

Aus der Klinik für Endokrinologie und Diabetologie
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. Michael Roden

Klinische Symptomatologie beim sporadischen Insulinom

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Carina Topp
2022

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Achim Starke

Zweitgutachter: PD Dr. med. Philipp Sewerin

Zusammenfassung

Insulinome sind seltene (1 - 4 : 1 Mio./Jahr) Bauchspeicheldrüsentumore, welche ausgehend von den Beta-Zellen der Langerhans-Inseln zu einer, von der Blutglukosekonzentration entkoppelten, autonomen Produktion von Insulin führen. Durch die spezifische Aufgabe des Insulins auf die Glukosehomöostase kommt es durch eine Hyperinsulinämie zu rezidivierenden

Nüchternhypoglykämien. Die durch ein Insulinom hervorgerufenen Symptome umfassen ein breites Spektrum an neuroglukopenischen, adrenergen sowie krankheitsunspezifischen klinischen Manifestationen. Die Variationsbreite der klinischen Erscheinung begünstigt neurologische, psychiatrische, und internistische Fehldiagnosen und Fehltherapien, wodurch es bei vielen Patienten auch heutzutage noch zu deutlichen Verzögerungen in der Insulinomdiagnostik kommt.

Aufgrund der niedrigen Inzidenz der Tumore gibt es nur wenige Publikationen, welche die Symptomatologie der Insulinome umfassend analysieren. Vor allem Primäranalysen aus nur einer Institution umfassen bis dato nur kleine Patientenkollektive.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist eine detaillierte Untersuchung der Symptome eines repräsentativen, monozentrischen Patientenkollektivs. Die retrospektive Analyse beruht auf den Patientendaten von 135 Insulinompatienten, welche im Zeitraum von 1975 bis 2010 in der endokrinologischen Fachabteilung der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, bzw. des Insulinom- und GEP-Zentrums Neuss-Düsseldorf behandelt wurden. Neben der quantitativen Erfassung der Einzelsymptome stand (a) die Frage nach Patientengruppen-spezifischen Symptommustern, (b) die Bedeutung der Whipple Trias in der Insulinomdiagnostik, (c) die Gewichtung der pathophysiologischen Symptomgruppen sowie der unspezifischen Symptome und (d) die Frage, nach einer Adipositas als typisches Stigma der Insulinompatienten im Vordergrund der Untersuchung. Auf der Basis der quantitativen Erfassung wurde ein diagnostischer Algorithmus entwickelt, der die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung niederschwellig anwendbar machen soll.

Das repräsentative Patientenkollektiv zeigte eine Geschlechtsverteilung von 2 : 1 (Frauen : Männer, 67 % (N = 91) : 33 % (N = 44), $\bar{x}$ Alter $49,2 \pm 16,6$ Jahre). 91 % der Insulinome waren benigne. Eine Patientin litt unter multiplen Tumoren im Rahmen eines MEN-Syndroms Typ 1. Die Diagnosezeit reichte von 0 bis 240 Monate (Median, 24). Aus den Krankenakten konnten 20 neuroglukopenische, fünf adrenerge und 12 unspezifische Symptome erfasst werden. Zum Zwecke der besseren Darstellbarkeit und Datenanalyse wurden die insgesamt 37 Einzelsymptome, für einige Berechnungen, zu 31 Symptomen bzw. Symptomgruppen zusammengefasst. Das klinische Erscheinungsbild der hyperinsulinämischen Hypoglykämien war typischerweise polysymptomatisch (≥ 2 Symptome, 98 %; Median [Min; Max], 5 [1; 17]).

Bei 77 % der Patienten wurden sowohl spezifische als auch krankheitsunspezifische Symptome erfasst. Das Auftreten von nur adrenergen, bzw. nur unspezifischen Symptomen lag bei unter 1 %.

Die neuroglukopenischen Symptome waren mit einer Inzidenz von 96 % (vs. adrenerg 56 %) klinisch dominant. Krankheitsunspezifische Beschwerden wurden von 78 % der Patienten genannt. Die drei häufigsten Symptome des Patientenkollektivs waren Bewusstlosigkeit (neurogl., 42 %), Schwitzen (adren., 41 %) und Gewichtszunahme (unspez., 39 %). Patienten, die über eine Gewichtszunahme berichteten, besaßen signifikant höhere Body-Mass-Indexe als das Restkollektiv ($27,3 \text{ kg/m}^2$ vs. $25,2 \text{ kg/m}^2$, $p < 0,05$). Dennoch wurde keine generelle Übergewichtigkeit der Insulinompatienten im Vergleich zu den Durchschnittswerten der deutschen Bevölkerung (Jr. 1999, $p = 0,62$; 2003, $p = 0,68$) erfasst.

Die Analyse der Neuroglukopenie-assoziierten quantitativen (Benommenheit, Bewusstlosigkeit, Somnolenz, Synkope) und qualitativen (Absenzen, Konzentrationsstörungen, Verwirrtheit) Bewusstseinsstörungen stellte diese, mit einer Gesamtinzidenz von 80 %, als quantitativ stärkste Symptomgruppe und damit zentrale klinische Manifestation des vorliegenden Patientenkollektivs dar. Bei der Geschlechtergruppen-differenzierten Analyse zeigte sich ein signifikant häufigeres Auftreten der Bewusstseinsstörungen bei den männlichen Patienten (91 % vs. 75 %, $p < 0,05$). Während die neuroglukopenischen Symptome auch insgesamt häufiger bei Männern auftraten (100 % vs. 95 %, $p = 0,17$), betrafen die adrenergen Symptome häufiger die Frauen (70 % vs. 46 %, $p = 0,14$), sodass die Häufigkeitsfolge der Einzelsymptome zwischen Männern und Frauen maßgeblich divergierte. Altersspezifische Unterschiede konnten nicht eruiert werden.

Die Whipple Trias, welche das Vorliegen Hypoglykämie-assoziiierter Symptome, eine erniedrigte Blutglukosekonzentration ($< 45 \text{ mg/d}$) und einer Reversibilität der Symptome durch eine Glukosezufuhr umfasst, wird seit 1935 für die Insulinomdiagnostik prinzipiell als *conditio sin qua non* betrachtet. Im untersuchten Patientenkollektiv lag eine spontane, also von einem oGTT/Hungertest unabhängige, Nachweisbarkeit der Trias in allen Patientengruppen unter 50 %, sodass der Trias für den frühen Diagnoseprozess eine nur begrenzte Bedeutung zukommt.

Eine Hierarchisierung der klinischen Bedeutsamkeit auf der Basis von quantitativen Diskrepanzen kann den klinisch polymorphen Phänotyp simplifizieren und ermöglicht, unter Berücksichtigung weiterer Insulinom-typischer Merkmale (intermittierender Verlauf, Abhängigkeit von Kohlenhydratzufuhr u.v.m.), eine konkrete Hilfestellung bei der differenzialdiagnostischen Abgrenzung von anderen (v. a. neurologischen und psychiatrischen) Erkrankungen.

Einen Vorschlag für einen diagnostischen Leitfaden stellt der, im Rahmen der vorliegenden Arbeit verfasste, Algorithmus dar, welcher als Erweiterung der wohlbekannten Whipple Trias erachtet werden kann.

Summary

Insulinomas are rare (1 - 4 : 1 million/year) pancreatic tumors which, originating from the beta cells of the islets of Langerhans, lead to an autonomous production of insulin which is uncoupled from the blood glucose concentration. Based on the specific task of insulin on glucose homeostasis, recurrent fasting hypoglycaemia occurs due to hyperinsulinaemia. The symptoms caused by an insulinoma include a broad spectrum of neurological, adrenergic and disease-unspecific clinical manifestations. The wide range of clinical manifestations favours neurological, psychiatric and internal medicine misdiagnoses and misguided therapies, resulting even today in significant delays in the diagnosis of insulinoma in many patients.

Due to the low incidence of the tumors, there are only a few publications that comprehensively analyse the symptomatology of insulinomas. Especially for primary analyses from only one institution, only small patient collectives are available to date.

The aim of the present study was a detailed investigation of the symptoms of a representative, monocentric patient collective. The retrospective analysis includes the data of 135 insulinoma patients who were treated in the endocrinology department of the Heinrich Heine University Düsseldorf or the Insulinoma and GEP Centre Neuss-Düsseldorf in the period from 1975 to 2010. In addition to the quantitative recording of individual symptoms, the study focused on (a) the question of patient group-specific symptom patterns, (b) the significance of the Whipple Triad in insulinoma diagnostics, (c) the weighting of the pathophysiological symptom groups and non-specific symptoms and (d) the question of obesity as a typical stigma of insulinoma patients. On the basis of the quantitative assessment, a diagnostic algorithm was developed to make the results of the present study applicable in a low-threshold manner.

The representative patient collective showed a gender distribution of 2 : 1 (women : men, 67 % (N = 91) : 33 % (N = 44), $\bar{x}$ age 49.2 ± 16.6 years). 91 % of the insulinomas were benign. One patient suffered from multiple tumors due to a MEN syndrome type 1. The time of diagnosis ranged from 0 to 240 months (median, 24). From the medical records, a total of 37 different symptoms could be divided into 20 neuroglucopenic, five adrenergic and 12 non-specific symptoms. For the purpose of better representability and data analysis, the 37 individual symptoms were merged into 31 symptoms or symptom groups for some calculations.

The clinical presentation of hyperinsulinaemic hypoglycaemia was typically polysymptomatic (≥ 2 symptoms, 98 %; median [min; max], 5 [1; 17]). Both specific and disease-unspecific symptoms were recorded in 77 % of patients. The occurrence of only adrenergic, or only non-specific symptoms was less than 1 %.

Neuroglucopenic symptoms were clinically dominant with an incidence of 96 % (vs. 56 % adrenergic). Disease-unspecific symptoms were reported by 78 % of patients. The three most common symptoms in the patient population were loss of consciousness (neurogl., 42 %), sweating (adrenergic, 41 %) and weight gain (unspec., 39 %). Patients who reported weight gain had significantly higher body mass indexes than the rest of the collective (27.3 kg/m² vs. 25.2 kg/m², $p < 0.05$). Nevertheless, a general overweight of the study population could not be determined compared to the average values of the German population (Jr. 1999, $p = 0.62$; 2003, $p = 0.68$).

The analysis of the neuroglucopenia-associated quantitative (drowsiness, unconsciousness, somnolence, syncope) and qualitative (absences, concentration disorders, confusion) disorders of consciousness presented these, with an overall incidence of 80 %, as quantitatively the strongest symptom group and thus the central clinical manifestation of the present patient collective. In the gender-group-differentiated analysis a significantly higher incidence of this symptom group was found in the male patients (91 % vs. 75 %, $p < 0.05$). While the neuroglucopenic symptoms generally occurred more frequently in men (100 % vs. 95 %, $p = 0.17$), women suffered more often from the adrenergic symptoms (70 % vs. 46 %, $p = 0.14$), so that the frequency sequence of the individual symptoms diverged significantly between men and women. Age-specific differences could not be determined.

The Whipple triad, which includes the presence of hypoglycaemia-associated symptoms, a decreased blood glucose concentration (< 45 mg/d) and a reversibility of the symptoms through glucose intake, has been regarded as a *conditio sin qua non* for insulinoma diagnostics since 1935. In the present patient population, the spontaneous detectability of the triad, i.e. independent of an oGTT/fasting test, was below 50 % in all patient groups, so that the triad has only limited significance for early diagnostics.

A hierarchy of clinical significance based on quantitative discrepancies can simplify the clinically polymorphic phenotype and, while considering other insulinoma-typical features (intermittent course, dependence on carbohydrate intake, etc.), can provide concrete assistance in the differential diagnosis of other (especially neurological and psychiatric) diseases.

A suggestion for a diagnostic guideline is the algorithm written in the context of the present work, which can be regarded as an extension of the well-known Whipple Triad.

Abkürzungsverzeichnis

ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
BES	Bewusstseinsstörungen
BMI	Body-Mass-Index
EEG	Elektroenzephalographie
CA	Karzinom
CT	Computertomographie
EUS	Endosonographie
GEP-NET	Gastroenteropankreatische neuroendokrine Tumore
GH	Growth hormone
GLP-1	Glukagon-like peptide-1
GRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
hCG	Humanes Choriongonadotropin
IGF-2	Insulin-like growth factor-2
IOUS	Intraoperativer Ultraschall
kg/m²	Kilogramm pro Quadratmeter
MEN-1	Multiple endokrine Neoplasie vom Typ 1
mg/dl	Milligramm pro Deziliter
mmol/l	Millimol pro Liter
MRT	Magnetresonanztomographie
NIDDM	Nicht insulinabhängiger Diabetes mellitus
oGTT	Oraler Glukosetoleranztest
PET	Pankreatische neuroendokrine Tumore
VIP	Vasoaktives intestinales Peptid
ZNS	Zentrales Nervensystem

Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tab. 1	Studien mit Themenschwerpunkt zu den klinischen Aspekten eines Insulinoms	7
Tab. 2	Klassifikation des Body-Mass-Index nach WHO Kriterien [92]	19
Tab. 3	Liste aller berücksichtigten Symptome	21
Tab. 4	Besonderheiten der Nomenklatur	22
Tab. 5	Epidemiologische Eckdaten, Diagnosezeit und Anzahl der Symptome.....	25
Tab. 6	Häufigkeit der adrenergen, neuroglukopenischen und unspezifischen Insulinomsymptome im Gesamtkollektiv, sowie in den Alters- und Geschlechtsgruppen.....	31
Tab. 7	Häufigkeit der spezifischen und unspezifischen Einzelsymptome.....	35
Tab. 8	BMI-Verteilung der Patienten	46
Abb. 1	Entwicklung der Diagnosezeiten der Insulinome von 1975 – 2010	26
Abb. 2	Durchschnittliche Anzahl der Symptome a) der Frauen und b) der Männer im Altersverlauf	27
Abb. 3	Durchschnittliche Anzahl der a) adrenergen, b) neuroglukopenischen und c) unspezifischen Symptome im gesamten Patientenkollektiv, sowie bei Frauen und bei Männern	27
Abb. 4	Relative Häufigkeit der Symptomgruppenkombinationen, <i>adrenerg</i> = A, <i>neuroglukopenisch</i> = N, <i>unspezifisch</i> = <i>Unspez.</i>	28
Abb. 5	Prozentualer Anteil der adrenergen, neuroglukopenischen und unspezifischen Symptome an der Gesamtzahl der Symptome.....	30
Abb. 6	Relative Häufigkeit der spezifischen und unspezifischen Einzelsymptome....	33

Abb. 7	Darstellung der acht häufigsten spezifischen und unspezifischen Insulinomsymptome, <i>Cut-off-Wert</i> ≥ 25 %	35
Abb. 8	Darstellung der häufigsten Insulinomsymptome nach Zusammenfassung der Bewusstseinsstörungen und der Fatigue-Symptomatik	37
Abb. 9	Häufigkeit der quantitativen und qualitativen Bewusstseinsstörungen bei Männern und Frauen	38
Abb. 10	Relative Häufigkeit der neuroglukopenischen Einzelsymptome bei Männern und Frauen	39
Abb. 11	Relative Häufigkeit der adrenergen Einzelsymptome bei Männern und Frauen	40
Abb. 12	Relative Häufigkeit der unspezifischen Einzelsymptome bei Männern und Frauen	41
Abb. 13	Reihenfolge der häufigsten Einzelsymptome der Frauen und Männer, <i>Cut-off-Wert</i> ≥ 25 %	42
Abb. 14	Relative Häufigkeit der neuroglukopenischen Einzelsymptome der Patienten < 50 Jahre und ≥ 50 Jahre	43
Abb. 15	Relative Häufigkeit der adrenergen Einzelsymptome der Patienten < 50 Jahre und ≥ 50 Jahre	43
Abb. 16	Relative Häufigkeit der unspezifischen Einzelsymptome der Patienten < 50 Jahre und ≥ 50 Jahre.....	44
Abb. 17	Reihenfolge der häufigsten Einzelsymptome der Patienten < 50 Jahre und ≥ 50 Jahre, <i>Cut-off-Wert</i> ≥ 25 %	45
Abb. 18	Durchschnittlicher Body-Mass-Index der Patienten und der deutschen Bevölkerung 1999 und 2003	47

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung.....	1
1.1 Historische Entwicklung	1
1.2 Einteilung und Eigenschaften	1
1.2.1 Gastroenteropankreatische neuroendokrine Tumore (GEP-NET)	1
1.2.2 Morphologische Eigenschaften des Insulinoms	2
1.3 Epidemiologie	3
1.4 Pathophysiologie	3
1.5 Klinik	5
1.6 Differentialdiagnosen	10
1.7 Diagnostik	11
1.7.1 Labordiagnostik	11
1.7.2 Apparative Diagnostik	12
1.8 Therapieformen und Verlauf	14
1.8.1 Operative Therapie	14
1.8.2 Konservative Therapie	14
1.8.3 Verlauf und Prognose	15
1.9 Ziele der Arbeit.....	16
2 Material und Methoden	17
2.1 Patientenkollektiv	17
2.2 Statistik	17
2.3 Diagnosezeit	18
2.4 Alter und Geschlecht	18
2.5 Body Mass Index (BMI)	18
2.6 Symptome.....	19
2.6.1 Einzelsymptome.....	19
2.6.2 Symptomgruppen.....	22

3 Ergebnisse	24
3.1 Charakteristika des Patientenkollektivs	24
3.2 Diagnosezeit	25
3.3 Anzahl der Symptome	26
3.4 Zusammensetzung der Symptome.....	29
3.5 Häufigkeit der spezifischen und unspezifischen Symptomgruppen	30
3.6 Häufigkeit der Einzelsymptome.....	31
3.6.1 Spezifische Symptome	31
3.6.2 Unspezifische Symptome.....	32
3.6.3 Gruppenübergreifende Hauptsymptome	35
3.7 Quantitative, qualitative Bewusstseinsstörungen und Fatigue.....	36
3.8 Patientengruppenspezifische Symptomatik	39
3.8.1 Häufigkeit der spezifischen Symptome bei Männern und Frauen	39
3.8.2 Häufigkeit der unspezifischen Symptome bei Männern und Frauen	41
3.8.3 Häufigkeit der spezifischen Symptome der Patienten < 50 Jahre und ≥ 50 Jahre.....	41
3.8.4 Häufigkeit der unspezifischen Symptome der Patienten < 50 Jahre und ≥ 50 Jahre	44
3.9 Body Mass Index, Heißhunger und Gewichtszunahme	45
3.10 Whipple Trias	47
4 Diskussion	49
4.1 Epidemiologie	50
4.2 Entwicklung der Diagnosezeiten	51
4.3 Pathophysiologische Gruppen und unspezifische Symptome	52
4.4 Einzelsymptome des organischen Hyperinsulinismus.....	55
4.4.1 Neuroglukopenie-assoziierte Symptome	55
4.4.1.1 Bewusstlosigkeit.....	55
4.4.1.2 Sehstörungen	57
4.4.1.3 Krämpfe	57
4.4.1.4 Schwindel	58
4.4.1.5 Weitere Symptome	58

4.4.2 Symptome einer sympathoadrenergen Aktivierung	60
4.4.3 Unspezifische Krankheitssymptome	61
4.5 Hunger, Gewichtszunahme und BMI	63
4.6 Patientengruppenspezifische Unterschiede der Symptome	65
4.6.1 Geschlechtsabhängige Unterschiede	65
4.6.2 Altersabhängige Unterschiede	66
4.7 Whipple Trias	68
4.8 Fazit und Ausblick	70
5 Literaturverzeichnis	72
6 Anhang	
Symptombezogener diagnostischer Algorithmus von Insulinomen	80
7 Danksagung	81

1 Einleitung

1.1 Historische Entwicklung

Die anatomischen Eigenschaften eines Inselzelltumors der Langerhans-Zellen des Pankreas wurden zum ersten Mal von Nicholls 1902 beschrieben [1]. Nachdem Banting und Best 1922 das Insulin entdeckten, publizierte Harris 1924 als Erster den Zusammenhang zwischen spontanem Hyperinsulinismus und symptomatischer Hypoglykämie [2]. Der erste operative Eingriff an einem (malignen) Insulinom erfolgte 1926 an der Mayo Clinic. Wilder gelang es durch Injektion dieses Tumorgewebes in Ratten Hypoglykämien bei den Versuchstieren auszulösen und erbrachte damit einen weiteren Nachweis für den Zusammenhang von Hypoglykämiesymptomatik und Inselzelltumoren [3]. Eine Heilung hyperinsulinärer Hypoglykämien durch die vollständige Resektion eines Insulinoms gelang Graham schließlich 1929 [4]. Eine zehn-jahres follow-up Studie wurde 1939 von Campbell veröffentlicht und beschrieb eine vollständige Rekonvaleszenz des Patienten. Whipple und Frantz beschrieben 1935 den Zusammenhang von Hypoglykämie-assoziierten Symptomen, einem niedrigen Blutglukosewert und der Reversibilität der Symptome durch Zufuhr von Glukose [5]. Dieser Zusammenhang wird als „Whipple Trias“ bezeichnet und gilt auch heutzutage noch als klassische Definition und wichtiges klinisches Diagnosekriterium der Hypoglykämie. Erste Erkenntnisse über eine mögliche Ätiologie der Erkrankung lieferte Wermer 1954, indem er das MEN 1 – Syndrom erforschte, bei dem es typischerweise zu multifokalen Tumormanifestationen in verschiedenen endokrinen Organen kommt. Insulinome sind in 4 % der Fälle MEN-assoziiert [6].

1.2 Einteilung und Eigenschaften

1.2.1 Gastroenteropankreatische neuroendokrine Tumore (GEP-NET)

Unter dem Begriff gastroenteropankreatische neuroendokrine Tumore (GEP-NET) werden verschiedene hormonproduzierende Tumore des Verdauungstrakts zusammengefasst. Diese Bezeichnung beruht auf ihrem Ursprung aus neuroektodermalen Zellen und ihrer immunhistochemischen Charakterisierung als endokrine Drüsenzellen. Die GEP-NET stellen die größte Untergruppe der neuroendokrinen Tumore dar. Entsprechend ihrer Lokalisation können

pankreatische neuroendokrine Tumore = PET (Insulinome 25 %, sowie Glukagenome und VIPome) von gastrointestinalen Karzinoiden unterschieden werden. Die PET unterteilen sich in die zwei Gruppen der funktionellen oder endokrin aktiven und die nicht funktionellen PETs (= NF-PET). Die NF-PETs sezernieren entweder keine Hormone oder die sezernierten Hormone (z. B. Polypeptide (PPom), Chromogranin A, unspezifische Enolase) lösen kein Hypersekretionssyndrom aus [7]. Neuere Studien zeigen eine Häufigkeitsfolge von Nicht aktiven PET > Insulinom > Gastrinom > VIPom > Glukagenom > Somatostatinom [6, 8].

Die Insulinome sind mit einer Inzidenz von 1 - 4 /Million/Jahr der häufigste funktionelle Tumor der GEP-NET. Darauf folgen das Gastrinom (0,5 – 2 : 1 Mio./Jahr), das VIPom (0,05 – 2:1Mio/a), das Glukagenom (0,01 – 0,1 : 1 Mio/a), sowie sehr selten das Somatostatinom, GRHom und ACTHom. Mit zum Teil multihormoneller Sekretion setzen die endokrin aktiven Tumore größere Mengen von Peptidhormonen und biogenen Aminen ins Blut frei. Durch die exzessive Ausschüttung der Hormone entstehen Hypersekretionssyndrome; im Falle des Insulinoms typischerweise ein Hypoglykämiesyndrom [6]. Neben den spezifischen Tumormarkern, wie Insulin, gibt es generelle Tumormarker (z. B. Chromogranin A, Synaptophysin, nicht-spezifische Enolase - NSE) welche bei 50 % - 80 % [9] aller Patienten mit einem PET erhöht sind [10].

1.2.2 Morphologische Eigenschaften des Insulinoms

Beim Insulinom handelt es sich um einen von den Beta-Zellen der Langerhans-Inseln ausgehenden Tumor, der in 90 %, meist in Form von solitären Adenomen, benigne ist [9, 11-13]. Dadurch unterscheidet es sich von den anderen, häufig (50 % - 90 %) malignen PETs [6, 7, 10]. Multiple Adenome, welche bei bis zu 10% der Patient auftreten [10, 12], werden im Rahmen eines MEN-1-Syndroms beobachtet [11]. Ektope Insulinome sind extrem selten und wurden meist nur sekundär beschrieben [10, 14, 15]. Innerhalb des Pankreas sind Caput, Cauda und Corpus ungefähr zu gleichen Teilen betroffen [10, 11, 13]. Die trabekuläre, insuläre oder polyglanduläre Formation von mittelgroßen, polygonalen Zellen entspricht der Histologie anderer neuroendokriner Tumore. Maligne und benigne Insulinome zeigen nur minimale histologische Unterschiede, sodass erst das Vorliegen von (v. a. Lymphknoten- oder Leber-) Metastasen oder ein lokal infiltrierendes Wachstum eine Malignität beweisen [10, 12, 16]. Die Tumorgroße kann Hinweise auf die Dignität geben, da über 90 % der Adenome einen Tumordurchmesser von 2 cm nicht überschreiten [10, 11, 17]. Die Tumorzellen haben eine äußerst geringe Proliferationsaktivität von meist < 1 % bis 2 % (WHO-NET G1-Stadium). Der Nachweis eines hohen Serumspiegels an hCG oder seiner Untereinheiten kann mit der Malignität des Tumors korrelieren [10].

1.3 Epidemiologie

Das Insulinom ist mit einer Inzidenz von 1 - 4 : 1 Million pro Jahr insgesamt sehr selten [12, 17, 18]. Die Tumore treten bei über 90 % der Patienten sporadisch auf. In 6 % - 10 % manifestieren sie sich als Teil des autosomal dominant vererbten und variabel exprimierten Wermer Syndroms (Multiple endokrine Neoplasie Typ 1, MEN-1) [12, 19, 20]. Die überwiegend benignen Tumore zeigen mit einer Ratio von 3 : 2 bis 2 : 1 einen höheren Anteil betroffener Frauen [21, 22]. Maligne Insulinome, welche bei 5 % - 15 % der Insulinompatienten auftreten, betreffen, wie auch die MEN-1 assoziierten Insulinome, Männer und Frauen gleichermaßen [10, 12, 21]. Die Erkrankung kann prinzipiell alle Altersgruppen betreffen, zeigt jedoch einen Inzidenzgipfel zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr und ein durchschnittliches Alter von 50 Jahren zum Diagnosezeitpunkt [12, 21, 23, 24]. Während maligne Insulinome im Vergleich zu sporadischen Insulinomen später auftreten, manifestieren sich die MEN-1-assoziierten Insulinome häufig bereits vor dem 40. Lebensjahr [21, 25, 26]. Im Kindesalter und nach dem 70. Lebensjahr ist die Erkrankung eher selten [13, 24]. Spezifische Risikofaktoren für die Entstehung von sporadischen Läsionen sind nicht bekannt.

1.4 Pathophysiologie

Durch eine autonome Produktion von Insulin in den Beta-Zellen der Langerhans-Inseln ist die Insulinsekretion bei Insulinompatienten von der Blutglukosekonzentration entkoppelt und kann durch ein Absinken der Blutglukose nicht supprimiert werden. Durch die spezifische Aufgabe des Insulins auf die Glukosehomöostase kommt es durch eine Hyperinsulinämie zu rezidivierenden Nüchternhypoglykämien.

Unter physiologischen Bedingungen unterliegt die Insulinfreisetzung komplexen Regulationsmechanismen um die Blutglukosekonzentration in einem physiologischen Bereich zwischen 3,3 – 5,6 mmol/l (60 – 100 mg/dl) zu halten [27]. Dieser Mechanismus ist essenziell, da Glukose der obligate metabolische Brennstoff des Gehirns ist. Das Gehirn ist dabei auf eine kontinuierliche Glukosezufuhr angewiesen, da es weder Glukose eigenständig synthetisieren noch in größeren Mengen speichern kann [14, 28]. Ab einer Plasmaglukosekonzentration von 3,7 mmol/l kommt es zu einer messbaren Reduktion der zerebralen Glukoseaufnahme [14]. Neben der exogenen Glukosezufuhr trägt die endogene, hepatische und renale Glukoseproduktion zur effektiven Glukoseversorgung bei. Die Plasmaglukosekonzentration stellt dabei die Differenz aus der in den Blutkreislauf gelangenden Glukosemenge und der aus der Zirkulation entweichenden Glukosemenge dar. Die Glukosehomöostase beruht auf komplexen hormonellen und neuronalen

Mechanismen, welche heutzutage gut erforscht sind [29, 30]. Bei sinkenden Blutglukosewerten unter 4.6 ± 0.2 mmol/l (83 ± 3 mg/dl), also noch im euglykämischen Bereich, kommt es beim Gesunden zur Suppression der Insulinfreisetzung [14, 31]. Dies führt zu Veränderungen in der Glukosekinetik im Sinne einer Zunahme der hepatischen Glykogenolyse und Glukoneogenese, sowie einer verminderten Glukoseutilisation durch das periphere Gewebe. Außer der Blutglukosekonzentration nehmen hormonelle und neuronale Interaktionen (vagale und adrenerge Stimulation, Glukagon, CCK, Sekretin, Somatostatin, Aminosäuren) Einfluss auf die Insulinkonzentration im Blut. Die Glukagonfreisetzung ist, nach der Insulinsuppression, der wichtigste gegenregulatorische Mechanismus zur Vermeidung akuter und prolongierter Hypoglykämien [14, 32]. Während Insulin und Somatostatin potente Inhibitoren der Glukagonsynthese darstellen, wird das Sekretionsverhalten der Alpha-Zellen ebenfalls durch die Blutglukosekonzentration beeinflusst. Ähnlich wie bei Somatostatin scheint die Glukagon-supprimierende Wirkung des Insulins dabei unabhängig von der Blutglukosekonzentration zu sein [30]. Die glykämische Schwelle der Glukagon- und Epinephrinfreisetzung liegt bei 3.8 ± 0.1 mmol/l und somit nah an der kritischen Grenze einer suffizienten zerebralen Glukoseversorgung [14]. Prolongierte Hypoglykämien werden zusätzlich durch Sekretion von GH und Cortisol reguliert, dessen Effekte erst nach einigen Stunden nachweisbar sind [14, 33]. Ihre Sekretion wird ab Glukosewerten unter $3,7 \pm 0,1$ mmol/l und $3,2 \pm 0,2$ mmol/l getriggert. Eine weitere Krankheitsentität, welche zu einer gestörten Glukosehomöostase führt, ist - neben den Insulinomen mit zu vielen Betazellen ohne unmittelbar benachbarte Alpha-Zellen - der Diabetes, bei dem Beta-Zellen fehlen oder dysfunktional sind und dadurch die Alpha-Zellaktivität überwiegt.

Die Regulationsmechanismen zur Aufrechterhaltung einer physiologischen Blutglukosekonzentration machen eine Hypoglykämie bei gesunden Patienten, außer unter Einfluss von Medikamenten (Insulin; oralen Antidiabetika, wie z. B. Sulfonylharnstoffe) oder Alkohol, zu einem sehr seltenen Krankheitsbild [27]. Bei Insulinompatienten sind diese Mechanismen hingegen gestört, sodass es zu einem Ungleichgewicht zwischen Glukoseangebot und Glukosebedarf kommt. Die unregulierte Insulinausschüttung führt zu einer exzessiven Glukoseutilisation und einer Hemmung der Mechanismen zur Aufrechterhaltung der Glukosehomöostase. So wird unter dem Einfluss von Insulin die Glukoneogenese und Glykogenolyse in der Leber, sowie die Lipolyse im Fettgewebe gehemmt und die Glykogensynthese forciert. Die glukoneogenetische und glykogenolytische Wirkung des Glukagons ist unter Insulineinfluss vermindert. Die verminderte Glukosefreisetzung aus der Leber trägt entscheidend zum Glukosemangel bei Insulinompatienten bei [14]. Die fehlende oder verminderte Reaktion auf sinkende Blutglukosewerte führen typischerweise zu einer Nüchternhypoglykämie, sowie Hypoglykämien nach körperlicher Betätigung. Der funktionelle Defekt von Zellen eines Betazell-Tumors beeinflusst zudem die pankreatische Reaktion auf steigende Blutglukosewerte, sowie die Interaktion mit Glukagon und

anderen Peptidhormonen. So kann die Reaktion der Beta-Zellen auf Glukagon, gastric inhibitory peptide und GLP-1 normal bis (exzessiv) gesteigert sein, welches eine Erklärung für die (eher) seltenen Fälle von Insulinomen mit reaktiven Hypoglykämien sein kann [10].

Das klinische Erscheinungsbild der Insulinomerkkrankung wird sowohl durch Nebeneffekte gegenregulatorischer Hormone (adrenerge Symptome durch Epinephrinfreisetzung), als auch durch akute, sowie langfristige Schädigungen des zentralen Nervensystems geprägt. Da das Gehirn Glukose nicht synthetisieren und keine wesentlichen Mengen als Glykogen in den Astrozyten speichern kann, benötigt das Gehirn eine kontinuierliche Zufuhr von Glukose aus dem Blutkreislauf. Die Glukoseutilisation des ZNS kann kurzfristig durch eine Steigerung der zerebralen Durchblutung und langfristig durch Up-Regulation von Glut -1 Proteinen verbessert werden [34-36]. So werden Insulinompatienten häufig erst bei niedrigeren Blutglukosewerten symptomatisch als Patienten mit paroxysmalen Hypoglykämien. Die hyperinsulinämische Hypoglykämie führt schließlich zu einem „Kraftstoffmangel“ im Gehirn und infolgedessen zu einem funktionellen Hirnversagen. Eine prolongierte zerebrale Glukopenie führt zunächst zu reversiblen, metabolischen Veränderungen und EEG-Abnormalitäten. Langfristig kommt es durch selektive Schädigung der Neuronen zu morphologisch degenerativen Veränderungen vor allem im Bereich der Hirnrinde [11, 15, 37].

1.5 Klinik

Die Symptome, die Patienten mit einem Insulinom präsentieren, sind Ausdruck eines nicht kompensierbaren Hyperinsulinismus und einer konsekutiven Hypoglykämie. Die Patienten erscheinen typischerweise gesund, da die Symptome in unregelmäßigen Abständen, rekurrend auftreten. Insulinome sind, nach Ausschluss eines Diabetes mellitus mit einer Medikamenten-induzierten iatrogenen Hypoglykämie, die häufigste Ursache für eine Hypoglykämie bei ansonsten völlig gesund wirkenden Patienten ohne systemische Begleiterkrankungen [38]. Eine Hypoglykämie bei Patienten mit chronischen Beschwerden ist hingegen sehr unwahrscheinlich [17, 39]. Die Symptome sind in der Regel langsam progredient, können jedoch in Einzelfällen auch fulminant und letal sein [15]. Die Schwere der Symptome korreliert dabei nicht mit der Dignität oder der Größe des Tumors [9, 24]. Symptome in Folge von Raumforderungen sind eher untypisch, da die endokrin aktiven Adenome typischerweise bei sehr kleinen Durchmessern symptomatisch werden [10, 11, 17].

Die Nüchternhypoglykämie gilt als typische Erscheinungsform der Insulinomerkkrankung [10, 19, 40]. Die Unterscheidung zwischen Nüchternhypoglykämien und reaktiven Hypoglykämien gelingt meistens durch eine gezielte Anamnese. Die Symptome der beim Insulinom typischen Nüchternhypoglykämien treten ca. fünf Stunden nach der Nahrungsaufnahme auf und können durch Zufuhr von Kohlenhydraten durchbrochen werden. Neben längeren Fastenzeiten können die Symptome auch durch körperlich anstrengende Tätigkeiten getriggert werden [15, 22]. Während rein postprandiale Hypoglykämien (typischerweise weniger als 3 Stunden nach Nahrungsaufnahme auftretend) bei Insulinompatienten eher selten vorzukommen scheinen, wurden Mischformen aus postprandialen und Nüchternhypoglykämien bei einer größeren Anzahl von Patienten beobachtet [19, 41, 42]. Eine ausführliche Anamnese unter Berücksichtigung der Tageszeit bzw. des Zusammenhangs mit der Nahrungsaufnahme kann somit wichtige Hinweise auf die Krankheitsentität geben. Obwohl postprandiale und nahrungsunabhängige Hypoglykämien bei Insulinomen deutlich seltener auftreten als Nüchternhypoglykämien, sollte (bei entsprechender klinischer Symptomatik) bei ihrem Auftreten ebenfalls differentialdiagnostisch an ein Insulinom gedacht werden. Diese Zusammenhänge wurden bereits in verschiedenen Studien ausführlich erläutert und finden in dieser Arbeit keine Berücksichtigung [11, 19, 41, 42].

Die durch ein Insulinom hervorgerufenen Symptome umfassen ein breites Spektrum an neurologischen, psychiatrischen, adrenergen sowie krankheitsunspezifischen klinischen Manifestationen. Basierend auf den zugrundeliegenden pathophysiologischen Prozessen, können die Symptome in adrenerge und neuroglukopenische Symptome unterteilt werden. Die adrenergen Symptome entstehen durch die Perzeption physiologischer Veränderungen im Rahmen einer sympathoadrenergen Aktivierung und umfassen Symptome wie Unruhe, Zittern, Tachykardie und Palpitationen. Der Schwellenwert für die Perzeption adrenerger Symptome liegt bei gesunden Patienten bei zirka $3,2 \pm 0,1$ mmol/l, 58 ± 2 mg/dl [14]. Sie können als Warnsignale dienen, noch bevor es zur Manifestation neuroglukopenischer Symptome kommt. Die neurologischen Symptome hingegen, spiegeln einen akuten zerebralen Glukosemangel wider. Erste neuroglukopenische Symptome werden bei Blutzuckerkonzentrationen unter $2,8 \pm 0,2$ mmol/l, 51 ± 3 mg/dl wahrgenommen [14, 27]. Ausprägung, Dauer und die subjektive Beeinträchtigung durch die Symptome sind individuell sehr unterschiedlich. Das klinische Bild umfasst insgesamt eine Vielzahl an Symptomen, da die Neuroglukopenie fast jedes zentralnervös bedingte neurologische, sowie vielzählige psychiatrische Krankheitssymptome hervorrufen kann [43-45]. Tabelle 1 fasst die wichtigsten Publikationen zusammen, welche sich eingehend mit dem Thema der klinischen Symptome von Insulinomen auseinandersetzen.

Die intermittierend auftretenden, subakuten Hypoglykämien entwickeln sich klassischerweise langsam, über mehrere Stunden, während die Patienten keine Kohlenhydrate aufnehmen, also z. B.

nachts oder zwischen den Mahlzeiten [44]. In den symptomfreien Intervallen fühlen sich die Insulinompatienten gesund, da die Symptomatik typischerweise vollständig reversibel ist.

Obwohl die adrenergen Symptome physiologisch vor den neuroglukopenischen Symptomen auftreten, bemerken einige Insulinompatienten diese Symptome nur abgeschwächt oder sie entfallen vollständig [31, 46]. Dieses, als Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung (hypoglycemia unawareness) bekannte Phänomen beruht auf speziellen, pathophysiologischen Mechanismen während einer Insulinomkrankung. Insulinompatienten präsentieren häufig dauerhaft erniedrigte Blutglukosewerte mit einer sich (z. B. während einer Nahrungskarenz) periodisch-aggravierenden Hypoglykämie.

Tab. 1: Studien mit einem Themenschwerpunkt zu den klinischen Aspekten eines Insulinoms

Studie	Jahr	Methodik	Patienten zahl	Anzahl erfasster Symptome	Pathophysiologische Gruppen
Crain and Thorn	1949	Review	258	20	-
Galbut et al.	1980	Primäranalyse	41	11	neurologisch, autonom
Daggett and Nabarro	1984	Primär- ¹ und Metaanalyse ²	30 ¹ , 220 ²	16	neurologisch
Fajans and Vinik	1989	Review	78	30	neuroglukopenisch, adrenerg
Boukhman et al.	1998	Primäranalyse	67	21	-
Dizon et al.	1999	Primäranalyse	59	25	neuroglukopenisch, autonom, "others"

Dauerhaft erniedrigte Blutglukosewerte führen bei vielen Insulinompatienten zu einer Verschiebung des Blutzuckerswellenwert für die Aktivierung gegenregulatorischer Mechanismen, wodurch das Auftreten warnender adrenerger Symptome verhindert wird [31, 47, 48]. Die Hypoglykämie - Wahrnehmungsstörung führt dazu, dass auch pathologisch erniedrigte Blutglukosewerte ohne adrenerge Frühsymptome bei Insulinompatienten toleriert werden und erst die Neuroglukopenie zu manifesten Symptomen führt [9, 27, 43]. In Hinblick auf die neuroglukopenischen Symptome beschreiben verschiedene Autoren hingegen eine Tendenz zur Progredienz der Symptomstärke, sowie eine Verkürzung der symptomfreien Intervalle im Verlauf

der Insulinomerkkrankung [13, 22, 49]. So wurde z. B. Verwirrtheit als häufiges neurologisches Frühsymptom beobachtet, während Koma und Krämpfe bei vielen Patienten erst im späteren Krankheitsverlauf auftraten [49, 50].

Wendet man den Blick nun ab von den spezifischen Einzelsymptomen und betrachtet die klinische Erscheinung der Insulinome ganzheitlicher, so gilt der Dreiklang aus (a) Symptomen, welche mit einer Hypoglykämie vereinbar sind, (b) einer messbar erniedrigten Blutglukosekonzentration von < 50 mg/dl, sowie (c) einer Reversibilität der Symptome durch Zufuhr von Glukose als typisch für das Insulinom [5]. Diese sogenannte Whipple Trias gilt seit 1938 als pathognomonisches Krankheitsmerkmal eines Insulinoms. Als Blutzuckerschwelldwert werden heutzutage Werte zwischen 40 und 50 mg/dl angegeben [18, 22, 51] und es werden weitere Kriterien wie eine simultane Hyperinsulinämie, sowie das Fehlen von Insulinantikörpern als Voraussetzung für die Diagnose eines Insulinoms angewandt [11]. Dennoch hat sich der Urton von Crain, welcher die Whipple Trias als „*Conditio sine qua non*“ bezeichnete bis heute nicht geändert. Die Clinical Practice Guideline, welche 2009 in „The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism“ veröffentlicht wurde, determinierte die Whipple Trias weiterhin als diagnoseentscheidendes Kriterium [52]. In der Guideline wird betont, dass bei nicht Vorhandensein einer Whipple Trias der Patienten unnötiger Diagnostik, Kosten und Schaden ausgesetzt werde, ohne dass ein Benefit zu erwarten sei. Da die Whipple Trias weiterhin als fundamentales Krankheitsmerkmal der Insulinome erachtet wird, soll die Häufigkeit einer spontan nachgewiesenen Whipple Trias zum Zeitpunkt des fachärztlichen Anamnesegesprächs auch in der vorliegenden Arbeit untersucht werden.

Während Marks und Rose nur einen geringen Anteil an Patienten beschreiben, der eine Abhängigkeit zwischen Symptomen und Nahrungskarenz subjektiv wahrnimmt [45], betonen andere Autoren, dass es durch die Wahrnehmung des prophylaktischen Effektes einer regelmäßigen Nahrungsaufnahme und einer konsekutiven Umstellung der Ernährung (auf mehrere kleine Mahlzeiten im Tagesverlauf) häufig zu einer Gewichtszunahme komme [15, 19, 51]. Ein gesteigerter Appetit bzw. Heißhunger im Rahmen einer Hypoglykämie scheint als Ursache für eine Gewichtszunahme eine eher untergeordnete Rolle zu spielen, da die Inzidenz von Hunger in verschiedenen Studien bei nur knapp 15 % der Patienten lag [13, 24, 50]. Insgesamt wird die Häufigkeit einer Gewichtszunahme bei Insulinompatienten kontrovers beschrieben. So wurde in einer retrospektiven Analyse von 60 Patienten, die Häufigkeit einer Gewichtszunahme von Service mit nur 18 % angegeben [11]. Marks beschrieb eine Gewichtszunahme als sehr seltenes Krankheitsmerkmal, welches ebenso häufig sei, wie eine Gewichtsabnahme [45]. In anderen Publikationen wurde eine Zunahme des Gewichts hingegen als häufige Manifestation eines Insulinoms erfasst [22, 50, 51]. Gewichtszunahme zählt zu den Krankheitsmerkmalen, welche keiner spezifischen pathophysiologischen Gruppe zugeordnet werden können, sodass es von Dizon

et. al, gemeinsam mit weiteren unspezifischen Symptomen, in der Symptomgruppe „Other“ beschrieben wird [53]. Ob die Gewichtszunahme ein wesentliches Krankheitsmerkmal darstellt und ob sie insgesamt zu einem überdurchschnittlichen Body-Mass-Index (als Zeichen einer allgemein gesteigerten Fettleibigkeit) bei Insulinompatienten führt, wird in dieser Arbeit im Speziellen untersucht.

Während manche Autoren ein individuelles, repetitives Symptommuster ihrer Patienten beschreiben [12, 27], steht die interindividuelle Varianz des klinischen Phänotyps in Bezug auf die Anzahl, Art, Intensität und Kombination der Symptome wissenschaftlich außer Frage. Der Umfang und die Kategorisierung untersuchter Einzelsymptome variiert zwischen sehr umfangreichen Analysen und/oder präziser pathophysiologischer Einteilung der Symptome und Studien mit einer sehr reduzierten Symptomzahl ohne Berücksichtigung von Symptomgruppen.

Ein Problem bleiben weiterhin die zum Teil enormen Verzögerungen in der Insulinomdiagnostik. Der Zeitraum von Beginn der Symptomatik bis zur richtigen Diagnose variiert stark zwischen den einzelnen Patienten und reicht von wenigen Tagen bis zu mehreren Jahrzehnten. In einer Vielzahl von Studien wird die durchschnittliche Zeit bis zur Diagnosefindung zwischen 1,5 und 5 Jahren angegeben [11, 22, 46, 53]. Die Vermutung von Marks und Rose aus dem Jahre 1980, dass die Diagnosezeiten mit verbesserter Kenntnis über die Erkrankung deutlich verkürzt werden könne, bestätigte sich bis heute nicht. Dabei besteht ein hoher Leidensdruck aufgrund von langwierigen, die Lebensqualität beeinträchtigenden und potenziell progressiven Symptomen, sowie Fehldiagnosen und Fehltherapien. Die neuroglukopenischen Symptome werden häufig auf psychiatrische, neurologische, kardiologische Erkrankungen oder Alkoholabusus zurückgeführt [11, 54, 55]. Vor allem Patienten mit Krämpfen werden häufig mit Antikonvulsiva fehltherapiert, welche typischerweise keine Besserung der Symptome bewirken [11]. Andererseits können die inhibierenden Effekte von Phenytoin und Valproinsäure auf die Insulinsekretion und -sensitivität zu einer Hyperglykämie führen und dadurch ein Insulinom zusätzlich als Epilepsie maskieren [56, 57]. Einen in diesem Zusammenhang interessanten Aspekt veröffentlichten Daggett und Nabarro in einer Primäranalyse von 30 Insulinompatienten, dessen Diagnoseverlauf maßgeblich von der initialen Diagnose der Patienten abhängig war [49]. 18 Patienten wurden initial allgemeinmedizinisch betreut und konnten in einem Zeitraum von durchschnittlich 1,5 Jahren korrekt diagnostiziert werden. Bei weiteren 12 Patienten dieser Studie wurden neurologische Vordiagnosen eruiert. Diese Patienten litten im Durchschnitt 3,5 Jahre unter ihren neuroglukopenischen Symptomen, bis das Insulinom korrekt diagnostiziert wurde. Fehldiagnosen und -therapien verschleiern nicht nur die richtige Diagnose, sondern stellen eine zusätzliche psychische Belastung für die Patienten dar. Obwohl die Symptome normalerweise (durch Glukosezufuhr) reversibel sind, kann eine langanhaltende Hypoglykämie zu irreversiblen zerebralen Schäden führen [11, 52, 58]. Galbut und Markowitz veröffentlichten 1980 eine

Langzeitverlaufsstudie, die eine hohe Rate neuropsychiatrischer Komplikationen und schwerwiegender gastrointestinaler Spätkomplikationen, wie peptische Ulzera und gastrointestinale Blutungen, beschreibt [59]. Einige Autoren beschreiben auch für die neuroglukopenischen Symptome ein progressives Beschwerdebild mit schwerwiegenderen Spätsymptomen wie Krämpfen und Koma [22, 49]. Der Zusammenhang zwischen NIDDM und Insulinomen aufgrund von einer relativen peripheren Insulinresistenz durch Downregulation von Insulinrezeptoren wird diskutiert. Auch nach einer erfolgreichen Operation kann diese Resistenz persistieren und damit zur Manifestation eines NIDDM beitragen [10, 59].

Grundsätzlich kann die Diagnose eines Insulinoms vor allem dann zügig gelingen, wenn neben den Kernaspekten der Erkrankung, weitere klinische Hinweise aufmerksam in die Begutachtung des Patienten mit einfließen. Dabei gibt es eine Vielfalt an Aspekten, wie z. B. der Zusammenhang der Symptomatik mit der Glukoseaufnahme, die Abwesenheit von objektivierbaren neurologischen Pathologien in symptomfreien Episoden, sowie das Nichtansprechen auf eine medikamentöse Therapie (z. B. Antikonvulsiva) die Hinweise auf das Vorliegen eines Insulinoms geben können. Der Aspekt des intermittierenden Verlaufes, mit ansonsten gesund erscheinenden Patienten, ist für die Differenzierung zwischen Insulinomen und Hypoglykämien anderer Genese von maßgeblicher Bedeutung [52]. Nicht zuletzt kann auch die Befragung von Angehörigen z. B. bei Patienten mit Bewusstseins Einschränkungen oder einer Amnesie klinisch wichtige Informationen liefern [45, 53].

1.6 Differentialdiagnosen

Insulinome müssen, durch die Vielzahl an möglichen Symptomen, von einer Reihe anderer v. a. neurologischer und psychiatrischer, aber auch kardialer Erkrankungen und nicht zuletzt Hypoglykämien anderer Genese differentialdiagnostisch abgegrenzt werden. Klinisch ähnliche Erscheinungsformen zeigen Erkrankungen wie Epilepsie, Alkoholismus, Gehirntumore, Enzephalitis, Psychosen und psychosomatische Beschwerden, atypische Angina pectoris und Peptische Ulzera [24]. In Bezug auf Hypoglykämien anderer Genese muss prinzipiell zwischen endogenen und exogenen Faktoren unterschieden werden. Die häufigste Ursache von Hypoglykämien im Erwachsenenalter ist die exogene Zufuhr von Medikamenten (wie Insulin, Sulfonlharnstoffe, Quinolone, Disopyram, Pentamidin, Salicylate) sowie Alkohol. Risikofaktoren für eine akzidentielle Überdosierung einer antihyperglykämischen Therapie bei Diabetes mellitus-Patienten können das fortgeschrittene Alter des Patienten, eine eingeschränkte Nieren- und Leberfunktion oder Arzneimittelinteraktionen sein [28]. Eine bewusst provozierte Hypoglykämie durch Sulfonlharnstoffe oder Insulin wird hypoglykaemia facticia genannt. Sie kann als eine Form

des Mönchhausen-Syndroms zum Beispiel bei Diabetes mellitus-Patienten, sowie Personen mit freiem Zugang zu Medikamenten auftreten [60]. Extreme Muskelarbeit, Mangelernährung, Multimedikation, Schwangerschaft und vorangegangene gastrointestinale Operationen stellen unspezifische Risikofaktoren einer Spontanhypoglykämie dar [28].

Der endogene Hyperinsulinismus kann vielfältige endokrine oder metabolische Ursachen haben oder im Rahmen von Autoimmun-Syndromen auftreten. Enzymdefekte, die zu Hypoglykämien führen können, manifestieren sich meist im Kindesalter [61]. Verschiedene Karzinome (hepatozelluläres CA, Bronchial-CA, Pancreas-CA, Magen-CA etc.), sowie Karzinoide, mesenchymale und adrenokortikale Tumore neigen dazu IGF-2 zu bilden, welches an Insulinrezeptoren im Muskel- und Fettgewebe bindet und somit insulinartige Effekte provoziert [62, 63]. IGF-2 bindet außerdem an IGF- und Insulinrezeptoren in der Leber und verursacht dort eine verminderte Freisetzung von Glukose in den Blutkreislauf [10]. Hepatische und renale Erkrankungen, sowie Endokrinopathien (z. B. Hypophysenunterfunktion, adrenokortikale Unterfunktion) kommen ebenfalls als mögliche Ursache einer Hypoglykämie in Frage. Neben dem Insulinom gibt es weitere Beta-Zellerkrankungen, wie etwa die Nesidioblastose oder die diffuse Inselzellhyperplasie, welche im Erwachsenenalter jedoch selten sind [28].

1.7 Diagnostik

Die Abgrenzung eines Insulinoms zu den oben genannten Differentialdiagnosen erfolgt unter Beurteilung der klinischen Symptomatik, der allgemeinen körperlichen Verfassung des Patienten, sowie anhand von laborchemischen Untersuchungsergebnissen. Der Verdacht auf ein Insulinom kann durch einfache Labortests im Rahmen eines kombinierten oGTT/Hungertests bestätigt werden [64, 65]. Bei Patienten mit einer nachgewiesenen hyperinsulinämischen Hypoglykämie und einem negativen Screening für orale Antidiabetika und Insulin-Antikörpern, sollte eine weitere Diagnostik zur Lokalisierung des Insulinoms durchgeführt werden [52]. Zur Lokisationsdiagnostik stehen verschiedene invasive, sowie nicht invasive apparative Verfahren zur Verfügung.

1.7.1 Labordiagnostik

Die Schwelle für das Auftreten von Hypoglykämiesymptomen ist von verschiedenen Faktoren abhängig und individuell sehr unterschiedlich, sodass es einen festen Blutzuckergrenzwert, der die Hypoglykämie definiert, nicht gibt. Grundsätzlich gilt ein Blutzuckerwert unter 50 mg/dl als

Indikator für eine pathologische Glukosehomöostase. Vor allem junge Frauen können jedoch niedrige Glukosewerte ($< 40 \text{ mg/dl}$ in den ersten 24 h) während der Nüchternperiode entwickeln, ohne dass ein pathologisches Korrelat oder Symptome vorliegen. So sind im Einzelfall auch bei gesunden und asymptomatischen Probanden deutlich erniedrigte Blutzuckerwerte nach oraler Glukosebelastung möglich [66]. Blutglukosewerte über 120 mg/dl sind untypisch für Insulinompatienten.

Der Nachweis einer Whipple Trias, dessen Kriterien bei der Bestätigung eines Insulinomverdachts weiterhin wegweisend sind, gelingt für gewöhnlich durch eine kontrollierte, künstlich erzeugte Hypoglykämie des hospitalisierten Patienten. Ein solcher Hungertest wird über 72 Stunden (bzw. 48 h) durchgeführt und ist der Goldstandard in der Diagnostik eines Insulinoms [11, 23, 52]. Der Test wird sinnvollerweise mit einer oralen Glukosebelastung morgens begonnen und zum sicheren Ausschluss eines Insulinoms maximal über 72 Stunden durchgeführt. Bei über 90 % der Patienten wird der Test jedoch bereits innerhalb von 24 Stunden beendet bzw. abgebrochen. Bei immerhin 60 % - 75% der Patienten liegt bereits innerhalb der ersten 6 - 8 Stunden nach einer Glukosebelastung ein positives Ergebnis vor. Dieses Vorgehen verhindert recht zuverlässig die überraschende und unvorbereitete Hypoglykämiesymptomatik während eines nächtlichen Fastens. Laborchemisch entscheidend für den Nachweis eines Insulinoms ist der inadäquat supprimierte Plasma-Insulinspiegel bei niedrigen Blutzuckerwerten. Werden bei einem symptomatischen Patienten Plasmakonzentrationen von Glukose unter 40 mg/dl ($2,0 \text{ mmol/l}$), Insulin über $3,0 \text{ µU/ml}$ (18 pmol/l), C-Peptide über $0,6 \text{ ng/ml}$ ($0,2 \text{ nmol/l}$) und Proinsulin über $5,0 \text{ pmol/l}$ gemessen, spricht dieses für einen endogenen Hyperinsulinismus [12, 52]. Diese diagnostischen Kriterien werden bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten schon innerhalb von 48 Stunden erfüllt [12, 23]. Essenziell für eine gute Sensitivität und Spezifität des Hungertests ist die präzise und korrekte Interpretation der Einzelwerte. In der Mayo Klinik erwiesen sich C-Peptid, Proinsulin und β -Hydroxybutyrat ($\leq 2,7 \text{ mmol/l}$) als Marker mit einer exzellenten Sensitivität. In Bezug auf Insulin, β -Hydroxybutyrat und einen Plasmaglukoseanstieg nach i.v. - Gabe von Glukagon $\geq 25 \text{ mg/dl}$ lag sowohl die Sensitivität als auch die Spezifität bei über 90 % [19]. Auf der Grundlage einer gesicherten biochemisch-endokrinologischen Diagnose wird vermieden, dass lediglich ein Verdacht auf ein Insulinom einer chirurgischen Intervention zugeführt wird. Obwohl sowohl die Spezifität, also auch Sensitivität des Hungertests hoch ist, sollte ein negatives Testergebnis immer mit Blick auf die klinische Symptomatik beurteilt werden, da auch falsch-negative Testergebnisse prinzipiell möglich sind [52, 67].

1.7.2 Apparative Diagnostik

Im Anschluss an eine laborchemische Sicherung der Diagnose erfolgt, im Rahmen der OP-Planung, eine bildgebende Diagnostik zur Lokalisation des Tumors. Die präoperative Lokalisationsdiagnostik ist vor allem bei den jüngeren Verfahren der minimal-invasiven Chirurgie zwingend notwendig.

Insgesamt stehen eine Vielzahl an invasiven und nicht-invasiven Methoden zur Lokalisationsdiagnostik zur Verfügung. In der Hand eines erfahrenen Untersuchers wird die Endosonographie (EUS) von vielen Autoren als das sensitivste Detektionsverfahren angesehen, vor allem dann, wenn sich der Tumor im Bereich des Pankreaskopfes oder –körpers befindet [68, 69]. Ein geringer Tumordurchmesser, sowie eine Lokalisation des Insulinoms im Pankreasschwanz können mit einer geringeren Sensitivität im EUS einhergehen [70]. Insgesamt stellt die Methode ein sicheres und kostengünstiges Verfahren dar, sodass diese immer primär erfolgen sollte. Mit der Einführung neuer Sequenzprotokolle konnte die Sensitivität und Spezifität der Magnetresonanztomografie und Mehrphasen-Spiral-Computertomografie gesteigert werden, sodass diese, ergänzend zur EUS, bei einigen Patienten geeignete Methoden der nicht-invasiven präoperativen Lokalisationsdiagnostik darstellen können [71, 72]. Die Sensitivität von einer EUS in Kombination mit einem Mehrphasen-Spiral-CT liegt laut einiger Autoren bei bis zu 100 % [18, 19, 73]. Im Gegensatz dazu bietet eine Computertomographie alleine (durch ihre geringe Sensitivität) prinzipiell keinen Mehrwert zu der intraoperativen manuellen Palpation, welche eine höchst zuverlässige Methode zur Detektion der Insulinome darstellt [74]. Vor dem Hintergrund des nicht-invasiven Charakters und der einfachen Durchführbarkeit, sollte eine Abdomensonographie, laut deutscher Gesellschaft für Endokrinologie, trotz ihrer geringen diagnostischen Sensitivität, präoperativ immer durchgeführt werden. Eine Angiographie kombiniert mit einer Calcium-Stimulation und einem transhepatischen Portalvenensampling (THPVS) finden heutzutage Anwendung, wenn entweder keine eindeutige Lokalisation durch die oben genannten Methoden möglich ist [69, 75] oder - in außerordentlichen Situationen - zur Abgrenzung gegen eine Nesidioblastose/Inselzellhyperplasie [76], sowie bei Verdacht auf das extrem seltene extrapankreatische Insulinom [77]. Die Somatostatin-Rezeptorszintigraphie (Octreoscan) ist, selbst bei Durchführung als Single-photon emission computed tomography (SPECT-Technik), in nur ca. 50 % positiv, da nur einige Insulinome die entsprechenden Somatostatinrezeptorsubtypen exprimieren [78]. Weitere Methoden, welche potenziell zur Lokalisationsdiagnostik zur Verfügung stehen, jedoch weniger häufig Anwendung finden, sind die 18-Fluor-L-Dihydroxyphenylalanin-Positronen-Emissions-Tomographie, die Image-Fusion aus CT/MRT und die Szintigraphie.

Die Notwendigkeit einer präoperativen Lokalisationsdiagnostik wird immer wieder kontrovers diskutiert [74]. Während einige Autoren die präoperativen Anstrengungen zur Lokalisation der

Insulinome als überflüssig erachten [77, 79], betonen andere endokrinologische Chirurgen den essenziellen Nutzen dieser Methoden für ein zufriedenstellendes Operationsergebnis [12, 80]. Bei diesen Erwägungen erscheint es prinzipiell sinnvoll zwischen Erst- und Folgeeingriffen zu distinguieren, da die präoperative Bildgebung im Fall von Rezidivoperationen (Malignome, MEN-1, Nesidioblastose) ein wichtiges Instrument in der Therapieplanung darstellt.

1.8 Therapieformen und Verlauf

1.8.1 Operative Therapie

Bei allen Insulinomen ohne Hinweis auf Metastasierung sollte, unabhängig von der Schwere der Symptomatik, eine operative Entfernung und damit eine definitive Heilung von solitären benignen Läsionen angestrebt werden [11, 12, 77, 81].

Intraoperativ muss das gesamte Abdomen, insbesondere die Leber und die regionalen Lymphknoten, exploriert werden, um extrapankreatische Tumore oder Metastasen auszuschließen. Anschließend sollte eine intraoperative Sonografie (IOUS) und eine bimanuelle Palpation des Pankreas erfolgen, um die Lokalisation des Insulinoms und ein multizentrisches Wachstum zu überprüfen (Sensitivität 83 % – 98 %) [12, 55, 81]. Lebermetastasen, welche im Rahmen von malignen Insulinomen auftreten, können ebenfalls mittels IOUS gut lokalisieren werden [18, 82]. Je nach Größe, Lage und eventueller Multizentrität erfolgt eine Enukleation des Tumors oder eine erweiterte bis subtotale Pankreatektomie [11, 12], entweder als klassische Linksresektion bei Tumorlage im Schwanzbereich, als duodenum-erhaltende Pankreaskopfresektion nach Traverso bei Tumorlage im Pankreaskopfbereich oder als en-bloc-Konsolen-Resektion mit Erhalt von Pankreaskopf- und –schwanz bei Tumorlage mitten im Pankreaskopfbereich [77]. Zum Erhalt der Pankreasrestfunktion sollten nicht mehr als 85 % entfernt werden. Durch die Fortschritte der minimal invasiven Operationstechniken und mittels laparoskopischer Sonographie und Palpation via handport gelingt heutzutage in vielen Fällen eine laparoskopische Enukleation oder Resektion der Insulinome [17, 55].

1.8.2 Konservative Therapie

Indikationen für eine meist weniger effektive, konservative Therapie sind absolute Kontraindikationen für eine Operation, eine Inoperabilität des Tumors und ein Versagen der anderen Therapieformen. Diätetische Maßnahmen, im Sinne von mehreren kleinen

kohlenhydratreichen Mahlzeiten im Tagesverlauf, können zusammen mit einer medikamentösen Therapie die Hypoglykämiesymptomatik bei einigen Insulinompatienten kontrollieren [17, 83]. Das Benzothiadiazinderivat Diazoxid ist dabei das Mittel der ersten Wahl und zeigt gute Ergebnisse zur Vermeidung hypoglykämischer Episoden [84, 85]. Durch eine alpha-adrenerge Stimulation hemmt Diazoxid die Insulinsekretion der Beta-Zellen und fördert durch eine cAMP-Inhibition die Gylkogenolyse [55, 83]. Dennoch treten zum Teil gravierende Nebenwirkungen, wie Ödeme (mit weiterer Gewichtszunahme), Nierenfunktionseinschränkungen, Palpitationen, Hirsutismus, gastrointestinale Beschwerden, sowie Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten häufig unter einer Diazoxidtherapie auf und erfordern eine strenge Therapieüberwachung oder (seltener) den Abbruch der medikamentösen Therapie [22, 85]. Zur kurzfristigen, präoperativen Symptomkontrolle kann Diazoxid sinnvoll sein [85]. Alternativ zu Diazoxid stehen bei Patienten mit nachgewiesenen SST2-Rezeptoren die langwirksamen Somatostatin-Analoga Octreotid und Lantreotid zur Verfügung, welche mit einer hohen Affinität an den SST2-Rezeptor binden und dadurch bei 40 % – 60 % der Patientin zu einer Symptomerleichterung führen [51]. Durch die Hemmung der Sekretion gegenregulatorischer Hormone (insb. Glukagon) kann die Hypoglykämiesymptomatik bei Tumoren ohne SSTR-2-Expression hingegen zusätzlich verschärft werden, sodass die Präparate bei diesen Patienten kontraindiziert sind [55, 86]. Ein Verlust oder eine Downregulation der Somatostatinrezeptoren führt bei einigen Patienten, nach einem initialen Ansprechen, sekundär zu einem Wirkverlust der Somatostatin-Analoga. Verapamil, Diphenylhydantoin und Glucocorticoide zeigen ebenfalls, vorübergehend Erfolge bei der Kontrolle der Hypoglykämie [12, 69].

1.8.3 Verlauf und Prognose

Die Heilungsrate benigner solitärer Insulinome durch eine Operation liegt bei nahezu 100 % [11, 12]. C.S. Grant, Chirurg der Mayo Clinic, beschreibt einen typischerweise sehr schnellen postoperativen Anstieg der Blutglukosekonzentrationen auf Werte zwischen 120 – 140 mg/dl, sodass in den ersten Tagen nach einer Operation (temporär) eine geringe Insulinsubstitution notwendig sein kann [12]. Eine Substitution von Insulin sollte in der postoperativen Situation nur bei stark erhöhten Blutglukosewerten durchgeführt werden, da diese der Wiederaufnahme der Beta-Zellenfunktion entgegenwirkt [77]. Bei ausgedehnten Pankreasresektionen (z. B. bei Multizentrizität) kann postoperativ ein insulinpflichtiger Diabetes mellitus entstehen. Die Lebenserwartung ist bei benignen Insulinomen nicht eingeschränkt. Rezidive treten vorwiegend bei multiplen (MEN-1 Syndrom), diffusen (Nesidioblastose) oder malignen Tumoren auf [21, 77]. Eine erneute operative Intervention kann im Falle von persistierenden oder rekurrenden Hypoglykämien erforderlich sein.

1.9 Ziele der Arbeit

Das Insulinom ist eine wichtige Differentialdiagnose einer Nüchternhypoglykämie und kann durch einfache invasive und nicht-invasive Methoden diagnostiziert und operativ geheilt werden.

Trotzdem kommt es auch heutzutage noch häufig zu Fehldiagnosen (psychische, neurologische, gastroenterologische oder kardiologische Erkrankungen, Alkoholismus etc.) und langfristiger Fehltherapie (z. B. psychiatrische Betreuung, Antikonvulsivatherapie) bei Insulinompatienten.

Trotz des hohen Leidensdrucks, aufgrund gravierender Symptome, beträgt die Dauer bis zur korrekten Diagnose dadurch häufig mehrere Monate bis Jahre [11, 22, 24, 53, 87].

Aufgrund der niedrigen Inzidenz (1 – 4 : 1 Mio./ Jahr) von Insulinomen gibt es nur wenige internationale Publikationen, welche eine umfassende, statistische Analyse der Symptome von Insulinomen anstreben. Repräsentative Studien mit einer Datenerfassung an nur einer Institution umfassen meist kleinere Kollektive [11, 22, 49, 53]. Lediglich im Rahmen von Sekundäranalysen wurden bisher Daten von insgesamt größeren Patientenkollektiven untersucht [24, 88]. Keine dieser Publikationen befasst sich jedoch primär und ausschließlich mit der Analyse, Klassifizierung und Interpretation der Symptome eines Insulinoms.

Das Ziel der Arbeit ist die präzise Analyse der Symptome eines repräsentativen, monozentrischen Patientenkollektivs. Dazu wurde in einem Kollektiv von 135 Insulinompatienten die Häufigkeit aller anamnestisch erhobenen Symptome retrospektiv erfasst. Die statistische Analyse beschäftigt sich dabei ausschließlich und umfassend mit der klinischen Symptomatologie von Insulinomen. Weitere gut bekannte Krankheitsmodalitäten, wie das zeitliche Auftreten der Symptome, Trigger etc. wurden in dieser Arbeit nicht untersucht. Es wurden alle in den Krankenakten beschriebenen (also auch weniger häufige und weniger bekannte) Symptome in der Analyse berücksichtigt, um eine umfassende und lückenlose Darstellung der Insulinomsymptomatik zu liefern. Neben dieser detaillierten Einzelsymptomanalyse erfolgte eine Gesamtanalyse von Symptomgruppen nach pathophysiologischen und klinischen Kriterien, sowie nach Alter und Geschlecht.

Im Speziellen sollen folgende Fragen beantwortet werden:

- 1. Welche Symptome können im Rahmen einer Insulinomkrankung entstehen und wie häufig sind sie?*
- 2. Kann die klinische Symptomatologie krankheitsspezifischen Pathomechanismen zugeordnet werden und welchen Stellenwert nehmen unspezifische Symptome/Befunde ein?*
- 3. Gibt es Patientengruppen-spezifische Symptommuster?*
- 4. Welchen Stellenwert nimmt eine spontan, also ohne provoziertes Fasten, eruierbare Whipple Trias ein?*

Um die Ergebnisse niederschwellig anwendbar zu machen, wurde ein symptombezogener Algorithmus für das diagnostische Vorgehen bei Insulinompatienten entwickelt (vgl. Anhang).

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Die Dissertation analysiert die Symptomatologie von 135 Insulinompatienten, welche im Zeitraum von 1975 bis 2010 behandelt wurden. Die Auswahl der Patienten und die Datenerfassung erfolgte retrospektiv anhand von Krankenakten. Von 1975 bis 2002 wurden die Patienten in der Abteilung für Stoffwechsel und Ernährung der Medizinischen Klinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf behandelt. Ab 2002 handelt es sich um Patienten des Insulinom- und GEP-Zentrums Neuss-Düsseldorf im Lukas-Krankenhaus Neuss, Chirurgische Klinik I. Die Anamnesegespräche und die weitere Behandlung aller Patienten erfolgten dabei durch Professor A. Starke oder durch Ärzte unter Leitung von Professor A. Starke.

Die Analyse umfasst die Symptomatologie histologisch gesicherter, benigner und maligner, Inselzelltumore (Insulinome). Alle, bis auf einen, Patienten litten unter einem solitären (sporadischen) Insulinom. Da in der Literatur weder für MEN-1-assoziierte, noch für maligne Insulinome spezifischen Symptommuster beschrieben werden [29, 46], wurde auf eine separate Analyse dieser beiden Patientengruppen verzichtet.

Insgesamt erfolgten keine Selektion und kein Ausschluss von Patienten aufgrund von spezifischen krankheits- oder personenbezogenen Kriterien.

2.2 Statistik

Die statistische Auswertung, das Erstellen von Tabellen und die graphische Darstellung der Ergebnisse erfolgten mittels Prism Graphs (Version 8.0). Zum Vergleich von nicht-parametrischen, metrischen Variablen von unabhängigen Stichproben wurde der Mann-Whitney-U-Test und bei Normalverteilung der ungepaarte T-test angewandt. Zur statistischen Auswertung von zwei kategorialen Variablen wurden Kontingenztabellen angefertigt und der exakte Fisher-Yates-Test durchgeführt. Die Abhängigkeit zwischen zwei Merkmalen wurde durch einfache lineare Regression berechnet. Für ordinal-skalierte Merkmale wurde ein (monotoner) Zusammenhang über den Spearmanschen Rangkorrelationskoeffizient, bei kardinalskaliertem (metrischem) Skalenniveau eine lineare Beziehung mittels Korrelationskoeffizient nach Pearson geschätzt. Es

wurde ein Signifikanzniveau (α) von 5 % ($p \leq 0,05$) verwendet. Bei Normalverteilung wurde der Mittelwert mit Standardabweichung, ansonsten der Median mit Range angegeben.

2.3 Diagnosezeit

Die Zeit zwischen dem ersten Auftreten der Symptome bis zur histologischen Sicherung der Diagnose des Insulinoms wurde als Diagnosezeitraum definiert. Die angegebene Jahreszahl bezieht sich auf das Operationsdatum. Bezüglich der Diagnosezeit konnten die Daten von 126 Patienten ausgewertet werden.

2.4 Alter und Geschlecht

Die Auswertung der Symptome erfolgte zunächst für das gesamte Patientenkollektiv. Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede wurden sekundär analysiert. Das mediane Alter der Patienten lag bei 48 Jahren, sodass die Patienten in die Altersgruppen < 50 Jahre und ≥ 50 Jahre eingeteilt wurden. Die Gruppe der Personen unter 50 Jahren umfasste 71 Personen ($w = 44$, $m = 27$). 64 Erkrankte waren 50 Jahre oder älter ($w = 37$, $m = 17$). Daten zu Alter und Geschlecht standen bei allen Patienten zur Verfügung.

2.5 Body Mass Index (BMI)

Eine Klassifikation des Gewichtes der Patienten erfolgte mittels Body Mass Index (BMI). Bei 128 Patienten waren Daten zu Körpergröße und Gewicht dokumentiert, sodass sich die Auswertungen des BMI auf diese Patientenzahl beziehen. Die Auswertung des Body Mass Index erfolgte anhand der BMI Klassifikation der World Health Organisation (vgl. Tab. 2).

Tab. 2: Klassifikation des Body-Mass-Index nach WHO Kriterien [89]

Gewichtsklasse	BMI [kg/m ²]
Untergewicht	< 18,5
Normalgewicht	18,5 - 24,9
Präadipositas	25 - 29,9
Adipositas Grad I	30 - 34,9
Adipositas Grad II	35 - 39,9
Adipositas Grad III	40

2.6 Symptome

2.6.1 Einzelsymptome

Es wurden alle in den Anamnesebögen dokumentierten Symptome in der Analyse berücksichtigt. Insgesamt 31 verschiedene Symptome wurden dann in die Gruppen der spezifischen und unspezifischen Krankheitsmerkmale unterteilt (vgl. Tab. 3). Spezifische Krankheitsmerkmale umfassen adrenerge (N = 5) und neuroglukopenische (N = 17) Symptome. Die adrenerge Gruppe fasst dabei alle auf eine sympathoadrenerge Gegenregulation zurückzuführenden Symptome zusammen. Die neuroglukopenischen Gruppe besteht aus Symptomen, die durch einen zerebralen Glukosemangel hervorgerufen wurden. Ein Koma, welches definitionsgemäß einer prolongierten Form der Bewusstlosigkeit entspricht, wurde in dem Symptom Bewusstlosigkeit impliziert, da eine ausreichende Trennschärfe zwischen den beiden Begriffen nicht gewährleistet schien. Als eigenständiges Symptom wurde hingegen eine Synkope erfasst, welches „eine, in der Regel sehr kurze, nach maximal wenigen Minuten, spontan regressive Bewusstlosigkeit mit vollständiger Erholung“ darstellt [90].

Alle Defizite, die auf einer verminderten Muskelkraft, sowie einem vollständigen Verlust der Muskelkraft einzelner Muskelgruppen (Monoparese bzw. Plegie) bis hin zu Defiziten einer ganzen Extremität oder Körperhälfte (Para-, Hemiparese bzw. Plegie) beruhten, wurden in der vorliegenden Arbeit zu dem Symptom Lähmung zusammengefasst. Dies erfolgte vornehmlich aus

zwei Gründen. Erstens wurde in den Anamnesebögen nicht immer spezifisch zwischen den einzelnen Formen der Muskelschwäche bzw. –verlustes unterschieden und zweitens schien eine weitere Differenzierung bei der insgesamt recht niedrigen Inzidenz der Symptome nicht weiter zielführend.

Alle Symptome, die weder der adrenergen noch der neuroglukopenischen Gruppe eindeutig zugeordnet werden konnten (N = 9), wurden als unspezifische Krankheitssymptome klassifiziert. Unter diese Gruppe fallen Symptome, denen sowohl adrenerge als auch neuroglukopenische Mechanismen zugrunde liegen können (z. B. Kopfschmerzen) oder Symptome, denen kein eindeutiger Pathomechanismus zugeordnet werden konnte (z. B. Schwäche, Müdigkeit).

Die Gruppe der unspezifischen Symptome erfasst neben Symptomen auch klinische Befunde, wie Gewichtszunahme und –abnahme. Eine Veränderung des Körpergewichts wird häufig als ein krankheitstypisches Merkmal der Insulinome genannt, sodass, neben den Berechnungen zu den Body-Mass-Indexen der Patienten, eine detaillierte Analyse der Symptome Gewichtszunahme und Heißhunger erfolgte.

Das Symptom Verlangsamung beschreibt keine spezifische (kognitive, motorische), sondern eine globale Verlangsamung und wurde somit ebenfalls den unspezifischen Symptomen zugeordnet.

Wesensveränderung stellt eine Symptomgruppe dar, welche sich aus den Symptomen Aggressivität, inadäquate Reaktion, Wahn und Depression zusammensetzt (vgl. Tab. 4). Auch hier ist eine klare Zuordnung, zu einer spezifischen Symptomgruppe nicht möglich. Während Aggressivität in der Akutsituation sowohl adrenergen, neuroglukopenischen, als auch unspezifischen Pathomechanismen zugrunde liegen kann, deutet eine Depression und Wahn eher auf ein (chronisches) neuroglukopenisches Geschehen hin. Andererseits kann bei vielen chronischen Erkrankungen eine erhöhte Prävalenz von Depressionen beobachtet werden. Bei den Insulinompatienten stellen die als z. T. sehr bedrohlich empfundenen Symptome und (langfristige) Diagnoseverzögerungen unspezifische Risikofaktoren für die Entwicklung einer Depression und anderer psychiatrischer Erkrankungen dar.

Zu den Bewegungsstörungen wurden neben ataktischen Störungen, also Beeinträchtigungen der Bewegungskoordination, auch seltenere extrapyramidale Hyperkinesien, wie Athetose und Ballismus, berücksichtigt. Eine weitere Unterteilung in Gang-, Stand-, Rumpfataxie (usw.) erfolgte nicht (vgl. Tab. 4).

Insgesamt lag der Fokus stets auf der quantitativen Erfassung der Insulinomsymptome, sodass Modalitäten, wie z. B. das tageszeitliche Auftreten und eine Abhängigkeit der Symptome von einer Kohlenhydrataufnahme statistisch nicht untersucht wurden.

Tab. 3: Liste aller berücksichtigten Symptome

Spezifische Symptome		Unspezifische Symptome
<i>Adrenerg</i>	<i>Neuroglukopenisch</i>	
Schwitzen	Konzentrationsstörung	Verlangsamung
Zittern	Schwindel	Schwäche
Tachykardie	Verwirrtheit	Müdigkeit
Palpitationen	Absencen	Heißhunger
Nervosität	Benommenheit	Gewichtszunahme
	Somnolenz	Gewichtsabnahme
	Bewusstlosigkeit	Kopfschmerzen
	Synkope	Wesensveränderung
	Dysästhesie	Unwohlsein
	Sehstörung	
	Hörstörung	
	Dysarthrie	
	Krämpfe	
	Amnesie	
	Bewegungsstörung	
	Gleichgewichtsstörung	
	Lähmung	

Die in Tabelle 3 veranschaulichte Nomenklatur wurde in der Einzelsymptomanalyse des Gesamtkollektivs, sowie in den Patientengruppen-bezogenen Berechnungen primär verwendet. Die differenzierte Betrachtung aller Einzelsymptome (vgl. Tab. 3 & 4) ergab eine Gesamtzahl von 37 unterschiedlichen Symptomen, welche im Abschnitt 3.6 separat quantifiziert werden.

Tab. 4: Besonderheiten der Nomenklatur

Anamnestisch beschriebenes Symptom	Zusammenfassende Bezeichnung
Hypästhesie	Dysästhesie
Parästhesie	
Ataxie	Bewegungsstörung
Athetose	
Ballismus	
Aggressivität	Wesensveränderung
inadäquate Reaktion	
Wahn	
Depression	

2.6.2 Symptomgruppen

Primär wurden alle oben genannten Einzelsymptome erfasst und statistisch ausgewertet. Nach der Quantifizierung der einzelnen Symptome, wurden die Symptome Somnolenz, Benommenheit, Verwirrtheit, Konzentrationsstörung, Absencen, Synkope und Bewusstlosigkeit zu der Gruppe der Bewusstseinsstörungen zusammengefasst. Die Bewusstseinsstörungen wurden wiederum in quantitative Bewusstseinsstörungen (Störungen der Vigilanz), messbar mit der Glasgow-Coma-Scale und qualitative Bewusstseinsstörungen (Störungen der Wahrnehmungs-, Merk- oder Denkfähigkeit) unterteilt. Die Gruppe der Vigilanzstörungen umfasst die Symptome Benommenheit, Somnolenz, Synkope und Bewusstlosigkeit. Die Gruppe der Wahrnehmungs-, Merk- oder Denkfähigkeitsstörungen beinhaltet die Symptome Absencen, Konzentrationsstörung, Verwirrtheit.

Die Symptome Schwäche, Müdigkeit und Verlangsamung wurden nach der Quantifizierung der einzelnen Symptome unter dem Begriff Fatigue zusammengefasst. Diese Symptomgruppe repräsentiert als Erschöpfungssymptomatik einen Zustand, der durch erschöpfte Kraftreserven und

ein erhöhtes Ruhebedürfnis geprägt ist, ohne dass zuvor eine (adäquate) körperliche Anstrengung voranging.

Eine Bewusstseinsstörung (quantitativ/qualitativ) und Fatigue lagen vor, wenn mindestens ein Symptom der Gruppe bei dem Patienten anamnestisch erfasst wurde.

Das Ziel dieser übergeordneten Symptomgruppen ist eine insgesamt vereinfachte Darstellung des klinischen Phänotyps der Insulinome. In frühen, vorwiegend nicht fachspezifischen, differentialdiagnostischen Überlegungen könnte eine solche Abstraktion eine zusätzliche Hilfe bei der Diagnosefindung darstellen.

3 Ergebnisse

3.1 Charakteristika des Patientenkollektivs

Insgesamt wurden die Daten von 135 Insulinompatienten ausgewertet. Das Patientenkollektiv bestand aus 91 Frauen (67 %) und 44 Männern (33 %). Dies entspricht einer Geschlechtsverteilung von zirka 2:1. Von den 135 Patienten litten insgesamt 114 Personen an einem benignen (91 %) und 12 Personen an einem malignen Insulinom (9 %). Das Durchschnittsalter betrug zum Diagnosezeitpunkt $49,2 \pm 16,6$ Jahre. Die Alterspanne reichte von 13 bis 91 Jahre. Die Erkrankung manifestierte sich gehäuft im Alter zwischen 35 und 65 Jahren, mit einem Inzidenzgipfel zwischen 35 und 45 Jahren. Die Frauen waren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung durchschnittlich 4 Jahre älter als die Männer. Bei den Frauen zeigte sich zudem ein breiterer Altersrange (w: 13 - 91 Jahre vs. m: 16 - 81 Jahre).

Der Body-Mass-Index der Patienten umfasste Werte zwischen 16 kg/m^2 und 38 kg/m^2 und lag im Mittel im präadipösen Bereich. Die große Mehrzahl der Insulinome waren benigne, solitäre Tumore. Der Anteil der malignen Insulinome war bei den Männern etwas höher als bei den Frauen (11 % vs. 8 %). Ein MEN-1 Syndrom wurde bei nur einer Patientin mit multiplen Insulinomen diagnostiziert (vgl. Tab. 5).

Tab. 5: Epidemiologische Daten, Diagnosezeit und Anzahl der Symptome

		GESAMT	FRAUEN	MÄNNER	p-Wert
Geschlecht, n (%)		135 (100)	91 (67,4)	44 (32,6)	
Alter	Mittelwert (SD)	49,2 (16,6)	50,8 (17,2)	46,0 (15,0)	0,12
BMI	Median [Min, Max]	26 [16; 38]	25 [17; 38]	26 [16; 37]	0,26
Dignität, n (%)					
benigne		123 (91,1)	84 (92,3)	39 (88,6)	0,22
maligne		12 (8,9)	7 (7,7)	5 (11,4)	
MEN-1, n (%)		1 (0,7)	1 (1,1)	0	0,49
Diagnosezeit § [Monate]	Median [Min, Max]	24 [0; 240]	24 [0; 240]	24 [1; 240]	0,46
Anzahl der Symptome	Median [Min, Max]	5 [1; 17]	5 [1; 13]	5 [1; 16]	
Spezifische Symptome					
adrenerg	Median [Min, Max]	1 [0; 3]	1 [0; 3]	0 [0; 3]	0,07
neuroglukopenisch	Median [Min, Max]	3 [0; 9]	3 [0;9]	3 [1; 9]	0,31
Unspezifische Symptome		1 [0; 5]	2 [0; 5]	1 [0; 5]	0,32

§ Daten zu Diagnosezeiten lagen bei 125 Patienten vor

3.2 Diagnosezeit

Die Zeit von Symptombeginn bis zur Diagnose eines Insulinoms zeigte eine große Spannbreite und reichte von unter einem Monat bis zu 20 Jahren (Median, 24 Monate). 44 % der Patienten (N = 55) wurden innerhalb eines Jahres diagnostiziert. Innerhalb von 5 Jahren konnte die Diagnose bei 81 % (N = 102) der Patienten gestellt werden. Bei sieben Patienten lag die Diagnosezeit bei ≥ 10 Jahren und bei 3 Patienten sogar bei über 20 Jahren. Die malignen Insulinome wurden insgesamt deutlich schneller diagnostiziert (Median, 3 Monate), sodass bei 80 % dieser Patienten die Diagnose innerhalb eines Jahres gestellt werden konnte. Bei nur einem Patienten kam es zu einer äußerst

langen Latenz von 240 Monaten bis zur Diagnosestellung. Eine Verkürzung der Diagnosezeiten konnte in dem Zeitraum von 1975 – 2010 nicht beobachtet werden. (vgl. Abb.1)

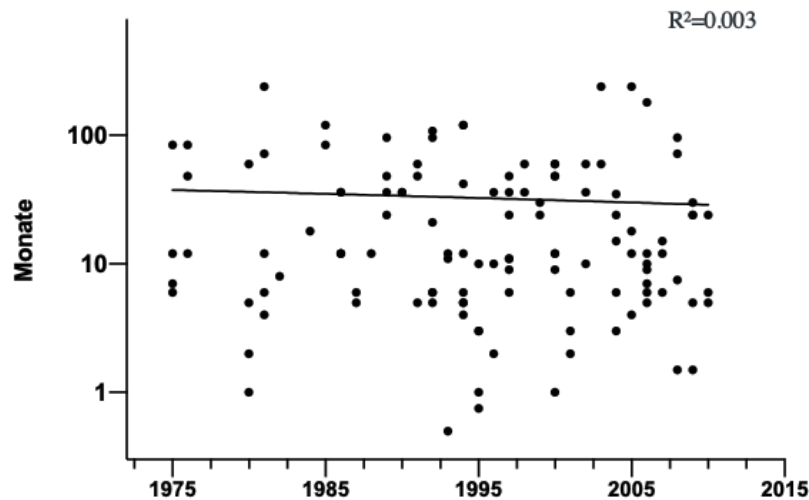


Abb. 1: Entwicklung der Diagnosezeiten der Insulinome von 1975 – 2010

3.3 Anzahl der Symptome

Das Krankheitsbild der Insulinome war in allen Altersgruppen durch unterschiedliche neuroglukopenische, adrenerge und unspezifische Symptome geprägt. Insgesamt litten die Patienten unter durchschnittlich $5,6 \pm 2,7$ Symptomen. 90 % der Patienten nannten mehr als zwei Einzelsymptome. Zwei bis fünf Symptome wurden von 68 Patienten (50 %), sechs bis zehn Symptome von 57 Patienten (42 %) beschrieben. Über zehn Symptome manifestierten sich bei 5 Patienten (4 %). Ein Patient zeigte die maximale Anzahl von 16 Symptomen. Das Auftreten von nur einem Symptom war sehr selten (2 %, N = 3). Während die durchschnittliche Anzahl der Symptome bei Männern und Frauen insgesamt identisch war, deutete sich eine Abnahme der Symptomzahl bei den Frauen im Altersverlauf an. Bei den Männern blieb die Symptomzahl hingegen in allen Altersgruppen konstant (vgl. Abb. 2). Die Patienten unter 50 Jahre litten unter durchschnittlich sechs, Patienten ≥ 50 Jahre unter durchschnittlich fünf Symptomen (Min - Max, 2 - 16 vs. 1 - 14).

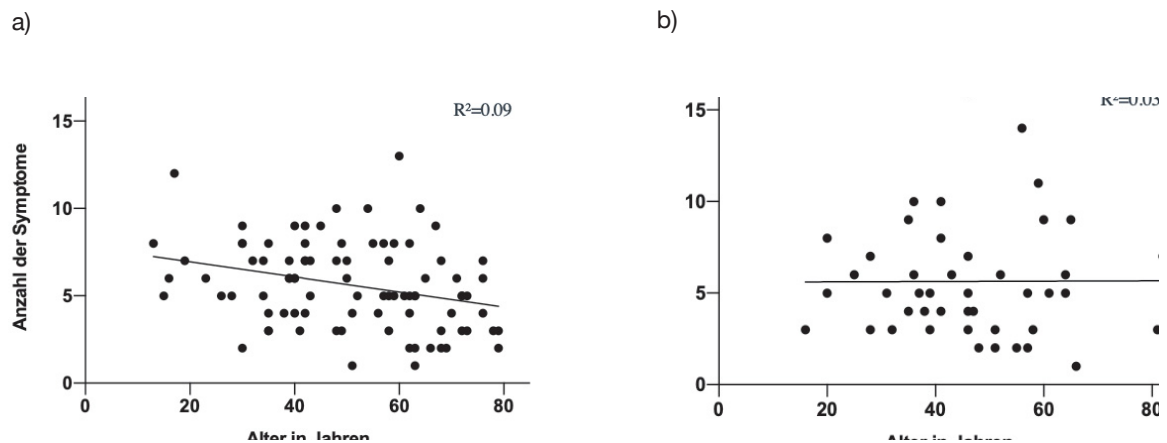


Abb. 2: Durchschnittliche Anzahl der Symptome a) der Frauen und b) der Männer im Altersverlauf

Bei der isolierten Betrachtung nur spezifischer Symptome, nannten die Patienten bis zu zwölf unterschiedliche neuroglukopenische und adrenerge Symptome während ihres Krankheitsverlaufes (Median, 4). Eine maximale Anzahl von neun Symptomen pro Patient ließ sich auf eine Neuroglukopenie zurückführen (Median, 3). Während die meisten Frauen unter mindestens einem adrenergen Symptom litten, zeigten sich bei der Mehrzahl der Männer klinisch keine adrenergen Symptome (vgl. Abb. 3).

Aus der Gruppe der krankheitsunspezifischen Merkmale wurden bis zu fünf unterschiedliche Symptome pro Patient dokumentiert (Median, 1). Im direkten Vergleich zu den Männern litten die Frauen unter mehr adrenergen und unspezifischen Symptomen. Die Männer nannten im Durchschnitt mehr neuroglukopenische Symptome (vgl. Abb. 3).

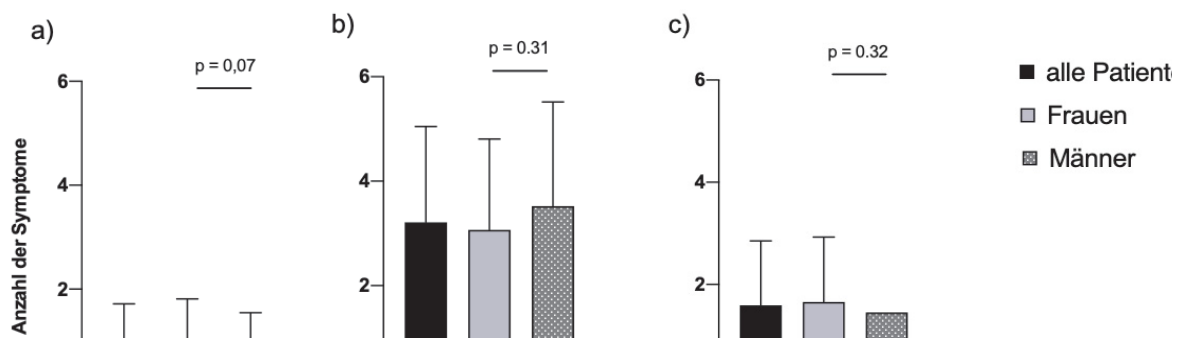


Abb. 3: Durchschnittliche Anzahl der a) adrenergen und b) neuroglukopenischen und c) unspezifischen Symptome im gesamten Patientenkollektiv, sowie bei Frauen und bei Männern

Die größte Gruppe der Patienten (43 %; N = 58) zeigte ein klinisch polymorphes Krankheitsbild aus neuroglukopenischen, adrenergen und unspezifischen Symptomen (vgl. Abb. 4). Ein Drittel (N = 43) berichtete von neurologischen und unspezifischen Symptomen, ohne unter adrenergen Symptomen zu leiden. Eine Kombination aus neuroglukopenischen und adrenergen Symptomen zeigte sich bei 10 % der Patienten. 16 Patienten (12 %) beschrieben ausschließlich neuroglukopenische Symptome. Die Manifestation von nur adrenergen Symptomen war extrem selten (Fall 1). Gleiches gilt für einen Krankheitsverlauf mit nur unspezifischen Symptomen. Lediglich eine Patientin litt unter ausschließlich unspezifischen Symptomen (Fall 2).

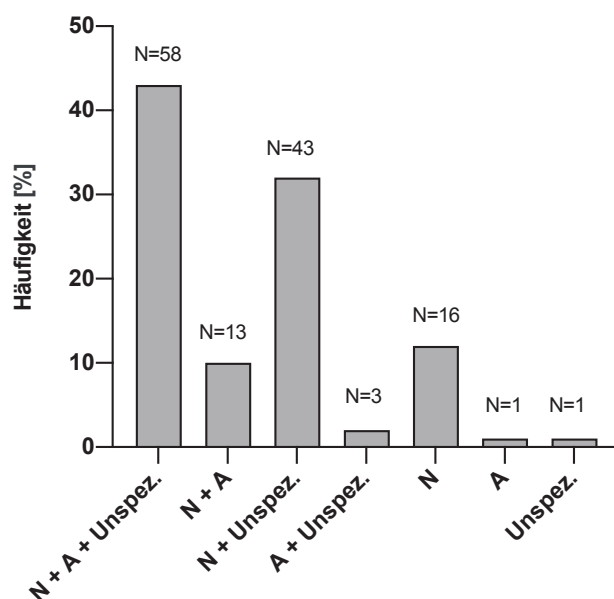


Abb. 4: Relative Häufigkeit der Symptomgruppenkombinationen, adrenerg = A, neuroglukopenisch = N, unspezifisch=Unspez.

Fall 1: Die 63-jährige Patientin war eine von drei Patienten, welche nur ein Symptom im Rahmen ihrer Insulinomerkkrankung präsentierte. Im Falle der Patientin war dies das häufige, adrenerge Symptom Schwitzen. Weitere neuroglukopenische oder unspezifische Symptome wurden von der Patientin nicht wahrgenommen. Auch eine Whipple Trias wurde bei der Patientin nicht spontan nachgewiesen. Die Patientin zeigte eine Adipositas zweiten Grades, sodass ihr Body-Mass-Index deutlich über dem Durchschnitt des Gesamtkollektivs lag. Das benigne Insulinom der Patienten konnte innerhalb von nur 8 Monaten diagnostiziert werden. Die Diagnosezeit lag also deutlich unter dem Durchschnitt des Gesamtkollektivs.

Fall 2: Die Patientin litt seit ihrem 59. Lebensjahr unter episodischen Kopfschmerzen und Hungergefühl. Der Body-Mass-Index der adipösen Patientin lag über dem Durchschnitt des

Gesamtkollektivs (33 kg/m² vs. 25 kg/m). Eine Gewichtszunahme im Zeitraum der Insulinomerkkrankung, wurde jedoch verneint. Spezifische Krankheitssymptome traten im gesamten Krankheitsverlauf nicht auf. Die Whipple Trias konnte auch bei dieser Patientin nicht spontan nachgewiesen werden. Mit 63 Jahren wurde, nach einem klinischen Verlauf von 48 Monaten, schließlich die Diagnose eines Insulinoms gestellt. Die Diagnosezeit der Patienten war damit vergleichsweise lang (vgl. Tab. 5).

3.4 Zusammensetzung der Symptome

In den 135 Patientenakten wurden insgesamt 760 Symptome dokumentiert, welche sich auf insgesamt 37 unterschiedliche Einzelsymptome aufteilten (vgl. Abb. 5). Die Mehrzahl der Symptome waren spezifische (neuroglukopenische oder adrenerge) Symptome (72 %, N = 545). Insgesamt waren 57 % (N = 434) der anamnestisch erfassten Symptome auf eine Neuroglukopenie zurückzuführen. Die neuroglukopenische Gruppe hatte zudem die größte Anzahl an Einzelsymptomen (N = 19). Die adrenerge Gruppe umfasste fünf Einzelsymptome. Diese, auf einer vegetativen Aktivierung basierenden, Symptome wurden insgesamt 111 mal in den Patientenakten beschrieben (15 %). Über ein Viertel aller erfassten Symptome (28 %, N = 215) konnten keiner dieser beiden Gruppen zugeordnet werden.

Die Häufigkeitsverteilung der Einzelsymptome zeigt eine deutliche Heterogenität, sodass sich 374 der 760 genannten Symptome (49 %) auf die acht häufigsten klinischen Manifestationen aufteilten, während die andere Hälfte ein Spektrum von 29 (weniger häufigen) Symptome umfasst. Obwohl sich der klinische Phänotyp der Insulinome vielfältig darstellt, kann dadurch eine Hierarchisierung der klinischen Bedeutsamkeit der Einzelsymptome vorgenommen werden. Die damit einhergehende Möglichkeit zur abstraktiven Darstellung der Symptomatologie stellt eine, für einige klinische Situationen, sinnvolle Vereinfachung der (komplexen) klinischen Erscheinung der Insulinome dar und ist in den Abschnitten 3.6.4, 3.7, sowie im diagnostischen Algorithmus wiederzufinden.

In den folgenden Abschnitten werden 9 der 37 Symptome primär in Symptomgruppen, zusammengefasst analysiert (vgl. Tab. 4). In Kapitel 3.6 erfolgt eine detaillierte Einzelsymptomanalyse aller 37 Symptome.

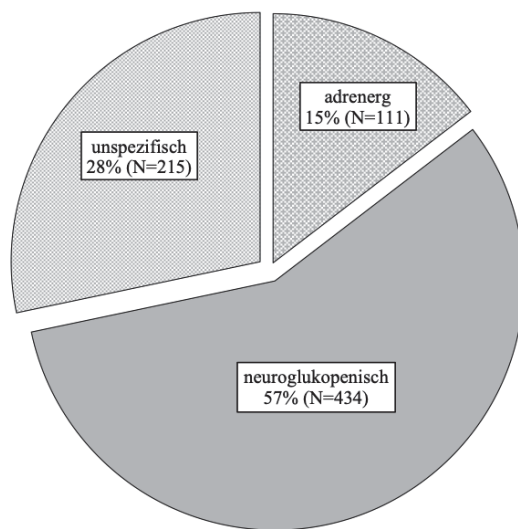


Abb. 5: Prozentualer Anteil der adrenergen, neuroglukopenischen, sowie unspezifischen Symptome an der Gesamtzahl der Symptome

3.5 Häufigkeit der spezifischen und unspezifischen Symptomgruppen

Das Krankheitsbild fast aller Patienten wurde durch spezifische Hypoglykämie-assoziierte Symptome geprägt. Bei nur einer Patientin konnte kein spezifisches, also adrenerges oder neuroglukopenisches, Symptom eruiert werden.

Die neuroglukopenischen Symptome waren ein wesentlicher Bestandteil der klinischen Erscheinung vieler Patienten. So litten insgesamt 96 % der Patienten unter mindestens einem Symptom, welches typischerweise durch einen zerebralen Glukosemangel verursacht wird. Die Inzidenz der neuroglukopenischen Symptome zeigte leichte Unterschiede zwischen den Alters- und Geschlechtsgruppen (vgl. Tab. 6). Eine symptomatische Neuroglukopenie war ein essenzieller Bestandteil der klinischen Symptomatik aller Männer. Die niedrigste Inzidenz der neuroglukopenischen Symptome lag, in der Gruppe der ≥ 50 -jährigen Frauen, bei 91 % ($p = 0,12$).

Im Vergleich zu den neuroglukopenischen Symptomen traten die adrenergen Symptome seltener auf. Nur zirka jeder zweite Patient nannte Symptome, welche auf eine gesteigerte sympathoadrenerge Aktivierung hinweisend waren. Die Frauen waren häufiger von adrenergen

Symptomen betroffen als die Männer. So litten über zwei Drittel der Frauen und nur knapp die Hälfte der Männer unter adrenergen Symptomen (vgl. Tab. 6).

Neben den spezifischen Insulinomsymptomen wurden bei der Mehrzahl der Patienten auch krankheitsunspezifische Symptome erfasst. 78 % der Patienten berichteten von mindestens einem unspezifischen Symptom. Die hohe Inzidenz dieser Symptome zeigte sich unabhängig von Alter und Geschlecht.

Tab. 6: Häufigkeit der adrenergen, neuroglukopenischen und unspezifischen Insulinomsymptome im Gesamtkollektiv, sowie in den Alters- und Geschlechtsgruppen

	Spezifische Symptome				Unspezifische Symptome	
	<i>Adrenerg</i>		<i>Neuroglukopenisch</i>			
	% (n)		% (n)		% (n)	
GESAMTES KOLLEKTIV	55,6 (75)		96,3 (130)		77,8 (105)	
FRAUEN	67,9 (55)	$p=0,14$	94,5 (86)	$p=0,17$	78,0 (71)	$p>0,99$
MÄNNER	45,5 (20)		100 (44)		77,3 (34)	
< 50 JAHRE	54,2 (39)	$p=0,86$	98,6 (71)	$p=0,18$	79,2 (57)	$p=0,68$
≥ 50 JAHRE	57,1 (36)		93,7 (59)		76,2 (48)	

3.6 Häufigkeit der Einzelsymptome

3.6.1 Spezifische Symptome

Schwitzen und Bewusstlosigkeit waren mit rund 40 % die beiden häufigsten spezifischen Krankheitssymptome der Insulinompatienten.

Während die Neuroglukopenie-assoziierten Symptome anhand ihrer vielzähligen und vielfältigen Ausprägungen charakterisiert werden konnten, unterlagen die vegetativen Symptome einer deutlich geringeren Streuung (vgl. Abb. 6).

Das häufigste adrenerge Einzelsymptom war Schwitzen. Es trat bei 55 Patienten (41 %) auf. Neben Schwitzen können auch Nervosität und Zittern, als frühe Warnsymptome, durch eine sympathoadrenerge Aktivierung hervorgerufen werden. Diese beiden Symptome traten mit 19 % (N = 26) bzw. 16 % (N = 22) jedoch deutlich seltener auf als Schwitzen. Die kardialen Symptome Tachykardie und Palpitationen wurden bei nur fünf bzw. drei Patienten dokumentiert und waren damit sehr selten (vgl. Tab. 7).

Die Bandbreite an Symptomen, die mit einer zerebralen Glukosedepression assoziiert auftraten, reichte von Einschränkungen der Sinneswahrnehmung (Seh-, Hörstörungen, Dysästhesien) über motorische und koordinative Beeinträchtigungen (Lähmung, Gleichgewichts-, Bewegungsstörung) bis hin zu (milden bis schwergradigen) Bewusstseinsstörungen (z. B. Verwirrtheit, Somnolenz, Bewusstlosigkeit). Das Auftreten der neuroglukopenischen Symptome zeigte eine breite Streuung über einen Prozentbereich von 2 % bis 42 % (vgl. Abb. 6).

Bewusstlosigkeit war das (gruppenübergreifend) häufigste Einzelsymptom der Insulinome. Es trat bei 42 % (N = 57) der Patienten auf. Als ebenfalls häufige neuroglukopenische Symptome, wurden Sehstörungen, Verwirrtheit und Somnolenz bei jedem Dritten Patient erfasst. Ihre Inzidenz lag knapp 10 Prozentpunkte unter der Inzidenz von Bewusstlosigkeit (vgl. Tab. 7). Gut ein Viertel der Patienten berichtete anamnestisch von Schwindel (28 %, N = 38) und Krämpfen (27 %, N = 37). Dysarthrie (19 %, N = 26), Dysästhesie (18 %, N = 24) und Konzentrationsstörungen (16 %, N = 22) betrafen jeden fünften bis sechsten Patienten. Das Symptom Dysästhesie setzt sich dabei aus den beiden Einzelsymptomen Parästhesie (15 %, N = 20) und Hypästhesie (5 %, N = 7) zusammen. 19 Patienten (14 %) erlitten (mindestens) eine Synkope während ihres Krankheitsverlaufes. Seltener neuroglukopenische Symptome waren, mit einer Häufigkeit von rund zehn Prozent, Amnesie und Absenzen. Jeweils 11 Patienten (8 %) waren von einer Gleichgewichtsstörung und Lähmung betroffen. Ebenso häufig waren Bewegungsstörungen, welche sich in die Einzelsymptome Ataxie (6 %, N = 8), Athetose und Ballismus (jeweils 1 %, N = 1 bzw. N = 2) unterteilen lassen.

3.6.2 Unspezifische Symptome

Unter den unspezifischen Symptomen wurden alle Symptome und klinischen Befunde zusammengefasst, denen kein spezifischer Pathomechanismus zugeordnet werden konnte. Wie bereits beschrieben, traten diese unspezifischen Krankheitsmerkmale bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten auf (vgl. Tab. 6). Das häufigste unspezifische Krankheitsmerkmal der Insulinompatienten war eine Zunahme des Körpergewichts, welche bei 39 % (N = 53) aller Patienten dokumentiert wurde. Patienten mit einer Gewichtszunahme berichteten zu 23 % (N = 12)

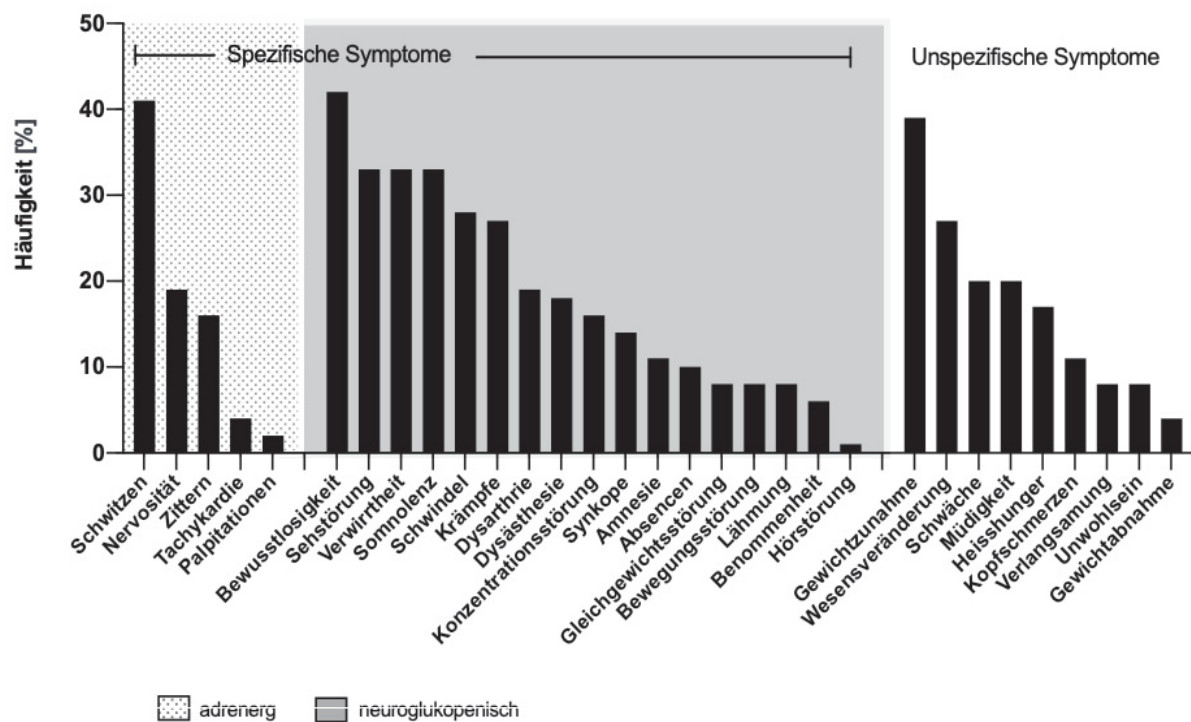


Abb. 6: Relative Häufigkeit der spezifischen und unspezifischen Einzelsymptome

von Heißhungerepisoden, während sich die Inzidenz von Heißhunger in der gesamten Kohorte auf nur 11 % ($p = 0,24$) belief. Das zweithäufigste unspezifische Symptom Wesensveränderung trat bei 27 % ($N = 37$) der Patienten auf. Die Symptomgruppe der Wesensveränderungen setzt sich aus den Symptomen „inadäquate Reaktion“ (16 %, $N = 22$), Aggressivität (11 %, $N = 15$), Wahn (3 %, $N = 4$) und Depression (1 %, $N = 2$) zusammen. Die Mehrzahl der Patienten (86 %, $N = 32$) bei denen eine Wesensveränderung beschrieben wurde, litt unter nur einem der oben genannten Einzelsymptome. Bei vier Patienten wurden zwei Symptome und bei einer Patientin drei Symptome aus der Gruppe der Wesensveränderungen dokumentiert.

Die unspezifischen Erschöpfungssymptome Schwäche und Müdigkeit, welche jeweils bei 20 % auftraten, sowie Verlangsamung (8 %) wurden unter dem Symptombegriff Fatigue zusammengefasst (vgl. Kap. 3.7).

Eine Gewichtsabnahme war in der Gesamtkohorte sehr selten (4 %). Bei malignen Insulinomen war sie jedoch signifikant häufiger als bei benignen Insulinomen (17 % vs. 2 %, $p < 0,05$).

Tab. 7: Häufigkeit der spezifischen und unspezifischen Einzelsymptome

Spezifische Symptome				Unspezifische Symptome	
<i>Neuroglukopenische Symptome</i>		<i>Adrenerge Symptome</i>			
	% (n)		% (n)		% (n)
Bewusstlosigkeit	42,2 (57)	Schwitzen	40,7 (55)	Gewichtszunahme	39,3 (53)
Sehstörungen	33,3 (45)	Nervosität	19,3 (26)	Wesensveränderung	27,4 (37)
Verwirrtheit	33,3 (45)	Zittern	16,3 (22)	Schwäche	20,0 (27)
Somnolenz	32,6 (44)	Tachykardie	3,7 (5)	Müdigkeit	20,0 (27)
Schwindel	28,1 (38)	Palpitationen	2,2 (3)	Heißhunger	17,0 (23)
Krämpfe	27,4 (37)			Kopfschmerzen	11,1 (15)
Dysarthrie	19,3 (26)			Verlangsamung	8,1 (11)
Dysästhesie	17,8 (24)			Unwohlsein	8,1 (11)
Konzentrationsstörung	16,3 (22)			Gewichtsabnahme	3,7 (5)
Synkope	14,1 (19)				
Amnesie	11,1 (15)				
Absencen	9,6 (13)				
Gleichgewichtsstörung	8,1 (11)				
Bewegungsstörung	8,1 (11)				
Lähmung	8,1 (11)				
Benommenheit	5,9 (8)				
Hörstörung	1,5 (2)				

3.6.3 Gruppenübergreifende Hauptsymptome

Setzt man für die Häufigkeit einen cut-off Wert von mindestens 25 % an, so erfüllen insgesamt neun Einzelsymptome dieses Kriterium. Diese Symptome umfassen sechs neuroglukopenische, ein adrenerges und zwei unspezifische Symptome. Die drei häufigsten Symptome der Patienten waren das neuroglukopenische Symptom Bewusstlosigkeit, das adrenerge Symptom Schwitzen und das unspezifische Symptom Gewichtszunahme. Die drei Symptome traten bei rund 40 % der Patienten auf (vgl. Abb. 7). Abgesehen von dem unspezifischen Symptom Wesensveränderungen, welches ebenso wie Krämpfe bei gut einem Viertel der Patienten dokumentiert wurde, traten alle weiteren Symptome im Rahmen einer Neuroglukopenie auf.

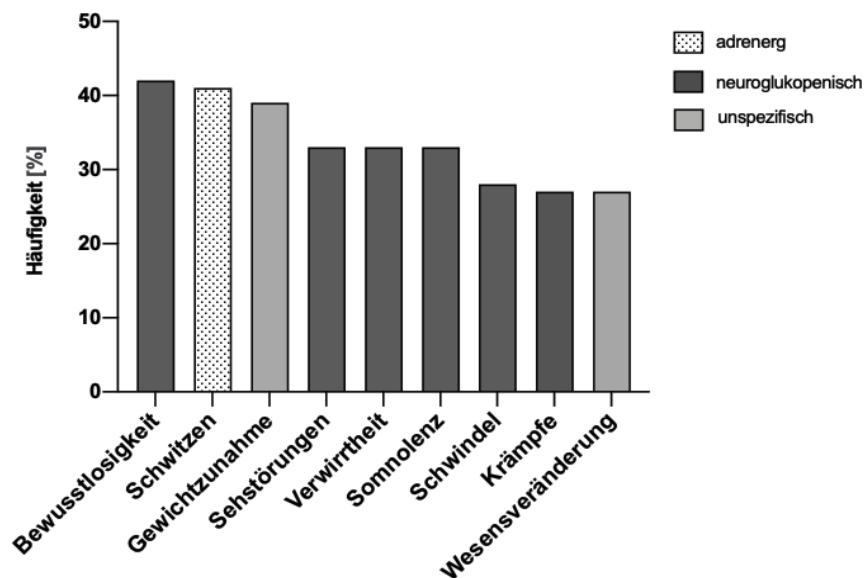


Abb. 7: Darstellung der acht häufigsten spezifischen und unspezifischen Insulinomsymptome.
Cut-off-Wert ≥ 25 %

Häufig erfasste Symptome besitzen eine besondere klinische Bedeutung und können wichtige Hinweise auf das Vorliegen eines Insulinoms leisten. Der reduzierte Blick auf diese Symptome und ihr direkter Vergleich veranschaulichen wichtige Kernaspekte der Erkrankung: 1. Die Neuroglukopenie ist die prädominierende Symptomgruppe der Patienten, 2. Schwitzen steht als quantitativ stärkster Vertreter im Fokus der vegetativen Symptomatik, 3. Die konventionelle Einteilung der Insulinomsymptomatik in neuroglukopenische und adrenerge Symptome entbehrt der klinischen Relevanz der unspezifischen Symptome.

Bei der isolierten Betrachtung der Neuroglukopenie-assoziierten Symptome erwiesen sich drei der sechs häufigsten neuroglukopenischen Symptome als eine Form von Bewusstseinsstörungen. Die Symptomgruppe wird im Folgenden genauer analysiert.

3.7 Quantitative, qualitative Bewusstseinsstörungen und Fatigue

Insgesamt 80 % (N = 108) der Patienten litten an einer Form von Bewusstseinsstörung (BES), welche somit die mit Abstand häufigste klinische Manifestation der untersuchten Insulinompatienten waren. Vigilanzstörungen, also quantitative Bewusstseinsstörungen, betrafen 66 % (N = 89) der Patienten. Beeinträchtigungen der Wahrnehmungs-, Merk- und Denkfähigkeit (entspr. qualitative BES) traten bei 41 % (N = 56) der Patienten auf und waren somit etwas seltener als die Vigilanzstörungen.

Abbildung 8 zeigt die häufigsten Insulinom-assoziierten Symptome unter Zusammenfassung der Symptome Benommenheit, Somnolenz, Synkope und Bewusstlosigkeit zur Symptomgruppe der quantitativen, sowie von Konzentrationsstörung, Verwirrtheit und Abscenen zur Symptomgruppe der qualitativen Bewusstseinsstörungen und veranschaulicht die hohe klinische Relevanz dieser psychopathologischen Symptome im Rahmen der Insulinomkrankung.

Das Symptom Fatigue wurde als Gruppe von Erschöpfungs- bzw. Ermüdungserscheinungen definiert, welche unabhängig oder unverhältnismäßig zu vorangegangenen Anstrengungen auftraten. Es umfasst die Einzelsymptome Müdigkeit, Schwäche und Verlangsamung und spielte mit einer Häufigkeit von 41 % (N = 56) eine insgesamt bedeutende, klinische Rolle im Rahmen der hyperinsulinämischen Hypoglykämien.

Das Symptombild der Fatigue steht den Symptomen der Agitiertheit (Aggressivität, Wahn, Nervosität) klinisch gegenüber. 16 Patienten (12 %) waren, im Rahmen ihrer symptomatischen Hypoglykämien, von beiden Symptomgruppen betroffen. Durch eine Koinzidenz der beiden Gruppen kann es zur Erscheinung eines psychiatrisch paradoxen Symptombildes bei den betroffenen Patienten kommen.

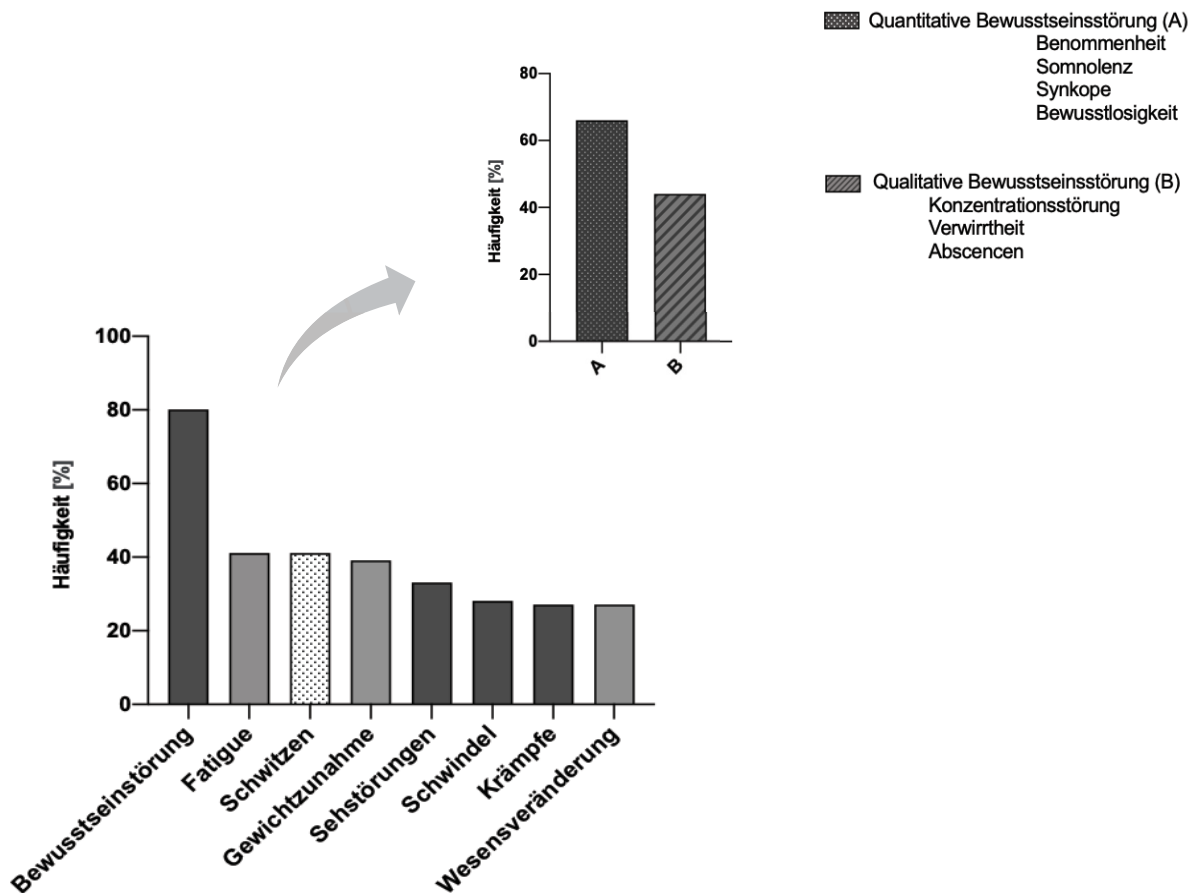


Abb. 8: Darstellung der häufigsten Insulinomsymptome nach Zusammenfassung der Bewusstseinsstörungen und der Fatigue-Symptomatik

Die geschlechterdifferenzierte Analyse der Bewusstseinsstörungen ergab signifikante Unterschiede zwischen Männern und Frauen. Mit einem Anteil von 91% (N = 40) waren die Männer signifikant häufiger von einer Bewusstseinsstörung betroffen als die Frauen (75 %, N = 68).

Geschlechtsabhängige Unterschiede manifestierten sich sowohl für die Vigilanzstörungen als auch für Wahrnehmungs-, Merk- und Denkfähigkeitsstörungen (vgl. Abb. 9). Die durchschnittliche Anzahl der quantitativen Bewusstseinsstörungen war bei den Männern signifikant höher als bei den Frauen ($1,2 \pm 0,9$ vs. $0,8 \pm 0,8$, $p < 0,05$). Die Vigilanzstörungen traten bei insgesamt 77 % (N = 34) der Männer und 60 % (N = 55) der Frauen auf ($p = 0,06$).

Obwohl die Mehrzahl der Patienten, welche von quantitativen Bewusstseinsstörungen betroffen waren (N = 89), von nur einem Symptom dieser Gruppe berichtete, beschrieben immerhin 41 % (N = 14) der Männer und 36 % der Frauen (N = 20) mindestens zwei Symptome dieser Gruppe.

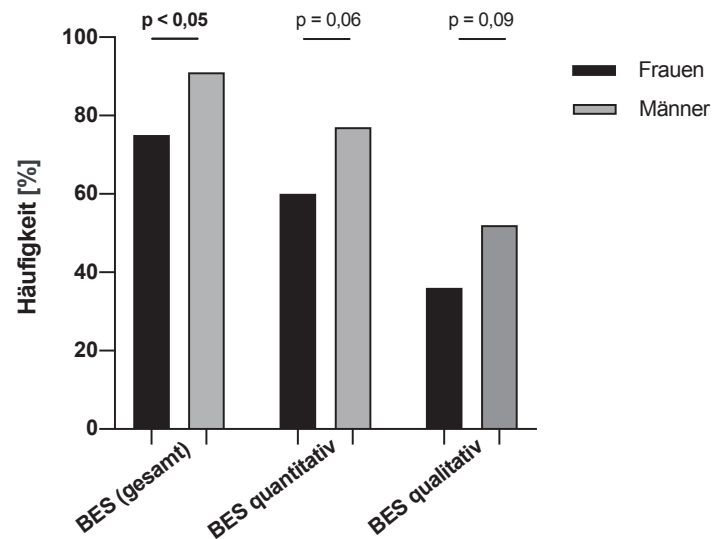


Abb. 9: Häufigkeit der quantitativen und qualitativen Bewusstseinsstörungen (BES) bei Männern und Frauen

Die qualitativen Bewusstseinsstörungen betrafen gut ein Drittel der Frauen ($N = 33$) und rund die Hälfte der Männer ($N = 23$, $p = 0,09$). Die überwiegende Mehrzahl der betroffenen Patienten (w: 85 %, $N = 28$ vs. m: 78 %, $N = 18$) berichtete von nur einem Symptom dieser Gruppe.

Eine Fatigue trat bei Männern und Frauen in etwa gleich häufig auf (w: 43 %, $N = 39$ vs. m: 39 %, $N = 17$; $p = 0,71$).

3.8 Patientengruppenspezifische Symptomatik

3.8.1 Häufigkeit der spezifischen Symptome bei Männern und Frauen

Wie bereits in Abschnitt 3.3 beschrieben, litten die Männer unter mehr neuroglukopenischen Symptomen als die Frauen. Zwölf der insgesamt siebzehn neuroglukopenischen Symptome traten häufiger bei den Männern auf. Von den häufigsten fünf neuroglukopenischen Symptomen, wurden lediglich Sehstörungen häufiger von den Frauen berichtet (w: 37 %, $N = 34$ vs. m: 25 %, $N = 11$).

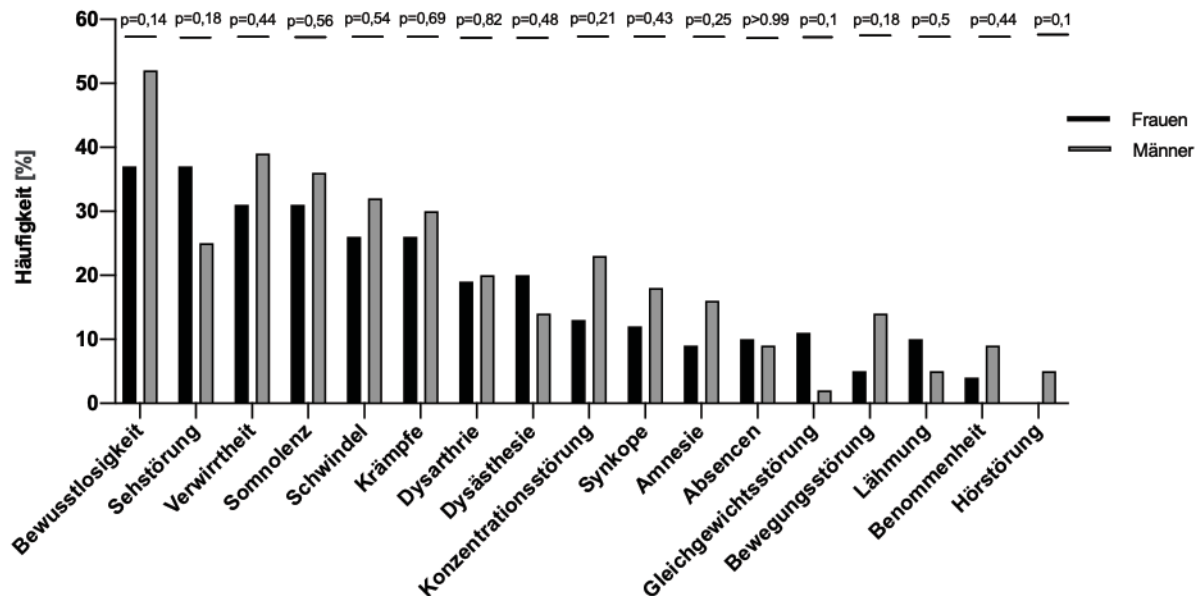


Abb. 10: Relative Häufigkeit der neuroglukopenischen Einzelsymptome bei Männern und Frauen

Sehstörungen traten bei den Frauen ebenso häufig auf wie Bewusstlosigkeit, sodass die beiden Symptome die häufigsten neuroglukopenischen Erscheinungen in dieser Gruppe waren (vgl. Abb. 10). Neben Sehstörungen wurden auch eine Dysästhesie (w: 20 %, N = 18 vs. m: 14 %, N = 6), Gleichgewichtsstörungen (w: 14 %, N = 6 vs. m: 5 %, N = 5) und Lähmung (w: 10 %, N = 9 vs. m: 5 %, N = 2) etwas häufiger von den Frauen genannt.

Im Gegensatz dazu wurden alle Einzelsymptome aus der Gruppe der Bewusstseinsstörungen häufiger von den Männern beklagt. So traten Bewusstlosigkeit und Verwirrtheit bei 52 % (N = 23) bzw. 39 % (N = 17) der Männer und bei nur 37 % (N = 34) bzw. 31 % (N = 28) der Frauen auf. Auch die Symptome Somnolenz (w: 31 %, N = 28 vs. m: 36 %, N = 16), Konzentrationsstörungen (w: 13 %, N = 12 vs. m: 23 %, N = 10), Synkope (w: 12 %, N = 11 vs. m: 18 %, N = 8) und Benommenheit (w: 4 %, N = 4 vs. m: 9 %, N = 4) waren in der Gruppe der Männer häufiger. Die genannten, geschlechtsabhängigen Unterschiede waren, anders als bei der Gesamtbetrachtung der Bewusstseinsstörungen, bei keinem neuroglukopenischen Einzelsymptom statistisch signifikant (vgl. Abb. 10).

Die adrenergen, typischerweise ungefährlichen, frühen Warnsymptome traten hingegen etwas häufiger in der Gruppe der Frauen auf. Der größte geschlechtsbezogene Unterschied manifestierte sich bei dem adrenergen Hauptsymptom Schwitzen, welches bei 45 % (N = 41) der Frauen und nur 32 % (N = 14) der Männer erfasst wurde. Alle weiteren autonomen Symptome zeigten eine weitgehend homogene Verteilung (vgl. Abb. 11).

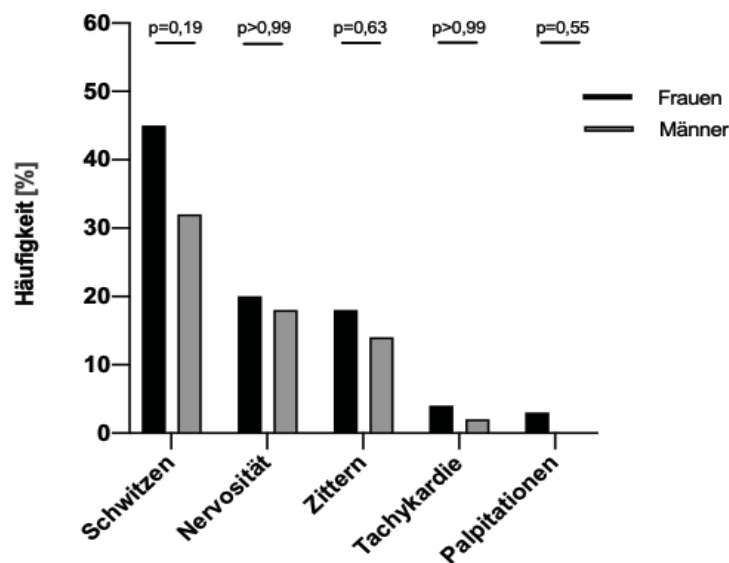


Abb. 11: Relative Häufigkeit der adrenergen Einzelsymptome bei Männern und Frauen

3.8.2 Häufigkeit der unspezifischen Symptome bei Männern und Frauen

Während das häufigste unspezifische Krankheitsmerkmal Gewichtszunahme etwas häufiger bei den Männern auftrat (w: 36 %, N = 33 vs. m: 45 %, N = 20), wurden die meisten unspezifischen Symptome (geringfügig) häufiger bei den Frauen dokumentiert. Der deutlichste Geschlechtergruppen-assoziierte Unterschied manifestierte sich bei dem Symptom Heißhunger, welches bei 21 % (N = 19) der Frauen und nur 9 % (N = 4) der Männer auftrat (vgl. Abb. 12).

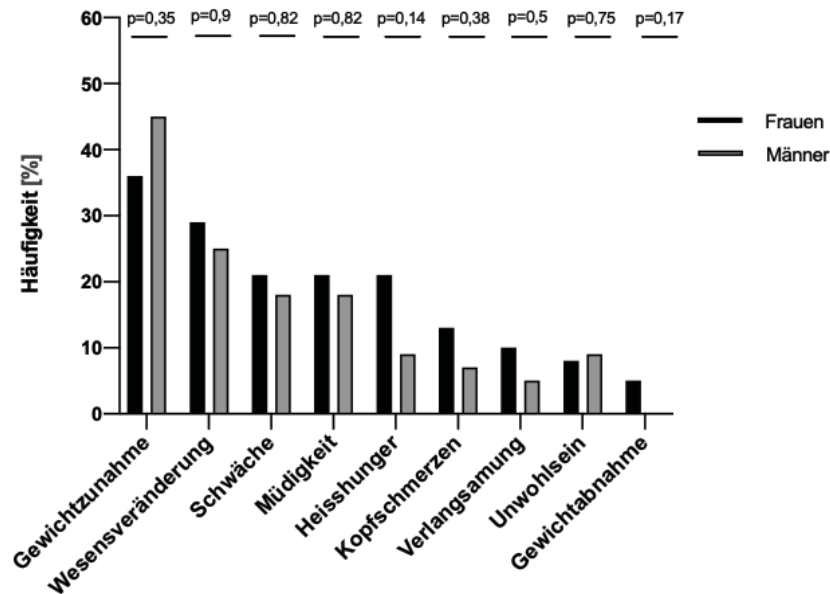


Abb. 12: Relative Häufigkeit der unspezifischen Einzelsymptome bei Männern und Frauen

Durch die genannten Unterschiede bei der geschlechterdifferenzierten Gesamtbetrachtung der Symptommhäufigkeiten ergaben sich zudem Abweichungen in der Häufigkeitsfolge der Symptome zwischen Frauen und Männern. Abbildung 13 veranschaulicht die Reihenfolge der häufigsten (*Cut-off* ≥ 25 %) Einzelsymptome.

Bewusstlosigkeit trat in etwa bei jedem zweiten Mann auf und war somit das häufigste Symptom in der männlichen Gruppe. Verwirrtheit (39 %) war als dritthäufigstes Symptom ebenfalls ein klinisch wichtiger Aspekt der Männer.

Bei den Frauen wurde hingegen das adrenerge Symptom Schwitzen (45 %) am häufigsten dokumentiert. Die Symptome Sehstörungen (37 %), Bewusstlosigkeit (37 %) und Gewichtszunahme (36 %) traten bei den Patientinnen in etwa gleich häufig auf.

Bei den Männern war Schwitzen (32 %), nach Gewichtszunahme (45 %), Verwirrtheit (39 %) und Somnolenz (36 %) das fünfhäufigste Krankheitssymptom. Sehstörungen, welche die dritthäufigste klinische Manifestation der Insulinome bei Frauen waren, präsentierten sich, neben Wesensveränderung, als achthäufigstes Krankheitssymptom (25 %) der Männer (vgl. Abb. 13).

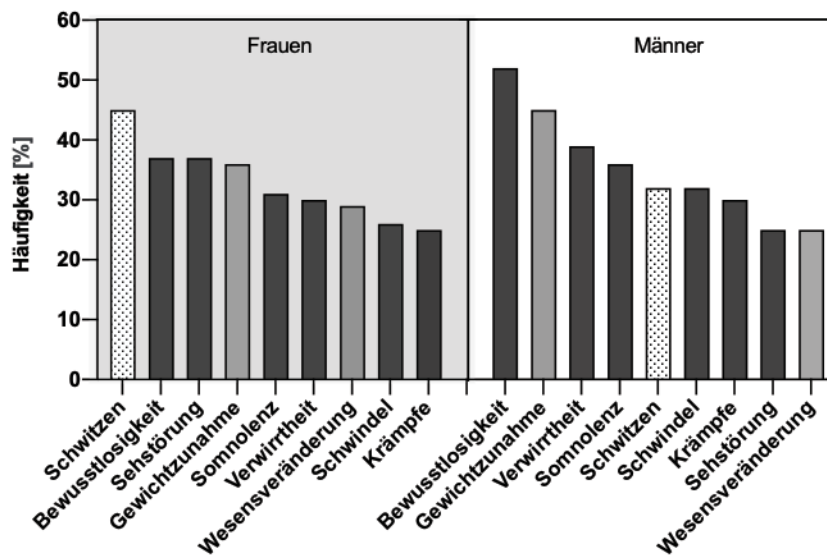


Abb.13: Reihenfolge der häufigsten Einzelsymptome der Frauen und Männer, Cut-off-Wert ≥ 25 %

3.8.3 Häufigkeit der spezifischen Symptome der Patienten < 50 Jahre und ≥ 50 Jahre

Patienten unter 50 Jahre (A1) gaben durchschnittlich sechs Symptome an, während Patienten ≥ 50 Jahre (A2) im Schnitt unter einem Symptom weniger litten. Zwölf der siebzehn neuroglukopenischen Symptome wurden in der jüngeren Altersgruppe häufiger beschrieben. Vier Symptome traten in beiden Altersgruppen gleich häufig auf. Lediglich Gleichgewichtsstörungen traten bei Patienten ≥ 50 Jahre häufiger auf (A1: 4 %, N = 3 vs. A2: 13 %, N = 8).

Während die Inzidenz von Somnolenz (A1: 39 %, N = 28 vs. A2: 25 %, N = 16), Krämpfen (A1: 32 %, N = 23 vs. A2: 21 %, N = 13) und Konzentrationsstörungen (A1: 22 %, N = 16 vs. A2: 10 %, N = 6) deutliche Unterschiede zwischen den beiden Altersgruppen zeigen, divergierten viele Symptome, unter ihnen auch die häufigen neuroglukopenischen Symptome Bewusstlosigkeit und Verwirrtheit, nur minimal voneinander (vgl. Abb. 14).

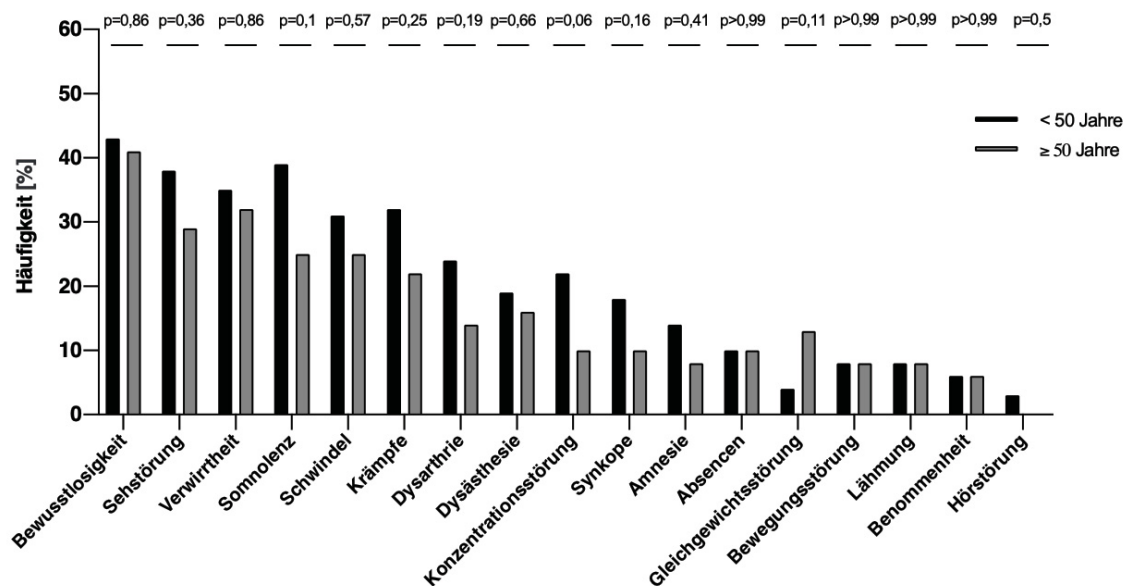


Abb. 14: Relative Häufigkeit der neuroglukopenischen Einzelsymptome der Patienten < 50 Jahre und ≥ 50 Jahre

Die Häufigkeit der adrenergen Symptome zeigte nur marginale Unterschiede zwischen den beiden Altersgruppen. Viele adrenerge Symptome traten geringfügig häufiger bei den älteren Patienten auf (vgl. Abb. 15). Dieser Trend steht im Gegensatz zu dem mehrheitlich häufigeren Auftreten der neuroglukopenischen und unspezifischen Einzelsymptome in der jüngeren Patientengruppe.

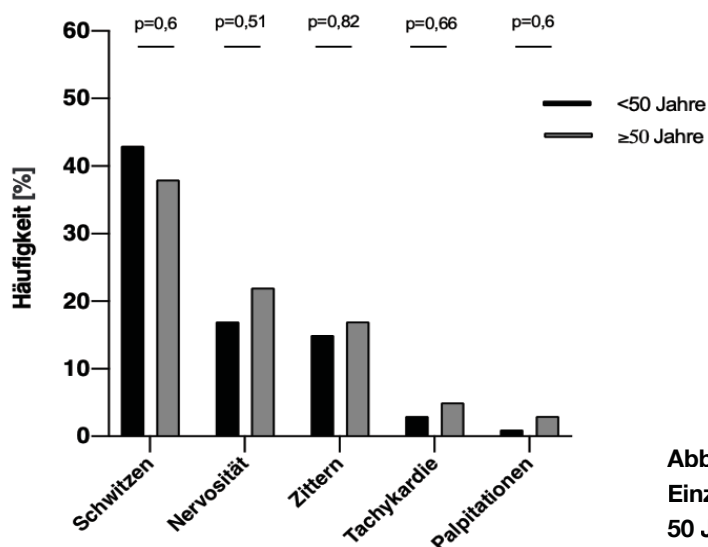


Abb. 15: Relative Häufigkeit der adrenergen Einzelsymptome der Patienten < 50 Jahre und ≥ 50 Jahre

3.8.4 Häufigkeit der unspezifischen Symptome der Patienten < 50 Jahre und $\geq$ 50 Jahre

Die Inzidenzen der unspezifischen Symptome zeigten nur geringe Differenzen zwischen den beiden Altersgruppen (vgl. Abb. 16). Vor allem die häufigen unspezifischen Krankheitsmerkmale zeigten eine ausgeglichene Häufigkeitsverteilung. Kopfschmerzen erwiesen die größte altersbezogene Diskrepanz. Während 15 % (N = 11) der jüngeren Patienten unter Kopfschmerzen litten, waren nur 6 % (N = 4) der $\geq$ 50-jährigen von diesem Symptom betroffen. Eine Fatigue-Symptomatik wurde in gleichem Maße von den jüngeren und älteren Patienten berichtet (m: 49 %, N = 35 vs. w: 48 %, N = 30).

Grundsätzlich bestanden keine signifikanten Inzidenzunterschiede der Einzelsymptome zwischen den Altersgruppen.

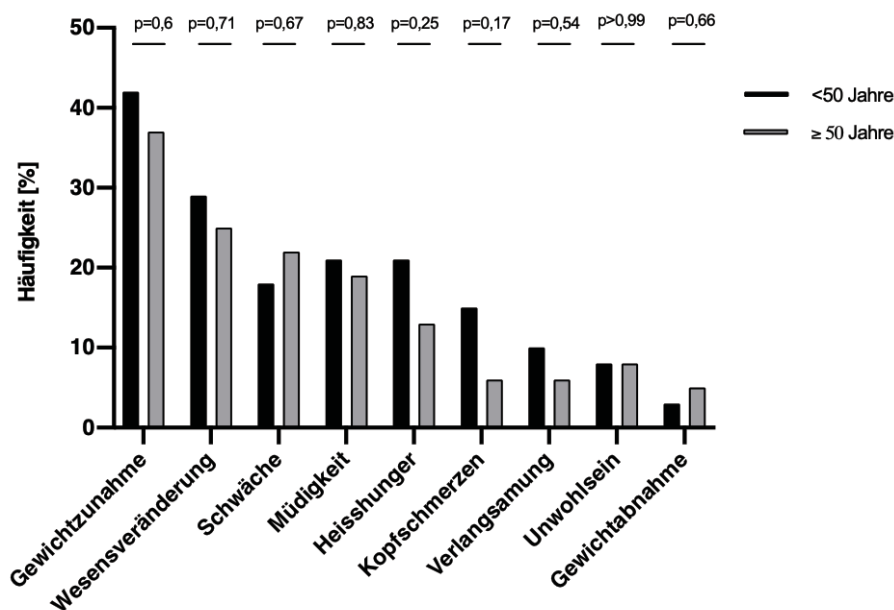


Abb. 16: Relative Häufigkeit der unspezifischen Einzelsymptome der Patienten < 50 Jahre und $\geq$ 50 Jahre

Bewusstlosigkeit, Schwitzen und Gewichtszunahme waren in beiden Altersklassen die häufigsten drei Symptome der Patienten. Somnolenz nahm bei den Patienten unter 50 Jahre, als vierthäufigstes Symptom, einen höheren Stellenwert ein. In der älteren Vergleichsgruppe war es das nur siebthäufigste Symptom (vgl. Abb. 17). Während Nervosität und Schwäche bei den $\geq$ 50-jährigen Patienten unter die zehn häufigsten Symptome fielen, waren sie bei den unter 50-jährigen Patienten nachrangig (Rang 16 & 17, data not shown).

Die insgesamt geringere Symptombzahl der älteren Patienten korreliert mit einer geringfügig niedrigeren Inzidenz aller häufig erfassten Symptome in dieser Gruppe. So wurden neun Symptome in der jüngeren Patientengruppe bei über 25 % dokumentiert, während sich bei den älteren Patienten nur fünf Symptome bei über 25 % und drei Symptome bei genau einem Viertel der Patienten manifestierten.

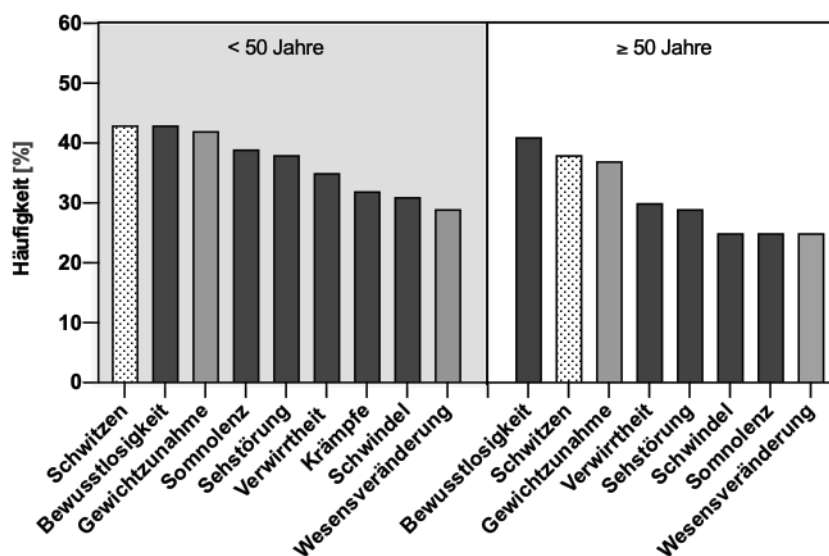


Abb. 17: Reihenfolge der häufigsten Einzelsymptome der Patienten < 50 Jahre und ≥ 50 Jahre, Cut-off-Wert ≥ 25 %

3.9 Body-Mass-Index, Heißhunger und Gewichtszunahme

Der durchschnittliche Body-Mass-Index des Gesamtkollektivs lag bei $26,3 \pm 4,4 \text{ kg/m}^2$. Die Spannweite der BMI-Werte reicht dabei von $15,8 - 38,4 \text{ kg/m}^2$. Bei den meisten Patienten lag der Body-Mass-Index zwischen $18,5 \text{ kg/m}^2$ und $24,9 \text{ kg/m}^2$. So waren 41 % aller Patienten und knapp die Hälfte der Frauen normalgewichtig. Bei den Männern war hingegen die Gruppe der präadipösen Patienten mit 48 % dominant und nur 30 % der Männer waren normalgewichtig (vgl. Tab. 8). Im Vergleich zu den Frauen, umfasste die Gruppe der Männer einen signifikant höheren Anteil an präadipösen Patienten. Eine Adipositas, also ein Body-Mass-Index von $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, lag hingegen bei 22 % der Frauen und nur 9 % der Männer vor. Die durchschnittlichen BMI-Werte der Frauen und Männer lagen bei $26,0 \pm 4,7 \text{ kg/m}^2$ bzw. $26,7 \pm 3,9 \text{ kg/m}^2$ ($p = 0,26$) und somit in

beiden Gruppen im präadipösen Bereich. Die schwerste Form der Adipositas (Grad 3) betraf keine Patienten.

Tab. 8: BMI-Verteilung der Patienten

Gewichtsklasse	BMI [kg/m ²]	GESAMT	FRAUEN	MÄNNER	p-Wert
		% (N)	% (N)	% (N)	
Untergewicht	< 18,5	3,1 (4)	3,6 (3)	2,3 (1)	$P > 0,99$
Normalgewicht	18,5 - 24,9	41,4 (53)	47,6 (40)	29,5 (13)	$P = 0,06$
Präadipositas	25 - 29,9	31,3 (40)	22,6 (19)	47,7 (21)	$P < 0,05$
Adipositas Grad I	30 - 34,9	20,3 (26)	21,4 (18)	18,2 (8)	$P = 0,82$
Adipositas Grad II	35 - 39,9	3,9 (5)	4,8 (4)	2,3 (1)	$P = 0,7$
Adipositas Grad III	40	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	$P > 0,99$

Eine Gewichtszunahme war eines der häufigsten unspezifischen Krankheitsmerkmale der Patienten. Sie wurde bei knapp 40 % der Patienten beobachtet. Mit einer Häufigkeit von 45 %, (N = 20) trat sie bei den Männern etwas häufiger auf als bei den Frauen (36 %, N = 33, $p = 0,35$). Heißhungergefühle im Rahmen ihrer Hypoglykämie beschrieben 17 % (N = 23) der Patienten. 52 % (N = 12) der Patienten mit Heißhunger beklagten zusätzlich eine Gewichtszunahme. Bei den Patienten ohne Heißhunger wurde eine Gewichtszunahme seltener beschrieben (37 %, N = 41, $p = 0,24$). Patientinnen unter 50 Jahre waren besonders häufig von Heißhunger betroffen (28 %, N = 11). 64 % (N = 7) dieser Patientinnen beklagten ebenfalls eine Gewichtszunahme. Allerdings beziehen sich diese Daten auf nur kleine Patientenzahlen und ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen den beiden Krankheitsmerkmalen ließ sich nicht nachweisen.

In der Patientengruppe, welche im Krankheitsverlauf an Gewicht zunahm, lag der Body-Mass-Index mit durchschnittlich $27,3 \pm 4,2 \text{ kg/m}^2$ signifikant über dem durchschnittlichen BMI der Patienten ohne eine Gewichtszunahme. Dieser lag im Durchschnitt bei $25,2 \pm 4,4 \text{ kg/m}^2$ ($p < 0,05$).

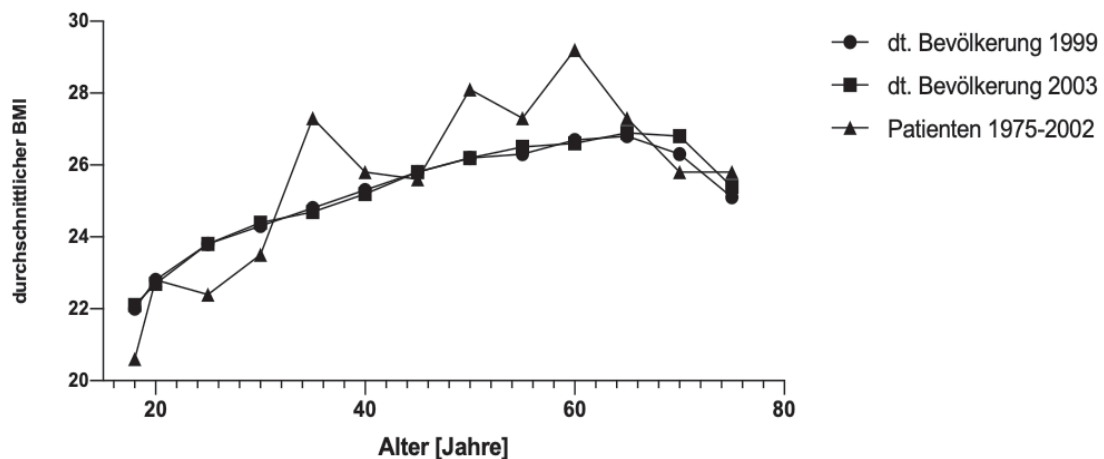


Abb. 18:

Durchschnittlicher Body-Mass-Index der Patienten und der deutschen Bevölkerung 1999 und 2003

Abbildung 18 veranschaulicht die durchschnittlichen BMI-Werte des Patientenkollektivs im Vergleich zu den Durchschnittswerten der deutschen Bevölkerung aus den Jahren 1999 und 2003. Patienten unter 35 Jahre und über 70 Jahre hatten, verglichen mit der Gesamtbevölkerung, unterdurchschnittliche Body-Mass-Indexe. In der Altersspanne zwischen 35 und 70 Jahre lagen die Werte hingegen weitgehend über dem deutschen Durchschnitt. In den Altersgruppen „35 - 40 Jahre“, „50 - 55 Jahre“ und „60 - 65 Jahre“ lag der durchschnittliche BMI-Wert der Patienten 2,6 bzw. 1,9 bzw. 2,6 Punkte über dem Bevölkerungsdurchschnitt. Der durchschnittliche BMI des gesamten Patientenkollektivs lag mit $26,3 (\pm 2,5, \text{Median } 26)$ insgesamt geringfügig über dem deutschen Durchschnitt von 1999 ($25,2 \pm 1,5, \text{Median } 25, p = 0,62$) und 2003 ($25,4 \pm 1,6, \text{Median } 25, p = 0,68$).

3.10 Whipple Trias

Das Vorliegen einer Whipple Trias wurde bei insgesamt 54 der 135 Patienten in den Anamnesebögen dokumentiert. Dies entspricht einem Anteil von insgesamt 40 % der Patienten. Der Teil der Männer mit einer biochemisch manifesten Hypoglykämie und einer nach Glukoseadministration regredienten hypoglykämischen Symptomatik war dabei etwas größer als jener der Frauen (w: 37 %, N = 34, m: 46 %, N = 20; $p = 0,45$). Die Trias wurde bei knapp der Hälfte der unter 50-jährigen (46 %, N = 33) und einem Drittel (N = 21) der ≥ 50 -jährigen Patienten

($p = 0,16$) in den Anamnesebögen festgehalten. Ein spontaner Nachweis der Whipple Trias (ohne provoziertes Fasten) gelang somit im Gesamtkollektiv, wie auch in allen untersuchten Subgruppen, nur bei der Minderheit der Patienten.

4 Diskussion

Die vorliegende Untersuchung umfasst die Daten von 135 Patienten und stellt somit die bisher größte Primäranalyse zur klinischen Symptomatologie einer Insulinomerkkrankung dar. Andere publizierte Primäranalysen, welche die Symptomatik von Insulinomen quantifizieren, umfassen Kollektive von bis zu 67 Patienten ([22, 50, 53, 59], vgl. Tab. 1). Daneben existieren systematische Übersichtsarbeiten mit rund 200 Patienten, welche die Ergebnisse zur klinischen Manifestation der Insulinome aus mehreren Studien zusammenfassen [24, 49]. Mit einer beeindruckend großen Anzahl von 1.067 Patienten publizierten Stefanini et al. im Jahre 1974 eine Metaanalyse, welche jedoch in Bezug auf die klinische Symptomatik der Insulinome nur sporadische Informationen liefert [88]. Die geringen Fallzahlen der Primäranalysen basieren dabei hauptsächlich auf der Seltenheit von Insulinomen.

Daten zur Epidemiologie, Lokalisation, Diagnostik und Therapie der Insulinome wurden in den vergangenen 70 Jahren umfassend publiziert und entsprechende Kenntnisse und Prozesse konnten darauf basierend weiterentwickelt werden [11, 91-93]. So wurde zum Beispiel die gängige Annahme, dass sich Insulinome typischerweise durch Nüchternhypoglykämien oder nach physischer Anstrengung manifestieren in den letzten Jahrzehnten teilweise revidiert, da neuere Studien einen durchaus relevanten Anteil an Mischformen (Nüchtern- und postprandialen Hypoglykämien), sowie (weniger häufig) ausschließlich postprandialen Manifestationen beschreiben [19, 22].

Ein fortwährendes Problem in der Insulinomdiagnostik bleibt die Komplexität der klinischen Erscheinung, und damit einhergehende Diagnoseverzögerungen durch psychiatrische, internistische und neurologische Fehldiagnosen, insbesondere einer Epilepsie [22, 49, 53, 88]. C.S. Grant bezeichnete das Insulinom aufgrund seiner komplexen klinischen Erscheinung als „Faszinom“ und folgerte, dass „alle Patienten mit einer überzeugenden Anamnese von mentaler Dysfunktion in Zusammenhang mit einer Nahrungsmittelkarenz zu einer hohen Wahrscheinlichkeit an einem Insulinom litten“ [12]. In ähnlicher Weise äußerten sich Daggett und Nabarro bereits 1984, indem sie empfahlen die Diagnose eines Insulinoms bei allen Patienten mit „ungewöhnlicher oder unerklärbarer neurologischer Symptomatik“ in Betracht zu ziehen, vor allem dann, wenn diese Symptome intermittierend auftraten [49]. Ein solcher Generalverdacht bei unspezifischen kognitiven oder neurologischen Symptomen erscheint jedoch schwer praktikabel. Insgesamt zeigt die vorliegende Arbeit, wie auch neuere Primäranalysen keine nennenswerten Erfolge bei der

Reduktion von Diagnoseverzögerungen in den letzten Jahrzehnten (vgl. Kap. 4.2, [22, 53]). Neben der Aufmerksamkeit gegenüber neuroglukopenischer Symptome, bewerten mehrere Autoren die Befragung von Familienmitgliedern, vor dem Hintergrund einer begleitenden Amnesie, als „sehr hilfreich“ [45, 53].

Zur Optimierung der Insulinomdiagnostik können also verschiedene, klinische Modalitäten als Hilfsmittel für die bisweilen herausfordernde Diagnosestellung herangezogen werden. Ein in diesem Kontext essenzieller Teilaspekt stellt die klinische Symptomatologie als solche dar, welche in Form einer möglichst umfassenden, populationskohärenten Quantifizierung der Symptome in der vorliegenden Arbeit abgehandelt wurde. Die zu diesem Zweck durchgeführte, detaillierte Auswertung aller von den Patienten genannten Einzelsymptome erfolgte unter Berücksichtigung ihrer pathophysiologischen Symptomgruppen und ohne eine weitere Selektion der Patienten (zum Beispiel nach Alter oder Tumordignität). Basierend auf diesen Daten und unter Berücksichtigung weiterer, zum Teil wohlbekannter, klinischer Teilaspekte der Insulinome (welche in der vorliegenden Arbeit nicht gesondert analysiert wurden), wurde ein diagnostischer Algorithmus für Patienten mit Insulinomverdacht entworfen, welcher in wenigen Schritten sinnvolle diagnostische Schritte abhandelt und damit als grober Leitfaden bzw. Richtlinie, im klinischen Alltag genutzt werden könnte.

4.1 Epidemiologie

Unter den 135 Patienten des vorliegenden Patientenkollektivs befanden sich 91 Frauen und 44 Männer. Die Diagnose des Insulinoms betraf Patienten einer breiten Altersspanne (13 - 91 Jahre) und zeigte einen Inzidenzgipfel im Alter zwischen 35 und 45 Jahre. Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug zum Diagnosezeitpunkt 48 Jahre. Die Alters- und Geschlechtsverteilung des vorliegenden Patientenkollektivs stimmt mit den epidemiologischen Daten anderer großer Studien überein, welche ebenfalls ein bevorzugtes Auftreten bei Frauen in einem Verhältnis von zirka 2:1, ein breites Altersspektrum und ein medianes Alter von 46 bis 50 Jahren beschreiben [19, 21, 22]. Publierte Inzidenzgipfel liegen in einem, mit der vorliegenden Untersuchung vergleichbaren, Zeitraum zwischen 40 und 50 Jahren [22, 24]. Dem gegenüber stehen andere Publikationen, die Patientenkohorten mit einer ausgeglichenen Geschlechterverteilung [13, 24, 53] und einem medianen Alter von über 50 Jahren evaluieren [12, 53].

Bei 91 % der Patienten zeigte sich histologisch und klinisch ein (gutartiges) Inselzelladenom. Wie in anderen Veröffentlichungen beschrieben, waren auch in dem vorliegenden Patientenkollektiv

Männer mit 11 % etwas häufiger von malignen Insulinomen betroffen als Frauen (7 %) [21, 24]. Die insgesamt niedrige Inzidenz der malignen Tumoren entspricht den Ergebnissen anderer Studien, welche einen Anteil von 5 % - 15 % der Insulinome beschreiben [12, 19, 21, 22].

Über 90 % der Insulinome treten sporadisch auf und eine Assoziation mit einem hereditären MEN-1 Syndrom ist selten. Prinzipiell sind der primäre Hyperparathyreoidismus und Hypophysenadenome die häufigsten Manifestationen des MEN-1 Syndroms. Pankreatische neuroendokrine Tumore treten deutlich seltener auf und sind häufig nicht funktionell aktiv, sodass Insulinome prinzipiell nur einen geringen Teil der Pankreastumore im Rahmen eines MEN-1 Syndroms ausmachen [94]. Der Anteil an MEN-1 assoziierten Insulinomen wird in der Literatur mit 6 % bis 9 % angegeben [12, 13, 19]. In dem vorliegenden Patientenkollektiv war nur eine Patientin von einem MEN-1 Syndrom betroffen.

4.2 Entwicklung der Diagnosezeiten

Die Auswertung der symptomatischen Krankheitszeiträume kann als Indikator für die Effektivität und Zuverlässigkeit der Insulinomdiagnostik herangezogen werden. Mögliche Ursachen für eine Verzögerung der Diagnose sind die niedrige Inzidenz der Erkrankung, der intermittierende Verlauf und die Komplexität der klinischen Erscheinung. Verschiedene Studien weisen darauf hin, dass sich ein beträchtlicher Teil der Insulinompatienten mit einem mehrjährigen, klinisch uneindeutigen Krankheitsverlauf vorstellt und vor allem psychiatrische und neurologische Fehldiagnosen in der Anfangszeit die Diagnose eines Insulinoms verschleiern [49, 53, 59]. In dem vorliegenden Patientenkollektiv lag die mediane Diagnosezeit bei 24 Monaten und eine Diagnoseverzögerung von mehr als einem Jahr lag bei über der Hälfte der Patienten vor. Während immerhin bei 81 % der Patienten die Diagnose eines Insulinoms in einem Zeitraum von bis zu 5 Jahren gestellt wurde, war bei sieben Patienten ein klinisch manifester Zustand von über 10 Jahren rückblickend nachvollziehbar. Das Problem der Diagnoseverzögerungen ist in der Literatur unumstritten. Vergleichbare Untersuchungen publizieren mehrheitlich noch längere zeitliche Verzögerungen, welche bis zu mehreren Jahrzehnten reichen können [12, 22, 49, 88, 91]. Die Studie von C.S. Grant mit 242 Patienten, welche von 1982 bis 2004 in der renommierten Mayo Clinic behandelt wurden, schildert eine durchschnittliche Diagnoseverzögerung von über 4 Jahren und eine maximale Dauer von 52 Jahren [12]. In einer Primäranalyse von Dizon et al., welche den klinischen Verlauf von 59 Insulinompatienten der Cleveland Clinic Foundation analysiert, konnte die Diagnose eines Insulinoms bei nur 28 % bzw. 53 % innerhalb eines Zeitraumes von einem bzw. fünf Jahren nach Symptombeginn gestellt werden [53]. Übereinstimmend mit anderen Arbeiten [24, 53], zeigte sich

in der vorliegenden Untersuchung eine deutlich kürzere Symptomzeit bei Patienten mit einem malignen Insulinom (Median, 3 Monate). Daggett et al. beschrieben zudem eine Abhängigkeit der Symptombdauer von der Art der Symptome, indem Patienten mit initial von Allgemeinmedizinerinnen behandelte Symptomen schneller diagnostiziert wurden als Patienten, welche neurologisch vorbehandelt wurden [49]. Allgemein konnte in der vorliegenden Arbeit keine Verkürzung der Diagnosezeiten im zeitlichen Verlauf von 35 Jahren (1975 – 2010) eruiert werden. Dies ist erstaunlich, da sich sowohl die laborchemischen als auch apparativen Methoden in der Insulinomdiagnostik in den letzten Jahrzehnten stetig verbessert haben, sodass heutzutage mittels 72 h – Hungertest, sowie präoperativer (non-invasiver und invasiver) und intraoperativer Lokalisationsdiagnostik nahezu alle Insulinome sicher diagnostiziert und lokalisiert werden können [12, 19, 81, 91]. Die Diagnoseverzögerungen müssen somit primär auf Defiziten in der frühen Diagnostik, also während des Anamnesegesprächs bzw. der differentialdiagnostischen Abklärung der Symptome, beruhen.

4.3 Pathophysiologische Gruppen und unspezifische Symptome

Die Einteilung der spezifischen Insulinomsymptome erfolgte, entsprechend ihrer pathophysiologischen Mechanismen, in neuroglukopenische und adrenerge Beschwerden. Diese Einteilung findet eine breite Anwendung in der Literatur und anderen Studien [12, 53, 59]. In der vorliegenden Analyse wurden außerdem Symptome erfasst, welche keinem spezifischen Pathomechanismus zugeordnet werden konnten. Diese Symptome bilden die Gruppe der unspezifischen Symptome.

Insgesamt wird die Neuroglukopenie weitgehend als klinisch wichtigste Entität der Insulinome beschrieben [13, 53, 59]. Diese Beobachtung wird durch die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bestätigt, welche ein Auftreten neuroglukopenischer Symptome bei 96 % der Patienten zeigen. Es wurden insgesamt 20 unterschiedliche neuroglukopenische Symptome (Median, 3) in den Krankenakten beschrieben. Im Vergleich dazu waren nur 56 % der Patienten von Symptomen des adrenergen Formenkreises betroffen, welcher sich aus insgesamt fünf Einzelsymptomen zusammensetzte. Während die Gruppe der Frauen im Mittel von einem adrenergen Symptom betroffen war, zeigte das klinische Bild bei der Mehrzahl der Männer keine Beschwerden, welche auf eine sympathoadrenerge Aktivierung hinwiesen. Zu patientengruppenspezifischen

Symptomunterschieden und der durchschnittlichen Anzahl von Insulinomsymptomen liegen keine vergleichbaren Daten durch andere Publikationen oder in der Fachliteratur vor. Die Aussage von Crain und Thorn [24], dass adrenerge Symptome häufig die einzige klinische Ausprägung eines Insulinoms darstelle, kann durch die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden. Auch Service et al. konstatieren, dass der Krankheitsverlauf einer jeden hypoglykämischen Erkrankung von dem Auftreten neuroglukopenischer Symptome geprägt sei und das ausschließliche Auftreten autonomer Symptome, nach den Erfahrungen der Mayo Clinic, kein spezifischer Hinweis auf eine hypoglykämische Krankheitsentität sei [27]. Diese Aussage wird durch die Ergebnisse weiterer Studien gestützt [49, 53]. In einer Metaanalyse von Stefanini et al., welche die Daten von 1067 Patienten auswertete, waren 92 % der Patienten von neuropsychiatrischen Beschwerden betroffen [88].

Insgesamt war das Auftreten von spezifischen, also neuroglukopenischen und/oder adrenergen Symptomen, in dem vorliegenden Patientenkollektiv pathognomonisch. Nur eine Patientin litt ausschließlich unter unspezifischen Symptomen. Die unspezifischen Symptome traten bei 78 % der Patienten in Kombination mit neuroglukopenischen und/oder vegetativen Symptomen auf und waren somit ein wichtiges, begleitendes Krankheitsmerkmal.

Zu betonen ist, dass die Einteilung der Einzelsymptome in die genannten Symptomgruppen und der Umfang der erfassten Symptome recht ausgeprägte Unterschiede zwischen den einzelnen Veröffentlichungen zeigen. So werden beispielsweise Wesensveränderungen/inadäquates Verhalten und Fatigue/Schwäche, welche in der vorliegenden Arbeit als unspezifische Symptome klassifiziert wurden, von einigen Autoren als Zeichen einer Neuroglukopenie betrachtet [53, 59]. Hunger, ein ebenfalls unspezifisches Krankheitsmerkmal, wird von Fajans und Vinik als adrenerge Manifestation betrachtet [13]. Das Symptom Kopfschmerzen wird, je nach Studie, der adrenergen oder der neuroglukopenischen Gruppe zugeteilt [13, 49, 53]. Während Dizon et al. ebenfalls eine dritte, unspezifische Symptomgruppe mit „Other“ titulieren, welche Symptome wie Hunger und Gewichtszunahme beinhaltet [53], evaluieren andere Studien die Symptome ohne jegliche Gruppeneinteilung [22, 24, 50]. Ein solcher, genereller Verzicht einer (pathophysiologischen) Einteilung der Symptome impliziert den Verlust bedeutender Hinweise (z. B. Häufigkeitsunterschiede der einzelnen pathophysiologischen Gruppen und der Stellenwert krankheitsunspezifischen Merkmale), welches vor dem Hintergrund der komplexen klinischen Erscheinung der Insulinome insgesamt unvorteilhaft erscheint.

Betrachtet man die Anzahl der erfassten Einzelsymptome, so publizierten Fajans und Vinik eine detaillierte Analyse von insgesamt 30 und Dizon et. al eine Quantifizierung von 25 Symptomen [13, 53]. Die Mehrzahl anderer Studien berücksichtigt hingegen weniger Einzelsymptome (vorw. 10 – 20), welches zum Teil durch das Zusammenfassen einzelner Symptome (z. B. „dizziness or

ataxia“ [49], bizarres, psychiatrisches Verhalten [50], „inappropriate behavior including (...)“ [13], „weakness and fatigue“ und „drowsiness and stupor“ [24]) zustande kommt. Dies scheint zum Zwecke der Übersichtlichkeit (im Rahmen klinisch zusammengehöriger Symptome) durchaus sinnvoll, darf aber nicht mit einem Verlust einzelner Symptome einhergehen. Um dies zu umgehen, erfolgte die Zusammenfassung einzelner Symptome in der vorliegenden Arbeit ausschließlich in Kombination mit einer nachfolgenden quantitativen Aufarbeitung der Einzelinformationen. Unter Aufschlüsselung dieser Einzelsymptome ergaben sich dadurch insgesamt 37 verschiedene Krankheitsmerkmale, welche für die klinische Typisierung der Patienten evaluiert wurden. Als weiterer Grund für eine reduzierte Symptomzahl anderer Autoren zeigt sich schlichtweg das Fehlen einzelner spezifischer (z. B. Sehstörungen [50], Schwindel und Somnolenz [59]) und unspezifischer Krankheitsmerkmale (z. B. Gewichtszunahme [50]), obwohl diese Symptome nach den Ergebnissen des vorliegenden Patientenkollektivs, wie auch Daten anderer Autoren, klinisch bedeutsame Krankheitsaspekte darstellen (vgl. Abschnitt 4.4.).

Das in dem vorliegenden Patientenkollektiv typischerweise polysymptomatische klinische Bild der Insulinome war bei 90 %, bzw. 50 %, bzw. 42 % von mehr als 2, bzw. 2 - 5, bzw. 6 - 10 Symptomen geprägt. Zudem zeigte sich bei fast allen Patienten ein kombiniertes Auftreten sowohl spezifischer als auch unspezifischer Symptome. Die größte Gruppe der Patienten (43 %, N = 58) berichtete von neuroglukopenischen, adrenergen und unspezifischen Symptomen, sowie weitere 10 % von einer Kombination aus neuroglukopenischen und adrenergen Symptomen. Diese Beobachtungen werden von anderen Autoren bestätigt, welche ein gemeinsames Auftreten von neuroglukopenischen und adrenergen Symptomen bei 49 % bis 56 % und somit ebenfalls der größten Patientengruppe beschreiben [13, 59].

Der Anteil an Patienten mit nur neuroglukopenischen Symptomen liegt in anderen Analysen mit 38 % [13] bzw. 39 % [59] zum Teil deutlich über dem Ergebnis der vorliegenden Arbeit (12 %, N = 16). Diese Diskrepanzen beruhen auf einer uneinheitlichen Gruppeneinteilung der Symptome, sowie der deutlich geringen Anzahl berücksichtigter (vorwiegend unspezifischer) Krankheitssymptome anderer Veröffentlichungen. Ließe man die Gruppe der unspezifischen Symptome unberücksichtigt, so läge das alleinige Auftreten neuroglukopenischer Symptome in der vorliegenden Arbeit ebenfalls bei über 40 %.

Ein solitäres Auftreten adrenerger Symptome zeigte sich bei nur einer Patientin und stellt damit eine absolute Rarität in dem vorliegenden Patientenkollektiv dar. Während Crain und Thorn in ihrer, 1949 veröffentlichten, Arbeit darauf hinweisen, dass „adrenerge Symptome nicht selten die einzigen Insulinomsymptome sein können“ [24], quantifizieren weitere Studien solitäre adrenerge Symptome, mit 5 % bzw. 12 %, als ebenfalls sehr selten [13, 59].

4.4 Einzelsymptome des organischen Hyperinsulinismus

4.4.1 Neuroglukopenie-assoziierte Symptome

4.4.1.1 Bewusstlosigkeit

Das häufigste genannte neuroglukopenische Symptom in dem Patientenkollektiv war eine Bewusstlosigkeit, welche bei 42 % der Patienten auftrat. Außerdem stellt Bewusstlosigkeit das häufigste Symptom der Vigilanzstörungen dar, welche bei insgesamt 66 % der Patienten nachgewiesen werden konnten. Ebenfalls zu dieser Gruppe der Bewusstseinsstörungen zählen Somnolenz, Synkope und Benommenheit, welche von 33 %, bzw. 14 %, bzw. 6 % der Patienten berichtet wurden. Die Symptome Konzentrationsstörung, Verwirrung und Absenzen wurden einer zweiten Gruppe von (qualitativen) Bewusstseinsstörungen zugeordnet. Mindestens eine dieser Merk- und Denkfähigkeitsstörungen trat bei 41 % der Patienten auf, sodass diese Symptome die zweit häufigste Symptomgruppe der Insulinome in der vorliegenden Untersuchung darstellt. Insgesamt litten 108 der 135 Patienten unter mindestens einer Form von Bewusstseinsseinschränkung (80 %).

Die hier dargestellte klinische Superiorität der Bewusstseinsstörungen wird durch die Ergebnisse vielzähliger Publikationen gestützt, welche die Einzelsymptome aus der Gruppe der Bewusstseinsstörungen mehrheitlich als klinisch häufigste Manifestation der Insulinome bewerten. Das Symptom Verwirrtheit sticht dabei in einigen Studien, mit einer Inzidenz von 54 % bis 70 %, als das häufigste Krankheitssymptom hervor [13, 22, 49, 59]. In der Analyse von Dizon et al. litten sogar insgesamt 83 % der Patienten unter dem Symptom. Obwohl Verwirrtheit (neben Sehstörungen) das zweithäufigste neuroglukopenische Symptom des vorliegenden Patientenkollektivs war, divergiert die Häufigkeit (33 %) signifikant von den Ergebnissen der genannten Studien. In der Publikation von Fajans und Vinik betraf Verwirrtheit, als zweithäufigstes neuroglukopenisches Symptom, die Hälfte der Patienten [13]. Boukhman et. al beschreiben bei 75 % der Patienten einen Zustand eines „veränderten mentalen Status und/oder Verwirrtheit“. Dabei ergeben sich viele mögliche Überschneidungen des eher unspezifischen Symptomkomplexes „veränderter mentaler Status“ mit den, in dieser Arbeit berücksichtigten Einzelsymptomen der Bewusstseinsstörungen. Neben Verwirrtheit wird Bewusstlosigkeit mit einer Häufigkeit von 38 % bis 58 % in der Mehrzahl der Studien, analog zu den vorliegenden Ergebnissen, als eines der häufigsten [13, 50, 53, 59] oder als häufigstes Krankheitssymptom [24] der Insulinome beschrieben. Studien, welche Bewusstlosigkeit nicht als Einzelsymptom quantifizieren [22, 49], berücksichtigen mehrheitlich das Symptom Koma, dessen Inzidenzen mit 12 % - 16 % [53, 81] vs.

40 % - 53 % [24, 49] allerdings deutliche Unterschiede zwischen den einzelnen Publikationen zeigen. Ein nur kurzzeitiger, spontan reversibler Bewusstseinsverlust, welcher in der vorliegenden Untersuchung als eigenständiges Symptom (Synkope) analysiert wurde, findet in einer Vielzahl weiterer Studien keine separate Betrachtung [24, 49, 53]. Die Veröffentlichung von Boukhman gibt weder Synkope noch Bewusstlosigkeit als Einzelsymptom an, sondern beschränkt sich auf den unspezifischen Terminus „fainting“, welchem eine Häufigkeit von 37 % zukommt [22]. Im Großen und Ganzen übereinstimmend zeigen sich die vorliegenden Ergebnisse zu der ebenfalls umfangreichen Analyse von Fajans und Vinik mit nur geringfügigen Inzidenzunterschieden von Bewusstlosigkeit (42 % vs. 38 %) und Synkope (14 % vs. 21 %) [13].

Das Phänomen der uneinheitlichen Nomenklatur und Variationen bei der Auswahl der Einzelsymptome spielen in der Gruppe der Bewusstseinsstörungen eine bedeutsame Rolle für die ausgeprägten Inzidenzunterschiede dieser Symptome zwischen den einzelnen Studien. So finden zum Beispiel die in der vorliegenden Arbeit verwendeten, neuroglukopenischen Begriffe Benommenheit, Somnolenz und Absenzen, sowie die als unspezifisch klassifizierten Symptome Müdigkeit und Schwäche in anderen Studien selten ein klares Pendant. In englischsprachigen Publikationen werden indes häufig folgende Termini verwendet: drowsiness, lightheadedness, unresponsiveness, stupor, lethargy, fatigue. Hinzu kommt, dass eine detaillierte Erfassung unterschiedlicher Bewusstseinszustände einzelner Studien [13, 22], der Dokumentation nur sporadischer Einzelsymptome gegenübersteht [49, 50, 59]. Ob in diesen Arbeiten Einzelsymptome schlichtweg nicht berücksichtigt oder mehrere Symptome zu einem übergeordneten Symptombegriff zusammengefasst wurden, ist dabei nicht klar ersichtlich. Andere Autoren kombinieren einzelne Symptome (z. B. drowsiness und stupor [24]), sodass ein direkter Vergleich mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit nicht möglich ist. Ein weiteres Hindernis für eine genaue retrospektive Erfassung der Symptome könnte die, mit einer Bewusstseinsstörung assoziierte verminderte bzw. veränderte Perzeption der Beschwerden sein.

Ungeachtet der Divergenzen können folgende, für die klinische Darstellung der Insulinome wichtigen Erkenntnisse konstatiert werden: Bewusstseinsstörungen treten bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten auf und sollten als der klinisch zentrale Symptomkomplex der Insulinomkrankung anerkannt werden. Vigilanzstörungen, zu denen auch Bewusstlosigkeit als häufigstes Symptom des untersuchten Patientenkollektives zählt, nehmen eine zentrale Rolle im Formenkreis der Bewusstseinsstörungen ein. Qualitative Bewusstseins Einschränkungen manifestierten sich vorwiegend als Verwirrtheit, sodass diesem Symptom ebenfalls eine besondere Relevanz in der Symptomgruppe zukommt.

Die Symptome können durch ein kombiniertes Auftreten mit weiteren Insulinom-typischen Krankheitsmerkmalen effektiv von anderen (v. a. neurologischen und psychiatrischen)

Erkrankungen abgegrenzt werden und sollten dann die Indikation zu einer weiterführenden Diagnostik darstellen, um eine frühzeitige Diagnose zu sichern.

4.4.1.2 Sehstörungen

Neben den Bewusstseinsstörungen waren Sehstörungen, als zweithäufigstes neuroglukopenisches und insgesamt vierthäufigstes Symptom, ein zentraler Aspekt der klinischen Erscheinung der Patienten. Ein Drittel aller Patienten berichteten von einer solchen Störung im Kontext Ihrer Insulinomerkkrankung. Während verschiedene Autoren, analog zu der vorliegenden Darlegung, Sehstörungen, also die Erscheinung einer Diplopie und/oder verschwommenen Sehens („blurred vision“) bewerten und dabei auf Inzidenzen zwischen 30 % und 59 % stoßen [13, 24, 49], wird das Symptom „verschwommenes Sehen“ in anderen Studien (z.T. ausschließlich) als eigenständiges Symptom quantifiziert. Mit einer Häufigkeit von 29 % bzw. 46 % [53, 59], war „verschwommenes Sehen“ ebenfalls eines der am häufigsten erfassten, neuroglukopenischen Symptome dieser Studien. An einer Diplopie litten in der Studie von Dizon et al. zusätzlich 19 % der Patienten. Eine deutlich niedrige Inzidenz des „verschwommenen Sehens“ von nur 19 % publizierten Boukhan et al. in ihrer, insgesamt 67 Patienten umfassenden, Primäranalyse. Eine Diplopie oder andere Sehstörungen wurden von den Autoren nicht berücksichtigt [22].

4.4.1.3 Krämpfe

Ein klar definiertes und, im Kontext relevanter Insulinomstudien, nahezu lückenlos erfasstes Symptom stellen Krämpfe dar. In Übereinstimmung mit dem Ergebnis der vorliegenden Arbeit, wird die Häufigkeit von Krämpfen in anderen Studien in einem Bereich zwischen 23 % und 30 % angegeben [13, 22, 24, 53]. Das häufige Auftreten von Krämpfen stellt im klinischen Alltag einen Stolperstein in der Insulinomdiagnostik dar, da das Symptom bei einem relevanten Teil der Patienten initial zu der Fehldiagnose einer Epilepsie verleitet. In einer retrospektiven Analyse von 21 Insulinompatienten aus dem Jahr 1972 ging bei 19 % der Patienten eine frustrane antikonvulsive Therapie der Insulinomdiagnose voraus [50]. Auch wenn dies bereits seit vielen Jahrzehnten bekannt ist und wiederholt in Publikationen über Insulinome thematisiert wird [22, 88], führt diese Fehldiagnose – einmal gestellt – nicht selten zu langen Verzögerungen im weiteren Diagnoseprozess. Vor diesem Hintergrund sollte die Indikation für eine Insulinomabklärung, vor allem bei kombiniertem Auftreten von Krämpfen mit weiteren insulinomtypischen Symptomen großzügig gestellt werden.

4.4.1.4 Schwindel

Ebenso häufig wie Krämpfe manifestierte sich das Symptom Schwindel (engl. dizziness), welches von Fajans und Vinik, wie auch in dem vorliegenden Patientenkollektiv, bei 28 % der Patienten erfasst wurde [13]. Manche Autoren nutzen den Terminus „lightheadedness“ und geben dazu eine Häufigkeit von 30 % bis 37 % an [22, 24]. In anderen Studien wird Schwindel zusammen mit Ataxie quantifiziert (dizziness & ataxia), wobei die publizierten Ergebnisse deutlich voneinander abweichen (7 % vs. 58 %) [49, 53]. Nichtsdestotrotz stellt Schwindel ein eher unspezifisches Symptom dar, welches auch bei Patienten mit anderen Grunderkrankungen oder als Nebenwirkung von Medikamenten und Drogen auftritt. Allgemein eignet es sich dadurch weniger als Markersymptom einer Insulinomerkrankung.

4.4.1.5 Weitere Symptome

Alle weiteren neuroglukopenischen Symptome waren bei unter 20 % der Patienten nachweisbar. Zu diesen, etwas selteneren Ausprägungen einer Neuroglukopenie, gehörten auch Sprach- und Sensibilitätsstörungen. Unter dem Begriff Dysarthrie wurden unterschiedliche Formen von Sprachstörungen, wie undeutliche Sprache und Aphasie und unter dem Begriff Dysästhesie die verschiedenen Ausprägungen einer Sensibilitätsstörung (Parästhesie, Hyp-/Hyperästhesie, Anästhesie) berücksichtigt. Während die Inzidenz der Sensibilitätsstörungen in der vorliegenden Untersuchung weitgehend mit den Ergebnissen anderer Publikationen des Symptoms „paresthesia“, also einer Parästhesie, übereinstimmen [13, 24, 53, 59], zeigt die Quantifizierung der Sprachstörungen, mit Inzidenzen zwischen 2 % und 31 %, in diesen Studien insgesamt eine breite Streuung. Die Studie von Galbut et. al, welche eine besonders niedrige Inzidenz der Sprachstörungen angibt, berücksichtigt nur das Symptom „undeutliche Sprache“ (engl. slurred speech), also nur eine spezifische Sprachstörung, welches eine mögliche Erklärung für die quantitative Diskrepanz zu anderen Studien ist. Ebenfalls ausgeprägt diskrepant erweisen sich die Daten zu dem Auftreten von Amnesien bei Insulinompatienten. Während eine Amnesie in manchen Studien, mit 3 % - 8 %, nur sehr selten auftrat [13, 49], zählt das Symptom in anderen Publikationen, mit 28 % - 41 %, zu den häufigen Insulinomsymptomen [22, 24, 53]. Eine klinisch bedeutsame Rolle einer Amnesie kann durch die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit nicht untermauert werden. Mit einem Vorkommen von 11 % zählte sie, analog zu den Ergebnissen von Fajans und Vinik, zu den eher seltenen Symptomen der Insulinompatienten. Interessant ist, dass Fajans und Vinik als einzige Autoren, neben der Quantifizierung einer Amnesie, zusätzlich „memory failure“, also einen Gedächtnisverlust, mit einer Häufigkeit von 15 % angegeben [13]. Eine weitere Unterscheidung der Amnesie in retro-, antero-, kongrade oder transient globale

Formen erfolgte in keiner der genannten Studien. Auch ein Zusammenhang einer transient globalen Amnesie mit den Symptomen Orientierungsstörungen und Verwirrtheit, sowie ein Zusammenhang der Amnesien mit Krämpfen oder anderen Bewusstseinsstörungen wurde nicht erfasst. Gewisse Divergenzen beruhen möglicherweise auf daraus resultierenden Unschärfen bei der Quantifizierung der Einzelsymptome, auch wenn die Unterschiede sehr ausgeprägt erscheinen, um allein auf diese Ursache zurückgeführt werden zu können.

Im Gegensatz zu den kognitiven Erscheinungen wurden motorische Beeinträchtigungen, wie z. B. eine verminderte Muskelkraft, nur selten von den Patienten beschrieben. Ebenso wie Störungen der Bewegungskoordination wurden sie bei nur 8 % der Patienten erfasst. Als koordinative Bewegungsstörungen wird die Inzidenz einer Ataxie auch von anderen Autoren im einstelligen Prozentbereich angegeben [13, 49]. Im untersuchten Patientenkollektiv trat eine Ataxie bei 6 % der Patienten auf. Einschränkungen der Muskelkraft wurden in der vorliegenden Untersuchung übergreifend als Lähmung bezeichnet. Eine weitere Unterteilung in mögliche Plegie- und Pareseformen erschien vor dem Hintergrund des seltenen Auftretens als nicht weiter zielführend. Während manche Veröffentlichungen ausschließlich spezifische motorische Defizite, wie eine transiente Hemiplegie (10 %) [24] bzw. „transiente motorische Defizite, Hemiplegie“ (29 %) [13] oder eine Parese (10 %) [53] quantifizieren, werden in der Studie von Daggett und Nabarro die unterschiedlichen Pareseformen (Mono-, Para-, Hemiparese) einzeln aufgeführt und quantitativ ausgewertet. Die Inzidenzen dieser inkompletten Lähmungserscheinungen lagen in der genannten Studie zwischen 7 % und 10 % [49]. Alles in allem verfestigen die vorliegenden Ergebnisse die Erkenntnis, dass Lähmungen und anderen koordinativen oder dyskinetischen Bewegungsstörungen eine eher untergeordnete Rolle in der klinischen Erscheinung von Insulinomen zukommt.

Ein weiteres, am vorliegenden Patientenkollektiv, quantifiziertes Symptom, welches in anderen Publikationen weitgehend keine Berücksichtigung findet, ist die Gleichgewichtsstörung (engl. impaired balance). Das Symptom wurde, wie auch die motorischen Beeinträchtigungen, nur selten (8 %) bei den Patienten beobachtet. Gleichgewichtsstörungen können, als polyätiologisches Krankheitsbild, im Zusammenhang mit anderen Symptomen wie Schwindel, Koordinationsstörung, Seh-/Hörstörung und Übelkeit auftreten bzw. durch diese Symptome maskiert werden. Einen nennenswerten Stellenwert in der frühen Insulinomdiagnostik nimmt das Symptom aufgrund seiner niedrigen Inzidenz letztendlich nicht ein.

4.4.2 Symptome einer sympathoadrenergen Aktivierung

Im Gegensatz zu den vielfältigen Ausprägungen einer Neuroglukopenie, konnten nur insgesamt fünf Symptome eruiert werden, welche auf eine Aktivierung des vegetativen Nervensystems zurückzuführen waren. Diese fünf adrenergen Einzelsymptome zeigten untereinander ausgeprägte quantitative Unterschiede. Schwitzen stand als häufigstes adrenerges Symptom (41 %) im Vordergrund dieser pathophysiologischen Symptomgruppe. Dieses Ergebnis stimmt mit den Daten anderer Autoren überein, welche Schwitzen mit einer Inzidenz zwischen 36 % und 43 % [13, 24, 59] als häufigstes autonomes Insulinomsymptom darlegen [13, 53]. In der Primäranalyse von Dizon et al. mit 59 Patienten, waren sogar insgesamt 69 % der Patienten von Schwitzen betroffen [53]. Wie auch in der vorliegenden Arbeit, war Schwitzen damit das insgesamt zweithäufigste Symptom dieser Studie.

In der Analyse von Galbut und Markowitz, aus dem Jahre 1980, war Schwitzen zwar in etwa so häufig wie in dem untersuchten Patientenkollektiv, dennoch waren Palpitationen in dieser Studie, mit einer erstaunlich hohen Inzidenz von 44 %, das häufigste autonome Symptom [59]. Dieses Ergebnis divergiert signifikant von den Daten der vorliegenden Arbeit, in der Palpitationen bei nur drei Patienten dokumentiert wurden. Zu beachten ist, dass die Symptome Tachykardie (4 %) und Palpitationen (2 %) in der vorliegenden Arbeit separat quantifiziert wurden, was jedoch grundsätzlich nicht viel an den ausgeprägten Unterschieden zu den Daten von Galbut und Markowitz ändert. Die klinische Gewichtung von Palpitationen, die aus der Arbeit von Galbut und Markowitz hervorgeht, ließ sich auch in anderen Studien bisher nicht reproduzieren. So lag die Inzidenz des Symptomkomplexes „Tachykardie / Palpitationen“ in der Studie von Fajans und Vinik bei 10 % [13]. Palpitationen – einzeln quantifiziert – wurden von verschiedenen Autoren bei 3 % bis 12 % der Patienten beschrieben [22, 24, 53]. In der Studie von Dizon et al., welche Palpitationen bei 12 % der Patienten beschreibt und Tachykardie als Einzelsymptom nicht erfasst, könnte eine inklusive Quantifizierung der beiden kardialen Symptome eine Erklärung für die vergleichsweise hohe Inzidenz von Palpitationen dieser Studie sein.

Während die kardialen Symptome im Rahmen einer vegetativen Aktivierung insgesamt eher selten in Erscheinung traten, waren Nervosität (19 %) und Zittern (16 %) klinisch durchaus relevante adrenerge Merkmale des untersuchten Patientenkollektivs. Diese Daten stimmen weitgehend mit den Ergebnissen anderer Autoren überein. Zittern, welches in anderen Publikationen mit den Begriffen „shaking“, „trembling/tremulousness“ oder „tremor“ beschrieben wird, trat in diesen Studien bei 18 % bis 24 % der Patienten auf [13, 22, 24, 53]. Die Analyse von Fajans und Vinik eruierte eine Inzidenz von 14 % für das adrenerge Symptom Nervosität [13]. Dennoch wird Nervosität in der Mehrzahl vergleichbarer Analysen nicht als Einzelsymptom berücksichtigt. Möglicherweise wurde das Symptom von einigen Autoren anderen Erscheinungen wie „abnormal

behavior“ [22], „irritability“ [24] oder „personality changes/bizarre behavior“ [53] zugerechnet, da in den Arbeiten nicht weiter erklärt wird, welche Symptome diese Termini im Einzelnen umfassen. Eine Inklusion unterschiedlicher, klinisch relevanter neurologischer und psychiatrischer Symptome würde mit den hohen Inzidenzen der genannten Symptomgruppen übereinstimmen (vgl. Kap. 4.4.3).

4.4.3 Unspezifische Krankheitssymptome

Das häufigste, unspezifische Krankheitssymptom des untersuchten Patientenkollektivs war eine Gewichtszunahme (39 %). Das Symptom wurde in der vorliegenden Arbeit detailliert untersucht und wird im Abschnitt 4.5 „Hunger, Gewichtszunahme und BMI“ genauer erläutert.

Die zweithäufigste, unspezifische Krankheitserscheinung der Insulinome war der psychiatrische Symptomkomplex der Wesensveränderungen. Während die Einzelsymptome (Aggressivität, inadäquate Reaktion, Wahn, Depression) Inzidenzen zwischen 1 % und 16 % zeigten, waren insgesamt 37 der 135 Patienten, also über ein Viertel, von mindestens einer Form der Wesensveränderung betroffen.

In einem der ersten, umfangreichen Reviews mit Daten von 193 Insulinompatienten waren 20 % der Patienten von lärmenden Verhalten und 11 % von Reizbarkeit betroffen [24]. Andere Autoren führen „inadäquate“ oder „bizarre“ psychiatrische Verhaltensauffälligkeiten, wie Agitation, Aggression, Kampflust, plötzliches Weinen und „Wut/verärgert sein“ bei 27 % bis 29 % der untersuchten Insulinompatienten an [13, 50]. Diese Daten stimmen sowohl inhaltlich als auch quantitativ mit den Ergebnissen des untersuchten Patientenkollektivs überein. In anderen Untersuchungen wurde der Begriff „ungewöhnliches Verhalten“ (engl. abnormal behavior) gewählt [22, 59]. Eine weitere Definition oder Aufschlüsselung dieses eher unspezifischen Terminus erfolgt dabei nicht. Vor dem Hintergrund der vergleichsweise hohen Inzidenzen dieses Symptoms (44 % - 57 %), liegt eine Inklusion weiterer, ihrerseits nicht als Einzelsymptom erfasster Symptome, als mögliche Ursache für die Divergenzen zu den vorliegenden Ergebnissen nahe. Möglich wäre dies, zum Beispiel, für die Symptome Nervosität oder Verlangsamung, welche von den Autoren beider Studien nicht einzeln erfasst wurden und inhaltliche Überschneidungen aufweisen.

Ganz unabhängig von der kumulativen Inzidenz der Wesensveränderungen verleiht ein weiterer Aspekt den Symptomen eine besondere klinische Bedeutung. Wie auch Krämpfe können Wesensveränderungen zu folgeschweren Fehldiagnosen in der frühen Krankheitsphase der Insulinome führen, indem sie als psychiatrische Erkrankung fehlgedeutet werden. In einer retrospektiven Analyse von 21 Insulinomerkrankungen wurden insgesamt 29 % der Patienten auf einer psychiatrischen oder neurologischen Station vorbehandelt, bevor eine weiterführende

Diagnostik zur Ermittlung des Insulinoms erfolgte [50]. Eine weitere Studie beschreibt deutliche Verzögerung in der Diagnostik von neurologisch vorbehandelten Insulinompatienten im Vergleich zu initial internistisch betreuten Patienten [49].

Eine Sensibilisierung von neurologischen und psychiatrischen Fachkräften für das mögliche Vorliegen eines Insulinoms bei Patienten mit intermittierend psychiatrischen Auffälligkeiten, bei ansonsten gesunden Patienten und unter Ausschluss definierter Differentialdiagnosen (u. a. Suchterkrankungen), könnte zur Prävention von Diagnoseverzögerungen bei Insulinompatienten effektiv beitragen.

Neben der Quantifizierung der Einzelsymptome Schwäche (20 %), Müdigkeit (20 %) und Verlangsamung (8 %) wurden diese, als Gruppe von Erschöpfungssymptomen (Fatigue-Symptomatik), gemeinschaftlich analysiert. Der Begriff Schwäche wurde in der vorliegenden Analyse im Sinne einer allgemeinen Asthenie verwendet und damit explizit von einer motorischen Schwäche (siehe neuroglukopenische Symptome) abgegrenzt. Eine Beeinträchtigung durch mindestens eines dieser Symptome zeigte sich bei 42 % der Patienten. Boukhman beschreibt eine Fatigue bei jedem dritten Patienten [22]. Fajans und Vinik untersuchten neben einer Fatigue (27 %) auch die Symptome „morgendliche Trägheit“ und „Schläfrigkeit während des Tages“, welche jeweils bei 6 % der Patienten auftraten [13]. Dabei ist zu beachten, dass in diesen beiden Studien Schwäche als Einzelsymptom gesondert quantifiziert wurde und bei rund einem Drittel der Patienten auftrat. In anderen Studien sind sogar über die Hälfte der Patienten von Schwäche betroffen, wobei die Autoren keine weiteren Erschöpfungssymptome, wie Müdigkeit oder Trägheit, berücksichtigen [53, 59] oder aber motorische Defizite/Muskelschwäche nicht als eigenständige Symptome erfassen [22, 59].

Grundsätzlich sind die Erschöpfungssymptome, wie auch Unwohlsein (8 %), recht unspezifische Krankheitsmerkmale, die bei der Mehrzahl von akuten und chronischen Erkrankungen auftreten können. Dadurch eignen sie sich prinzipiell schlecht als Indikatoren für eine spezifische Krankheitsentität. Eine interessante und vermutlich spezifischere klinische Erscheinung stellt die Koinzidenz von Erschöpfungssymptomen und Symptomen der Agitiertheit dar. Knapp die Hälfte aller Patienten mit Aggressivität und/oder Nervosität berichteten ebenfalls von Erschöpfungssymptomen. Die Kombination aus periodischer Agitation und Erschöpfung dürfte durchaus seltener bei anderen somatischen Erkrankungen auftreten, sondern vielmehr im Kontext psychiatrischer Differenzialdiagnosen eine Rolle spielen.

Kopfschmerzen wurden in der vorliegenden Untersuchung als unspezifisches Krankheitssymptom bewertet, da sie pathomechanistisch prinzipiell sowohl durch eine zerebrale Glukoseminderversorgung wie auch durch eine vegetative Aktivierung hervorgerufen werden können. Einige Autoren bewerten Kopfschmerzen als Zeichen einer Neuroglukopenie und kommen

dadurch zu einer prinzipiell anderen Einteilung des Symptoms [13, 53]. Insgesamt waren Kopfschmerzen in der vorliegenden Arbeit recht selten (11 %). In anderen Studien werden Kopfschmerzen bei 17 % bis 23 % der Patienten beschrieben [13, 22, 49, 53]. Nach Angaben der WHO, zählen Kopfschmerzen zu den bedeutendsten, funktionellen Behinderungen weltweit [95]. Die Lebenszeitprävalenz von idiopathischen und/oder symptomatischen Kopfschmerzen lag in einer dänischen Studie bei 93 % bzw. 99 % für Männer und Frauen [96]. Das ubiquitäre Auftreten von Kopfschmerzen und die insgesamt eher geringe Häufigkeit bei Insulinompatienten kommen als mögliche Ursachen für die, wenn auch leichten, Inzidenzunterschiede in Frage. Die insgesamt niedrige Inzidenz und die hohe Lebenszeitprävalenz von Kopfschmerzen erschweren eine spezifische Aussage zu dem Krankheits-assoziierten Auftreten des Symptoms.

4.5 Hunger, Gewichtszunahme und BMI

Eine Gewichtszunahme war das häufigste unspezifische Insulinomsymptom der vorliegenden Untersuchung. 53 der 135 Patienten berichteten von einer Zunahme des Körpergewichts im Rahmen ihrer Erkrankung. Obwohl der Anteil an Patienten mit Heißhunger unter den Patienten mit einer anamnestisch erfassten Gewichtszunahme höher war als im Gesamtkollektiv, konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen diesen beiden Einzelsymptomen eruiert werden ($p = 0,24$). Umgekehrt nahmen Patienten mit Heißhunger mehrheitlich ebenfalls an Gewicht zu, während Patienten ohne spezifische Hungergefühle zu nur 37 % von einer Gewichtszunahme betroffen waren. Auch wenn diese Zahlen eine gewisse Kausalität nahelegen, zeigte sich für die Zusammenhänge keine statistische Signifikanz. Neben Hungerattacken können auch eine habituelle Einnahme mehrerer, kleiner Tages- und Nacht Mahlzeiten und ein gesteigerter Verzehr zuckerhaltiger Nahrungsmittel zur Vermeidung von Hypoglykämien zu einer Gewichtszunahme führen.

Insgesamt sind Hunger, Gewichtszunahme und Übergewicht leicht erfassbare und klar definierte Symptome. Aus diesem Grund erscheint es umso erstaunlicher, dass gerade für diese Symptome kongruente Daten zu fehlen scheinen. Einerseits treffen viele Autoren keine, oder nur unspezifische, Aussagen zur Häufigkeit der Gewichtszunahme [13, 24, 50], andererseits sind die publizierten Ergebnisse anderer Studien sehr heterogen. Während Dizon et al. eine, mit den vorliegenden Daten übereinstimmende, Inzidenz von 39 % für eine Zunahme des Gewichts beschreiben, liegen die Ergebnisse anderer Autoren bei 51 % [22], bzw. 72 % [91] bzw. 98 % [59]. In letztgenannter, 1980 veröffentlichten, Primäranalyse von Galbut und Markowitz waren 40 der 41 Patienten von Gewichtszunahme betroffen. Hunger wurde von nur wenigen Autoren als eigenständiges Symptom quantifiziert. Dennoch liegen die verfügbaren Daten übereinstimmend in

einem niedrigen zweistelligen Bereich [24, 50], sodass ein kausaler Zusammenhang allenfalls bei einer begrenzten Anzahl von Patienten von Bedeutung ist.

Patienten mit einer Gewichtszunahme hatten einen signifikant höheren Body-Mass-Index als Patienten ohne Gewichtszunahme ($27,3 \text{ kg/m}^2$ vs. $25,3 \text{ kg/m}^2$). Eine Übergewichtigkeit lag bei 57 %, eine Adipositas bei 24 % der Gesamtkohorte vor. Dabei ist es interessant, dass die Frauen zwar mehrheitlich unter- und normgewichtig ($\text{BMI} < 25$) waren, der Anteil an adipösen Patientinnen jenen der Männer hingegen überstieg (26 % vs. 21 %). In einer anderen Studie lag der Anteil adipöser Insulinompatienten ebenfalls bei 25 % [24]. Metz und Jensen geben in ihrem Review lediglich eine Häufigkeit von < 50 % für eine Adipositas an [6]. In einer Veröffentlichung aus dem Jahr 1989 war die Mehrzahl der Insulinompatienten normgewichtig [13]. In der Studie von Sawicki et al. zeigte sich keine signifikante Reduktion des Body-Mass-Index nach operativer Entfernung der Insulinome [97]. Diese Ergebnisse legen nahe, dass auch der endogene Hyperinsulinismus, zumindest isoliert betrachtet, nicht ausschlaggebend für kurz- bzw. mittelfristige Veränderung des Körpergewichts ist.

Um der Frage eines generell gesteigerten Körpergewichts bzw. einer Adipositas als Stigma von Insulinompatienten nachzugehen, wurde der durchschnittlichen Body-Mass-Index des vorliegenden Patientenkollektivs mit den Daten der deutschen Bevölkerung in den Jahren 1999 und 2003 verglichen. Dabei zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den BMI-Werten der Patienten ($26,3 \text{ kg/m}^2$) und der deutschen Bevölkerung ($25,2 \text{ kg/m}^2$, $p = 0,62$ bzw. $25,4 \text{ kg/m}^2$, $p = 0,68$). Das Bild eines exzessiv oder generell übergewichtigen Insulinompatienten kann durch die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit somit nicht bestätigt werden. Vielmehr konzentriert sich eine Gewichtszunahme und eine damit assoziierte Zunahme des Body-Mass-Index auf nur einzelne Patienten, während die Mehrzahl der untersuchten Patienten, weder unter Gewichtszunahme litten noch überdurchschnittlich übergewichtig waren.

4.6. Patientengruppenspezifische Unterschiede der Symptome

Um patientengruppenspezifische Symptommuster zu identifizieren, wurden die epidemiologischen Parameter Alter und Geschlecht herangezogen und statistisch ausgewertet. Nach unserem

Kenntnisstand gibt es bis dato gibt es keine Studien, welche sich mit möglichen patientengruppenspezifischen Symptomunterschieden von Insulinomen befassen.

4.6.1. Geschlechtsabhängige Unterschiede

Geschlechtsspezifische Symptomunterschiede zeigten sich vor allem für die Symptomgruppe der Bewusstseinsstörungen, welche signifikant häufiger bei den Männern (91 %) auftraten als bei den Frauen (75 %). Unterscheidet man zwischen quantitativen und qualitativen Bewusstseinsstörungen, so präsentierten die Männer außerdem eine signifikant höhere Anzahl quantitativer Bewusstseinsstörungen, also Störungen der Vigilanz, als die Frauen. Generell wurden alle Einzelsymptome aus der Gruppe der Bewusstseinsstörungen und die Mehrzahl der neuroglukopenischen Symptome häufiger von den Männern berichtet.

Im Gegensatz dazu traten alle, mit einer vegetativen Aktivierung einhergehenden Symptome, bei den Frauen häufiger auf, sodass die Mehrzahl der Patientinnen (68 %) unter adrenergen Symptomen litt, während sich die kumulative Inzidenz bei den Männern auf nur 46 % belief. Diese Ergebnisse unterschieden sich jedoch nicht signifikant voneinander ($p = 0,14$). Unter Berücksichtigung der inhomogenen Geschlechterverteilung (2:1) und einer damit einhergehenden niedrigen Anzahl männlicher Patienten, wären weitere statistische Signifikanzen dieser angedeuteten geschlechtsspezifischen Symptommuster, in noch größeren Patientenkollektiven denkbar.

Die Geschlechtspräferenz der Einzelsymptome führte schließlich zu deutlichen Unterschieden in der Häufigkeitsfolge der Symptome zwischen Männern und Frauen. Während die Mehrzahl der Männer (52 %) unter einer Bewusstlosigkeit litt und sie somit das häufigste Symptom in dieser Gruppe war, wurde von den Frauen am häufigsten das adrenerge Symptom Schwitzen (45 %) genannt. Sehstörungen und Bewusstlosigkeit folgten bei den Frauen, mit einer Häufigkeit von 37 %, an zweiter Stelle. In der Gruppe der Männer folgten auf Bewusstlosigkeit hingegen die Symptome Gewichtszunahme (45 %) und Verwirrtheit (39 %). Sehstörungen, welche sich bei einem Viertel der Patienten manifestierten, waren wiederum das nur neunthäufigste Symptom der Männer.

Vor dem Hintergrund der hohen Inzidenz von Bewusstseinsstörungen v. a. in der Gruppe der Männer, kann ein Auftreten von episodischen Bewusstseinsstörungen bei ansonsten gesunden Patienten, also Patienten ohne weitere Komorbiditäten oder spezifische Ko-faktoren (wie z. B. der Verdacht auf eine Suchterkrankung), als hochverdächtig für das Vorliegen eines Insulinoms erachtet werden und die Indikation für eine weitere diagnostische Abklärung darstellen.

Welches spezifische pathophysiologische Korrelat den genannten Unterschieden zugrunde liegt, war nicht Gegenstand der vorliegenden Arbeit und kann somit nicht detailliert beantwortet werden. Allgemein fungieren die adrenergen Symptome mitunter als frühe Warnsymptome eines Insulinoms, sodass sie bei durchschnittlich höheren Blutglukosewerten und früheren Krankheitsstadien vermehrt auftreten [27]. Durch spezifische Pathomechanismen kann es im Verlauf eines endogenen Hyperinsulinismus zu einem progredienten Rückgang dieser Symptome kommen [31]. Vor diesem Hintergrund könnten die Ergebnisse einen spannenden Gegenstand zukünftiger Forschungsarbeiten darstellen, in denen z. B. der Frage nach Geschlechtsunterschieden bei der Pathogenese bzw. der geschlechtsspezifischen Vulnerabilität einer hypoglycemic unawareness nachgegangen werden könnte.

Davon abgesehen dürfte die geschlechtsabhängige Prävalenz anderer Grunderkrankungen, wie Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems, des ZNS und des Stoffwechsels für einige Symptome einen prädisponierenden Faktor darstellen. Nicht zuletzt beruht die Erfassung der Symptome größtenteils auf der individuellen Perzeption der Patienten, sodass auch hier geschlechtsspezifische Unterschiede möglich erscheinen, die ihren Ursprung, neben somatischen Prozessen, auch in unterschiedlichen soziokulturellen Prägungen haben könnten.

4.6.2 Altersabhängige Unterschiede

Bei dem direkten Vergleich der Symptome von Patienten unter 50 Jahren ($N = 71$) und ≥ 50 Jahren ($N = 64$) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Altersgruppen. Die Gruppe der jüngeren Patienten berichtete durchschnittlich von sechs unterschiedlichen Symptomen und damit einem Symptom mehr als die Vergleichsgruppe. Ursächlich dafür war das häufige Vorkommen neuroglukopenischer Symptome bei den jüngeren Patienten. Vor allem Konzentrationsstörungen waren bei den Patienten unter 50 Jahren deutlich häufiger (22 % vs. 10%, $p = 0,06$). Auch Somnolenz (39 % vs. 25 %, $p = 0,1$) und Krämpfe (32 % vs. 21 %, $p = 0,25$) wurden in dieser Gruppe häufiger berichtet. Das einzige neuroglukopenische Symptom, welches bei älteren Patienten etwas häufiger auftrat, waren Gleichgewichtsstörungen. Bei den unspezifischen Krankheitssymptomen zeigten Kopfschmerzen die größten altersbezogenen Inzidenzunterschiede (15 % vs. 6 %, $p = 0,17$). Die Inzidenzen der adrenergen, wie auch der unspezifischen Einzelsymptome waren insgesamt recht ausgeglichen und die Häufigkeitsfolge der Symptome divergierte nur geringfügig zwischen den Gruppen.

Effekte auf die statistische Auswertung könnten die eher niedrigen Inzidenzen einiger altersdivergenter Symptome (wie z. B. Konzentrationsstörungen, Kopfschmerzen) haben, sodass die untersuchte Stichprobengröße in diesem Falle möglicherweise zu klein war (Typ II Fehler).

Für mögliche altersabhängige Symptomunterschiede kommen, neben spezifischen pathophysiologischen Ursachen auch perzeptive Unterschiede der beiden Patientengruppen in Frage. So könnten z. B. Konzentrationsstörungen von jüngeren Patienten im Arbeitsumfeld oder in anderen kognitiv herausfordernden Situationen verstärkt als unangenehm wahrgenommen und dadurch häufiger erfasst worden sein.

Grundsätzlich sprechen die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung gegen einen relevanten Einfluss des Patientenalters auf den klinischen Phänotyp, da weder spezifische Symptomcluster noch dezidierte, altersabhängige Unterschiede in der Häufigkeit der Symptome eruiert wurden.

Ungeachtet der Geschlechts- und Altersgruppen-assoziierten Symptomunterschiede waren die neuroglukopenischen Symptome in allen Patientengruppen klinisch dominant. In der Gruppe der Männer (100 %) und der Patienten unter 50 Jahre (99 %) können die neuroglukopenischen Symptome als essenzieller Bestandteil des Krankheitsbildes betrachtet werden.

In der Gruppe der Frauen manifestierten sich die Hypoglykämien in seltenen Fällen (5/91) ohne Neuroglukopenie-assoziierten Symptome. Vier dieser Frauen litten unter Schwitzen, dem häufigsten Symptom der Frauen. Eine Frau nannte mit Heißhunger und Kopfschmerzen ausschließlich seltenere, unspezifische Insulinomsymptome.

Die Kenntnisse über die Häufigkeit von Einzelsymptomen und patientengruppenspezifischen Symptomunterschieden, also dem klinischen Phänotyp der Erkrankung, ist naturgemäß ein wichtiger Bestandteil in der Diagnostik einer Erkrankung. Sie helfen sowohl dem Primärbehandler als auch dem weiterbehandelnden Spezialisten, ein adäquates diagnostisches Vorgehen zu planen. Im Falle des Insulinoms ist dies zunächst eine Überweisung des Patienten in eine endokrinologische Fachabteilung und danach die Indikationsentscheidung für einen oGTT/Hungertest. Die „Natur der Insulinome“ trägt jedoch dazu bei, dass diagnostische Prozesse nicht nur, eindimensional, auf dem Vorliegen eines spezifischen, pathognomonischen Krankheitsmarkers beruhen, sondern in besonderem Maße von einer ganzheitlichen Betrachtung des Patienten und dessen anamnestischen Angaben ausgehen muss. Ein Ansatz, der dies seit vielen Jahrzehnten versucht, ist die sogenannte Whipple Trias.

4.7 Whipple Trias

Die Whipple Trias definiert einen, für das Insulinom pathognomonischen, Dreiklang aus (a) dem Vorliegen Hypoglykämie-konformer Symptome, (b) dem laborchemischen Nachweis einer Hypoglykämie ($< 45 \text{ mg/dl}$) und (c) einer Reversibilität der Symptome nach Glukosezufuhr [5]. Sie gilt seit 1935 als Meilenstein und Grundpfeiler der Insulinomdiagnostik.

Die Quantifizierung der Whipple Trias in der vorliegenden Arbeit sollte zur Einschätzung der klinischen Relevanz für die heutige Insulinomdiagnostik dienen.

Heutzutage sind ein pathologisch erniedrigter Blutglukosewert und das gleichzeitige Vorliegen eines inadäquat hohen Insulinspiegels die laborchemisch wichtigsten Kriterien für die sichere Diagnose eines Insulinoms. Typischerweise sind die Symptome, die sich im Rahmen einer solchen Hypoglykämie entwickeln, vollständig reversibel. Dennoch kann es, vor allem bei langjährigen und schweren Verläufen, zu protrahierten Rehabilitationen sowie irreversiblen Schädigungen kommen [29, 55, 92].

Spricht man über die Whipple Trias, sollte zunächst definiert werden, unter welchen Bedingungen bzw. zu welchem Zeitpunkt die Trias erhoben werden konnte. Prinzipiell gilt zu unterscheiden, ob die Trias spontan, also meistens im privaten oder hausärztlichen Kontext, erhoben wurde oder ob der Nachweis bei einem hospitalisierten Patienten während eines Hungertests erfolgte. Ein pathologisch erniedrigter Blutglukosewert und/oder das Auftreten Hypoglykämie-assoziiierter Symptome sind, neben der fehlenden Suppressibilität von Insulin, die wichtigsten Kriterien eines positiven Hungertests. Eine vorzeitige Beendigung der Testung kann, z. B. bei dem Verdacht auf eine Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung, zum Schutz des Patienten sinnvoll sein [101], sodass die Whipple Trias in diesen Fällen formal nicht erfüllt werden kann. Gleiches gilt für eine verzögerte Rückbildung der Symptome nach der Glukoseinfusion. Dennoch gelingt der Nachweis der Trias im Rahmen einer gezielten Provokationstestung für gewöhnlich.

In der vorliegenden Arbeit wurden die Ergebnisse der Provokationstestung unberücksichtigt gelassen und es wurde nur der Frage einer „Whipple-Positivität“ zum Zeitpunkt des Anamnesegespräches in der endokrinologischen Fachabteilung nachgegangen. Eine so erfasste Whipple Trias könnte schließlich als früher Indikator für das Vorliegen eines Insulinoms dienen. Basierend auf den anamnestischen Angaben der Patienten ließ sich eine Whipple Trias bei insgesamt 40 % der Patienten nachweisen. Bei den männlichen Patienten, sowie Patienten unter 50 Jahren war ein Nachweis bei immerhin knapp 50 % möglich. Da jeder untersuchte Patient mindestens ein Hypoglykämie-assoziiertes Symptom beschrieb, war entweder keine valide

Messung des Blutzuckerspiegels möglich oder der Zusammenhang zwischen Symptomrückgang und Kohlenhydrataufnahme war nicht eruierbar. Diese Daten korrelieren mit der Bewertung von Service, der eine aussagekräftige Messung der Plasmaglukosekonzentration im Rahmen der spontanen Symptomatik, als in vielen Fällen nicht realisierbar erachtet [30]. Service verweist weiterhin darauf, dass eine Selbsttestung der Patienten keine validen Aussagen zulasse und ein Nachweis nur mit zuverlässigen Messmethoden erfolgen sollte. Marks und Rose konstatieren in ihrem Buch „Hypoglycaemia“, dass nur rund ein Viertel der Patienten einen Zusammenhang von Symptomen und (fehlender) Nahrungsaufnahme überhaupt bemerkten [49]. Dem gegenüber stehen andere Studien, welche hohen Raten (> 90 %) an „Whipple-positiven“ Patienten umfassen [56, 65]. Während Kavlie & White keine weitere Aussage bezüglich der Rahmenfaktoren, unter denen die Trias eruiert wurde (spontan vs. Provokationstestung) tätigen, beziehen sich die Daten von Galbut und Markowitz auf Situationen nach einer „nächtlichen oder prolongierten Fastenperiode“. Ob diese verlängerte Fastenzeit anamnestisch erhoben oder iatrogen hervorgerufen wurde, wird auch in dieser Studie nicht spezifiziert, sodass die Daten dieser beiden Studien nur bedingt vergleichbar sind mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit. Die Erfassung der Trias im Kontext einer kontrollierten Fastenperiode bzw. Provokation wäre ein naheliegender Grund für die Divergenzen, die sich aus den Daten der genannten Studien mit den vorliegenden Ergebnissen ergeben.

Grundsätzlich können zwei Schlussfolgerungen aus den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit gezogen werden. Allgemein kann die Whipple Trias auch heutzutage noch als eine wichtige klinische und laborchemische Konstellation betrachtet werden, welche prinzipiell leicht anwendbar und wohl bekannt ist und dadurch bei einem Teil der Patienten effizient zur Diagnosefindung beitragen kann. Dennoch war die Trias bei einem Großteil der untersuchten Patienten nicht spontan eruierbar, sodass ein Ausschluss einer Insulinomerkkrankung aufgrund einer „Whipple-negativen“ Anamnese streng vermieden werden muss. Mögliche Konstellationen, die in der Literatur beschrieben werden und die eine Erhebung einer Whipple Trias erschweren zeigen sich z. B. für Patienten, die aufgrund ihrer hervorragenden Adaptionsprozesse auch bei sehr niedrigen Blutzuckerkonzentrationen asymptomatisch bleiben oder bei Patienten, die aufgrund von langjährigen Neuroglukopenien eine nur protrahierte Rehabilitation der Beschwerden aufweisen [29, 55, 102]. Auch Patienten, die nur grenzwertig erniedrigte Blutglukosewerte aufweisen, fallen im Zweifelsfall nicht in den Geltungsbereich der Whipple Trias. Eine Fixierung auf den Nachweis der Trias könnte somit den Grundstein für langwierige Diagnoseverzögerungen bei einer Vielzahl an Patienten legen.

Als Erweiterung der historischen Befundtrias von Whipple und Frantz wurde ein, auf den Erkenntnissen der vorliegenden Arbeit basierender, symptombasierter diagnostischer Algorithmus

entworfen, der sowohl die Kriterien der Whipple Trias als auch umfangreiche klinische Daten der Insulinompatienten berücksichtigt.

4.8 Fazit und Ausblick

Die vorliegende Arbeit legt einen polysymptomatischen und klinisch polymorphen Phänotyp der Insulinompatienten dar. Auf der Grundlage spezifischer quantitativer Diskrepanzen kann eine Gewichtung der klinischen Bedeutsamkeit der einzelnen Facetten dieses Phänotyps vorgenommen werden. So stehen die neuroglukopenischen Symptome und in dieser Gruppe die kognitiven Einschränkungen (v. a. Bewusstseinsstörungen) im Zentrum der klinischen Erscheinung. Adrenerge Symptome traten bei nur ca. der Hälfte der Patienten auf und waren damit seltener als die Gruppe der pathophysiologisch unspezifischen Symptome, welche in anderen Untersuchungen häufig unberücksichtigt bleiben.

In den Bestrebungen eine pathognomonische Situation für Insulinome zu definieren und damit eine effektive Abgrenzung zu weiteren Differenzialdiagnosen zu erreichen, ist eine isolierte Betrachtung der Symptomatologie letztendlich niemals zielführend. Vielmehr bedarf es stets einer Berücksichtigung aller klinischen Merkmale der Erkrankung, also auch dem zeitlichen Auftreten, wie dem Zusammenhang mit einer Kohlenhydrataufnahme und körperlicher Anstrengung, dem intermittierenden Verlauf u.v.m., damit eine korrekte und frühzeitige Diagnose gelingen kann.

Die Whipple Trias, welche, seit vielen Jahrzehnten wohlbekannt ist und mehrere diagnostische Teilaspekte der Insulinome berücksichtigt, kann zwar den diagnostischen Prozess erleichtern, sollte jedoch keineswegs als obligatorische klinische Konstellation erachtet werden, da die spontane Nachweisbarkeit der Trias in allen Patientengruppen bei unter 50 % lag. Für die Zukunft wären also weitere, klinisch sensitivere, diagnostische Kriterien dringend notwendig, um weiterhin bestehende diagnostische Verzögerungen einzugrenzen.

Der auf den Ergebnissen der vorliegenden Analyse basierende diagnostische Algorithmus stellt eine Erweiterung der Whipple Kriterien durch klinisch zentrale Aspekte der Erkrankung dar. Das Hauptziel besteht darin, die Ergebnisse der Arbeit niederschwellig anwendbar zu machen und damit eine Hilfestellung im diagnostischen Prozess der Insulinompatienten zu geben.

5 Literaturverzeichnis

1. Nicholls AG, *Simple Adenoma of the Pancreas arising from an Island of langerhan*, J Med Res, 1902, **8**: 385-395.
2. Harris MD, *Hyperinsulinism and Dysinsulinism*, Journal of Amercian Medical Association, 1924, **83**: 729-733.
3. Wilder RM, Allan FN, Power MH, Robertson MD, *Carcinoma of the Islands of the Pancreas*, Journal of Amercian Medical Association, 1927, **89**: 348-355.
4. Howland G, Campbell WR, Malthby EJ, *Dysinsulinism: Convulsions and coma due to islet cell tumor of pancreas, with operation and cure*, Journal of the American Medical Association, 1929. **93**: 674-679.
5. Whipple AO, Frantz VK, *Adenoma of Islet Cells with Hyperinsulinism: A Review*, Ann Surg, 1935, **101**: 1299-1335.
6. Metz DC, Jensen RT, *Gastrointestinal neuroendocrine tumors: pancreatic endocrine tumors*, Gastroenterology, 2008. **135**: 1469-1492.
7. Jensen RT, Berna MJ, Bingham DB, Norton JA, *Inherited pancreatic endocrine tumor syndromes: advances in molecular pathogenesis, diagnosis, management, and controversies*, Cancer, 2008. **113** (Suppl. 7): 1807-1843.
8. Panzuto F, Nasoni S, Falconi M, Corleto VD, Capurso G, Cassetta S, Di Fonzo M, Tornatore V, Milione M, Angeletti S, Cattaruzza MS, Ziparo V, Bordi C, Pederzoli P, Delle Fave G, *Prognostic factors and survival in endocrine tumor patients: comparison between gastrointestinal and pancreatic localization*, Endocr Relat Cancer, 2005, **12**: 1083-1092.
9. Oberg K, Eriksson B, *Endocrine tumours of the pancreas*, Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2005, **19**: 753-781.
10. Marks V, Teale JD, *Tumours producing hypoglycaemia*, Diabetes Metab Rev, 1991, **7**: 79-91.
11. Service FJ, Dale AJ, Elveback LR, Jiang NS, *Insulinoma: clinical and diagnostic features of 60 consecutive cases*, Mayo Clin Proc, 1976, **51**: 417-429.
12. Grant CS, *Insulinoma*, Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2005, **19**: 783-798.
13. Fajans SS, Vinik AI, *Insulin-producing islet cell tumors*, Endocrinol Metab Clin North Am, 1989, **18**: 45-74.
14. Cryer PE, *Glucose counterregulation: prevention and correction of hypoglycemia in humans*, Am J Physiol, 1993, **264**: 149-155.

15. Welbourn RB, Barabas AP, *Hormone-secreting tumours of the pancreas*, Postgrad Med J, 1967, **43**: 24-30.
16. Hirshberg B, Cochran C, Skarulis MC, Libutti SK, Alexander HR, Wood BJ, Chang R, Kleiner DE, Gorden P, *Malignant insulinoma: spectrum of unusual clinical features*, Cancer, 2005, **104**: 264-272.
17. Abboud B, Boujaoude J, *Occult sporadic insulinoma: localization and surgical strategy*. World J Gastroenterol, 2008, **14**: 657-665.
18. Vaidakis D, Karoubalis J, Pappa T, Piaditis G, Zografos GN, *Pancreatic insulinoma: current issues and trends*, Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2010, **9**: 234-241.
19. Placzkowski KA, Vella A, Thompson GB, Grant CS, Reading CC, Charboneau JW, Andrews JC, Lloyd RV, Service FJ, *Secular trends in the presentation and management of functioning insulinoma at the Mayo Clinic, 1987-2007*. J Clin Endocrinol Metab, 2009, **94**: 1069-1073.
20. Shin JJ, Gorden P, Libutti SK, *Insulinoma: pathophysiology, localization and management*, Future Oncol, 2010. **6**: 229-237.
21. Service FJ, McMahon MM, O'Brien OC, Ballard DJ, *Functioning insulinoma--incidence, recurrence, and long-term survival of patients: a 60-year study*, Mayo Clin Proc, 1991. **66**: 711-719.
22. Boukhman MP, Karam JH, Shaver J, Siperstein AE, Duh QY, Clark OH, *Insulinoma--experience from 1950 to 199*,. West J Med, 1998, **169**: 98-104.
23. Hirshberg B, Livi A, Bartlett DL, Libutti SK, Alexander HR, Doppman JL, Skarulis MC, Gorden P, *Forty-eight-hour fast: the diagnostic test for insulinoma*, J Clin Endocrinol Metab, 2000, **85**: 3222-3226.
24. Crain EL, Thorn GW and Jr, *Functioning pancreatic islet cell adenomas; a review of the literature and presentation of two new differential tests*, Medicine (Baltimore), 1949, **28**: 427-447.
25. Trump D, Farren B, Wooding C, Pang JT, Besser GM, Buchanan KD, Edwards CR, Heath DA, Jackson CE, Jansen S, Lips K, Monson JP, O'Halloran D, Sampson J, Shalet SM, Wheeler MH, Zink A, Thakker RV, *Clinical studies of multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1)*,. QJM, 1996, **89**: 653-669.
26. O'Riordain DS, O'Brien T, Van Heerden JA, Service FJ, Grant CS, *Surgical management of insulinoma associated with multiple endocrine neoplasia type I*, World J Surg, 1994, **18**: 488-493.
27. Service FJ, *Hypoglycemic disorders*. N Engl J Med, 1995, **332**: 1144-1152.
28. Guettier JM, Gorden P, *Hypoglycemia*, Endocrinol Metab Clin North Am, 2006, **35**: 753-766.
29. Starke A, Grundy S, McGarry JD, Unger RH, *Correction of hyperglycemia with phloridzin restores the glucagon response to glucose in insulin-deficient dogs*:

- implications for human diabetes*, Proc Natl Acad Sci U S A, 1985, **82**: 1544-1546.
30. Starke A, Imamura T, Unger RH, *Relationship of glucagon suppression by insulin and somatostatin to the ambient glucose concentration*, J Clin Invest, 1987, **79**: 20-24.
 31. Mitrakou A, Fanelli C, Veneman T, Perriello G, Calderone S, Platanisiotis D, Rambotti A, Raptis S, Brunetti P, Cryer P, *Reversibility of unawareness of hypoglycemia in patients with insulinomas*, N Engl J Med, 1993, **329**: 834-839.
 32. Rizza RA, Cryer Pe, Gerich JE, *Role of glucagon, catecholamines, and growth hormone in human glucose counterregulation. Effects of somatostatin and combined alpha- and beta-adrenergic blockade on plasma glucose recovery and glucose flux rates after insulin-induced hypoglycemia*, J Clin Invest, 1979, **64**: 62-71.
 33. De Feo P, Perriello G, Torlone E, Ventura MM, Fanelli C, Santeusano F, Brunetti P, Gerich JE, Bolli GB, *Contribution of cortisol to glucose counterregulation in humans*, Am J Physiol, 1989, **257**: 35-42.
 34. Debrah K, Sherwin RS, Murphy J, Kerr D, *Effect of caffeine on recognition of and physiological responses to hypoglycaemia in insulin-dependent diabetes*, Lancet, 1996, **347**: 19-24.
 35. Simpson IA, Appel NM, Hokari M, Oki J, Holman GD, Maher F, Koehler-Stec EM, Vannucci SJ, Smith QR, *Blood-brain barrier glucose transporter: effects of hypo- and hyperglycemia revisited*, J Neurochem, 1999, **72**: 238-247.
 36. Gómez B, García-Villallón AL, Frank A, García JL, Monge L, Diéguez G, *Effects of hypoglycemia on the cerebral circulation in awake goats*, Neurology, 1992, **42**: 909-916.
 37. Maekawa S, Aibiki M, Kikuchi K, Kikuchi S, Umakoshi K, *Time related changes in reversible MRI findings after prolonged hypoglycemia*, Clin Neurol Neurosurg, 2006, **108**: 511-513.
 38. Service FJ, *Diagnostic approach to adults with hypoglycemic disorders*, Endocrinol Metab Clin North Am, 1999, **28**: 519-532.
 39. Service FJ, *Hypoglycemic Disorders*, N Engl J Med, 1995, **332**: 1144-1152.
 40. Goswami J, Somkuwar P, Naik Y, *Insulinoma and anaesthetic implications*, Indian J Anaesth, 2012, **56**: 117-122.
 41. Connor H, Scarpello JH, *An insulinoma presenting with reactive hypoglycaemia*, Postgrad Med J, 1979, **55**: 735-738.
 42. Jordan RM, Kammer H, *An insulinoma without fasting hypoglycemia*, Am J Med Sci, 1976, **272**: 205-209.
 43. Berger M, Tsotsalas M, *Diagnostik der Hypoglykämie im Erwachsenenalter*, Deutsche Medizinische Wochenschrift, 1983, **27**: 1065-1070.

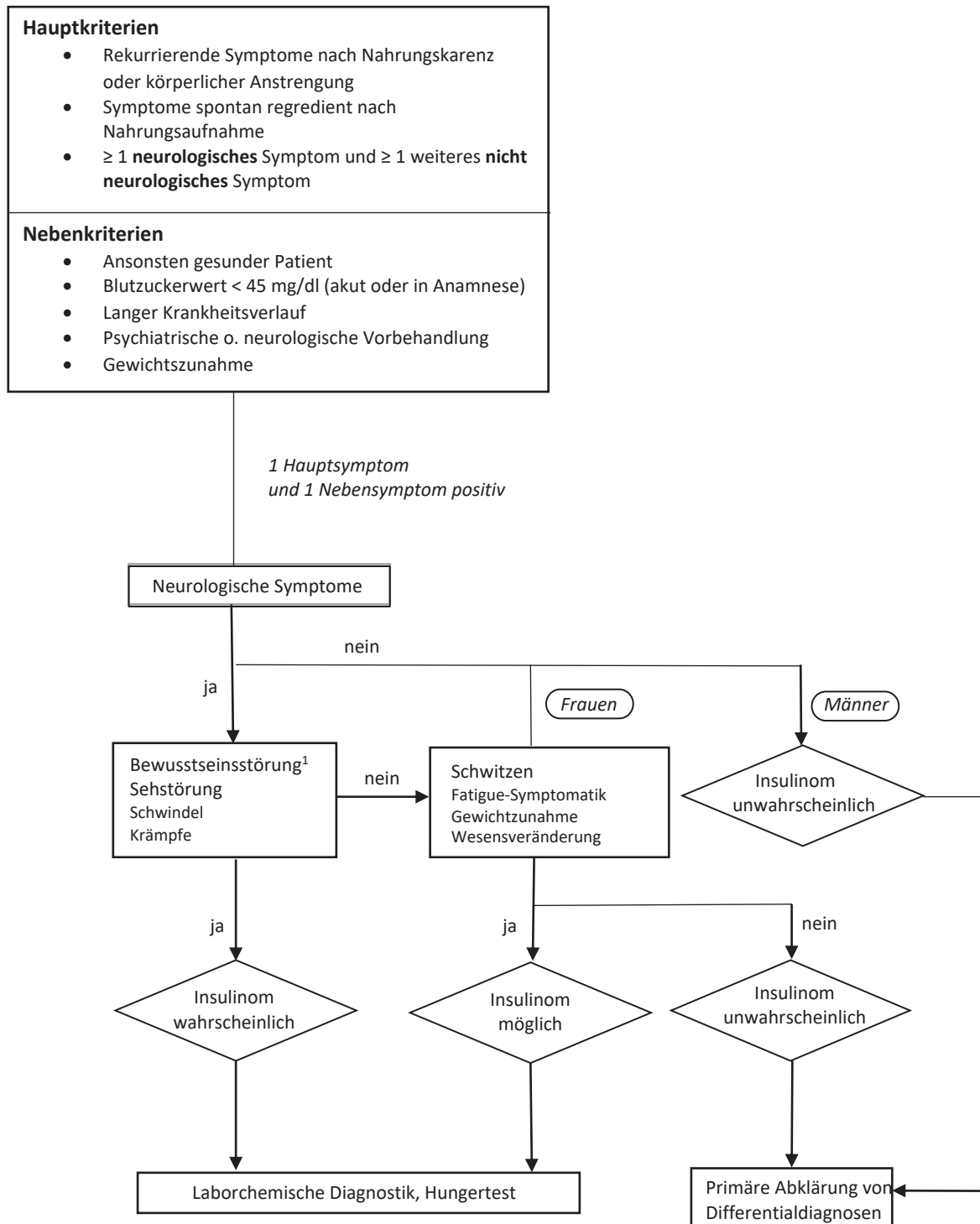
44. Frerichs H, Creutzfeldt W, *Hypoglycaemia. 1. Insulin secreting tumours*, Clin Endocrinol Metab, 1976, **5**: 747-767.
45. Marks V, Rose FC, *Hypoglycemia*. Blackwell Scientific Publications, 1981, **2nd edition**: 115-157.
46. Diaz AG, Lucas S, Ferraina P, Ferraro A, Puchulu F, Paes De Lima A, Maselli C, Gomez RM, Bruno OD, *[Clinical experience in 37 cases of insulinoma]*. Medicina (B Aires), 2006. **66**: 499-504.
47. Marks V, Greenwood FC, Howorth PJ, Samols E, *Plasma growth hormone levels in spontaneous hypoglycemia*, J Clin Endocrinol Metab, 1967, **27**: 523-528.
48. Cryer PE, *Symptoms of hypoglycemia, thresholds for their occurrence, and hypoglycemia unawareness*. Endocrinol Metab Clin North Am, 1999, **28**: 495-500.
49. Daggett P, Nabarro J, *Neurological aspects of insulinomas*, Postgrad Med J, 1984, **60**: 577-581.
50. Kavlie H, White TT, *Pancreatic islet beta cell tumors and hyperplasia: experience in 14 Seattle hospitals*, Ann Surg, 1972, **175**: 326-335.
51. De Herder WW, *Insulinoma*, Neuroendocrinology, 2004, **80** (Suppl. 1): 20-22.
52. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, Heller SR, Montori VM, Seaquist ER, Service FJ, *Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline*, J Clin Endocrinol Metab, 2009, **94**: 709-728.
53. Dizon AM, Kowalyk S, Hoogwerf BJ, *Neuroglycopenic and other symptoms in patients with insulinomas*, Am J Med, 1999, **106**: 307-310.
54. Alemdar M, Iseri P, Komsuoglu SS, *Insulinoma in differential diagnosis of seizure disorder*, J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 2006, **18**: 247-248.
55. Mathur A, Gorden P, Libutti SK, *Insulinom*, Surg Clin North Am, 2009, **89**: 1105-1121.
56. Fathallah N, Slim R, Larif S, Hmouda H, Ben Salem C, *Drug-Induced Hyperglycaemia and Diabetes*, Drug Saf, 2015. **38**: 1153-1168.
57. Al-Rubeaan K, Ryan EA, *Phenytoin-induced insulin insensitivity*, Diabet Med, 1991, **8**: 968-970.
58. Mohseni S, *Hypoglycemic neuropathy*, Acta Neuropathol, 2001, **102**: 413-421.
59. Galbut DL, Markowitz AM, *Insulinoma: diagnosis, surgical management and long-term follow-up. Review of 41 cases*, Am J Surg, 1980, **139**: 682-690.
60. Jermendy G, *Hypoglycemia factitia: Munchhausen syndrome in diabetes mellitus*, J Diabetes Complications, 1996, **10**: 223-225.

61. Gandhi K, *Approach to hypoglycemia in infants and children*, Transl Pediatr, 2017, **6**: 408-420.
62. Dynkevich Y, Rother KI, Whitford I, Qureshi S, Galiveeti S, Szulc AL, Danoff A, Breen TL, Kaviani N, Shanik MH, Leroith D, Vigneri R, Koch CA, Roth J, *Tumors, IGF-2, and hypoglycemia: insights from the clinic, the laboratory, and the historical archive*, Endocr Rev, 2013, **34**: 798-826.
63. Baxter RC, Holman SR, Corbould A, Stranks S, Ho PJ, Braund W, *Regulation of the insulin-like growth factors and their binding proteins by glucocorticoid and growth hormone in nonislet cell tumor hypoglycemia*, J Clin Endocrinol Metab, 1995, **80**: 2700-2708.
64. Dauben L, Simon MC, Strassburger K, Burkart V, Weber KS, Schinner S, Roden M, Müssig K, *Comparison of the diagnostic accuracy of the current guidelines for detecting insulinoma*, Eur J Endocrinol, 2019, **180**: 381-386.
65. Saddig C, Starke A, *Hypoglykämiediagnostik bei Patienten mit Verdacht auf Insulinom*, Intern Prax, 2003, **43**: 43-57.
66. Lev-Ran A, Anderson RW, *The diagnosis of postprandial hypoglycemia*, Diabetes, 1981, **30**: 996-999.
67. Kar P, Price P, Sawers S, Bhattacharya S, Reznick RH, Grossman AB, *Insulinomas may present with normoglycemia after prolonged fasting but glucose-stimulated hypoglycemia*, J Clin Endocrinol Metab, 2006, **91**: 4733-4736.
68. Kann PH, Rothmund M, Zielke A, *Endoscopic ultrasound imaging of insulinomas: limitations and clinical relevance*, Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2005, **113**: 471-474.
69. De Herder WW, Niederle B, Scoazec JY, Pauwels S, Kloppel G, Falconi M, Kwekkeboom DJ, Oberg K, Eriksson B, Wiedenmann B, Rindi G, O'Toole D, Ferone D, Frascati Consensus C, European Neuroendocrine Tumor Society, *Well-differentiated pancreatic tumor/carcinoma: insulinoma*, Neuroendocrinology, 2006, **84**: 183-188.
70. Schumacher B, Lübke HJ, Frieling T, Strohmeyer G, Starke A, *Prospective study on the detection of insulinomas by endoscopic ultrasonography*, Endoscopy, 1996, **28**: 273-276.
71. Pongprasobchai S, Lertwattanakul R, Pausawasdi N, Prachayakul V, *Diagnosis and localization of insulinoma in Thai patients: performance of endoscopic ultrasonography compared to computed tomography and magnetic resonance imaging*, J Med Assoc Thai, 2013, **96** (Suppl. 2): 187-193.
72. Daneshvar K, Grenacher L, Mehrabi A, Kauczor HU, Hallscheidt P, *Preoperative tumor studies using MRI or CT in patients with clinically suspected insulinoma*, Pancreatology, 2011, **11**: 487-494.

73. Gouya H, Vignaux O, Augui J, Dousset B, Palazzo L, Louvel A, Chaussade S, Legmann P, *CT, endoscopic sonography, and a combined protocol for preoperative evaluation of pancreatic insulinomas*, Am J Roentgenol, 2003, **181**: 987-992.
74. Starke A, Frilling A, Becker H, Roher HD, Berger M, *Are CAT-scans necessary for preoperative localization of insulinomas?*, Eur J Med, 1992, **1**: 411-413.
75. Jackson JE, *Angiography and arterial stimulation venous sampling in the localization of pancreatic neuroendocrine tumours*, Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2005, **19**: 229-239.
76. Starke A, Saddig C, Kirch B, Tschahargane C, Goretzki P, *Islet hyperplasia in adults: challenge to preoperatively diagnose non-insulinoma pancreatogenic hypoglycemia syndrome*, World J Surg, 2006, **30**: 670-679.
77. Roher HD, Simon D, Starke A, Goretzki P, *[Special diagnostic and therapeutic aspects of insulinoma]*, Chirurg, 1997, **68**: 116-121.
78. Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Oei HY, De Jong RJ, Dop FJ, Reubi JC, Lamberts SW, *Somatostatin-receptor scintigraphy in gastroenteropancreatic tumors. An overview of European results*, Ann N Y Acad Sci, 1994, **733**: 416-424.
79. Hashimoto LA, Walsh RM, *Preoperative localization of insulinomas is not necessary*, J Am Coll Surg, 1999, **189**: 368-373.
80. Pasiaka JL, McLeod MK, Thompson NW, Burney RE, *Surgical approach to insulinomas. Assessing the need for preoperative localization*, Arch Surg, 1992, **127**: 442-447.
81. Boukhman MP, Karam JM, Shaver J, Siperstein AE, DeLorimier AA, Clark OH, *Localization of insulinomas*, Arch Surg, 1999, **134**: 818-823.
82. Correnti S, Liverani A, Antonini G, Paganelli MT, Mercati U, *Intraoperative ultrasonography for pancreatic insulinomas*, Hepatogastroenterology, 1996, **43**: 207-211.
83. Advani GB, Srivastava MN, Mathur MM, Khilnani G, Jain MK, *Hysteria or hypoglycemia (A case Report of Insulinoma)*, Indian J Psychiatry, 1980, **22**: 211-212.
84. Gill GV, Rauf O, MacFarlane IA, *Diazoxide treatment for insulinoma: a national UK survey*, Postgrad Med J, 1997, **73**: 640-641.
85. Goode PN, Farndon JR, Anderson J, Johnston ID, Morte JA, *Diazoxide in the management of patients with insulinoma*, World J Surg, 1986, **10**: 586-592.
86. Stehouwer CD, Lems WF, Fischer HR, Hackeng WH, Naafs MA, *Aggravation of hypoglycemia in insulinoma patients by the long-acting somatostatin analogue octreotide (Sandostatin)*, Acta Endocrinol (Copenh), 1989, **121**: 34-40.

87. Jensen RT, Cadiot G, Brandi ML, De Herder WW, Kaltsas G, Komminoth P, Scoazec JY, Salazar R, Sauvanet A, Kianmanesh R, Barcelona Consensus Conference Participants, *ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: functional pancreatic endocrine tumor syndrome*, *Neuroendocrinology*, 2012, **95**: 98-119.
88. Stefanini P, Carboni M, Patrassi N, Basoli A, *Beta-islet cell tumors of the pancreas: results of a study on 1,067 cases*, *Surgery*, 1974, **75**: 597-609.
89. Weir CB, Jan A, *BMI Classification Percentile And Cut Off Points*, StatPearls Publishing, 2022
90. Diehl RR, Haubrich C, Steinhoff B, Schuchert A, Jordan J, Humm A, Fanciulli A, Wenning GK, *Syncopen - S1 Leitlinie*. 2020; [Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie], https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-072l_S1_Synkopen_2020-04.pdf.
91. Doherty GM, Doppman JL, Shawker TH, Miller DL, Eastman RC, Gorden P, Norton JA, *Results of a prospective strategy to diagnose, localize, and resect insulinomas*, *Surgery*, 1991, **110**: 989-997.
92. Finlayson E, Clark OH, *Surgical treatment of insulinoma*, *Surg Clin North Am*, 2004, **84**: 775-785.
93. Fidler JL, Fletcher JG, Reading CC, Andrews JC, Thompson GB, Grant CS, Service FJ, *Preoperative detection of pancreatic insulinomas on multiphasic helical CT*, *Am J Roentgenol*, 2003, **181**: 775-780.
94. Alexakis N, Neoptolemos JP, *Pancreatic neuroendocrine tumours*, *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2008, **22**: 183-205.
95. Leonardi M, Steiner TJ, Scher AT, Lipton RB, *The global burden of migraine: measuring disability in headache disorders with WHO's Classification of Functioning, Disability and Health (ICF)*, *J Headache Pain*, 2005. **6**: 429-440.
96. Rasmussen BK, *Epidemiology of headache*, *Cephalalgia*, 1995, **15**: 5-68.
97. Sawicki PT, Heinemann L, Starke A, Berger M, *Hyperinsulinaemia is not linked with blood pressure elevation in patients with insulinoma*, *Diabetologia*, 1992, **35**: 649-652.

Symptombezogener Algorithmus für die Diagnostik von Insulinomen



1: Bewusstlosigkeit, Synkope, Somnolenz, Benommenheit, Verwirrtheit, Absencen, Konzentrationsstörung

7 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Achim Starke für den Vorschlag des Themas, die stetigen Gedankenanstöße zur Verbesserung der Arbeit sowie die aufgebrachte Geduld und Hilfsbereitschaft.

Herzlich bedanken möchte ich mich bei meinem Mann, Max, der es mir, trotz Pandemie und Betreuung zweier Kinder, ermöglicht hat die Arbeit fertigzustellen.

Außerdem möchte ich mich bei meiner Familie bedanken, die meine Ausbildung ermöglicht und mich zu jeder Zeit bedingungslos unterstützt hat.