzlichen Lebensmitteln kommt es in geringeren Mengen vor. Sehr viel Nicotinsäure enthält Bohnenkaffee (1-2 mg pro Tasse) (Biesalski, 2010, S. 177).

Es ist unbedingt auf die Tryptophanzufuhr zu achten, zumal viele der niacinreichen Lebensmittel proteinreich sind.

## 9 Diskussion

Die Ernährungstherapie bei Personen mit Karzinoidtumoren birgt eine Menge an Herausforderungen, weil sie von mehreren Faktoren abhängt. Von entscheidender Bedeutung ist, ob der Primärtumor bereits Lebermetastasen gebildet hat beziehungsweise eine Lokalisation mit direktem Zugang zum Blutkreislauf besitzt und Symptome verursacht.

Bevor dies geschieht, kann der Patient sich an den gewöhnlichen Ernährungsempfehlungen der DGE für die gesamte Bevölkerung halten. Je nach Befinden des Patienten und medizinischer Therapie ist möglicherweise die Ernährung bei Krebs der DGE angezeigt, um einem Gewichtsverlust und einer Mangelernährung vorzubeugen.

Je nach Größe des Tumors und seiner Verwertungsmenge von Tryptophan ist möglicherweise schon in früheren Krankheitsstadien eine erhöhte Eiweißzufuhr, wie sie beim Auftreten von Lebermetastasen vorgeschlagen wird, sinnvoll, um die Proteinbiosynthese aufrecht zu erhalten, so einer Hypoalbuminämie und einem Muskelschwund vorzubeugen.

Bei Metastasenbildung ist die Ernährung wahrscheinlich aufgrund der Vergrößerung der gesamten Tumormasse, welche mit einer Erhöhung der Serotoninproduktion aus Tryptophan zu Lasten der Protein- und Niacinsynthese einhergeht, und dem Auftauchen von Symptomen umzustellen. Es wird eine Erhöhung der Kalorien-, Protein- und Lipidzufuhr sowie der Aufnahme von Vitaminen, ohne konkrete Beispiele, vorgeschlagen.

Hier zeigt sich die Problematik, dass einerseits eine erhöhte Eiweißzufuhr bei metastatischen Tumoren angezeigt ist, beim Karzinoidsyndrom Eiweißexzesse, vor allem in Bezug auf Tryptophan zu vermeiden sind, um die Serotoninproduktion und damit die Entstehung von Symptomen zu reduzieren. In Fachbüchern wird geraten, die Tryptophanzufuhr unter fünf Gramm täglich zu halten, da die Aminosäure bei größeren Mengen in die Serotoninproduktion einfließt. Es wird jedoch nicht explizit darauf hingewiesen, dass dies für die

Karzinoide gilt. Fraglich ist, ob die Umwandlung der Aminosäure durch den Tumor bei verminderter Aufnahme mit der Nahrung nicht womöglich auf über 70 % des vorhandenen Tryptophans ansteigen könnte, da dieser seine Serotoninproduktion unkontrolliert ausübt.

Hinzu kommt, dass eine Zufuhrbeschränkung der Aminosäure sich auf einen möglichen Niacinmangel zusätzlich negativ auswirken könnte. Dies gilt insbesondere bei einer grundsätzlich qualitativ armen Ernährungsweise. Eine niacinreiche Kostform könnte möglicherweise zur Prävention eines Niacinmangels beitragen.

Außerdem könnten neuropsychologische Störungen bei einer verminderten Tryptophan-aufnahme verstärkt werden, weil so im zentralen Nervensystem weniger Serotonin synthetisiert werden kann.

Da für Tryptophan noch keine Zufuhrempfehlungen der DGE vorliegen und in der bearbeiteten Literatur keine expliziten Aussagen getroffen werden, erweist sich eine Einschätzung der Bedarfsdeckung mit oder ohne Tumor bisher als sehr schwierig. Da unter normalen Umständen eine Zufuhr von einem Gramm Tryptophan zur Bedarfsdeckung von Niacin beiträgt, ist eine Ausschöpfung der erlaubten Menge von fünf Gramm täglich vermutlich sinnvoll, um den genannten Auswirkungen eines Tryptophanmangels vorzubeugen und gleichzeitig ein Einfließen in den Serotoninmetabolismus zu vermeiden.

Eine weitere Herausforderung sind die unterschiedlichen Bedürfnisse des einzelnen Patienten bei Aufkommen der verschiedenen Symptome, wobei ein Patient selten alle klinischen Zeichen manifestiert. Dennoch kann damit gerechnet werden, dass mehrere Beschwerdebilder auftauchen.

Bei Betrachtung der diätetischen Empfehlungen der einzelnen klinischen Erscheinungen machen sich Diskrepanzen bemerkbar.

Bei Patienten mit Diarrhö hat der Ausgleich des Elektrolyt- und Flüssigkeitsverlusts mit Elektrolyt-Glukose-Lösungen oberste Priorität. Im Gegensatz dazu gilt für Personen, welche von der Herzerkrankung betroffen sind und bereits unter Herzinsuffizienz leiden, eine Einschränkung der Flüssigkeitszufuhr. Bei Patienten, die von beiden Phänomenen gleichzeitig geplagt würden, stellt sich die Schwierigkeit dar, ein angemessenes Gleichgewicht zwischen Wasserrestriktion und Volumengabe zum Flüssigkeitsausgleich zu finden. In diesen Fällen wäre eine strengere Kontrolle von Gewichtsveränderungen und besonders der Elektrolyt- und Flüssigkeitsversorgung angezeigt.

Für alle Patienten mit Karzinoidsyndrom gilt, dass der Alkoholkonsum eingeschränkt werden sollte. Er wirkt sich negativ auf die Diarrhö aus und kann Flush-Anfälle verursachen.

Zudem kann er gerade bei Befall der Leber durch Metastasen sehr toxisch wirken, da diese in ihrer Funktion eingeschränkt ist.

## **10 Fazit**

Personen mit Karzinoidtumoren profitieren von einer individuellen Ernährungsberatung, bei welcher persönliche Bedürfnisse berücksichtigt werden und je nach Krankheitsstadium und Beschwerden angemessene Empfehlungen gegeben werden.

Kräftezehrende und im sozialen Leben einschränkende Symptome wie Flush-Anfälle und Diarrhö können vermieden oder gelindert werden. Die Patienten erfahren eine Steigerung der Leistungsfähigkeit und Stärkung des Wohlbefindens. Dies geht mit einer Verbesserung der Lebensqualität einher. Dazu trägt auch ein generell guter Ernährungsstatus bei.

Die Umstellung der Ernährung, beispielsweise auf serotoninarme Kost, kann testweise erfolgen und sollte von einem Ernährungs-Symptom-Tagebuch begleitet werden, um Zusammenhänge zu identifizieren. Dies gilt ebenso für die ernährungsabhängigen Trigger der Flush-Anfälle, die für jede Person spezifisch sind.

Aufgrund der Vielfalt an diätetischen Maßnahmen, welche bei Karzinoidpatienten in Frage kommen können, und der teilweise vorhandenen Diskrepanzen, ist eine Ernährungsberatung durch Fachpersonal in jedem Fall sinnvoll. Daher sollte sie Teil der üblichen Behandlung sein. Es ist anzumerken, dass in dieser Arbeit die Nebenwirkungen von medizinischen Therapieformen nicht berücksichtigt werden, sie in der Realität bei der Ernährungstherapie jedoch eine wichtige Bedeutung haben können.

Da die Literatur insgesamt eine geringe Informationsdichte zur Ernährung bei Karzinoidtumoren liefert, wären prospektive Studien auf diesem Gebiet wünschenswert, um die Tragweite von Diäten zu testen. Beispielsweise könnte die Wirksamkeit einer serotoninarmen Kost beim Karzinoidsyndrom in einer randomisierten, kontrollierten Studie überprüft werden.

Zudem würden weitere Studien, welche den Allgemein- sowie Ernährungszustand von Personen mit Karzinoiden erheben, die Auslegung der Ernährungstherapie unterstützen.

# 11 Zusammenfassung

## Hintergrund

Karzinoide sind sehr seltene, kleine Tumoren, welche durch die Sezernierung von vasoaktiven Substanzen ein komplexes Beschwerdebild, das Karzinoidsyndrom, auslösen können. Dieses Syndrom beinhaltet mehrere Symptome, welche durch die geeignete Ernährung möglicherweise beeinflusst werden können. Bisher existieren wenige wissenschaftliche Literaturquellen, die sich mit dem Thema Ernährung beim Karzinoidsyndrom auseinandersetzen und daher wird seine Relevanz vermutlich unterschätzt. Lediglich die *Carcinoid Cancer Foundation* und das Netzwerk Neuroendokrine Tumoren (NeT) e. V. befassen sich mit der diätetischen Therapie von Patienten mit Karzinoidtumoren beziehungsweise neuroendokrinen Tumoren. Diese Bachelor-Arbeit gibt einen Überblick über die Möglichkeiten der Ernährungstherapie bei Karzinoiden.

## Methoden

Für die Bearbeitung des Themas wurde in den wissenschaftlichen Datenbanken PubMed und ScienceDirect eine Literaturrecherche mit passenden Schlagwörtern durchgeführt. Zudem wurde auf Fachbücher zurückgegriffen.

## Ergebnisse

Die diätetischen Maßnahmen sind bei Karzinoidpatienten je nach Symptomen individuell anzupassen. Nicht jeder Patient entwickelt im Verlauf der Erkrankung alle klinischen Manifestationen. Je nach Symptom gelten verschiedene Ernährungsempfehlungen und diese sind untereinander nicht immer kompatibel. Insgesamt kann eine geeignete Ernährungstherapie das Auftreten von Symptomen reduzieren und zur Symptomlinderung beitragen. Der Patient kann mit einer Verbesserung seiner Leistungsfähigkeit und Lebensqualität rechnen.

## Fazit

Bei der Behandlung von Patienten mit Karzinoidtumoren sollte immer ein interdisziplinärer Ansatz verfolgt werden und Personen verschiedener Fachrichtungen einbezogen werden. Teil des Teams sollte unbedingt ein Ernährungswissenschaftler/Ökotrophologe oder Diätassistent sein, um über die Wichtigkeit der Ernährung aufzuklären und individuell angepasste Empfehlungen zu geben.

## **12 Abstract**

### **Background**

Carcinoids are very rare and small tumors, which can cause a complex constellation of symptoms called carcinoid syndrome mediated by the secretion of vasoactive substances. This syndrome involves several symptoms which may possibly be minimized by targeted dietary measures. So far, there are few scientific literature sources, which approach the subject of nutrition and carcinoids und therefore its relevance may be underestimated. Only the Carcinoid Cancer Foundation and the *Netzwerk Neuroendokrine Tumoren (NeT) e. V.* make suggestions for the dietary therapy of patients with carcinoids respectively neuroendocrine tumors. This bachelor thesis reviews options for dietary interventions in patients with carcinoids.

### **Methods**

To deal with the issue a literature research with appropriate keywords in the databases PubMed and ScienceDirect was performed. Special reference books were perused as well.

### **Results**

Dietary measures in patients with carcinoids should be individually adjusted, according to individual symptoms. Not every patient develops every clinical manifestation during the course of the disease. Depending on expression of symptoms, various individual dietary recommendations may be appropriate; however, some may be difficult to reconcile with each other. Overall, dietary measures may be able to minimize symptoms, and possibly even suppress them. Under the best of circumstances, the patient may benefit in terms of fitness, and quality of life.

### **Conclusion**

The treatment of patients with carcinoid tumors should always consider a multidisciplinary approach and imply persons from different specialties. As a part of the team there should absolutely be a nutritionist o dietitian who expounds the importance of the nutrition and gives individual recommendations.



## IV Literaturverzeichnis

Anthony, L. B. (2013). Practical guide to supportive care of patients with functional neuroendocrine tumors, in: Seminars in Oncology, 40. Jg., Nr. 1, S. 45-55.

Auernhammer, C. J., Pape, U.-F. (2012). Leitlinien-basierte Empfehlungen für die Praxis. A9 Neuroendokrine Tumore des gastroenteropankreatischen Systems. Leitlinien-basierte Empfehlungen für die Praxis. [http://www1.us.elsevierhealth.com/BDI/chapter\\_A009.php](http://www1.us.elsevierhealth.com/BDI/chapter_A009.php). Stand 18. Juli 2014.

BÄK, KBV, AWMF (2013). Nationale Versorgungsleitlinie Chronische Herzinsuffizienz - Langfassung. AWMF online. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). <http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/herzinsuffizienz>. Stand 18. Juli 2014.

Barceloux, D. G. (2009). Nutmeg (*Myristica fragrans* Houtt.), in: Disease-a-month, 55. Jg., Nr. 6, S. 373-379.

Barrowman, J. A., Bennett, A., Hillenbrand, P., Rolles, K., Pollock, D. J., Wright, J. T. (1975). Diarrhoeae in thyroid medullary carcinoma: role of prostaglandins and therapeutic effect of nutmeg, in: British Medical Journal, 3. Jg., Nr. 5974, S. 11-12.

Becker, K., Erckenbrecht, J. F. (2006). Obstipation und Diarrhö, in: Schauder, P., Ollenschläger, G. (Hrsg.), Ernährungsmedizin. Prävention und Therapie. 3. Auflage. München: Urban & Fischer. S. 1066-1074.

Bell, H. K., Poston, G. J., Vora, J., Wilson, N. J. E. (2005). Cutaneous manifestations of the malignant carcinoid syndrome, in: British Journal of Dermatology, 152. Jg., Nr. 1, S. 71-75.

Bendelow, J., Apps, E., Jones, L. E., Poston, G. J. (2008). Carcinoid syndrome, in: European Journal of Surgical Oncology, 34. Jg., Nr. 3, S. 289-296.

Berthold, H., Gundert-Remy, U. (2006). Ernährungsrelevante Arzneimittel, in: Schauder, P., Ollenschläger, G. (Hrsg.), Ernährungsmedizin. Prävention und Therapie. 3. Auflage. München: Urban & Fischer. S. 466-474.

Biesalski, H. K. (2010). Vitamine, in: Biesalski, H. K., Bischoff, S. C., Puchstein, C. (Hrsg.), Ernährungsmedizin. 4. Auflage. Stuttgart: Thieme. S. 133-189.

- Bullmann, C., Rosien, U. (2011). Neuroendokrine Tumoren des gastroenteropankreatischen Systems (GEP-NET), in: Layer, P., Rosien, U. (Hrsg.), *Praktische Gastroenterologie*. München: Urban & Fischer. S. 491-502.
- Burkard, M. (2006). Sonderdiäten, in: Koula-Jenik, H., Kraft, M., Miko, M., Schulz, R.-J. (Hrsg.), *Leitfaden Ernährungsmedizin*. München: Urban & Fischer. S. 396-416.
- Caplin, M. E., Buscombe, J. R., Hilson, A. J., Jones, A. L., Watkinson, A. F., Burroughs, A. K. (1998). Carcinoid tumor, in: *The Lancet*, 352. Jg., Nr. 9130, S. 799-805.
- Davies, A.H. G., Larsson, G., Ardill, J., Friend, E., Jones, L., Falconi, M., Bettini, R., Koller, M., Sezer, O., Fleissner, C., Taal, B., Blazebly, J. M., Ramage, J. K. (2006). Development of a disease-specific quality of life questionnaire module for patients with gastrointestinal neuroendocrine tumours, in: *European Journal of Cancer*, 42. Jg., Nr. 4, S. 477-484.
- de Herder, W. W. (2005). Tumours of the midgut (jejunum, ileum and ascending colon, including carcinoid syndrome), in: *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 19. Jg., Nr. 5, S. 705-715.
- de Herder, W. W. (2007). Biochemistry of neuroendocrine tumours. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 21. Jg., Nr. 1, S.33-41.
- de Vries, H., Verschueren, R. C.J., Willemsse, P. H.B., Kema, I. P., de Vries, E. G. E. (2002). Diagnostic, surgical and medical aspect of the midgut carcinoids, in: *Cancer Treatment Reviews*, 28. Jg., Nr. 1, S. 11-25.
- DGE (2013). *Vollwertig essen und trinken nach den 10 Regeln der DGE*. 9. Auflage. Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) e. V. <http://www.dge.de/pdf/10-Regeln-der-DGE.pdf>. Stand 10. August 2014.
- DIMDI (2014). ICD-O-3. Internationale Klassifikation der Krankheiten für die Onkologie. 3. Ausgabe. Erste Revision. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). <http://www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/icdo3/kodesuche/onlinefassungen/icdo3rev1html/block-814-838.htm>. Stand 05. August 2014.
- Elizalde, I., Borda, F. (2002). Tratamiento actual del tumor carcinoide, in: *Gastroenterología y Hepatología*, 25. Jg., Nr. 8, S. 508-513.

Fabian, E., Kump, P., Krejs, G. J. (2012). Diarrhea caused by circulating agents, in: *Gastroenterology Clinics of North America*, 41. Jg., Nr. 3, S. 603-610.

Feelders, R. A., Hofland, L. J., Kwekkeboom, D. J., Lamberts, S. W., de Herder, W. W. (2012). Neuroendocrine Tumors, in: Fink, G., Pfaff, D., Levine, J. (Hrsg.), *Handbook of Neuroendocrinology*. London: Academic Press. S. 761-778.

Goichot, B., Grunenberger, F., Trinh, A., Mazzucotelli, J.-P., Weber, J.-C., Vinzio, S., Schlienger, J.-L. (2005). Le cœur carcinoïde: une complication sous-estimée des tumeurs endocrines digestives, in: *Gastroentérologie clinique et biologique*, 29. Jg., Nr. 10, S. 997-1000.

Go, V.L. W., Srihari, P., Kamerman Burns, L. A. (2010). Nutrition and gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors, in: *Endocrinology Metabolism Clinics of North America*, 39. Jg., Nr. 4, S. 827-837.

Graeme-Cook, F. (2009). Neuroendocrine tumors of the GI tract and appendix, in: Odze, R. D., Goldblum, J. R. (Hrsg.), *Surgical Pathology of the GI Tract, Liver, Biliary Tract and Pancreas*. Philadelphia: Saunders. S. 653-680.

Grande, C., Haller, D. G. (2009). Gastrointestinal stromal tumors and neuroendocrine tumors, in: *Seminars in Oncology Nursing*, 25. Jg., Nr. 1, S. 48-60.

Graubner, B. (2013). ICD-10-GM 2013 Systematisches Verzeichnis. Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag.

Grover, J. K., Khandkar, S., Vats, V., Dhunnoo, Y., Das, D. (2002). Pharmacological studies on *Myristica fragrans* - Antidiarrheal, hypnotic, analgesic and hemodynamic (blood pressure) parameters, in: *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*, 24. Jg., Nr. 10, S. 675-680.

Grunewald, R. W. (2006). Wasser und Mengenelemente, in: Schauder, P., Ollenschläger, G. (Hrsg.), *Ernährungsmedizin. Prävention und Therapie*. 3. Auflage. München: Urban & Fischer. S. 119-133.

Gustafsson, B. I., Hauso, O., Drozdov, I., Kidd, M., Modlin, I. M. (2008). Carcinoid heart disease, in: *International Journal of Cardiology*, 129. Jg., Nr. 3, S. 318-324.

Hahn, A. (2010). Ernährung und Arzneimittel, in: Biesalski, H. K., Bischoff, S. C., Puchstein, C. (Hrsg.), *Ernährungsmedizin*. 4. Auflage. Stuttgart: Thieme. S. 942-954.

Hande, K. R. (2012). Carcinoid Syndrome, in: Goldman, L., Schafer, A. I. (Hrsg.), Goldman's Cecil Medicine. 24. Auflage. Philadelphia: Elsevier Saunders. S. 1509-1511.

Hassell, M., Warner, M. E. (2006). Nutrition and Carcinoid. Carcinoid Cancer Foundation. [http://www.carcinoid.org/sites/default/files/Miles%20\\_Carcinoid\\_Nutrition\\_9\\_2006.pdf](http://www.carcinoid.org/sites/default/files/Miles%20_Carcinoid_Nutrition_9_2006.pdf).

Stand 01. August 2014.

Ha, J., Tan, W. A. (2012). Gastrointestinal carcinoid tumours - a review, in: Journal of Gastrointestinal & Digestive System, 2. Jg., Nr. 2, o. S.

Heratizadeh, A., Werfel, T. (2010). Hauterkrankungen (ohne Allergie), in: Biesalski, H. K., Bischoff, S. C., Puchstein, C. (Hrsg.), Ernährungsmedizin. 4. Auflage. Stuttgart: Thieme. S. 845-855.

Ikizoglu, G. (2014). The red face revisited: Flushing, in: Clinics in Dermatology, Epub ahead of print. [http://www.cidjournal.com/article/S0738-081X\(14\)00053-4/abstract](http://www.cidjournal.com/article/S0738-081X(14)00053-4/abstract). Stand 15.06.2014

Izikson, L., English, J. C., Zirwas, M. J. (2006). The flushing patient: Differential diagnosis, workup, and treatment, in: Journal of the American Academy of Dermatology, 55. Jg., Nr. 2, S. 193-208.

Jabbour, S. A., Davidovici, B. B., Wolf, R. (2006). Rare syndromes, in: Clinics in Dermatology, 24. Jg., Nr. 4, S. 299-316.

Jayasena, C. N., Dhillo, W. S. (2013). Carcinoid syndrome and neuroendocrine tumours, in: Medicine, 41. Jg., Nr. 10, S. 566-569.

Kaltsas, G. A., Besser, G. M., Grossman, A. B. (2004). The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors, in: Endocrine Reviews, 25. Jg., Nr. 3, S. 458-511.

Kanakis, G., Kaltsas, G. (2012). Biochemical markers for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (GEP-NETs), in: Best Practice & Research Clinical Gastroenterology, 26. Jg., Nr. 6, S. 791-802.

Kasper, H., Burghardt, W. (2014). Ernährungsmedizin und Diätetik. 12. Auflage. München: Elsevier.

Kema, I. P., de Vries, E. G. E., Muskiet, F. A. J. (2000). Clinical chemistry of serotonin and metabolites, in: Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications, 747. Jg., Nr. 1-2, S. 33-48.

- Klöppel, G. (2013). Neuroendokrine Neoplasien, in: Klöppel, G., Kreipe, H. H., Remmele, W. (Hrsg.), Pathologie. 3. Auflage. Berlin: Springer. S. 761-795.
- Koutsoumanis, K., Tassou, C., Nychas, G.-J. E. (2010). Biogenic amines in foods, in: Juneja, V. K., Sofos, J. N. (Hrsg.), Pathogens and Toxins in Foods: Challenges and Interventions. Washington: ASM Press. S. 248-274.
- Krause, W. (2006). Skin diseases in consequence of endocrine alterations, in: The Aging Male, 9. Jg., Nr. 2, S. 81-95.
- Lafont, E., Sokol, H., Sarre-Annweiler, M.-E., Lecornet-Sokol, E., Barete, S., Hermine, O., Pouchot, J., Georjin-Lavialle, S. (2014). Étiologies et orientation diagnostique devant un flush, in: La Revue de Médecine Interne, 35. Jg., Nr. 5, S. 303-309.
- Lückerath, E. (2014a). Diätformen, in: Lückerath, E., Müller, S.-D. (Hrsg.), Diätetik und Ernährungsberatung. 5. Auflage. Stuttgart: Karl F. Haug. S. 125-206.
- Lückerath, E. (2014b). Nahrungsmittelallergien, in: Lückerath, E., Müller, S.-D. (Hrsg.), Diätetik und Ernährungsberatung. 5. Auflage. Stuttgart: Karl F. Haug. S. 278-312.
- Mamikunian, G., Vinik, A. I., O'Dorisio, T. M., Woltering, E. A., Go, V. L. W. (2009). Neuroendocrine Tumors. A comprehensive guide to diagnosis and management. 4. Auflage. Inglewood: Inter Science Institute.
- Mason, J. B. (2012). Vitamins, trace minerals and other micronutrients, in: Goldman, L., Schafer, A. I. (Hrsg.), Goldman's Cecil Medicine. 24. Auflage. Philadelphia: Elsevier Saunders. S. 1397-1406.
- McDermott, M. T. (2013). Carcinoid syndrome, in: McDermott, M. T. (Hrsg.), Endocrine Secrets. 6. Auflage. Philadelphia: Elsevier Saunders. S. 438-443.
- McIntyre, L. J., Courey, T. J. (2007). Addressing the physiologic and psychological symptoms associated with carcinoid tumors, in: The Journal for Nurse Practitioners, 3. Jg., Nr. 2, S. 110-115.
- Mercadante, S. (1995). Diarrhea in terminally ill patients: Pathophysiology and treatment, in: Journal of Pain and Symptom Management, 10. Jg., Nr. 4, S. 298-309.
- Mertens, G., Carton, S., Verslype, C., Cutsem, E. V. (2014). Clinical approaches of emergencies in neuroendocrine tumors, in: Raymond, E., Faivre, S., Ruszniewski, P. (Hrsg.), Management of neuroendocrine tumors of the pancreas and digestive tract. Paris: Springer. S. 221-236.

Modlin, I. M., Kidd, M., Latich, I., Zikusoka, M. N., Shapiro, M. D. (2005). Current status of gastrointestinal carcinoids, in: *Gastroenterology*, 128. Jg., Nr. 6, S. 1717-1751.

Mohyi, D., Tabassi, K., Simon, J. (1997). Differential diagnosis of hot flashes, in: *Maturitas*, 27. Jg., Nr. 3, S. 203-214.

Moonis, G., Kalpana, M. (2009). Imaging of endocrine and neuroendocrine tumors, in: Khan, A. (Hrsg.), *Surgical Pathology of Endocrine and Neuroendocrine Tumors*. New York: Humana Press. S. 1-8.

Müller, M. J., Westenhöfer, J., Löser, C., Weimann, A., Przyrembel, H. (2007). Ernährungsmedizinische Behandlung, in: Müller, M. J. (Hrsg.), *Ernährungsmedizinische Praxis*. 2. Auflage. Heidelberg: Springer. S. 197-363.

Netzwerk Neuroendokrine Tumoren (NeT) e. V. (o. J.). Ernährung bei Neuroendokrinen Tumoren (NET) - Ein Patientenratgeber. Netzwerk Neuroendokrine Tumoren (NeT) e. V. [http://www.glandula-net-online.de/cms/upload/Broschren/Lay\\_IPDS\\_NET\\_Ernaehrungsbrosch\\_140110.pdf](http://www.glandula-net-online.de/cms/upload/Broschren/Lay_IPDS_NET_Ernaehrungsbrosch_140110.pdf). Stand 05. August 2014.

Öberg, K. E. (2012). The management of neuroendocrine tumours: Current and future medical therapy options, in: *Clinical Oncology*, 24. Jg., Nr. 4, S. 282-293.

Palesty, J. A., Dudrick, S. J. (2003). What we have learned about cachexia in gastrointestinal cancer, in: *Journal of Digestive Diseases*, 21. Jg., Nr. 3, S. 198-213.

Patel, C., Mathur, M., Escarcega, R. O., Bove, A. A. (2014). Carcinoid heart disease: Current understanding and future directions, in: *American Heart Journal*, 167. Jg., Nr. 6, S. 789-795.

Pavel, M. (2012). Neuroendokrine Tumoren des gastroenteropankreatischen Systems, in: Dietel, M., Suttorp, N., Zeitz, M. (Hrsg.), *Harrisons Innere Medizin*. 18. Auflage. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag. S. 3302-3319.

Philippe, J. (1992). APUDomas: acute complications and their medical management, in: *Baillière's Clinical Endocrinology and Metabolism*, 6. Jg., Nr. 1, S. 217-228.

Pözl, G., Hölzl, C. (2010). Ernährung bei Herzinsuffizienz, in: Ledochowski, M. (Hrsg.), *Klinische Ernährungsmedizin*. Wien: Springer. S. 115-124.

- Prousky, J. E. (2003). Pellagra may be a rare secondary complication of anorexia nervosa: A systematic review of the literature, in: *Alternative Medicine Review*, 8. Jg., Nr. 2, S. 180-185.
- Raut, C. P., Kulke, M. H., Glickman, J. N., Swanson, R. S., Ashley, S. W. (2006). Carcinoid tumors, in: *Current Problems in Surgery*, 43. Jg., Nr. 6, S. 391-450.
- Reimer, T. (2010). Kardiale Kachexie, in: Biesalski, H. K., Bischoff, S. C., Puchstein, C. (Hrsg.), *Ernährungsmedizin*. 4. Auflage. Stuttgart: Thieme. S. 475-479.
- Richter, W. O., von Eckardstein, A. (2006). Vitaminstoffwechsel, in: Siegenthaler, W., Blum, H. E. (Hrsg.), *Klinische Pathophysiologie*. 9. Auflage. Stuttgart: Thieme. S. 220-238.
- Schiller, L. R. (2006). Nutrition management of chronic diarrhea and malabsorption, in: *Nutrition in Clinical Practice*, 21. Jg., Nr. 1, S. 34-39.
- Shah, G. M., Shah, R. G., Veillette, H., Kirkland, J. B., Pasiaka, J. L., Warner, R. R. P. (2005). Biochemical Assessment of Niacin Deficiency Among Carcinoid Cancer Patients, in: *American Journal of Gastroenterology*, 100. Jg., Nr. 10, S. 2307-2314.
- Srirajaskanthan, R., Shanmugabavan, D., Ramage, J. K. (2010). Carcinoid syndrome, in: *British Medical Journal*, 341. Jg., Nr. c3941, S. 603-606.
- Stein, J. (2006). Chronisch-entzündliche Darmkrankheiten, in: Schauder, P., Ollenschläger, G. (Hrsg.), *Ernährungsmedizin. Prävention und Therapie*. 3. Auflage. München: Urban & Fischer. S. 1035-1047.
- Strosberg, J. (2011). Management of neuroendocrine tumor hormonal syndromes, in: Yao, J. C., Hoff, P. M., Hoff, A. O. (Hrsg.), *Neuroendocrine Tumors*. New York: Humana Press. S. 101-115.
- Strosberg, J. (2012). Neuroendocrine tumours of the small intestine, in: *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 26. Jg., Nr. 6, S. 755-773.
- Thimme, R., Neumann-Haefelin, C., Blum, H. E. (2006). Dünndarm, in: Siegenthaler, W., Blum, H. E. (Hrsg.), *Klinische Pathophysiologie*. 9. Auflage. Stuttgart: Thieme. S. 816-830.
- van der Horst-Schrivers, A. N. A., Wymenga, M. A. N., Links, T. P., Willemse, P. H. B., Kema, I. P., de Vries, E. G. E. (2004). Complications of midgut carcinoid tumors and carcinoid syndrome, in: *Neuroendocrinology*, 80. Jg., Supplement 1, S. 28-32.

- van der Lely, A. J., de Herder, W. W. (2005). Carcinoid syndrome: Diagnosis and medical management, in: *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 49. Jg., Nr. 5, S. 850-860.
- Van Gils, C., Cox, P. A. (1994). Ethnobotany of nutmeg in the Spice Islands, in: *Journal of Ethnopharmacology*, 42. Jg., Nr. 2, S. 117-124.
- van Loon, I. N., Lamberts, J., Valk, G. D., Muller, A. F. (2011). The evaluation of spells, in: *The Netherlands Journal of Medicine*, 69. Jg., Nr. 7, S. 309-317.
- Vinik, E., Carlton, C. A., Silva, M. P., Vinik, A. I. (2009). Development of the Norfolk quality of life tool for assessing patients with neuroendocrine tumors, in: *Pancreas*, 38. Jg., Nr. 3, S. e87-95.
- Vinik, A. I., Vinik, E., Diebold, A., Woltering, E. (2014). Measuring the relationship of quality of life and health status: Including tumor burden, symptoms, and biochemical measures in patients with neuroendocrine tumors, in: Raymond, E., Faivre, S., Ruzsniowski, P. (Hrsg.), *Management of neuroendocrine tumors of the pancreas and digestive tract*. Paris: Springer. S. 199-220.
- Vocks, E., Ring, J. (2006). Haut- und Schleimhautveränderungen bei Mangelernährung, in: Schauder, P., Ollenschläger, G. (Hrsg.), *Ernährungsmedizin. Prävention und Therapie*. 3. Auflage. München: Urban & Fischer. S. 612-618.
- Vogelreuter, A. (2012). *Nahrungsmittelunverträglichkeiten. Lactose - Fructose - Histamin - Gluten*. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
- Wan, P., Moat, S., Anstey, A. (2011). Pellagra: a review with emphasis on photosensitivity, in: *British Journal of Dermatology*, 164. Jg., Nr. 6, S. 1188-1200.
- Warner, M. E. (2008). Nutritional concerns for the carcinoid patient: Developing nutrition guidelines for persons with carcinoid disease. Carcinoid Cancer Foundation. <http://www.carcinoid.org/content/nutritional-concerns-carcinoid-patient-developing-nutrition-guidelines-persons-carcinoid-dis>. Stand 11. August 2014.
- WHO (2012). Guideline: Sodium intake for adults and children. World Health Organization (WHO). [http://www.who.int/nutrition/publications/guidelines/sodium\\_intake\\_printversion.pdf](http://www.who.int/nutrition/publications/guidelines/sodium_intake_printversion.pdf). Stand 28. July 2014.



Wünschiers, R. (2012). Amino acids and derivatives, in: Michal, G., Schomburg, D. (Hrsg.), Biochemical pathways: An atlas of biochemistry and molecular biology. 2. Auflage. New Jersey: Wiley. S. 58-82.

## **Eidesstattliche Erklärung**

Ich versichere, dass ich vorliegende Arbeit ohne fremde Hilfe selbständig verfasst und nur die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe. Wörtlich oder dem Sinn nach aus anderen Werken entnommene Stellen sind unter Angabe der Quelle kenntlich gemacht.

---

Hamburg, 29.08.2014

Susana Julia Mittmann