
1. Einleitung

1.1 Historische Entwicklung

Hypoglykämie wurde lange Zeit nicht als eigenständige Erkrankung angesehen. Im 19. Jahrhundert erkannten Wissenschaftler, dass niedrige Blutglukosespiegel in Zusammenhang mit einigen Krankheitszuständen auftraten. Bereits 1902 wurde ein Inselzelltumor des Pankreas von Nicholls beschrieben (106). Doch erst mit der Entdeckung und Anwendung des Insulins von Banting und Best 1922 zur Behandlung des Diabetes mellitus wurde beobachtet, dass auch nichtdiabetische Patienten Hypoglykämiesymptome zeigten, ähnlich den Symptomen nach Überdosierung von Insulin bei der Behandlung des Diabetes mellitus (7, 22). Diese Beobachtung führte zu einer neuen eigenständigen Erkrankung, dem organischen Hyperinsulinismus. Darüber hinaus konnte W.J. Mayo 1926 erstmals bei einem Patienten mit schwerer Hypoglykämie einen bösartigen Inselzelltumor identifizieren (136). Nach dessen Tod wurden biologische Gewebeproben entnommen und in Kaninchen injiziert, die anschließend deutliche Hypoglykämiezeichen zeigten. 1929 berichteten Howland und Mitarbeiter von der ersten chirurgischen Entfernung eines Insulinoms. Priestley war der Erste, der 1944 bei einer totalen Pankreatektomie ein Insulinom im Pankreaskopf entfernte (63). Mit der Entwicklung des Radioimmunoassay zur Insulinbestimmung wurde der organische Hyperinsulinismus als pathologische Grundlage des Insulinoms und der damit zusammenhängenden Hypoglykämie bestätigt (49, 167).

1.2 Pathogenese und Pathomorphologie

Das Insulinom ist ein Tumor der β -Zellen der Langerhansschen Inseln des Pankreas. Es gehört zu den neuroendokrinen Tumoren. Die Bezeichnung „neuroendokrin“ bezieht sich auf gemeinsame tumorbiologische Eigenschaften von endokrinen Zellen, wie auch Neuronen. Die embryonale Herleitung beider Zelltypen aus der Neuralleiste bedingt z. B. einen ähnlich

aufgebauten Sekretionsapparat, der es ihnen erlaubt, gleichermaßen bestimmte Marker-Proteine wie auch Zelltyp-spezifische Hormone freizusetzen. In Abhängigkeit des Entstehungsortes des Tumors unterscheidet man Tumore aus dem Vorderdarm (Pankreas, Duodenum, Magen, Thymus, Lunge), dem Mitteldarm (Jejunum, Ileum, Caecum, Colon) und dem Enddarm (Sigma, Rektum). Der Begriff „neuroendokrine Tumoren“ umfasst sowohl endokrin-aktive, wie auch endokrin-inaktive neuroendokrine Tumoren. Das Insulinom bezeichnet den häufigsten, endokrin-aktiven Tumor des Pankreas mit 50 %. Die Ätiologie ist, mit Ausnahme vom Insulinom im Rahmen der MEN 1, unbekannt (18, 23, 94, 136).

Insulinome sind häufig kleine, zirkumskripte Tumoren mit einem medianen Durchmesser von 1,6 cm. Eine bindegewebige Kapsel ist inkonstant vorhanden. Über 90 % der Insulinome befinden sich innerhalb des Pankreas. Zu 1 % sind sie ektop lokalisiert im Milzhilus, im Ligamentum gastrocolicum, in der Leberpforte sowie im Duodenum (23, 168).

Das Insulinom tritt in verschiedenen Formen auf. Dazu gehören einfaches, benignes Insulinom (70 %), multiples, benignes Insulinom (10 %), im Rahmen einer MEN 1 (10 %), malignes Insulinom (10 %), Nesidioblastosis des Erwachsenen und diffuse Inselzellhyperplasie (Raritäten). Die Auswertungen von Anlauf und Mitarbeitern ergaben, dass 4,3 % der Erwachsenen, die an persistierendem Hyperinsulinismus litten, von Nesidioblastosis betroffen waren (5, 73, 76, 138, 139, 168).

Benigne und maligne Insulinome zeigen bezüglich der Histologie keine signifikanten Unterschiede. Erst das Vorliegen von Metastasen ist beweisend für die Malignität. Ferner ermöglicht die Tumorgroße eine prospektive Einschätzung der Dignität eines Insulinoms. Große Tumoren (> 3 cm) haben eine höhere Malignitätsrate. Auch mikroskopisch eindeutig nachweisbare Angioinvasion sollte den Verdacht auf Malignität bekräftigen. Die Proliferationsaktivität der Insulinome ist gering, mit einem Anteil von weniger als 7 % proliferierenden Tumorzellen. Der Nachweis eines hohen Serumspiegels an hCG oder seiner Untereinheiten kann mit Malignität des Tumors korrelieren. Die Zehn-Jahres Überlebensrate nach kurativer Resektion eines malignen Inselzelltumors wird mit 29 % angegeben (23, 77, 139, 158).

Die sich aus den Langerhans-Inseln ableitenden Insulinome sezernieren autonom Insulin zu ca. 50 % unabhängig von der aktuellen Blutzuckerkonzentration. Bei Abfall des Glukosespiegels im Nüchternzustand und bei körperlicher Belastung bleiben durch ungemindert sezerniertes Insulin die Glykoneogenese und die Glykogenolyse als Regulationsmechanismus in Leber und Niere gehemmt, während die Glukoseaufnahme in periphere Gewebe weiterhin stimuliert wird. So kommt es spätestens nach 5 h zu einem Abfall des Blutzuckerspiegels. Die Patienten müssen

regelmäßig Kohlenhydrate aufnehmen, um das Absinken des Blutzuckers zu vermeiden. Die Hypoglykämie führt beim Gesunden in erster Linie zu einer Abnahme des Insulinspiegels, wodurch einerseits keine Glukose mehr für die Glykogensynthese in der Leber verwendet wird und andererseits die Hemmung der hepatischen Glukogenolyse und Glukoneogenese wegfällt. Beim Insulinompatienten werden durch die fehlende Insulinsuppression die übrigen gegenregulatorischen Hormone Adrenalin, Wachstumshormon und Cortisol durch zerebrale und extrazerebrale Mechanismen freigesetzt (10). Die Wirkung des Glukagons, welches normalerweise nach der Suppression der Insulinfreisetzung der wichtigste gegenregulatorische Mechanismus ist, bleibt aus nicht bekannten Gründen unzureichend oder fehlend. Das Adrenalin kann jedoch die fehlende Glukagonwirkung zum Teil kompensieren und führt durch Aktivierung verschiedener Mechanismen zu einem Anstieg des Blutzuckers. Cortisol und Wachstumshormon spielen nur bei prolongierten Hypoglykämien eine Rolle (36). Die Freisetzung der gegenregulatorischen Hormone, Adrenalin und Noradrenalin, führt zu vegetativen Symptomen, wie z. B. Schwitzen, Tremor und Unruhe. Die Unterversorgung des ZNS mit Glukose bewirkt neuroglykopenische Symptome, wie Schwindel, Müdigkeit oder Verwirrtheit. Wobei sich Insulinompatienten durch eine Erhöhung der Glut-1-Transporter an der Bluthirnschranke und eine Zunahme der zerebralen Durchblutung und damit einer verbesserten Glukoseutilisation niedrigen Blutzuckerspiegeln anpassen können. Sie vermögen deshalb, selbst bei Blutzuckerwerten kleiner 60 mg/dl beschwerdefrei zu sein. Selten produziert das Insulinom auch andere gastrointestinale Hormone, wie Gastrin, ACTH, Glucagon, Somatostatin, Serotonin, Pankreatisches Polipeptid, hCG und Kortikotropin (24, 36, 64, 90, 143).

1.3 Epidemiologie

Inselzelladenome sind selten. Die Inzidenz wird auf eine bis vier Neuerkrankungen pro eine Million Einwohner im Jahr geschätzt (139). Frauen sind von der Erkrankung etwas häufiger betroffen, hingegen Malignome zahlreicher bei Männern auftreten (1, 40, 104, 136).

Insulinome können in jedem Alter entstehen, vermehrt jedoch im vierten bis sechsten Lebensjahrzehnt und nur selten vor dem 20. Lebensjahr (73, 91, 139).

In wenigen Fällen wurden sie auch bei Diabetikern beobachtet (78, 165).

1.4 Klinik

Die klinische Symptomatik wird durch rezidivierende Hypoglykämien bestimmt.

Die Whipple-Trias ist die klassische Definition der Hypoglykämie (49, 162):

- Typische Symptome der Hypoglykämie
- Pathologisch erniedrigter Blutzuckerspiegel
- Reversibilität der Symptome nach Zufuhr von Glukose

Allgemein wird ein Blutzucker kleiner als 60 mg/dl als pathologisch angesehen, mit jedoch starken individuellen Schwankungen (47, 63, 73).

Zu unterscheiden sind vegetativ-autonome und neuroglykopenische Symptome.

Tab. 1: Symptome bei Hypoglykämie (104)

vegetative Symptome		neuroglykopenische Symptome
<i>Sympathikus</i>	<i>Parasympathikus</i>	
Unruhe	Heißhunger	Bewußtlosigkeit
Schwitzen	Übelkeit	Müdigkeit
Tremor	Erbrechen	Somnolenz
Blässe	Speichelfluß	Schwindel
Hypertonus	Schwäche	epileptische Anfälle
Palpitationen		Benommenheit
Herzrhythmusstörungen		Verwirrtheit
Mydriasis		Sprachstörungen
Reizbarkeit		Sehstörungen
Nervosität		motorische, sensible fokale Defizite
Speichelfluß		Kopfschmerzen

Neuroglykopenische Symptome werden initial nicht selten auf einer psychiatrischen Erkrankung oder einer Alkoholintoxikation begründet. Die richtige Diagnose wird deshalb manchmal erst spät gestellt. Die Zeit vom ersten Symptom bis zum Zeitpunkt der Diagnosestellung betrug bei einer Studie der „Mayo Clinic“ zehn Tage bis 15 Jahre (138).

Typischerweise treten beim Insulinom Hypoglykämiesymptome ca. 5 h nach der letzten Nahrungszufuhr auf, die so genannte Nüchternhypoglykämie. Hierbei überwiegen neuroglykopenische Krankheitszeichen. Postprandiale Hypoglykämien mit typisch vegetativer Symptomatik sind sehr selten.

Die Symptomatologie des Insulinoms ist in der Frühphase eher uncharakteristisch. Hier treten Anzeichen der Hypoglykämie nur nach längerer Fastenzeit, körperlicher Belastung oder intermittierend auf.

Bei Patienten mit chronisch rezidivierenden Hypoglykämien können die neuroglykopenischen Symptome ganz im Vordergrund stehen, während die vegetativen Symptome gar nicht oder verspätet in Erscheinung treten. Bei diesen Patienten verschiebt sich häufig der Blutzuckerschwelldwert sowohl für die Gegenregulation, als auch für das Auftreten der Symptome zu niedrigen Blutzuckerwerten (32, 33, 40, 62).

Vielfach sind die Patienten übergewichtig als Folge ständig wiederholter Nahrungszufuhr zur Beseitigung der quälenden adrenalinvermittelten Hypoglykämiesymptome (6, 40, 137, 147).

1.5 Diagnostik

1.5.1 Labordiagnostik

Die Sicherung der Diagnose besteht in der Labor- und Lokalisationsdiagnostik.

Der Blutzucker bei Insulinompatienten liegt häufig bei 40 mg/dl. Selten werden Werte über 120 mg/dl erreicht. Durch Veränderung des Schwelldwertes können diese Patienten noch bei Blutzuckern deutlich unter 60 mg/dl asymptomatisch sein (135).

Im Mittelpunkt der Labordiagnostik steht der Nachweis der Hypoglykämie. Dazu müssen alle drei Punkte der Whipple-Trias erfüllt sein, da es keinen festen Blutzuckergrenzwert, der die Hypoglykämie definiert, gibt. Allein die Messung des Blutzuckerspiegels könnte zu Fehldiagnosen führen, weil auch bei asymptomatisch gesunden Personen niedrige Blutzuckerwerte bestimmt werden. Junge schlanke Frauen und zu einem geringeren Maß junge Männer tolerieren im Einzelfall Blutzuckerwerte unterhalb 40 mg/dl (89, 97). Ferner können durch Fehler bei der Blutzuckermessung aus venösem Blut falsch niedrige Blutzuckerwerte gemessen werden. Diese so genannten „Pseudohypoglykämien“ treten besonders bei Patienten mit Leukozytose oder Polycythämien auf.

Entscheidend für die Diagnosestellung ist die Darstellung der Hypoglykämie in Anwesenheit von inadäquat erhöhten Insulin-, Proinsulin- und C-Peptidwerten. Sollte die gleichzeitige

Messung von Blutglukose und Insulin nicht spontan gelingen, wird zur Provokation der Whipple Trias, der Fastentest eingesetzt. Dieser ist nur unter stationären und kontrollierten Bedingungen durchzuführen, um Komplikationen der Hypoglykämie zu vermeiden. Die Grundlage liegt in der parallelen Bestimmung von Insulin, Blutglukose und C-Peptid. Entscheidend zur Diagnosestellung ist die fehlende Suppression der Insulinsekretion. Dieses zeigt sich auch am pathologischen Anstieg des insulinogenen Index. Er ergibt sich aus dem Quotienten des Seruminsulins in $\mu\text{IE/ml}$ und der Plasmaglukose in mg/dl und ist bei einem endogenen Hyperinsulinismus $> 0,5$. Der insulinogene Index kann Patienten jedoch auch falsch negativ bewerten, d.h. ein niedriger Quotient von $< 0,5$ schließt ein Insulinom nicht aus (63, 137).

Zur Differenzialdiagnostik werden C-Peptid und Sulfonylharnstoffe bestimmt. Die gleichzeitige Erhöhung des C-Peptids, einem äquimolar mit dem Insulin ausgeschütteten Polypeptid, schließt eine exogene Insulinzufuhr aus. Sulfonylharnstoffe sind antidiabetisch wirksame Pharmaka, die nach oraler Applikation durch endogene Steigerung der Insulinfreisetzung die Blutzuckerkonzentration herabsetzen. Sie können als Nebenwirkung Hypoglykämieattacken provozieren. Um eine Einnahme dieser Medikamente auszuschließen, sollten sie während der Hypoglykämie bestimmt werden („Hypoglycaemia factitia“) (63, 136).

Wenn die Whipple-Trias schon vorher dokumentiert wurde und nur der Mechanismus der Hypoglykämie bewiesen werden soll, können Insulin, C-Peptid und Plasma Sulfonylurease gemessen und der Test abgebrochen werden, sofern der Plasmaglukosespiegel unter 55 mg/dl fällt, denn Insulin und C-Peptid werden bei Normalpersonen unterhalb dieses Glukosespiegels gehemmt (137).

Eine neuere Methode in der biochemischen Diagnostik könnte die direkte Messung von Proinsulin sein. Eine Studie von Kao und Mitarbeitern sowie von Gorden und Mitarbeitern ergab eine höhere Sensitivität des Proinsulins in der Diagnosestellung von Insulinomen als Insulin und C-Peptid (56, 80).

Ebenfalls favorisieren andere Autoren die direkte Messung des Proinsulins (73, 137).

Der Hungerversuch ist bei eindeutiger Symptomatik abubrechen. Sollte am Ende des Fastentests keine Hypoglykämie ausgelöst worden sein, kann zur Provokation eine körperliche Belastung angeschlossen werden. Heute müssen folgende vier labordiagnostische Kriterien zum Nachweis des Insulinoms erfüllt sein: 1. dokumentierte Blutglukosespiegel nahe oder unter 40 mg/dl , 2. gleichzeitige Insulinwerte gleich oder grösser als $6 \mu\text{U/ml}$, 3. erhöhte C-Peptidlevel ($> 200 \text{ pmol/L}$), 4. negatives *Screening* für Sulfonylharnstoffe (61, 63, 75, 120, 137, 138).

Die Angaben über die Dauer des Hungertests variieren in der Literatur bis zum Jahr 1950 von 12-48 h. Danach wurde bei asymptomatischen Patienten empfohlen, die Fastenzeit auf 72 h zu erhöhen (144).

Da die labordiagnostischen Untersuchungsmethoden bedeutend verbessert wurden, befürworten gegenwärtig einige Autoren die Verkürzung des Fastentests auf 48 h (6, 40, 47, 73). Eine Studie von Hirshberg et al. aus dem Jahr 2000 mit 127 Patienten zeigte, dass nach einer Fastenperiode von 48 h 94,5 % der Insulinompatienten entsprechende Symptome aufwiesen, bzw. die Whipple-Trias erfüllten (73). Andere Autoren fordern weiterhin ein Verlängern des Hungerversuchs auf 72 h bei asymptomatischen Patienten, um die Sicherheit des Tests zu erhöhen (137, 140). Die Uneinigkeit über die Dauer des Hungerversuchs kommt auch durch verschiedene Angaben in Lehrbüchern zum Ausdruck (1, 8, 66).

Ein nächster diagnostischer Test ist der orale Glukosetoleranztest, der zur Unterscheidung zwischen Nüchternhypoglykämie und postprandialer Hypoglykämie eingesetzt wird.

Andere Provokationstests sind der Tolbutamidtest, Glucagontest, Kalziumtest, Leucintest und Glukosetest. Hier beruht das Prinzip auf einer Stimulation der Insulinsekretion. Hingegen stützen sich der C-Peptidsuppressionstest, der Somatostatintest, Adrenalintest und Diazoxidtest auf eine Hemmung der Insulinsekretion. Diese Tests weisen jedoch eine zu geringe Spezifität und keine hinreichend guten Referenzwerte auf (6, 137, 154).

1.5.2 Lokalisationsdiagnostik

Ziel der präoperativen bildgebenden Diagnostik sind die Lokalisation des Tumors, Ausschluss oder Beweis einer Multizentrität sowie Malignität. Aufgrund der geringen Größe des Insulinoms und der Ähnlichkeit zum umgebenden Gewebe ist die Lokalisationsdiagnostik trotz des Einsatzes verschiedener diagnostischer Verfahren wenig sensitiv (18, 65, 108, 112, 121).

Gute diagnostische Aussagen sollen mit der wenig invasiven Endosonographie gelingen. Wobei die Sensitivität von der Lokalisation des Tumors und der Fertigkeit des Untersuchers abhängt. Im Pankreaskopf wird sie bis zu 100 %, im Pankreaskorpus mit 78 % und im Pankreasschwanz mit 60 % angegeben (2, 47, 79, 83, 105, 121).

Die perkutane transhepatische Portographie mit der Blutentnahme aus verschiedenen Pankreasvenen erlaubt eine relativ sichere präoperative Diagnostik kleiner, multipler Insulinome

oder auch einer diffusen Inselzellhyperplasie. Hierbei muss man aber auf anatomische Varianten und inkonstante Insulinsekretion achten. Außerdem ist dieses Vorgehen sehr invasiv und erfordert viel Erfahrung des Untersuchers (15, 19, 72).

Auch die weniger invasive intraarterielle Kalziumstimulation, bei der Calciumgluconat in verschiedene, das Pankreas versorgende Arterien injiziert wird bei gleichzeitiger Bestimmung der Insulinwerte in den Lebervenen, ist erfolgversprechend mit Detektionsraten bis zu 100 % (43, 113).

Die MRT hat in neuerer Zeit mittels Einsatz verbesserter Techniken gute Resultate zur Detektion von neuroendokrinen Pankreastumoren gezeigt (150). Die Somatostatinrezeptorzintigraphie, Arteriographie, abdominelle Sonographie und CT haben eine eher geringe Sensitivität (12, 41, 47, 72, 83, 108, 157).

Sollte bei keiner der genannten Methoden der Tumor gefunden werden, wird bei sicheren funktionsdiagnostischen Kriterien und gegebener Operabilität eine Laparotomie durchgeführt. Mit der Palpation und intraoperativen Sonographie wird der Tumor in 90-100 % der Fälle aufgespürt (13, 19, 45, 52, 63, 69, 83, 92).

Aufgrund der mäßigen Erfolge der präoperativen Lokalisationsdiagnostik stellen einige Autoren deren Notwendigkeit in Frage (47, 69, 92, 93, 120).

Darüber hinaus sollte aber zum Ausschluss eines malignen bzw. metastasierenden Insulinoms präoperativ ein Schnittbildverfahren durchgeführt werden (123, 156).

1.5.3 Differenzialdiagnostik der Hypoglykämie

Wie schon an anderer Stelle erwähnt, ist es wichtig, die Nüchternhypoglykämie von der postprandialen Hypoglykämie zur Sicherung der Diagnose Insulinom zu unterscheiden. Die Differenzierung zwischen beiden Formen kann durch den oralen Glukosetoleranztest geschehen. Die Ursachen der Nüchternhypoglykämie können jedoch sehr vielfältig sein. Hier ist im besonderen die „Hypoglycaemia factitia“, ausgelöst durch die orale Applikation von Sulfonylharnstoff, zu nennen. Eine genaue Diagnostik des Insulinoms ist deshalb unverzichtbar. In nachfolgenden Tabellen sind die verschiedenen Ursachen der Hypoglykämieformen aufgezeigt (104, 136):

Tab. 2: Differenzialdiagnosen verschiedener Ursachen nach Hypoglykämieformen getrennt (104)

Nüchternhypoglykämie	Postprandiale Hypoglykämie
<ul style="list-style-type: none"> • Pankreaserkrankungen Insulinom Nesidioblastosis Diffuse Inselzellhyperplasie Inselzelladenomatose <ul style="list-style-type: none"> • Hypoglycaemia facticia Insulin Sulfonylharnstoff <ul style="list-style-type: none"> • Autoimmunhypoglykämie Autoantikörper gegen Insulin Autoantikörper gegen Insulinrezeptoren Autoantikörper mit beta-Zell-stimulierender Wirkung <ul style="list-style-type: none"> • Tumorhypoglykämie IGF-2-Sekretion Insulinsekretion <ul style="list-style-type: none"> • Endokrinologische Erkrankungen Panhypopituitarismus Isolierter Wachstumshormonmangel Isolierter ACTH-Mangel Morbus Addison Hypothyreose <ul style="list-style-type: none"> • Andere schwere Erkrankungen Nierenversagen Sepsis Leberversagen Dilatative Cardiomyopathie Kachexie Anorexie <ul style="list-style-type: none"> • Medikamente Insulin Sulfonylharnstoffe Alkohol	<ul style="list-style-type: none"> • Magenentleerungsstörungen Zustand nach Magenoperation <ul style="list-style-type: none"> • Enzymdefekte Glykogenspeichererkrankung Störung der Glykoneogenese Störung der Fettsäureoxidation Galaktosämie Fruktoseintoleranz Ahornsirupkrankheit <ul style="list-style-type: none"> • Genuss von Gin und Tonic • Toxine Ackee fruit Pilztoxine <ul style="list-style-type: none"> • Postprandiale Pseudohypoglykämie

Die Hypoglykämien lassen sich weiterhin nach dem Insulinspiegel einteilen:

Tab. 3: Pathophysiologische Einteilung der Hypoglykämien (104)

Hypoglykämien		
<i>Mit Hyperinsulinismus, z. B.</i>	<i>Ohne Hyperinsulinismus, z. B.</i>	<i>Gestörte Insulinfreisetzung, z. B.</i>
1. endogen <ul style="list-style-type: none"> • Insulinom • Autoantikörper 2. exogen <ul style="list-style-type: none"> • Hypoglycaemia factitia 	1. endokrine Insuffizienzen, z. B.: <ul style="list-style-type: none"> • M. Addison • Hypopituitarismus 2. Nieren-, Leber- oder Herzinsuffizienz 3. paraneoplastisch 4. Glycogenosen 5. Alkoholintoxikation	1. postprandiale Frühhypoglykämie 2. reaktive Späthypoglykämie 3. idiopathische postprandiale Hypoglykämie

Für die Praxis ist die Einteilung der Hypoglykämien nach dem Gesundheitszustand der Patienten nützlich. Diese sieht wie folgt aus:

Tab. 4: Klinische Einteilung der Hypoglykämien nach Gesundheitszustand der Patienten (136)

Patienten im gutem Allgemeinzustand	Patienten im schlechten Allgemeinzustand, z.B.	Patienten im Krankenhaus, z.B.
<ul style="list-style-type: none"> • ohne bekannte Grundkrankheit, z.B. <ul style="list-style-type: none"> - Alkohol - Medikamente - Hypoglycaemia factitia - Insulinom (Neumanifestation) • mit bekannter Grundkrankheit, z.B. <ul style="list-style-type: none"> - Medikamente (Medikamente mit Sulhydrylgruppe, beta-Blocker) - Toxine 	<ul style="list-style-type: none"> - Medikamente (Pantamidine, Quinidine, u.a.) - endokrinolog. Erkrankungen - Enzymdefekte 	<ul style="list-style-type: none"> - Sepsis - Nierenversagen - vollständige parenterale Ernährung

1.6 Therapie

1.6.1 Operative Therapie

Bei allen funktionsdiagnostisch gesicherten Insulinomen und entsprechender Operabilität steht in erster Linie die operative Entfernung des Insulinoms. Die Heilungschancen einer solchen Operation werden mit 97,2-97,5 % angegeben (41, 63, 124).

Bei jeder Operation ist eine ausgedehnte Exploration des Abdomen, insbesondere der Leber und der regionären Lymphknoten, obligatorisch. Außerdem sollten das gesamte Abdomen und das Restpankreas intraoperativ nach weiteren Tumoren untersucht werden, da Insulinome in bis zu 10 % multifokal vorkommen (102).

Hierbei kommen intraoperativ Inspektion und Palpation sowie Ultraschall zum Einsatz. Der intraoperative Ultraschall erlaubt eine Unterscheidung von Pankreasgewebe und Tumor und ist somit eine Hilfe bei der anzustrebenden Enukleation des Insulinoms.

Die Vorgehensweise bei der operativen Intervention hängt von der Lage und Dignität des Tumors ab. Bei genauer Lokalisation erfolgt eine Enukleation des Tumors, um möglichst wenig gesundes Pankreasgewebe zu entfernen. Bei ungünstiger Lage des Insulinoms, beispielsweise in der Nähe des Ductus pancreaticus, multiplen Insulinomen, Nesidioblastosis oder postoperativ anhaltenden Beschwerden wird eine subtotale Pankreatektomie durchgeführt (47, 63).

Die Variante der schrittweisen distalen Pankreatektomie bei intraoperativ nicht darstellbaren Tumoren ist umstritten. Sie bringt nur in seltenen Fällen den kurativen Erfolg. Wenn sie durchgeführt wird, sollte zur Aufrechterhaltung der Restfunktion des Pankreas nicht mehr als 85 % des Pankreasgewebe entfernt werden (16, 104, 144).

Nach Meinung vieler Autoren ist diese Vorgehensweise obsolet. Fast 50 % der Insulinome befinden sich im Pankreaskopf oder im Prozessus uncinatus. Hier würde eine distale Pankreatektomie fehlschlagen. Die totale Pankreasresektion könnte der einzig heilende Ausweg sein, die jedoch mit einer hohen Mortalität behaftet ist. Diese Patienten sollten nochmals an speziellen Zentren präoperativ und intraoperativ lokalisationsdiagnostisch untersucht werden, um den Tumor eventuell doch noch aufzuspüren (48, 63, 72, 107).

Bei metastasierenden Inselzelltumoren ist bei gegebener Operabilität die Resektion und radikale Entfernung der Lymphknoten anzustreben, da nicht alle diese Tumore auf eine medikamentöse

Therapie ausreichend und dauerhaft ansprechen. Sollte eine vollständige Resektion nicht möglich sein, kann eine Tumormassenreduktion eine deutliche Besserung der Symptome bringen (35, 120, 126, 129).

Bei Inoperabilität oder bei vorangegangener nichtkurativer Operation und nachgewiesener Tumorprogression sollte eine Chemotherapie eingeleitet werden. Eine Kombination von Streptozotocin mit Doxorubicin ist am wirkungsvollsten. Hingegen zeigen die Gabe von Streptozotocin und Fluorouracil sowie Chlorozotocin nicht so hohe Erfolgschancen zur Remission der Krankheitserscheinungen (17, 101, 103).

Des Weiteren kann eine arterielle Embolisation oder Chemoembolisation des Tumors und/ oder der Metastasen durchgeführt werden. In Kombination mit der Chemotherapie können gute Erfolge zur Besserung der Symptomatik und eine Tumorregression erzielt werden. Nachteile sind eine Mitschädigung gesunden Gewebes und Komplikationen bei reichlich vaskularisierten Tumoren (17, 29, 42).

Eine Interferon alpha Therapie kann bei Nichtansprechen der anderen Therapien Anwendung finden, wobei es keine eindeutigen Belege für dessen Wirksamkeit gibt (101, 128).

Gute Behandlungserfolge werden mit Radionukliden markierten Somatostatinanaloga erreicht. Die Therapie mit [(90) Y-DOTA, Tyr(3)]-octreotiden, [(177) Lu-DOTA, Tyr(3)]-octreotaten sowie [(111) In-DTPA]-octreotiden bei Somatostatin-Rezeptor Typ 2-positiven Tumoren wird als vielversprechende zukünftige Therapiemöglichkeit gesehen. De Jong et al. gewann in seiner Studie die besten Therapieresultate mit dem Somatostatinanalogon [(177) Lu-DOTA, Tyr(3)]-octreotat (37).

1.6.2 Medikamentöse Therapie und symptomatische Maßnahmen

Symptomatische Maßnahmen sind im allgemeinen häufige, kleine Mahlzeiten mit langsam resorbierbaren Kohlenhydraten. Denn rasch resorbierbare Kohlenhydrate können durch Stimulation der Insulinsekretion zu schweren, reaktiven Hypoglykämien führen.

Zur allgemeinen Linderung der Symptome der Hypoglykämie ist eine konservative Basistherapie mit Diazoxid oder Octreotid (Somatostatin Analogon) geeignet. Sie wird in der präoperativen Phase, bei nicht operationsfähigen Patienten, bei Versagen anderer Therapien und malignen nicht operablen Tumoren angewendet.

Das Diazoxid (Proglycem[®]), ein Benzothiadiazinderivat, kann Hypoglykämien erfolgreich verhindern. Dessen Wirkung beruht auf einer Hemmung der Insulinsekretion und der Glykogenolyse. Nachteil dieses Medikaments sind die erheblichen Nebenwirkungen, wie Natriumretention und Kaliurie, Ödembildung, hypotensive Effekte, Hypertrichose, Tubulusschädigung, Verdauungsstörungen, Tachykardien, Herzinsuffizienz und Knochenmarkschädigung. Wegen der natriumretinierenden Wirkung sollte parallel ein Thiaziddiuretikum gegeben werden (54, 116).

Die Wirkung der herkömmlichen Somatostatinanaloga (z. B. Sandostatin[®]) beruht auf einer Hemmung der Insulinausschüttung durch die Interaktion mit den Somatostatinrezeptorsubtypen 2 und 5. Diese sind jedoch in Insulinomen heterogen (84). Der Erfolg der Therapie ist nicht vorhersehbar. Nach primärem Ansprechen kann es zu einem späteren Wirkungsverlust kommen. Gründe dafür können eine Zunahme der Tumormasse, Verlust der Somatostatinrezeptoren und eine Downregulation der Somatostatinrezeptoren sein. Allgemeine Ursachen eines unzureichenden Ansprechens der Therapie sind: 1. nur die Hälfte der Insulinome exprimieren Somatostatinrezeptoren, 2. auch die Freisetzung der gegenregulatorischen Hormone wird gehemmt, und damit die Hypoglykämieeigung verstärkt, 3. Somatostatinanaloga binden nicht an alle Somatostatinrezeptorsubtypen (21, 84, 146, 148). Ein neues, erfolgversprechendes, künstlich hergestelltes Somatostatin, das SOM230 (sog. Pan-Ligand), wird derzeit erprobt. Es verfügt über eine Bindungsaffinität an die Somatostatinrezeptorsubtypen 1, 2, 3 und 5. Sowohl die Hormonaktivität als auch das Tumorwachstum sollen damit besser kontrolliert werden. Derzeit wird dessen Wirksamkeit vor allem bei Patienten mit ausgeprägtem Karzinoidsyndrom, Akromegalie, neuroendokrinen gastrointestinalen Tumoren und Cushing-Syndrom untersucht (20, 111, 131, 155).

Tab. 5: Medikamentöse, symptomatische und palliative Therapie bei Insulinomen (104)

Em-pfehlung	Gruppe	Freiname	Handels-name	Dosierung	Besonderheit	Therapie-kontrolle
1. Wahl	Vasodilatator	Diazoxid	Proglycem	150-300 mg/Tag einschleichend	Kombination mit Diuretikum erforderlich (kein Thiazid)	Blutzucker
2. Wahl	Somatostatin-analoga	Somatostatin	Sandostatin Sandostatin LAR	z. B. 3-mal 150 µg/Tag z. B. 1x30 mg/4 Wochen	bei malignen Insulinomen	Blutzucker Tumorgröße
3. Wahl	Polychemo-therapie	Streptozotocin+ 5-Fluorouracil	Zanosar mit Fluorouracil "Roche"	500 mg/m ² 100 mg/m ²	Gabe über 5 Tage	Blutzucker Tumorgröße

1.7 MEN 1

Die multiple endokrine Neoplasie Typ 1 ist ein sehr seltenes, genetisch determiniertes Syndrom mit multifokalen, gleichzeitig oder zeitlich versetzt auftretenden Tumormanifestationen in verschiedenen endokrinen Organen. Betroffen sind die Nebenschilddrüse, Bauchspeicheldrüse, Duodenum und die Hirnanhangdrüse.

Im Jahre 1903 wurde dieses Syndrom erstmals von Erdheim beschrieben. Rossier und Dressler erkannten 1939 eine familiäre Häufung und Wermer anno 1954 die Heredität dieser Erkrankung (Wermer-Syndrom) (122, 161).

Die Prävalenz beträgt ca. 2-20 Patienten pro eine Million Einwohner, wobei von einer hohen Dunkelziffer ausgegangen werden muss (114, 145, 149).

Sie ist eine autosomal-dominante Erbkrankheit mit variabler Expression. Beide Geschlechter sind also gleich häufig betroffen. Die Penetranz ist hoch. Mehr als 80 % der Patienten haben klinische oder biochemisch messbare Symptome, wenn sie die fünfte Lebensdekade erreichen (25, 26, 149).

Die Mutation liegt bei der MEN 1 auf dem Tumorsuppressorgen Menin auf Chromosom 11q13, das in die Zellteilung eingreift und ungerichtetes Wachstum verhindert. Dieses damit verlorengangene Gen löst jedoch nicht allein die Entstehung einer Neoplasie aus. Erst durch eine zweite somatische Mutation des verbliebenen normalen Meninallels wird die Tumorsuppressorfunktion im endokrinen Organ aufgehoben. Es kommt zur Neoplasie. Diese Mutation im Menin-Gen ist zwar rezessiv, wird aber aufgrund der Vielzahl der Zellteilungen in endokrinen Organen und der damit höheren Wahrscheinlichkeit einer zweiten Mutation als autosomal-dominant bezeichnet (25, 55).

Das Syndrom ist durch das Auftreten von mindestens zwei benignen oder malignen Tumoren an verschiedenen endokrinen Organen gekennzeichnet. Das morphologische Spektrum reicht von Hyperplasie über Adenom bis zum Karzinom. Am häufigsten sind die Nebenschilddrüsen mit 95 %, das Pankreas/Duodenum mit 40 % und die Hypophyse mit 30 % betroffen. Seltener sind Karzinoide, Nebennierentumore, Schilddrüsentumore und Lipome anzutreffen.

Alle Altersgruppen können das Syndrom entwickeln. Wobei die Penetranz der Erkrankung mit steigendem Alter zunimmt, mit 20 Jahren sind 43 % der Genträger symptomatisch, mit 35 Jahren bereits 85 % und mit 50 Jahren 94 %. Nur selten tritt dieses Syndrom bei Kindern vor dem zehnten Lebensjahr auf (30, 95, 153).

Die Klinik der Patienten hängt von dem betroffenen Organ und den sezernierten Hormonen ab. In 87 % der Fälle tritt eine Vier-Drüsen-Hyperplasie als Erstmanifestation mit einem primären Hyperparathyreoidismus als Folge auf. Bei den Pankreas-/Duodenumtumoren finden sich die Gastrinome am häufigsten, gefolgt von den Insulinomen, Vipomen, Glukagonomen und Tumoren ohne Hormonsekretion.

Insulinome werden bei 27,3 % der MEN 1-Patienten mit Pankreasbeteiligung diagnostiziert (153). Der typische Pankreasbefund stellt sich als eine multifokale Mikroadenomatose, oft in Verbindung mit einem oder mehreren größeren Tumoren, dar. Diese werden häufig erst sehr spät oder gar nicht als mechanische Raumforderung erkannt. Das Insulinom bei einer MEN 1 tritt in 75 % der Fälle multifokal auf und liegt selten extrapankreatisch. Die Malignitätsrate beträgt ungefähr 12-14 % (39, 104, 132, 139).

Allgemein ist bei der Diagnostik auf Symptome eines Hyperparathyreoidismus, Hypophysenvorderlappenadenoms und endokrinen Pankreas-/Duodenumtumors zu achten. Serumkalzium und intaktes Parathormon werden kontrolliert, um den in 97 % der Fälle im Laufe der Erkrankung auftretenden Hyperparathyreoidismus festzustellen. Um Hypophysenadenome zu finden, müssen die Hypophysenachsen untersucht werden. Ferner werden die von den endokrinen Pankreas-/Duodenumtumoren sezernierten Hormone (Gastrin, Insulin, Glukagon, VIP, Somatostatin, pankreatisches Polypeptid) bestimmt (39, 98, 153).

Besondere Aufmerksamkeit sollte der Familienanamnese und dem biochemischen *Screening* der Familienangehörigen gelten. Um bedrohliche Krankheitsformen im Frühstadium zu erfassen und behandeln zu können, muss bei asymptomatischen Familienangehörigen der Genstatus bestimmt werden. Falls molekulargenetisch der sichere Ausschluss einer MEN 1-Mutation nicht gelingt, wird regelmäßig (alle 6-12 Monate) ein biochemisches *Screening* durchgeführt. Hier ist darauf zu achten, dass Insulinome in jungen Jahren signifikant häufiger und Gastrinome signifikant häufiger nach dem 40. Lebensjahr auftreten. Das biochemische *Screening* umfasst die Bestimmung des Serumkalzium und Prolaktin. Patienten jünger als 40 Jahre werden auf ein Insulinom und Patienten älter als 40 Jahre auf ein Gastrinom und eine Akromegalie untersucht. Zur Detektion der Pankreastumore wurde von Skogseid et al. ein standardisierter Nahrungstest zur Stimulation des endokrinen Pankreas entwickelt. Weiterhin werden jährliche Untersuchungen auf Tumormarker, wie Chromogranin A oder pankreatisches Polypeptid empfohlen, um neuroendokrine Tumore rechtzeitig zu erkennen. Das Auftreten einer bösartigen Entartung eines neuroendokrinen Pankreastumors kann zwischen der ersten und dritten Dekade nach dessen biochemischen Nachweis erwartet werden. Durch das rechtzeitige Erkennen und

Entfernen des Tumors kann somit mehr Lebenszeit ohne Ausbildung eines malignen Tumors gewonnen werden (38, 115, 145, 153, 159, 160).

Trump et al. bestimmte in seiner Studie ein Restrisiko für die noch nicht erkrankten Familienangehörigen, Tumore im Rahmen der MEN 1 zu entwickeln, von 57 %, 15 %, 6 % im Alter von 20, 35 und 50 Jahren (153).

Bei allen Patienten mit einem festgestellten Insulinom ist differenzialdiagnostisch an eine MEN 1 zu denken, da 32 % aller Pankreastumoren Erstmanifestationen einer MEN 1 sind und keine eigenständige sporadische Erkrankung (104).

Als therapeutische Konsequenz des gehäuft multifokalen Auftretens der Insulinome einer MEN 1 ergibt sich die subtotale Pankreatektomie. Sie ist mit einer Erfolgswahrscheinlichkeit von bis zu 95 % einer einfachen Enukleation der Adenome vorzuziehen (30, 39, 166).

2. Problemstellung und Ziel der Arbeit

Das Insulinom ist mit einer Inzidenz von eine bis vier Neuerkrankungen auf eine Million Einwohner pro Jahr eine sehr seltene Erkrankung. Neben der Seltenheit erschweren die unspezifischen Symptome sowie die oft komplizierte Labor- und Lokalisationsdiagnostik das Vorgehen bei diesen Tumoren. Letztlich sind die Therapieoptionen genau zu überdenken.

Anhand eines monozentrischen Krankengutes von 39 Insulinompatienten sollen die unterschiedlichen Gesichtspunkte des Leidens in Verbindung mit der Literatur ausgewertet, beurteilt und verglichen werden.

Folgende Schwerpunkte ergeben sich:

1. Zunächst sollen durch retrospektive Erfassung die anamnestischen und klinischen Daten unter besonderer Berücksichtigung der Genese des Insulinoms ausgewertet werden.
2. Der zweite Teil ist der Evaluierung der Labor- und Lokalisationsdiagnostik gewidmet. Hier soll besonders die Dauer des Fastentests bewertet und die Lokalisationsdiagnostik beurteilt werden.
3. Der 3. Abschnitt soll die Therapieergebnisse herausstellen.
4. Im letzten Teil werden die Besonderheiten der Diagnostik und Therapie der Patienten mit malignem Insulinom und dem Syndrom der MEN 1 dargelegt.

3. Material und Methoden

3.1 Patientengut und Befunderfassung

In der vorliegenden Arbeit werden die Krankheits- und Behandlungsverläufe von 39 Patienten mit einem Inselzelltumor erfasst, die in den Jahren von 1967-2004 in der endokrinologischen Abteilung der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin der Medizinischen Fakultät der Humboldt-Universität (Charité, Standort Mitte) zu Berlin behandelt wurden.

Die Auswertung erfolgte retrospektiv anhand von ambulanten und stationären Krankenakten der klinischen Endokrinologie sowie der Befunde des Instituts für Experimentelle Endokrinologie (Hormonbestimmungen), des pathologischen Instituts (Histologie), der Klinik für Chirurgie, der Klinik für Psychiatrie sowie der Kinderklinik.

Aus den Klinik- und Poliklinikakten wurden Alter, Geschlecht, BMI, die klinische Symptomatik zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, die Resultate der Bildgebung, die laborchemischen Befunde (Fastentest) vor der Behandlung sowie die Therapie mit ihren Ergebnissen eruiert und in Tabellen zusammengefasst. Die Ergebnisse auswärtig durchgeführter Untersuchungen bezüglich der Labordiagnostik und teilweise der bildgebenden Verfahren wurden zur Auswertung herangezogen. Die Analyse der klinischen, diagnostischen und therapeutischen Ergebnisse gestaltete sich teilweise schwierig aufgrund unzureichender Angaben in den Krankenblättern der ersten Jahre von 1967-1980.

Das Gewicht der Patienten wurde nach dem BMI klassifiziert. Der BMI (Body-Mass-Index) wird in kg/m^2 angegeben und unterteilt sich wie folgt:

- Normalgewicht: 18,5-24,9
- Übergewicht: 25-29,9
- Adipositas Grad 1: 30-34,9
- Adipositas Grad 2: 35-40
- Adipositas Grad 3: > 40

Die Diagnose Insulinom wurde aufgrund der Symptomatik und der Ergebnisse der Laboruntersuchungen (Fastentest) gestellt. Zur biochemischen Sicherung der Diagnose

unterzogen sich 23 Kranke einem Fastentest. Die weitere Differenzierung erfolgte mittels der Lokalisationsdiagnostik.

Zur Analyse wurden die Tumore in sporadisch oder multipel und benigne oder maligne klassifiziert.

3.1.2 Vergleichsgruppe von Normalpersonen

In der Charité (Standort Mitte) wurden 150 Patienten mit Verdacht auf ein Insulinom untersucht. Als diagnostisches Mittel diente auch hier der Hungerversuch. 31 dieser Patienten wurden entsprechend dem Alter und Geschlecht der Insulinompatienten ausgewählt. Deren Daten hinsichtlich BMI, Alter, Blutzucker-, Insulin- und C-Peptidwerten des Fastentests wurden erhoben und im Vergleich zu den Insulinompatienten ausgewertet. Alle Patienten fasteten für 48 h. Die Abwesenheit von hypoglykämischen Symptomen und die Werte für Blutzucker, Insulin und C-Peptid schlossen die Diagnose Insulinom aus.

3.2 Labor- und Lokalisationsdiagnostik

Bei klinischem Verdacht auf ein Insulinom erfolgte zunächst die Messung der Blutglukose, des Insulins und C-Peptids im Nüchternzustand.

Zeigten die Patienten spontan hypoglykämische Symptome, wurde Blut zur Bestimmung von Glukose, Insulin, C-Peptid und Sulfonylharnstoff abgenommen. Wenn die unmittelbare Messung der Parameter kein Ergebnis ergab, wurde als Provokationstest der Hungerversuch durchgeführt.

3.2.1 Der Hungerversuch

Der Hungerversuch ist der klassische diagnostische Test, um eine Hypoglykämie festzustellen. Bei 22 der Insulinompatienten wurde der Hungerversuch stationär durchgeführt, bei einem Patienten ambulant. Dieser Hungertest erfolgte nach einer standardisierten Vorgehensweise:

- Der Test beginnt am ersten Tag um 18.00 Uhr mit der Nulldiät. Das Abendbrot ist noch erlaubt.
- Alle Medikamente werden, wenn vertretbar, abgesetzt. Während des Fastens darf der Patient nur energiefreie Flüssigkeit (> 2000 ml je Tag), aber keine Nahrung zu sich nehmen.
- Der Patient sollte sich während des Tages ausreichend bewegen.
- Die Messungen der Blutglukose, Insulin und C-Peptid beginnen am nächsten Morgen um 8.00 Uhr. Die Blutglukose wird sowohl aus dem kapillären als auch aus dem venösen Blut alle 2 h sowie der 3.00 Uhr Wert gemessen. Insulin und C-Peptid werden aus dem venösen Blut einmal um 8.00 Uhr und 18.00 Uhr eines jeden Tages gemessen.
- Am 3. Tag um 18 Uhr ist der Test nach 48 h in der Regel beendet. Nur in Ausnahmefällen wird er bis 72 h weitergeführt.
- Der Hungerversuch ist bei eindeutiger Symptomatik abubrechen, da es sonst zu einer lebensgefährlichen Hypoglykämie kommen kann. Entsprechende Symptome sind Unruhe, Schweißausbruch, Zittern, Verwirrtheit, Koma. Im Notfall ist eine 20 %-ige Glukoselösung bereitzuhalten, die über einen i. v. Zugang verabreicht wird.

Beweisend für ein Inselzelladenom sind hohe Insulin (Proinsulin) und C-Peptidwerte bei niedrigen Blutzuckerwerten. Die fehlende Suppression der Insulinsekretion ist am pathologischen Anstieg des insulinogenen Index erkennbar. Dieser ergibt sich aus dem Quotienten des Seruminsulins in $\mu\text{IE/ml}$ und der Plasmaglukose in mg/dl und ist bei einem endogenen Hyperinsulinismus $> 0,5$ pathologisch.

In der vorliegenden Arbeit wird speziell dieser Hungerversuch ausgewertet und beurteilt. Alle anderen laborchemischen Tests finden keine Berücksichtigung.

3.2.2 Plasmainsulin-Bestimmung

Zur Bestimmung von Plasmainsulin wurde das Radioimmunoassay Insulin der Firma Adaltis Deutschland GmbH mit Nüchtern-Normwerten von 2-25 $\mu\text{IU/ml}$ verwendet.

3.2.3 Blutglukose-Bestimmung

Die Messungen der Blutglukosekonzentration erfolgten zuletzt mit der kommerziellen Teststreifenmethode (Bed-side) von Medi-Science XR mit Normwerten von 80-110 mg/dl.

3.2.4 C-Peptid-Bestimmung

Seit 1995 wird in der Charité (Mitte) die C-Peptidbestimmung mit dem Radioimmunoassay der Firma DSL Deutschland GmbH durchgeführt. Die Normalwerte liegen hierfür im Plasma zwischen 1,1-3,5 ng/ml und im Serum zwischen 1,1-3,2 ng/ml.

3.2.5 Bildgebung

Nachdem die Diagnose biochemisch gesichert war, wurden folgende präoperative Lokalisationsverfahren eingesetzt:

- Oberbauchsonographie
- Endosonographie
- CT
- MRT
- Angiographie
- Somatostatin-Rezeptorzintigraphie
- perkutane transhepatische Portographie
- intraarterieller Kalziumstimulationstest
- Coeliacographie
- Relaxationsduodenographie

Anfänglich fanden die Coeliacographie und Relaxationsduodenographie Anwendung.

Seit 1980 kamen die Untersuchungen durch das CT, die Oberbauchsonographie, die selektive Mesenterialarterien-Angiographie und die perkutane transhepatische Portographie hinzu. Die Relaxationsduodenographie wurde nicht mehr angewendet.

Ab 1990 wurden Insulinome zusätzlich durch das MRT und das Octreoscan (Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie) untersucht. In einem Kasus setzte man im Jahr 2001 die selektive intraarterielle Kalziumstimulation mit Portalvenenblutentnahme ein.

Diese Lokalisationsverfahren kamen in unterschiedlicher Häufigkeit zum Einsatz.

Eine Lokalisationsmethode wurde als erfolgreich bewertet, wenn sie mit der intraoperativ festgestellten Lage des Tumors übereinstimmte. Zwei Patienten fanden bei der Auswertung bezüglich der Lokalisationsdiagnostik keine Berücksichtigung. In beiden Fällen wurde nicht operiert, weswegen kein Vergleich zu einem intraoperativen Befund gestellt werden konnte.

3.3 Statistische Verfahren

Die Planung der Statistik erfolgte mit Hilfe von Frau Dr. Kuchler vom Institut für Biometrie der Charité, der Humboldt-Universität zu Berlin.

Zur Auswertung wurde das Statistikprogramm SPSS Version 11.0 für Windows genutzt. Kalkuliert wurden Durchschnittswert, Median, Minimum, Maximum, Standardabweichung (SD, Standard Deviation).

Bei den nicht normalverteilten Parametern erfolgte die Berechnung des Median sowie der unteren und oberen Quartile. Die untere Quartile wurde mit Q25, die obere Quartile mit Q75 abgekürzt.

Die Signifikanz wurde mit Hilfe von Kreuztabellen, dem Chi-Quadrat-Test, dem Mann-Whitney-Test, Wilcoxon-Test und Kruskal-Wallis-Test ermittelt.