

Andreas Janzen  
Dr. med.

## **Systematische Analyse der diagnostischen Verfahren zur biochemischen Detektion von Insulinomen**

Promotionsfach: Innere Medizin  
Doktorvater: Prof. Dr. med. Robert A. Ritzel

Das Insulinom ist ein seltener Tumor der pankreatischen Betazellen der Langerhans'schen Inseln. Insulinome treten sporadisch oder hereditär im Rahmen der multiplen endokrinen Neoplasie Typ 1 (MEN-1) oder des von-Hippel-Lindau-Syndroms auf.

Das wichtigste diagnostische Werkzeug bei einem Verdacht auf Insulin-vermittelte Hypoglykämien ist der Hungerversuch. Er wird über maximal 72 h durchgeführt und schafft durch das Fasten eine Situation, bei der die endogene Insulinausschüttung sehr niedrig sein sollte. Eine autonome Insulinsekretion bei einem Insulinom kann so gut abgegrenzt werden. Dennoch werden Insulinome häufig erst nach einer Verzögerung von Jahren diagnostiziert. Betroffene Personen werden häufig überflüssigen diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen ausgesetzt. Die Diagnostik ist daher eine klinische Herausforderung und erfordert sehr gut etablierte und charakterisierte Methoden. Die Sensitivität des wichtigsten diagnostischen Werkzeugs, dem Hungerversuch, ist jedoch bislang nicht genau geklärt.

Folgende Fragen sollen daher bearbeitet werden: 1. Wie hoch ist die Sensitivität und Spezifität des Hungerversuchs für die Detektion eines Insulinoms? 2. Wie lange sollte der Hungerversuch durchgeführt werden? 3. Welches sind die schärfsten diagnostischen Kriterien des Hungerversuchs in der praktischen Anwendung? 4. Gibt es einen Zusammenhang zwischen Insulinom-Morphologie und den Befunden im Hungerversuch?

Alle Patienten, die zwischen 2000 und 2009 in der Universitätsklinik Heidelberg unter stationären Bedingungen einen Hungerversuch durchgeführt haben, wurden in die Untersuchung eingeschlossen. Wurde die Diagnose Insulinom gestellt, erfolgte die chirurgische Sanierung in der Klinik für Chirurgie der Universität Heidelberg. Alle Insulinome wurden anhand einer Aufarbeitung durch das Institut für Pathologie der Universität Heidelberg histologisch gesichert. Alle Personen ohne Insulinomdiagnose wurden telefonisch kontaktiert und bezüglich des zwischenzeitlichen Auftretens eines Tumors der Bauchspeicheldrüse nach Durchführung des Hungerversuchs befragt, um ein möglicherweise übersehenes Insulinom durch Erhebung der Verlaufsanamnese auszuschließen.

Folgende Schlüsse kann man aus der vorliegenden Arbeit ziehen: Der Hungerversuch stellt mit einer vorzüglichen Sensitivität und Spezifität von jeweils 100% die wichtigste diagnostische Methode zur Detektion eines Insulinoms dar.

Der Hungerversuch sollte über 72 Stunden durchgeführt werden, da bei einem Abbruch nach 48 Stunden etwa 10 % der Patienten mit Insulinom übersehen werden und so das Risiko von Fehldiagnosen steigt. Der wichtigste Parameter für die Auswertung des Hungerversuchs ist der „korrigierte“ Insulin-Glukose-Quotient, der in der vorliegenden Heidelberger Serie bei allen Insulinompatienten (100 %) über dem Grenzwert von 0,5 lag.

Die Altersspannweite bei Insulinompatienten ist relativ groß. Deshalb sollte man grundsätzlich bei jedem Patienten mit Hypoglykämiesymptomatik an ein Insulinom denken.

Die Erkrankung führt durch eine alimentäre Maskierung der Hypoglykämieeigung entgegen der allgemeinen Ansicht nur selten zu Übergewicht bzw. Adipositas.

Die Bestimmung der Nüchtern glukose bzw. des HbA<sub>1c</sub> sind als alleinige Methoden zur Diagnosesicherung nicht geeignet, da eine 100%ige Sensitivität einer niedrigen Spezifität (von 13,8 % bzw. 54,8 %) gegenübersteht. Das C-Peptid ist ein wichtiges Kriterium zur Differenzierung zwischen Insulinom und faktizieller Hypoglykämie, einer exogenen Insulinzuführung.

Der orale Glukosetoleranztest sollte dem Hungerversuch vorgeschaltet werden, um die häufig vorkommende postprandiale reaktive Hypoglykämie auszuschließen.

Die Bestimmung des Chromogranin A erbrachte keinen diagnostischen Zugewinn. Jedoch empfehlen wir die Bestimmung, um eine hereditäre Form des Insulinoms im Rahmen von Syndromen (MEN-1, VHL-Syndrom) nicht zu übersehen.

In den vorliegenden Patientendaten konnte kein Zusammenhang zwischen der Insulinommorphologie (Proliferationsindex, Tumorgröße) und den Ergebnissen im Hungerversuch gefunden werden.

Der Hungerversuch sollte als sehr komplexe Methodik spezialisierten Zentren vorbehalten bleiben, um den Nutzen dieses aufwändigen diagnostischen Tests für die Patienten voll auszuschöpfen.