

5. Diskussion

5.1 Epidemiologie

Unter den hier untersuchten 39 Patienten befanden sich 15 Männer und 24 Frauen. Das entspricht einer prozentualen Verteilung von 38,5 % zu 61,5 %.

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung betrug das mittlere Lebensalter der Patienten 47,2 Jahre, wobei der jüngste Patient zwölf und der älteste 78 Jahre alt war. Das mediane Alter der Frauen lag bei 48,5 Jahren (Qu: 34,25; Qo: 59,25) und das der Männer bei 47 Jahren (Qu: 38; Qo: 66). Das Alter der Frauen unterschied sich nicht signifikant von dem der Männer ($p=0,394$). In der Altersverteilung der Patienten waren zwei Häufungen deutlich erkennbar, zum einen zwischen dem 30. - 39. Lebensjahr und zum anderen zwischen dem 60. - 69. Lebensjahr mit 23,1 % und 25,6 % der Patienten.

Das hier dargelegte Ergebnis wird durch die Untersuchungen verschiedener Autoren bestätigt, wobei das mittlere Lebensalter mit 43 bis 58 Jahre angegeben wird, und Frauen häufiger betroffen sind. Der prozentuale Anteil der Frauen beläuft sich in der Literatur auf 51-62 % (40, 47, 69, 73, 83, 136, 138, 139).

25 Patienten hatten ein benignes Insulinom (71,4 %), vier Patienten ein malignes Insulinom (11,4 %) und sechs Patienten (17,1 %) litten an dem Syndrom der multiplen endokrinen Neoplasie Typ 1. Bei vier Patienten lag keine Histologie vor, da die Operation von einer Patientin abgelehnt und bei drei weiteren kein Insulinom gefunden wurde.

Das Patientenkollektiv der Charité (Standort Mitte) präsentiert eine vergleichsweise hohe Anzahl an Patienten mit dem MEN 1-Syndrom. In großen Studien wie der von Service et al. über 224 Patienten aus dem Patientengut der „Mayo Clinic“ in Rochester oder der von Hirshberg et al. des „National Institut of Health“ in Maryland über 127 Patienten lag der Anteil der Patienten mit MEN 1 bei 7,6 % bzw. 12 % (73, 139). Auch die Ergebnisse kleinerer Studien, die mit der hier vorliegenden Patientenzahl vergleichbar sind, wie der von Fendrich et al., Kisker et al. oder Böttger et al. zeigen eine kleinere Anzahl von MEN 1-Patienten mit 10 %, 13,8 % und 7,1 % (12, 47, 83). Die Ursache des höheren Prozentsatzes an Patienten mit der multiplen endokrinen Neoplasie Typ 1 an der Charité (Standort Mitte) kann in der Selektion seltener Krankheitsbilder gesehen werden. Vor allem diese Patienten, die aus einem Einzugsgebiet von ca. zwei Millionen

Einwohnern aus Berlin-Ost und Umgebung stammen, wurden an die Charité (Standort Mitte) überwiesen und dort behandelt. Hieraus ergibt sich eine Prävalenz von ca. drei Patienten auf eine Millionen Einwohner.

5.2 Klinik und Diagnostik

5.2.1 Klinik

Das klinische Bild des Hyperinsulinismus ist von vegetativen und neuroglykopenischen Symptomen geprägt.

Alle hier untersuchten Patienten berichteten von einem oder mehreren dieser Symptome. Die häufigsten vegetativen Symptome waren Schwitzen (41 %), Heißhunger (38,5 %), Schwäche (30,8 %), Tremor (23,1 %) und Unruhe (15,4 %). Die häufigsten neuroglykopenischen Symptome, die die Patienten angaben, waren Bewusstlosigkeit (61,5 %), Verwirrtheit (41 %), Schwindel (28,2 %), Sehstörungen (25,6 %), epileptische Anfälle (20,5 %), Somnolenz (15,4 %) und Kopfschmerzen (12,8 %). 17,9 % der Patienten hatten nur neuroglykopenische Symptome und 5,1 % beschrieben ausschließlich vegetative Symptome. Insgesamt litten 94,9 % der Patienten an neuroglykopenischen Symptomen.

Dies zeigt eine geringe Dominanz der neuroglykopenischen Symptome, von der auch in der retrospektiven Untersuchung von Dizon und Mitarbeitern berichtet wurde. Hier fielen die Ergebnisse jedoch eindeutiger aus. 27 % der Patienten hatten nur neuroglykopenische Symptome und kein Patient rein vegetative Symptome (40).

Auch Fajan et al. befundete in seinen Untersuchungen 38 % Patienten mit nur neuroglykopenischen Symptomen und lediglich 12 % Patienten mit ausschließlich vegetativen Symptomen (44).

Diese Ergebnisse lassen schlussfolgern, dass vor allem neuroglykopenische Symptome den Verdacht auf einen endogenen Hyperinsulinismus lenken sollten. Insbesondere in der Spätphase des Insulinoms treten neuroglykopenische Symptome in den Vordergrund (40, 104).

Die Symptome wie Verwirrtheit, Sehstörungen, Schwitzen und Heißhunger sind zwar typisch für das Insulinom, jedoch sehr unspezifisch.

In der hier vorliegenden Studie lag die Zeit vom Auftreten des Erstsymptoms bis zur Diagnosestellung im Durchschnitt bei 28,2 Monaten mit einem Minimum von 5 und einem Maximum von 120 Monaten. Hinzu kommt, dass zwölf Patienten (30,8 %) zunächst falsch diagnostiziert und therapiert wurden. Die häufigste Fehldiagnose des Patientengutes war die Epilepsie mit 66,7 %.

Auch andere Studien berichten über die Verzögerung der Diagnostik und deren primäre Fehldiagnosen (33, 40, 138, 147).

Ein Grund für das späte Erkennen der Erkrankung kann neben den unspezifischen Symptomen auch die geringe Inzidenz von eine bis vier Neuerkrankungen pro eine Million Einwohner pro Jahr sein (139).

Bei den Untersuchungen an der Charité (Standort Mitte) konnte eine Verbesserung des Zeitraums vom Auftreten erster klinischer Symptome bis zur Diagnosestellung im Verlauf der Jahre von 1970 bis 2004 festgestellt werden. Die Patienten, die sich in den Jahren von 1970-1980 in Behandlung befanden, wurden durchschnittlich nach 29 Monaten richtig diagnostiziert. Der Median betrug 24 Monate (Spannweite 10-72 Monate). In den Jahren 1981-1990 wurde der Hyperinsulinismus der Patienten im Mittel nach 36 Monaten erkannt, jedoch mit einem Medianwert von 24 Monaten (Spannweite 12-120 Monate). Die Patienten in den Jahren 1991-2004 konnten nach durchschnittlich 23 Monaten mit einem Median von 15 Monaten (Spannweite 5-60 Monate) richtig diagnostiziert werden. Diese Ergebnisse unterschieden sich jedoch nicht signifikant voneinander ($p=0,562$). Ursachen für die schnellere Diagnosestellung, vor allem in den letzten Jahren von 1991-2004, können in den verbesserten Lokalisationsmethoden, wie der Oberbauch- und Endosonographie, der besseren medizinischen Versorgung, der Weiterentwicklung der Labordiagnostik, der gestiegenen Anzahl an Ärzten und der besseren Fortbildung der Mediziner bezüglich dieser Erkrankung gesehen werden.

Die meisten der hier untersuchten Patienten beschrieben das Auftreten der Symptome in den frühen Morgenstunden (62,1 %) oder des Nachts (27,6 %). Dies ist typisch für die in der Literatur beschriebene Nüchternhypoglykämie, d. h. das Auftreten von Symptomen 5 h nach der letzten Nahrungszufuhr (104, 138).

7 % der Patienten hatten festgestellt, dass die Aufnahme von Nahrung, insbesondere von Süßigkeiten, die auftretenden Symptome behob.

15 Patienten (38,5 %) berichteten von Heißhunger, der in vier Fällen (26,6 %) zu Adipositas Grad 1 und in zwei Fällen (13,3 %) zu Adipositas Grad 2 geführt hat. Die Patienten, die über Heißhunger berichteten, hatten einen durchschnittlichen BMI von 28 kg/m^2 mit einem Minimum von $17,3 \text{ kg/m}^2$ und Maximum von $39,1 \text{ kg/m}^2$. Alle anderen Patienten, die nicht über

Heißhunger klagten, wiesen einen mittleren BMI von $28,7 \text{ kg/m}^2$ auf mit einem Minimum von $19,6 \text{ kg/m}^2$ und einem Maximum von $38,7 \text{ kg/m}^2$. Damit wich das Ergebnis dieser beiden Gruppen nicht signifikant voneinander ab ($p= 0,686$) und zeigt, dass Heißhunger nicht zwangsläufig zu erheblicher Gewichtszunahme geführt hat.

Der durchschnittliche BMI der Patienten insgesamt lag bei $28,5 \text{ kg/m}^2$ mit einem Minimum von $17,3 \text{ kg/m}^2$ und Maximum von $39,1 \text{ kg/m}^2$. Es waren demnach alle Bereiche von Normalgewichtigkeit bis Adipositas Grad 2 vertreten. 25,6 % waren normalgewichtig, 33,3 % übergewichtig, 28,2 % hatten eine Adipositas Grad 1 und 12,8 % eine Adipositas Grad 2. Der BMI hing weder vom Alter noch vom Geschlecht der Patienten ab.

Der mittlere BMI der Vergleichsgruppe von 31 Insulinomverdachtsfällen war mit $25,8 \text{ kg/m}^2$ etwas geringer. Die Verteilung der Patienten auf die Klassifikation des Gewichtes gestaltete sich hier etwas anders. 48,4 % hatten Normalgewicht, 32,3 % Übergewicht, 12,9 % eine Adipositas Grad 1 und 6,5 % eine Adipositas Grad 2.

Ähnliche Ergebnisse stellten sich in der Untersuchung von Sawicki und Mitarbeitern heraus. Der Vergleich des BMI-Index von 34 Insulinopatienten mit $25,5 \text{ kg/m}^2$ und einer Kontrollgruppe mit $24,8 \text{ kg/m}^2$ ergab keinen signifikanten Unterschied (130).

Auch die Untersuchungen von Hirshberg et al. bestätigen die in vorliegender Studie erhobenen Werte. Der Mittelwert des BMI der Insulinopatienten lag bei nur $27,7 \text{ kg/m}^2$ (73).

Dadurch wird deutlich, dass mit dem hier erhobenen Anteil von 27 % an Normalgewichtigen das Insulinom mit seinen Symptomen nicht in jedem Fall zu Übergewichtigkeit bzw. Adipositas führt.

Bei der körperlichen Untersuchung fielen weiterhin Hypertonus oder prätibiale Ödeme auf.

Eine retrospektive Studie von O'Brien et al. von 250 Patienten mit Insulinom und 217 Patienten einer Kontrollgruppe, die entsprechend gleichem Alter, Geschlecht, Rasse und Operationsjahr ausgewählt wurden, konnte keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Hyperinsulinämie und Hypertonus sowie Hypertriglyzeridämie beweisen (109). Auch Sawicki et al. stellten keine Änderung des Hypertonus in einer Gruppe von 34 Insulinopatienten vor und nach der operativen Entfernung des Inselzelltumors fest (130). Hyperinsulinämie ist demzufolge nicht unbedingt Ursache von Hypertonus und Hypertriglyzeridämie.

In dem hier diagnostizierten Patientenstamm fiel ein Insulinopatient auf, der 1996 in Behandlung war. Anamnestisch litt er von 1962-1996 an einem Diabetes mellitus Typ 2. Seit 1987 sank der Insulinbedarf des Patienten kontinuierlich ab, so dass er 1995 nur noch morgens

6 IE B-Insulin benötigte. 1996 wurde die Insulintherapie aufgrund symptomatischer Hypoglykämien beendet. Der Patient hatte außerdem in dem letzten Jahr 10 kg zugenommen. Ein zuvor bestandener Diabetes mellitus wird in der Literatur als ein sehr seltenes Ereignis beschrieben. Wobei fast ausschließlich Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 betroffen sind, was mit der Pathogenese dieses Diabetestyps vereinbar ist. Bei Typ-2-Diabetes handelt es sich um eine Insulinresistenz peripherer Gewebe und ein Insulinsekretionsproblem, wohin gegen der jugendliche Typ-1-Diabetes durch eine Zerstörung der β -Zellen gekennzeichnet ist (78, 165).

Die Diagnosestellung eines Insulinoms ist langwierig, da sich die unspezifischen Symptome schwierig zuordnen lassen. Vor allem neuroglykopenische Symptome sollten den Verdacht auf ein Insulinom lenken. Häufige Fehldiagnosen einer neuropsychiatrischen Erkrankung, wie die Epilepsie, erschweren das Finden der Diagnose. Der Anteil von 27 % normalgewichtiger Insulinompatienten zeigt, dass diese bei der körperlichen Untersuchung nicht zwangsläufig durch Übergewichtigkeit bzw. Adipositas auffallen.

5.2.2 Der Hungerversuch

Bei Verdacht auf ein Insulinom wird der Hungerversuch durchgeführt, um andere Differenzialdiagnosen auszuschließen.

Mit Hilfe dieses Tests soll die selten spontan auftretende, für die Hypoglykämie charakteristische Whipple-Trias, die sich als eine durch Fasten induzierte Hypoglykämie mit Blutzuckerspiegeln unter 50 mg/dl bei beginnender Symptomatik und Besserung durch Glukosezufuhr äußert, provoziert werden (162). Heute hat dieser Versuch zwei bedeutende Ziele. Zum einen die Darstellung der Beziehung zwischen der Hypoglykämie und beginnender Symptomatik und zum anderen die Illustration der Hypoglykämie in Anwesenheit von inadäquat erhöhten Insulin-, Proinsulin- und C-Peptidwerten und damit ein insulinogener Index von größer 0,5.

Blutzuckerspiegel unter 40 mg/dl und Insulinspiegel über 6 μ IE/ml sind wegweisend für die Diagnose. Die gleichzeitige Erhöhung des C-Peptids über 200 pmol/l und die Abwesenheit von Sulfonylharnstoffen schließt eine „Hypoglycaemia factitia“ aus (61, 64).

Eine technisch einwandfreie Durchführung der Messungen ist dabei entscheidend.

Der Hungertest wurde bei 23 Patienten des hier untersuchten Patientenkollektivs durchgeführt. Alle Patienten (100 %) hatten einen pathologischen Hungerversuch innerhalb von 48 h.

In 17,4 % der Fälle wurde der Test innerhalb von 12 h und in 73,9 % in den ersten 24 h abgebrochen. In 20 Fällen konnte das Insulinom pathohistologisch nachgewiesen werden. Das Insulinom zweier Patienten wurde während der Operation nicht gefunden und eine Patientin willigte nicht in die Operation ein.

Alle anderen Patienten zeigten symptomatische Spontanhypoglykämien mit erhöhten Insulinspiegeln und wurden dem Hungerversuch nicht unterzogen.

Im Gegensatz zu den hier erfassten Ergebnissen, laut denen eine Dauer des Hungerversuchs von 48 h ausreichte, wird in der Literatur ein Zeitraum von 72 h angegeben. Diese Festlegung stammt jedoch aus einer Zeit, als man Insulinwerte und dessen Komponenten noch nicht bestimmen konnte und auf die Demonstration hypoglykämischer Symptomatik angewiesen war (144).

Bei den gegenwärtig großen Fortschritten in der laborchemischen Bestimmung der besagten Parameter sollte die Dauer des Fastentests kritisch betrachtet werden.

Außerdem zeigen die klinischen Erfahrungen einiger Studien, dass ein Verlängern des Fastentests auf 72 h unnötig ist. Schon in älteren Studien von Breidahl et al. von 1955, Laroche et al. von 1968 und Service et al. von 1976 der Mayo Klinik beendeten 97 %, 94 % bzw. 92 % der Patienten den Hungerversuch aufgrund hypoglykämischer Symptomatik innerhalb von 48 h (16, 87, 138). Diese Untersuchungen stützten sich in ihrer Einschätzung bezüglich des Abbruchs des Hungerversuchs größtenteils allein auf die Demonstration der Whipple-Trias, da Messungen von Insulin, Proinsulin und C-Peptid nicht erhältlich waren.

Radioimmunoassays zur Bestimmung des Insulins standen erst seit 1960 zur Verfügung (167).

In einer aktuellen Studie der Mayo Klinik über 170 Patienten beendeten 33 % den Hungerversuch innerhalb von 12 h, 65 % innerhalb von 24 h und 93 % innerhalb von 48 h (140).

Auch in der Untersuchung von Hirshberg und Mitarbeitern über 127 Patienten hatten 95 % der Patienten innerhalb von 48 h einen eindeutig pathologischen Hungerversuch, fast die Hälfte bereits innerhalb von 12 h. Bei den anderen 5 % der Patienten stellte sich nach Überprüfung der klinischen Befunde und Labordaten heraus, dass diese Patienten auch bereits nach 48 h die für die Diagnose Insulinom entsprechenden Blutglukose- und Insulinwerte erreicht hatten. Der Fastentest wurde in diesen Fällen weitergeführt, da nach der Beurteilung des Untersuchers diese Patienten keine neuroglykopenischen Symptome gezeigt hatten (73).

Weitere aktuelle Untersuchungen wie die von Dizon und Mitarbeitern sowie Fendrich und Mitarbeitern bestätigen ebenfalls 98 % bzw. 100 % ihrer Patienten mit positivem Fastentest innerhalb 48 h (40, 47).

Hirshberg et al. sowie Fendrich et al. empfehlen eine Verkürzung des Fastentests auf 48 h, da nach dieser Zeit ausreichende Informationen zur Diagnose Insulinom zur Verfügung stehen (47, 73).

Service et al. ist gegenteiliger Meinung. Ein 48 h Hungerversuch bietet keine ausreichende Sicherheit und erhöht das Risiko einer Fehldiagnose. Um Normalpatienten und die wenigen Patienten, die erst nach 48 h hypoglykämisch werden, erkennen zu können, sollte der Hungerversuch bis 72 h fortgeführt werden (140).

Während des Fastens fiel der Blutglukosewert der hier untersuchten Patienten im Mittel von 79,7 ($\pm 36,4$) mg/dl auf 31 ($\pm 10,4$) mg/dl. Der Blutzuckerwert hatte am Ende des Fastentests einen signifikant kleineren Wert ($p= 0,001$). Zu erwähnen ist, dass teilweise sehr niedrige Blutzuckerwerte gemessen wurden, da es in den früheren Jahren keine bettseitige Messmethode gab. Hier standen die Messergebnisse erst verspätet zur Verfügung. 87 % der Patienten hatten am Ende des Hungerversuchs einen pathologischen Blutglukosewert unter oder gleich 45 mg/dl, und bei 100 % lag der Wert unter 50 mg/dl.

Der pathologische Blutzuckerwert wird in der Literatur mit kleiner 45 mg /dl angegeben (47, 63, 73).

Entscheidend sind aber weniger die niedrigen Blutzuckerwerte, sondern vielmehr die fehlende Suppression der Insulinsekretion bei Insulinompatienten. Der pathologische Anstieg des insulinogenen Index zeigt die inadäquat erhöhten Insulinspiegel an.

Der Insulinwert der hier diagnostizierten Patienten stieg lediglich im Mittel von 52,2 μ E/ml ($\pm 54,2$) μ IE/ml auf 64,8 ($\pm 55,5$) μ IE/ml. Dieser Anstieg war nicht signifikant ($p= 0,285$). Sechs Patienten (26 %) hatten am Ende des Fastentests einen Insulinwert im Normalbereich zwischen 2-25 μ IE/ml. Damit war der Insulinwert nicht in jedem Fall erhöht.

Ebenso stellten Fendrich und Mitarbeiter bei ihren untersuchten Patienten einen fast unveränderten Insulinwert während des Hungerversuchs fest. Es war lediglich ein Anstieg von 25 μ IE/ml auf 31 μ IE/ml zu verzeichnen und nur 42 % der Patienten hatten einen erhöhten Insulinwert ($> 30 \mu$ IE/ml) (47).

Der insulinogene Index des hier untersuchten Patientenkollektivs stieg nicht signifikant mit einem Durchschnittswert von 0,7 ($\pm 0,6$) zu Beginn des Fastentests auf 2,2 ($\pm 1,8$) am Ende des Fastentests ($p= 0,053$). Mit einem Grenzwert von $> 0,5$ zeigten 18 Patienten (86 %) deutlich erhöhte Werte. Nur bei drei Patienten (14,3 %) lag der insulinogene Index unterhalb des Grenzwertes von 0,5. Hier wurde der Test jedoch aufgrund hypoglykämischer Symptomatik abgebrochen. Bei allen drei Patienten wurde das Insulinom histopathologisch nachgewiesen.

Dies zeigt die Fehlbarkeit des insulinogenen Index als diagnostisches Kriterium.

Auch Grant et al. berichtete aus den Untersuchungen der Mayo Klinik in den Jahren 1982-1998 von 19 % der Patienten mit nachgewiesenem Insulinom, die einen Insulin-Glukose-Index gleich oder kleiner 0,3 hatten (63). Die Anzahl dieser Patienten erhöhte sich bis 2005 sogar auf 34 % (64).

Der C-Peptidwert lag bei Abbruch des Hungertests im Mittel bei 3,6 (\pm 2,6) ng/ml und war damit mit einem Grenzwert von ≥ 1 ng/ml in allen acht Fällen erhöht. Eine exogene Insulinzufuhr konnte somit ausgeschlossen werden.

Die hier ermittelten Werte für Blutglukose, Insulin und C-Peptid stimmen weitestgehend mit denen anderer Studien überein (41, 47, 63, 73, 138).

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

Auch Hirshberg und Mitarbeiter sowie F.J. Service und Mitarbeiter favorisieren die direkte Messung des Proinsulins (73, 137).

In dem hier untersuchten Patientenkollektiv wurde Proinsulin nicht bestimmt und könnte als Verbesserung für die Diagnostik in Zweifelsfällen vorgeschlagen werden. Bisher war die Messung der Insulinwerte in der endokrinologischen Abteilung der Charité (Standort Mitte) für die Diagnosestellung ausreichend.

Ferner stellte Service et al. in einer neuen Arbeit aus dem Jahr 2005 den Weg dar, durch zusätzliche Messungen von β -Hydroxybutyrat den Hungerversuch bei Insulinomverdachtsfällen zu verkürzen. Aus Beobachtungen ging hervor, dass einige gesunde Patienten, die mit Verdacht auf ein Insulinom untersucht worden waren, während des Fastens Symptome einer Ketose zeigten. β -Hydroxybutyrat, ein Ketonkörper, wird durch Lipolyse freigesetzt, als Folge des beim Fasten eintretenden Insulinmangels bei gesunden Patienten. Durch den ständig erhöhten Insulinspiegel bei Insulinompatienten wird die Lipolyse und damit Freisetzung von Ketonkörpern nicht stimuliert. Dies kann der Unterscheidung der Insulinompatienten zu gesunden Patienten dienen. Service et al. befürwortet einen möglichen Abbruch des Fastentest bei einem β -Hydroxybuttersäurespiegel von $> 2,7$ mmol/l, da dieser ein Indikator für einen negativen Hungerversuch ist (141). Dies ist damit eine erfolversprechende zukünftige Methode, um bei gesunden Patienten das Insulinom frühzeitiger auszuschließen und die Dauer des Hungerversuchs dadurch erheblich zu verkürzen. Für den sicheren klinischen Einsatz sollten jedoch noch weitere Studien abgewartet werden. Untersuchungen bezüglich dieser Möglichkeit haben bei dem hier untersuchten Patientenkollektiv nicht stattgefunden.

Einige Autoren setzen sich kritisch mit der Überlegung auseinander, ob der Hungerversuch bei einem Blutzuckerwert unter oder gleich 55 mg/dl abgebrochen werden kann. Ab diesem Wert würde die Insulinsekretion bei Gesunden unterdrückt werden im Gegensatz zum Insulinompatienten. Service et al. schlägt jedoch vor, dieses Kriterium nur anzuwenden, wenn die Whipple Trias schon vorher dokumentiert wurde, und nur der Mechanismus der Hypoglykämie bewiesen werden soll (137).

Es gab jedoch unter den hier untersuchten Insulinompatienten sechs Fälle, bei denen der Insulinwert im Normalbereich zwischen 5-25 μ IE/ml lag, trotz Blutglukosewerten unter 55 mg/dl. Des weiteren überlappten die Werte für Insulin und den Insulin-Glukose-Quotienten zwischen den Insulinompatienten und der Vergleichsgruppe von Normalpersonen im Fastentest (siehe Tab. 8). Die statistische Analyse ergab dennoch einen signifikanten Unterschied der Werte für Blutglukose zum Ende des Fastentests, für Insulin, C-Peptid und dem IGQ zwischen den beiden Patientengruppen.

Auch Wiesli et al. stellte in seinen Untersuchungen fest, dass nicht in jedem Fall bei einem Blutzuckerspiegel kleiner gleich 45 mg/dl der dazugehörige Insulinwert bei Insulinompatienten erhöht war, und dass es eine Überschneidung der Insulinwerte und des insulinogenen Index zwischen gesunden Patienten und Insulinompatienten bei einem Blutzuckerwert von 45 mg/dl gab (163).

Darüber hinaus waren bei vier Frauen der hier untersuchten Normalgruppe niedrige Blutzuckerwerte unter 55 mg/dl auffallend. Die entsprechenden Insulin-Glukose-Quotienten und die Abwesenheit von hypoglykämischer Symptomatik schlossen allerdings einen Hyperinsulinismus aus. Insgesamt war der Mittelwert der Blutzuckerwerte zum Ende des Fastentests bei den Frauen der Kontrollgruppe mit 67,9 (Spannweite: 41,4-88,2) mg/dl niedriger als derjenige der Männer mit 69,6 (Spannweite 55,8-87) mg/dl.

Dieses Ergebnis wird durch Untersuchungen von Merimee et al. sowie Lev-Ran et al. bestätigt. Sie zeigten, dass junge Frauen und zu einem gewissen Grad junge Männer selbst Blutzuckerspiegel von bis zu 40 mg/dl gut tolerieren können. In diesen Fällen ist eine genaue Dokumentation der Insulinwerte und das Erkennen der Zeichen einer Neuroglykopenie wichtig (89, 97).

Ferner ergaben die Analysen von Højlund et al. von 33 gesunden Patienten zur Bestimmung von Referenzintervallen für Glukose, den β -Zellpolypeptiden und den gegenregulatorischen Hormonen (Glukagon, Adrenalin, Cortisol, Wachstumshormon) während des Fastens, dass vor allem bei Frauen, die den Hungerversuch unter 63 h beendeten, die Diagnose Hyperinsulinismus mit Vorsicht gefällt werden muss. Innerhalb der ersten Periode von 18-60 h hatten 35 % der

gesunden Frauen mit einem Blutglukosespiegel von 3,3 mmol/l erhöhte Insulinwerte, die eigentlich für einen Hyperinsulinismus sprachen. Nach dieser Zeit innerhalb 63-69 h hatte keine der Patientinnen mit einem Blutzucker von 3,3 mmol/l erhöhte Insulinwerte. Er stellte weiterhin fest, dass hohe BMI-Werte bei gesunden Personen in erhöhten Insulin- und C-Peptidwerten sowie niedrigen Wachstumshormonspiegeln resultierten (74).

Überdies wies Berman et al. nach, dass Insulinome Insulin in diskontinuierlichem Ausmaß produzieren (9).

Der Insulinwert ist demzufolge als alleiniges Maß zur Diagnosestellung Insulinom ungeeignet.

Ferner ist das Fehlen von Symptomen während des Fastentests kein Ausschlusskriterium für das Vorliegen eines Insulinoms. Service et al. berichtete über einige Patienten, die unnötigerweise 72 h fasteten, da leichte Zeichen einer Neuroglykopenie übersehen wurden (137).

Auch in dem Patientenstamm von Hirshberg et al. stand nach eingehender Analyse der Dokumentation des Hungertestes fest, dass auch hier einige Patienten schon einige Zeit vor Abbruch des Hungerversuchs leichte Zeichen einer Hypoglykämie aufwiesen (73).

Ebenso eine Patientin des hier untersuchten Patientenkollektivs blieb laut Protokoll während des Fastentests asymptomatisch. Bei dieser Patientin wurde der Fastentest jedoch nach 48 h abgebrochen. Die gemessenen Laborwerte für Insulin und C-Peptid sprachen im Zusammenhang mit dem Blutzuckerwert eindeutig für einen Hyperinsulinismus. Der insulinogene Index betrug bei dieser Patientin 0,8.

Insulinompatienten können sich durch häufige Hypoglykämien so adaptieren, dass sie erst bei sehr niedrigen Blutzuckerspiegeln neuroglykopenische und vegetative Symptome zeigen.

Diese Symptome können schwach ausgeprägt sein (100).

Das Erkennen der Symptome erfordert also äußerste Wachsamkeit des Behandlers.

Laut Wiesli et al. ist kein einzelnes Kriterium für den Hyperinsulinismus 100 % sensitiv und 100 % spezifisch in der diagnostischen Bewertung von Insulinompatienten. Deshalb sollte die Diagnosefindung auf vielen verschiedenen klinischen und biochemischen Parametern beruhen (164). Dieser Meinung kann man sich anschließen.

In Bezug auf die Dauer des Fastentests könnte jedoch über eine Empfehlung zur Verkürzung des Fastentests auf 48 h nachgedacht werden, wie es auch Hirshberg und Mitarbeiter sowie Fendrich und Mitarbeiter vorgeschlagen haben (47, 73).

Zusammenfassend ist der Hungerversuch auch heute der wichtigste differenzialdiagnostische Test, um eine Hypoglykämie beweisen zu können, wenn der Nachweis der Whipple-Trias nicht spontan gelingt. Die Diagnosefindung sollte auf der Gesamtheit vieler verschiedener klinischer

und biochemischer Parameter beruhen. Das wird durch die Fehlbarkeit des insulinogenen Index, die Insulinwerte von Insulinompatienten im Normbereich sowie niedrigen Blutglukosewerte der Patienten der Normalgruppe und die mögliche Abwesenheit von Symptomen einer Hypoglykämie deutlich.

Entsprechend den hier erfassten Ergebnissen und denen zahlreicher Studien favorisieren wir den 48 h Hungerversuch, da innerhalb dieser Dauer alle wichtigen Parameter zur Diagnosestellung des Insulinoms zur Verfügung stehen.

Weitere Vorteile sind die geringere Belastung für den Patienten und eine Verkürzung des stationären Aufenthaltes, was wiederum Kosten spart.

Allerdings muss in Einzelfällen das ganze Repertoire einschließlich 72 h Fastentest und Lokalisationsdiagnostik angewendet werden.

5.2.3 Die Lokalisationsdiagnostik

Präoperative Lokalisationsmethoden konnten insgesamt nur 30 (81,1 %) von 37 Insulinomen lokalisieren. Dieses Ergebnis bestätigt, dass die Bildgebung auch heute trotz des Einsatzes verschiedener diagnostischer Verfahren wenig sensitiv ist (18, 65, 108, 112, 119, 121, 124).

Die Ursache hierfür ist die geringe Größe der Insulinome mit einem Durchmesser von 0,5-2 cm und deren Ähnlichkeit mit dem umgebenden Gewebe. Sie entziehen sich damit leicht der Bildgebung. Die mittlere Tumorgröße des Patientenkollektivs der Charité (Standort Mitte) lag im Durchschnitt bei 2,2 cm mit einem Medianwert von 2 cm.

In den hier durchgeführten Untersuchungen zeigte sich jedoch eine stetige Verbesserung der Findungsrate der Lokalisationsinstrumente von 50 % entdeckter Insulinome (1970-1980) über 81,8 % (1981-1990) auf 94,4 % (1991-2004). Der Grund hierfür kann in den Innovationen der Lokalisationsverfahren und der besseren Ausbildung der Untersucher gesehen werden.

Der Lokalisationserfolg hing von der Tumorgröße und der Lage des Tumors ab. Der Mittelwert der Größe lokalisierter Tumore betrug 2,2 cm im Gegensatz zu den nicht lokalisierten mit 1,9 cm. Der kleinste lokalisierte Tumor maß 0,9 cm, der größte nicht lokalisierbare 2 cm.

Im Pankreaskopf wurden 81 % der Insulinome, im Pankreaskorpus 100 %, im Pankreasschwanz 91 % und am Übergang vom Pankreaskorpus zum Pankreasschwanz 100 % lokalisiert. Hieraus ergibt sich eine höhere Sensitivität der Lokalisationsinstrumente bei größeren Tumoren sowie im

Pankreasschwanz und Pankreaskörper im Gegensatz zum Pankreaskopf. Diese Ergebnisse decken sich auch mit in der Literatur veröffentlichten Ergebnissen (67, 83).

Die Oberbauchsonographie als nicht-invasive Methode erreichte bei dem hier untersuchten Patientenkollektiv eine Detektionsrate von 35 %. Die gefundenen Tumore waren im Mittel mit 2,7 cm größer als die nicht gefundenen mit 2,0 cm. Der kleinste lokalisierte Tumor war 1,3 cm groß, der größte nicht lokalisierte 4,5 cm. Die meisten richtig lokalisierten Tumore lagen im Pankreaskopf mit 64 %. Im Allgemeinen ist die Oberbauchsonographie bei schlanken Patienten und großen Tumoren sensitiver. Auch die bessere Möglichkeit der Lokalisation des Insulinoms im Pankreaskopf, aufgrund der höheren Wahrscheinlichkeit der Lage des Tumors inmitten des Pankreasgewebes, wird beschrieben (63). Auffällig bei den Untersuchungen an der Charité (Standort Mitte) war eine zunehmende Verbesserung der Detektionsraten seit 1991 von 0 % (1981-1990) auf 55,4 % (1991-2004). Dies lässt sich unter anderem auf die verbesserte physikalische Auflösung der Sonographie und die Anwendung von Kontrastmittel zurückführen (3, 134). Trotzdem ist dieses Verfahren im Gegensatz zu anderen Lokalisationsinstrumenten mäßig sensitiv, was sich auch in mehreren Studien zeigte. Hier werden Detektionsraten von 19 % bis 79,3 % angegeben (3, 41, 83, 169).

Verglichen mit den Ergebnissen der Sonographie kann die Computertomographie bei den hier untersuchten Patienten mit einer Sensitivität von 33 % keine besseren Resultate aufweisen. Auch hier zeigte sich im Vergleich zu früheren Erfolgsraten von 10 % (1981-1990) entdeckter Insulinome eine Besserung der Sensitivität auf 60 % (1991-2004). Dieses Ergebnis deckt sich mit älteren veröffentlichten Studien, die zwischen 30 % und 60 % schwanken (52, 169). Die Sensitivität der CT war vor allem durch die Tumorgröße limitiert. Der kleinste in vorliegender Studie noch lokalisierbare Tumor maß 1,3 cm. Gegenwärtig sollen jedoch gute Ergebnisse der Darstellung von kleinen Insulinomen mit der Spiral-CT gelingen (64, 81, 88). Die Untersuchungen von Gouya et al. aus dem Jahr 2003 wiesen der hochauflösenden „dual-phase thin-section multidetector CT“ eine Sensitivität von 94,4 % (n= 15) bei der Detektion von Insulinomen nach. Es gab keinen signifikanten Unterschied im Vergleich zu den Ergebnissen der Endosonographie (57).

Des Weiteren eignen sich die Oberbauchsonographie wie auch die Computertomographie für die Diagnostik von Lebermetastasen. Hier werden Detektionsraten von 42 % und 62 % angegeben (53).

Die Findungsrate der MRT in der hier vorliegenden Studie ist mit 86 % im Gegensatz zu den allgemein in der Literatur veröffentlichten Ergebnissen von 15-64 % hoch (19, 27, 47, 83). Das Ergebnis ist jedoch aufgrund der geringen Fallzahl (n= 7) nicht signifikant. Doch auch in

neueren Studien, wie der von Thoeni und Mitarbeitern über 20 Patienten erreichte die MRT unter Nutzung von verbesserten Techniken („T1-weighted spoiled gradient-echo sequence with fat suppression“, „T2-weighted fast spin-echo sequence“) eine Sensitivität von 85 % (150). Die Bedeutung der MRT für die Lokalisationsdiagnostik der Insulinome bleibt aufgrund der Neuentwicklungen in der Technik abzuwarten.

Die Endosonographie als wenig invasives Verfahren, deren Detektionsraten von neuroendokrinen Tumoren mit bis zu 93 % in der Literatur angegeben werden, waren bei dem hier untersuchten Patientenkollektiv mit 50 % lokalisierter Insulinome wenig erfolgreich (2, 105). Auch die bessere Sensitivität der Endosonographie im Pankreaskopfbereich war nach den Auswertungen dieser Studie nicht nachvollziehbar (119, 121). Nur zwei von fünf Insulinomen (40 %) konnten hier richtig lokalisiert werden. Zwei Insulinome (100 %) wurden im Pankreaskorpus aufgespürt und das Insulinom (0 %) im Pankreasschwanz wurde nicht entdeckt. Die mittlere Größe der lokalisierbaren Insulinome lag bei 2 cm, die der nicht lokalisierbaren bei 1,6 cm. Der kleinste endosonographisch gefundene Tumor maß 1 cm, der größte nicht gefundene 2 cm. Dieses Verfahren zeigte also ein relativ gutes Auflösungsvermögen bei kleinen Tumoren. In den Untersuchungen von Anderson et al. waren 71 % der entdeckten Tumore kleiner oder gleich 2 cm (2). Die Durchführung dieses Verfahrens ist jedoch sehr untersucherabhängig und wegen der hier vorliegenden geringen Fallzahl von acht Patienten wenig repräsentativ (47). Trotz der hier erreichten geringen Findungsrate hat sich in verschiedenen anderen Studien diese Methode als geeignet für die Lokalisation von Primärtumoren bei Patienten ohne metastatische Erkrankung erwiesen (2, 105, 121). Die große Diskrepanz zwischen den Detektionsraten im Pankreaskopf und Pankreasschwanz limitieren jedoch dessen Anwendung (119, 133).

Die hier erzielte Detektionsrate der Angiographie mit 63 % deckt sich mit denen in der Literatur veröffentlichten Ergebnissen von 28-70 % (3, 82, 112, 123, 156). Im Verlauf der Jahre zeigte sich in der Auswertung der hier durchgeführten Untersuchungen eine stetige Verbesserung mit Findungsraten von 50 % (1970-1980) über 63,6 % (1981-1990) auf 72,7 % (1991-2004). Ungeachtet ihrer Invasivität und der Entwicklung von neueren Techniken bleibt diese Methode eine wichtige Möglichkeit zur Lokalisation von Primärtumoren und metastasierenden Tumoren, wenn andere Techniken versagen.

Die intraarterielle Kalziumstimulation, bei der Kalziumgluconat in selektiv katheterisierte Pankreasarterien injiziert wird mit anschließender Messung der Insulingradienten in der rechten Lebervene, kam bei einem Patienten erfolgreich zum Einsatz. Auch die Ergebnisse von Pereira et al. sowie Doppman et al. zeigten eine 100 %-ige Sensitivität dieser Methode zur Lokalisation von Insulinomen. Sie empfehlen, diese weniger invasive Methode anstelle der perkutanen

transhepatischen Pfortaderkatheterisierung zu verwenden (43, 113). Trotz dieser Ergebnisse ist die Rolle dieser Methode zur Identifizierung von Insulinomen noch nicht definiert.

Auch die perkutane transhepatische Pfortaderkatheterisierung konnte bei einem Patienten (100 %) den Tumor lokalisieren. Obwohl diese Methode gute Resultate erzielt, kann sie wegen der geringeren Sensitivität als weniger invasive Lokalisationsinstrumente, wie der intraarteriellen Kalziumstimulation und der Erfordernis eines sehr erfahrenen Untersuchers nicht empfohlen werden (102, 157, 169). Außerdem ist diese Methode laut Aussagen von King et al. mit einer beträchtlichen Morbidität und Mortalität von 9,2 % und 0,7 % behaftet (82).

Die Somatostatin-Rezeptorzintigraphie (n= 9) zeigte in den hier durchgeführten Untersuchungen eine vergleichsweise gute wenn auch geringe Findungsrate von 44,4 %. In vielen Studien waren die Ergebnisse der Somatostatin-Rezeptorzintigraphie enttäuschend mit 0-60 % (19, 72, 99, 117). Diese Methode sollte deshalb nicht als eine der primären Verfahren zur Lokalisation der Insulinome dienen.

Angesichts der geringen Sensitivität und Spezifität der Lokalisationsinstrumente schlagen einige Autoren vor, die präoperative Lokalisationsdiagnostik ganz auszulassen (69, 93, 120).

Dennoch muss zum Ausschluss eines malignen bzw. metastasierenden Insulinoms präoperativ ein Schnittbildverfahren durchgeführt werden (76, 123, 156).

Wenn bei diesem Verfahren kein Primärtumor gefunden wird, kann die Endosonographie Aufschluss über die Lage des Tumors bringen (2, 105).

Für eine genauere Lokalisationsdiagnostik können invasivere Verfahren, wie die präoperative Portalvenenblutentnahme mit selektiver arterieller Kalziumstimulation, notwendig werden (19, 72).

Diese Ansichten entstanden durch ein neues intraoperatives Lokalisationsverfahren, dem intraoperativen Ultraschall. Der IOUS wurde erstmals von Sigel et al. sowie Lane und Coupland 1982 vorgestellt (86, 142).

Dieses Verfahren erzielt in Verbindung mit der bidigitalen Pankreaspalpation in der Hand eines erfahrenen Chirurgen Detektionsraten bis zu 100 % (13, 19, 45, 52, 63, 69, 83).

Bei den hier therapierten Patienten wurden 29 von 36 Insulinome (80,5 %) bei der Erstoperation intraoperativ lokalisiert. In vier Fällen wurde das Adenom nicht gefunden, und bei drei Patienten mit multiplen Insulinomen wurden diese nicht vollständig entfernt. Wobei in den letzten Fällen der Operationserfolg aufgrund der Multizentrität erschwert war. Dieses Ergebnis ist damit vergleichsweise schlecht. Hierzu sollte noch erwähnt werden, dass der intraoperative Ultraschall an der Charité (Standort Mitte) erst seit 1995 zur Verfügung steht. Seit 1996 wurden alle Tumore intraoperativ entdeckt.

Laut den Aussagen Fendrichs et al. sollte auch angesichts des Kostenaufwands und der zum Teil erheblichen Belastung der Patienten über einen Verzicht auf die präoperative Lokalisationsdiagnostik nachgedacht werden (47).

Andererseits wiegen die Folgen eines chirurgischen Fehlers aufgrund der Entscheidung, die präoperative Lokalisationsdiagnostik nicht durchzuführen, schwer (63).

In jedem Fall sollte eine genaue lokalisationsdiagnostische Untersuchung stattfinden, wenn eine laparoskopische Operation geplant ist, da diese nur bei ventraler Lokalisation des Tumors geeignet erscheint (11, 47).

Auch nach Misserfolg der Operation mit persistierendem Hyperinsulinismus ist eine präoperative bildgebende sowie nochmalige intraoperative Diagnostik sinnvoll, um den Tumor eventuell doch noch aufzuspüren (72, 120).

Grundsätzlich zeigen die Ergebnisse dieser Studie mit 81,1 % entdeckter Insulinome, dass die Sensitivität der Lokalisationsdiagnostik auch gegenwärtig trotz der Verwendung verschiedener Methoden unzureichend ist. Die Verbesserung und Neuentwicklung verschiedener Techniken brachte jedoch einen Anstieg der Detektionsraten im Laufe der Jahre. Des Weiteren ist eine Kosten-Nutzenabwägung sinnvoll, da viele dieser Verfahren, z. B. die venöse perkutane transhepatische Pfortaderkatheterisierung sehr kostenintensiv sind. Erfolgversprechend scheint laut Literaturrecherche die wenig invasive Endosonographie mit Detektionsraten bis zu 93 % zu sein. Die Diskrepanz der Findungsraten vom Pankreaskopf zum Pankreasschwanz schränkt dessen Anwendung ein. Die MRT und CT könnten in der Zukunft aufgrund der Weiterentwicklung an Bedeutung gewinnen. Die Findungsraten aller anderen Lokalisationsverfahren waren eher enttäuschend. Damit stellt sich die Frage nach der Erfordernis der präoperativen Lokalisationsdiagnostik angesichts der sehr guten Ergebnisse des IOUS.

Pauschale Schlussfolgerungen zum Einsatz der einzelnen Lokalisationsverfahren lassen sich nicht ziehen, da kein einzelnes Verfahren sicher ist und der Erfolg in vielen Fällen von der Erfahrung und dem Gutachten des Untersuchers abhängt. Deshalb sollten Patienten, bei denen das Insulinom auch intraoperativ nicht entdeckt wurde, an spezialisierte Zentren überwiesen werden. In jedem Fall ist zum Ausschluss eines malignen bzw. metastasierten Insulinoms ein Schnittbildverfahren durchzuführen.

5.3 Therapie der Insulinome

5.3.1 Operative Therapie

36 Patienten unterzogen sich einer operativen Entfernung des Insulinoms.

Drei Patienten wurden aus verschiedenen Gründen nicht operiert. Bei einer Patientin war das Operationsrisiko aufgrund des Alters und der kardialen Schädigung zu hoch. Eine weitere willigte nicht in die Operation ein und die dritte Patientin wurde wegen fortgeschrittener Metastasierung eines Inselzellkarzinoms nicht operativ therapiert.

Bei den Patienten dieser Studie war die Enukleation die am häufigsten durchgeführte Operation mit 58,3 %. Weiterhin wurden neun Pankreaslinksresektionen (31 %), davon fünf mit Splenektomie und zwei im Zusammenhang mit der Enukleation eines Insulinoms aus dem Pankreaskopf, eine Whipple-Operation eines lymphogen metastasierten neuroendokrinen Tumors im Pankreaskopf (2,8 %) und drei Laparotomien (8,3 %) durchgeführt.

Im Pankreaskopf war das am häufigsten angewendete Resektionsverfahren die Enukleation mit 81,3 %, davon zwei im Zusammenhang mit einer Pankreaslinksresektion, eine Pankreaslinksresektion (6,3 %), eine Whipple-Operation (6,3 %) und eine Laparotomie (6,3 %).

Von den im Pankreaskorpus, am Übergang vom Pankreaskorpus zum Pankreasschwanz und im Pankreasschwanz gelegenen Insulinomen wurden acht (61,5 %) enukleiert und fünf (38,5 %) in einer Pankreaslinksresektion entfernt.

Bei den Patienten mit multiplen Insulinomen, von denen zwei eine Nesidioblastosis aufwiesen, wurde in zwei Fällen (40 %) eine Insulinomenukleation und in drei Fällen (60 %) eine Pankreaslinksresektion durchgeführt.

Das angestrebte Verfahren zur Resektion des Insulinoms sollte eine parenchymsparende Enukleation sein, wie bei der Mehrheit der hier therapierten Patienten geschehen (11, 47, 63, 108, 120). Je nach Dignität und Lage des Tumors, z. B. tief im Parenchym oder in der Nähe des Pankreasganges sowie bei multiplen Insulinomen und Nesidioblastosis ist ein Resektionsverfahren entsprechend der Lokalisation vorzuziehen. Dies bedeutet in der Mehrzahl der Fälle eine milzerhaltende Pankreaslinksresektion. In jedem Fall ist eine Resektion des funktionsdiagnostisch gesicherten Insulinoms anzustreben, da dies die einzige kurative Behandlungsmethode mit einer Erfolgswahrscheinlichkeit von bis zu 97 % ist. Intraoperativ kommt neben Inspektion und Palpation der Ultraschall zum Einsatz (41, 63, 124).

In vier Fällen wurde in der chirurgischen Abteilung der Charité (Standort Mitte) im Zeitraum von 1979-1996 eine „blinde“ Pankreaslinksresektion nach erfolgloser präoperativer und intraoperativer Lokalisationsdiagnostik durchgeführt. Bei allen Patienten konnte das Insulinom im Resektionspräparat nicht nachgewiesen werden. Die Patienten wurden daraufhin nochmals reoperiert.

Eine Patientin musste sich einer subtotalen Pankreasresektion unterziehen. Es konnte jedoch erneut kein Insulinom nachgewiesen werden. Postoperativ stellte sich ein Diabetes mellitus ein. Es ist wahrscheinlich, dass diese Patientin an einem Mikroadenom, welches im Resektionpräparat nicht entdeckt wurde, litt. Auch einige Autoren spekulieren über die Existenz von Microadenomen als Ursachen von hypoglykämischen Symptomen (63, 72, 144).

In einem weiteren Fall wurde der Patient nochmals lokalisationsdiagnostisch untersucht. Die Angiographie und Endosonographie zeigten einen 2 cm großen Tumor im Pankreaskopf. Dieser wurde in der Reoperation enukleiert.

Bei zwei Patienten wurde der Pankreasschwanz zusätzlich zu der Enukleation eines Insulinoms aus dem Pankreaskopf ohne Tumornachweis resiziert.

Eine Patientin wurde in einem anderen Krankenhaus erfolglos durch eine blinde Pankreaslinksresektion voroperiert.

Diese Misserfolge bestätigen eine geringe Erfolgsquote der „blinden“ Pankreasresektion bei intraoperativ nicht aufzufindenden Insulinomen, welche nach Meinung vieler Autoren heute obsolet ist (48, 63, 72, 107). Diese Methode wurde lange Zeit propagiert und ist heute noch in aktuellen Lehrbüchern zu finden (16, 104, 144). Viele Studien haben jedoch gezeigt, dass die Insulinome nahezu gleichmäßig über das Pankreas verteilt sind (4, 18, 124).

Laut Grant et al. liegen 50 % der Insulinome im Pankreaskopf oder im Processus uncinatus des Pankreas. Hier würde eine distale Pankreatektomie fehlschlagen. Eine totale Pankreatektomie könnte der einzig heilende Ausweg sein, welche zum Tode des Patienten führen kann. Aus der Arbeit der Mayo Klinik geht hervor, dass neun totale Pankreatektomien durchgeführt werden mussten, die in einem Fall postoperativ und in sieben Fällen verfrüht durch Komplikationen des „apancreatic state“ zum Tode der Patienten führten (63). Ferner berichtete Thompson et al. aus den Untersuchungen der Mayo Klinik von 1927-1992 über 313 operativ therapierte Patienten, dass eine totale Pankreasresektion eine signifikant reduzierte Überlebensrate nach sich zieht (151).

Bei den hier ausgewerteten Fällen lag die Mehrzahl der Insulinome im Pankreaskopf mit 47,1 % (n= 16). Neun Insulinome (26,5 %) waren im Pankreasschwanz, zwei (5,9 %) im

Pankreaskorpus, drei (8,8 %) am Übergang vom Pankreaskorpus zum Pankreasschwanz lokalisiert, und fünf Patienten litten an multiplen Insulinomen.

Anstelle einer „blinden“ Pankreasresektion sollten die Patienten mit intraoperativ nicht aufzufindenden Insulinomen nochmals an speziellen Zentren präoperativ und intraoperativ lokalisationsdiagnostisch untersucht werden, um den Tumor eventuell doch noch aufzuspüren (63).

28 der 36 Erstoperationen (77 %) endeten mit einem Operationserfolg. Bei vier Patienten (11,4 %) wurde das Insulinom nicht gefunden. Die Angaben zur Erfolgsrate nach Erstoperation schwanken in der Literatur von 79-96 % (14, 34, 47). Das in vorliegender Studie erzielte Ergebnis ist damit vergleichsweise schlecht. Mögliche Ursache könnte die hohe Anzahl an Patienten mit dem MEN 1-Syndrom und den damit verbundenen operativen Schwierigkeiten sein. Weiterhin ist eine eventuell schlechtere Ausstattung der Lokalisationsdiagnostik in den Jahren von 1967-1989 und ein späterer Einsatz des IOUS als Gründe denkbar.

13 von 14 Insulinome (92,9 %) im Pankreaskopf wurden erfolgreich operiert. Ein maligne entartetes Insulinom war aufgrund der fortgeschrittenen Größe und Metastasierung in einer Laparotomie als inoperabel eingestuft worden.

Alle durchgeführten Operationen im Pankreaskorpus, Pankreasschwanz und an deren Übergang waren erfolgreich.

Drei von fünf Patienten (60 %) mit multiplen Insulinomen mussten wegen eines persistierenden Hyperinsulinismus reoperiert werden.

Diese Ergebnisse zeigen die Schwierigkeiten der operativen Therapie von multiplen Insulinomen, die vor allem im Rahmen der MEN 1 auftraten. Auf die Patienten mit diesem Syndrom und den operativen Erschwernissen wird an anderer Stelle speziell eingegangen (siehe Kapitel 5.5).

Bei den 36 Operationen traten postoperativ in 50 % der Fälle Komplikationen auf. Davon waren 72,2 % spezifische und 27,7 % unspezifische Komplikationen.

Die am häufigsten aufgetretenen spezifischen Komplikationen waren Pankreasfisteln mit 30,8 %, Pseudozysten mit 23,1 % und akute Pankreatitiden mit oder ohne anschließender Pseudozystenbildung mit jeweils 23,1 %. Unspezifische Komplikationen waren die Wundheilungsstörungen, eine Duodenitis sowie eine Lungenembolie. Wegen der typischen spezifischen Komplikationen, wie der Pankreasfistel mit Ausbildung eines Abszesses oder einer Pseudozyste ist eine gute Drainage des Operationsgebietes erforderlich.

Die Komplikationsrate der hier durchgeführten operativen Interventionen liegt vergleichsweise hoch im Gegensatz zu veröffentlichten Ergebnissen von Grant et al. mit 19 % spezifischen und 11 % unspezifischen Komplikationen (63).

Aber auch Menegaux et al., Rothmund et al. sowie Böttger et al. hatten in ihrem Patientengut Komplikationsraten von insgesamt 43 %, 31,5 % und 30 % (11, 96, 124).

Bei der Betrachtung von Zahl und Art der Komplikationen in Bezug auf die verschiedenen Operationstechniken fällt auf, dass die Enukleation und Laparotomie als weniger invasive Eingriffe eine höhere Komplikationsrate hatten als wesentlich invasivere Operationsverfahren. 44,4 % der Enukleationen, 30 % der Pankreaslinksresektionen und 66,7 % der Laparotomien endeten mit spezifischen Komplikationen. Die eine durchgeführte Whipple-Operation verursachte postoperativ eine Pankreasfistel.

Mit diesem Ergebnis stimmen auch die Untersuchungen anderer Kliniken überein (18, 65, 71, 96).

Eine gegenteilige Studie ist die von Boukhman et al., nach der die Enukleation die komplikationsärmste Methode war (14).

Trotz der eventuell höheren Komplikationsrate der Enukleation wird sie nach Möglichkeit angestrebt, um das Risiko der endokrinen und/ oder exokrinen Insuffizienz des Pankreas gering zu halten.

Fünf der hier therapierten Patienten wurden einer Reoperation unterzogen, welche in vier Fällen (80 %) den gewünschten Erfolg brachte.

Bei einer Patientin konnte das Insulinom nach einer subtotalen Pankreasresektion nicht nachgewiesen werden. Es stellte sich postoperativ ein Jahr später nach Restkopfpankreatitis ein Diabetes mellitus ein. Damit war auch diese Patientin von dem schon jahrelang andauernden Hyperinsulinismus, der hypoglykämiebedingte Hirnschädigungen hervorgerufen hatte, befreit.

Bei drei (60 %) der Zweitoperationen wurden als spezifische Komplikationen eine Pankreasfistel, Pseudozyste und Pankreatitis beobachtet. Damit lag die Komplikationsrate bei Zweiteingriffen höher als bei Ersteingriffen. Wobei dieses Ergebnis mit der geringen Fallzahl nicht signifikant ist.

Andere Studien zeigten, dass die Komplikations- Morbiditäts- und Mortalitätsrate nach Zweiteingriffen um ein Vielfaches gegenüber denen nach Ersteingriffen erhöht ist, weshalb eine Tumorentfernung während des Ersteingriffs unbedingt anzustreben ist (124, 147).

Bei erfolgloser prä- und intraoperativer Lokalisation muss die Operation abgebrochen und nach erneuter Diagnostik wiederholt werden. Dazu sollten die Patienten nach Möglichkeit an spezialisierte Kliniken überwiesen werden.

Zum Ende der Behandlung, die sich in einigen Fällen bis zum heutigen Zeitpunkt hingezogen hat, sind 24 Patienten (61,5 %) nach dem operativen Eingriff normoglykämisch.

Acht Patienten (20,5 %) leiden postoperativ an einem Diabetes mellitus. In drei Fällen trat diese Erkrankung nach Enukleation des Insulinoms und in fünf Fällen nach Pankreaslinksresektion auf. Dabei wurde die Insuffizienz des Pankreas in sieben Fällen schon durch die Erstoperation ausgelöst.

Galbut et al. berichtete im Gegensatz zu dem hier erlangten Resultat von 28 % der Patienten mit Diabetes mellitus vom Spättyp, wobei bei den meisten keine größeren Resektionen, sondern Enukleationen durchgeführt worden waren (51).

Die Patienten der Studie von Thompson et al. erkrankten in 33 % der Fälle nach Reoperationen an einem Diabetes mellitus (151).

Bei vier Patienten wurden die Symptome des Hyperinsulinismus mit Proglidem[®] (Diazoxid) erfolgreich kontrolliert. Davon wurden zwei Patientinnen nie operiert, eine aufgrund des Alters und der kardialen Schädigung und die andere wegen Nichteinwilligung zur Operation. Der letztgenannten Patientin konnte auch noch zehn Jahre später eine altersentsprechende psychische Leistungsfähigkeit bestätigt werden.

Bei den anderen beiden Patienten wurde der Tumor weder prä- noch intraoperativ lokalisiert.

Betrachtet man die letzten beiden Fälle als die einzig erfolglosen in Bezug auf die operative Therapie der benignen Insulinome, so wurden 30 von 32 Patienten (93,8 %) geheilt.

Bei dieser Bewertung wurden Patienten mit malignen Insulinomen, Verstorbene und die nicht operativ therapierten Patienten ausgeklammert.

Dies entspricht den Operationserfolgen anderer Kliniken. Grant et al. konnten 97,2 % ihrer Patienten operativ kurieren (63).

Die Studien von Fendrich et al. sowie Rothmund et al. gaben Erfolgsraten von 95 % und 99,5 % an (47, 124).

Warum an der Charité (Standort Mitte) in zwei Fällen das Insulinom nicht gefunden wurde, ist fraglich. Einige Autoren spekulieren über die Existenz von sehr kleinen Insulinomen, die selbst durch den Pathologen im Resektionspräparat nicht gesehen werden (63, 144). Andere Studien beschrieben ebenfalls das Problem nicht entdeckter Insulinome, das sich auf 10 % bis 27 % belief (4, 58).

Möglicherweise litten diese Patienten auch an einer Nesidioblastosis, die in der histologischen Auswertung nicht erkannt wurde. Anlauf et al. fanden heraus, dass 4,3 % ihrer Patienten, die an persistierendem Hyperinsulinismus litten, von einer Nesidioblastosis betroffen waren (5).

Die Behandlung der beiden Patienten in der hier vorliegenden Studie liegt schon etwas weiter zurück. Sie erfolgte in den Jahren 1989/1990. Seit dem wurden alle Insulinome durch die neuen prä- und intraoperativen Lokalisationsverfahren wie den IOUS aufgespürt.

Letztendlich zeigt das Ergebnis der hier ausgewerteten Fälle die guten Heilungschancen nach operativer Therapie der benignen Insulinome. Die Hypoglykämie bleibt dauerhaft beseitigt.

Die Mortalitätsrate der hier operierten Patienten lag bei 0 %.

In der Literatur schwanken hier die Angaben zwischen 0-12 %, wobei sich eine Besserung zu früheren Jahren zeigt (18, 46, 51, 124).

5.3.2 Medikamentöse Therapie

Die medikamentöse Therapie wurde bei den hier behandelten Patienten in der präoperativen Phase, bei nicht operationsfähigen Patienten, bei Versagen anderer Therapien und malignen nicht operablen Tumoren angewendet. Im Vordergrund stand die Basistherapie mit Diazoxid oder Octreotid, zur allgemeinen Linderung der Symptome.

Im allgemeinen wurden die Patienten mit Diazoxid, einem Benzothiadiazinderivat, das Hypoglykämien erfolgreich verhindert, behandelt (54, 116). Dessen Wirkung beruht auf einer Hemmung der Insulinsekretion und der Glykogenolyse. Sie ist jedoch nicht bei jedem Patienten erfolgreich (128). Nachteile dieses Medikamentes sind die erheblichen Nebenwirkungen wie Natriumretention und Kaliurie, Ödembildung, hypotensiver Effekt, Hypertrichose, Tubulusschädigung, Verdauungsstörung, Tachykardie, Herzinsuffizienz und Knochenmarkschädigung. Wegen der natriumretinierenden Wirkung sollte parallel ein Thiaziddiuretikum gegeben werden (104).

Die Patienten mit malignen Insulinomen wurden in der Charité (Standort Mitte) vor allem mit Sandostatin[®] (Octreotidacetat), einem Somatostatinanalogon, behandelt.

Die Wirkung der Somatostatinanaloga beruht auf einer Interaktion mit den Somatostatinrezeptorsubtypen 2 und 5. Diese sind jedoch heterogen in Insulinomen (84). Der Erfolg der Therapie ist nicht vorhersehbar. Allgemeine Ursachen eines unzureichenden Ansprechens der

Therapie sind: 1. nur die Hälfte der Insulinome exprimieren Somatostatinrezeptoren (21), 2. auch die Freisetzung der gegenregulatorischen Hormone wird gehemmt und damit Verstärkung der Hypoglykämieeigung (146, 148), 3. Somatostatinanaloga binden nicht an alle Somatostatinrezeptorsubtypen (84).

Sandostatin[®] wird von Harris et al. auch als adjuvante Therapie von Karzinoiden befürwortet (68).

Der Einfluss von Sandostatin[®] auf die Hemmung des Tumorwachstums ist jedoch nur unregelmäßig (146).

Ebenfalls beschrieb Saenko et al. eine gute postoperative Behandlung mit Octreoiden von spezifischen Komplikationen nach der operativen Entfernung der Insulinome, wie Pankreaspseudozysten und Fisteln (127).

In neuesten Untersuchungen wird die Wirksamkeit eines künstlich hergestellten Somatostatins (sog. Pan-Ligand), das eine hohe Affinität zu den Somatostatin-Rezeptoren 1, 2, 3 und 5 hat, erprobt. Durch diesen Pan-Ligand (SOM 230) soll eine verbesserte Somatostatin-Wirkung sowohl in der Kontrolle der Hormonaktivität wie auch des Tumorwachstums erzielt werden. Vor allem dessen Wirksamkeit bei Patienten mit ausgeprägtem Karzinoidsyndrom, Akromegalie, neuroendokrinen gastrointestinalen Tumoren und Cushing-Syndrom wird derzeit untersucht (20, 111, 131, 155). Die Wirksamkeit auf Insulinome bleibt zu klären.

Des Weiteren wird in der Literatur von Einzelfällen berichtet, bei denen Verapamil (Calciumantagonist) gute Erfolge zur Kontrolle des Hyperinsulinismus erzielte (64, 166). Da sich die Erfahrungen mit diesem Medikament nur auf geringe Fallzahlen begrenzen, sollten größere Untersuchungen hinsichtlich dessen Wirksamkeit für den klinischen Einsatz abgewartet werden.

Grundlegend ist die einzig kurative Behandlungsmethode eines funktionsdiagnostisch gesicherten Insulinoms die chirurgische Resektion. Die hier erzielten Ergebnisse bestätigen die guten Heilungschancen nach operativer Therapie der benignen sporadischen Insulinome. Dabei ist eine Enukleation des Tumors anzustreben, um möglichst wenig gesundes Pankreasgewebe zu entfernen. Eine Ausnahme sind die Patienten mit multiplen Insulinomen, die in gehäufter Maß bei Patienten mit MEN 1 vorkommen. Die Misserfolge dieser Studie weisen auf die kompliziertere operative Kuration dieser Patienten hin. Die milzerhaltende Pankreaslinksresektion scheint in diesen Fällen erfolgversprechender zu sein. Die „blinde“ Pankreaslinksresektion ist heute obsolet. Dies bestätigen die hier aufgezeigten Fehlschläge mit

dieser Methode. Vielmehr sollten diese Patienten spezialisierten Zentren zugeführt werden, um den Tumor eventuell doch noch aufzuspüren.

Zur allgemeinen Linderung der Symptome können Diazoxid und Octreotid eingesetzt werden. Die Wirksamkeit von Neuentwicklungen in der medikamentösen Behandlung, beispielsweise dem SOM230, müssen abgewartet werden.

5.4 Patienten mit malignem Insulinom

Vier Patienten (10,3 %) dieser Studie, drei Frauen und ein Mann, hatten ein malignes Insulinom. Dieser Anteil liegt im Rahmen anderen Veröffentlichungen, die 5-16 % angaben (73, 112, 139). Eine Dominanz der Männer, wie es Danforth et al. beschrieb, konnte nicht festgestellt werden (35). Mit der hier vorliegenden geringen Fallzahl liegt jedoch kein signifikantes Ergebnis vor.

Die Patienten mit malignem Insulinom waren im Median 51,5 Jahre (Qu: 41,25; Qo: 59,5) alt. Dieses unterschied sich nicht signifikant von dem Alter der Patienten mit benignem Insulinom ($p=0,921$). Jedoch waren die Patienten mit MEN 1 signifikant jünger mit $p=0,019$.

Benigne und maligne Insulinome weisen bezüglich der Histologie keine signifikanten Unterschiede auf (31, 59). Erst das Vorliegen von Metastasen in Lymphknoten oder Leber ist beweisend für die Malignität (63, 125). Pathohistologisch ist die Dignität anhand von Kapsel- und Gefäßinvasion sehr schwer und nicht sicher zu beurteilen. Nur perineurale Invasion ist ein eindeutiger Hinweis auf Malignität (120). Des Weiteren ist eine prospektive Einschätzung der Dignität eines Insulinoms an Hand der Tumorgröße möglich. Vor allem Tumore größer als 3 cm oder mit mikroskopisch eindeutig nachweisbarer Angioinvasion sind mit einer hohen Malignitätsrate behaftet (23, 35).

Die malignen Tumore der hier diagnostizierten Patienten waren mit einer durchschnittlichen Größe von 3,6 cm (Spannweite 2-7 cm) signifikant größer als die benignen sporadischen Insulinome mit 1,8 cm (Spannweite 0,9-3,5 cm) ($p=0,03$).

Dass die Größe jedoch nur ein Hinweis für Malignität sein kann und nicht zwangsläufig damit korreliert, zeigt die Überlappung der Werte.

Auch erhöhte Werte der Alpha-Untereinheit des hCG und Proinsulin wurden als Marker für Malignität beschrieben (35, 70, 77, 125). Doch zeigten weitere Untersuchungen, dass erhöhte Proinsulinlevel auch bei benignen Insulinomen auftreten (41, 112). Wodurch deren Aussagekraft

nur als gering bewertet werden kann. Die Alpha-Untereinheit des hCG kann als Marker für Malignität die Diagnose nur zusätzlich untermauern (23, 120, 125).

1997 wurde von einem neuen Suppressorgen auf Chromosom 3p berichtet, der als molekularer Marker helfen soll, zwischen benignen und malignen endokrinen Tumoren des Pankreas zu unterscheiden (28). Dessen Bedeutung bleibt jedoch abzuwarten. Diese Untersuchungen zur Dignität der Tumore wurden an der Charité (Standort Mitte) nicht durchgeführt.

Bei den Patienten mit malignem Insulinom zeigte sich in vorliegender Untersuchung hinsichtlich der Symptome kein Unterschied zu den Patienten mit benignem Insulinom. Diese Beobachtung wird durch die Literaturrecherche bestätigt, laut der die Symptome bei malignen Insulinomen eher auf der Hypoglykämie beruhen als auf der Invasion in benachbarte Gewebe, so dass es nur selten zum Auftreten von Schmerzen oder Gelbsucht kommt (35, 63).

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 (35, 120, 126, 129).

Außerdem ist die Möglichkeit der Sekretion von Insulin aus Metastasen bei deren Verbleib gegeben (63).

Sollte eine vollständige Resektion nicht möglich sein, kann eine Tumormassenreduktion eine deutliche Besserung der Symptome und ein besseres Ansprechen auf die antihormonelle Therapie bringen (35, 60, 126, 152).

Bei Vorliegen von Lebermetastasen ist eine klare Indikation zur Operation die solitäre oder segmental begrenzte Metastasierung (120). Bei diffuser Metastasierung ist die Indikation relativ und orientiert sich an Risiko und klinischer Symptomatik (118).

In den Untersuchungen von Service et al. verliefen die Resektionen von Lebermetastasen mit einer Mortalitätsrate kleiner als 3 % und verlängerten vermutlich die Überlebensrate (63, 118).

Auch Sarmiento et al. erzielte gute Erfolge durch radikale Tumorresektion mit synchroner Lebermetastasenresektion. Die Überlebensrate betrug 71 % nach fünf Jahren (129).

Die Aggressivität der chirurgischen Therapie von malignen Insulinomen, die selbst Patienten mit Fernmetastasen in chirurgische Konzepte einschließt, lässt sich durch die bessere Prognose der malignen Insulinome gegenüber den exokrinen Pankreaskarzinomen erklären.

Von Service et al. wurde eine Zehn-Jahres Überlebensrate von 29 % angegeben (139).

Und Danforth und Mitarbeiter, die 62 Fälle von metastasierten Insulinomen untersucht hatten, gaben eine mediane Überlebensrate von fünf Jahren nach kurativer Resektion an, jedoch mit

einer Rückfallrate von 63 % und einer anschließenden medianen Überlebensrate von 19 Monaten. Palliative Resektion verlängerte die Überlebenszeit um im Median vier Jahre und ausschließlich die Durchführung einer Biopsie um elf Monate (35).

Kuzin et al. gab in seiner Studie eine Fünf-Jahres Überlebensrate von 66 % an (85).

Zur Überlebenszeit kann nur in zwei Fällen der hier untersuchten Patienten eine Aussage getroffen werden. Die anderen beiden Patienten wurden an ihrem Heimatort weiter betreut.

Darunter befand sich eine Patientin, bei der lediglich die Lymphknoten entfernt und das Inselzellkarzinom mit einer Größe von 6x8 cm belassen wurde. Die Patientin wurde konservativ mit Sandostatin[®] und Proglidem[®] behandelt. In dem anderen Fall wurde das lymphogen metastasierte 2 cm große Insulinom im Pankreaskopf in einer Whipple-Operation mit Resektion zweier regionärer Lymphknotenmetastasen entfernt. Der Patient konnte ohne Medikation entlassen werden.

Die anderen beiden Patientinnen wurden in der Charité (Standort Mitte) weiterbehandelt. Der Krankheitsverlauf stellte sich wie folgt dar. Eine Patientin, die erstmalig zwei Jahre zuvor Symptome der Hypoglykämie bemerkt hatte, starb während ihres Krankenhausaufenthaltes. Das Inselzellkarzinom war aufgrund der schon fortgeschrittenen Metastasierung als inoperabel eingeschätzt worden. Die andere Patientin lebt seit acht Jahren mit einem konstanten Befund nach Tumormassenreduktion unter Sandostatintherapie. Diese Patientin wurde nach geringer Größenprogredienz der Lebermetastasen und Verdacht auf Rezidiv des Primärtumors zusätzlich mit ⁹⁰Yttrium DOTATOC (((90)Y-DOTA, Tyr(3))octreotid) behandelt. Hierbei handelt es sich um eine Radionuklid-Therapie mit durch Radionuklide markierten Somatostatinanaloga. Seit zwei Jahren ist der Befund nun konstant geblieben.

Auch De Jong et al. erzielte in seiner Studie mit DOTA, Tyr(3)-octreotiden und DOTA, Tyr(3)-octreotaten gute Behandlungserfolge bei Somatostatin-Rezeptor 2-positiven Tumoren und sieht sie als vielversprechende zukünftige Therapiemöglichkeit. Aussichtsvoll scheint der Ersatz des Radionuklids ⁹⁰Yttrium durch ¹⁷⁷Lutetium zu sein (37).

Eine Chemotherapie sollte bei Inoperabilität oder bei vorangegangener nichtkurativer Operation und nachgewiesener Tumorprogression eingeleitet werden (17, 101).

Eine Kombination von Streptozotocin mit Doxorubicin ist am wirkungsvollsten. Die Kombination von Streptozotocin und Fluorouracil sowie Chlorozotocin zeigen nicht so hohe Erfolgschancen zur Remission der Krankheitserscheinungen (103).

Ferner 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. (29, 42).

Eine Interferon-alpha-Therapie ist bei nicht Ansprechen der anderen Therapien möglich, wobei es keine eindeutigen Belege für dessen Wirksamkeit gibt (101, 128).

Eine weitere neue Methode, die diskutiert wird, ist die Behandlung mit Calcitriol. Dessen Effektivität muss jedoch noch weiter untersucht werden (50).

Diese Therapiekonzepte wurden an der Charité (Standort Mitte) nicht eingesetzt. Im Vordergrund stand die Basistherapie mit Octreotid oder Diazoxid zur allgemeinen Linderung der Symptome.

Wobei Sandostatin[®] (Octreotid) von Harris et al. auch als adjuvante Therapie von Karzinoiden befürwortet wird (68).

Der Einfluss von Sandostatin[®] auf die Hemmung des Tumorwachstum ist jedoch nur unregelmäßig (146).

Neuere Untersuchungen eines erfolgversprechenden, künstlich hergestellten Somatostatins (SOM230), das eine hohe Affinität zu den Somatostatin-Rezeptoren 1, 2, 3 und 5 hat, müssen abgewartet werden (siehe Kapitel 5.3.2).

Insgesamt ist die Diagnostik der malignen Insulinome schwierig. Prospektive Einschätzungen der Dignität anhand der Tumorgröße, erhöhten Werten von "chorionic gonadotropin" und Proinsulin, dem Nachweis eines Suppressorgens auf Chromosom 3p oder der Symptomatik können nicht sicher gestellt werden. Benigne und maligne Insulinome weisen bezüglich der Histologie keine signifikanten Unterschiede auf. Lediglich das Vorliegen von Metastasen in Lymphknoten oder Leber ist beweisend für die Malignität.

Aufgrund der besseren Prognose der malignen Insulinome gegenüber den exokrinen Pankreaskarzinomen sollte bei gegebener Operabilität die Resektion, radikale Entfernung der Lymphknoten und gegebenenfalls Lebermetastasenresektion angestrebt werden.

Erfolgversprechend scheint die Radionuklid-Therapie mit DOTA, Tyr(3)-octreotiden und DOTA, Tyr(3)-octreotaten zu sein. Auch die Chemotherapie mit einer Kombination aus Streptozotocin und Doxorubicin zeigt gute Chancen zur Remission der Krankheitserscheinungen.

5.5 Patienten mit dem Syndrom der MEN 1

Das Insulinom tritt auch im Rahmen einer MEN 1 auf, der so genannten multiplen endokrinen Neoplasie. In dem hier untersuchten Patientengut von 39 Patienten befanden sich sechs Patienten, bei denen das Insulinom gemeinsam mit diesem Syndrom auftrat. Dieser Anteil von 17,1 % stellt eine vergleichsweise hohe Anzahl an Patienten mit dem MEN 1-Syndrom dar. Die Tatsache wurde in Kapitel 5.1 näher diskutiert.

Die Geschlechterverteilung lag bei 1:1. Das mediane Alter war 29 Jahre (Qu: 12,75; Qo: 38,25). Das mediane Alter der Patienten mit sporadischem Insulinom lag im Vergleich dazu bei 52 Jahren (Qu: 38,5; Qo: 63). Die Patienten mit MEN 1 waren signifikant jünger als die Patienten mit benignem Insulinom mit $p=0,003$ und die Patienten mit malignem Insulinom mit $p=0,019$. Diese Angaben liegen im Rahmen anderer Studien.

Bei Cougard und Goudet betrug das mittlere Alter von 44 untersuchten Patienten mit MEN 1 $36,4 \pm 13,9$ Jahre mit einer Geschlechterverteilung von 16 Männern zu 28 Frauen (30).

Auch Trump et al. kam in seinen Untersuchungen von 220 Patienten (95 Männer, 125 Frauen) zu der Schlussfolgerung, dass im Rahmen einer MEN 1 Insulinome eher vor dem 40. Lebensjahr auftreten (153). Beide Studien zeigen in der Geschlechterverteilung eine Dominanz der Frauen. Das hier darlegte Ergebnis ist hinsichtlich des Geschlechterverhältnisses wegen der geringen Fallzahl und der Betrachtung nur der MEN 1-Patienten mit Insulinom nicht repräsentativ, wird aber durch die Ätiologie dieses Syndroms bestätigt, die auf einem autosomal-dominanten Erbgang beruht.

Die Insulinome im Rahmen einer MEN 1 sind häufig klein, gewöhnlich multifokal und können als Inselzellhyperplasie und Nesidioblastosis auftreten (98).

In dem hier untersuchten Patientenkollektiv hatten vier von sechs Patienten (66,7 %) multiple Insulinome, in zwei Fällen mit Nesidioblastosis. Die letztgenannten Patienten waren ein 13-jähriger Junge und ein zwölfjähriges Mädchen. Die Untersuchung von Demeure et al. und O'Riordain et al. ergaben, dass 76 % bzw. 89 % der Insulinome bei Patienten mit MEN 1 multipel auftreten (39, 110).

Die durchschnittliche Größe der Insulinome lag bei 2,4 cm und war damit größer als die der benignen Insulinome mit 1,8 cm, jedoch kleiner als die der malignen mit 3,6 cm. Ein signifikanter Unterschied hinsichtlich dieser Ergebnisse konnte nicht festgestellt werden.

Alle Insulinome der MEN 1-Patienten waren benigne. In der Literatur werden Malignitätsraten von 12 % angegeben (139).

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 und wird von vielen Autoren empfohlen, da diese Patienten häufig von Rezidiven oder gar Persistenz der Erkrankung betroffen sind (30, 39, 166).

Untersuchungen aus der Mayo-Klinik konnten zeigen, dass bei der MEN 1-Erkrankung die subtotale Pankreasresektion mit eventuell zusätzlicher Enukleation von Tumoren im Pankreaskopf langfristig die besten Ergebnisse erbringt (110).

Auch in dem hier therapierten Patientengut hatte die alleinige Enukleation der Insulinome keinen Erfolg bei Patienten mit multifokalen Insulinomen. Dies betraf eine Patientin mit multiplen Insulinomen sowie einen Jungen mit multiplen Insulinomen und Nesidioblastosis. Beide konnten durch eine Reoperation geheilt werden mit Hilfe einer weiteren Enukleation bzw. einer subtotalen Pankreatektomie.

Doch sollten die verbesserten prä- und intraoperativen Lokalisationsmöglichkeiten nicht außer Acht gelassen werden. Sie beschränken die Notwendigkeit einer unter Umständen indizierten totalen Pankreatektomie (98).

Das MEN 1-Syndrom ist durch das Auftreten von mindestens zwei benignen oder malignen endokrinen Tumoren gekennzeichnet. Das morphologische Spektrum reicht von Hyperplasie über Adenom bis zu Karzinomen.

Laut einer Studie von Trump et al. an 220 untersuchten MEN 1-Patienten, sind am häufigsten die Nebenschilddrüsen mit 95 %, das Pankreas/ Duodenum mit 41 % und die Hypophyse mit 30 % betroffen (153).

Die hier untersuchten Patienten waren zum Zeitpunkt der Diagnose des Insulinoms zu 66,7 % von einem primären Hyperparathyreoidismus mit jedoch nur 33,3 % nachgewiesenen Nebenschilddrüsenadenomen betroffen. Der Hyperparathyreoidismus hatte zu 50 % eine Nephrolithiasis und zu 16,7 % eine Nephrocalcinose zur Folge. Des weiteren wiesen die Patienten zu 16,7 % Prolaktinome, zu 16,7 % hormoninaktive Hypophysentumore und zu 33,3 % Nebennierenraumforderungen auf. Ein Patient hatte ein Zystadenokarzinom entwickelt.

Auffällig war, dass besonders bei den jungen Patienten das Insulinom die Diagnosestellung MEN 1 einleitete, was mit der Tatsache, dass bei diesen Patienten Insulinome in gehäuftem Maße auftreten, vereinbar ist (153).

Die MEN 1 ist eine autosomal-dominante Erbkrankheit mit variabler Expression, aber hoher Penetranz (95). Im Jahr 1997 wurde von Chandrasekharappa et al. das Menin-Gen, auf dem die Mutation liegt, identifiziert (25). Damit war auch in Deutschland die komplette Gensequenzierung möglich. Bei Vorliegen multipler Tumore oder positiver Familienanamnese kann im allgemeinen eine Menin-Gen Mutation in den meisten MEN 1-Familien identifiziert werden. Die Identifikation der Mutation macht ein präsymptomatisches *Screening* möglich, um MEN 1-Tumore frühzeitig zu diagnostizieren und zu entfernen (115, 159, 160). Auch bei fünf der hier untersuchten Patienten konnte eine positive Familienanamnese erhoben werden.

Der Anteil der an der Charité (Standort Mitte) behandelten MEN 1-Patienten war mit 17,1 % vergleichsweise hoch. Diese Patienten waren signifikant jünger als die Patienten mit benignem und malignem Insulinom.

Die alleinige Enukleation der Insulinome hatte bei den hier therapierten Patienten schlechte Erfolge. Eine subtotale Pankreatektomie ist aufgrund des häufig multifokalen Auftretens der Insulinome anzuraten.

Da es sich bei der MEN 1 um eine hereditäre Erkrankung handelt, ist ein familiäres *Screening* zu empfehlen, um diejenigen Angehörigen mit dem krankhaften Gen zu finden. Nur so kann rechtzeitig die Diagnose der multiplen endokrinen Neoplasie gestellt werden.

6. Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die anamnestischen, klinischen und diagnostischen Besonderheiten, sowie die Operationsergebnisse bei Patienten mit Insulinomen zu evaluieren und analysieren. Im Vordergrund der Untersuchung stand die Dauer des Fastentests und die Lokalisationsdiagnostik. Die retrospektive Langzeitstudie umfasst die Krankheits- und Behandlungsverläufe von 39 Patienten von 1967 bis 2004.

Das Durchschnittsalter zum Diagnosezeitpunkt betrug 47 (\pm 16,7) Jahre. 24 Frauen und 15 Männer waren betroffen.

25 Patienten hatten ein benignes Insulinom (71,4 %), vier Patienten ein malignes Insulinom (11,4 %) und sechs Patienten (17,1 %) litten an dem Syndrom der multiplen endokrinen Neoplasie Typ 1. Damit war der Anteil an Patienten mit MEN 1 höher als in der Literatur beschrieben.

Die häufigsten vegetativen Symptome von denen Patienten berichteten, waren Schwitzen (41 %), Heißhunger (38,5 %), Schwäche (30,8 %) und Tremor (23,1 %). Die häufigsten neuroglykopenischen Symptome äußerten sich in Bewusstlosigkeit (61,5 %), Verwirrtheit (41 %), Schwindel (28,2 %), Sehstörungen (25,6 %) und epileptischen Anfällen (20,5 %). Es zeigte sich eine Prädominanz neuroglykopenischer Symptome mit 94,9 % zu 82,1 % vegetativen Symptomen.

Zwischen dem Auftreten erster klinischer Symptome und dem Zeitpunkt der Diagnose vergingen durchschnittlich 28,2 Monate. Zwölf Patienten (30,8 %) wurden zunächst falsch diagnostiziert und therapiert. Die häufigste Fehldiagnose des Patientengutes war die Epilepsie mit 66,7 % (acht Patienten). Die Diagnose konnte in den letzten Jahren schneller gestellt werden. Von 1991-2004 wurden die Patienten nach einer Zeitspanne im Median von 15 Monaten richtig diagnostiziert im Gegensatz zu früheren Intervallen von im Median 24 Monaten in den Jahren 1967-1980 und 1981-1990. Die meisten der Patienten beschrieben das Auftreten der Symptome typischerweise in den frühen Morgenstunden (62,1%) oder nachts (27,6 %).

Der durchschnittliche BMI des gesamten Patientengutes lag bei 28,5 kg/m². Der Anteil an Normalgewichtigen lag bei 25,6 %. Dieses Ergebnis zeigt, dass die Symptome eines Insulinoms nicht zwangsläufig zu erheblicher Gewichtszunahme führen.

Unter dem Verdacht auf ein Inselzelladenom wurde bei 23 Patienten ein Fastentest durchgeführt. Bei allen anderen Patienten konnten erhöhte Insulinwerte während Spontanhypoglykämien und

entsprechender Symptomatik gemessen werden. Alle 23 Patienten hatten einen pathologischen Hungerversuch innerhalb von 48 h. In 17,4 % der Fälle wurde der Test innerhalb von 12 h und in 73,9 % in den ersten 24 h abgebrochen. Nur eine Patientin zeigte keine hypoglykämischen Symptome während des 48 h Fastentests. Jedoch sprachen die gemessenen Laborwerte für Insulin und C-Peptid im Zusammenhang mit dem Blutzuckerwert eindeutig für einen Hyperinsulinismus. Der insulinogene Index betrug bei dieser Patientin 0,8.

Der insulinogene Index stieg im Durchschnitt von 0,7 (\pm 0,6) zu Beginn auf 2,2 (\pm 1,8) am Ende des Hungerversuchs. Bei drei Patienten (14,3 %) lag der insulinogene Index unterhalb des Grenzwertes von 0,5. Hier wurde der Test jedoch aufgrund hypoglykämischer Symptomatik abgebrochen.

Der in acht Fällen bestimmte C-Peptidwert war zum Ende des Fastentests erhöht, wodurch eine exogene Insulinzufuhr ausgeschlossen werden konnte.

Die Fastentestwerte für Blutglukose, Insulin, IGQ und C-Peptid einer hier untersuchten Gruppe von 31 Normalpatienten unterschieden sich signifikant zu denen der Insulinompatienten. In Einzelfällen gab es Überschneidungen der Werte aller vier Parameter der beiden Vergleichsgruppen.

Die präoperativen Lokalisationsmethoden waren mit 30 (81,1 %) von 37 treffend lokalisierten Insulinomen wenig sensitiv.

Die nicht invasiven Methoden wie die Oberbauchsonographie, CT und MRT entdeckten 35 %, 33 % und 86 % der Insulinome.

Die höhere Erfolgsrate der MRT ist aufgrund der geringen Fallzahl nicht signifikant, entspricht aber neueren Studien.

Die wenig invasive Endosonographie war bei den hier untersuchten Patienten mit einer Findungsrate von 50 % nicht erfolgreich. Wobei auch dieses Ergebnis wegen der geringen Patientenzahl (n= 8) nicht repräsentativ ist.

Ferner ließen sich 63 % und 44 % der Insulinome durch die invasive Angiographie und Somatostatin-Rezeptorzintigraphie lokalisieren.

Die intraarterielle Kalziumstimulation und die perkutane transhepatische Pfortaderkatheterisierung wurden bei jeweils einem Patienten erfolgreich angewendet.

36 Patienten unterzogen sich einer operativen Entfernung des Insulinoms.

28 der 36 Erstoperationen (77 %) endeten mit einem Operationserfolg. Nach anschließenden Reoperationen waren 30 von 32 Patienten (93,8 %) geheilt. Bei dieser Bewertung wurden Patienten mit malignen Insulinomen, verstorbene und nicht operativ therapierte Patienten ausgeschlossen. Dies entspricht den Erfolgsquoten anderer Studien.

Vier der Patienten (10,3 %) hatten ein malignes Insulinom.

Die malignen Insulinome waren mit im Durchschnitt 3,6 cm signifikant größer als die benignen sporadischen Insulinome.

Zur Überlebenszeit kann nur in zwei Fällen eine Aussage getroffen werden. Eine Patientin starb noch während ihres Krankenhausaufenthaltes, wegen der schon fortgeschrittenen Metastasierung eines Inselzellkarzinoms. Die andere Patientin lebt seit acht Jahren nach Tumormassenreduktion, Sandostatin-Behandlung und späterem Einsatz von ⁹⁰Yttrium DOTATOC (((90)Y-DOTA, Tyr(3))octreotid) mit konstantem Befund.

Die sechs Patienten mit dem Syndrom der MEN 1 waren mit im Median 29 Jahren (Qu: 12,75; Qo: 38,25) signifikant jünger als die Patienten mit benignem oder malignem Insulinom.

Vier von sechs Insulinomen traten multiple auf, dabei zwei in Verbindung mit Nesidioblastosis.

Die operative Therapie dieser Patienten gestaltete sich schwieriger. Zwei Patienten mussten aufgrund anhaltender Hyperinsulinämie reoperiert werden. Die Pankreaslinksresektion erzielte die besseren Erfolge.

Das Insulinom ist ein Krankheitsbild mit zumeist langjährigem Verlauf bis zur Diagnosestellung, das sich durch unspezifische Symptome schwierig erkennen lässt. Vor allem neuroglykopenische Symptome sollten den Verdacht auf ein Insulinom lenken.

Die Diagnosefindung muss auf der Gesamtheit vieler verschiedener klinischer und biochemischer Parameter beruhen. Der zur biochemischen Sicherung des Insulinoms durchgeführte Hungerversuch war nach den hier vorliegenden Untersuchungen bei allen Patienten nach 48 h positiv. Innerhalb dieser Zeit standen alle laborchemischen Parameter zur Verfügung. Wir schlagen deshalb eine Verkürzung des Hungerversuchs auf 48 h vor.

Die präoperative Lokalisationsdiagnostik ist wenig sensitiv. Zum Ausschluss einer diffusen abdominalen Metastasierung des Insulinoms muss jedoch ein Schnittbildverfahren eingesetzt werden. Endosonographie, CT und MRT sind erfolgversprechende Verfahren zur Ortsbestimmung des Insulinoms.

Die Heilungschancen nach operativer Tumorentfernung sind sehr gut. Der Operationserfolg wird durch den Einsatz des intraoperativen Ultraschalls erhöht.