



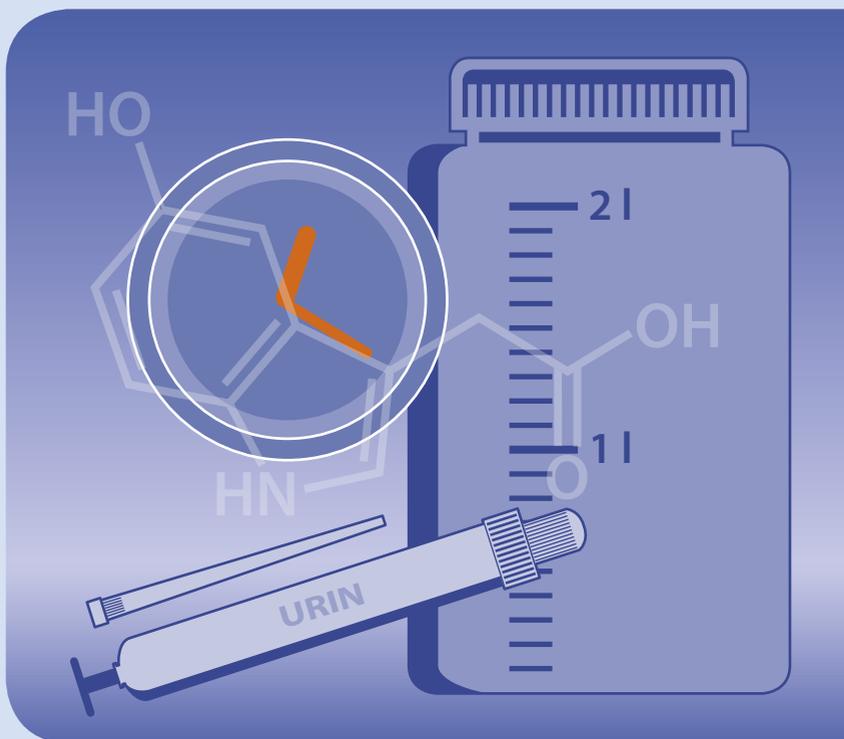
Das Karzinoid-Syndrom

Bestimmung des 5-HIES-Wertes

Dr. rer. nat. Christiane Colling

Dr. med. Philipp Hoffmanns

Dr. Hoffmanns Gesundheitsberatung GmbH



NETZWERK *NeT*

Inhaltsverzeichnis

1	Neuroendokrine Tumoren –NET	5
2	Das Karzinoid-Syndrom	7
3	Botenstoffe beim Karzinoid-Syndrom – Fokus Serotonin	9
4	Karzinoid-Syndrom, Leitsymptome	13
4.1	Hautrötung/Flush	13
4.2	Durchfall/Diarrhoe	14
4.3	Herzerkrankung/Hedinger Syndrom	15
5	Ernährung	17
5.1	Empfehlungen bei Flush	18
5.2	Empfehlungen bei Diarrhoe	18
5.3	Empfehlungen beim Hedinger Syndrom	19
5.4	Lebensmittel mit biogenen Aminen	20
6	Diagnostik NET und Karzinoid-Syndrom	22
6.1	5-HIES-Bestimmung im 24-Stunden-Urin – so führen Sie den Test richtig durch	24
7	Behandlung	28
8	Was können Sie selbst tun?	30
9	Übersicht - Nahrungsmittel mit biogenen Aminen	31
10	Rezeptvorschläge	33
11	Glossar	40
12	Referenzen	42

2 Das Karzinoid-Syndrom

Unter den funktionellen (hormonaktiven) Tumoren kommt laut Deutschem NET-Register das Karzinoid-Syndrom mit ca. 40 % am häufigsten vor. Beim Karzinoid-Syndrom kommt es zu einer übermäßigen Ausschüttung von Serotonin, einem biogenen Amin, welches ursächlich ist für die Durchfälle, die 70 bis 90 % der Betroffenen aufweisen. Eine Spätfolge hoher Serotonin-Konzentrationen im Blut ist die Veränderung der Herzinnenhäute im Bereich der Herzklappen (Karzinoid-Herzerkrankung). Darüber hinaus können Substanzen, die auf die Gefäße wirken und diese erweitern, in die Blutbahn abgegeben werden. Zu den so genannten vasoaktiven Substanzen zählen z. B. Histamine und Kinine (siehe Tabelle 1, Seite 12), aber auch Serotonin. Diese Botenstoffe werden normalerweise in der Leber verstoffwechselt, d. h. um- und abgebaut. Durch Metastasen in der Leber, die sehr häufig bei einem Fortschreiten der Erkrankung auftreten und meist bei Auftreten eines Karzinoid-Syndroms bereits vorhanden sind, ist deren Abbau jedoch eingeschränkt. Die Botenstoffe werden überwiegend von den Lebermetastasen oder anderen Absiedlungen gebildet, gelangen von dort aus in den Blutkreislauf und verursachen dann im Körper viele unterschiedliche Symptome (Abbildung 1).

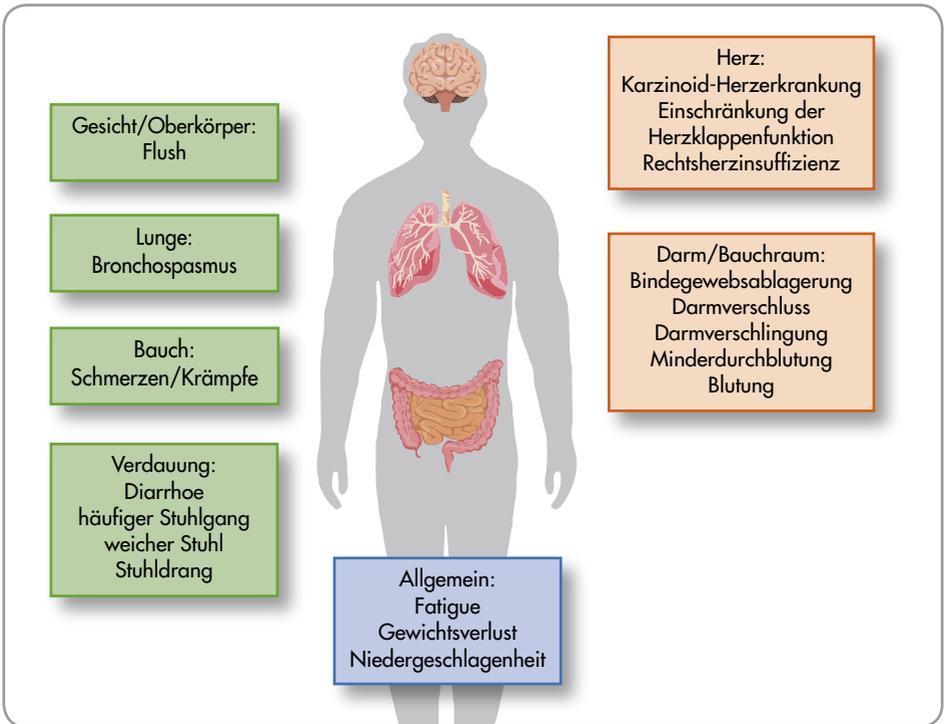


Abb. 1: Karzinoid-Syndrom (modifiziert nach Saavedra et al., 2019)

Die typischen Symptome des Karzinoid-Syndroms sind

1. häufige wässrige Durchfälle (Diarrhoe), oft verbunden mit krampfartigen Bauchschmerzen,
2. anfallsartige Hautrötungen, vor allem im Gesicht und am Oberkörper (Flush)

Oft werden die typischen Symptome von bleierner Müdigkeit (Fatigue) begleitet.

Seltener dagegen treten asthmaähnliche Beschwerden im Rahmen eines Karzinoid-Syndroms auf, die durch Histamin oder andere Botenstoffe bedingt sind. Dabei kommt es zu Luftnot, bedingt durch Krämpfe (Spasmen) der Lungenmuskulatur.

Chronische Komplikationen werden durch eine erhöhte Bindegewebsbildung (Fibrose) verursacht, wie die der Herzklappen, die sogenannte Endokard-Fibrose, deren Folge eine Karzinoid-Herzkrankung (auch Hedinger Syndrom genannt) ist. Eine Fibrose kann auch im Bereich des Mesenteriums (Synonym Gekröse, Meso) im Bauchraum auftreten. Es handelt sich um die Gewebestruktur, die Gefäße und Nerven enthält und als Aufhängevorrichtung für den Dünndarm funktioniert. Komplizierend kann die bindegewebige Umwandlung zu Durchblutungsstörungen im Darmbereich führen.

Als seltene Langzeitfolge kann sich eine Pellagra entwickeln, eine durch einen Niacin (Vitamin B3)-Mangel verursachte Erkrankung der Haut, mit negativen Auswirkungen auch auf den Magen-Darm-Trakt (Durchfall) und das Nervensystem; diese ist durch einen Tryptophan-Mangel aufgrund eines gesteigerten Metabolismus zu Serotonin zurück zu führen. Bei Behandlung des Karzinoid-Syndroms tritt die Pellagra heute nur noch selten auf.

Beim Karzinoid-Syndrom können auch vereinzelt spontane lebensbedrohliche Krisen auftreten, z. B. ausgelöst durch operative/medizinische Eingriffe, vor allem bei unbehandelten Patienten. Ursache ist eine unkontrollierte massive Ausschüttung von Hormonen und Botenstoffen, die zu ausgedehnter Rötung des Körpers, Flüssigkeitsansammlungen (Ödeme) im Körper, Atemnot, Blutdruckabfall und Herzrasen führen kann. Zur Vermeidung solcher Karzinoid-Krisen, z. B. vor einer Operation, ist vorbeugend eine subkutane bzw. intravenöse Gabe eines Somatostatin-Analogons möglich. Eine entsprechende Instruktion von Patienten und behandelnden Ärzten ist notwendig.

Vom Netzwerk Neuroendokrine Tumoren (NET) e.V. (Selbsthilfeorganisation für Betroffene und Angehörige) gibt es Notfallkarten im Scheckkartenformat, die Sie immer mit sich führen können (siehe S. 41)

3 Botenstoffe beim Karzinoid-Syndrom – Fokus Serotonin

Vom NET bzw. den Metastasen werden unterschiedlichste bioaktive Substanzen freigesetzt (siehe Tabelle 1). Vor allem das Serotonin hat beim Karzinoid-Syndrom eine zentrale Bedeutung.

Viele dieser Substanzen gehören zu den biogenen Aminen, die überall in der Natur vorkommen und von Menschen, Tieren, Pflanzen und Mikroorganismen gebildet werden. Es handelt sich um hochaktive Substanzen mit biologischer Wirkung, die im Organismus als Botenstoffe sowie als Bausteine von Zellen vorkommen. Biogene Amine entstehen aus den Grundbausteinen der Proteine (Eiweiß), den sogenannten Aminosäuren. So wird z. B. das Histamin aus der Aminosäure Histidin gebildet.

Serotonin wird als biogenes Amin aus der Aminosäure Tryptophan gebildet, welches vor allem in Proteinquellen wie Fisch, Fleisch, Käse, Hülsenfrüchte, Nüssen und Eiern enthalten ist. Sie gehört zu den essenziellen Aminosäuren, d. h. sie kann vom Körper nicht selbst gebildet, sondern muss mit der Nahrung aufgenommen werden. Serotonin wird von den Nervenzellen im Gehirn aus Tryptophan gebildet und ist dort als Botenstoff wichtig, vor allem für die Informationsverarbeitung und -weiterleitung. Ist zu wenig Serotonin im Gehirn vorhanden, können die Informationsprozesse aus dem Gleichgewicht geraten, was sich auf den Körper und die Stimmung negativ auswirken kann. Da es neben vielen anderen Prozessen auch unsere Emotionen beeinflussen kann, wird das Serotonin auch als „Glückshormon“ bezeichnet. Ihm wird eine wichtige Rolle bei Ausgeglichenheit, erholsamem Schlaf und Lebensfreude zugeschrieben.

Da Serotonin die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden kann, ist das Gehirn ausschließlich auf seine „eigene“ Serotoninproduktion aus Tryptophan angewiesen. Aufgrund der NET-bedingten Überproduktion von Serotonin kann es im Körper zu einem Tryptophan-Mangel kommen. Dadurch wird weniger Tryptophan ins Gehirn transportiert und der dadurch verursachte Serotoninmangel im Gehirn kann zu folgenden Begleiterscheinungen führen:

- Beeinträchtigung der visuellen Aufmerksamkeit
- Störungen der Impulskontrolle
- depressive Verstimmungen
- innere Unruhe
- eingeschränkte Wahrnehmung
- gestörte Konzentration
- gesteigerte Reizbarkeit

Patienten mit neuroendokrinen Tumoren können Symptome einer Depression aufweisen, die auch eine Behandlung mit Antidepressiva erfordern kann. Verschiedene Antidepressiva, auch die selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI), werden bei Patienten mit und ohne Karzinoid-Syndrom eingesetzt. Im Allgemeinen müssen NET-Patienten, wie auch andere Patienten, bei der Anwendung von Antidepressiva hinsichtlich einer möglichen Verschlechterung der Symptome überwacht werden.

Der überwiegende Anteil des Serotonins (90 %) ist im Körper in den neuroendokrinen Zellen des Verdauungstrakts lokalisiert und im Blut in den Blutplättchen (Thrombozyten) gespeichert. In der Leber und der Lunge wird Serotonin zu 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIES) abgebaut, das im Urin nachweisbar ist (Abbildung 2).

Die physiologische Bedeutung von Serotonin ist enorm vielfältig: Es ist als Gewebshormon und Neurotransmitter an zahlreichen Stoffwechselfvorgängen im Körper beteiligt, wie z. B.

- Darmbewegung und -beweglichkeit (Peristaltik und Motilität)
- Flüssigkeits- und Elektrolyt-Ausscheidung im Darm

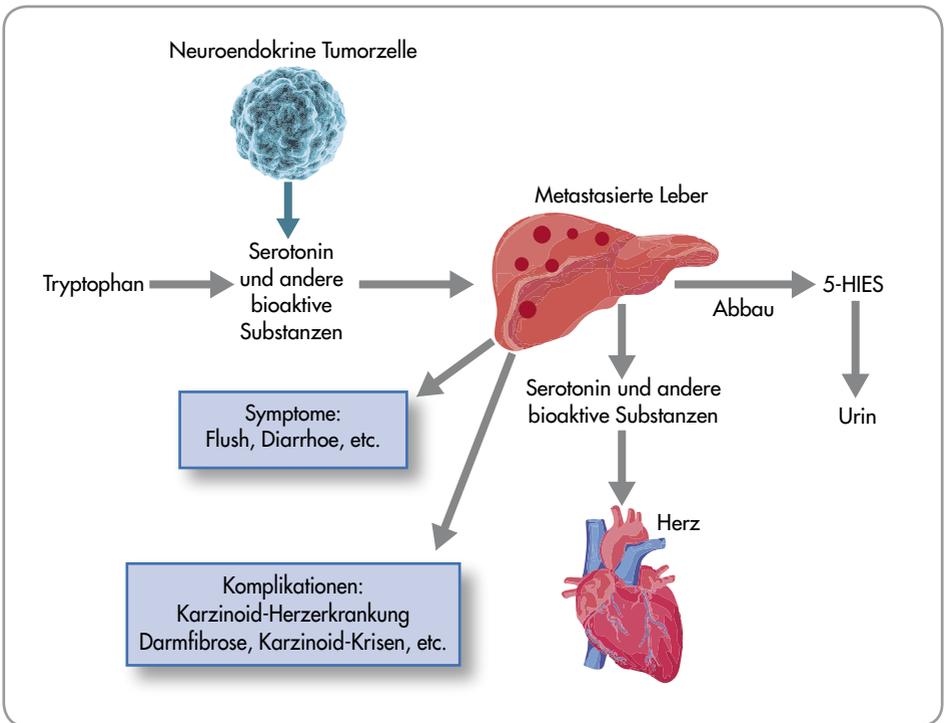


Abb. 2: Pathophysiologie des Karzinoid-Syndroms (modifiziert nach de Celis Ferrari et al. 2018)

- Blutgerinnung
- Blutdruckregulation
- Tag-Nacht-Rhythmus/Schlaf
- Temperaturregulation
- Schmerzempfindung und -verarbeitung
- Appetit
- Sexualverhalten
- Hormonsekretion
- Stimmungslage
- Bildung von Bindegewebe (Fibrose), etc.

Ist durch die Überproduktion neuroendokriner Tumorzellen zu viel Serotonin im Körper vorhanden, kommt es zu Störungen vor allem im Gastrointestinaltrakt, wie z. B. zu starken wässrigen Durchfällen. Bei längerfristig erhöhten Serotoninspiegeln kann es auch zu Ablagerungen von Bindegewebe insbesondere an den Herzklappen, aber auch im Mesenterium, der Aufhängung des Darms im Bauchraum, und damit zu Funktionseinschränkungen dieser Organe kommen.

Jede Behandlung des Karzinoid-Syndroms hat daher als primäres Ziel eine konsequente und langfristige Senkung des Serotoninspiegels. Hierfür stehen verschiedene Maßnahmen zur Verfügung. Diese umfassen

- eine operative oder radiologische Entfernung bzw. Verkleinerung der Tumoren/Metastasen,
- die Anwendung von Somatostatin-Analoga (Lanreotid oder Octreotid), die die Ausschüttung von Serotonin aus den Tumorzellen hemmen, und/oder Serotonin-Synthese Hemmern (Telotristatethyl)
- eine Behandlung mit Interferon-alpha, welches die Ausschüttung von Serotonin hemmt.
- eine angepasste Ernährung.

Bezeichnung	Bioaktive Substanz	Wirkmechanismus	Klinische Symptome des Karzinoid-Syndroms
Serotonin (5-HT)	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Biogenes Amin ▶ Aufbau aus Tryptophan, über 5-Hydroxytryptophan (5-HTP) ▶ zu 5-Hydroxytryptamin (5-HT) ▶ Abbau zu 5-Hydroxy-indol-essigsäure (5-HIES) ▶ Ausscheidung über den Urin 	<ul style="list-style-type: none"> • Vasodilatation (<i>Gefäßerweiterung</i>) • erhöhte Darmmotilität (<i>Darmbeweglichkeit</i>) • erhöhte Sekretion (<i>Ausscheidung</i>) von Natrium, Chlorid und Kalium und dadurch von Wasser 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Diarrhoe
Histamin	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Biogenes Amin ▶ aus Aminosäure Histidin ▶ Gewebshormon, Neurotransmitter, Immunmodulator ▶ Zentrale Bedeutung bei allergischen Reaktionen und im Immunsystem 	<ul style="list-style-type: none"> • Vasodilatation 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Flush ○ Kurzatmigkeit ○ Herzklopfen
Bradykinin	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Gewebshormon ▶ an der Steuerung von Entzündungsprozessen beteiligt ▶ ähnliche Wirkung wie Histamin 	<ul style="list-style-type: none"> • Vasodilatation 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Flush ○ Kurzatmigkeit ○ Herzklopfen
Kallikrein	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Protein ▶ überführt inaktive Vorläufer von Gewebshormonen in deren aktive Form 	<ul style="list-style-type: none"> • Freisetzung/Stimulierung von Bradykinin • Hypotension (<i>Blutdruckabfall</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Flush ○ Herzklopfen
Katecholamine (Noradrenalin)	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Stresshormon und Neurotransmitter ▶ Als Körperhormon Bildung im Nebennierenmark ▶ als Neurotransmitter Bildung im Nervensystem ▶ eng mit Adrenalin verwandt 	<ul style="list-style-type: none"> • Initiiert Kaskade, die zur Freisetzung von Serotonin und anderen Mediatoren führt. 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Flush, Blässe ○ Herzklopfen
Prostaglandine A, E und F	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Gewebshormone ▶ Überall im Körper ▶ Komplexe Wirkung 	<ul style="list-style-type: none"> • Steigerung der Durchlässigkeit der Blutkapillaren • Je nach Form des Prostaglandins Vasodilatation oder Vasokonstriktion (<i>Gefäßverengung</i>) • Kontraktion der Bronchialmuskulatur • Erhöhte intestinale Motilität • Darmkrämpfe 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Flush ○ Herzklopfen ○ Bronchospasmus ○ Diarrhoe
Tachykinine (Substanz K, Substanz P, Neuropeptid K, Neurokinin A)	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Peptide, Gewebshormone, Neurotransmitter ▶ Schnelle Kontraktion der glatten Muskulatur 	<ul style="list-style-type: none"> • Kutane Vasodilatation • Tachykardie (Herzrasen) • Blutdruckabfall • Erhöhte Dünndarmmotilität 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Diarrhoe ○ Flush ○ Herzklopfen

Tab. 1: Bioaktive Substanzen beim Karzinoid-Syndrom (ergänzt und modifiziert nach Clement et al., 2020)

10 Rezeptvorschläge

Die folgenden Rezeptvorschläge sind als Ideengeber gedacht. Sie basieren vor allem auf Gemüse und können durch andere frische Zutaten, wie z. B. gedünsteten Fisch oder gebratenes Fleisch, ergänzt werden. Die Mengenangaben beziehen sich im Allgemeinen auf 2–3 Personen. Lassen Sie sich inspirieren und Ihrer Fantasie freien Lauf!

Paprikasoße mit Karottensaft

- 2 Knoblauchzehen
- 1 mittelgroße Zwiebel
- 1–2 EL Öl (z. B. Olivenöl oder Rapsöl)
- ca. 200g Paprika Mus
(entspricht etwa 3–4 mittelgroßen Paprika)
- 2 EL Mehl
- 50 ml Karottensaft
- 1 TL Oregano
- 1 TL Petersilie
- Salz und Pfeffer

Ofen auf 200 Grad vorheizen. Paprika abwaschen, trocknen, halbieren, entkernen und den Stiel entfernen. Paprikahälften auf ein mit Backpapier belegtes Backblech mit der Hautseite nach oben legen und ca. 15 Min. backen, bis sie weich sind. Paprika aus dem Ofen nehmen und in einer Schale auskühlen lassen. Anschließend die Schale vom Fruchtfleisch trennen. Das Fruchtfleisch in einem Mixer oder mit einem Pürierstab pürieren. Zwiebel schälen, halbieren und in dünne Scheiben schneiden. Knoblauch schälen und pressen. Öl in einer Bratpfanne langsam erhitzen. Zwiebel und Knoblauch darin andünsten. Paprika Mus einrühren, mit Mehl bestäuben und anschwitzen. Mit Gemüsebrühe und Karottensaft ablöschen. Kräuter hinzugeben, einrühren und mit Salz und Pfeffer abschmecken. Passt gut zu Dinkelnudeln aller Art.



Gemüse aus dem Backofen

Bei diesem Rezeptvorschlag ist der Fantasie nur durch die Verträglichkeit Grenzen gesetzt. Hier eine Auswahl von Gemüsesorten, die man durch andere Sorten ergänzen oder ersetzen kann:

- 1 Süßkartoffel
- 1 Fenchelknolle
- 8 Champignons
- 1 Zucchini
- 2 Karotten
- 1 Paprika
- 1 Knoblauchzehe
- 3 EL Olivenöl
- Salz und Pfeffer
- edelsüßer Paprika
- italienische Kräuter



Gemüse schälen und klein schneiden bzw. würfeln. In einer Schüssel den klein geschnittenen oder zerdrückten Knoblauch und die Kräuter mit den Gewürzen vermischen. Das Gemüse in die Schüssel geben, gut vermengen und auf ein mit Backpapier ausgelegtes Backblech geben und gut verteilen, ca. 30 Minuten im Backofen garen, zwischendurch durchmischen. Man kann auch geschälte oder ungeschälte, gewürfelte Pellkartoffeln daruntermischen.

Pilz-Risotto (z. B. Carnaroli-Reis)

- Olivenöl
- 160 g Reis
- 1 Zwiebel
- 600 ml Gemüsebrühe
- 1/8 l Weißwein zum Ablöschen (alternativ am Ende ein paar Spritzer Zitrone zugeben)
- 1 EL Butter oder Margarine zum Binden
- 200 g Champignons
- Kleines Glas mit Steinpilz-Pesto (vegan ohne Käse)
- 1 Knoblauchzehe
- 1 Bund Petersilie

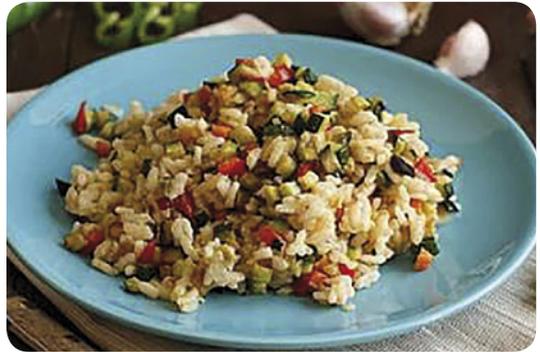


Die kleingeschnittene Zwiebel und den gewaschenen Reis in 2 EL Olivenöl andünsten, (mit Wein ablöschen) und dann schrittweise die heiße Gemüsebrühe dazu geben. Risotto offen köcheln lassen und immer wieder eine Kelle Brühe dazugeben, bis die Flüssigkeit fast verkocht ist. In der Zwischenzeit die geschnittenen Champignons mit dem Knoblauch in 2 EL Olivenöl kurz anbraten, salzen und pfeffern, das Steinpilz-Pesto und die kleingehackte Petersilie dazu geben. Die gebratene Champignon-Steinpilz-Mischung unter den fertigen Risotto geben und mit der kalten Margarine oder Butter abbinden. Das cremige Risotto schmeckt auch sehr gut ohne Parmesan.

Gemüse-Risotto aus dem Backofen

Die beiden oben genannten Gerichte kann man auch sehr gut kombinieren:

- Olivenöl
- 160 g Reis (z. B. Carnaroli-Reis)
- 1 Zwiebel
- 600 ml Gemüsebrühe
- 1/8 l Rotwein zum Ablöschen (alternativ am Ende ein paar Spritzer Zitrone zugeben)
- 1 EL Tomatenmark (kann man weglassen)
- 1 EL Butter oder Margarine zum Binden
- 1 Knoblauchzehe
- 1 Zucchini
- 1 rote Paprika
- Champignons
- Italienische Kräuter
- Salz und Pfeffer



Das Gemüse klein schneiden, in einer Schüssel mit dem Knoblauch, den italienischen Kräutern und 2 EL Olivenöl mischen und auf ein mit Backpapier ausgelegtes Backblech geben. Etwa 20 Minuten im Ofen garen. Die kleingeschnittene Zwiebel, (das Tomatenmark) und den gewaschenen Reis in 2 EL Olivenöl andünsten, (mit Wein ablöschen) und dann schrittweise die heiße Gemüsebrühe dazu geben. Risotto offen köcheln lassen und immer wieder eine Kelle Brühe dazugeben, bis die Flüssigkeit fast verkocht ist. Das Ofengemüse zum fertigen Risotto geben und mit der kalten Margarine oder Butter abbinden. Auch diese Variante schmeckt sehr gut ohne Parmesan.