

Insulinom

organischer endogener Hyperinsulinismus, autonome inadäquate Hyperinsulinämie



Symptome

Beim Insulinom ist die sog. "**Whipple-Trias**" immer nachweisbar.

Eine Symptombesserung durch Kohlenhydrataufnahme ohne gleichzeitigen Nachweis einer Hypoglykämie ist unspezifisch.

1. **Biochemischer Nachweis einer Hypoglykämie (Blutzucker < 50 mg/dl)**
2. **Gleichzeitiges Bestehen von verdächtigen Symptomen (s.u.)**
3. **Rasche Beseitigung der Symptome nach Kohlenhydrataufnahme**

è **Verdächtige Symptome äußern sich:**

1. durch Anregung / Aktivierung des vegetativen Nervensystems in unangenehmen, dennoch ungefährlichen **adrenergen Symptomen**.
2. durch Unterversorgung des Gehirns mit Glucose (Zucker) in ernst zu nehmenden **neurologischen (neuroglucopenischen) Symptomen**.

è **Die eindeutig häufigsten Symptome sind:**

Schwindelanfälle
Bewusstseinsstörungen
Gewichtszunahme

Trotz der Gewichtszunahme sind die Patienten nicht generell übergewichtig, sondern an der oberen Grenze des sog. Normgewichtes (mittlerer Body Mass Index - BMI: 26 kg/m² - Bereich 16-37 kg/m² - bei 110 Patienten).

Schweißausbrüche
Krampfanfälle / "Grand Mal"

Häufige Krampfanfälle führen nicht selten zur **Fehldiagnose: "Verdacht auf Epilepsie"**, inkl. ausführlicher neurologischer Diagnostik (CT, MRT, Angiographie des Gehirns).

Cave: Die **hemmende Wirkung von "Phenytoin™"-haltigen Antiepileptika auf die Insulinsekretion** kann zusätzlich **Insulinome als Epilepsie maskieren**, da Krampfanfälle gehemmt werden.

Häufigkeiten der Symptome

Symptome	Häufigkeit	Adrenerge Symptome	Häufigkeit	Neuroglucopenische Symptome	Häufigkeit
© Starke/Saddig 2002 www.insulinoma.de					
"Whipple-Trias"	100 %	Schwitzen	36 %	Bewußtseinsstörungen	49 %
Schwindel / Kollaps	50 %	Hungergefühl / Heißhunger	16 %	Konzentrationsstörungen	35 %
Gewichtszunahme	40 %	Zittern	12 %	Krampfanfälle	30 %
		Kopfschmerzen	12 %	Müdigkeit	29 %
		Übelkeit	9 %	Doppelbilder / Sehstörungen	27 %
		Unruhe		Gedächtnisstörungen	13 %
		Nervosität		Lähmungen (Paresen)	9 %
		Herzklopfen		Verwirrtheit	7 %
		schneller Herzschlag		Gangunsicherheit	7 %
				Sprachstörungen (Dysarthrie)	
				Verlangsamung / Apathie	
				Wesensveränderungen Aggressivität	

Quelle: 70 Patienten mit einem an der Universitätsklinik Düsseldorf diagnostizierten Insulinom.

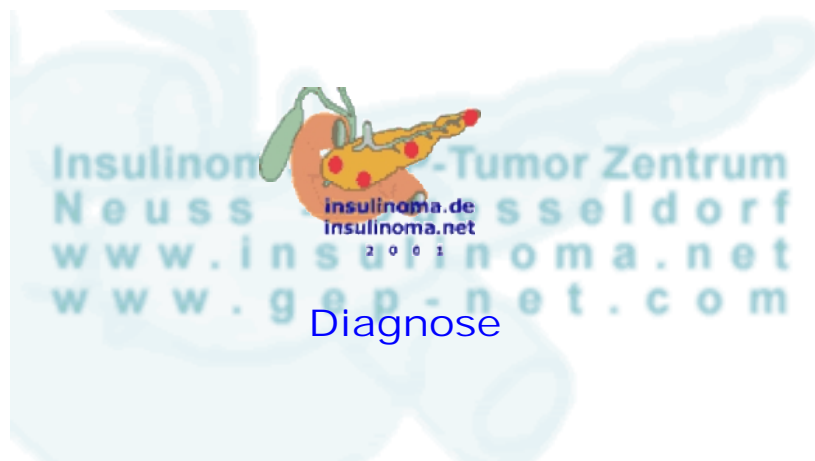
Die aufgeführten **adrenergen Symptome** sind unspezifisch und treten häufig auch bei anderen Krankheiten (z.B. der Schilddrüse) auf. Auch harmlose, wenngleich unangenehme allgemeine Befindlichkeitsstörungen kommen in Betracht.

Die **neurologischen Symptome** können Ausdruck einer ernst zu nehmenden neurologischen Erkrankung sein.

Das Auftreten der aufgeführten Symptome zusammen mit Unterzuckerungen / Hypoglykämien ist verdächtig auf ein Insulinom als mögliche Ursache der Beschwerden.

Die Frage, ob ein **Insulinom als Ursache der Beschwerden** vorliegt **oder definitiv ausgeschlossen werden kann**, läßt sich durch einfache endokrinologische Testverfahren mittels Blutuntersuchungen **sicher** beantworten.

Diese sollten in einer Institution mit vorhandener Expertise in der Differentialdiagnostik von Hypoglykämien vorgenommen werden.



1. Das Insulinom ist der häufigste hormon-aktive Tumor der Bauchspeicheldrüse mit einer Überproduktion von Insulin und/oder Proinsulin.

Dieser meist gutartige Tumor tritt bei Frauen etwa doppelt so häufig auf wie bei Männern mit einem mittleren Manifestationsalter von etwa 50 Jahren. Es kann jedoch jedes Lebensalter betroffen sein.

2. Der wichtigste laborchemische Befund besteht in wiederholt erniedrigt meßbaren Blutzuckerwerten um 40 mg/dl (Unterzuckerung / Hypoglykämie).

Diese treten insbesondere nach längerem Fasten oder körperlicher Betätigung auf.

3. Die Insulinkonzentrationen im Blut liegen im Verhältnis zur Blutzuckerhöhe durch eine fehlende bzw. unvollständige Hemmung der Insulinausschüttung zu hoch.

è Grundlage der endokrinologischen Funktions- und Differentialdiagnostik der Hypoglykämien:

standardisierter Hunger- bzw. Fastentest (*"standardized supervised fasting test"*)

Dazu ist die stationäre Aufnahme des Patienten erforderlich. Mit Hilfe des Testes wird **während Fastens bzw. Hungerns** die **adaequate physiologische Hemmung** der **Insulinkonzentration** auf die sog. **Basalkonzentration im Bereich von 3 - 5 μ U/ml (18-30 pmol/l)** überprüft. Dieser Bereich wird von jedem Menschen täglich zwischen den Hauptmahlzeiten, vor allem während der Nachtruhe erreicht.



OGTT und Hungertest (in der Insulinom-Diagnostik) :

Viele Endokrinologen verzichten in der Insulinom-Diagnostik leider auf die *orale Glucosegabe vor einem Hungertest* aufgrund einer Fehleinschätzung, wenn diese beiden Teste voneinander getrennt gesehen werden.

Ein unabhängiger OGTT an einem anderen Tag vor oder nach einem Hungertest ist mit Sicherheit überflüssig und fehlindiziert. Ein Hungertest, der irgendwann nach Einstellung der Nahrungsaufnahme des Patienten begonnen wird (zumeist morgens nach "nächtl. Fasten") in der Absicht, "auf eine evtl. Hypoglykämie zu warten", ist abzulehnen.

Der Hungertest ist ein klassischer endokrinologischer Suppressionstest bei einem sog. Überfunktionssyndrom (hier: Hyperinsulinismus).

Überprüft wird die Supprimierbarkeit der Insulin-Konzentration auf normale Werte (*adaequate Insulinsekretion im Normalfall oder inadaequate Sekretion beim Insulinom*) nach einer glucose-induzierten Stimulation durch Verabreichung von 75-100 g Glucose oral zu Beginn des Testes.

So bestehen standardisierte Bedingungen, die dem erfahrenen Endokrinologen bereits während des Testes aufgrund der BZ-Werte eine meist korrekte Interpretation und Vorhersehbarkeit der ggfs. erforderl. Beendigung des Testes erlauben.

Wir **beginnen jeden Hungertest** morgens nüchtern mit einer **oralen Glucosegabe von 100 g** = letzte definierte Mahlzeit zu exakt definiertem Zeitpunkt. **Bei Patienten mit Insulinom (n=>120) dauert der Hungertest im Durchschnitt 15 Std. (Mittelwert: 17±10 h; Bereich/Range 3 - 66 h)**

Der Beginn der Blutentnahmen nach ca. 12h - beim Fasten über Nacht - mit mögl. Nüchtern-BZ-Werten bereits im Bereich von 40-60 mg/dl - macht bei Patienten mit dringendem Insulinom-Verdacht keinen Sinn.

C Saddig, AAR Starke. internist. prax. 43, 43-57 (2003)

© www.insulinoma.net © www.gep-net.com (Prof. Dr. A. Starke / Dr. C. Saddig)

Andere Teste, z.B. gelegentlich vorgeschlagene **hyperinsulinämische euglykämische Clamp-Untersuchungen** - u.U. auch unter **hypoglykämischen Clamp-Bedingungen** - sind aufwendig und zu kostenintensiv. Sie spielen in der Insulinom-Diagnostik klinisch keine wesentliche Rolle.

Grundsätzlich handelt es sich hier um modifizierte, kontrollierte **C-Peptid-Suppressions-Teste** - da unter intravenöser Insulin-Infusion der Verlauf der C-Peptid-Konzentration gemessen wird.

Der **C-Peptid-Suppressions-Test** (vgl. **Saddig et al. JOP. J Pancreas 2002**) hat seine Berechtigung für die **ambulant** durchführbare **Ausschlußdiagnostik des Insulinoms**. Dieser Test spart Zeit und Kosten.

Saddig C, Bender R, Starke AAR. A new classification plot for the C-peptide suppression test. JOP. J. Pancreas (Online) 2002; 3: 16-25

Stimulationsteste, wie der früher empfohlene **i.v.-Tolbutamid-Test** sind obsolet und verlassen worden. Ohne erkennbaren Vorteil in der Diagnostik ist der **invasive intraarterielle Calcium-Stimulationstest - SIPS = "selective intraarterial pancreatic stimulation"** - (vor allem in den USA im Rahmen einer invasiven Angiographie zur Regionalisierung des Tumors propagiert).

© www.insulinoma.net © www.gep-net.com (Prof. Dr. A. Starke / Dr. C. Saddig)

Interpretation des Fastentestes:

Neben der **Logistik** ist die korrekte **Interpretation der Fastentest-Resultate** von fundamentaler Bedeutung für die Diagnosestellung (vgl. "**Insulin - Sekretion**") - eine Fehlinterpretation daher häufige Ursache von zweifelhaften oder sogar Fehldiagnosen.

Entscheidend ist die Reproduzierbarkeit der Werte (Insulin und BZ), insbesondere gegen Ende des Testes oder bei dessen Abbruch, sowie die Absolut-Konzentration des korrekt gemessenen Insulins.

è Exakte mathematische Grenzwerte, wie der in Übersichtsartikeln und Lehrbüchern gerne ausführlich erwähnte **dimensionslose Insulin / Glucose - Quotient (I / G-Quotient)**, sind nicht verlässlich und helfen kaum bei der Interpretation der Originaldaten.

Je nach verwendetem Insulin-Assay-System ist das Verhältnis von Insulin- und Proinsulin-Konzentration wesentlich wegweisender für die richtige Diagnosestellung ("Proinsulinom")

è Die zumeist aufgeführte **untere Grenze von 0.25 (µU/ml / mg/dl)** ist **nicht korrekt** und äußerst unsicher - mit Anlaß zu eindeutigen Fehlbeurteilungen.

Tatsächlich können die meisten Patienten mit Insulinom einen Insulin / Glucose - Quotienten von z.T. deutlich > 2.00 erreichen.

è Ein Quotient von **0.25** würde **rein rechnerisch** bei Blutzucker-Werten von **40 mg/dl** noch Insulin-Konzentrationen von **10 µU/ml** als normal erlauben. Blutzucker-Werte von **30 mg/dl** ergäben noch "**normale**" Insulin-Konzentrationen von **7.5 µU/ml**.

Beide Konstellationen sind jedoch eindeutig pathologisch einzustufen.

Eine rechnerische Quotientenbildung bei Blutzucker-Werten im normalen Bereich von $> 50 \text{ mg/dl}$ ist überflüssig und diagnostisch wertlos. Wir haben viele Insulinome bei Patienten diagnostiziert, die aufgrund der reinen Quotientenbildung für gesund gehalten wurden.

- è Viele **Patienten mit Insulinom** erreichen im Hungertest "normale" **Insulin/Glucose-Quotienten** von eindeutig **< 0.2** .
- è Viele **Patienten ohne Insulinom** erreichen im Hungertest **Blutzucker-Werte $< 50 \text{ mg/dl}$** , gar nicht so selten **$< 40 \text{ mg/dl}$** , wenn sie mehr als **48 Stunden** gesichert fasten (Aceton i. U. +++).
- è Grosse Genauigkeit und Präzision in der Durchführung und bei der Interpretation des Hungertestes sind essentiell, da nur hierdurch eventuell eine **präoperative Unterscheidung zwischen Insulinom** und der offensichtlich steigenden Tendenz der beim Erwachsenen grundsätzlich **sehr seltenen Inselzell-Hyperplasie (Betazell-Hyperplasie, fokale Hyperplasie, "Nesidioblastose")** gelingen kann (*sog. "pankreatogene hyper-insulinämische Noninsulinoma Hypoglykämie"*). **Bislang existieren dazu keine aussagekräftigen Daten.**

© www.insulinoma.net © www.gep-net.com (Prof. Dr. A. Starke / Dr. C. Sadding)

Sensitivität und Spezifität des Hungertestes:

Korrekt durchgeführt bietet der 72-Std.-Hungertest eine nahezu **100 %ige diagnostische Sicherheit** hinsichtlich **Sensitivität und Spezifität**.

Endpunkte:

Korrekte positive endokrinologisch-internistische Diagnose und erfolgreiche kurative operativ-chirurgische Therapie.

Diese sind zwangsläufig **abhängig** von der **nicht standardisierten Qualität der Durchführung des Hungertestes** durch den **endokrinologischen Internisten**, sowie von der **operationstechnischen Expertise** des **endokrinen Chirurgen**.

Sensitivität : Prozentsatz der Patienten mit Insulinom und positivem (pathologischen) Testergebnis im Hungertest

Spezifität: Prozentsatz der gesunden Patienten (kein Insulinom) mit negativem (normalen) Ergebnis im Hungertest

Sensitivität (#1 + #2) und Spezifität (#3 + #4) sind mit vertretbaren Mitteln nach strengen mathematischen Kriterien der "evidenz-basierten Medizin" (evidence-based medicine) nicht ohne weiteres überprüfbar, da

1. keine eindeutige Definition exakter mathematischer Grenzwerte für einen pathologischen Hungertest existiert.
2. die chirurgische Detektion mit erfolgreicher Operationsquote vom Chirurgen abhängt.
3. kein verfügbares bildgebendes Verfahren einen definitiven Ausschluß erlaubt und zur Ausschlußdiagnostik unbrauchbar ist.
4. nach Testergebnis eindeutig gesunde Patienten aufgrund ethischer Gründe nicht einer

explorativen, operativen Überprüfung unterzogen werden können.

© www.insulinoma.net © www.gep-net.com (Prof. Dr. A. Starke / Dr. C. Sadding)



THERAPIE

solitäres benignes Insulinom

Die Therapie des einzelnen gutartigen Insulinoms, welches internistisch-endokrinologisch biochemisch zweifelsfrei gesichert wurde, muß immer die chirurgische Operation sein (solange nicht allgemein-vitale Einschränkungen der OP-Fähigkeit bestehen).

Eine sichere und nebenwirkungsarme medikamentöse Therapie durch Hemmung der Insulin-Sekretion besteht nicht. Diazoxid™ oder Somatostatin-Analoga™ sollten ausschließlich besonderen (Ausnahme-) Situationen vorbehalten bleiben.

Wie bei anderen endokrinen Tumoren besteht auch bei den neuroendokrinen Tumoren des Pankreas die Möglichkeit der malignen Entartung.

Die endokrine Pankreaschirurgie erfordert einen in der Insulinom-Chirurgie erfahrenen Operateur, der nicht nur gelegentlich Insulinome operiert.

è Chirurgische Optionen:

- zumeist **Enukleation** ("Ausschälung") des palpablen bzw. sichtbaren Tumors
- sog. **Pankreas-Teilresektion bzw. Links-Resektion** bei Lokalisation im Bereich des Pankreasschwanzes oder anatomischer Nähe zum Ductus pancreaticus, falls Enukleation nicht durchführbar (Nähe zur Milz und ihren Gefäßen)
- gelegentl. modifizierte Pankreaskopf-Resektion unter Erhalt des Duodenums bei Lokalisation des Tumors zentral im Pankreaskopf (modifiz. OP nach Whipple)
- Die gelegentlich propagierte Möglichkeit der Insulinom-Operation unter Einsatz der **laparoskopischen Videotechnik beurteilen wir sehr kritisch**

Dadurch entfällt jedoch die wertvolle Möglichkeit der manuellen Palpation des Organs mit exakter Übersicht über die Lage des Tumors. Größere Tumoren müssen evtl. zerkleinert werden. Prinzipiell muß jederzeit damit gerechnet werden, auf die "klassische" OP-Technik umsteigen zu müssen. Vorteil sind evtl. kleinere Narben.

© www.insulinoma.net © www.gep-net.com (Prof. Dr. A. Starke / Dr. C. Sadding)



malignes metastasiertes Insulinom

Die statistische Häufigkeit eines malignen Insulinoms liegt in der Literatur lediglich bei **5 -15%** aller Patienten mit nachgewiesenem Insulinom und ist somit eine außerordentlich seltene Erkrankung.

Die Therapie des metastasierten malignen Insulinoms stellt eine Herausforderung für den *endokrinen Onkologen bzw. onkologischen Endokrinologen* dar !

Dies gilt insbesondere für die nach erfolgter Operation des Primärtumors erforderliche adäquate Therapie der weiterhin Hypoglykämien verursachenden Lebermetastasen.

- **1968** wurde erstmals bei Patienten mit **malignem Insulinom "Streptozotocin"**, ein **Glucosamin-Derivat eines alkylierenden N-Nitroso-Harnstoffs** und eine bekannte "Chemikalie" der tierexperimentellen Diabetesforschung, eingesetzt
- **Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung existiert bis heute keine (!) aussagekräftige Untersuchung zur Therapie des metastasierten malignen Insulinoms mit angemessener Anzahl von Patienten**
- **Alle (!)** publizierten Untersuchungen zur Therapie maligner Insulinome enthalten sporadische Einzelbeobachtungen. Jeder Versuch einer statistischen Formatierung derartiger Daten muß als Versuch der Selbstdarstellung interpretiert werden, der den konkreten klinisch-relevanten Patientenproblemen nicht gerecht wird.
- Die multizentrische USA-weite Untersuchung von **Moertel et al. (Mayo-Clinic, N Engl J Med 1992, s.u.)** zur **Chemotherapie maligner GEP-NET** verzeichnet lediglich 6 Patienten mit malignem Insulinom und konzentriert sich auf die Chemotherapie der überwiegend hormon-inaktiven Inselzell-Karzinome (islet cell carcinoma). **Prospektive und randomisierte Trials existieren nicht.**

Ausschließlich Patienten, die für nicht-operabel gehalten wurden, erhielten eine Chemotherapie.

è Chirurgische Optionen:

Primäre Option des malignen Insulinoms ist immer die chirurgische Tumor-Resektion. Eine Inoperabilität liegt so gut wie nie vor !

- **Pankreas-Teilresektion bzw. Links-Resektion bei Lokalisation im Bereich des Pankreasschwanzes**, Korpus-Schwanz-Übergang oder anatomischer Nähe zum Ductus pancreaticus; ggfs. mit Splenektomie
- **Tumorresektion bei Lokalisation im Pankreaskopf**, ggfs. modifizierte Whipple-Op. unter Erhalt des Duodenums.
- **partielle hepatische Metastasektomie oder Hemi-Hepatektomie** je nach Metastasen-Lokalisation und –Ausdehnung
- **Lymphknoten-Resektion**

è Radiologische und Onkologische Optionen:

- transarterielle hepatische **Chemoperfusion (TACP)** - *high-dose Streptozotozin i.a.*
- transarterielle hepatische **Chemoembolisation (TACE)** - *high-dose Streptozotozin i.a.*
- ablative Verfahren bei singulären Läsionen - **RFTA / RITA (Radiofrequenz-Thermoablation) und post-interventionelle Chemoperfusion**
- **permanente hepatische Embolisation - (*n-butylcyanoacrylat*) - Cave: irreparable Komplikationen bei "Überdosierung" ! (Verschluß von *A. cystica*, *A. gastroduodenalis*, *A. pancreaticoduodenalis* etc.)**
- **Radionuklid-Therapie** mit 90-Yttrium-DOTA-Octreotid (Somatostatin-Analog) bei **pos. Octreoscan**

Streptozotozin gehört aufgrund seiner zahlreichen Nebenwirkungen und der von der Einzeldosis und der kumulativen Dosis abhängigen Leber- und Nieren-Toxizität in die Hände von Experten

1. Moertel CJ: Streptozotocin-Doxorubicin, Streptozotocin-Fluorouracil or Chlorozotocin in the treatment of advanced islet-cell-carcinoma. N Engl J Med 1992, 336; 519-523
2. Starke A.: Streptozotocin chemotherapy in patients with malignant metastatic insulinoma. Exp Clin Endocrinol Diabetes 103 A53, 1995
3. Simon, Starke et al: Treatment of benign and malignant insulinoma - 10-year results from one center. Eur J Clin Invest 27, Suppl 1, A34, 1997
4. Saddig et al: 10-year update of of benign and malignant insulinoma. Bioscientifica Congr. Ser., 4. ECE Sevilla, 1998
5. Starke, Saddig, Goretzki, Mansfeld, Köster, Czygan: Postoperative therapeutic strategies of malignant insulinoma with hepatic metastases. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2003, 111, Suppl. 1, S64



Insulinom-Lokalisation

- Bildgebende Diagnostik / "Imaging" -

Die Notwendigkeit einer **Lokalisationsdiagnostik bei biochemisch nachgewiesenem Insulinom** ist seit Jahrzehnten umstritten und auch unter Experten Gegenstand fachlicher Diskussionen.

Jede technische Verbesserung der apparativen Möglichkeiten führte erneut zu Untersuchungen der Sensitivität und Spezifität im Hinblick auf die Lokalisation von Insulinomen.

Dabei wird von **Internisten / Endokrinologen** auf gelegentlich durchaus auftretende diagnostische Unsicherheiten, von **Radiologen** auf das technisch erreichbare Auflösungsvermögen und von erfahrenen **Chirurgen** auf die Möglichkeit der exakten Lokalisation während der Operation und die bei Problemen immer verfügbare intraoperative Ultraschalluntersuchung (**IOUS**) hingewiesen.

Diagnostische Unsicherheiten der Insulinom-Diagnostik hängen allein von der **Güte, Qualität und Genauigkeit in der Durchführung des Hungertestes** und dessen präziser und beherrschter Auswertung sowie von der **Qualitätskontrolle des endokrinologischen Labors** ab.

Lit.:

1. **Starke AAR**, Frilling A, Becker H, et al. Are CAT-scans necessary for preoperative localization of insulinomas? Eur J Med 1: 411-413, 1992
2. **Schumacher B**, Lübke HJ, Frieling T, Strohmeyer G, **Starke AAR**. Prospective study on the detection of insulinomas by endoscopic ultrasonography. Endoscopy 28, 273-276, 1996
3. **Röher HD**, Simon D, **Starke A**, Goretzki PE. Special diagnostic and therapeutic aspects of insulinoma. Chirurg 68 (2), 116-121, 1997
4. **Simon D**, **Starke A**, Goretzki PE, Röher HD. Reoperative surgery for organic hyperinsulinism: indications and operative strategy. World J Surg 22, 666-672, 1998
5. **Starke AAR**, Röher HD. Der organische Hyperinsulinismus - Hungerversuch als Grundlage der Diagnose. Dt. Ärztebl. 88, C-1551, 1991
6. **Starke AAR**. Intraarterielle Calciumprovokation zur präoperativen Lokalisationsdiagnostik des okkulten Insulinoms. Dtsch Med Wschr 118, 881-883, 1993

è Wir haben seit mehr als 15 Jahren beim zuvor nicht abdominell operierten Patienten auf nahezu alle **Lokalisationsverfahren verzichtet** und **bei eindeutig gesicherter endokrinologischer Diagnose** eines endogenen Hyperinsulinismus bei Insulinom eine **Detektionsquote von 100 %** durch den Chirurgen erreicht.

è Bildgebende Diagnostik / "Imaging"

Aufgrund der geringen Patientenbelastung und der niedrigen Kosten führen wir einzig eine **endoskopische Endosonographie** durch.

Die Domäne der **computertomographischen und kernspintomographischen Technik** ist die Diagnostik von **Lebermetastasen** beim seltenen **malignen Insulinom** hinsichtlich der therapeutischen Optionen und Konsequenzen.

Bei Patienten mit **früher durchgeführten Bauchoperationen**, vor allem aber bei Patienten mit **Zustand nach erfolglosen Insulinom-Operationen** kann im Einzelfall eine Lokalisationsdiagnostik sinnvoll sein.

Eine **abdominelle normale Sonographie** zur präoperativen Fragestellung evtl. Lebermetastasen ist immer erforderlich. Zur Lokalisation des Pankreastumors kann die Sonographie im Normalfall nicht beitragen.

Die **Octreotid-Szintigraphie (Octreoscan™, Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie)** spielt in der **Lokalisationsdiagnostik des Insulinoms** im Gegensatz zu den anderen neuroendokrinen Tumoren (GEP NET) **keine Rolle**, da **Insulinome** entweder häufig **keine Somatostatin-Rezeptoren exprimieren** oder aber **nicht** den **Subtyp 2 (sstr2)**, der meist von neuroendokrinen Tumoren (NET) des Pankreas exprimiert wird.

weitere Information zum Somatostatin-Rezeptor-Imaging (SRI) - OCTREOSCAN

<http://www.uni-duesseldorf.de/MedFak/gep-net/mainpage/subpage/Octreoscan.htm>

Die **intraarterielle pankreatische Calcium-Stimulation (SIPS = "selective intraarterial pancreatic stimulation")** in das Pankreas versorgenden Ästen im Rahmen einer arteriellen Angiographie mit Messung von Insulin-Konzentrations-Gradienten im venösen Blut der Lebervenen ist **invasiv** und erlaubt allenfalls eine **grobe Regionalisierung**. Ihre Rolle in der Lokalisationsdiagnostik der Insulinome ist äußerst **umstritten** und **keinesfalls evaluiert**

Das gleiche gilt für die noch invasivere Technik des **transhepatischen Portalvenen-Samplings** mit Katheterisierung der relevanten zuführenden Pankreasäste (**THPVS = transhepatic portal venous sampling**)

è Allein durch die **sog. bildgebenden Verfahren (Imaging)** läßt sich ein **Insulinom** weder beweisen noch ausschließen.

Der Beweis wird durch den Nachweis oder den Ausschluß einer biochemischen, hormonellen Störung der Insulinausschüttung (Insulinsekretion) geführt.

Ultraschall-Sonographie
endoskopische (Endo-) Sonographie
Computertomographie (CT; Spiral-CT)
Kernspintomographie (MRT; NMR)
Angiographie (Gefäßdarstellung), u.U. intraarterielle Calcium-Provokation (SIPS)
Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie (Octreoscan™)



Insulin-Sekretion

è Physiologische Konzentrationsbereiche der Insulin-Sekretion

Das **physiologische Verhalten der Insulin-Sekretion** (Suppression) und damit der Insulin-Konzentrationen im Serum verhindert im Rahmen der komplexen Regulationsmechanismen der **Glucose-Homöostase** zuverlässig das Auftreten einer sog. Nüchtern- oder Spontan-hypoglykämie, d.h. das Absinken der Blutzucker-Konzentration unter die für eine "normale" Gehirntätigkeit erforderliche kritische Grenze von ca. 50 mg/dl (= 2.8 mmol/l).

Diese Minimal-Blutzuckerkonzentration ist bei einem stündlichen Glucose-verbrauch des Gehirns von etwa 6 Gramm zur Deckung des Energieverbrauchs des auf Glucose hauptsächlich angewiesenen Gehirns erforderlich.

Da zwischen den Mahlzeiten in Abhängigkeit von Zusammensetzung und Menge der mit der Nahrung aufgenommenen Kohlenhydrate zwischen 30 und 60 Minuten postprandial eine zeitlich hochvariable, rasche und kurzfristige Stimulation der Insulinkonzentration bis in den Bereich von 50 - 100 $\mu\text{U/ml}$ (300 - 600 pmol/l) stattfindet, zählt Insulin zu den wenigen Hormonen, dessen physiologischer Konzentrationsbereich mehrmals täglich um den Faktor 20-30 schwankt.

Parallel dazu verändert sich der Blutzucker in einem Bereich von 60 mg/dl bis maximal etwa 180 mg/dl (3.3 - 10 mmol/l) in enger Abhängigkeit von der ebenfalls hochvariablen individuellen Insulinempfindlichkeit (Insulinsensitivität).

è Normale Suppression der Insulin-Sekretion

Eine **adaequate Suppression** der Insulin-Sekretion während protrahierten Fastens bedeutet ein Absinken der **Insulinkonzentration im Serum unter 5 $\mu\text{U/ml}$ (< 30 pmol/l)** bei dann normalen Blutzucker-Werten knapp unter oder knapp über 50 mg/dl (= 2.78 mmol/l).

Bei **adaequater Suppression** der **Insulin-Sekretion** liegt die **Proinsulin-Konzentration** im Bereich der Nachweisgrenze von einigen **wenigen pmol/l / < 5 pmol/l**

Beträgt der Blutzucker bei gesichertem Fasten (positiver Acetonnachweis im Urin) > 50 mg/dl (55-70 mg/dl) kann auch die Insulinkonzentration über 5 $\mu\text{U/ml}$ (6-10 $\mu\text{U/ml}$ / 36-60 pmol/l) betragen.

Liegt der **Blutzucker in einem Bereich von 40-45 mg/dl (= 2.2-2.5 mmol/l)**, sollte die **Insulin-Konzentration < 3 $\mu\text{U/ml}$ betragen (< 18 pmol/l)**.

Die genannten Grenzwerte bedeuteten lange Zeit die untere Nachweisgrenze für Insulin-Bestimmungen mit kommerziellen Radioimmunoassays und nicht-radio-aktiven Elisa's.

Insulin-Konzentrationen < 3 $\mu\text{U/ml}$ sind im physiologischen Sinne als supprimierte Nullwerte anzusehen (Insulinkonzentration nicht eindeutig meßbar), obwohl eine empfindlichere Assay-Technik die Grenzkonzentration für den positiven Insulin-Nachweis deutlich unter 1 $\mu\text{U/ml}$ senken konnte.

è Pathologische Suppression der Insulin-Sekretion beim Insulinom

Bei **Patienten mit Insulinom** ist die **physiologische Regelung der Hemmung der Insulinsekretion** bei nach den Mahlzeiten fallendem Blutzucker z.T. oder weitgehend **aufgehoben**.

Insulinom-Diagnostik ohne parallele Insulin- und C-Peptid-Bestimmungen ist als obsolet anzusehen. Beide Assays werden zur gegenseitigen Qualitätskontrolle im unteren Meßbereich der Assays benötigt.

Ausgehend von zumeist bereits erniedrigten oder niedrig normalen Nüchtern-Blutzucker-Werten (Werte von 50 bis 60 mg/dl / 2.8-3.3 mmol/l, z. T. aber auch deutlich niedriger) führt die Gabe von reiner Glucose oder Dextrose (100 g oral) zu einer meist normalen postprandialen Insulinsekretion in Abhängigkeit von der Sekretionsleistung des übrigen endokrinen Pankreasgewebes.

Grundsätzlich besteht die Tendenz zu einer diskreten Glucosetoleranzstörung, die in Anbetracht der sich physiologisch und sinnvoll entwickelnden verminderten Insulinsensitivität bei chronisch an ein niedriger als normales Blutzuckerniveau adaptierten Patienten entwickelt (= physiologische Insulinresistenz bei Hypoglykämie).

In der späten postprandialen Phase (3 bis 15 Std. nach Glucosebelastung) führt inadäquate Suppression der Insulinsekretion zur **Hypoglykämie, die sich beim Insulinom regelmäßig in reproduzierbar erniedrigten BZ-Werten < 40 mg/dl (< 2.2 mmol/l) manifestieren muss !!**

Gelegentlich tritt die Hypoglykämie erst nach 24-30 Std. auf, **in 2-3% nach mehr als 48 Std. Die gelegentlich propagierte Verkürzung des Hungertestes von 72 h auf z.B. 48 h würde zu einem Verlust der diagnostischen Sicherheit führen.**

Bei **Blutzucker - Konzentrationen** im Bereich von **< 40 mg/dl (< 2.2 mmol/l)** sind **Insulin - Konzentrationen > 6 µU/ml (> 36 pmol/l)** als **pathologisch** einzustufen, ebenso **Proinsulin-Konzentrationen > 10 pmol/l**.

Es können jedoch 10-25 fach höhere Insulin-Konzentrationen im Bereich von 60 - 150 µU/ml (360 - 900 pmol/l) gemessen werden, sowie Proinsulin-Konzentrationen von einigen hundert pmol/l.

Die seltene Mikroadenomatose (Betazell-Hyperplasie, "Nesidioblastose" des Erw.) muß differentialdiagnostisch bei "niedrigen" Insulin-Konzentrationen ins Kalkül gezogen werden und erfordert zusätzliche diagnostische Maßnahmen durch Experten in der Insulinom-Diagnostik.

standardisierter Hunger- bzw. Fastentest ("standardized supervised fasting test")

Logistik

Aufgrund logistischer Überlegungen und der möglichen Gefährdung des Patienten durch Hypoglykämien ist bei anamnestisch und klinisch begründetem **Verdacht** auf Vorliegen eines **Insulinoms** die Durchführung eines **Hungertestes** Institutionen mit **Erfahrung im Umgang mit Hypoglykämien** vorbehalten.

Logistik ist zu beachten bezgl. :

1. **Möglichkeit der Blutentnahme (24h / Tag),**
2. **sofortige adäquate photometrische Blutzucker-Bestimmung,**
3. **Zentrifugation und Aliquotierung** der Serumproben für **Insulin-, C-Peptid- und Proinsulin-Bestimmungen** mit genauer zeitlicher Zuordnung zum Blutzucker-Wert)

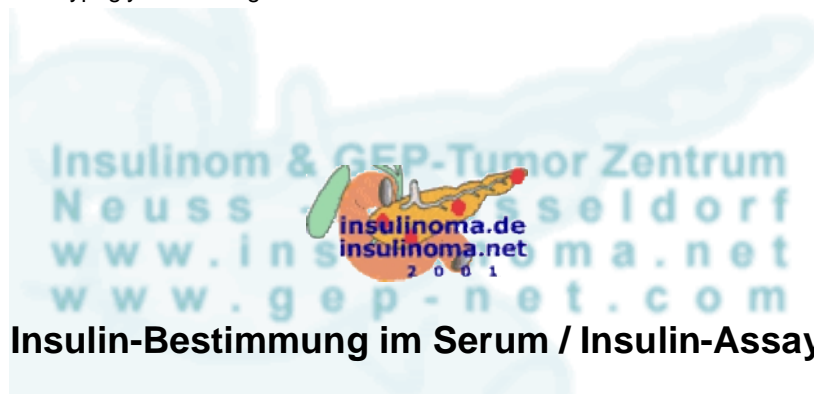
! ad 2.: Voraussetzung für eine adaequate Durchführung des **Hungertestes** ist das Vorhandensein einer **sofortigen** und exakten **photometrischen Blutzuckermessung** mittels preiswert erhältlichen echten **Glucose-Analyzern**

Blutzucker-Messungen mit **sog. Teststreifen-Geräten, wie sie Diabetiker** benutzen sollen und müssen, sind **grundsätzlich abzulehnen !**

! ad 3.: Klarheit muß über die verwendete **Insulin-Assay-Technologie** bestehen.

Fehlende Kenntnis über die **Kreuzreaktivität des Insulin-Assays mit Proinsulin** ist nicht akzeptabel und kann zu **Fehldiagnosen** führen !

1. Starke AAR, Sadding C. Hypoglykämien im Erwachsenenalter. In: Diabetes mellitus. Urban & Fischer, München Jena, 2.Aufl. 2000, S.775-782
2. Sadding C, Starke AAR. Hypoglykämie-Diagnostik bei Patienten mit Verdacht auf Insulinom. internist prax 43, 2003, 43 - 58



Insulin-Bestimmung im Serum / Insulin-Assay

Der von vielen Laboratorien für die **Insulin-Konzentration** im Serum **angegebene Referenzbereich bzw. Normalwert von 5 - 25 µU/ml** ist **nur gültig** für den über Nacht (mind. 12 Std.) fastenden Patienten mit Normalgewicht ohne Diabetes mellitus bei zuvor normal-kalorische Ernährung und normaler - nicht ohne weiteres messbarer - Insulinsensitivität.

Dieser **Referenzbereich** ist für die **Interpretation des Hungertestes nicht brauchbar und irrelevant**, da die **"normale" Insulin-Konzentration** bei allen Manipulationen durch diagnostische, endokrinologische Funktionsteste **von der Höhe des Blutzuckers abhängt**.

Der Hungertest prüft die Supprimierbarkeit des Insulins bis an oder unter die biochemische Nachweisgrenze.

Unabdingbar ist eine regelmäßige laboreigene und valide Qualitätskontrolle des verwendeten Assay-Systems!

Das **gilt auch** für den **C-Peptid-Assay** mit einem häufig angegebenen **"normalen" Referenzbereich von 1.5 - 3.5 ng/ml** (0.5-1.15 nmol/l).

Die parallele C-Peptid-Messung ist als **zusätzliche Plausibilitätskontrolle des Insulin-Assays bei Messwerten im Bereich der Nachweisgrenze für Insulin** (Meßbereich < 5 µU/ml) und damit bestehender Abhängigkeit von LOD und LOQ ("limit of detection" und "limit of quantitation") zu sehen.

PROINSULIN-Bestimmung:

Angesichts der zunehmenden Spezifität der **Insulin-Assays**, die **Proinsulin nicht erfassen** können, ist **bei BZ-Werten im hypoglykämischen Bereich mit supprimierten Insulin-Konzentrationen** eine **Proinsulin-Bestimmung zwingend erforderlich**.

Viele Insulinome "sezernieren" vorwiegend unregelt Proinsulin (= "**PROINSULINOM**")

Der Insulin-Bestimmungen veranlassende Arzt muß exakte Kenntnis über das verwendete Assay-System haben, um die Befunde korrekt interpretieren zu können.

Literatur

1. Heinemann L, Sawicki PT, Niederau C & Starke AAR: Klinische Chemie. Immunologische Messung von Insulin und C-Peptid. In: Diabetes mellitus. Urban & Fischer; München Jena, 2. Aufl. 2000, S.60-65
2. Service FJ. Hypoglycemic disorders. New Engl J Med 332, 1995, 1144-1152
3. Starke AAR, Saddig C. Hypoglykämien im Erwachsenenalter. In: Diabetes mellitus. Urban & Fischer, München Jena, 2. Aufl. 2000, S.775-782 + Urban & Schwarzenberg; München Wien; 1. Aufl. 1995, S.643-650

Assay-Technologie für Insulin, C-Peptid, Proinsulin

Für die korrekte **Interpretation der diagnostischen Testdaten** (Fastentest, C-Peptid-Suppressions-Test, Testmahlzeiten) sind detaillierte Kenntnisse der **verwendeten Assaytechnologie** unabdingbar, insbesondere angesichts der **Vielzahl angebotener kommerzieller Kit-Systeme**.

Dies gilt für

1. den **optimalen Messbereich** des Assaysystems (linearer Bereich der Eichkurve),
2. **Kreuzreaktionen** mit Insulin, C-Peptid, Proinsulin und split-Proinsulinen, als auch
3. **Qualitätskontrollen** im endokrinologischen Labor (Präzision, Wiederfindung, Linearität).

Die Qualitätskontrollen sollten entsprechend den "**Guidelines for Validation of Insulin Immunoassays**" der Amerikanischen Diabetes-Gesellschaft (**ADA - Committee on Insulin Assay Standardization**) durchgeführt werden.

Der **INSULIN-ASSAY** sollte einen linearen Messbereich von ca. 5 - 100 µU/ml (= 30 - 600 pmol/l) umfassen. **Kreuzreaktion mit Proinsulin muss vorhanden sein (unspezifischer Insulin-Assay)**. Bei **Verwendung sog. spezifischer Insulin-Assays muß zusätzlich Proinsulin bestimmt werden, da viele Insulinome z.T. oder überwiegend Proinsulin sezernieren**.

Der **C-PEPTID-ASSAY** wird häufig mit einem Messbereich von 0.5 - 15 ng/ml angeboten. Hohe Werte (>10 ng/ml) spielen nur eine Rolle bei Glucosetoleranzstörungen und Insulinresistenz, sodaß ein Bereich von < 0.3 bis 5 ng/ml für die Hypoglykämiediagnostik wesentlich ist. Derart sog. sensitive Assays sind auch in der Diagnostik der Sekretions-reserven bei Typ I Diabetes in Anwendung

Der **PROINSULIN-ASSAY** sollte nicht mit Insulin und C-Peptid kreuzreagieren. Aufgrund der physiologisch niedrigen Konzentrationen bei Gesunden im unteren pmol-Bereich und den z.T. sehr hohen Werten im Bereich von einigen hundert pmol/l bei Patienten mit Insulinom sind Verdünnungen der Serumproben in der Regel erforderlich. Der optimale Messbereich liegt bei 5 - 100 pmol/l.

Die hormonellen Bestimmungen werden im Serum mit **Radioimmunoassays (RIA)** oder **enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA)** durchgeführt.