Internist 2020 · 61:964–968

<https://doi.org/10.1007/s00108-020-00830-z>

Online publiziert: 30. Juli 2020

© Der/die Autor(en) 2020

Redaktion

H. Haller, Hannover (Schriftleitung)

B. Salzberger, Regensburg

C.C. Sieber, Nürnberg

S. Ravens · L. Scheit

Klinik I Innere Medizin, Bundeswehrkrankenhaus Hamburg, Hamburg, Deutschland

Intermittierende Wahrnehmungsstörungen unter Nahrungskarenz bei einer 46-jährigen Patientin

Obwohl das Insulinom der häufigste hormonaktive Tumor des Pankreas ist, ist es insgesamt eine seltene Entität. In der Literatur gibt es einige Fallbeispiele, die verdeutlichen, wie unterschiedlich die Symptome sein können und dass es zum Teil mehrere Jahre bis zur Diagnose dauert [1, 4, 13]. Dieser Fallbericht stellt eine Patientin mit unterschiedlichen neuroglykopenischen Symptomen vor, bei der auch aufgrund einer seit wenigen Jahren etablierten Diagnostik zügig das Insulinom lokalisiert werden konnte.

Anamnese

Die 46-jährige Patientin stellte sich initial in der hauseigenen zentralen Notaufnahme mit Schwindel und Wahrnehmungsstörungen im Sinne von vermindertem Hörvermögen und Bewusstseinsverminderung vor. Sie berichtete über seit mehreren Wochen bestehende Kribbelparästhesien an den unteren Extremitäten sowie ein Taubheitsgefühl im Mundbereich nach mehrstündiger Nahrungskarenz. Eine Besserung nach Nahrungszufuhr war gegeben. Eine Gewichtszunahme bestand nicht. An Vorerkrankungen war ein Uterusmyom bekannt. Die Familienanamnese zeigte einen insulinpflichtigen Diabetes mellitus Typ 1 beim Onkel sowie beim Neffen.

Klinischer Befund

Die klinische Untersuchung der Patientin (167 cm, 66 kg, Body-Mass-Index 23,7 kg/m²) zeigte einen unauffälligen Befund.

Laboruntersuchung

Laborchemisch zeigten sich keine Auffälligkeiten bis auf einen Blutzuckerwert von 35 mg/dl. Bei symptomatischen Hypoglykämien wurde die Patientin zur weiteren Diagnostik stationär aufgenommen.

Weitere Diagnostik

Sonographisch war nur der Pankreaskopf einsehbar, der sich unauffällig präsentierte.

In einem *Fastentest* (■ **Tab. 1**) zeigte sich die Patientin nach 7 h symptomatisch im Sinne einer Bewusstseinsstörung bei venösem Blutzuckerwert von 25 mg/dl. Der Fastentest sollte bereits bei Erreichen des Grenzwerts von 45 mg/dl abgebrochen werden, wenn zugleich Symptome bestehen, da die diagnostische Sensitivität und Spezifität bereits ausreichen und eine Weiterführung gegebenenfalls eine unnötige Gefährdung des Patienten darstellen könnte. Im vorliegenden Fall traten bei 37 mg/dl keine Symptome auf, so dass das Kontrollintervall unter strenger klinischer Kontrolle verlängert wurde.

Bei deutlich erhöhtem Insulin- und C-Peptid-Spiegel sowie erhöhtem Proinsulin stellte sich der Verdacht auf ein Insulinom. *Laborchemisch* und *klinisch* ergab sich kein weiterer Anhalt für das Vorliegen einer multiplen endokrinen Neoplasie Typ 1 (MEN1).

Bei zum Teil fehlender Expertise sowie aus Kapazitätsgründen in Bezug auf die alternativen Bildgebungen ließen wir zeitnah eine ⁶⁸Ga-HA-DOTATATE-Positronenemissionstomographie-Computedertomographie (PET-CT) extern als diagnostische Maßnahme durchführen. Hier zeigte sich eine fokale pathologische HA-DOTATATE-Akkumulation am Übergang vom Caput zum Corpus des Pankreas (6 × 6 × 6 mm, ■ **Abb. 1**) passend zu einem Somatostatinrezeptor (SSR)-positiven Insulinom. Darüber hinaus ergab sich kein Nachweis weiterer pathologischer HA-DOTATATE-Akkumulationen (■ **Abb. 2**).

Chromogranin A als Tumormarker zeigte sich mit 83,3 ng/ml normwertig (Norm 27–94 ng/ml).

Tab. 1 Fastentest

	Blutzucker venös (mg/dl)	Insulin (μU/ml)	C-Peptid (ng/ml)	Proinsulin (pmol/l)
I 07:10 Uhr	72	8,83	1,18	–
II 09:15 Uhr	144	37,83	4,03	–
III 10:15 Uhr	56	15,83	2,19	–
IV 11:10 Uhr	37	13,23	1,62	–
V 14:30 Uhr	25	9,33	1,24	18,9

Abb. 1 ◀ a Darstellung des Insulinoms in der ^{68}Ga -HA-DOTATATE-Positronenemissionstomographie-Computertomographie mit einer applizierten Aktivität von 246 MBq ^{68}Ga -HA-DOTATATE. b Transversalebene. c Sagittalebene. Gerät GEMINI-GXL-System von Philips 2008. (© Nuklearmedizin Spitaler Hof, Hamburg. Abdruck mit freundl. Genehmigung. Alle Rechte vorbehalten)

Abb. 2 ▲ Darstellung des Insulinoms in der ^{68}Ga -HA-DOTATATE-Positronenemissionstomographie-Computertomographie (PET-CT) mit korrespondierenden Schnitten für a PET, b Niedrigdosis-CT ohne Kontrastmittel sowie c PET/CT-Fusion. Gerät GEMINI-GXL-System von Philips 2008. (© Nuklearmedizin Spitaler Hof, Hamburg. Abdruck mit freundl. Genehmigung. Alle Rechte vorbehalten)

Diagnose

— Insulinom im Bereich des Pankreashalses

Therapie und Verlauf

Mit der Diagnose eines Insulinoms im Bereich des Pankreashalses wurde die Patientin zur chirurgischen Intervention verlegt. Es erfolgte die laparoskopisch assistierte zentrale Pankreasresektion mit Anastomosierung des Pankreasschwanzes als Pankreatogastrostomie.

In der *histologischen Untersuchung* wurde ein 1,2 cm großer neuroendokriner Tumor im Stadium pT1, R0, G2, L0, V0 nach der 8. Auflage der Union-for-International-Cancer-Control (UICC)-Klassifikation bestätigt. In der Färbung mit dem Proliferationsmarker Ki-67 zeigten sich fokal 4 % positive Kerne (▣ Abb. 3 und 4).

Die postoperativen Blutzuckerwerte waren normwertig. Es erfolgte die Vorstellung der Patientin in der interdisziplinären Tumorkonferenz, in der eine re-

gelmäßige onkologische Nachsorge empfohlen wurde.

Diskussion

Das Insulinom ist der häufigste hormonaktive Tumor des Pankreas. Es präsentiert sich durch die Whipple-Trias mit Symptomen einer Hypoglykämie, Nachweis von erniedrigten Blutzuckerwerten sowie dem Verschwinden der Symptome nach Glukosegabe [3]. Insgesamt sind Frauen mit etwa 60 % häufiger betroffen, der Häufigkeitsgipfel liegt über dem

40. Lebensjahr [15]. Trotz vielfältiger Diagnostik kann bis zur Diagnose des Insulinoms eine lange Zeit vergehen, zum einen aufgrund der vielfältigen Symptome, zum anderen aufgrund des unregelmäßigen Auftretens der Symptome und der Besserung durch selbstständige Nahrungszufuhr [1, 4].

» Bei Insulinomen sollte an eine MEN1-Gendiagnostik gedacht werden

Bei Insulinomen sollte an eine MEN1-Gendiagnostik gedacht werden, insbesondere wenn das Patientenalter unter 30 Jahren liegt [9]. Zumindest sollte aber ein biochemisches Screening mit Bestimmung von Serumkalzium, PTH und Prolaktin erfolgen, um einen primären Hyperparathyreoidismus und ein Prolaktinom als häufigste Manifestationsformen auszuschließen [14].

Diagnostik

Die Durchführung eines 72h-Hungerversuchs ist der Goldstandard für die biochemische Diagnose eines Insulinoms. Während des Versuchs sollten Insulin-, Proinsulin- und C-Peptid-Spiegel im Blut bestimmt werden, um differenzialdiagnostisch auch eine Hypoglycaemia factitia mit Selbstverabreichung von blutzuckersenkenden Mitteln auszuschließen [7].

» Die Wertigkeit einer SSR-PET/CT im Falle eines Insulinoms ist nicht vollständig geklärt

Allerdings kann eine Hyperinsulinämie nicht zwangsläufig durch den Fastentest ausgeschlossen werden, da bei manchen Patienten mit einem Insulinom (<10%) nur postprandial (<4h nach Nahrungsaufnahme) Hypoglykämien auftreten. Bei Verdacht sollte ein verlängerter oraler Glukosetoleranztest (oGTT) durchgeführt werden, in dem sich eine veränderte Insulinsekretion zeigt, im Gegensatz zu Patienten mit reaktiver postprandialer Hypoglykämie, die eine adäquate Gegenregulation zeigen [5].

Internist 2020 · 61:964–968 <https://doi.org/10.1007/s00108-020-00830-z>
© Der/die Autor(en) 2020

S. Ravens · L. Scheit

Intermittierende Wahrnehmungsstörungen unter Nahrungskarenz bei einer 46-jährigen Patientin

Zusammenfassung

Anamnese. Wir berichten von einer 46-jährigen Patientin, die sich mit intermittierenden Wahrnehmungsstörungen bei Nahrungskarenz in unserer Notaufnahme vorstellte.

Diagnostik. Im diagnostischen Fastentest wurde bereits nach 7 h eine hyperinsulinämische Hypoglykämie festgestellt. Bei unauffälliger Sonographie wurde eine ⁶⁸Ga-HA-DOTATATE-Positronenemissionstomographie-Computertomographie durchgeführt; das Bild passte zu einer neuroendokrinen Neoplasie, was den Verdacht auf ein Insulinom lenkte.

Therapie und Verlauf. Es erfolgte die Verlegung in ein externes Krankenhaus zur operativen Therapie, anschließend war die Patientin symptomfrei.

Folgerung. Bei Präsentation von multiplen Symptomen passend zu einer Hypoglykämie sollte differenzialdiagnostisch auch an ein Insulinom gedacht werden.

Schlüsselwörter

Insulinom · Hypoglykämie · Hyperinsulinämie · Fastentest · Positronenemissionstomographie-Computertomographie, DOTATATE

Intermittent disturbances of perception during fasting in a 46-year-old female patient

Abstract

Background. We report the case of a 46-year-old female patient who presented in the emergency department with intermittent disturbances of perception when fasting.

Diagnostics. In the diagnostic fasting test, a hyperinsulinemic hypoglycemia already occurred after 7h. A sonographic examination was inconspicuous, therefore, a Ga 68-HA-DOTATATE positron emission tomography computed tomography (PET-CT) was carried out. The results were indicative of a neuroendocrine neoplasm, which gave rise to the suspicion of an insulinoma.

Clinical course. For surgical treatment the patient was transferred to an external hospital. Following surgery, the patient was free of symptoms.

Conclusion. If multiple symptoms of hypoglycemia are present, an insulinoma as the cause must be considered in the differential diagnostics.

Keywords

Insulinoma · Hypoglycemia · Hyperinsulinemia · Fasting test · Positron emission tomography computed tomography, DOTATATE

Synaptophysin als Marker von Small-dense-core-Vesikeln, die in den meisten neuroendokrinen Neoplasien vorhanden sind, sollte laut Leitlinie zusätzlich bestimmt werden [11]. Um weitere Ursachen einer Hypoglykämie auszuschließen, hätte die Diagnostik im hier vorgestellten Fall beispielsweise um eine Sulfonylharnstoffbestimmung im Blut oder Urin (Ausschluss Hypoglycaemia factitia) sowie eine Bestimmung von Insulinantikörpern zum Ausschluss eines Hirata-Syndroms (Antiinsulinantikörpersyndrom) ergänzt werden können [16].

Nach positiver Labordiagnostik und bei Verdacht auf einen neuroendokrinen Tumor gibt es unterschiedliche Mög-

lichkeiten zur Lokalisationsdiagnostik. Zunächst wird eine nichtinvasive Bildgebung empfohlen (transabdominelle Sonographie des Abdomens, Computertomographie, Magnetresonanztomographie). Sollte diese unauffällig sein, sind ein endoskopischer Ultraschall sowie der intraarterielle Kalziumstimulationstest (ASVS) weitere Möglichkeiten zur Lokalisationsdiagnostik [5]. Zudem kann ergänzend die Durchführung einer Bildgebung mit Somatostatinanaloga bei neuroendokrinen Tumoren erwogen werden. Die Wertigkeit einer SSR-PET/CT im Falle eines Insulinoms ist nicht vollständig geklärt, da Insulinome zum Teil keine SSR exprimieren. In

Abb. 3 ▲ Darstellung von azinärem Pankreasgewebe (links oben) sowie des neuroendokrinen Tumors (Vergr. 100:1, Hämatoxylin-Eosin-Färbung). (© Institut für Pathologie, UKE Hamburg. Abdruck mit freundl. Genehmigung. Alle Rechte vorbehalten)

Abb. 4 ▲ Neuroendokrine Differenzierung mittels Synaptophysin (Vergr. 200:1, immunhistochemische Färbung). (© Institut für Pathologie, UKE Hamburg. Abdruck mit freundl. Genehmigung. Alle Rechte vorbehalten)

Studien werden allerdings hohe Sensitivitäten bis 90 % angegeben, vor allem mit ^{68}Ga -DOTATATE, das an SSR2 bindet [12].

Therapie

Bei einem Erwachsenen sind ungefähr 90 % der Insulinome solitär, gutartig und kleiner als 3 cm [10]. Insulinome sollten chirurgisch (laparoskopisch vs. offenchirurgisch) reseziert werden. Ist eine operative Entfernung des Insulinoms nicht möglich, kann eine symptomorientierte Therapie mittels endoskopischer Ultraschalluntersuchung und ablativer Therapie durch Alkoholinjektion in den Tumor in Erwägung gezogen werden [2]. Eine weitere Option besteht in der Radiopeptidtherapie mit β -Strahlermarkierten SSR-Liganden wie ^{177}Lu -DOTATATE (Lutathera®, Advanced Accelerator Applications, Saint-Genis-Pouilly, Frankreich) sowie der Einnahme von Diazoxid. Diazoxid greift an der β -Zelle supprimierend in die Insulinproduktion ein und stimuliert die Glykogenolyse. Hierbei sollte bedacht werden, dass ein erhebliches Nebenwirkungspotenzial (Flüssigkeitsretention, Hirsutismus) besteht [6, 8].

Nachsorge

Die Datenlage zum Thema Nachsorge ist sehr begrenzt [5]. Laut der deutschen S2k-Leitlinie von 2018 wird, basierend auf einem Expertenkonsensus, eine Nachsorge bei allen Patienten mit einer neuroendokrinen Neoplasie empfohlen. Diese sollte in einem spezialisierten Zentrum erfolgen, in dem die entsprechende Diagnostik sowie Vorstellung in einem interdisziplinären Tumorboard gewährleistet werden können. Das Kontrollintervall hängt von der Größe, dem Differenzierungsgrad und Hinweisen auf eine hereditäre Genese ab [14].

Fazit für die Praxis

- Liegt eine Whipple-Trias vor, sollte insbesondere bei Patienten ohne bekannten Diabetes auch an ein Insulinom gedacht werden.
- Über 90 % der Insulinome sind gutartig, <2 cm groß und haben eine gute Prognose.
- Der 72 h-Fastentest ist der Goldstandard zur Diagnose eines Insulinoms.
- Die operative Entfernung sollte als kurative Therapie angestrebt werden.
- Im diagnostischen Algorithmus folgt nach der positiven Labordiagnostik die Lokalisationsdiagnostik mittels Endosonographie, wobei die DOTATATE-Positronenemissionstomographie-Computertomographie eine Zusatzdiagnostik darstellt, welche die Diagnosestellung erleichtern kann.

mographie-Computertomographie eine Zusatzdiagnostik darstellt, welche die Diagnosestellung erleichtern kann.

- Die Diagnose- und Therapieplanung sowie die Nachsorge sollten interdisziplinär im Rahmen eines spezialisierten Tumorboards für neuroendokrine Neoplasien erfolgen.

Korrespondenzadresse

Dr. L. Scheit

Klinik I Innere Medizin, Bundeswehrkrankenhaus Hamburg
Lesserstraße 180, 22049 Hamburg, Deutschland
lorenzscheid@bundeswehr.org

Funding. Open Access funding provided by Projekt DEAL.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. S. Ravens und L. Scheit geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien. Für Bildmaterial oder anderweitige Angaben innerhalb des Manuskripts, über die Patienten zu identifizieren sind, liegt von ihnen und/oder ihren gesetzlichen Vertretern eine schriftliche Einwilligung vor.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung,

Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Boukhman MP, Karam JH, Shaver J et al (1998) Insulinoma—experience from 1950 to 1995. *West J Med* 169:98–104
2. Dabkowski K, Gajewska P, Walter K et al (2017) Successful EUS-guided ethanol ablation of insulinoma, four-year follow-up. Case report and literature review. *Endokrynol Pol* 68:472–479
3. De Herder WW, Niederle B, Scoazec JY et al (2006) Well-differentiated pancreatic tumor/carcinoma: insulinoma. *Neuroendocrinology* 84:183–188
4. Doherty GM, Doppman JL, Shawker TH et al (1991) Results of a prospective strategy to diagnose, localize, and resect insulinomas. *Surgery* 110:989–996 (discussion 996–987)
5. Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G et al (2016) ENETS consensus guidelines update for the management of patients with functional pancreatic neuroendocrine tumors and non-functional pancreatic neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* 103:153–171
6. Gill GV, Rauf O, Macfarlane IA (1997) Diazoxide treatment for insulinoma: a national UK survey. *Postgrad Med J* 73:640–641
7. Guettier JM, Lungu A, Goodling A et al (2013) The role of proinsulin and insulin in the diagnosis of insulinoma: a critical evaluation of the Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 98:4752–4758
8. Novruzov F, Mehmetbeyli L, Aliyev JA et al (2019) Metastatic Insulinoma controlled by targeted radionuclide therapy with ¹⁷⁷Lu-DOTATATE in a patient with solitary kidney and MEN-1 syndrome. *Clin Nucl Med* 44:e415–e417
9. Pannett AA, Thakker RV (2001) Somatic mutations in MEN type 1 tumors, consistent with the Knudson “two-hit” hypothesis. *J Clin Endocrinol Metab* 86:4371–4374
10. Pasieka JL, McLeod MK, Thompson NW et al (1992) Surgical approach to insulinomas. Assessing the need for preoperative localization. *Arch Surg* 127:442–447
11. Perren A, Couvelard A, Scoazec JY et al (2017) ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: pathology: diagnosis and prognostic stratification. *Neuroendocrinology* 105:196–200
12. Prasad V, Sainz-Esteban A, Arsenic R et al (2016) Role of (68)Ga somatostatin receptor PET/CT in the detection of endogenous hyperinsulinaemic focus: an explorative study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 43:1593–1600
13. Qian SY, Hare MJL, Pham A et al (2018) Insulinoma presenting with post-prandial hypoglycaemia following fundoplication. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. <https://doi.org/10.1530/EDM-17-0131>
14. Rinke A, Wiedemann B, Auernhammer C et al (2018) S2k-Leitlinie Neuroendokrine Tumore
15. Service FJ, McMahon MM, O’Brien PC et al (1991) Functioning insulinoma—incidence, recurrence, and long-term survival of patients: a 60-year study. *Mayo Clin Proc* 66:711–719
16. Su CT, Lin YC (2016) Hyperinsulinemic hypoglycemia associated with insulin antibodies caused by exogenous insulin analog. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. <https://doi.org/10.1530/edm-16-0079>

Fachnachrichten

Das ABC des EKGs

Alle neun Artikel digital und in *Notfall+Rettungsmedizin*

Die EKG-Befundung ist im Notfallmedizinischen Alltag nicht wegzudenken. Als schnelle, günstige und nebenwirkungsfreie Methode können bei guter Interpretation bereits viele Informationen gewonnen werden. Erkennen auch Sie die typischen Muster, die auf lebensbedrohliche bzw. notfallmedizinisch relevante Erkrankungen hinweisen?

Diese Serie ermöglicht dem Leser graphisch eine schnelle Mustererkennung und vermittelt außerdem durch die strukturierte Sammlung der verschiedenen EKG-Bilder spannendes Wissen.

Ab August 2020 führt die Serie in neun aufeinanderfolgenden Ausgaben der *Notfall+Rettungsmedizin* systematisch durch die wichtigsten EKG-Veränderungen verursacht durch:

- Arrhythmia
- Breathing
- Coronary Circulation
- Disabilities
- Electrolytes
- Fluids
- Genetics
- Hypothermia
- Intoxication

Die komplette Serie mit praktischen Handlungsanweisungen für die Befundung und weiterführenden Erläuterungen lesen Sie auch digital gebündelt auf **springermedizin.de**.

>> Scannen Sie den QR-Code und finden Sie alle Artikel auf einer Seite.