

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

DISSERTATION

**Klinik, Diagnostik und Therapie beim Insulinom
– eine retrospektive Auswertung**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae dentariae (Dr. med. dent.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Fanny Strelow
aus Stralsund

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. med. Manfred Ventz
2. Prof. Dr. med. Ulrich Schneyer
3. Priv.-Doz. Dr. med. Henri Wallaschowski

Datum der Promotion: 07.09.2006

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.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Historische Entwicklung	1
1.2 Pathogenese und Pathomorphologie	1
1.3 Epidemiologie	3
1.4 Klinik	4
1.5 Diagnostik	5
1.5.1 Labordiagnostik	5
1.5.2 Lokalisationsdiagnostik	7
1.5.3 Differenzialdiagnostik der Hypoglykämie	8
1.6 Therapie	11
1.6.1 Operative Therapie	11
1.6.2 Medikamentöse Therapie und symptomatische Maßnahmen	12
1.7 MEN 1	14
2. Problemstellung und Ziel der Arbeit	17
3. Material und Methoden	18
3.1 Patientengut und Befunderfassung	18
3.1.2 Vergleichsgruppe von Normalpersonen	19
3.2 Labor- und Lokalisationsdiagnostik	19
3.2.1 Der Hungerversuch.....	19
3.2.2 Plasmainsulin-Bestimmung	20

3.2.3 Blutglukose-Bestimmung	21
3.2.4 C-Peptid-Bestimmung	21
3.2.5 Bildgebung	21
3.3 Statistische Verfahren.....	22
4. Ergebnisse.....	23
4.1 Befunde vor Behandlungsbeginn	23
4.1.1 Anamnestische und klinische Befunde.....	23
4.1.2 Ergebnisse der Labordiagnostik vor Behandlungsbeginn	30
4.1.3 Ergebnisse einer Vergleichsgruppe von Normalpersonen.....	34
4.1.4 Ergebnisse der präoperativen Lokalisationsdiagnostik	37
4.2 Ergebnisse der operativen Therapie.....	42
4.2.1 Tumorage und Tumorage.....	43
4.2.2 Operationsmethoden.....	44
4.2.3 Erst-/ Zweitoperation.....	45
4.2.4 Postoperative Komplikationen	46
4.2.5 Operationserfolg und Reoperationen.....	47
4.3 Patienten mit MEN 1.....	49
4.4 Patienten mit malignem Insulinom.....	51
5. Diskussion	52
5.1 Epidemiologie.....	52
5.2 Klinik und Diagnostik.....	53
5.2.1 Klinik.....	53
5.2.2 Der Hungerversuch.....	56
5.2.3 Die Lokalisationsdiagnostik	62
5.3 Therapie der Insulinome	67
5.3.1 Operative Therapie	67
5.3.2 Medikamentöse Therapie	72
5.4 Patienten mit malignem Insulinom.....	74

5.5 Patienten mit dem Syndrom der MEN 1	78
6. Zusammenfassung.....	81
7. Literaturverzeichnis	84

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abb. 1: Verteilung des Patientengutes hinsichtlich der Dignität der Insulinome und der Patienten mit MEN 1 (die fehlenden Angaben von vier Patienten sind mit einbezogen)	23
Abb. 2: Altersverteilung der Gesamtgruppe.	24
Abb. 3: Altersverteilung in Abhängigkeit vom Geschlecht der Patienten.	25
Abb. 4: Altersverteilung in Abhängigkeit von der Dignität des Insulinoms und der MEN 1.....	25
Abb. 5: Verteilung des BMI auf die Gesamtgruppe.....	27
Abb. 6 Verteilung des BMI entsprechend dem Alter der Patienten, N: Anzahl der Patienten.....	28
Abb. 7: Zeitraum vom Beginn der Symptome bis zur Diagnosestellung in Monaten.	29
Abb. 8: Anzahl der Monate vom Beginn der Symptome bis zur Diagnose in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des Aufenthaltes der Patienten in der Charité (Standort Mitte)	30
Abb. 9: Zeit bis zum Abbruch des Hungerversuchs.....	31
Abb. 10: Verlauf der Blutzuckerwerte während des Hungerversuchs (n= 17).	33
Abb. 11: Verlauf der Insulinwerte während des Hungerversuchs (n= 10).....	33
Abb. 12: Blutzucker- und Insulinwerte der einzelnen Patienten mit Insulinom bei Abbruch des Hungerversuchs (n= 19).....	35
Abb. 13: Blutzucker- und Insulinwerte der Normalpatienten bei Abbruch des Hungerversuchs (n= 31)	35
Abb. 14: Vergleich der Blutzuckerwerte zu Beginn des Fastentests	36
Abb. 15: Vergleich der Blutzuckerwerte bei Abbruch des Fastentests.....	36
Abb. 16: Vergleich der Insulinwerte zu Beginn des Fastentests	36
Abb. 17: Vergleich der Insulinwerte bei Abbruch des Fastentests	36
Abb. 18: Vergleich des IGQ bei Abbruch des Fastentests.	37
Abb. 19: Findungsrate der Lokalisationsdiagnostik insgesamt in Abhängigkeit von der Tumorage.	39
Abb. 20: Findungsrate der Lokalisationsinstrumente in Abhängigkeit von der Tumorgröße.....	41

Abb. 21: Verteilung der Insulinome auf die einzelnen Bereiche des Pankreas.	43
Abb. 22: Verteilung der Tumorgrößen hinsichtlich der Dignität der Insulinome und der MEN 1.....	44
Abb. 23: Altersverteilung der Patienten mit sporadischem Insulinom und Patienten mit dem Syndrom der MEN 1	49
Tab. 1: Symptome bei Hypoglykämie (104).....	4
Tab. 2: Differenzialdiagnosen verschiedener Ursachen nach Hypoglykämieformen getrennt (104).....	9
Tab. 3: Pathophysiologische Einteilung der Hypoglykämien (104)	10
Tab. 4: Klinische Einteilung der Hypoglykämien nach Gesundheitszustand der Patienten (136).....	10
Tab. 5: Medikamentöse, symptomatische und palliative Therapie bei Insulinomen (104)	13
Tab. 6: Häufigkeitsverteilung der Krankheitssymptome zum Zeitpunkt der Diagnose.....	26
Tab. 7: Laborwerte (Median) des Fastentests	32
Tab. 8: Vergleich der Werte von Insulinompatienten und Normalpersonen (Die Werte sind dargestellt als Mittelwert, Standardabweichung, Spannbreite).....	34
Tab. 9: Findungsrate der Lokalisationsdiagnostik insgesamt in Abhängigkeit von dem Zeitraum des Aufenthaltes des Patienten in der Charité (Standort Mitte).....	38
Tab. 10: Findungsrate der einzelnen Lokalisationsinstrumente in Abhängigkeit vom Zeitraum des Einsatzes.....	38
Tab. 11: Findungsrate der Lokalisationsinstrumente in Abhängigkeit von der Tumorlage.....	40
Tab. 12: Operationsmethode in Abhängigkeit von der Lokalisation und Morphologie des Tumors	44
Tab. 13: Arten der postoperativen Komplikationen.....	46
Tab. 14: Postoperative Komplikationen in Abhängigkeit von der Operationsmethode	47
Tab. 15: Operationsergebnisse nach Erstoperation	48

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACTH	adrenocorticotropes Hormon
AG	Angiographie
BMI	body-mass-index
ca.	circa
Ca-Stim	intraarterieller Kalziumstimulationstest
CT	Computertomographie
EUS	Endosonographie
Glut-1	Glukosetransporter 1
h	Stunden
hCG	human chorionic gonadotropine
IOUS	intraoperativer Ultraschall
n	Anzahl
MEN 1	multiple endokrine Neoplasie Typ 1
min	Minuten
MRT	Magnetresonanztomographie
PTP	perkutane transhepatische Pfortaderkatheterisierung
SRS	Somatostatinrezeptorzintigraphie
Tab.	Tabelle
u. a.	unter anderem
US	Ultraschall

Erklärung

„Ich, Fanny Strelow, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: Klinik, Diagnostik und Therapie beim Insulinom - eine retrospektive Auswertung selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum 26.02.2006

Unterschrift

Danksagung

Für die Unterstützung bei der Anfertigung der Arbeit möchte ich mich bei Herrn Privatdozent Dr. med. M. Ventz der Endokrinologischen Abteilung der Klinik für Innere Medizin (Charité) der Humboldt-Universität zu Berlin bedanken.

Ohne seine Hilfe wäre diese Arbeit nicht entstanden.

Gleichfalls bedanken möchte ich mich bei Frau Dr. Küchler vom Institut für Biometrie der Charité für die Beratung der Statistik sowie bei Frau Hödt (Sekretariat Endokrinologie) für die Unterstützung bei der Beschaffung der Patientenunterlagen.

Mein Dank gilt auch meiner Familie und meinen Freunden für ihre praktische und motivierende Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit.