

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt
Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie
der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**„Untersuchungen zur Sonographie neuroendokriner Tumoren des
gastroenteropankreatischen Systems unter Anwendung
von Echosignalverstärkern
und phasen- und amplitudenkodierten Pulsfolgen (CPS)
bei Berücksichtigung der pathoanatomischen Morphologie“**

Zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Anika Kuke
aus Berlin

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. W. Wermke

2. Prof. Dr. med. Y. Dörffel

3. Prof. Dr. med. C. Görg

Datum der Promotion: 19.11.2010

	Seite	
1	Einleitung	6
2	Untersuchungsziel und Fragestellungen	7
3	Patienten und Methoden	8
3.1	Patienten	8
3.2	Vorgehensweise	8
3.3	Diagnosesicherung	9
3.4	Untersuchungstechnik	9
3.4.1	Fundamentale Sonographie	9
3.4.2	Doppler-Sonographie	11
3.4.3	Kontrastmittelsonographie	11
3.5	Statistik	13
4	Ergebnisse	14
4.1	Allgemeine Aussagen	14
4.1.1	Alters- und Geschlechtsverteilung	14
4.2	Lokalisation der neuroendokrinen Primärtumoren	14
4.3	Lokalisation der Metastasen neuroendokriner Tumoren	14
4.3.1	Anzahl der Lebermetastasen	16
4.4	Klassifikation der neuroendokrinen Tumoren	17
4.5	Nachweis der Hormonsekretion bei Patienten mit GEP-NET	18
4.6	Beobachtungszeitraum der Patienten mit neuroendokrinem Tumor	19
4.7	Sonomorphologische Befunde	20
4.7.1	Echogenität der neuroendokrinen Primärtumoren	20
4.7.2	Binnenstruktur und Größe der neuroendokrinen Primärtumoren	20
4.7.3	Echogenität der Leberfiliae neuroendokriner Tumoren	21
4.7.4	Strukturmuster und Randsaumechogenität der Lebermetastasen	22
4.8	Untersuchungen mit Echosignalverstärkern	22
4.8.1	Kontrastverhalten der Primärtumoren	22
4.8.2	Kontrastverhalten der Lebermetastasen	23
5	Diskussion	26
5.1	Historische Aspekte der Beschreibung neuroendokriner Neoplasien	26
5.2	Klassifikation neuroendokriner Tumoren	28
5.2.1	Entitätsbestimmung	28
5.2.2	Staging und grading	29

5.3	Epidemiologie	33
5.4	Ätiologie	37
5.5	Pathologische Anatomie	39
5.5.1	Neuroendokrine Tumoren des Magens	42
5.5.2	Neuroendokrine Tumoren des Duodenums und des oberen Jejunums	44
5.5.2.1	Duodenales Gastrinom	44
5.5.2.2	Duodenales Somatostatinom	44
5.5.2.3	Schlecht differenziertes Karzinom	44
5.5.2.4	Gangliozytisches Paragangliom	45
5.5.3	Neuroendokrine Tumoren des Ileums	45
5.5.4	Neuroendokrine Tumoren der Appendix	46
5.5.5	Neuroendokrine Tumoren des Kolons und des Rektums	47
5.5.6	Neuroendokrine Pankreastumoren (PET)	48
5.6	Pathophysiologische und klinische Besonderheiten	53
5.6.1	Neuroendokrine Tumoren des Magens	54
5.6.2	Neuroendokrine Tumoren des Duodenums und des oberen Jejunums	56
5.6.3	Karzinoid-Syndrom	57
5.6.4	Neuroendokrine Tumoren des Ileums	60
5.6.5	Neuroendokrine Tumoren der Appendix	61
5.6.6	Neuroendokrine Tumoren des Kolons und Rektums	62
5.6.7	Neuroendokrine Tumoren des Pankreas	62
5.6.7.1	Insulinom	63
5.6.7.2	Seltene neuroendokrine Pankreastumoren	64
5.7	Diagnostik neuroendokriner Tumoren des gastroenteropankreatischen Systems	67
5.7.1	Laborchemische Befunde	68
5.7.2	Sonographische Diagnostik neuroendokriner Tumoren	72
5.7.2.1	Grauwertbild	72
5.7.2.2	Doppler-Sonographie	73
5.7.2.3	Kontrastmittelsonographie	74
5.7.2.3.1	Physikalische Grundlagen	74
5.7.2.3.2	Echosignalverstärker	75
5.7.2.4	Primärtumoren	76
5.7.2.4.1	Neuroendokrine Magentumoren	76

5.7.2.4.2	Neuroendokrine Duodenaltumoren	76
5.7.2.4.3	Neuroendokrine Tumoren des Ileums und Jejunums	77
5.7.2.4.4	Neuroendokrine Tumoren der Appendix, des Kolons und des Rektums	78
5.7.2.4.5	Neuroendokrine Tumoren des Pankreas	80
5.7.2.5	Lebermetastasen	88
5.7.2.5.1	Kontrastierungsphasen der Leber	91
5.7.2.5.2	Kontrastierungsverlauf von Leberfiliae neuroendokriner Tumoren	93
5.7.2.5.3	Auswirkung arteriovenöser Fisteln auf die Kontrastierung von Leberfiliae	96
5.7.2.5.4	Differenzialdiagnosen von Leberfiliae neuroendokriner Tumoren	99
5.8	Fehlerdiskussion	101
6	Schlussfolgerungen für die Praxis	102
7	Zusammenfassung	106
8	Abkürzungsverzeichnis	107
9	Abbildungsverzeichnis	111
10	Tabellenverzeichnis	115
11	Literaturverzeichnis	117

Anhang

1.	Danksagung	128
2.	Eidesstattliche Erklärung	129
3.	Lebenslauf	130

1. Einleitung

Der Terminus „neuroendokriner Tumor“ (NET) spiegelt Eigenschaften spezifischer Neoplasien wieder, die einerseits Ähnlichkeiten mit Nerven- (Neuronen), andererseits hormonproduzierenden (endokrinen) Zellen besitzen. Es handelt sich um seltene Gebilde, deren Ursprung zu 70% das gastroenteropankreatische System (GEP-NET) ist (Hemminki & Li 2001, Modlin et al. 2003, 2005). Einige der im biologischen Verhalten und Prognose sehr unterschiedlich vorkommenden Neoplasien sezernieren Hormone und/oder Neurotransmitter (Hamilton & Aaltonen 2000, Solcia, Klöppel & Sobin 2000, Hemminki & Li 2001, DeLellis et al. 2004). Die Krankheitsbilder werden durch deren Wirkung geprägt. Obwohl nur 4–10% der Betroffenen über das klassische Karzinoid-Syndrom klagen, bezieht man mancherorts in die Differenzialdiagnostik der GEP-NET oft nur solche mit Flush-Symptomatik und Diarrhoe ein, während Tumoren ohne oder mit geringer Symptomatik kaum Berücksichtigung finden (Soga 2003).

Die durch Hormonsekretion verursachten Symptome der GEP-NET entscheiden über die Klassifizierung als funktionelles (FNET) oder nichtfunktionelles Neoplasma (NNET) (Plöckinger & Wiedenmann 2005). Die Mehrzahl sind nichtfunktioneller Art (Chang et al. 2007, Halfdanarson et al. 2008). Sie fallen erst durch verdrängendes Wachstum des Primärtumors oder zufällig entdeckte Leberfiliae auf. Eine um Jahre verzögerte Diagnosestellung ist daher eher die Regel als die Ausnahme. Um die Behandlung frühzeitig und mit guten Erfolgsaussichten einleiten zu können, verlangen moderne Therapieoptionen jedoch nach diagnostischen Methoden mit hoher Treffsicherheit.

Die Inzidenz neuroendokriner Tumoren wird mit 0,5-2 Fällen pro 100.000 Menschen pro Jahr angegeben. Sie ist in den letzten 25 Jahren gestiegen (Modlin et al. 2008). Diese Zunahme kann auf neue immundiagnostische Methoden, partiell aber auch auf den Einsatz der Sonographie zurückgeführt werden (Rickes et al. 2004, Mörk et al. 2007, Dörffel & Wermke 2008, 2009). Noch heute berichten Patienten darüber, dass wiederholt alle modernen Schnittbildverfahren und selbst eine transkutane Gewebentnahme ohne eindeutige Diagnose blieben und die die Prognose bestimmende Zeit bis zum therapeutischen Vorgehen verstrich, bis endlich eine Ursache der mit neuroendokrinen Tumoren versehenen Symptome ermittelt wurde.

Die mikroskopische Diagnosesicherung der NET ist notwendig für die Therapie. Ist sie nur transkutan als gezielte Biopsie kleiner Tumoren im Mesenterium oder Retroperitoneum zu erreichen, erweist sich diese Vorgehensweise oft als schwierig, riskant, manchmal unmöglich. Deshalb besitzt die Diagnostik durch bildgebende Verfahren für die operative Planung einen hohen Stellenwert, insbesondere für die Erkennung oder den Ausschluss der Lebermetastasierung.

2. Untersuchungsziel und Fragestellungen

Die Bedeutung der kontrastmittelgestützten Sonographie unter Verwendung phasen- und amplitudenmodellierter Pulswellen (contrast pulse sequencing, CPS) im Auffinden und in der Charakterisierung der GEP-NET anhand eines größeren Patientengutes wurde außerhalb der Arbeitsgruppe der Charité um Wermke und Dörffel bisher nicht untersucht bzw. publiziert.

Deshalb ist es das **Untersuchungsziel**, sonographische Kriterien für die Detektion dieser Tumoren herauszuarbeiten und damit verbundene Auffälligkeiten hinsichtlich ihrer diagnostischen Relevanz in einem größeren Kollektiv zu überprüfen. Dazu sind strukturelle Eigenarten histologisch gesicherter NET, deren sonographischen Erscheinungsbilder, Doppler-sonographisch erfassbare hämodynamische Kriterien und ihr Kontrastierungsverhalten unter CPS-Anwendung zu beschreiben.

Zur Charakterisierung der Patienten, der gezielten Suche nach neuroendokrinen Tumoren und ihrer hepatischen Metastasierung sowie der Beschreibung ihrer Sonomorphologie und des Kontrastierungsverhaltens sollen folgende **Fragen** beantwortet werden:

1. Welches sind die pathoanatomischen Besonderheiten von neuroendokrinen Tumoren?
2. Welche GEP-NET-Entitäten und -lokalisationen treten im Patientengut auf?
3. Wie stellt sich ein GEP-NET im Grauwertbild dar; was sind charakteristische sonomorphologische Kriterien am Primärtumor oder an den Leberfiliae?
4. Existieren sonographisch erfassbare Besonderheiten unter Berücksichtigung der histopathologischen Klassifikation der GEP-NET?
5. Wie verhalten sich GEP-NET und ihre Metastasen nach intravenöser Injektion eines Echo-signalverstärkers?
6. Was sind die pathomorphologisch-angioarchitektonischen Ursachen für das Kontrastierungsverhalten von GEP-NET?
7. Welche Möglichkeiten einer Fehlinterpretation existieren in der Kontrastmittelsonographie der GEP-NET und ihrer Leberfiliae im Vergleich zu anderen soliden Neoplasien?

Da es sich um eine Untersuchung der morphologischen Besonderheiten neuroendokriner Neoplasien handelt, ist diese Dissertationsschrift mit einer großen Anzahl pathomorphologischer und sonographischer Abbildungen versehen worden.

3. Patienten und Methoden

3.1 Patienten

Das Patientengut rekrutiert sich aus 2 Kliniken des Universitätsklinikums Charité am Standort Berlin-Mitte (Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie; Medizinische Poliklinik). In beiden Einrichtungen wurden in der Zeit vom 1. Januar 2003 – 31. Dezember 2008 von 2 Untersuchern mit 30- bzw. 20jähriger Erfahrung in der Ultraschalldiagnostik in einer prospektiven Studie die Sonomorphologie und das Kontrastverhalten von 90 Patienten mit histologisch gesicherten GEP-NET beurteilt (Univ.-Prof. Dr. W. Wermke, Prof. Dr. Y. Dörffel).

Die Patienten kamen bevorzugt aus Krankenhäusern und Arztpraxen der Stadt Berlin, sowie aus anderen Regionen der Bundesrepublik Deutschland. Die Sonographiezuweisung erfolgte unter dem Wunsch nach der Diagnose klinischer Beschwerden, eines „unklaren Leberherdes“ oder der Bitte um eine „zweite Meinung“ zur zuvor gestellten Diagnose eines GEP-NET oder dem geäußertem Verdacht darauf (fundamentaler Ultraschall, CT bzw. MRT bei niedergelassenen Ärzten).

In den Fällen mit primär sonographisch nicht erkanntem oder aufgrund des Ergebnisses einer anderen Untersuchungsmethode primär diagnostizierten NET erfolgte unter Kenntnis der Befundlokalisation eine zweite sonographische Tumorsuche. Da in 82% aller 90 Fälle Leberfiliae vorhanden waren, mussten mehr als 500 Raumforderungen in ihrer Sonomorphologie und im Kontrastverhalten ausgewertet werden.

3.2 Vorgehensweise

Die Beantwortung der Fragen erfolgte anhand einer prospektiven Studie. Zur Datenerfassung wurden alle Befunddokumentationen der Krankenakten von ambulant und stationär behandelten Patienten mit der Enddiagnose eines NET und die dazugehörigen Sonogramme der in den Ultraschallabteilungen oben genannter Klinik bzw. Poliklinik durchgeführten Untersuchungen durchgesehen.

Ausgewertet wurden Ergebnisse mit Aussagen zur Beschreibung der Tumormorphologie unabhängig davon, ob sie sofort im ersten sonographischen Untersuchungsgang oder in Folgesonographien nach Kenntnis der Primärtumordiagnose erzielt wurden.

Die einheitliche Beschreibung morphologischer und hämodynamischer Kriterien ist garantiert, weil alle Fälle nach Festlegung der Untersuchungsprotokolle ausschließlich von den gleichen Ärzten sonographiert wurden. Beide beurteilten gemeinsam die Filme der Kontrastmittelsonographie jedes Patienten. Sie legten sich in der Artdiagnose unter Berücksichtigung von Grauwertbild, gepulstem Doppler, Farb- oder Power-Doppler und dem An- und Abflutungsverhalten in der Kon-

trastmittelsonographie (CEUS) fest. Diese sonographischen Modi standen stets am Anfang des diagnostischen Vorgehens. Da die Untersucher erfahrene Gastroenterologen sind, ist es selbstverständlich, dass klinische Aspekte und Laborbefunde Einfluss auf die Tumorzuordnung hatten.

3.3 Diagnosesicherung

In dieser Studie liegen von allen Patienten histologische Diagnosen vor, die auf einer sonographisch gezielten Biopsie oder dem mikroskopischen Befund eines operativen Resektates basieren. Die histopathologische Zuordnung der Primärtumoren basiert auf der WHO-Klassifikation (Tabellen 7, 8, 18, 19). Zum Auffinden der Primärtumoren wurden je nach Lokalisation zusätzlich zu den sonographischen Modi folgende bildgebende Verfahren genutzt:

- gastrointestinale Endoskopie (Gastroduodenoskopie, Koloskopie, Rektoskopie),
- Endosonographie des Gastrointestinaltraktes und des Pankreas (EUS),
- Kapselendoskopie des Gastrointestinaltraktes,
- endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP),
- Magnetresonanztomographie (MRT),
- Magnetresonanzcholangiopankreatographie (MRCP),
- Computertomographie (CT),
- Positionsemissionstomographie (PET),
- Somatostatinrezeptorzintigraphie (SRS),
- Bronchoskopie.

3.4 Untersuchungstechnik

Von den sonographischen Verfahren wählte man zunächst das fundamentale Grauwertbild, danach den Farb- oder Power-Doppler, bei gut erkennbaren Tumorgefäßen den gepulsten Doppler aus (Acuson Sequoia 512, Firma Siemens; HDI 5000, Firma Philips). Die Beurteilung des Kontrastierungsablaufes erfolgte ausschließlich unter Anwendung amplituden- und phasenkodierter Pulsfolgen. Dazu kamen zwei Hochleistungsgeräte gleicher Bauart mit konvexen 2–5 MHz-Schallwandlern zur Anwendung (Acuson Sequoia 512, Firma Siemens).

3.4.1 Fundamentale Sonographie

Im Grauwertbild-Modus wurde zunächst in der Leber nach soliden oder komplex strukturierten Raumforderungen gefahndet. Danach erfolgte die Tumorsuche im Pankreas sowie im Gastrointestinaltrakt von der Kardiaregion bis hin zum Rektum. Wurde in der Erstsonographie zunächst keine Neoplasie erkannt, durch die Endosonographie, Endoskopie einschließlich Kapselendoskopie, CT,

MRT, PET-CT oder Somatostatinrezeptorzintigraphie jedoch eine Raumforderung im Gastrointestinaltrakt bzw. Pankreas beschrieben, folgten stets transkutane Sonographien zur Reproduzierbarkeit der Befunde. Fiel der sonographische Nachweis positiv aus (transkutane Sonographie oder Endosonographie), erfolgte die Beschreibung nach der

- Anzahl von Läsionen
- Herdechogenität,
- Homogenität/Heterogenität der Tumorstruktur,
- Abgrenzbarkeit der Neoplasien,
- Anwesenheit von Kalzifikationen und Nekrosen (im Kontrastmodus) und dem
- Vorhandensein eines Randsaumes um Primärtumoren und/oder um die Leberfiliae.

Das **Reflexverhalten** definierte man im Vergleich zum umliegenden Gewebe (Darm, Pankreas, Leberparenchym) als

- *echoärmer*,
- *isoechogen*,
- *echoreicher* oder
- *komplex*.

Die Echogenitätsbeurteilung basierte auf dem fundamentalen Grauwertsonogramm und auf Bildeigenschaften nach der Kontrastmittelinjektion (s.u.). Da liquifizierte Anteile im Grauwertbild oftmals nicht vom vitalen Echomuster des NET zu unterscheiden sind, wurde zusätzlich das Kontrastmittelsonogramm während der kapillären Phase bewertet. Waren liquide (zystische, nekrotische oder eingeblutete) Anteile auszumachen, wurde eine Läsion als komplex interpretiert.

In der Beurteilung der **Binnenstruktur** von Leberfiliae wurde je nach

- *homogen* oder
- *heterogen* verteilten Gewebsechos unterschieden.

Der Beschreibung der **Abgrenzbarkeit** dienten die Adjektive

- *scharf* (abrunder Impedanzsprung zwischen Neoplasma und Umgebung) oder
- *unscharf* (kaum erkennbarer Unterschied der Tumorgrenzen zur Umgebung).

Existierte eine peritumorale Grenzzone, die sich in der Reflexamplitude sowohl vom Neoplasma als auch vom umgebenden Ursprungsgewebe unterschied, war ein peritumorales Randsaum zu benennen, der echoärmer oder reflexreicher ausfallen konnte. Im Falle eines perifokalen echoarm-ödematösen Saums wurde eine solche Zone als „Halo“ bezeichnet.

3.4.2 Doppler-Sonographie

Fielen mit dem Farb-Doppler intratumorale oder am Rand der Primärtumoren bzw. ihrer Filiae gelegene Gefäße auf, dienten Doppler-sonographische Untersuchungen dem Zweck, sich auf das zu erwartende Kontrastierungsverhalten einzustellen. Die Geräteparameter wurden so gewählt, dass mit niedrigem Wandfilter und geringer Pulsrepetitionsfrequenz (PRF) zunächst Venen dargestellt wurden. Die Suche nach Arterien erfolgte danach unter kontinuierlicher Anhebung der PRF. Mit dem gepulsten Doppler wurde darin der Widerstandswert (RI) ermittelt. Quotienten unter 0,5 bewerteten die Untersucher als Hinweis für die Existenz von bei NET öfters anzutreffenden arteriovenösen Fisteln (Abbildung 1, 2).

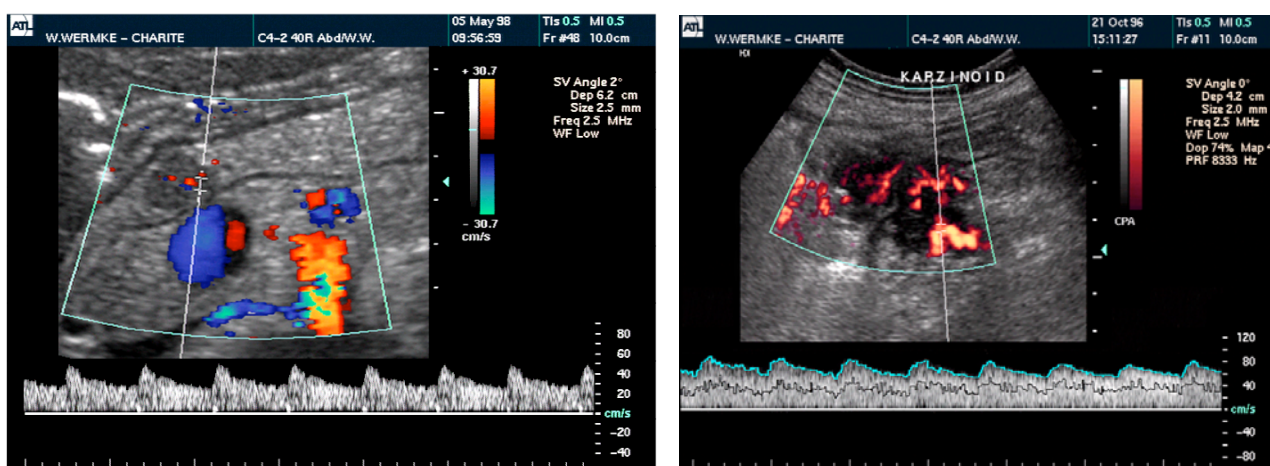


Abb. 1: Insulinomarterien, pelottierter D. Wirsungianus. **Abb. 2:** Arterien eines Ileumkarzinoids. Tumorfistel typische Spektralkurven mit hohem enddiastolischem Fluss (= geringer Strömungswiderstand).

3.4.3 Kontrastmittelsonographie

Für signalverstärkte Sonographien wurden von Wermke erstellte und in der Praxis bewährte Protokolle zur Parameterwahl berücksichtigt (Wermke & Gassmann 1998, Wermke 2006). Das Ziel der langen Detektion oszillierender Mikroblasen ist derzeit nur durch die Wahl geringer mechanischer Indices (MI) erreichbar. Um zu garantieren, dass Mikrobläschen in der Insonationsebene optimal oszillieren und nicht frühzeitig durch hohe Schallenergie zerplatzen, wählte man am Untersuchungsgerät die niedrigsten Werte des mechanischen Indexes (MI=0,21). Die im Acuson-Gerät zur Verfügung stehende CPS-Technologie gestattet dabei eine hochsensitive Registrierung des Verhaltens der Mikroblasen. Die Analyse des Signalverlaufes startete mit der intravenösen Bolus-Applikation von SonoVue® (Bracco, Mailand) in einem vom Patientengewicht abhängigen Volumen von 0,5–2 ml (im Mittel 0,02 ml/kg Körpergewicht). Unter Verwendung von CPS injiziert man für Leberläsionen 0,8–2 ml, für die Untersuchung von Darm und Pankreas ca. 0,7–1,0 ml SonoVue®. Höhere Volumina sind kaum von Nutzen, weil NET sehr gefäßreich sind und durch hohe Kontrastmittelvolumina Artefakte entstehen, die die Tumordetektion erschweren. Die Injek-

tionslösung ist stets frisch aufgeschüttelt schnell via Flexüle in eine Ellenbogenvene appliziert worden. Dadurch war zu gewährleisten, dass sich die Mikroblasensuspension bolusartig ausbreitet, ohne unnötigen Scherkräften ausgesetzt zu sein. Auf eine andernorts übliche, dem Bolus folgende Kochsalzinjektion verzichteten die Untersucher, weil Wermke dafür keinen relevanten Nutzen für die Diagnosestellung sieht. Während der Sonographie blieben die vor der Bolusinjektion gewählten Geräteparameter unverändert. Die Fokuszone hatte man stets distal der zu untersuchenden Raumforderung positioniert. Der Kontrastierungsverlauf wurde in der ersten Minute komplett aufgezeichnet. Um möglichst lange eine hohe Mikroblasenkonzentration aufrecht zu erhalten, wählte man danach einen getriggerten Untersuchungsmodus mit längeren Insonationspausen. Wermke empfiehlt für die Leberuntersuchung alle 60 Sekunden eine Registrierung des Signalverhaltens für wenige Augenblicke (3–5 Sekunden) über einen Untersuchungszeitraum von 10 Minuten (2006). Die Untersuchungsdauer des Kontrastierungsverhaltens für den Darm und das Pankreas kann auf 2 min begrenzt werden.

Die zeitliche Zuordnung der Leberkontrastierungsphasen beginnt mit Bolusinjektion des Kontrastmittels in eine Armvene. Aufgrund der dualen Leberperfusion wurden folgende Kontrastierungsphasen definiert: **1. früharterielle Phase** (5–15 s p.i.), **2. arterielle Phase** (16–20 s p.i.), **3. kapilläre Phase** (21–25 s p.i.), **4. portale Phase** (25–120 s p.i.) und **5. späte Phase** (>121 s p.i.). Die Untersucher modifizierten diese Phasen in Anlehnung an die von Wermke und Gassmann 1998 publizierten Intervalle der Leberkontrastierung. Die Anpassung war notwendig, weil die 1998 beschriebenen Zeitintervalle unter Einsatz der 2. Harmonischen Bildgebung bei hohem mechanischen Index und Verwendung eines andersartigen Kontrastmittels erfolgten. Aus dem Grauwertbild wählten die sonographierenden Ärzte die Schnittfläche der Hepar mit einer gut beurteilbaren Raumforderung aus. Zu den Auswahlkriterien zählten die Abgrenzbarkeit, eine während der Atemexkursionen möglichst störungsfreie Abbildung sowie eine Schallwandler nahe Lage. An dieser „Referenzmetastase“ wurden nach Bolusinjektion

- der Zeitraum bis zum Auftreten der ersten in der Läsion auftretenden Mikroblasen,
- die Kontrastierungsrichtung der Filia differenziert nach dem
 - a. Beginn des Mikroblaseneinstroms am Tumorrand (zentripetal),
 - b. Beginn des Mikroblaseneinstroms im Herdzentrum (zentrifugal) oder
 - c. diffusen Einstrom innerhalb der gesamten Läsion (global),
- die Mikroblasenverteilung innerhalb der Läsion (homogen, heterogen) und
- der Signalintensitätswandel der „Referenzmetastase“, d.h. der Beginn des Signalabfalles innerhalb der Filia in Vergleich zum umgebenden Lebergewebe erfasst.

Jede Kontrastmittelsonographie beendeten die Untersucher mit der abrupten Steigerung des mechanischen Indexes auf den Maximalwert. Diese Vorgehensweise ist nach Wermke hilfreich zur Differenzierung von Blutgefäßen hoher oder geringer Flussgeschwindigkeiten sowie zur Kontrastanhebung zwischen dem Leber- Pankreas- und Darmgewebe und einer dort eventuell vorhandenen Neoplasie (2006).

Bei wenigen Patienten musste die Kontrastmitteluntersuchung nach erneuter Bolusinjektion wiederholt werden (Häufigkeit: 3 %). Zur Vermeidung von Artefakten hat man dann oft nur 0,8–1,5 ml SonoVue® injiziert. Erwies sich eine Wiederholungsuntersuchung als notwendig, erfolgte sie frühestens 10 Minuten nach der ersten Injektion und nach Zerstörung der Mikroblasen mittels permanenter Schalleinwirkung unter hohem mechanischen Index auf die Herzhöhlen oder die Aorta abdominalis.

3.5 Statistik

Zur Erstellung einer Datenbank (Excel, Microsoft) wurden alle schriftlichen Befunddokumentationen der Krankenakten von ambulant (Medizinische Poliklinik, Universitätsklinikum Charité, Mitte) und stationär (Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Universitätsklinikum Charité, Mitte) behandelten Patienten mit der Enddiagnose eines NET und die dazugehörigen Sonogramme der in den Ultraschallabteilungen der oben genannten Klinik bzw. Poliklinik durchgeführten Untersuchungen durchgesehen.

In der statistischen Aufarbeitung fanden nur Merkmale bzw. Daten Berücksichtigung, die eindeutig erwähnt, bzw. auf den gespeicherten Untersuchungsfilmern oder den Akten beigefügten Bildern sicher zu beurteilen waren. Die Berechnungen erfolgten mit dem Programmpaket SPSS (Version 12).

Für den Vergleich der Daten innerhalb verschiedener Gruppen ist der t-Test für unabhängige Stichproben herangezogen worden. Beobachtete Merkmale wurden hinsichtlich ihrer Verteilung mittels Chi-Quadrat-Test überprüft. Als Werte des Signifikanzniveaus wurden Irrtumswahrscheinlichkeiten definiert:

- $p \geq 0,05$ nicht signifikant,
- $p < 0,05$ signifikant,
- $p < 0,001$ hoch signifikant.

4 Ergebnisse

4.1 Allgemeine Aussagen

4.1.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

Ausgewertet wurden die Daten von 90 Patienten mit histologisch gesicherten GEP-NET. 54mal waren Frauen betroffen (60%), 36mal Männer (40%). Das Durchschnittsalter aller Betroffenen betrug 57,3 Jahre, die Altersspanne 22–84 Jahre (Tabelle 1). In einem Fall ergab die Diagnostik beim gleichen Patienten sowohl ein benignes Insulinom als auch ein 4 cm großes neuroendokrines Karzinom im Mediastinum geringer Differenzierung. Statistische Angaben beziehen sich je nach ausgewerteter Bezugsgröße entweder auf die 90 Patienten oder die 91 Primärtumoren.

Tab. 1: Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten mit GEP-NET (n=90)

	Anzahl	Durchschnittsalter [a]	Altersspanne [a]
Männer	36	58,2	22–78
Frauen	54	56,4	31–84
gesamt	90	57,3	22–84

4.2 Lokalisation der neuroendokrinen Primärtumoren

In 40 Fällen befand sich der Primärtumor im Vordarm (44,4 %; 28mal Pankreas, 6mal Lunge, 3mal Duodenum, 2mal Magen, 1mal Mediastinum), bei 48 Betroffenen im Mitteldarm (53,3 %; 37mal Dünndarm, 6mal Appendix, 3mal Kolon, 1mal Leber, 1mal Hoden). Bei 2 Patienten (2,3%) wuchs der Tumor im Enddarm (Rektum, Tabelle 2).

Tab. 2: Phylogenetischer Ursprung der neuroendokrinen Primärtumoren (n=90)

Lokalisation des Primärtumors	Patienten	
	n	%
Vorderdarm	40	44,4
Mitteldarm	48	53,3
Enddarm	2	2,3
gesamt	90	100

NET wachsen damit signifikant am häufigsten im Mitteldarm (53,3%), geschlechtsunabhängig insbesondere im Jejunum oder Ileum (41,1%, Tabelle 3). An zweiter Stelle war der Vorderdarm betroffen (44,4%), hier besonders das Pankreas (31,1%; nicht signifikanter Geschlechtsunterschied) (s. Gliederungspunkt 2, Frage 2).

Tab. 3: Organspezifischer Ursprung der neuroendokrinen Primärtumoren (n=90)

Tumorlokalisation	Frauen		Männer		gesamt	
	n	%	n	%	n	%
Jejunum/Ileum	22	40,7	15	41,5	37	41,1
Pankreas	18	33,3	10	27,7	28	31,1
Appendix	4	7,4	2	5,6	6	6,6
Lunge	6	11,1	-		6	6,6
Duodenum	2	3,7	1	2,8	3	3,3
Kolon/Zökum	1	1,9	2	5,6	3	3,3
Magen	-		2	5,6	2	2,2
Rektum	1	1,9	1	2,8	2	2,2
Leber	-		1	2,8	1	1,1
Hoden	-		1	2,8	1	1,1
Mediastinum	-		1	2,8	1	1,1
gesamt	54	100	36	100	90	100

4.3 Lokalisation der Metastasen neuroendokriner Tumoren

Filiae befanden sich hochsignifikant am häufigsten in der Leber (81,1%) und in den regionalen Lymphknoten (55,5%), gefolgt von Metastasen im Peritoneum (16,7%), Pankreas (12,2 %) und in den Knochen (11,1%, Tabelle 4). 81,1% aller Patienten mit einem GEP-NET hatten Leberfiliae. Bleiben die 12 Fälle mit histologisch als „hoch differenzierter neuroendokriner Tumor“ eingestuft Neoplasien unberücksichtigt, zeigten 93,6% aller Patienten mit neuroendokrinen Karzinom Absiedelungen in der Hepar (73/78).

Leberfiliae waren unter Berücksichtigung der Lokalisation des Primärtumors bei 89,2% der Patienten mit neuroendokrinen Karzinom des Dünndarms (33/37), 67,9% der Fälle mit neuroendokrinen Karzinom des Pankreas (19/28) und bei allen Patienten mit einem neuroendokrinen Lungen- bzw. Mediastinal-Karzinom anzutreffen (s. Gliederungspunkt 2, Fragen 1, 2) (Tabelle 5).

Tab. 4: Metastasierungsorte in Abhängigkeit vom phylogenetischen Tumorursprung (n=90)

Filiaenachweis	NET-Ursprung							
	Vorderdarm (n=40)		Mitteldarm (n=48)		Enddarm (n=2)		gesamt (n=90)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Leber	28	70,0	43	89,6	2	100	73	81,1
Lymphknoten	25	62,5	24	50,0	1	50,0	50	55,5
Pankreas	8	20,0	3	6,3	-	-	11	12,2
Knochen	8	20,0	2	4,2	-	-	10	11,1
Lunge	1	2,5	2	4,2	-	-	3	3,3
Kolon	1	2,5	-	-	-	-	1	1,1
Niere	1	2,5	3	6,3	-	-	4	4,4
Magen	1	2,5	-	-	-	-	1	1,1
Diaphragma	1	2,5	1	2,1	-	-	2	2,2
Peritoneum	2	5,0	13	27,1	-	-	15	16,7
Pleura	1	2,5	-	-	-	-	1	1,1
Perikard	1	2,5	-	-	-	-	1	1,1
Jejunum/Ileum	-	-	6	12,5	-	-	6	6,7
Zökum	-	-	2	4,2	-	-	2	2,2
Dünndarm	-	-	1	2,1	-	-	1	1,1
Mediastinum	-	-	1	2,1	-	-	1	1,1

Tab. 5: Lebermetastasennachweis bei Patienten mit neuroendokrinen Tumoren (n=90)

histologische Diagnose	Patientenanzahl	davon mit Filiae	
	n	n	%
NET des Jejunum/Ileum	37	33	89,2
NET des Pankreas	28	19	67,9
NET von Lunge/Mediastinum	7	7	100
andere	18	14	77,8
gesamt	90	73	81,1

4.3.1 Anzahl der Lebermetastasen

Aus den Ultraschallschnittbildern wurden 510 Leberfiliae hinsichtlich ihrer Sonomorphologie ausgewertet. Der Tabelle 6 sind Angaben über die Metastasen unter Berücksichtigung der Lokalisation der Primärtumoren zu entnehmen.

Tab. 6: Anzahl in ihrer Sonomorphologie beurteilter Lebermetastasen in Abhängigkeit von der Lokalisation des Primärtumors (n=510)

Lokalisation des NET-Primärtumors	Anzahl beurteilter Leberfiliae
Ileum/Jejunum	236
Pankreas	158
Appendix	29
Lunge	24
Kolon	24
Hoden	12
Duodenum	11
Magen	8
Rektum	4
Mediastinum	3
Leber	1

4.4 Klassifikation der neuroendokrinen Tumoren

Von allen GEP-NET liegen histologische Aussagen unter Berücksichtigung der WHO-Klassifikation vor (Tabelle 7). Zur Identifizierung erfolgten in allen Fällen immunhistochemische Untersuchungen. 71 Patienten wurden operiert. Waren Filiae vorhanden, entsprach das NET einem Karzinom. 77,8% der 90 NET-Patienten hatten ein hoch differenziertes Karzinom. In 12 Fällen beschrieb der Pathologe eine als gutartig bewertete, hoch differenzierte Neoplasie (13,3%). Bei 8 Patienten lag ein niedrig differenziertes Karzinom vor (8,9%). 74 Patienten hatten Filiae im Abdominaltrakt (82,2%), darunter alle Fälle mit niedrig differenzierten Karzinomen und 94,3% der Patienten mit hoch differenzieren Malignomen.

Tab. 7: Histologische Diagnose bei NET-Patienten (n=90)

histologische Diagnose		Patientenanzahl		davon mit Filiae	
		n	%	n	%
1a	gut differenzierter NET	12	13,3	-	
1b	gut differenziertes Karzinom	70	77,8	66	94,3
2	wenig differenziertes Karzinom	8	8,9	8	100
gesamt		90	100	74	82,2

Wenig differenzierte Karzinome kamen nur im Pankreas und im Kolon, in der Lunge bzw. im Mediastinum vor (Tabelle 8). Gut differenzierte NET befanden sich am häufigsten in der Bauchspei-

cheldrüse (66,7%). 42,8% der gut differenzierten Karzinome hatten den Ursprung im Ileum; dagegen nur 24,3% im Pankreas (hoch signifikanter Unterschied) (s. Gliederungspunkt 2, Fragen 1, 2).

Tab. 8: Histologische Diagnose entsprechend der WHO-Klassifikation bei Patienten mit NET unter Berücksichtigung der Lokalisation des Primärtumors (n=90)

Tumorlokalisation	WHO-Klassifikation						gesamt	
	1a		1b		2		n	%
	n	%	n	%	n	%		
Jejunum	-		5	7,1	-		5	5,5
Ileum	2	16,7	30	42,8	-		32	35,5
Pankreas	8	66,7	17	24,3	3	37,5	28	31,1
Appendix	-		6	8,6	-		6	6,7
Lunge	-		4	5,7	2	25,0	6	6,7
Duodenum	1	8,3	2	2,9	-		3	3,3
Kolon	-		1	1,4	2	25,0	3	3,3
Magen	-		2	2,9	-		2	2,2
Rektum	-		2	2,9	-		2	2,2
Leber	1	8,3	-		-		1	1,1
Hoden	-		1	1,4	-		1	1,1
Mediastinum	-		-		1	12,5	1	1,1
gesamt	12	13,3	70	77,8	8	8,9	90	100

4.5 Nachweis der Hormonsekretion bei Patienten mit GEP-NET

In 64,4% der Patienten mit NET war laborchemisch im Blut und Urin keine Hormonsekretion nachzuweisen (58/90), d.h. in fast zwei Dritteln handelte es sich um Fälle mit nichtfunktioneller Neoplasie (Tabelle 9). 8 der 90 Patienten zeigten das Vollbild eines klassischen Karzinoid-Syndroms (8,9%).

Tab. 9: Laborchemischer Hormonnachweis bei Patienten mit NET (n=90)

laborchemischer Hormonnachweis	Anzahl der Patienten	
	n	%
positiv (= funktioneller NET)	32	35,6
negativ (= nichtfunktioneller NET)	58	64,4
gesamt	90	100

4.6 Beobachtungszeitraum der Patienten mit neuroendokrinem Tumor

Der klinische Verlauf von 37,8% aller Patienten war länger als 5 Jahre zu verfolgen; darunter mehr als 40% der Fälle mit Dünndarm- oder Pankreas-NET. Bei 42,2% der Betroffenen lag der Beobachtungszeitraum zwischen mehr als einem und weniger als 5 Jahren (Tabelle 10).

Tab. 10: Verlaufsbeobachtungen (Jahre) bei Patienten mit NET (n=90)

Tumorlokalisation	Dauer der Verlaufsbeobachtungen [a]						
	> 5		>1 – ≤5		≤1		gesamt
	n	%	n	%	n	%	n
Jejunum/Ileum	16	43,2	11	29,7	10	27,1	37
Pankreas	12	42,8	11	39,3	5	17,9	28
Appendix	4	66,7	2	33,3	-		6
Lunge	-		4	66,7	2	33,3	6
Duodenum	2	66,7	1	33,3	-		3
Kolon	-		2	66,7	1	33,3	3
Magen	-		2	100	-		2
Rektum	-		2	100	-		2
Leber	-		1	100	-		1
Hoden	-		1	100	-		1
Mediastinum	-		1	100	-		1
gesamt	34	37,8	38	42,2	18	20,0	90

4.7. Sonomorphologische Befunde

4.7.1 Echogenität der neuroendokrinen Primärtumoren

87,8 % aller Primärtumoren waren sonographisch beurteilbar (abdominelle Sonographie oder Endosonographie). Die meisten GEP-NET erschienen im Sonogramm echoarm (50,6%) bzw. komplex strukturiert (35,4%). Tumoren des Dünndarms waren überwiegend komplexer (60,6%) oder echoarmer Natur (30,3%, Tabelle 11) (s. Gliederungspunkt 2, Frage 3).

Tab. 11: Echogenität sonographisch darstellbarer neuroendokriner Primärtumoren (n=79)*

Lokalisation	gesamt	beurteilbar		isoechogen		echoarm		echoreich		komplex	
	n	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Jejunum/Ileum	37	33	89,2	2	6,1	10	30,3	1	3,0	20	60,6
Pankreas	28	28	100	-		20	71,4	4	14,3	4	14,3
Lunge	6	-		-		-		-		-	
Appendix	6	6	100	1	16,7	4	66,6	1	16,7	-	
Duodenum	3	3	100	-		1	33,3	-		2	66,7
Kolon	3	3	100	1	33,3	2	66,7	-		-	
Magen	2	2	100	-		2	100	-		-	
Rektum	2	2	100	-		-		1	50,0	1	50,0
Leber	1	1	100	-		-		-		1	100
Hoden	1	1	100	-		1	100	-		-	
Mediastinum	1	-		-		-		-		-	
gesamt	90	79	87,8	4	5,1	40	50,6	7	8,9	28	35,4

* Befunde der abdominalen oder endoskopischen Sonographie

4.7.2 Binnenstruktur und Größe der neuroendokrinen Primärtumoren

Aus Tabelle 12 sind das Strukturmuster und die Grenzwerte der Größen aller sonographisch dargestellten neuroendokrinen Primärtumoren ablesbar. Das kleinste Neoplasma war ein 12 mm großes Insulinom; die größte Läsion ein teilnekrotisches Ileumkarzinoid (Durchmesser: 24 cm). Etwa zwei Drittel aller Tumoren im Dünndarm und in der Bauchspeicheldrüse zeigen ein heterogenes Strukturmuster (69,7% bzw. 64,3%). 27,8% der Primärtumoren waren teilliquide (liquifizierte Nekrosen, Blutung, zystische Degeneration); 13,9% verkalkt (22/79) (s. Gliederungspunkt 2, Frage 3).

Tab. 12: Binnenstruktur und Durchmesserspannweite der sonographisch darstellbaren Primärtumoren (n=79)*

Tumorlokalisation	Anzahl n	homogen		Binnenstrukturmuster				Durchmesser (range) [cm]		
		n	%	gesamt		heterogen teilliquide			Kalk	
		n	%	n	%	n	%	n	%	
Jejunum/Ileum	33	10	30,3	23	69,7	11	33,3	5	15,2	1,4–24
Pankreas	28	10	35,7	18	64,3	7	25	5	15,2	1,2–21
Appendix	6	3	50	3	50	-	-	-	-	1,5–2
Duodenum	3	1	33,3	2	66,7	1	33,3	-	-	1,5–4
Kolon	3	-	-	3	100	-	-	1	33,3	3-11
Magen	2	1	50	1	50	1	50	-	-	2
Rektum	2	-	-	2	100	1	50	-	-	3–8
Leber	1	-	-	1	100	1	100	-	-	17
Hoden	1	-	-	1	100	-	-	-	-	4
gesamt	79	25	31,7	54	68,3	22	27,8	11	13,9	1,2–17

* Befunde der abdominalen und endoskopischen Sonographie

4.7.3 Echogenität der Leberfiliae neuroendokriner Tumoren

Die Tabelle 13 listet das Echomuster von 510 ausgewerteten Leberfiliae bei 90 Patienten unter Berücksichtigung der Lokalisation des GEP-NET auf (s. Gliederungspunkt 2, Frage 3).

Tab. 13: Echogenität von Lebermetastasen (n=510) neuroendokriner Tumoren (n=90)

Lokalisation	Fallzahl n	Filiaeanzahl		isoechogen		echoarm		echoreich		komplex	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Jejunum/Ileum	37	236	100	3	1,3	72	30,5	84	35,6	77	32,6
Pankreas	28	158	100	1	0,6	50	31,7	73	46,2	34	21,5
Appendix	6	29	100	-	-	21	72,4	8	27,6	-	-
Lunge	6	24	100	10	41,7	14	58,3	-	-	-	-
Kolon	3	24	100	1	4,2	13	54,2	6	25	4	16,6
Hoden	1	12	100	-	-	10	83,3	-	-	2	16,7
Duodenum	3	11	100	-	-	11	100	-	-	-	-
Magen	2	8	100	1	12,5	7	87,5	-	-	-	-
Rektum	2	4	100	-	-	-	-	3	75	1	25
Leber	1	1	100	-	-	-	-	-	-	1	100
Mediastinum	1	3	100	-	-	1	33,3	-	-	2	66,7
gesamt	90	510	100	16	3,1	199	39	174	34,1	121	23,8

4.7.4 Strukturmuster und Randsaumechogenität der Lebermetastasen

Das Binnenstrukturmuster der hepatischen NET-Filiae war im ausgewerteten Krankengut vorrangig homogen (233/389 = 59,9%). Ein echoarmer Randsaum („Halo“) trat in einem Drittel der Metastasen auf (127/389 = 32,7%, Tabelle 14) (s. Gliederungspunkt 2, Frage 3).

Tab. 14: Binnenstruktur und Randsaum der Leberfiliae (n = 389) von GEP-NET (n = 90)

Tumorlokalisation	Filiae gesamt N	Binnenstrukturmuster*				Randsaum			
		homogen		heterogen		echoarm		echoreich	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Jejunum/Ileum	159	97	61	62	39	47	29,6	2	1,3
Pankreas	124	74	59,7	50	40,3	36	29	1	0,8
Appendix	29	18	62,1	11	37,9	11	38	-	-
Lunge	24	10	41,7	14	58,3	14	58,3	2	8,3
Kolon	20	7	35	13	65	9	45	-	-
Duodenum	11	7	63,7	4	36,3	11	100	-	-
Hoden	10	9	90	1	10	5	50	-	-
Magen	8	8	100	-	-	7	87,5	-	-
Rektum	3	3	100	-	-	-	-	-	-
Mediastinum	1	-	-	1	100	-	-	-	-
gesamt	389	233	59,9	156	40,1	127	32,7	5	1,3

*Komplex strukturierte Leberfiliae sind in dieser Tabelle unberücksichtigt.

4.8 Untersuchungen mit Echosignalverstärkern

Im Beobachtungszeitraum vom 1.1.2003-31.12.2008 erfolgten bei 90 Patienten mit GEP-NET 426 Sonographien mit Injektion eines Echosignalverstärkers. Nach der Erstuntersuchung dienten sie der Verlaufsbeobachtung bzw. Therapiekontrolle. Im Ergebnisteil werden nur die Befunde der Erstuntersuchungen ausgewertet. Veränderungen in Verlaufsuntersuchungen finden in der Diskussion der Promotionsschrift Berücksichtigung.

4.8.1 Kontrastverhalten der Primärtumoren

Herausragende Eigenschaft der neuroendokrinen Primärtumoren sind ihr hoher Gefäßreichtum im Vergleich zum umgebenden Gewebe und ein rasant einsetzender intratumoraler Signalanstieg. Von den ausschließlich durch die transkutane Sonographie abgrenzbaren Tumoren stellten sich im Abdomen und Retroperitoneum insgesamt 93,3 % der GEP-NET im Vergleich zum umgebenden Gewebe als gefäßreicher dar (Tabelle 15). Die Kontrastierungsrichtung erfolgte hauptsächlich vom Rand in das Tumorzentrum (72,5%) in überwiegend homogener Signalverteilung (59,4%) (s. Gliederungspunkt 2, Frage 5).

Tab. 15: Gefäßgehalt, Kontrastierungsrichtung und Kontrastverteilung der durch die transkutane Sonographie auffindbaren NETim Vergleich zum umgebenden Gewebe (n=69)

Tumorlokalisation	Anzahl n	Gefäßgehalt [%]		Kontrastierungsrichtung [%]			Kontrastverteilung [%]	
		hoch	gering	zentripetal	zentrifugal	Global	homogen	Heterogen
Jejunum/Ileum	33	84,9	15,1	87,9	-	12,1	57,6	42,4
Pankreas	22	95,5	4,5	59,1	4,5	36,4	59,1	40,1
Appendix	6	100	-	33,3	-	66,7	83,3	16,7
Kolon	3	100	-	100	-		33,3	66,7
Duodenum	1	100	-	-	-	100	100	-
Magen	1	100	-	-	-	100	100	-
Rektum	1	100	-	100	-	-	-	100
Leber	1	100	-	100	-	-	-	100
Hoden	1	100	-	100	-	-	100	-
gesamt	69	93,3	6,7	72,5	1,4	26,1	59,4	40,1

4.8.2 Kontrastverhalten der Lebermetastasen

Entsprechend der Festlegung wurden stets nur die Kontrastierungsrichtung, Signalverteilung und der Intensitätswandel der „Referenzmetastase“ innerhalb der ersten Sonographie der Hepar während definierter Kontrastphasen ausgewertet. 70,5 % der Filiae zeigten einen zentripetalen Mikroblaseneinstrom, 26,9% eine abrupte, global ablaufende Kontrastanreicherung (Tabelle 16). Eine zentrifugale Kontrastierungsrichtung war nur in 2,6% auszumachen. In 59% der Fälle verteilten sich die Mikroblasen in den Referenzfiliae homogen, in 41% heterogen, was Nekrosen, Einblutungen und andere degenerative Veränderungen vermuten lässt. Hinsichtlich des Tumorsprungs ist festzustellen, dass sich die Häufigkeiten der NET des Dünndarms und des Pankreas weder in der Kontrastierungsrichtung noch in der Mikroblasenverteilung signifikant unterscheiden.

Der arterielle Mikroblaseneinstrom in die Leberreferenzfiliae neuroendokriner Tumoren des Jejunums/Ileums begann im Mittel bei 14,2 s p.i. (6–20 s p.i.). In der Gruppe der PET lag das Mittel bei 14,4 s (6–20s p.i.) (Tabelle 17).

Die Signalintensität im Vergleich zum umgebenden Lebergewebe begann in den Referenzmetastasen der Dünndarmtumoren im Mittel 67,4 s nach der Injektion des Kontrastmittelbolus zu sinken (25–415 s p.i.). Bei den Pankreastumoren trat der Signalabfall nicht signifikant früher ein (62,8 s p.i.), zeigte aber eine geringere Streubreite (24–210s).

Tab. 16: Kontrastierungsrichtung und Blasenverteilung in der „Referenzfilia“ im Vergleich zum umgebenden Lebergewebe bei GEP-NET-Patienten mit Leberfiliae (n=76)

Tumorlokalisation	Anzahl n	Kontrastierungsrichtung [%]			Kontrastverteilung [%]	
		zentripetal	zentrifugal	global	homogen	heterogen
Jejunum/Ileum	33	65,7	5,7	28,6	60	40
Pankreas	20	70	-	30	60	40
Appendix	6	83,3	-	16,7	66,7	33,3
Lunge	6	50	16,7	33,3	33,3	66,7
Kolon	3	100	-	-	33,3	66,7
Duodenum	2	50	-	50	50	50
Magen	2	50	-	50	100	-
Rektum	2	100	-	-	100	-
Mediastinum	1	100	-	-	-	100
Hoden	1	100	-	-	100	-
gesamt	76	70,5	2,6	26,9	59	41

Tab. 17: Beginn des arteriellen Blaseneintroms und der Verminderung der Signalintensitätsverteilung in den hepatischen „Referenzmetastasen“ im Vergleich zum umgebenden Lebergewebe bei GEP-NET-Patienten (n=78)

NET-Ursprung	Anzahl n	Kontrastierungsbeginn				Signalabfall*					
		≤15 s p.i.		16–20 s p.i.		≤30 s p.i.		31–60 s p.i.		>60 s p.i.	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Jejunum/Ileum	35	17	48,6	18	51,4	8	22,9	18	51,4	9	25,7
Pankreas	20	11	55	9	45	5	25	11	55,0	4	20
Appendix	6	2	33,3	4	66,7	-	-	5	83,3	1	16,7
Lunge	6	2	33,3	4	66,7	1	16,7	4	66,7	1	16,7
Kolon	3	-	-	3	100	-	-	3	100	-	-
Duodenum	2	1	50	1	50	1	50	1	50	-	-
Magen	2	-	-	2	50	-	-	2	50	-	-
Rektum	2	1	50	1	50	-	-	1	50	1	50,0
Mediastinum	1	-	-	1	100	-	-	1	100	-	-
Hoden	1	-	-	1	50,0	-	-	1	100	-	-
gesamt	78	34	43,6	54	46,4	15	19,2	47	60,2	16	20,6

*Intensitätsverminderung der Filiae im Vergleich zum umgebenden Lebergewebe.

Bei 8 Patienten mit NET des Jejunum/Ileum wich das Kontrastierungsverhalten hoch signifikant von dem der übrigen Fälle ab. In dieser Gruppe strömten die ersten Mikroblasen im Mittel 8,3 Sekunden im Randbereich der Filiae ein (Streuung 8–13 s p.i.) Bei allen zeigte sich bereits innerhalb der arteriellen Kontrastierungsphase eine peritumorale Randzone des vorzeitigen Blaseneinstroms in das portale Strombett des umgebenden Gewebes. In allen Fällen handelte es sich um NNET mit arterioportalen Tumorfisteln (s. Gliederungspunkt **5.7.2.5.3**). Der Signalintensitätsabfall innerhalb der Filiae begann im Mittel schon 20,8 Sekunden nach der Kontrastmittelinjektion (Streuung 19–25s p.i.) (s. Gliederungspunkt **2**, Frage **5**).

5 Diskussion

5.1 Historische Aspekte der Beschreibung neuroendokriner Neoplasien

GEP-NET entspringen phänotypisch den diffusen neuroendokrinen Zellen, die Feyrter 1938 „helle Zellen“ und Pearse 1971 „APUD cells“ bezeichneten. Der Terminus „neuroendokrin“ leitet sich von der Fähigkeit 15 spezialisierter epithelialer Zelltypen der Neuralleiste ab, neuroendokrine Marker zu exprimieren (neuronspezifische Enolase, PGP 9.5, Chromogranine A, B, C; Synaptophysin und andere Botenstoffe). Sie verteilen sich in der Mukosa des Gastrointestinaltraktes oder formen Inseln im Pankreas, die von Langerhans beschrieben wurden. Dort bilden sie den Ursprung von Darmkarzinoiden und endokrinen Pankreasneoplasien.

Endokrin aktive Zellen im Gastrointestinaltrakt sind seit dem vorletzten Jahrhundert bekannt. 1870 publizierte Heidenhain seine „Untersuchungen über den Bau der Labdrüsen“. Es folgen Beschreibungen über Zellen der Darmmukosa (Nicolas 1891, Kultschitzky 1897), die durch ihre Affinität zu Chromsalzen (Schmidt 1905) von Ciaccio 1906 als enterochromaffine Zellen bezeichnet wurden. Pearse und Polak blieb es 1971 vorbehalten, diese diffus im Gastrointestinaltrakt verstreuten Zellen einem gemeinsamen embryologischen Ursprung zuzuordnen. Langerhans publizierte 1867 erstmalig einen ungewöhnlichen Polypen des Ileums, bei dem es sich vermutlich um einen neuroendokrinen Tumor handelte. Beger dokumentierte 1882 den ersten Fall eines NET der Appendix. Lubarsch berichtete 1888 über 2 Fälle multipler Tumoren des Ileums, die sich vom gewöhnlichen Adenokarzinom in ihrer zellulären Differenzierung und der Metastasierungstendenz unterschieden. Ihm wird die Abgrenzung der NET als Neubildungen eigener Entität zugeschrieben (Robert & Foreman 1952). Der von Oberndorfer 1907 geprägte Terminus „Karzinoid“ leitet sich von „Karz-“, auch „Karzino-“ (griechisch *καρκίνοσ*; Krebs) und „-ides“ ab (griechisch *εἶδής*; ähnlich sein, gleichen). Da der Autor diesen „Geschwülstchen“ des Dünndarms ein gutartiges Verhalten zuschrieb, wählte er das Adjektiv „krebsähnlich“. 1890 berichtete Ransom jedoch bereits von einem metastasierten Ileumkarzinoid und verwies auf deren malignes Potential (Robert u. Foreman 1952). Oberndorfer erkannte aber, dass es sich aufgrund der speziellen Morphologie um eine eigene Tumorentität handelt, die sich von den gewöhnlichen intestinalen Adenokarzinomen abgrenzt. Thorson und Mitarbeiter publizierten 1954 über eine größere Patientenzahl mit typischer Symptomatik. 1953 gelang Lembeck in Karzinoiden der Nachweis von Serotonin. Wilder et al. korrelierten 1927 die typischen biochemischen und klinischen Befunde des Insulinoms mit pankreatischem Tumorwachstum. Die Symptome eines Glukagon produzierenden Tumors sind erstmals 1942 von der Arbeitsgruppe um Becker publiziert worden. Zollinger und Ellison beschrieben 1955 bei 2 Patienten das klassische Krankheitsbild des Gastrinoms. Ihre Annahme der Absonderung eines ulzerogenen Stoffes dieser Tumoren wurde von Gregory 1960 bestätigt. Er extrahierte eine Substanz,

die in ihrer biologischen Wirkung dem Gastrin ähnlich war. 1968 wiesen McGuigan und Trudeau Gastrin radioimmunologisch nach. 1958 publizierten Verner und Morrison ein Krankheitsbild, das durch wässrige Diarrhoe sowie eine Hypokaliämie und Hypochlorhydrie gekennzeichnet ist. 1966 haben dann McGavran et al. Glukagon im Blut und im Tumorgewebe mit Hilfe eines Radioimmunoassays bestimmt. Im Zuge der Beschreibung des APUD-Zellsystems 1966 durch Pearse wurde 1969 für Neoplasien, die sich aus dem Zellsystem der Neuralleiste entwickeln, der Begriff „Apudoma“ geprägt (amine precursor uptake and decarboxylation tumors) (Spence & Burns-Cox 1975). Da man im Laufe der Zeit biologische Unterschiede der NET je nach Lokalisation des Primärtumors erkannte, wurde die Klassifikation verfeinert. Eine klinisch-pathologische Unterteilung aus dem Jahr 1963 gemäß des embryonalen Ursprungs der NET (Williams & Sandler) umfasste Neoplasien aus dem

- Vorderdarm (Bronchien, Magen, Duodenum, oberes Jejunum, Gallenblase, Pankreas),
- Mitteldarm (unteres Jejunum, Ileum, Appendix, Zökum, rechtsseitiges Kolon) und
- Hinterdarm (linksseitiges Kolon und Rektum).

Weil sich NET aus einer dieser Regionen, abhängig von Ursprungsorgan, klinischem Kontext und Hormonproduktion jedoch unterschiedlich verhalten, fand diese Einteilung in der Praxis kaum Anwendung; sie setzte sich nicht durch (Chang et al. 2007). In der ersten Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation von 1980 unterteilte man die NET als Karzinoide des gastroenteropankreatischen Systems in Karzinoide enterochromaffiner Zellen, Karzinoide der Gastrinzellen und unspezifische Karzinoide. Die klinische Akzeptanz dieser Einteilung unterlag aber der Heterogenität der Geschwulste – beispielsweise ist ein gastrales Karzinoid in der Prognose nicht mit dem des Ileums oder Rektums zu vergleichen (Klöppel, Perren & Heitz 2004). Die eingeteilten Kategorien führten daher zu Missverständnissen zwischen Pathologen und Klinikern. Letztere bezogen den Terminus „Karzinoid“ nur auf Serotonin produzierende Neoplasien mit Ausbildung eines Karzinoid-Syndroms. Pathologen dagegen nutzten diesen Terminus für alle NET. In der Klassifikation nach Capella et al. aus dem Jahr 1995 wurde der Begriff „Karzinoid“ durch die präziseren Bezeichnungen „neuroendokriner Tumor/Karzinom“ ersetzt. Hier und in den darauf basierenden WHO-Klassifikationen 2000 und 2004 wurde zwischen einem hoch differenzierten NET, einem hoch differenzierten NET unklarer Dignität, einem hoch differenzierten neuroendokrinen Karzinom (NEK) und einem wenig differenzierten NEK unterschieden (Solcia et al. 2000). Diese Einteilung basiert auf der Größe, der proliferativen Aktivität (identisch mit dem MIB-1-Index), dem Ausmaß der Invasion, dem Nachweis von Gefäßeinbrüchen und dem Vorhandensein von Filiae.

5.2 Klassifikation neuroendokriner Tumoren

5.2.1 Entitätsbestimmung

Die WHO-Klassifikationen von 2000 und 2004 beruhen auf der histomorphologischen Zuordnung in 3 Hauptgruppen (Tabellen **18, 19**) (Hamilton & Aaltonen 2000, Solcia, Klöppel & Sobin 2000, DeLellis et al. 2004). Unterteilt wird in

- gut differenzierte (neuro)endokrine Tumoren benigner oder fraglicher Dignität (**1a**),
- gut differenzierte (neuro)endokrine Karzinome mit niedrig malignem Verhalten (**1b**) und
- wenig differenzierte neuroendokrine Karzinome mit hoch malignem Verhalten (**2**).

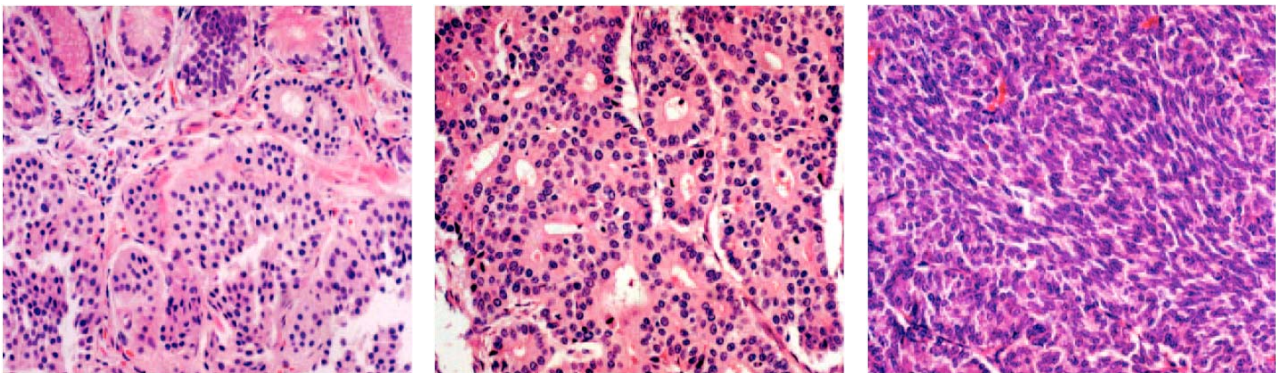


Abb. 3a–c: Tumorzellen neuroendokriner Karzinome entsprechend der WHO-Klassifikation.
a: Gut differenzierter Tumor (**1a**). **b:** Gut differenziertes Karzinom (**1b**). **c:** Wenig differenziertes Karzinom (**2**).

Auf den Abbildungen **3a–c** sind Beispiele dieser Einteilung dargestellt. Der gut differenzierte NET zeigt sich in glandulärer Anordnung mit runden Zellen und spärlichem Zytoplasma (Abbildung **3a**). Das gut differenzierte neuroendokrine Karzinom lässt charakteristische Rosetten von Tumorzellkomplexen erkennen (Abbildung **3b**) und das wenig differenzierte Karzinom offenbart sich mit dicht gepackten, kleinen Zellen, wenig Zytoplasma und feingranulärem Chromatin in den Kernen (Abbildung **3c**).

Für die GEP-NET wurde der Terminus „Karzinoid“ wieder aufgenommen und als Synonyma für gut differenzierte NET (WHO-Typ **1a**) verwandt. Gut differenzierte (neuro)endokrine Karzinome (WHO-Typ **1b**) sind seither identisch mit dem Begriff „malignes Karzinoid“.

Weiter berücksichtigt die Einteilung

- die Größe,
- das Ausmaß der Invasion angrenzender Organe,
- den Nachweis von Gefäßeinbrüchen,
- das Vorhandensein von Metastasen und
- die proliferative Aktivität (identisch mit dem MIB-1-Index).

In Frascati/Italien fanden im November 2005 und 2006 zwei Konsensuskonferenzen statt zur weiteren Spezifizierung der für die Diagnosestellung, Prognosebeurteilung und Therapie bedeutsa-

men NET-Kriterien unter Berücksichtigung klinischer, pathologischer und radiologischer Aspekte. Die derzeitige WHO-Klassifikation unter Berücksichtigung der Richtlinien der European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) sollte nun integraler Bestandteil histopathologischer Begutachtungen eines GEP-NET des Vorder- (Plöckinger et al. 2004, Wiedenmann 2004) oder Hinterdarmes (Rindi et al. 2007) sein (Tabelle 18, 19).

Tab. 18: Klassifikation der NET des Gastrointestinaltraktes

Risiko der Progression	Filiae bei Diagnosestellung	Invasion der Muscularis propria ^a	Größe	Grading (ENETS)	Mib-1-/Ki-67-Index (%)	histologische Differenzierung	WHO (2004)
gering	-	-	≤1 cm ^a	G1	<2	hoch differenziert	NET
mäßig	-	-	≤2 cm	G1/G2	<20	hoch differenziert	NET ^{ub}
hoch	+	+ ^b	>2 cm	G1/G2	<20	hoch differenziert	NEC
sehr hoch	+	+	alle	G3	>20	wenig differenziert	PD NEC

^aAusnahme: Maligne duodenale Gastrinome sind meist <1 cm groß und auf die Submukosa beschränkt. ^bAusnahme: Benigne NET der Appendix infiltrieren meist die Muscularis propria. ENETS = European Neuroendocrine Tumor Society, NET^{ub} = neuroendokriner Tumor „unknown behaviour“, NEC = neuroendokrines Karzinom, PD NEC = neuroendokrines Karzinom „poorly differentiated“.

Tab. 19: Klassifikation der NET des Pankreas

Risiko der Progression	Filiae bei Diagnosestellung	Invasion ^a	Größe	Grading (ENETS)	Mib-1-/Ki-67-Index (%)	Histologische Differenzierung	WHO (2004)
sehr gering	-	-	≤2 cm	G1	<2	hoch differenziert	NET
mäßig	-	-	>2 cm	G1/G2	<20	hoch differenziert	NET ^{ub}
hoch	+	+	>2 cm	G1/G2	<20	hoch differenziert	NEC
sehr hoch	+	+	alle	G3	>20	wenig differenziert	PD NEC

^aInvasion benachbarter Organe. ENETS = European Neuroendocrine Tumor Society, NET^{ub} = neuroendokriner Tumor „unknown behaviour“, NEC = neuroendokrines Karzinom, PD NEC = neuroendokrines Karzinom „poorly differentiated“.

5.2.2 Staging und grading

Alle GEP-NET beinhalten ein malignes Risiko; ihr biologisches Verhalten differiert jedoch (Hemmiki & Li. 2001, Van Eden et al. 2002, Modlin et al. 2003, Maggard et al. 2004, Ödberg et al 2004, McGory et al. 2005). In den Konsensuskonferenzen der ENETS wurden TNM-Stadieneinteilungen für GEP-NET vorgeschlagen (Tabelle 20) (Rindi G et al, 2007, Schmitt et al, 2007). Die klinische Stadieneinteilung beruht auf bildgebenden Untersuchungen, die pathologische erfolgt am Resektat. Das T-Stadium wird aufgrund der Tumorgöße und Invasionstiefe ermittelt; Lymphknoten- und Fernmetastasen bestimmen die N- (Tabellen 20a-f) und M-Stadien (Tabelle 20g).

Im Rahmen der ersten ENETS-Konsensuskonferenz hat man zusätzlich eine Graduierung für die NET erarbeitet (Tabelle 21). Sie basiert auf der Mitoserate pro10 hochauflösender Gesichtsfelder und der Bestimmung des Ki-67-Indexes (MIB-1-Index). Aufgrund der üblicherweise niedrigen

Proliferationsrate müssen 2000 Zellen im Areal mit der höchsten Proliferation ausgezählt werden.

NET mit einer Proliferationsrate

- von unter 2% gelten als G1-Tumoren,
- mit 2–20% als G2-Neoplasien und
- NET mit einem MIB-1-Index von über 20% gelten als G3-Tumoren.

Der Versuch einer solchen Graduierung erschien angebracht, weil man bei anfangs gut differenzierten Tumoren prognostisch ungünstige Verläufe registrierte. Dabei war u.a. zu beobachten, dass in dieser Gruppe solide Zellkomponenten und höhere Proliferationsaktivitäten einerseits mit einer schlechteren Prognose verbunden waren, andererseits Schwierigkeiten in der Abgrenzung vom WHO-Typ 1b auftraten (Öberg et al. 2004, Plöckinger et al. 2004, Ramage et al. 2005).

Da sich GEP-NET anders als Adenokarzinome verhalten, wurden diese in der 6. Auflage der UICC-TNM-Stadieneinteilung ausgeschlossen.

Tab. 20a: TMN-Stadieneinteilung neuroendokriner Magentumoren

T – Primärtumor

TX	Primärtumor nicht beurteilbar
T0	kein Nachweis eines Primärtumors
Tis	in-situ-Tumor/Dysplasie (Durchmesser <0,5 mm)
T1	Invasion von Lamina propria oder Submukosa und Durchmesser <1 cm
T2	Invasion der Muscularis propria oder Subserosa oder Durchmesser >1 cm
T3	Durchbruch der Serosa
T4	Invasion von benachbarten Organen

Tab. 20b: TMN-Stadieneinteilung neuroendokriner Duodenaltumoren

T – Primärtumor

TX	Primärtumor nicht beurteilbar
T0	kein Nachweis eines Primärtumors
T1	Invasion von Mukosa oder Submukosa und Durchmesser <1 cm
T2	Invasion der L. muscularis propria oder Durchmesser >1 cm
T3	Invasion von Pankreas, Retroperitoneum oder Subserosa
T4	Invasion von Peritoneum oder anderen Organen

Tab. 20c: TMN-Stadieneinteilung neuroendokriner Pankreastumoren

T – Primärtumor

TX	Primärtumor nicht beurteilbar
T0	kein Nachweis eines Primärtumors
T1	beschränkt auf das Pankreas, <2 cm
T2	beschränkt auf das Pankreas, Größe 2–4 cm
T3	beschränkt auf das Pankreas, Größe >4 cm oder mit Invasion von Duodenum oder Gallengang
T4	Infiltration großer Gefäße (Tr. coeliacus oder A. mesenterica superior), Magen, Milz, Kolon, Nebenniere

Tab. 20d: TMN-Stadieneinteilung neuroendokriner Ileumtumoren

T – Primärtumor

TX	Primärtumor nicht beurteilbar
T0	kein Nachweis eines Primärtumors
T1	Invasion von Mukosa oder Submukosa und Durchmesser <1 cm
T2	Invasion der L. muscularis propria oder Durchmesser >1 cm
T3	Invasion von Subserosa
T4	Invasion von Peritoneum oder umgebender Organe

In der klinisch-pathologischen Klassifikation werden Serotonin oder Enteroglukagon produzierende, gut differenzierte EC-Zelltumoren mit gutartigem (Karzinoide) oder unsicherem Verhalten (nichtfunktionelle NET) unterschieden; weiterhin gut differenzierte Karzinome (maligne Karzinoide), wenig differenzierte kleinzellige NET (hochgradig maligne) und Kombinationen von endokrin-exokrinen Karzinomen, die sich mäßig bis hochgradig bösartig verhalten (Plöckinger et al. 2004).

Tab. 20e: TMN-Stadieneinteilung neuroendokriner Appendixumoren

T – Primärtumor

TX	Primärtumor nicht beurteilbar
T0	kein Nachweis eines Primärtumors
T1	Durchmesser <1 cm, Invasion von Submukosa oder Muscularis propria
T2	Durchmesser <2 cm, Invasion von Submukosa oder Muscularis propria und/oder minimale (≤ 3 mm) Invasion der Subserosa/Mesoappendix
T3	Durchmesser >2 cm und/oder ausgedehnte (> 3 mm) Invasion von Subserosa/Mesoappendix
T4	Invasion von Peritoneum oder umgebender Organe

Die klinisch-pathologische Einteilung differenziert zwischen Serotonin produzierenden gut differenzierten Neoplasien mit gutartigem (Karzinoide) oder unsicherem Verhalten (Enteroglukagon produzierende FNET), gut differenzierten Karzinomen (malignes Karzinoid mit oder ohne Karzinoid-Syndrom; Serotonin produzierende, wenig maligne Tumoren), gemischten exokrin-endokrinen Karzinomen und Becherzellkarzinoiden mit geringem Malignitätsgrad.

Tab. 20f: TMN-Stadieneinteilung neuroendokriner Kolon-/Rektumtumoren

T – Primärtumor

TX	Primärtumor nicht beurteilbar
T0	kein Nachweis eines Primärtumors
T1	Invasion von Mukosa oder Submukosa T1a: Durchmesser <1 cm T1b: Durchmesser 1–2 cm
T2	Invasion der Muscularis propria oder Durchmesser >2 cm
T3	Invasion von Subserosa, perikolischem oder perirektalem Fettgewebe
T4	Invasion umgebender Organe oder Perforation der Serosa

Tab. 20g: TMN-Stadieneinteilung bei Metastasierung von GEP-NET (alle Regionen)

N – Regionäre Lymphknoten

NX	regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar
N0	keine Lymphknotenmetastasen
N1	Lymphknotenmetastasen

M – Fernmetastasen

M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tab. 21: Grading neuroendokriner Tumoren

Grad	Mitosezahl^a (10 HPF)	MIB 1-Index^b (%)
G1	<2	≤2
G2	2–20	3–20
G3	>20	>20

^a10 HPF „high power field“ (2 mm²),

^bMIB1-Antikörper; % von 2000 Zellen im Bereich der stärksten Proliferation.

5.3 Epidemiologie

Die NET-Prävalenz ist höher, als mancherorts angenommen, da diese Neoplasien langsam wachsen, oft ein geringes malignes Potential haben und selbst bösartige mit prolongiertem Überleben assoziiert sein können (Ramage & Davies 2005).

NET treten mehr als doppelt so häufig im Gastrointestinaltrakt als im Bronchopulmonalsystem auf (68% versus 25%) (Modlin, Lye & Kidd 2003). Die eigene Studie beinhaltet eine Verteilung von 88% im GIT versus 12% in den Lungen. Die Inzidenz steigt insgesamt und mit dem Lebensalter an, wird weltweit mit 0,5–4,48/100 000/Jahr und einer Dominanz für Frauen angegeben (Modlin, Lye & Kidd 2003; Levy & Sobin 2007). Eigene Ergebnisse bestätigen diese Zahlenangaben (Frauen 60%, Männer 40%).

Diskrepanzen zwischen *autoptisch* und *klinisch ermittelten Inzidenzen* leiten sich aus dem Auftreten nichtfunktioneller Tumoren mit höheren autoptischen Prävalenzen ab (Jensen 1999, Eriksson et al. 1990). Für alle Dünndarm-NET beträgt die Autopsieinzidenz 0,7%, die klinische 3/1.000.000 Personen/Jahr (Plöckinger & Wiedenmann, 2004). Der klinische Inzidenzanstieg im Vergleich zu früher publizierten Daten ist hauptsächliche Folge der verbesserten Diagnostik (Ramage & Davies, 2005). Um 1975 vermutete man Karzinoide am häufigsten im Blinddarm (50%). Moertel, Dockerty & Judd ermittelten 1968 unter 34.505 Patienten mit Appendektomie eine 0,32%-ige Prävalenz des Appendixkarzinoids.

Aktuelle Studien und die eigenen Daten ergeben widersprüchliche epidemiologische Daten. So berichten Levy und Sobin im Jahr 2007, dass NET im Dünndarm (42%) am häufigsten, mit geringerer Frequenz im Rektum (27%), der Appendix (24%), im Magen (9%) und im oberen Zwölffingerdarm (4%) vorkommen (Levy & Sobin 2007). Die Arbeitsgruppe um Chang dagegen publizierte im gleichen Jahr über 187 Patienten mit GEP-NET. Dabei erwies sich das Rektum als am häufigsten betroffen (51,9%); gefolgt vom Magen (21,9%), Duodenum (11,2%), Kolon (5,9%), Appendix (3,2%), Ösophagus (3,2%) und den anderen Abschnitten des Dünndarms (2,1%). Im eigenen Patientengut befanden sich 53% der NET im Mitteldarmbereich (Jejunum/ Ileum 41%, Appendix 7%), 45% im Vorderdarm (Pankreas 31%, Lunge 7%, Duodenum 3%, Magen 2%) und nur 2% im Enddarm (s. Gliederungspunkt 2, Frage 2).

Das Befallsrisiko eines GEP-NET steigt bei Erkrankung eines erstgradig Verwandten um das 4-fache, bei zwei Erkrankten ersten Grades um das 12-fache an. Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung beträgt nach Literaturangaben ca. 60 Jahre, in der eigenen Auswertung 57 Jahre.

Die Inzidenz für **Magen-NET** liegt bei 0,2/100.000 Personen/Jahr (Skogseit et al. 1991); sie ist sicherlich höher zu veranlassen (Plöckinger et al. 2004). *Typ I* tritt am häufigsten auf (relative Inzi-

denz 70–85%, überwiegend WHO 1a), gefolgt von *Typ III* (relative Inzidenz 13–20%, überwiegend WHO 1b), *Typ II* (WHO 1a, selten 1b) und *Typ IV* (< 5%, kleinzelliger WHO-Typ 2).

Die Inzidenz der **NET** des **Duodenums** und **oberen Jejunums** ist kleiner als 0,1/100.000 Personen/Jahr (Modlin, Lye & Kidd 2003).

Dünndarm-NET sind keine Raritäten. Der untere Jejunalabschnitt und das Ileum beinhalten 23–28% aller gastrointestinalen NET (Modlin et al. 1997, 2003, 2008). Die Inzidenz liegt zwischen 0,28–0,8/100.000 Personen/Jahr (Plöckinger et al. 2004). Sie treten bevorzugt im terminalen Ileum bzw. nahe der Ileozökalklappe ohne Geschlechtsbevorzugung hauptsächlich in der 6.–7. Lebensdekade in Erscheinung (Modlin, Lye & Kidd, 2003), sind oftmals multizentrisch angelegt und in 15% syn- oder metachron mit einem anderen Karzinom assoziiert (Gastrointestinaltrakt, Brust).

Appendix-NET haben eine Inzidenz von 2-3/1.000.000 Personen/Jahr. Diese Angabe berücksichtigt den großen Anteil junger Erwachsener mit guter Prognose, deren Diagnose überwiegend durch die Appendektomie gestellt wird (Plöckinger et al. 2008). Die Tumoren bevorzugen das weibliche Geschlecht ohne rassische Unterschiede.

Die Inzidenz *maligner Appendix-NET* wird mit 0,63/1.000.000/Jahr angegeben. Kaukasier sind häufiger als andere Rassen betroffen. Das Durchschnittsalter liegt in dieser Gruppe zwischen der 3.–5. Lebensdekade (McGory et al. 2005). Die Autopsie-Prävalenz neuroendokriner Appendixtumoren ist hoch (9–170/100.000) (Goede, Caplin & Winslet 2003; Stinner & Rothmund 2005).

Enddarmkarzinoide befinden sich distal der durch die A. colica media im Kolon transversum begrenzten „Wasserscheide“. Kolonkarzinoide kommen dort selten, rektale Karzinoide viel häufiger vor (7,8% versus 27% aller gastrointestinalen Karzinoide) (Modlin, Lye & Kidd 2003). Letztgenannte werden im Mittel etwa im 56. Lebensjahr diagnostiziert. *Wenig differenzierte* NET (WHO Typ 2) sind rar; die Inzidenz beträgt etwa 2/1.000.000/Jahr (Ahlman et al. 2008). Ihre Prognose ist schlecht; 60–75% der Betroffenen haben Lebermetastasen (Tomassetti et al. 2005, Panzuto et al. 2005, Steinmüller et al. 2008). Modlin, Lye & Kidd haben 2003 in einer Population von 13.715 NET-Fällen die mittlere 5-Jahres-Überlebens-Rate für alle Patienten mit 67,2% angegeben, speziell für Rektum-, bronchopulmonale- und Appendixkarzinoide 88,3%, 73,5%, bzw. 71,0%.

Die klinische Inzidenz **endokriner Pankreastumoren** unterliegt einer enormen Schwankungsbreite (0,2–12/1.000.000 Personen/Jahr) (Moldow & Connelly 1968, Plöckinger et al. 2004). Die Prävalenz in Autopsiestudien wird mit 0,3–16% angegeben (Grimelius et al. 1975, Kimura et al. 1991, O’Toole et al. 2006). Also ist von höheren Raten klinisch unauffälliger Mikrotumoren auszugehen. Die klinische Inzidenz basiert vor allem auf der Häufigkeit von Insulinomen und Gastrinomen (25% bzw. 15%). Dazu kommen VIPome, Glukagonome und Somatostatinome, die gemeinsam ca. 15% ausmachen. Das Insulinom hat an den *funktionellen endokrinen Pankreastumoren* (FPET) einen Anteil von ca.

70%. Die Inzidenz beträgt 0,1-0,4/100 000/Jahr. Insulinome kommen in jedem Alter vor. Frauen sind häufiger betroffen als Männer (Ratio 3:2) (Service et al. 1976).

Klinisch relevante, *nichtfunktionelle endokrine Pankreasneoplasien* (NPET) weisen eine Prävalenz von 0,2–2/1.000.000 Einwohner auf. Literaturangaben über ihren Anteil an allen PET differieren beträchtlich (13–55%); sie machen im Mittel mindestens die Hälfte aller PET aus (im eigenen Patientengut 64%). Am Krankengut chirurgisch resezierter PET beteiligen sie sich mit 15–45% (Hochwald et al. 2001, Moertel 1987, Modlin & Sandor 1997).

Seltene FPET umfassen weniger als 10% der PET (ACTHom, GRFom, Somatostatinom, VIPom). VIPome kommen in einer Häufigkeit von ca. 1/10.000.000 Einwohner vor. Sie präsentieren sich in der 3.–5. Lebensdekade, wobei Frauen eher betroffen sind (Warner 2005, O’Toole et al. 2006, Modlin et al. 2008).

15-30% der PET treten bei *familiären Syndromen* auf (MEN 1). Dort häufen sich auch die FPET, die mit syn- oder metachronen Tumoren assoziiert sein können (O’Toole et al. 2006).

Die 5-Jahres-Überlebensraten der PET variieren in signifikanter Abhängigkeit vom histologischen Differenzierungsgrad und Metastasennachweis (generell 80%; 60–100% für lokalisierte Neoplasien, 40% für sich regional ausbreitende Tumoren, 29% bei Fernmetastasierung) (Plöckinger et al. 2004, Plöckinger & Wiedenmann 2004).

Im eigenen Patientengut kamen überwiegend gut differenzierte Karzinome (WHO-Typ 1b) vor (78%), die zu 94% mit Leberfiliae auftraten. Gut differenzierte NET machten 13% aus; wenig differenzierte Karzinome 9% (alle mit Lebermetastasen). Es bestand ein hoch signifikanter Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens von NPET im Vergleich zu funktionellen Tumoren. Zwei Drittel der Neoplasien waren hinsichtlich hormoneller Auswirkungen als NPET anzusehen (64% gegenüber 36%). Sie wiesen zum Diagnosezeitpunkt oft schon Lebermetastasen auf. Die Ursache des großen Anteils der NPET sehen wir hauptsächlich in der Patientenzuweisung zur Ultraschall-diagnostik. Die Sonographieabteilung in der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie gilt als diagnostisches Referenzzentrum für Lebertumoren in Deutschland. Dorthin werden jährlich Hunderte Fälle mit unklaren Leberherden überwiesen, oft als asymptomatische Zufallsbefunde (s. Gliederungspunkt 2, Frage 2).

In der Tabelle 22 ist eine Sammelstatistik neuroendokriner Pankreasneoplasien zusammengestellt. Tabelle 23 enthält Angaben aus dem Jahr 2005 der United Kingdom Neuroendocrine Tumour Group (UKNET) zur prozentualen Verteilung der GEP-NET einschließlich ihrer Metastasierung zum Diagnosezeitpunkt.

Tab. 22: Biostatistische Daten zu neuroendokrinen Pankreastumoren (Sammelstatistik*)

NET-Typ	Alter (Jahre)	Inzidenz (pro 1.000.000/Jahr)	PET-Anteil %	intrapankreatisch %	bei MEN 1 %	Malignität %
Insulinom	30–60	0,7–4,0	30–45	>95	4–8	5–10
Gastrinom	20–70	0,5–4,0	16–30	25–70	12–22	40–90
VIPom	20–80	0,1–0,6	<10	75–90	6–11	>50
Glukagonom	40–60	≤0,1	<10	>95	5–13	>50
Somatostatinom	30–80	≤0,1	<5	40–70	2–7	>60
andere	-	selten	<1	-	?	-
nichtfunktionell	50–60	≤1	25–100	100	0–21	>50
Autopsie-Serien		0,1–10%				

*Grimelius et al. 1975, Creutzfeld 1980, Weil 1985, Harries et al. 1987, Klöppel u. Heitz 1988, Eriksson et al. 1989, Watson et al. 1989, Demeure et al. 1991, Kimura et al. 1991, Service et al. 1991, Soga u. Yakuwa 1994, 1998, 1999, Wermers et al. 1996, Lam u. Lo 1997, Smith et al. 1998, Jensen 1999, Hoy et al. 2000, Tomassetti et al. 2001, Lepage et al. 2004, Mansour u. Chen 2004, Öberg u. Eriksson 2005, Wamer 2005, Halfdanarson et al. 2007

Tab. 23: Häufigkeit primärer GEP-NET und Filiaenachweis zum Diagnosezeitpunkt

NET-Lokalisation	NET-Anteil %	Lebermetastasen %	Lymphknotenmetastasen ¹ %
Lunge ²	15	5	15
Magen	3	15	35
Duodenum ³	3	30	60
Pankreas ⁴	5	25	45
Jejunum	2	30	60
Ileum	15	30	60
Appendix ⁵	35	2	5
Kolon ascendens, -transversum	4	40	70
linkes Kolon	3	20	40
Rektum	10	5	15
Andere	5	30	50

¹bei gleichzeitigem Nachweis von Leberfiliae, ²Trachea, Bronchien, Lungen, ³einschließlich Gastrinome
⁴Inselzelltumoren, ⁵einschließlich gutartiger Karzinoide (Ramage et al. 2005)

5.4 Ätiologie

Aus endokrinen Zellen der Neuralleiste, des Neuroektos- oder des Endoderms entspringen Neoplasien, die sich von gewöhnlichen Tumoren unterscheiden. Grundsätzlich können sie in jedem Organ vorkommen. Häufigster Ursprung ist/sind

- das Inselzellgewebe und die Paraganglien des Pankreas,
- gastroenterisches Gewebe (zugehörig dem neuroendokrinen Zellsystems des Darmes),
- der neuroendokrine Zellverbund des respiratorischen Epithels,
- das parafollikuläre Schilddrüsengewebe,
- die Nebenschilddrüsen,
- die Speicheldrüsen und
- das Nebennierenmark.

Die davon ausgehenden Neoplasie haben sekretorische Eigenschaften; sie treten auch in Kombination mit *Hypersekretionssyndromen* auf.

Dann handelt es sich um heterogene NET, die sich spontan oder als Bestandteil vererbbarer Syndrome entwickeln, wie

- die multiple endokrine Neoplasie Typ 1 und 2 (MEN) (Tabelle 24),
- die Neurofibromatosis Typ 1,
- das von Hippel-Lindau- und
- das Carney-Syndrom.

Im Falle einer positiven Familienanamnese, bei jungen Patienten sowie beim Auftreten multifokaler NET besteht immer der Verdacht auf eine genetische Erkrankung.

Bei *MEN 1* (meist Adenome der Nebenschilddrüse und Hypophyse sowie Insulinome/Inselzellkarzinome) kommen auch TYP-II-NET des Magens sowie ein Teil der duodenalen und pankreatischen NET vor.

Bei der autosomal-dominant vererbten *von Hippel-Lindau-Krankheit* (VHL) findet man in 5–17% der Fälle (überwiegend nichtfunktionelle) pankreatische Inselzelltumoren neben retinalen und zerebralen Hämangioblastomen, Nierenzysten, Nierenkarzinomen, Pankreaszysten, serösen Pankreaszystadenomen und Phäochromozytomen (Ling et al. 2004, Leung et al. 2008).

Die funktionellen Pankreas-NET bei VHL präsentieren sich klinisch frühzeitig durch die Sekretion von Insulin, Gukagon, Gastrin oder Somatostation. Deshalb sind sie im Vergleich zu den nichtfunktionellen Neoplasien der VHL-Patienten kleiner (Marcos et al. 2002).

Bei der *Neurofibromatose Typ 1* sind duodenale NET mit Somatostatinexpression typisch (Anlauf et al. 2007).

NET im Gastrointestinal- oder Bronchopulmonaltrakt wachsen meist sehr langsam.

Die NET der Adenohypophyse, der Nebenschilddrüse und des Nebennierenmarks weisen ähnliche Charakteristika auf, werden jedoch separat behandelt (Ramage u. Davies 2005). Sie sezernieren in Abhängigkeit von ihrem zugrunde liegenden endokrinen Zelltyp und ihrer topographischen Lage Hormone und lassen sich mit immunhistochemischen Markern näher charakterisieren.

Tab. 24: Tumoraufreten bei multiplen endokrinen Neoplasien

Tumorart	MEN 1 Häufigkeit (%)	MEN 2a Häufigkeit (%)	MEN 2b Häufigkeit (%)
Nebenschilddrüsentumor	95	20–30	
Medulläres Schilddrüsenkarzinom	-	99	100
Phäochromozytom	-	50	50
Inselzelltumor	40		
Hypophysentumor	30		
Fasziales Angiofibrom	85–90		
Kollagenom	70		
Nebennierenrindentumor	10–30		
Vorderdarmkarzinoid	3–4		
Anderes			mukosale Neurome, Marfan-Habitus, intestinale Ganglioneuromatose mit Megakolon

5.5 Pathologische Anatomie

Karzinomide Tumoren charakterisieren sich durch monotone Felder kleiner runder Zellen mit uniformen Nuklei und Zytoplasma. Folgende Wachstumsmuster kommen vor:

- insulär,
- trabekulär,
- glandulär,
- undifferenziert (gewöhnlich unterschieden in A-D oder I-IV) und
- gemischt.

Die Abbildungen 4-7 zeigen mikroskopische Bilder der Tumorzellformationen von NET. Zur Differenzierung *neuroendokriner Tumormarker* spielen immunhistochemische Färbungen eine Rolle. Zellen des diffusen neuroendokrinen Systems zeichnen sich aus durch den Nachweis

- dicht gepackter Granula in den Zellkernen und
- die Expression besonderer Proteine (Chromogranin, Synaptophysin, neuronenspezifische Enolase, tumorspezifische Peptidhormone und Amine).

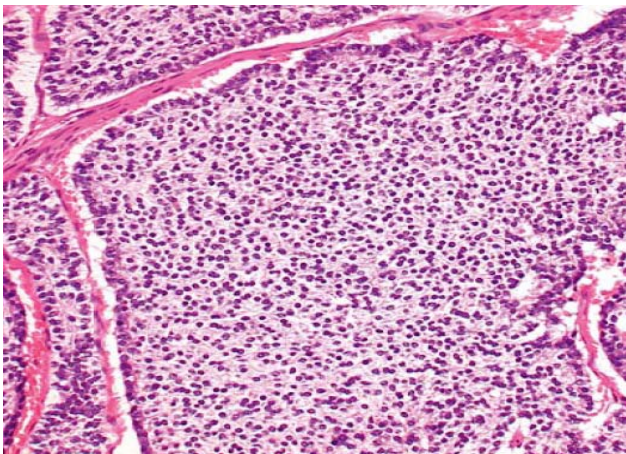


Abb. 4: Insulär-solide Tumorzellformation.

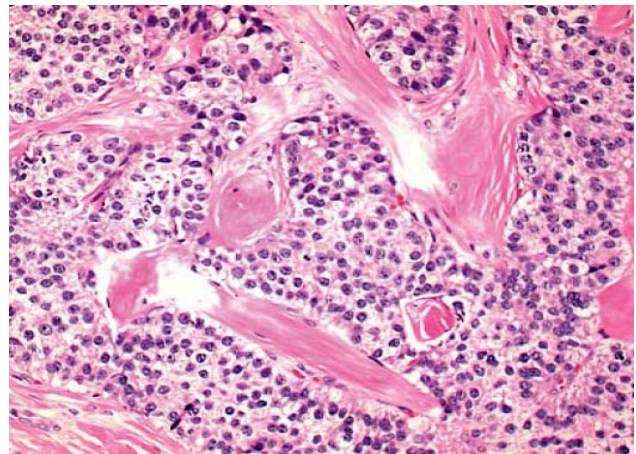


Abb. 5: Trabekuläre Tumorzellformation.

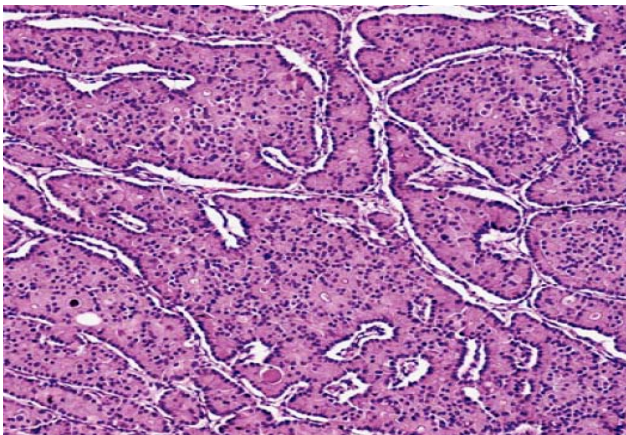


Abb. 6: Nestartige Tumorzellformation .

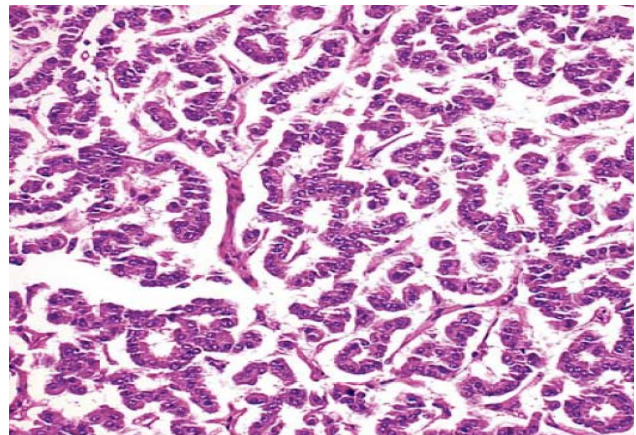


Abb. 7: Gyriforme Tumorzellformation.

Die *Chromogranin-Sekretogranin-Familie* setzt sich aus Proteinen zusammen, die in den sekretorischen Granula neuroendokriner Zellen vorkommen. Chromogranin A ist in den meisten neuroendokrinen Zellen und Neoplasmen nachweisbar (Abbildung 8). Tumoren mit wenigen sekretorischen Granula reagieren immunzytochemisch nicht mit Chromogranin-Antikörpern (Wilson & Lloyd 1984). Chromogranin-A als Einzelparameter ist der wichtigste allgemeine NET-Marker (Abbildung 9) (Wilson & Lloyd 1984, Thomasseti et al. 2001).

Synaptophysin ist als ein transmembranes Glykoprotein in den Membranen präsynaptischer Vesikel präsent. Weit verbreitet in neuroendokrinen Zellen und NET wird es als unspezifisch eingeschätzt, weil normale Zellen, Adenome und Karzinome der Nebennierenrinde sich ebenfalls auf Synaptophysin immunreaktiv verhalten (Abbildung 10) (Wiedenmann & Juttner 1989, Lloyd, 2003).

Die *neuronenspezifische Enolase* (NSE) ist in den Neuronen und in NET anzutreffen. Wegen ihrer geringen Spezifität eignet sie sich allerdings wenig für die Differenzierung neuroendokriner Neoplasien (Abbildung 11) (Nobels et al. 1997).

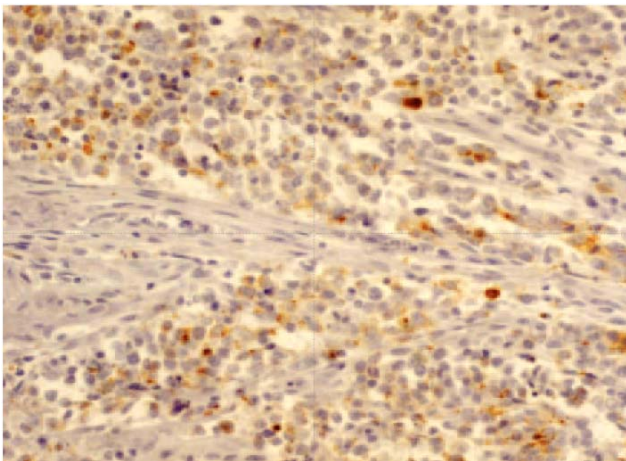


Abb. 8: Chromogranin-A positiver NET.

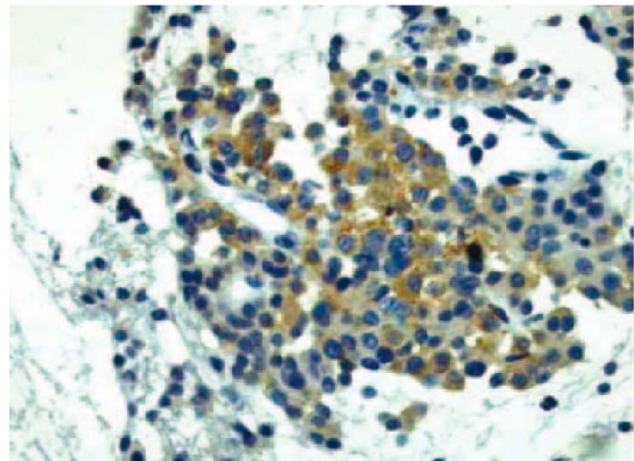


Abb. 9: Chromogranin-A positives Glukagonom.

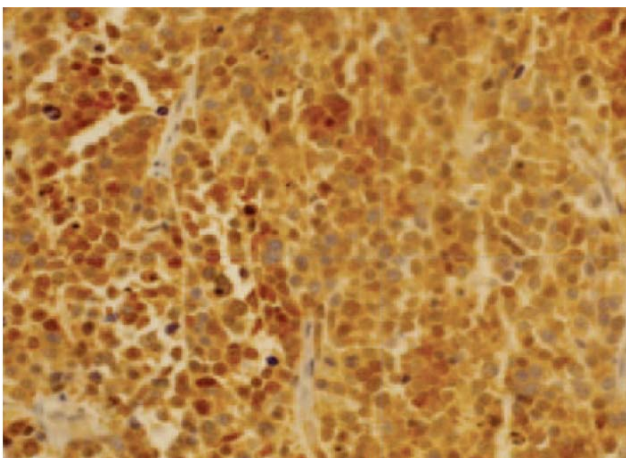


Abb. 10: Synaptophysin positives NET.

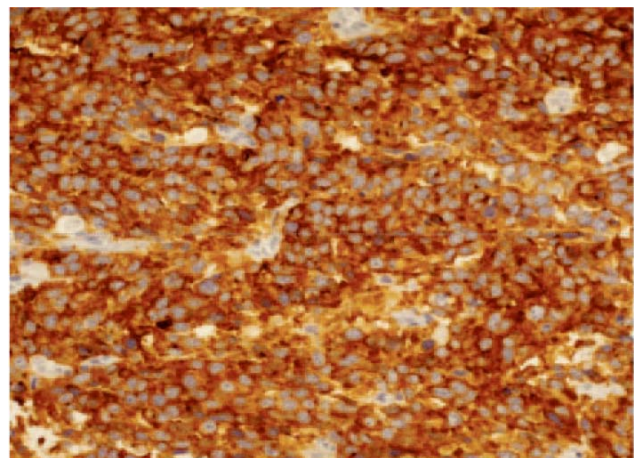


Abb. 11: Neuronenspezifische Enolase positives NET.

In der Mukosa des Gastrointestinaltraktes und im Pankreas kennt man bisher 15 Zelltypen, die *hormonartige Peptide* bzw. *biogene Amine* sezernieren. Auch sie leisten zur Tumordifferenzierung einen Beitrag (Abbildung **12a, b**) (Solcia et al. 1998).

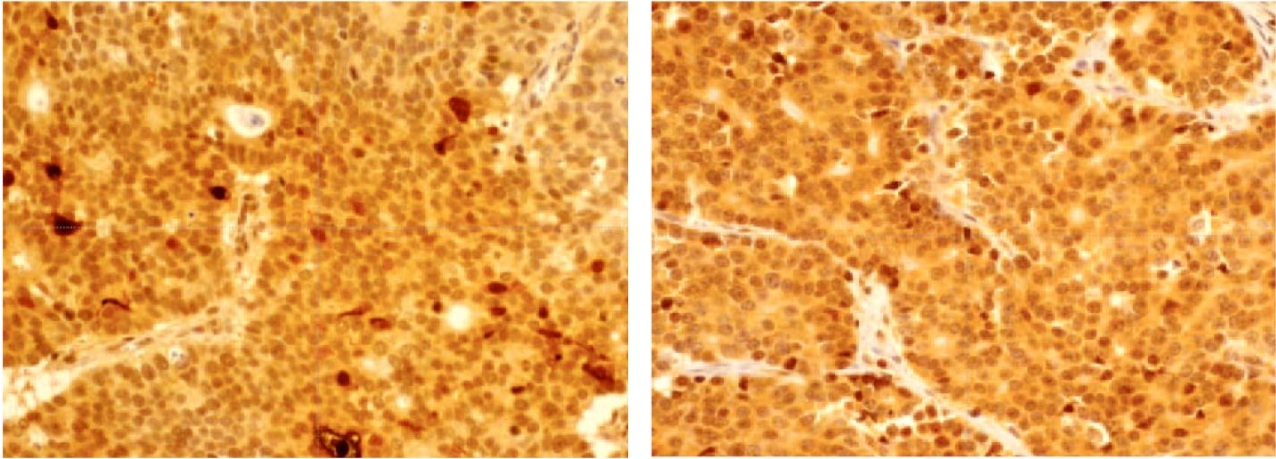


Abb. 12a, b: Gut differenziertes neuroendokrines Karzinom des Rektums (WHO-Typ 1b).
a: Positive Reaktion auf Serotonin-Antikörper. **b:** Positive Reaktion auf Glukagon-Antikörper.

Zu den *Malignitätskriterien neuroendokriner Neoplasien* gehören

- die Metastasierung in regionale Lymphknoten und/oder die Leber,
- die Invasion in benachbarte Organe (Milz, Magen, Nebenniere),
- eine tumorgröße von mehr als 2 cm,
- die Angioinvasion und
- eine proliferative Aktivität von >2%.

Dem Nachweis einer Angioinvasion wird heute auch aus prognostischen Gründen ein besonderes Augenmerk gewidmet. Selbst wenn keine der anderen o.g. Kriterien erfüllt sind, ist beim Nachweis der Angioinvasion immer von einem bösartigen NET auszugehen (La Rosa et al, 1996).

Tumoren mit

- vermehrten nukleären Atypien,
- hoher Mitoserate oder
- Nekrosen

werden den *atypischen* oder *anaplastischen Karzinoiden* zugeordnet; sie wachsen sehr aggressiv.

5.5.1 Neuroendokrine Tumoren des Magens

Im Magen werden 4 Typen neuroendokriner Tumoren unterschieden (Klöppel & Clemens. 1996, Bordl et al. 1997, Klöppel 2007).

Der **Typ I** tritt gewöhnlich multifokal als polypoider, mukosaler bis submukosaler Tumor von 0,5–1 cm Größe auf und entspricht der WHO-Klassifikation 1a. Er macht 70–80% aller Magen-NET und 0,3% aller Magen-neoplasien aus (Rindi et al. 1993).

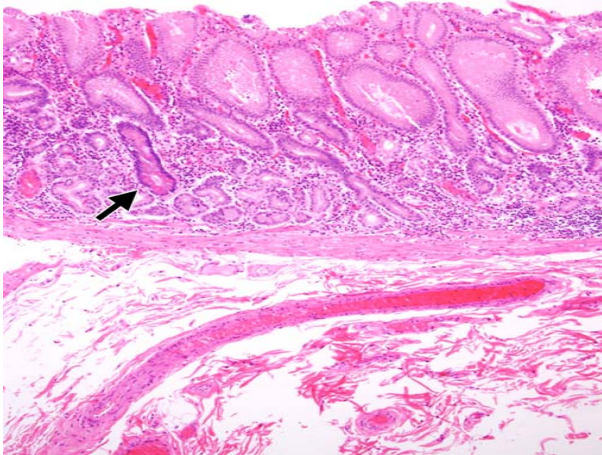


Abb. 13: Chronisch atrophische Gastritis mit intestinaler Metaplasie (Pfeil).

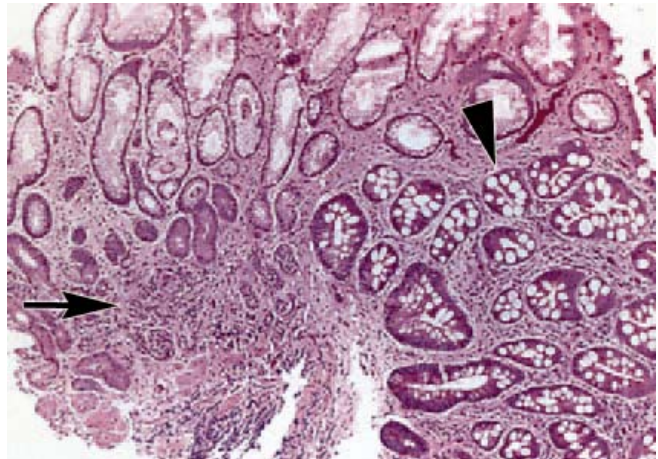


Abb. 14 : Typ I-NET bei CAG mit intestinaler Metaplasie (Pfeilspitze) und Karzinoidzellnestern (Pfeil).

Dieser Typ besteht aus Chromogranin A positiven EC (enterochromaffin like)-Zellen (Klöppel et al. 2004) (Abbildungen 13, 14). Sie produzieren Histamin und regulieren die Säuresekretion. Gastrin ist ein wichtiger Induktor des Wachstums enterochromaffiner Zellen. EC-Zellen lassen sich spezifisch durch den Marker VMAT 2 (vesicular monoamine transporter) nachweisen (Eissele et al. 1999, Rindi, et al. 2000). Eine vermehrte Gastrinproduktion kann auf EC-Zellen mitogen wirken.

Der **Typ II** (5–10% der gastralen NET) kommt in der Regel multifokal als *Gastrinom* vor und manifestiert sich klinisch durch ein *Zollinger-Ellison-Syndrom* (ZES) (Abbildungen 15, 16). Dieses tritt in 29–34% der Fälle in Assoziation mit der MEN 1 auf und entsteht im Magenkorpus auf dem Boden einer EC-Zellhyperplasie. Nur 1% der Betroffenen mit sporadischem ZES entwickeln Magenkarzinoide (nicht mit MEN 1 assoziiert). Der Typ II ist meistens benigne (WHO 1a), misst bei Diagnosestellung in der Regel weniger als 1,5 Zentimeter und beschränkt sich auf die Mukosa und Submukosa (Abbildungen 15–17). Liegt eine Gefäßinvasion und/oder die Infiltration der Lamina muskularis propria vor, ist davon auszugehen, dass in 30% der Fälle bereits eine Metastasierung in die Lymphknoten eingetreten ist (oftmals Gebilde größer 2,0 cm Durchmesser, Abbildung 18) (Klöppel et al. 2004, 2007).

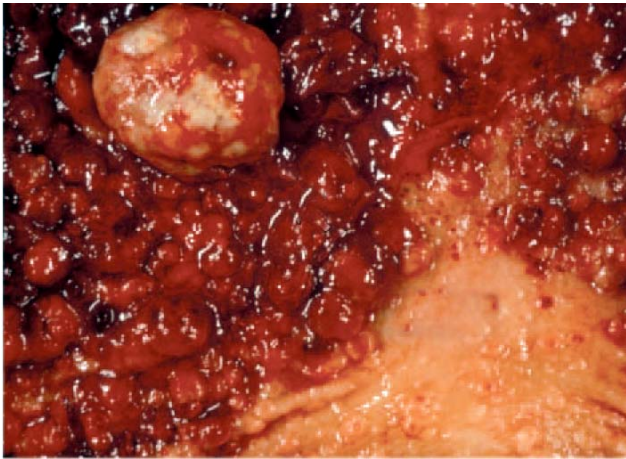


Abb. 15: Polypöses Typ-II-Karzinoid innerhalb einer hyperplastischen Mukosa bei ZES und MEN 1.



Abb. 16: ZES bei MEN 1. Multiple Typ-II Karzinoid in einem Magenresektat.

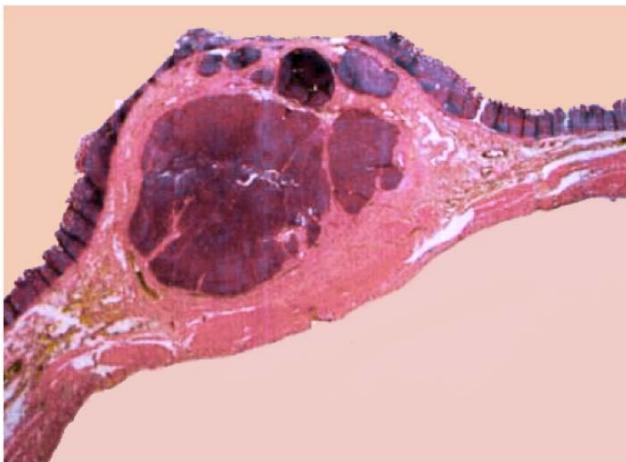


Abb. 17: Submuköses Typ II-Karzinoid des Magens.

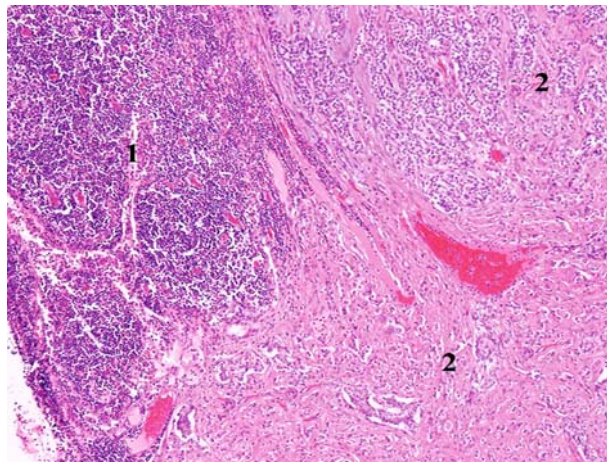


Abb. 18: Lymphknoteninfiltration durch Tumorzellen (1). (2 = normales Lymphknotengewebe)

Der **Typ III** ist der zweit häufigste Magen-NET (13–20%). Als solitärer Knoten tritt er überwiegend bei Männern als WHO-Typ 1b auf, besteht aus EC-Zellen und bevorzugt im Magen keine spezielle Lokalisation. In einem Drittel der Fälle sind Typ-III-Läsionen bei Diagnosestellung 2 cm groß und ulzeriert. Bei Infiltration der L. muskularis propria und/oder Gefäßinvasionen ist ab diesem Durchmesser in 50% mit Metastasierung zu rechnen. Sporadisch vorkommende Serotonin- bzw. Gastrin-produzierenden Typ-III-NET sind sehr selten (Rappel et al. 1995, Klöppel et al. 2004).

Der **Typ IV** gastraler NET entspricht einem undifferenzierten soliden Karzinom, das aus kleinen bis mittelgroßen Zellen besteht. An den Magen-NET hat er einen Anteil von weniger als 5%. Immunzytochemisch reagiert dieser Typ stark auf Synaptophysin; auf Chromogranin A dagegen gering positiv (Klöppel et al. 2004). Es existiert kein gesicherter Zusammenhang mit der chronisch-atrophischen Gastritis oder einem MEN 1. Zum Diagnosezeitpunkt handelt es sich meist um metastasierende Tumoren im fortgeschrittenen Stadium (Durchmesser >4 cm) (Klöppel 2007).

5.5.2 Neuroendokrine Tumoren des Duodenums und des oberen Jejunums

Mehrheitlich handelt es sich um gut differenzierte bzw. maligne Karzinoide (WHO 1a/b, selten 2) mit Gastrin- (G-Zellen), Somatostatin- (S-Zellen) oder Serotonin (EC-Zellen)-Sekretion (Capella, et al. 1995, Klöppel et al. 1996, Bordl et al. 1998).

5.5.2.1 Duodenales Gastrinom

Duodenale Gastrinome machen 2/3 der duodenalen Tumoren aus, stehen mit dem ZES in Verbindung und treten sporadisch oder assoziiert mit der MEN 1 multipel auf (Wermer-Syndrom) (Pipeleers-Marichal et al. 1990, 1993). Die Gebilde sind meist kleiner als 1 cm und befinden sich als nichtfunktionelle Tumoren hauptsächlich im oberen Abschnitt des Duodenums; als funktionelle Neoplasien kommen sie überall vor. Histologisch handelt es sich um WHO-Typen 1a/b. Histologisch zeigen duodenale Gastrinome trabekuläre bzw. pseudoglanduläre Muster und reagieren immunhistochemisch positiv auf Gastrin-Antikörper. Ungeachtet ihrer geringen Größe und der Tatsache, dass sie sich auf die duodenale Mukosa und Submukosa beschränken, können zum Diagnosezeitpunkt in den regionalen Lymphknoten Metastasen angetroffen werden.

5.5.2.2 Duodenales Somatostatinom

Somatostatinome nehmen mit 15% den zweithäufigsten Anteil an den duodenalen NET ein. Sie befinden sich bevorzugt im Bereich der Papilla Vateri bzw. periampullär. Typisch ist ein drüsenartiger Aufbau mit Psammomkörpern (Abbildung **36b**). Immunhistochemisch kann Somatostatin in allen Tumorzellen detektiert werden. Eine Assoziation mit der Neurofibromatose Typ I wurde beschrieben.

Nichtfunktionelle duodenale NET bestehen gewöhnlich aus Serotonin produzierenden Zellen. Ebenso gibt es Gebilde mit Gastrin- oder Kalzitinin positiven Zellen. Ist die L. muskularis propria infiltriert, liegen oft Metastasen in den paraduodenalen Lymphknoten vor.

5.5.2.3 Schlecht differenziertes Karzinom

Sie wachsen vorrangig kleinzellig in der Region der Papilla Vateri, sind hormonell inaktiv mit starker Reaktion auf Synaptophysin und geringer oder fehlender Positivität auf Chromogranin A. Zum Diagnosezeitpunkt lassen sich meistens Metastasen in den regionalen Lymphknoten und in der Leber nachweisen.

5.5.2.4 Gangliozytisches Paragangliom

Diese überwiegend benignen NET treten nahe der Papilla Vateri auf, sind oft größer als 2 cm und infiltrieren die L. muskularis propria (Klöppel et al. 2004). Immunhistochemisch exprimieren sie Somatostatin, pankreatische Polypeptide und S-100.

5.5.3 Neuroendokrine Tumoren des Ileums

Histologisch zeigen ileale NET das klassische Muster inselartig angelegter Tumorzellen (Abbildung 19).

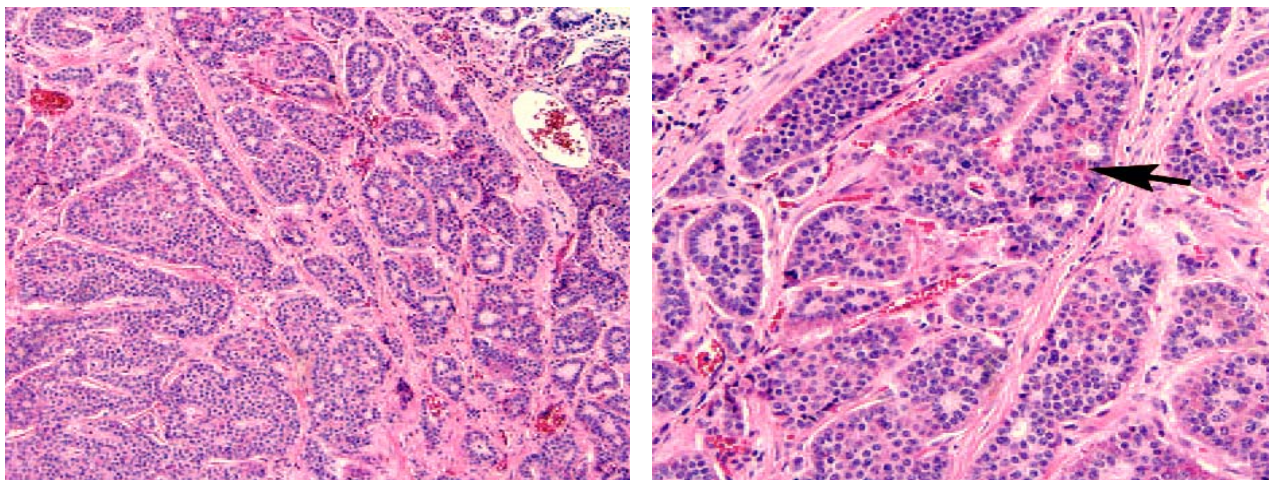


Abb. 19a, b: EC-Zell-Karzinoid des Ileus.

a: Inselartiges Wachstum von NET-Zell-Nestern.

b: Uniforme Tumorzellnucleoli mit hellen Sekretgranula.

Hellrote zytoplasmatische Sekretgranula (Pfeil).

Immunzytochemisch lassen sich Serotonin, Substanz P, Kalikrein und Katecholamine nachweisen. Die Tumoren wachsen solitär oder treten mehrzählig auf (30–40%), überwiegend im terminalen Ileum (Abbildung 38); gelegentlich auch im Zökum (Peck et al. 1983, Burke et al. 1997). Der Primärtumor kann sich als asymmetrische oder konzentrische Wandverdickung präsentieren (Abbildungen 39, 42), die primär durch EC-Zellinfiltrate und sekundär durch desmoplastische submuköse Fibrosierungen entsteht. Damit einhergehende Sklerosen, Stenosen oder Okklusionen der Darmwandgefäße hinterlässt in Abhängigkeit vom Ausmaß der morphologischen Veränderungen eine reduzierte Perfusion mit regionaler oder diffuser Ischämie. Folgen sind die Versteifung des tumorinfiltrierten Darmsegmentes mit irregulärer Faltenverdickung. Von der Fibrosierung wird auch das Mesenterium beeinträchtigt. Es retrahiert sich und knickt den involvierten Darmabschnitt ab, wodurch ein haarnadelartiger Aspekt auftritt („hairpin turn“, Abbildungen 42) und zunächst partiell, im Verlauf eine komplette Lumeneinengung entwickeln kann. Zum Diagnosezeitpunkt messen die Ileumkarzinoide oft mehr als 2 cm. Dann infiltrieren sie meist schon die L. muscularis propria (Abbildung 40) und es finden sich in 60–85% der Fälle Lymphknoten-, oft auch Lebermetastasen (Stinner et al. 1996, Modlin et al. 2003, Klöppel et al. 2004). Mesenteriale Lymphknotenfiliae der EC-Zel-

len entwickeln sich zu Konglomeraten mit scharfen oder schlecht sichtbaren Grenzen (Abbildung 41). Die Lokalauswirkungen von Serotonin und anderen Botenstoffen verstärken die diffus fortschreitende mesenteriale Retraktion (Abbildungen 43, 44) (Pantongrag-Brown et al. 1995). Gelegentlich führen kleine Primärtumoren (<5 mm) zur ausgedehnten Lebermetastasierung, so dass der Ursprung initial unerkant bleibt. Mesenteriale Lymphknotenmetastasen sind manchmal größer als der Ausgangstumor. Schlecht differenzierte NET wurden im Ileum bisher nicht beschrieben.

5.5.4 Neuroendokrine Tumoren der Appendix

Appendixkarzinoide machen 80% der Tumoren dieses Anhängsels aus. Histologisch und immunhistochemisch sind sie mit denen des Ileums durch solide Tumorzellformation und die Positivität für Serotonin sowie Substanz P vergleichbar. Gemeinsam mit den Ileum-NET bilden sie die am häufigsten vorkommenden GEP-NET (Modlin & Sandor 1994, McGory et al. 2005).

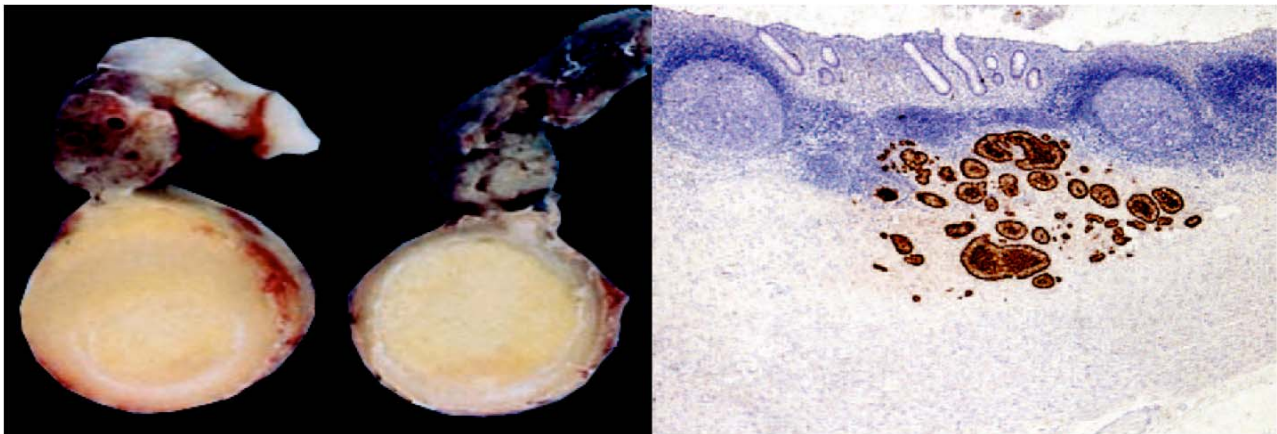


Abb. 20: Appendix-Karzinoid.

Abb. 21: Chromogranin-positives Appendix-Karzinoid.

Appendix-Karzinoide infiltrieren immer die L. muskularis propria und mehr oder weniger das umgebende Fettgewebe der Mesoappendix. Regionale Lymphknotenmetastasen sind selten, solange der Tumor kleiner als 2,5 cm bleibt (Abbildungen 20, 21) (Klöppel et al. 2004).

Das klassische neuroendokrine Neoplasma der Appendix ist vom Becherzellkarzinoid zu unterscheiden. Dieses stellt ein gemischt exo-endokrines Neoplasma dar und tritt mit höherem Malignitätspotential auf (Abbildungen 22, 23). Wie im Ileum ist bisher auch in der Appendix noch kein gering differenzierter NET bekannt geworden (Klöppel et al, 2004, McGory et al. 2005).

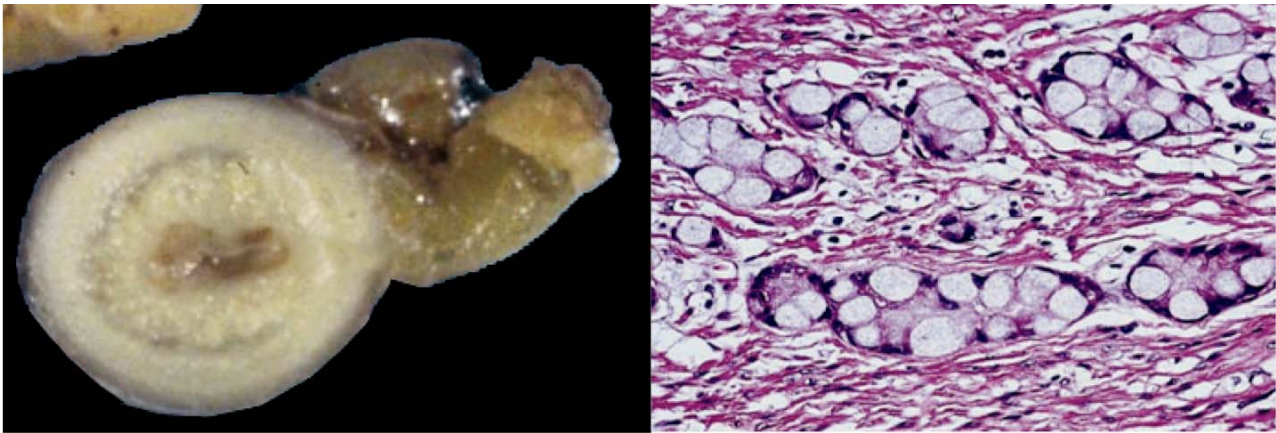


Abb. 22: Intraluminales Becherzellkarzinoid der Appendix. Abb. 23: Infiltration mit Becherzellen.

5.5.5 Neuroendokrine Tumoren des Kolons und des Rektums

NET des Kolons machen 10% der GEP-NET aus. Hauptsächlich treten wenig differenzierte Karzinome auf, die sich hormonell inaktiv verhalten und selten ein endokrines Syndrom auslösen. Fast alle haben zum Diagnosezeitpunkt Filiae abgesiedelt und sind chirurgisch oder chemotherapeutisch kaum kurativ zu behandeln. Die Differenzierung vom üblichen Kolonkarzinom ist nur histologisch möglich; es werden groß- und kleinzellige Formen unterschieden. Sie exprimieren Synaptophysin. Karzinoide aus dem rechtsseitigen Kolon besitzen mitunter Serotonin- und Somatostatin positive Zellen, weil sie dichter dem Dünndarm benachbart sind und zum Mitteldarm gehören. Der Chromogranin A-Nachweis kann negativ ausfallen.

Rektale NET zeigen sich in der Endoskopie zu 80% als bewegliche submuköse Tumoren (<1cm). Sie kommen viel häufiger als die des Kolons vor (Modlin & Sandor 1997). Niedrig differenzierte Raumforderungen sind in diesem Darmabschnitt eine Ausnahme. Metastasen treten nur bei Neoplasien auf, die größer als 2 cm sind und die L. muskularis propria infiltrieren

Kleine Rektum-NET unter 1 cm Durchmesser haben ein Metastasierungsrisiko von 3–4%. Immunzytochemisch lassen sich Serotonin und pankreatisches Polypeptid nachweisen (45%). Glukagon, Gastrin, Somatostatin, pankreatisches Polypeptid und/oder Glicentin von L-Zellen werden seltener sezerniert (Federspiel et al. 1990, Klöppel et al. 2004).

Auch rektale NET reagieren kaum positiv auf Antikörper gegen Chromogranin A.

5.5.6 Neuroendokrine Pankreastumoren (PET)

PET sind mehr oder weniger gut differenzierte Neoplasien oder neuroendokrine Karzinome. Makroskopisch handelt es sich um solitäre, runde Tumoren in einer Grösse von 0,5–4 cm, die in jedem Abschnitt der Bauchspeicheldrüse wachsen können. Ihre Prognose ist schlecht abschätzbar, werden nur histologische und zytologische Parameter zurate gezogen. Im vergangenen Jahrzehnt wurde über Möglichkeiten berichtet, dieses Problem zu verbessern. Definitive Kriterien sind der Nachweis einer lokalen Tumorinvasion oder die Metastasierung.

Zur prognostischen Beurteilung hinzugezogen werden

- die Tumorgröße,
- der Nachweis einer perineuralen und vaskulären Invasion,
- die Mitoserate,
- der Proliferationsindex Ki-67,
- die Zytokeratin 19- und
- CD 99-Expression.

In der WHO-Klassifikation finden diese Faktoren neben der konventionellen histologischen Typisierung Berücksichtigung. Immer wieder aber verdeutlichen die Ergebnisse retrospektiver Studien, dass Patienten mit vormals als „benigne“ bzw. „gut differenziert“ bewerteten PET postoperativ ein Rezidiv erleiden oder an den Folgen der Krankheit sterben (Hochwald et al. 2002, Deshpande et al. 2004).

Auf der Suche nach weiteren prognostisch relevanten Kriterien stellte sich heraus, dass

- das Tumorzellwachstumsmuster,
- die Architektur der intratumoralen Blutgefäße,
- deren Mikrogefäßdichte (MVD),
- die Endothelzellproliferation,
- die Expression des Gefäßendothelwachstumsfaktors (VEGF-A) und
- die CXCL-12-Expression

zur Verbesserung dieser Situation beitragen können (Übersicht bei Takahashi et al. 2007).

Patienten mit Arealen *hoher Tumorzelldichte* haben eine schlechtere Prognose; das Auftreten solcher Zellnester korreliert mit der Größe eines PET, der Gefäßinvasion, Metastasierung und der Rezidivrate (Takahashi et al. 2007) (Abbildungen **24**, **25**, **26**).

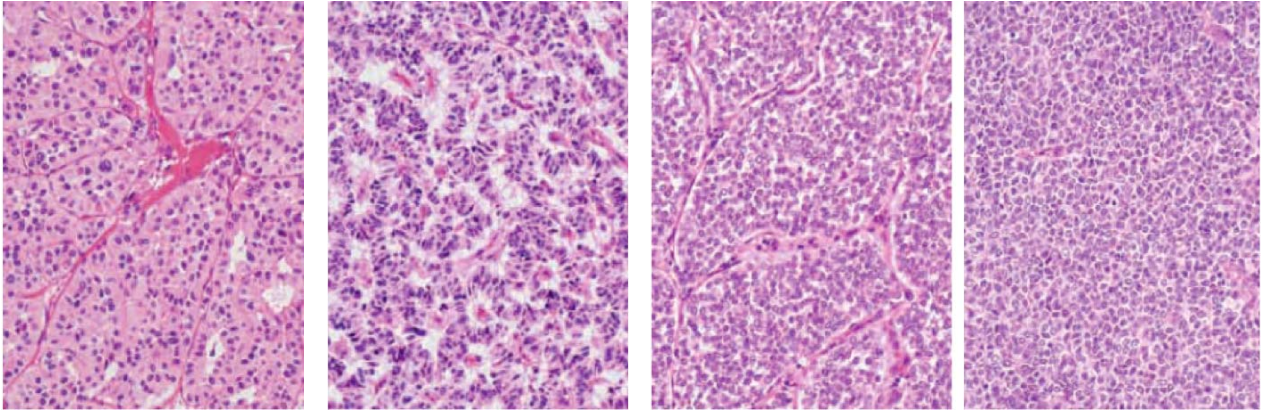


Abb. 24a-d: Zelldichte bei neuroendokrinen Pankreastumoren.
a: Grad I (gering). **b:** Grad II (moderat). **c:** Grad III (dicht). **d:** Grad IV (diffus-solide).

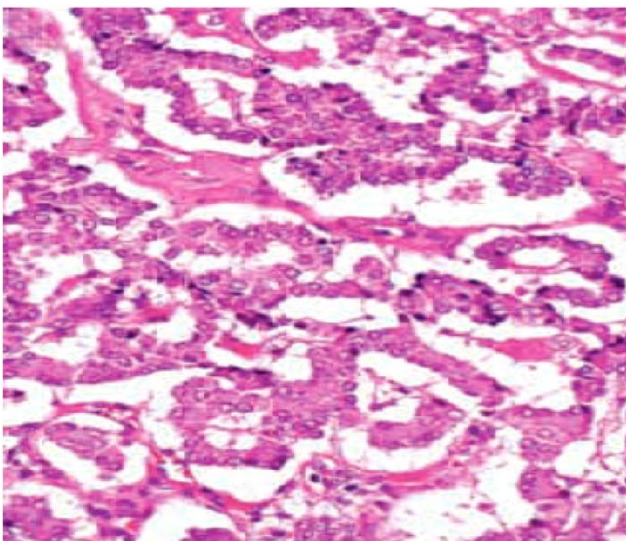


Abb. 25: Trabekuläres Tumorzellwachstum.

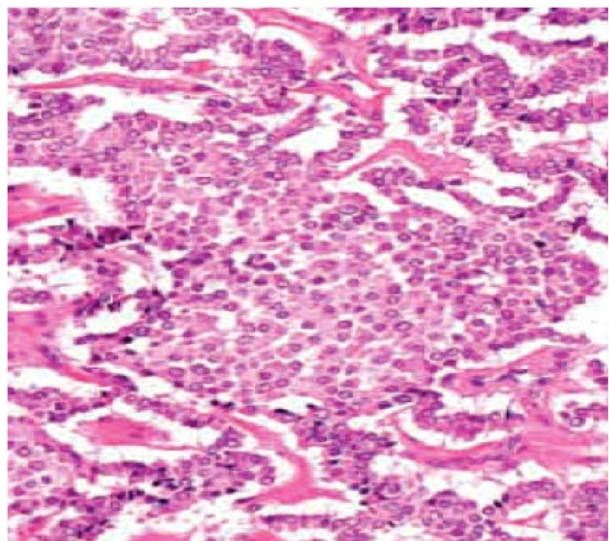


Abb. 26: Solide-nestartiges Zellwachstum.

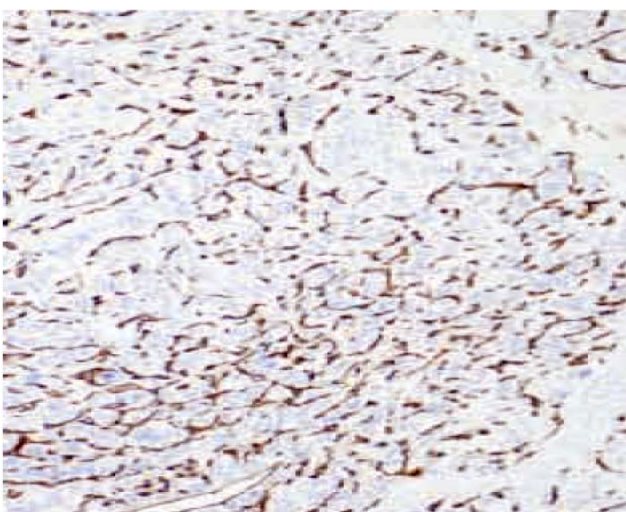
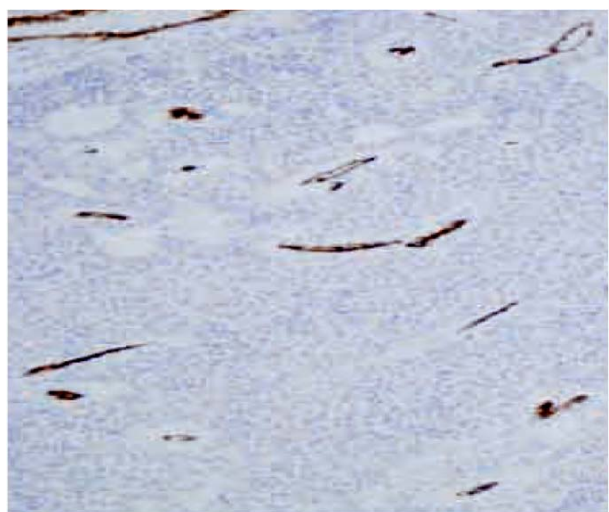


Abb. 27a, b: Mikrogefäßdichte bei neuroendokrinen Pankreastumoren (CD 34).
a: Hohe Gefäßdichte (= gut differenzierter PET)



b: Geringe Gefäßdichte (= wenig differenzierter PET)

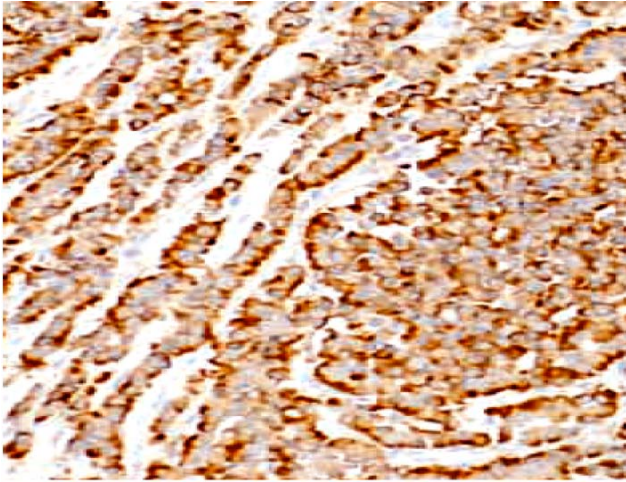


Abb. 28: PET – Hohe Endothelzellproliferation.
VEGF-A im Tumorzellzytoplasma (braun)

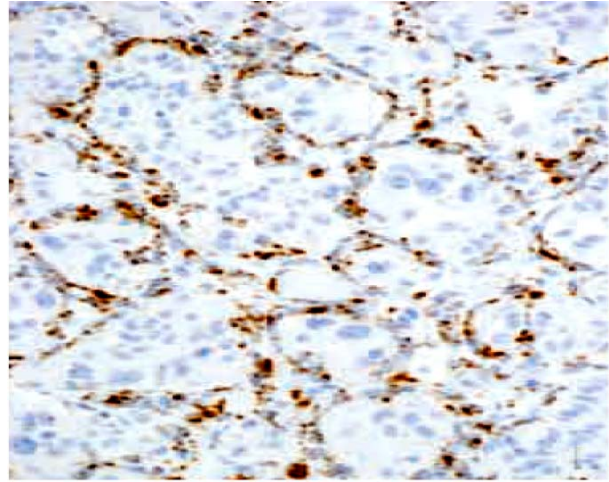


Abb. 29: PET – CXCL-12-Expression.
CXCL-12-Färbung in Blutgefäßen

Das Tumorwachstum ist von der Ausbildung einer suffizienten Gefäßversorgung abhängig; deren Regulatoren dabei eine Schlüsselrolle zufällt (Fox 1997, Bergers & Benjamin 2003). Takahashi et al. beschrieben 2007 in PET mit soliden Zellnestern eine geringe Mikrogefäßdichte (MVD) (Abbildung 27a). Bei *geringer intranodaler Mikrogefäßdichte* (Abbildung 27b) und *hohem Endothelzellproliferations-Index* (Abbildung 28) ist von wenig differenzierten PET auszugehen, verbunden mit einer schlechten Prognose (Marion-Audibert et al. 2003, Couvelard et al. 2005).

Der angiogenetische Faktor CXCL-12 ist in der Proliferation der Tumorzellen, der Angiogenese der PET und der hämatogenen Aussaat involviert. Er „lockt“ Endothelpräkursorzellen aus dem Knochenmark in die Region von PET-Zellen. Dementsprechend korreliert eine *hohe CXCL-12-Serumkonzentration* mit der Tumorzellnestdichte, ist also mit einer schlechteren Prognose verbunden (Abbildung 29) (Takahashi et al. 2007).

Normale Langerhans-Inseln und erst recht gut differenziert PET zeichnen sich durch hohe Mikrogefäßdichten aus (Abbildung 30) (Dumortier et al. 1999).

50–60% der Pankreas-NET sind *funktionell aktiv*. Darunter kommen **Insulinome** am häufigsten vor. 95% der Insulinome messen zwischen 1–2 Zentimeter und verhalten sich zu 90% gutartig (O’Toole et al. 2006). Immunzytochemisch sind Insulin und Proinsulin abhängig vom Differenzierungsgrad nachweisbar. Klinisch resultiert daraus das sekretorische Verhalten. Histologisch können bei 5% der Insulinome im Tumorgewebe Amyloiddepots gefunden werden (Klöppel et al. 2004). Seltenen treten degenerative Metamorphosen mit fibrotischen Begleitreaktionen auf.

Vom Insulinom abgesehen gelten hormonaktive PET oft als maligne; dies trifft insbesondere für Gastrinome, VIPome, Glukagonome und nicht funktionelle Tumoren zu. Die Mehrzahl ist histologisch gut differenziert (Verner & Morrison 1954; Kimura et al. 1991; O’Toole et al. 2006).

Gastrinome sind die zweithäufigsten funktionell aktiven endokrinen PET (Inzidenz 15%). Sie messen gewöhnlich mehr als 2 cm, haben in 60% der Fälle zum Diagnosezeitpunkt metastasiert und kommen im Gegensatz zu duodenalen Gastrinomen sehr selten im Rahmen einer MEN 1 vor (Donow et al, 1991, Klöppel et al, 2004).

Zur Gruppe seltener PET mit hormonellen Syndromen rechnen VIPome (2% der FPET), Glukagonome (1% der FPET), Somatostatinome (1% der FPET), ACTH-produzierenden Neubildungen, Kalzitonin produzierende Tumoren und Wachstumshormon-Tumoren. Viele sind zum Zeitpunkt der Diagnose größer als 2 cm und haben metastasiert. Dies trifft jedoch ebenso für hormonell inaktive Neoplasien zu (Klöppel et al. 2004) O´Toole et al. 2006).

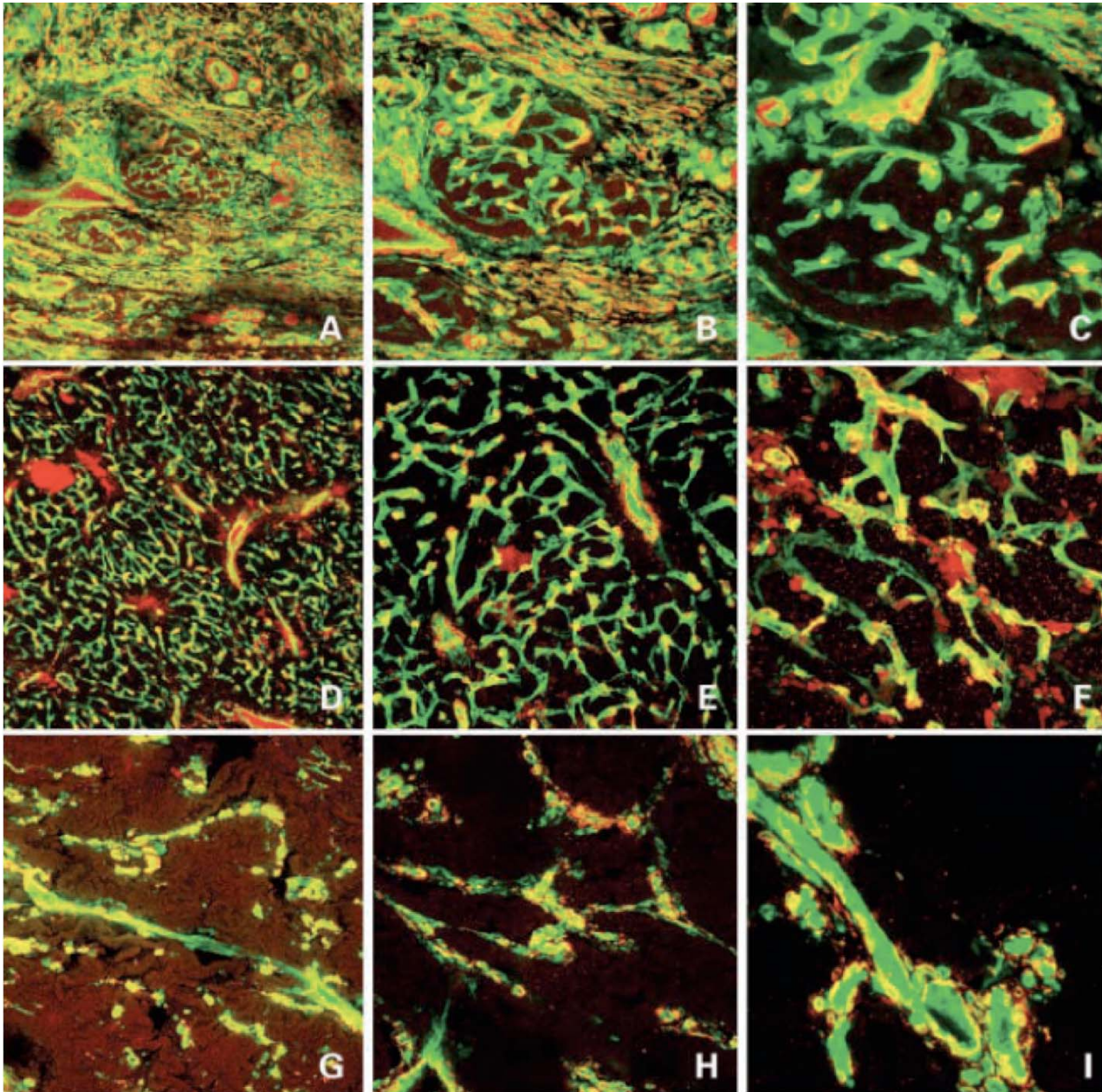


Abb. 30A-C: Normaler Gefäßnachweis der Langerhans-Insel. Gefäßdichte und -architektur bei PET. (Hohe Mikrogefäßdichte in **D-F** = mäßig differenziert; geringere Mikrogefäßdichte in **G-I** = schlecht differenziert). Geringe Vergrößerung in **A, D, G**; mittlere in **B, E, H** und hohe Vergrößerung in **C, F, I**. Immunfluoreszenzuntersuchung mit CD 34 (rot) und α -SMA (grün).

5.6 Pathophysiologische und klinische Besonderheiten

Tabelle 25 informiert über im Gastrointestinaltrakt vorkommenden Zelltypen mit ihrer überwiegenden Lokalisation und den sezernierten Botenstoffen.

Tab. 25: Endokrine Zellen im Gastrointestinaltrakt

endokriner Zelltyp	Lokalisation	sezernierter Botenstoff
G-Zellen (Gastrinzellen)	Magenantrum, Duodenum	Gastrin
ECL-Zellen (enterochromaffine Zellen)	Magenfundus, Magenkorpus	Histamin
ECL-Zellen (enterochromaffine Zellen)	Magen, Duodenum, Jejunum, Ileum Kolon, Rektum	Serotonin, Motilin, Substanz P
D-Zellen (Somatostatin produzierende Zellen)	Magen, Duodenum, Jejunum, Kolon, Rektum	Somatostatin
CCK-Zellen (Cholezystokininzellen)	Duodenum, Jejunum	Cholezystokinin
GIP-Zellen (Magen hemmendes Polypeptid)	Duodenum, Jejunum	Magen hemmendes Polypeptid
M-Zellen (Motilinzellen)	Duodenum, Jejunum	Motilin
S-Zellen (Sekretinzellen)	Duodenum, Jejunum	Sekretin
PP-Zellen (pankreatische Polypeptidzellen)	Duodenum	pankreatisches Polypeptid
L-Zellen (enteroendokrine Zellen)	Jejunum, Ileum, Kolon, Rektum	Polypeptid YY
N-Zellen (Neurotensinzellen)	Jejunum, Ileum	Neurotensin

Die Klinik und Prognose neuroendokriner Tumoren variiert in Abhängigkeit von der Lokalisation, dem Hormonsyntheseprofil, dem Differenzierungsgrad, sowie vom Wachstums- und Metastasierungsverhalten. Die Mehrzahl der gastrointestinalen und bronchialen NET wachsen aufgrund ihrer Differenzierung nur langsam (Pelosi et al. 1996, Rindi et al. 1999, 2006, Van Enden et al. 2001, Hemminki et al. 2001, Rigaud et al. 2001, Modlin et al. 2003, 2005, Maggard, O'Connell & Ko. 2004, Wiedenmann 2004, Plöckinger et al. 2004). Betroffene können dadurch viele Jahre überleben, auch im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium. Obwohl bösartige NET eine dubiose Prognose haben, unterscheiden sie sich darin doch immer noch von den aus exokrinem Gewebe wachsenden Adenokarzinomen (z.B. Magen-, Kolon- oder duktales Pankreaskarzinom).

Hinsichtlich des Auftretens klinischer Symptome unterscheidet man NET in

- *nichtfunktionelle* und
- *funktionelle* Neoplasien.

Nichtfunktionelle Tumoren werden durch die histopathologische Differenzierung definiert; „ohne Funktion“ bezieht sich lediglich auf das Fehlen hormonell bedingter Symptome. Immunhistochemisch sind immer Reaktionen mit Hormonen, Neuropeptiden und Neurotransmittern nachweis-

bar. Botenstoffe werden zwar sezerniert, sind im zirkulierenden Blut aber nur in geringer Konzentration vorhanden. Die Ursprungstumoren findet man daher oftmals nicht oder erst in fortgeschrittenem Zustand mit infiltrativem Wachstum, peritumoraler Fibrosierung mit Passagebehinderung des Darmes und Fernmetastasierung. Symptome, die Betroffene schließlich zum Arzt führen, sind Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Bauchschmerzen, Ileus, Ikterus oder ein palpabler Bauchtumor; selten die Zeichen einer gastrointestinalen Blutung (Plöckinger & Wiedenmann 2004).

Bronchiale NET werden durch Husten, Dyspnoe, Hämoptysen und Thoraxschmerz diagnostiziert.

Frühe Stadien von GEP-NET sind meist Zufallsbefunde, beispielsweise intraoperativ bei Verdacht auf Appendizitis oder Ileus. Einem unserer in der Studie unberücksichtigten Patienten wurde die Harnblase wegen eines Urothelkarzinoms reseziert. Bei der Anlage einer Padua-Neoharnblase fiel intraoperativ im benötigten Ileumanteil ein asymptomatisches 1,5 cm grosses Karzinoid auf!

Neuroendokrine Tumoren mit Ursprung im Hinterdarm sind immer nichtfunktioneller Natur.

Etwa die Hälfte der Fälle mit Mitteldarm-NET treten als *funktionelle Tumoren* in Erscheinung. Sie rufen durch Hormonsekretion Syndrome wie das Karzinoid-, Zollinger-Ellison-, Verner-Morrison- und Cushing-Syndrom hervor. Da diese unter Umständen lebensbedrohliche Komplikationen auslösen (Karzinoidkrise, Hypoglykämie), ist in der Differenzialdiagnose immer an ein GEP-NET zu denken (Plöckinger et al. 2004, Pape et al. 2004, Höring et al. 1991) (Tabellen 24-26).

5.6.1 Neuroendokrine Tumoren des Magens

Die Diagnose eines Magen-NET wird meist zufällig gestellt. In der Regel ist es die Aufarbeitung eines endoskopisch abgetragenen Polypen, die zum Befund „NET“ führt. Selten offenbaren sie sich durch abdominelle Schmerzen, gastrointestinale Blutungen sowie Anämie. Obwohl die in den letzten 2 Dekaden weltweit exponentielle Zunahme der Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren mit einer Zunahme diagnostizierter Magen-NET einherzugehen scheint, gibt es bisher keine Beweise für ursächliche Zusammenhänge (Hauso et al. 2008).

Typ I der Magen-NET bevorzugt Frauen (70–80%) und verursacht keine oder nur milde Symptome (Klöppel et al. 2004, 2007). Charakteristisch ist die atrophische Gastritis als Folge einer autoimmunen Zerstörung spezifischer Drüsen der Korpusmukosa. Einerseits führt der Parietalzellverlust zur unzureichenden „intrinsic factor“-Produktion, wodurch es durch verminderte Vitamin B12-Resorption zur perniziösen Anämie kommt. Andererseits verursacht der Verlust Säure produzierender Parietalzellen eine Achlorhydrie, weshalb antrale G-Zellen zur Gastrinsekretion stimuliert werden mit der Folge einer persistierenden Hypergastrinämie. Man nimmt an, dass die Hy-

pergastrinämie das EC-Zellen-Wachstum der Korpusmukosa fördert, so dass diffus mikronoduläre Hyperplasien entstehen, aus welchen nach Jahren EC-Tumoren hervorgehen.

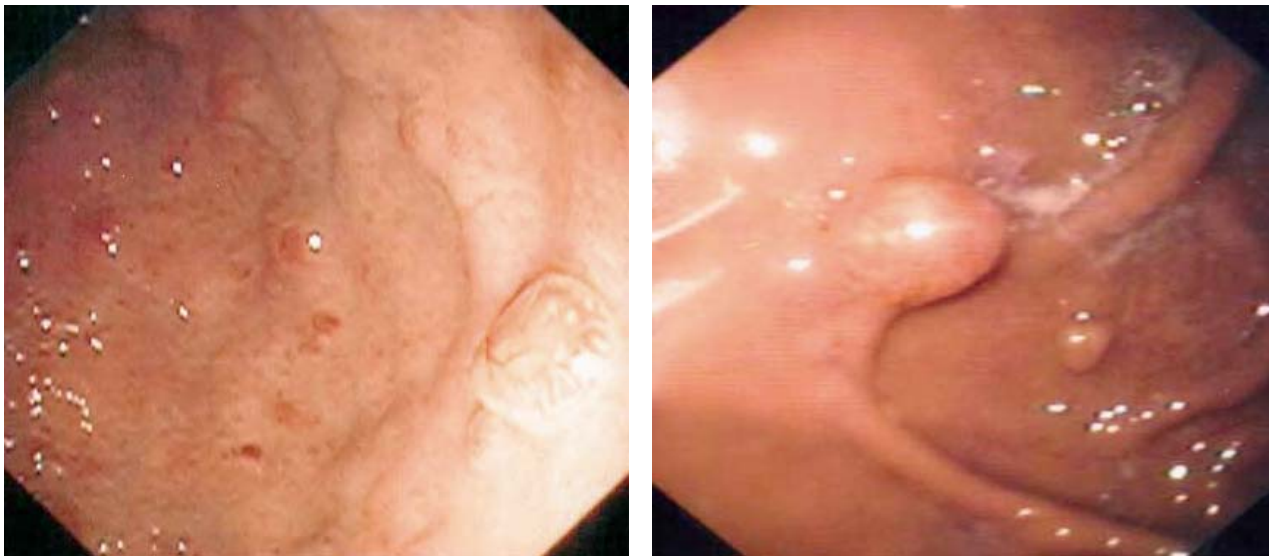


Abb. 31a, b: Gastroskopischer Befund neuroendokriner Tumoren des Magens.

Patienten mit Magenkarzinoid mangelt es an EC-Zellen. Folgen sind chronisch atrophische Gastritis (CAG, Abbildung 13) und perniziöse Anämie mit Achlorhydrie und Hypergastrinämie. Da die Neoplasie auch auf dem Boden einer partiellen atrophischen Korpusgastritis entsteht und Wachstumsfaktoren wie TGF α , bFGF und BCL2 nachweisbar sind, ist die Hypergastrinämie ätiologisch vermutlich nicht allein verantwortlich (Bordl et al. 1998) (Abbildung 31).

Die Prognose der Magenkarzinoide ist gut, da sie meist so klein sind, dass sie endoskopischen entfernt werden können (Rappel et al. 1995). Typ I-NET größer 2 cm mit Infiltration der Lamina muscularis propria neigen jedoch zur Metastasierung.

Etwa 5-10% der NET des Magens sind mit einem Zollinger-Ellison Syndrom und der familiären MEN 1 assoziiert. Ohne Geschlechtsbevorzugung liegt das Erkrankungsalter im 5. Dezenium.

Typ II der gastralen NET zeigt ein schnelleres Wachstum und höhere Metastasierungsraten, wie es im Rahmen eines ZES nicht vorkommt. Genetische Veränderungen bei der MEN 1 (Mutationen auf Chromosom 11q13) und die durch die multiplen Gastrinome verursachte Hypergastrinämie bereiten dafür vermutlich den Boden (Klöppel et al. 2004).

Der **Typ III** der sporadischen NET des Magens steht weder mit der CAG noch mit der MEN 1 in Verbindung und bevorzugt das männliche Geschlecht (Klöppel et al. 2004, 2007). Weniger als 5% der Betroffenen leiden durch Histaminausschüttungen am *atypischen Karzinoid-Syndrom*. Es besteht eine höheres Metastasierungspotential und eine weniger günstige Prognose als bei den anderen Typen der Magen-NET (Abbildung 32).



Abb. 32: NET des Magens Typ III.



Abb. 33: NET des Magens Typ IV.

Typ IV bevorzugt Männer, die sich zum Diagnosezeitpunkt im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium mit ausgeprägter Metastasierung befinden (Abbildung 33) (Klöppel et al. 2004).

5.6.2 Neuroendokrine Tumoren des Duodenums und des oberen Jejunums

Das *Mitteldarmkarzinoid* ist der häufigste NET-Typ. In dieser Lokalisation ist es in den meisten Fällen ein Karzinoid-Syndroms der Primärtumor (Neary PC, Redmond PH. 1997), (Moertel CG. 1961). 28% der Patienten mit Dünndarmkarzinoiden haben multiple Ursprungstumoren. Bei 17–53% treten zeitgleich andere, nicht neuroendokrine Neoplasien auf (Modlin IM, Sandor A. 1997) (Rivadeneira DE Tuckson WB 1996) (Brown NK, Smith MP. 1973).

Nichtpankreatische **Gastrinome** befinden sich im "Gastrinom-Dreieck" (Abbildung 56). Sie verursachen das *Zollinger-Ellison-Syndrom*. Typisch sind therapieresistente *Ulcera duodeni sive ventriculi*, das *Ulcus pepticum jejuni* und wässrige Diarrhöen (Abbildungen 34, 35). Zur Diagnose ist neben der Bestimmung der basalen Gastrinspiegel ein Sekretintest zum Nachweis der stimulierten Gastrinausschüttung notwendig. Manchmal ist die Säuresektionsanalyse zur Diagnostik der Hypersekretion und Hyperazidität des Magensaftes angezeigt. Selten tritt ein *Cushing-Syndrom* bei zusätzlich ektopter ACTH-Produktion auf. Die MEN 1 ist in 25% der Fälle mit duodenalen Gastrinomen assoziiert. 60% davon verhalten sich bösartig. Gelegentlich wird ein Lymphknoten-gastrinom diagnostiziert, ohne dass ein Primärtumor nachzuweisen ist.

Bei den **Somatostatinomen** des Duodenums entwickelt sich im Kontrast zu den im Pankreas vorkommenden Tumoren kein Somatostatin-Syndrom (Diabetes, Cholelithiasis und Diarrhö). Bei periampullärer Karzinoidlage kann das erste Symptom ein Verschlussikterus sein (Abbildung 36)

(Levy & Sobin, 2007). Somatostatinome sind häufig mit der Neurofibromatose Typ I assoziiert; simultan kommen bilaterale Phäochromozytome vor.

Nichtfunktionelle NET des Dünndarms metastasieren nicht, solange sie sich innerhalb der Submukosa befinden. Ihre Prognose ist daher günstiger als die mit dem Zollinger-Ellison-Syndrom assoziierten Gastrinome oder die der ampullären Somatostatinome (Klöppel et al. 2004).

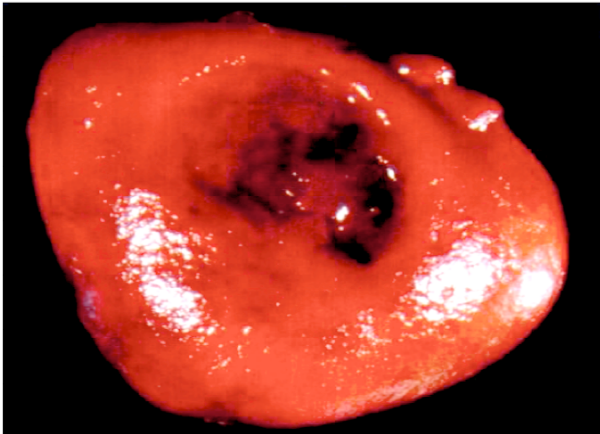


Abb. 34: Ulzeriertes Duodenalkarzinoid.

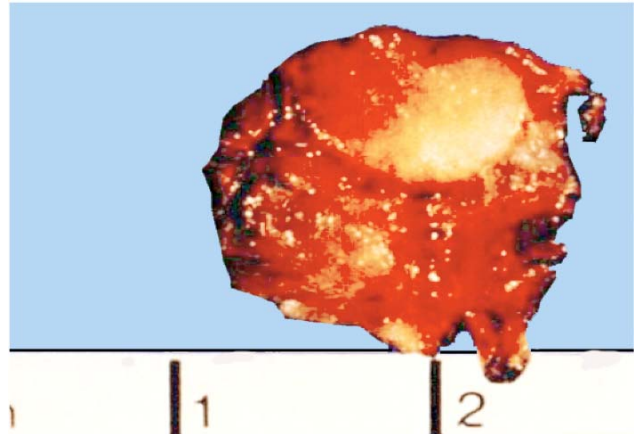


Abb. 35: Duodenales Gastrinom-Resektat.

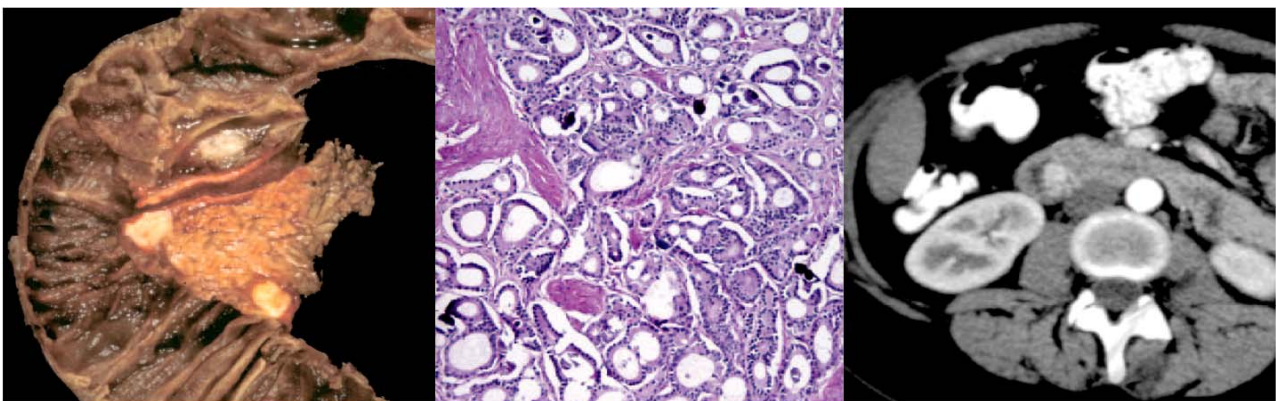


Abb. 36a-c: Somatostatin sezernierendes periapilläres D-Zell-Karzinoid als Ikterusursache.
 a: Periapilläres NET-Resektat mit Metastasen. b: D-Zell-Karzinoid mit Psammomkörpern c: Gefäßreicher Tumor am Pankreaskopf (CT).

5.6.3 Karzinoid-Syndrom

Karzinoid-Tumore produzieren und sezernieren Hormone und Botenstoffe, wie adrenokortikotropes Hormon, Bombesin, Kalzitinin, Chromogranin A und C, neuronenspezifische Enolase, Gastrin, Glukagon, Histamin, 5 Hydroxytryptophan, Insulin, Kallikrein, Katecholamine, Neurotensin, Pankreasstatin, pankreatisches Polypeptid, Prostaglandine, Serotonin, Substanz P, Synaptophysin, Tachykinine, Wachstumshormone und -faktoren (TGF=„transforming growth factor“, PDGF=Plättchen aktivierender Wachstumsfaktor, β -Fibroblasten-Wachstumsfaktor).

Das *Karzinoid-Syndrom* tritt bei 4–10% der Fälle mit metastasiertem Tumorleiden bzw. bei Lokalisationen der Primärherde auf (Chang et al. 2007, Hauso et al. 2008; eigene Studie: 9%), die den frei-

gesetzten Wirkstoffen das Umgehen des enterohepatischen Kreislaufs gestatten (NET des bronchopulmonalen Systems oder des Ovars) (Vinik et al. 1989, Burke et al. 1997). Ausgelöst wird es durch das massive Freisetzen bioaktiver Substanzen (Serotonin, Kalikrein, Histamin, Bradykinin, Katecholamine) und der synergistischen Interaktion zwischen 5-HTP-Metaboliten, Kininen und Prostaglandinen.

Durch invasive Eingriffe (Operation, lokal-ablative Verfahren) wird die Extremform einer *Karzinoidkrise* initiiert, bedingt durch massive Mediatorausschüttung in den großen Kreislauf. Vor solchen Prozeduren ist eine Vorbehandlung durchzuführen (Somatostatinanaloga).

Vorderdarmkarzinoide weisen geringe Serotonin-Spiegel auf. Deshalb fallen die Symptome spärlich aus. Nur wenige sezernieren 5-HTP und ACTH. Sie können mit einem atypischen Karzinoid-Syndrom assoziiert sein. ACTH-Hypersekretion verursacht ein Cushing-Syndrom. Auch über Akromegalie wurde berichtet (Wachstumshormonsekretion).

Mitteldarmkarzinoide erzeugen hohe Serotoninspiegel, weshalb dort das klassische Karzinoid-Syndrom häufiger anzutreffen ist.

Hinterdarmkarzinoide sezernieren kaum oder wenig Serotonin, 5-HTP oder ACTH. Sie sind selten mit einem Karzinoid-Syndrom verbunden; ursächlich vermutet man Auswirkungen biologisch inaktiver Peptide.

Das *klassische Karzinoid-Syndrom* ist klinisch gekennzeichnet durch

- Gesichtsrötung, Hitzewallungen, Schwitzen, Tachykardie (70–80%),
- wässrige Diarrhöen mit kolikartigen Bauchschmerzen
- Endokardfibrose mit Herzklappenfehlern (Trikuspidalinsuffizienz, Pulmonalstenose)
- Bronchospasmus (20%), Asthmaanfälle
- Teleangiektasien, manchmal auch
- Pellagra artige Hauterscheinungen.

Serotonin stimuliert die Darmmotilität, löst eine sekretorische Diarrhö und eine Fibrogenese aus. Es ist nicht für die vaskulären Symptome verantwortlich. Andere Monoamine und Peptidhormone erweitern die Blutgefäße mit der Folge des „flushs“, einer Hypotonie und einer reflektorischen Tachykardie. Resultate der Serotonin induzierten Fibrogenese sind die rechtskardiale (selten linkskardiale) Endokardfibrose (Hedinger-Syndrom) und eine (peritumorale) Peritonealfibrose, häufig assoziiert mit hohen 5-HIAA Spiegel im Urin und hohen Plasmaspiegeln von Neurokinin A und Substanz P. 20% der Patienten mit klassischem Karzinoid-Syndrom entwickeln ein weiteres Malignom, in $\frac{1}{3}$ der Fälle ein Adenokarzinom im Gastrointestinaltrakt (Levy & Sobin 2007). Die variablen Hormonprofile von Karzinoiden mit peptid- und aminproduzierenden Zellen geben

Hinweise auf ihren Ursprung. Es dominieren 5-HTP und 5-HIAA als Metaboliten von Tryptophan.

Physiologisch werden 99% des durch die Nahrung aufgenommenen Tryptophans über den oxidativen Stoffwechsel in Nikotinsäure metabolisiert und etwa 1% in 5-HTP umgewandelt.

Ein *atypisches Karzinoid-Syndrom* tritt bei Magen-NET Typ III durch massive Histaminausschüttung mit „flush“, Schwellungen, Tränenfluss und Durchfällen auf.

Die Abbildungen **37a-b** stammen von einer 75jährigen Frau mit Ileumkarzinoid und Lebermetastasen, bei der sich als Komplikation eine Endokardfibrose mit Herzinsuffizienz ausgebildet hat. Es wurden Photographien ohne „flush“ und während eines „flush“-Anfalles aufgenommen. Die Unterschiede sind gravierend trotz immer vorhandener Zyanosezeichen der Herzinsuffizienz (Trikuspidalinsuffizienz und Pulmonalstenose).



Abb. 37a: Zyanose; Zustand ohne „flush“.

Abb. 37b: Zustand während „flush“-Anfall.

5.6.4 Neuroendokrine Tumoren des Ileums

NET des Ileums machen etwa 25% der GEP-NET aus, wobei Männer und Frauen gleich häufig betroffen sind (Abbildungen 38-44). Es besteht keine Assoziation mit familiären endokrinen Erkrankungen. Dünndarmkarzinoide führen zur Fibrosierung mit Retraktion des Mesenteriums (Abbildungen 41-44), Angulation des Tumor tragenden Abschnittes (Abbildung 42), Strangulation und Darmischämie. Klinisch manifestieren sie sich entweder über unspezifische Symptome (Unwohlsein, Reizdarm, Diarrhö) oder mit Zeichen, die durch eine intestinale Obstruktion (Ileus, Bauchschmerzen) wegen der oft exzessiven Fibrose im Dünndarmmesenterium, durch Einengung bzw. Unterbrechung der Blutzufuhr (gastrointestinale Blutungen, Ischämie, Infarkt) oder durch hormonelle Symptome ausgelöst werden.

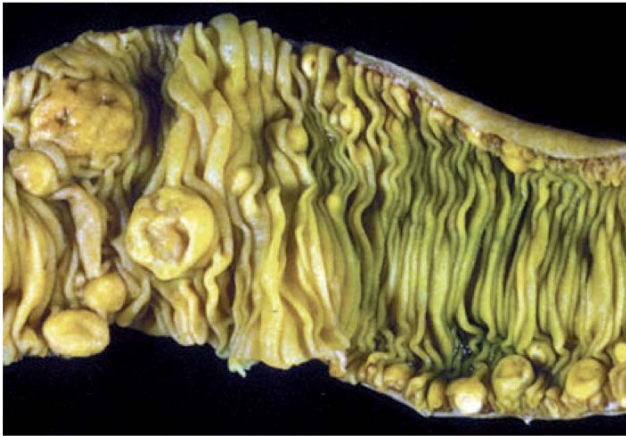


Abb. 38: Ileum-Karzinoide

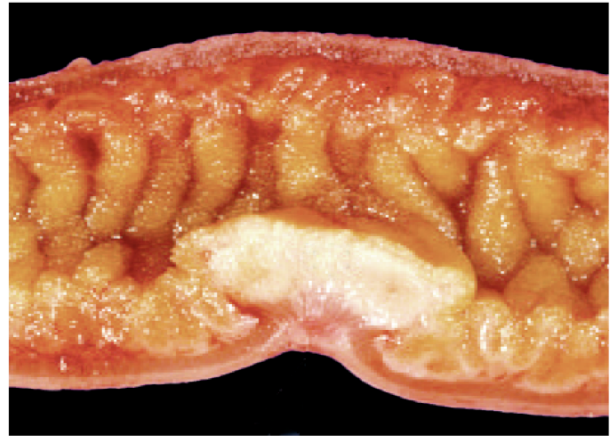


Abb. 39: 33 mm großes Karzinoid mit desmoplastischer Reaktion.

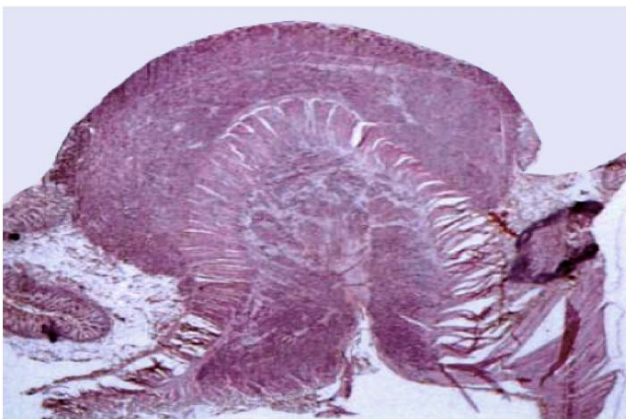


Abb. 40: Histologisches Bild eines Ileumkarzinoids.

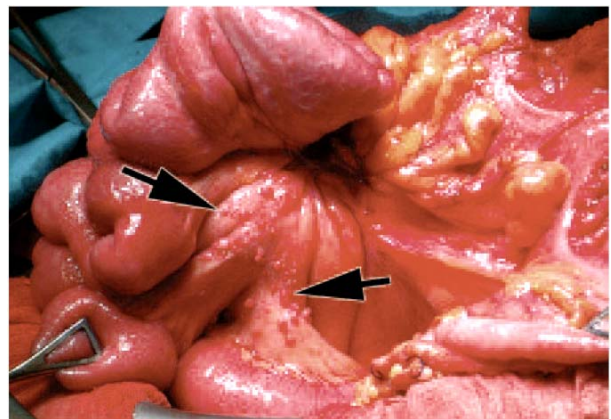


Abb. 41: Retrahiertes Mesenterium, Lymphknotenfiliae (Pfeile).

20–30% der Patienten haben neben regionalen Lymphknoten- (Abbildung 41) auch Leberfiliae. Diese Fälle nehmen den höchsten Anteil an der Ausbildung des *Karzinoid-Syndroms* ein, da Serotonin beim Abstrom des hormoninhalten Blutes der Absiedelungen über die Lebervenen bzw. über Tumorfisteln in den systemischen Kreislauf gelangt (Marshall & Bodnarchuk 1993, Klöppel et al. 2004).

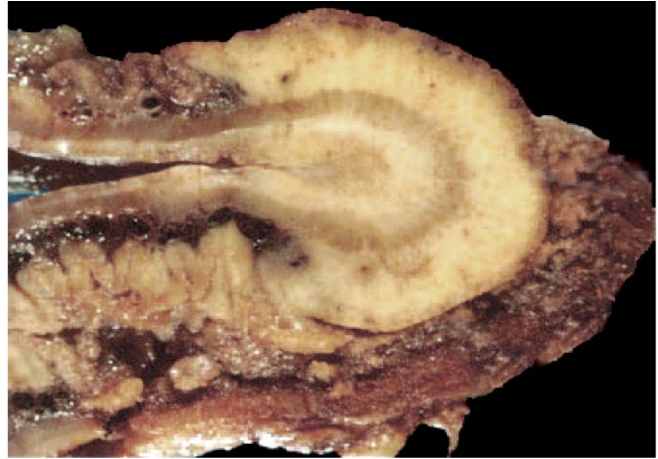
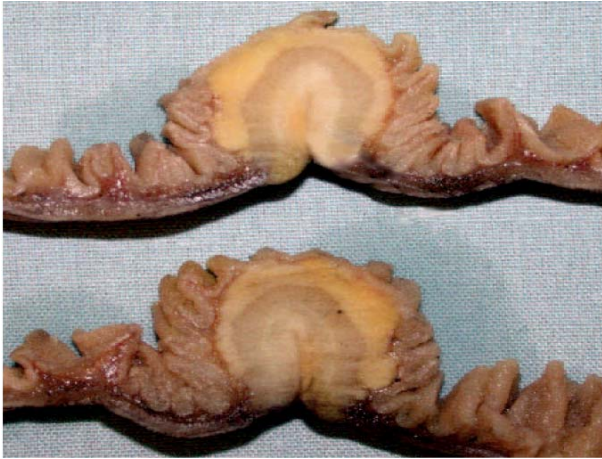


Abb. 42a, b: Ileumkarzinoid mit desmoplastischer Reaktion und haarnadelartiger Knickbildung.



Abb. 43: Retraktion des Dünndarmmesenteriums.

Abb. 44: Skizze des retrahierten Mesenteriums.

5.6.5 Neuroendokrine Tumoren der Appendix

Pro 1.000 Appendektomien werden ca. 3–9 endokrine Tumoren entdeckt (Stinner & Rothmund 2005). Sie befinden sich zu 70% im unteren Drittel bzw. in der Spitze der Appendix (Moertel et al. 1968, 1987, Connor et al. 1998; Pickhardt et al. 2002, Kvols 2004). Deshalb häufen sich Appendix-NET anders als die übrigen GEP-NET in den jüngeren Altersgruppen (2.–4. Lebensdekade, Geschlechterverhältnis 2:1 zu Ungunsten von Frauen). 90% messen zum Diagnosezeitpunkt weniger als 1 cm (Abbildung 21). Metastasierung stellt in dieser Gruppe eine Rarität dar. Die Prognose ist gut (5-Jahresüberlebensrate >95%), solange sie kleiner als 2 cm bleiben und nicht in Gefäße einbrechen (Sandor et al. 1998, Kvols 2004). 6% haben einen Durchmesser von 2–3 cm (Metastasierungsrate 21%). Nur 4% sind größer als 3 cm; sie führen in 44% zu Absiedelungen (Kvols 2004, Plöckinger et al. 2008). Lokalisation an der Appendixbasis und/oder die ausgedehnte Invasion des Fettgewebes und der Mesoappendix raten zur Hemikolektomie. Meist handelt es sich dann um Becherzellkarzinome, die in der 5.–7. Dekade vorkommen (Abbildung 22). Diese Entität löst eine akute Appendizitis

aus, geht mit erhöhtem Metastasierungsrisiko einher (11%; Peritoneum, Ovar, Leber) und tritt syn- oder metachron mit Kolonkarzinomen auf (Carr et al. 1995, 1996, De Herder et al. 2008).

Da die in der Appendix am häufigsten vorkommenden Serotonin- und Substanz P produzierenden NET fast nie in die Leber absiedeln, verhalten sie sich klinisch stumm. Die Ausbildung eines Karzinoid-Syndroms ist eine große Seltenheit (Modlin et al. 2005, Klöppel et al. 2004).

5.6.6 Neuroendokrine Tumoren des Kolons und Rektums

Kolon-NET sind Raritäten. Gewöhnlich befinden sie sich im rechtsseitigen Kolon – dann oft als schon sehr große Raumforderungen (im Mittel >5cm) (Berardi 1972). Durch häufiger durchge-



föhrte Koloskopien werden auch kleine NET aus Polypen diagnostiziert (<0,5–1 cm). Kolon-NET verursachen selten ein endokrines Syndrom. Sie fallen durch Ileus, Schmerzen, Diarrhö, gastrointestinale Blutung oder Gewichtsverlust auf (Abbildung 45). Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung liegen oft bereits Lebermetastasen vor.

Abb. 45: 3 cm großes Kolonkarzinoid.

Rektale NET sind wesentlich häufiger als die des Kolons. Die in der Mehrzahl weniger als 1 cm messenden Tumoren sind endoskopische Zufallsbefunde. Überwiegend handelt es sich um NNET, die hoch differenziert kaum metastasieren (3–4%). Noch seltener präsentieren sie sich mit einem Karzinoid-Syndrom. Die Gebilde reagieren gewöhnlich negativ auf Chromogranin A.

5.6.7 Neuroendokrine Tumoren des Pankreas

PET entspringen den Langerhans-Inseln und machen 1–2% der klinisch relevanten Pankreasneoplasien aus (Heitz et al. 2004). Sie sind bei Kindern selten, kommen bei Erwachsenen ohne Geschlechtsbevorzugung aber in allen Altersgruppen vor und treten als gutartige PET gefäßreich in Erscheinung (Abbildungen 46, 47; Tabelle 25). Große Tumoren degenerieren zystisch, weil sie zentral unzureichend perfundiert werden (Abbildung 48). Die Sekretion von Insulin, Gastrin, vasoaktivem intestinalen Polypeptid, Glukagon, ACTH oder Wachstumshormonen löst klinische Syndrome aus (Hypoglykämies-, Zollinger-Ellison-, Verner-Morrison-, Glukagon- oder Cushing-Syndrom sowie Akromegalie).

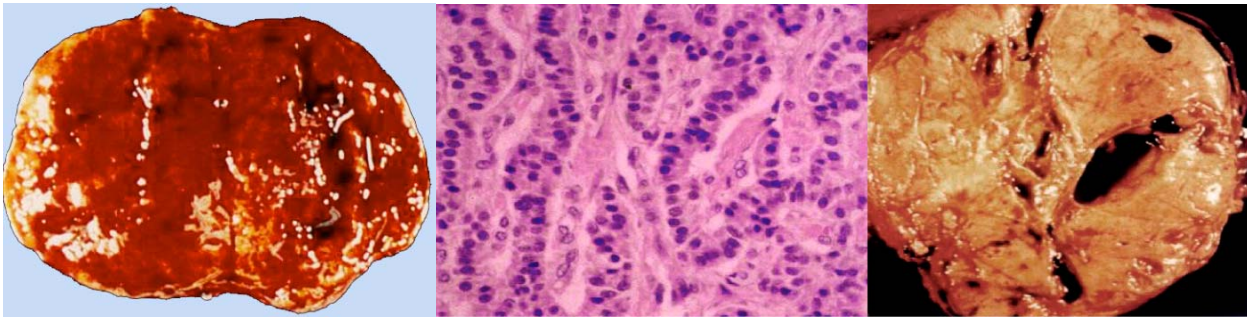


Abb. 46: Hämorrhagisches NPET.

Abb. 47: Gefäßreicher Inselzelltumor.
Tumorzelltrabekel, dazwischen Gefäße.

Abb. 48: Zystisch degenerierter NPET.

NPET sind oftmals Zufallsbefunde der Bildgebung. Sie werden heute häufiger als in vergangenen Jahrzehnten diagnostiziert bzw. reseziert. Dies scheint nichts mit einer Inzidenzzunahme zu tun zu haben, sondern resultiert aus der besseren Diagnostik und einer höheren Resektionsrate von Pankreastumoren.

PET haben im Vergleich zu den NET des Gastrointestinaltraktes eine schlechtere Prognose: der 60–90%igen 5-Jahres-Überlebensrate der Darm-NET stehen 30–60% für PET gegenüber (Panzuto et al. 2005, Thomasseti et al. 2005, Steinmüller et al. 2008).

5.6.7.1 Insulinom

Insulinome sind die häufigste Ursache für Hypoglykämien durch endogenen Hyperinsulinismus (Abbildungen 48, 49). Sie haben an den FPET einen Anteil von 70%. Neunzig Prozent sind kleiner 2 cm und gutartig. Sehr selten treten multiple, syn- oder metachrone Tumoren auf. Dann ist an eine MEN 1 zu denken (Tabelle 26). Dieses Syndrom ist in 10% der Fälle mit Insulinomen assoziiert. Die inadäquate Insulinsekretion erzeugt hyperinsulinämische Nüchternhypoglykämien mit vegetativen und neuroglykopenischen Symptomen wie Seh- und Vigilanzstörungen, denen sympatoadrenerge Zeichen vorangehen (Schwitzen, Zittern, Palpitationen). Glukosegabe bessert die Beschwerden. Die fehlende Insulinsuppression beim Auftreten einer Hypoglykämie (Blutzucker <40 mg/dl) im Rahmen eines Fastentests über 48–72 h ist beweisend.

Aufgrund geringer Größe ist der Nachweis in der Bildgebung schwierig. Da sie fast ausnahmslos in der Bauchspeicheldrüse vorkommen, wird zur präoperativen Diagnostik die Endosonographie empfohlen.

Tab. 26: Häufigkeitsverteilung und Inzidenz von GEP-NET in Assoziation mit MEN 1 und Filiaenachweis unter Berücksichtigung seltener PET (Ramage et al. 2005).

NET	MEN 1 %	Inzidenz/Jahr	Metastasen %
Insuliom	5	1–2/1.000.000	10
Gastrinom	25–40	1–2/1.000.000	60
Glukagonom	10	0,1/1.000.000	50–80
VIPom	5	0,1/1.000.000	40–70
Somatostatinom	45	<0,1/1.000.000	70
Ektopes GRFoma	15	<0,1/1.000.000	60–70
Ektopes ACTHoma	<5	<0,1/1.000.000	90
Nichtsyndromatisch	20	1–2/1.000.000	60

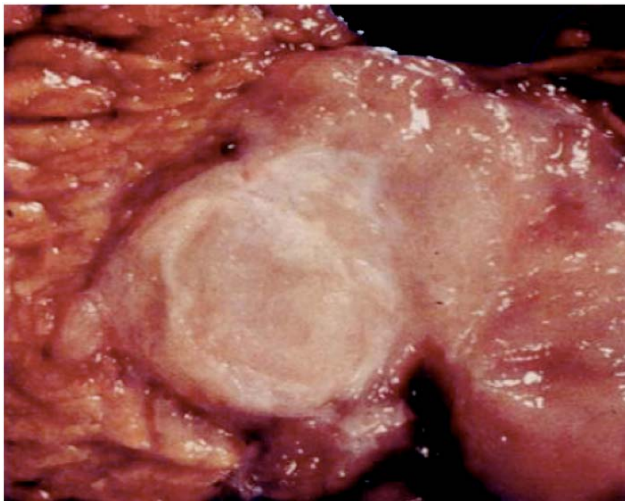


Abb. 49: 1 cm großes Insulinom (WHO-Typ 1a).

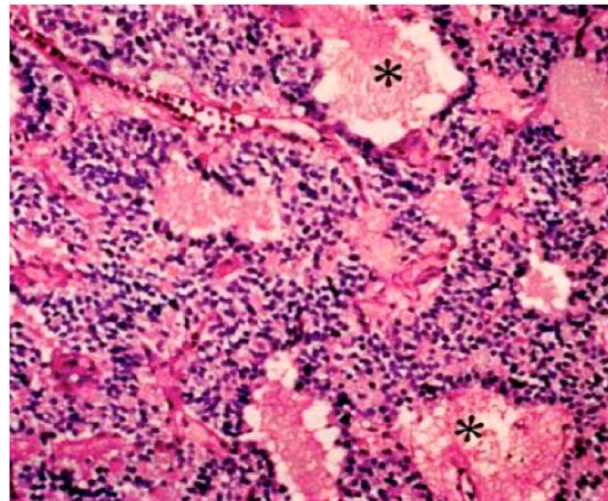


Abb. 50: Intratumorale Insulingranula (Sterne).

5.6.7.2 Seltene neuroendokrine Pankreastumoren

Pankreatische Gastrinome sind mit 20% die zweithäufigsten FPET und bevorzugen Männer im Alter zwischen 20–50 Jahren. Symptomatisch treten die klassischen Zeichen der Säurehypersekretion auf: Bauchschmerzen, Sodbrennen und Diarrhö. Diese Beschwerden sowie rezidivierende und therapierefraktäre Ulzera sind neben einem erhöhten Gastrinspiegel bei erniedrigtem Magen-pH-Wert (≤ 2) diagnostisch richtungsweisend. Sie kommen meist sporadisch vor (80%), sind mitunter multipel vorhanden und können mit einer MEN 1 vergesellschaftet sein (Abbildung 53). Im Gegensatz zu duodenalen Gastrinomen metastasieren die pankreatischen häufiger in die Leber.

Massive wässrige Diarrhöe ist das Leitsymptom vom **VIPom**, ausgelöst durch die Hypersekretion eines vasoaktiven intestinalen Polypeptids. Sie führt zur Exsikkose, Hypokaliämie und Hypo- oder Achlorohydrämie (WDHA-Syndrom). Als Synonyma gelten pankreatisches Cholera- oder Verner-Morrison-Syndrom.

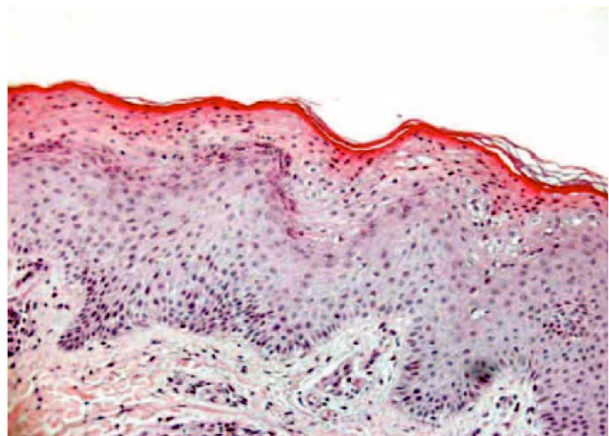
75 % der VIPome wachsen im Pankreasschwanz. Sie sind gewöhnlich >3 cm. Etwa 60–80% der Betroffenen weisen Lebermetastasen zum Zeitpunkt der Diagnose auf (Smith et al. 1998). Obwohl extrapancreatische VIPome beschrieben wurden, befinden sich mehr als 90% innerhalb der Drüse.

Richtungsweisend für die Diagnose eines **Glukagonoms** sind Diabetes mellitus, Anämie, Gewichtsverlust, venöse Thrombosen und neuropsychiatrische Symptome vergesellschaftet mit dem *nekrolytischen migratorischen Erythem*. Dieses Erythem führt dazu, dass sich Betroffene oftmals zunächst beim Dermatologen vorstellen (Abbildungen 51, 52).



Abb. 51a-d: Nekrolytisches migratorisches Erythem.
a: Periorale Läsionen.

b: Läsionen auf dem Rücken.



c: Interdigitale Läsionen.

d: Lympho-histiozytäre Hautinfiltrate.

Die häufigsten Symptome bei Patienten mit einem **Somatostatinom** sind Bauchschmerzen und Gewichtsverlust. Nur in 10% der Fälle liegt ein Somatostatin-Syndrom mit der klassischen Trias Diabetes mellitus, Cholelithiasis und Diarrhoe mit Steatorrhoe vor. VIPome (10%), Somatostatine (50%), GRFome (70%) und ACTHome (85%) kommen auch extrapancreatisch vor (Jensen 1999).



Abb. 52: 10 cm großes Pankreasglukagonom

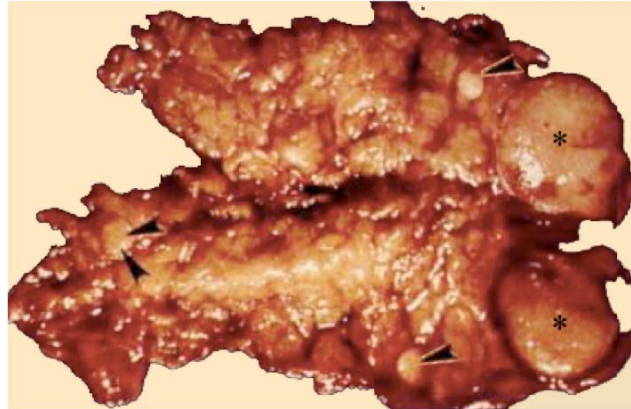


Abb. 53: Multiple Pankreasgastrinome (Pfeile, Sterne).

15% der PET sind *nichtfunktioneller Art*. Sie manifestieren sich klinisch erst, wenn sie aufgrund der Größe benachbarte Strukturen verdrängen und Symptome durch Masseneffekte erzeugen. Dazu gehört auch das pankreatische Polypeptid sezernierende **PPom**. Histologisch handelt es sich überwiegend um ein hoch differenziertes Karziom. Die Diagnose wird zufällig durch bildgebende Methoden bei subjektiver Beschwerdefreiheit bzw. durch unspezifische Oberbauchbeschwerden gestellt; in fortgeschrittenen Stadien auch durch Gewichtsverlust, Bauchschmerzen, Nausea oder Ikterus. Immunhistologisch sind oft Peptidhormone nachweisbar (z.B. Glukagon oder pankreatisches Polypeptid). Die NPET müssen von den zuvor beschriebenen Mikroadenomen (<0,5 cm) unterschieden werden, die ebenfalls funktionell inaktiv sind, relativ häufig vorkommen und einen (nach bisherigen Kenntnissen) benignen Verlauf nehmen. Tabelle 27 fasst klinisch-prognostische Daten zusammen.

Tab. 27: Symptome, Metastasierungsraten und Prognose bei neuroendokrinen Pankreastumoren

Pankreas-NET	Symptome	Malignität	Prognose
Insulinom	Schwitzen, Verwirrtheit, Schwäche, Bewusstlosigkeit, Besserung durch Nahrungsaufnahme	10%	normal nach kompletter Resektion
Gastrinom	ZES mit schweren peptischen Ulzera, Diarrhö	60% Wahrscheinlichkeit steigt mit der Größe	10-Jahres-Überlebensrate: - 90% nach Resektion, - weniger bei großen Tumoren
Glukagonom	Nekrolytisch-migratorisches Erythem, Gewichtsverlust, Diabetes mellitus, Diarrhö Stomatitis,	60%	- gut nach Resektion - relativ gut auch bei Filiae
Vipom	Verner-Morrison-Syndrom (profuse wässrige Diarrhö, Hypokaliämie)	70%, meist schon zum Zeitpunkt der Diagnose	5-Jahres-Überlebensrate: - 60% bei Filiae - 95% bei Resektion
Somatostatinom	Cholelithiasis, Gewichtsverlust Diarrhö, Steatorrhö, Diabetes mellitus	50%	5-Jahres-Überlebensrate: - 60% bei Filiae - 95% nach Resektion
Nichtfunktionell	Symptome eines Pankreastumors oder Zeichen von Leberfiliae	50%	5-Jahres-Überlebensrate: - 50% nach Resektion

5.7 Diagnostik neuroendokriner Tumoren des gastroenteropankreatischen Systems

Die Diagnostik neuroendokriner Neoplasien ist von herausragender Bedeutung, weil die

- Lokalisation,
- Größe,
- der Differenzierungsgrad und
- die Metastasierung

der Tumoren die Prognose und Therapie der Patienten entscheiden. Sie stützt sich auf

- laborchemische Untersuchungen,
- Bildgebung und
- die Histologie,

die nach wie vor den Goldstandard darstellt und wann immer möglich anzustreben ist. Gewebeproben für die mikroskopische Aufarbeitung werden durch gezielte Biopsie oder intraoperativ gewonnen. Aufgrund der unter Gliederungspunkt 5.4 beschriebenen Zusammenhänge leiten sich allgemeine Verhaltensmaßregeln zur Diagnostik von GEP-NET ab:

- Alle Patienten mit einem NET erfordern komplexe klinische Untersuchungen zum Ausschluss von syndromatischen NET-Formen (z.B. MEN 1).
- Bei allen Patienten mit einem NET ist eine gründliche Familienanamnese zu erheben.

- Bei positiver Familienanamnese für Karzinoide bzw NET oder einen endokrinen Zweitumor ist zunächst immer ein familiäres Syndrom anzunehmen.
- Patienten mit sporadischen oder familiär gehäuften bronchialen oder gastrischen Karzinoiden sollten einer genauen Familienanamnese und genetischen Tests unterzogen werden (MEN 1-Mutationen).
- Familien mit MEN 1 sind gründlich nach dem Vorliegen endokriner Leiden, Erkrankungen der Nebenschilddrüse und dem Vorliegen enteropankreatischer Tumoren zu untersuchen.

5.7.1 Laborchemische Befunde

Blut- und Urinuntersuchungen auf spezifische Marker, Hormone und Metabolite sind hilfreich

- zur initialen Diagnosestellung,
- in der Beurteilung der Therapie und
- zur Prognoseeinschätzung.

Die Auswahl der Laborparameter umfasst Bestimmungen von Kalzium, Kalzitinin, PTH, Prolaktin, α -Fetoprotein, CEA, HCG (α , β) und andere Marker (Tabelle 25, 26, 27).

Tab. 25: Hormonsekretion, differenziert nach dem phylogenetischen Karzinoidursprung

Ursprung	Lokalisation	Hormonproduktion
Vorderdarmkarzinoide	Thymus	ACTH, CRF, CgA
	Lunge	ACTH, CRF, ADH, GHRH, Gastrin, PP, HCG-/ β , 5-HT, CgA
	Magen	Gastrin, Histamin, 5-HT, CgA
	Pankreas	Insulin, Glukagon, Gastrin, pankreatisches Polypeptid, Somatostatin, VIP, ACTH, Prolaktin
	Duodenum	Gastrin, Somatostatin, CgA
Mitteldarmkarzinoide	Ileum	5-HT, CgA, NKA
	proximales Colon	Substanz-P, Bradykinin, Prostaglandine
	Appendix	keine Hormonproduktion bekannt
Enddarmkarzinoide	Colon	CgA, PYY
	Rektum	HCG-/ β

Tab. 26: Hormonsekretion und Symptome funktioneller neuroendokriner Tumoren

GEP-NET	Hormonsekretion	Lokalisation	Klinik
klassisches Karzinoid	Serotonin, Histamin, Kinine	Vorder-, Mittel-, Enddarm	Flush, Ödem, Diarrhoe, Dyspnoe, Endokardfibrose
Bronchuskarzinoid	ACTH, Serotonin	Lunge	Cushing-Syndrom, Karzinoid-Syndrom
Gastrinom	Gastrin	Magen, Pankreas, Duodenum	Zollinger-Ellison-Syndrom: rezidivierende Ulzera, Diarrhoe
Insulinom	Insulin, C-Peptid	Pankreas	Hypoglykämie
Glukagonom	Glukagon	Pankreas	Diabetes mellitus, Dermatitis
VIPom	Vasoaktives intestinales Polypeptid	Pankreas	Verner-Morrison-Syndrom
Somatostatinom	Somatostatin	Pankreas, Dünndarm	Dyspepsie, Steatorrhoe, Cholelithiasis, Diabetes mellitus

Tab. 27: Spezifische laborchemische Untersuchungen bei Verdacht auf GEP-NET

Syndrom	Laboruntersuchung	Ergebnis
Karzinoid		
- Vorderdarm	24-Stundenurin: 5-HIES	manchmal erhöht
- Mitteldarm	24-Stundenurin: 5-HIES Tachykinine (Neurokinin A, B)	in ca. 70% d.F. erhöht erhöht
- Hinterdarm	24-Stundenurin: 5-HIES	normal
Gastrinom	Gastrin-Spiegel, Magensekretion	basales Serumgastrin erhöht hohe Magensäuresekretion
Insulinom	Blutzucker*, C-Peptid, Insulin*	erhöhtes C-Peptid, Proinsulin, erhöhte Insulin/Glukose-Ratio
Glukagonom	Pankreasglukagon* Enteroglukagon*	erhöht erhöht
VIPom	vasointestinales Peptid*	erhöht
Ppoma	pankreatisches Polypeptid*	erhöht
Somatostatinom	Somatostatin*	erhöht
ektipe Hormone	GHRH, ACTH, HCG(α , β)	erhöht, sehr geringe Inzidenz!
alle NET	Serum-Chromogranin A	in den meisten Fällen erhöht

*Nüchtern-Werte

(Kirkwood et al. 1995, Nordheim et al. 1987, Ramage et al. 2005, Theodorsson-Nordheim et al. 1985, Tomassetti et al. 2001)

Für FNET ist die klinische Symptomatik wegweisend zur spezifischen Bestimmung der Hormonspiegel im Serum und der Metaboliten im Urin (Tabelle 26, 27). Chromogranin A und B, sowie die neuronenspezifische Enolase helfen weiter. Gleichzeitig erhöht, erzielen sie höhere Sensitivitäten als einzelne pathologische Parameter (Kaltas et al. 2004; Nobels et al. 1997).

5-Hydroxy-Indol-Essigsäure (5-HIES) im 24 Stunden-Sammelurin ist einer der besten Marker karzinoider Tumoren. Die Spezifität pathologischer Werte wird um 90% angegeben. Die physiologisch auftretende 5-HIES-Ausscheidung im Harn beruht auf dem Abbau des im Plasma vorhandenen Serotonins in der Leber. Eine normale 5-HIES-Ausscheidung schließt ein Karzinoid nie aus. Die Ausscheidung dieses Metaboliten ist in drei getrennten 24-Stunden-Urinen zu ermitteln. Nahrungsmittel und Medikamente können den 5-HIES-Wert verfälschen.

Erhöhte Werte treten auf nach dem Verzehr von Bananen, Walnüsse, Tomaten, Ananas, Johannisbeeren, Zwetschgen, Stachelbeeren, Mirabellen, Melonen, Avocados, Auberginen oder der Einnahme von Chlorpromazin, Atenolol, Pindolol, Reserpin oder Paracetamol. *Erniedrigte Spiegel* kommen nach dem Genuss von Alkohol oder der Medikation mit Aspirin, Imipramin, INH, L-Dopa, MAO-Hemmer und Methyldopa vor.

Das Serotoninmetabolismus der Leber führt dazu, dass Karzinoide im Pfortaderbereich klinisch oft erst nach der Metastasierung auffallen.

Serotonin und **5-Hydroxytryptophan** sollten im Blut von Patienten mit hoher klinischer Wahrscheinlichkeit auf ein Karzinoid und dem Vorliegen normaler oder grenzwertiger 5-HIES-Werten bestimmt werden.

Der **Chromogranin-Spiegel** ist ein hilfreicher, jedoch unspezifischer Marker neuroendokriner Tumoren. Erhöhte Chromogranin A-Werte (CgA) findet man im Serum bei mehr als 80% der Patienten mit GEP-NET. Zu beachten ist, dass sie wie Gastrin nach Einnahme von Protonenpumpenhemmern und bei chronisch atrophischer Gastritis ebenfalls erhöht sind.

Es existieren in der Literatur differente Aussagen hinsichtlich der Sensitivität eines erhöhten Spiegels. Giovanella et al. (1999) berichten über die hohe Sensitivität dieses Markers bei 50 Fällen mit NET. Tomassetti et al. (2001) schlussfolgern jedoch aus den CgA-Werten von 80 Patienten mit NET auf einen geringen diagnostischen Wert dieses Parameters mit Ausnahme von Betroffenen mit Gastrinom und den Fällen im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium (Lebermetastasen). So wird Chromogranin A nicht bzw. kaum von Somatostatinzellen oder sehr wenig differenzierten NET-Zellen exprimiert.

Andere biochemische Marker sind Substanz P, Neurotensin, Neuropeptid K und Neuropeptid PP. Keiner dieser Stoffe weist jedoch die Spezifität oder den prädiktiven Wert wie 5-HIAA auf.

GEP-NET zeichnen sich mit einer häufigen Expression von **Somatostatin-Rezeptoren** in relativ homogener Verteilung aus. Ihre Existenz ist sowohl von diagnostischer (¹¹¹In-DTPA-Octreo-

tide) als auch therapeutischer Bedeutung (^{90}Y -DOTATOC). Von den 5 Subtypen kommt der sst₂-Typ am häufigsten vor. Tabelle 28 fasst dazugehörige Daten zusammen.

Tab. 28: Somatostatinrezeptorexpression in GEP-NET (Reubi 2004)

Inzidenz	allgemein: 80–100%, Insulinome: 50–70%
Dichte	überwiegend hoch
Verteilung	überwiegend homogen
Lokalisation	gewöhnlich Membran gebunden (sst ₂)
Expression	bei gut differenzierten NET größer als bei undifferenzierten NET
Subtypen	sst ₂ >> sst ₁ = sst ₅ > sst ₃ >> sst ₄

5.7.2 Sonographische Diagnostik neuroendokriner Tumoren

5.7.2.1 Grauwertbild

In zwei Konsensuskonferenzen wurden 1998/1999 Strategien zur bildgebenden Diagnostik der GEP-NET erarbeitet, die der transkutanen Sonographie nur eine marginale Rolle zugestehen (Ricke et al. 2001). Chiti und Mitarbeiter berichteten zu dieser Zeit anhand der Ergebnisse von 131 Patienten mit GEP-NET über eine Sensitivität der fundamentalen Graubildsonographie im Auffinden des Primärtumors von 36 % (CT 43%, SRS 62%) und der Lebermetastasen von 88% (CT 78%, SRS 90%) (Chiti et al. 1998). Auch in den Folgejahren wurde der transkutanen Ultraschalldiagnostik in der neuroendokrinen Fachliteratur wenig Beachtung geschenkt bzw. im diagnostischen Vorgehen fast nur die Endosonographie erwähnt (Costa et al. 2008). Diese Vorgehensweise spiegelt bei den geringen Durchmessern der Primärtumoren und dem hohen Anteil nichtfunktio-neller Neoplasien nicht die Realität der Praxis wieder. Asymptomatische Patienten fallen überhaupt erst durch die Entdeckung von Leberfiliae auf; in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle diagnostiziert durch die transkutane Sonographie. Wie bei anderen bildgebenden Verfahren muss in der Interpretation der Sonographiewertigkeit zwischen FNET-Patienten und asymptomatischen Zufallsbefunden unterschieden werden. Zweifelsohne werden Lebermetastasen dabei eher erkannt als deren Ursprungstumoren im Gastrointestinaltrakt oder Pankreas, wobei Letztgenannte meist sicherer darzustellen sind als kleine Neubildungen der Darmwände. Beschwerdefreie Betroffene mit NET unterziehen sich wohl kaum zuerst einer Endosonographie; einer Abdomensonographie beim Hausarzt anlässlich einer Vorsorgeuntersuchung jedoch fast immer! Die oftmals anzutreffende Ignoranz dieser Tatsache in problembezogenen NET-Publikationen ist deshalb verwunderlich. Diese kritische Bewertung des weithin empfohlenen Vorgehens zum Auffinden von NET schmälert nicht die herausragende Bedeutung endoskopischer, endosonographischer und nuklearmedizinischer Untersuchungen.

Plöckinger et al. berücksichtigten 2004 die Sonographie in den Richtlinien zur Diagnostik von NET als die initial am häufigsten eingesetzte Methoden; verwiesen aber auf die Notwendigkeit von CT und MRT zwecks Differenzierung der Leberfiliae von fokalen nodulären Hyperplasien und Hämangiomen. Bereits zu diesem Zeitpunkt war absehbar, dass die echosignalverstärkte Sonographie in dieser Fragestellung den genannten Verfahren mindestens gleichwertig, oftmals überlegen ist (Wermke & Gassmann 1998, Wermke 2006).

Die Ultraschalldiagnostik wurde im eigenen Patientengut in mehr als 90% der Fälle als erste bildgebende Methode am Anfang des diagnostischen Programms eingesetzt. Erst aus deren Ergebnissen ergab sich das weitere Prozedere (Dörffel & Wermke 2009). Die sonographischen Modi gestatten

topographische und morphologische Aussagen zur Charakterisierung von GEP-NET. Zu erwarten sind Informationen über die Neoplasien/Filiae zur/zum

- Lokalisation, Größe und Anzahl der Tumoren,
- Beschaffenheit (Ausmaß solider oder zystischer Anteile),
- degenerativen Metamorphose (Nekrosen, Einblutungen, Kalzifikationen),
- Invasion in angrenzende Strukturen/Organe,
- Angioarchitektur (Gefäßgehalt, Existenz arterioportaler/-venöser Tumorfisteln) und zur
- makroskopischen Angioinvasion.

5.7.2.2 Doppler-Sonographie

Doppler-Techniken steuern Aussagen zu den hämodynamischen Eigenschaften neoplastischer Blutgefäße bei. Auf die *Strömungswiderstände* in den Tumorgefäßen wirken sich aus:

- proliferatives Wachstum (Flussbetausbreitung),
- Ektasie (Aneurysma, Pseudoaneurysma, av-Fistel),
- Kalibersprünge,
- Gefäßnetzrarefaizierung und
- Blutungen in Nekrosen oder in die freie Bauchhöhle (Tumorrupur) (Wermke 2006).

Niedrige Strömungswiderstände (wie sie für Tumorarterien mit intra- und transtumoralen av-Fisteln üblich sind) lassen nach Kontrastmittelinjektion einen rasanten Intensitätsanstieg erwarten. Dieses Phänomen erklärt sich aus dem Druck- und Widerstandsgefälle zwischen arteriellem und venösem Strombett.

Arterioportale und *arteriosystemische Tumorfisteln* lassen Mikroblasen vorzeitig ins angrenzende Lebergewebe bzw. in die Vv. hepaticae einströmen; die Transitzeit verkürzt sich. Fisteln, die im Durchmesser mehrere Millimeter erreichen, erkennt man im Farb-Doppler. Bei kleineren Kalibern weisen der Farb-, besser noch der gepulste Doppler auf ihre Existenz hin. Stenosen beschleunigen den Fluss in den distalen Gefäßen, die das Blut aus den Einzugsbereichen verengter oder okkludierter Venen drainieren. Ihr Spektrum ist verbreitert (Abbildungen 1, 2) die Strömung oft turbulent (Wermke & Gassmann, 1998; Wermke 2006).

Zeichen der Flussbeschleunigung und *Volumenbelastung* durch den Einstrom arteriellen Tumorbutes in die Leberven sind

- fokale Kaliberaufweitungen,
- langstreckige Gefäßektasien,
- pulsatile Strömungsprofile,

- retrograde Flüsse in Venen proximal eines arteriellen Blutzustromes und
- Wirbelbildungen (Wermke 2006).

Hat der Untersucher durch Doppler-Techniken Aussagen über die Architektur von Tumorgefäßen, Strömungsverhältnissen und Fistelverbindungen erhalten, kann er sich nach Signalverstärkerinjektion besser darauf einstellen, den Kontrastierungsverlauf des Neoplasmas (und des Leber- oder Pankreasgewebes) gezielt zu beobachten.

Gefunden wird meist nur das, was man kennt und deshalb sucht!

5.7.2.3 Kontrastmittelsonographie

5.7.2.3.1 Physikalische Grundlagen

Das *Prinzip der Echosignalverstärkung* (CEUS) beruht auf dem Hinzufügen zusätzlicher Reflektoren in das Blut durch Injektion einer Suspension von Mikroblasen, die die Amplitude einer eintreffenden Schallwelle auf Grund des Impedanzsprunges an der Grenzfläche zwischen Blut und Gas um 20–30 dB verstärken (d.h. um mehr als das 10fache des eintreffenden Signals). Die derzeitige beste Technologie zur klinischen Anwendung der Kontrastmittelsonographie basiert auf amplituden- und phasenkodierten Pulsfolgen (Abbildungen 54).

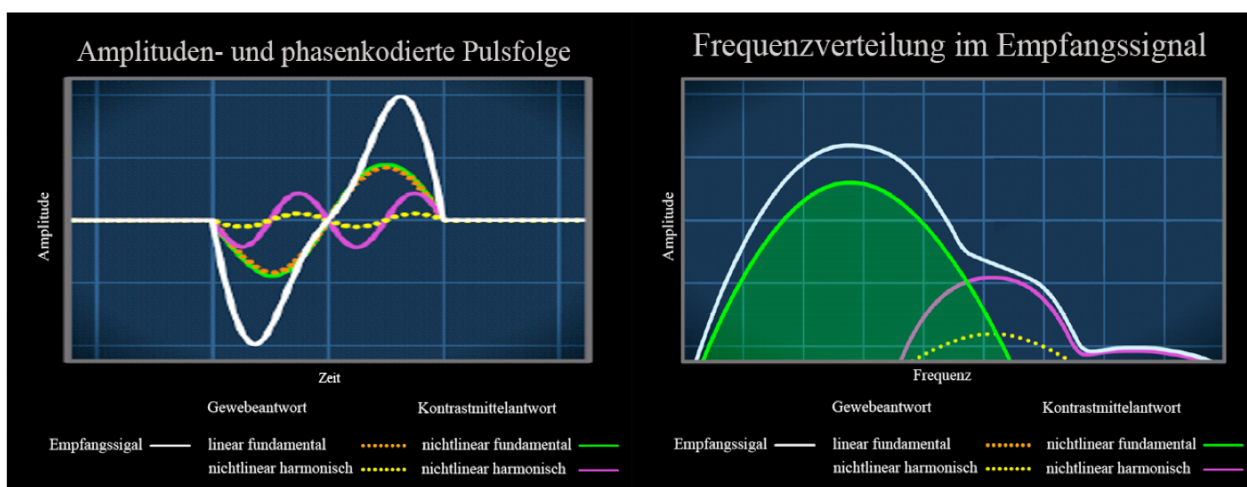


Abb. 54: Amplituden- und phasenkodierte Pulsfolgen und Frequenzverteilung im Empfangssignal.

Dazu werden drei Impulse pro Bildzeile ausgesandt, zwei davon phaseninvertiert; der dritte Puls liegt phasengleich mit dem ersten, allerdings mit der halben Amplitude. Ergebnis ist, dass sowohl lineare als auch nichtlineare Oberwellen, einschließlich der Grundfrequenz, erkannt werden, wodurch sich die Echtzeitdarstellung eines Mikroblasenstroms mit hoher Intensität bei guter Auflösung optimieren lässt. Die Nutzung nichtlinearer fundamentaler Schwingungen gestattet die Auswertung niederfrequenter Signale großer Amplituden, die eine hohe Eindringtiefe bedeuten. Dadurch können Oszillationen der Mikroblasen auch in Zwerchfell nahen Lebersegmenten zur Abbildung der Strukturen umgewandelt werden. Mit Technologien wie „tissue harmonic imaging“

(THI) oder „contrast harmonic imaging“ (CHI) sind die Bildqualität störende fundamentale Signale nicht zu eliminieren. Außerdem ist deren Eindringtiefe wesentlich geringer.

5.7.2.3.2 Echosignalverstärker

Perfluorocarbon-Signalverstärker wie SonoVue® (Bracco, Mailand) verfügen bei niedriger Schallwellenenergie über ausgeprägte harmonische Eigenschaften. Weil sie bei amplituden- und phasenkodierten Pulsfolgen bereits unter geringem mechanischen Index oszillieren, wird eine gute Echowverstärkung bei geringer Zerstörungsrate der Bläschen möglich, ohne dass Gewebeoberwellen entstehen, die das Kontrastbild vielfältig mit Artefakten belasten. Dadurch gewährleisten sie unter Echtzeitbedingungen im getriggerten Modus mindestens 10 Minuten lang die Beobachtung des Kontrastverlaufs. Da sich Mikroblasensuspensionen nur intravasal ausbreiten, bestehen Unterschiede in der Verteilung der meisten dem CT bzw. MRT zur Verfügung stehenden Kontrastmittel, die durch Diffusion eine Äquilibrations- bzw. interstitielle Phase vorweisen. Dieses Wesensmerkmal kommt in der portalen und besonders der späten Kontrastierungsphase der Leber gravierend zum Tragen für die Beurteilung einer eingeschränkten oder fehlenden portalen Perfusion, wie sie für Malignome typisch ist. Das Kontrastmittel SonoVue® ist nebenwirkungsarm. Kontraindikationen der Anwendung sind die Hypersensitivität gegen Schwefelhexafluorid, schwere pulmonale Hypertonie, eine gravierende Herzinsuffizienz, das akute Koronarsyndrom bzw. ein Rechts-Links-Shunt. Die Hyperthyreose oder eine renale Insuffizienz stellen keine Kontraindikationen dar. Seit 2003 hatte Wermke bei nahezu 7.000 Untersuchungen einen gravierenden und zwei leichte Kontrastmittelzwischenfälle beobachtet, die für die Betroffenen folgenlos verliefen (persönliche Mitteilung). Die An- oder Abflutung und die Intensität des injizierten Kontrastmittels hängen ab von

- der Höhe des mechanischen Index und anderen Geräteparametern,
- der Kreislaufsituation (Brady-/Tachykardie, Ejektionsfraktion),
- dem Zeitpunkt der Untersuchung in Abhängigkeit von der Nahrungsaufnahme,
- Volumen, Konzentration und Injektionsgeschwindigkeit des Signalverstärkers,
- den anatomischen Gefäßvarianten (aberrante/akzessorische Adern, Kollateralen),
- der Insonationsdauer,
- den hämodynamischen Eigenschaften der Tumorgefäße (Lumenweite, Widerstand),
- der Gefäßdichte des Neoplasmas,
- der Existenz und dem Ausmaß arteriovenöser Fisteln und
- der Drainage (Portal- und Lebervenen, umgebende Sinusoide) (Wermke 1998, 2006).

5.7.2.4 Primärtumoren

5.7.2.4.1 Neuroendokrine Magentumoren

Üblicherweise sind gastrale NET endoskopische Zufallsbefunde. Bei rezidivierenden Magenulzera besteht der Verdacht auf ein ZES. Das Magen-NET ist durch eine Gastroduodenoskopie zu suchen. Größere Neoplasien fallen manchmal während der Sonographie auf (Abbildung 55).

In der Differenzialdiagnose ist das Magenkarzinom, ein MALT-Lymphom, der gastrointestinale Stromatumor oder ein Leiomyom zu bedenken. Alle Entitäten können sich als gefäßreiche Neubildungen darstellen. Im CEUS fallen dabei mitunter nekrotische Anteile auf, die sich mit Echosignalverstärkern in allen NET-Lokalisationen sicher vom vitalen Gewebe abgrenzen lassen.

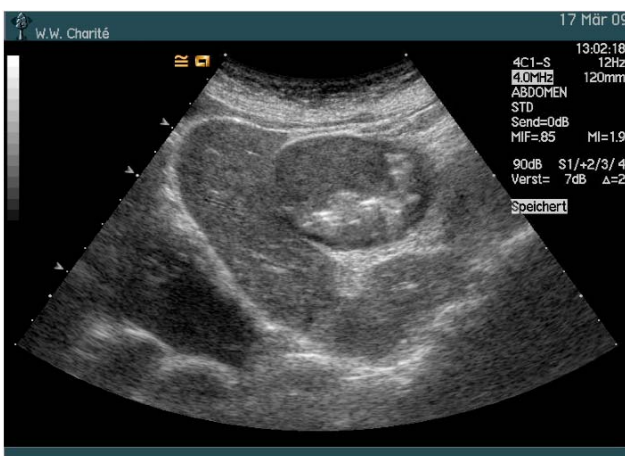


Abb. 55a: 33 mm großes Magen-NET, Typ II.

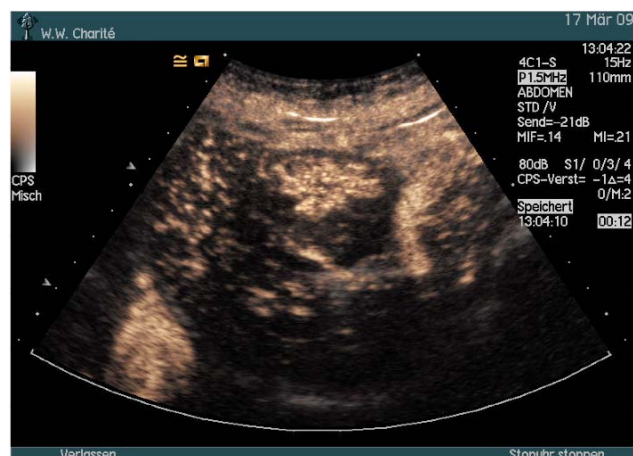


Abb. 55b: Gefäßreiches Neoplasma, 12 s p.i..

5.7.2.4.2 Neuroendokrine Duodenaltumoren

Die Sensitivität der Sonographie in der Diagnostik von Duodenalwandtumoren ist gering. Das liegt an ihrer Seltenheit, geringen Größe und – der Untersucher denkt nicht an die Möglichkeit ihrer Existenz! Das Auffinden kann gelingen, stellt aber eine Seltenheit dar.

Duodenale Gastrinome messen im Durchmesser meist weniger als 1 cm. Die infiltrierten Noduli lymphatici sind oftmals größer. Primärtumoren befinden sich topographisch im oberen Teil des Zwölffingerdarms – typischerweise im Bereich der Triangel: Pankreashals/-korpus – Lig. hepatoduodenale – Flexura duodeni inferior (Abbildungen 56, 57). Leberfiliae kommen selten vor. Zur Tumorsuche sind die Gastroskopie und Endosonographie erforderlich. Aufgrund der häufigen Assoziation mit der MEN 1 müssen nach dem Ausschluss von Pankreastumoren die Nebenschilddrüsen (Hyperparathyreoidismus) sonographiert und mittels CT/MRT nach einer hypophysären Neoplasie gefahndet werden. Bei den Betroffenen ist ein genetisches Screening zu empfehlen. Die Somatostatinrezeptorzintigraphie ist bei duodenalen Gastrinomen wegen ihrer geringen Größe wenig sensitiv; sie sollte erst bei Tumoren ≥ 1 cm eingesetzt werden.

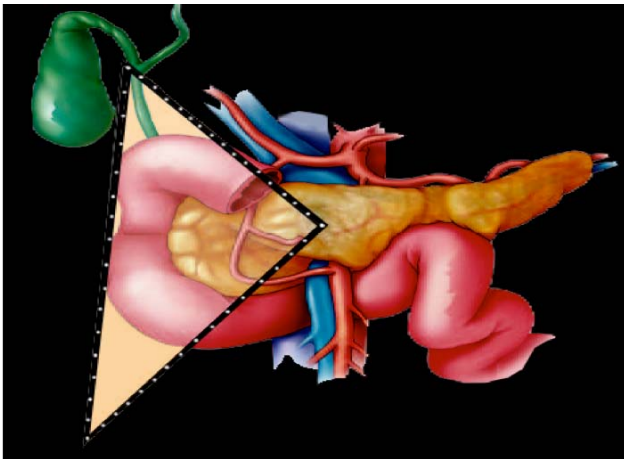


Abb. 56: „Gastrinom-Triangel“.

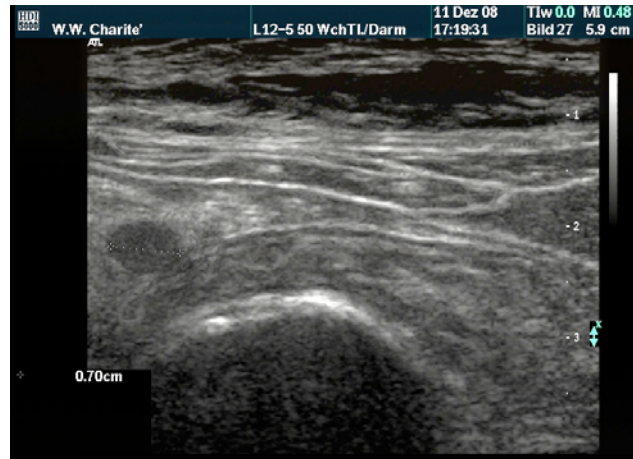


Abb. 57: 7 mm großes duodenales Gastrinom.

Somatostatinome stellen mit 15% die zweihäufigste duodenale Tumorart dar. Sie befinden sich meistens im Bereich der Papilla Vateri. Eine Assoziation mit der Neurofibromatose Typ I wurde beschrieben.

Gangliozytische Paragangliome sind peripankreatisch als runde, glatt begrenzte Tumoren zu suchen, bevorzugt im periampullären Bereich. Weil sie sehr gefäßreich sind, können intranodale Adern bereits mit dem Farb-Doppler zur Darstellung gelangen (Abbildungen 58, 59).

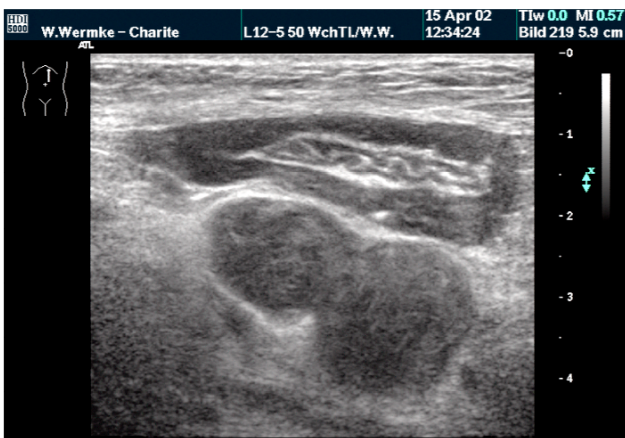


Abb. 58: Zwei retroduodenale Paragangliome.

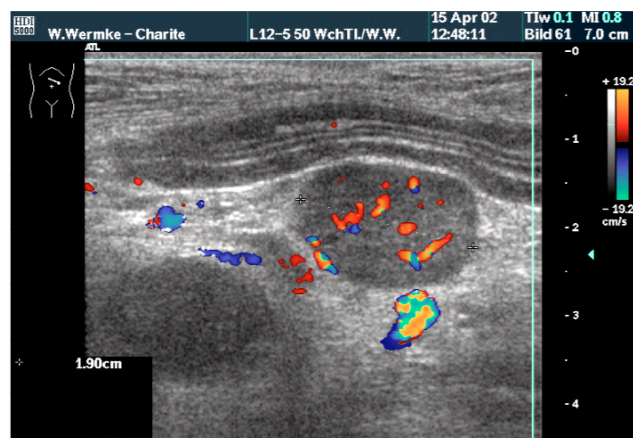


Abb. 59: Paragangliomgefäße.

5.7.2.4.3 Neuroendokrine Tumoren des Ileums und Jejunums

Karzinoide sind von nodulärer Gestalt, sitzen der Dünndarmwand auf (Abbildung 60) oder zeigen sich als echoarme Wandverdickung. Manchmal stenosieren sie das Darmlumen (Abbildungen 62, 64). Farb-oder Power-Doppler lassen intranodale Gefäße in chaotischer Anordnung erkennen (Abbildungen 2, 61). Im gepulsten Doppler weisen die zuführenden Arterien einen geringen Strömungswiderstand auf (Abbildungen 1, 2). Er erklärt die rasante Kontrastierung nach der Bolusinjektion eines Echosignalverstärkers. Die Ursache sind arteriovenöse Tumorfisteln. Wichtig für die Diagnose bzw. Differenzialdiagnose eines Karzinoids ist die *peritumorale desmoplastische Mes-*

enterialfibrose. Danach ist im fundamentalen Sonogramm zu fahnden. Oft zeigt sie sich wie ein echoreicher „Halbmond“ im dem Neoplasma angrenzenden Dünndarmmesenterium (Abbildungen 60, 62, 65).

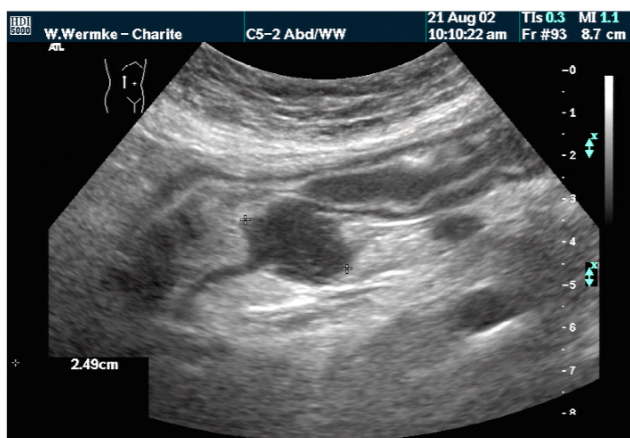


Abb. 60: 25 mm großes Jejunum-Karzinoid.
Peritumoralfibrose, Lymphknotenmetastase.

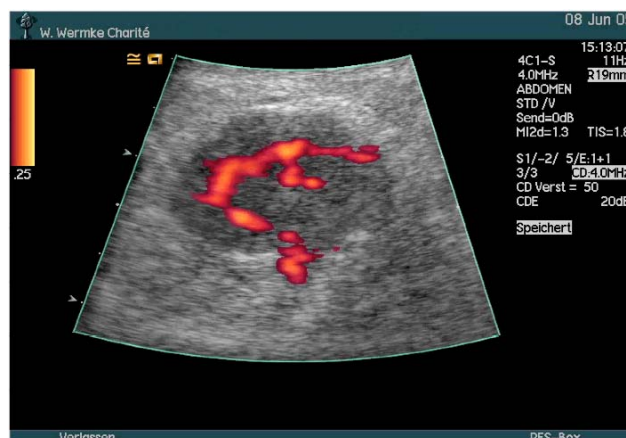


Abb. 61: Tumorarterien eines Jejunumkarzinoids.

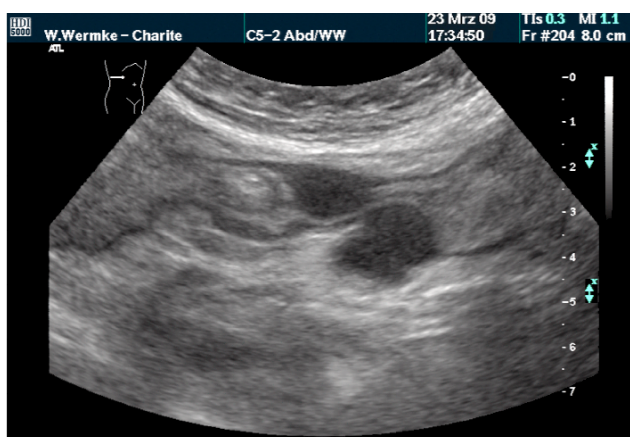


Abb. 62a: Jejunumkarzinoid mit Dünndarmstenose.
Peritumorale Fibrose.

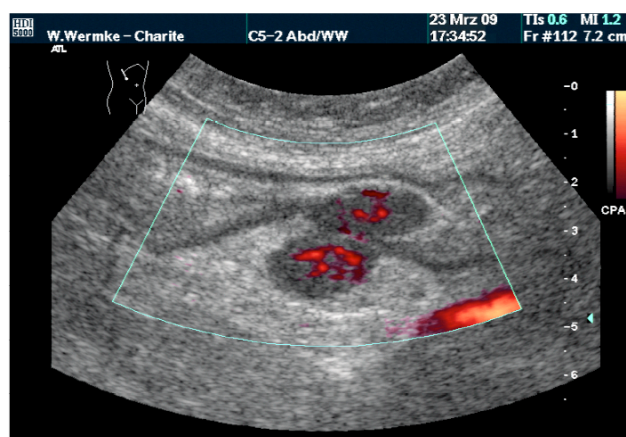


Abb. 62b: Dazugehöriges Power-Doppler-Sonogramm
mit gefäßreichem Tumorgewebe.

Mitunter erkennt man strahlenförmige Ausläufer, die parallel zur Fibrosierung zunehmen und bei erhöhten Serotoninwerten auftreten (Rockall et al. 2007).

5.7.2.4.4 Neuroendokrine Tumoren der Appendix, des Kolons und des Rektums

Den **Appendix-NET** aus dem Sonogramm zu diagnostizieren, ist eine Rarität (Abbildung 63). Die Diagnose wird fast immer histologisch am Blinddarmresektat gestellt. Der **neuroendokrine Kolontumor** ohne Karzinoid-Syndrom wird meistens als das viel häufigere Adenokarzinom interpretiert (Abbildung 66).

Einen **rektalen NET** mit der transkutanen Sonographie zu finden, kommt vor (Abbildung 67), stellt jedoch aufgrund seiner meist geringen Größe eine Ausnahme dar. Das Neoplasma wird in der Ultraschalluntersuchung erst gefunden werden, wenn die Sonographie beim klinisch unauffälligen Patienten überraschend Leberfiliae offenbart und deshalb gezielt nach dem Primärherd ge-

sucht wird. Die Befundkombination „*asymptomatische Metastasenleber bei gutem Allgemeinzustand*“ muss den Untersucher als spezifisches Alarmsignal zur Suche nach einem NET veranlassen!



Abb. 63a: Akute Appendizitis. Karzinoid am Blinddarmende. Appendixschwellung, perityphlitische Flüssigkeit.

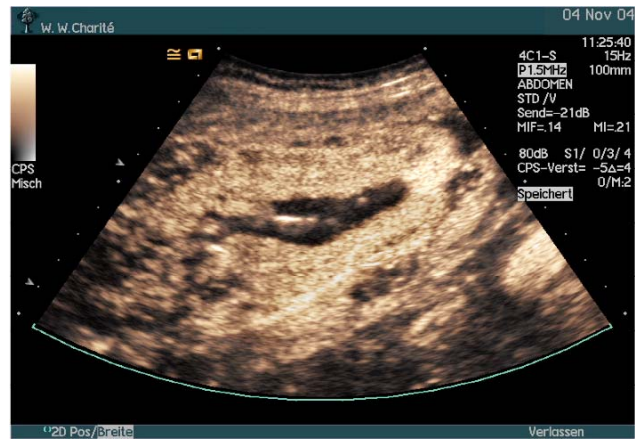


Abb. 63b: Blinddarmhyperämie; gefäßreiches Karzinoid. Demarkierung von Ödem und freier Flüssigkeit.



Abb. 64: Jejunum-Karzinoid mit Dünndarmstenose.

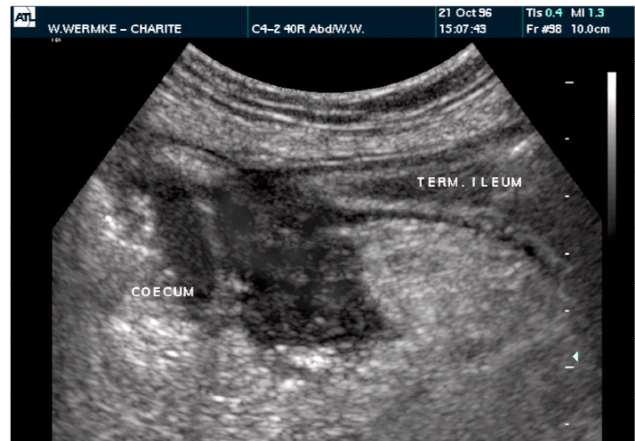


Abb. 65: Ileumkarzinoid mit Mesenterialfibrose. (echoreiches Areal dorsal des reflexarmen Tumors).

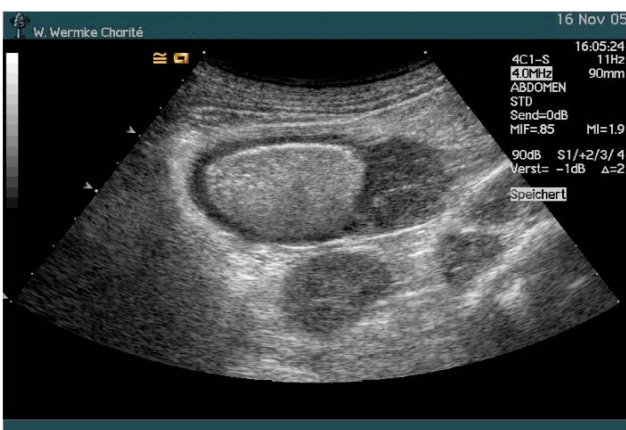


Abb. 66a: Karzinoid an der Flexura coli sinistra. Große mesenteriale Lymphknotenmetastasen.



Abb. 66b: Gefäßreich kontrastiertes Kolonkarzinoid



Abb. 67a: 35 mm großes Karzinoid dorsal des Uterus.



Abb. 67b: Heterogen-gefäßreicher NET (18 s.p.i.).

5.7.2.4.5 Neuroendokrine Tumoren des Pankreas

Die Abdomensonographie kommt initial in der Abklärung unklarer Beschwerden zum Einsatz. Abhängig von der Untersuchererfahrung, erreicht die fundamentale Methode bei PET Sensitivitäten zwischen 20–80% (Vick et al. 2003, Ingemar Ihse et al. 1995). In der letzten Dekade des vergangenen Jahrtausends wurden für Gastrinome Trefferraten von 20–30%, für Insulinome 20–75% publiziert (Fugazzola et al. 1990, Fedorak et al. 1993, Pisegna et al. 1993, Hammond et al. 1994, Rothmund 1994). Neuere Ergebnisse zeigen zwar höhere Sensitivitäten, weisen jedoch teilweise methodische Mängel auf (Gandolfi et al. 2003, Kitano et al. 2004, Rockall et al. 2007, Yang et al. 2007, Malagó et al. 2009).

PET wachsen in allen Organabschnitten; im eigenen Patientengut befanden sie sich häufig im Pankreasschwanz. Im Grauwertbild traten sie überwiegend echoarm (71,4%), manche reflexreich (14,3%) und wenige in komplexer Echogenität auf (14,3%). Die Mehrzahl war von runder Gestalt; nur ein Fünftel erschien polyzyklisch konturiert. Letztgenannte waren die größeren Neoplasien (>3 cm), die durch Spontanekrosen und Einblutungen überwiegend reflexarm oder in komplexer Echogenität erschienen (Abbildungen 69, 73) und dadurch ein heterogenes Strukturmuster zeigten (65%). Die Tumorränder waren meist scharf begrenzt. Verkalkungen sind möglich (Abbildung 74). Trotz des Gefäßreichtums weist man mit dem Farb-Doppler aufgrund des geringen Durchmessers selten intratumorale Adern nach. Ein Viertel der Fälle deformierte die Gestalt der Bauchspeicheldrüse. Malagó et al. publizierten 2009 vergleichbare Charakteristika.

Der *Gefäßreichtum gut differenzierter PET* (WHO-Stadium 1a) und *gut differenzierter Karzinome* (WHO-Stadium 1b) mit dazu äquivalentem Enhancement ist aus CT-Untersuchungen bekannt (Stafford-Johnson et al. 1998, Dumortier et al. 1999, Proccaci et al. 2001, Horton et al. 2006, d'Assignies et al. 2008). Die signalverstärkte Sonographie verdankt dieser Eigenschaft ihre guten Ergebnisse in der Differenzierung benigner Tumoren von duktalem Krebsen, wie sie für CEUS im Jahre 2000 zuerst von der Arbeitsgruppe um Wermke publiziert wurden (Rickes et al. 2000).

Die Auswertung des Kontrastverhaltens von gut differenzierten PET dieser Studie ergab während der arteriellen Blasenansammlung eine hohe intratumorale Signalintensität und -dichte, die stets vor Beginn der Parenchymkontrastierung einsetzte. Bei Insulinomen war zu beobachten, dass sie sich zwar rasch kontrastieren, der Signalunterschied zur Umgebung aber schnell wieder verschwand. Dies zu erfassen ist schwierig, weil Insulinome klein sind; oftmals nur einen Zentimeter oder weniger messen. Für die Untersuchungspraxis bedeutet dies, dass unmittelbar während der Blasenansammlung die beste Aussicht besteht, gut differenzierte PET zu erkennen (Abbildungen **68**, **71**). Ihre Intensität unterscheidet sich im weiteren Verlauf nicht vom Pankreasparenchym (s. Gliederungspunkt **2**, Frage **6**).

An dieser Stelle sei auf die *Bedeutung der injizierten Kontrastmittelvolumina* und die *Insonationsdauer* verwiesen (s. Gliederungspunkt **2**, Frage **7**). Bei der Literaturdurchsicht fiel auf, dass 2009 Malagó et al. unter 38 NPET-Patienten nur 63% gefäßreiche Neoplasien vorfanden. Die Übrigen wurden als „isovaskulär“ oder „gefäßarm“ klassifiziert (je 18%). In die Studie eingeschlossen waren 16 Fälle mit Karzinomen (42%), 13 mit „borderline“-Tumoren (34%) und 9 mit gutartigen Läsionen (24%). Die Autoren verwendeten gleiche Untersuchungsgeräte und Kontrastmittel wie in der Charité, injizierten aber stets 2,4 ml SonoVue® (Wermke injiziert höchstens 1 ml des gleichen Präparates!). Diese Vorgehensweise bedeutet, dass in die Bauchspeicheldrüse eine viel zu hohe Blasenkonzentration einströmt, was zu mannigfaltigen Artefakten führt („blooming“, distale „Schatten“-Bildung). Dadurch werden kleine, gut differenzierte Tumoren vom viel zu blasenreichen Parenchym überstrahlt – sie maskieren sich in einem „Meer von Artefakten“. Diese Vorgehensweise erklärt, warum sich bei Malagó et al. nur 22% der gutartigen NPET gefäßreich darstellten; 88% der Karzinome dagegen homogen oder heterogen gefäßreich auftraten. Seine Arbeitsgruppe nutzte die CPS-Vorteile nicht – eine hohe Empfindlichkeit zum Empfangen der Mikroblasenszillationen bei sehr geringer Blasenzerstörungsrate. Schließlich kulminiert die mangelhafte Methodik der zitierten Studie in einer ununterbrochenen Insonation des Pankreasgewebes – Dauerbeschallung zerstört die Mikrobläschen in einer exponentiellen Kinetik! Deshalb sind die von Malagó et al. publizierten Befunde nicht plausibel; sie stehen im Widerspruch zu pathomorphologischen und –physiologischen Gesetzmäßigkeiten der Gefäßarchitektur und Mikrogefäßdichte unterschiedlich differenzierter PET.

Gefäßarme NFET der pathologischen Klassifikation Ia kommen im Pankreas vor, treten aber selten auf (ca. 5%). Die Hypovaskularisation korreliert in diesem Stadium nach D`Onofrio (2004) mit der Stromadichte und Hyalinisierung. Gutartige Neoplasien mit fortgeschrittener Degeneration und hämorrhagischen Nekrosen bleiben von der Kontrastierung ausgespart oder erfahren eine geringere, meist heterogene Signalverteilung.

Die von Takahashi et al. 2007 beschriebene Abhängigkeit der Mikrogefäßdichte vom Differenzierungsgrad findet in unseren NPET-Kontrastverläufen eine Bestätigung. *Schlecht differenzierte PET* sind ähnlich der duktaalen Pankreaskarzinome gefäßärmer als WHO-1a-Typen. Sie besitzen eine chaotische Architektur (s. Gliederungspunkt 2, Frage 6) (Abbildungen 73-76). Die Signalanflutung korreliert mit der Mikrogefäßdichte, die in dieser Gruppe geringer angelegt ist (Takahashi et al. 2007) und die sich durch sensitive Kontraststudien belegen lässt (Dörffel & Wennke 2008, 2009; d'Assignes et al. 2009). Sie sorgt dafür, dass sich PET im WHO-Stadium 2 während der arteriellen Anflutung überwiegend kaum vom umgebenden Pankreasgewebe abgrenzen. Manche kontrastieren sich zügig, verlieren aber bald ihre Intensität und erscheinen etwa nach einer halben Minute signalärmer als das normale Pankreasgewebe. Es kommt auch vor, dass Neoplasien des WHO-Typ 2 durchweg eine geringere Kontrastierung als die Umgebung erfahren. Dann ähnelt ihr Signalverhalten den exokrinen duktaalen Adenokarzinomen. CT-Untersuchungen berichten hinsichtlich des Kontrastverhaltens bei Inselzelltumoren über vergleichbare Befunde (Stafford-Johnson et al. 1998, Proccaci et al. 2001, Horton et al. 2006, d'Assignes et al. 2008).

Die Arbeitsgruppe um d'Assignes publizierte 2009 über teilweise hoch signifikante Unterschiede zwischen dem Blutfluss der PET in den WHO-Stadien 1a, 1b sowie 2 und der intratumoralen Mikrogefäßdichte. Gut differenzierte Tumoren (1a) besitzen signifikant höhere Blutflüsse (284 ml/100g/min) als die gut differenzierten Karzinome mit unsicherem Verhalten (WHO 1b, 229 ml/100g/min) und die schlecht differenzierten PET (WHO 2), welche die niedrigsten Flusswerte aufwiesen (154ml/100g/min) (s. Gliederungspunkt 2, Frage 4).

In *PET mit degenerativer Metamorphose* trifft man zystische Areale an (Nekrose, Einblutung) (Abbildung 69). Sie sind im Grauwertbild mit zystischen Adenomen oder der intraduktalen papillär-muzinösen Neoplasie zu verwechseln (IPMN). Differenzialdiagnostisch sind IPMN in der Regel während der arteriellen Phase im gestauten Dc. pancreaticus abzugrenzen. Bei serösen und muzinösen Zystadenomen fehlen in der Kontrastmittelsonographie solide intrazystische Formationen (siehe Gliederungspunkt 2, Fragen 3, 5 und 7).

25% der PET verursachten eine Dilatation des D. Wirsungianus (Abbildung 73) oder des D. choledochus; die gleichzeitige Stauung beider Gangsysteme haben wir nie angetroffen. Im WHO-Stadium 1a sahen wir keinen gestauten Pankreashauptgang, wohl aber pelottierte Abschnitte (Abbildung 1). Die vergleichsweise seltene Stauung der Pankreasgänge, eine glatte Kontur und die oftmals runde Gestalt der PET bilden die wichtigsten Unterschiede der Strukturmerkmale im Vergleich zum duktaalen Adenokarzinom. Duktaale Adenokarzinome infiltrieren frühzeitig angrenzende Blutgefäße (Tr. coeliacus, A.lienalis, A. mesenterica superior, Pfortaderstamm). Diese Makrogefäßinvasion erfolgt bei den PET sehr viel seltener, sie stellt aber kein Ausschlusskriterium

dar. Wermke berichtet von einem Mann mit malignem PET fraglichen Verhaltens, dessen Tumor in die Pfortader eingebrochen war, sich dort über 1 Jahr darstellen ließ, um dann spontan zu verschwinden (persönliche Mitteilung).

Duktale Adenokarzinomen verkalken fast nie (<1%). Kalk findet man in mindestens einem Fünftel der Inselzelltumoren (Abbildung 74) (Rockall et al. 2007) (s. Gliederungspunkt 2, Fragen 1 und 3).

Die Endosonographie ist die Methode der Wahl zur Lokalisation eines **Insulinoms**. Es gilt, intrapankreatisch Gebilde zu finden, die gleichhäufig im Kopf, Körper oder im Schwanz vorkommen können (van Heerden et al. 1992). Zur transkutanen Sonographie sind dazu wechselnde Untersuchungspositionen des Patienten notwendig (Rückenlage für die transversale Organdarstellung, zusätzlich Linksseitenlage zur translienalen Schwanzbeurteilung). In der CEUS ist ein in der früharteriellen Phase signalintensives Gebilde zu suchen, das bei benigner Natur fast immer homogen strukturiert erscheint (Abbildung 68).

Das Insulinom ist der NET mit dem schnellsten Mikroblaseneinstrom. Um so kleiner es ist, desto schneller verdammt der Tumor im Kontrastierungsverlauf, d.h. verpasst man das Gebilde in der früharteriellen Phase, besteht kaum noch die Chance, es später noch abgrenzen zu können.

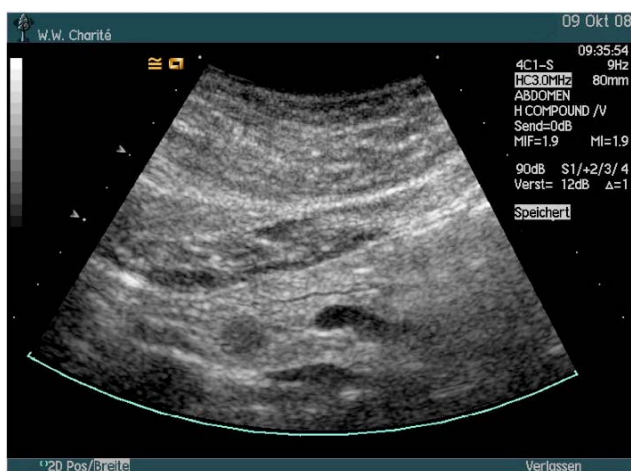


Abb. 68a: 10 mm großes Insulinom (WHO-Typ 1a).

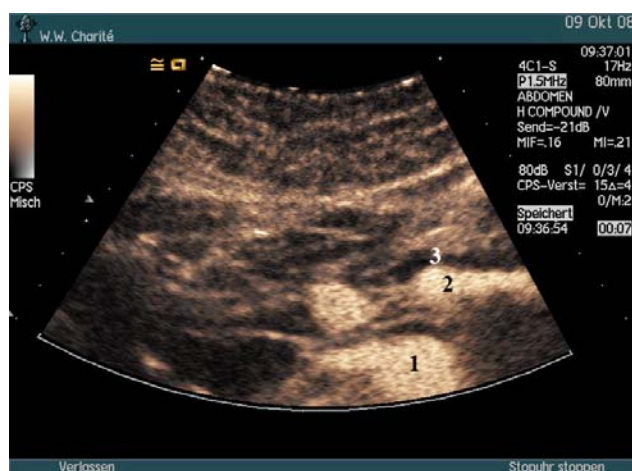


Abb. 68b: Rasante Insulinomkontrastierung (7 s p.i.).
1 Aorta, 2 A. lienalis, 3 Noch unkontrastierte V. lienalis.

Maligne Insulinome besitzen ein heterogenes Muster (Abbildung 69). Sie fallen in der parenchymatösen Phase der Pankreasdarstellung eher als signalärmere Tumoren auf, als es die gutartigen Varianten zeigen.



Abb. 69a: Teilnekrotisches malignes Insulinom.

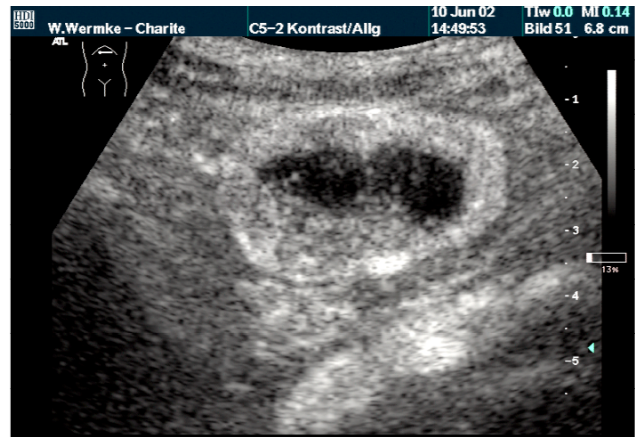


Abb. 69b: Kontrastierung der Tumorarterie
36 mm großes Insulinom, 2nd harmonic imaging, 15 s.p.i..

Pankreatische Gastrinome kontrastieren sich etwas langsamer und in einer geringeren Signaldichte als die Insulinome (Abbildungen 69, 70). Damit decken sich Beobachtungen der Fälle in dieser Studie mit den Mitteilung von D`Onofrio et al. (2004).

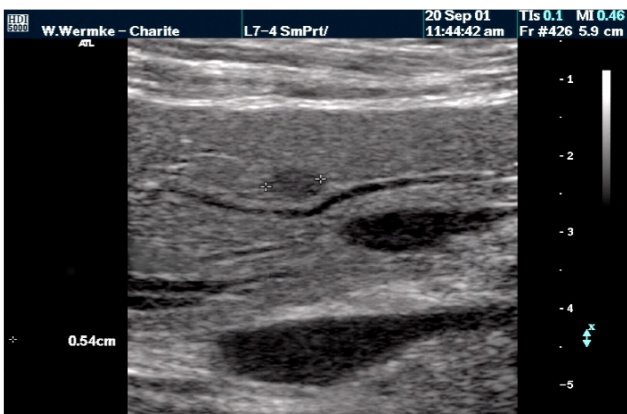


Abb. 70a: 5 mm großes malignes Gastrinom bei MEN 1.

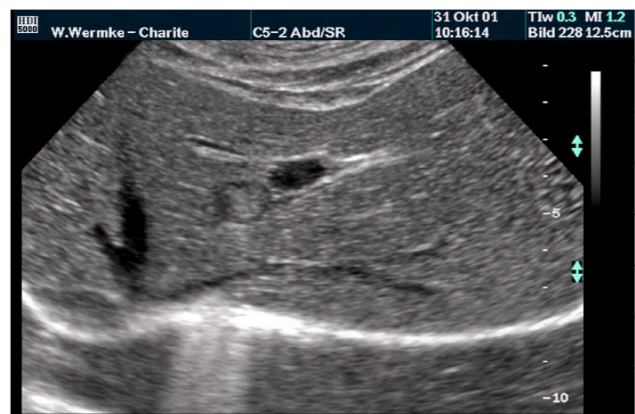


Abb. 70b: Gleicher Fall; 12 mm große Leberfilia.



Abb. 71a: 8 mm großes Gastrinom bei MEN 1.



Abb. 71b: Gleicher Fall; gefäßreicher Tumor 12 s.p.i..

Das **Glukagonom** unterscheidet sich im Grauwertbild und in seinem Kontrastierungsverhalten nicht von den anderen Arten der PET (Abbildung 72).

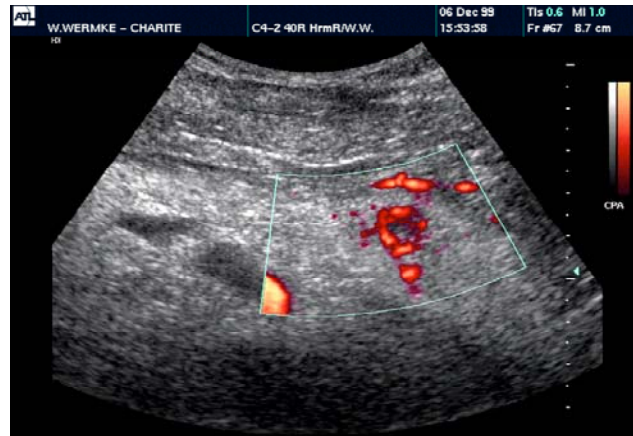
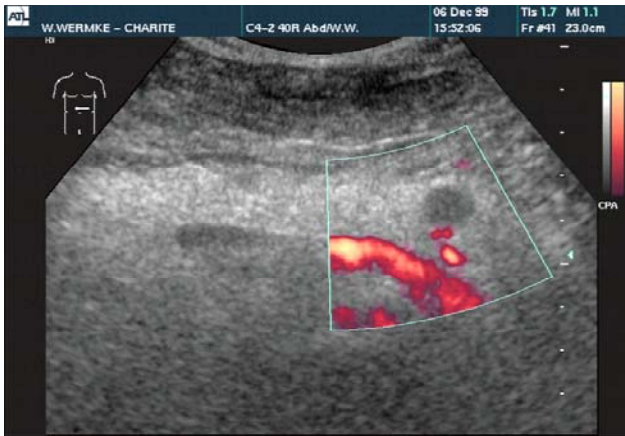


Abb. 72a, b: 9 mm großes Glukagonom im lipomatotischen Pankreas nach Nierentransplantation.
 a: Adipöse Bauchdecken. Fettreiches Pankreas mit echoarmem PET. b: Anfängerung der Glukagonomgefäße (2nd harmonic imaging, 12 s p.i.).



Abb. 73a, b: Nekrotisches Inselzellkarzinom im Pankreaskopf. Gestauer D. Wirsungianus.
 a: Gas haltige Nekroshöhle durch Fistel mit dem Duodenum. a: Heterogener Kontrast (Nekrosen, gefäßarmes PET WHO 2) .



Abb. 74a, b: Verkalktes Inselzellkarzinom in der Kauda (a, b) mit Infiltration des Milzhilus (b).

Bisher wurden wenig über die Ultraschalldiagnostik von NET unter Einsatz von Kontrastmitteln publiziert (Ricke et al. 2000, D'Onofrio et al. 2004, 2006, 2007, Dietrich et al. 2007, Mörk et al. 2007, Yang et al. 2007, Malagó et al. 2009). Die meisten Arbeiten stammen von der Charité-Arbeitsgruppe um Wermke (Ricke et al. 2000, 2001, 2002, 2003, 2004, 2006; Dörffel & Wermke 2008, 2009).

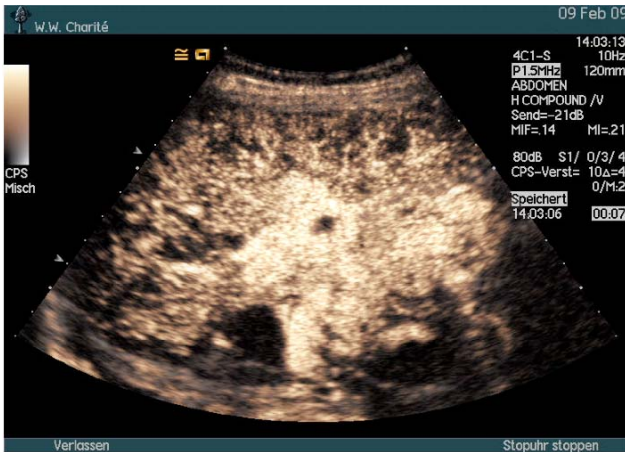


Abb. 74c: Heterogene PET-Kontrastierung (7 s p.i.)



Abb. 74d: Geringe Intensität, Milzinfiltration (88 s p.i.).

In diesem Jahrzehnt wurden Versuche unternommen, NET mittels Bildgebung zu klassifizieren. Derzeitig fehlt eine Leitlinie zum strukturierten diagnostischen Vorgehen unter Berücksichtigung der CEUS. Ein Grund dafür ist, dass die Kontrastmittelsonographie – obwohl in der Charité 14 Jahre im klinischen Routineeinsatz – allgemein noch wenig verbreitet ist und es an erfahrenen Untersuchern mangelt. Die European Neuroendocrine Tumour Society empfiehlt in ihren Richtlinien zur Diagnosestellung der NET über bildgebende Verfahren die Endosonographie, das kontrastmittelgestützte CT, die MRT und die SRS.

Das Kapitel der PET sollen zwei Kasuistiken mit wenig differenzierten Inselzellkarzinomen (WHO-Typ 2) abschließen. Eine 45jährige Frau lässt sich vom Hausarzt vorsorglich untersuchen. Er diagnostiziert eine Metastasenleber (Abbildung 75), weshalb die Einweisung in das regionale Krankenhaus erfolgt. Dort und in einer Klinik der Maximalversorgung erfolgen insgesamt 7 Sonographien, 3 CT, 2 MRT, 1 PET-CT, 1 Gastroskopie, 2 Koloskopien, 1 ERCP, 1 Endosonographie und 1 Mammographie. Aus einer Feinnadelbiopsie der Leber werden nicht näher klassifizierbare Karzinomzellen diagnostiziert, die unter der Annahme eines „okkulten Mammakarzinoms“ in mehreren Zyklen einer Chemotherapie resultieren. Wieder ist es ein Poster in einem Ultraschalluntersuchungszimmer, das die Patientin zur Sonographie in der Charité führt. Der Untersucher sieht eine massive Metastasenleber (a), stellt bei der psychisch alterierten, ansonsten beschwerdefreien Frau einen unauffälligen Allgemeinzustand fest und richtet sein Augenmerk auf das Pankreas. Dort findet er auf Anhieb einen fast 4 cm großen Schwanztumor (b), dessen histologische Diagnose später „wenig differenziertes Inselzellkarzinom“ lautete, wodurch sich die Verdachtsdiagnose des Sonographen bestätigte. Diese basiert auf der Synopse

1. asymptomatischer Zufallsbefund einer Metastasenleber im guten Allgemeinzustand,
2. gefäßreiche Leberfiliae mit rasanter Kontrastierung (c) und „Perfusionsdefekten“ am Ende der Portalphase (d),

- 3. heterogen arterienreicher Pankreastumor mit gefäßarmen Arealen (e),
- 4. der schnell seine anfangs hohe Intensität einbüsst (f).

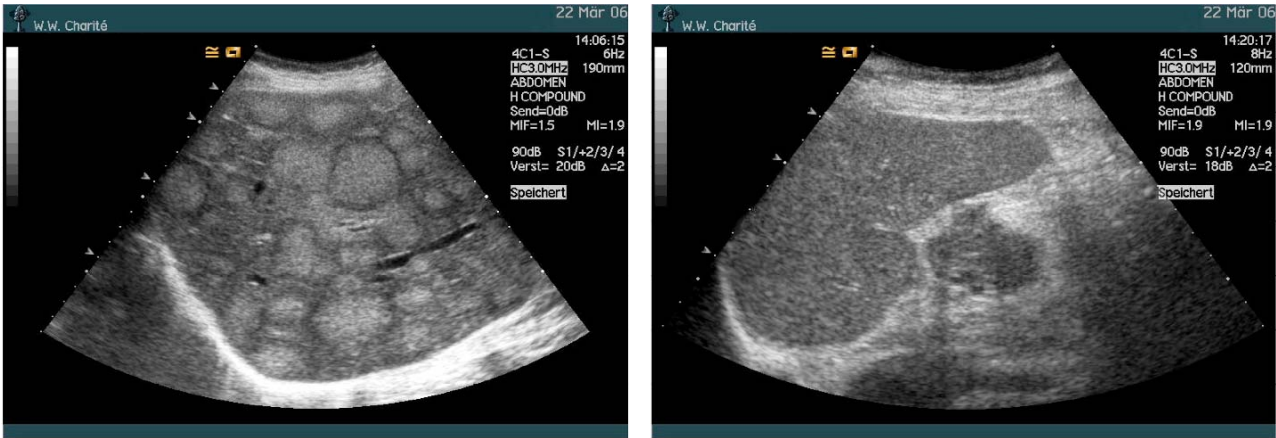
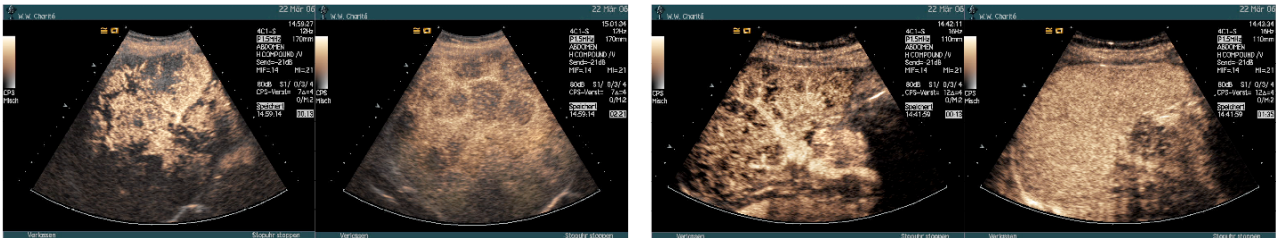


Abb. 75a-f: Überweisungsdiagnose: „Lebermetastasen bei Mammakarzinom“.
a: Metastasenleber, echoreiche Filiae mit Halo. **b:** 35 mm großer echoarmer Pankreasschwanztumor.



c: Gefäßreiche Filiae 13 s p.i. **d:** Kontrastarme Filiae 141 s p.i. **e:** Kontrastierter NPET 13 s p.i. **f:** Kontrastarmer NPET 141 s p.i.

Eine 37jährige Lehrerin sucht ihre Hausärztin wegen Bauchschmerzen auf, die sie seit einem Jahr monatlich 1-2mal etwa einen Tag lang plagen. Nach 18 Monaten veranlasst die Ärztin ein CT. Dabei erkennt man ein „unklares Gebilde“ nahe des Milzhilus. Es erfolgt eine Endosonographie, deren Verdacht auf einen Tumor die Frau in die Charité führt. Dort findet der Untersucher einen 25 mm großen Tumor an der Schwanzspitze der Bauchspeicheldrüse (Abbildung 76a) mit regionalen Lymphknotenmetastasen vor.

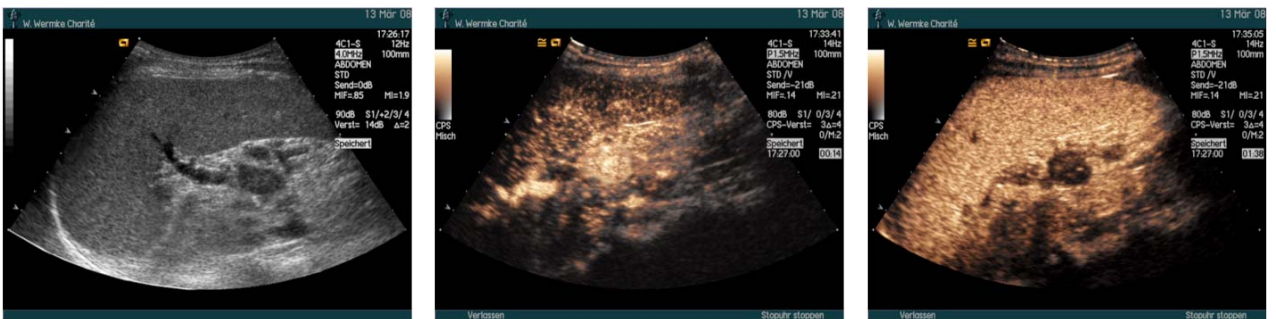


Abb. 76a-f: 37jährige Frau, Überweisungsdiagnose: „Unklarer Befund am Milzhilus“.
a: Fundamentales Bild. **b:** Arterielle Phase (14 s p.i.) **c:** PET-Signalverlust (96 s p.i.).



d: Fundamentaltbild: 2 Leberfiliae.



e: Arterielle Phase (9 s p.i.).



f: Portale Phase (92 s p.i.).

Die Kontrastmittelsonographie ergibt den Befund eines arterienreichen Neoplasmas (**b**), das schnell die anfangs hohe Signalintensität verliert (**c**). Die Leber ist in allen Kontrastierungsphasen unauffällig. Es wird die Verdachtsdiagnose eines neuroendokrinen Pankreasschwanzkarzinoms gestellt und ohne vorherige Biopsie eine Laparotomie durchgeführt. Nach der Schnellschnittdiagnose eines Inselzellkarzinoms erfolgt die Resektion des Pankreasschwanzes. Fünf nahe der Bauchspeicheldrüse entfernte Lymphknoten sind infiltriert; Leber- oder peritoneale Filiae werden nicht gesehen. Die histologische Diagnose des Resektates lautet „regional metastasierendes, wenig differenziertes Inselzellkarzinom mit Lymphangiosis carcinomatosa“. Die Frau fühlt sich postoperativ bald wieder leistungsfähig. Zwei sonographische Kontrollen ergeben keine Hinweise für hepatische Metastasen.

6 Monate nach der Operation werden jedoch 2 echoreiche Herde entdeckt (**d**), die eine schnelle arterielle Kontrastierung erfahren (**e**), um in der späten Phase signalärmer als das umgebende Lebergewebe aufzufallen (**f**). Damit ist die Metastasierung hochwahrscheinlich; es wird die Indikation zur Radiofrequenztherapie gestellt. Anlässlich dieses Eingriffs erfolgt eine Schneidbiopsie mit der Diagnose eines neuroendokrinen Karzinoms. Seither ist 1 Jahr vergangen; weitere Filiae sind nicht mehr diagnostiziert worden.

5.7.2.5 Lebermetastasen

Der Verdacht auf das Vorliegen eines GEP-NET ist zu äußern, wenn offensichtliche Symptome eines Karzinoid-Syndroms auftreten oder das Sonogramm eines asymptomatischen Patienten im gutem Allgemein- und Ernährungszustand Leberfiliae offenbart, die Anamnese jedoch ohne Hinweise für ein bekanntes Tumorleiden ist.

NET-Filiae besitzen hinsichtlich der Echogenität, Strukturierung und Abgrenzbarkeit alle sonographisch möglichen Eigenschaften eines Leberherdes (siehe Gliederungspunkt 2, Frage 3). Weiterhin ist es nichts Ungewöhnliches, wenn sie sich im Erkrankungsverlauf ändern. Häufiger als die Filiae von Adeno- oder Plattenepithelkarzinomen zeigen NET-Metastasen jedoch

- ein homogenes Strukturmuster,

- eine scharfe Abgrenzbarkeit und
- eine glatte Kontur

oder sie

- lassen gelegentlich den Filiae typischen Randsaum („Halo“) vermissen und
- sie sind fast immer sehr gefäßreich (Wermke 2006).

Multiple Absiedelungen können gleichzeitig echoreich, isoechogen und reflexarm auftreten; sie sind fast immer scharf abgrenzbar und selten polyzyklischer Kontur (Abbildungen 77, 78). Diese Kombination ist bei Filiae anderer Malignome seltener der Fall (Wermke 2006).



Abb. 77: Differente Leberfiliae bei Ileumkarzinoid.



Abb. 78: Teilverkalkte Filiae bei PET (WHO 2).

Bei der Auswertung der 510 Leberfiliae des eigenen Patientengutes war es durch die Heterogenität der Kontrastmittelsonogramme absehbar, dass es problematisch ist, aus dem Grauwertbild die Echogenität von Filiae im Bezug auf den Tumorursprung exakt differenzieren zu wollen. Diskrepanzen resultieren daraus, dass

- bei Filiae unterschiedliche Echogenitäten gleichzeitig auftreten,
- sich das Reflexverhalten im natürlichen Verlauf ändert (Nekrose, Hämorrhagie, desmoplastische Degeneration, Verkalkung),
- sich hämorrhagische Nekrosen und degenerative Veränderungen im Grauwertbild oftmals nicht von den Schnittbildern homogener Filiae unterscheiden,
- sich Filiae in der verfetteten Hepar echoarm darstellen (22,2% aller NET-Patienten hatten eine reflexvermehrtes Leberparenchym, dass überwiegend auf einen hohen Lipidgehalt zurückzuführen war) und
- sich die Filiaeanzahl durch bildgebende Diagnostik nicht exakt bestimmen lässt.

Unter diesen Einschränkungen sind die in der Tabelle 13 zusammengefassten Befunde zu interpretieren (siehe Gliederungspunkt 2, Frage 2). 24% aller NET-Leberfiliae treten demnach in einem

komplexen Strukturmuster infolge degenerativer Metamorphose auf (Hämorrhagie, Nekrose, Kalk). Ansonsten sind sie entweder echoarm (39%) oder reflexreich (34%).

Isoechogene Filiae stellen eine Rarität dar (3%). Aus dem Grauwertbild vermutet man ihre Existenz entweder durch die Pelottierung von Blutgefäßen oder an einer fokal-knotigen Organkontur. Die Kontrastmittelanwendung überrascht mit dem Nachweis adernreicher Herde (arterielle Phase) und dem Auftreten von „Perfusionsdefekten“ (Spätphase) in Regionen, die im Grauwertbild zuvor als unauffällig angesehen wurden (Abbildungen 79).



Abb. 79a-c: Fundamentales Bild (a), arterielle Phase (b) und späte Phase (c) eines Ileum-Karzinoids (WHO-Typ 1b).

Die Abbildung 79a zeigt das fundamentale Grauwertbild einer Frau mit ilealem NET. Der Primärtumor war 10 Jahre zuvor reseziert worden; zum Operationszeitpunkt bestanden Leberfiliae. Das Bemerkenswerte ist der fehlende Metastasennachweis im fundamentalen Sonogramm – es handelt sich im Vergleich zum umgebenden Gewebe um isoechogene Filiae, die hier nicht einmal durch eine Verdrängung von Blutgefäßen oder eine fokale Konturvorböbung zu vermuten sind. Die Abbildung 79b wurde 15 Sekunden nach der Bolusinjektion der Mikroblasensuspension aufgenommen. Es kontrastieren sich zentripetal gefäßreiche Metastasen. Man erkennt eine 25 mm große, zentral nekrotische Filia sowie mindestens 8 weitere gefäßreiche Knoten zwischen 2–3 und 8 mm Durchmesser. Die Abbildung 79c erstellte der Untersucher 226 Sekunden nach dem Injektionsbeginn. Die Filiae auf dieser Schnittfläche stellen sich nun aufgrund der fehlenden portalen Durchblutung als „Perfusionsdefekte“ dar.

Nach NET-Metastasen ist in den regionalen Lymphknotenstationen, in der Leber, auf dem Peritoneum sowie im Pankreas zu suchen. Rockall gibt dazu in der Reihenfolge der aufgezählten Organe bzw. Strukturen 90%, 40%, 14% und 7% an. Ab einem Primärtumordurchmesser >3 cm werden in über der Hälfte der Fälle auch mesenteriale Metastasen gefunden, die oft verkalkt sind (Abbildung 78) (Rockall A, Planche K, Power N, et al., 2009).

20–30% der NET-Satelliten besitzen einen echoarmen Randsaum (Abbildungen 75, 77). Reflexarm-ödematöse Säume um Lebermetastasen werden als „Halo“ bezeichnet. Seit Anwendung der Kontrastmittelsonographie ist jedoch bekannt, dass ein solches Phänomen auch das sonomor-

phologische Korrelat der Tumorzellproliferationszone sein kann, die aufgrund der hohen Gefäßdichte stark durchblutet und damit flüssigkeitsreich ist, was eine geringere Schallwellenreflexion auslöst (Wermke 2006). Dieses Phänomen ist allein aus dem Grauwertbild nicht von peritumoralen Minderverfettungszonen zu differenzieren, die Folge der Lipidkonzentrationsverdünnung des Portalblutes in unmittelbarer Metastasenumgebung ist. Verursacht wird die Erscheinung bei Filiae in einer verfetteten Hepar durch den Zustrom fettfreien Blutes der randnahen Tumorarterien, die über arterioportale Fisteln mit dem umgebenden Portalsystem des Lebergewebes kommunizieren und dadurch regional die Lipidkonzentration vermindern (Abbildung 83).

Existiert dagegen ein schmaler echoreicher Saum, handelt es sich oftmals um eine Pseudokapsel im Gefolge der Tumorkompression auf das angrenzende Gewebe, letztendlich entstanden aus atrophischen Leberzellen und entzündlicher Fibrose als Begleitreaktionen in dieser Zone (Atrophie und Fibrosierung der einem erhöhten Druck ausgesetzten Hepatozyten).

Der Fettgehalt der Hepatozyten hat Auswirkungen auf Reflexion, Beugung und Streuung von Schallwellen. Deshalb führt eine Parenchymverfettung zur Echogenitätsänderung solider Leberläsionen. Die Beurteilung der Leberechogenität erfolgte nach Haupt- und Nebenkriterien. Das Hauptkriterium ist eine geringere Echogenität des Nierenparenchyms im Vergleich zum Lebergewebe.

Nebenkriterien sind:

- unscharfe oder schlecht erkennbare Gefäßwände der Leber- und Portalvenen,
- unscharfe oder schlecht erkennbare Ligamenta oder Fissuren der Leber (Lig. venosus, Lig. teres, Fissura interlobaris),
- abgerundete Leberränder und
- unscharfe Dorsalkonturen beider Lappen.

Eine Parenchymverfettung liegt vor, wenn das Haupt- und mindestens zwei Nebenkriterien nachweisbar sind (Wermke 2006).

5.7.2.5.1 Kontrastierungsphasen der Leber

Die Leber nimmt durch ihre duale Perfusion eine Sonderstellung in der Blutversorgung der parenchymatösen Organe des Bauchraumes ein. Mikroblasen erreichen das Organ über zwei Gefäßsysteme – die Arterien und die Portalvenen.

Das Blut der Leberarterien

- fließt in *schmalkalibrigen Adern*,
- steht unter *hohem Druck*,

- hat eine *hohe Strömungsgeschwindigkeit* und
- macht etwa *ein Fünftel des gesamten Leberblutvolumens* aus.

Portalvenöses Blut strömt

- mit *geringem Druck* und
- *geringer Strömungsgeschwindigkeit*
- über die *weitleumige Pfortader*
- in ein *weit verzweigtes Gefäßsystem* der Leber,
- wo es *vier Fünftel des gesamten Leberblutvolumens* ausmacht.

Aufgrund dieser Gegebenheiten lassen sich nach der Signalverstärkerinjektion unterschiedliche Kontrastierungsphasen definieren (Wermke & Gassmann, 1998):

In der **früharteriellen Phase** (7–15 s p.i.) sind die größeren Aa. hepaticae am besten zu beurteilen. Mikroblasen strömen zu diesem Zeitpunkt in Gefäßneubildungen mit geringer Resistenz ein. Zur Tumordetektion ist deshalb dem Beginn der arteriellen Kontrastierung hohe Aufmerksamkeit zu widmen. Sind arteriovenöse Fisteln vorhanden, ist der Strömungswiderstand besonders niedrig; der Beginn des Blaseneinstroms in das Neoplasma erfolgt rasant – gleichermaßen aber auch der Abstrom bzw. die Verteilung in die Portalvenen/Sinusoide des umgebenden Lebergewebes oder in die Lebervenen (via arterioportale bzw. arteriosystemische Anastomosen).

Das Leberparenchym wird in der **arteriellen Phase** noch nicht kontrastiert (16–20 s p.i.). Die Mikroblasen erreichen jetzt die Arteriolen und bilden diese bis in den subkapsulären Bereich ab. Normalerweise erscheinen noch keine Bläschen in den kleinen peripheren Portal- und in den Lebervenen. Da NET arterienreich sind, grenzen sie sich deshalb in dieser Phase innerhalb der Leber als signalintensive Herde am besten ab.

Der Portalstamm und seine größeren hepatischen Äste stellen sich optimal in der Mitte der **kapsillären Phase** dar (21–25 s p. i.); der Mikroblasenzustrom erfolgt dort oft schon früher. Die Vv. hepaticae sind in dieser Zeit normalerweise noch signalfrei. Regulär kontrastieren sie sich erst ca. 25 Sekunden nach dem Beginn der Injektion. Wurden arteriosystemische Fisteln durch die Gefäßinvasion eines Malignoms eröffnet, gelangen Mikroblasen vorzeitig fokal in die das Neoplasma drainierende(n) Vene(n).

Während der **portalen Phase** (26–120 s p. i.) erreicht das Lebergewebe die höchste Signalintensität. Weil der Portalfluss volumenmäßig 3–4mal größer als der arterielle Blutfluss ist, gelangt nun die Masse der Mikroblasen in das weit verzweigte Netz der Sinusoide. In dieser Phase kann es sinnvoll sein, eine Reperfusion durch Blasendestruktion über die kurzzeitige abrupte Steigerung

des mechanischen Index auf den Maximalwert mit erneuter Beobachtung der für die Artdiagnostik wichtigen arteriellen Phase zu erzwingen.

Der Beginn der *späten Kontrastphase* ist zeitlich ab der dritten Minute nach Bolusinjektion definiert (>120 s p.i.). Sie endet dann, wenn sich keine Mikroblasen mehr erkennen lassen. Das Kontrastmittel passiert in diesem Zeitraum das sinusoidale Stromgebiet, die Venolen und die Venen bzw. Venenstämme der Leber. Die Strömungsgeschwindigkeit ist dort am geringsten. Deshalb muss die Zeitspanne dieser Phase als lang anhaltend angesehen werden.

Weil die Mikroblasen in der arteriellen Phase durch die hohe Strömungsgeschwindigkeit nur kurzzeitig im Schallfeld verweilen, zerplatzen vergleichsweise wenige davon. Anders verhält es sich in der Spätphase. Die Blasen sind nun infolge der um ein Vielfaches geringeren Flussgeschwindigkeit viel stärker der Schallwellendestruktion ausgesetzt. Im Vergleich zum arteriellen Strombett besteht ein enormes Verteilungsvolumen im Gefäßsystem der terminalen Portalvenolen und Sinusoide. Deshalb ist ein vielfach größeres Blasenvolumen der Schallwellendestruktion ausgesetzt (Wermke & Gassmann 1998).

Wird normales Lebergewebe durch Entzündung (Nekrose, Einblutung) oder Neoplasie destruiert, nimmt es nicht mehr an der Blutversorgung teil. Besitzt eine Läsion/Neubildung keine Portalvenen und Sinusoide, treten ab der portalen Phase „Perfusionsdefekte“ auf, abgebildet durch einen „Negativ-Kontrast“ zum signalintensiven Gewebe der Umgebung, wodurch sehr kleine Filiae zu detektieren sind.

5.7.2.5.2 Kontrastierungsverlauf von Leberfiliae neuroendokriner Tumoren

Der *Kontrastverlauf* von *NET-Leberfiliae* ist als *typisch* zu bezeichnen, wenn

- Arterien sich in der früharteriellen Phase rasant im Randbereich der Metastasen kontrastieren und astartige intratumorale Verzweigungen aufweisen (Nachweisrate 93%),
- sich Mikroblasen zentripetal rasch innerhalb der Filiae ausbreiten, wodurch die Knoten bei noch immer kaum kontrastiertem Lebergewebe signalintensiv abgebildet werden (arterielle und kapilläre Phase; Filiae <2 cm Durchmesser kontrastieren sich überwiegend homogen),
- bizarre Nekroseareale im Zentrum großer Tumoren (≥ 20 mm) durch eine ausbleibende Kontrastierung auffallen (arterielle und kapilläre Phase),
- die Filiae in der portalen Phase an Konturschärfe verlieren, aufgrund des Arterienreichtums oft aber noch eine höhere Blasenkonzentration als im umgebenden Gewebe besitzen (80%),
- sich die Neubildungen in der späten Phase als signalärmere Herde im Vergleich zum angrenzenden Leberparenchym demarkieren.

Das „Auswaschen“ des Kontrastmittels ist typisch für die portalvenösen und späten Phasen. Der Beginn setzt in 90% d.F. bereits während der ersten Minute post injectionem ein. Ursachen sind in den Filiae fehlende Portalgefäße und Lebersinusoide sowie ein streng intravasales Verweilen von SonoVue®, das nicht wie andere Kontrastmittel in das Interstitium diffundiert. Allerdings kommt es bei neuroendokrinen Leberfiliae vor, dass manche Metastasen noch bis zu 6 Minuten nach der Bolusinjektion kontrastreich sind (5%), weil sie so viele Arterien besitzen, dass der Mikroblasseneinstrom in höherer Konzentration lange anhält. Große Metastasen (Abbildung 80a) besitzen dann oftmals lumenstarke zuführende Arterien (b). Während der arteriellen Phase zeigt sich ein „steal“-Phänomen: das umgebende Lebergewebe kontrastiert sich verspätet und weniger als üblich (b) und die Signalintensität der Filiae hält lange an, um schließlich dennoch am Ende der Kontrastierungsphasen infolge der fehlenden Portalperfusion dunkler als das umgebende Lebergewebe aufzutreten (c).



Abb. 80a-c: Kontrastverlauf des Metastasenkomplexes eines schlecht differenzierten Inselzellkarzinoms.
a: Kalkhaltige Filiae, Fundamentaltbild. **b:** Rasante frühzeitige Kontrastierung (8 s p.i.). **c:** Relativ später Signalabfall (316 s p.i.).

Generell gilt, dass die Sensitivität der Kontrastmittelsonographie in der Metastasendetektion mindestens um etwa 20% höher liegt, als die der nativen Ultraschalldiagnostik. Mittlerweile hat sie die der KM-gestützten Computertomographie und der MRT mit nicht leberspezifischen Gadoliniumchelaten erreicht. Auch die Spezifität ist um fast 30% gesteigert worden – bedingt durch die fehlende Kontrastierung bösartiger Herde und die erhaltene bzw. sogar höhere Signalintensität gutartiger Neubildungen in den dem arteriellen Mikroblasseneinstrom folgenden Kontrastierungsphasen. So können mittels CEUS inzwischen Lebermetastasen kleiner 5 mm Durchmesser identifiziert werden.

Ein interessanter Aspekt ist das Volumen des injizierten Kontrastmittels. Es stellte sich heraus, dass bei den arterienreichen NET nur sehr geringe Volumina an SonoVue® benötigt werden, um die Signalverläufe unter CPS lang anhaltend verfolgen zu können. Wermke verwendet für Pankreastumoren und Lymphknoten nur 0,8-1,0 ml; für NET-Lebermetastasen 1,0-1,2 ml Signalverstärkerlösung. Dies entspricht pro Patient derzeit einem Kontrastmittelpreis von ca. 15–17 €.

Eine Kasuistik soll diagnostische Komplikationen einer Lebermetastase bei einem asymptomatischen Kolonkarzinoid verdeutlichen (Abbildungen **87a-f**). Die Sonogramme zeigen exemplarisch moderne Möglichkeiten der Ultraschalldiagnostik, obwohl die Untersuchung bereits mehr als 6 Jahre zurückliegt.

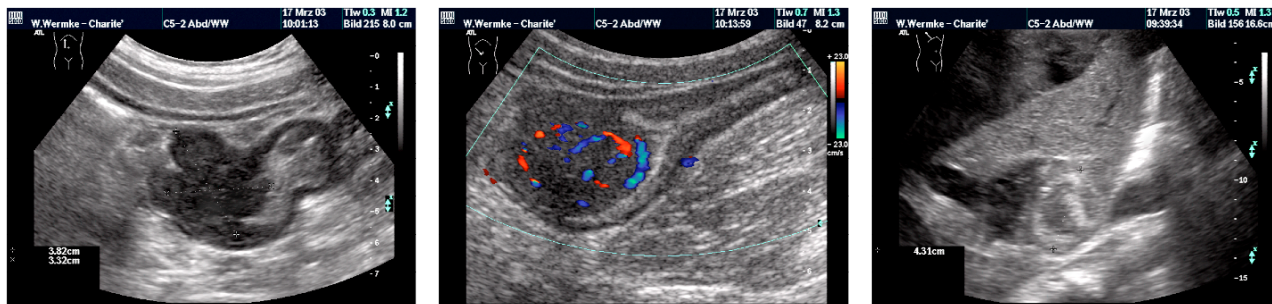
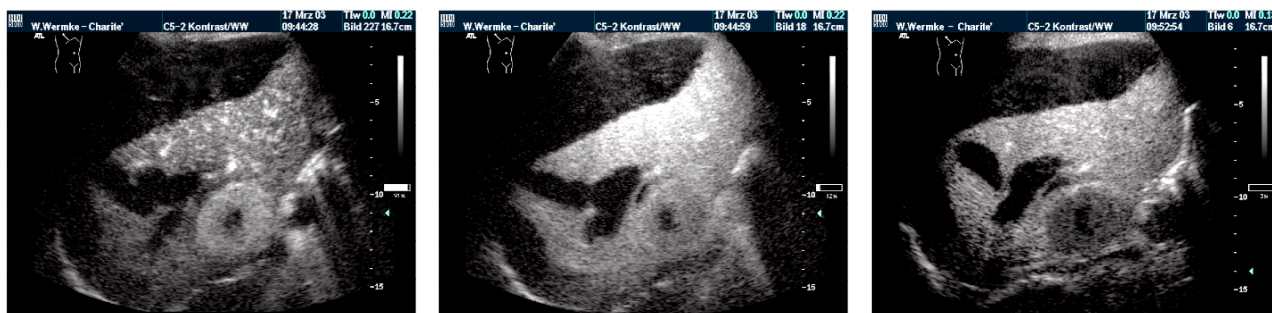


Abb. 81a-f: Karzinoid der rechten Kolonflexur bei einem 42jährigen Mann, der nach einer Leberbiopsie mit akutem Abdomen in die Charité verlegt wurde. **a, b:** Gefäßreiches Kolonkarzinoid. **c:** Hämoperitoneum, Leberlazeration.



d: Gefäßreiche Filia 18 s p.i., Leberruptur. **e:** Etwa isoechogene Filia 49 s p.i.. **f:** Kontrastarme Filia in der späten Phase.

Einem 42jährigen beschwerdefreien Mann wird ein echoreicher Leberherd punktiert, der als Zufallsbefund bei einer hausärztlichen „Vorsorge“-Sonographie auffiel. Wenige Minuten nach der Biopsie treten Zeichen eines Schocks auf. Nach intensivmedizinischer Stabilisierung des Zustandes wird der Patient in die Charité verlegt. Das histologische Ergebnis der Biopsie gestattete keine Diagnose – es handelte sich um tumorfreies Gewebe. Im fundamentalen Sonogramm erkennt der Untersucher einen heterogenen Leberherd, eine Organlazeration und ein Hämoperitoneum (**c**). Die echosignalverstärkte Sonographie mittels Pulsinversion grenzt die Leberruptur scharf ab und zeigt im VI. Segment einen sich rasant kontrastierenden gefäßreichen Tumor (**d**), der seine Intensität allmählich einbüßt (**e, f**), um schließlich nach 8 Minuten – und damit sehr spät – weniger kontrastiert zu sein, als das umgebende Lebergewebe. Der sonographische Zufallsbefund der echoreichen Leberläsion bei einem asymptomatischen jüngeren Mann, die postoperative Blutung und das Kontrastverhalten waren dem Untersucher Hinweise genug für das hochwahrscheinliche Vorliegen der Filia eines NET. Deshalb schloss sich an die CEUS die Untersuchung von Pankreas und Gastrointestinaltrakt an, die einen gefäßreichen Tumor im Bereich der rechten Kolonflexur offenbarte – ein operativ bestätigtes Karzinoid – das in dieser Lokalisation als ein selten vorkommendes NET anzusehen ist (**a, b**). Differenzialdiagnostisch infrage kommt in dieser Kasuistik die komplikations-

beladene Biopsie eines Hämangioms oder eines Leberkarzinoms. Für ein HCC lag keine chronische Hepatitis vor (es hätte sich bei dem Tumor höchstens um ein seltenes, sporadisches Karzinom in der gesunden Hepar handeln können). Ein Hämangiom erschien aufgrund des Kontrastverhaltens unwahrscheinlich: Erstens war in der arteriellen Phase kein angiomtypisches globuläres Enhancement mit Irisblendenphänomen zu erkennen, dafür aber ein kranzartiges Kontrastieren verzweigter Tumorrundarterien. Zweitens bleibt beim Hämangiom die intranodale Signalintensität lange erhalten, nachdem ein komplettes Irisblendenphänomen abgelaufen ist – die Mikroblassenkonzentration im nicht degenerierten Hämangiom ist in der Spätphase höher als im umgebenden Lebergewebe.

Lebermetastasen der **PET** sind echoarm, echoreich oder von beiderlei Echogenität. Ein echoarmer Randsaum findet sich bei den Leberfiliae in 30%. Ein Befall des Peritoneums ist bei pankreatischen NET selten. 6 Patienten mit einem *malignen Insulinom* hatten ausschließlich echoarme Filiae; einer davon mit peritumoralem Saum durch eine fokale Steatose (Abbildungen **84a-f**). Bei 4 Fällen mit wenig differenziertem PET traten nur reflexreiche Leberfiliae auf. Diese Neoplasien zeigten im Verlauf ein aggressives Verhalten mit zusätzlicher Metastasierung in die Knochen, den Magen, die Lunge bzw. ins ZNS. Die geringen Fallzahlen lassen jedoch für diese NET-Entitäten Zweifel an einer allgemein gültigen Aussage aufkommen.

5.7.2.5.3 Auswirkung arteriovenöser Fisteln auf die Kontrastierung von Leberfiliae

Bei den peri- und transtumoralen arteriovenösen Fisteln ist zu unterscheiden zwischen:

- arteriportalen und
- arterio(leber)venösen (-systemischen) Kurzschlüssen,

die den Beginn und die Richtung der Kontrastmittelausbreitung beeinflussen (Wermke 2006).

Arteriportale Fisteln wirken sich im portalen Strombett des angrenzenden Gewebes entweder

- zirkulär um das gesamte Neoplasma (Abbildungen **82-**, **83-**, **84a-f**),
- proximal des Malignoms oder
- distal des Tumors aus.

Generelle Folge ist ein vorzeitiger, fokaler Kontrastmitteleinstrom aus dem arteriellen in das portale Strombett, abgebildet durch passageres Auftreten von

- zirkulär um den Tumor aufleuchtenden, koronaartigen Kontrastphänomenen,
- keilförmig distal an das Neoplasma sich anschließende signalintensive Areale und
- proximal des Neoplasmas gelegene fleckförmige Kontrastzonen (Wermke 2006).

Sich in echosignalverstärkten Schnittbildern zeitlich limitiert abbildende *Pseudoläsionen* verursachen oftmals Probleme in der Befundinterpretation

- Fehlinterpretationen als echte Neubildung,
- Maskierung des Tumors oder
- Überbewertung seiner Größe.

Über diese Gefäßkurzschlüsse gelangen hormonell wirksame Substanzen der Filiae in intaktes Lebergewebe, wo sie verstoffwechselt werden (Abbildungen **82a-f**). Sind gleichzeitig keine oder nur gering wirksame arteriosystemische Tumoranastomosen vorhanden, können sich sezernierende Filiae klinisch funktionslos verhalten.

Wermke ist davon überzeugt, dass die Ausbildung dieser ap-Fistel-typischen Phänomene von pathophysiologischer Bedeutung sind (Dörffel & Wermke 2009).

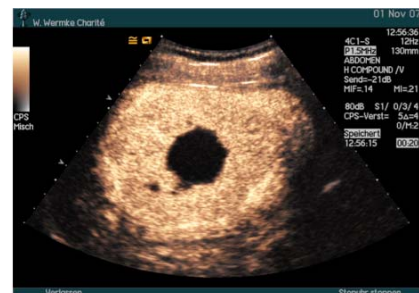
Die Abbildung **82a** zeigt das Sonogramm der teilnekrotischen Metastase eines Dünndarmkarzinoids. Etwa ab der 20. Sekunde post injektionem (**c**) entwickelt sich ein peritumoraler Saum hoher Signalintensität durch den Abstrom von in die Filia eingetretenen Mikroblasen über arterioporale Fisteln in das umgebende Lebergewebe (**d, e, f**). Alle darin enthaltenen Wirkstoffe werden über die Sinusoide den Stoffwechsel- und Entgiftungsleistungen der normalen Hepatozyten zugeführt.



Abb. 82a-f: Nekrotische Karzinoidmetastase.



b: Gefäßreiche Karzinoidfilia 12 s p.i..



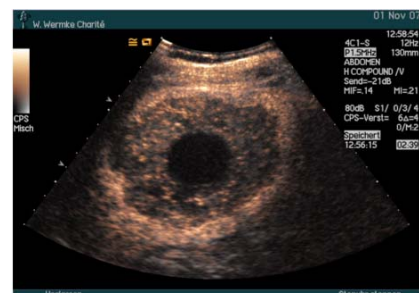
c: Peritumoraler Saum 20 s p.i..



d: Peritumoraler Saum 25 s p.i..



e: Peritumoraler Saum 46 s p.i..



f: Peritumoraler Saum 159 s p.i..

Arterioporale Fisteln sind auch die Erklärung für Areale geringeren Fettgehaltes in der Metastasennachbarschaft bei Leberparenchymverfettung. Weil der Lipidgehalt im Portalblut über diese Kurzschlüsse durch arterielles Blut verdünnt wird, entstehen weniger verfettete Zonen, die sich deckungsgleich zur Pseudoläsion im Kontrastbild ausbilden und im Grauwertbild eine Überschätzung der Tumorgöße nach sich ziehen (Abbildungen **83a-f**). Auf der Abbildung **a** ist das funda-

mentale Sonogramm einer Ileumkarzinoid-Metastasen abgebildet. Begrenzt ist sie durch einen wechselhaft breiten echoarmen Saum. Er erschwert die exakte Größenbestimmung des Neoplasmas. Diese wird erst möglich entweder in der früharteriellen (**b**) oder gegen Ende der portalen (**e**) bzw. späten Kontrastierungsphasen (**f**). Bereits im Sonogramm **c** erkennt man am rechten Filia- rand ein strahlenförmiges Abströmen der Mikrobläschen vom arteriellen Tumorblut über arterio- portale Fisteln in die angrenzenden Sinusoide. Dadurch verdünnt sich dort der Fettgehalt des Portal- blutes – es entsteht eine haloartige perifokale Minderverfettungszone. Im weiteren Kontrastverlauf sinkt die intratumorale Blasenkonzentration, während sie sich durch die ap-Tumorfisteln und den portalen Mikroblaseneinstrom via Pfortader so erhöht, dass die Umgebung signalintensiver wird (**d**). Die peritumoralen Auswirkungen der arteriportalen Anastomosen bleiben optisch noch lange wahrnehmbar (**e, f**).

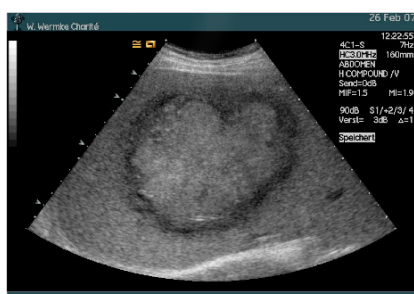
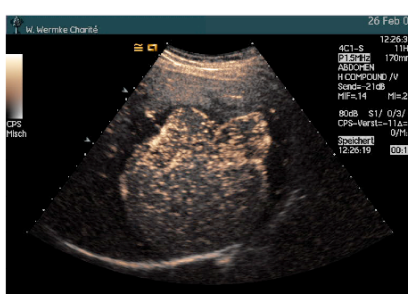
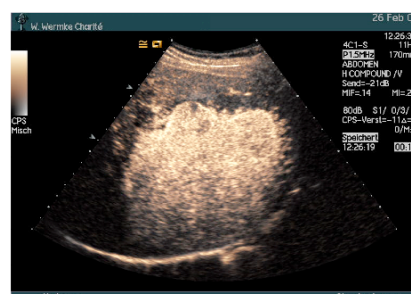


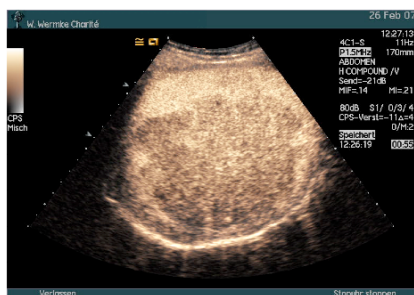
Abb. 83a-f: Karzinoidfilia in verfetteter Leber.



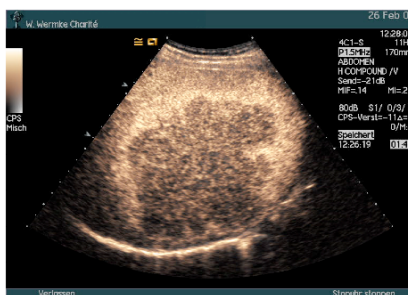
b: Gefäßreiche Karzinoidfilia 12 s p.i..



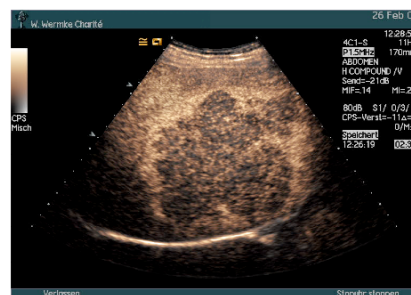
c: Strahlenartiger perifokaler Saum 17 s p.i..



d: Höhere peritumorale Intensität 55 s p.i..



e: Peritumoraler Saum 101 s p.i..



f: Peritumoraler Saum 156 s p.i..

Die Abbildungen **84a-f** demonstrieren den entgegengesetzten Effekt – die Ausbildung einer peritumoralen Steatosezone um zwei Filiae eines malignen Inselzellkarzinoms, das 9 Jahre zuvor aus dem Pankreaskopf reseziert wurde. Auch hier sind es wieder regionale Stoffwechselfolgen von in den Filiae über arteriportale Tumorfisteln sezernierten Hormonen, die im angrenzenden normalen Parenchym die Hepatozyten saumartig verfetten lassen. 12 Sekunden nach Bolusinjektion strömen Mikrobläschen über lumenstarke arterielle Äste in die Filiae hinein (**b**) und breiten sich von dort über arteriportale Tumoranastomosen in den echoreichen Säumen aus (**c**). Erst danach gelangen Mikroblasen über die Pfortader in das angrenzende Lebergewebe (**d, e**). Die Metastasen und ihre fettreichen Säume haben jetzt eine sehr hohe Signalintensität. Wird nur die Kontrastdich-

te vermessen, führt dies zur Überbewertung der eigentlichen Tumorgröße, die sich erst in der späten Phase offenbart (f).

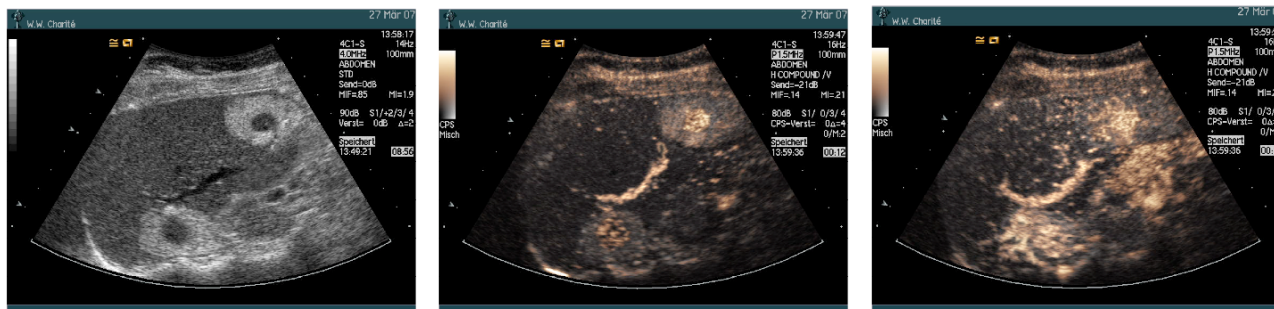
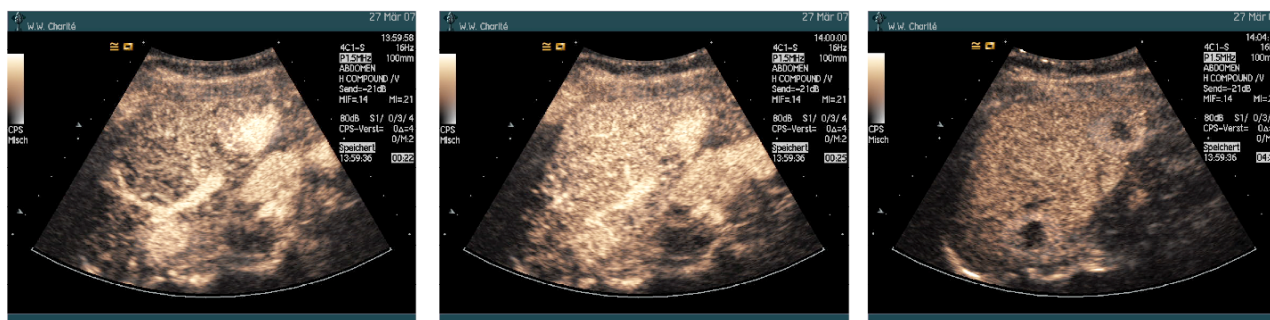


Abb. 84a-f: Lebermetastasen eines malignen Insulinoms mit peritumoraler Verfettung durch arterioportale-Fisteln.
a: Fundamentales Grauwertbild. **b:** Gefäßreiche Karzinoidfilia 12 s p.i.. **c:** Perifokaler Saum durch ap-Fisteln 16 s p.i..



d: Kontrastierungsverlauf 22 s p.i.. **e:** Kontrastierungsverlauf 25 s p.i.. **f:** Kontrastierungsverlauf 276 s p.i..

5.7.2.5.4 Differenzialdiagnosen von Leberfiliae neuroendokriner Tumoren

In die *Differenzialdiagnose* der Leberfiliae von NET sind alle gefäßreichen Malignome und ihre hepatischen Metastasen einzubeziehen, wie das hepatozelluläre Karzinom, Sarkome, Plasmazellinfiltrate beim M. Kahler, der M. Hodgkin und manche Non-Hodgkin-Lymphome, Filiae maligner Melanome, gastrointestinaler Stromatumoren, klarzelliger Nierenkarzinome und Filiae von Brustkrebsen. Von den gutartigen Neoplasien können Hämangiome mit hohem Blutfluss und die Leberzelladenomatose Schwierigkeiten bereiten. Kleine NET-Filiae ähneln in ihrem Grauwertbild oftmals kapillären Angiomen. Deren Prävalenz ist jedoch um ein Vielfaches höher (bis zu 20% in der Normalbevölkerung) als die der NET-Filiae. Eingedenk der nichtfunktionellen NET zwingt diese Ähnlichkeit zur Forderung, alle Patienten mit einem Hämangiom einer signalverstärkten Sonographie zu unterziehen. Leberangiome zeigen dabei einen andersartigen Kontrastierungsverlauf als Metastasen neuroendokriner Tumoren (Wermke 2006). Seltener werden entzündliche Leberinfiltrate eine Rolle spielen (Leberabszesse, große spezifische und unspezifische Granulomkomplexe), weil sie oftmals Symptome aufweisen, die kaum an Leberfiliae eines NET denken lassen (s. Gliederungspunkt 2, Fragen 3 und 7).

Aus dem Grauwertbild ist nicht auf die Konsistenz und Vitalität einer Raumforderung zu schließen. Aus der fundamentalen Abbildung **85a** vermutet man eine solide Neoplasie. Tatsächlich handelte es sich um die nekrotische Filia eines Ileumkarzinoids (Abbildung **85b**).

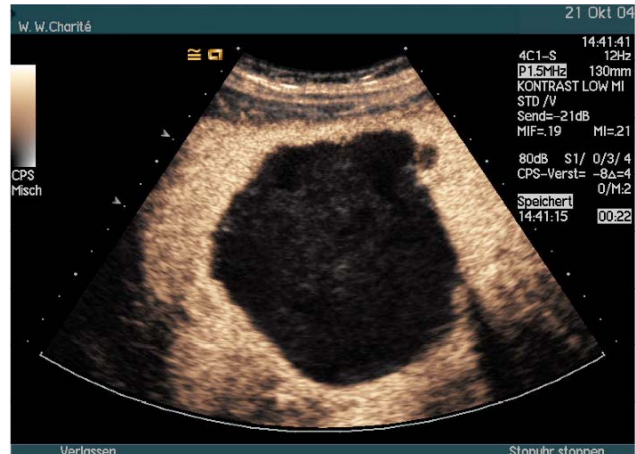


Abb. 85a: Heterogene Filia eines Dünndarmkarzinoids.

Abb. 85b: Nekrotische Filia (22 s p.i.).

Die Abbildungen **86a-d** verdeutlichen, dass die Echostruktur von Leberfiliae auch keine eindeutigen Aussagen zur Tumorgöße gestatten. Es ist dem erfahrenen Untersucher klar, dass der größte Herd (**a**) degenerativ verändert ist (bizarres Strukturmuster, echofreie=liquide Anteile). Ob alle echogenen Abschnitte dieser Filia nekrotisch sind, lässt sich jedoch aus dem Grauwertbild nicht schlussfolgern. Die Kontrastmitteluntersuchung beweist Massennekrosen. Weiterhin offenbart sich ein für die Therapieentscheidung wichtiger Aspekt: Für die Indikationsstellung einer Radiofrequenztherapie zur Ablation ist die Tumorgöße mitentscheidend. Obwohl die Schallwandlerposition und der Insonationswinkel des Grauwertbildes und der Kontrastierungssonogramme identisch sind, stellt sich zum Ende der Portalphase heraus, dass mindestens 4 vitale Filiae vorhanden sind! Das Volumen des echoreichen Herdes auf Bild **a** ist im Bild **d** mindestens doppelt so groß, als es aus dem Grauwertbild zu schlussfolgern wäre (s. Gliederungspunkt 2, Fragen 3, 5, 7).

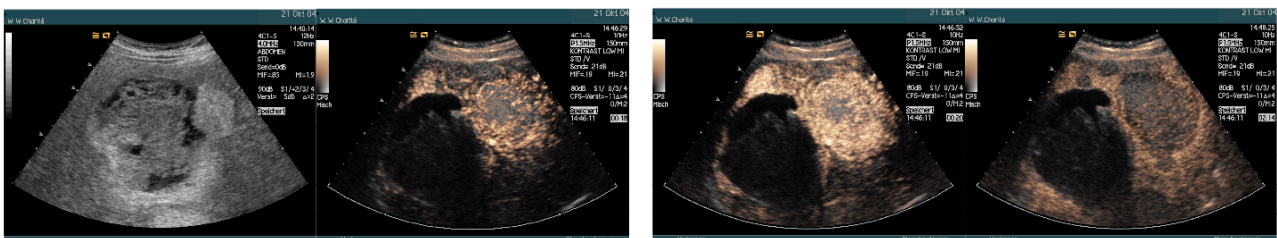


Abb. 86a-d: Kontrastierungsverlauf von Leberfiliae bei einem Dünndarmkarzinoid.

a: Nekrotische u. echoreiche Filia. **b:** Arter. Signalanstieg von 3 Filiae.

c: 2 Sekunden später.

d: 134 s p.i. (Ende der Portalphase).

5.8 Fehlerdiskussion

Die Voraussetzungen einer effizienten Kontrastmittelsonographie sind

- ein klinisch versierter, in der Graubild- und Farb-Doppler-Sonographie sehr erfahrener Untersucher,
- ein auf modernem technischen Stand befindliches Hochleistungs-sonographiergerät und
- eine unvoreingenommene Zusammenarbeit von Klinikern, Pathologen und Radiologen.

Nicht immer sind die Untersuchungsbedingungen der kontrastmittelverstärkten Sonographie so, dass man die Verhältnisse vorfindet, wie sie als „ideal“ einzuschätzen wären. Dies ist jedoch kein Grund, sofort den Einsatz anderer, meist teurer Röntgenstrahlen intensiver oder gar invasiver Methoden einzufordern.

Die Erfahrungen gerade aus der Pankreas- und gastrointestinalen Sonographie lehren, dass die Untersuchungsbedingungen anlässlich Zweituntersuchungen durch verminderte Artefaktquellen (meistens Darmgase) sich grundlegend bessern können.

Gründe für unzureichende CEUS-Untersuchungsergebnisse oder Zweituntersuchungen können sein

- eine unbefriedigende Lage der Flexüle mit verzögerter Bolusapplikation,
- zu hoch gewählte Volumina des Echosignalverstärkers,
- technische Probleme mit der optimalen Geräteeinstellung,
- eine unzureichende Fokussierung des Tumors im Schallfeld wegen Darmperistaltik oder Bewegungen bzw. tiefen Atemexkursionen des Patienten,
- Artefakte durch kardiale Pulsationen (besonders bei herznaher Lage von Leberfiliae in den Segmenten 1, 2 oder 8),
- Fragen zur Reproduzierbarkeit der Kontrastphänomene und deren Abgrenzung von Artefakten und
- eine inkonstante Darstellung der Mikroblassenverteilung (Ein- und Abstrom).

Die Studienergebnisse sind unter Vorbehalten zu diskutieren. Die Zahl der Patienten mit wenig differenzierten NEC war klein. Ergänzende Studien mit einer größeren Patientenzahl könnten die Ergebnisse untermauern.

Eine weitere Einschränkung stellt der fehlende Vergleich der NET mit Neoplasien anderen Ursprungs dar. Daher werden Folgestudien benötigt, um diese Ergebnisse zu sichern.

6. Schlussfolgerungen für die Praxis

Die Diagnosestellung eines GEP-NET ist entscheidend davon abhängig, ob es sich um funktionelle oder nichtfunktionelle Neoplasien bzw. um syndromatische Formen handelt. NNET treten doppelt so häufig wie FNET auf. Da Betroffene lange asymptomatisch sind, beginnt die Diagnostik erst, wenn zufällig anlässlich einer Sonographie Leberfiliae festgestellt werden oder die Neoplasie so fortgeschritten ist, dass sie durch ein invasives oder stenosierendes Wachstum auffällt.

Der Verdacht auf ein GEP-NET ist zu äußern, wenn Symptome eines Karzinoid-Syndroms auftreten. Ein familiäres Syndrom ist beim Nachweis eines NET und positiver Familienanamnese für Karzinoide bzw. NET oder einen endokrinen Zweittumor anzunehmen. Patienten mit sporadischen oder familiär gehäuften bronchialen oder gastrischen Karzinoiden sind genetischen Tests zu unterziehen (MEN 1-Mutationen). Mitgliedern von Familien mit MEN 1 ist zu empfehlen, nach dem Vorliegen endokriner Leiden, Nebenschilddrüsenerkrankungen und nach enteropankreatischen Tumoren fahnden zu lassen.

Der bildgebenden Diagnostik von GEP-NET dienen die transkutane Sonographie, gastroenterologische Endoskopie/Endosonographie, die CT, MRT und die Somatostatinrezeptorzintigraphie.

Die Möglichkeiten der transkutanen Sonographie werden allgemein unterschätzt. Die zwar sensitive Endosonographie wird dagegen aufgrund des Überwiegens nichtfunktioneller NET und ihrer geringen Verbreitung in der ambulanten Praxis überbewertet. Beschwerdefreie Patienten fallen meist erst durch die Entdeckung von Leberfiliae auf; überwiegend zufällig diagnostiziert durch die transkutane Sonographie. Asymptomatische NET-Betroffene unterziehen sich beim Hausarzt zuerst nicht der Endo-, sondern einer transkutanen Ultraschalluntersuchung des Abdomens.

Die Kombination „*asymptomatische Metastasenleber bei gutem Allgemeinzustand*“ muss den Untersucher als spezifisches Alarmsignal zur Suche nach einem NET veranlassen!

Die sonographischen Modi erlauben topographische und morphologische Aussagen über GEP-NET, insbesondere über ihre Lebermetastasen. Zu erwarten sind Informationen zur Lokalisation, Größe und Anzahl der Tumoren, ihrer Beschaffenheit (Ausmaß solider oder zystischer Anteile, Nekrosen, Einblutungen, Kalzifikationen), der Invasion in angrenzende Strukturen/Organe, ihrer Angioarchitektur (Gefäßgehalt, Existenz arteriportal/-venöser Tumorfisteln) und zur makroskopischen Angioinvasion. Aus dem Grauwertbild darf jedoch nicht auf deren Konsistenz und Vitalität geschlossen werden.

NET-Filiae treten in allen sonographischen Eigenschaften eines Leberherdes auf. Häufiger als die Filiae von Adeno- oder Plattenepithelkarzinomen zeigen NET-Metastasen ein homogenes

Muster, eine scharfe Abgrenzbarkeit und glatte Konturen. Sie sind echoarm (39%), reflexreich (34%) oder kommen in komplexer Struktur vor (24%). Isoechogene Herde stellen eine Rarität dar (3%). Aus dem Grauwertbild vermutet man ihre Existenz durch die Pelottierung von Gefäßen oder anhand von Konturveränderungen an der Hepar. Die Kontrastmittelanwendung überrascht dann mit dem Nachweis adernreicher Herde (arterielle Phase) und dem Auftreten von „Perfusionsdefekten“ (Spätphase) in Regionen, die im Grauwertbild als unauffällig angesehen wurden.

Doppler-Techniken steuern Aussagen zu hämodynamischen Eigenschaften neoplastischer Gefäße bei, wodurch der Untersucher Informationen über den zu erwartenden Kontrastierungsverlauf erhält.

Neuroendokrine Primärtumoren im Gastrointestinaltrakt oder Pankreas werden bei NNET durch die Ultraschalluntersuchung meist erst gefunden, wenn sich Leberfiliae beim klinisch unauffälligen Patienten offenbaren und deshalb gezielt nach dem Primärherd gesucht wird.

Gastrale NET sind endoskopische Zufallsbefunde. Nur große Neoplasien fallen sonographisch auf. Differenzialdiagnostisch ist an Magenkarzinome, MALT-Lymphome, Leiomyome und den gastrointestinalen Stromatumor zu denken.

Duodenale NET werden sonographisch selten erkannt. Gastrinome befinden sich im Bereich der Triangel Pankreashals/-korpus – Lig. hepatoduodenale – Flexura duodeni inferior oder intrapancreatisch. Zur Tumorsuche sind die Gastroskopie und Endosonographie erforderlich. Aufgrund der MEN 1-Assoziation müssen die Nebenschilddrüsen (Hyperparathyreoidismus) sonographiert und mittels CT/MRT nach hypophysären Neoplasien gefahndet werden. Somatostatinome stellen das zweihäufigste duodenale NET dar. Sie befinden sich meist im Bereich der Papilla Vateri. Gangliozytische Paragangliome sind ebenso bevorzugt periampullär zu suchen.

Neuroendokrine Tumoren des Ileums und Jejunums sitzen der Dünndarmwand auf oder zeigen sich als echoarme Wandverdickung, oft das Darmlumen einengend. Charakteristisch ist eine peritumorale desmoplastische Mesenterialfibrose. Farb- oder Power-Doppler lassen intranodale Gefäße erkennen. Im gepulsten Doppler weisen Arterien einen geringen Strömungswiderstand auf, der die rasante Kontrastierung nach der Signalverstärkerinjektion erklärt.

Appendix- oder rektale NET aus dem Sonogramm zu diagnostizieren gilt als Rarität. Die Diagnose wird fast immer histologisch am Blinddarmresektat oder durch die histologische Aufarbeitung eines endoskopisch entfernten Polypen gestellt. *Neuroendokrine Kolontumoren* ohne Karzino-Symptomatik werden zunächst fast immer als Adenokarzinom fehlinterpretiert.

In der signalverstärkten Sonographie der Primärtumoren und Leberfiliae ist dem injizierten Kontrastmittelvolumen und der Insonationsdauer besondere Aufmerksamkeit zu schenken. Zu hohe Blasenkonzentrationen verursachen Artefakte, wodurch kleine, gut differenzierte Tumoren sich

im Mikroblassen reichen Parenchym maskieren. Eine ununterbrochene Insonation der betroffenen Organe zerstört die Mikrobälchen in einer exponentiellen Kinetik!

Neuroendokrine Pankreasneoplasien wachsen in allen Organabschnitten überwiegend echoarm (72%), manche reflexreich oder in komplexer Echogenität (je 14%). Die Tumorränder sind meist scharf begrenzt, Verkalkungen kommen vor.

Die signalverstärkte Sonographie verdankt dem Gefäßreichtum gut differenzierter PET (WHO-Stadium 1a) und gut differenzierter Karzinome (WHO-Stadium 1b) ihre hohe Treffsicherheit in der Abgrenzung benigner Pankreasneoplasien von duktalem Krebs. Während der arteriellen Blasenankunft tritt eine hohe intratumorale Signalintensität auf, die stets vor Beginn der Parenchymkontrastierung einsetzt. Das Insulinom ist dabei der NET mit dem schnellsten Mikroblassenanstrom. Je so kleiner es ist, desto schneller verdämmert die Raumforderung im Kontrastierungsverlauf. Verpasst man das Gebilde in der früharteriellen Phase, besteht kaum die Chance, es später noch abgrenzen zu können.

In der *Kontrastmittelsonographie* von NPET zeigt sich eine Abhängigkeit der Mikrogefäßdichte vom Differenzierungsgrad. Gefäßarme NPET des WHO-Typ 1a treten im Pankreas selten auf (ca. 5%). Schlecht differenzierte PET sind ähnlich der duktalem Pankreaskarzinome gefäßreicher als WHO-1a-Typen. Sie besitzen eine geringe Gefäßdichte. Dadurch grenzen sich Neoplasien im WHO-Stadium 2 während der arteriellen Anflutung kaum vom umgebenden Pankreasgewebe ab. Manche kontrastieren sich zwar zügig, verlieren aber bald ihre Intensität. Es kommt vor, dass WHO-Typ 2-PET durchweg eine geringere Kontrastierung als die Umgebung erfahren. Dann ähnelt ihr Verhalten dem der exokrinen duktalem Adenokarzinome.

25% der PET verursachen eine Dilatation des D. Wirsungianus oder des D. choledochus; die gleichzeitige Stauung beider Gangsysteme haben wir nie angetroffen. Im WHO-Stadium 1a sahen wir auch keinen gestauten Pankreashauptgang, wohl aber pelottierte Abschnitte.

Die vergleichsweise seltene Stauung der Pankreasgänge, eine glatte Kontur und die oftmals runde Gestalt der PET bilden die wichtigsten Unterschiede der Strukturmerkmale im Vergleich zum duktalem Adenokarzinom. Letztgenannte infiltrieren frühzeitig angrenzende Blutgefäße. Die Makrogefäßinvasion erfolgt bei PET sehr viel seltener; sie stellt aber kein Ausschlusskriterium dar. Mindestens ein Fünftel der Inselzelltumoren besitzen zum Diagnosezeitpunkt Kalzifikationen, duktalem Adenokarzinome dagegen verkalken (fast) nie.

Der Kontrastverlauf von *NET-Leberfiliae* ist typisch, wenn sich Arterien am Rand der Metastasen rasant anfärben, die astartige Verzweigungen aufweisen (Nachweisrate 93%), wenn Mikroblassen sich zentripetal innerhalb der Filiae ausbreiten und bizarre Nekrosen im Zentrum großer

Tumoren durch ausbleibende Kontrastierung auffallen, wenn die Filiae in der portalen Phase an Konturschärfe verlieren, aufgrund des Arterienreichtums oft aber noch eine höhere Blasenkonzentration als im umgebenden Gewebe besitzen (80%) und sich die Neubildungen schließlich in der späten Phase als signalärmere Herde im Vergleich zum angrenzenden Leberparenchym demaskieren. Das „Auswaschen“ des Kontrastmittels beginnt in 90% d.F. bereits während der ersten Minute post injectionem. Allerdings kommt es vor, dass manche NET-Filiae noch bis 6 Minuten nach der Bolusinjektion kontrastreich sein können (5%).

Peri- und transtumorale arteriovenöse Fisteln beeinflussen bei NET-Filiae den Beginn und die Richtung der Kontrastmittelausbreitung. Folge ist ein vorzeitiger, fokaler Blaseneinstrom aus dem arteriellen in das portale Strombett. Sie erscheinen als passagere, zirkulär um den Tumor aufleuchtende Kontrastphänomene und hinterlassen proximal oder distal der Neubildung sich ausbildende signalintensive Areale. Solche zeitlich limitiert vorkommende Pseudoläsionen sind Quelle diagnostischer Fehler (Interpretation als echte Neubildung, Tumormaskierung oder Überbewertung der Größe).

Die Sensitivität der Kontrastmittelsonographie in der Metastasendetektion liegt um mindestens 20% höher, als die der fundamentalen Ultraschalldiagnostik. Sie hat die der KM-gestützten CT und der MRT mit nicht leberspezifischen Gadoliniumchelaten erreicht. Die Spezifität konnte um ca. 30% gesteigert werden – bedingt durch die fehlende Kontrastierung bösartiger Herde und die erhaltene bzw. sogar höhere Signalintensität gutartiger Neubildungen in den dem arteriellen Mikroblaseneinstrom folgenden Kontrastierungsphasen.

Differenzialdiagnostische Schwierigkeiten bereiten Hämangiome mit hohem Blutfluss und die Leberzelladenomatose. Kleine NET-Filiae ähneln in ihrem Grauwertbild oftmals kapillären Angiomen. Eingedenk nichtfunktioneller NET zwingt dieser Umstand dazu, alle Patienten mit Hämangiomverdacht einer signalverstärkten Sonographie zu unterziehen.

In die *Differenzialdiagnose der NET-Filiae* sind alle gefäßreichen Malignome und ihre hepatischen Metastasen einzubeziehen (HCC, Lymphome, Sarkome, Filiae maligner Melanome, gastrointestinaler Stromatumoren, Mamma- und klarzelliger Nierenkarzinome). Zur Abgrenzung tumorartiger hepatischer Gebilde (FNH, Regenerate) und primärer Leberneoplasien (Hämangiom, HCC, CCC) werden überwiegend die CT und MRT eingesetzt. Die in der letzten Dekade in Europa publizierten Ergebnisse der Kontrastmittelsonographie gestatten jedoch die Aussage, dass die echosignalverstärkte Sonographie in dieser Fragestellung den genannten Verfahren mindestens gleichwertig ist.

7. Zusammenfassung

Die retrospektive Datenanalyse von 90 Patienten mit histologisch gesichertem NET (12 gut differenzierte NET, 70 gut und 8 gering differenzierte Karzinome) ergab, dass NET bei Frauen häufiger vorkamen (60%), 53% sich im Mitteldarm befanden und 41% der Tumoren im Dünndarm wuchsen. Das Patientendurchschnittsalter betrug 57 Jahre. Gut differenzierte NET entspringen meistens dem Pankreas (67%). 43% der gut differenzierten Karzinome wuchsen im Ileum, nur 24% in der Bauchspeicheldrüse. Wenig differenzierte Karzinome fanden sich überwiegend im Pankreas, im Kolon, in der Lunge und im Mediastinum. Von den Primärtumoren traten 51% echoarm und 35% komplex strukturiert auf. Dünndarm-NET waren gemischt reflexogen (61%) oder echoarm (30%), die des Pankreas meistens reflexarm (71%). Zwei Drittel der Primärtumoren des Dünndarms und des Pankreas hatten eine heterogene Struktur (70% bzw. 64%). Alle Fälle mit niedrig differenziertem Karzinom besaßen Filiae. 89% der Patienten mit Dünndarm-NET hatten Absiedelungen, 81% aller NET zum Diagnosezeitpunkt Lebermetastasen, 56% Infiltrate in regionalen Lymphknoten.

510 Leberfiliae wurden sonomorphologisch ausgewertet. Die hepatischen Infiltrate der NET des Jejunum und Ileum waren überwiegend komplex (61%) oder echoarm (30%). PET-Lebermetastasen dagegen stellten sich zu 46% reflexreich dar. 58% der Leberfiliae von Lungen-NET erschienen echoarm, 42% isoechogen. Das Binnenstrukturmuster hepatischer NET-Filiae trat vorrangig homogen in Erscheinung (60%); bei 33% der Filiae sah man ein „Halo“.

Die Signalintensität der NET nahm nach Kontrastmittelinjektion aufgrund des Gefäßreichtums rasant zu. 93% der dem Abdomen und Retroperitoneum entspringenden GEP-NET waren adernreicher als das umgebende Gewebe. Die Kontrastierung der Primärtumoren verlief überwiegend zentripetal (73%) und homogen (59%). Mikroblasen strömten in die Lebermetastasen zu 71% zentripetal ein. 27% kontrastierten sich abrupt und global. In 59% der Fälle verteilte sich das Kontrastmittel homogen, in 41% heterogen. Der arterielle Mikroblaseneinstrom in die Leberreferenzfiliae der NET des Jejunum/Ileum und des Pankreas startete im Mittel in der 14. Sekunde p.i.. Die mittlere Intensitätsabnahme begann 67 s (Dünndarm) bzw. 63 s (Pankreas) nach der Bolusinjektion. Bei 8 Patienten mit NET des Jejunum/Ileum wich das Kontrastierungsverhalten hoch signifikant davon ab. Mikroblasen erschienen oft schon nach 8 Sekunden im Randbereich der Filiae. Der Signalintensitätsabfall innerhalb der Metastasen begann hier im Mittel bereits 21 Sekunden nach dem Bolus. In allen Fällen handelte es sich um NNET mit arteriportalen Tumorfisteln.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die Entwicklung neuer Kontrastmittel und die CPS-Technologie die sonographischen Aussagen enorm verbessert haben und die echosignalverstärkte Sonographie in der Diagnostik der GEP-NET einen festen Platz einnehmen sollte.

8 Abkürzungsverzeichnis

A., Aa.	Arteria/Arteriae
ACTH	adrenocorticotrophes Hormon
ADH	antidiuretisches Hormon
ap-Fistel	arterioportale Fistel
APUD	amine precursor uptake and decarboxylation
av-Fistel	arteriovenöse Fistel
BCL 2	proto-onkogen B-cell lymphoma 2
b FGF	fibroblast growth factor, FGF-2 (basic-FGF)
CAG	chronisch atrophische Gastritis
CD 34	Oberflächenmarker für membranständiges CD 34 Antigen
CD 99	Oberflächenmarker für Leukozyten und Thymozyten
CEA	carcinoembryonic antigen
CEUS	contrast enhanced ultrasound
Cg A/B	Chromogranin A/B
CHI	contrast harmonic imaging
C-Peptid	connecting peptide, verbindet die A-Kette mit der B-Kette des Proinsulins
CPS	contrast pulse sequencing phasen- und amplitudenmodellerte Pulsfolgen
CRF	corticotropin releasing factor, Corticoliberin
CT	Computertomographie
CXCL-12	CXC-Motiv-Chemokin 12 (auch stromal cell-derived factor 1 (SDF-1))
D.	Ductus
ENETS	European Neuroendocrine Tumor Society
ERCP	endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie
EUS	Endosonographie
FNET	funktioneller neuroendokriner Tumor
FPET	funktioneller pankreatischer Tumor
G 1-3	Grad 1-3
GEP-NET	gastroenteropankreatischer neuroendokriner Tumor
GFR	Synonym für GhRH, Somatoliberin
GH	growth hormone, Synonym und Abkürzungen für das Somatotropin

GHRH	growth hormone releasing hormone
GIT	Gastrointestinaltrakt
G-Zellen	Gastrin produzierende Zellen
HCC	hepatozelluläres Karzinom
α -, β -HCG	α -, β -human chorionic gonadotrophin
5-HIES	5-Hydroxy-Indol-Essigsäure
5-HT	5-Hydroxytryptamin
5-HTP	5-Hydroxytryptophan
HWZ	Halbwertszeit
111 IN-DTPA-Octreotide	Radiopharmazeutika zur Detektion Somatostatinrezeptor positiver Tumoren
INH	isonicotinic acid hydrazide
IPMN	intraduktale papillär-muzinöse Neoplasie
Ki-67	Zellprotein, Proliferationsmarker
L.	Lamina
L-Dopa	Levo-Dopa, L-3,4-Dihydroxyphenylalanin
Lig.	Ligamentum
L-Zellen	Glicentin produzierende Zellen
M.	Morbus
MALT	mucosa associated lymphoid tissue
MAO-Hemmer	Monoaminoxidase-Hemmer
MEN	multiple endokrine Neoplasie
MI	mechanischer Index
MIB-1	Proliferationsmarker
MRCP	Magnetresonanzcholangiopankreatographie
MRT	Magnetresonanztomographie
MVD	micro vessel density, Mikrogefäßdichte
NEC	neuroendocrine carcinoma
NET	neuroendokriner Tumoren
NKA	Neurokinin A
NNET	nichtfunktioneller neuroendokriner Tumor
NPET	nichtfunktioneller pankreatischer endokriner Tumor
NSE	neuronenspezifische Enolase
PDGF	platelet derived growth factor

PD NEC	poorly differentiated neuroendocrine carcinoma
PET	pankreatischer endokriner Tumor
PET-CT	Positronen-Emissions-Tomographie kombiniert mit dem CT
PGP 9.5	Neuropeptidmarker
p.i.	post injectionem
Polypeptid YY (PYY)	Peptid Tyrosin, pankreatisches Polypeptid YY
PP	pankreatisches Polypeptid
PRF	Pulsrepetitionsfrequenz
PTH	Parathormon
RI	Widerstandswert
s	Sekunde
SPSS	Statistik- und Analyse-Software
SRS	Somatostatinrezeptorszintigraphie
sst 1-5	Somatostatinrezeptortyp 1-5
Substanz P	Neuropeptid, Neurokinin
S-Zellen	Somatostatin produzierende Zellen
S-100	Protein der Multigen-Familie S-100, Calcium-bindende Proteine
Tab.	Tabelle
TGF α	transforming growth factor α , Zytokin
THI	tissue harmonic imaging
TNM	Stadieneinteilung maligner Tumoren T=Tumor, N=Nodulus, M=Metastase
Tr.	Truncus
UICC	union internationale contre le cancer
UKNET	United Kingdom Neuroendocrine Tumour Group
V./Vv.	Vena/Venae
VEGF-A	vascular endothelial growth factor A
VHL	von Hippel-Lindau
VIP	vasoaktives intestinales Polypeptid
VMAT 2	vesicular monoamine transporter 2
WDHA	water diarrhea hypokalemia achlorhydria
WHO	world health organisation
90 Y-DOTATOC	mit 90 Y (Radionuklid) markiertes Protein mit hoher Bindungsaffinität zu Somatostatinrezeptoren

ZES Zollinger Ellison Syndrom
ZNS Zentralnervensystem

9 **Abbildungsverzeichnis**

Abb. 1	Insulinomarterien, pelottierter D. Wirsungianus*	11
Abb. 2	Arterien eines Ileumkarzinoids*	11
Abb. 3a–c	Tumorzellen neuroendokriner Karzinome entsprechend der WHO-Klassifikation (Chang et al., Radiographics 2007; 27: 1667)	28
Abb. 4	Insulär-solide Tumorzellformation (Perren et al., Radiologe 2009; 49: 198)	39
Abb. 5	Trabekuläre Tumorzellformation (Perren et al., Radiologe 2009; 49: 198)	39
Abb. 6	Nestartige Tumorzellformation (Perren et al., Radiologe 2009; 49: 198)	39
Abb. 7	Gyriforme Tumorzellformation (Perren et al., Radiologe 2009; 49: 198)	39
Abb. 8	Chromogranin-A positiver NET (Chang et al., Radiographics 2007; 27: 1667)	40
Abb. 9	Chromogranin-A positives Glukagonom (Colombo et al., J Clin Oncol 2007; 10: 2135)	40
Abb. 10	Synaptophysin positives NET (Chang et al., Radiographics 2007; 27: 1667)	40
Abb. 11	Neuronenspezifische Enolase positives NET (Chang et al., Radiographics 2007; 27: 1667)	40
Abb. 12a, b	Gut differenziertes neuroendokrines Karzinom des Rektums (Chang et al., Radiographics 2007; 27: 1667)	41
Abb. 13	Chronisch atrophische Gastritis (Hwang, E, Sagel S., Radiographics 2009; 29: 1206)	42
Abb. 14	Typ I-NET bei CAG mit intestinaler Metaplasie (Levy & Sobin, Radiographics 2007; 27: 237)	42
Abb. 15	Polypöses Typ-II-Karzinoid innerhalb einer hyperplastischen Mukosa bei ZES und MEN 1 (Levy & Sobin, Radiographics 2007; 27: 237)	43
Abb. 16	ZES bei MEN 1. Multiple Typ-II Karzinoide in einem Magenresektat (Levy & Sobin, Radiographics 2007; 27: 237)	43
Abb. 17	Submuköses Typ II-Karzinoid des Magens (Buck & Sobin, Radiographics 1990;10	43
Abb. 18	Lymphknoteninfiltration durch Tumorzellen (Hwang & Sagel, Radiographics 2009; 29: 1206)	43
Abb. 19a, b	EC-Zell-Karzinoid des Ileus (Levy & Sobin, Radiographics 2007; 27: 237)	45
Abb. 20	Appendix-Karzinoid (Pickhardt P, Levy A, Rohrmann C, et al., Radiographics 2003; 23: 645)	46
Abb. 21	Chromogranin-positives Appendix-Karzinoid (Levy & Sabin, Radiographics 2007; 27: 237)	46

Abb. 22	Intraluminales Becherzellkarzinoid der Appendix (Pickhardt P, Levy A, Rohrmann C, et al., Radiographics 2003; 23: 645)	47
Abb. 23	Infiltration mit Becherzellen (Pickhardt P, Levy A, Rohrmann C, et al., Radiographics 2003; 23: 645)	47
Abb. 24a-d	Tumorzellichte bei neuroendokrinen Pankreastumoren (Takahashi et al., Clin Cancer Res 2007; 13: 187)	49
Abb. 25	Trabekuläres Tumorzellwachstum (Takahashi et al., Clin Cancer Res 2007; 13: 187)	49
Abb. 26	Solide-nestartiges Zellwachstum (Takahashi et al., Clin Cancer Res 2007; 13: 187)	49
Abb. 27a, b	Mikrogefäßdichte bei neuroendokrinen Pankreastumoren (CD 34) (Takahashi et al., Clin Cancer Res 2007; 13: 187)	49
Abb. 28	PET – Hohe Endothelzellproliferation (Takahashi et al., Clin Cancer Res 2007; 13: 187)	50
Abb. 29	PET – CXLC-12-Expression (Takahashi et al., Clin Cancer Res 2007; 13: 187)	50
Abb. 30	Normaler Gefäßnachweis der Langerhans-Insel. Gefäßdichte und -architektur bei PET (Takahashi et al., Clin Cancer Res 2007; 13: 187)	52
Abb. 31a, b	Gastroskopischer Befund neuroendokriner Tumoren des Magens (Hwang, E, Sagel S, Brunt E. Radiographics 2009; 29: 1206)	55
Abb. 32	NET des Magens Typ III (Levy & Sobin, Radiographics 2007; 27: 237)	56
Abb. 33	NET des Magens Typ IV (Levy & Sobin, Radiographics 2007; 27: 237)	56
Abb. 34	Ulzeriertes Duodenalkarzinoid (Buck & Sobin, Radiographics 1990; 10)	57
Abb. 35	Duodenales Gastrinom-Resektat (Buetow et al., Radiographics 1997; 17)	57
Abb. 36a-c	Somatostatin sezernierendes periampulläres D-Zell-Karzinoid als Ikterusursache (Levy & Sobin, Radiographics 2007; 27: 237)	57
Abb. 37a	Zyanose; Zustand ohne „flush“*	59
Abb. 37b	Zustand während „flush“-Anfall*	59
Abb. 38	Ileum-Karzinome (Levy & Sobin, Radiographics 2007; 27: 237)	60
Abb. 39	33 mm großes Karzinoid mit desmoplastischer Reaktion (Levy & Sobin, Radiographics 2007; 27: 237)	60
Abb. 40	Histologisches Bild eines Ileumkarzinoids (Buck & Sobin, Radiographics 1990; 10)	60
Abb. 41	Retrahiertes Mesenterium mit Lymphknotenfiliae (Levy & Sobin, Radiographics 2007; 27: 237)	60
Abb. 42a, b	Ileumkarzinoid mit desmoplastischer Reaktion und haarnadelartiger Knickbildung (Levy & Sobin, Radiographics 2007; 27: 237)	61
Abb. 43	Retraktion des Dünndarmmesenteriums (Buck & Sobin, Radiographics 1990; 10)	61

Abb. 44	Skizze des retrahierten Mesenteriums (Levy & Sobin, Radiographics 2007; 27: 237)	61
Abb. 45	3 cm großes Kolonkarzinoid (Buck & Sobin, Radiographics 1990; 10)	62
Abb. 46	Hämorrhagisches NPET (Mergo et al., Radiographics 1997; 17: 281)	63
Abb. 47	Gefäßreicher Inselzelltumor (Buetow et al., Radiographics 1997; 17: 453)	63
Abb. 48	Zystisch degenerierter NPET (Buetow et al., Radiographics 1997; 17: 453)	63
Abb. 49	1 cm großes Insulinom (WHO-Typ 1a) (Mergo et al., Radiographics 1997; 17: 281)	64
Abb. 50	Intratumorale Insulingranula (Mergo et al., Radiographics 1997; 17: 281)	64
Abb. 51a-d	Nekrolytisches migratorisches Erythem (Colombo et al., J Clin Oncol 2007; 10: 2135)	65
Abb. 52	10 cm großes Pankreasglukagonom (Buetow et al., Radiographics 1997; 17: 453)	66
Abb. 53	Multiple Pankreasgastrinome (Mergo et al., Radiographics 1997; 17: 281)	66
Abb. 54	Amplituden- und phasenkodierte Pulsfolgen und Frequenzverteilung im Empfangssignal (Siemens Medical Systems, Erlangen)	74
Abb. 55a	33 mm großes Magen-NET, Typ II*	76
Abb. 55b	Gefäßreiches Neoplasma, 12 s p.i.*	76
Abb. 56	Gastrinom-Triangel (Horton K et al., Radiographics 2006; 26: 453)	77
Abb. 57	7 mm großes duodenales Gastrinom*	77
Abb. 58	Zwei retroduodenale Paragangliome*	77
Abb. 59	Paragangliomgefäße*	77
Abb. 60	25 mm großes Jejunum-Karzinoid*	78
Abb. 61	Tumorarterien eines Jejunumkarzinoids*	78
Abb. 62a, b	Jejunumkarzinoide mit Dünndarmstenose*	78
Abb. 63a, b	Akute Appendizitis. Karzinoid am Blinddarmende*	79
Abb. 64	Jejunum-Karzinoid mit Dünndarmstenose*	79
Abb. 65	Karzinoid am terminalen Ileum*	79
Abb. 66a	Karzinoid an der Flexura coli sinistra*	79
Abb. 66b	Gefäßreich kontrastiertes Kolonkarzinoid*	79
Abb. 67a	35 mm großes Karzinoid dorsal des Uterus*	80
Abb. 67b	Heterogen-gefäßreicher NET (18 s p.i.)*	80
Abb. 68a, b	10 mm großes Insulinom (WHO-Typ 1a)*	83
Abb. 69a	Teilnekrotisches malignes Insulinom*	84
Abb. 70a	5 mm großes malignes Gastrinom bei MEN 1*	84
Abb. 70b	Gleicher Fall; 12 mm große Leberfilia*	84
Abb. 71a	8 mm großes Gastrinom bei MEN 1*	84
Abb. 71b	Gleicher Fall; gefäßreicher Tumor 12 s p.i.*	84

Abb. 72a, b	9 mm großes Glukagonom im lipomatotischen Pankreas nach Nierentransplantation*	85
Abb. 73a, b	Nekrotisches Inselzellkarzinom im Pankreaskopf. Gestauter D. Wirsungianus*	85
Abb. 74a, b	Verkalktes Inselzellkarzinom in der Kauda (a, b) mit Infiltration des Milzhilus*	85
Abb. 74c	Heterogene PET-Kontrastierung (7 s p.i.)*	86
Abb. 74d	Geringe Intensität, Milzinfiltration (88 s p.i.)*	86
Abb. 75a-f	Überweisungsdiagnose: „Metastasenlebermetastasen bei Mammakarzinom“*	87
Abb. 76a-f	39jährige Frau, Überweisungsdiagnose: „Unklarer Befund am Milzhilus“*	87
Abb. 77	Differente Leberfiliae bei Ileumkarzinoid*	88
Abb. 78	Teilverkalkte Filiae bei PET (WHO 2)*	89
Abb. 79a-c	Fundamentales Bild, arterielle Phase und späte Phase eines Ileum-Karzinoids*	90
Abb. 80a-c	Kontrastverlauf des Metastasenkomplexes eines schlecht differenzierten Inselzellkarzinoms*	94
Abb. 81a-f	Karzinoid der rechten Kolonflexur bei einem 42jährigen Mann*	95
Abb. 82a-f	Nekrotische Karzinoidmetastase*	97
Abb. 83a-f	Karzinoidfilia in verfetteter Leber*	98
Abb. 84a-f	Lebermetastasen eines malignen Isulinoms mit peritumorale Verfettung durch arterioportale-Fisteln*	99
Abb. 85a	Heterogene Filia eines Dünndarmkarzinoids*	100
Abb. 85b	Nekrotische Filia (22 s p.i.)*	100
Abb. 86a-d	Kontrastierungsverlauf von Leberfiliae bei einem Dünndarmkarzinoid*	100

Die mit * gekennzeichneten Abbildungen stammen aus der NET-Sonographiedatenbank von Univ.-Prof. Dr. med. W. Wermke.

10 Tabellenverzeichnis

Tab. 1:	Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten mit GEP-NET	14
Tab. 2:	Phylogenetischer Ursprung der neuroendokrinen Primärtumoren	14
Tab. 3:	Organspezifischer Ursprung der neuroendokrinen Primärtumoren	15
Tab. 4:	Metastasierungsorte in Abhängigkeit vom phylogenetischen Tumorursprung	16
Tab. 5:	Lebermetastasennachweis bei Patienten mit neuroendokrinem Tumor	16
Tab. 6:	Anzahl in ihrer Sonomorphologie beurteilter Lebermetastasen in Abhängigkeit von der Lokalisation des Primärtumors	17
Tab. 7:	Histologische Diagnose bei NET-Patienten	17
Tab. 8:	Histologische Diagnose entsprechend der WHO-Klassifikation bei Patienten mit NET unter Berücksichtigung der Lokalisation des Primärtumors	18
Tab. 9:	Laborchemischer Hormonnachweis bei Patienten mit NET	18
Tab. 10:	Verlaufsbeobachtungen (Jahre) bei Patienten mit NET	19
Tab. 11:	Echogenität sonographisch darstellbarer neuroendokriner Primärtumoren	20
Tab. 12:	Binnenstruktur und Durchmesserspannweite der sonographisch darstellbaren Primärtumoren	21
Tab. 13:	Echogenität von Lebermetastasen neuroendokriner Tumoren	22
Tab. 14:	Binnenstruktur und Randsaum der Leberfiliae von GEP-NET	22
Tab. 15:	Gefäßgehalt, Kontrastierungsrichtung und Kontrastverteilung der durch die transkutane Sonographie auffindbaren neuroendokrinen Primärtumoren im Vergleich zum umgebenden Gewebe	23
Tab. 16:	Kontrastierungsrichtung und Blasenverteilung in der „Referenzfilia“ im Vergleich zum umgebenden Lebergewebe bei GEP-NET-Patienten mit Leberfiliae	24
Tab. 17:	Beginn des arteriellen Mikroblaseneintroms und der Verminderung der Signalintensitätsverteilung in den hepatischen „Referenzmetastasen“ im Vergleich zum umgebenden Lebergewebe bei GEP-NET-Patienten	24
Tab. 18:	Klassifikation der NET des Gastrointestinaltraktes	29
Tab. 19:	Klassifikation der NET des Pankreas	29
Tab. 20a:	TMN-Stadieneinteilung neuroendokriner Magentumoren	30
Tab. 20b:	TMN-Stadieneinteilung neuroendokriner Duodenaltumoren	30
Tab. 20c:	TMN-Stadieneinteilung neuroendokriner Pankreastumoren	31
Tab. 20d:	TMN-Stadieneinteilung neuroendokriner Ileumtumoren	31
Tab. 20e:	TMN-Stadieneinteilung neuroendokriner Appendixtumoren	31

Tab. 20f: TMN-Stadieneinteilung neuroendokriner Kolon-/Rektumtumoren	32
Tab. 20g: TMN-Stadieneinteilung bei Metastasierung von GEP-NET (alle Regionen)	32
Tab. 21: Grading neuroendokriner Tumoren	32
Tab. 22: Biostatistische Daten zu neuroendokrinen Pankreastumoren (Sammelstatistik)	36
Tab. 23: Häufigkeit primärer GEP-NET und Filiaenachweis zum Diagnosezeitpunkt	36
Tab. 24: Tumoraufreten bei multiplen endokrinen Neoplasien	38
Tab. 25: Endokrine Zellen im Gastrointestinaltrakt	53
Tab. 26: Häufigkeitsverteilung und Inzidenz von GEP-NET in Assoziation mit MEN 1 und Filiaenachweis unter Berücksichtigung seltener neuroendokriner Pankreastumoren	64
Tab. 27: Symptome, Metastasierungsraten und Prognose bei neuroendokrinen Pankreastumoren	67
Tab. 25: Hormonsekretion, differenziert nach dem phylogenetischen Karzinoidursprung	68
Tab. 26: Hormonsekretion und Symptome funktioneller neuroendokriner Tumoren	69
Tab. 27: Spezifische laborchemische Untersuchungen bei Verdacht auf GEP-NET	69
Tab. 28: Somatostatinrezeptorexpression in GEP-NET (Reubi 2004)	71

11 Literaturverzeichnis

- Anthauer H, Ruf J, Böhmig M, et al. Diagnosis of neuroendocrine tumours by retrospective image fusion: is there a benefit? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31: 342–348
- Ahlman H, Nilsson O, McNicol A, et al. Poorly-differentiated endocrine carcinomas of midgut and hindgut origin. *Neuroendocrinology* 2008; 87: 40–46
- Anlauf M, Garbrecht N, Bauersfeld J, et al. Hereditary neuroendocrine tumors of the gastropancreatic system. *Virchows Arch* 2007; 451 [suppl 1]: S29–S38
- Becker S, Kahn D, Rothemann S. Cutaneous manifestations of internal malignant tumors. *Arch Derm Syphilol* 1942; 54: 1069–1075
- Berardi R. Carcinoid tumors of the colon (exclusive of the rectum): review of the literature. *Dis Colon Rectum* 1972; 15: 383–391
- Bergers G, Benjamin L. Tumorigenesis and the angiogenic switch. *Cancer* 2003; 3: 401–410
- Bordl C, C. Azzoni, T. D'Adda C, et al. Neuroendokrine Tumore des Magens. *Pathologe* 1997; 18: 313–321.
- Bordl, C, D'Adda, C. Azzoni R, et al. Gastrointestinal endocrine tumors: recent developments. *Endocr. Pathol.* 1998; 9: 99–115.
- Brown N, Smith M. Neoplastic diathesis of patients with carcinoid. Report of a case with four other neoplasms. *Cancer*. 1973; 32: 216–222
- Buck J, Sobin L. Carcinoids of the gastrointestinal tract. *Radiographics* 1990; 10: 1081–1095
- Buetow P, Miller D, Tremont V, et al. Islet cell tumors of the pancreas. Clinical, radiologic, and pathologic correlation in diagnosis and localization. *Radiographics* 1997; 17: 453–472
- Burke A, Thomas R, Elsayed A et al. Carcinoids of the jejunum and ileum: an immunohistological and clinicopathologic study of 167 cases. *Cancer* 1997; 79: 1086–1093
- Capella, C, Heitz U, Höfler H, et al. Revised classification of neuroendocrine tumours of the lung, pancreas and gut. *Virchows Arch.* 1995; 425: 547–560
- Carr N, McCarthy W, Sobin L. Epithelial noncarcinoid tumors and tumor-like lesions of the appendix: a clinicopathologic study of 184 patients with a multivariate analysis of prognostic factors. *Cancer* 1995; 75: 757–768
- Carr N, Sobin L. Unusual tumors of the appendix and pseudomyxoma peritonei. *Semin Diagn Pathol* 1996; 13: 314–325
- Chang S, Choi D, Lee S, et al. Neuroendocrine neoplasms of the gastrointestinal tract: classification, pathologic basis, and imaging features. *Radiographics* 2007; 27: 1667–1679
- Chiti A, Fanti S, Savelli G, et al. Comparison of somatostatin receptor imaging, computed tomography and ultrasound in the clinical management of neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumours. *Eur J Nucl Med* 1998; 25: 1396–1403
- Ciaccio C. Sur une nouvelle espèce cellulaire dans les glandes de Lieberkühn. *CR Soc Biol (Paris)* 1906; 60: 76–77
- Colombo E, Dardano F, Leigheb G. Pancreatic glucagonoma presentig as necrolytic migratory erythema. *J Clin Oncol* 2007; 10: 2135–2136
- Connor S, Hanna G, Frizelle F. Appendiceal tumors: retrospective clinicopathologic analysis of appendiceal tumors from 7,970 appendectomies. *Dis Colon Rectum* 1998; 41: 75–80
- Costa F, Domenichini E, Garavito G, et al. Management of neuroendocrine tumors: a meeting of experts from Latine America. *Neuroendocrinology*; 2008; 88: 235–242
- Couvelard A, O'Toole D, Turley H, et al. Microvascular density and hypoxia-inducible factor pathway in pancreatic

endocrine tumours: negative correlation of microvascula density and VEGF expression with tumour progression. *Br J Cancer* 2005; 92: 94–101

Creutzfeldt W. Endocrine tumors of the pancreas: clinical, chemical and morphological findings. *Monographs in Pathology* 1980; 21: 208–230

d'Assignes G, Couvelard A, Bahrami S, et al. Pancreatic endocrine tumors: tumor blood flow assessed with perfusion CT reflects angiogenesis and correlates with prognostic factors. *Radiology* 2009; 250: 407–416

De Herder W, O'Toole D, Rindi G, et al. Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumors. Why such guidelines and how we went about it. *Neuroendocrinology* 2006; 84: 155–157

De Herder W, O'Toole D, Rindi G, et al. Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumors. Part 1 – Stomach, Duodenum and Pancreas. *Neuroendocrinology* 2008; 87(1): 5–7

De Herder W, O'Toole D, Rindi G, et al.: ENETS consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumors. Part 2- midgut and hindgut tumors. *Neuroendocrinology* 2008; 87(1): 5–7

DeLellis R, Lloyd R, Heitz P, et al. (eds) World Health Organization classification of tumours, pathology and genetics of tumours of the endocrine organs. IARC, Lyon 2004

Deshpande V, Castillo C, Muzikansky A, et al. Cytokeratin19 is a powerful predictor of survival in pancreatic endocrine tumors. *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 1145–1153

Demeure M, Klonoff D, Karam J et al. Insulinomas associated with multiple endocrine neoplasia type I: the need for a different surgical approach. *Surgery* 1991; 110: 998–1005

D'Onofrio M, Mansueto G, Vasori S, et al. Contrast-enhanced ultrasonographic detection of small pancreatic insulinoma. *J Ultrasound Med* 2003; 22: 413–417

D'Onofrio M, Mansueto G, Falconi M, et al. Neuroendocrine pancreatic tumor: value of contrast enhanced ultrasonography. *Abdom Imaging* 2004; 29: 246–258

D'Onofrio M, Zamboni G, Faccioli N, et al. Ultrasonography of the pancreas. Part 4. Contrast-enhanced imaging. *Abdom Imaging* 2007; 32: 171–181

D'Onofrio M, Megibow A, Faccioli N, et al. Comparison of contrast-enhanced sonography and MRI in displaying anatomic features of cystic pancreatic masses. *AJR* 2007; 189: 1435–1442

Dörffel Y, Wermke W. Neuroendocrine tumors: Characterization with contrast-enhanced ultrasonography. *Ultraschall in Med* 2008; 29: 506–514

Dörffel Y, Wermke W. Kontrastmittelsonographie neuroendokriner Tumoren des gastroentero-pankreatischen Systems. *Radiologe* 2009; 49: 206–216

Donow, C, Pipeleers-Marichal M, Schroder S et al. Surgical pathology of gastrinoma. Site, size, multicentricity, association with multiple neuroendocrine neoplasia type 1, and malignancy. *Cancer* 1991; 68: 1329–1334

Dumortier J, Ratineau C, Roche G, et al. Angiogenesis and endocrine tumors. *Bull Cancer* 1999; 86: 148–153

Eissele R, Anlauf M, Schäfer M et al. Expression of vesicular monoamine transporters in endocrine hyperplasia and endocrine tumors of the oxyntic stomach. *Digestion* 1999; 60: 428–439

Eriksson B, Öberg K, Skogseid B. Neuroendocrine pancreatic tumors. Clinical findings in a prospective study of 84 patients. *Acta Oncologica* 1989; 28: 373–377

Eriksson B, Skogseid B, Lundqvist Get al. Medical treatment and long-term survival in a prospective study of 84 patients with endocrin pancreatic tumors. *Cancer* 1990; 65: 1883–1890

Eriksson B, Arnberg H, Lindgren P, et al. Neuroendocrine pancreatic tumors: clinical presentation, biochemical and histopathological findings in 84 patients. *J Intern Med* 1990; 228: 103–113

Federspiel B, Burke A, Sobin L, et al. Rectal and colonic carcinoids: a clinico-pathologic study of 84 cases. *Cancer*

1990; 65: 135–140

Fedorak U, Ko I, Gordon D, et al. Localization of islet cell tumors of the pancreas: a review of current techniques. *Surgery* 1993; 113: 242–249

Feldmann J. Carcinoid tumors and the carcinoid syndrome. *Curr Probl Surg.* 1989; 26: 835–850

Feyrter F. Über diffuse endokrine epitheliale Organe. Leipzig, Barth, 1938

Fox S. Tumour angiogenesis and prognosis. *Histopathology* 1997; 30: 294–301

Fugazzola C, Procacci C, Bergamo A, et al. The contribution of ultrasonography and computed tomography in the diagnosis of nonfunctioning islet cell tumors of the pancreas. *Gastrointest Radiol* 1990; 15: 139–144

Gambhir S, Czernin J, Schwimmer J, et al. Atabulated summary of the FDG PET literature. *J Nucl Med.* 2001; 42(5 Suppl): 1S-93S

Gandolfi L, Torresan F, Solmi L, et al. The role of ultrasound in biliary and pancreatic diseases. *Eur J Ultrasound* 2003; 16: 141–159

Gilligan et al.: Gastric carcinoid tumors: the biology and therapy of an enigmatic and controversial lesion. *American Journal of Gastroenterology* 1995; 90: 532-542

Giovanella L, La Rosa S, Ceriani L et al: Chromogranin-A as a serum marker for neuroendocrine tumors: comparison with neuron-specific enolase and correlation with immunohistochemical findings. *Int J Biol Markers*; 1999; 14: 160-166

Goede A, Caplin M, Winslet M. Carcinoid tumour of the appendix. *Br J Surg* 2003; 90: 1317–1322

Gough D, Thompson G, Crotty T, et al.: Diverse clinical and pathologic features of gastric carcinoid and the relevance of hypergastrinemia. *World J Surg.* 1994 Jul-Aug; 18 (4): 473-9

Gregor M: Therapeutic principles in the management of metastasing carcinoid tumors: drugs for symptomatic treatment. *Digestion* 1994;55(Suppl 3):60-63

Gregory H, Tracy J, French M, Sircus W: Extraction of gastrin-like substance from a pancreatic tumour in a case of Zollinger–Ellison syndrome. *Lancet* 1960; 1: 1045–1048

Grimelius L, Hultquist G, Stenkvist B: Cytological differentiation of asymptomatic pancreatic islet cell tumours in autopsy material. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol* 1975; 365: 275-288

Gross M, Engelhardt D, Höfler H, et al. Neuroendokrine Tumore des Gastrointestinaltraktes. *Manual Gastrointestinale Tumoren by Tumorzentrum München* 2001; 203–214

Halfdanarson Th, Rubin J, Michael B, et al. Pancreatic endocrine neoplasms: epidemiology and prognosis of pancreatic endocrine tumors. *Endocrine-Related Cancer* 2008; 15: 409–427

Hamilton S, Aaltonen L (eds) *World Health Organization classification of tumours, pathology and genetics of tumours of the digestive System.* IARC, Lyon 2000

Hammond P, Jackson J, Gloom S. Localization of pancreatic endocrine tumours. *Clin Endocrinol* 1994; 40: 3–14

Harris G, Tio F, Cruz A. Somatostatinoma: a case report and review of the literature. *J Surg Oncol* 1987; 36: 8–16

Hauso O, Gustafsson, B Kidd M, et al. Neuroendocrine tumor epidemiology. *Cancer* 2008; 113: 2655–2664

Heidenhain R: Untersuchungen über den Bau der Labdrüsen. *Arch mikr Anat* 1870; 6: 368-406

Heitz P, Komminoth P et al: Tumours of the endocrine pancreas. In: DeLellis R, Heintz P, Llyoyd R, Eng C (eds): *Pathology and genetics of tumours of the endocrine organs.* WHO classification of tumours, chapter 4. IARC Press, Lyon 2004

Hemminki K, Li X. Incidence trends and risk factors of carcinoid tumors: a nation-wide epidemiologic study from Sweden. In *J Cancer* 2001; 92: 2204–2210

- Hemminki K, Li X. Familial carcinoid tumors and subsequent cancers: a nation-wide epidemiologic study from Sweden. In *J Cancer* 2001; 94: 444–448
- Hochwald S, Conlon K, Brennan M. Nonfunctional pancreatic islet cell tumors; in Doherty G, Skögseit B (eds): *Surgical Endocrinology*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins 2001, pp 261–374
- Hochwald S, Zee S, Conlon K, et al. Prognostic factors in pancreatic endocrine neoplasms: an analysis of 136 cases with a proposal for low-grade and intermediate-grade groups. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2633–2642
- Horton K, Hruban R, Yeo Ch, et al: Multi-detector row CT of pancreatic islet cell tumors. *Radiographics* 2006; 26: 453–464
- Höring E, Gaisberg v U: *Neuroendokrine Tumoren des Pankreas und Gastrointestinaltraktes*. DMW 1991; 116: 1197–1202
- Ilse I, Persson B, Tibblin S: Neuroendocrine metastases of the liver. *World J. Surgery* 1995; 19: 76–82
- Jensen R. Gastrinoma. *Baillier's Clinical Gastroenterology* 1996; 10: 603–643
- Jensen R. Pancreatic endocrine tumors: recent advances. *Annals of Oncology* 1999; 10: 170–176
- Jensen R. Natural history of digestive endocrine tumors. In: Mignon M, Colombel J (eds): *Recent advances in the pathophysiology and management of inflammatory bowel disease and digestive endocrine tumors*. Paris, John Libbey Eurotext, 1999: 1992–219
- Kaltsas G, Besser G, Grossmann A. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocrine Reviews* 2004; 25: 458–511
- Kimura W, Kuroda A, Morioka Y: Clinical pathology of endocrine tumors of the pancreas. Analysis of autopsy cases. *Dig Dis Sci* 1991; 36: 933–942
- Kitano M, Kudo M, Maekawa K, et al. Dynamic imaging of pancreatic diseases by contrast enhanced coded phase inversion harmonic ultrasonography. *Gut* 2004; 53: 854–859
- Kirkwood K, Debas H. Neuroendocrine tumors: common presentations of uncommon diseases. *Compr Ther* 1995; 21: 719–725
- Klöpffel G, Heitz P. Pancreatic endocrine tumors. *Pathology, Research and Practice* 1988; 183: 155–168
- Klöpffel, G, Clemens A. The biological relevance of gastric neuroendocrine tumours. *Yale J. Biol. Med.* 1996; 69: 69–74
- Klöpffel G, Perren A, Heitz U et al. The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumours. The WHO classification. *N.Y. Acad. Sci.* 2004; 1014: 13–27
- Klöpffel, G, Heitz U, Capella D et al. Pathology and nomenclature of human gastrointestinal neuroendocrine (carcinoid) tumours and related lesions. *World J. Surg.* 1996; 20: 132–141.
- Klöpffel G. Tumour biology and histopathology of neuroendocrine tumours. *Best Prac Res Clin Endocrinol Metab* 2007; 21: 15–31
- Kultschitzky N. Zur Frage über den Bau des Darmcanals. *Arch Mikrosk Anat* 1897; 49: 7–35
- Kvols L. Carcinoids of the appendix. *Neuroendocrinology* 2004; 80 (suppl 1): 33–34
- La Rosa S, Sessa F, Capella C, et al. Prognostic criteria in nonfunctioning pancreatic endocrine tumours. *Virchows Arch* 1996; 429: 323–333
- Lam K, Lo C. Pancreatic endocrine tumour: a 22-year clinico-pathological experience with morphological, immunohistochemical observation and a review of the literature. *European Journal of Surgical Oncology* 1997; 23: 36–42
- Lam K, Lo C, Fan S, et al. Telomerase activity in pancreatic endocrine tumours: a potential marker for malignancy. *Molecular Pathology* 200; 53: 133–136
- Lembeck F.: 5-Hydroxytryptaninein a carcinoid tumor. *Nature* 1953; 172: 910–911

Leung R, Biswas S, Duncan M, et al. Imaging features of von Hippel-Lindau disease. *Radiographics* 2008; 28: 65–79

Lepage C, Bouvier A, Phelip J, et al. Incidence and management of malignant digestive endocrine tumours in a well defined French population. *Gut* 2004; 53: 549–553

Levy A, Sobin L. From the archives of the AFIP: Gastrointestinal carcinoids: imaging features with clinicopathologic comparison. *Radiographics*. 2007; 27: 237–257

Lloyd R. Practical markers used in the diagnosis of neuroendocrine tumors. *Endocr Pathol* 2003; 14: 293–302

Malago R, D’Onofrio, Zamboni G, et al. Contrast-enhanced sonography of nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors. *AJR* 2009; 192: 424–430

Marcos H, Libutti S, Alexander H, et al. Neuroendocrine tumors of the pancreas in von Hippel-Lindau disease: spectrum of appearances at CT and MR imaging with histopathology comparison. *Radiology* 2002; 225: 751–758

Marshall S, Bodnarchuk G: Carcinoid tumors of the gut. Our experience over three decades and review of the literature. *J Clin Gastroenterol* 1993; 16: 123–129,

Maggard M, O’Connell J, Ko C. Update population-based review of carcinoid tumors. *Ann Surg* 2004; 240: 117–122

Mansour J, Chen H. Pancreatic endocrine tumors. *Journal of Surgical Research* 2004; 120: 139–161

Marion-Audibert A, Barel C, Gouysse G, et al. Low microvessel density is an unfavorable histopathogenetic factor in pancreatic endocrine tumors. *Gastroenterology* 2003; 125: 1094–1104

McEntee G, Nagorney D, Kvols L: Cytoreductive hepatic surgery for neuroendocrine tumors. *Surgery* 1990; 108: 1091

McGavran M, Unger R, Recant L, Polk C, Kilo M, Levin E: a glucagon-secreting alpha-cell carcinoma of the pancreas. *New Engl J Med* 1966; 274: 1408–1413

McGory M, Maggard M, Kang H, et al. Malignancies of the appendix: beyond case series reports. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 2264–2271

McGuigan J, Trudeau L: Immunochemical measurement of elevated levels of gastrin in the serum of patients with pancreatic tumors of the Zollinger–Ellison variety. *New Engl J Med* 1968; 278: 1308–1313

Mergo P, Helmberger Th, Buetow P, et al. Pancreatic neoplasms. MRT imaging and pathologic correlation. *Radiographics* 1997; 17: 281–301

Modlin I, Sandor A: An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors. *Cancer* 1997; 79: 813–829

Modlin I, Lye K, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003; 97: 934–959

Modlin I, Kidd M, Latich I, et al. Current status of gastrointestinal carcinoids. *Gastroenterology* 2005; 128: 1717–1751

Modlin I, Oberg K, Chung D, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol* 2008; 9: 61–72.

Moertel C, Dockerty M, Judd E. Carcinoid tumors of the vermiform appendix. *Cancer* 1968; 21: 270–278

Moertel C, Weiland L, Nagorney D, et al. Carcinoid tumor of the appendix: treatment and prognosis. *N Engl J Med* 1987; 317: 1699–1701

Moertel C. An odyssey in the land of small tumors. *J Clin Oncol* 1987; 5: 1502–1522

Moertel C, Sauer W, Dockerty M, et al. Life history of the carcinoid tumor of the small intestine. *Cancer*. 1961; 14: 901–912

Moertel C, Hanley J: Streptozocin alone compared with streptozocin plus fluorouracil in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 1980; 303:1189–1194

Mörk H, Ignee A, Schuessler G et al. Analysis of neuroendocrine tumour metastases in the liver using contrast enhanced ultrasonography. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42: 652–662

Neary P, Redmond P, Houghton T, et al. Carcinoid disease: review of the literature. *Dis Colon Rectum* 1997; 40: 349–362

Nicolas A. Recherches sur l'épithélium de l'intestine grêle. *Int Mschr Anat Physiol* 1981; 8: 1–8

Nilsson O, Van Cutsem E, Delle Fave G, et al. Poorly differentiated carcinomas of the foregut (gastric, duodenal and pancreatic). *Neuroendocrinology*. 2006; 84: 212–215

Nobels F, Kwekkeboom D, Coopmans W, et al. Chromogranin A as a serum marker for neuroendocrine neoplasia: comparison with neuron-specific enolase and the α -subunit of glycoprotein hormones. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2622–2628

Norheim I, Theodorsson-Norheim E, Brodin E, et al. Tachykinins in carcinoid tumors: their use as a tumor marker and possible role in the carcinoid flush. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63: 605

Norheim I, Öberg K, Theodorsson-Norheim E, et al. Malignant carcinoid tumors. An analysis of 103 patients with regard to tumor localization, hormone production, and survival. *Ann Surg* 1987; 206: 115–125

Norton J, Fraker D, Alexander H, et al. Surgery to cure the Zollinger Ellison syndrome. *N Engl J Med* 1999; 341: 635–644

Oberndorfer S.: Karzinoide Tumoren des Dünndarms. *Frankf Zschr Path* 1907; 1: 426

Öberg K, Eriksson B, Janson E: Interferons alone or in combination with chemotherapy or other biologicals in the treatment of neuroendocrine gut and pancreatic Tumors. *Digestion* 1994; 55 (Suppl 3): 64–69

Öberg et al.: Neuroendocrine gastrointestinal tumors--a condensed overview of diagnosis and treatment. *Ann Oncol*. 1999; 10 (Suppl 2): S3–8

Öberg K, Astrup L, Eriksson B, et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (including bronchopulmonary and thymic neoplasms). Part I – general overview. *Acta Oncol* 2004; 43: 617–625

Öberg K, Astrup L, Eriksson B, et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (including bronchopulmonary and thymic neoplasms). Part II – specific NE tumour types. *Acta Oncol* 2004; 43: 626–636

Öberg K, Kvols L, Caplin M, et al. Consensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Ann Oncol* 2004; 15: 966–973

Öberg K, Eriksson B. Endocrine tumours of the pancreas. *Best Pract Research Clin Gastroenterol* 2005; 19: 753–781

O'Toole D, Salazar R, Falconi M, et al. Rare functioning pancreatic endocrine tumors. *Neuroendocrinology* 2006; 84: 189–195

Pantongrag-Brown L, Buetow P, Carr N, et al. Calcification and fibrosis in mesenteric carcinoid tumor: CT findings and pathologic correlation. *Am J Roentgenol* 1995; 164: 387–391

Panzuto F, Nasoni S, Fakoni M, et al. Prognostic factors and survival in endocrine tumor patients: comparison between gastrointestinal and pancreatic localization. *Endocr Relat Cancer* 2005; 12: 1083–1092

Pape U, Boming M, Behrendt U, et al: Survival and clinical outcome of patients with neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic tract in a German referral center. *Annals New York Academ of Sciences* 2004; 1014: 222–233

Pearse A, Polak J: Neural crest origin of the endocrine polypeptide (APUD) cells of the gastrointestinal tract and pancreas. *Gut* 1971; 12: 783–788

Peck J, Shields A, Boyden A, et al. Carcinoid tumors of the ileum. *Am J Surg* 1983; 146: 124–132

Pelosi G, Bresaola E, Bogina G, et al. Endocrine tumors of the pancreas: Ki-67 immunoreactivity on paraffin sections is an independent predictor for malignancy: a comparative study with proliferating-cell nuclear antigen and progester-

rone receptor protein immunostaining, mitotic index, and other clinicopathologic variables. *Hum Pathol* 1996; 27: 1124–1134

Pickhardt P, Levy A, Rohrmann C, et al. Primary neoplasms of the appendix manifesting as acute appendicitis: CT findings with pathologic comparison. *Radiology* 2002; 224: 775–781

Pickhardt P, Levy A, Rohrmann C, et al. Primary neoplasms of the appendix: radiologic spectrum of disease with pathologic correlation. *Radiographics* 2003; 23: 645–662

Pipeleers-Marichal M, Somers G, Willems G, et al. Gastrinomas in the duodenums of patients with multiple endocrine neoplasia typ I and the Zollinger-Ellison syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1990; 322: 723–727.

Pipeleers-Marichal M, Donow C, Heitz P, et al. Pathologic aspects of gastrinomas in patients with Zollinger Ellison syndrome with and without multiple endocrine neoplasia typ I. *World J. Surg.* 1993; 17: 481–488.

Pisegna J, Doppman J, Norton J, et al. Prospective comparative study of ability of MR imaging and other imaging modalities to localize tumors in patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 1318–1328

Pitre J, Soubrane O, Palazzo L, et al. Endoscopic ultrasonography for the preoperative localisation of insulinomas. *Pancreas* 1996; 13: 55–60

Plöckinger U, Wiedenmann B: Neuroendokrine Tumore des Gastrointestinaltraktes. *Z Gastroenterol* 2004; 42: 517–526

Plöckinger U, Wiedenmann B: Diagnosis of non-functioning neuro-endocrine gastro-enteropancreatic tumours. *Neuroendocrinology* 2004; 80 (suppl 1): 35–38

Plöckinger U, Rindi G, Arnold R, et al. Guidelines of the diagnosis and treatment of neuroendocrine gastrointestinal tumours. A consensus statement on behalf of the European Neuroendocrine Tumour Society (ENETS). *Neuroendocrinology* 2004; 80: 394–424

Plöckinger U, Wiedenmann B. Management of metastatic endocrine tumours. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19: 553–576

Plöckinger U, Couvelard A, Falconi M, et al. Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumours: well differentiated tumour/carcinoma of the appendix and goblet cell carcinoma. *Neuroendocrinology* 2008; 87:20–30

Procacci C, Carbognin G, Accordini S, et al. Nonfunctioning endocrine tumors of the pancreas: possibilities of spiral CT characterization. *Eur Radiol* 2001; 11: 1175–1183

Ramage J, Davies H, Ardill J, et al. Guidelines for the management of gastropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumors. *Gut* 2005; 54: iv1-iv16

Rappel, S, Altendorf-Hofmann F, Stolte M. Prognosis of gastric carcinoid tumours. *Digestion* 1995; 56: 455–462.

Reubi J. Somatostatin and other peptide receptors as tools for tumor diagnosis and treatment. *Neuroendocrinology* 2004; 80 (suppl 1): 51–56

Ricke J, Klose K, Mignon M, et al. Standardisation of imaging in neuroendocrine tumours: results of a European delphi process. *Eur J Radiol.* 2001; 37: 8–17.

Ricke J, Hänninen E, Amthauer H, et al. Assessment of the vascularization of neuroendocrine tumors by stimulated acoustic emission of SH U 508A ultrasound contrast agent and color or power Doppler sonography. *Invest Radiol* 2000; 35: 253–259

Rickes S, Unkrodt K, Ocran K, et al. Evaluation of Doppler ultrasonography criteria for the differential diagnosis of pancreatic tumors. *Ultraschall Med* 2000; 21: 253–258

Rickes S, Flath B, Unkroth K, et al. Nierenzell-Metastasen des Pankreas - Evaluierung ihres Kontrastverhaltens in der

echosignalverstärkten Power-Doppler-Sonographie im Vergleich mit primären Pankreastumoren. *Z Gastroenterol* 2001; 39: 571–578

Rickes S, Unkrodt K, Wermke W. Differentiation of pancreatic tumours by conventional ultrasound, unenhanced and echo-enhanced power Doppler sonography. *Scand J Gastroenterol*. 2002; 37: 1313–1320

Rickes S, Unkrodt K, Neye H et al. Differential diagnosis of frequent pancreatic tumours with echo-enhanced power-Doppler sonography - presentation of case reports. *Z Gastroenterol* 2002; 40: 235–240

Rickes S, Unkrodt K, Ocran K et al. Differentiation of neuroendocrine tumors from other pancreatic lesions by echo-enhanced power Doppler sonography and somatostatin receptor scintigraphy. *Pancreas* 2003; 26: 76–81

Rickes S, Ocran K, Gerstenhauer G et al. Evaluation of diagnostic criteria for liver metastases of adenocarcinomas and neuroendocrine tumours at conventional ultrasound, unenhanced power Doppler sonography and echo-enhanced ultrasound. *Dig Dis* 2004; 22: 81–86

Rickes S, Mönkemüller K, Malfertheiner P. Contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of pancreatic tumors. *JOP* 2006; 7: 584–592

Rigaud G, Missiaglia E, Moore P, et al. High resolution allelotype of nonfunctional pancreatic endocrine tumors: identification of two molecular subgroups with clinical implications. *Cancer Res* 2001; 61: 285–292

Rindi G, Luinetti O, Cornaggia M, et al. Three subtypes of gastric argyrophil carcinoids and the gastric neuroendocrine carcinoma: a clinicopathologic study. *Gastroenterology* 1993; 104: 994–1006

Rindi G, Azzoni C, La Rosa S, et al. ECL cell tumors and poorly differentiated endocrine carcinoma of the stomach: prognostic evaluation by pathological analysis. *Gastroenterology* 1999; 116: 532–542

Rindi G, Paolotti D, Fiocca R, et al. Vesicular monoamine transporters 2 as a marker of gastric enterochromaffin-like cell tumors. *Virchows Arch*. 2000; 436: 217–223.

Rindi G, Klöppel G, Alhman H. et al. TMN staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2006; 449: 395–401

Rindi G, Klöppel G, Couvelard A. et al. TMN staging of midgut and hindgut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2007; 451: 757–762

Rivadeneira D, Tuckson W. Increased incidence of second primary malignancy in patients with carcinoid tumors: case report and literature review. *J Nat Med Assoc*. 1996; 88(5): 310–320

Foreman R. Carcinoid Tumors. A Report of 38 Cases. *Annals of Surgery*: November 1952 - Volume 136 - Issue 5 - ppg 838-855

Rockall A, Reznik R. Imaging of neuroendocrine tumours (CT/MR/US). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007; 21: 43–68

Rockall A, Planche K, Power N, et al. Detection of neuroendocrine liver metastases with MnDPDP-enhanced MRI. *Neuroendocrinology*. 2009; 89(3): 288-95

Rothmund M. Localization of endocrine pancreatic tumours. *Br J Surg* 1994; 81: 164–166

Rothmund M, Kisker O: Surgical Treatment of Carcinoid Tumors of the Small Bowel, Appendix, Colon and Rectum. *Digestion* 1994; 55 (Suppl 3): 86–91

Roy P, Venzon D, Shojamanesh H, et al. Zollinger-Ellison syndrome. Clinical presentation in 261 patients. *Medicine* 2000; 79: 379–411

Sandor A, Modlin I. A retrospective analysis of 1570 appendiceal carcinoids. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 422–428

Schmidt J. Beiträge zur normalen und pathologischen Histologie einiger Zellarten der Schleimhaut des menschlichen Darm-Kanals. *Arch Mikrosk Anat* 1905; 66: 12–40

Schmitt A, Anlauf M, Rousson V, et al. WHO 2004 criteria and CK19 are reliable prognostic markers in pancreatic endocrine tumors. *Am J Surg Pathol* 2007; 31: 1677–1682

Service F, Dale A, Elveback L, et al. Insulinoma: clinical and diagnostic features of 60 consecutive cases. *Mayo Clin Proc* 1976; 51: 417–429

Service F, McMahon M, O'Brien P, et al. Functioning insulinoma – incidence, recurrence, and long-term survival of patients: a 60-year study. *Mayo Clinic Proceedings* 1991; 66: 711–719

Smith S, Branton S, Avino A, et al. Vasoactive intestinal tumours: a 15-year experience and review of the literature. *Surgery* 1998; 124: 1050–1055

Soga J, Yakuwa Y. Pancreatic endocrinomas: a statistical analysis of 1857 cases. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery* 1994; 1: 522–529

Soga J, Yakuwa Y. The gastrinoma/Zollinger-Ellison syndrome: statistical evaluation of a Japanese series of 359 cases. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery* 1998; 5: 77–85

Soga J, Yakuwa Y. Glucagonomas/diabeticodermatogenic syndrome (DDS): a statistical evaluation of 407 reported cases. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery* 1998; 5: 312–319

Soga J, Yakuwa Y. Vipoma/diarrheogenic syndrome: a statistical evaluation of 241 reported cases. *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research* 1998; 17: 389–400

Soga J, Yakuwa Y. Somatostatinoma/inhibitory syndrome: a statistical evaluation of 173 reported cases as compared to other pancreatic endocrinomas. *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research* 1999; 18: 13–22

Soga J. Carcinoids and their variant endocrinomas. An analysis of 11842 reported cases. *J Exp Clin Cancer Res* 2003; 22: 517–530

Solcia E, Capella C, Klöppel G. Tumors of the endocrine pancreas. In: *Atlas of Tumor Pathology*. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1997; 145–209

Solcia E, Capella C, Fiocca R, et al. Disorders of the endocrin system. In: Ming S, Goldman H, eds. *Pathology of the gastrointestinal tract*. Philadelphia, Pa: Williams & Wilkins, 1998; 295–322

Solcia E, Klöppel G, Sobin L. Histological typing of endocrine tumours. In: *World Health Organization international histological classification of tumours*. Springer, Berlin Heidelberg New York 2000; 61–68

Spence R, Burns-Cox C.: ACTH-secreting 'apudoma' of gallbladder. *Gut*. 1975; 16: 473–476

Stinner B, Kisker O, Zielke A, et al. Surgical management for carcinoid tumors of small bowel, appendix, colon and rectum. *World J Surg* 1996; 20: 183–188

Stafford-Johnson D, Francis I, Eckhauser F, et al. Dual-phase helical CT of nonfunctioning islet cell tumors. *J Comput Assist Tomogr* 1998; 22: 335–339

Steinmüller Th, Kianmanesh R, Falconi M, et al. Consensus guidelines for the management of patients with liver metastases from digestive (neuro)endocrine tumors: foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. *Neuroendocrinology* 2008; 87: 47–62

Stinner B, Rothmund M. Neuroendocrine tumours (carcinoids) of the appendix. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19: 729–738

Sundin A, Eriksson B, Bergström M, et al. PET in the Diagnosis of Neuroendocrine Tumors. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2004; 1014: 246–257

Takahashi Y, Akishima-Fukasawa Y, Kobayashi N et al. Prognostic value of tumor architecture, tumor-associated vascular characteristics, and expression of antigenetic molecules in pancreatic neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 187–196

Thomassetti P, Migliori M, Sinomi P, et al. Diagnostic value of plasma chromogranin A in neuroendocrine tumours. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 55–58

Tomassetti P, Migliori M, Lalli S, et al. Epidemiology, clinical features and diagnosis of gastroenteropancreatic endocrine tumours. *Annals of Oncology* 2001; 12: S95–S99

Tomassetti P, Campana D, Piscitelli L, et al. Endocrine pancreatic tumors: factors correlated with survival. *Annals of Oncology* 2005; 16: 1806–1810

Teichmann R, Becker R, Dilger J, et al. Multiple endokrine Neoplasien (MEN). *Interdisziplinäres Tumorzentrum Tübingen* 1997; 29–49

Theodorsson-Norheim E, Norheim I, Oberg K, et al. Neuropeptide K: a major tachykinin in plasma and tumor tissues from carcinoid patients. *Biochem Biophys Res Commun* 1985; 131: 77–83

Thorson A, Bjork G, Bjorkman G, et al: Malignant carcinoid of the small intestine with metastases of the liver valvular disease of the right heart (pulmonary stenosis and tricuspid regurgitation without septal defect), peripheral vasomotor symptoms, bronchoconstriction and a unusual type of cyanosis. *Amer Heart J* 1954; 47: 795–817

Ueno N, Tomiyama T, Tano S, et al. Utility of endoscopic ultrasonography with color doppler function for the diagnosis of islet cell tumor. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 772–776

Van Eden S, Quaedvlieg P, Taal B, et al. Classification of low-grade neuroendocrine tumors of midgut and unknown origin. *Hum Pathol* 2002; 33: 1126–1132

Van Eijck C, de Jong M, Breemann W et al. Somatostatinreceptor imaging and therapy of pancreatic endocrine tumors. *Ann Oncol* 1999 (Suppl 4); 10: 177–181

Van Heerden J, Grant C, Czako P. Occult functioning insulinomas: which localizing studies are indicated? *Surgery* 1992 Dec; 112(6): 1010-4

Verner J, Morrison A. Islet cell tumor and a syndrom of refractory watery diarrhea and hypokalemia. *Amer J Med* 1958; 25: 374–380

Vick C, Zech C J, Höpfner S, et al. Bildgebung bei neuroendokrinen Tumoren des Pankreas. *Der Radiologe* 2003; 43, 293–300

Warner R. Enteroendocrine tumors other than carcinoids: a review of clinically significant advances. *Gastroenterology* 2005; 128: 1668–1684

Watson R, Johnston C, O’Hare M, et al. The frequency of gastrointestinal endocrine tumours in a welldefined population – Northern Ireland 1970–1985. *Quarterly Journal of Medicine* 1989; 72: 647–657

Weil C. Gastroenteropancreatic endocrine tumors. *Klinische Wochenschrift* 1985; 63: 433–459

Wermers R, Fatourech V, Wynne A, et al. The glucagonoma syndrome. Clinical and pathologic features in 21 patients. *Medicine* 1996; 75: 53–63

Wermke W, Gassmann B. Tumordiagnostik der Leber mit Echosignalverstärkern. Springer-Verlag Berlin 1998

Wermke W. Sonographische Differenzialdiagnose Leberkrankheiten – Lehrbuch und systematischer Atlas. Deutscher Ärzteverlag 2006

Wiedenmann B, Juttner W. Synaptophysin and chromogranin/secretogranins: widespread constituents of distinct types of neuroendocrine vesicles and new tools in tumor diagnosis. *Virchows Arch B Cell Pathol* 1989; 58: 95–121

Wiedenmann B. From ENET to ENETS: a long odyssey in the land of small and rare tumors. *Neuroendocrinology* 2004; 80: 1–12

Wilder L, Allan F, Power M, Robertson H: Carcinoma of the islands of the pancreas; hyperinsulinism and hypoglycemia. *J Amer med Ass* 1927; 89: 348–355

Williams ED, Sandler M The classification of carcinoid tumours. *Lancet* 1963; 1 (7275) 238–239

Wilson B, Lloyd R. Detection of chromogranin in neuroendocrine cells with monoclonal antibody. *Am J Pathol* 1984; 115: 458–468

Yang W, Chen M, Yan K, et al. Differential diagnosis of non-functional islet cell tumor and pancreatic carcinoma with sonography. *Eur J Radiol* 2007; 62: 342–351

Zollinger R, Ellison E. Primary peptic ulcerations of the jejunum associated with islet cell tumors of the pancreas. *Ann Surg* 1955; 142: 709–728

Danksagung

Herrn Univ.-Prof. Dr. W.Wermke danke ich für die Überlassung des Themas und die Durchführung aller sonographischen Untersuchungen. Weiterhin danke ich ihm für die kontinuierliche Besprechung im Werdegang der Dissertation, für die zeitintensive anschauliche Erklärung von Problemen in der Diagnostik von Lebertumoren, physikalischer Grundlagen und der Phänomene der Kontrastmittelsonographie, für Hinweise während der Besprechung der Studiendatensammlung und der Erstellung der Arbeit, für die Abbildungen in dieser Dissertation und für zahlreiche Korrekturen.

Frau Prof. Dr. Y. Dörffel danke ich für einen Teil der sonographischen Untersuchungen und die Überlassung von Patientendaten.

Herrn Prof. Dr. Neumeyer möchte ich sowohl für die Hilfestellung in der statistischen Auswertung der Dissertation, als auch für die Vermittlung von Zuversicht danken.

Allen Schwestern und Ärzten der Abteilung für Funktionsdiagnostik in der medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie in der Charité sei für ihre Unterstützung gedankt. Mein besonderer Dank gilt den Drs. Jürgen Bauditz, Peter Baier und Rüdiger Schoo für die Durchführung der zur Diagnose notwendigen Leberbiopsien und Frau OÄ Dr. Birgit Rudolph für die histologische Begutachtung der Präparate im Institut für Pathologie der Charité.

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass diese Dissertation von mir selbst und ohne unzulässige Hilfe Dritter verfasst wurde, auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten darstellt und die benutzten Hilfsmittel sowie die Literatur vollständig angegeben sind.

.....
Anika Kuke

Lebenslauf

"Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht."