

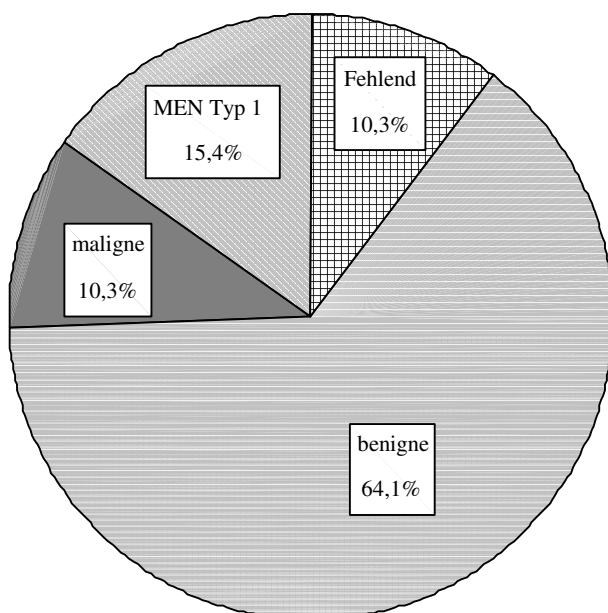
## 4. Ergebnisse

### 4.1 Befunde vor Behandlungsbeginn

#### 4.1.1 Anamnestische und klinische Befunde

Über einen Zeitraum von 37 Jahren von 1967-2004 wurden 39 Patienten mit Insulinom diagnostiziert.

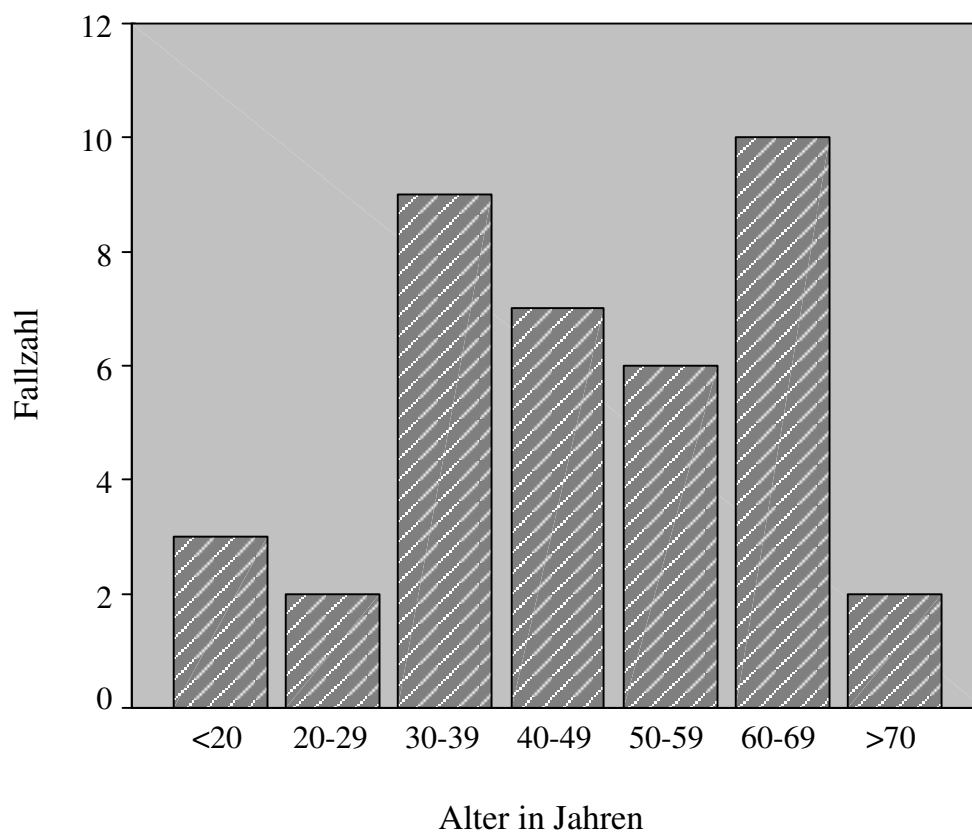
25 Patienten (71,4 %) hatten ein benignes, vier (11,4 %) ein malignes Insulinom und sechs Patienten (17,1 %) waren an einer multiplen endokrinen Neoplasie Typ 1 erkrankt. Bei vier Erkrankten konnte hinsichtlich der Histologie keine Angabe gemacht werden, da die Operation von einer Patientin abgelehnt und bei drei Patienten kein Insulinom gefunden wurde.



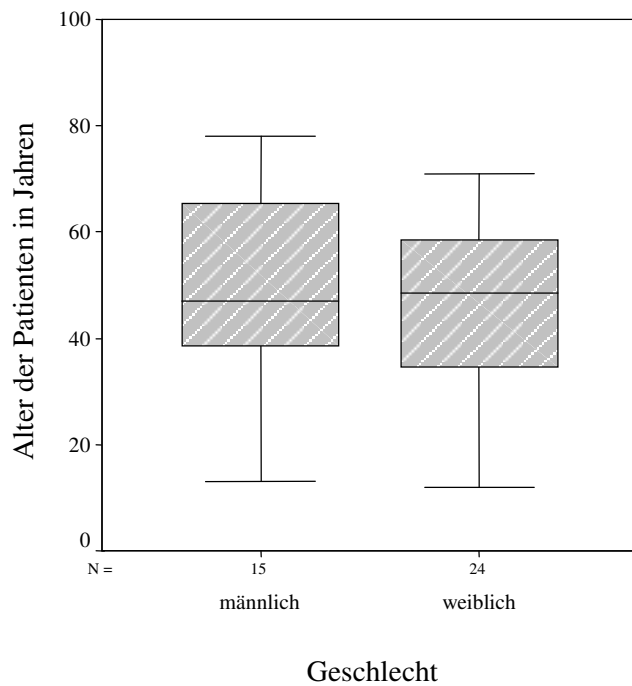
**Abb. 1: Verteilung des Patientengutes hinsichtlich der Dignität der Insulinome und der Patienten mit MEN 1 (die fehlenden Angaben von vier Patienten sind mit einbezogen).**

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

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung betrug das mittlere Lebensalter der Patienten 47 ( $\pm 16,7$ ) Jahre (Median 48 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 der Männer bei 47 Jahren (Qu: 38; Qo: 66). Das Alter der Frauen unterschied sich nicht signifikant von dem der Männer ( $p= 0,394$ ). Patienten zwischen dem 30. - 39. und dem 60. - 69. Lebensjahr waren am häufigsten betroffen.

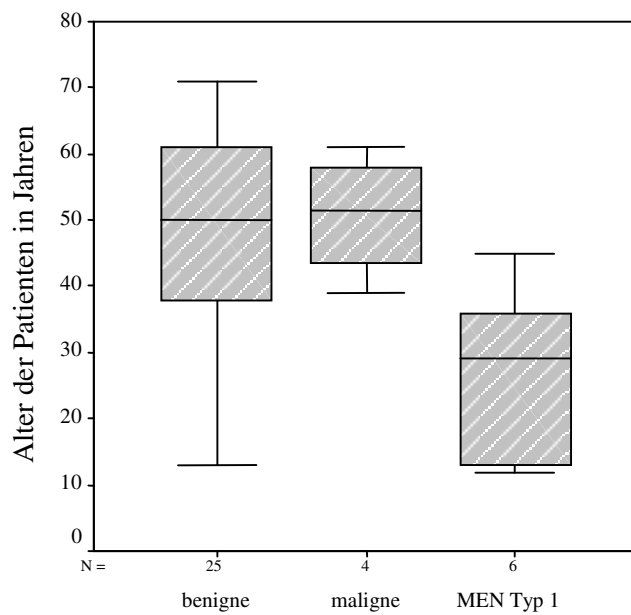


**Abb. 2: Altersverteilung der Gesamtgruppe.**



**Abb. 3: Altersverteilung in Abhängigkeit vom Geschlecht der Patienten.**

Die Altersverteilung hinsichtlich der Dignität des Insulinoms und der Patienten mit MEN 1 gestaltete sich wie folgt:



**Abb. 4: Altersverteilung in Abhängigkeit von der Dignität des Insulinoms und der MEN 1.**

Das mediane Alter der Patienten mit benignem Insulinom betrug 51 Jahre (Qu: 38,5; Qo: 64,75), das der Patienten mit malignem Insulinom 51,5 Jahre (Qu: 41,25; Qo: 59,5) und der Patienten mit MEN 1 29 Jahre (Qu: 12,75; Qo: 38,25). 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  $p= 0,019$ . Zwischen dem Alter der Patienten mit benignem und malignem Insulinom gab es keinen signifikanten Unterschied ( $p= 0,921$ ).

Alle Patienten zeigten ein oder mehrere Symptome. Diese Symptome unterteilen sich in zwei große Gruppen, die vegetativen und neuroglykopenischen Symptome. 17,9 % der Patienten hatten nur neuroglykopenische Symptome. 5,1 % berichteten von ausschließlich vegetativen Symptomen. Insgesamt 94,9 % der Patienten litten an neuroglykopenische Symptomen. Bei 24 Patienten (61,5 %) war anamnestisch eine Bewusstlosigkeit aufgetreten, die in der Regel zur Verdachtsdiagnose bzw. zur einleitenden Diagnostik führte. In nachfolgender Tabelle sind alle weiteren Symptome mit ihren Häufigkeiten aufgezeigt.

**Tab. 6: Häufigkeitsverteilung der Krankheitssymptome zum Zeitpunkt der Diagnose**

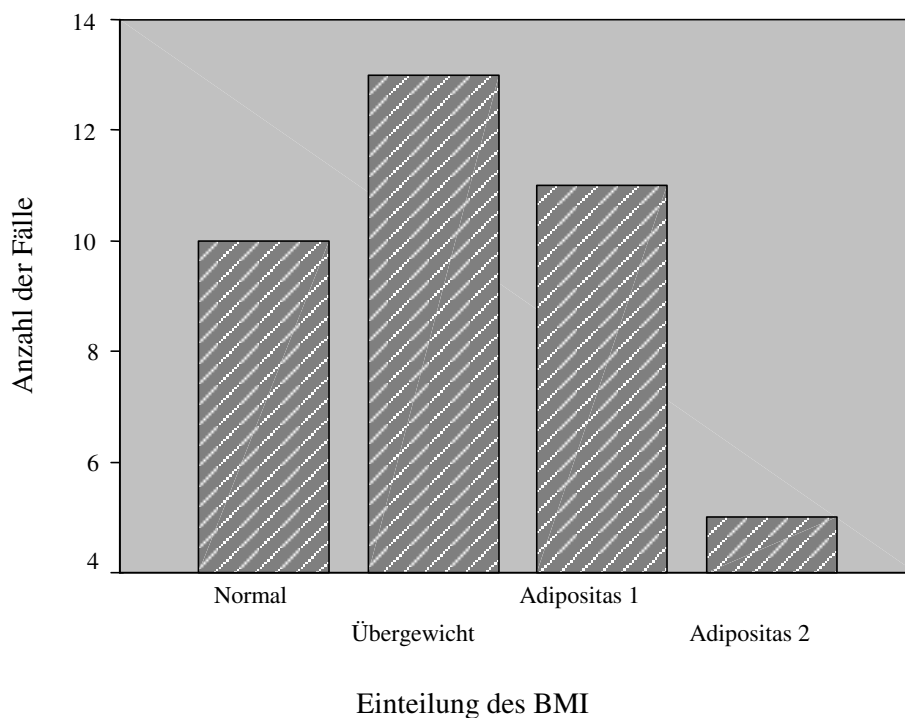
<b>Symptom</b>	<b>Häufigkeit der Symptome in %</b>
<b>vegetatives Symptom</b>	
Schwitzen	41
Heißhunger	38,5
Schwäche	30,8
Tremor	23,1
Unruhe	15,4
Nervosität	7,7
Reizbarkeit	5,1
<b>neuroglykopenisches Symptom</b>	
Bewusstlosigkeit	61,5
Verwirrtheit	41
Schwindel	28,2
Sehstörungen	25,6
epileptische Anfälle	20,5
Somnolenz	15,4
Müdigkeit	12,8
Kopfschmerzen	12,8
motorische, sensibel fokale Defizite	10,3
Gedächtnisstörungen	7,7
unkoordinierte Bewegungen	7,7
Sprachstörungen	7,7
Benommenheit	7,7

Typisch für das Insulinom ist die Nüchternhypoglykämie, d.h. das Auftreten von Hypoglykämiesymptomen ca. 5 h nach der letzten Nahrungszufuhr. Bei 30 Patienten (76,9 %) wurde dazu eine Aussage getroffen. Die Mehrzahl der Patienten mit 62,1 % berichteten von Symptomen in den frühen Morgenstunden, häufig mit schwerer Erweckbarkeit bzw. Bewusstlosigkeit. Acht Patienten (27,6 %) beobachteten Hypoglykämiesymptome nachts, fünf Patienten (16,7 %) nach körperlicher Anstrengung, sechs Patienten (20 %) nach Nahrungskarenz, eine Patientin (3,4 %) prämenstruell und ein Patient (3,4 %) abends sowie zwei Patienten (6,9 %) mittags.

15 Patienten (38,5 %) bemerkten Heißhunger, ein cholinerg vegetatives Symptom.

Das durchschnittliche Körpergewicht der Patienten lag bei 77,9 ( $\pm$  16,6) kg und die Größe bei 165 ( $\pm$  9,5) cm.

Der durchschnittliche BMI der Patienten ergab einen Wert von 28,5 kg/m<sup>2</sup> mit einem Minimum von 17,3 kg/m<sup>2</sup> und einem Maximum von 39,1 kg/m<sup>2</sup>. Es waren also alle Bereiche von Normalgewichtigkeit bis Adipositas Grad 2 vertreten.

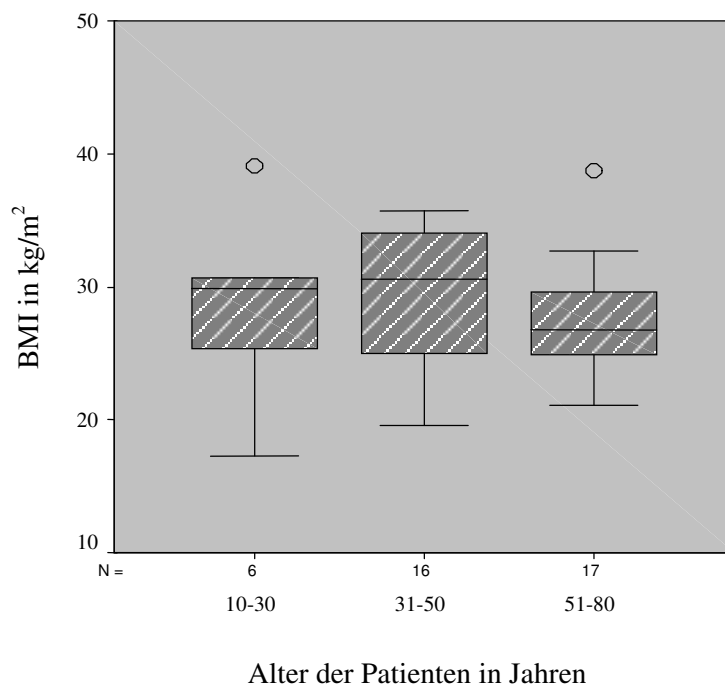


**Abb. 5: Verteilung des BMI auf die Gesamtgruppe.**

Der mittlere BMI unterschied sich bei Frauen mit 28,6 (Median 27,6)  $\text{kg/m}^2$  nicht signifikant von dem der Männer mit 28,2 (Median 29,6)  $\text{kg/m}^2$ . Das Signifikanzniveau beträgt 0,954.

Die Patienten, welche über Heißhunger berichteten (38,5 %), hatten einen durchschnittlichen BMI von 28 mit einer Spannweite von 17,3-39,1  $\text{kg/m}^2$ . Bei den Patienten ohne Heißhunger wurde ein mittlerer BMI von 28,7 mit einer Spannweite von 19,6-38,7  $\text{kg/m}^2$  errechnet. Damit wick das Ergebnis dieser beiden Gruppen nicht signifikant voneinander ab ( $p=0,686$ ).

Ebenso konnte keine Abhängigkeit des BMI von der Altersgruppierung der Patienten festgestellt werden. Das Signifikanzniveau lag bei  $p=0,394$ . Die Verteilung gestaltete sich in etwa gleich. Die Patienten zwischen dem 10. - 30. Lebensjahr hatten einen medianen BMI von 29,9  $\text{kg/m}^2$ , die 31-50-Jährigen von 30,6  $\text{kg/m}^2$  und die Patienten zwischen 51-80 Jahren von 26,8  $\text{kg/m}^2$ .

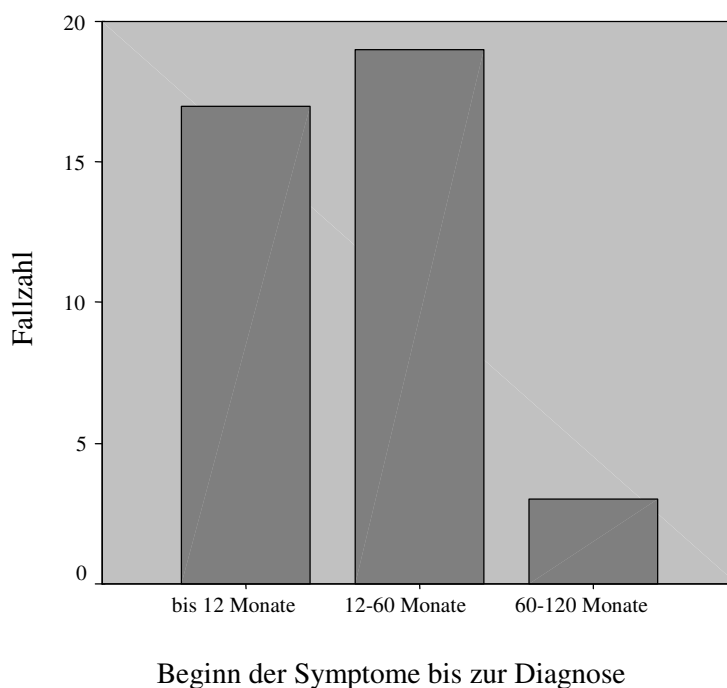


**Abb. 6** Verteilung des BMI entsprechend dem Alter der Patienten, N: Anzahl der Patienten.

Weiterhin wurde bei fünf Patienten (12,8 %) ein Hypertonus diagnostiziert. Acht Patienten (20,5 %) zeigten prätibiale Ödeme und zwei Patienten (5,1 %) eine gerötete Gesichtshaut. Anamnestisch litt ein Patient (2,6 %) zuvor an einem Diabetes mellitus Typ 2.

27 Patienten (69,2 %) wurden richtig diagnostiziert. Bei zwölf Patienten (30,8 %) stellte man folgende Fehldiagnosen: Epilepsie mit 66,7 % (acht Patienten) sowie vegetative Dystonie, cerebrale Durchblutungsstörung, Meningitis und Enzephalitis mit jeweils 8,3 % (ein Patient).

Der durchschnittliche Zeitraum vom Beginn der Symptomatik bis zur endgültigen Diagnose lag bei 28,2 Monaten mit einem Minimum von fünf und einem Maximum von 120 Monaten. Der Median betrug 24 Monate, das entspricht zwei Jahren. 17 Patienten (43,6 %) wurden innerhalb der ersten zwölf Monate richtig diagnostiziert, 19 Patienten (48,7 %) binnen 12-60 Monaten und drei Patienten (7,7 %) innerhalb von 60-120 Monaten.

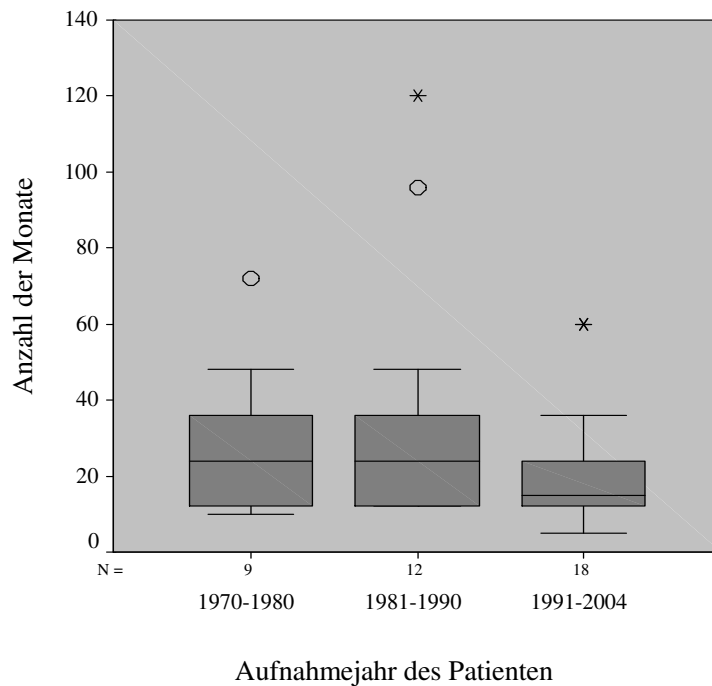


**Abb. 7: Zeitraum vom Beginn der Symptome bis zur Diagnosestellung in Monaten.**

Eine Abhängigkeit des BMI der Patienten von der Dauer bis zur Diagnosestellung konnte nicht festgestellt werden ( $p=0,279$ ).

In Abhängigkeit vom Zeitpunkt des Aufenthaltes der Patienten in der Charité (Standort Mitte) bezugnehmend auf den Zeitraum vom Beginn der Symptome bis zur Diagnosestellung stellten sich folgende Ergebnisse dar. Die Patienten, die sich in den Jahren 1967-1980 in Behandlung befanden, wurden im Median von 24 Monaten (Spannweite 10-72 Monate) richtig diagnostiziert. In den Jahren 1981-1990 erkannte man die Erkrankten nach im Median von 24 Monaten

(Spannweite 12-120 Monate). Von 1991-2004 konnten die Patienten nach einem Intervall im Median von 15 Monaten (Spannweite 5-60 Monate) richtig diagnostiziert werden. Diese Ergebnisse unterschieden sich nicht signifikant ( $p=0,562$ ).



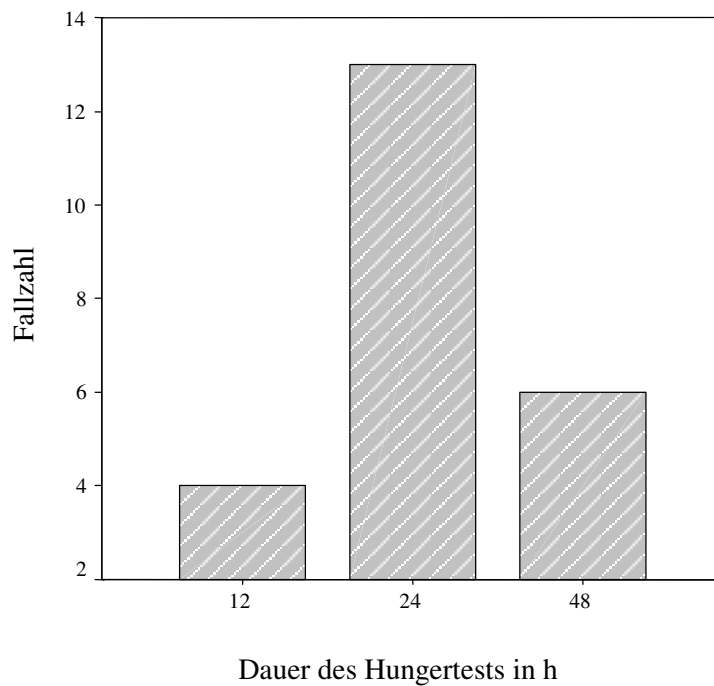
**Abb. 8:** Anzahl der Monate vom Beginn der Symptome bis zur Diagnose in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des Aufenthaltes der Patienten in der Charité (Standort Mitte).

#### 4.1.2 Ergebnisse der Labordiagnostik vor Behandlungsbeginn

23 Patienten (59 %) beendeten einen beaufsichtigten Hungertest. 16 Patienten (41 %) zeigten im Blutzuckertagesprofil symptomatische Spontanhypoglykämien, so dass kein Fastentest durchgeführt werden musste.

Vier Patienten (17,4 %) wurden innerhalb von 12 h hypoglykämisch und 17 Patienten (73,9 %) in den ersten 24 h. Der Test wurde bei allen Patienten (100 %) innerhalb 48 h beendet. Die durchschnittliche Dauer des Fastentests betrug  $23 (\pm 13)$  h (Median 20 h). Der kürzeste Hungerversuch dauerte 4 h, der längste 48 h.





**Abb. 9: Zeit bis zum Abbruch des Hungerversuchs.**

Bei 19 von 20 Patienten (95 %) wurde wegen hypoglykämischer Symptome der Hungertest abgebrochen. Eine Patientin blieb asymptomatisch. Auch bei dieser Patientin wurde der Fastentest nach 48 h abgebrochen. Die später gemessenen Laborwerte für Insulin und C-Peptid im Zusammenhang mit dem Blutzuckerwert sprachen eindeutig für einen Hyperinsulinismus. Der insulinogene Index betrug 0,8. Bei drei Patienten (7,7 %) wurde hinsichtlich der hypoglykämischen Symptomatik keine Angabe im Krankenblatt gemacht.

Bei Abbruch des Hungertests war der Blutzucker in 13 % der Fälle  $\leq 20$  mg/dl, in 52,2 %  $\leq 30$  mg/dl, in 87 %  $\leq 40$  mg/dl und in 100 %  $\leq 50$  mg/dl. Während des Fastens fiel der Blutglukosewert 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 ( $p= 0,001$ ). 20 Patienten (87 %) wiesen einen pathologisch erniedrigten Blutzuckerwert von  $< 45$  mg/dl auf.

Der Insulinwert stieg im Mittel von 52,2  $\mu\text{E/ml}$  ( $\pm 54,2$ )  $\mu\text{IE/ml}$  auf 64,8 ( $\pm 55,5$ )  $\mu\text{IE/ml}$ . Dieser Anstieg war nicht signifikant ( $p= 0,285$ ). Bei sechs Patienten lag der Insulinspiegel im Normbereich zwischen 2-25  $\mu\text{IE/ml}$ .

Der insulinogene Index stieg nicht signifikant im Durchschnitt von  $0,7 (\pm 0,6)$  zu Beginn des Fastentests auf  $2,2 (\pm 1,8)$  am Ende des Fastentests an ( $p= 0,053$ ). Bei drei Patienten lag der insulinogene Index unterhalb des Grenzwertes von  $0,5$ . Hier wurde der Test jedoch aufgrund hypoglykämischer Symptomatik abgebrochen.

Der durchschnittliche C-Peptidwert lag zu Beginn des Hungerversuchs bei  $4,9 (\pm 2,8)$  und nach Abbruch bei  $3,6 (\pm 2,6)$  ng/ml. Damit war dieser Wert bei einem Grenzwert von  $\geq 1$  ng/ml in allen acht Fällen erhöht.

**Tab. 7: Laborwerte (Median) des Fastentests**

	<b>Beginn des Fastentests</b>	<b>Abbruch des Fastentests</b>
<b>BZ in mg/dl</b>	<b>75,7</b> (Qu: 50/ Qo: 108,9)	<b>29,4</b> (Qu: 22,3/ Qo: 39,2)
<b>Insulin in <math>\mu</math>IE/ml</b>	<b>29,2</b> (Qu: 14,9/ Qo: 89,5)	<b>55,0</b> (Qu: 24,2/ Qo: 90,0)
<b>C-Peptid in ng/ml</b>	<b>4,3</b> (Qu: 2,4/ Qo: 8,0)	<b>3,0</b> (Qu: 1,5/ Qo: 4,9)
<b>IGQ</b>	<b>0,6</b> (Qu: 0,2/ Qo: 1,2)	<b>2,0</b> (Qu: 0,8/ Qo: 3,1)

In den nachfolgenden Abbildungen sind der Verlauf des Blutzucker- und Insulinspiegels während des Fastentests grafisch dargestellt. Hierbei wurden nur Fälle gewählt, bei denen Werte der Blutglukose und des Insulins vor und nach Abbruch des Hungerversuchs vorlagen.

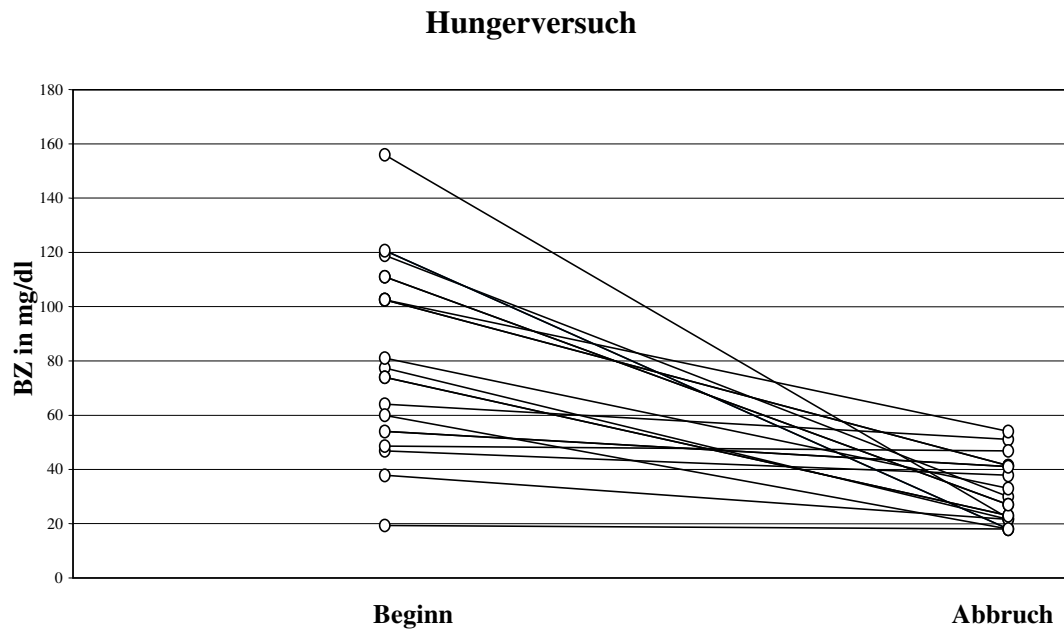


Abb. 10: Verlauf der Blutzuckerwerte während des Hungerversuchs (n= 17).

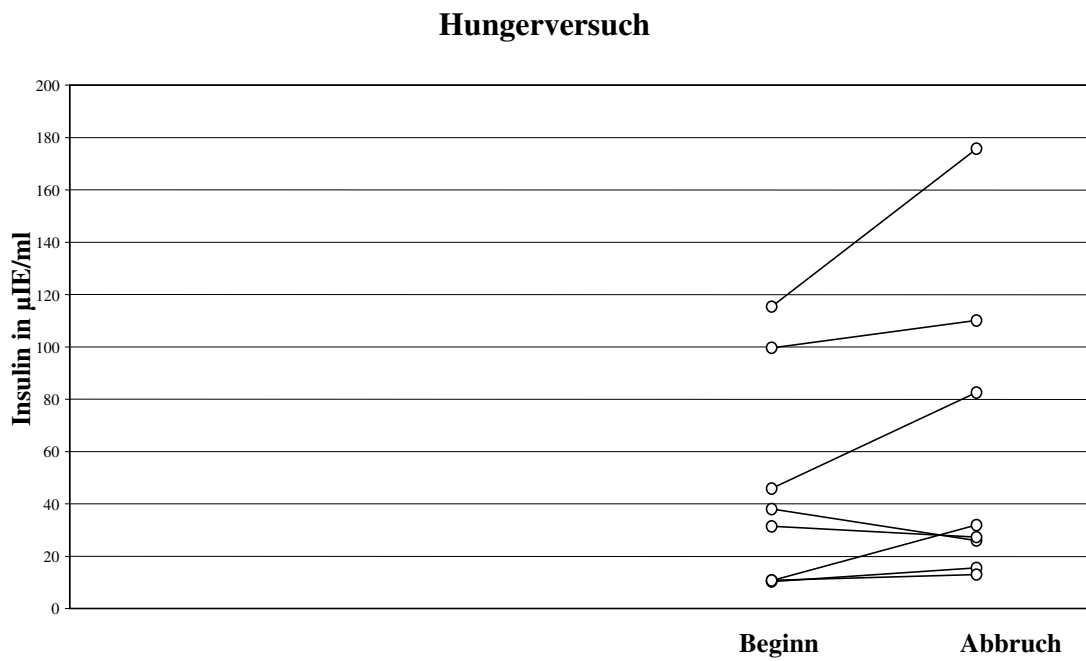


Abb. 11: Verlauf der Insulinwerte während des Hungerversuchs (n= 10).

Bei den Patienten mit spontaner Hypoglykämie lag der Mittelwert für die Blutglukose bei 25,4 ( $\pm 12,1$ ) mg/dl, für Insulin bei 68,9 ( $\pm 27,6$ )  $\mu$ IE/ml und für C-Peptid bei 6,7 ( $\pm 1,6$ ) ng/ml.

#### 4.1.3 Ergebnisse einer Vergleichsgruppe von Normalpersonen

150 Patienten wurden mit Verdacht auf ein Insulinom an der Charité (Standort Mitte) untersucht. Die Daten von 31 dieser Patienten, die annähernd dem Alter und Geschlecht der Insulinompatienten entsprachen, wurden ausgewertet. Alle Patienten fasteten für 48 h. Der mittlere BMI der Vergleichsgruppe von 31 Insulinomverdachtsfällen lag bei 25,8 kg/m<sup>2</sup>. Die Verteilung der Patienten auf die Klassifikation des Gewichtes gestaltete sich folgendermaßen. 48,4 % waren normalgewichtig, 32,3 % übergewichtig, 12,9 % hatten Adipositas Grad 1 und 6,5 % Adipositas Grad 2.

In nachfolgender Tabelle sind die Ergebnisse dieser Patienten hinsichtlich BMI und Hungerversuch im Vergleich zu den Insulinompatienten, bei denen ein Fastentest durchgeführt wurde, dargestellt. Bis auf die Laborwerte für den Blutzucker zu Beginn des Fastentests ( $p=0,357$ ) unterscheiden sich alle Werte der Vergleichsgruppen signifikant voneinander.

**Tab. 8: Vergleich der Werte von Insulinompatienten und Normalpersonen (Die Werte sind dargestellt als Mittelwert, Standardabweichung, Spannweite)**

	<b>Insulinompatienten</b>	<b>Normalpersonen</b>	<b>Signifikanzniveau</b>
<b>Anzahl</b>	23	31	
<b>Alter (Median)</b>	52	41	
<b>Geschlecht m/w</b>	7/16	10/21	
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	27,7 +/- 5,3 (17,3-38,7)	25,8 +/- 5,2 (19,1-37,4)	0,159
<b>Testdauer (h)</b>	22,8 +/- 12,7 (4-48)	48,0	
<b>BZ bei Beginn des Fastentest (mg/dl)</b>	79,7 +/- 36,7 (19,4-156)	86,4 +/- 12,7 (51-117)	0,357
<b>BZ bei Abbruch des Fastentest (mg/dl)</b>	31 +/- 10,4 (18-54)	68,4 +/- 12,3 (41,4-88,2)	0,001
<b>Insulin bei Beginn des Fastentest (<math>\mu</math>IE/ml)</b>	52,2 +/- 54,2 (9-175,7)	12,9 +/- 6,7 (4,7-28,1)	0,0005
<b>Insulin bei Abbruch des Fastentest (<math>\mu</math>IE/ml)</b>	64,8 +/- 55,5 (10,3-250)	7,6 +/- 5,0 (1,5-23,0)	0,0005
<b>C-Peptid bei Abbruch des Fastentest (ng/ml)</b>	3,6 +/- 2,6 (1,0-8,9)	1,2 +/- 1,0 (0,2-5,1)	0,001
<b>IGQ</b>	2,2 +/- 1,8 (0,2-6,3)	0,1 +/- 0,1 (0,02-0,4)	0,0005

Die Blutzucker- und Insulinwerte der einzelnen Patienten der Vergleichsgruppen im Zusammenhang bei Abbruch des Hungerversuchs stellten sich folgendermaßen dar.

### Hungerversuch der Insulinompatienten

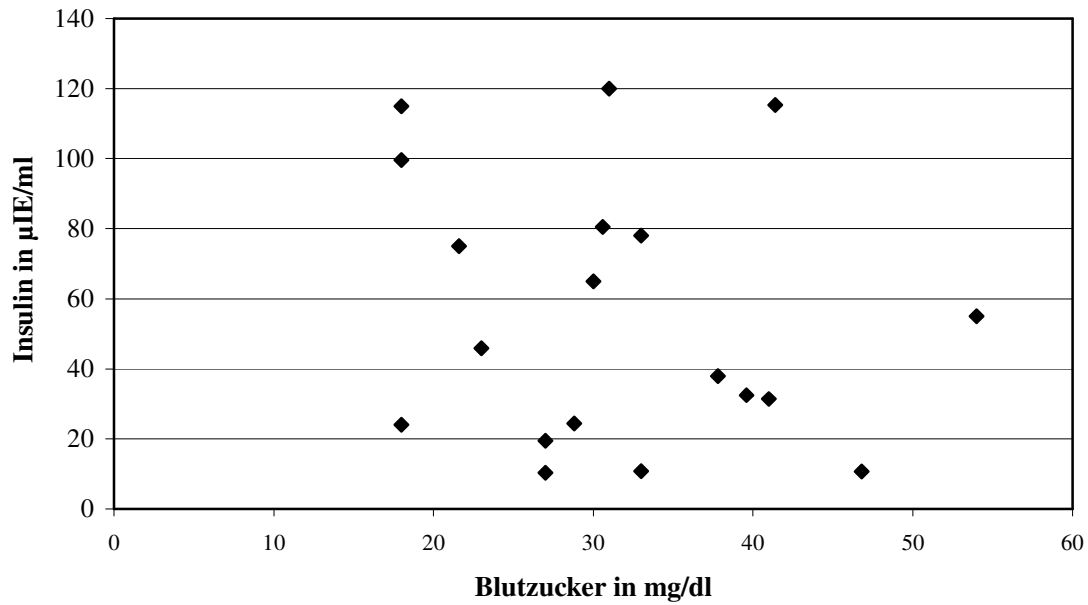


Abb. 12: Blutzucker- und Insulinwerte der einzelnen Patienten mit Insulinom bei Abbruch des Hungerversuchs (n= 19).

### Hungerversuch der Normalpatienten

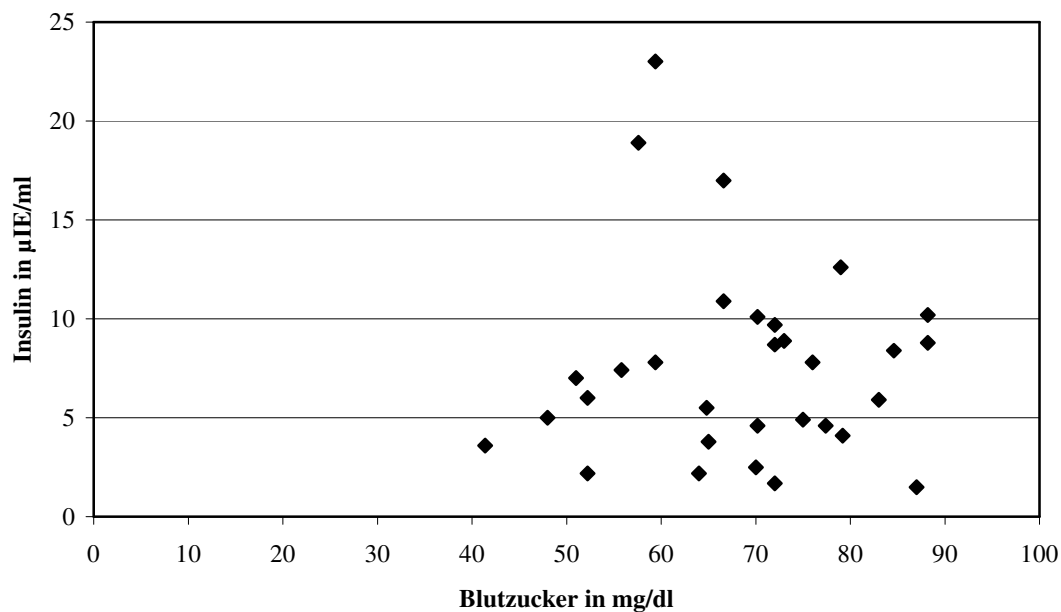
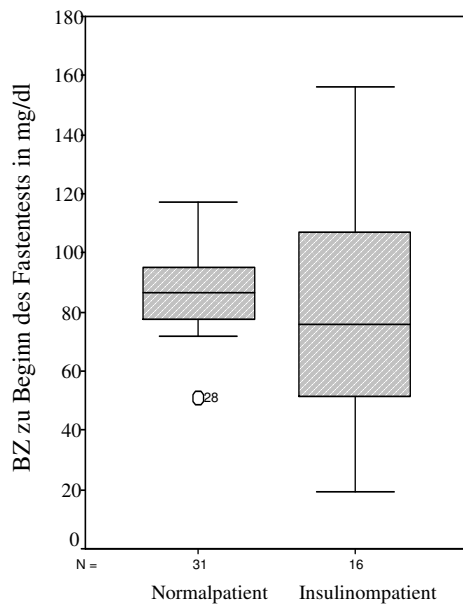
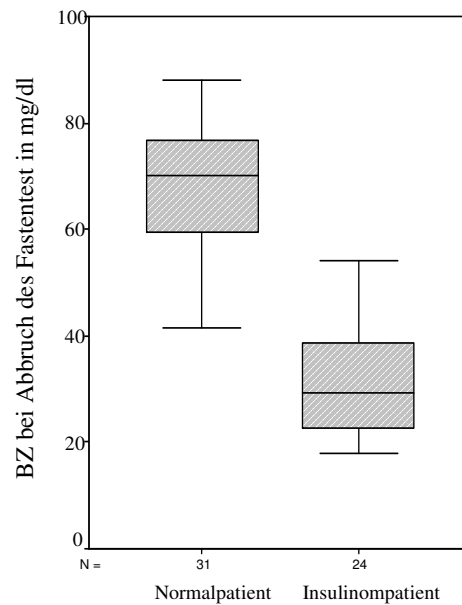


Abb. 13: Blutzucker- und Insulinwerte der Normalpatienten bei Abbruch des Hungerversuchs (n= 31)

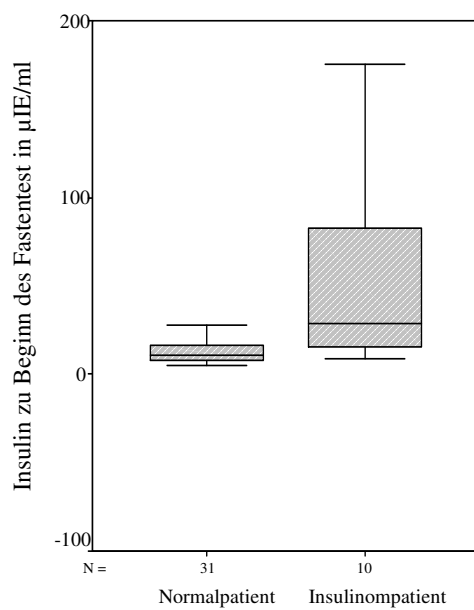
Es zeigt sich eine Überlappung zwischen den Werten für Blutglukose, Insulin und C-Peptid der beiden Patientengruppen. Im folgenden sind die Werte der Parameter im einzelnen im Vergleich graphisch veranschaulicht.



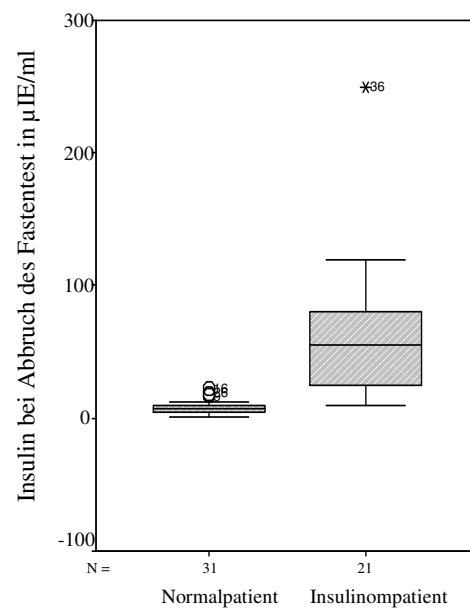
**Abb. 14: Vergleich der Blutzuckerwerte zu Beginn des Fastentests.**



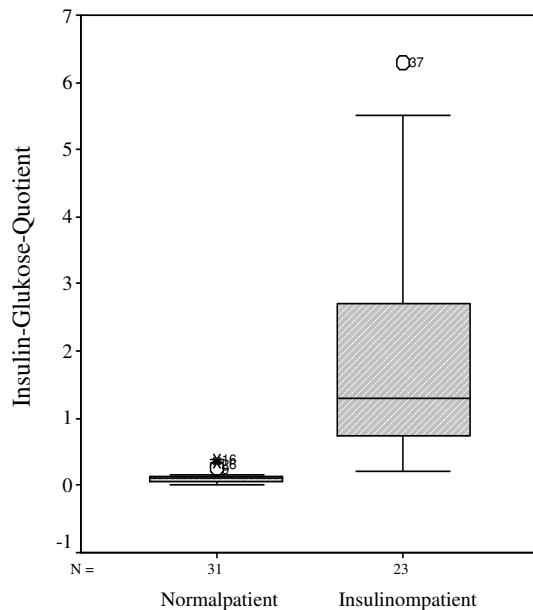
**Abb. 15: Vergleich der Blutzuckerwerte bei Abbruch des Fastentests.**



**Abb. 16: Vergleich der Insulinwerte zu Beginn des Fastentests.**



**Abb. 17: Vergleich der Insulinwerte bei Abbruch des Fastentests.**



**Abb. 18: Vergleich des IGQ bei Abbruch des Fastentests.**

#### 4.1.4 Ergebnisse der präoperativen Lokalisationsdiagnostik

Präoperative Lokalisationsmethoden wurden als erfolgreich gewertet, wenn die präoperative Lokalisation mit der intraoperativen Lage des Tumors übereinstimmte. Die Ergebnisse von zwei Patienten, bei denen die Operation nicht durchgeführt wurde, konnten nicht in die Auswertung miteinbezogen werden.

Insgesamt wurden 30 (81,1 %) von 37 Insulinomen lokalisiert. Und bei sieben Patienten (18,9 %) wurde das Insulinom nicht oder falsch geortet. Bedingt durch den Tod einer Patientin wurden die Befunde des Sektionsprotokolls ausgewertet.

Es zeigte sich nachstehende Verteilung der Erfolgsraten der Lokalisationsinstrumente auf die verschiedenen Zeiträume des Aufenthaltes der Patienten in der Charité (Standort Mitte). In den Jahren von 1970-1980 wurden vier Insulinome (50 %) nicht oder falsch und vier (50 %) richtig lokalisiert. Von 1981-1990 konnten neun Insulinome (81,8 %) gefunden und zwei (18,2 %) nicht gefunden werden. Und in den Jahren von 1991-2004 wurden 17 Tumore (94,4 %) entdeckt und einer (5,6 %) blieb unentdeckt.

**Tab. 9: Findungsrate der Lokalisationsdiagnostik insgesamt in Abhängigkeit von dem Zeitraum des Aufenthaltes des Patienten in der Charité (Standort Mitte)**

Findungsrate der Lokalisationsdiagnostik	Jahr des Aufenthaltes des Patienten		
	1970-1980	1981-1990	1991-2004
<i>positiv</i>	4 (50 %)	9 (82 %)	17 (94 %)
<i>negativ</i>	4 (50 %)	2 (18 %)	1 (6 %)

Die Detektionsrate der einzelnen Lokalisationsinstrumente in Abhängigkeit von dem Zeitraum des Einsatzes stellte sich wie folgt dar.

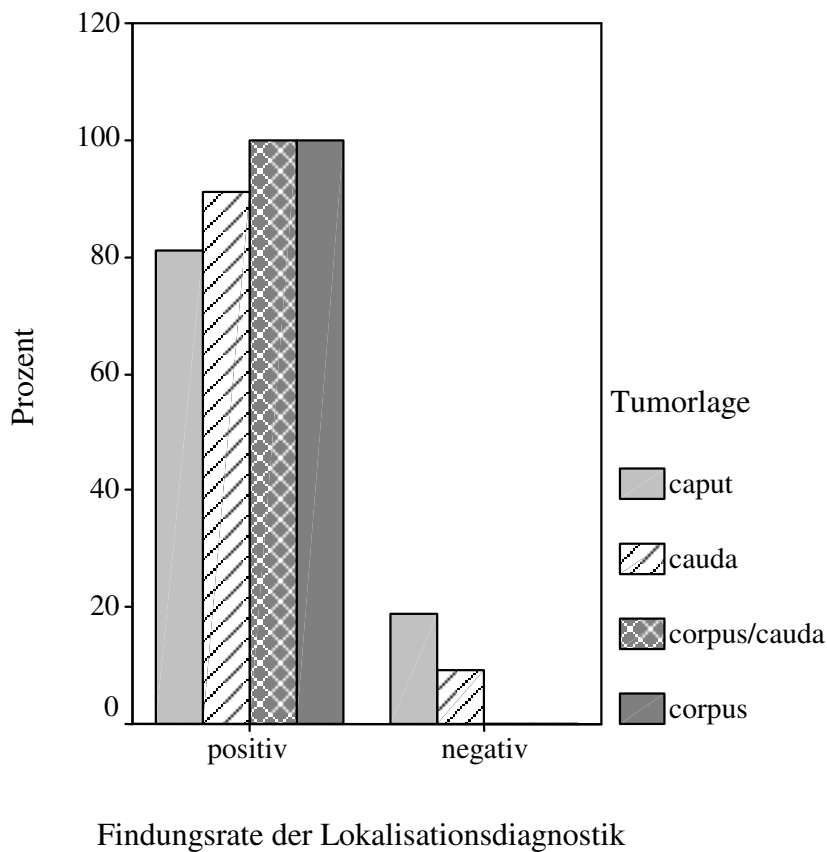
**Tab. 10: Findungsrate der einzelnen Lokalisationsinstrumente in Abhängigkeit vom Zeitraum des Einsatzes**

Lokalisationsinstrumente	Zeitraum des Aufenthaltes des Patienten		
	1970-1980	1981-1990	1991-2004
	<i>positiv/ negativ</i>	<i>positiv/ negativ</i>	<i>positiv/ negativ</i>
<b>US</b>	n.d.	0 (0 %) / 11 (100 %)	10 (55,6 %) / 8 (44,4 %)
<b>AG</b>	4 (50 %) / 4 (50 %)	7 (63,6 %) / 4 (36,4 %)	8 (72,7 %) / 3 (27,3 %)
<b>CT</b>	0 (0 %) / 1 (100 %)	1 (10 %) / 9 (90 %)	6 (60 %) / 4 (40 %)
<b>EUS</b>	n.d.	n.d.	4 (50 %) / 4 (50 %)
<b>MRT</b>	n.d.	n.d.	6 (85,7 %) / 1 (14,3 %)
<b>SRS</b>	n.d.	n.d.	4 (44,4 %) / 5 (55,6 %)
<b>PTP</b>	n.d.	1 (100 %) / 0 (0 %)	n.d.
<b>Ca-Stim</b>	n.d.	n.d.	1 (100 %) / 0 (0 %)

n.d.: nicht durchgeführt, AG: Angiographie, EUS: Endosonographie, CT: Computertomographie, US: Ultraschall, MRT: Kernspintomographie, SRS: Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie, PTP: perkutane transhepatische Pfortaderkatheterisierung, Ca-Stim: intraarterieller Kalziumstimulationstest



Die Findungsrate der Lokalisationsdiagnostik war von der Tumorlage abhängig. 81 % der Insulinome im Pankreaskopf, 100 % im Pankreaskorpus, 91 % im Pankreasschwanz und 100 % am Übergang Pankreaskorpus zu Pankreasschwanz wurden entdeckt.



**Abb. 19: Findungsrate der Lokalisationsdiagnostik insgesamt in Abhängigkeit von der Tumorlage.**

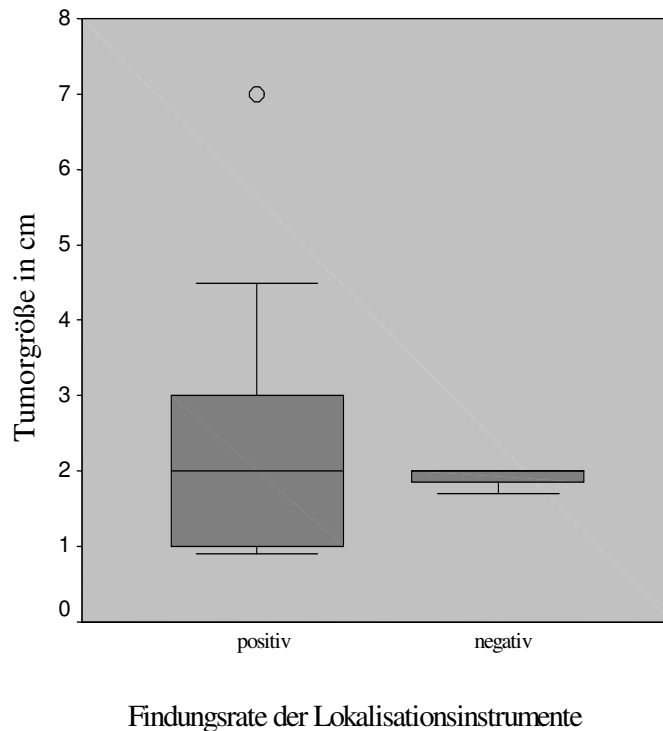
In nachfolgender Tabelle sind die Detektionsraten der einzelnen Lokalisationsinstrumente in Abhängigkeit von der Tumorlage und insgesamt dargestellt.

Tab. 11: Findungsrate der Lokalisationsinstrumente in Abhängigkeit von der Tumurlage

	caput	corpus	cauda	Übergang corpus/cauda	Anzahl intra- operativ nicht lokal. Insulinome	Summe (Findungsrate) insgesamt
Anzahl der Insulinome	n = 16	n = 4	n = 11	n = 3		
Lokalis.durch alle präop. Verfahren	13/16 (81 %)	4/4 (100 %)	10/11 (91 %)	3/3 (100 %)		30/37 (81,1 %)
Grösse der lokalis. Insulinome	1,0-3,5 cm	1,0-3,0 cm	0,9-4,5 cm	1,3-3,5 cm		
Lokalisationsverfahren						
AG (n= 30)	8/12 (67 %)	1/4 (25 %)	8/9 (89 %)	2/2 (100 %)	0/3	19/30 (63 %)
EUS (n= 8)	2/5 (40 %)	2/2 (100 %)	0/1 (0 %)	0/0 (0 %)	0/0	4/8 (50 %)
CT (n= 21)	4/7 (57 %)	1/3 (33 %)	1/6 (17 %)	1/2 (50 %)	0/3	7/21 (33 %)
US (n= 29)	8/13 (62 %)	0/4 (0 %)	1/7 (14 %)	1/3 (33 %)	0/2	10/29 (35 %)
MRT (n= 7)	5/5 (100 %)	0/1 (0 %)	0/0 (0 %)	1/1 (100 %)	0/0	6/7 (86 %)
SRS (n= 9)	3/7 (43 %)	0/0 (0 %)	1/1 (100 %)	0/1 (0 %)	0/0	4/9 (44 %)
PTP (n= 1)	0/0 (0 %)	1/1 (100 %)	0/0 (0 %)	0/0 (0 %)	0/0	1/1 (100 %)
Ca-Stim (n= 1)	0/0 (0 %)	0/0 (0 %)	1/1 (100 %)	0/0 (0 %)	0/0	1/1 (100 %)

AG: Angiographie, EUS: Endosonographie, CT: Computertomographie, US: Ultraschall, MRT: Kernspintomographie, SRS: Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie, PTP: perkutane transhepatische Pfortaderkatheterisierung, Ca-Stim: intraarterieller Kalziumstimulationstest

Der Lokalisationserfolg hing von der Tumorgröße ab. Insgesamt betrug der Mittelwert der Größe lokalisierter Tumore 2,2 cm im Gegensatz zu den nicht lokalisierten mit 1,9 cm. Der kleinste lokalisierte Tumor war 0,9 cm groß, der größte nicht lokalisierbare 2 cm.



**Abb. 20: Findungsrate der Lokalisationsinstrumente in Abhängigkeit von der Tumorgroße.**

Die Angiographie wurde bei 30 Untersuchten angewendet. 19 Insulinome (63 %) wurden richtig lokalisiert. Eine exakte Lokalisation der Tumore gelang bei 67 % im Pankreaskopfbereich, bei 25 % im Pankreaskorpus, bei 89 % im Pankreasschwanz und bei 100 % am Übergang vom Pankreaskorpus zum Pankreasschwanz. Die lokalisierten Tumore waren im Mittel mit einer Größe von 1,9 cm kleiner als die nicht lokalisierten mit 2,1 cm. Der größte, durch Angiographie nicht zu lokalisierende Tumor war 3 cm groß und das kleinste lokalisierbare Insulinom 0,9 cm.

Die Computertomographie wurde bei 21 Patienten durchgeführt, wobei insgesamt sieben Insulinome (33 %) entdeckt werden konnten. Im Pankreaskopfbereich wurden 57 %, im Pankreaskorpus 33 %, im Pankreasschwanz 17 % und am Übergang vom Pankreaskörper zum Pankreasschwanz 50 % der Insulinome gefunden. Bei der Computertomographie waren die nicht zu lokalisierenden Tumore im Durchschnitt mit 1,9 cm Größe kleiner als die zu lokalisierenden mit 2,1 cm Größe. Der größte, durch CT nicht festgestellte Tumor war 4,5 cm groß und lag im Pankreasschwanz. Das kleinste lokalisierte Insulinom mit einer Größe von 1,3 cm befand sich am Übergang vom Pankreaskörper zum Pankreasschwanz.

Die Endosonographie wird seit 1996 in der Charité (Standort Mitte) durchgeführt. Insgesamt sieben Patienten wurden mit dieser Methode untersucht. In vier Fällen (50 %) konnte ein Insulinom richtig aufgespürt werden. Die Tumore im Pankreaskopf wurden zu 40 %, im Pankreaskorpus zu 100 % richtig lokalisiert. Der im Pankreasschwanzbereich gelegene Tumor konnte nicht gefunden werden. Die mittlere Größe der lokalisierbaren Insulinome lag bei 2 cm, die der nicht lokalisierbaren bei 1,6 cm. Der kleinste endosonographisch diagnostizierte Tumor maß 1 cm, der größte nicht diagnostizierte 2 cm.

Die Oberbauchsonographie kam bei 29 Patienten zum Einsatz. Bei zehn Untersuchten (35 %) erbrachte diese Methode ein positives Ergebnis. Im Pankreaskopf wurden 62 %, im Pankreaskörper 0 %, im Pankreasschwanz 14 % und am Übergang vom Pankreaskorpus zum Pankreasschwanz 33 % der Insulinome entdeckt. Die gefundenen Tumore waren 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 Kernspintomographie, die seit 1987 bei insgesamt sieben Patienten angewendet wurde, lokalisierte sechs Insulinome (85,7 %) richtig. Im Pankreaskopf wurden 100 % der Inselzelladenome diagnostiziert. Das Insulinom im Pankreaskorpus wurde nicht identifiziert im Gegensatz zu dem am Übergang vom Pankreaskorpus zum Pankreasschwanz. Die sechs lokalisierten Insulinome waren im Mittel 3,1 cm groß. Das eine nicht lokalisierte Insulinom war 1,0 cm groß.

Die perkutane transhepatische Portographie wurde in einem Fall erfolgreich angewendet. Der 1 cm große Tumor lag im Pankreaskorpus.

Die selektive intraarterielle Kalziumstimulation mit Portalvenenblutentnahme, die 2001 einmalig zum Einsatz kam, ortete das 1,7 cm große Insulinom im Pankreasschwanz.

## **4.2 Ergebnisse der operativen Therapie**

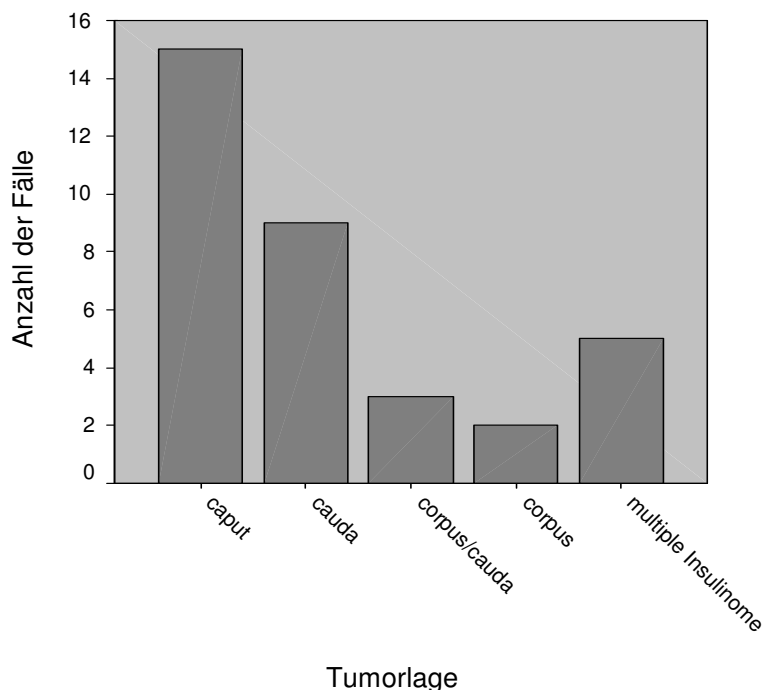
36 Patienten unterzogen sich einer operativen Entfernung des Insulinoms.

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.

### 4.2.1 Tumorlage und Tumorgröße

Angaben zur Tumorlage wurden bei 34 Patienten gemacht.

15 Insulinome (44,1 %) lagen im Pankreaskopf, zwei im Pankreaskorpus (5,9 %), neun im Pankreasschwanz (26,5 %) und drei am Übergang vom Pankreaskorpus zum Pankreasschwanz (8,8 %). Fünf Patienten litten an multiplen Insulinomen (14,7 %). Vier von diesen traten im Rahmen einer MEN 1 auf.



**Abb. 21: Verteilung der Insulinome auf die einzelnen Bereiche des Pankreas.**

Für 33 Patienten waren Werte hinsichtlich der Tumorgröße aus den Krankenakten ersichtlich. Insgesamt lag die mittlere Tumorgröße bei 2,1 ( $\pm$  1,2) cm. Der kleinste Tumor war 0,9 cm, der größte 7 cm groß.

Die Tumorgröße der benignen Insulinome maß im Mittel 1,8 ( $\pm$  0,8) cm, die der malignen Insulinome 3,6 ( $\pm$  2,3) cm und die der Patienten mit MEN 1 2,5 ( $\pm$  1,3) cm.

Die benignen Tumore waren signifikant kleiner als die malignen Insulinome mit  $p=0,03$ . Die Größenunterschiede von benignen und malignen Insulinomen zu den Tumoren der MEN 1-Gruppe wiesen keine Signifikanz auf ( $p=0,255$ ;  $p=0,516$ ).

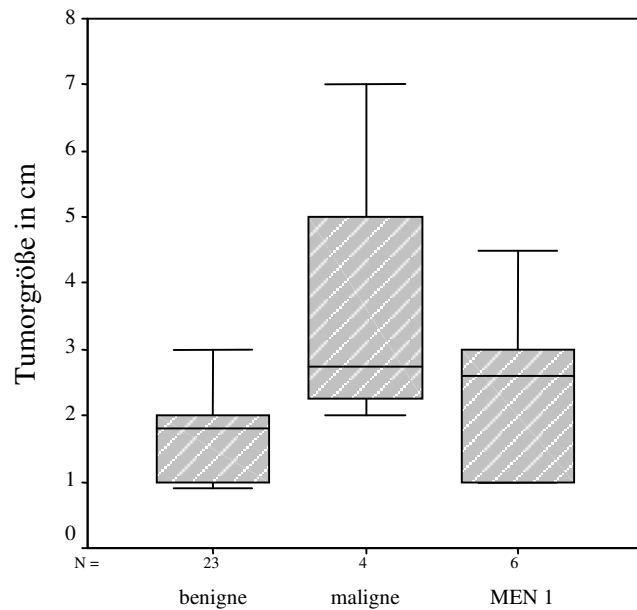


Abb. 22: Verteilung der Tumorgrößen hinsichtlich der Dignität der Insulinome und der MEN 1.

#### 4.2.2 Operationsmethoden

Die bei 36 Patienten durchgeführten Operationen unterteilten sich in 21 Enukeationen (58,3 %), elf Pankreaslinksresektionen (30,6 %), davon fünf mit Splenektomie und zwei im Zusammenhang mit der Enukeation eines Insulinoms aus dem Pankreaskopf, eine Whipple-Operation eines lymphogen metastasierten neuroendokrinen Tumors im Pankreaskopf (2,8 %) und drei Laparotomien (8,3 %).

Tab. 12: Operationsmethode in Abhängigkeit von der Lokalisation und Morphologie des Tumors

Tumoralage	Enukeation	Linksresektion	Whipple-OP	Laparotomie	Gesamt
caput	11	2	1	1	15
corpus	1	1			2
cauda	6	2			8
corpus/cauda	1	2			3
multiple Insulinome/ Nesidioblastosis	2	3			5

In zwei Fällen wurde bei der explorativen Laparotomie das Insulinom nicht gefunden und in einem Fall war der maligne Tumor mit einer Größe von 7 cm als inoperabel eingeschätzt worden. Hier wurde eine Lymphknotenexstirpation vorgenommen.

Im Pankreaskopf konnten elf der 15 Insulinome enukleiert werden. Es wurden zwei Pankreaslinksresektionen durchgeführt, davon eine im Zusammenhang mit der Exstirpation des Insulinoms aus dem Pankreaskopf. In dem anderen Fall vermutete man den Tumor im Pankreasschwanz, der blind reziziert wurde. Das Insulinom im Pankreaskopf konnte erst in der Reoperation gefunden werden. Ein lymphogen metastasierter Inselzelltumor im Pankreaskopf konnte durch eine Whipple-Operation eliminiert werden.

Die zwei Insulinome im Pankreaskorpus wurden zum einen durch Eukleation und zum anderen durch Pankreasteilresektion entfernt.

Mit dem Grundsatz einer möglichst geringen Invasivität der Operation, soweit anatomisch-morphologisch und technisch möglich, konnten sechs von acht der im Pankreasschwanz und eines von drei der am Übergang vom Pankreaskorpus zum Pankreasschwanz gelegenen Insulinome exstirpiert werden. Vier Tumore, davon zwei im Pankreasschwanz und zwei am Übergang vom Pankreaskorpus zum Pankreasschwanz, wurden durch eine Pankreaslinksresektion operiert, in drei Fällen mit Splenektomie.

Bei den fünf Patienten mit multiplen Insulinomen wurde in zwei Fällen versucht, die Insulinome zu exstirpieren und in den anderen drei Fällen eine Pankreaslinksresektion durchgeführt.

#### **4.2.3 Erst-/ Zweitoperation**

33 Operationen waren Erstoperationen. Dreimal handelte es sich um eine Reoperation. Bei einer Patientin wurde der Tumor in einem auswärtigen Krankenhaus nicht lokalisiert, konnte dann aber in der chirurgischen Abteilung der Charité (Standort Mitte) erfolgreich durch intraoperative Sonographie lokalisiert und exstirpiert werden. Die anderen beiden Fälle krankten an einem persistierenden Hyperinsulinismus. Eine der beiden Patientinnen litt an einer Inselzellhyperplasie im Rahmen des MEN 1-Syndrom. Die andere Patientin wurde mittels subtotaler Pankreatektomie erfolglos in Mosambique voroperiert.

#### 4.2.4 Postoperative Komplikationen

Von den 36 Operationen verliefen 18 (50 %) postoperativ ohne Komplikationen.

Es traten spezifische und unspezifische Komplikationen auf.

Tab. 13: Arten der postoperativen Komplikationen

	Häufigkeit	Prozent
<b>spezifische Komplikation</b>	<b>13</b>	<b>72,7</b>
Pankreasfistel	4	30,8
akute Pankreatitis mit Pseudozystenbildung	3	23,1
Pankreatitis	3	23,1
Pseudozyste	3	23,1
<b>unspezifische Komplikation</b>	<b>5</b>	<b>27,8</b>
Wundheilungsstörungen	3	60
Duodenitis	1	20
Lungenembolie	1	20
<b>keine Komplikationen</b>	<b>18</b>	<b>50</b>

Bei vier Patienten kam es zur Ausbildung einer Pankreasfistel. Sechs Operierte litten unter einer Pankreatitis, in drei Fällen mit anschließender Pseudozystenbildung. Bei drei weiteren Patienten entwickelte sich eine Pankreaspseudozyste. Drei Patienten zeigten Wundheilungsstörungen im Bereich der äußeren Wundverhältnisse. Ein Patient erkrankte postoperativ an einer Duodenitis und eine weitere Patientin an einer Lungenembolie.

Bei den nach Enukleation aufgetretenen Komplikationen handelte es sich in 43 % der Fälle um Pankreasfisteln, in 28,6 % um eine Pankreatitis und in 28,6 % um Pseudozysten. Bei zwölf von 19 Enukeationen (63 %) traten keine postoperativen Komplikationen auf.

Bei den Pankreaslinksresektionen kam es bei drei von elf Operationen (27,3 %) zu einer Pankreatitis.

Die Whipple-Operation verursachte eine Pankreasfistel.

Zwei von drei mittels einer Laparotomie untersuchten Patienten litten an postoperativen Komplikationen.



Tab. 14: Postoperative Komplikationen in Abhängigkeit von der Operationsmethode

	Enukleation	Linksresektion	Whipple-OP	Laparotomie	Gesamt
keine spezifische Komplikation	14	8		1	23
Pankreasfistel	3		1		4
Pankreatitis mit Pseudozystenbildung	1	1		1	3
Pseudozyste	2			1	3
Pankreatitis	1	2			3
<b>Gesamt</b>	<b>21</b>	<b>11</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>36</b>

#### 4.2.5 Operationserfolg und Reoperationen

28 Patienten (77,8 %) wurden erfolgreich durch die Erstoperation geheilt.

Bei drei Patienten (8,3 %) persistierte der Hyperinsulinismus, die jedoch nach einer zweiten Operation kuriert werden konnten. Alle drei Patienten hatten multiple Insulinome, in zwei Fällen im Zusammenhang mit dem Syndrom der MEN 1.

Bei einer Patientin (2,8 %) war der Tumor als inoperabel eingeschätzt worden, ein Inselzellkarzinom mit einer Größe von 7 cm.

Bei vier Erkrankten (11,1 %) wurde das Insulinom intraoperativ nicht gefunden bzw. konnte in dem Resektionspräparat histologisch nicht nachgewiesen werden. Eine dieser Patienten wurde nach einer Pankreasteilresektion ohne Insulinomnachweis mittels subtotaler Pankreasresektion erfolglos reoperiert. Anschließend bildete sich ein Diabetes mellitus heraus. Ein weiterer Patient wurde nach einer subtotalen Pankreaslinksresektion ohne Insulinomnachweis relaparotomiert. Hier konnte ein Insulinom aus dem Pankreaskopf enukleiert werden. Die anderen beiden wurden medikamentös mit Proglidem<sup>®</sup> (Diazoxid) weiterbehandelt.

Bezogen auf die Operationsmethode verliefen 19 von 21 Enukleationen (90,5 %), acht von elf Pankreaslinksresektionen (72,7 %) sowie die eine Whipple-Operation erfolgreich. Nach zwei Enukleationen (9,5 %) und einer Pankreaslinksresektion (9,1 %) persistierte der Hyperinsulinismus.

Nach der Erstoperation waren nach Enukleation des Tumors 16 Patienten (76,2 %) normoglykämisch. Drei Patienten entwickelten einen Diabetes mellitus (14,3 %) und zwei

Patienten (9,5 %) mussten wegen eines persistierenden Hyperinsulinismus mit Proglidem<sup>®</sup> weitertherapiert werden.

Nach Pankreaslinksresektion waren vier Patienten (36,4 %) beschwerdefrei. Vier Operierte (36,4 %) erkrankten an einem Diabetes mellitus und bei drei Patienten (27,3 %) waren auch postoperativ hypoglykämische Werte feststellbar.

Der Patient, bei dem die Whipple-Operation durchgeführt wurde, war postoperativ geheilt.

Zwei Versuche, die Insulinome durch eine Laparotomie zu entdecken, scheiterten. Beide Patienten litten weiterhin an einer Hypoglykämie, die mit Proglidem<sup>®</sup> therapiert wurde. In dem anderen Fall wurde ein Inselzellkarzinom als inoperabel eingeschätzt und konservativ weiterbehandelt.

**Tab. 15: Operationsergebnisse nach Erstoperation**

	<b>Enukleation</b>	<b>Linksresektion</b>	<b>Whipple-OP</b>	<b>Laparotomie</b>	<b>Gesamt</b>
<b>Normoglykämie</b>	16	4	1		<b>21</b>
<b>Diabetes mellitus</b>	3	4			<b>7</b>
<b>Mißerfolg, persistierender Hyperinsulinismus</b>	2	1		1	<b>6</b>
<b>Mißerfolg, Insulinom nicht nachgewiesen</b>		2		2	<b>2</b>
<b>Gesamt</b>	<b>21</b>	<b>11</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>36</b>

Nach anschließenden Reoperationen waren letztendlich 24 der Patienten (61,5 %) normoglykämisch, acht Patienten entwickelten postoperativ einen Diabetes mellitus (20,5 %), vier Patienten (12,9 %) nahmen aufgrund eines persistierenden Hyperinsulinismus weiterhin Medikamente ein.

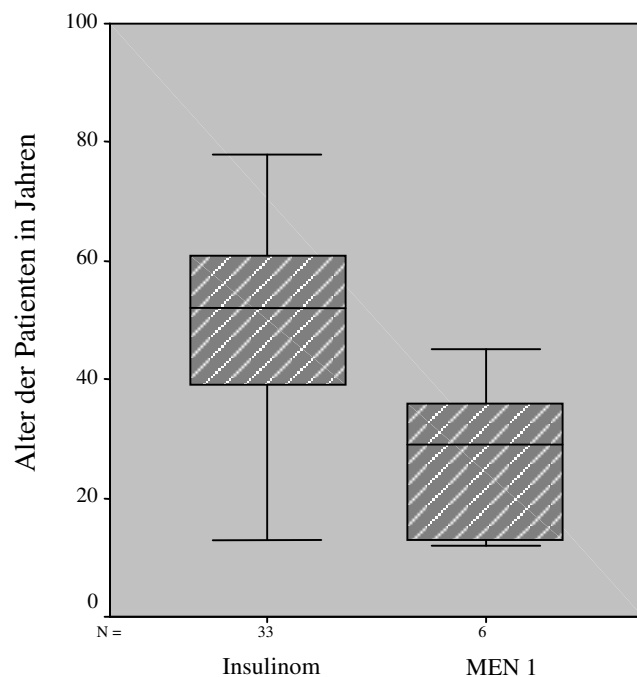
Zwei dieser Patienten (5,4 %) besuchten wegen eines malignen Inselzellkarzinoms regelmäßig die chemotherapeutische Sprechstunde.

Zwei Patienten (5,2 %) verstarben. Eine Patientin erlag der schon fortgeschrittenen Metastasierung eines Inselzellkarzinoms (Tumorkachexie ad exitum). Die andere Patientin, die an multipler endokriner Neoplasie Typ 1 litt, verstarb ein Jahr nach Erstoperation von vier Insulinomen an den Folgen einer schweren intraoperativen Blutung während der Operation eines suprasellären Hypophysenadenoms.

### 4.3 Patienten mit MEN 1

In dem Patientengut von 34 Patienten befanden sich sechs Patienten (17,7 %) mit dem Syndrom der multiplen endokrinen Neoplasie Typ 1.

Die Geschlechterverteilung lag bei 1:1. In fünf Fällen wurde eine positive Familienanamnese angegeben. Das mediane Alter lag bei 29 Jahren (Qu: 12,75; Qo: 38,25) mit einem Minimum von zwölf und Maximum von 45 Jahren. Das mediane Alter der Patienten mit sporadischem Insulinom lag im Vergleich dazu bei 51 Jahren (Qu: 39,25; Qo: 61) mit einem Minimum von 13 und einem Maximum von 71 Jahren. Die Patienten mit MEN 1 waren signifikant jünger als die Patienten mit sporadischem Insulinom ( $p=0,002$ ).



**Abb. 23:** Altersverteilung der Patienten mit sporadischem Insulinom und Patienten mit dem Syndrom der MEN 1.

Bei dieser Patientengruppe wurde nur in einem Fall ein Hungerversuch durchgeführt. Dieser wurde nach 10 h und 40 min abgebrochen bei einem Blutzuckerwert von 21,6 mg/dl und hypoglykämischer Symptomatik. Bei den anderen Patienten konnte auf den Fastentest verzichtet

werden, aufgrund von symptomatischen Spontanhypoglykämien mit mittleren Blutzuckerwerten von 28,9 ( $\pm 14,9$ ) mg/dl und Insulinwerten von 68 ( $\pm 28,9$ )  $\mu$ IE/ml.

Vier der sechs Patienten hatten multiple Insulinome. Bei zwei von diesen Fällen ergab die Histologie zusätzlich eine Nesidioblastosis des Pankreas, bei einem Jungen mit 13 und einem Mädchen mit zwölf Jahren.

Die Lokalisationsdiagnostik war in fünf von sechs Fällen positiv.

Als Erstoperation kamen vier Enukleationen und zwei Pankreaslinksresektionen, eine davon mit Splenektomie, zum Einsatz.

Alle diese Insulinome waren benigne.

Nach der Erstoperation traten bei zwei Patienten spezifische Komplikationen auf.

Die Pankreaslinksresektion wurde erfolgreich bei zwei Patientinnen mit multiplen Insulinomen angewendet. Zwei Exstirpationen der Insulinome misslangen wegen der Multizentrität der Tumore.

Diese zwei Erkrankten wurden aufgrund eines persistierenden Hyperinsulinismus reoperiert. Bei beiden Patienten handelte es sich um multiple Insulinome, in einem Fall mit Nesidioblastosis. Beide Patienten konnten durch die Zweitoperation erfolgreich geheilt werden.

Eine Patientin verstarb ein Jahr später nach Erstoperation von vier Insulinomen an einer schweren intraoperativen Blutung bei der Operation eines Hypophysenadenoms.

Die hier untersuchten Patienten waren zum Zeitpunkt der Diagnose des Insulinoms zu 66,7 % von einem primären Hyperparathyreoidismus mit jedoch nur 33,3 % nachgewiesener Nebenschilddrüsenadenomen und deren Folgen Nephrolithiasis 50 % und Nephrocalcinose 16,7 %, zu 16,7 % von Prolaktinomen, zu 16,7 % von Hypophysentumoren und zu 33,3 % von Nebennierenraumforderungen betroffen. Ein Patient hatte ein Zystadenokarzinom entwickelt.

#### 4.4 Patienten mit malignem Insulinom

Vier der hier diagnostizierten Patienten (10,3 %), drei Frauen und ein Mann, waren an einem malignen Insulinom erkrankt.

Die durchschnittliche Größe der malignen Insulinome der hier untersuchten Patienten lag mit 3,6 ( $\pm 2,3$ ) cm deutlich über der Größe der benignen Tumore mit 1,8 ( $\pm 0,8$ ) cm. Die malignen Tumore waren signifikant größer als die benignen Insulinome mit  $p= 0,03$ . Die mittlere Tumorgöße der Patienten mit MEN 1 unterschied sich mit 2,5 ( $\pm 1,3$ ) cm nicht signifikant von der Tumorgöße der malignen Inselzelladenome ( $p= 0,516$ ) (siehe Abb. 22).

Der Hungerversuch wurde bei nur einer Patientin, der nach 20 h mit einem Blutzuckerwert von 30,6 mg/dl und einem Insulinwert von 80,5  $\mu$ IU/ml abgebrochen wurde, durchgeführt.

Hinsichtlich der Symptomatik ergaben sich keine Unterschiede zu den Patienten mit benignem Insulinom.

Zur Überlebenszeit kann nur in zwei Fällen des Patientenkollektivs eine Aussage getroffen werden. Eine Patientin, die erstmalig zwei Jahre zuvor Symptome der Hypoglykämie bemerkt hatte, starb während ihres Krankenhausaufenthaltes. Das Inselzellkarzinom war wegen der schon fortgeschrittenen Metastasierung als inoperabel eingeschätzt worden.

Die andere Patientin lebt seit acht Jahren mit einem konstanten Befund nach Tumormassenreduktion unter Sandostatintherapie. Sie wurde nach geringer Größenprogridienz der Lebermetastasen und dem Verdacht auf ein Rezidiv des Primärtumors zusätzlich mit  $^{90}$ Yttrium DOTATOC therapiert.

Die anderen beiden Patienten wurden an ihrem Heimatort weiterbehandelt. Bei der einen Patientin wurden lediglich die Lymphknoten entfernt und das Inselzellkarzinom mit einer Größe von 6x8 cm belassen. Sie wurde konservativ mit Sandostatin<sup>®</sup> und Proglidem<sup>®</sup> behandelt. Bei dem anderen Patienten wurde das lymphogen metastasierte Insulinom in einer Whipple-Operation mit Resektion zweier regionärer Lymphknotenmetastasen operiert. Der Patient konnte ohne Medikation entlassen werden.