



UNIVERSITÄTS**medizin.**

I. Medizinische Klinik und Poliklinik MAINZ
Schwerpunkt Endokrinologie und
Stoffwechselerkrankungen

Leiter: Univ.-Prof. Dr. Matthias M. Weber



Hormonelle Krankheitsbilder bei funktionell aktiven neuroendokrinen Tumoren

Christian Fottner



Herbsttagung des NET-Registers
Dezember 2021



Eigenschaften **neuro**endokriner Zellen

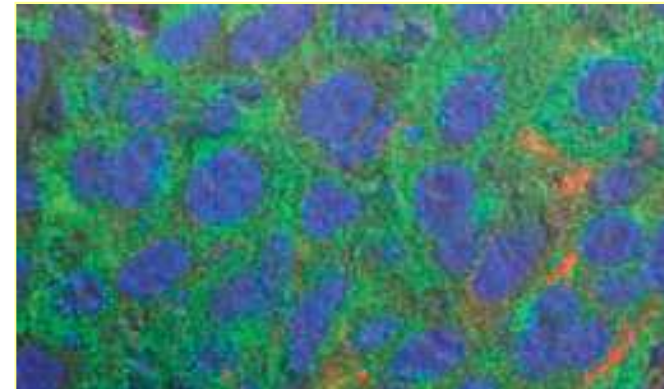
*Synthese von **Nerven**botenstoffen*

**Verwandtschaft mit Nerven-
Zellen durch Bildung
neuronaler Marker:**

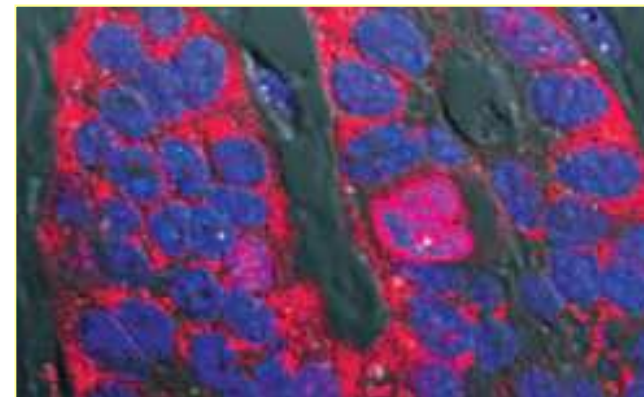
Synaptophysin

Chromogranin A

**neuronspezifische Enolase
(NSE)**



Synaptophysin (grün)



Chromogranin (rot)

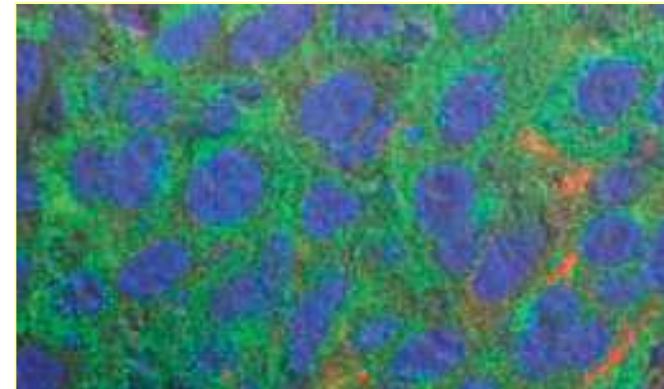
Eigenschaften **neuro**endokriner Zellen *Synthese von **Nerven**botenstoffen*

**Verwandtschaft mit Nerven-
Zellen durch Bildung
neuronaler Marker:**

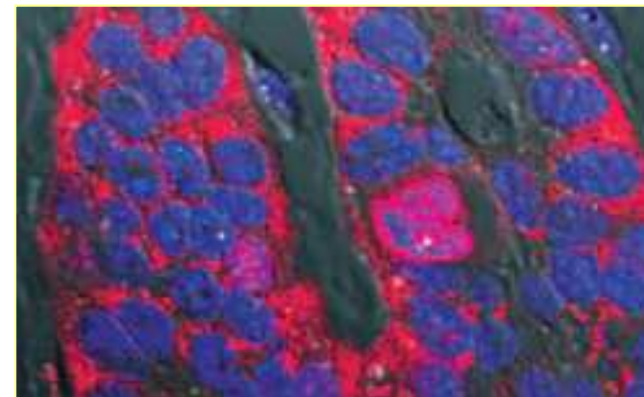
Synaptophysin

Chromogranin A

**neuronspezifische Enolase
(NSE)**



Synaptophysin (grün)



Chromogranin (rot)

Eigenschaften neuroendokriner Zellen

Hormonsynthese

Bis heute sind über 15 **hormonelle Marker** der Neuroendokrinen Tumore bekannt:

ACTH, GHRH, Calcitonin, PTH related peptide, Stresshormone (Adrenalin, Noradrenalin) ...

Zellen des Verdauungstraktes:

Zelle	Hormon
A	Glukagon
B	Insulin
CCK	Cholezystokinin
D	Somatostatin (SS)
EC	Serotonin, Substanz P, 5-Hydroxytryptamin (5-HIES)
ECL	Histamin
G	Gastrin
GIP	Gastric inhibitory peptide
L	Glukagon like Peptid (GLP)
PP	Pankreatisches Polypeptid
S	Sekretin

Eigenschaften neuroendokriner Zellen

Hormonsynthese

Bis heute sind über 15 **hormonelle Marker** der Neuroendokrinen Tumore bekannt:

ACTH, GHRH, Calcitonin, PTH related peptide, Stresshormone (Adrenalin, Noradrenalin) ...

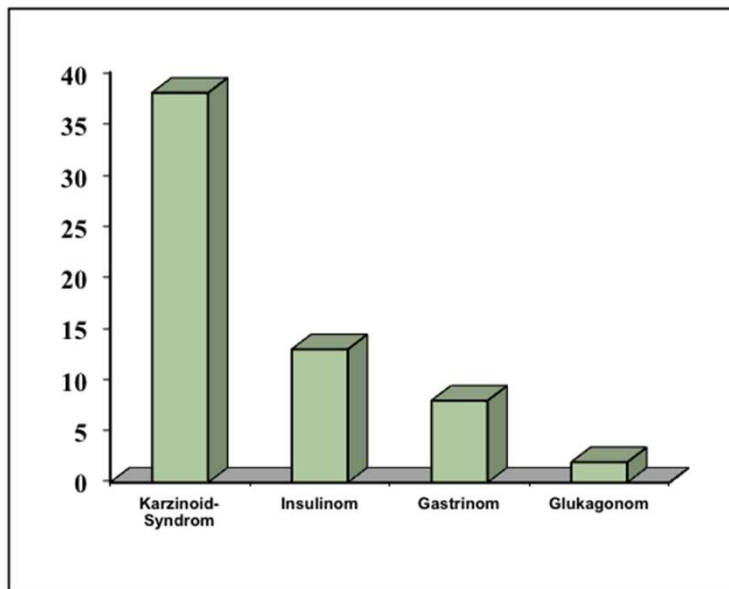
die Hormonbildung kann zu **klinischen Krankheitsbildern** führen!

Zellen des Verdauungstraktes:

Zelle	Hormon
A	Glukagon
B	Insulin
CCK	Cholezystokinin
D	Somatostatin (SS)
EC	Serotonin, Substanz P, 5-Hydroxytryptamin (5-HIES)
ECL	Histamin
G	Gastrin
GIP	Gastric inhibitory peptide
L	Glukagon like Peptid (GLP)
PP	Pankreatisches Polypeptid
S	Sekretin

Neuroendokrine Tumore

Hormonelle Klinik



Klinisch hormonaktiv: 25%
Hormoninaktiv: 75 %

Häufig:

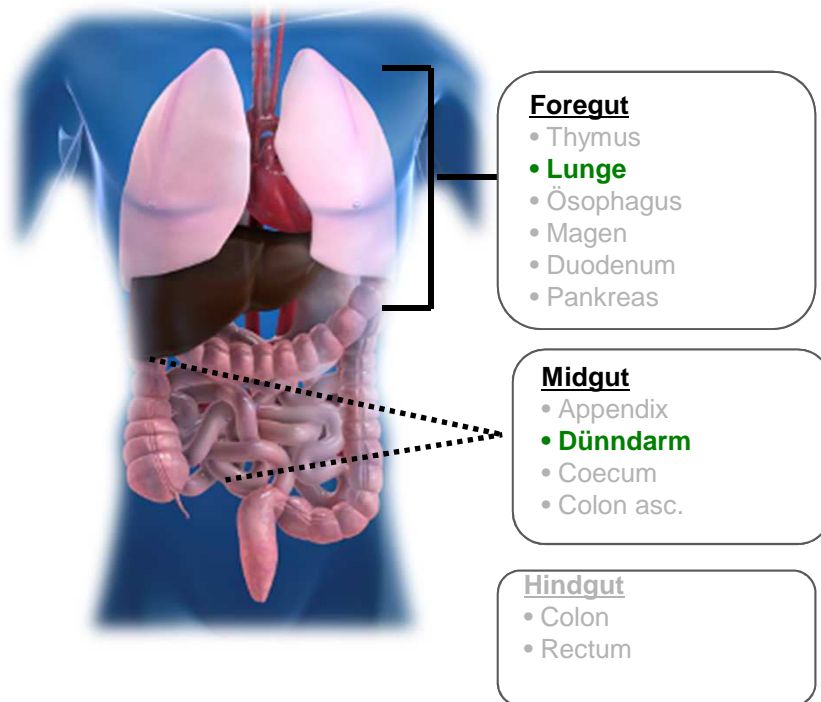
- **Karzinoid Syndrom** [Serotonin]
- **Insulinom**
- **Gastrinom** (Zollinger Ellison S.)

Selten:

- Glukagonome
- VIPome (Werner-Morrison-S.)
- Somatostatinome
- Cushing-S [ACTH]
- Akromegalie [GHRH]
- Hypercalciämie [PTHrP].....

Neuroendokrine Tumore

Hormonelle Klinik



Häufig:

- **Karzinoid Syndrom** [Serotonin]
- **Insulinom**
- **Gastrinom** (Zollinger Ellison S.)

Selten:

- Glukagonome
- VIPome (Werner-Morrison-S.)
- Somatostatinome
- Cushing-S [ACTH]
- Akromegalie [GHRH]
- Hypercalciämie [PTHrP].....

Klinik und Diagnostik des Karzinoid-Syndroms

Klinik

- **Flush** (90%)
- Durchfall (75%)
- Bauchschmerzen (50%)
- Endokardfibrose (50%)
- asthmaartige Anfälle (18%)
- Darmverschluss (12%)



Klinik und Diagnostik des Karzinoid-Syndroms

Klinik

- Flush (90%)
- **Durchfall** (75%)
- Bauchschmerzen (50%)
- Endokardfibrose (50%)
- asthmaartige Anfälle (18%)
- Darmverschluss (12%)



Klinik und des Karzinoid-Syndroms

Klinik

- Flush (90%)
- Durchfall (75%)
- **Bauchschmerzen** (50%)
- Endokardfibrose (50%)
- asthmaartige Anfälle (18%)
- Darmverschluss (12%)

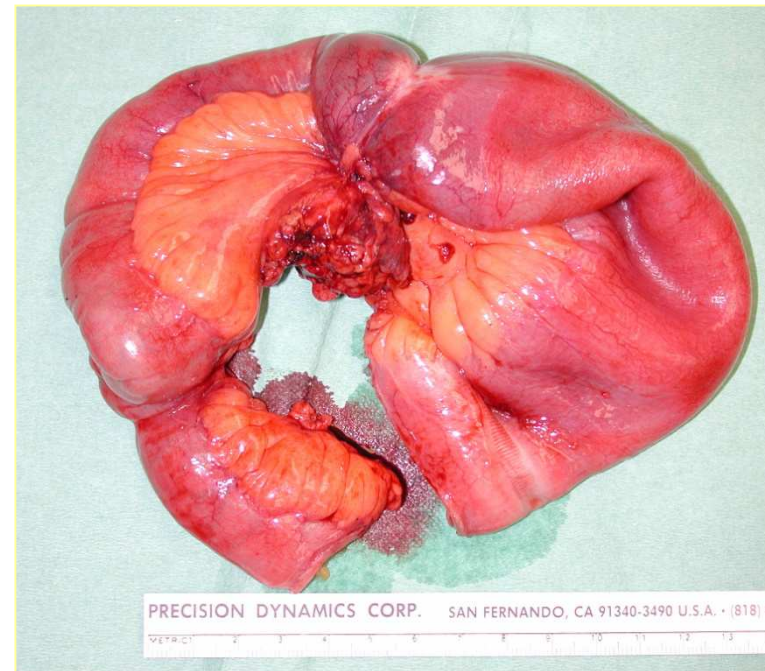
Desmoplastische
Reaktion bei DD-NET



Klinik und des Karzinoid-Syndroms

Klinik

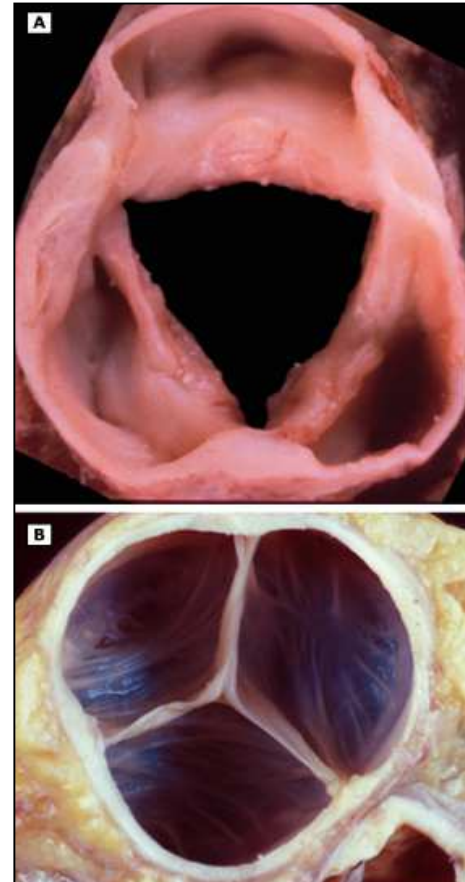
- Flush (90%)
- Durchfall (75%)
- **Bauchschmerzen** (50%)
- Endokardfibrose (50%)
- asthmaartige Anfälle (18%)
- Darmverschluss (12%)



Klinik und des Karzinoid-Syndroms

Klinik

- Flush (90%)
- Durchfall (75%)
- Bauchschmerzen (50%)
- **Endokardfibrose** (50%)
- asthmaartige Anfälle (18%)
- Darmverschluss (12%)

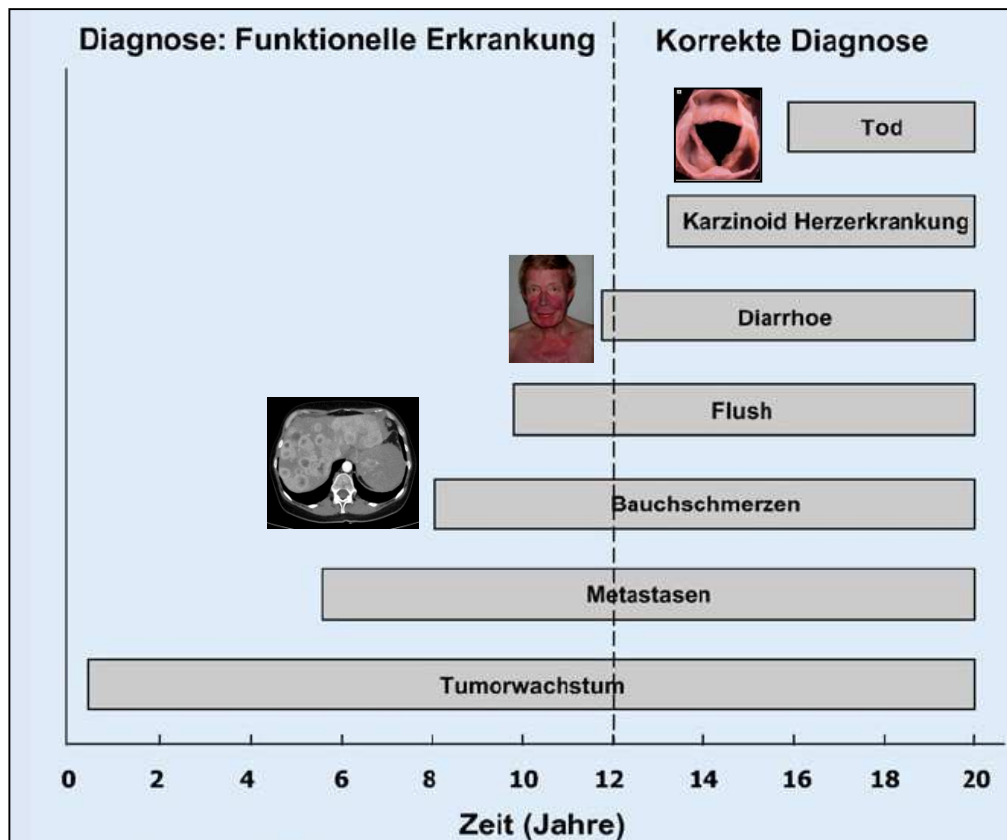


Endokardfibrose (A)
Gesunde Tricuspidalklappe (B)

Karzinoid-Syndrom

Lokalisation im Mitteldarm

(meist **Ileum** und Blinddarm, selten Jejunum, Colon, sehr selten Pankreas, Bronchialcarcinoid)

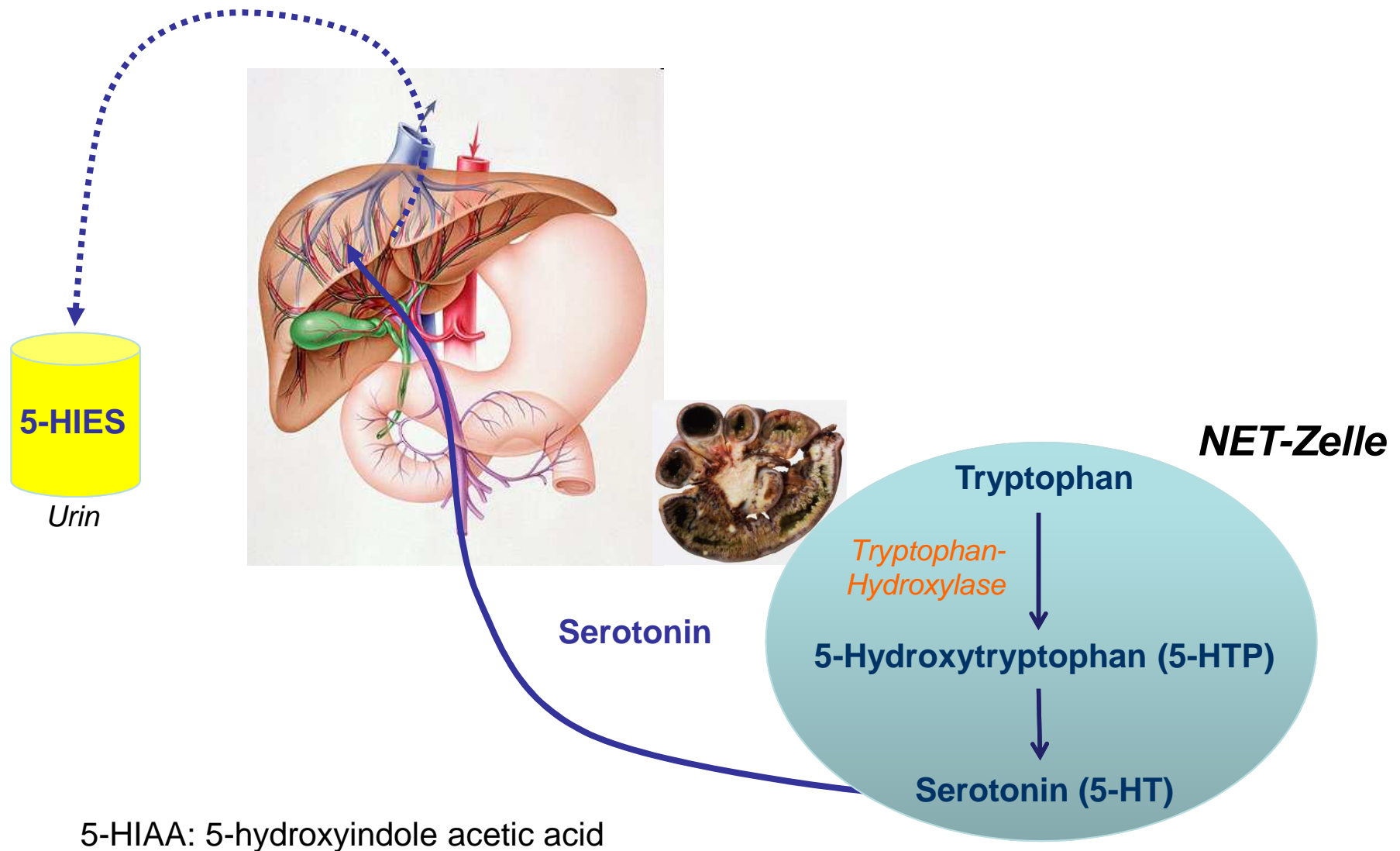


lange Zeit **asymptomatisch**

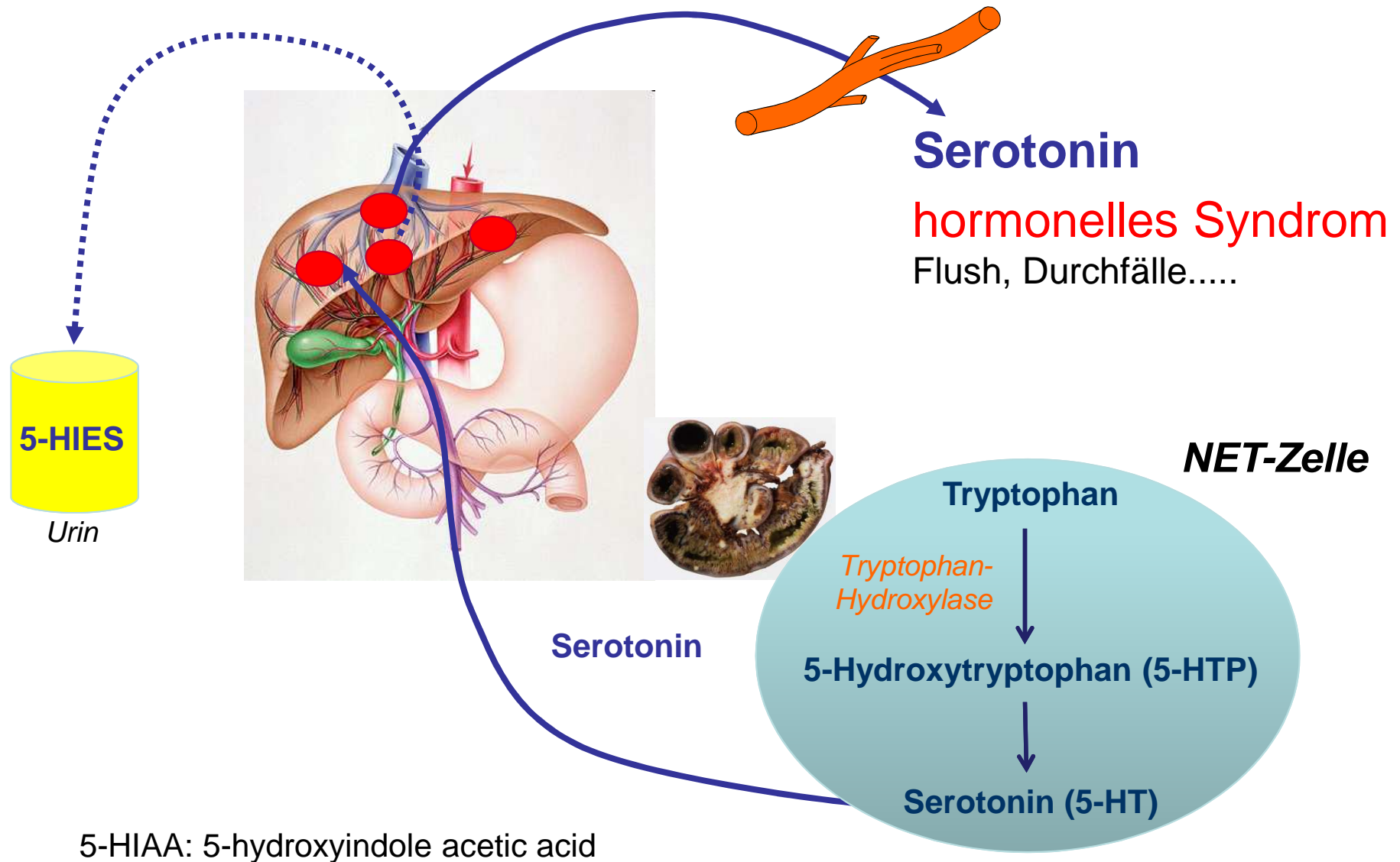
Symptome durch **Serotonin**,
Tachykinin, **Histamin**

Beschwerden meist erst
bei **Lebermetastasen**
(Serotonin wird in Leber abgebaut)

Klinik und Labor-Diagnostik des Karzinoid Syndrom



Klinik und Labor-Diagnostik des Karzinoid Syndrom



Labor-Diagnostik bei Dünndarm-NEN

5-HIES

Bestimmung im 24-h-Sammelurin

- ↑ bei 80% aller metastasierten DD NET
- Sensitivität 100 %
- Spezifität 80-90 %
- korreliert mit der Tumormasse

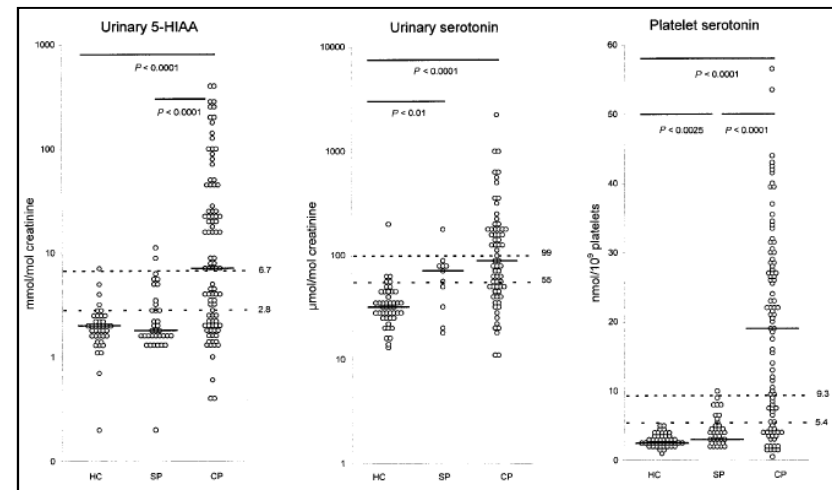


Labor-Diagnostik bei Dünndarm-NEN

5-HIES

Bestimmung im 24-h-Sammelurin

- ↑ bei 80% aller metastasierten DD NET
- Sensitivität 100 %
- Spezifität 80-90 %
- korreliert mit der Tumormasse



Labor-Diagnostik bei Dünndarm-NEN

5-HIES

Bestimmung im 24-h-Sammelurin

- ↑ bei 80% aller metastasierten DD NET
- Sensitivität 100 %
- Spezifität 80-90 %
- korreliert mit der Tumormasse
- Urin ansäuern !



Beeinflussung durch:

falsch positiv

- Cumarine
- Koffein
- Fluorouracil
- Paracetamol
- Phenacetin
- Phentolamin
- Reserpin
- Nikotin

falsch negativ

- Aspirin
- Alkohol
- Heparin
- Levodopa
- Chlorpromazin
- Streptozotocin
- Ranitidin



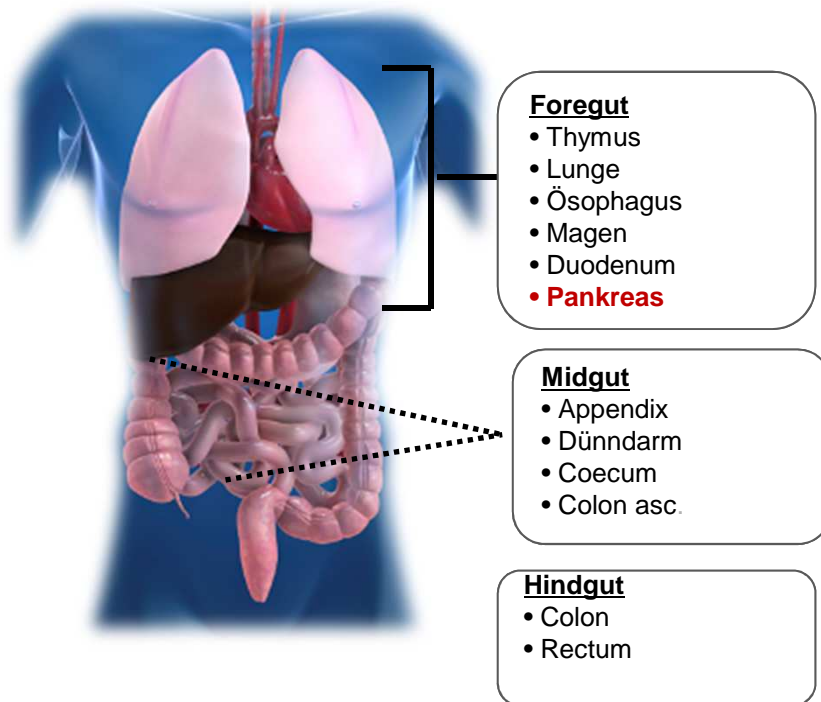
falsch positiv

- Kiwis
- Pflaumen
- Avocados
- Bananen
- Auberginen
- Melonen
- Walnüsse
- Pecannüsse



Neuroendokrine Tumore

Hormonelle Klinik



Häufig:

- **Karzinoid Syndrom** [Serotonin]
- **Insulinom**
- **Gastrinom** (Zollinger Ellison S.)

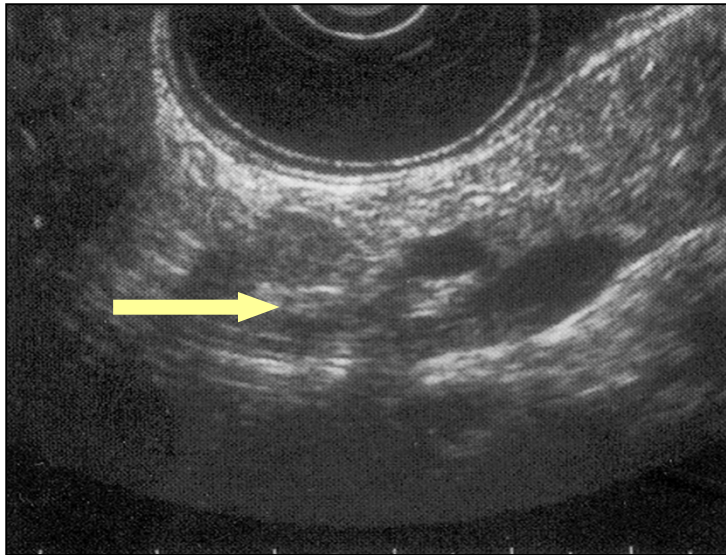
Selten:

- Glukagonome
- VIPome (Werner-Morrison-S.)
- Somatostatinome
- Cushing-S [ACTH]
- Akromegalie [GHRH]
- Hypercalciämie [PTHrP].....

Insulinom

Epidemiologie

- häufigster endokriner Pankreastumor
- jährl. Inzidenz 0,2-0,4/100.000
- 90 % gutartig, solitär
- bei MEN 1 oft multilokulär
- 99% im Pankreas
- meist klein < 1cm



Endosonographie: Insulinom

Insulinom

Klinik

Whipple Trias

1. Nüchternblutzucker < 45 mg/dl
2. Unterzuckerungs-Symptome beim Fasten:
3. Besserung der Symptome nach Zuckergabe

Gewichtszunahme (Insulinmast)

Psychiatrische Anamnese (durch Hypos)

Spezielle Diagnostik

Hungerversuch über 72 Stunden

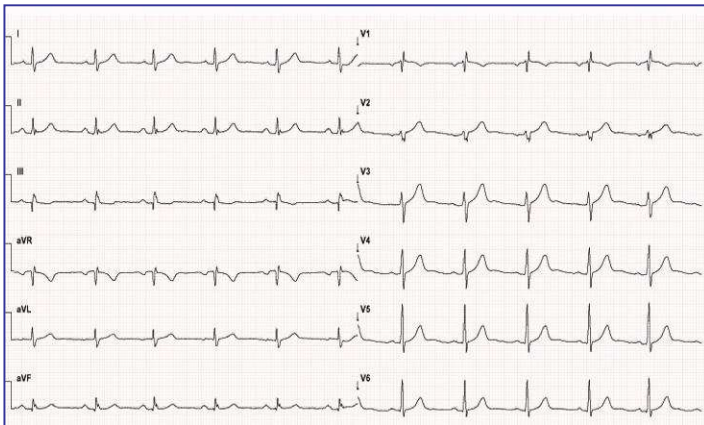
BZ/Insulin/C-Peptid/Proinsulin

Selektiver intraarterieller Calcium-Stimulationstest

bei fehlender Lokalisierbarkeit eines Insulinoms

Fallbeispiel

Pat. E.L. 34 Jahre, weiblich



„schon immer“ nervöser Typ,
„regt sich schnell auf“, häufig Zittern & Unruhe,

2002

Psychiatrie Aufenthalt bei Aggressionsstörung
V.a. „Borderline Persönlichkeit“

2005

Synkopenabklärung
unauffällige kardiale Befunde, V.a. vasovagale
Synkopen, dokumentierte BZ-Werte minimal 55
mg/dl

2006

Vorstellung in Ambulanz wegen BZ-Werten von
minimal 49 mg/dl beim Hausarzt
unauffälliger körperlicher Status
174 cm 87 kg, RR 110/65 mmHg, 88/min reg.

Fallbeispiel

Pat. E.L. 34 Jahre, weiblich

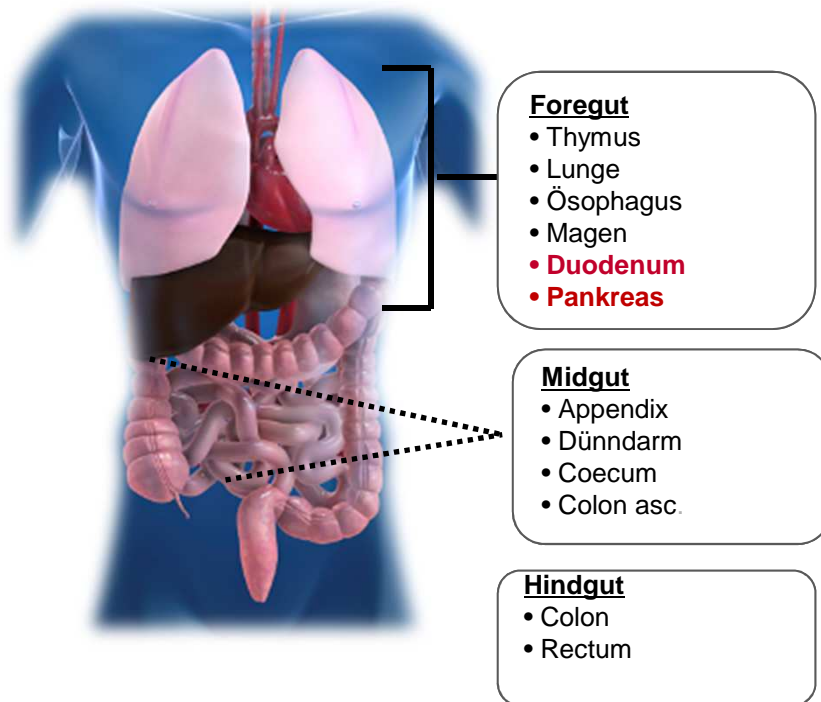
72 h Hungerversuch
symptomatische Hypoglykämie mit inadäquaten
Insulinspiegeln, Nachweis von C-Peptid
Keine Sulfonylharnstoffe im Urin

→ Laborchemische Diagnose: **Insulinom**

Tag	1	2	2	3	3	3	3
Uhrzeit	14	18	22	04	06	08	08:03
Glukose mg/dl	59	49	48	46	46	29	35
Insulin 3-28 µU/ml	5.51	7.76	7.13	5.68	6.91	10.63	76.02
C-Peptid 0.78-1.89 ng/ml	0.62	0.64	0.54	0.48	0.57	0.72	3.03
Proinsulin pmol/l						5,8	11,2
Symptome	-	-	-	-	-	+	++
Insulin/ Glukose- Index > 0,3		0,16	0,15	0,12	0,15	0,37	2,17

Neuroendokrine Tumore

Hormonelle Klinik



Häufig:

- **Karzinoid Syndrom** [Serotonin]
- **Insulinom**
- **Gastrinom** (Zollinger Ellison S.)

Selten:

- Glukagonome
- VIPome (Werner-Morrison-S.)
- Somatostatinome
- Cushing-S [ACTH]
- Akromegalie [GHRH]
- Hypercalciämie [PTHrP].....

Gastrinom (Zollinger-Ellison-Syndrom)

Epidemiologie

- Inzidenz 0,1-0,2 / 100.000 Einwohner / Jahr
- bei Geschwür im Zwölffingerdarm 0,1 %
- 60 % bösartig
- 50 % im Pankreas (Kopf), 40 % im Duodenum



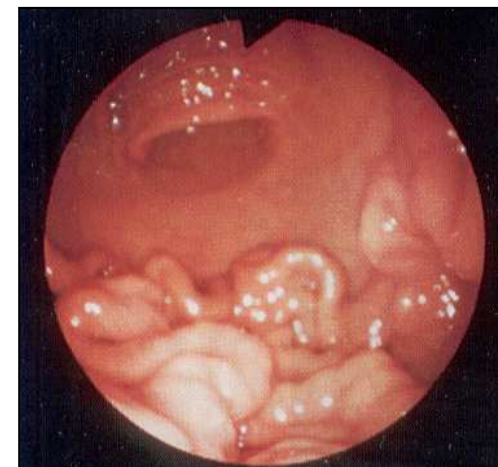
- oft sehr klein und doch schon metastasiert
- häufig (5-30%) im Rahmen der erblichen Tumorerkrankung MEN-1 (Multiple endokrine Neoplasie)

Gastrinom - Klinik

- Therapieresistente Magen- & Zwölfingerdarm-Geschwüre 90 %
Bauchschmerzen
- Übelkeit, Erbrechen 75 %
- Durchfall 75%
- Fettstühle 50%
- Ulcuskomplikationen
(Blutung, Perforation)



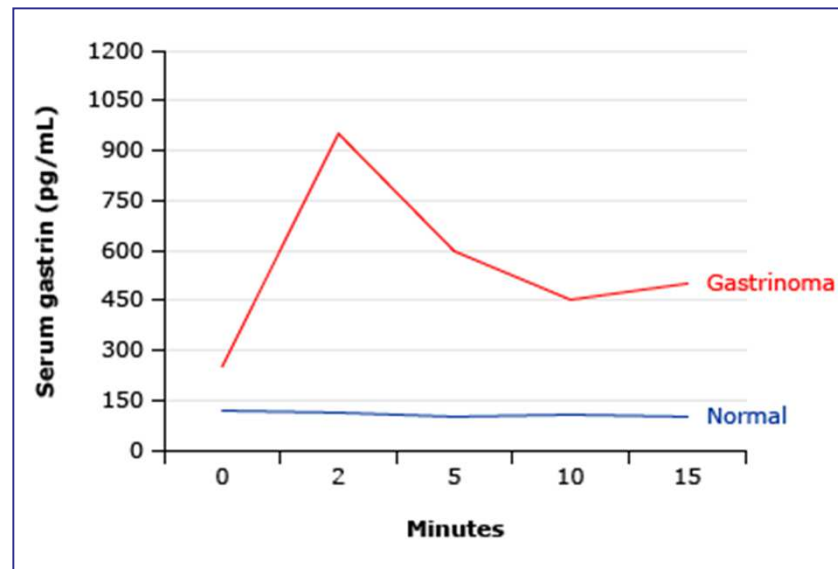
Duduodenalulcus



vergrößerte Falten des Magens

Gastrinom - Diagnostik

- *Gastrin basal*
(PPI 7 Tage vorher ab, H₂-Blocker (3x300mg Ranitidin)
12h vorher ab,, < 100 pg/ml Gastrinom ausgeschlossen
> 1000 pg/ml und pH < 2 beweisend
- *Sekretin-Test*
Gastrin-Anstieg über 100 % oder > 200 ng/l

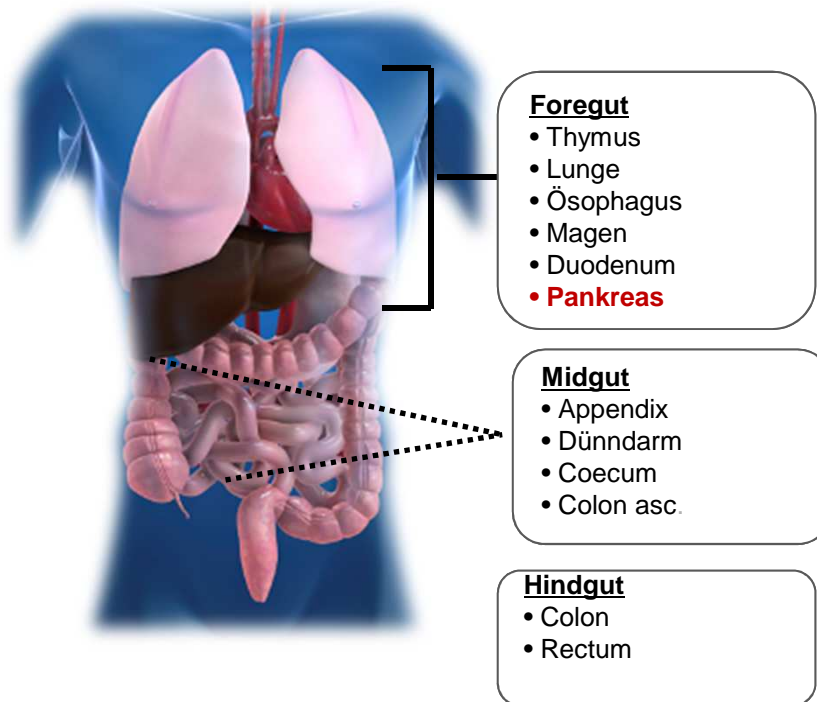


Gastrinom - Diagnostik

- *Gastrin basal*
(PPI 7 Tage vorher ab, H₂-Blocker (3x300mg Ranitidin)
12h vorher ab,, < 100 pg/ml Gastrinom ausgeschlossen
> 1000 pg/ml und pH < 2 beweisend
- *Sekretin-Test*
Gastrin-Anstieg über 100 % oder > 200 ng/l
- *Magensekretionsanalyse*
BAO > 15 mmol/h
BAO/MAO (Pentagastrin) > 0,6
- *DD Hypergastrinämie*
bei chron. atrophischer Gastritis (pH>4),
Säureblockade, Helicobacter P. Infektion

Neuroendokrine Tumore

Hormonelle Klinik



Häufig:

- **Karzinoid Syndrom** [Serotonin]
- **Insulinom**
- **Gastrinom** (Zollinger Ellison S.)

Selten:

- **Glukagonome**
- VIPome (Werner-Morrison-S.)
- Somatostatinome
- Cushing-S [ACTH]
- Akromegalie [GHRH]
- Hypercalciämie [PTHrP].....

Glukagonom

Klinik

- sehr selten, nur im Pankreas, A-Zellen
- unspez. Symptome → späte Diagnostik → 70 % bei Diagnosestellung metastasiert
- Diabetes mellitus (90%)
- Erythema necrolyticum migrans (64%)
- Gewichtsverlust/Kachexie (56%)
- Anämie (44%)
- Venenthrombosen (13%)

Diagnostik

- Glukagon i. Serum basal, oder nach
- Stimulation mit Arginin Tolbutamid
- pathognomonische Histologie



Erythema necrolyticum
Migrans bei Pat. mit metastasiertem
Glukagonom

Glukagonom

Klinik

- sehr selten, nur im Pankreas, A-Zellen
- unspez. Symptome → späte Diagnostik → 70 % bei Diagnosestellung metastasiert
- Diabetes mellitus (90%)
- Erythema necrolyticum migrans (64%)
- Gewichtsverlust/Kachexie (56%)
- Anämie (44%)
- Venenthrombosen (13%)

Diagnostik

- Glukagon i. Serum basal, oder nach
- Stimulation mit Arginin Tolbutamid
- pathognomonische Histologie

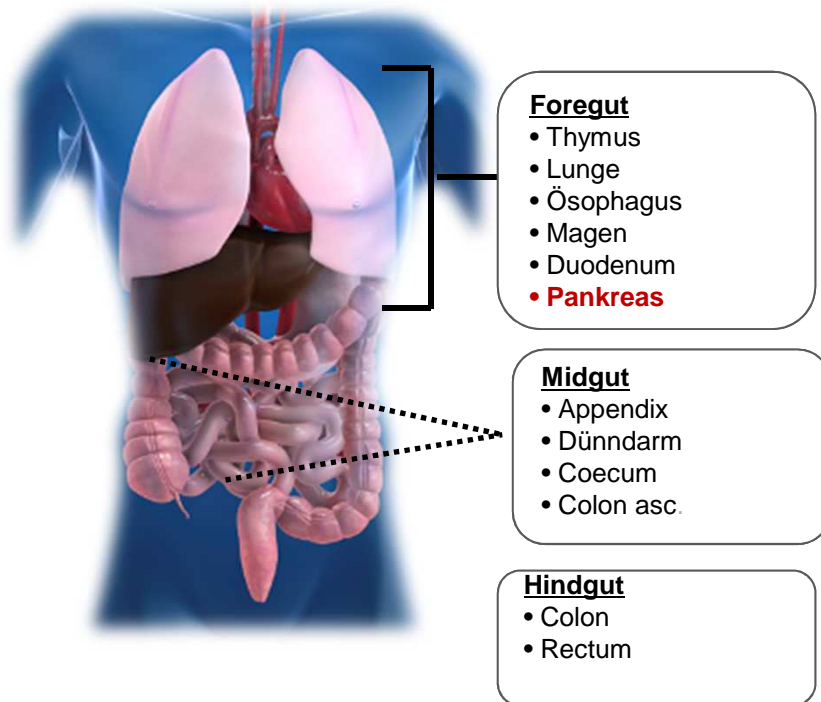
Vor SSA-
Therapie



Nach 5 Wochen
Therapie mit lang-
wirksamen SSA

Neuroendokrine Tumore

Hormonelle Klinik



Häufig:

- **Karzinoid Syndrom** [Serotonin]
- **Insulinom**
- **Gastrinom** (Zollinger Ellison S.)

Selten:

- Glukagonome
- **VIPome (Werner-Morrison-S.)**
- Somatostatinome
- Cushing-S [ACTH]
- Akromegalie [GHRH]
- Hypercalciämie [PTHrP].....

Vipom (Verner-Morrison-Syndrom)

Epidemiologie

- sehr selten, 90% im Pankreas
 - Vasoaktives Intestinales Polypeptid (VIP)
 - Stimuliert intestinale und pankreatische Adenylcyclase
- Flüssigkeitssekretion

Physiologische Effekte von VIP	Klinik bei VIPom
stimuliert Sekretion von Natrium, Chlorid und Wasser im Darm	sekretorische wässrige Diarrhoe Dehydratation Gewichtsverlust
stimuliert K-Sekretion im Colon	Hypokaliämie
hemmt die Magensäuresekretion	Achlorhydrie
Vasodilatation	Flushing
Stimuliert Knochenresorption	Hyperkaziämie
Stimuliert Glykogenolyse	Hyperglykämie

Klinik

WDHA-Syndrom

Wässrige **D**urchfälle

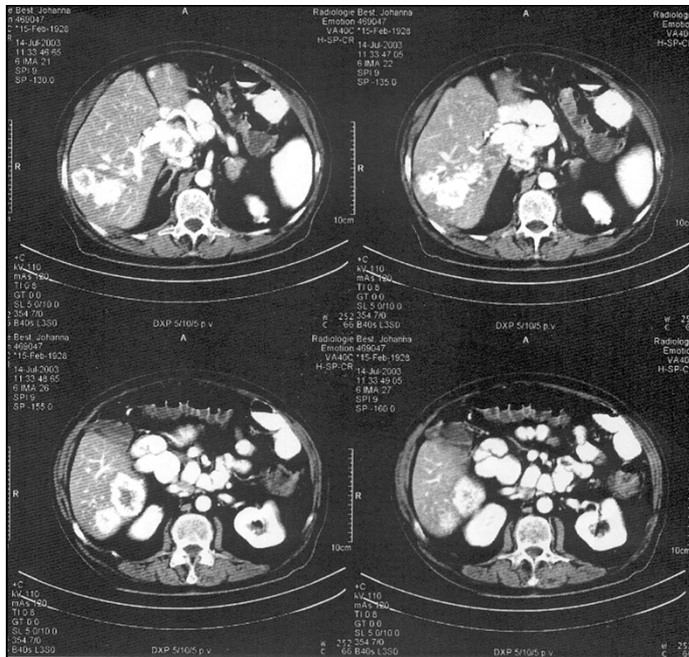
Hypokaliämie

Achlorhydrie

Vipom (Verner-Morrison-Syndrom)

Epidemiologie

- sehr selten, 90% im Pankreas
 - Vasoaktives Intestinales Polypeptid (VIP)
 - Stimuliert intestinale und pankreatische Adenylcyclase
- Flüssigkeitssekretion



Diagnostik

- VIP im Serum > 75 pg/ml

Hypercvaskularisierte
Lebermetastasen eine
VIPoms des Pankreas

Neuroendokrine Tumore

Hormonelle Klinik



- Stammfettsucht
- Vollmondgesicht
- Striae



Häufig:

- **Karzinoid Syndrom** [Serotonin]
- **Insulinom**
- **Gastrinom** (Zollinger Ellison S.)

Selten:

- Glukagonome
- VIPome (Werner-Morrison-S.)
- Somatostatinome
- **Cushing-S [ACTH]**
- Akromegalie [GHRH]
- Hypercalciämie [PTHrP].....

Neuroendokrine Tumore

Hormonelle Klinik



Häufig:

- **Karzinoid Syndrom** [Serotonin]
- **Insulinom**
- **Gastrinom** (Zollinger Ellison S.)

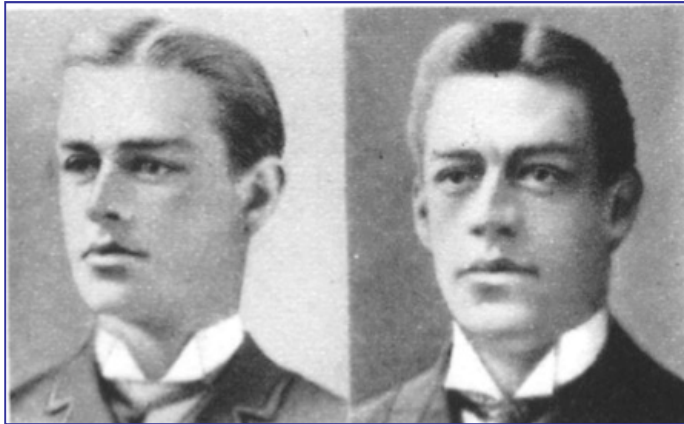
Selten:

- Glukagonome
- VIPome (Werner-Morrison-S.)
- Somatostatinome
- Cushing-S [ACTH]
- **Akromegalie [GHRH]**
- Hypercalciämie [PTHrP].....



Neuroendokrine Tumore

Hormonelle Klinik



Häufig:

- **Karzinoid Syndrom** [Serotonin]
- **Insulinom**
- **Gastrinom** (Zollinger Ellison S.)

Selten:

- Glukagonome
- VIPome (Werner-Morrison-S.)
- Somatostatinome
- Cushing-S [ACTH]
- **Akromegalie [GHRH]**
- Hypercalciämie [PTHrP].....





UNIVERSITÄTS**medizin.**

I. Medizinische Klinik und Poliklinik MAINZ
Schwerpunkt Endokrinologie und
Stoffwechselerkrankungen

Leiter: Univ.-Prof. Dr. Matthias M. Weber



**Vielen Dank
für
Ihre Aufmerksamkeit !**