

Aus der Klinik für Chirurgie
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. med. H.-P. Bruch

**Epidemiologie, Diagnostik und Therapie
neuroendokriner Tumore
in einem chirurgischen Patientengut**

Untersuchung anhand eines Patientenkollektivs
aus der Klinik für Chirurgie
aus dem Zeitraum 1988 bis 2005

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
– **Aus der Medizinischen Fakultät** –

vorgelegt von
Katharina Johanna Auerswald
aus Lübeck

Lübeck 2008

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Conny Bürk
2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. rer. medic. Lisa Marshall

Tag der mündlichen Prüfung: 11.05.2009

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 11.05.2009

gez. Prof. Dr. med. Werner Solbach
- Dekan der Medizinischen Fakultät -

In Erinnerung an meine Mutter

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Historie	2
1.2	Einteilung und Klassifikation von NET	4
1.2.1	Capella-Stadien	5
1.2.2	WHO-Klassifikation	6
1.3	Grundlagen	7
1.3.1	Epidemiologie	7
1.3.2	Ätiologie und Pathogenese	8
1.3.3	Morphologie	9
1.4	Symptomatik	9
1.4.1	Hormonspezifische Symptomatik und Karzinoidsyndrom	10
1.5	Diagnostik	11
1.5.1	Tumormarker	11
1.5.2	Bildgebungsverfahren	12
1.6	Therapie	12
1.6.1	Therapieoptionen	12
1.6.2	Medikamentöse Therapie	13
1.6.3	Nebenwirkungen	14
1.7	Prognose	15
1.8	Emotionales Befinden und Lebensqualität bei Patienten mit NET	16
1.8.1	Emotionales Befinden	16
1.8.2	Depression	16
1.8.3	Lebensqualität	17
1.8.3.1	Definition des Begriffes Lebensqualität	17
1.8.3.2	Messung der Lebensqualität und Depression	18
1.8.4	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	19
1.8.5	Psychoneuroimmunologie (PNI)	19
2	Zielsetzung der Arbeit	21
3	Methodik	22
3.1	Primäre Datenerfassung durch Akteneinsicht	22
3.1.1	Zwischenauswertung	22
3.1.2	Entgeltige Datenauswertung	22
3.2	Fragebögen	24
3.2.1	Eigener Fragebogen	24
3.2.2	Hospital Anxiety and Depression Scale - Deutsche Version (HADS-D)	25
3.2.3	SF-36	26

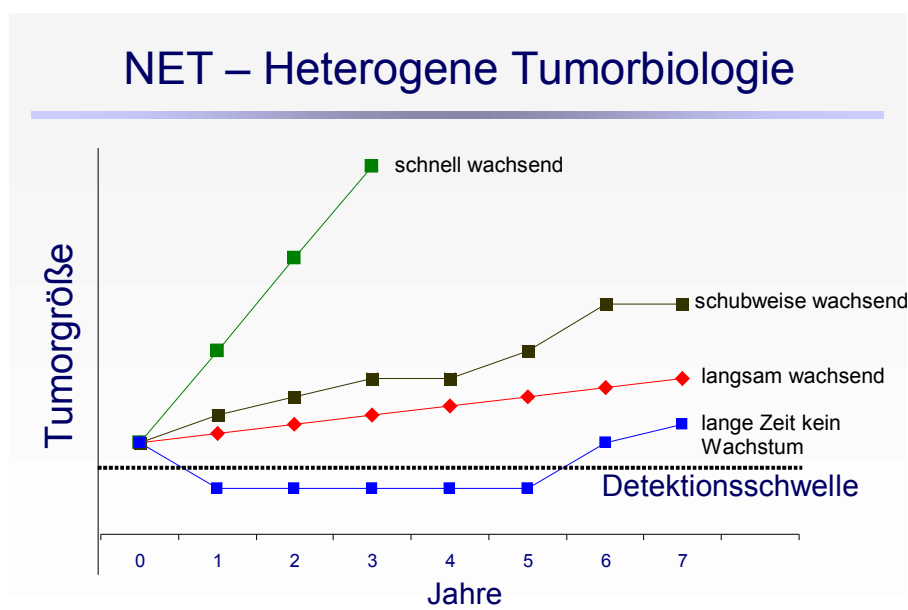
4 Ergebnisse	28
4.1 Deskriptive Analyse.....	28
4.1.1 Demographische Daten.....	28
4.1.2 Klinische Daten.....	29
4.1.2.1 Präoperative Diagnostik.....	31
4.1.2.2 Operatives Vorgehen.....	35
4.1.2.3 Klassifikation und Histopathologische Auswertung.....	38
4.1.2.4 Metastasierung.....	42
4.1.2.5 Nachsorge und Überlebenszeit.....	44
4.1.3 Zur psychischen Verfassung und Lebensqualität.....	49
4.1.3.1 HADS-D.....	49
4.1.3.2 SF-36.....	51
5 Diskussion	53
5.1 Epidemiologie.....	53
5.2 Präoperative Diagnostik.....	54
5.3 Präoperative Symptomatik.....	55
5.4 Op-Arten / Postoperativer Verlauf / Komplikationen.....	55
5.5 WHO-Klassifikation.....	56
5.6 Lebensqualität/Depression.....	57
5.7 Langzeitverlauf.....	58
5.8 Methodendiskussion.....	59
6 Schlußfolgerung	61
7 Zusammenfassung	62
8 Literaturverzeichnis	63
9 Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen	71
10 Anhang	74
10.1 Eigener Fragebogen.....	74
10.2 HADS-D.....	80
10.3 SF-36.....	81
11 Danksagung	86
12 Lebenslauf	87
13 Publikationsliste	88

1. Einleitung

Alle Tumoren des disseminierten neuroendokrinen Systems werden heute als neuroendokrine Tumore (NET) bezeichnet, sie können daher überall dort entstehen, wo neuroendokrine Zellen physiologischerweise existieren [68, 113, 126]. Die neuroendokrinen Tumoren sind eine heterogene Gruppe aus langsam wachsenden Tumoren bis zum gering differenzierten Karzinom, die in Abhängigkeit von ihrer Lokalisation, Größe und Tumorbilogie früher oder später metastasieren. (s. Abb. 1) [6]. Der Begriff NET markiert die Fähigkeit dieser Tumorzellen zur Produktion von Hormonen [100]. Diese Fähigkeit korreliert jedoch nicht mit der Sekretion dieser Substanzen, so dass die Einteilung in funktionelle und nicht-funktionell-aktive NET sinnvoll ist. Dies beschreibt die Fähigkeit der Tumoren zur Induktion einer klinisch messbaren hormonellen Funktion [6].

Insgesamt wird für die NET eine 5-Jahres-Überlebensrate von 67-80% angegeben. Die Vorhersage der Tumorbilogie ist bei fehlenden prognostisch relevanten Faktoren schwierig. NET haben eine große prognostische Spannweite, die es notwendig macht, trotz gemeinsamer funktionell-histochemischer Herkunft eine bestimmte Anzahl an Parametern zu definieren, um das biologische Verhalten dieser Tumoren über ihre Funktion hinaus zu bestimmen [34, 88, 89, 136].

Abbildung 1: NET-Heterogene Tumorbilogie



Modifiziert nach Arnold, Onkologie, 2004

1.1 Historie

„Karzinoid-Tumore“ wurden zum ersten Mal 1888 von Lubarsch beschrieben, der multiple Tumore im distalen Ileum bei zwei Patienten während der Autopsie fand. Der Begriff „Karzinoid-Tumor“ wurde dann das erste Mal 1907 von Oberndorfer [95] gebraucht um einen Tumor zu beschreiben, der morphologisch differenziert und weniger aggressiv im Verhalten war als das klassische Adenokarzinom [136].

Erst von Masson wurde 1920 die Entwicklung von „Karzinoiden“ aus neuroendokrinen Zellen eindeutig postuliert. 1938 wurden von Feyrter in fast allen Organen dissiminierte „helle“ Zellen beschrieben, die neuroendokrine Charakteristika aufwiesen. Neuroendokrine Tumore gehen also von enterochromaffinen Zellen in GI-Trakt oder Kulchitsky-Zellen in der Lunge und Merkelzellen in der Haut aus. In dieser Arbeit wird auf die NET des GI-Traktes eingegangen. Diese werden traditionell in Vorder-, Mittel- und Enddarm-Tumore unterteilt [24].

Die Tumore aus dem Vorder-, Mittel- und Enddarm werden heute als neuroendokrine gastroenteropankreatische (GEP) -Tumore zusammengefasst.

Dass solche Tumoren auch klinische Symptome verursachen können und somit funktionell aktiv sind, vermutete erstmals Ranson 1890, ohne dafür eine Überproduktion der jeweiligen Hormone verantwortlich zu machen. Er beschrieb damals bei einem Patienten mit einem Ileumtumor, mit synchronen Lebermetastasen, die Symptome Diarrhöe und postprandial verstärkte Dyspnoe. Retrospektiv handelte es sich hierbei um einen NET. Erst 1954 stellte Thorson aus der Arbeitsgruppe um Waldenström das „*Karzinoidsyndrom*“ vor. Er zeigte bei mehreren Patienten mit Dünndarm-Karzinoiden und Vorliegen von Lebermetastasen, das Auftreten typischer Symptome: Diarrhöe, Flush, Asthma, Zyanose und Klappenfehler des rechten Herzen, die auf die Überproduktion von Serotonin (5-Hydroxytryptamin) und Histamin zurückzuführen waren [32]. Serotonin ist das hydroxylierte biogene Amin der essentiellen Aminosäure Tryptophan. Es wird zu 90% in den enterochromaffinen Zellen des Magen-Darm-Trakts synthetisiert. Histamin entsteht durch Decarboxylierung der essentiellen Aminosäure Histidin. Hierfür stehen in vielen Geweben zwei Enzyme zur Verfügung (s.Abb. 2 und 3).

Lembeck et al. gelang es 1953 schließlich die pathophysiologischen Zusammenhänge zwischen Flush-Syndrom und der Serotoninproduktion aufzuklären [7].

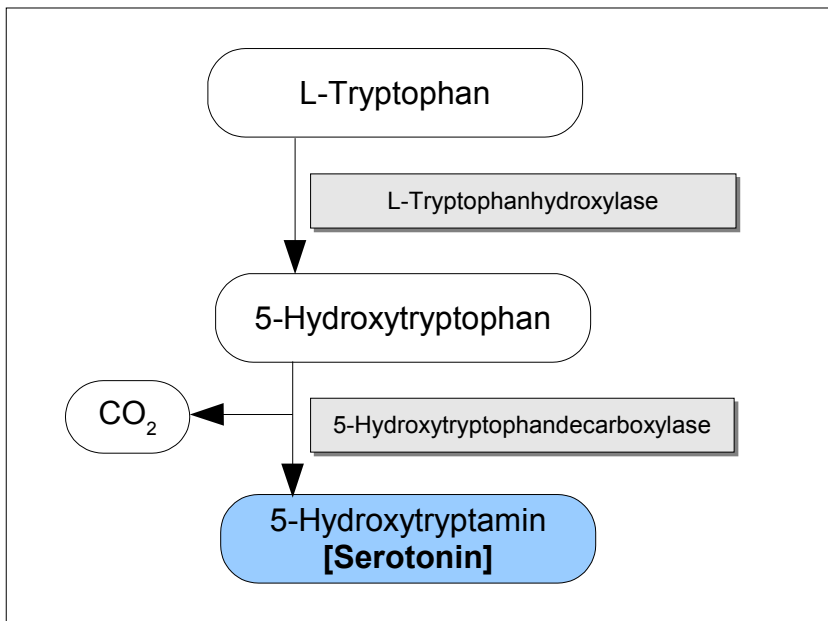


Abbildung 2:
Biosynthese von Serotonin
[80]

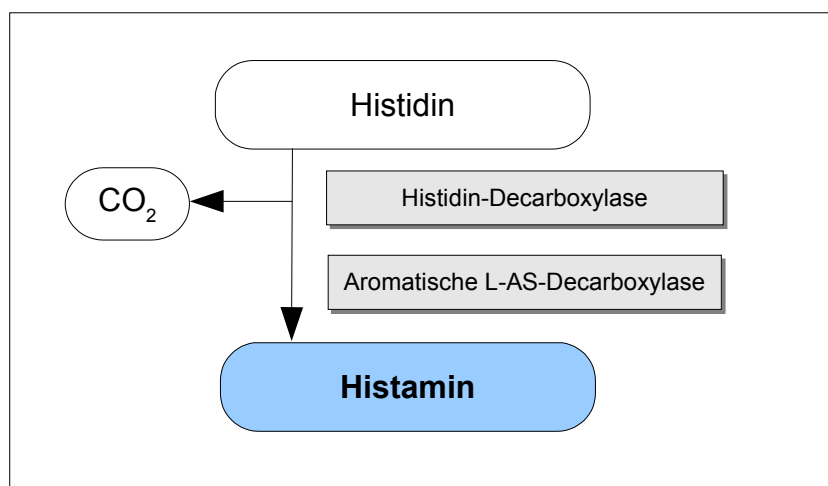


Abbildung 3:
Biosynthese von Histamin
[80]

Die Terminologie dieser Tumoren war problematisch. Es wurde aus verschiedenen Fachrichtungen versucht diese Tumoren zu definieren, wobei lange Zeit kein allgemeingültiger und -anerkannter Terminus vorlag. Während von biochemischer Seite der Begriff „Apudom“ (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation) geprägt wurde, verwendete man in der Tumorbologie den Begriff „Karzinoid“, welcher lange Zeit einen oft zitierten Terminus darstellte. Die Bezeichnung „Endokriner Tumor“ leitet sich von der Herkunft dieser Tumore ab. Diese alten Begriffe sind heute als irreführend und unpräzise zu bewerten [24].

Übereinkunftsgemäß bezeichnet man heute die von Feyrter beschriebenen „hellen“ Zellen als neuroendokrine Zellen und die entsprechend differenzierten Neoplasmen als neuroendokrine Tumore (NET) oder neuroendokrine Karzinome.

1.2 Einteilung und Klassifikation von NET

Grundsätzlich kann man die NET, unabhängig von ihrer Lokalisation, in zwei große Gruppen einteilen [16]:

1. Jene des neuralen Typs (Neuroblastome, Phäochromozytome, Paragangliome) und
2. jene des epithelialen Typs (NET verschiedener Lokalisation).

Durch spezielle Färbungen (Versilberungsmethoden) lassen sich argentaffine (aus enterochromaffinen und ECL (enterochronaffin-like)- Zellen bestehende Tumore) und argyrophile (praktisch alle anderen neuroendokrinen) Tumore unterscheiden. Argentaffine Zellen haben eine positive Reaktion mit der argyrophilen Technik, aber die argyrophilen Zellen reagieren nicht mit der argentaffinen Technik. Diese Färbetechnik wird demnach zur Differenzierung von NET eingesetzt [63]. Allerdings ist die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse bei diesen Methoden häufig mangelhaft [31, 86]. Deswegen ist die Immunhistochemie heutzutage Mittel der Wahl für den histologischen Nachweis eines NET [13, 61, 68].

Es stehen zahlreiche neuroendokrine Marker zur Verfügung, die zur Charakterisierung der neuroendokrinen Differenzierung eingesetzt werden. Zur Standarduntersuchung gehören heutzutage Chromogranin A und Synaptophysin. Unter NET werden daher heute Tumoren zusammengefasst, welche immunhistochemisch neuroendokrine Differenzierung aufweisen. Dies sind vesikuläre oder granuläre Marker, die mit den Hormonen kosezerniert werden.

Immunhistochemische neuroendokrine Marker endokriner Tumore [62]

1. Zytoplasmatische Marker

- Neuronen-spezifische Enolase (NSE)
- Protein Gene Produkt 9.5 (PGP 9.5)
- Neurofilament

2. Sekretgranula-assoziierte Marker

- Chromogranin A und B
- Sekretogranin II
- Sekretogranin III
- Sekretogranin IV (HISL 19)
- Sekretogranin V

3. Kleine-Vesikel-assoziierte Marker

- Synaptophysin

4. Hormone

- Insulin
- Gastrin
- Glucagon
- Serotonin
- Somatostatin

Diese Marker werden zur immunhistochemischen Diagnostik von NET eingesetzt. Auf ihre Wertigkeit wird in einem späteren Abschnitt eingegangen.

1.2.1 Capella-Stadien

Die europäischen Pathologen Capella, Heitz, Höfler, Solcia und Klöppel schlugen vor, aufgrund der uneinheitlichen Nomenklatur und der Schwierigkeit, das biologische Verhalten dieser Tumoren zu prognostizieren [62], endokrine Tumoren der Lunge, des Pankreas und der verschiedenen Abschnitte des Gastrointestinaltraktes generell als „*neuroendokrine Tumoren*“, bei Metastasierung oder dem Vorliegen von eindeutigen Malignitätskriterien als „*neuroendokrine Karzinome*“ zu bezeichnen [24].

Die Einteilung basiert auf drei Grundsätzen: die Tumoren werden

1. entsprechend ihrem Ursprungsort unterschieden. Der Gastrointestinaltrakt wird dabei in seine einzelnen Abschnitte weiter unterteilt;
2. in vier Dignitätsgruppen eingeteilt:
 - Stadium 1) benignes Verhalten,
 - Stadium 2) benignes oder niedrig malignes Verhalten,
 - Stadium 3) malignes Verhalten und
 - Stadium 4) hochgradig malignes Verhalten (mixed exocrine-endocrine)Kriterien für diese Einteilung sind die histologische Differenzierung, eine Gefäßinvasion, die direkte Invasion in Nachbarorgane, eine bestehende Metastasierung sowie als weiteres prognostisches Kriterium die Tumorgöße [69];
3. in „*funktionelle*“ und „*nicht-funktionelle*“ neuroendokrine Tumore unterschieden, abhängig davon, ob sie eine in Blut- oder Urinproben messbare, aktive Hormonproduktion mit einem typischen klinischen Syndrom zeigen oder durch das Fehlen von Hormonproduktion und hormonabhängigen Symptomen gekennzeichnet sind [8].

Tumoren, die z.B. Gastrin produzieren, jedoch nicht sezernieren, werden als „NET mit Immunreaktivität (oder Produktion) für Gastrin“ bezeichnet; nur jene Tumoren, welche Gastrin auch sezernieren und zum entsprechenden klinischen Bild der Hypergastrinämie führen, sollen als „Gastrinom“ bezeichnet werden [62].

1.2.2 WHO-Klassifikation

Die Bestimmung der Dignität und damit die Klassifikation der Tumoren ist schwierig, jedoch mit der neuen WHO-Klassifikation praktikabel.

Die durch die WHO revidierte Klassifikation nach Capella et al. [24], welche 2000 erschien und für die NET vom epithelialen Typ herausgegeben wurde, teilt die NET in 4 Gruppen ein und berücksichtigt die Tumorlokalisation, die Größe, die Hormonproduktion, das histologische Grading, den Proliferationsindex und Angioinvasion [71, 107].

Prinzip der Klassifikation neuroendokriner Tumoren. (WHO 2000, vereinfacht) [25-28, 34]

- Hochdifferenzierter neuroendokriner Tumor
 - hormonell aktiv
 - hormonell inaktiv

- Hochdifferenziertes neuroendokrines Karzinom
 - hormonell aktiv
 - hormonell inaktiv

- Niedrigdifferenziertes neuroendokrines (kleinzelliges) Karzinom

- Gemischter exokriner-endokriner Tumor

- Tumorähnliche Läsion (Tumorlet)

In der aktuellen WHO-Klassifikation von 2000 wurde der Begriff des neuroendokrinen Tumors (NET) und des neuroendokrinen Karzinoms (NEK) gewählt. Hierbei wird im

Einzelnen unterschieden zwischen dem benignen, hochdifferenzierten neuroendokrinen, nicht angioinvasiven Tumor einschließlich des klassischen Karzinoids und den überwiegend hormoninaktiven NET, die nach ihrer Tumorbilogie sowohl als benigne als oder „low grade malignant“ eingestuft werden können. Eine dritte Gruppe stellen NEK mit Angioinvasion oder Infiltration bis unter die Submukosa dar, die morphologisch als niedrigmaligne imponieren, entsprechend einem hochdifferenzierten neuroendokrinen Karzinom mit oder ohne hormonelle Aktivität. Eine vierte Gruppe bilden die hochmalignen, schlecht differenzierten NEK mit oder ohne hormonelle Aktivität.

Durch Heitz et al. [55, 56] erfolgte eine Identifizierung der entscheidenden Dignitätskriterien und weiteren Nebenkriterien (s. Tabelle 1).

entscheidende Kriterien	weitere Kriterien
Durchmesser	Lokalisation
Funktion	Typ (histologisch u. Hormonproduktion)
Gewebsinvasion	Differenzierungsgrad
Proliferationsindex	

Tabelle 1:

Kriterien für die Beurteilung der Dignität eines neuroendokrinen Tumors [55,56]

1.3 Grundlagen

1.3.1 Epidemiologie

Die neuroendokrinen Tumoren machen insgesamt ca. 0,5-1% aller malignen Tumoren aus [5, 113, 124]. Die Inzidenz liegt bei etwa zwei Fällen pro 100.000, dies variiert jedoch nach Geschlecht, Alter und ethnischer Herkunft. Allerdings ist die Rate der gefundenen Tumoren bei der Autopsie wesentlich höher (1 – 16%), wobei die meisten im Dünndarm lokalisiert sind [90, 92].

Die alters-spezifische Inzidenz zeigt einen Peak zwischen 15 und 25 Jahren und ein anderer Peak zwischen 65 und 75 Jahren. Unter 50 Jahren ist die Inzidenz bei Frauen ungefähr zweimal so hoch wie bei Männern. Im höheren Alter kann man jedoch eine umgekehrte Situation beobachten, in der die Männer doppelt so häufig betroffen sind wie die Frauen [55, 56, 104]. Die alters-angepassten Inzidenzen für afrikanische Männer liegen jedoch noch wesentlich höher (4,48 Fälle pro 100.000) [89].

Die am häufigsten von Karzinoid-Tumoren betroffenen Organe sind der Gastrointestinal-

Trakt (ca. 65%) gefolgt von dem Bronchopulmonal-Trakt (ca. 25%). In ca. 10% der Fälle wird der Primärtumor nicht gefunden. In 22% der Fälle werden Fernmetastasen gefunden, wovon die Hälfte einen nicht bekannten Primarius hat.

Ösophagus	1%	Ileum	25%
Magen	2%	Appendix	45%
Duodenum	5%	Kolon	5%
Jejunum	3%	Rektum	15%

Tabelle 2: Überblick über die Verteilung neuroendokriner Tumore im Gastrointestinaltrakt [84]

Die mittlere Überlebenszeit für alle Patienten mit Karzinoid-Tumoren liegt bei etwa 50,4 +/- 6,4 Monate. Das Stadium der Erkrankung hat einen signifikanten Einfluss auf die Prognose. Dabei findet sich die beste 5-Jahres-Überlebensrate bei lokalisierten Tumoren (93%) und die schlechteste bei Tumoren mit Fernmetastasen (20-30%). Die beste 5-Jahres-Überlebensrate wurde bei Patienten mit Appendix- und Lungenkarzinoid beobachtet (95% und 80%) wegen ihrem geringen invasivem Wachstum und seltener metastatischer Ausbreitung [32, 88, 136].

1.3.2 Ätiologie und Pathogenese

Für die meisten Tumoren des neuroendokrinen Systems sind Ätiologie und Pathogenese unbekannt. Es gibt jedoch einige Faktoren, die für spezielle Lokalisationen und Tumortypen sowie in Zusammenhang mit erblichen Syndromen eine Rolle spielen [34, 55, 56, 71, 81, 86]:

- Exogene Karzinogene, wie Benzpyrene im Zigarettenrauch, spielen bei der Entstehung des kleinzelligen Lungenkarzinoms eine wichtige Rolle. Dies ist die niedrig-differenzierte Variante der neuroendokrinen Tumoren der Lunge. Für die hoch-differenzierten neuroendokrinen Tumoren sind sie nach dem derzeitigen Stand der Kenntnisse von untergeordneter Bedeutung.
- Eine langjährige Hypergastrinämie stimuliert die Proliferation von ECL-Zellen im Magenkorpus. Hieraus entstehen multiple, kleine NET des Magenkorpus.
- Im Rahmen der Syndrome der multiplen endokrinen Neoplasie (MEN) sind genetische Faktoren von ausschlaggebender Bedeutung bei der Entstehung von neuroendokrinen Tumoren [51, 52, 81, 117].

Neuroendokrine GEP-Tumore treten überwiegend sporadisch (>90%) auf. Bei den Tumoren des Vorderdarms, insbesondere des Pankreas und Duodenums liegt allerdings in bis zu 25% der Fälle eine familiäre Häufung im Rahmen der Multiplen endokrinen Neoplasie Typ 1 (MEN 1) vor, die durch eine Keimbahnmutation im Menin-Gen (MEN1) auf Chromosom 11q13 bedingt ist [50, 117]. Neuroendokrine Pankreastumore können selten auch im Rahmen des von Hippel-Lindau (VHL)- Syndroms auftreten. NET können im Bereich der Ampulla Vateri bei der Neurofibromatose Typ1 auftreten [22]. Sporadische neuroendokrine Pankreastumoren weisen in 20% somatische MEN1-Genmutationen auf. Genetische oder epigenetische Veränderungen wurden auch für das β -catenin, APC, p16^{INK4a} oder p14^{ARF} berichtet [51, 52, 102, 119, 125], während genetische Veränderungen des ras-Onkogens oder der Tumorsuppressorgene p53 und Rb keine pathogenetische Rolle spielen.

1.3.3 Morphologie

Die meisten Tumoren des diffusen neuroendokrinen Systems liegen in der Schleimhaut bzw. der Submukosa des Bronchial- und Magen-Darm-Trakts. Durch ihre vorwiegend submuköse Lokalisation unterscheiden sie sich von den üblichen Karzinomen, wobei die bedeckende Schleimhaut lange intakt bleibt. Später wachsen sie durch die Muscularis propria und führen zu lymphogenen und dann hämatogenen Metastasen, die häufig größer sind als der Primärtumor [55].

Ihre Metastasierungswahrscheinlichkeit variiert je nach Lokalisation und Größe des Primärtumors zwischen 2% (Appendixkarzinome) und 100% (Tumorgröße > 2 cm im größten Durchmesser) [84].

1.4 Symptomatik

Bei den funktionell-aktiven NET ist die hormonspezifische Symptomatik führend und führt in der Regel zu einer frühen Diagnose bei kleinen Tumoren. Diese typischen Beschwerden entstehen dadurch, dass endokrin aktive NET in unkontrollierter Weise Hormone produzieren, wie z.B. Serotonin, und diese dann in die Blutbahn sezernieren.

Das am häufigsten erkannte klinische Syndrom ist dabei das „klassische Karzinoid-

syndrom“ bei bis zu 4% der Patienten [84]. Es tritt nach Metastasierung von Primärtumoren aus dem Bereich des Mitteldarm, seltener auch des Vorderdarm, in die Leber auf [92], da nur in diesem Fall ausreichend hohe Blutspiegel der aktiven Hormone erreicht werden können [32, 112].

Der Grund für einen asymptomatischen Verlauf trotz nachweisbarer endokriner Aktivität ist letztlich nicht geklärt. Diskutiert werden die Produktion biologisch inaktiver Peptide (Prohormone) sowie eine rasche Inaktivierung durch den Tumor selbst, im Blut oder durch den „first path-effect“ in der Leber [32]. Eine hormonspezifische Symptomatik wird in der Regel bei Vorliegen von Lebermetastasen gesehen.

Der überwiegende Teil der Tumore ist funktionell nicht-aktiv. NET, die keine oder nur geringe Hormonmengen ausschütten, werden symptomatisch durch uncharakteristische Beschwerden wie z.B. Bauchschmerzen, Gelbsucht oder Gewichtsverlust [5, 16]. Diese Tumore können aufgrund ihres teilweise langsamen Wachstums oft über Jahre unerkannt bleibt und an Größe zunehmen. Sie verursachen keine spezifischen Symptome, sondern fallen durch verdrängendes Wachstum auf [115].

40 bis 60% aller NET bleiben gänzlich ohne Symptomatik und werden als Zufallsbefund entdeckt, z.B. bei Appendektomien (1 von 250 Appendektomien ergibt ein Karzinoid) [114] und circa 20% erst bei Obduktionen als Nebenbefund [92].

1.4.1 Hormonspezifische Symptomatik und Karzinoidsyndrom

Die klassischen Symptome sind anfallsartiger, kurzzeitiger hell-roter Flush (Verfärbung von Gesicht und oberem Körperstamm) (94%), Diarrhöe (78%), abdominelle Schmerzen (Krämpfe 51%), asthmaähnliche Beschwerden und periphere Ödeme (je 19%) [32]. Für diese Beschwerden werden hauptsächlich die Tumorprodukte Serotonin (Diarrhöe, Bronchokonstriktion, Ödeme), Bradykinin und Tachykinine (Flush, Bronchokonstriktion) sowie Prostaglandine (Diarrhöe) verantwortlich gemacht. Histamin, das in der Regel von NET des Magens produziert wird, verursacht das sog. atypische Karzinoidsyndrom. Kennzeichnend dafür ist der dunkle rot-violette Flush.

Die Symptomatik kann also je nach Art der freigesetzten Hormone stark variieren.

Als Spätfolge des Karzinoidsyndroms ist die Klappenfibrose des rechten Herzens, die sog. Carcinoid-heart disease, anzusehen.

Funktioneller Tumor/ Syndrom	Klinik/ Symptomatik	häufige Tumorlokalisation
Karzinoidsyndrom	Flush, sekretorische Diarrhöe, Endokardfibrose des rechten Herzens, Bronchialobstruktion	Dünndarm, Appendix
Insulinom	Bewusstseinsstörungen, Sehstörungen, Nüchternhypoglykämien	Pankreas
Glukagonom	Dermatitis, Glukose-Intoleranz, Gewichtsverlust	Pankreas
Gastrinom, Zollinger- Ellison-Syndrom	Rezidivierende peptische Ulzera, sekretorische Diarrhöe, Maldigestion	Pankreas, Magen, Duodenum
VIPom	wässrige Diarrhöe, Hypokaliämie, Achlorhydrie, Exsikkose	Pankreas

Tabelle 3: Typische klinische Symptome und Syndrome funktioneller NET des gastroenteropankreatischen Systems [10, 128]

1.5 Diagnostik

1.5.1 Tumormarker

Der einzige spezifische Tumormarker für neuroendokrine Tumoren ist Chromogranin A, welches Bestandteil der Vesikel ist und mit den Hormonen kosezerniert wird. Eine hormonelle Wirkung ist nicht bekannt. Die Sensitivität und Spezifität liegen bei ca. 80%.

Die Höhe des Chromogranin A-Spiegels korreliert bei NET gut mit der Tumormasse [107]. Es können falsch hohe Werte bei Niereninsuffizienz und der Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren gemessen werden.

Die neuronenspezifische Enolase und Synaptophysin können getestet werden, sind aber nicht spezifisch. Der Nachweis spezifischer neuroendokriner Zellprodukte wie zum Beispiel Insulin oder Gastrin ermöglicht eine weitere Eingrenzung.

Zur Diagnose dient zudem der Nachweis von 5-Hydroxy-Indolessigsäure (5-HIES), dem Abbauprodukt des Serotonins, im 24h-Sammel-Urin mittels photometrischer Messung oder besser HPLC (*high-pressure liquid chromatography*). Um diesen Test durchführen zu

können, müssen die Patienten eine strenge Diät einhalten, da durch verschiedene Nahrungsmittel und Pharmaka falsch hohe Werte erzielt werden.

1.5.2 Bildgebungsverfahren

Ursprungsort des Karzinoids und – soweit vorhanden – Metastasen in der Leber werden durch Ultraschall und/oder Computertomographie und/oder MRT festgestellt. Die Magen-Darmspiegelung gehört zum Staging, Lokalisationsdiagnostik und Ausschluß von Zweittumoren dazu.

Zusätzlich kann ein spezielles nuklearmedizinisches Untersuchungsverfahren, die sog. Somatostatinrezeptor-Szintigraphie, zur optischen Darstellung von hormonbildenden Tumoren und eventueller Absiedlungen eingesetzt werden. Hierbei werden Somatostatinrezeptor tragende Tumore/Gewebe durch radioaktiv markierte Somatostatin-Analoga gekennzeichnet.

In der Regel wird eine Feinnadel-Biopsie von Tumorgewebe zur mikroskopischen Untersuchung durchgeführt, um die Diagnose zu sichern.

1.6 Therapie

1.6.1 Therapieoptionen

Wegen der hohen interindividuellen Variabilität des Krankheitsverlaufs orientieren sich die therapeutischen Maßnahmen individuell an Symptomatik, Wachstumsgeschwindigkeit des Tumors und dem Zustand des Patienten. Die Therapie neuroendokriner GEP-Tumoren beruht auf 4 Prinzipien [108, 118]:

1. dem **operativen Verfahren** zur Resektion solitärer Tumore und/oder Metastasen als einziger kurativer Ansatz, bzw. dem Tumordebulking in palliativer Intention zur Tumormassenreduktion und Reduktion der spezifischen hormonellen Symptomatik, wenn mehr als 90% des Tumor entfernt werden können
2. der palliativen **medikamentösen Therapie**
 - a) **symptomatische Therapie** bei nicht resektablen Tumoren oder zur Kontrolle tumorassoziierter Symptome (Somatostatin-Analoga, Interferon)

- b) **antiproliferative Therapie** zur Kontrolle des Tumorwachstums
(Chemotherapie)
- 3. der palliativen **Strahlentherapie** (Skelett- und Gehirnetastasen, infiltrierender Tumor im Beckenbereich) und **Radioligandentherapie** (Tumore, die in der Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie positiv sind, können intern bestrahlt werden. Hierbei werden beta-Emitoren an ein Somatostatin-Analogon gekoppelt)
- 4. der palliativen **lokoregionalen Intervention** (Chemoembolisation, Alkohol- oder Thermoablation von Lebermetastasen)

Wenn es möglich ist, sollte der Primärtumor und die Metastasen vollständig durch eine Operation entfernt werden. In der Mehrzahl der Fälle liegen zum Zeitpunkt der Diagnose allerdings schon mehrere Absiedlungen in der Leber vor, so dass eine komplette Tumorresektion chirurgisch nicht immer erreichbar ist [30, 96, 105, 112].

Die weiterführende Therapie verfolgt dann zwei Ziele: zum einen die Verlangsamung der Progrediens und zum anderen die Kontrolle der hormonbedingten Beschwerden (symptomatische Therapie). Zur medikamentösen Therapie stehen zwei Substanzgruppen zur Verfügung: Somatostatinanaloga und Interferon-alfa.

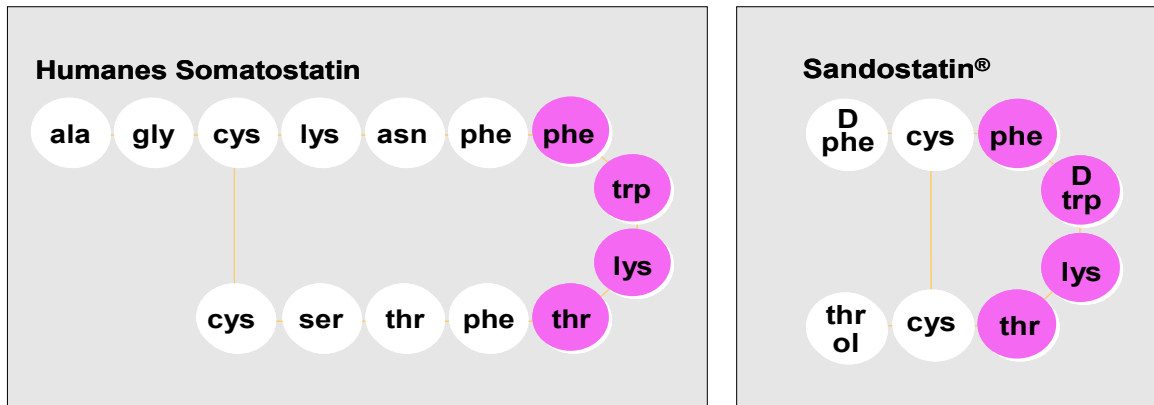
1.6.2 Medikamentöse Therapie

Somatostatinanaloga ähneln in ihrem Aufbau dem körpereigenen Hormon Somatostatin (s. Abb. 4). Sie wirken hemmend auf die Freisetzung von Hormonen aus den Tumorzellen [4, 9, 72, 77].

Interferon-alfa ist ein wichtiger Bestandteil des natürlichen Immunsystems und wird im Rahmen komplizierter Abwehrvorgänge gegen Keime und Tumorzellen im Körper gebildet. Eine Behandlung mit Interferon-alfa unterstützt somit das körpereigene Immunsystem und wird daher auch als Immuntherapie bezeichnet.

Beide Substanzen sind in der Lage, die aus der unkontrollierten Hormonproduktion der Karzinoidzellen resultierenden Beschwerden zu vermindern. Somatostatinanaloga sind heute Therapie der ersten Wahl in der Behandlung der hormonell vermittelten Beschwerden. Bei Unverträglichkeit oder nachlassender Wirksamkeit von Somatostatinanaloga kann Interferon-alfa eingesetzt werden [45].

Abbildung 4: Somatostatin und Analogon



Mehrere prospektive Studien zum antiproliferativen Effekt von Octreotid (langwirksames Somatostatinanalogon) zeigten in 35-50% eine Wachstumshemmung neuroendokriner Tumore, wobei insgesamt keine Tumorregression, sondern lediglich eine Hemmung der Tumorprogression beobachtet wurde [8, 35, 64, 94, 111].

Kann auf diesem Wege keine zufrieden stellende Symptomkontrolle erreicht werden, oder zeigt sich eine Tumorprogression, können auch Zytostatika eingesetzt werden, die direkt hemmend auf das Wachstum der Tumorzellen wirken. Interferon-alfa und Somatostatinanaloge werden auch in Kombination mit Chemotherapeutika eingesetzt [110].

1.6.3 Nebenwirkungen

Bei der Behandlung mit Somatostatinanaloga können Oberbauchschmerzen mit Flatulenzen, Diarrhöe, Steatorrhöe, Hyperglykämie und Cholezystolithiasis auftreten. Die Inzidenz dieser Nebeneffekte ist relativ gering. Langfristig können Gallensteine auftreten, die auf einer Entleerungsstörung der Gallenblase beruhen [33, 39].

Besonders in der Anfangsphase einer Interferontherapie können innerhalb von 1-2 Stunden nach der Injektion grippeähnliche Symptome wie Fieber, Schüttelfrost, Muskel- und Gelenkschmerzen sowie allgemeines Unwohlsein und Müdigkeit auftreten. Diese Beschwerden sind vorübergehender Art und klingen nach einigen Stunden ab. Langzeitnebenwirkungen können chronische Müdigkeit, Infektanfälligkeit, Leberenzym-erhöhung, Gewichtsverlust, Diarrhöe, Haarausfall, Panzytopenie, Abnahme der Libido, Dermatitis, Hypertriglyzeridämie, Autoimmunerkrankungen und Depression sein [33].

Im Unterschied zu diesen Nebenwirkungen ist bei der Anwendung von Zytostatika mit schwerwiegenderen, unerwünschten Effekten zu rechnen, die je nach Substanz und

Dosierung unterschiedlich stark ausgeprägt sein können. Deshalb kommen Zytostatika in der Regel nur bei eindeutiger Wachstumstendenz des Tumors als Erweiterung der Therapie in Betracht.

1.7 Prognose

NET zeigen im Allgemeinen ein relativ langsames Wachstum. Im Unterschied zu anderen Karzinomen kann der NET selbst bei Vorliegen von Lebermetastasen mit einer langen Überlebenszeit einhergehen [78, 82, 92].

Der Verlauf und die Prognose sind unter anderem abhängig von Sitz und Größe des Tumors. NET, die ihren Ursprung im Bereich von Appendix oder Enddarm haben, bilden seltener Absiedlungen in anderen Organen als z.B. NET aus Dünn- oder Dickdarm. Auch bei einer Tumorgöße von weniger als 2 cm ist die Neigung zur Metastasenbildung geringer [56, 136].

Wenn der Primärtumor und/oder die lymphogenen oder hämatogenen Metastasen durch einen chirurgischen Eingriff komplett entfernt werden können, ist eine Heilung möglich. Eine konsequente Nachsorge ist, wegen möglicher Spätrezidive auch nach mehr als 10 Jahren entsprechend lange nötig.

Bei NET mit ausgedehnten, operativ nicht vollständig entfernbaren Metastasen ist es möglich, durch die heute zur Verfügung stehenden Medikamente (Interferon-alfa und/oder Somatostatinanaloga) bei bis zu 50% der Patienten ein Wachstumsstillstand zu erzielen. So kann die Tumorerkrankung auch für längere Zeit unter Kontrolle gebracht werden. Die natürliche Tumorbiologie sollte vor Einleitung einer palliativen Vorgehensweise abgewartet werden.

1.8 Emotionales Befinden und Lebensqualität bei Patienten mit NET

Da sich ein wesentlicher Teil dieser Arbeit mit der Lebensqualität und psychischen Verfassung der Patienten beschäftigt, wird hier auf dieses Thema kurz eingegangen. Die Diagnose eines malignen Tumors bedeutet für den Erkrankten zumeist einen plötzlichen und folgenschweren Einschnitt in sein bisheriges Leben. Neben den körperlichen Beschwerden, welche durch den Tumor selbst, aber auch durch dessen Behandlung hervorgerufen werden, ist der Betroffene psychisch durch die Tatsache belastet, dass die Tumorerkrankung potentiell zum Tode führen kann.

Es gibt allerdings Hinweise in der Literatur, dass neuroendokrine Tumore besonders häufig mit psychischen Erkrankungen vergesellschaftet sind [49, 83, 121].

1.8.1 Emotionales Befinden

Vor dem Hintergrund der mit einer Krebserkrankung einher gehenden Belastung wie Todesdrohung, körperlichen Beschwerden, eingreifenden Therapiemaßnahmen, Verlust der körperlichen Integrität, Einschränkung der Leistungsfähigkeit im Alltag, Infragestellung sozialer Rollen in Beruf und Familie, Abhängigkeit von kontinuierlicher Therapie und Nachsorge und anderen, ist zu erwarten, dass Krebskranke (zumindest vorübergehend) emotional beeinträchtigt sind [42, 91].

Wie eine Metaanalyse von 58 Studien nach 1980 zeigte, weisen Karzinompatienten im Vergleich zur Normalbevölkerung bzw. Patienten mit anderen somatischen Diagnosen höhere Depressionsraten auf. Angst hingegen kommt im Vergleich zu anderen somatisch erkrankten Patientengruppen seltener vor [127]. Man nimmt an, dass im Mittel ca. 25 % [42, 85, 87] bzw. 6-15% [116] der Kranken eine depressive Störung entwickeln.

1.8.2 Depression

Eine Depression (v. lat. depressio „Niederdrücken“), in der Psychologie und der Medizin meist als depressive Episode bezeichnet, ist eine psychische Störung, die durch die Hauptsymptome gedrückte Stimmung, gehemmter Antrieb, Interessenlosigkeit und Freudlosigkeit, ein gestörtes Selbstwertgefühl und eine Abschwächung der Fremdwertgefühle gekennzeichnet ist, wie z.B. durch Verlust von Interesse bzw. Zuneigung für früher

wichtige Tätigkeiten oder Bezugspersonen, Schwund der emotionalen Resonanzfähigkeit, wobei sich der Patient seiner fehlenden Fremdwertgefühle schmerzhaft bewusst wird, dies wird von Betroffenen als Gefühl der Gefühllosigkeit bezeichnet [36].

Verschiedene körperliche Zustände oder Erkrankungen können die Ursache einer symptomatischen Depression sein. Dazu zählen auch viele Hormonstörungen, beziehungsweise Veränderungen im Regelkreis der Hormone.

Als gesichert gilt, dass bei jeder bekannten Form der Depression das serotonale und/oder noradrenerische System gestört ist, das heißt, der Spiegel dieser Neurotransmitter ist zu hoch oder zu niedrig, oder die Resorption/Reizbarkeit der Synapsen ist verändert. Vollkommen unklar ist jedoch, ob die Veränderung im Serotoninspiegel eine Ursache oder eine Folge der depressiven Erkrankung ist.

1.8.3 Lebensqualität

1.8.3.1 Definition des Begriffes Lebensqualität

Bisher gibt es keine einheitliche Definition des Begriffes Lebensqualität. Lebensqualität wird unter anderem definiert als

- „die Wahrnehmung von Personen über ihre Stellung im Leben im Zusammenhang mit der Kultur und den Wertsystemen in denen sie leben und in Bezug auf ihre Ziele, Erwartungen, Standards und Angelegenheiten. Es ist ein weit reichendes Konzept, das in einer komplexen Art von der physischen Gesundheit der Person, vom physiologischen Status, dem Grad der Unabhängigkeit, von sozialen Beziehungen, persönlichen Überzeugungen und ihrem Verhältnis zu den wichtigsten Merkmalen ihrer Umwelt beeinflusst wird.“ [132]
- „ein multidimensionales psychologisches Konstrukt, das durch mindestens vier Komponenten zu operationalisieren ist: das psychische Befinden, die körperliche Verfassung, die sozialen Beziehungen und die funktionale Kompetenz.“ [21]

Andere Autoren hingegen vertreten die Meinung, dass Lebensqualität nicht definierbar sei. So soll Sir Carl Popper, ein führender Wissenschaftstheoretiker unserer Zeit, bei der Frage nach einer Definition „Just forget it“ [20] und „Never try to define quality of life“ [74] gesagt haben. Auch wird gesundheitsbezogene Lebensqualität gemeinhin als etwas Subjektives gesehen [20]. Belegt wird dies durch Studien, die eine deutliche Diskrepanz zwischen selbst- und fremdeingeschätzter Lebensqualität aufwiesen [48, 99]. Dabei

schätzten Ärzte die Lebensqualität ihrer Patienten deutlich anders ein als die Betroffenen, wobei es keine einheitliche Richtung gab, wer sie als schlechter beurteilte.

Die subjektiv vom Patienten erlebte Lebensqualität hat einerseits einen Einfluss auf sein emotionales Befinden, andererseits stellt sie einen unabhängigen prognostischen Faktor für seine Überlebenszeit dar [40, 43].

1.8.3.2 Messung der Lebensqualität und Depression

Zu Beginn der Lebensqualitätsmessung ging man noch von einem eindimensionalen Konstrukt aus. So setzt z.B. der Karnofsky Index die Lebensqualität gleich mit dem funktionalen körperlichen Status. Auch die bereits 1969 von Bradburn entwickelte „Affect Balance Scale“ erfasst lediglich eine Dimension. Hierbei wird in zehn Fragen das positive und negative emotionale Befinden untersucht.

In den 80er und frühen 90er Jahren erfuhr die Lebensqualitätsforschung einen starken Interessenzuwachs, was sich in der Entwicklung zahlreicher Messinstrumente widerspiegelt. So wurde der Short Form-36 Health Survey (SF-36) 1992 von Sherbourne und Ware entwickelt. Grundlage für die Entwicklung des SF-36 waren die Fragen der Medical Outcomes Study (MOS), welche die Leistung amerikanischer Versicherungssysteme untersuchen sollte [21].

Ware und Sherbourne legten 1992 nach ca. 30-jähriger Entwicklungsarbeit die endgültige Version des SF-36 vor. 1998 wurde die deutsche Version von Bullinger und Kirchberger psychometrisch (bzgl. Reliabilität, Validität und Sensitivität) geprüft und in bevölkerungsrepräsentativen Umfragen normiert [67]. Der SF-36 ist ein krankheitsübergreifender („generischer“) Fragebogen zur Erfassung der subjektiv wahrgenommenen gesundheitsbezogenen Lebensqualität [129]. Er ist mittlerweile das weitverbreitetste und besterprobte Messinstrument bei der Durchführung von Lebensqualitätsstudien [106].

Auch beim HADS handelt es sich um mehrdimensionale Selbstbeurteilungsfragebögen:

Die Hospital Anxiety and Depression Scale wurde 1983 von Zigmond und Snaith entwickelt. Sie stellt einen Selbstbeurteilungsfragebogen zur Erfassung von Angst und Depressivität, den häufigsten psychischen Störungen überhaupt, in der somatischen Medizin dar. Die HADS beschränkt sich auf zwei Symptombereiche und ist innerhalb von fünf bis zehn Minuten leicht zu beantworten. Dadurch ist einerseits der Einsatz als Screeningverfahren gut möglich, andererseits wird eine gute Akzeptanz bei somatisch Kranken erzielt. Die Validität der Skala wurde in zahlreichen Studien [14, 65, 66] belegt.

Die Sensitivität und Spezifität betragen laut Herrmann et al. [58] für auffällige Angst oder Depression jeweils ca. 80%. Auch die teststatistischen Eigenschaften wie Skalenkonsistenz, Faktorenstruktur und Reliabilität entsprechen bei erneuter Testung den üblichen Gütekriterien. 1994 legten Herrmann und Buss die deutsche Version vor, die HADS-D [60].

1.8.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten mit chronischen Krankheiten setzt sich aus dem Wohlbefinden in verschiedenen Lebensbereichen (z.B. Psyche, Körper, Sozialleben) zusammen, d.h. mit ihr werden mehrdimensional subjektive Auswirkungen der Erkrankung auf das Leben der Patienten erfasst [18, 23]. Bullinger [19] definiert gesundheitsbezogene Lebensqualität als: "...psychologisches Konstrukt..., das die körperlichen, psychischen, mentalen, sozialen und funktionalen Aspekte des Befindens und der Funktionsfähigkeit der Patienten aus ihrer Sicht beschreibt". Hieraus geht hervor, dass gesundheitsbezogene Lebensqualität multidimensional zu verstehen und subjektiv ist.

Mit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten werden subklinische Auswirkungen einer chronischen Erkrankung erfasst. Sie gibt Aufschluss darüber, wie gut die Patienten mit ihrer Erkrankung und ihrer Behandlung leben können bzw. wie gut ihre Adaptation an die Erkrankung ist [1].

1.8.5 Psychoneuroimmunologie (PNI)

Wittkower veröffentlichte 1929 eine Untersuchung, in der er über die Messung deutlich erhöhter Leukozytenzahlen bei Patienten "aufgrund und während verschiedener emotionaler Zustände" - wie z.B. Angst, Wut, Trauer und Freude – berichtete [2, 3]. Als mögliche Mechanismen dieser "vorübergehenden Affektleukozytose" [134] wurden eine bei starken Emotionen auftretende adrenalininduzierte Gefäßkontraktion in der Milz, die Migration von ortsständigen Leukozyten in das periphere Blut und ein direkter Kontakt zwischen Neurotransmittern und Lymphozyten diskutiert [46, 98]. Nachdem Adrenalin synthetisch herstellbar geworden war, belegten verschiedene Studien deutliche Anstiege der Leukozyten- und Lymphozytenzahlen nach Injektion des Neurotransmitters [47, 53]. Während sich die Forschung aber im folgenden auf die Zusammenhänge zwischen Streß

und endokrinen Funktionen wie Cortisol- und Adrenalinsekretion konzentrierte, geriet die neuroimmunologische Forschung eher in Vergessenheit, bis "Emotionen, Immunität und Krankheit: eine spekulative theoretische Integration" [122] veröffentlicht wurde, worin er den Terminus "Psychoimmunologie" prägte [73]. Jahre später wurden die ersten kontrollierten Studien durchgeführt, welche die Beeinflussung der Immunfunktionen durch Stress, wie z. B. belastende Lebenssituationen, nachweisen sollten [11]. In der ersten Ausgabe der "Psychoneuroimmunologie" von Ader & Cohen [2, 3] wurde der Begriff definiert und eine Zusammenfassung der Forschungsergebnisse erarbeitet.

Schon auf den ersten Blick weisen das zentrale Nervensystem und das Immunsystem eine Verwandtschaft auf, wie z.B. bei der Signalübermittlung über weite Entfernungen via Nervenfasern respektive Transmitter, der Fähigkeit des Hirns respektive der Lymphozyten, zu "erinnern", der Kommunikation via chemische Botenstoffe wie Neurotransmitter respektive Zytokine. Heute ist bekannt, dass diese Systeme über ein komplexes biochemisches Netzwerk interagieren und kommunizieren [75, 123, 131].

Die Organe des Immunsystems sind von noradrenergen Nervenfasern durchzogen und innerviert [44]. Immunkompetente Zellen exprimieren nicht nur Rezeptoren, über die Hormone, Neuropeptide und Neurotransmitter die Immunfunktion steuern können [109], sondern sind auch selbst in der Lage, Hormone wie ACTH (Corticotropin) und Endorphine zu produzieren [120]. Auch Prozesse im zentralen Nervensystem werden durch Immunfunktionen beeinflusst. Die Aktivierung des Immunsystems hat neurophysiologische und neuroendokrine Aktivitäten im ZNS zur Folge.

Zytokine wie Interleukine und Interferone zeigen Effekte auf zentralnervöse Vorgänge [12, 15] bzw. können direkt verschiedene neuronale Prozesse und Transmittersysteme beeinflussen.

Damit wurde zweifelsohne die Existenz der biologischen Grundlagen für eine direkte Kommunikation zwischen neurohumoralen und immunologischen Funktionen nachgewiesen und damit letztlich auch die Grundlage für eine bedeutsame Interaktion zwischen psychischen Prozessen und der Immunfunktion (somatischer Anteil), was für den Verlauf von Tumorerkrankungen von entscheidender Bedeutung sein könnte.

2. Zielsetzung der Arbeit

Da Ergebnisse aus randomisierten Studien zu neuroendokrinen Tumoren hinsichtlich der Klassifikation, Diagnostik und Therapie sowie postoperativen Verlauf nicht vorliegen, besteht weiterhin Diskussionsbedarf.

1. Primäres Ziel dieser Arbeit ist es, eine Datenbank zu erstellen, die retrospektiv sämtliche Patienten mit einem neuroendokrinen Tumor des Gastrointestinaltraktes erfasst, die in der Klinik für Chirurgie des UKSH, Campus Lübeck, operiert wurden. Besonderes Augenmerk wird auf die NET-assoziierte Symptomatik, die chirurgische Therapie sowie den Follow-up gelegt. Diese Datenbank soll als Grundlage der prospektiven Erfassung dieser Patienten dienen und in Zukunft die Validierung von Klassifikationssystemen und Identifikation von Risikofaktoren ermöglichen, und als Basis für ein norddeutsches NET-Register dienen.
2. Sekundäres Ziel dieser Studie ist es, anhand der gewonnenen Daten deskriptiv die Erfahrungen in der Erkennung, prä- und postoperativen Betreuung und dem therapeutischen Vorgehen zu evaluieren, um Defizite in Diagnostik, Therapie und Nachsorge zu identifizieren.
Ein besonderes Augenmerk wird hierbei auf die Lebensqualität gelegt, um die Patientenzufriedenheit nach operativer Intervention bewerten zu können. Dieses ist umso wichtiger, da eine hohe Rezidivrate nach Operationen keine definitive Heilung garantieren kann, selbst bei R0-Resektion des Primarius. Weiteres und anderes Interesse gilt der psychischen Verfassung dieser Patienten, um die in der Literatur postulierte Komorbidität von psychischen Erkrankungen und NET zu untersuchen.

Diese Studie soll als Grundlage für weitere Untersuchungen dienen, um bei dieser speziellen und doch seltenen Entität eine optimierte Behandlungsstrategie entwickeln zu können.

3. Methodik

3.1 Primäre Datenerfassung durch Akteneinsicht

Es erfolgte eine Datenbankrecherche im KKS (Krankenhauskommunikationssystem) der Klinik für Chirurgie mit den folgenden Begriffen als Entlassungsdiagnosen: Neuroendokriner Tumor, Karzinoid, Insulinom, Phäochromozytom, C-Zellkarzinom und Paragangliom.

Aus dieser Liste, erfolgte die Identifizierung der Patienten mit einem neuroendokrinen Tumor des Gastrointestinaltraktes.

So konnten nahezu alle Patienten ermittelt werden, die an der chirurgischen Klinik des UK-SH Campus Lübeck zwischen 1988 und 2005 aufgrund eines NET operiert wurden. Die Operationsberichte, histopathologischen Befunde, Anamnesebögen, perioperative Diagnostik und Arztbriefe wurden retrospektiv ausgewertet.

Es wurde eine Excel-Datenbank mit 126 Parametern entwickelt, um alle relevanten Daten der NET-Patienten aus der Klinik für Chirurgie aus den Jahren von 1988 bis 2005 zu erfassen.

3.1.1 Zwischenauswertung

Es wurde eine Excel-Datenbank zu den unten genannten 9 Hauptthemen angelegt. Es erfolgte eine Zwischenauswertung von etwa 25 Akten, nach der die definitive Form der Tabelle entwickelt wurde. Anhand dieser Tabelle wurde ein Erhebungsbogen zur Auswertung der Akten erstellt.

3.1.2 Entgeltige Datenauswertung

Alle Akten wurden mittels dieses Erhebungsbogens ausgewertet. Diese Daten wurden größtenteils verschlüsselt, teilweise in Textform, in die Excel-Datenbank eingegeben. Die Daten wurden anonymisiert und anschließend mit Hilfe des Computerprogramms SPSS ausgewertet. In diesem Zeitraum wurden insgesamt 64 Patienten an einem neuroendokrinen Tumoren operiert.

Die erfassten Daten wurden mittels deskriptiver, statistischer Verfahren ausgewertet. Als Einschlusskriterium in diese Studie war die postoperative histologische Befundung der

Operationspräparate als NET.

Im Rahmen der primären Datenerfassung wurden die Krankenakten der Chirurgischen Klinik herangezogen.

Folgende Daten wurden von den Akten aufgenommen:

- Allgemeine Angaben:
Persönliche Daten wie Name, Geburtsdatum, Geschlecht und Adresse des Patienten, Name und Adresse des behandelnden Hausarztes.
- Angaben zur operativen Therapie:
OP-Datum, Dauer und Art des Eingriffes (Primärtumor, Metastasenresektion, Primär- oder Rezidiveingriff), Verlauf (R0-Resektion, Debulking, intraoperative Komplikationen).
- Histologie:
Angaben zu makro- und mikroskopischen Befunden des Resektats wurden den histopathologischen Gutachten des Instituts für Pathologie der UK-SH entnommen. Festgehalten wurden Daten zur Tumorlokalisierung, Tumorgroße, histopathologischer Entität, Infiltration von Nachbarstrukturen, Anzahl von Lymphknotenmetastasen, Perineuralscheideninfiltration, Residualtumor, Grading, WHO-Klassifikation und Immunhistochemie, Art der produzierten Hormone, Proliferationsindex.
Für NET ist die aktuelle WHO-Klassifikation aus dem Jahre 2000 anzuwenden. Tumore, die vor dem Jahre 2000 diagnostiziert wurden oder von den Pathologen keine Klassifikation nach WHO erhalten hatten, wurden nach Aktenlage nachklassifiziert.
- Angaben zum postoperativen Verlauf und Komplikationen:
Informationen zum postoperativen Verlauf, Krankenhausverweildauer, Dauer der Intensivbehandlung und Komplikationen sowie zusätzlich notwendigen therapeutischen Maßnahmen (operative Revision, Fistelbildung etc.) waren in den Arztbriefen und Krankenblättern enthalten.
- Nachbehandlung:
Angaben zu prä- und postoperativen Maßnahmen (wie z. B. Therapie mit Somatostatin-Analoga, Interferon-/Chemotherapie) wurden den Arztbriefen entnommen.
- Anamnese zur Symptomatik:
Sämtliche dokumentierten, präoperativ aufgetretenen Symptome wurden erfasst, insbesondere wurde nach gastrointestinalen Dysfunktionen, B-Symptomatik, Schilddrüsenfunktionsstörungen, Karzinoidsyndrom und Depression ausgewertet.
- Angaben zur präoperativen Diagnostik:

Für jeden Patienten wurden alle pathologischen Befunde aus körperlicher Untersuchung, jede Bildgebung und Labordiagnostik (Tumormarker, Hormonspiegel etc.), aufgeschlüsselt nach unauffälligen und pathologischen Befunden, den Patientenakten entnommen.

- Vorerkrankungen:
Typische Volkskrankheiten, wie Diabetes mellitus und KHK, sowie mögliche Koinzidenzen, wie Zysten und psychische Erkrankungen, wurden erfasst.
- weitere Zielparameter:
Nikotinabusus, Alkoholabusus, Schulausbildung, Familienstand, Voroperationen, Anzahl der Krankenhausaufenthalte

Die erfassten Daten wurden schließlich im Computer gespeichert und Kopien aller relevanten Befunde archiviert.

3.2 Fragebögen

Es wurde ein dreiteiliger prospektiver Fragebogen (s. Anhang) entwickelt. Alle erfassten Patienten wurden im Verlauf dieser Studie angeschrieben oder telefonisch kontaktiert, falls sie nicht schon über die NET-Sprechstunde erfasst wurden.

Der erste Teil des Fragebogens wurde selbst konzipiert. Er enthält zum einen modifizierte Fragen aus einem Brustkrebsfragebogen [66] und zum anderen selbst generierte Fragen. Dieser eigene Teil wurde deskriptiv ausgewertet.

Der zweite Teil besteht aus dem Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS-D) und der dritte Teil ist der Short Form -36 Health Survey (SF-36), der die gesundheitsbezogene Lebensqualität misst.

Die beiden letzten Teile des Fragebogens wurden nach den jeweiligen Richtlinien ausgewertet.

3.2.1 Eigener Fragebogen

Zuerst wurden Fragen zur Person, Familienstand und Ausbildung gestellt, da diese Angaben häufig in den Akten lückenhaft waren.

Danach folgten Fragen zur Familienanamnese, „Lifeevents“ und bisher stattgefundenen Behandlungen. In den folgenden Fragen ging es um die Zufriedenheit der Patienten mit der Behandlung und der Nachbetreuung sowie um die Einschränkungen durch die Erkrankung im privaten und beruflichen Leben.

Ein weiterer Abschnitt beschäftigte sich mit der Inanspruchnahme von alternativen Heilmethoden und Selbsthilfegruppen.

Ein Großteil der Fragen diente der Erfassung der postoperativen Krankheitsbewältigung und seiner Mechanismen in Anlehnung des Fragebogens, der für Brustkrebspatientinnen entwickelt wurde [66]:

1. Individuell (soziales Netzwerk)
2. Inanspruchnahme der Komplementärmedizin
3. Institutionell (Selbsthilfegruppen)

Dem folgten Fragen zu Nikotin- und Alkoholabusus, da diese in den Aufnahmebögen ebenfalls mangelhaft dokumentiert waren.

3.2.2 Hospital Anxiety and Depression Scale - Deutsche Version (HADS-D 1998)

Da es Hinweise in der Literatur gibt, dass NET mit psychiatrischen Erkrankungen vergesellschaftet sind, wurde zusätzlich der HADS-D-Fragebogen an die Patienten verteilt [49, 83, 121].

Dieser Fragebogen dient der Erfassung von Angst und Depressivität bei somatisch Erkrankten [60]. Hiermit sollen auch leichtere Ausprägungen von Angst und Depression erfasst werden.

Die HADS-D beinhaltet 14 ordinalskalierte Items, wobei je 7 in alternierender Reihenfolge auf die Subscala Angst (HADS-D/A) oder Depression (HADS-D/D) entfallen. Die Items beziehen sich auf die letzte Woche und haben vierstufige, itemspezifische Antwortmöglichkeiten sowie wechselnde Schlüsselrichtung. Durch Addition ergibt sich ein möglicher Wertebereich von 0-21. Es wird dabei jeweils maximal ein fehlendes Item toleriert. Werte <7 werden auf jeder Subscala als unauffällig, von 8-10 als grenzwertig und

>11 als auffällig bewertet. Die HADS-Werte allein erlauben keine Diagnose, rechtfertigen aber in jedem Fall eine weitere psychosomatische oder psychiatrische Untersuchung.

Die HADS-D umfasst 14 ordinalskalierte Items, die zu folgenden Skalen zusammengefasst werden können:

1. Allgemeine Befürchtungen und Sorgen: Ich habe manchmal ein ängstliches Gefühl in der Magengegend; Mich überkommt eine ängstliche Vorahnung, dass etwas Schreckliches passieren könnte
2. Nervosität: Ich fühle mich angespannt oder überreizt
3. Aspekte motorischer Spannung bzw. Entspannungsdefizite: Ich fühle mich rastlos, muss immer in Bewegung sein; Mir gehen beunruhigende Gedanken durch den Kopf; Ich kann behaglich dasitzen und mich entspannen
4. Paniksymptome: Mich überkommt plötzlich ein panikartiger Zustand ⇒Die ersten drei Aspekte der Angstskala entsprechen den Symptomen einer generalisierten Angststörung, wohingegen der letzte Punkt die Prävalenz einer Panikstörung berücksichtigt
5. Interessenverlust: Ich habe das Interesse an meiner äußeren Erscheinung verloren; Ich kann mich an einem guten Buch, einer Radio- oder Fernsehsendung freuen
6. Freudlosigkeit: Ich kann mich heute noch so freuen wie früher; Ich kann lachen und die lustige Seite der Dinge sehen; Ich blicke mit Freude in die Zukunft; Ich fühle mich glücklich
7. Verminderung des Antriebs: Ich fühle mich in meinen Aktivitäten gebremst ⇒Diese drei Aspekte der Depressionsskala fragen nach den Leitsymptomen einer depressiven Episode, nämlich dem Verlust von Motivation und Lebensfreude.

3.2.3 SF-36, deutsche Version (IQOLA-SF-36 German Version 1992)

Der SF-36 [130] besteht aus 36 Fragen. Mit Ausnahme eines Einzelitems (Gesundheitsveränderung = Health Transition Item) zum derzeitigen Gesundheitszustand im Vergleich zum vergangenen Jahr werden die restlichen 35 zumeist ordinalskalierten Items zu den folgenden acht Skalen zusammengefasst:

1. Körperliche Funktionsfähigkeit (Physical Functioning Index): Einschränkungen der Mobilität und von Tätigkeiten im Alltag (10 Items, 3- stufig skaliert)
2. Körperliche Rollenfunktion (Role-Physical Index): Erfüllung von Aufgaben und

Anforderungen des Alltags, z.B. konnte die befragte Person nicht so lange wie üblich tätig sein oder hat weniger geschafft als sie sich vorgenommen hatte (4 Items, dichotom als ja/nein-Frage)

3. Schmerz (Body Pain Index): (2 Items, 5 bzw. 6-stufig skaliert)
4. Allgemeine Gesundheitswahrnehmung (General Health Perceptions Index):
Einschätzung der persönlichen Gesundheit (5 Items, 5-stufig)
⇒ Diese ersten vier Skalen können zu einer „körperlichen Summenskala“ zusammengefasst werden.
5. Vitalität (Vitality Index): Einschätzung der persönlichen Energie, Erschöpfung und Müdigkeit (4 Items, 6-stufig)
6. Soziale Funktionsfähigkeit (Social Functioning Index): Stärke der Beeinträchtigung sozialer Kontakte und die Häufigkeit ihrer Einschränkung (2 Items, 5-stufig)
7. Emotionale Rollenfunktion (Role-Emotional Index): Schwierigkeiten bei der Erledigung von Alltagsanforderungen aufgrund psychischer Probleme (3 Items, 6-stufig)
8. Psychisches Wohlbefinden (Mental Health Index): Häufigkeit bestimmter Emotionen wie Nervosität, Gelassenheit und Depressivität (5 Items, 6-stufig)
⇒ Die letzten vier Skalen können zu einer „psychischen Summenskala“ zusammengefasst werden.

Die Fragen der Einzelitems beziehen sich jeweils auf die vergangenen vier Wochen.

Die Auswertung erfolgt über die Addition der angekreuzten Itembeantwortungen pro Skala, für einige Skalen müssen hierbei spezielle Gewichtungen vorgenommen werden. Fehlen in einer Skala weniger als 50% der Items, so ist diese durch Ersetzung eines Mittelwertes noch auswertbar. Für die Auswertung des SF-36 Health Survey existiert ein computerisiertes Auswertungsprogramm, das sowohl die Zusammenfassung der Skalen als auch deren Addition bzw. Gewichtung ausführt. Alle Skalen des SF-36 werden dann in Werte zwischen 0 und 100 transformiert, wodurch zum einen ein Vergleich der Skalen untereinander, zum anderen Bewertungen zwischen verschiedenen Patientengruppen möglich wird [17, 21].

Da bei der vorliegenden Studie eine Bestimmung der Lebensqualität mit Hilfe des SF-36 lediglich postoperativ durchgeführt wurde, ist es notwendig sich zum Vergleich auf festgelegte Normwerte zu beziehen.

4. Ergebnisse

4.1 Deskriptive Analyse

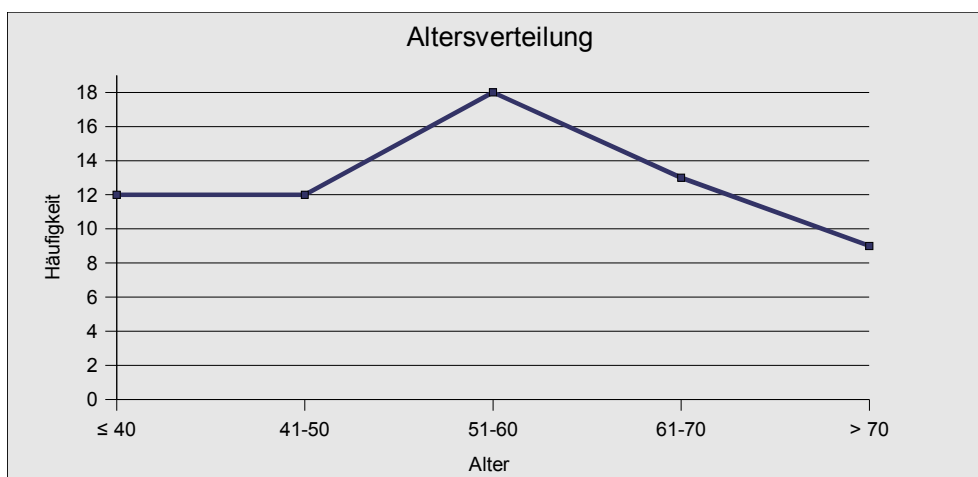
In diesem Abschnitt werden zunächst die Gruppen der demographischen (4.1.1), klinischen (4.1.2) und psychischen Variablen (4.1.3) jeweils getrennt untersucht. Eine Adjustierung des Alphafehlers fand nicht statt, insofern verstehen sich alle inferenzstatistischen Auswertungen letztlich deskriptiv.

4.1.1 Demographische Daten

In dem Untersuchungszeitraum von 1988 bis 2005 wurden insgesamt 64 Patienten mit NET als Primärtumor operiert und aufgrund des histopathologischen Befundes in die Studie eingeschlossen. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 54,09 Jahre. Der jüngste Patient war 15, der Älteste 83 Jahre alt. Die Altersverteilung stellt Abbildung 5 dar. Der Anteil der männlichen und weiblichen Patienten war mit jeweils 50% ausgeglichen vertreten (s. Tabelle 5). Zum Zeitpunkt der Datenerhebung waren bereits 16 Patienten (25%) verstorben und 1 Patient (1,6%) nicht mehr auffindbar. Die Verteilung der Blutgruppen innerhalb des Patientenkollektivs entsprach weitestgehend der Normalverteilung in der Bevölkerung, mit 37% Blutgruppe A, 35% Blutgruppe 0, 9% Blutgruppe B und 4% Blutgruppe AB. Nikotin- und Alkoholkonsum konnte jeweils bei 24 Patienten ermittelt werden. Von den 64 Patienten waren 35 (54,69%) verheiratet, 6 (9,38%) waren ledig, jeweils 3 (4,69%) waren geschieden oder verwitwet und 17 (26,56%) haben zu dieser Frage keine Aussage gemacht (s. Abbildung 5). 86,4% der Patienten hatten Kinder. In der Familienanamnese gaben 26,56% (n=17) der 64 Patienten an, Tumorerkrankte in der Familie zu haben, 35,94% (n=23) der Patienten konnten dies verneinen und bei 37,5% (n=24) der Patienten ist dies unbekannt. Die Verteilung der beruflichen Stellungen der Patienten wird in Tabelle 4 wiedergegeben.

Beruf	Anzahl	Prozent
Arbeiter	6	9,38
Angestellte	18	28,13
Akademiker	8	12,5
Hausfrau	3	4,69
Selbstständig	7	10,94
Rentner	5	7,81
unbekannt	17	26,56
Gesamt	64	

Tabelle 4:
Berufliche Stellung der Patienten

Abbildung 5: Altersverteilung der Patienten zum Zeitpunkt der Datenerhebung

Männer	Frauen
32	32
50,00%	50,00%

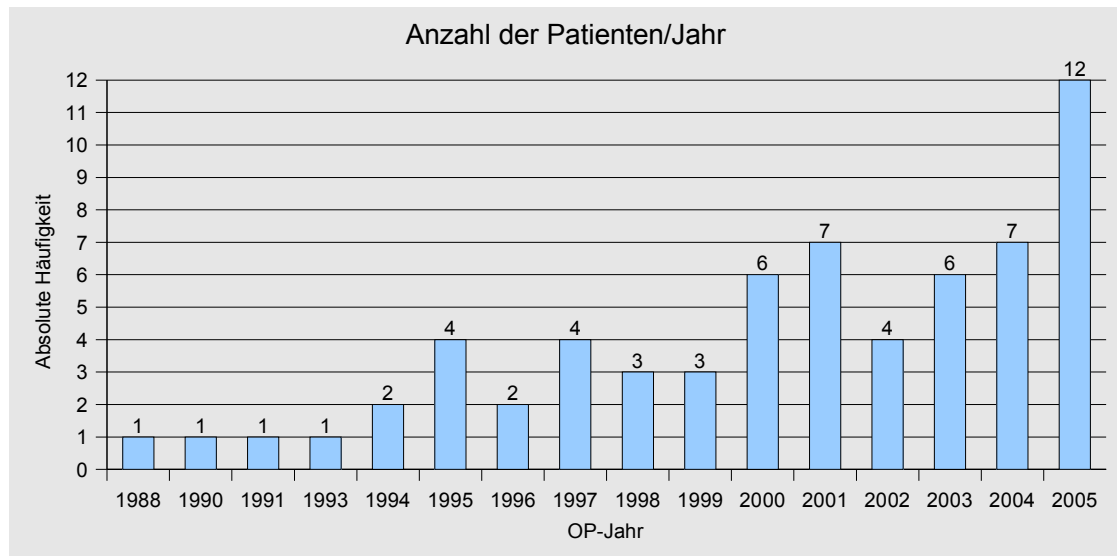
Tabelle 5:

Geschlechtsverteilung der Patienten zum Zeitpunkt der Datenerhebung

4.1.2 Klinische Daten

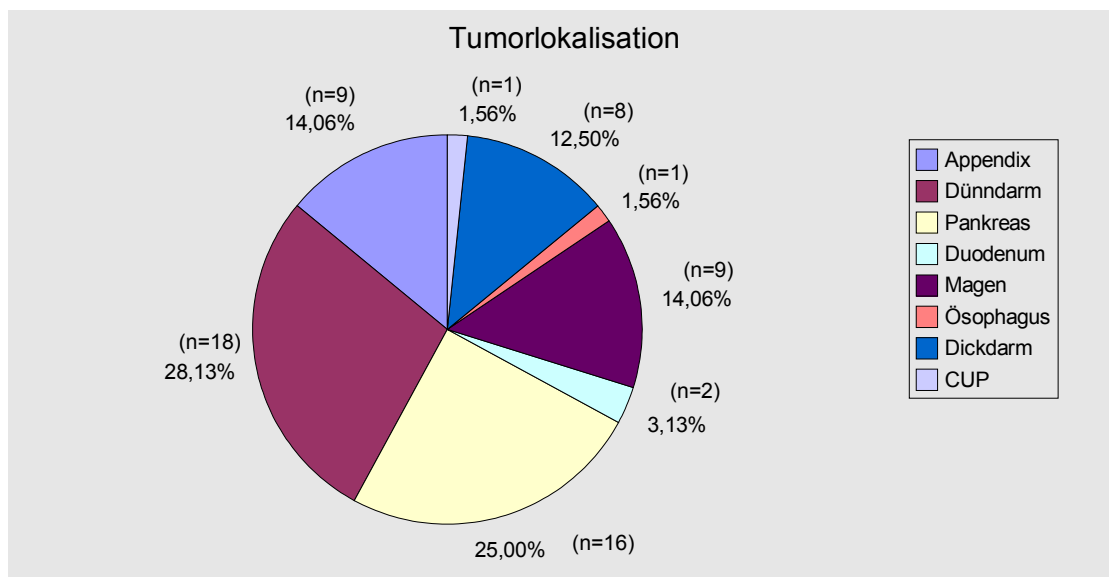
Die Aufenthaltsdauer der Patienten im Krankenhaus erstreckte sich von minimal 2 Tagen bis maximal 70 Tage. Der Mittelwert beträgt hierbei 20,03 Tage, der Median 18 Tage. Die Standardabweichung beläuft sich auf $s= 12,273$ Tage. Abbildung 6 zeigt die Anzahl der operierten Patienten in den verschiedenen Jahren. Zum Vergleich wurden die visceral-chirurgischen Operationen aus dem Jahr 2005 in der Klinik für Chirurgie des UK-SH ausgezählt. Es fanden 2326 visceral-chirurgische Operationen statt, hiervon wurden 12 (0,52%) Eingriffe an NET durchgeführt.

Abbildung 6: Anzahl der an NET operierten Patienten in der Klinik für Chirurgie des UK-SH Campus Lübeck pro Jahr



Lokalisation des Tumors

Abbildung 7: Verteilung der Tumorlokalisationen und ihre Häufigkeiten in dem Patientenkollektiv



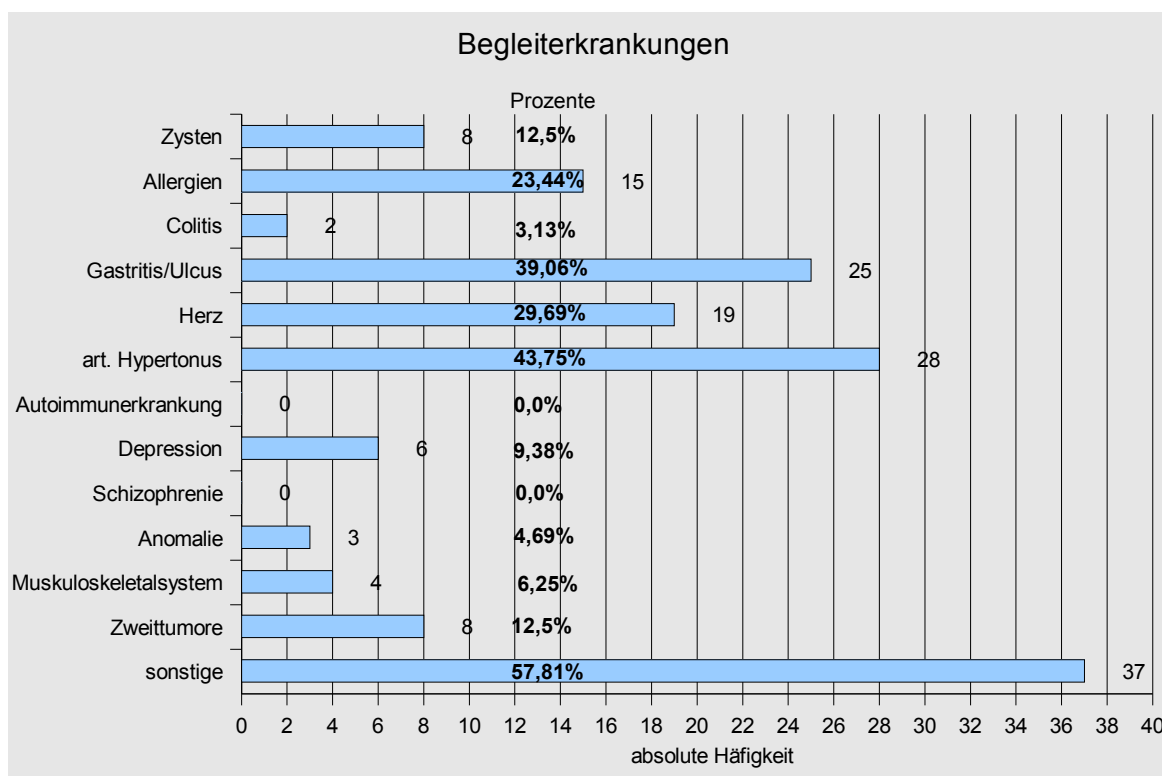
Die Verteilung der Tumorlokalisationen wird in Abbildung 7 dargestellt. Sie zeigt, dass der Dünndarm mit 28,13% (n=18) der Patienten am häufigsten betroffen war. Das Pankreas war bei 25% (n=16) der Patienten in dem Kollektiv betroffen und machte somit die zweit häufigste Lokalisation aus. In etwa gleicher Größenordnung sahen wir Tumore in Appendix, Magen und Dickdarm. Ösophagus und Duodenum kamen hingegen mit 1 bzw. 2 Patienten nur selten vor.

4.1.2.1 Präoperative Diagnostik

Begleiterkrankungen

Die Begleiterkrankungen der Patienten spiegeln in wesentlichen das Erkrankungsprofil in der Bundesrepublik Deutschland wieder [57]. Die mit Abstand häufigsten Erkrankungen waren der arterielle Hypertonus, Diabetes mellitus und die Gastritis. Abbildung 8 stellt die einzelnen Erkrankungen in ihrer Häufigkeit dar.

Abbildung 8: Art und Häufigkeit der Begleiterkrankungen im Patientenkollektiv



Zweitumore

Bei 12,5% (n=8) Patienten des Kollektivs wurde außerdem unabhängig vom neuroendokrinen Tumor das Auftreten eines Zweitumors beobachtet. Diese bildeten allerdings ein sehr heterogenes Bild. 2 Patientinnen hatten ein Uterus-Ca, die anderen Tumore traten jeweils nur einmal auf (s. Tabelle 6).

Tumor	Anzahl n	Prozent
CML	1	12,50%
Melanom	1	12,50%
Meningeom	1	13,00%
Sigma-Ca	1	13,00%
Uterus-Ca	2	26,00%
Prostata-Ca	1	13,00%
Nieren-Ca	1	13,00%
Gesamt	8	100,00%

Tabelle 6:
Art und Häufigkeit der Zweittumore
im Patientenkollektiv

Symptome

Bei 58 der 64 Patienten mit neuroendokrinen Tumoren zeigten sich vor Diagnosestellung folgende Symptome (s. Abb. 10):

39 Patienten suchten den Arzt wegen unterschiedlich stark ausgeprägter Schmerzen auf, von denen die meisten (16 Patienten) im Oberbauch lokalisiert waren (s. Abb. 9).

10 Patienten litten an Diarrhöe und 8 an Obstipation.

9 Patienten hatten eine Cholezystolithiasis und 3 hatten Gallenblasengrieß (Sludge).

9 Patienten zeigen eine klassische B-Symptomatik, 6 Patienten wurden durch rezidivierendes Asthma auffällig.

Bei einem Patient zeigte sich als Erstsymptom eine Hyperthyreose, bei 2 anderen eine Hypothyreose.

Nur in 4 Fällen wurde ein typisches Karzinoidsyndrom beschrieben.

6 Patienten hatten keine Symptomatik.

Abbildung 9: Das Symptom „Schmerz“ aufgeschlüsselt nach der Lokalisation

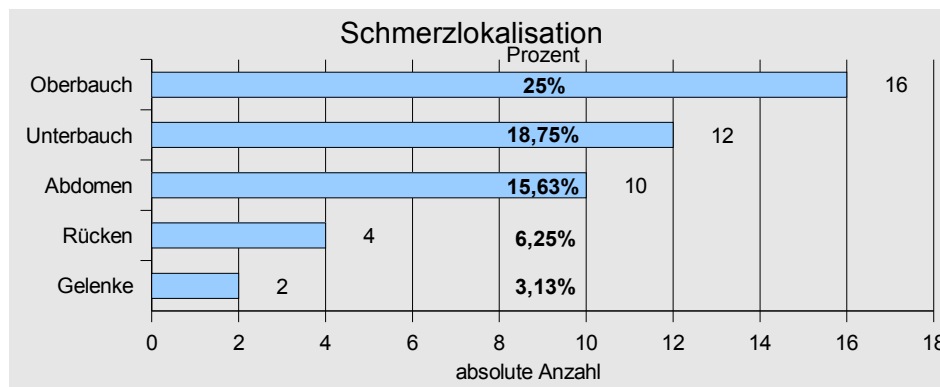
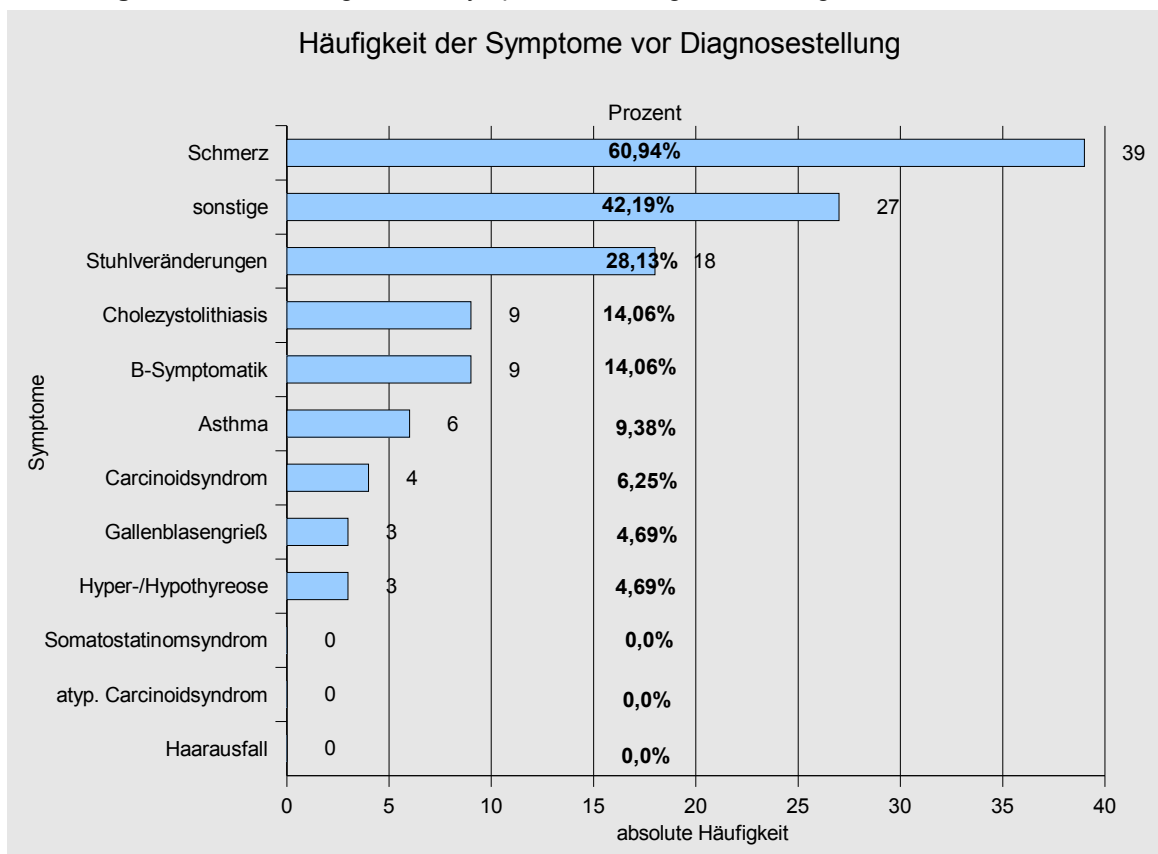
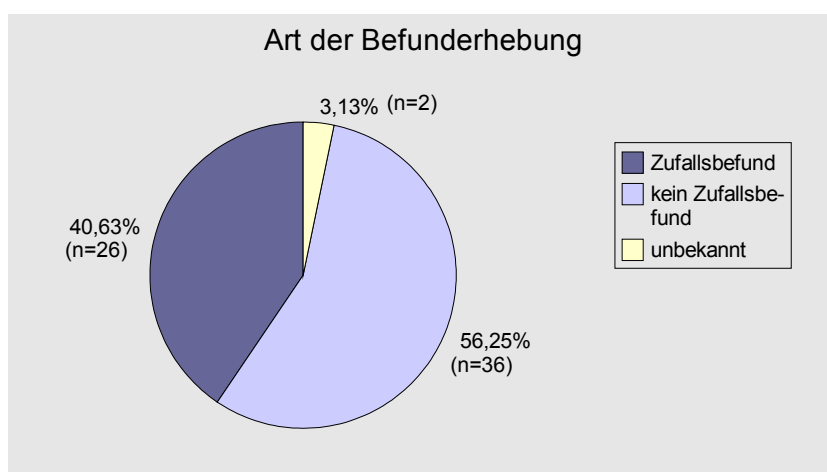


Abbildung 10: Art und Häufigkeit der Symptome vor Diagnosestellung im Patientenkollektiv

Die Symptombdauer bis zur Diagnosestellung lag bei den Patienten im Mittel bei 10,545 Monaten, sie war allerdings sehr unterschiedlich und reichte von 0 bis zu 72 Monaten.

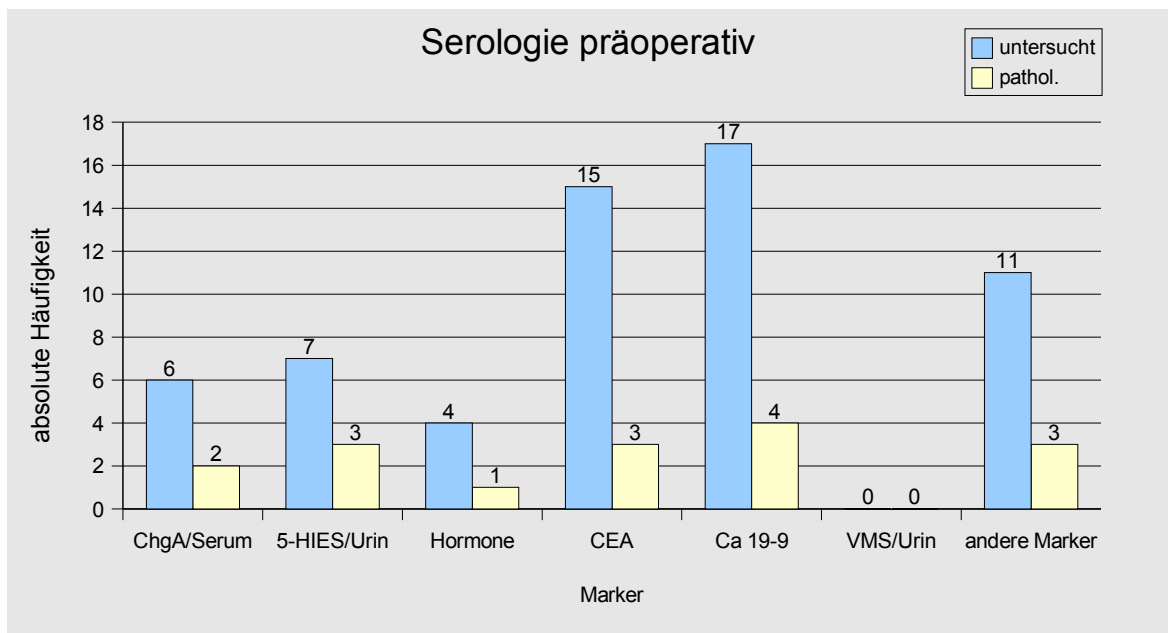
Abbildung 11: Art der Befunderhebung im Patientenkollektiv

Fast 41% (n=26) der Tumore wurden als Zufallsbefund beschrieben (s. Abb. 11). Als Zufallsbefund wurden alle Patienten definiert, die operiert wurden, ohne dass der Verdacht auf einen neuroendokrinen Tumor bestand.

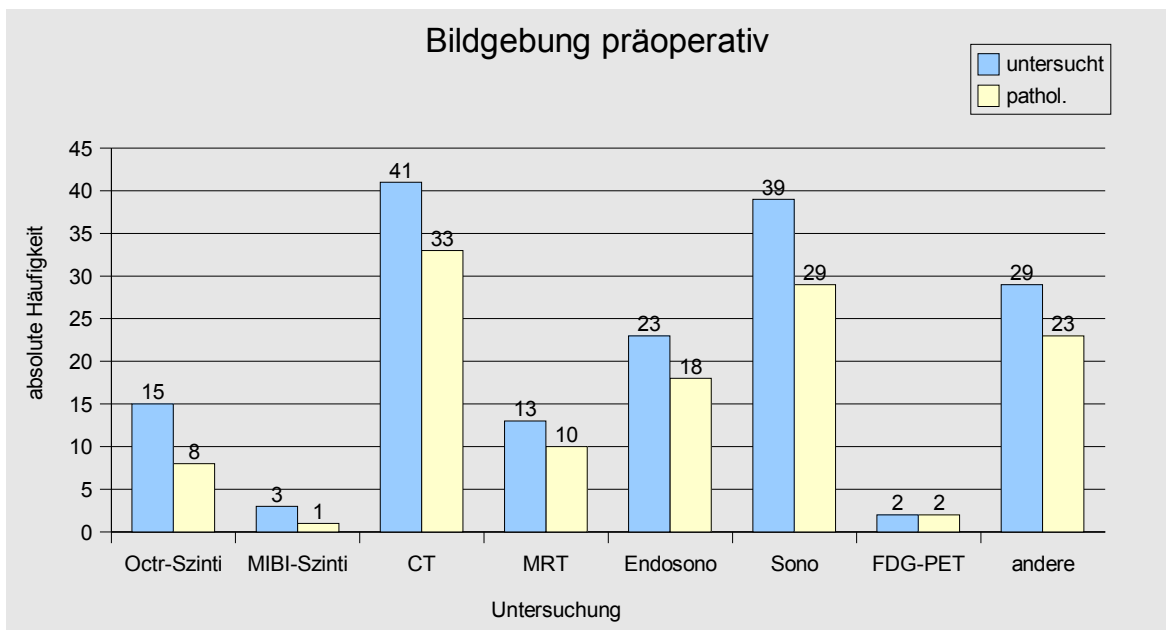
Präoperative Diagnostik

Bei fast 80% (n=51) der Patienten fiel die präoperative Diagnostik pathologisch aus. Bei 4 Patienten wurde keine Diagnostik durchgeführt und bei 8 Patienten war diese unauffällig. Als serologische Marker wurden am häufigsten CEA und Ca 19-9 bestimmt. Abbildung 12 zeigt wie häufig die einzelnen Marker bestimmt wurden und wie häufig sie pathologisch ausgefallen sind.

Abbildung 12: Art und Häufigkeit der präoperativ durchgeführten serologischen Diagnostik



Zur Lokalisationsdiagnostik wurden bei den meisten Patienten mit NET eine Ultraschalluntersuchung und eine Computertomographie durchgeführt. In den meisten Fällen konnte mit Ultraschall und CT weder die Tumorentität noch die Tumordignität mit ausreichender Sicherheit festgelegt werden. Die Schwierigkeiten bei der Einordnung der Tumoren führte dazu, dass bei den meisten Patienten eine Vielzahl weiterer Untersuchungen durchgeführt wurde (s. Abb. 13). Die häufigsten Untersuchungen, die unter „andere“ zusammenfallen, waren Gastroskopien und Koloskopien.

Abbildung 13: Art und Häufigkeit der präoperativ durchgeführten bildgebenden Diagnostik

Im Folgenden werden die durchgeführten diagnostischen Untersuchungen und ihre entsprechende Sensitivität tabellarisch dargestellt.

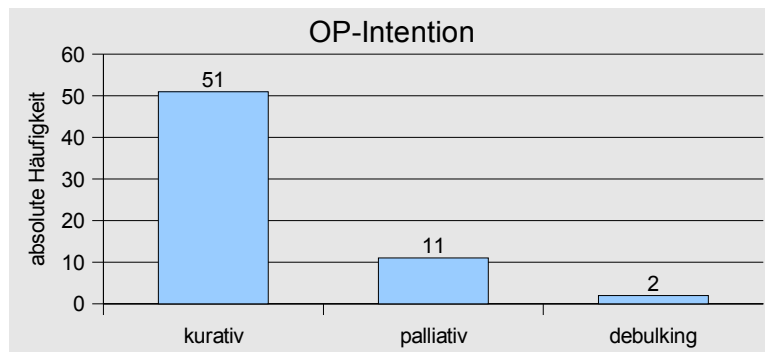
Diagnostik	n Unters.	n Erkrankte	Sensitivität
Serologie			
Chg A/Serum	6	2	33%
5-HIES/Urin	7	3	43%
Hormone	4	1	25%
CEA	15	3	20%
Ca 19-9	16	4	25%
Bildgebung			
CT	41	33	80%
MRT	13	10	77%
Endosono	23	18	78%
Sono	39	29	74%
Octr-Szinti	15	8	53%
MIBI-Szinti	3	1	33%
FDG-PET	2	2	100%

Tabelle 7: Sensitivität der durchgeführten diagnostischen Untersuchungen

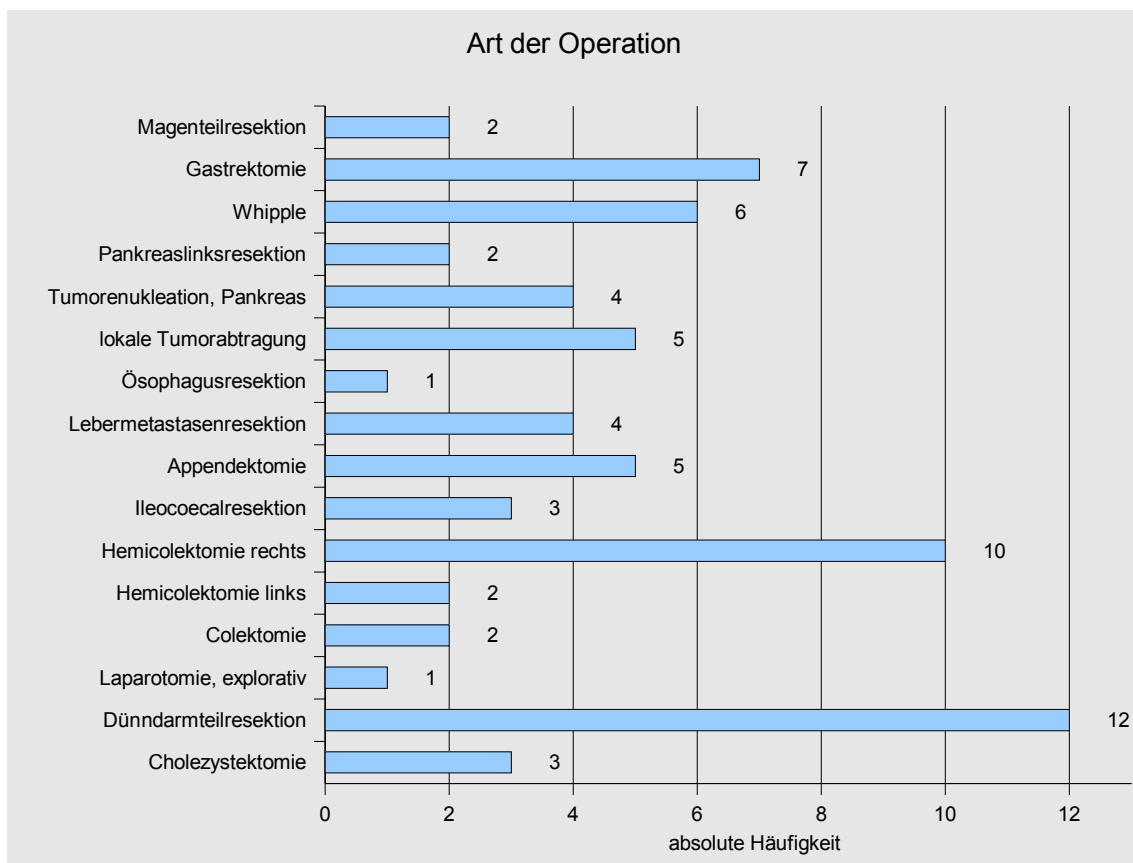
4.1.2.2 Operatives Vorgehen

Art der Operation

Alle 64 Patienten mit neuroendokrinem Tumor wurden operiert, davon 79,69% (n=51) der Patienten in kurativer und 20,31% (n=13) in palliativer Intention, wovon 3,13% (n=2) der Patienten mit der Absicht des Tumor-Debulking operiert wurden (s Abb. 14).

Abbildung 14: Häufigkeiten der OP-Intention im Patientenkollektiv

Von den 64 Patienten wurden 8 Patienten (12,5%) laparoskopisch operiert. 53 Operationen konnten elektiv durchgeführt werden, nur 11 der 64 Patienten mussten als Notfall (z.B. Ileus oder Blutung) behandelt werden. Die Art und Häufigkeit der durchgeführten Operationen zeigt Abbildung 15.

Abbildung 15: Art und Häufigkeit der durchgeführten Operationen im Patientenkollektiv

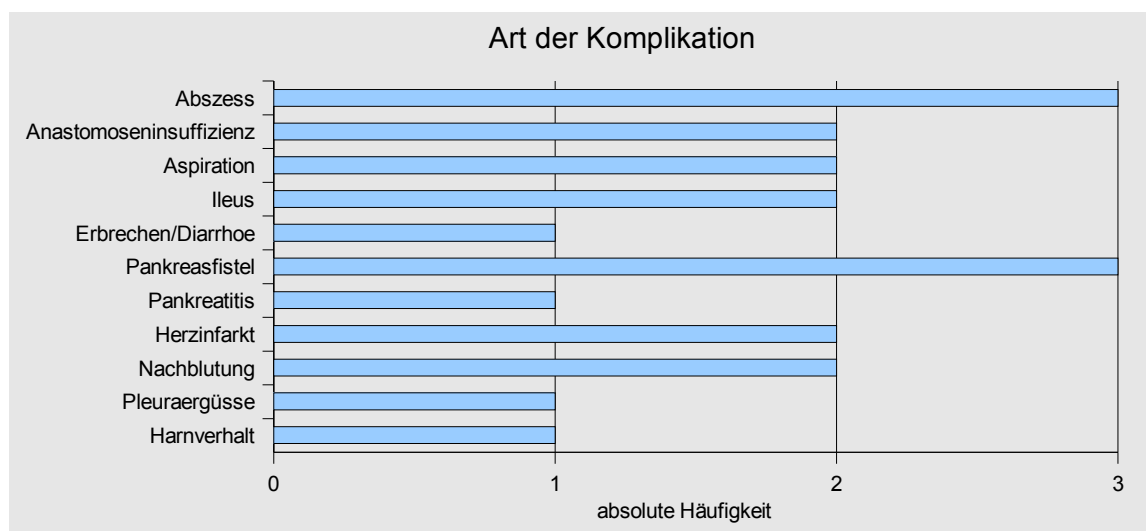
Für viele der Patienten war dies nicht der erste Aufenthalt in einer Klinik. Von den 64 Patienten waren 37 (57,81%) bereits vorher schon wegen anderer Beschwerden in einem Krankenhaus gewesen und 47 Patienten (73,44%) wurden vorher aus anderen Gründen

mindestens einmal operiert.

Perioperative Komplikationen

Bei 31,25% (n=20) der 64 Patienten kam es im Therapieverlauf zu perioperativen Komplikationen. Die häufigsten Komplikationen waren mit jeweils 4,69% (n=3) Fällen die Pankreasfistel und die Abszessbildung. In 7 Fällen erfolgte eine komplikationsbedingte weitere Operation. Bei 3 Patienten kam es durch den postoperativ gesicherten Befund eines NET zu einer geplanten Folgeoperation, im Sinne einer onkologischen Resektion. Die Häufigkeiten der Komplikationsarten zeigt Abbildung 16.

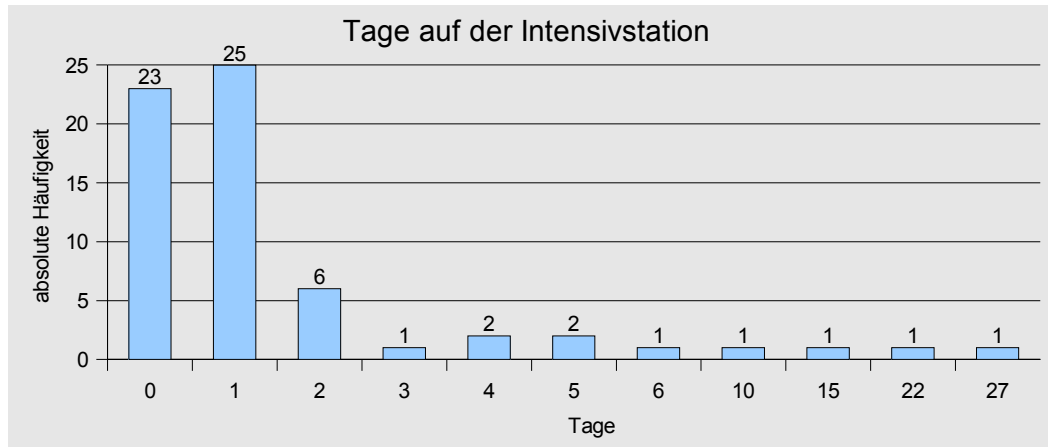
Abbildung 16: Art und Häufigkeit der postoperativen Komplikationen im Patientenkollektiv



Verweildauer auf der Intensivstation

Von den 64 operierten Patienten wurden 41 Patienten nach dem Eingriff auf der Intensivstation betreut, wobei die meisten einen Tag dort verbrachten. Die jeweilige Aufenthaltsdauer zeigt die Abbildung 17. Von den 64 Patienten konnten 61 Patienten (95,31%) nach der Operation entlassen oder verlegt werden. 3 Patienten (4,69%) verstarben noch während ihres Krankenhausaufenthaltes, an perioperativen Komplikationen, wie Herzinfarkt, Aspirationspneumonie und Nahtinsuffizienz nach Gastrektomie.

Abbildung 17: Postoperative Aufenthaltsdauer der Patienten auf der Intensivstation

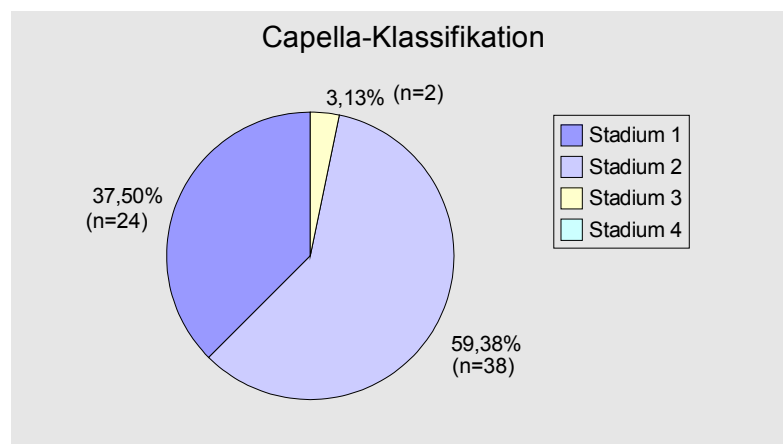


4.1.2.3 Klassifikation und Histopathologische Auswertung

Klassifikation

Die Analyse der Tumorstadien zeigte ein deutliches Übergewicht der Stadium 2-Tumoren im Sinne der Capella-Klassifikation, die mit 38 Patienten (59,38%) den größten Anteil ausmachten. Stadium 1 war mit 24 Patienten (37,5%) am zweit häufigsten vertreten. Stadium 3 kam hingegen mit 2 Patienten (3,13%) nur selten vor (s. Abb. 18). Stadium 4 konnte kein Patient (0,0%) zugeordnet werden.

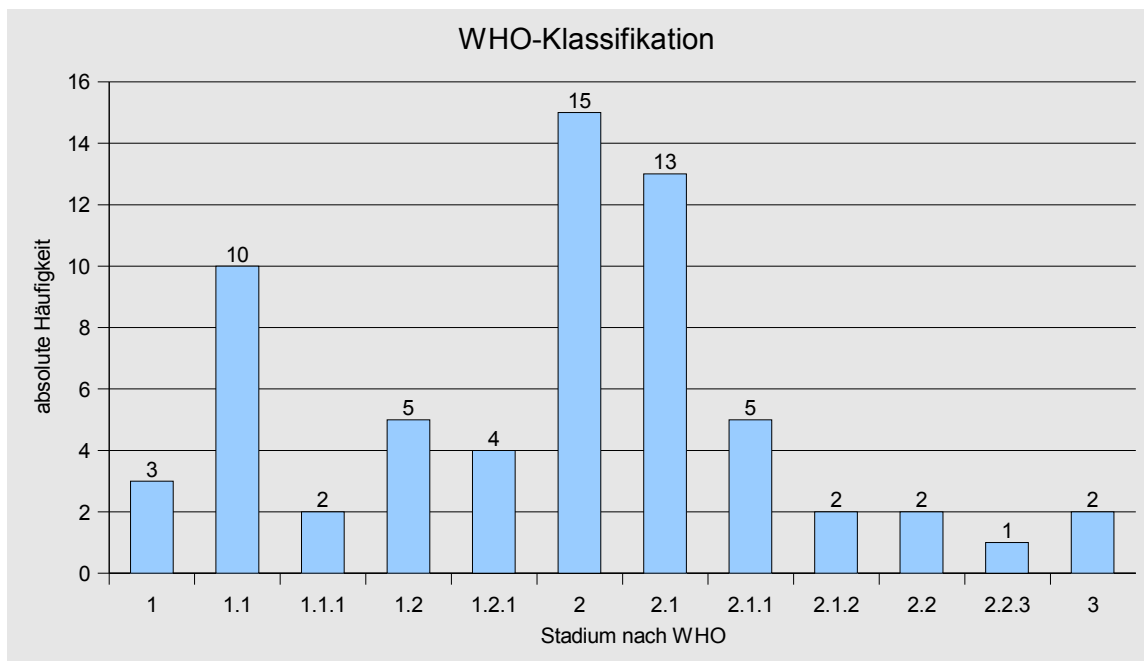
Abbildung 18: Relative Häufigkeiten der Capella-Stadien



Die Einteilung der Tumore nach der WHO-Klassifikation ergab das gleiche Bild. Da diese Klassifikation eine Erweiterung der Capella-Klassifikation darstellt, sind auch hier die Mehrzahl der Tumore in Stadium 2 zu finden. 60,9% (n=39) der 64 Tumore verteilten sich

auf das Stadium 2 und seine Untergruppen, wobei die Stadien 2 und 2.1 noch am häufigsten vertreten waren. 37,5% (n=24) der Tumore waren in Stadium 1 und seine Untergruppen einzuteilen, hierbei war das Stadium 1.1 am häufigsten, und 2 Tumore erfüllten die Kriterien für Stadium 3. Die Verteilung in die Untergruppen zeigt Abbildung 19.

Abbildung 19: Häufigkeit der Stadieneinteilung nach der WHO-Klassifikation



Grading

Die Häufigkeit der Differenzierungsgrade (Grading) verteilt sich wie folgt:

Im untersuchten Kollektiv fanden sich gut differenzierte Tumore (G1) am häufigsten. Sie wurden bei 38 Patienten (59,38%) beobachtet. Als Nächstes folgten die undifferenzierten Tumore (G3), die bei 9 Patienten (14,06%) beschrieben wurden, gefolgt von den mäßig differenzierten Tumoren (G2), die bei 2 Patienten (3,13%) gefunden wurden (s. Abb. 20). Bei 15 Patienten (23,44%) wurde kein Grading vorgenommen. Abbildung 21 zeigt die Verteilung der Differenzierungsgrade bei den verstorbenen Patienten.

Abbildung 20: Verteilung der Differenzierungsgrade der Tumore anhand des histopathologischen Befundes (n=64)

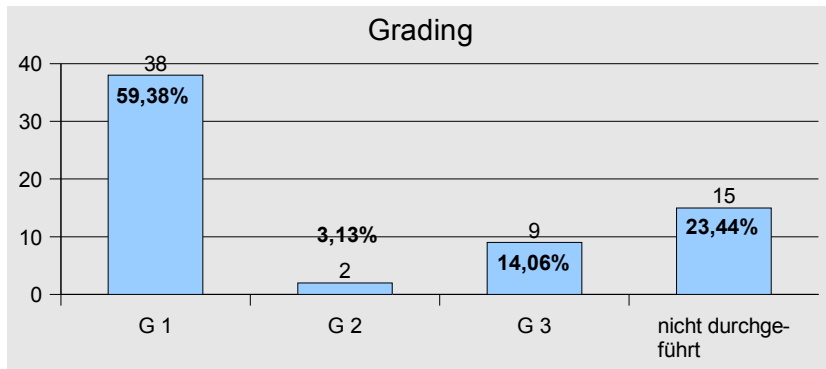
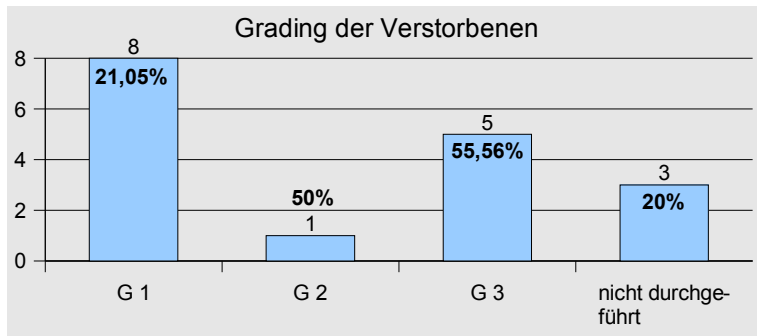
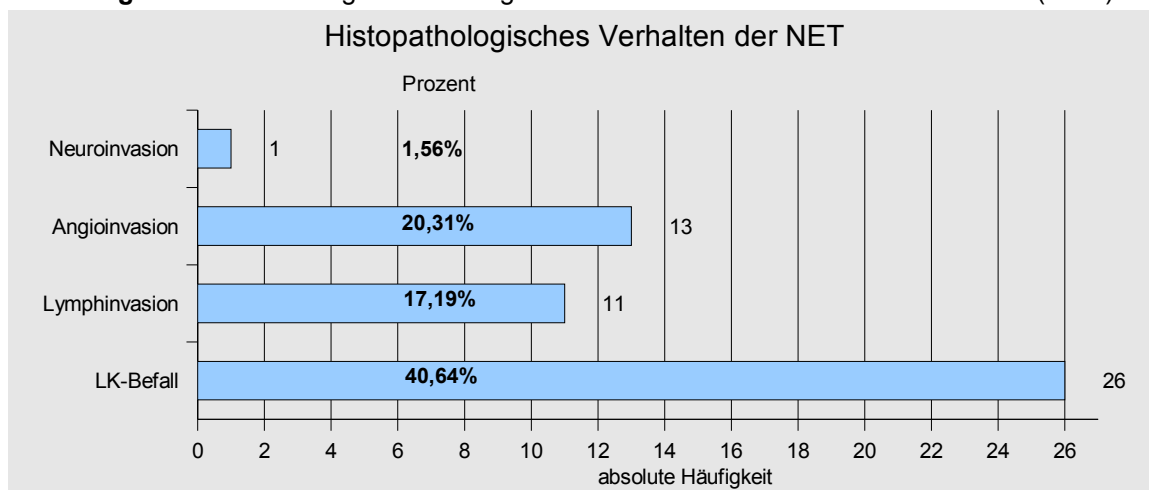


Abbildung 21: Verteilung der Differenzierungsgrade der Tumore bei den verstorbenen Patienten (n=17) und Mortalitätsrate in den einzelnen Differenzierungsgraden

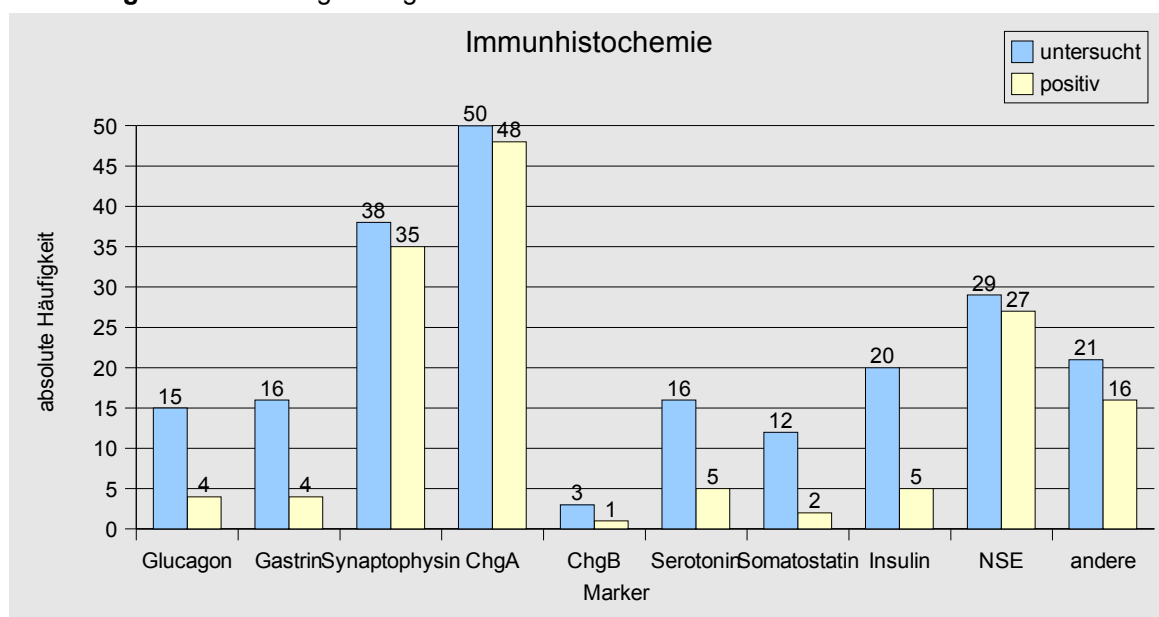


Folgende histopathologischen Befunde dienten der Beschreibung des biologischen Tumorverhaltens. Hierbei wurde auf invasives Wachstum der Tumore geachtet, insbesondere auf Neuroinvasion, Angioinvasion und Lymphinvasion. Zusätzlich wurde erhoben, ob Lymphknoten befallen wurden. Wie aus der Abbildung 22 ersichtlich, wurde ein Befall von Lymphknoten in 26 Fällen (40,6%) und somit am häufigsten beschrieben. Angioinvasion und Lymphinvasion waren nahezu gleich häufig vertreten mit jeweils 13 bzw. 11 Fällen. Neuroinvasion wurde nur in einem Fall nachgewiesen.

Abbildung 22: Art und Häufigkeit der Malignitätskriterien der NET im Patientenkollektiv (n=64)

Immunhistochemie

Eine immunhistochemische Untersuchung des Tumorgewebes fand in 82,81% (n=53) der Fälle statt. In den anderen Fällen wurde die Diagnose allein durch die mikroskopische Untersuchung des Pathologen gesichert. Es wurden nicht bei jedem Patienten alle immunhistochemischen Marker bestimmt, so dass es jeweils einen großen Anteil an nicht bestimmten Markern gibt. Die jeweiligen Häufigkeiten der Befunde sind Abbildung 23 zu entnehmen.

Abbildung 23: Anwendungshäufigkeit immunhistochemischer Marker in Relation zur Positivität

Nur bei 28,1% (n=18) der Tumore wurde Ki-67% als Proliferationsindex bestimmt. Abbildung 24 zeigt die unterschiedlichen Ausprägungen in ihren Häufigkeiten. Da in vielen Fällen Ki-67% nicht bestimmt worden war, wurde außerdem die Mitoserate in HPF ausgewertet, die in 32 Fällen nicht angegeben war. Da die Mitoserate zum größten Teil nicht in absoluten Zahlen angegeben war, wurde der Wortlaut in den histopathologischen Befunden übernommen (s. Abb. 25).

Abbildung 24: Proliferationsindex Ki-67 in Prozent

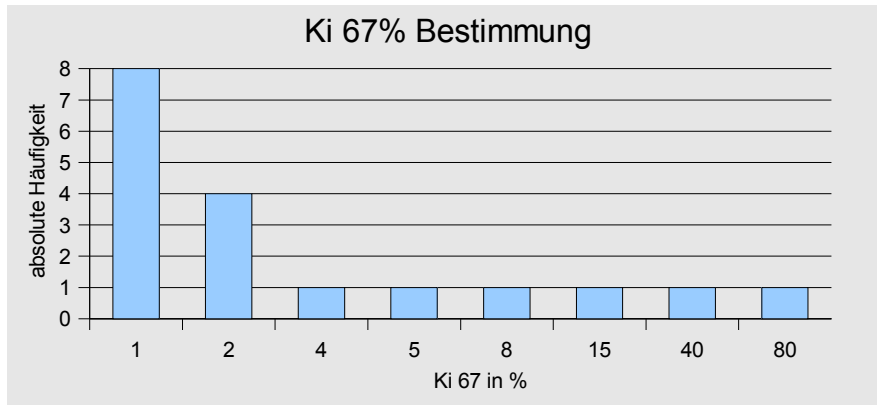
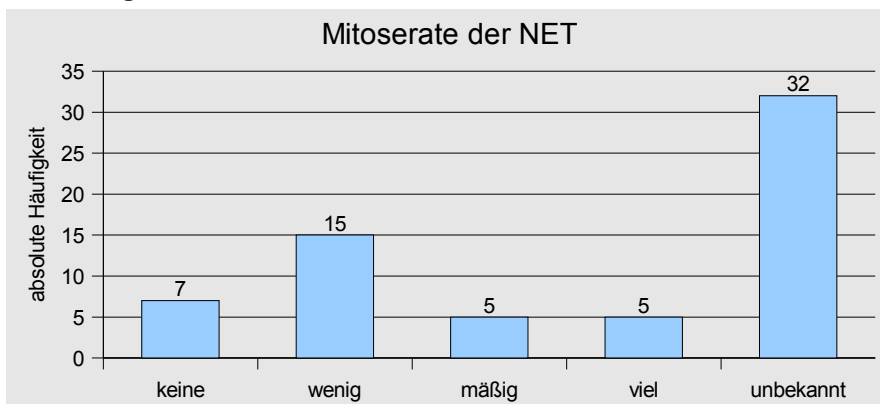


Abbildung 25: Mitoserate der NET in HPF



4.1.2.4 Metastasierung

Synchrone Metastasierung

Bei 50% der Patienten wurde eine synchrone Metastasierung festgestellt. Zur besseren Übersicht wurden die Metastasen nach ihrer Lokalisation aufgeschlüsselt (s. Abb. 26). Bei 26 Patienten und somit am häufigsten, fanden sich Metastasen in den Lymphknoten. Die Leber war bei 14 Patienten betroffen und in 3 Fällen wurden Metastasen im Peritoneum festgestellt. Metachrone Metastasen wurden wegen der großen Varianz des Beobachtungszeitraum, von 3 Monaten bis 17 Jahre, nicht ausgewertet.

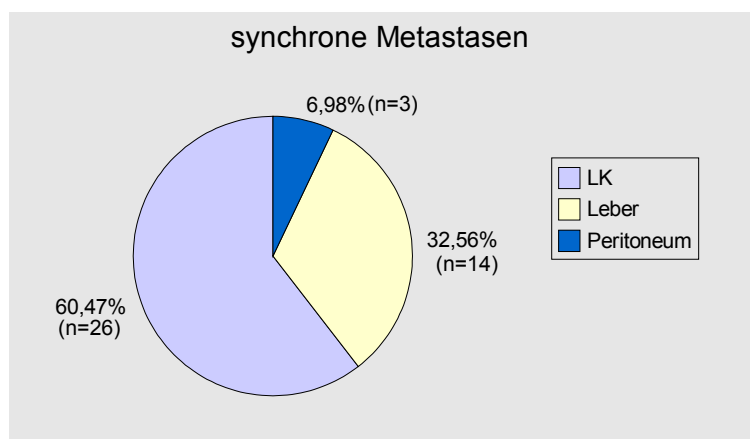


Abbildung 26:
Art und Häufigkeit der
synchrone Metastasierung im
Patientenkollektiv

Lymphknotenmetastasen

Capellastadium	Ges.Anzahl	Anzahl N+	Prozent N+
1	24	7	29,20%
2	38	18	47,40%
3	2	1	50,00%
gesamt	64	26	40,63%

Tabelle 8:
Lymphknotenbefall in
Abhängigkeit vom
Capella-Stadium

Insgesamt konnte bei 40,36% der 64 Patienten (n = 26) ein synchroner Lymphknotenbefall nachgewiesen werden. Wie aus Tabelle 8 ersichtlich, war die stärkste Lymphknotenmetastasierung mit 50% im Capella-Stadium 3 zu finden, gefolgt von Capella-Stadium 2 mit 47,4%.

Lebermetastasen

21,88% (n=14) der 64 Patienten hatten synchrone Lebermetastasen. Diese fanden sich bei einem Patienten im rechten Leberlappen und bei einem im linken Leberlappen. Bei 7 Patienten kamen die Metastasen sowohl im rechten als auch im linken Leberlappen vor. In 3 Fällen war die Leber diffus metastasiert und in 2 Fällen gab es keine näheren Angaben zu der Lokalisation. Zur besseren Darstellung werden die Metastasen in 3 Typen eingeteilt. Typ I entspricht einem singulären Auftreten von Metastasen, im Typ II treten sie multipel auf oder betreffen beide Leberlappen und im Typ III sind die Metastasen diffus vorhanden (s. Abb. 27).

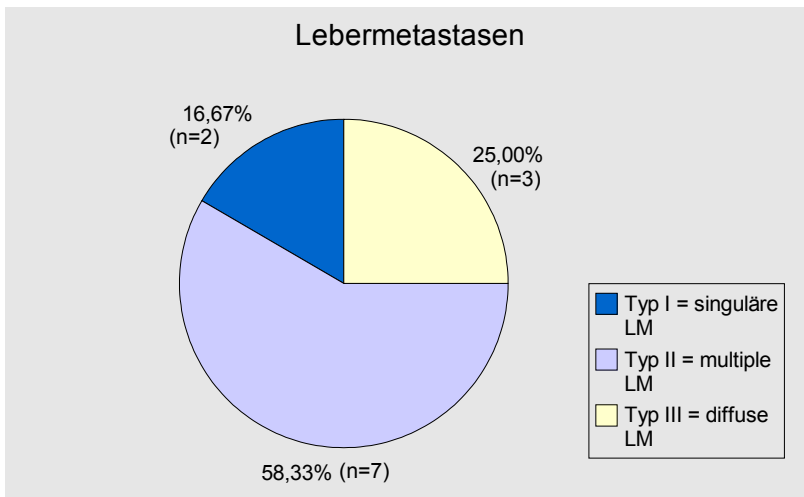


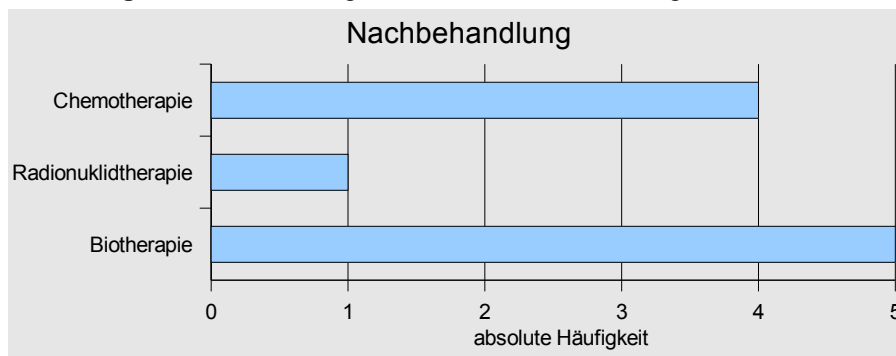
Abbildung 27:
Typen der synchronen
Lebermetastasen

4.1.2.5 Nachsorge und Überlebenszeit (ÜLZ)

Folgetherapie

Bei 56 Patienten (87,5%) wurde keine Nachbehandlung durchgeführt. Bei einem Patienten ist nicht bekannt, ob diese wirklich durchgeführt wurde, somit wurde dieser Fall in der Auswertung nicht berücksichtigt. Abbildung 28 zeigt die durchgeführten Behandlungen nach der Operation bei den 7 Patienten (10,9%). Die Chemotherapien wurden dreimal palliativ und einmal neoadjuvant durchgeführt.

Abbildung 28: Art und Häufigkeiten der Nachbehandlungen von 7 Patienten mit NET



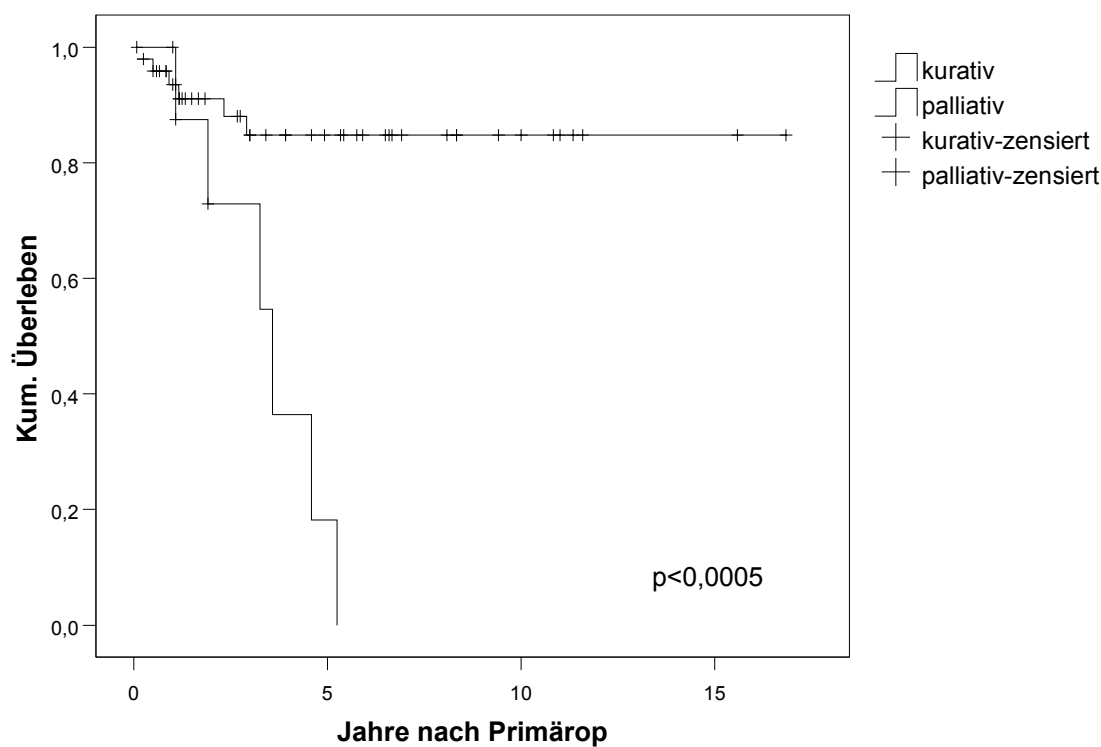
Überlebenszeit / Mortalitätsrate

Die Mortalität kann auch bei metastasiertem Stadium eines neuroendokrinen Tumors im Verlauf sehr variabel sein. Sie lag in diesem Kollektiv mit insgesamt 17 Todesfällen bei 26,56%.

Betrachtet man die statistisch geschätzte Überlebensrate (ÜLR) nach Kaplan-Meier so zeigt sich, dass im eigenen Outcome die 3-Jahres-ÜLR bei 84% und die 5-Jahres-ÜLR bei 75% lag.

Eine weitere Differenzierung im Sinne von kurativ vs. palliativ zeigt einen höchst signifikanten Abfall der medianen Überlebenszeit auf 43 Monate bei Patienten mit palliativer Therapieintention (s. Abb. 29 und Tabelle 9).

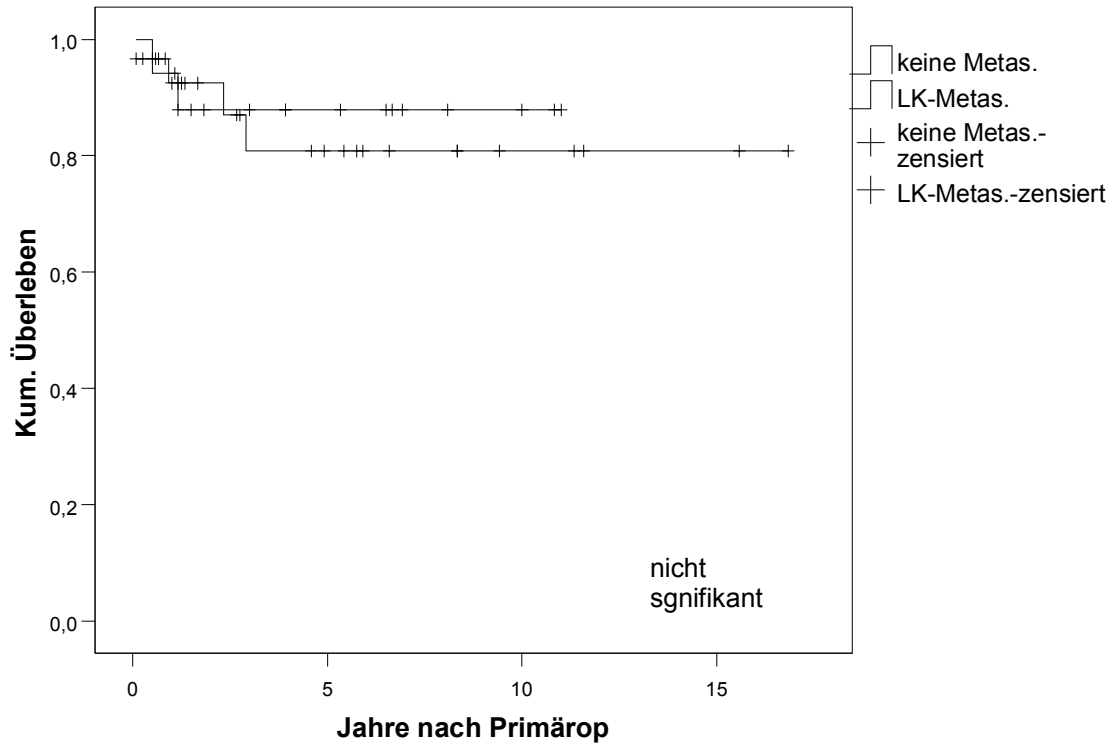
Abbildung 29: ÜLZ nach Kaplan-Meier, kurativ vs. palliativ



	3-Jahres-ÜLR	5-Jahres-ÜLR	mediane Überlebenszeit
gesamt	84,00%	75,00%	keine Angabe möglich, da mehr als 50% noch leben
kurativ	87,00%	87,00%	
palliativ	73,00%	18,00%	43 Monate

Tabelle 9: Überlebenszeitschätzung nach Kaplan-Meier, kurativ vs. palliativ

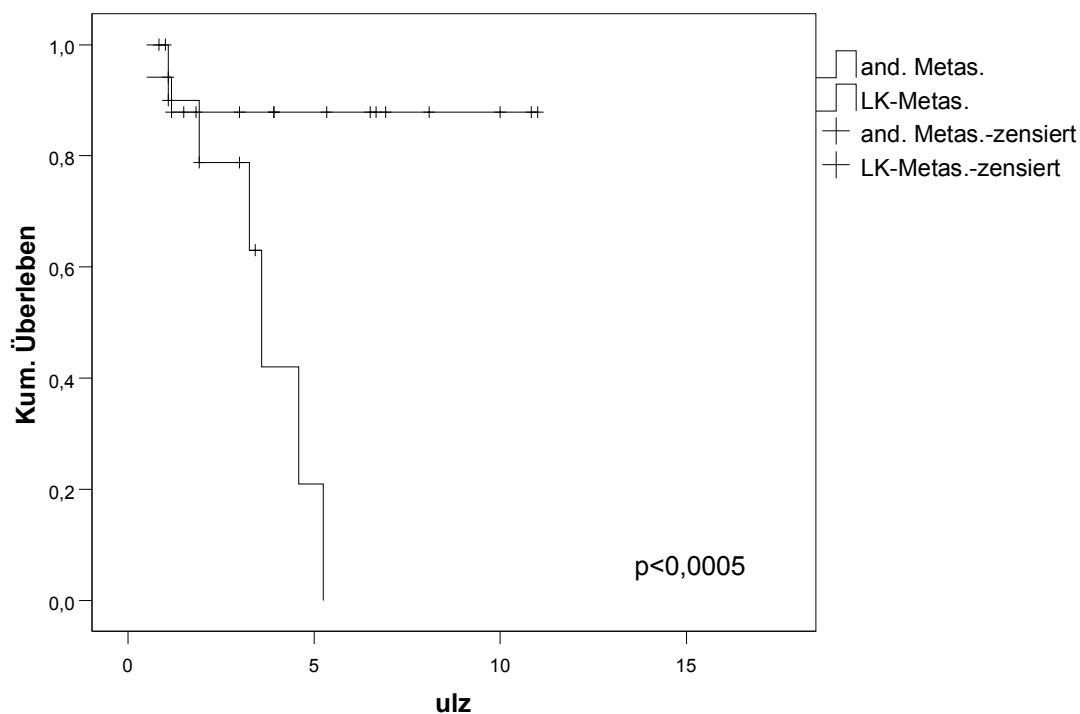
Abbildung 30: ÜLZ nach Kaplan-Meier, LK-Metastasen vs. keine Metastasen



	n	5-J.-ÜLR	10-J.-ÜLR	Mediane ÜLZ
LK	17	88,00%	88,00%	keine Ang. möglich
keine	29	81,00%	81,00%	keine Ang. möglich

log-rank-Test: nicht signifikant

Tabelle 10: Überlebenszeitschätzung nach Kaplan-Meier, LK-Metastasen vs. keine Metastasen

Abbildung 31: ÜLZ nach Kaplan-Meier, LK-Metastasen vs. andere Metastasen

	n	5-J.-ÜLR	10-J.-ÜLR	Mediane ÜLZ
LK	17	88,00%	88,00%	keine Ang. möglich
andere	12	21,00%	0,00%	43 Monate

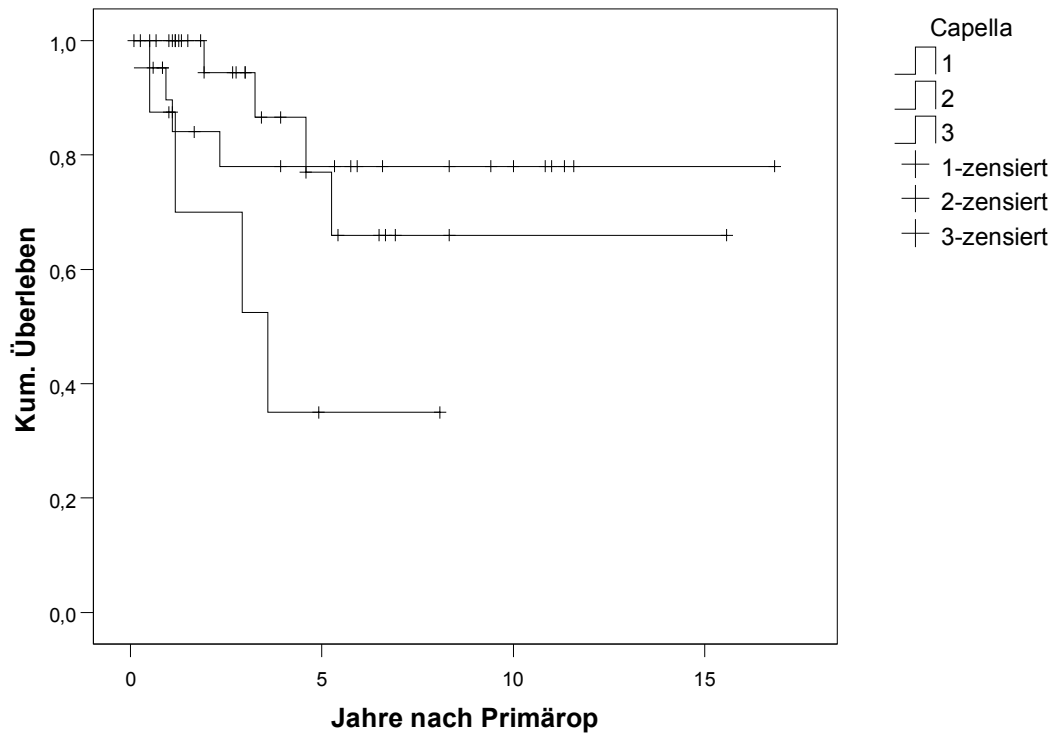
log-rank-Test: $p = 0,005$

Tabelle 11: Überlebenszeitschätzung nach Kaplan-Meier, LK-Metastasen vs. andere Metastasen

Die Differenzierung von Tumoren mit LK-Metastasen vs. keine Metastasen zeigte keinen Abfall der Überlebenszeit (s. Tabelle 10 und Abb. 30).

Eine Differenzierung von Tumoren mit LK-Metastasen vs. andere Metastasen, im Sinne von Fernmetastasen zeigt ebenfalls einen höchst signifikanten Abfall der medianen Überlebenszeit auf 43 Monate bei Patienten mit Fernmetastasen (s. Abb. 31 und Tabelle 11).

Abbildung 32: ÜLZ nach Kaplan-Meier, Capella-Stadien



Capella	n	5-J.-ÜLR	10-J.-ÜLR	Med. ÜLZ
1	21	78,00%	78,00%	keine Ang. möglich
2	30	77,00%	66,00%	keine Ang. möglich
3	8	35,00%	keine Ang. möglich	43 Mon.

Tabelle 12: Überlebenszeitschätzung nach Kaplan-Meier, Capella-Stadien

Stadium 2 gegen 3 ist signifikant mit $p=0,026$

Die Differenzierung der Tumore nach Capella-Stadien zeigt keinen signifikanten Unterschied der Überlebenszeit zwischen Stadium 1 und 2, jedoch einen signifikanten Abfall der Überlebenszeit bei Stadium 3 (s. Abb. 32 und Tabelle 12).

4.1.3 Zur psychischen Verfassung und Lebensqualität

Statistische Auswertung der Fragebögen

Um ein umfassendes Bild der subjektiven Gesundheit und der krankheitsspezifischen postoperativen Lebensqualität der Patienten mit neuroendokrinen Tumoren zu erhalten, wurden die im folgenden dargestellten Fragebögen in dieser Studie verwendet.

Der komplette Fragebogensatz ist im Anhang wiedergegeben.

Zum einen sollte der aktuelle Zustand und der postoperative Verlauf der in dieser Untersuchung eingeschlossenen Patienten in Erfahrung gebracht werden. Zum anderen sollte bei dieser Arbeit die psychische Verfassung der Patienten und die peri- und postoperative Patientenzufriedenheit ermittelt werden.

Von den 47 beim letzten Follow-up noch lebenden Patienten mit neuroendokrinen Tumoren beantworteten 27 den Fragebogen postalisch oder direkt in der Sprechstunde. Dies entspricht einer Update-Quote von 57,45%. Die Erstbefragung fand im Mittel 59,9 Monate nach der Operation am NET statt, wobei der Zeitabstand mit 4 bis 179 Monaten sehr stark variierte.

Die Daten wurden auf Papier erhoben und in das Datenbanksystem Microsoft Excel[®] übertragen. Um Übertragungsfehler zu minimieren, wurden Gültigkeitsregeln erstellt, die die Eingabe inkonsistenter Daten verhindern.

4.1.3.1 HADS-D

Die Fragen des HADS-D lassen sich zu den Skalen „Angst“ und „Depressivität“ zusammenfassen (s.o.). Werte <7 werden auf jeder Subskala als unauffällig, von 8-10 als grenzwertig und Werte >11 als auffällig bezeichnet.

Bei insgesamt 4 HADS-Fragebögen waren je 1 Item einer Subskala nicht ausgefüllt. Diese Items wurden gemäß der Anleitung für die HADS durch den individuellen, gerundeten Mittelwert der jeweiligen Subskala ersetzt. Die T-Werte wurden in der entsprechenden Tabelle durch Nachschlagen bestimmt [59, 60].

Die Verteilung der Rohwerte auf den beiden HADS-Skalen zeigen Abbildung 33 und Abbildung 34.

Abbildung 33: Verteilung der HADS-D-Angst-Rohwerte

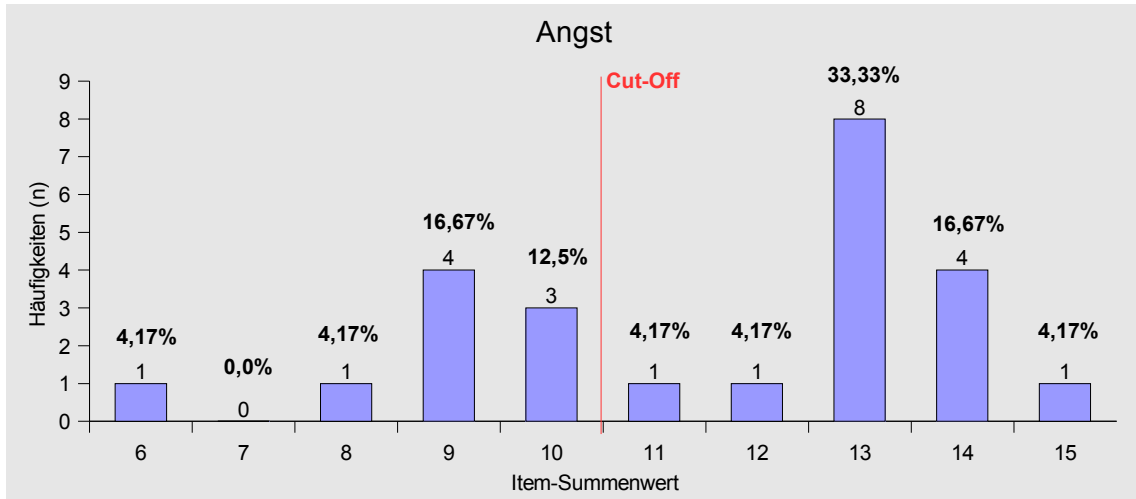
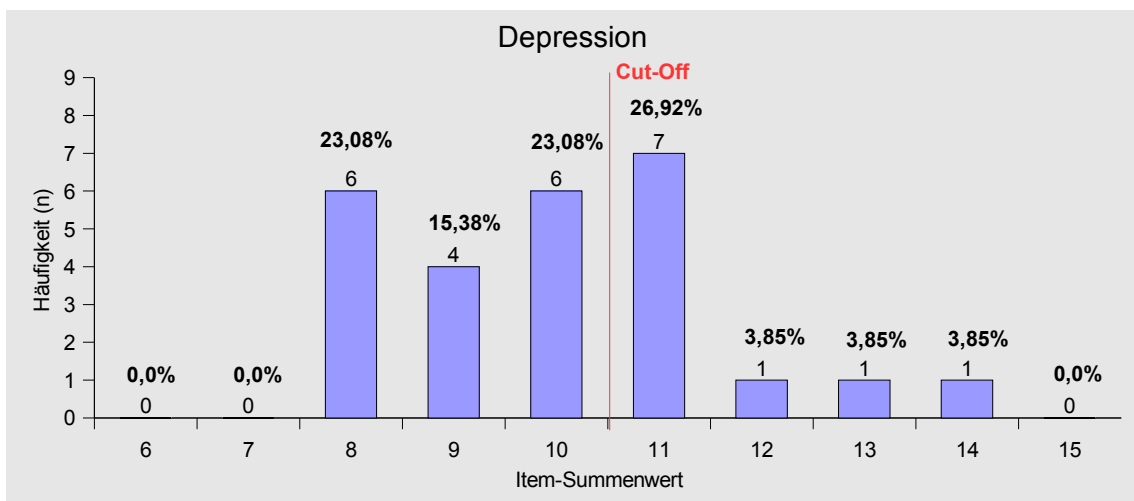


Abbildung 34: Verteilung der HADS-D-Depression-Rohwerte



Bei der Skala Angst überschreiten 62,5 % (15/24) und bei der Skala Depressivität überschreiten 76,9 % (20/26) der Patienten den jeweiligen Cut-Off-Wert und gelten demnach als psychisch auffällig. Es wurde jeweils der erste postoperativ ausgefüllte Fragebogen ausgewertet.

Die Ergebnisse der Fragebögen wurden weiterhin nach dem Gesichtspunkt eingeteilt, wie lange die erste Operation zurück liegt. Da dies in dem Kollektiv sehr stark variiert. Da sich der Beobachtungszeitraum bei einigen Patienten über mehrere Jahre hin erstreckt, haben diese Patienten den Fragebogen mehrfach ausgefüllt. Da es hier aber darum ging den Verlauf über die Jahre hinweg zu beurteilen, wurden alle ausgefüllten Fragebögen ausgewertet (s. Tabelle 13).

Zeit	Häufigkeit	Prozent
< 1 Jahr	7	17,9%
1-2 Jahre	14	35,9%
3-6 Jahre	10	25,6%
> 6 Jahre	8	20,5%
Gesamt	39	

Tabelle 13:
HADS-Ergebnis nach Jahren,
mindestens 1 Skala positiv (39
Fragebögen bei 27 Patienten)

4.1.3.2 SF-36

Der SF-36 umfasst acht Skalen (s.o.), wobei hohe Werte eine geringe Einschränkung in der jeweiligen Dimension, also eine geringe Einschränkung der Lebensqualität bedeuten. Je vier Skalen hiervon lassen sich zum einen zur Körperlichen zum anderen zur Psychischen Summenskala zusammenfassen.

Standard. Summenskala	eigene Werte				Normwerte für Normalbevölkerung			
	N	AM	SD	Min/Max	N	AM	SD	Min/Max
körperlich	19	45,01	12,08	22/61	2773	50,21	10,24	5,33/68,72
psychisch	19	49,08	11,06	23/64	2773	51,54	8,14	11,85/73,25

Standard. Summenskala	eigene Werte				Normwerte für Krebserkrankte			
	N	AM	SD	Min/Max	N	AM	SD	Min/Max
körperlich	19	45,01	12,08	22/61	57	45,28	10,22	15,33/58,04
psychisch	19	49,08	11,06	23/64	57	46,11	11,92	1,43/71,14

Tabelle 14: Ergebnisse des SF-36 im eigenen Patientengut und Vergleich mit Normwerten der Normalbevölkerung und Krebserkrankten
N: Patientenzahl, AM: Arithmetisches Mittel, SD: Standardabweichung, Min/Max: Minimum und Maximum

Ergebnisse

	körperliche Summenskala	psychische Summenskala
< 1 Jahr	43,67	48,1
1-3 Jahre	45,46	46,33
3-6 Jahre	39,42	47,24
> 6 Jahre	52,55	50,24

Tabelle 15: Ergebnisse des SF-36 nach Jahren
Zur einfacheren Darstellung ist hier nur das Arithmetische Mittel dargestellt.

Tabelle 15 zeigt, dass sowohl die psychische als auch die körperliche Verfassung der Patienten sich verbessert je länger die Operation zurück liegt. Bei Patienten, die vor 6 Jahren oder mehr operiert wurden, zeigen sich Werte wie bei der Normalbevölkerung. Die Werte der psychischen Summenskala normalisieren sich schneller als die der körperlichen.

5. Diskussion

Neuroendokrine Tumore (NET) sind eine seltene Tumorentität, die nur 0,5-1% aller malignen Tumore ausmachen und von dem diffusen, endokrinen Zellsystem ausgehen [5, 113]. Der Begriff umfasst eine heterogene Gruppe, die von langsam wachsenden Tumoren mit sehr guter Prognose bis zu dem entdifferenzierten neuroendokrinen Karzinom mit schlechter Prognose reicht. So kann bei mikroskopisch kleinem Primärtumor (z.B. Ileum-NET) bereits ein metastasiertes Tumorstadium vorliegen oder ein großer, verdrängend wachsender Tumor ohne histomorphologisch korrelierende Malignitätskriterien vorhanden sein.

Ziel dieser Arbeit war es, die Daten der Patienten mit neuroendokrinen Tumoren aus der Klinik für Chirurgie des UK-SH Campus Lübeck retrospektiv zu analysieren, und diese mit der aktuellen Literatur zu vergleichen. Zwischen 1988 und 2005 wurden 64 Patienten mit NET identifiziert, ihre Daten erfasst und ausgewertet. Des Weiteren wurden anhand dieser Arbeit mögliche Risikofaktoren sowie prognostisch relevante Parameter evaluiert.

Ein Vergleich der erfassten Daten mit der Literatur ist nur eingeschränkt möglich, da es zu den untersuchten Faktoren bislang keine repräsentativen Untersuchungen gibt.

5.1 Epidemiologie

Die Geschlechtsverteilung ist ausgeglichen und deckt sich mit den Angaben in der Literatur [89]. Bezüglich des Alters fand sich in der eigenen Stichprobe eine Normalverteilung mit einem mittleren Alter von 54 Jahren. Das durchschnittliche Alter in der eigenen Studie liegt somit unterhalb des in der Literatur angegebenen oberen Peak der Altersverteilung mit 65-75 Jahren [56, 104].

Fast 55% der Patienten waren verheiratet und 86,4% hatten Kinder. Diese Anteile decken sich unter Berücksichtigung der Altersverteilung weitestgehend mit denen in der Allgemeinbevölkerung, was den aus der Literatur bekannten demographischen Daten über die neuroendokrinen Tumore entspricht [89].

Die seit Mitte der Neunziger Jahre steigende Inzidenz für NET in der eigenen Klinik (siehe Abb. 6) ist wahrscheinlich zum einen auf die große Akzeptanz und häufigen Gebrauch moderner bildgebender Diagnostik und die Zentralisierung seltener und komplexer Tumorerkrankungen an spezialisierten Universitäten zurückzuführen. Zum anderen ist die histopathologische Aufarbeitung von Präparaten verbessert worden, so dass die Diagnose

eines neuroendokrinen Tumors häufiger postoperativ erfolgt als früher.

Die Verteilung der Tumorlokalisationen in der eigenen Untersuchung variiert deutlich zu denen in der Literatur. In der eigenen Untersuchung waren 28,13% der Tumore im Dünndarm lokalisiert, gefolgt vom Pankreas (25%). Appendix und Magen waren mit jeweils 14,06% gleich stark vertreten. In der Studie von Modlin et al. [89] wurde die größte Gruppe von neuroendokrinen Tumoren mit 43,9% im Appendix beschrieben, gefolgt vom Dickdarm mit 15,4% und dem Ileum mit 10,8%. In dieser Studie wurden 13.715 neuroendokrine Tumore ausgewertet, dementsprechend ist diese Studie hinsichtlich der Fallzahl als die repräsentativere Studie zu betrachten. An der Klinik für Chirurgie des UK-SH Campus Lübeck werden, im Vergleich zu anderen Kliniken, verhältnismäßig viele Pankreasoperationen und relativ wenige Appendektomien durchgeführt, sodass sich der Unterschied der Verteilung durch diese Selektionsbias erklären lässt.

Das Muster der Komorbiditäten entsprach dem altersentsprechenden Verteilungsprofil in Deutschland [57]. Von den 64 Patienten wurde bei 28 (43,8 %) ein arterieller Hypertonus diagnostiziert. Dies entspricht in etwa der allgemeinen Prävalenz in westlichen Industrieländern [57] in dem vorliegenden Durchschnittsalter. Auch bei den anderen erfassten Begleiterkrankungen ergab sich kein signifikantes Korrelat mit dem Vorliegen eines neuroendokrinen Tumors.

5.2 Präoperative Diagnostik (Serologie, Bildgebung)

Hinsichtlich der diagnostischen und therapeutischen Vorgehensweise gibt es erst seit 2004 Leitlinien von der „European Neuroendocrine Tumor Society“ (ENETS) zu den verschiedenen Tumorlokalisationen [103].

Aufgrund dessen erfolgte die Diagnostik in unserem Kollektiv oft ungenügend und nicht den Leitlinien entsprechend.

Von den durchgeführten serologischen Untersuchungen zeigten Chromogranin A im Serum und 5-HIES im Urin die höchste Sensitivität. Hierbei ist anzumerken, dass die Suche nach diesen spezifischen Markern in der Mehrzahl der Fälle nicht durchgeführt wurde.

Bei den bildgebenden Verfahren zeigten CT, MRT und die sonographischen Untersuchungsmethoden eine besonders gute Erkennungsrate. Die NET-spezifischen Untersuchungen, wie die Octreotid-Szintigraphie und die Mibi-Szintigraphie, wurden nur selten präoperativ durchgeführt, auch wenn die Diagnose NET präoperativ bekannt war. Dieses

liegt sicher in dem fehlenden Bewusstsein für NET und den fehlenden Leitlinien zur Diagnostik und deren standardisierte Durchführung. Die FDG-PET zeigte entgegen den Erwartungen eine sehr hohe Sensitivität. Da die Untersuchung bei lediglich 2 Patienten durchgeführt wurde, ist dieses Ergebnis als nicht repräsentativ zu betrachten.

Anhand dieser Studie kann zur Diagnostik abschließend keine wertende Aussage getroffen werden, da es sich um ein historisches Patientengut handelt und daher Untersuchungen wie die FDG-PET und Chromogranin A im Serum erst spät zur Verfügung standen.

Eine Verbesserung der präoperativen Diagnostik und eine spezifischere Anamnese könnten dazu beitragen, dass NET in Zukunft seltener als Zufallsbefunde diagnostiziert werden und dann präoperativ ein standardisiertes Staging erfahren.

5.3 Präoperative Symptomatik

37 von 64 Patienten gaben an, vor Diagnosestellung des NET mindestens einmal einen stationären Krankenhausaufenthalt gehabt zu haben. Zum einen waren es tumorabhängige Erkrankungen, zum anderen führten aber unspezifische, abdominelle Beschwerden zu Krankenhausaufenthalten, die retrospektiv als lang andauernde Tumorsymptomatik identifiziert wurden. In Einzelfällen wurde die Symptomatik über viele Jahre bis zu 2 Jahrzehnten dokumentiert. Die Sensibilität der Ärzte für diese Tumore muss weiter verstärkt werden, da die meisten Patienten sehr unspezifische Symptome zeigen und somit häufig eine jahrelange Odyssee von Arztbesuchen hinter sich haben oder sogar als psychosomatische Patienten deklariert werden.

5.4 Op-Arten / Postoperativer Verlauf / Komplikationen

Von den 64 Patienten wurden 8 elektiv bzw. früh-elektiv laparoskopisch operiert. Diese für heutige Verhältnisse eher niedrige Laparoskopierate beruht zum einen darauf, dass sich dieses Verfahren erst Anfang der Neunziger Jahre im Rahmen der laparoskopischen CHE etabliert hat und zum anderen darauf, dass viele der durchgeführten Operationen kein laparoskopisches Vorgehen zulassen.

Bei 11 weiteren Patienten wurde die Operation notfallmäßig durchgeführt, in den meisten Fällen bei akuter Appendizitis oder Ileus.

Abszess und Pankreasfistel waren mit je 3 Fällen (je 5%) im eigenen Kollektiv die häufigsten postoperativen Komplikationen. Diese erklärt sich durch die hohe Anzahl der durchgeführten Pankreasoperationen. Vergleichsmöglichkeiten zu postoperativen Kompli-

kationen bei Patienten mit NET liegen nicht vor.

5.5 WHO-Klassifikation

Die revidierte Klassifikation nach Capella et al, welche erstmals 1995 erschien und 2000 durch die WHO für die NET vom epithelialen Typ herausgegeben wurde, teilt die NEEPT (neuroendokrinen, enteropankreatischen Tumore) in 4 Gruppen ein und berücksichtigt die Tumorlokalisation, die Größe, die Hormonproduktion, das histologische Grading, den Proliferationsindex und Angioinvasion [25-28, 34, 71, 107]. Anhand des eigenen Patientenguts werden über einen Zeitraum von 18 Jahren die Capella-Klassifikation und die WHO-Klassifikation auf ihre Wertigkeit untersucht.

Die WHO-Klassifikation für neuroendokrine Tumore vom epithelialen Typ ist unter dem derzeitigen Kenntnisstand die umfassendste und derzeit gültige Klassifikation. Allerdings ist die Unterteilung in die vielen Untergruppen für den klinischen Alltag nicht praktikabel. Die Tatsache, dass im eigenen Patientengut das Stadium II am stärksten vertreten ist, welches zu einer guten Prognose führt, korreliert zu der hohen 5-JÜLR, die allgemein für NET beschrieben wird und im eigenen Patientenkollektiv wieder gefunden wird. Dieses kann aber auch ein Hinweis für fehlende Trennschärfe zwischen den Stadien I und II sein, da die hohe Metastasierungsrate im Stadium II langfristig für eine schlechte Prognose spricht. Die Lymphknotenmetastasierung zeigt in unserem Kollektiv keine signifikant schlechtere 5-Jahres-Überlebenszeit zu den Patienten ohne Metastasierung, was auf eine adäquate Lymphadenektomie zurückzuführen ist, welche standardmäßig bei der onkologischen Resektion durchgeführt wird. Patienten mit anderen Metastasenorten als Lymphknoten zeigen eine hochsignifikant schlechtere 5-Jahres-Überlebensrate. Bisher liegen keine Daten vor, die die verschiedenen Metastasierungswege, hämatogen versus lymphogen in NET, untersucht haben. Der Eindruck aus dem hier untersuchten Kollektiv ist, dass hochproliferativ aktive Tumore die Lymphstationen überspringen und primär nur hämatogen metastasieren.

Aufgrund der signifikant schlechteren Prognose bei hämatogener Metastasierung sollten Untersuchungen größerer Populationen zeigen, ob dieses Kollektiv von einer adjuvanten Therapie profitieren könnte.

Das histologische Grading scheint keine große Rolle zu spielen, da es bei dieser Art von Tumoren anscheinend zu ungenau ist und somit keine Prognose zulässt. Die meisten

Tumore wurden als G1 klassifiziert, welches einem hochdifferenzierten Tumor entspricht, der eine niedrige Malignität aufweist und somit eine gute Prognose hat. Als G2 wurden dagegen kaum Tumoren klassifiziert. Auf diese Tatsache wurde bereits reagiert:

Im April 2006 wurde ein Proposal von der ENETS-Konsensuskonferenz für eine TNM-Klassifikation für neuroendokrine Tumore veröffentlicht. Als wichtiger Prognose-Parameter wird hierbei das Ki-67 vorgeschlagen, welches somit das Grading bei NET ersetzen soll [101, 103] (siehe Tabelle 16).

Grading	Ki-67%
G1	≤2%
G2	3-20%
G3	>20%

Tabelle 16: ENETS-Konsensusvorschlag, das Grading durch das Ki-67% zu ersetzen

5.6 Lebensqualität / Depression

Zu der Frage ob NET gehäuft mit psychiatrischen Erkrankungen einhergehen, insbesondere der Depression, gibt es nur wenige wegweisende Artikel auf die Bezug genommen werden kann [49, 83, 121].

Um ein mögliches Korrelat zu identifizieren, wurden Patienten mit NET hinsichtlich ihrer psychischen Verfassung befragt.

Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung waren 17 Patienten verstorben. Von den 47 Überlebenden waren 27 bereit an dieser Studie teilzunehmen.

Anhand der Ergebnisse konnte belegt werden, dass sowohl Angst als auch Depressivität bei Patienten mit neuroendokrinen Tumor im Vergleich zu gesunden Probanden signifikant erhöht ist. Bei der Auswertung des HADS hatten 92,3% der Patienten mindestens eine positive Skala, sind also in dem Test psychisch auffällig. Dies lässt allerdings keine Diagnose zu, sollte aber Anlass für eine weitere psychiatrische Begutachtung sein. Die hohe Anzahl an Patienten mit auffälligen Werten sollte anregen Patienten mit neuroendokrinen Tumoren auf psychische Erkrankungen zu untersuchen.

In der Literatur variieren die Häufigkeitsangaben nach Studienpopulation und verwendeten Messinstrumenten zum Teil sehr stark. Van't Spijker et al. [127] fanden bei ihrer Metaanalyse für Depression Werte zwischen 0% und 46%, für Angst zwischen 0,9% und 49% und für emotionale Beeinträchtigung zwischen 5% und 50%. In einer anderen Übersichtsarbeit liegen die Angaben etwa zwischen 1,5% und 50% [87]. In einer deutschen Untersuchung an einer heterogenen Stichprobe von Patienten der stationären Akutversorgung fanden Härter et al. [52] Prävalenzraten von 24% für eine psychische Störung

(darunter 11% depressive Störungen, 17% Angststörungen).

Bei der Auswertung des SF-36 zeigte sich, dass die Lebensqualität der Patienten im Vergleich zur Normalbevölkerung deutlich eingeschränkt ist. Im Vergleich mit einer Normstichprobe mit Krebserkrankungen zeigt unser Kollektiv eine gleich stark eingeschränkte Lebensqualität.

Zur Zeit ist ein neuer Fragebogen (EORTC-QOLR) in der Entwicklung, der die Lebensqualität bei Patienten mit NET messen soll [107].

In dem dritten Teil des Fragebogens wurde vor allem nach Faktoren für NET gefragt, wie z. B. Nikotinabusus. Da es auch hierfür in der Literatur keine vergleichbaren Studien gibt, wurden die möglichen Faktoren durch klinische Erfahrung ausgewählt. Von den untersuchten Parametern konnte weder eine signifikante noch eine tendenzielle Erhöhung nachgewiesen werden, sodass auch in der eigenen Studie keine Faktoren für NET identifiziert wurden.

5.7 Langzeitverlauf

Bis heute ist die radikal chirurgische Intervention der einzige kurative Ansatz zur Behandlung neuroendokriner Tumoren des gastroenteropankreatischen Systems. Die medikamentösen Therapieansätze haben mit der Einführung von Somatostatinanaloga zwar viel versprechende Ergebnisse gezeigt, beschränken sich jedoch größtenteils auf die symptomatische Behandlung oder sind noch unzureichend wirksam [29, 37, 76]. Für die weitere Entwicklung kurativer Therapien muss das biologische Verhalten derartiger Tumoren weiter erforscht werden [97].

Die aus unserer Datenlage für alle Patienten nach der Methode von Kaplan und Meier geschätzte allgemeine 3-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit betrug 84%, die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit betrug 75%.

Im Vergleich der Patienten mit kurativem und palliativem Therapieansatz zeigte sich jedoch ein höchst signifikanter Abfall der 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit auf 18% ($p \leq 0,0005$) bei Patienten mit palliativem Ansatz. Ebenso zeigten Patienten mit Fernmetastasen einen höchst signifikanten Abfall der ÜLZ. Patienten mit Lymphknotenmetastasen hingegen, hatten keine signifikant verkürzte ÜLZ im Vergleich zu Patienten ohne Metastasen. Dies könnte auf die radikal chirurgische Lymphadenektomie zurückgeführt werden. Zum anderen stellt sich die Frage, ob nicht für alle Patienten mit Fernmetastasen eine adjuvante und/oder palliative Therapie angestrebt werden sollte.

Als Prognose-Kriterium ist die 5-JÜLR bei NET aufgrund der langen Überlebenszeit und dem niedrigen Altersdurchschnitt wohl ein zu kurz gewählter Zeitraum.

Demnach sollte über einen längeren Zeitraum von zum Beispiel 10-15 Jahren nachgedacht werden. Außerdem sind weitere Kriterien notwendig, um eine feinere Differenzierung zwischen den Stadien I und II durchführen zu können und damit zutreffender Aussagen zur Prognose stellen zu können.

In der Literatur sind nur wenige repräsentative Untersuchungen zu NET bekannt. Bei den meisten dieser Studien handelt es sich um Case-Reports oder Studien mit kleiner Fallzahl. Randomisierte Studien mit großen Fallzahlen liegen in der Literatur bislang nicht vor.

5.8 Methodendiskussion

Für NET gibt es kein allgemein anerkanntes standardisiertes Konzept hinsichtlich dem diagnostischen und therapeutischen Vorgehen. Zwar wurden nach dem Konsens der „European Neuroendocrine Tumor Society“ (ENETS) 2004 Leitlinien zu den verschiedenen Tumorlokalisationen und der dazugehörigen Vorgehensweise [103] herausgegeben, jedoch sind diese eher als Vorschlag und weniger als Goldstandard zu betrachten. Da diese Guidelines erst in den letzten Jahren veröffentlicht wurden, konnten sie für diese Studie methodisch keine Anwendung finden, da sich der Zeitraum dieser Untersuchung von 1988 bis 2005 erstreckt.

Hinsichtlich der Methodik ist anzumerken, dass es sich hierbei um eine primär retrospektive Arbeit handelt. Somit sind Nachteile wie Dokumentationsbias, Übertragungsfehler und unterschiedliche Vorgehensweisen bei der Erfassung der Daten bei den einzelnen Patienten mit diesem Studiendesign verbunden. Da jedoch die Inzidenz und Prävalenz neuroendokriner Tumore als gering zu bewerten ist, musste zur Erfassung einer adäquaten Patientenanzahl auf ein retrospektives Design zurückgegriffen werden. Trotz allem umfasste die eigene Untersuchung ein relativ kleines Kollektiv, so dass repräsentative Aussagen aus den gewonnenen Werten nicht getroffen werden können.

Das Patientenkollektiv umfasste zudem nur Patienten, bei denen eine chirurgische Intervention ausgewählt wurde. Patienten bei denen primär ein nichtchirurgischer und somit ein palliativer Therapieansatz gewählt wurde sind in dieser Untersuchung nicht berücksichtigt worden.

Da aus o.g. Gründen eine prospektive Datenerfassung nicht ausgewählt wurde, konnte auch eine Kontrollgruppe im Sinne einer Randomisierung nicht zum Vergleich hinzugezogen werden. Zudem konnten die gewonnenen Daten nicht oder nur eingeschränkt mit der Literatur verglichen werden, da sich keine weiteren Untersuchungen mit ähnlicher Thematik auffinden lassen.

Um eine möglichst repräsentative Patientenbefragung durchführen zu können, wurde in Zusammenarbeit mit dem Institut für Sozialmedizin des UK-SH Campus Lübeck ein Fragebogenschema zur prospektiven Datenerfassung erstellt, das zum einen validierte Score-Systeme wie den SF-36 und den HADS umfasste und zum anderen anhand eines selbst konzipierten Fragebogen komplettiert wurde. Hierdurch beabsichtigte man einerseits über den postoperativen Zustand der Patienten möglichst valide Aussagen treffen zu können, zum anderen die retrospektiven Dokumentationslücken zu ergänzen.

Aus der eigenen Studie geht hervor, dass die Inzidenz für NET, wie oben bereits erwähnt, in den letzten Jahren deutlich zunimmt, so dass größere Fallzahlen für zukünftige repräsentativere Untersuchungen zu erwarten sind. Auch eine Kooperation mit der Klinik für Innere Medizin im Sinne einer interdisziplinären Zusammenarbeit zur Vergrößerung des Patientenkollektivs und Planung randomisierter Studien sollte angestrebt werden.

6. Schlussfolgerung

Da Ergebnisse aus randomisierten Studien zu neuroendokrinen Tumoren hinsichtlich der Klassifikation, Diagnostik und Therapie sowie postoperativen Verlauf bislang nicht vorliegen, besteht weiterhin Diskussionsbedarf.

Sowohl die Seltenheit von NET als auch die häufig unspezifischen und langfristigen Verläufe auch im metastasierten Stadium sind Ursache für die schwierige Realisierung von prospektiven und randomisierten Studien.

Die eigenen Ergebnisse dieser Arbeit belegen, dass aus der aktuellen Literatur und anhand retrospektiver Daten Aussagen über die oben genannten Parameter nur eingeschränkt möglich sind und bis zum Vorliegen prospektiver Studien weiter kritisch betrachtet werden müssen.

Trotz der eingeschränkten methodischen Aussagekraft zeigte sich, dass die WHO-Klassifikation eine umfassende und adäquate Einteilungsform für NET darstellt. Neuere Systeme wie die TNM-Klassifikation müssen sich in ihrer klinischen Anwendbarkeit und prognostischen Aussagekraft erst bewähren.

Hinsichtlich der Epidemiologie, Ätiologie und Prognose konnte die Literaturdatenlage weitgehend bestätigt werden. Da es sich hierbei jedoch um eine sehr variable und inhomogene Entität handelt, sollten auch diese Parameter spezifischer analysiert werden.

Die Tatsache dass NET-Patienten eine sehr unspezifische Symptomatik aufweisen, sollte Anlass geben diese Erkrankung als Differentialdiagnose interdisziplinär häufiger in Erwägung zu ziehen, um eine rechtzeitige und gezielte Diagnose zu gewährleisten.

Interessant ist die Beobachtung, dass eine Vielzahl der NET-operierten Patienten im postoperativen Verlauf eine Tendenz zu Depression und Angst zeigen.

Die eigenen Ergebnisse zeigen, dass randomisierte Studien zur genaueren Untersuchung von NET dringend erforderlich sind, um den Erkrankungsverlauf besser einschätzen zu können und Diagnostik-, Therapie- und Klassifikationsschemata zu standardisieren. Hierzu sind zentrale NET-Register notwendig, wobei diese Arbeit die Basis eines solchen darstellt.

7. Zusammenfassung

Neuroendokrine Tumore (NET) sind eine sehr heterogene Gruppe von Tumoren bezüglich ihrer Funktionalität (hormonelle Aktivität) und ihres biologischen Verhaltens. Es handelt sich hierbei um eine seltene Tumorentität mit einer klinischen Inzidenz von 1-3/100.000/Jahr, so dass ihre Inzidenz bei Verbesserung der Diagnostik steigen wird [79, 93, 104]. Allgemein wird die 5-Jahres ÜLR auf 67-80% eingeschätzt, wobei die individuellen Verläufe für eine starke Variabilität sorgen [89, 103].

Ziel dieser Arbeit war eine Beschreibung des Istzustandes. Dabei wurden die NET-assoziierte Symptomatik, die chirurgische Therapie, die Klassifikationssysteme und ihre prognostische Bedeutung, mögliche Risikofaktoren und Komorbiditäten sowie die postoperative Lebensqualität und psychische Verfassung von Patienten mit neuroendokrinen Tumoren evaluiert.

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Analyse mit prospektiver Patientenbefragung mittels validierter Score-Systeme.

In dem Untersuchungszeitraum von 1988 bis 2005 wurden insgesamt 64 Patienten mit NET operiert. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 54,09 Jahre. Es fand sich keine Geschlechtsdisposition. Die statistisch geschätzte Überlebensrate nach Kaplan-Meier betrug im eigenen Kollektiv bei der 3-Jahres-ÜLR 84% und bei der 5-Jahres-ÜLR 75%.

Die Einteilung der Tumore nach der WHO-Klassifikation ergab, dass das Stadium II mit 61% und Stadium I mit 37,5% vertreten waren. Ein Befall von Lymphknoten im Sinne von Metastasen konnte in 26 Fällen (40,6%) nachgewiesen werden. Dabei scheint die Lymphknotenmetastasierung kein Überlebensnachteil zu nicht metastasierten Tumoren darzustellen. Dieses könnte durch die radikal chirurgische Therapie erklärt sein. Dagegen zeigen Tumore mit Fernmetastasen einen hoch signifikanten Abfall der Überlebenszeit. Im Hinblick auf mögliche Risikofaktoren konnte kein statistisch relevanter Faktor evaluiert werden.

Angst und Depressivität sind bei Patienten mit NET im Vergleich zur Normalpopulation signifikant erhöht.

Die eigenen Ergebnisse zeigen, dass eine prospektive Erfassung und Leitlinien gerechte Diagnostik, Therapie und Nachsorge über eine Länge von mehr als 10 Jahren dringend erforderlich sind, um an größeren Populationen Risikofaktoren und prognostisch relevante Parameter zu identifizieren.

8. Literaturverzeichnis

- 1 Aaronson NK, Beckmann J: The Quality of Life of Cancer Patients. New York: Raven Press. (1987)
- 2 Ader R, Cohen N: Psychoneuroimmunology. San Diego: Academic Press (1981)
- 3 Ader R: Historical Perspectives on Psychoneuroimmunology. In Friedman H, Klein TW, Friedman AL (Hrsg.): Psychoneuroimmunology, Stress, and Infection. New York: CRC Press (1996)
- 4 Aparicio T, Ducreux M, Baudin E, Sabourin JC, De Baere T, Mitry E, Schlumberger M, Rougier P: Antitumour activity of somatostatin analogues in progressive metastatic neuroendocrine tumours. *Eur J Cancer* 37, 1014-19 (2001)
- 5 Arnold C: Neuroendocrine tumours of the gastrointestinal tract. *Schweiz Rundsch Med Prax* 96, 19-28 (2007)
- 6 Arnold R, Simon B: Apudome: Neuroendokrine Tumoren des Gastrointestinaltrakts. In: Hiddemann W, Huber H, Bartram C: Die Onkologie - Teil 2., Kap. 67, 1630-1651, Springer, Heidelberg (2004)
- 7 Arnold R: Das Carcinoid - Eine in Frage gestellte Entität? *Chirurg* 68, 132-135 (1997)
- 8 Arnold R, Frank M: Control of growth in neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors. *Digestion* 57, 69-71 (1996)
- 9 Arnold R, Trautmann ME, Creutzfeldt W, Benning R, Benning M, Neuhaus C, Jurgensen R, Stein K, Schäfer H, Bruns C, Dennler HJ: Somatostatin analogue octreotide and inhibition of tumour growth in metastatic endocrine gastroenteropancreatic tumours. *Gut* 38, 430-38 (1996)
- 10 Auernhammer CJ, Engelhardt D, Goke B: Primary hyperparathyroidism, adrenal tumors and neuroendocrine tumors of the pancreas – clinical diagnosis and imaging requirements. *Radiologe* 43, 265-274 (2003)
- 11 Bartrop RW, Lazarus L, Luckhurst E, Kiloh L: Depressed lymphocyte function after bereavement. *Lancet* 16;1, 834-6 (1977)
- 12 Besedovsky HO, Sorkin E: Network of immune-neuroendocrine interactions. *Clin Exp Imm* 27, 1-12 (1977)
- 13 Bishop AE, Power RF, Polak JM: Markers for neuroendocrine differentiation. *Path Res Pract* 183, 119-128 (1988)
- 14 Bjelland, I et al.: The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. *J Psychosom Res* 52.2, 69-77 (2002)
- 15 Bluthé RM, Crestani F, Keeleym KW, Dantzer R: Mechanisms of the behavioral effects of interleukin 1. *Annals of the New York Academy of Sciences* 650, 268-274 (1992)
- 16 Böcker W, Denk H, Heitz PU: Pathologie, 3. Auflage, Urban & Fischer Verlag (2004)
- 17 Bullinger, M: Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit dem SF-36 Health Survey. *Rehabilitation* 35, 17-30 (1996)
- 18 Bullinger, M: Quality of life: Definition, conceptualization and implications – a methodologist's view. *Theoretical Surgery* 6, 143-148 (1991).
- 19 Bullinger, M: Lebensqualität: Grundlagen und Anwendungen. In: Petermann F, Bergmann K: Lebensqualität und Asthma, 17-28, Quintessenz, München (1994)

- 20 Bullinger M: "Lebensqualität - Aktueller Stand Und Neuere Entwicklungen Der Internationalen Lebensqualitätsforschung." Ed. U Ravens-Sieberer and A Cieza. Landsberg: ecomed, 13-24 (2000)
- 21 Bullinger M., Kirchberger I: Einleitung. In Bullinger M, Kirchberger I: SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand. Hogrefe Verlag für Psychologie, Göttingen, Bern, Toronto, Seattle, 8-9 (1998)
- 22 Calender A: Molecular genetics of neuroendocrine tumors. *Digestion* 1, 3-18 (2000)
- 23 Calman, KC: Definitions and dimensions of quality of life. In: Aaronson NK, Beckmann JH: *The quality of life of cancer patients*, 1-9, Raven Press, New York (1987)
- 24 Capella C, Heitz PU, Höfler H, Solcia E, Klöppel G: Revised classification of neuroendocrine tumors of the lung, pancreas and gut. *Digestion* 55, 11-23 (1994)
- 25 Capella C, Solcia E, Sobin LH, Arnold R: Endocrine tumours of the stomach. In: Hamilton SR, Aaltonen LA: *WHO Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System*. Lyon, 53-57 (2000)
- 26 Capella C, Solcia E, Sobin LH, Arnold R: Endocrine tumours of the small intestine. In: Hamilton SR, Aaltonen LA: *WHO Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System*. Lyon, 77-82 (2000)
- 27 Capella C, Solcia E, Sobin LH, Arnold R: Endocrine tumours of the appendix. In: Hamilton SR, Aaltonen LA: *WHO Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System*. Lyon, 99-101 (2000)
- 28 Capella C, Solcia E, Sobin LH, Arnold R: Endocrine tumours of the colon and rectum. In: Hamilton SR, Aaltonen LA: *WHO Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System*. Lyon, 137-139 (2000)
- 29 Caplin ME, Buscombe JR, Hilson AJ, Jones AL, Watkinson AF, Burroughs AK: Carcinoid tumour. *Lancet* 352: 799-805 (1998)
- 30 Chen H, Hardacre J, Uzar A, Cameron J, Choti M: Isolated liver metastases from neuroendocrine tumors: does resection prolong survival? *J Am Coll Surg* 187, 88-93 (1998)
- 31 Clayton F, Ordonez N, Sibley R, Hanssen G: Argyrophilic breast carcinomas. Evidence of lactational differentiation. *Am J Surg Pathol* 6, 323-333 (1982)
- 32 Creutzfeldt W: Carcinoid tumors: development of our knowledge. *World Journal of Surgery* 20, 126-131 (1996)
- 33 Creutzfeldt W, Bartsch HH, Jacobaschke U: Treatment of gastrointestinal endocrine tumors with interferons-alpha and octreotid. *Acta Oncol* 30, 529-535 (1991)
- 34 DeLellis R, Heitz PU, Lloyd R, Eng C: *Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs*. In: *WHO Classification of Tumours*. IARC, Lyon/Fr (2004)
- 35 Di Bartolomeo M, Bajetta E, Buzzoni R, Mariani L, Carnaghi C, Somma L: Clinical efficacy of octreotide in the treatment of metastatic neuroendocrine tumors. A study by the Italian Trials in Medical Oncology Group. *Cancer* 77, 402-408 (1996)
- 36 Dilling H, Mombour W, Schmidt MH, Schulte-Markwort E: *Internationale Klassifikation psychischer Störungen / ICD-10 Kapitel V (F): Forschungskriterien*, Huber, Bern (1994)
- 37 Eriksson B, Öberg K: Neuroendocrine tumours of the pancreas. *Br J Surg* 87, 129-31 (2000)
- 38 Eriksson B, Öberg K, Stridsberg M: Tumor Markers in Neuroendocrine Tumors. *Digestion* 62, 33-38 (2000)
- 39 Eriksson B, Renstrup J, Iman H, Öberg K: High-dose treatment with lanreotide of patients with advanced neuroendocrine gastrointestinal tumors: Clinical and biological effects. *Ann Oncol* 8, 1041-1044 (1997)

- 40 Faller H: Krankheitsbewältigung und Überlebenszeit bei Krebskranken. Literaturübersicht und Ergebnisse einer Untersuchung bei Lungenkrebspatienten. *Psychotherapeut* 46, 20-35 (2001)
- 41 Faller H: Prävention und Rehabilitation bei Krebs.
In: Jerusalem W, Weber H: *Psychologische Gesundheitsförderung – Diagnostik und Prävention*. Hogrefe, Göttingen (2002)
- 42 Faller H, Bülzebruck H: Coping and survival in lung cancer: A 10-year follow-up. *Am J Psychiatrie* 159, 2105-2107 (2002)
- 43 Faller H: Psychoonkologie und Lebensqualität.
In: Drings P, Dienemann H, Wannemacher M: *Management des Lungenkarzinoms*. Springer, Berlin (2003)
- 44 Felten DL, Felten SY, Bellinger DL, Carlson SL, Ackerman KD, Madden KS, Olschowski JA, Livnat S: Noradrenergic sympathetic neural interactions with the immune system: Structure and function. *Immunological Reviews* 100, 225-60 (1987)
- 45 Frank M, Klose KJ, Wied M, Ishaque N, Schade-Brittinger C, Arnold R: Combination therapy with octreotide and alpha-interferon: effect on tumor growth in metastatic endocrine gastroenteropancreatic tumors. *Am J Gastroenterol* 94, 1381-1387 (1999)
- 46 Frey W, Tonietti F: Der Einfluß der vegetativen Nerven auf die Milz und die Lymphocyten des Blutes. *Zeitschrift für die gesamte Experimentelle Medizin* 44, 597-608 (1925)
- 47 Friedberg E: Über den Einfluß des vegetativen Nervensystems auf das weiße Blutbild. *Monatszeitschrift für Kinderheilkunde* 18, 432-42 (1920)
- 48 Fitzsimmons D: "Differences in perception of quality of life issues between health professionals and patients with pancreatic cancer." *Psychooncology*. 8.2:135-4 (1999)
- 49 Garofalo JP, Smith SR, Warner RRP: Depression and Antidepressant Use in Gastrointestinal Carcinoid Cancer Patients. *Journal of Applied Biobehavioral Research* 9, 80-90 (2004)
- 50 Gentil-Perret A, Mosnier JF, Buono JP, Berthelot P, Chipponi J, Balique JG, Cuilleret J, Dechelotte P, Boucheron S: The relationship between MIB-1 proliferation index and outcome in pancreatic neuroendocrine tumors. *Am J Clin Pathol* 109, 286-93 (1998)
- 51 Görtz B, Roth J, Krahenmann A, de Krijger RR, Muletta-Feurer S, Rutimann K, Saremaslani P, Speel EJ, Heitz PU, Komminoth P: Mutations and allelic deletions of the MEN1 gene are associated with a subset of sporadic endocrine pancreatic and neuroendocrine tumors and not restricted to foregut neoplasms. *Am J Pathol* 154, 429-36 (1999)
- 52 Härter M, Reuter K, Schretzmann B, Hasenburg A, Aschenbrenner A, Weis J: Komorbide psychische Störungen bei Krebspatienten in der stationären Akutbehandlung und medizinischen Rehabilitation. *Rehabilitation* 39, 317-323 (2000)
- 53 Hatiegan J: Untersuchungen über die Adrenalinwirkung auf die weißen Blutzellen. *Wiener Klin Wochenschrift* 30, 1541-1547 (1917)
- 54 Heitz PU, Kasper M, Polak JM, Klöppel G: Pancreatic endocrine tumors. *Hum Pathol* 13, 263-71 (1982)
- 55 Heitz PU, Komminoth P, Perren A, Klimstra DS, Dayal Y, Bordi C, Lechago J, Centeno BA, Klöppel G: Pancreatic endocrine tumors.
In: Delellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C: *WHO Classification of Tumours, Pathology and Genetics, Tumours of Endocrine Organs: Pancreatic endocrine tumours*. Lyon, 177-182 (2004)

- 56 Hemminki K, Li X: Incidence trends and risk factors of carcinoid tumors: a nationwide epidemiologic study from Sweden. *Cancer* 92, 2204–2210 (2001)
- 57 Herold G: Innere Medizin – Eine vorlesungsorientierte Darstellung. (2005)
- 58 Herrmann C: International experiences with the Hospital Anxiety and Depression Scale -- a review of validation data and clinical results. *J Psychosom Res* 42.1, 17-41 (1997)
- 59 Herrmann C, Buss U, Snaith RP: Ein Fragebogen Zur Erfassung Von Angst Und Depressivität in Der Somatischen Medizin. Testdokumentation Und Handanweisung. In: Herrmann C, Buss U: HADS-D Hospital Anxiety And Depression Scale - Deutsche Version., 1. Aufl., Verlag Hans Huber, Bern (1995)
- 60 Herrmann C, Buss U, Snaith RP: HADS-D Hospital Anxiety and Depression Scale - Deutsche Version, Testdokumentation und Handanweisung Verlag Hans Huber (1998)
- 61 Heymann MF, Joubert M, Nemeth J, Franc B, Visset J, Hamy A, le Borgne J, le Neel JC, Murat A, Cordel S, le Bodic MF: Prognostic and immunohistochemical validation of the capella classification of pancreatic neuroendocrine tumours: an analysis of 82 sporadic cases. *Histopathology* 36, 421-432 (2000)
- 62 Höfler H, Stier A, Schusdziarra V, Siewert JR: Klassifikation der neuroendokrinen Tumoren des Gastrointestinaltrakts und des Pankreas und ihre therapeutische Relevanz. *Chirurg* 68, 107-115 (1997)
- 63 Internet Pathology Laboratory: Grimelius-Pascual's Modified-Argyrophil Cells, Staining Manual-Special Cells and Tissues. In: www.library.med.utah.edu/WebPath/webpath.html (Tag des Zugriffs 18.01.2008)
- 64 Joensuu H, Kätka K, Kujari H: Dramatic response of a metastatic carcinoid tumour to a combination of interferon and octreotide. *Acta Endocrinol* 126: 184-185 (1992)
- 65 Johnston M, Pollard B, Hennessey P: "Construct validation of the hospital anxiety and depression scale with clinical populations." *J Psychosom Res* 48.6:579-84 (2000)
- 66 Katalinic A, Dreckschmidt J: Reliabilität eines Patientenfragebogens zur Evaluation der onkologischen Versorgung im Rahmen der OVIS – Studie. Dissertation aus dem Institut für Krebs epidemiologie e.V. der Universität zu Lübeck (2006)
- 67 Kirchberger I: "Der SF-36-Fragebogen Zum Gesundheitszustand: Anwendung, Auswertung Und Interpretation." Ed. U Ravens-Sieberer and A Cieza. Landsberg: ecomed, 73-85 (2000)
- 68 Klappenbach RS, Kurman RJ, Sinclair CF, James LP: Composite carcinoma-carcinoid tumors of the gastrointestinal tract. A morphologic, histochemical and immunocytochemical study. *Am J Clin Pathol* 84, 137-143 (1985)
- 69 Klöppel G, Heitz PU, Capella C, Solcia E: Pathology and nomenclature of human gastrointestinal neuroendocrine (carcinoid) tumors and related lesions. *World Journal of Surgery* 20, 132-141 (1996)
- 70 Klöppel G, Solcia E, Capella C, Heitz PU: Classification of neuroendocrine tumours. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 31, 111-16 (1999)
- 71 Klöppel G, Anlauf M, Lüttges J: Klassifikation und Pathologie der neuroendokrinen Tumoren des Magen-Darm-Trakts und Pankreas. In: *Onkologie*, Springer 10, 570-579 (2004)
- 72 Kölby L, Persson G, Franzen S, Ahren B: Randomized clinical trial of the effect of interferon- α on survival in patients with disseminated midgut carcinoid tumours. *Brit J Surg* 90: 687-693 (2003)

- 73 Klosterhalfen W, Klosterhalfen S: Psychoimmunologie. In Adler RH, Herrmann JM, Köhle K, Schonecke OW, Uexküll T.v., Wesiak W (Hrsg.): Psychosomatische Medizin (5. Neubearbeitete und erweiterte Aufl.) München-Wien-Baltimore: Urban&Schwarzenberg (1996)
- 74 Küchler T, Bullinger M: "Lebensqualität Und Gesundheitsökonomie in Der Medizin." Ed. U Ravens-Sieberer and A Cieza. Landsberg: ecomed, 144-58 (2000)
- 75 Kugler J, Schedlowski M, Schulz, KH (Hrsg.): Psychoneuroimmunology. How the brain and the immune system communicate with each other. Lengerich: Pabst Science Publishers (1995)
- 76 Kulke MH, Mayer RJ: Carcinoid tumors. The New England Journal of Medicine 340 (11): 858-866 (1999)
- 77 Kvols LK, Buck M, Moertel CG, Schutt AJ, Rubin J, O'Connell MJ, Hahn RG: Treatment of metastatic islet cell carcinoma with a somatostatin analogue (SMS 201-995). Ann Intern Med 107, 162-168 (1987)
- 78 La Rosa S, Sessa F, Capella C, Riva C, Leone BE, Klersy C, Rindi G, Solcia E: Prognostic criteria in nonfunctioning pancreatic endocrine tumours. Virchows Arch 429, 323-333 (1996)
- 79 Levi F, Te VC, Randimbison L, Rindi G, La Vecchia C: Epidemiology of carcinoid neoplasms in Vaud, Switzerland, 1974-97, Br J Cancer 83, 952-955 (2000)
- 80 Löffler G, Petrides PE: Biochemie und Pathobiochemie. 7. Auflage, Springer Verlag (2003)
- 81 Lollgen RM, Hessman O, Szabo E: Chromosome 18 deletions are common events in classical midgut carcinoid tumors. Int J Cancer 92, 812-815 (2001)
- 82 Madeira I, Terris B, Voss M, Denys A, Sauvanet A, Flejou JF, Vilgrain V, Belghiti J, Bernades P, Ruszniewski P: Prognostic factors in patients with endocrine tumours of the duodenopancreatic area. Gut 43, 422-27 (1998)
- 83 Major LF, Brown GL, Wilson WP: Carcinoid and psychiatric symptoms. South Med J 66(7), 787-90 (1973)
- 84 Mann K: Tumoren des Gastrointestinaltrakts und des Pankreas
In: Huhn D, Wilms K: Internistische Onkologie, 584-599, Thieme Verlag (1994)
- 85 Massie ML: Depression.
In: Holland JC, Rowland LH: Handbook of psychooncology., 300-309
Oxford University Press, Oxford New York (1989)
- 86 Matsui K, Jin XM, Kitagawa M, Miwa A: Clinicopathologic features of neuroendocrine carcinomas of the stomach. Appraisal of small cell and large cell variants. Arch Pathol Lab Med 122, 1010-1017 (1998)
- 87 McDaniel JS, Musselman, DJ, Porter, MR, Reed, DA, Nemeroff CB: Depression in patients with cancer. Diagnosis, biology and treatment. Arch Gen Psychiatry 52, 89-99 (1995)
- 88 Modlin IM, Sandor A: An Analysis of 8305 Cases of Carcinoid Tumors. Cancer 79(4), 813-829 (1997)
- 89 Modlin IM, Lye KD, Kidd M: A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. Cancer 97, 934-959 (2003)
- 90 Moertel CG, Sauer WG, Dockerty MB: Life history of the carcinoid tumor of the small intestine. Cancer 14, 901-912 (1961)
- 91 Muthny FA, Koch U, Stump S: Quality of life in oncology patients. Psychother Psychosom 54, 145-160 (1990)

- 92 Neary PC, Redmond PH, Houghton T, Watson GRK, Bouchier-Hayes D: Carcinoid Disease Diseases of Colon and Rectum 40, 349-362 (1997)
- 93 Newton JN, Swerdlow AJ, dos Santos Silva IM, Vessey MP, Grahame-Smith DG, Primates P, Reynolds DJ: The epidemiology of carcinoid tumours in England and Scotland. Br J Cancer 70, 939-942 (1994)
- 94 Nold R, Frank M, Kajdan U: Kombinierte Behandlung metastasierter endokriner Tumoren des Gastrointestinaltrakts mit Octreotid und Interferon-Alpha. Z Gastroenterol 32: 193-197 (1994)
- 95 Oberndorfer S: Karzinoide tumoren des Dünndarms. Frankf Z Pathol 1, 425-429 (1907)
- 96 Osborne DA, Zervos EE, Strosberg J, Boe BA, Malafa M, Rosemurgy AS, Yeatman TJ, Carey L, Duhaine L, Kvols LK: Improved Outcome With Cytorreduction Versus Embolization for Symptomatic Hepatic Metastases of Carcinoid and Neuroendocrine Tumors. Annals of Surgical Oncology 13: 572-581 (2006)
- 97 Öberg K: Neuroendocrine gastrointestinal tumors - a condensed overview of diagnosis and treatment. Annals of Oncology 10.2: 3-8 (1999)
- 98 Patek AJ, Daland GA: The effect of adrenal injection on the blood of patients with and without spleens. Am J Med Sci 190, 14-22 (1935)
- 99 Pearlman RA, Uhlmann RF: "Quality of life in chronic diseases: perceptions of elderly patients." J.Gerontol. 43.2:25-30 (1988)
- 100 Pearse AG: The cytochemistry and ultrastructure of polypeptide hormone-producing cells of the APUD series and the embryologic, physiologic and pathologic implications of the concept. J Histochem Cytochem 17, 303-13 (1969)
- 101 Pelosi G, Bresaola E, Bogina G, Pasini F, Rodella S, Castelli P, Iacono C, Serio G, Zamboni G: 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 progesterone receptor protein immunostaining, mitotic index, and other clinicopathologic variables. Hum Pathol 27, 1124-34 (1996)
- 102 Perren A, Komminoth P, Heitz PU: Molecular genetics of gastroenteropancreatic endocrine tumors. Ann NY Acad Sci 104, 199-208 (2004)
- 103 Plöckinger U, Rindi G, Arnold R, Eriksson B, Krenning EP, de Herder WW, Goede A, Caplin M, Öberg K, Reubi JC, Nilsson O, Delle Fave G, Ruzniewski P, Ahlman H, Wiedemann B: Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Neuroendocrine Gastrointestinal Tumours. A Consensus Statement on Behalf of the European Neuroendocrine Tumour Society (ENETS). Neuroendocrinology 80, 394-424 (2004)
- 104 Quaadvlieg PF, Visser O, Lamers CB: Epidemiology and survival in patients with carcinoid disease in The Netherlands. An epidemiological study with 2391 patients. Ann Oncol 12, 1295-1300 (2001)
- 105 Que FG, Nagorney DM, Batts KP, Linz LJ, Kvols LK: Hepatic resection for metastatic neuroendocrine carcinomas. Am J Surg 169, 36-42 (1995)
- 106 Radoschewski M, Bellach BM: "Der SF-36 - Ein Instrument zur Messung der Lebensqualität von Populationen: Möglichkeiten und Grenzen." Gesundheitswesen Sonderheft 2.61 (1999)
- 107 Ramage JK, Davies AH, Ardill J, Bax N, Caplin M, Grossman A, Hawkins R, McNicol AM, Reed N, Sutton R, Thakker R, Aylwin S, Breen D, Britton K, Buchanan K, Corrie P, Gillams A, Lewington V, McCance D, Meeran K, Watkinson A: UKNETwork for Neuroendocrine Tumours. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours. Gut 54, 1-16 (2005)

- 108 Reed NS: Management of neuroendocrine tumours. *Clin Oncol* 11, 295-302 (1999)
- 109 Reichlin S: Neuroendocrine-immune interactions. *N Eng J Med* 329;17, 1246-53 (1993)
- 110 Rougier P, Mitry E: Chemotherapy in the treatment of neuroendocrine malignant tumors. *Digestion* 62, 73-78 (2000)
- 111 Saltz L, Trochanowski B, Buckley M, Heffernan B, Niedzwiecki D, Tao Y, Kelsen D: Octreotide as an antineoplastic agent in the treatment of functional and nonfunctional neuroendocrine tumors. *Cancer* 72, 244-48 (1993)
- 112 Sarmiento JM, Heywood G, Rubin J, Ilstrup DM, Nagorney DM, Que FG: Surgical Treatment of Neuroendocrine Metastases to the Liver: A Plea for Resection to Increase Survival. *J Am Coll Surg* 197, 29-37 (2003)
- 113 Schmoll HJ (a), Dralle H, Arnold R, Schmoll E: Endokrine Tumoren des gastroenteropankreatischen Systems (GEP)
In: Schmoll HJ, Höffken K, Possinger, Schöffski P: Kompendium Internistische Onkologie - Teil 2, 2. Aufl., 836-861, Springer Verlag (1997)
- 114 Schmoll HJ (b), Schmoll E, Dralle H, Arnold R: Karzinoide
In: Schmoll HJ, Höffken K, Possinger, Schöffski P: Kompendium Internistische Onkologie - Teil 2, 2 Aufl., 862-885, Springer Verlag (1997)
- 115 Schwab M, Knoll MR, Jentschura D, Hagmüller E: Hormoninaktive neuroendokrine Tumoren des Pankreas. *Chirurg* 68, 705-09 (1997)
- 116 Sellick SM, Crooks DL: Depression and cancer: An appraisal of the literature for prevalence, detection, and practice guideline development for psychosocial interventions. *Psycho-Oncol* 8, 315-333 (1999)
- 117 Simon B, Bartsch D, Rieder H, Joseph K, Rothmund M, Arnold R: Multiple endokrine Neoplasie Typ 1. Stand der Diagnostik und Tumorprävention. *Deutsches Ärzteblatt* 11, 698-704 (2000)
- 118 Simon B: Therapie neuroendokriner gastroenteropankreatischer (GEP) Tumoren.
In: Caspary W, Mössner J, Stein J: Therapie gastroenterologischer Krankheiten. Kap. 12, 103-110, Springer, Heidelberg (2004)
- 119 Simon B, Lubomierski N: Implication of the *INK4A/ARF* locus in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumorigenesis. *Ann NY Acad Sci* 104, 284-299 (2004)
- 120 Smith EM, Blalock JE: Humane lymphocyte production of corticotropin and endorphin-like substances: Association with leukocyte interferon. *Proc Nat Acad Sci USA* 78;12, 7530-4 (1981)
- 121 Soliday E, Garofalo JP, Smith SR, Prostko RA, Warner RRP: Psychosocial Functioning of Carcinoid Cancer Patients: Test of a Stress and Coping Mediated Model. *Journal of Applied Biobehavioral Research* 9, 156-171 (2004)
- 122 Solomon GF, Moos RH: Emotions, immunity and disease: A speculative theoretical integration. *Arch Gen Psychiat* 11, 657 (1964)
- 123 Sternberg E: Emotions and disease: From balance of humors to balance of molecules. *Nature Medicine* 3;3, 264-7 (1997)
- 124 Taal BG, Visser O: Epidemiology of neuroendocrine tumours. *Neuroendocrinology* 80, 3-7 (2004)
- 125 Toliat MR, Berger W, Ropers HH, Neuhaus P, Wiedenmann B: Mutations in the MEN I gene in sporadic neuroendocrine tumours of gastroenteropancreatic system. *Lancet* 350 (9086), 1223 (1997)
- 126 Ulich T, Kollin M, Lewin K: Composite Gastric Carcinoma. Report of a tumor of the carcinoma-carcinoid spectrum. *Arch Pathol Lab Med* 112, 91-93 (1988)

- 127 Van't Spijker A, Trijsburg RW, Duivenvoorden HJ: Psychological sequelae of cancer diagnosis: A meta-analytic review of 58 studies after 1980. *Psychosom Med* 59, 280-293 (1997)
- 128 Vick C, Zech CJ, Hoyer S, Wagnershauser T, Reiser M: Imaging of neuroendocrine tumors of the pancreas. *Radiologe* 43, 293-300 (2003)
- 129 Ware JE jr.: "The SF-36 Health Survey." Ed. B Spilker. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 337-45 (1996)
- 130 Ware JE, Sherbourne CD: The MOS 36-item Short Form Health Survey (SF-36): Conceptual framework and item selection. *Medical Care* 30:473-483 (1992)
- 131 Weigent DA, Blalock JE: Neuroendocrine Peptide Hormones and Receptors in the Immune Response and Infectious Diseases. In Friedman H, Klein TW, Friedman AL (Hrsg.): *Psychoneuroimmunology, Stress, and Infection*. New York: CRC Press (1996)
- 132 WHOQOL-Group. WHOQOL Measuring Quality of Life. Ed. WHOQOL-Group. Genf: World Health Organization (1997)
- 133 Williams ED, Sandler M: The classification of carcinoid tumours. *Lancet* i, 238-239 (1963)
- 134 Wittkower E: Über affektiv-somatische Veränderungen. II. Mitteilung. Die Affektleukocytose. *Klin Wochenschrift* 8, 1082 (1929)
- 135 Yao KA, Talamonti MS, Nemcek A, Angelos P, Chrisman H, Skarda J, Benson AB, Rao S, Joehl RJ: Indications and results of liver resection and hepatic chemoembolisation for metastatic gastrointestinal neuroendocrine tumors. *Surgery* 130, 682-85 (2001)
- 136 Zuetenhorst JM, Taal BG: Metastatic Carcinoid Tumors: A Clinical Review. *The Oncologist* 10, 123-131 (2005)

9. Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen

Verzeichnis der Abbildungen

Abbildung 1	NET-Heterogene Tumorbilogie	1
Abbildung 2	Biosynthese von Serotonin	3
Abbildung 3	Biosynthese von Histamin	3
Abbildung 4	Somatostatin und Analogon	14
Abbildung 5	Altersverteilung der Patienten zum Zeitpunkt der Datenerhebung	29
Abbildung 6	Anzahl der an NET operierten Patienten in der Klinik für Chirurgie des UK-SH Campus Lübeck pro Jahr	30
Abbildung 7	Verteilung der Tumorlokalisationen und ihre Häufigkeiten in dem Patientenkollektiv	30
Abbildung 8	Art und Häufigkeit der Begleiterkrankungen im Patientenkollektiv	31
Abbildung 9	Das Symptom „Schmerz“ aufgeschlüsselt nach der Lokalisation	32
Abbildung 10	Art und Häufigkeit der Symptome vor Diagnosestellung im Patientenkollektiv	33
Abbildung 11	Art der Befunderhebung im Patientenkollektiv	33
Abbildung 12	Art und Häufigkeit der präoperativ durchgeführten serologischen Diagnostik	34
Abbildung 13	Art und Häufigkeit der präoperativ durchgeführten bildgebenden Diagnostik	35
Abbildung 14	Häufigkeiten der OP-Intention im Patientenkollektiv	36
Abbildung 15	Art und Häufigkeit der durchgeführten Operationen im Patientenkollektiv	36
Abbildung 16	Art und Häufigkeit der postoperativen Komplikationen im Patientenkollektiv	37
Abbildung 17	Postoperative Aufenthaltsdauer der Patienten auf der Intensivstation	38
Abbildung 18	Relative Häufigkeiten der Capella-Stadien	38
Abbildung 19	Häufigkeit der Stadieneinteilung nach der WHO-Klassifikation	39
Abbildung 20	Verteilung der Differenzierungsgrade der Tumore anhand des histopathologischen Befundes (n=64)	40

Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen

Abbildung 21	Verteilung der Differenzierungsgrade der Tumore bei den verstorbenen Patienten (n=17) und Motalitätsrate in den einzelnen Differenzierungsgraden	40
Abbildung 22	Art und Häufigkeit der Malignitätskriterien der NET im Patientenkollektiv (n=64)	41
Abbildung 23	Anwendungshäufigkeit immunhistochemischer Marker in Relation zur Positivität	41
Abbildung 24	Proliferationsindex Ki-67 in Prozent	42
Abbildung 25	Mitoserate der NET in HPF	42
Abbildung 26	Art und Häufigkeit der synchronen Metastasierung im Patientenkollektiv	43
Abbildung 27	Typen der synchronen Lebermetastasen	44
Abbildung 28	Art und Häufigkeiten der Nachbehandlungen von 7 Patienten mit NET	44
Abbildung 29	ÜLZ nach Kaplan-Meier, kurativ vs. palliativ	45
Abbildung 30	ÜLZ nach Kaplan-Meier, LK-Metastasen vs. keine Metastasen	46
Abbildung 31	ÜLZ nach Kaplan-Meier, LK-Metastasen vs. andere Metastasen	47
Abbildung 32	ÜLZ nach Kaplan-Meier, Capella-Stadien	48
Abbildung 33	Verteilung der HADS-D-Angst-Rohwerte	50
Abbildung 34	Verteilung der HADS-D-Depression-Rohwerte	50

Verzeichnis der Tabellen

Tabelle 1	Kriterien für die Beurteilung der Dignität eines neuroendokrinen Tumors	7
Tabelle 2	Überblick über die Verteilung neuroendokriner Tumore im Gastrointestinaltrakt	8
Tabelle 3	Typische klinische Symptome und Syndrome funktioneller NET des gastroenteropankreatischen Systems	11
Tabelle 4	Berufliche Stellung der Patienten	28
Tabelle 5	Geschlechtsverteilung der Patienten zum Zeitpunkt der Datenerhebung	29
Tabelle 6	Art und Häufigkeit der Zweitumore im Patientenkollektiv	32
Tabelle 7	Sensitivität der durchgeführten diagnostischen Untersuchungen	35
Tabelle 8	Lyphknotenbefall in Abhängigkeit vom Capella-Stadium	43

Tabelle 9	Überlebenszeitschätzung nach Kaplan-Meier, kurativ vs. palliativ	45
Tabelle 10	Überlebenszeitschätzung nach Kaplan-Meier, LK-Metastasen vs. keine Metastasen	46
Tabelle 11	Überlebenszeitschätzung nach Kaplan-Meier, LK-Metastasen vs. andere Metastasen	47
Tabelle 12	Überlebenszeitschätzung nach Kaplan-Meier, Capella-Stadien	48
Tabelle 13	HADS-Ergebnis nach Jahren, mindestens 1 Skala positiv (39 Fragebögen bei 27 Patienten)	51
Tabelle 14	Ergebnisse des SF-36 im eigenen Patientengut und Vergleich mit Normwerten der Normalbevölkerung und Krebskranken	51
Tabelle 15	Ergebnisse des SF-36 nach Jahren	52
Tabelle 16	ENETS-Konsensusvorschlag, das Grading durch das Ki-67% zu ersetzen	57

10. Anhang

10.1 Eigener Fragebogen

Patientenfragebogen NET Seite 1

*Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,
wir bitten Sie höflich um Ihre Mithilfe bei der Datenerhebung indem Sie folgende Fragen
ausfüllen.*

*Diese Daten dienen wissenschaftlichen Untersuchungen und werden zur
Weiterverwertung anonymisiert.*

Wir danken für Ihr Vertrauen.

Name, Vorname: _____

Anschrift: _____

Telefonnummer: _____

Hausarzt: _____

AnschriftHausarzt: _____

Telefonnr.Hausarzt: _____

Datum: _____

Patientenfragebogen NET Seite 2

Geburtsdatum: _____._____._____

Familienstand: _____

Kinderanzahl: _____

Schulabschluss: _____

erlernter Beruf: _____

ausgeübter Beruf: _____

1. Wie oft waren Sie stationär im Krankenhaus bevor Ihre Tumorerkrankung festgestellt wurde?
_____ mal. Bitte Jahr und Diagnose angeben:

2. Gibt es Krebserkrankungen in Ihrer Familie?

0 nein 9 weiß nicht

1 ja, welche _____

Gab es in der Familie in den 5 Jahren vor Ihrer Erkrankung eines oder mehrere der folgenden Ereignisse?

3. Tod eines Familienmitglieds

0 nein 1 ja, welches Jahr ? _____

4. Lebensbedrohliche Erkrankungen eines Familienmitglieds

0 nein 1 ja

5. Eigene Trennung/Scheidung

0 nein 1 ja, welches Jahr ? _____

Patientenfragebogen NET Seite 3

6. Wurde bei Ihnen jemals eine Bestrahlung durchgeführt?

0 nein 1 ja, wo? _____

7. Wurde bei Ihnen eine Sandostatin-/Interferon- oder Chemotherapie durchgeführt?

0 nein 9 weiß ich nicht

1 ja, welche und wie lange _____

8. Waren Sie mit der Behandlung in der Klinik, in der Sie an Ihrem Tumor operiert wurden zufrieden?

0 nein 1 ja

9. Hatten Sie eine Tumornachsorge?

0 nein 1 ja

weiter mit Frage 13

10. Wer übernahm die Nachbetreuung? *mehrere Antworten möglich!*

Hausarzt Krankenhaus in dem die Operation stattfand

niedergel. Facharzt andere Abteilung des Krankenhauses

Andere und zwar: _____

11. Fühlten Sie sich ausreichend nachbetreut

0 nein 1 ja

12. Wurde im Rahmen der Nachsorgeuntersuchungen eine Änderung im Verlauf Ihrer Erkrankung festgestellt?

1 nein, ich wurde geheilt

2 nein, ich bin in einer stabilen Situation

3 ja, der Tumor ist wieder aufgetreten

4 ja, es sind Tumorabsiedlungen (Metastasen in Lymphknoten oder in anderen Organen) entdeckt worden

5 ja, etwas anderes, und zwar: _____

Patientenfragebogen NET Seite 4

13. Waren Sie berufstätig als Ihre Tumorerkrankung auftrat?

0 nein 1 ja

weiter mit Frage 15

14. Hat sich Ihre berufliche Situation wegen Ihrer Erkrankung verändert?

0 nein 1 ja, wie _____

15. Haben Sie psychologische bzw. psychotherapeutische Hilfe im Umgang mit Ihrer Krankheit wahrgenommen?

0 nein 1 ja, welche _____

16. Nutzen Sie alternativmedizinische Verfahren zur Behandlung Ihrer Tumorerkrankung?

0 nein 1 ja

weiter mit Frage 21

17. Welche Verfahren haben Sie in Anspruch genommen? *mehrere Antworten möglich!*

Akupunktur	Bachblütentherapie	Bioresonanz
Eigenbluttherapie	Fasten/Diät	Homöopathie
Kinesiologie	Reiki	Schröpfen
TCM (QiGong, Tai Chi)	pflanzliche Therapie (Phytotherapie)	
andere		

18. Aus welcher Motivation heraus haben Sie sich für das alternative Verfahren entschieden?

Alternativmedizin ist natürlicher *mehrere Antworten möglich!*

Alternativmedizin ist sicherer

Alternativmedizin hat weniger Nebenwirkungen

Schulmedizin brachte keine befriedigenden Ergebnisse

Ich bin enttäuscht von der Schulmedizin

Ich möchte alle Möglichkeiten ausprobieren

Mein Arzt interessiert sich nicht genug für meinen Fall

Mein Arzt versteht mein Problem nicht

Mein Arzt nimmt sich nicht genug Zeit

der Rat meines Arztes

Versuch vor Anwendung der Schulmedizin

Möglichst wenige Medikamente

Zufall

Patientenfragebogen NET Seite 5

19. Wer hat Sie alternativmedizinisch behandelt? *mehrere Antworten möglich!*

Ich habe mich selbst behandelt

Arzt/Ärztin Psychologe/-in Heilpraktiker/-in

Apotheker/-in Krankengymnast/-in

Andere und zwar: _____

20. Welchen Stellenwert haben alternativmedizinische Behandlungsverfahren für Sie im Vergleich zur „Schulmedizin“?

1 völlig unwichtig 2 unwichtig 3 eher unwichtig
4 eher wichtig 5 wichtig 6 sehr wichtig

21. Haben Sie eine Behandlung durch Ihren Arzt / Ihre Ärztin in Anspruch genommen, die Sie selbst bezahlen mussten / müssen, weil Ihre Krankenkasse diese Kosten nicht übernahm / übernimmt?

0 nein 1 ja, welche? _____

22. Wenn Sie alle Kosten berücksichtigen, die entstanden sind, wie hoch schätzen Sie Ihre monatlichen Ausgaben für Medikamente, Heil- und Hilfsmittel, die Sie auf Grund Ihrer Erkrankung haben?

_____ € pro Monat

23. Sind Ihnen Tumorberatungsstellen bekannt?

0 nein 1 ja

24. Kennen Sie Selbsthilfegruppen für Tumorkranke?

0 nein 1 ja, in Wohnnähe 2 ja, aber nicht in Wohnnähe

25. Haben Sie Interesse an Selbsthilfegruppen für Tumorkranke?

0 nein 1 ja 9 weiß ich nicht

26. Sind Sie Mitglied in einer solchen Gruppe?

0 nein 1 ja

Patientenfragebogen NET Seite 6

27. Wie viele Zigaretten rauchen Sie durchschnittlich pro Tag?

0 Nichtraucher 1 Raucher _____ Stück pro Tag

2 Ex-Raucher bis _____ _____ Stück pro Tag

28. Wie häufig trinken Sie folgende Getränke? *mehrere Antworten möglich!*

Bier Wein/Sekt Hochprozentiges

0 nie 1 täglich 2 mehrmals pro Woche

3 mehrmals im Monat

10.2 HADS-D Fragebogen

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient!

Sie werden von uns wegen körperlicher Beschwerden untersucht und behandelt. Zur vollständigen Beurteilung Ihrer vermuteten oder bereits bekannten Erkrankung bitte wir Sie im vorliegenden Fragebogen um einige persönliche Angaben. Man weiß heute, daß körperliche Krankheiten und seelisches Befinden oft eng zusammenhängen. Deshalb beziehen sich die Fragen ausdrücklich auf Ihre allgemeine und seelische Verfassung.

Die Beantwortung ist selbstverständlich freiwillig. Wir bitten Sie jedoch, jede Frage zu beantworten, und zwar so, wie es für Sie persönlich in der letzten Woche am ehesten zutrifft.

Machen Sie bitte nur ein Kreuz pro Frage und lassen Sie keine Frage aus. Überlegen Sie bitte nicht lange, sondern wählen Sie die Antwort aus, die Ihnen auf Anhieb am zutreffendsten erscheint. Alle Ihre Antworten unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht.

<p>Ich fühle mich angespannt oder überreizt <input type="checkbox"/> meistens <input type="checkbox"/> oft <input type="checkbox"/> von Zeit zu Zeit/gelegentlich <input type="checkbox"/> überhaupt nicht</p>	<p>Ich fühle mich in meinen Aktivitäten gebremst <input type="checkbox"/> fast immer <input type="checkbox"/> sehr oft <input type="checkbox"/> manchmal <input type="checkbox"/> überhaupt nicht</p>
<p>Ich kann mich heute noch so freuen wie früher <input type="checkbox"/> ganz genau so <input type="checkbox"/> nicht ganz so sehr <input type="checkbox"/> nur noch ein wenig <input type="checkbox"/> kaum oder gar nicht</p>	<p>Ich habe manchmal ein ängstliches Gefühl in der Magengegend <input type="checkbox"/> überhaupt nicht <input type="checkbox"/> gelegentlich <input type="checkbox"/> ziemlich oft <input type="checkbox"/> sehr oft</p>
<p>Mich überkommt eine ängstliche Vorahnung, daß etwas Schreckliches passieren könnte <input type="checkbox"/> ja, sehr stark <input type="checkbox"/> ja, aber nicht allzu stark <input type="checkbox"/> etwas, aber es macht mir keine Sorgen <input type="checkbox"/> überhaupt nicht</p>	<p>Ich habe das Interesse an meiner äußeren Erscheinung verloren <input type="checkbox"/> ja, stimmt genau <input type="checkbox"/> ich kümmere mich nicht so sehr darum, wie ich sollte <input type="checkbox"/> möglicherweise kümmere ich mich zu wenig darum <input type="checkbox"/> ich kümmere mich so viel darum wie immer</p>
<p>Ich kann Lachen und die lustige Seite des Lebens sehen <input type="checkbox"/> ja, so viel wie immer <input type="checkbox"/> nicht mehr ganz so viel <input type="checkbox"/> inzwischen viel weniger <input type="checkbox"/> überhaupt nicht</p>	<p>Ich fühle mich rastlos, muß immer in Bewegung sein <input type="checkbox"/> ja, tatsächlich sehr <input type="checkbox"/> ziemlich <input type="checkbox"/> nicht sehr <input type="checkbox"/> überhaupt nicht</p>
<p>Mir gehen beunruhigende Gedanken durch den Kopf <input type="checkbox"/> einen Großteil der Zeit <input type="checkbox"/> verhältnismäßig oft <input type="checkbox"/> von Zeit zu Zeit, aber nicht allzu oft <input type="checkbox"/> nur gelegentlich/nie</p>	<p>Ich blicke mit Freude in die Zukunft <input type="checkbox"/> ja, sehr <input type="checkbox"/> eher weniger als früher <input type="checkbox"/> viel weniger als früher <input type="checkbox"/> kaum bis gar nicht</p>
<p>Ich fühle mich glücklich <input type="checkbox"/> überhaupt nicht <input type="checkbox"/> selten <input type="checkbox"/> manchmal <input type="checkbox"/> meistens</p>	<p>Mich überkommt ein plötzlich ein panikartiger Zustand <input type="checkbox"/> ja, tatsächlich sehr oft <input type="checkbox"/> ziemlich oft <input type="checkbox"/> nicht sehr oft <input type="checkbox"/> überhaupt nicht</p>
<p>Ich kann behaglich dasitzen und mich entspannen <input type="checkbox"/> ja, natürlich <input type="checkbox"/> gewöhnlich schon <input type="checkbox"/> nicht oft <input type="checkbox"/> überhaupt nicht</p>	<p>Ich kann mich an einem guten Buch, einer Radio- oder Fernsehsendung freuen <input type="checkbox"/> oft <input type="checkbox"/> manchmal <input type="checkbox"/> eher selten <input type="checkbox"/> sehr selten</p>

10.3 SF-36: Fragebogen zum allgemeinen Gesundheitszustand

Fragebogen zum Gesundheitszustand

In diesem Fragebogen geht es um die Beurteilung Ihres Gesundheitszustandes in den letzten vier Wochen. Der Bogen ermöglicht es, im Zeitverlauf nachzuvollziehen, wie Sie sich vor der Behandlung fühlten.

(Bitte beantworten Sie jede Frage, indem Sie bei den Antwortmöglichkeiten das Kästchen ankreuzen, das am besten auf Sie zutrifft)

1. Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand im Allgemeinen beschreiben?

Bitte kreuzen Sie nur ein Kästchen an

- 1) ausgezeichnet
- 2) sehr gut
- 3) gut
- 4) weniger gut
- 5) schlecht

2. Im Vergleich zum vergangenen Jahr, wie würden Sie Ihren derzeitigen Gesundheitszustand beschreiben?

Bitte kreuzen Sie nur ein Kästchen an

- 1) Derzeit viel besser als vor 1 Jahr
- 2) Derzeit etwas besser als vor 1 Jahr
- 3) Etwa so gut wie vor 1 Jahr
- 4) Derzeit etwas schlechter als vor 1 Jahr
- 5) Derzeit viel schlechter als vor 1 Jahr

3. Im folgenden sind einige Tätigkeiten beschrieben, die Sie vielleicht an einem normalen Tag ausüben.

Sind Sie in Ihrem jetzigen Gesundheitszustand bei diesen Tätigkeiten eingeschränkt?

Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur ein Kästchen an

Tätigkeit	(1) ja, stark eingeschränkt	(2) ja, etwas eingeschränkt	(3) nein, überhaupt nicht eingeschränkt
a) anstrengende Tätigkeiten, z.B. schnell laufen, schwere Gegenstände heben, anstrengenden Sport treiben	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) mittelschwere Tätigkeiten, z.B. einen Tisch verschieben, staubsaugen, kegeln, Golf spielen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) Einkaufstaschen heben oder tragen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d) mehrere Treppenabsätze steigen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e) einen Treppenabsatz steigen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f) sich beugen, knien, bücken	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g) mehr als 1 Kilometer zu Fuß gehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h) mehrere Straßenkreuzungen weit zu Fuß gehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
i) eine Straßenkreuzung weit zu Fuß gehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
j) sich baden oder anziehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

4. Hatten Sie in den vergangenen vier Wochen aufgrund Ihrer körperlichen Gesundheit irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf oder zu Hause?

Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur ein Kästchen an

Schwierigkeiten	ja	nein
a) Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Ich habe weniger geschafft als ich wollte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) Ich konnte nur bestimmte Dinge tun	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d) Ich hatte Schwierigkeiten bei der Ausführung (z.B. ich mußte mich besonders anstrengen)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

5. Hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund seelischer Probleme irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf oder zu Hause (z.B. weil Sie sich niedergeschlagen oder ängstlich fühlten)?

Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur ein Kästchen an

Schwierigkeiten	ja	nein
a) Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Ich habe weniger geschafft als ich wollte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) Ich konnte nicht so sorgfältig wie üblich arbeiten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

6. Wie sehr haben Ihre körperliche Gesundheit und Ihre seelischen Probleme in den vergangenen vier Wochen Ihre normalen Kontakte zu Familienangehörigen, Freunden, Nachbarn oder zu Bekannten beeinträchtigt?

Bitte kreuzen Sie nur ein Kästchen an

- 1) überhaupt nicht
- 2) Etwas
- 3) Mäßig
- 4) Ziemlich
- 5) Sehr

7. Wie stark waren Ihre Schmerzen in den vergangen vier Wochen?

Bitte kreuzen Sie nur ein Kästchen an

- 1) keine Schmerzen
- 2) sehr leicht
- 3) leicht
- 4) mäßig
- 5) stark
- 6) sehr stark

8. Inwieweit haben die Schmerzen Sie in den vergangenen 4 Wochen bei der Ausübung Ihrer Alltagstätigkeit zu Hause und im Beruf behindert?

Bitte kreuzen Sie nur ein Kästchen an

- 1) überhaupt nicht
- 2) ein bisschen
- 3) mäßig
- 4) ziemlich
- 5) sehr

9. In diesen Fragen geht es darum, wie Sie sich fühlen und wie es Ihnen in den vergangenen 4 Wochen gegangen ist.
Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur ein Kästchen an, welches Ihrem Befinden am ehesten entspricht

Wie oft waren Sie in den vergangenen 4 Wochen.....

Befinden

	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
	immer	meistens	ziemlich oft	manchmal	selten	nie
a) ...voller Schwung?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) ...sehr nervös?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) ...so niedergeschlagen, dass Sie nichts aufheitern konnte?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d) ...ruhig und gelassen?...	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e) ...voller Energie?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f) ...entmutigt und traurig?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g) ...erschöpft?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h) ...glücklich?...	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
i) ...müde?....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

10. Wie häufig haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelische Probleme in den vergangenen vier Wochen Ihre Kontakte zu anderen Menschen (Besuche bei Freunden, Verwandten usw.) beeinträchtigt?
Bitte kreuzen Sie nur ein Kästchen an

- 1) immer
- 2) meistens
- 3) manchmal
- 4) selten
- 5) nie

11. Inwieweit trifft jede der folgenden Aussagen auf Sie zu?

Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile das Kästchen an, welches Ihrem Befinden am ehesten entspricht

	trifft ganz zu (1)	trifft weitgehend zu (2)	weiß nicht (3)	trifft weitgehend nicht zu (4)	trifft überhaupt nicht zu (5)
a) Ich scheine etwas leichter als andere krank zu werden...	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Ich bin genauso gesund wie alle anderen.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) Ich erwarte, daß meine Gesundheit nachlässt.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d) Ich erfreue mich ausgezeichneter Gesundheit....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Vielen Dank für Ihre Mühe!

11. Danksagung

Ich möchte mich bei Herrn Univ.-Prof. Dr. H.-P. Bruch für die Ermöglichung einer Doktorarbeit innerhalb seiner Klinik bedanken.

Mein herzlicher Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn PD Dr. med. C. Bürk für die Überlassung des Themas und für die Möglichkeit, in der Klinik die Auswertung der Patientenakten und die Befragung der Patienten durchführen zu können.

Ich bedanke mich vielmals bei Frau Dr. med. N. Begum, die diese Arbeit initiiert und ständig intensiv betreut hat, für ihre stets engagierte, unterstützende und entgegenkommende Art bei der Betreuung und Förderung meiner Arbeit.

Weiterhin gebührt mein Dank Frau C. Killaitis für die Durchführung der PC-gestützten Datenbank und für die statistische Evaluation der Ergebnisse.

Zudem danke ich dem Institut für Sozialmedizin unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. Dr. phil. H. Raspe, insbesondere Herrn T. Meyer für die Beratung und Betreuung hinsichtlich der Durchführung und Auswertung der prospektiven Patientenbefragung.

Darüber hinaus möchte ich mich bei meinem Partner Dr. med. Joshua Torrent für die große Unterstützung, Geduld und Rücksichtnahme während der Fertigstellung der Arbeit bedanken.

Nicht zuletzt möchte ich mich besonders bei den Patienten bedanken, welche sich trotz ihrer schweren Erkrankung zur Mitarbeit an der Studie entschlossen haben.

12. Lebenslauf

Persönliche Angaben

Name	Katharina Johanna Auerswald
Geburtsdatum	20.02.82
Geburtsort	Lübeck
Staatsangehörigkeit	deutsch
Familienstand	ledig

Schulbildung

1988 - 1992	Grundschule in Bremen
1992 - 2001	Kippenberg-Gymnasium in Bremen
2001	Erlangung der Hochschulreife

Hochschulausbildung

2001-2003	Studium der Humanmedizin an der medizinischen Universität Rostock
2003	Ärztliche Vorprüfung
2003 bis 2006	Studium der Humanmedizin an der medizinischen Universität Lübeck
2006 bis 2007	Praktisches Jahr: - Sana-Klinik Lübeck, Klinik für Innere Medizin - UK-SH Campus Lübeck, Klinik für Chirurgie - UK-SH Campus Lübeck, Klinik für Anästhesiologie
2007	2. ärztliche Prüfung nach neuer ÄAppO

Beruflicher Werdegang

31.03.08	Erhalt der Approbation
01.05.08	Assistenzärztin in der Abteilung für Anästhesie im Klinikum Neustadt

13. Publikationsliste

Poster:

„Chase the primary – Paradigmenwechsel bei neuroendokrinen Carcinomen mit unklarem Primarius???“

Begum N, **Auerswald K**, Bruch H-P, Bürk C

Klinik für Chirurgie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein – Campus Lübeck

2. gemeinsame Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten und der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Visceralchirurgie, Berlin 01.-04.10.2008

„Funktionelle Störungen nach Operationen am GI-Trakt bei Patienten mit neuroendokrinen Tumoren (NET) – eine therapeutische und diagnostische Herausforderung“

Begum N, **Auerswald K**, Bruch H-P, Bürk C

Klinik für Chirurgie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein – Campus Lübeck

2. gemeinsame Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten und der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Visceralchirurgie, Berlin 01.-04.10.2008

Vorträge:

„Analyse der Diagnostik und Therapie bei neuroendokrinen, enteropankreatischen Tumoren über 2 Dekaden an einer deutschen Universitätsklinik“

Begum N, **Auerswald K**, Farke S, Bürk C, Bruch H-P; Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Endokrinologie (CAEK), Mainz 23.11.2007

„Eigene Daten und Ausblick“

Begum N, **Auerswald K**, Killaitis C, Bruch H-P; 1. Norddeutsches NET-Symposium, Lübeck 15.11.2006

„Die Wertigkeit der Capella-Klassifikation Neuroendokriner Tumore am eigenen Patientengut“

Begum N, **Auerswald K**, Bruch H-P, Birth M; 122. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie, München 05.-08.04.2005