

Diplomarbeit

**Endogene Hyperinsulinämien und diabetesunabhängige
Hypoglykämien – eine Literaturrecherche und
Fallberichterstattung**

eingereicht von

Veronika Hetzel

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Universitätsklinikum für Innere Medizin Graz

Klinischen Abteilung für Endokrinologie und

Diabetologie

unter der Anleitung von

Univ. FA Priv.-Doz. Dr.med.univ. Gerlies Treiber

und

Univ. FA Priv.-Doz. Dr.med.univ. Dr.scient.med. Felix

Aberer

Graz, am 27.10.2022

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 27.10.2022

Veronika Hetzel eh.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei jenen Menschen bedanken, die mich bei der Erstellung dieser Arbeit und auch während meines Studiums unterstützt haben.

Zuallererst gilt mein Dank meinen beiden Betreuer*innen Univ. FA Priv.-Doz. Dr.med.univ. Gerlies Treiber und Univ. FA Priv.-Doz. Dr.med.univ. Dr.scient.med. Felix Aberer für ihre lehrreiche, angenehme und geduldige Anleitung bei der Erstellung meiner Diplomarbeit.

Meine liebenswerten Freunde*Freundinnen Bernhard Johann, Fran Tao, Dr. Zino Goldberg, Edwin Lang, Lukas Niederwieser und meine Mutter, Dr. Jutta Hetzel, haben mich während der Erstellung dieser Diplomarbeit fachlich und vor allem menschlich unterstützt.

Abschließend möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, welche mich während aller meiner verschiedensten Lebensabschnitte bis heute immer unterstützt haben und mir durch ihre Lebensweise ein Vorbild waren und immer sein werden. Meiner Mutter habe ich es zu verdanken, dass ich den Weg in die Medizin gefunden habe und mich auf ein spannendes Leben mit einem Beruf als Medizinerin freue.

Inhaltsverzeichnis

Danksagung	iii
Inhaltsverzeichnis	iv
Abkürzungen	v
Abbildungsverzeichnis	vi
Tabellenverzeichnis	vii
Zusammenfassung	viii
Abstract	x
1 Einleitung	1
2 Material und Methoden	6
3 Ergebnisse	7
3.1 Insulinom.....	7
3.1.1 Fallbericht	7
3.1.2 Diskussion	12
3.2 Metastasierter neuroendokriner Tumor	17
3.2.1 Fallbericht	17
3.2.2 Diskussion	22
3.3 Nesidioblastose.....	30
3.3.1 Fallbericht	30
3.3.2 Diskussion	34
3.4 Postbariatrische Hypoglykämie (PBH)	38
3.4.1 Fallbericht	38
3.4.2 Diskussion	38
4 Schlussfolgerungen	50
5 Literaturverzeichnis	52
6 Anhang	59

Abkürzungen

1

18F-FDG-PET/CT... 18F-2-Fluor-2-desoxy-D-glucose-Positronenemissions Tomographie/CT

A

ACTH.....Adrenocorticotropin

B

big-IGF-2großer Wachstumsfaktor
BMI Body Mass Index
BZ Blutzucker

C

CGM kontinuierliches Glukosemonitoringsystem
CT..... Computertomographie

D

DMDiabetes Mellitus
DOPA-PET Dopaminrezeptor-Positronenemissionstomographie

E

eH endogener Hyperinsulinismus
EUSendoskopischer Ultraschall

F

FDG-PETFluorodesoxyglucose-Positronenemissionstomographie
FGM..... Flash-Glucose-Monitoring

G

GH Growth Hormon/Wachstumshormon
GIP Gastric inhibitory Peptid
GLP-1 Glucagon-like Peptid 1

H

HCC.....Hepatozelluläre Karzinom

I

IGF2..... insulinähnlicher Wachstumsfaktor 2

IGF-BP 3IGF-bindendes Protein 3
IOUS..... intraoperativer Ultraschall

K

KH.....Krankenhaus, Krankenhaus

L

LTX..... Lebertransplantation

M

MEN-1 ..multiple endokrine Neoplasien Typ 1
MRT..... Magnetresonanztomographie

N

NETNeuroendokriner Tumor
NICTH.....Nicht-Inselzelltumor-Hypoglykämie

O

oGTT oraler Glukosetoleranztest

P

PBHPostbariatrische Hypoglykämie
PET..... Positronenemissionstomographie
pNET neuroendokriner Tumor der Bauchspeicheldrüse

R

RF..... Raumforderung

S

SACST..... Selektiver arterieller Calciumstimulationstest
SH..... Sulfonylharnstoffe
SSA Somatostatin-Analoga
SST..... Somatostatin-Rezeptoren

T

THPVS..... Transhepatisch Portalvenen-Probenentnahme
TIH..... Tumorinduzierte Hypoglykämie

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Endosonographie Patient 1	9
Abbildung 2	Insulinkonzentration gemessen in der Vena hepatica zum Zeitpunkt 0,30,90 und 120 Sekunden nach arterieller Injektion von Kalziumglukonat während eines SACST. Es zeigt sich der 17-facher Anstieg der Insulinkonzentration im Gebiet der A. mesenterica superior	9
Abbildung 3	zweite Endosonographie Patient 1	10
Abbildung 4	GLP-1 Rezeptorszintigraphie: 16 × 8 mm messenden Raumforderung im Pankreaskopf rechts lateral der V. mesenterica superior	11
Abbildung 5	CT Scan bei ED der Metastasen: vergrößerte Leber mit multiplen Läsionen und einer Referenzläsion im VIII Segment mit 3,5x3,9cm	18
Abbildung 6	MRT bei ED der Metastasen: ähnlicher Befund, vergrößerte Leber mit multiplen Läsionen	18
Abbildung 7	CT Bild 6 Jahre nach ED der Metastasen: deutlich vergrößerte Leber mit multiplen Läsionen und einer Größenzunahme der Referenzläsion VIII von 3,5x3,9cm auf 13,3x9,1cm	22
Abbildung 8	Diagnosealgorithmus für Patient*innen mit Verdacht auf Tumorhypoglykämie (41).....	27
Abbildung 9	Sensorwerte des CGM unter Signifor LAR 10mg: Es zeigen sich keine Hypoglykämischen Episoden, der Durchschnittsglukosewert beträgt 135 mg/dl..	34
Abbildung 10	Mahlzeitentoleranztest C-Peptid und Glukose: geringer Glukosepeak mit simultanen Anstieg von C-Peptid mit adäquater Suppression bei niedrigen Blutzuckerwerten.....	40
Abbildung 11	Mahlzeitentoleranztest Glukose und Insulin: geringer Glukosepeak mit simultanem Anstieg von Insulin mit adäquater Suppression bei niedrigen Blutzuckerwerten.....	40
Abbildung 12	Dexcom Sensordaten zu Beginn der Messung: Niedriger nächtlicher Blutzucker, 6 Mahlzeiten am Tag mit postprandialen Hyperglykämien bis zu 200 mg/dL und anschließenden reaktiven Hypoglykämien	41
Abbildung 13	Dexcom Sensordaten nach umfangreicher Ernährungsberatung (1 Monat später): insgesamt gebessertes Glukoseprofil mit weiterhin 6 Mahlzeiten und anschließenden postprandialen Hyperglykämien bis zu 200mg/dL. Deutlich bessere Kontrolle der postprandialen Hypoglykämien	42

Tabellenverzeichnis

Tab. 1	Nicht-Diabetes-assoziierte Erkrankungen bei Erwachsenen die Hypoglykämien auslösen (2)	1
Tab. 2	klinische Symptome einer Hypoglykämie (7).....	3
Tab. 3	Vergleich der vier Fallberichte mit endogenem Hyperinsulinismus	5
Tab. 4	Vergleich der vier Fallberichte mit endogenem Hyperinsulinismus	5
Tab. 5	72 h Fastentest: Diagnosekriterien eines Insulinoms (11) verglichen mit Ergebnissen des Patientenfall 1	8
Tab. 6	Pathogenese und Arten von assoziierten Tumoren mit TIH (41).....	23
Tab. 7	Interpretation von Laborwerten einer Hypoglykämie bei gesunden Personen ohne Symptome, hyperinsulinämischer Hypoglykämie (Insulinom) und IGF-vermittelter Hypoglykämie (11,41).....	28
Tab. 8	72h Fastentest: Diagnosekriterien eines Insulinoms (11) verglichen mit Ergebnissen des Patientinnen Fall 3	31
Tab. 9	Insulinom(11,29) und Nesidioblastose(6): Gemeinsamkeiten und Unterschiede	37
Tab. 10	Beispiele für eine Ernährungsempfehlung bei Hypoglykämieineigung.....	2
Tab. 11	Beispiele für eine Ernährungsempfehlung bei Hypoglykämieineigung.....	5

Zusammenfassung

Endogener Hyperinsulinismus (eH) ist ein seltener klinischer Zustand, welcher durch übermäßige Insulinsekretion zu Hypoglykämien führt. Verschiedene Pathomechanismen können diesen Zustand auslösen, wobei ein Insulinom die häufigste Ursache für diabetesunabhängige Hypoglykämien darstellt. Andere Ursachen wie die seltene Nesidioblastose, andere Tumorerkrankungen beziehungsweise sekundär neoplastische Prozesse, bariatrische Operationen oder Antikörper gegen Insulin sind differentialdiagnostisch möglich. Die Abklärung endogener Hyperinsulinämien ist trotz der Verfügbarkeit mehrerer labordiagnostischer oder radiologischer Verfahren eine Herausforderung im klinischen Alltag. Diese Diplomarbeit zielt darauf ab, unterschiedliche Erkrankungen, die mit endogenen Hyperinsulinämien einhergehen, detailliert zu beschreiben. Anhand von vier Fallberichten aus dem klinischen Alltag werden Besonderheiten, Unterschiede und Gemeinsamkeiten der jeweiligen zugrundeliegenden Ätiologien beleuchtet. Wir berichten über vier Patient*innen (zwei weiblich, zwei männlich), die über einen Zeitraum von vielen Jahren in unserer diabetologischen Ambulanz aufgrund rezidivierender hypoglykämischer Episoden behandelt wurden. In einem Fall wurde der endogene Hyperinsulinismus durch ein Insulinom, im zweiten Fall durch einen malignen metastasierenden neuroendokrinen Tumor und in einem weiteren Fall durch eine benigne Nesidioblastose verursacht. Wir berichten ebenso über einen Fall von postprandialen Hypoglykämien nach einer gewichtsreduzierenden bariatrischen Operation. Zu diesen Entitäten wurde eine umfassende Literaturrecherche durchgeführt, um diagnostische und therapeutische Möglichkeiten zu erörtern. Viele heutzutage standardmäßige bildgebende Verfahren versagen in der Lokalisationsdiagnostik des Insulinoms und der Nesidioblastose. Dies führt zu häufig überflüssigen und redundant durchgeführten diagnostischen Schritten. Auch wenn bildgebende Verfahren, wie die GLP-1 Rezeptorzintigraphie auf ein Insulinom hindeuten, müssen andere Ursachen des endogenen Hyperinsulinismus in Betracht gezogen werden. Unsere Arbeit konnte zeigen, dass vom ersten Symptom bis zur Diagnosestellung in der Regel doch viele unterschiedliche Methoden angewendet werden müssen, um die endgültige Diagnose zu erfahren. Dementsprechend wurde im Rahmen dieser Diplomarbeit auch versucht, das

diagnostische Work-up zu beschreiben und auch betroffenen Patient*innen durch die Erstellung eines Informationsblattes den Umgang mit der jeweiligen Erkrankung zu erleichtern.

Abstract

Endogenous hyperinsulinism is a rare clinical condition that results in hypoglycaemia due to excessive insulin secretion. Various pathomechanisms can trigger this condition, with an insulinoma being the most common cause of diabetes-related hypoglycaemia. Alternative causes have been observed, such as the rare nesidioblastosis, other tumour related diseases, secondary neoplastic processes, bariatric operations and antibodies against insulin are all possible differential diagnostics. The clarification of endogenous hyperinsulinemia is challenging in clinical practice, despite the availability of several laboratory diagnostic or radiological procedures. This diploma thesis aims to illuminate the different diseases that are associated with endogenous hyperinsulinemia. By examining 4 case reports from our everyday clinical practice, we've highlighted the similarities, differences and peculiarities of the respective underlying aetiologies. These reports come from 4 patients (2 female, 2 male) who were treated in our diabetology outpatient clinic for recurrent hypoglycemic episodes over a period of many years. In one case the endogenous hyperinsulinism was caused by an insulinoma. In another case, by a malignant metastatic neuroendocrine tumour. In yet another case, by a benign nesidioblastosis. We also report on a case of postprandial hypoglycemia after bariatric surgery. A comprehensive literature review was conducted on these entities to discuss diagnostic and therapeutic options. Many of today's standard imaging methods fail in diagnosing the localization of insulinoma and nesidioblastosis. This leads to diagnostic steps that are often superfluous and redundant. Even if imaging methods such as GLP-1 receptor scintigraphy indicate an insulinoma, other causes of endogenous hyperinsulinism must be considered. Our work has shown that from the first reported symptoms, numerous diagnostic methods are usually necessary to reach a final diagnosis. Accordingly, part of this diploma thesis describes these various diagnostic methods and includes an information sheet we created to make it easier for affected patients to deal with their respective diseases.

1 Einleitung

Der Blutzuckerspiegel wird durch ein komplexes Zusammenspiel von physiologischen Regulationsmechanismen im normoglykämischen Bereich gehalten. Die Hauptregulation erfolgt durch das Zusammenspiel der Hormone Insulin und Glukagon, welche für eine intakte Glukosehomöostase in einem ausgeklügelten Physiomechanismus für einen Erhalt normaler Blutzuckerwerte sorgen. Diese Hormone werden in den Beta- und Alphazellen des endokrinen Pankreas sezerniert. Kommt es zu einer Hypoglykämie, würde der Regelkreis eine Abnahme der Insulinsekretion und Steigerung der Glukagon Ausschüttung auslösen (1).

Die häufigste Ursache niedriger Blutzuckerwerte ist die exogene Insulinzufuhr sowie die antidiabetische Therapie mit Sulfonylharnstoffen (SH) oder Gliniden im Rahmen der Diabetestherapie. Bei Menschen ohne Diabetes sind niedrige Glukose Werte ungewöhnlich jedoch nicht immer als pathologisch zu werten. Ein endogener Hyperinsulinismus (eH) ist durch eine übermäßige Insulinsekretion definiert, wodurch Hypoglykämien entstehen (2). Tabelle 1 gibt eine Übersicht über die Ätiologie von Nicht-Diabetes-assoziierten Hypoglykämien.

Tab. 1 Nicht-Diabetes-assoziierte Erkrankungen bei Erwachsenen die Hypoglykämien auslösen (2)

Patient*in „krank“	Patient*in „gesund“ Endogener Hyperinsulinismus
Kortisol Defizit (Morbus Addison)	Insulinom
Schwere Krankheit (Leber-, Nierenversagen, Sepsis)	Adulte Nesidioblastose
“Noninslet“-Zell-Tumore	Sekundäre Neoplasien
Medikamente (z.B. Lithium)	Postbariatrische Hypoglykämien
Alkoholismus	Autoimmunes Insulinsyndrom
Unterernährung (Anorexia nervosa)	Exogene Hypoglykämien (Insulin, SH, Glinide)
Malaria	

Endogene Hyperinsulinämien (eH) sind seltene Entitäten. Zu den Ursachen zählen zu 55% Insulinome (3). Auch sekundär neoplastische Absiedelungen (Metastasen) können in der Lage sein, paraneoplastisch am Insulinrezeptor zu wirken und

dadurch Hypoglykämien zu verursachen (4). Zudem kann es zu eH nach bariatrischen Operationen (5) oder im Rahmen einer benignen Betazellhyperplasie (Nesidioblastose) (6) kommen. Die Differenzierung zwischen diesen Ätiologien kann herausfordernd sein, folglich umfasst die Latenzzeit bis zur endgültigen Diagnosestellung im Schnitt 12 Monate (2). Dieser Umstand ist bedenklich, vor allem unter Berücksichtigung einer möglichen zu Grunde liegenden malignen Erkrankung, bei der jede zeitliche Verzögerung in der Diagnosestellung eine ungünstige Prognose bedeuten kann.

Bei Patient*innen mit eH präsentiert sich häufig ein sehr ähnliches Krankheitsbild (s. Tab. 2), obwohl unterschiedliche pathomechanistische Ursachen zu Grunde liegen. Durch den verringerten Glukosespiegel kommt es zur Aktivierung des sympatho-adrenergen Nervensystems, dies führt zu Zittern, Herzklopfen und Angst/Erregung (Katecholamin-vermittelt, adrenergisch) sowie zu Schwitzen, Hunger und Parästhesien (Acetylcholin-vermittelt, cholinerg). Eine Verringerung der zerebralen Glukoseverfügbarkeit (Neuroglykopenie) kann sich als Schwindel, Müdigkeit, Verwirrtheit und Krampfanfall äußern und schließlich zu Koma und Tod führen. Zusätzlich können unspezifische Symptome wie Asthenie, Gewichtszunahme, gastrointestinale Symptome und Kopfschmerzen auf endogenen Hyperinsulinismus zurückgeführt werden (7). Die adrenergen Symptome gehen oft den neuroglykopenischen Symptomen voraus und bieten somit ein Frühwarnsystem für die Patient*innen. Problematisch wird es bei Patient*innen, die eine Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung zeigen. Hier können typische Symptome fehlen oder nicht richtig wahrgenommen werden (8). Eine Hypoglykämiewahrnehmungsstörung liegt vor allem nach einer langen Dauer rezidivierender und schwerer Hypoglykämien vor und ist dadurch gekennzeichnet, dass vor allem adrenerge Kompensationsprozesse als Reaktion auf eine Hypoglykämie reduziert oder verlangsamt in Gang gesetzt werden. Diese Form der (ungewollten) Adaptierung erhöht das Risiko akuter hypoglykämischer Komplikationen wie Bewusstseinsverlust, Krampfanfall mit konsekutivem hypoxischen Hirnschaden oder Herzrhythmusstörungen, die auch einen plötzlichen Herztod bedingen können.

Tab. 2 klinische Symptome einer Hypoglykämie (7)

Sympathoadrenerg <60mg/dl	Neuroglykopenisch < 50mg/dl	Unspezifisch durch Hyperinsulinismus
<u>Katecholamin vermittelt:</u>	Schwindel	Asthenie
Zittern	Müdigkeit	Gewichtszunahme
Herzrasen	Verwirrung	Gastrointestinale
Nervosität	Krampfanfall	Symptome
Angst	Koma	Kopfschmerzen
<u>Acetylcholin vermittelt:</u>	Tod	
Schwitzen		
Hunger		
Parästhesien		

Die unspezifische Symptomatik der Patient*innen erschwert eine standardisierte Diagnostik der eH. Wegweisend zur Identifizierung von eHs ist eine sogenannte positive Whipple-Trias in der Anamnese. Diese Trias umfasst

1. das Vorliegen von dokumentiert niedrigen Blutzuckerwerten (<50mg/dl),
2. das Auftreten neuroglykopenischer Symptome bei simultan gemessener Hypoglykämie,
3. die klinische Besserung der Symptomatik nach Glukosezufuhr.

Das Vorliegen dieser drei genannten Merkmale beweist noch keine eH, gilt jedoch als wichtige anamnestische Information zur Indikationsstellung für weitere diagnostische Schritte (7). Eine zusätzliche gezielte Anamnese ist der Schlüssel zur weiteren Abklärung. Diese beinhaltet additive Symptome, Zeitpunkte der Hypoglykämien, Ernährungsanamnese, Bewegungsanamnese, Gewichtsverlauf, dokumentierte Hypoglykämien, Vorerkrankungen sowie Medikamenten- und Familienanamnese (9). Diagnostische Maßnahmen zur weiteren Identifizierung und Differenzierung umfassen das Messen von Glukose, endogenen Hormonen (Insulin) bzw. deren Vorstufen (Proinsulin) und Messwerte der Betazellfunktion (C-Peptid) sowie das Durchführen eines 72-h Fastentests (bei Hypoglykämie die vorwiegend bei Nahrungskarenz auftreten) und/oder eines Mixed-Meal-Tests (bei postprandialen Hypoglykämien). Nicht invasive konventionell-radiologische Untersuchungen bis hin zu nuklearmedizinischen Verfahren sind ebenso für die Diagnose entscheidend, wie invasive Verfahren durch endoskopische oder

intraoperative Sonographie des Pankreas (10). Alle diese Verfahren weisen jedoch eine niedrige Detektionsrate und zusätzlich eine hohe falsch positive Rate auf.

Therapeutisch stehen diätetische Maßnahmen, operative Interventionen oder wachstumshemmende Medikamente zur Option, welche je nach Entität und Status der Erkrankung eingesetzt werden (10).

Ein kontinuierliches Glukosemonitoring System (CGM) mit akustischer Warnfunktion vor Hypoglykämien ist ein modernes und zunehmend genutztes Hilfsmittel für die Früherkennung von Hypoglykämien. Ebenso sollte eine gezielte Aufklärung der Patient*innen erfolgen.

In dieser Arbeit werden vier Patient*innenfälle von Menschen mit endogenem Hyperinsulinismus näher beleuchtet. Alle klinischen Merkmale wurden in Tabelle 3 und 4 zusammengefasst. Eingeschlossen wurden zwei Frauen und zwei Männer mit einem Durchschnittsalter von 49,5 Jahren (32 bis 82 Jahre). EH wurde in einem Fall durch ein Insulinom verursacht, in einem Fall durch einen metastasierten neuroendokrinen Tumor, in einem Fall durch eine Nesidioblastose und in einem Fall nach einer Magenbypass Operation. Alle Patient*innen zeigten typischerweise neuroglykopenische Symptome. Die durchschnittliche Zeit bis zur Diagnosesicherung der eHs betrug 7,25 Monate (von 4 bis 11). Alle Patient*innen wiesen niedrige Blutzuckerspiegel auf, die bei drei von vier Patient*innen mit hohen Insulin- und C-Peptidspiegeln einhergingen. Durch die durchgeführten Computertomographien (CT) (drei von vier Mal durchgeführt) und Magnetresonanztomographien (MRT) (bei allen vier Patient*innen durchgeführt) konnte nur in einem Fall (Fall 2) eine solide Läsion als Lebermetastase erfolgreich lokalisiert werden. Der endoskopische Ultraschall (EUS) wurde in zwei Fällen durchgeführt, und zeigte einen negativ- und einen falsch positiven Befund. Der intraoperative Ultraschall (IOUS) konnte in keinem der Fälle eine Läsion detektieren.

Tab. 3 Vergleich der vier Fallberichte mit endogenem Hyperinsulinismus

Fall	Geschlecht	Alter (Jahren)	Symptome	Dauer Diagnose (Monate)	Blut-Zucker-Spiegel (mg/dl)	Insulin (μ U/ml)	C-Peptid (ng/mL)	Sono	CT
1 Insulinom	m	32	Verwirrung Schwindel Doppelbilder Unruhe	11	28	7,0	2,22	n	n
2 metastasierter Neuroendokriner Tumor	m	82	Schwitzen Verwirrung Desorientiert	4	50	69,0	5,77	*	+ +
3 Nesidioblastose	w	46	Unruhe Zittrig Schwitzen	10	34	13,0	8,2	n	n
4 Postbariatrische Hypoglykämie	w	38	Verwirrung Schwindel Bewusstseinsverlust	4	55	1,4	0,13	*	*

Tab. 4 Vergleich der vier Fallberichte mit endogenem Hyperinsulinismus

Fall	MRT	EUS	IOUS	SACST	GLP-1 Rezeptor-szintigraphie	Intervention	Histologie	Rückfall
1	n	++++	n	17-facher Insulinanstieg	+	1. Enukleation 2. Enukleation	1. Negativ 2. Insulinom	Nein
2	+	*	*	*	*	*	Metastasen des NETp 1997	*
3	n	n	n	2,1-facher Insulinanstieg	++	Erweiterte Pankreaslinksresektion	Nesidioblastose	Ja (8 Monate)
4	n	*	*	n	*	*	*	*

[+ / ++ / +++] Anzahl der soliden Läsionen; [n] normal; (*) nicht durchgeführt

2 Material und Methoden

2.1. Literaturrecherche

Zu Beginn erfolgte eine Literaturrecherche zu den bereits in der Einleitung beschriebenen Themen. Die relevanten Informationen wurden aus medizinischen Fachbüchern, medizinischen Datenbanken wie PubMed und UpToDate und den Guidelines von medizinischen Fachgesellschaften genommen. Der Zugang erfolgte hauptsächlich über die Bibliothek der Medizinischen Universität Graz.

Folgende Schlüsselwörter wurden verwendet, um thematisch passende Publikationen und Reviews zu finden: nicht Diabetes assoziierte Hypoglykämie, endogener Hyperinsulinismus, Insulinom, adulte Nesidioblastose, Tumorinduzierte Hypoglykämie, Post bariatrische Hypoglykämie.

Weitere Literaturhinweise ergaben sich in den Referenzen der gefundenen Reviews. Für das Zitieren der Quellen wurde das Programm Refworks verwendet.

2.2. Retrospektive Datenanalyse

Es wurden vier Kasuistiken von Patient*innen beleuchtet, die in den letzten Jahren in der Diabetesambulanz der Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie in Behandlung waren. Alle wiesen endogene Hyperinsulinämien und konsekutive Hypoglykämien auf, welche aber bei jedem der Patient*innen einen unterschiedlichen pathologischen Ursprung besaßen. Die Daten für die Fallberichte wurden retrospektiv mittels des elektronischen Krankenhausinformationssystem MEDOCS erfasst und in anonymisierter Form gespeichert und verarbeitet. Die lokale Ethikkommission hat den Antrag zum Zugriff auf die Patient*innendaten mit der Registrierungsnummer 32-121 ex 19/20 genehmigt.

3 Ergebnisse

3.1 Insulinom

3.1.1 Fallbericht

Ein 32-jähriger Mann wurde aufgrund eines auffällig niedrigen Blutzuckerwertes von 27 mg/dl in einem externen Krankenhaus (KH) zur weiteren Abklärung an die Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie zugewiesen. Diese Hypoglykämie wurde in Zusammenhang mit einer Durchfallerkrankung, die eine stationäre Behandlung notwendig machte, gemessen. Zum Zeitpunkt der niedrigen Blutzuckermessung und auch rezidivierend in der Vergangenheit berichtete der Patient über folgende Symptome: „Aussetzer“ mit Schwindel, Doppelbildern und Taubwerden der Lippen. In dieser initial zehn Minuten dauernden Episode habe er laut seinen Angehörigen „konfus geredet und sich wie ein Kind benommen“. Diese Symptome waren seit circa sechs Monaten gehäuft aufgetreten und dauerten 30 Minuten. Fast täglich traten oben genannte Symptome im Zusammenhang mit den Durchfällen auf. Bei der Aufnahme im externen KH war der Patient unruhig, desorientiert und hatte eine undeutliche Sprache. Schwitzen, Zittern, Bewusstseinsverlust und Krämpfe konnten nicht beobachtet werden. Eine Besserung der Symptome trat sehr schnell durch Essen von Süßem ein. Es kam zu einer Gewichtszunahme von 7 kg innerhalb eines Jahres.

Es lagen keine Allergien oder Voroperationen vor. An Vorerkrankungen wurde eine leichte Schilddrüsenunterfunktion angegeben, welche mit einem jodhaltigen Nahrungsergänzungsmittel behandelt wurde.

Eine neurologische Abklärung im niedergelassenen Bereich erfolgte aufgrund der oben angeführten „Aussetzer“ mit der Diagnose einer Panikstörung und mit der Konsequenz der Verschreibung eines Psychopharmakons (Trazodonhydrochlorid). Der Patient betreibt seit 15 Jahren Krafttraining und nimmt diesbezüglich intermittierend Eiweißpräparate ein. Die Einnahme von Anabolika wurde verneint. Der Patient präsentierte sich in einem guten Allgemeinzustand bei adipösem Ernährungszustand (104 kg bei 179 cm Körpergröße entspricht einem BMI von 32,5 kg/m²) und ansonsten unauffälligem physikalischen Status.

Diagnostik:

Im externen KH wurde ein 72 h – Fastentest durchgeführt. Der Fastentest war bereits nach sechs Stunden positiv. Zu diesem Zeitpunkt bestanden hypoglykämische Symptome bei einem Blutzucker von 28 mg/dl (BZ). Es erfolgte die venöse Bestimmung von Glukose, Insulin, C-Peptid, Proinsulin und Keton-Werten. Eine autonome Hyperinsulinämie konnte mittels diagnostischer Blutwerte, s. Tab. 5, bestätigt werden. Es wurde der Verdacht auf einen Proinsulin-produzierenden neuroendokrinen Tumor gestellt. In Tabelle 4 wurden alle Werte zum Zeitpunkt des Abbruchs notiert und mit Diagnosekriterien eines Insulinoms verglichen.

Tab. 5 72 h Fastentest: Diagnosekriterien eines Insulinoms (11) verglichen mit Ergebnissen des Patientenfall 1

	Normal	Insulinom	Patient 1
Symptome	keine	ja	ja
Glukose	↓	<55 mg/dl	28 mg/dl
Insulin	↓	≥ 3 µIU/ml	7,0 µIU/ml
C-Peptid	↓	≥ 0,6 ng/ml	2,22 ng/ml
Proinsulin	↓	≥ 5 pmol/l	>134 pmol/l
Ketone	↑ ↑ ↑	≤ 2,7 mmol/l	↓
ΔGlukose nach 1mg Glucagon	< 25 mg/dl	≥ 25 mg/dl	Nicht durchgeführt

Folgende Untersuchungen wurden zur weiteren Lokalisationsdiagnostik durchgeführt:

- Oberbauchsonographie: Pankreas inhomogen, im Zentrum des Pankreas hyperechogenes Areal von 16 mm
- Magnetresonanztomographie Abdomen: unauffälliger Befund, ohne erkennbare Läsion im Pankreas
- Gallium-68-Dotatate-Positronenemissionstomographie (PET): signifikant gesteigertes Tracer-Uptake in Pankreascauda, ovaloid konfiguriert, verdächtig für neuroendokrinen Tumor (NET)
- Endosonographie: 4 solide Raumforderungen (RF) wurden dargestellt (Siehe Abb. 1)

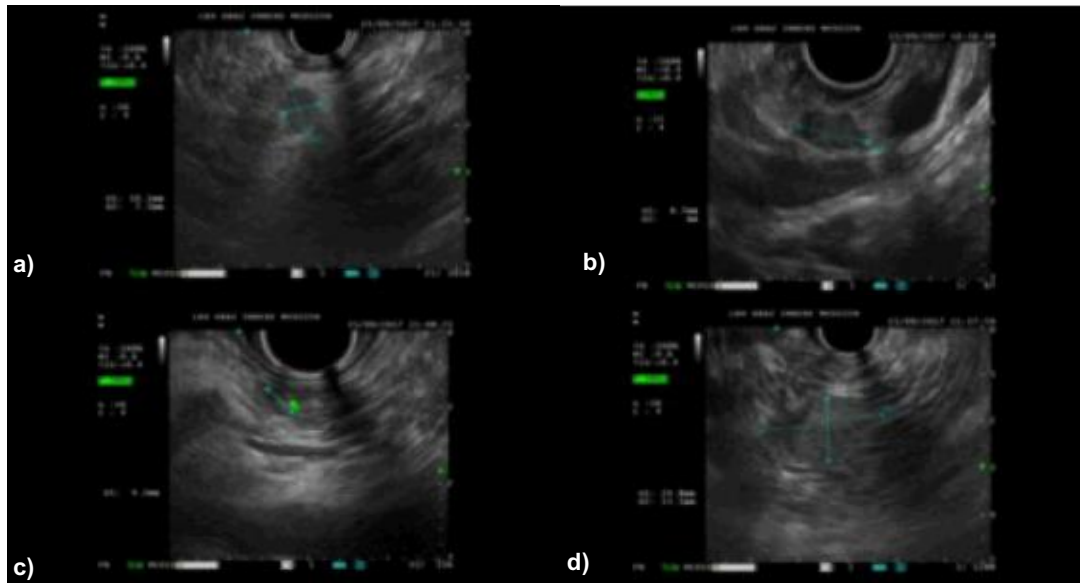


Abbildung 1 Endosonographie Patient 1

- a) EUS: 1.RF Caudal des Processus uncinatus, extrahepatisch, Größe 11mm
- b) EUS: 2.RF Pankreas Cauda nahe der Milzvene, Größe 9mm
- c) EUS: 3.RF Pankreas Caput Magennahe, Größe 5mm
- d) EUS: 4.RF Pankreas Corpus dorsal, 1cm links der Vena mesenterica superior, Größe 24mm

- Computertomographie (CT) Oberbauch: 11 mm große flau hypodense ovaläre Läsion in der Cauda pankreatis
- Selektiver arterieller Calciumstimulationstest (SACST): Hier zeigte sich einen 17-facher Anstieg der Insulinkonzentration nach Calciumstimulation in der Art. mesenterica superior (s. Abb. 2)

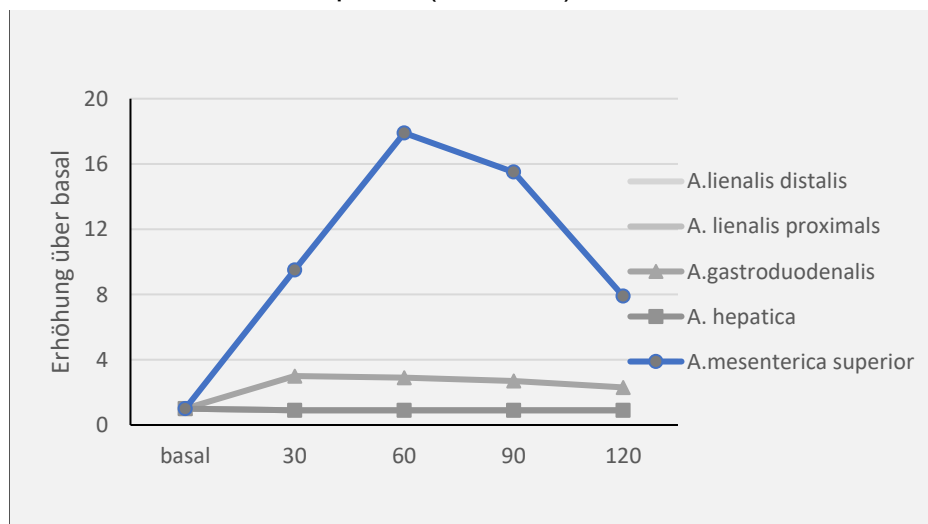


Abbildung 2 Insulinkonzentration gemessen in der Vena hepatica zum Zeitpunkt 0,30,90 und 120 Sekunden nach arterieller Injektion von Kalziumglukonat während eines SACST. Es zeigt sich der 17-facher Anstieg der Insulinkonzentration im Gebiet der A. mesenterica superior

- Zweite EUS: In der darauffolgenden Endosonographie zeigte sich ein hyperechogener Tumor im Pankreaskopf nahe des Processus uncinatus mit einer Größe von 19x11 mm, welcher prinzipiell mit einem Insulinom vereinbar ist. Zudem eine hypoechogene 10 mm große Läsion im Pankreasschwanz, die schlecht von der Umgebung abzugrenzen war und somit kein sicheres Tumorzeichen ergibt. Ebenso zeigte sich eine chronische Pankreatitis.

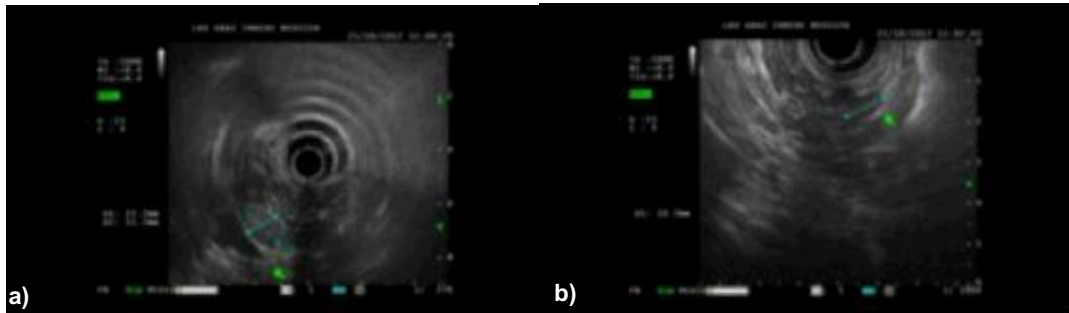


Abbildung 3 zweite Endosonographie Patient 1

- a) EUS: 1. RF im Pankreaskopf nahe des Processus uncinatus, Größe 19x11mm
 b) EUS: RF im Pankreasschwanz 10mm

- Gentest für multiple endokrine Neoplasien Typ 1 (MEN-1) war negativ

Weiterer Verlauf:

Der Patient wurde mit dem Glukosemonitoringsystem FreeStyle Libre ausgestattet, um durch häufiges Scannen der Sensorglukosewerte hypoglykämische Episoden durch frühzeitige Kohlenhydratzufuhr zu vermeiden.

Nach Besprechung der Ergebnisse der durchgeführten Lokalisationsdiagnostik im neuroendokrinen Tumorboard wurde eine Enukleation der umschriebenen Läsion im Bereich des Pankreaskopfes durchgeführt. In der intraoperativen Schnellschnittdiagnostik zeigte sich kein neuroendokriner Tumor. Im intraoperativen Ultraschall konnte keine weitere Raumforderung im gesamten Pankreas detektiert werden, sowie kein Tumor ertastet werden. Von einer ‚blinden‘ Whipple Operation wurde im Sinne des Patienten Abstand genommen.

Auch in der histologischen Aufarbeitung wurde lediglich Fettgewebe mit einer Pseudozyste, umgeben von einer makrophagenreichen Entzündung nachgewiesen. Postoperativ kam es zu erneuten Hypoglykämien bei erhöhten C-Peptid Werten (2,32 ng/ml). Diese wurden mit intravenösen Glukoseinfusionen ausgeglichen. Um eine regelmäßige Glukosegabe in die Vene zu vermeiden, wurde eine Therapie mit Proglycem (Wirkstoff: Diazoxid 100mg 1-1-1) und Signifor (Wirkstoff: Pasireotid, 0,6 mg - 0 - 0,9 mg) eingeleitet. Mit dieser Therapie konnte

der Patient nach postoperativer Erholung entlassen werden. Aufgrund von Nebenwirkungen, wie Beinödemen musste Proglycem reduziert werden. Signifor wurde infolge von Augendrücken und Benommenheit durch den Patienten in eigener Verantwortung abgesetzt. Infolgedessen kam es erneut zum Auftreten von Hypoglykämien und zur Gewichtszunahme.

Zur neuerlichen Lokalisationsdiagnostik wurden folgende Untersuchungen durchgeführt:

- ^{18}F -Dopa-PET-CT: unauffälliger Tracer-Uptake im Pankreas und im Ganzkörper
- Glucagon-like Peptid 1 (GLP-1) Rezeptorszintigraphie mit ^{68}Ga -DOTA-Exendin-4 am Uniklinikum Basel: Im Pankreaskopf zeigte sich ventral der Vena cava inferior direkt rechts lateral der Vena mesenterica superior im Pankreaskopf eine mit Ga-DOTA-Exendin-4 intensiv angereicherte Raumforderung (16x8 mm).

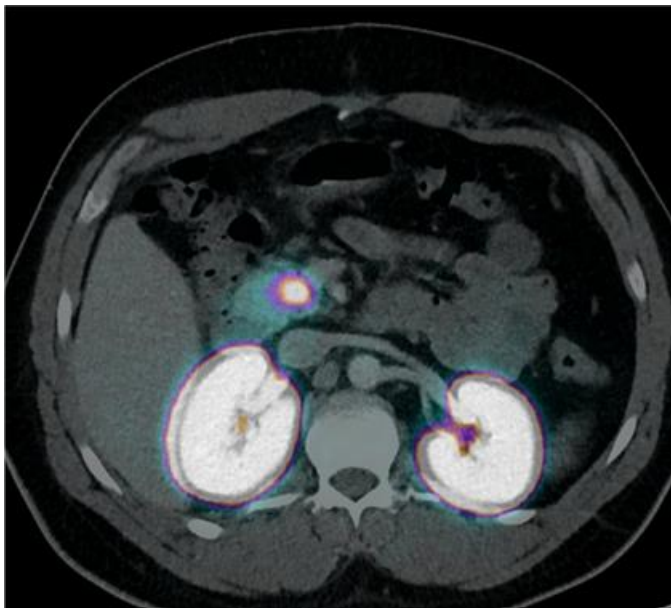


Abbildung 4 GLP-1 Rezeptorszintigraphie: 16 × 8 mm messenden Raumforderung im Pankreaskopf rechts lateral der V. mesenterica superior

Daraufhin erfolgte nach aktuellem Pankreas MRT ein erneuter chirurgischer Eingriff mit diesmal erfolgreicher Enukleation der in der GLP-1 Rezeptorszintigraphie beschriebenen Läsion. Histologisch wurde ein Insulinom bestätigt und der Patient war postoperativ von den rezidivierenden Hypoglykämien befreit.

3.1.2 Diskussion

Das Insulinom ist ein seltener neuroendokriner Tumor, der durch eine Übersekretion von Insulin zu hypoglykämischen Symptomen führt. Mit einer jährlichen Inzidenz von vier pro eine Millionen Personen gilt er als häufigster funktioneller neuroendokriner Tumor der Bauchspeicheldrüse (12). Eine Häufung in der fünften Lebensdekade (Durchschnittliches Alter 47 Jahre, Bereich 8-82) und eine leichte Dominanz von 60% für das weibliche Geschlecht konnten beobachtet werden. Das Insulinom hat das Potential, schwere Hypoglykämien zu verursachen, was eine frühzeitige Erkennung und Behandlung erforderlich macht. In der Regel sind Insulinome häufig kleiner als 2 cm (in 90%), gutartig (in 90%), solitär (in 90%) und intrapankreatisch (13). Die Verteilung auf Pankreaskopf, -körper und -schwanz ist gleichmäßig. Die Lokalisationsdiagnostik gestaltet sich oft schwierig, jedoch ist präoperativ unbedingt notwendig. Denn die vollständige chirurgische Exzision ist die einzige kurative Methode.

Insulinome können sporadisch oder in Verbindung mit dem MEN-1-Syndrom auftreten. Das MEN-1-Syndrom ist eine seltene autosomal dominant vererbte Erkrankung mit einer Mutation am Chromosom 11q13 (14). Es ist gekennzeichnet durch Neoplasien an der Nebenschilddrüse, Hypophyse, Bauchspeicheldrüse und dem Zwölffingerdarm. Diese Mutation geht mit dem Verlust der Heterozygotie und somit Inaktivierung des 11q13 Gens einher. Das inaktive Gen ist für die klonale Expansion und Tumorentwicklung erforderlich (15). MEN-1 kodiert ein Proteinprodukt namens Menin, welches vorwiegend als Transkriptionsregulator beschrieben wird und an mehreren biologischen Pfaden der Insulinom-Entwicklung beteiligt sein könnte (15). Bei Patient*innen mit pathologischen Veränderungen in zwei der drei am häufigsten betroffenen endokrinen Organen (Nebenschilddrüse, Hypophyse und Pankreas/Duodenal- Tumor) sollte das MEN-1-Syndrom bedacht und die Diagnose durch genetische Tests ergänzt werden. Insulinome mit mutiertem MEN-1 entwickeln sich früher und häufig multizentrisch. Auch das Risiko des Wiederauftretens ist mit 21% nach 20 Jahren größer als bei Patient*innen ohne dieses Syndrom (0-7% nach 20 Jahren) (12).

Ein malignes Insulinom, definiert als lokal invasiv oder das Vorliegen von Metastasen ist sehr selten und macht <6% aller Insulinome aus. Die Inzidenz wird geschätzt mit 0,17 pro Million Personenjahre. Die Mehrheit davon präsentiert sich

als lokalisierte Erkrankung und bei einem Drittel lagen Lymphknotenmetastasen vor. Die Überlebensrate nach 5 Jahren ist mit 66,8% deutlich reduziert als bei benignen Insulinomen (95,4%) (16,17).

Ist ein Mensch an einem Insulinom erkrankt, so fällt er durch hypoglykämische Episoden mit den entsprechenden Symptomen auf. Der übermäßige Insulinspiegel verursacht die Hypoglykämie. Wie bereits beschrieben zeigt sich die Klinik einer Unterzuckerung in neuroglykopenisch und adrenergen Reaktionen. Während die Symptomatik in der Regel durch Fasten oder Aktivität hervorgerufen wird, kann es sporadisch auch postprandial oder ohne Zusammenhang mit dem Essen auftreten (7). Eine weitere klinische Manifestation ist die Gewichtszunahme, da Patient*innen häufig essen müssen (sie empfinden Heißhunger), um Symptome zu kompensieren (18). Aufgrund der unspezifischen Symptomatik dieser Erkrankung dauert es von den ersten Symptomen bis zur Diagnosestellung unterschiedlich lang: mehrere Monate bis zu mehreren Jahre (12,18).

Die Diagnose eines Insulinoms beginnt mit dem Vorliegen einer Whipple-Trias (neuroglykopenische Symptome, niedriger Glukosespiegel und Besserung auf Zufuhr von Kohlenhydraten) (19). Der 72h-Fastentest gilt als diagnostischer Standard für das Insulinom. Hier wird nach Beginn des Fastens die Konzentration von Plasmaglukose, Insulin, C-Peptid und Proinsulin alle 6 Stunden gemessen, bis der Plasmaglukosespiegel 60 mg/dl oder weniger beträgt. Dann ändert sich das Intervall auf regelmäßige ein- bis zweistündige Messungen. Ein niedriger Glukosespiegel mit simultan erhöhtem Plasmainsulin ($\geq 3 \mu\text{U/ml}$), C-Peptid ($\geq 0,6 \text{ ng/ml}$) und Proinsulinspiegel ($\geq 5 \text{ pmol/l}$) sowie das Fehlen von Plasmasulfonylharnstoff erfüllen die Diagnosekriterien eines Insulinoms (11). Es wurde versucht, den Fastentest auf 48 h zu verkürzen, jedoch hat sich in einem größeren Kollektiv (n=205) an der Mayo Clinic Rochester gezeigt, dass 14% von später bestätigten Insulinomen nach 48 h noch negativ waren (20).

Die genaue Lokalisierung der Läsion ist für eine organerhaltende Resektion essenziell. Diese Lokalisationsdiagnostik kann sich aber wie an dem dargestellten Fall schwierig erweisen. Derzeit existiert keine genaue Kombination und Reihenfolge von bildgebenden Verfahren, die immer zur schnellen Lokalisation führen. Sich nur auf die intraoperative Lokalisation zu beschränken (21) ist obsolet und es wird dezidiert in den aktuellen Empfehlungen angeführt, dass bei allen

Patient*innen mit bestätigten Insulininduzierten Hypoglykämien endogener Ursache eine Lokalisationsdiagnostik durchgeführt wird.

Konventionelle, nichtinvasive radiologische Verfahren mit Computertomographie, Magnetresonanztomographie und transabdominalen Ultraschall können die meisten Insulinome detektieren (22,23). Ein negatives Untersuchungsergebnis schließt aber ein Insulinom nicht aus, wodurch weitere Untersuchungen nötig sind, wie beispielsweise ein endoskopischer Ultraschall, nuklearmedizinische Diagnostik mit PET und/oder ein SACST.

Endoskopischer Ultraschall wird in vielen Zentren verwendet. Die Sensitivität von 37-94% hängt weitestgehend von der Lage der Läsion ab. EUS erkennt Läsionen im Bauchspeicheldrüsenkopf am besten, im Schwanz am schlechtesten. Zusätzliche Nachteile dieser Technik liegen in der schlechten Differenzierung zwischen verschiedenen Gewebeformen und in der Abhängigkeit der Erfahrung des Bedieners (24).

Somatostatin-Rezeptoren (SST) werden von der Mehrheit der gastroenteropankreatischen NETs exprimiert. Jedoch gerade benigne Insulinome zeigen oft eine niedrige Expression von SST, sodass ein PET/CT mit ⁶⁸Gallium-gelabelte Somatostatinanaloga oft negativ bleibt. Eine deutlich höhere Sensivität in der Lokalisation von Insulinomen zeigt der Radiotracer mit ⁶⁸Gallium gelabelte Exendin4, welcher auf den GLP-1 Rezeptor zielt (25). In den Insulinomzellen werden GLP-1 Rezeptoren massiv überexprimiert. Bei dem vorliegenden Patientenfall war letztere Untersuchung schließlich erfolgreich in der Lokalisation des Insulinoms. Diese Untersuchung wird mittlerweile auch an der Medizinischen Universität Wien durchgeführt.

Die selektive arterielle Calciumstimulation mit hepatovenösen Probenentnahmen im Rahmen des SACST ermöglicht die Unterscheidung von Insulinomen (fokal) und diffusen Veränderungen (Nesidioblastose) (26).

Die in der Vergangenheit durchgeführte selektive-Bauchspeicheldrüsen Angiographie sowie die transhepatische Portalvenen-Probenentnahme (THPVS) wurden durch intraarterielle Calciumstimulation mit Lebervenenkatheterisierung ersetzt. Bei diesem Verfahren wird intraarteriell Kalzium als Sekretagog verwendet, um Insulin aus der Läsion freizusetzen. Die Gastroduodenalen-, Leber-, obere Mesenteriale- und Milzarterie werden selektiv katheterisiert und anschließend Kalzium injiziert. Zur Bestimmung der resultierenden Insulinwerte werden aus der

Lebervene (vor, 30, 60 und 120 Sekunden nach der Kalziumapplikation) Blutproben entnommen. Eine zweifache Erhöhung der Insulinkonzentration im Vergleich zum Ausgangswert lokalisiert das Insulinom in der durch die Arterie versorgten anatomischen Region. Mit einer Sensitivität von 77-100% ist dies ein wirksames diagnostisches Tool (27).

Die vollständige chirurgische Exzision nach erfolgter Lokalisationsdiagnostik ist die derzeit einzig heilende Methode. Dabei wird die Bauchspeicheldrüse vollständig freigelegt, um den intraoperativen Ultraschall (IOUS) in Kombination mit intraoperativer Palpation durchzuführen. Die Sensitivität dieser Technik liegt bei 75-100% Insulinome zu detektieren, abhängig von der Fähigkeit des*der Chirurg*innen (13,28). Da die meisten Insulinome gutartig und solide sind, ist falls technisch möglich die Tumorenukleation das Verfahren der Wahl (13,29). Bei ungeeigneter anatomischer Lage wird eine segmentale Resektion in Form einer distalen Pankreatektomie oder Pankreatikoduodenektomie (Whipple-Verfahren) durchgeführt. Die blinde distale Pankreatektomie gilt als obsolet. Sie wurde in Vergangenheit bei Insulinom verdächtiger Bauchspeicheldrüse mit erfolgloser präoperativer Lokalisationsdiagnostik durchgeführt. Dieses Verfahren konnte aufgrund der gleichmäßigen Verteilung der Tumore auf Kopf, Schwanz und Korpus nur 50% der Patient*innen heilen (30).

Die laparoskopische Chirurgie für Insulinome ist noch eine sich entwickelnde Operationsmethode mit großem Potential. Fortschritte in der Technik haben zu einer zunehmenden Anzahl gelungener Resektionen geführt, die in der Literatur berichtet wurden. Hierfür sind erfolgreiche präoperative Lokalisationstests essenziell und Voraussetzung. Die Sensitivität der laparoskopischen Exploration mittels laparoskopischer intraoperativer Ultraschalluntersuchung ist vergleichbar mit der offenen Exploration in Kombination mit Ultraschall. Auch die Komplikationsrate beider Verfahren sind derzeit nahezu identisch. Die Laparoskopie entwickelt sich als praktikable Alternative zu einem offenen Verfahren (28,31).

Komplikationen aller erwähnten Operationen an der Bauchspeicheldrüse sind Pankreasfistel, Pseudozysten, intraabdominale Abszesse, Pankreatitis und Blutungen. Die meisten Insulinome sind gutartig und Betroffene sind nach chirurgischer Resektion zu 89-96% geheilt. Für Patient*innen mit gutartiger Histologie wird eine normale Lebensdauer erwartet (12).

Bis zur erfolgreichen Resektion des Insulinoms im dargestellten Fall 1, musste der Patient Ernährungsmaßnahmen zur Vermeidung längerer Fastenzeiten durchführen. Zudem erhielt er medikamentöse Therapie zur Reduktion der Hypoglykämien. Diazoxid ist ein nichtdiuretisches Benzothiadiazin-Derivat, welches ursprünglich zur Behandlung von Bluthochdruck eingeführt wurde. Es hemmt die β -Zellen des Pankreas und reduziert dadurch die Insulinsekretion. Durch diese Nebenwirkung ist es das Medikament erster Wahl bei Insulinom induzierter Hypoglykämie. Nebenwirkungen wie Flüssigkeitsretention, Ödeme, Übelkeit, Hypotonie oder Kopfschmerzen können die Adhärenz der Patient*innen vermindern und diese Therapiemöglichkeit limitieren (32).

Somatostatin-Analoga (Ocreotid, Lanreotid, Pasireotid) (SSA) reduzieren die Insulin- und GLP-1-Sekretion über die Bindung an den Somatostatin-Rezeptor-Subtypen 1, 2, 3 und 5. Sie stellen die medizinische Zweitlinientherapie zur Kontrolle von Hypoglykämien bei Patient*innen mit Insulinomen dar. Das erste zugelassene synthetische Somatostatin-Analogon (SSA) war das Octapeptid Octreotid (Sandostatin 50, 100 und 200 mg subkutan alle 8–12 h). Es ist sowohl als Injektion mit konventioneller als auch mit modifizierter Langzeitfreisetzung (LAR) (Sandostatin LAR) erhältlich. Octreotid war bei der Kontrolle von Hypoglykämie bei 59% der Patient*innen mit Insulinom wirksam. Pasireotid (Signifor), ein neuartigeres SSA, bindet mit höherer Affinität an die Rezeptoren und ist in der Lage, Hypoglykämie bei Insulinomen zu kontrollieren, die gegen andere Behandlungsoptionen (Octreotid LAR, Everolimus oder Chemotherapie) resistent sind. Pasireotid kann eine alternative Therapieoption bei malignen Insulinomen und rezidivierenden hypoglykämischen Ereignissen darstellen. Da nicht alle Insulinome Somatostatin-Rezeptoren aufweisen, kann ein Nutzen der Therapie nur bei einigen Patient*innen beobachtet werden. Bei Insulinomen ohne Somatostatin Rezeptor Expression verschlimmern SSAs sogar die Hypoglykämie, indem sie Gegenregulationsmechanismen (Glukagon und GH) hemmen. Hohe Kosten sowie Nebenwirkungen wie Durchfall, Fettstühle und das Risiko von Cholelithiasis und QT-Verlängerung limitieren zusätzlich dieses Pharmakon (33,34).

Aufgrund der niedrigen Inzidenz von Insulinomen ist das Wissen über diese Erkrankung eingeschränkt. Nichtsdestotrotz hat sich unsere Fähigkeit, Insulinome zu diagnostizieren, zu lokalisieren und zu therapieren im Laufe der Jahre verbessert.

3.2 Metastasierter neuroendokriner Tumor

3.2.1 Fallbericht

Wir berichten hier über einen seltenen Fall eines malignen neuroendokrinen Tumors der Bauchspeicheldrüse, der 15 Jahre nach einer Whipple Operation als multiple Lebermetastasierung wiederauftrat.

Im Alter von 57 Jahren (1997) wurde der Patient erstmalig an der Universitätsklinik Graz vorstellig. Im Zuge einer unklaren Gewichtsabnahme erfolgte bei suspektem Pankreasbefund in der Computertomographie eine Somatostatinrezeptorzintigraphie, welche einen großen Somatostatinrezeptor exprimierenden Tumor im Bereich des Pankreaskopfes zeigte.

Der Patient unterzog sich dahingehend einen Monat nach Diagnosestellung einer subtotalen Duodenopankreatektomie nach Whipple. Bei dieser Operation wurden Teile der Bauchspeicheldrüse (Erhalt des Pankreasschwanzes in Länge von 5 cm), Teile des Dünndarms und des Magens entfernt. Histopathologisch wurde ein niedrig maligner neuroendokriner Tumor der Bauchspeicheldrüse ohne hormonelle Funktion diagnostiziert. Die Resektionsränder waren tumorfrei und es gab makroskopisch keine Anzeichen einer Metastasierung. An Vorerkrankungen war nach der Pankreasteilresektion ein Diabetes Mellitus (DM) entstanden. Es wurden keine hyperglykämischen Beschwerden angegeben. Zur Behandlung des pankreopriven DM wird regelmäßig Actrapid prandial verwendet. Neben der Whipple-Operation (1997) unterzog sich der Patient zusätzlich einer Prostataresektion. Es waren keine Allergien bekannt.

In den folgenden 15 Jahren zeigte der Patient keine Symptome oder signifikante Anomalien in den Laborwerten. Die jährlichen CT-Scans des Abdomens waren unauffällig.

Im Rahmen einer Operation eines perforierten Ulcus ventriculi wurde an einem externen Krankenhaus 15 Jahre später (2012) ein CT des Oberbauchs durchgeführt. Hier zeigten sich erstmals multiple Leberläsionen. Es erfolgte die erneute Vorstellung in der Universitätsklinik Graz.

Der nun 74-jährige Patient präsentierte sich in einem reduzierten Allgemeinzustand mit reduziertem Ernährungszustand. Die Gattin des Patienten berichtete von rezidivierend auftretenden Symptomen wie Schwitzen und innerer Unruhe, welche

letztlich auch im Krankenhaus während einer Hypoglykämie von 54 mg/dl dokumentiert wurde.

Diagnostik:

Ein in Graz erneut durchgeführter CT-Scan zeigte eine vergrößerte Leber mit multiplen Läsionen (Größte Referenzläsion im VIII Segment 3,5x3,9 cm), betont auf den rechten Leberlappen (siehe Abb. 5). Mit einer Somatostatinrezeptor Szintigraphie wurden an gleicher Lokalisation eine hohe Dichte an Somatostatinrezeptoren der Leber (Größte Leberläsion Segment VIII 5,2x4,2cm) und Lymphknoten (Größte 2,2cm kranial der A. mesenterica superior) nachgewiesen. Auch ein PET-CT und MRT (siehe Abb. 6) bestätigte diese. Durch eine CT-gezielte Leberpunktion wurden Biopsien entnommen. Die Tumorzellen zeigten ein charakteristisches histomorphologisches Erscheinungsbild eines gut differenzierten neuroendokrinen Tumors. Aufgrund der Anamnese wurden die pathologischen Veränderungen als Fernmetastasen in Leber- sowie Lymphknoten des 1997 chirurgisch resezierten NETs gewertet.



Abbildung 5 CT Scan bei ED der Metastasen: vergrößerte Leber mit multiplen Läsionen und einer Referenzläsion im VIII Segment mit 3,5x3,9cm

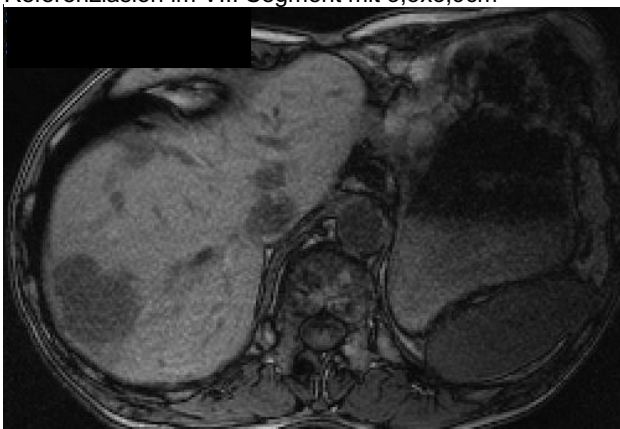


Abbildung 6 MRT bei ED der Metastasen: ähnlicher Befund, vergrößerte Leber mit multiplen Läsionen

Weiterer Verlauf:

Da sich die Metastasen diffus in der ganzen Leber und in mehreren Lymphknoten zeigten, war eine chirurgische Resektion nicht sinnvoll. Eine vom Tumorboard empfohlene palliative Leberarterienembolisation wurde vom Patienten abgelehnt. Es wurde ein Therapieversuch mit Ocreotid (Sandostatin LAR) durchgeführt, um das Tumorwachstum zu verlangsamen. Bei dieser Substanz handelt es sich um eine synthetisch hergestellte Form von Somatostatin, welche verschiedene Hormone, unter anderem das Wachstumshormon (GH) und den insulinähnlichen Wachstumsfaktor 1 (IGF-1) hemmt. Bereits 2,5 Monate nach Beginn dieser Therapie wurde das Medikament aufgrund von Diarrhoe abgesetzt.

Bei nach wie vor bestehender Insulintherapie nach Pankreasresektion zeigten sich in den gemessenen Blutzuckerprofilen zunehmend Hypoglykämien, sodass die Insulintherapie reduziert und schlussendlich abgesetzt wurde. Im weiteren Verlauf wurden jedoch weiterhin Hypoglykämien gemessen und auch symptomatisch wahrgenommen. Das HbA1c lag bei 54 mmol/mol (=7%), was einem mittleren Blutzucker von 126 mg/dl entspricht. Nachdem das HbA1c jedoch keine Aussage über die Schwankungen der Blutzuckerwerte zulässt, musste davon ausgegangen werden, dass aufgrund der nach wie vor hohen Blutzuckerwerte auch häufige schwere Unterzuckerungen vorlagen, die das HbA1c folglich nach unten verfälschen.

Der Patient wurde daher für einen Hypoglykämie-Notfall mit einem Glucagen-Hypokit ausgestattet. Dieses beinhaltet das Hormon Glukagon, welches im Notfall bei bewusstseinsgetrübten hypoglykämischen Patient*innen von Angehörigen angewendet werden kann. Bei der darauffolgenden Kontrolle präsentierte sich der Patient in einem schlechteren Allgemeinzustand, mit einem steigenden HbA1c (68mmol/mol) und einer Gewichtsabnahme von 5 kg in 4 Monaten (BMI 17 kg/m²). Dahingehend wurde erneut eine antidiabetische Therapie mit einem DPP4 Hemmer (Trajenta 5mg 1-0-0) aufgrund der Gewichtsneutralität und geringeren Wahrscheinlichkeit für Hypoglykämien versucht. Aufgrund mangelnder therapeutischer Wirksamkeit musste jedoch wieder ein Umstieg auf eine Insulintherapie am Morgen mittels Actrapid 2-4IE erfolgen, wodurch jedoch erneut Hypoglykämien auftraten. Eine blutzuckerangepasste Insulintherapie und regelmäßige Insulinauslassversuche bei niedrigen Blutzuckerwerten konnten das hyperglykämische Glukoseprofil stabilisieren. Die im Laufe der Zeit entstandene

Tumoranämie wurde mit Aranesp (Darbepoetin alfa 3x wöchentlich) behandelt, ein Hormon, welches wie das natürliche Erythropoetin wirkt. Die jährlichen Re-staging Untersuchungen beinhalteten Laborkontrollen (Insulin, C-Peptid und Chromogranin), Dopa PET, Octreotid-Szintigraphie, MRT Abdomen, Becken und Thorax Röntgen. Diese zeigten über 2,5 Jahre gleichbleibend große Leberumherde im Sinne einer Stable Disease (weniger als 25% Zunahme des Tumors). Es ergab sich bis dato kein diagnostischer Beweis einer Insulinproduktion durch die hepatischen Metastasen.

Im Verlauf der Erkrankung kam es zu einer Rechtsherz-Einflussstauung, welche sich durch einen reduzierten Allgemeinzustand, Gewichtszunahme und Halsvenenstauung bemerkbar machte. Eine Behandlung durch ein Schleifendiuretikum (Torasemid) konnte diese Beschwerden verbessern.

Im Verlauf nahmen Hypoglykämien (bis 35 mg/dl) zu. Die Unterzuckerungen waren weiterhin durch Schwitzen und Verwirrung von der Gattin bemerkt worden. Bildgebende Verfahren beschrieben nun eine geringe Größenzunahme sowie eine topographische Ausbreitung der Lebermetastasen (Referenzläsion im Segment VIII der Leber: 6,3 cm). Steigende wegweisende Laborwerte (Proinsulin 134 pmol/l, Insulin 69,0 ng/mL, C-Peptid 5,77 µg/l, Chromogranin A 144 ng/ml) und die zunehmenden Hypoglykämien wurden als Ausdruck für eine Insulinproduktion durch die Tumormasse gesehen. Chromogranin A wird in den sekretorischen Granula von neuroendokrinen Zellen gespeichert und hat somit eine klinische Bedeutung im Therapiemonitoring und in der Rezidivkennung von NETs. Ein erneuter Therapieversuch mittels Somatostatin wurde vom Patienten abgelehnt. Ebenso wurde ein kontinuierliches Blutzuckermonitoring-System empfohlen, aber nicht angenommen. Daher wurden eine subcutane Injektion von Lanreotid (Somatuline Autogel 60 mg alle 28 Tage) seitens der betreuenden Gastroenterologen vorgeschlagen. Diese wurde gut vertragen und es ergaben sich regrediente Laborwerte (C-Peptid 2,87 µg/l). Lanreotid ist ebenfalls ein wachstumshemmendes Hormon, welches der Substanz Somatostatin ähnlich ist. Ein kontinuierliches Blutzuckermessgerät und die zusätzliche Behandlung mittels Signifor (Pasireotid, ebenfalls ein SSA) wurde vom Patienten noch immer abgelehnt. In den darauffolgenden Monaten wurden die behandlungsbedürftigen Hypoglykämien häufiger und stärker (vor allem nachts, bis auf 25 mg/dl), verbunden mit progredienten neuroglykopenischen Symptomen wie Desorientiertheit,

Schwitzen, hängendem Mundwinkel und zerebralem Krampfgeschehen. Ebenso kam es zu einer behandlungsbedürftigen Pneumonie, die den Allgemeinzustand des Patienten zusätzlich beeinträchtigte. Auch die Laborwerte verschlechterten sich wieder (C-Peptid 4,20 µg/l, Insulin 43,0 und Chromogranin A 585 ng/ml). Um den Blutzuckerspiegel anzuheben, erfolgte eine stationäre Kurzzeittherapie mit Aprednisolon (Prednisolon 5 mg 0-0-1, nach 7 Tagen 0-0-1/2, nach 14 Tagen 0-0-1/4). Proglidem wurde eingeleitet (Diazoxid 50mg 2-2-2) und Somatuline Autogel wurde auf 120 mg alle 28 Tage gesteigert. Prednisolon ist ein synthetisch hergestelltes Glukokortikoid, welches einen wichtigen Gegenspieler zu Insulin darstellt. Die Insulinwirkung wird dadurch in den Zellen abgeschwächt, somit kann der Blutzucker nicht verwertet werden und folglich steigt der Blutzuckerspiegel an. Ebenso wurde ein kontinuierlicher Glukosemonitor (Dexcom G4) mit Hypoglykämie Warnfunktion bei einem Blutzucker unter 70 mg/dl installiert. Mit dieser Therapie erfolgte eine kurzzeitige gebesserte Blutzuckerkontrolle, der Patient fühlte sich in dieser Zeit deutlich besser. Nach einem Monat kam es zu einer Hospitalisierung aufgrund einer kardialen Dekompensation (progrediente Beinödemen, Bauchumfangszunahme, schmerzen Oberbauch), was möglicherweise eine Nebenwirkung von Proglidem ist. Proglidem wurde aufgrund von Unverträglichkeit abgesetzt. Das neuroendokrine Tumorboard empfahl erneut eine operative Tumorreduktion (Debulking) mit Chemotherapie, dies wurde vom Patienten abgelehnt. Aufgrund persistierender Hypoglykämien trotz Somatuline Autogel erfolgte die Zustimmung des Patienten auf die Einleitung von Signifor (Pasireotid 0,6 mg s.c. 2x täglich alle 12 h). Somatuline Autogel wurde abgesetzt. Ebenso wurde eine Dauertherapie mit Aprednisolon (5mg 1-0-2) begonnen. Diese wurde je nach Blutzuckertagesprofil um 2,5 mg abends angepasst. Da mit dieser Therapie die Hypoglykämien noch nicht kontrolliert werden konnten, wurde Signifor (Pasireotid 0,9 mg 2x täglich alle 12 h) erhöht. Durch vermehrte Schläfrigkeit des Patienten wurde die Dosis jedoch im Verlauf wieder reduziert. Die CT Kontrollen zeigten einen weiteren Progress der Erkrankung (Referenzläsion VIII 13,3x9,1 cm, siehe Abb. 7 Chromogranin 2030 ng/ml).



Abbildung 7 CT Bild 6 Jahre nach ED der Metastasen: deutlich vergrößerte Leber mit multiplen Läsionen und einer Größenzunahme der Referenzläsion VIII von 3,5x3,9cm auf 13,3x9,1cm

Trotz der intensiven und immer wieder angepassten Therapie mittels Signifor und Aprednisolon und der laufenden CGM (Dexcom G4) Versorgung mit Hypoglykämie Warnfunktion konnte keine adäquate Blutzuckerkontrolle erreicht werden. Mit weiterer Progredienz der Tumorlast verschlechterte sich der Allgemeinzustand des Patienten, sodass er ungefähr 6 Jahre nach Diagnosestellung der Metastasen eines NETs durch eine hepatische Enzephalopathie im palliativen Setting verstarb.

3.2.2 Diskussion

Die tumorinduzierte Hypoglykämie (TIH) ist eine seltene Entität, die bei unterschiedlichen Arten von Tumoren (Insel und Nicht-Inselzelltumore) auftreten kann. Verschiedene Mechanismen, die ein hypoglykämisches Potential besitzen, sind hierfür ursächlich. Am häufigsten entsteht eine TIH aufgrund der tumorinduzierten Insulinhypersekretion durch das Insulinom der Bauchspeicheldrüse. Andere Nicht-Pankreastumore sind ebenfalls in der Lage, diesen Zustand der Nicht-Inselzelltumor-Hypoglykämie (NICTH) hervorzurufen, jedoch insgesamt deutlich seltener (35). In diesem Fall ist die häufigste Ursache die tumorbedingte Freisetzung des insulinähnlichen Wachstumsfaktors 2 (IGF-2) oder seiner molekularen Vorläufer (big IGF-2) (4). Weitere Mechanismen für NICTH sind die IGF1-Tumorsekretion (36), Ausschüttung des Peptidhormons Somatostatin (37), die Produktion von Autoantikörpern gegen Insulin oder dessen Rezeptor (38), die Sekretion von GLP-1 (39,40) oder eine massive Tumorlast (41). In

Ausnahmefällen wurde von ektopischer Insulinsekretion durch Nicht-Inselzelltumore berichtet (42). Die unterschiedlichen pathogenetischen Mechanismen einer TIH sind in Tab. 6 zusammengefasst.

Tab. 6 Pathogenese und Arten von assoziierten Tumoren mit TIH (41)

Insulin sezernierende Tumoren
<u>Eutopische Tumorinsulinsekretion:</u> Insulinom
<u>Ektopische Tumorinsulinsekretion, Nicht-Inselzelltumoren:</u> Bronchiales Karzinoid Gastrointestinaler Stromatumor Plattenepithelkarzinom des Gebärmutterhalses Schwannom Neurofibrosarkom Paragangliom Kleinzelliges Karzinom des Gebärmutterhalses
Andere Mechanismen als die übermäßige Insulinsekretion des Tumors
<u>Tumore die IGF2-Vorläufer exprimieren „IGF2-Oma“:</u> Leiomyosarkom Fibrosarkom Nebennierenkarzinom Desmoplastischer kleiner rundzelliger Tumor Hämangioperizytom Phäochromozytom Nieren-Sarkom Uterus-Leiomyom Hepatozelluläres Karzinom Magenkarzinom
<u>Tumore die Somatostatin exprimieren „Somatostatinom“:</u> Neuroendokriner Tumor der Bauchspeicheldrüse Neuroendokriner Ovarialtumor
<u>Tumore die GLP1 exprimieren „GLP1-oma“:</u> Großzelliges Lungenkarzinom
<u>Autoantikörper gegen Insulin oder seinen Rezeptor</u> <u>„Tumorausimmun Hypoglykämie“</u>
<u>Andere tumorbezogene Faktoren:</u> Massive Tumorlast Hypophysen- und/oder Nebennierentumorzerstörung

Insulinom

Das Insulinom ist der häufigste (25%) neuroendokrine Tumor der Bauchspeicheldrüse (pNET). Durch Insulinsekretion von der Tumormasse kommt es zu Hypoglykämien. Auf Charakteristika, Symptome, Diagnose und Therapie wurde bereits in der Diskussion zu Fall 1 eingegangen. Hier werden Spezialfälle und Metastasen des Insulinoms beschrieben.

Extrapankreatische (ektopische) Insulinome sind sehr selten. An das Vorliegen sollte gedacht werden, wenn ein Insulinom biochemisch bestätigt ist aber nicht lokalisiert werden kann. Diese Ektopien befinden sich in der Regel an der Zwölffingerdarmwand, Ligamentum duodenohepatica und am umliegenden Gewebe des Pankreas. Ektopische Insulinome entstehen normalerweise auf ektope (heterotropen, akzessorischen oder aberranten) Pankreasgewebe, welches meistens im Rahmen eines Zufallsbefundes gefunden wird. Bei 0,5-15% aller Autopsien und bei 1 von 500 abdominalen Operationen konnte ektope Pankreasgewebe hauptsächlich im Magen, Zwölffingerdarm und Jejunum gefunden werden (43).

Eine durch ein Insulinom induzierte Hypoglykämie kann auch nach erfolgreicher chirurgischer Entfernung erneut auftreten. Ein Rezidiv kann sich 4 bis 20 Jahre nach Operation entwickeln. Rezidivraten für Insulinome ohne genetischen Ursprung liegen bei 7% nach 20 Jahren, bei Patient*innen mit MEN 1 21% nach 20 Jahren. Kommt es in den ersten 4 Jahren nach Primäroperation zum wiederholten Auftreten von hyperinsulinämischen Hypoglykämien, deutet das auf ein erneutes Wachstum von Insulinomüberresten des Primärtumors hin (44).

Die Diagnose eines malignen Insulinoms (5-15% aller Insulinome) wird meistens durch das Detektieren von Fernmetastasen gestellt. Diese befinden sich hauptsächlich in Leber und regionalen Lymphknoten und können wie der Primärtumor Insulin induzierte Hypoglykämien auslösen. Die Prognose ist mit einer 10-Jahres-Überlebensrate von nur 20% schlecht. Bei dem Vorliegen einer malignen Erkrankung sollte wenn technisch möglich, bei der Operation der Bauchspeicheldrüse zusätzlich eine Leberteilresektion mit Lymphknotenresektion durchgeführt werden. Bei nachgewiesenen Lebermetastasen hat eine Resektion zu erfolgen, vor allem wenn die Metastasen auf die Leber beschränkt auftreten und über 90% des Tumors entfernt werden kann (45). Maligne Insulinome exprimieren häufiger Somatostatin-Rezeptor-Subtyp 2, dies kann mittels Somatostatin-Analoga gezielt therapeutisch angegangen werden. Auf die Behandlung mit traditionellen Chemotherapeutika (Fluoracil, Doxorubicin und Streptozocin) spricht der maligne Tumor schlecht an. Rapamycin (Sirolimus) und Everolimus, ein Rapamycin-Analogon können ein nützliches Werkzeug in der Stabilisierung des Tumors darstellen. Durch Reduzierung des bösartigen B-Zell-Wachstums hemmt es die Insulinproduktion und reduziert Hypoglykämien (46). Bei Patient*innen mit

inoperablen Lebermetastasen eines malignen Insulinoms, ist die Lebertransplantation (LTX) eine therapeutische Option. Aufgrund der geringen klinischen Erfahrung durch niedrige Fallzahlen könnte eine LTX bei Lebermetastasen durch ein Insulinom einen neuen Forschungsansatz bieten (47).

NICTH Nicht-Inselzelltumor-Hypoglykämie

Eine kleine Anzahl an Nicht-Inselzelltumoren wurden bisher mit ektopischer Insulinsekretion assoziiert (siehe Tab.5) (42). Aktuelle klinische Studien konnten Proinsulin-mRNA und Insulin Proteine in den Tumorzellen der verschiedensten Non-Islet-Zell Tumore nachweisen (41,42).

Kein pathogenetischer Mechanismus kann alle Fälle von NICTH erklären. Die Hauptursache scheint jedoch in der Überexpression des unvollständig prozessierten IGF-2, der als „großer Wachstumsfaktor“ (big-IGF-2) bezeichnet wird, zu sein. Diese Art von Tumor wird als „IGF-2-oma“ bezeichnet. Big IGF-2 erhöht die Glukoseverwertung (insbesondere in der Skelettmuskulatur) und hemmt die Glukosefreisetzung aus der Leber, was zur Entwicklung einer Hypoglykämie führt (4,35,48). Zusätzlich unterdrückt es Somatotropin und Insulin. Aufgrund der Unterdrückung von Somatotropin wird die Synthese und Sekretion von IGF-1 und IGF-bindendes Protein 3 (IGF-BP 3) ebenfalls verringert. Basal lässt sich folglich ein niedriger Insulin-, Somatotropin-, IGF-1- und IGF-BP-3-Spiegel messen, während sich IGF-2 normal bis erhöht und Big IGF-2 massiv erhöht darstellt (siehe Tab. 7) (48).

In der Literatur existiert nur 1 Fallbericht über NICTH durch die Überproduktion und Sekretion von IGF-1 (IGF-1-oma). Es handelt sich um eine Patientin mit einem großzelligem Lungenkarzinom und axillärer Metastasierung. Die Serumkonzentration von IGF-1 war erhöht, während Somatotropin IGF-BP-3 und Big IGF-2 normal erschienen und das Seruminsulin und C-Peptid unterdrückt wurde. Der Mechanismus, der zur Hypoglykämie führte, liegt in der erhöhten freien Menge an IGF-1. Diese konnte eine insulinähnliche Wirkung an insulinsensitiven Geweben erzielen (36).

Somatostatinproduzierende Tumore, sogenannte „Somatostatinoide“ sind ebenfalls seltene neuroendokrine Tumore (1% aller gastroenteropankreatischen NETs, jährliche Inzidenz von 1 zu 4 Millionen). Sie treten am häufigsten an Bauchspeicheldrüse und Zwölffingerdarm auf, seltener an Leerdarm und Eierstock.

Neben tumorspezifischen Symptomen wie Bauchschmerzen und Gewichtsverlust kann ein Somatostatinom-Syndrom auftreten. Durch übermäßige Sekretion von Somatostatin werden unzählige Hormone gehemmt, darunter Insulin, Glucagon und das Wachstumshormon Somatotropin (Growth Hormon, GH). Ebenso wird die gastrointestinale Motilität gesenkt. Das Syndrom ist somit durch Diabetes mellitus (Hemmung Insulin), Gallensteinleiden (Reduzierung der kontraktiven Kapazität der Gallenblase) und Steathorrhöe (unzureichende exokrine Pankreasfunktion) gekennzeichnet. Der Mechanismus der Somatostatinom induzierten Hypoglykämie ist allerdings nicht vollständig geklärt. Die Ursache liegt wohl in der Unterdrückung von Glukagon, Somatotropin sowie durch weitere Gegenregulationshormone des Somatostatins (37).

Über paraneoplastisch bedingte GLP1-Hypersekretion (sogenannte „GLP1-ome“), die reaktive Hypoglykämien verursachen, wurde in wenigen Case Reports berichtet (49,50). GLP-1 ist ein Darmpeptid, welches die Insulinfreisetzung stimuliert und eine B-Zell-Hyperplasie bewirken kann. Es gibt weitere Fälle über paraneoplastische GLP-1 und GLP-2 produzierende NETs, welche keine Hypoglykämien verursachten (39). Eine GLP-1 Tumorsekretion ist also nicht immer mit Hypoglykämien assoziiert. Tumore, die Autoantikörper gegen Insulin oder seinen Rezeptor produzieren „Tumorautoimmune Hypoglykämien“, sind in der Lage, Autoimmunhypoglykämien auszulösen. Das Syndrom ist durch kompensatorisch erhöhten Insulinspiegel, in Gegenwart der Anti-Insulin-Antikörper bzw. Anti-Insulin-Rezeptor-Antikörper gekennzeichnet. Beide Zustände können zu Hypoglykämien postprandial oder im Fastenzustand führen. Tumore wie das multiple Myelom, chronische myelomonozytäre Leukämie und das Hodgkin Lymphom werden damit assoziiert (38).

Andere tumorbezogene Faktoren, welche für Hypoglykämien verantwortlich sein können, sind vor allem der erhöhte Glukoseverbrauch einer Tumormasse und/oder der Metastasen. Das hepatozelluläre Karzinom (HCC), das Meningeom, das Non-Hodgkin-Lymphom und das Phäochromozytom werden mit gesteigertem Glukoseverbrauch assoziiert. Dieser übermäßige Verbrauch lässt sich durch Funktionstests wie das ¹⁸F-2-Fluor-2-desoxy-D-glucose-Positronenemissions Tomographie/CT (¹⁸F-FDG-PET/CT) nachweisen. Eine auffällige Glukoseaufnahme im Tumor mit zeitgleich reduzierter physiologischer Aufnahme in anderen Organen kann dargestellt werden. Tumore sind in der Lage, andere

Organe zu infiltrieren und zu zerstören. Wenn davon die Hypophyse oder Nebennieren betroffen sind, kann es durch Hypopituitarismus oder Nebenniereninsuffizienz zur tumorbedingten sekundären Hypoglykämie kommen (41).

Patient*innen mit Nicht-Inselzelltumoren erscheinen typischerweise aufgrund des zugrundeliegenden Tumors krank. Bei gesund wirkenden Menschen kann eigentlich nur ein IGF-2 produzierender Tumor Hypoglykämie auslösen, bevor andere tumorassoziierte Symptome auftreten. Diese Klinik tritt dann häufiger nüchtern auf und könnte typische Unterzuckerungssymptome wie Verwirrtheit, Lethargie, Diaphoresis oder Müdigkeit zeigen (40).

Falls bei endogenem Hyperinsulinismus kein Insulinom nachgewiesen werden kann, müssen andere tumorbedingte Mechanismen berücksichtigt werden. Hierbei kann der Diagnosealgorithmus für Patient*innen mit Verdacht auf Tumorhypoglykämie (Abb. 8) helfen.

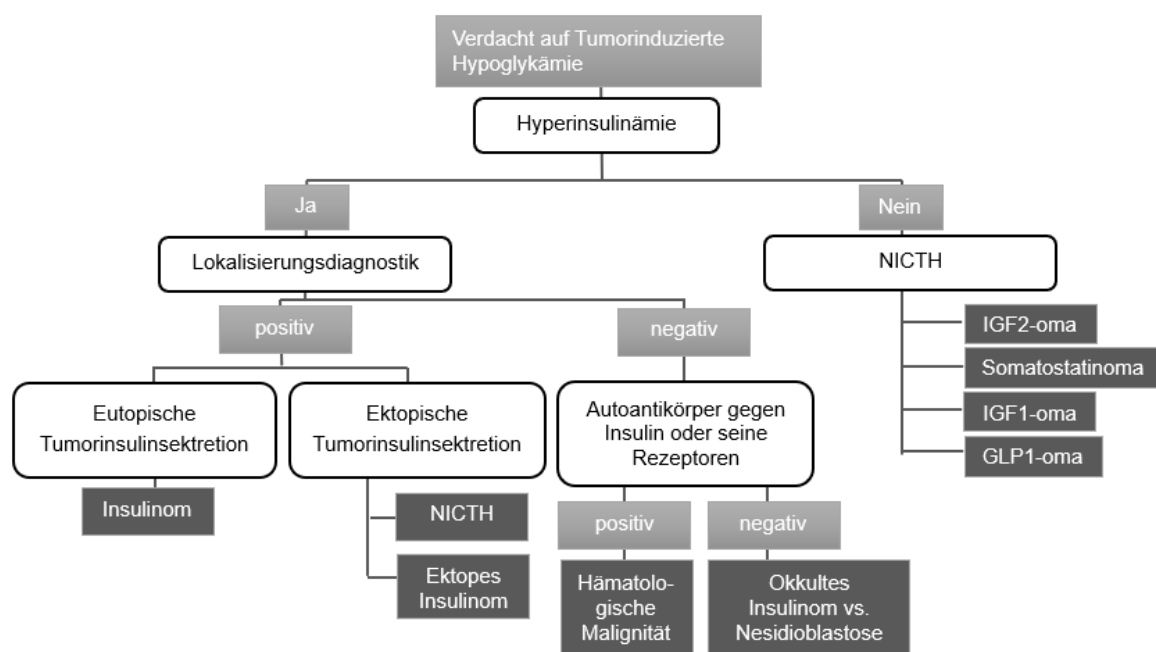


Abbildung 8 Diagnosealgorithmus für Patient*innen mit Verdacht auf Tumorhypoglykämie (41)

Die Diagnose einer NICTH basiert auf klinischen und biochemischen Befunden. Wenn bei einem*einer Patient*in mit bekanntem Tumor eine Hypoglykämie festgestellt wird, ist die Ursache typischerweise durch Anamnese und körperliche Untersuchung ersichtlich. Insbesondere, wenn bekannt ist, dass der Tumortyp mit Hypoglykämie assoziiert ist. In diesen Fällen ist die Suche nach anderen nicht

tumorbedingten Ursachen für die Hypoglykämie ungerechtfertigt. Bei gesund aussehenden Personen mit Episoden von Hypoglykämie ist die Diagnose einer NICTH unwahrscheinlich (35). Eine ausführliche Laboruntersuchung kann Aufschluss geben. Die anfängliche Laborbewertung umfasst die Messung von Glukose, Insulin, Proinsulin, C-Peptid, Beta-Hydroxybutyrat und Sulfonylharnstoff während einer hypoglykämischen Episode. IGF-induzierte Hypoglykämien zeigen niedrige Insulin-, C-Peptid- und Beta-Hydroxybutyratkonzentrationen im Serum (Siehe Tab. 7). Bei Patient*innen mit diesem biochemischen Profil kann die Messung von IGF-1, IGF-2 und big IGF-2 unterstützende Daten liefern (48,51). Eine weitere Entscheidungshilfe kann die Darstellung in Tab. 7 bilden.

Tab. 7 Interpretation von Laborwerten einer Hypoglykämie bei gesunden Personen ohne Symptome, hyperinsulinämischer Hypoglykämie (Insulinom) und IGF-vermittelter Hypoglykämie (11,41)

	Normale Hypoglykämie	Insulinom	NICTH (IGF-2-oma)
Symptome	keine	ja	ja
Glukose (mg/dl)	< 55	< 55	< 55
Insulin (µU/ml)	< 3	≥ 3	< 3
C-Peptid (ng/ml)	< 0,6	≥ 0,6	< 0,6
Proinsulin (pmol/l)	<5	≥ 5	< 5
Ketone (Beta-hydroxybutyrate) (mmol/L)	> 2,7	≤ 2,7	≤ 2,7
ΔGlukose nach 1 mg Glucagon (mg/dl)	< 25	≥ 25	≥ 25
IGF-1	↔	↔	↓
IGF-2	↔	↔	↔ ↑
big- IGF-2	↔	↔	↑

Die Behandlung umfasst das Akutmanagement der Hypoglykämie, die Behandlung der zugrundeliegenden Malignität und das Verhindern einer immer wiederkehrenden Hypoglykämie. Die Akutbehandlung ähnelt die einer Hypoglykämie während einer Erkrankung mit Diabetes. Wenn der*die Patient*in bewusstseinseingetrübt ist und somit keine Kohlenhydrate mehr aufnehmen kann, ist eine subkutane oder intramuskuläre Injektion von Glukagon (0,5 - 1,0 mg) notwendig. Patient*innen im Krankenhaus können schneller durch 25 g 50-

prozentiger Glukose intravenös behandelt werden (52). Der wichtigste Ansatz in der Therapie einer NICTH ist die Behandlung der zugrundeliegenden Malignität. Typischerweise werden Tumore, falls chirurgisch möglich, vollständig reseziert. Nach erfolgreicher Operation kann die tumorbedingte Hypoglykämie geheilt werden (40). Falls die Operation verzögert wird, umfasst die laufende Behandlung eine Erhöhung der Kalorienaufnahme (enteral oder parenteral) und bei Bedarf die intravenöse Gabe von Glucose oder Dextrose. Wenn der Tumor inoperabel ist, wird abhängig von der Tumorentität eine palliative Strategie angestrebt. Diese umfasst Chemotherapie, Bestrahlung, Kryoablation, Hochfrequenzablation oder selektive Embolisation tumorversorgender Blutgefäße (53). Zusätzlich kann eine medikamentöse Kontrolle der Hypoglykämie sinnvoll sein. Glukokortikoide (30 - 60 mg Prednison täglich oral) stellen die initiale Therapie dar. Bei anhaltender Unterzuckerung können Patient*innen mit IGF-2-omen von einer längerfristigen intravenösen Glukagoninfusion (0,06 - 0,30 mg/h) oder durch Zugabe eines Wachstumshormons profitieren, wobei diese Therapie nur bei Tumorpatient*innen im Endstadium mit NICTH angewendet werden sollte. Somatostatin Analoga und Diazoxid erwiesen sich als uneffektiv (40). Auch der vorliegende Fallbericht zeigt, dass eine TIH durch Metastasen medikamentös schwierig zu behandeln ist. Der Patient erhielt im fortgeschrittenen Stadium Glukokortikoide und eine Off-Label Therapie mittels Signifor. Selbst unter dieser intensivierten Therapie konnte keine Kontrolle der hypoglykämischen Episoden erfolgen.

3.3 Nesidioblastose

3.3.1 Fallbericht

Eine 46-jährigen Frau wurde zur weiteren Abklärung an die Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie zugewiesen, nachdem im Rahmen einer geplanten minimal invasiven orthopädischen Operation an einem externen Krankenhaus rezidivierende symptomatische Hypoglykämien von bis zu 28 mg/dl auftraten.

Bereits 2 Jahre zuvor wurden erste hypoglykämische Symptome im Anschluss an eine Routineoperation beschrieben. Die Unterzuckerung äußerte sich durch innere Unruhe, Zittern und Schweißausbrüche, die sich teilweise schon vor der Operation mehrheitlich im fastendem Zustand manifestierten. Ein erster Abklärungsversuch hinsichtlich der Symptomatik erfolgte am externen KH und erbrachte unauffällige Ergebnisse bei folgenden Untersuchungen: Hba1c Wert, CT, Abdominal-Ultraschall, zweimaliges MRT und Gastroskopie.

Aufgrund rezidivierender Symptomatiken wie Müdigkeit, Schwitzen, Schwindel, unscharfes Sehen und Verlangen nach Süßem erfolgte nach einem Monat die Vorstellung im Landeskrankenhaus Graz mit dem Verdacht auf ein Insulinom. Die Patientin präsentiert sich müde, matt und zittrig und wurde mit einem Glukosespiegel von 38 mg/dl aufgenommen. Auch nach glukosereicher Ernährung und intravenöser Glukose-Gabe konnte der Blutzuckerspiegel nicht adäquat angehoben werden. Es bestand keine Vorgeschichte von Diabetes mellitus, Ereignisse von Bewusstseinsverlusten wurden verneint. Im letzten Jahr war das Körpergewicht der Patientin um 2 kg auf 75 kg gestiegen. Relevante Voroperationen oder Erkrankungen sowie Allergien wurden in der Anamnese verneint.

Die Patientin präsentierte sich in einem guten Allgemeinzustand bei leichtem Übergewicht (75 kg bei 165 cm Körpergröße entspricht BMI von 26,8 kg/m²) mit unauffälligem physikalischem Status.

Diagnostik:

Mittels eines oralen Glukosetoleranztests (oGTT) konnten reaktive postprandiale Hypoglykämien ausgeschlossen werden.

Ein 72h - Fastentest war nach 14 Stunden positiv. Bei einem Blutzucker von 34 mg/dl und entsprechender Symptomatik wurde der Test abgebrochen. Durch die C-Peptid und Insulin Auslenkungen erhärtete sich der Verdacht auf eine autonome Insulinsekretion (siehe Tab. 8).

Tab. 8 72h Fastentest: Diagnosekriterien eines Insulinoms (11) verglichen mit Ergebnissen des Patientinnen Fall 3

	Normal	Insulinom	Patientin 3
Symptome	keine	ja	ja
Glukose	↓	<55 mg/dl	34 mg/dl
Insulin	↓	≥ 3 µU/ml	13 µU/ml
C-Peptid	↓	≥ 0,6 ng/ml	8,2 ng/ml
Proinsulin	↓	≥ 5 pmol/l	nd
Ketone	↑ ↑ ↑	≤ 2,7 mmol/l	nd/↓
ΔGlukose nach Glucagon	< 25 mg/dl	≥ 25 mg/dl	nd

Folgende bildgebende Verfahren zur Lokalisationsdiagnostik einer Pankreopathologie ergaben keine pathologischen Befunde:

- Magnetresonanztomographie
- abdomineller Ultraschall
- Computertomographie mit Pankreasprotokoll
- Fluordesoxyglucose-Positronenemissionstomographie (FDG-PET)
- Dopaminrezeptor-Positronenemissionstomographie (DOPA-PET)
- Octreotidrezeptorszintigraphie
- explorative Laparotomie mit Palpation der Bauchspeicheldrüse mit intraoperativem Ultraschall

Zur erweiterten Lokalisationsdiagnostik der Hyperinsulinämie innerhalb der Bauchspeicheldrüse wurde ein selektiver arterieller Calciumstimulationstest (SACST) mit Kalziuminjektion in der großen Bauchspeicheldrüsenarterie durchgeführt. Es präsentierte sich ein 2,1-fach erhöhter (von 8,1 µU/ml auf 17,5 µU/ml) und somit pathologischer Anstieg des Insulins, im Bereich der A. lienalis unmittelbar proximal des Abgangs der A. pancreatica major, was für eine erhöhte Insulinsekretion im Bauchspeicheldrüsenkörper spricht.

Im durchgeführten endoskopischen Ultraschall zeigte sich eine hypoechogene Läsion von 0,6x0,8 cm im Bauchspeicheldrüsenkorpus. Hierbei gab es keinen

Anhaltspunkt auf einen Tumor, die Läsion erwies sich später im resezierten Präparat als Lymphknoten.

Da die Lokalisationsdiagnostik noch immer nicht schlüssig war, wurde überdies ein venöses Pfortader- und Milzvenensampling durchgeführt, um nun zwischen einer lokalisierten Läsion (solitäres Insulinom) und einem diffusen Hyperinsulinismus (Adenomatose, Hyperplasie oder Nesidioblastose) zu unterscheiden. Es zeigte sich ein Herd mit 4-fach positivem Insulinanstieg der Milzarterie (von 7,8 $\mu\text{U/ml}$ auf 41,6 $\mu\text{U/ml}$) im Bereich des Übergangs des Pankreasschwanz zum Pankreaskopf. Eine GLP-1 Rezeptorzintigraphie bestätigte die Lokalisation der Pankreasläsion. Es befand sich ein Herd im Bereich des Pankreasschwanzes und des Pankreaskopfes. Der geringe Insulinanstieg im Kopfbereich könnte allerdings aufgrund des Zusammenflusses venöser Gefäße entstanden sein.

Der Gentest für multiple endokrine Neoplasien Typ 1 (MEN-1) war negativ.

Weiterer Verlauf:

Die Patientin unterzog sich 10 Monate nach Erstvorstellung in unserer Ambulanz und nach geglückter Lokalisationsdiagnostik einer erweiterten Pankreaslinksresektion, einem operativen Verfahren zur Entfernung des Pankreasschwanzes und Teile des Pankreaskörpers. Die histopathologische Untersuchung des Pankreasschwanzes deckte eine Hyperplasie der Langerhans-Insel-Zellen auf. Darüber hinaus wurden neuroendokrine Mikroadenome aus Alpha-Zellen mit immunhistochemischer Färbung auf Glukagon im gesamten Bereich der adenomatösen Zellherde gefunden. Es handelte sich somit um eine generalisierte Hyperplasie insulinproduzierender Zellen (Nesidioblastose).

In den ersten 6 Monaten nach der erweiterten Pankreaslinksresektion war die Patientin frei von hypoglykämischen Symptomen. Allerdings erfolgte aufgrund von Nüchternblutzuckerwerten bis 140 mg/dl und postprandialen Blutzuckerspitzen bis 200 mg/dl eine Abklärung bezüglich einer endogenen Pankreasinsuffizienz. Mittels oGTT konnte eine gestörte Nüchternglukose (106 mg/dl nüchtern, 161 mg/dl nach 2h) sowie eine gestörte Glukosetoleranz festgestellt werden. Bei diesem Test wird nach Bestimmung des Nüchternblutzuckers eine Zuckerlösung (75 g Zucker in 250 ml Wasser) getrunken und nach 60 bzw. 120 Minuten die Blutzuckerwerte gemessen. Das o.g. pathologische Ergebnis wurde durch gesunde Ernährung, Bewegung und regelmäßige BZ-Kontrollen therapiert.

8 Monate nach der Pankreasteilresektion traten erneut Symptome eines endogenen Hyperinsulinismus in Kombination mit selbstgemessenen rezidivierenden Hypoglykämien von bis zu 40 mg/dl auf. Ein Follow-up der diagnostischen Bildgebung mittels Bauchultraschall, MRT, Octreotidrezeptorszintigraphie und DOPA-PET zeigte wiederholt keine pathologischen Befunde.

Im Laufe der Zeit entwickelte sich eine zunehmende hypoglykämische Wahrnehmungsstörung, mutmaßlich aufgrund der Tatsache, dass die Hypoglykämien hochfrequent auftraten und schwergradig waren. Aus diesem Grund wurde die Patientin mit einem kontinuierlichen Glukosemonitoringsystem (CGM) ausgestattet. Dieses System warnte die Patientin akustisch, wenn Hypoglykämien auftraten, sodass durch Nahrungszufuhr rechtzeitig darauf reagiert werden konnte.

Ein konservativ medikamentöser Therapieversuch mittels Gabe von Kortikosteroiden, Everolimus, und Octreotid blieb erfolglos und die Hypoglykämien persistierten. Aufgrund von postoperativen Komplikationen nach der primären Pankreasoperation hielt die Patientin von der empfohlenen weiteren Pankreasexstirpation Abstand.

Nach zunehmenden hypoglykämischen Episoden und einer hochsymptomatischen Patientin erfolgte dann die Einleitung einer Off-Label Therapie mit Signifor (Wirkstoff: Pasireotid 0,6mg 1-0-1). Es zeigte sich eine deutliche Reduktion der hypoglykämischen Ereignisse, sodass auch der Kohlenhydratbedarf sank und sich der Nüchterninsulinspiegel im Normbereich bewegte. Die Substanz wurde bis auf leichte Übelkeit (behandelbar mit Ondansetron) sehr gut vertragen. Aufgrund von Lieferengpässen von Pasireotid 0,6 mg erfolgte die Dosisanpassung auf Pasireotid 0,3 mg- 0- 0,9 mg. Unter dieser Medikation musste wegen der Häufung hypoglykämischer Episoden wieder mehrmals gegessen werden, um die vom CGM angezeigten niedrigen Werte zu kompensieren. Somit erfolgte probatorisch der Umstieg auf das Retard-Präparat Pasireotid 20 mg (Signifor LAR), welches alle vier Wochen intramuskulär appliziert wurde. Dieses führte initial zu vermehrten postprandialen Hyperglykämien, wodurch die Dosis auf 10 mg reduziert wurde. Darunter zeigte sich erstmals eine längerfristige Stabilisierung der Blutzuckerwerte und eine gebesserte Symptomatik (siehe Abb. 9).

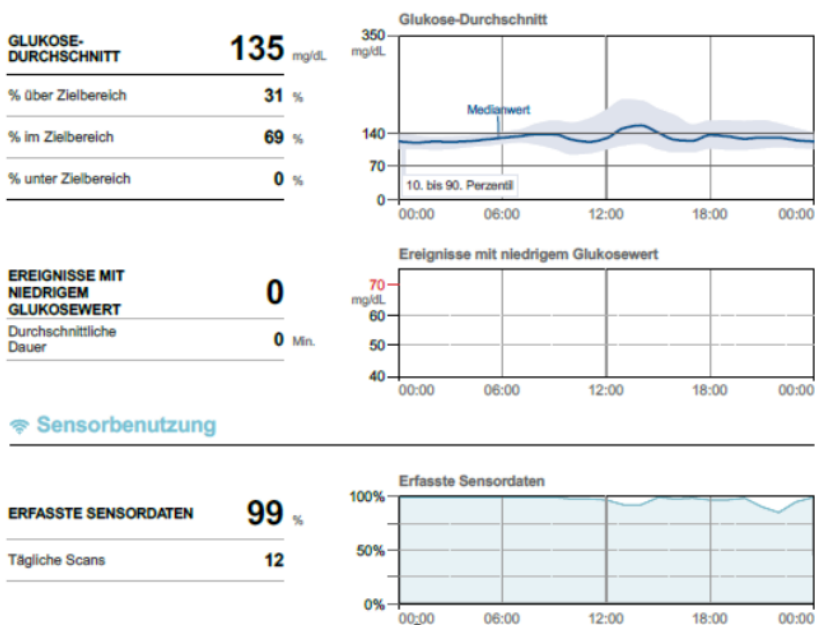


Abbildung 9 Sensorwerte des CGM unter Signifor LAR 10mg: Es zeigen sich keine Hypoglykämischen Episoden, der Durchschnittsglukosewert beträgt 135 mg/dl

Die Patientin konnte nun seit 7 Jahren erfolgreich mit Pasireotid LAR behandelt werden und erhielt dadurch eine deutliche Verbesserung ihrer Lebensqualität. Adrenocorticotropin (ACTH) und Cortisol wurden bei Verdacht auf Nebenniereninsuffizienz regelmäßig kontrolliert und befanden sich im Normbereich. Bildgebende Verfahren (MRT, Somatostatinrezeptor Szintigraphie, 18F-DOPA-PET), welche in jährlichen Re-Staging Intervallen durchgeführt wurden, zeigten im Laufe der Zeit keine Abnormalitäten.

3.3.2 Diskussion

Der Begriff „Nesidioblastose“ betont, dass sich bei dieser Krankheit Zellen aus dem pankreatischen Gangepithel differenzieren („Nesidio-“), Knospen bilden und neues Inselgewebe formen („-blastose). Inselzellhyperplasie, duktuloinsuläre Proliferation, Inselzelladenomatose, endokrine Zeldysplasie, Nesidioplasie sind Synonyme, welche diese Veränderungen der Bauchspeicheldrüse beschreiben (6).

Die Inzidenz der Nesidioblastose bei Erwachsenen ist nicht bekannt, wird aber allgemein als sehr gering eingeschätzt (relative Häufigkeit von 0,5-0,7% von PHHs mit langsam ansteigender Tendenz) (6,54).

Histologisch gibt es keine Hinweise auf neoplastische Prozesse. Die β -Zell-Veränderungen bei adulter Nesidioblastose deuten auf eine Fehlregulation der Zellfunktion hin. Die Ursache dieser Zellveränderung ist nicht vollständig geklärt. Genetische Gründe (MEN 1) oder reaktive Prozesse, die als Reaktion auf den geänderten Stoffwechsel bzw. Hormonstatus nach Magenbypass-Operation (Roux-en-Y) auftreten, könnten mitverantwortlich sein. Eine erhöhte Produktion von Wachstumsfaktoren, insulinähnlicher Wachstumsfaktor 2 (IGF2) und eine erhöhte Menge an Wachstumsfaktorrezeptoren kann zur Entwicklung einer Nesidioblastose beitragen (55). Die bei der infantilen Hyperinsulinismus ursächliche Genmutation der Gene ABCC8 (ehemals SUR1) und KCNJ11 (ehemals Kir6.2), konnte in einigen wenigen Fällen bei erwachsener Nesidioblastose nachgewiesen werden. Diese Genmutation führt zu einer dauerhaften Stimulation der Insulinsekretion. Da in den meisten erwachsenen Fällen aber keine Mutation nachgewiesen werden konnte, wird davon ausgegangen, dass sich die Pathogenese der infantilen und erwachsenen Nesidioblastose unterscheidet (6,54,55).

Die Nesidioblastose kann als fokale oder diffuse Inselzell-Hyperplasie auftreten. Dies führt zur lokalen oder diffusen Hypertrophie der Beta-Zellen der Langerhans-Inseln und folglich zur hyperinsulinämischen Hypoglykämie (56).

Es ist nicht möglich, eine Nesidioblastose am klinischen Erscheinungsbild von anderen eHs zu unterscheiden. Typische Symptome und Erfüllung der Whipple-Trias Kriterien sind charakteristisch. Die Unterscheidung zwischen diffuser Nesidioblastose und Insulinom ist ebenso biochemisch nicht möglich. Einziger Unterschied besteht in der Häufigkeit und dem Zeitpunkt der Hypoglykämien. Hypoglykämische Ereignisse bei Nesidioblastose können sich auch postprandial entwickeln. Bei Patient*innen mit Insulinomen manifestieren sich Symptome in der Regel während des Fastens (54,56).

Eine Serum Glucose von < 40 mg/dl mit simultanem Insulin von > 6 uIU/ml, sowie ein positiver 72h-Fasten Test muss zum Nachweis einer eH vorliegen (Whipple pos.) (7). Zur weiteren Differenzierung werden alle hochselektiven nichtinvasiven bildgebenden Verfahren, Endosonographie, MRT, CT, angewendet. Wenn kein Tumor identifiziert werden kann, erleichtert ein selektiver arterieller Kalziumstimulationstest (SACST) mit portalvenöser Probennahme die Diagnose und dient zudem der präoperativen Lokalisierung (6,57). Die Diagnose Nesidioblastose ist wahrscheinlich, wenn ein Insulinom oder eine extern

herbeigeführte Hypoglykämie ausgeschlossen sind und ein SACST eine abnormale Insulinreaktion aus allen Teilen der Bauchspeicheldrüse demonstriert. Die endgültige Diagnose stützt sich allerdings auf die histopathologische Beurteilung. Die Nesidioblastose ist fast immer durch eine Proliferation abnormaler β -Zellen im gesamten Pankreas gekennzeichnet. Daraus resultieren multiple und größere Inseln mit vermehrten β -Zellen und vergrößertem, hyperchromatischem Kern mit reichlich klarem Zytoplasma (54,56).

Die einzige kurative Behandlung der Erwachsenen Nesidioblastose ist die chirurgische Teilresektion der Bauchspeicheldrüse (6). Die große Mehrheit der Patient*innen werden mit einer nahezu totalen (90-95%) Pankreatektomie behandelt. Rund 40% dieser Gruppe entwickeln postoperativ einen insulinpflichtigen Diabetes mellitus (pankreopriver DM). Nur ein geringer Teil kann mit einer kleinen distalen Resektion geheilt werden. Eine distale Pankreatektomie von 60-80% führte bei der Hälfte der Patient*innen zur Heilung und bei 19% mit zusätzlicher Medikation zur Normoglykämie (58). Bisher ist es nicht möglich, das Wiederauftreten von Hypoglykämien nach erfolgter Resektion zu prognostizieren. Bei dieser Indikation ist zur Hypoglykämie Kontrolle Diazoxid das am häufigsten verwendete Medikament. Ebenso können Somatostatin-Analoga (Ocreotid, Lanreotid), Glucocorticoide und Kalzium-Kanal Blocker eingesetzt werden. Bezüglich Wirkung und Nebenwirkung dieser Medikamente wurde in Fall 1 und 2 eingegangen. Die Kombination aus 80 mg Verapamil Hydrochlorid dreimal täglich und einem Essen, bestehend aus 6 kleinen niedrigkalorischen Mahlzeiten kann gut vor Hypoglykämie schützen (58). Arao et al beschreiben einen Patienten, der postoperativ über persistierende nächtliche hyperinsulinämische Hypoglykämien klagte. Somatostatin-Analoga (Ocreotid) in Kombination mit einem α -Glucosidase Inhibitor (Voglinose) und Diättherapien scheiterten. Nur die Behandlung mit Diazoxid führte zu einer sofortigen Besserung der nächtlichen Unterzuckerungen (59). Auch bei der Patientin in der vorliegenden Fallstudie blieb ein Therapieversuch mittels Gabe von Kortikosteroiden, Everolimus (Immunsuppressivum) und Octreotid erfolglos. Lediglich die Gabe einer Off-Label Therapie mittels Pasireotid 10 mg retard alle 4 Wochen intramuskulär (Somatostatin-Analoga) konnte über einen Zeitraum von 7 Jahren die Hypoglykämien stabilisieren und somit die Lebensqualität der Patientin deutlich verbessern.

Die präoperative Differenzierung von Insulinom und Nesidioblastose ist ausgesprochen schwierig. Herkömmliche radiologische Tests sind weder im Detektieren einer Läsion noch in der Differenzierung zwischen den Pathologien zuverlässig. Die Verwendung von SACST mit portalvenöser Entnahme kann hyperaktive Beta-Zellen entlarven und zwischen einer lokalen Läsion (Insulinom) und einer generalisierten Hyperaktivität der β -Zellen unterscheiden. Tabelle 9 vergleicht Gemeinsamkeiten und Unterschiede dieser beiden Erkrankungen.

Tab. 9 Insulinom(11,29) und Nesidioblastose(6): Gemeinsamkeiten und Unterschiede

Parameter	Insulinom	Nesidioblastose
Ätiologie	MEN-1 Syndrom möglich	Genetische Ursachen unbekannt
Inzidenz	99% der PHHs, 4/1000000/Jahr	Unbekannt, 0,5-0,7% der PHH
Histologie	Gleichmäßige Zellkerne, mit feinem Chromatinmuster und nur kleine Nukleolen	Multiple, Hypertrophe Inseln und β -Zellen mit vergrößertem, hyperchromatischem Kern, reichlichen klares Zytoplasma
Diagnose	Serumglukose < 50mg/dl Insulin > 6U/ml Positiver 72-Stunden-Fasten Test	Serumglukose < 50mg/dl Insulin > 6 U/ml Positiver 72-Stunden-Fasten Test
Präoperative Lokalisierung	EUS MRT Mehrschicht CT SACT	EUS MRT Mehrschicht-CT SACT
Chirurgische Therapie	vollständige Exzision durch Tumorenukleation, distalen Pankreatektomie, Pankreatikoduodenektomie	Subtotale (75-90%) Pankreatektomie
Medikamentöse Therapie	Diazoxid Somatostatin-Analoga Kalzium-Kanal Blocker β -Blocker (Propanolol) Hydantoin-Derivat (Phenytoin)	Diazoxid mdW Somatostatin-Analoga Glucocorticoide Kalzium-Kanal Blocker

3.4 Postbariatrische Hypoglykämie (PBH)

3.4.1 Fallbericht

Eine 38-jährige Patientin wurde in der Ambulanz der Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie aufgrund rezidivierender Unterzuckerungen vorstellig. Die Patientin berichtet von Schwindel- und Verwirrheitszuständen, Schwitzattacken, Übelkeit und Alpträumen, die vor allem nach dem Essen von kohlenhydratreicher Mahlzeiten auftraten. Diese Beschwerden bestanden bereits wenige Wochen nach einer bariatrischen Operation und verstärkten sich mit zunehmender Gewichtsabnahme. In der BZ-Selbstmessung wurden Werte von bis zu 21 mg/dl festgestellt.

Anamnestisch erfolgte vor 7 Jahren aufgrund einer morbidem Adipositas (125 kg bei 171 cm Körpergröße (BMI von 42,7 kg/m²)) ein bariatrischer Eingriff (laparoskopischer Magenbypass mit Roux-en-Y-Technik). Präoperativ bestand neben der Adipositas auch ein Diabetes Mellitus Typ 2 (HbA1c 62,8 mmol/mol) welcher als Zufallsbefund im Rahmen der Operationsvorbereitung diagnostiziert wurde. Ansonsten waren außer einer mit L-Thyroxin substituierte Hypothyreose keine relevanten Vorerkrankungen bekannt.

Die Patientin verzeichnete in den 3 folgenden Jahren nach der insgesamt komplikationslosen Operation einen Gesamtgewichtsverlust von 70 kg, zu diesem Zeitpunkt lag das Körpergewicht bei 55 kg (BMI 18,8 kg/m²). Nahrung wurde gut toleriert und es wurde über keine abdominellen oder gastrointestinalen Beschwerden berichtet. Es erfolgte die Einnahme eines Multivitaminpräparates (Supradyn) und eine Substitution von Vitamin B12, welches alle 3 Monate intramuskulär verabreicht wurde. Ein rezidivierender Eisenmangel wurde mit oralen Eisenpräparaten behandelt. Nach dieser signifikanten Gewichtsabnahme wurde bei ausgeprägter Cutis laxans in weiterer Folge auch eine Abdominoplastik durchgeführt. In den darauffolgenden 4 Jahren kam es wieder zu einer Gewichtszunahme von 15 kg, sodass zum Zeitpunkt der Erstvorstellung in der Ambulanz das Körpergewicht 69 kg betrug (BMI 23,3 kg/m²).

Die kapillären BZ-Selbstmessungen zeigten postprandiale hyperglykämische Blutzuckerexkursionen (bis 400 mg/dl) mit teilweise darauffolgenden Hypoglykämien (bis 20 mg/dl). Es kam auch zu schweren Hypoglykämie mit

Bewusstlosigkeit und intramuskuläre Glukagongabe durch Angehörige. An Vorbefunden gab es ein rezentes MR, welches kein Hinweis auf eine Pathologie der Bauchspeicheldrüse zeigte.

Diagnostik:

Es erfolgte die stationäre Durchführung eines 72h- Fastentest. Dieser wurde nach 36 Stunden aufgrund von subjektiv für die Patientin unangenehmen hypoglykämischen Symptomen bei einem kapillären Blutzucker von 57 mg/dl abgebrochen. Die Auswertung des Tests zeigte, dass der Blutzucker nie unter 55 mg/dl (median 75,7mg/dl) absank und die gemessenen Insulin- (median von 2,1 mU/L) und C-Peptid -Werte (median von 0,40 ng/mL) sich im Rahmen des Fastens absenkten.

Des Weiteren erfolgte die Bestimmung von HbA1c (33 mmol/mol im Normbereich) und Insulin-Antikörper waren nicht nachweisbar. Die Patientin wurde mit einem kontinuierlichen Blutzuckermonitoring-System, dem Abbott Freestyle libre der Flash-Glucose-Monitoring (FGM) Technologie, ausgestattet. Eine ausführliche Diätberatung (Relevanz langsam resorbierbarer Kohlenhydrate in Verbindung mit kleinen häufigen Mahlzeiten) wurde durchgeführt.

Im weiteren Verlauf wurde ein Mahlzeitentoleranztest (MTT) durchgeführt (siehe Abb. 10 und 11). Die Patientin erhielt hierzu ein standardisiertes Frühstück (Brot, Butter, Schinken, Apfel, Joghurt) und es erfolgten über 5 Stunden nach dem Frühstück Messungen von Blutzucker, Insulin und C-Peptid. Die Patientin blieb während der gesamten Zeit asymptomatisch und auch die postprandialen Hypoglykämien ließen sich nicht reproduzieren.

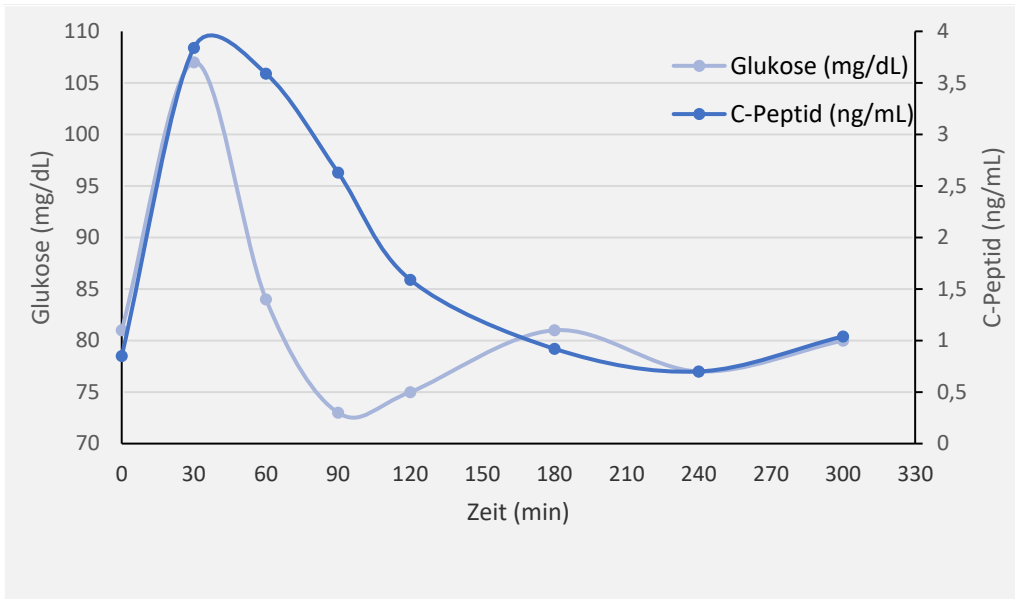


Abbildung 10 Mahlzeitentoleranztest C-Peptid und Glukose: geringer Glukosepeak mit simultanen Anstieg von C-Peptid mit adäquater Suppression bei niedrigen Blutzuckerwerten

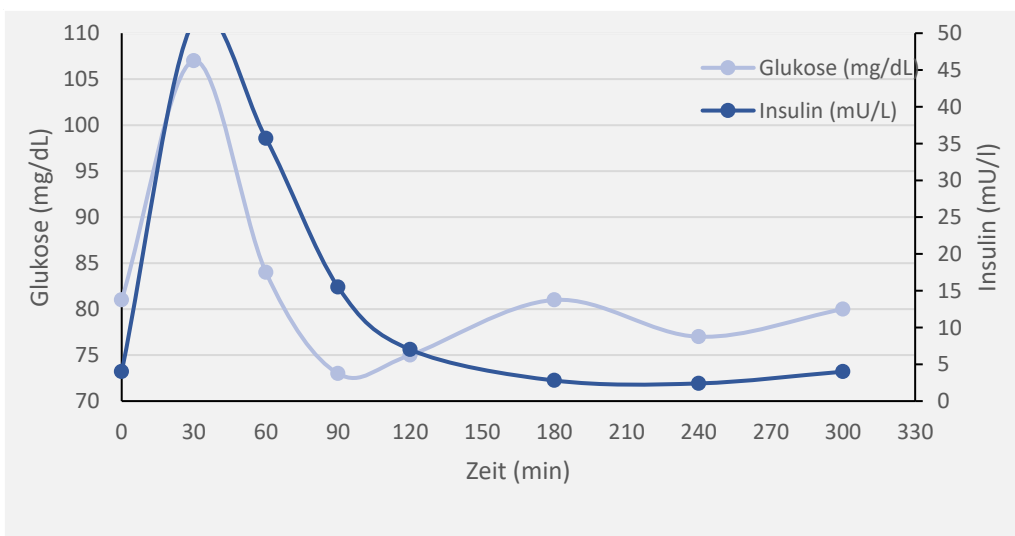


Abbildung 11 Mahlzeitentoleranztest Glukose und Insulin: geringer Glukosepeak mit simultanem Anstieg von Insulin mit adäquater Suppression bei niedrigen Blutzuckerwerten

Es zeigte sich im MTT ein geringer Glukosepeak mit simultanem Anstieg von C-Peptid und anschließender adäquater Suppression bei niedrigen Blutzuckerwerten. Der Verdacht auf eine autonome postprandiale Insulinproduktion konnte somit nicht bestätigt werden. Jedoch zeigte die durchgeführte Funktionsdiagnostik, dass es durch die schnellere Essenspassage nach bariatrischen Operationen zu einem Glukosepeak mit Belastung der Betazellsekretionsfähigkeit (verzögerten first phase und einer überschießenden second phase der Insulinausschüttung) kommt.

Dadurch können sich die initialen Hyperglykämien und anschließenden Hypoglykämien nach Konsum von schnell resorbierbaren Kohlenhydraten erklären. Aufgrund der mittlerweile manifesten Hypoglykämiewahrnehmungsstörung, welche sich aufgrund jahrelanger rezidivierender hypoglykämischer Ereignisse entwickelte, erfolgte eine Ausrüstung mit einem kontinuierlichen Glukosemonitoring System Dexcom G5 (CGM), welches nicht nur die regelmäßige Glukosemessung vereinfachte, sondern auch proaktiv Alarm abgab, wenn die Glukose einen drohend niedrigen Wert erreichte.

Zudem erfolgte eine erneute umfangreiche Ernährungsberatung zur Adaptierung neuer Essgewohnheiten: Vermeidung schnell resorbierbarer Kohlenhydrate und das nutritive Kombinieren von Kohlenhydraten mit Fett und Eiweiß.

6 Monate später wurde die Patientin zur ambulanten Kontrolle wieder einbestellt. Sie berichtete über eine deutliche Besserung der Blutzuckerschwankungen unter Berücksichtigung der oben genannten nutritiven Maßnahmen. Die Patientin nimmt drei Mal tägliche kleine Hauptmahlzeiten und 2-3 Zwischenmahlzeiten zu sich. Seit der letzten Vorstellung kam es zu keinen schweren Hypoglykämien, die eine Inanspruchnahme von Fremdhilfe erforderlich gemacht hätte. Die Sensordaten bestätigten ein insgesamt gebessertes Glukoseprofil, allerdings auch Episoden von Hyperglykämien und konsekutiven Hypoglykämien (vergleiche Abb. 12 und 13).

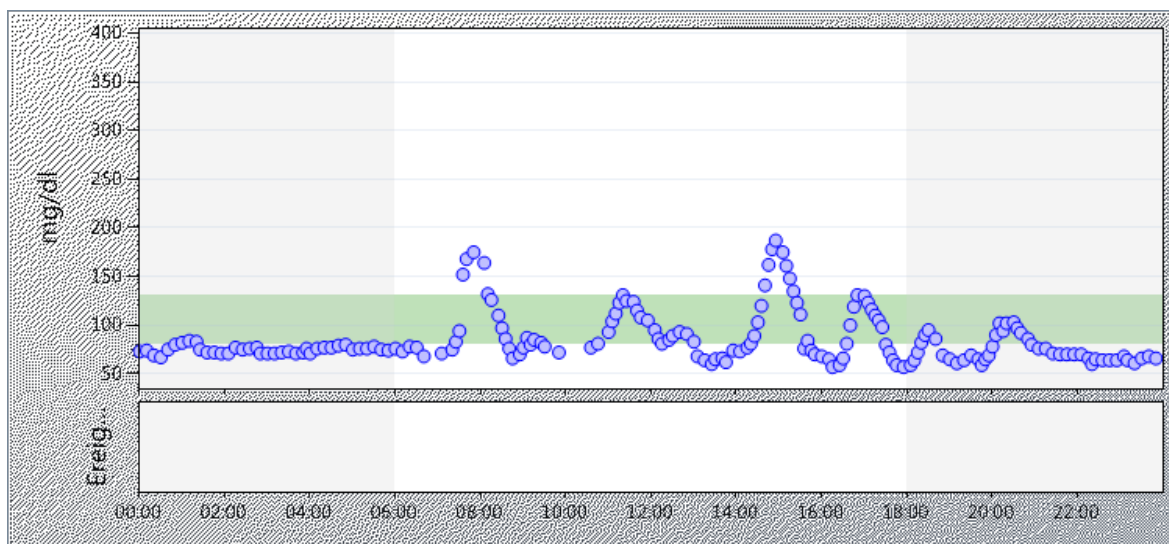


Abbildung 12 Dexcom Sensordaten zu Beginn der Messung: Niedriger nächtlicher Blutzucker, 6 Mahlzeiten am Tag mit postprandialen Hyperglykämien bis zu 200 mg/dL und anschließenden reaktiven Hypoglykämien

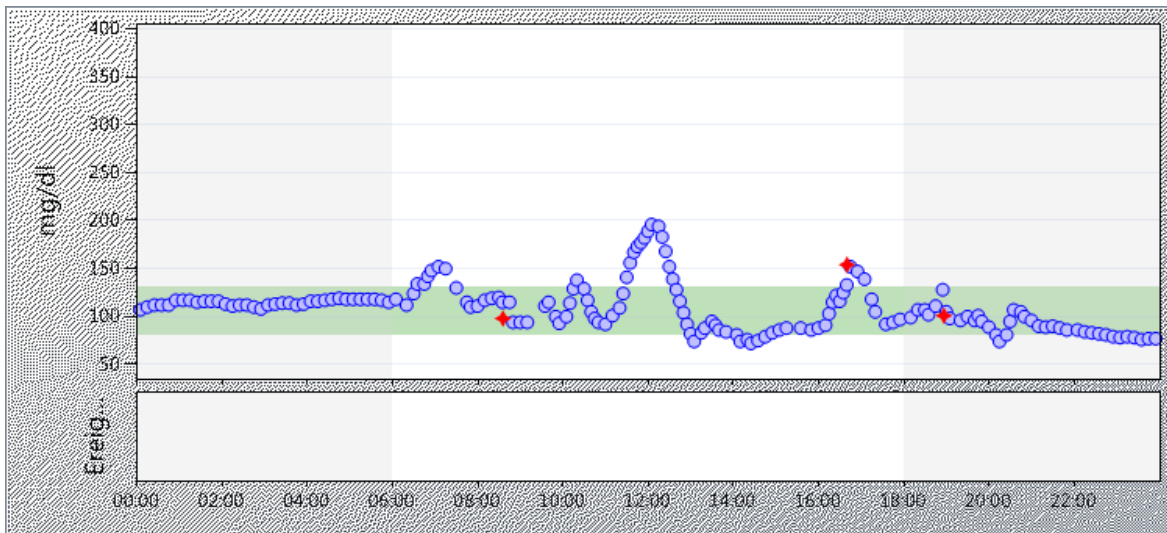


Abbildung 13 Dexcom Sensordaten nach umfangreicher Ernährungsberatung (1 Monat später): insgesamt gebessertes Glukoseprofil mit weiterhin 6 Mahlzeiten und anschließenden postprandialen Hyperglykämien bis zu 200mg/dL. Deutlich bessere Kontrolle der postprandialen Hypoglykämien

Im weiteren Verlauf wurde neben den Ernährungsmaßnahmen und der Implementierung des CGMs, der Versuch einer medikamentösen Therapie gestartet. Sowohl Acarbose (Alpha-Glucosidase-Inhibitor: Verzögert Verdauung und Absorption von Kohlenhydraten und reduziert somit den Blutzuckerspiegel nach Mahlzeiten), Diazoxid (Antihypoglykämikum: Hemmt Freisetzung von Insulin durch Öffnung von Kaliumkanälen an den Betazellen des Pankreas) als auch Octreotid (Off-label Therapie durch Hemmung der Insulin Ausschüttung) wurde aufgrund von mangelnder Wirkung von der Patientin eigenständig abgesetzt.

Aktuell berichtet die Patientin, bei einem konstanten Gewicht von 62 kg, über mehrere Unterzuckerungen am Tag, denen sie mithilfe von den spezifischen Ernährungsmaßnahmen und der kontinuierlichen Glukosemessung mittels Dexcom G5 entgegenwirkt.

3.4.2 Diskussion

Übergewicht und Adipositas ist ein weltweit zunehmendes Gesundheitsproblem und ist für eine erhöhte Prävalenz von Diabetes, kardiovaskulären Erkrankungen und psychiatrischen Auswirkungen verantwortlich. Die Standardtherapie liegt in einer Lebensstilmodifikation mit Ernährungsumstellung und vermehrter Bewegung. Bariatrische Operationen vor allem die Sleeve-Gastrektomie und der Magenbypass werden am häufigsten durchgeführt. Diese gewichtsreduzierenden Eingriffe werden

überwiegend (3:1) bei Frauen durchgeführt und führen bei vielen Patient*innen zur gewünschten Gewichtsreduktion bis hin zur Diabetesremission, wie auch bei unserer Patientin ersichtlich (60). Die bariatrische Chirurgie birgt jedoch einige peri- als auch postoperative Komplikationen. Sie reichen von Mangel an wichtigen Mikronährstoffen, über erneute Gewichtszunahmen bis hin zu der noch wenig erforschten postbariatrische Hypoglykämie (61).

Im Rahmen der klinischen Evaluation von Patient*innen mit hypoglykämischer Symptomatik nach bariatrischer Operation muss zwischen unterschiedlichen Ursachen differenziert werden. Die postbariatrische Hypoglykämie ist durch einen typischen Verlauf der Glukosekonzentration charakterisiert: Normale Fastenglukose, eine übermäßige postprandiale Glukose-, Insulin- und C-Peptid Exkursion mit anschließendem schnellem Rückgang der Glukose und folglich Hypoglykämie. Die Symptomatik präsentiert sich dabei frühestens ein Jahr nach Operation und in der Regel ein bis drei Stunden postprandial (61). Treten die symptomatischen Hypoglykämien bereits zu Beginn der postoperativen Periode (6-12 Monate), im Fastenzustand, erst 4 Stunden nach dem Essen, bei Aktivität oder nachts auf, sollten weitere Ursachen einer Hypoglykämie in Betracht gezogen werden. Hierzu zählen: Unterernährung, Nebenwirkungen von Medikamenten oder Krankheiten, Hormonmangel, Dumping-Syndrom, Autoimmun-Hypoglykämie (38), Nonislet-Zelltumore (56) und das Insulinom (29).

Derzeit gibt es begrenzte Berichte über die Prävalenz der postbariatrischen Hypoglykämie. Am häufigsten tritt Hypoglykämie nach RYGB Operationen auf. 10% dieser Patient*innen wiesen postprandiale Hypoglykämien auf. Klinikaufenthalte mit schweren Hypoglykämien und neuroglykopenen Symptomen sind bei 0,2% der bariatrisch Operierten notwendig (5). In einigen Studien wurden Patient*innenselbstberichte zur Beurteilung der Prävalenz verwendet. Hierbei ist interessant, dass 38% der Befragten über leichte bis mittelschwere Symptome klagten und 12% der Befragten über schwere Symptome, die sich nur durch Fremdhilfe bessern ließen (62).

Risikofaktoren für PBH sollten eruiert werden, um betroffene Patient*innen präoperativ ausgedehnter über die Komplikationen der Hypoglykämie aufzuklären. Bei einem tendenziell niedrigeren präoperativen BMI, niedrigeren HbA1c - Wert und einem stärkeren Gewichtsverlust bereits nach 6 Monaten besteht ein erhöhtes Risiko für postoperative Hypoglykämie (62). Ein Zusammenhang von einem

erhöhten präoperativen IGF-1 Wert mit einem höheren postoperativen Risiko für postprandiale Hypoglykämie besteht ebenfalls (63). Eine stärkere präoperative β -Zellfunktion konnte in einer Studie als höheres Risiko nachgewiesen werden. In dieser Studie wurden die Messgrößen für Glukose und β -Zellfunktion aber aus einem postoperativen oralen Glukosetoleranztest abgeleitet, welcher einen nichtphysiologischen Test für bariatrische Patient*innen darstellt (64). Somit bleibt unklar, ob Normoglykämie und Insulinempfindlichkeit präoperativ mit einem erhöhten Risiko assoziiert sind.

Die zugrundeliegenden Mechanismen für die Glukosedysregulation bei Patient*innen mit Post-RYGB-Hypoglykämie sind multifaktoriell bedingt. Es kommt zu einem schnelleren Nährstofftransport aus dem Restmagen in den Darm und somit zu einer stärkeren glykämischen Anflutung nach Nahrungsaufnahme. Die postprandialen Glukosespitzenwerte erfolgen schneller und höher, was eine übermäßige Insulinausschüttung mit Absinken des Glukosewertes verursacht (65). Ebenso spielt die übermäßige Inkretin-induzierte postprandiale Hyperinsulinämie eine entscheidende Rolle (63). Die Glukose- Homöostase nach dem Essen wird unter anderem durch Inkretine reguliert. Das sind Peptide wie GLP-1 (Glucagon-like Peptid) und GIP (Gastric inhibitory Peptid), welche bei postbariatrischen Patient*innen in einer bis zu 10-fach höheren Konzentration nach dem Essen gemessen wurden (61,66). Sie beeinflussen die Insulinsekretion aus den β -Zellen des Pankreas, daraus resultiert eine Hyperinsulinämie, welche wiederum für die postprandiale Hypoglykämie mitverantwortlich ist. Die pathogene Rolle von GLP-1 konnte durch orale Nährstoffaufnahme und simultane GLP-1 Rezeptorblockade durch Exendin 9-39 bestätigt werden, die Hyperinsulinämie und die Hypoglykämie blieben aus (66).

Ein weiterer Faktor, das Aufrechterhalten eines unangemessen hohen Insulinspiegels, kann zur Hypoglykämie beitragen. Die Fähigkeit, die Insulinfreisetzung auf niedrigere Glukosewerte anzupassen, ist ein wichtiger physiologischer Regulationsmechanismus zur Vermeidung von Hypoglykämien. Post-RYGB-Patient*innen zeigen eine deutlich niedrigere β -Zellsuppression als Reaktion auf niedrige Glukosekonzentrationen als dies präoperativ bei ihnen der Fall war (67).

Eine verminderte Insulin Clearance könnte ebenso zu persistierenden erhöhten Plasmainsulinlevels beitragen. Bei 30% aller PBH Patient*innen ist die Insulin-

Clearance vermindert. Dies könnte zu einer erhöhten Gewebeglukose-Clearance bei betroffenen Patient*innen beitragen (68).

Bei einigen postbariatrisch voroperierten und danach pankreasteilresezierten Patient*innen konnte bei der histologischen Aufarbeitung eine Inselzellhyperplasie nachgewiesen werden. Es imponierten nur vergrößerte Zellkerne, aber keine Beta-Zell-Hyperplasie. Das spricht für eine Hyperfunktionalität und könnte erklären, warum es nach partieller Pankreasresektion zu keiner kompletten Remission der hypoglykämischen Symptomatik kommt (61).

Zusammengefasst handelt es sich bei postbariatrischen Hypoglykämien um ein multifaktorielles Geschehen, welches zu Glukoseanomalien beiträgt. Verursacht wird dies durch eine verstärkte β -Zell-Sekretion, ein sekundär bedingtes zu schnelles Anfluten von Nährstoffen im Kreislauf, die Wirkung von GLP-1 und eine intrinsische Veränderung der α - und β -Zellfunktion.

Der entscheidende erste Schritt in der Diagnostik ist eine gezielte Anamnese mit genauen Informationen über die hypoglykämischen Episoden. Hierzu zählt der Schweregrad der Hypoglykämie (Häufigkeit, ob Symptome der Neuroglykopenie vorhanden sind, bzw. ob Unterstützung durch Fremde erforderlich ist) und der Zeitpunkt (Beziehung zu Fasten, Mahlzeiten, spezifischen Lebensmitteln, nächtliche Symptome). Ein Symptomtagebuch, welches regelmäßig Mitschriften über klinische Auffälligkeiten, Mahlzeiten und Aktivitäten beinhaltet, kann dabei sehr hilfreich sein. Dies könnte Muster identifizieren, die mit den Symptomen zusammenhängen. Handelt es sich um einen für die PBH typischen Verlauf der postprandialen Glukosekonzentration, sollte der nächste Schritt die Prüfung der Whipple- Trias sein. Eine gemessene Hypoglykämie zum Zeitpunkt der neuroglykopenischen Symptomatik mit anschließender Besserung durch Kohlenhydrataufnahme bedeutet ein positives Whipple- Trias (2).

Der übliche orale Glukosetoleranztest (oGTT) wird von Patient*innen nach bariatrischer Operation schlecht toleriert, da die hyperosmolare Flüssigkeitsbelastung ein oft schweres Dumpingsyndrom provoziert. Außerdem ist zu erwähnen, dass bei ca. 10% aller Gesunden während eines oGTTs asymptotische Hypoglykämien von < 55 mg/dl auftreten können. Daher sollte dieser Test in der Diagnostik der mahlzeiteninduzierten Hypoglykämie bei PBH-Patient*innen nicht erfolgen (69). Vielmehr sollte dem Mahlzeitentoleranztest eine größere Bedeutung zugeschrieben werden. Bei diesem wird idealerweise eine

gemischte Mahlzeit mit Kohlenhydraten (40 - 75 g), Proteinen und Fetten konsumiert und in den folgenden 5 Stunden im halbstündigen Intervall die Konzentrationen der Glukose, des Insulins und des C-Peptids gemessen. Die Verwendung eines flüssigen Mahlzeitentoleranztests ist kein gutes Modell für die alltägliche Nahrungsaufnahme und somit in der klinischen Bewertung umstritten (70). Um angemessen auf eine schwere Hypoglykämie zu reagieren, sollte die Induktion einer Hypoglykämie durch provokative Essenstests in einer sicheren Umgebung (Klinik) mit geschultem Personal erfolgen.

Die Glukoseschwelle der provokativen Tests, um Hypoglykämien bei postbariatrischen Patient*innen zu definieren, ist schwer festzulegen. Bei gesunden Patient*innen hört die endogene Insulinsekretion auf, wenn die Plasma Glukose unter 60 mg/dl fällt. Eine ähnliche Definition für PBH Patient*innen gibt es nicht. Für PBH spricht das Auftreten von neuroglykopenen Symptomen (wie Verhaltensänderung, Verwirrung oder beeinträchtigte kognitive Funktion, Krampfanfall oder Bewusstseinsverlust), die bei niedrigem Plasmaglukosespiegel (< 50 mg/dL) auftreten und durch anschließende Korrektur innerhalb weniger Minuten gebessert werden (71).

Ein 72-Stunden Fastentest sollte bei PBH Patient*innen mit typischen postprandialen Hypoglykämien ohne Fastenhypoglykämie routinemäßig nicht durchgeführt werden. Dieser Test ist für unklare Diagnosen bei atypischen Merkmalen oder bei Patient*innen mit Fastenhypoglykämie vorbehalten, um zum Beispiel das sehr seltene Insulinom auszuschließen.

Die kontinuierliche Glukoseüberwachung mittels modernen Glukosemonitoringssystemen spielt zur Verhinderung schwerer Hypoglykämien eine entscheidende Rolle. Als diagnostisches Mittel ist es aufgrund von Ungenauigkeiten im hypoglykämischen Bereich nicht vorgesehen (70).

Bildgebende Verfahren sollten nur durchgeführt werden, wenn aus vorausgegangen Tests hervorgeht, dass ein endogener Hyperinsulinismus mit zusätzlich PBH atypischen Symptomen besteht. Auch ein endoskopischer Ultraschall, der bei RYGB Patient*innen herausfordernd sein kann, ist nur bei Verdacht auf ein Insulinom durchzuführen. Gleich verhält es sich mit dem selektiven arteriellen Calciumstimulationstest.

Zusammenfassend kann eine PBH diagnostiziert werden, wenn folgende Kriterien erfüllt und andere Ursachen ausgeschlossen sind:

1. Neuroglykopenie Symptomatik, die sich eins bis drei Stunden postprandial manifestiert bei Patient*innen nach bariatrischer Operation (frühestens 6 Monate nach Operation)
2. Positive Whipple- Trias
3. Keine Hypoglykämie nach Fasten von mindestens 12 Stunden

Das Ziel der Therapie der Post-RYGB-Hypoglykämie besteht darin, die Häufigkeit und Schwere der Hypoglykämie zu reduzieren, die Sicherheit der Patient*innen zu verbessern und die Wiederaufnahme von Tätigkeiten des normalen Lebens zu gewährleisten.

Die Ernährungstherapie durch geschultes Personal ist der wohl wichtigste Bestandteil in der Behandlung der Post-RYGB Hypoglykämien. Das Ziel liegt darin, auslösende Mahlzeiten zu identifizieren und glykämische Spitzenwerte und damit die übermäßige Insulinsekretion zu vermeiden.

Generell wird empfohlen, rasch resorbierbare Kohlenhydrate zu meiden. Anstatt dessen sollte ein kontrollierter, reduzierter Konsum von komplexen, langsam resorbierbaren Kohlenhydraten durchgeführt werden. Das vollständige Weglassen von Kohlenhydraten ist hingegen nicht wünschenswert, da es zu Mangelernährung und Hypoglykämie Neigung während des Schlafes und bei Aktivität führen kann. Zudem sollten Mahlzeiten in mehrere kleinen Portionen aufgeteilt und eine gemischte Mahlzeit aus langsam resorbierbaren Kohlenhydraten, Proteinen und gesunden Fetten angestrebt werden (71). Auch das Ersetzen von einzelnen glukosebasierten Kohlenhydraten durch Fructose konnte nachweislich glykämische Exkursionen verhindern (72).

Weitere Empfehlungen sind reichliches Vorkauen, langsames Essen und das Weglassen von Flüssigkeitszufuhr während der Mahlzeiten (stattdessen in den Pausen dazwischen trinken). Übermäßiger Konsum von Koffein und Alkohol sollte vermieden werden. Alle diese Maßnahmen müssen von einem interdisziplinären Team (Arzt*Ärztin, Ernährungsberater*in) einstudiert und durch Überprüfung der Glukoseverläufe bei jedem Besuch reevaluiert werden (71).

Die Therapie der akuten Hypoglykämie ist abhängig vom Schweregrad. Bei leichten Hypoglykämien wird die Verabreichung von oralen Kohlenhydraten (10-15 g) empfohlen. Bessere Erfolge werden mit Kohlenhydrat/Fett/Protein Mischungen beschrieben, wie beispielsweise zwei Esslöffel Erdnussbutter. Bei schweren

Neuroglykopenien (definiert als nicht mehr in der Lage sein, orale Kohlenhydrate selbst zu verabreichen) kann Glukagon durch eine andere Person verabreicht werden. Das Führen eines Diät- und Symptomtagebuches kann dazu beitragen, Hypoglykämie auslösende Mahlzeiten aufzudecken. Ebenso kann ein CGM-System mit zusätzlicher Alarmfunktion verwendet werden, um Muster der Glukoseverläufe zu erkennen und schwere Hypoglykämien zu vermeiden (70).

Die Pharmakotherapie ist eine wichtige Ergänzung zu den bisher genannten Behandlungsmöglichkeiten. Acarbose verzögert und reduziert die Absorption von Glukose im Darm und kann somit postprandial-glykämische Exkursionen reduzieren. Dieses Medikament ist jedoch in Österreich nicht mehr erhältlich (73). Auch für PBH Patient*innen wird Diazoxid empfohlen. Fallberichte zeigen eine Wirkung bei 50 mg zweimal täglich oder 100 mg einmalig (74). Wenige Studien konnten einen positiven Effekt von Somatostatin-Analoga auf PBH beweisen. Die Somatostatin-Therapie ist durch hohe Kosten sowie Nebenwirkungen limitiert (75). Die Wirksamkeit von Kalziumkanal Blockern (76) und GLP-1-Agonisten (Exendin 9-39) (66) werden derzeit erforscht. Ergebnisse in der klinischen Erfahrung sind aber noch nicht einheitlich.

Bei fehlendem Ansprechen auf diätetische oder medikamentöse Maßnahmen sind chirurgische Reeingriffe anzudenken(77). In der Vergangenheit wurde als Ultima Ratio bei komplizierten PBH-Syndromen eine partielle Pankreatektomie durchgeführt. Aufgrund der hohen Morbidität und der rezidivierenden Hypoglykämien postoperativ wird dieses Verfahren nicht mehr empfohlen (78). Als letzte chirurgische Möglichkeit wird die Umkehr des bariatrischen Eingriffes, wenn technisch möglich, gesehen. Potenzielle Komplikationen begrenzen aber auch diesen Ansatz. Anhaltende Hypoglykämien, neuerliche Gewichtszunahme, Symptome einer verzögerten Magenentleerung, anhaltende Übelkeit und Erbrechen könnten folgen (79).

Aufgrund der zunehmenden Anzahl an Magenbypass Operation ist die klinische Relevanz schwerer Bypass bedingter Hypoglykämien unbestritten. Die Patient*innensicherheit, der Ernährungszustand der Patient*innen, die Kognition und die Lebensqualität können beeinträchtigt sein. Berichte über langfristige Gesundheitsergebnisse von schweren Post-RYGB-Hypoglykämien gibt es noch keine. Zusätzliche Studien sind erforderlich, um ein genaueres Verständnis über die

Mechanismen der Hypoglykämie zu erwerben und neue Ansätze zur Prävention und Behandlung zu identifizieren.

4 Schlussfolgerungen

Diese Arbeit beschreibt vier Kasuistiken von Patient*innen mit endogenen Hyperinsulinämien unterschiedlicher Entitäten. Die Gemeinsamkeit in den Fällen ist die Erfüllung eines Symptomenkomplexes aus gemessenen Hypoglykämien, entsprechenden hypoglykämische Symptomen und Besserung der Symptome durch Zufuhr von kohlehydrathaltigen Mahlzeiten. Die Prognose dieser hier präsentierten Patient*innen ist sehr heterogen und der Therapieerfolg reicht von geheilt bis frustan. In der primären Diagnostik ist eine fundierte Anamnese zum zeitlichen Zusammenhang der Hypoglykämien, einer Assoziation zu Mahlzeiten und zur Krankengeschichte vor sämtlichen diagnostischen Maßnahmen essentiell. Bei positiver Whipple-Trias ist als erster diagnostischer Schritt in der Regel ein 72-Stunden Fastentest oder ein Mixed-Meal Test indiziert, da hier zwischen mahlzeitenabhängigen und mahlzeitenunabhängigen Hypoglykämien differenziert werden kann. Die nächsten diagnostischen Schritte zur Lokalisationsfindung umfassen bildgebende Verfahren wie endoskopischer Ultraschall, Computertomographie oder Magnetresonanztomographien. Spezielle Sampling-Verfahren können die Lokalisationsdiagnostik unterstützen, wobei in vielen Fällen erst funktionelle bildgebende Verfahren wie Szintigraphien zur endgültigen Diagnosestellung beitragen.

Die therapeutischen Maßnahmen richten sich nach der Entität des endogenen Hyperinsulinismus. Während eHs nach bariatrischen Operationen in der Regel durch diätetische Maßnahmen behandelt werden, ist bei tumorbedingten Hyperinsulinämien oder der adulten Nesidioblastose in den meisten Fällen eine operative Intervention angezeigt. Spezielle Medikamente wie Wachstumshormonhemmer, Cortison oder Diazoxid können einen positiven Effekt auf das Auftreten hypoglykämischer Ereignisse haben, wobei die Effektivität der Behandlung sehr individuell ist und regelmäßige Therapieadaptierungen beziehungsweise off-label Therapien bedarf. Moderne kontinuierliche Blutzuckermessgeräte können vor allem den Personen helfen, die auf eine spezifische Therapie warten oder bei denen trotz therapeutischer Maßnahmen das Problem der Hypoglykämien persistiert.

Eine gezielte Aufklärung der Patient*innen im Umgang mit ihrer Erkrankung und der daraus resultierenden Hypoglykämie ist notwendig. Hierbei könnten Patient*inneninformationen (s. Anhang) unterstützen.

5 Literaturverzeichnis

- (1) Campbell JE, Newgard CB. Mechanisms controlling pancreatic islet cell function in insulin secretion. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2021 Feb;22(2):142-158.
- (2) Adrian Vella MD, Irl B Hirsch, MD (Ed.), Jean E Mulder, MD (Ed.). Hypoglycemia in adults without diabetes mellitus: Clinical manifestations, diagnosis, and causes. : In: UpToDate; 2021.
- (3) Phan GQ, Yeo CJ, Hruban RH, Littermoe KD, Pitt HA, Cameron JL. Surgical experience with pancreatic and peripancreatic neuroendocrine tumors: Review of 125 patients. *J Gastrointest Surg* 1998;2(5):473-482.
- (4) Gorden P, Hendricks CM, Kahn CR, Megyesi K, Roth J. Hypoglycemia associated with non-islet-cell tumor and insulin-like growth factors. *N Engl J Med* 1981 Dec 10;305(24):1452-1455.
- (5) Goldfine AB, Patti ME. How common is hypoglycemia after gastric bypass? *Obesity (Silver Spring)* 2016 Jun;24(6):1210-1211.
- (6) Raffel A, Krausch MM, Anlauf M, Wieben D, Braunstein S, Klöppel G, et al. Diffuse nesidioblastosis as a cause of hyperinsulinemic hypoglycemia in adults: a diagnostic and therapeutic challenge. *Surgery* 2007 Feb;141(2):179-6.
- (7) Desimone ME, Weinstock RS. Non-Diabetic Hypoglycemia. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, Dungan K, Grossman A, et al, editors. *Endotext* South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc; 2000.
- (8) Mitrakou A, Fanelli C, Veneman T, Perriello G, Calderone S, Platanisiotis D, et al. Reversibility of unawareness of hypoglycemia in patients with insulinomas. *N Engl J Med* 1993 Sep 16;329(12):834-839.
- (9) Treiber G. Nicht-Diabetes-assoziierte Hypoglykämien. *Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel* 2020;13(4):177-181.
- (10) Gouta EL, Jerraya H, Dougaz W, Chaouech MA, Bouasker I, Noura R, et al. Endogenous hyperinsulinism: diagnostic and therapeutic difficulties. *Pan Afr Med J* 2019 May 27;33:57.
- (11) Kittah NE, Vella A. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Pathogenesis and management of hypoglycemia. *Eur J Endocrinol* 2017 Jul;177(1):R37-R47.
- (12) Service FJ, McMahon MM, O'Brien PC, Ballard DJ. Functioning insulinoma--incidence, recurrence, and long-term survival of patients: a 60-year study. *Mayo Clin Proc* 1991 Jul;66(7):711-719.
- (13) Finlayson E, Clark OH. Surgical treatment of insulinomas. *Surg Clin North Am* 2004 Jun;84(3):775-785.

- (14) Larsson C, Skogseid B, Oberg K, Nakamura Y, Nordenskjöld M. Multiple endocrine neoplasia type 1 gene maps to chromosome 11 and is lost in insulinoma. *Nature* 1988 Mar 3;332(6159):85-87.
- (15) Shen HC, He M, Powell A, Adem A, Lorang D, Heller C, et al. Recapitulation of pancreatic neuroendocrine tumors in human multiple endocrine neoplasia type I syndrome via Pdx1-directed inactivation of Men1. *Cancer Res* 2009 Mar 1;69(5):1858-1866.
- (16) Sada A, Yamashita TS, Glasgow AE, Habermann EB, Thompson GB, Lyden ML, et al. Comparison of benign and malignant insulinoma. *Am J Surg* 2021 Feb;221(2):437-447.
- (17) Sada A, Glasgow AE, Vella A, Thompson GB, McKenzie TJ, Habermann EB. Malignant Insulinoma: A Rare Form of Neuroendocrine Tumor. *World J Surg* 2020 Jul;44(7):2288-2294.
- (18) Boukhman MP, Karam JH, Shaver J, Siperstein AE, Duh QY, Clark OH. Insulinoma--experience from 1950 to 1995. *West J Med* 1998 Aug;169(2):98-104.
- (19) Hirshberg B, Livi A, Bartlett DL, Libutti SK, Alexander HR, Doppman JL, et al. Forty-eight-hour fast: the diagnostic test for insulinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2000 Sep;85(9):3222-3226.
- (20) Placzkowski KA, Vella A, Thompson GB, Grant CS, Reading CC, Charboneau JW, et al. Secular trends in the presentation and management of functioning insulinoma at the Mayo Clinic, 1987-2007. *J Clin Endocrinol Metab* 2009 Apr;94(4):1069-1073.
- (21) Hashimoto LA, Walsh RM. Preoperative localization of insulinomas is not necessary. *J Am Coll Surg* 1999 Oct;189(4):368-373.
- (22) Grossman AB, Reznick RH. Commentary: imaging of islet-cell tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005 Jun;19(2):241-243.
- (23) Noone TC, Hosey J, Firat Z, Semelka RC. Imaging and localization of islet-cell tumours of the pancreas on CT and MRI. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005 Jun;19(2):195-211.
- (24) Sotoudehmanesh R, Hedayat A, Shirazian N, Shahraeeni S, Ainechi S, Zeinali F, et al. Endoscopic ultrasonography (EUS) in the localization of insulinoma. *Endocrine* 2007 Jun;31(3):238-241.
- (25) Refardt J, Hofland J, Kwadwo A, Nicolas GP, Rottenburger C, Fani M, et al. Theranostics in neuroendocrine tumors: an overview of current approaches and future challenges. *Rev Endocr Metab Disord* 2021 Sep;22(3):581-594.
- (26) Thompson SM, Vella A, Thompson GB, Rumilla KM, Service FJ, Grant CS, et al. Selective Arterial Calcium Stimulation With Hepatic Venous Sampling

Differentiates Insulinoma From Nesidioblastosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015 Nov;100(11):4189-4197.

(27) Doppman JL, Miller DL, Chang R, Shawker TH, Gorden P, Norton JA. Insulinomas: localization with selective intraarterial injection of calcium. *Radiology* 1991 Jan;178(1):237-241.

(28) Grover AC, Skarulis M, Alexander HR, Pingpank JF, Javor ED, Chang R, et al. A prospective evaluation of laparoscopic exploration with intraoperative ultrasound as a technique for localizing sporadic insulinomas. *Surgery* 2005 Dec;138(6):1003-8; discussion 1008.

(29) Grant CS. Insulinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005 Oct;19(5):783-798.

(30) Hirshberg B, Libutti SK, Alexander HR, Bartlett DL, Cochran C, Livi A, et al. Blind distal pancreatectomy for occult insulinoma, an inadvisable procedure. *J Am Coll Surg* 2002 Jun;194(6):761-764.

(31) Berends FJ, Cuesta MA, Kazemier G, van Eijck CH, de Herder WW, van Muiswinkel JM, et al. Laparoscopic detection and resection of insulinomas. *Surgery* 2000 Sep;128(3):386-391.

(32) Fajans SS, Floyd JC, Jr, Thiffault CA, Knopf RF, Harrison TS, Conn JW. Further studies on diazoxide suppression of insulin release from abnormal and normal islet tissue in man. *Ann N Y Acad Sci* 1968 Apr 11;150(2):261-280.

(33) Vezzosi D, Bennet A, Rochaix P, Courbon F, Selves J, Pradere B, et al. Octreotide in insulinoma patients: efficacy on hypoglycemia, relationships with Octreoscan scintigraphy and immunostaining with anti-sst2A and anti-sst5 antibodies. *Eur J Endocrinol* 2005 May;152(5):757-767.

(34) Rai U, Thrimawithana TR, Valery C, Young SA. Therapeutic uses of somatostatin and its analogues: Current view and potential applications. *Pharmacol Ther* 2015;152:98-110.

(35) de Groot JW, Rikhof B, van Doorn J, Bilo HJ, Alleman MA, Honkoop AH, et al. Non-islet cell tumour-induced hypoglycaemia: a review of the literature including two new cases. *Endocr Relat Cancer* 2007 Dec;14(4):979-993.

(36) Nauck MA, Reinecke M, Perren A, Frystyk J, Berishvili G, Zwimpfer C, et al. Hypoglycemia due to paraneoplastic secretion of insulin-like growth factor-I in a patient with metastasizing large-cell carcinoma of the lung. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 May;92(5):1600-1605.

(37) Nesi G, Marcucci T, Rubio CA, Brandi ML, Tonelli F. Somatostatinoma: clinico-pathological features of three cases and literature reviewed. *J Gastroenterol Hepatol* 2008 Apr;23(4):521-526.

- (38) Lupsa BC, Chong AY, Cochran EK, Soos MA, Semple RK, Gorden P. Autoimmune forms of hypoglycemia. *Medicine (Baltimore)* 2009 May;88(3):141-153.
- (39) Byrne MM, McGregor GP, Barth P, Rothmund M, Göke B, Arnold R. Intestinal proliferation and delayed intestinal transit in a patient with a GLP-1-, GLP-2- and PYY-producing neuroendocrine carcinoma. *Digestion* 2001;63(1):61-68.
- (40) Bodnar TW, Acevedo MJ, Pietropaolo M. Management of non-islet-cell tumor hypoglycemia: a clinical review. *J Clin Endocrinol Metab* 2014 Mar;99(3):713-722.
- (41) Iglesias P, Díez JJ. Management of endocrine disease: a clinical update on tumor-induced hypoglycemia. *Eur J Endocrinol* 2014 Mar 14;170(4):147.
- (42) Shames JM, Dhurandhar NR, Blackard WG. Insulin-secreting bronchial carcinoid tumor with widespread metastases. *Am J Med* 1968 Apr;44(4):632-637.
- (43) Hennings J, Garske U, Botling J, Hellman P. Malignant insulinoma in ectopic pancreatic tissue. *Dig Surg* 2005;22(5):377-379.
- (44) Service FJ. Recurrent hyperinsulinemic hypoglycemia caused by an insulin-secreting insulinoma. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006 Aug;2(8):467-70; quiz following 470.
- (45) Alexakis N, Neoptolemos JP. Pancreatic neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008;22(1):183-205.
- (46) Kulke MH, Bergsland EK, Yao JC. Glycemic control in patients with insulinoma treated with everolimus. *N Engl J Med* 2009 Jan 8;360(2):195-197.
- (47) Chen XB, Yang J, Xu MQ, Yan LN. Liver transplantation for hepatic metastatic pancreatic insulinoma with a survival over five years. *Chin Med J (Engl)* 2012 Aug;125(15):2768-2771.
- (48) Fukuda I, Hizuka N, Ishikawa Y, Yasumoto K, Murakami Y, Sata A, et al. Clinical features of insulin-like growth factor-II producing non-islet-cell tumor hypoglycemia. *Growth Horm IGF Res* 2006 Aug;16(4):211-216.
- (49) Todd JF, Stanley SA, Roufosse CA, Bishop AE, Khoo B, Bloom SR, et al. A tumour that secretes glucagon-like peptide-1 and somatostatin in a patient with reactive hypoglycaemia and diabetes. *Lancet* 2003 Jan 18;361(9353):228-230.
- (50) Roberts RE, Zhao M, Whitelaw BC, Ramage J, Diaz-Cano S, le Roux CW, et al. GLP-1 and glucagon secretion from a pancreatic neuroendocrine tumor causing diabetes and hyperinsulinemic hypoglycemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2012 Sep;97(9):3039-3045.
- (51) Dyer PH, Chowdhury TA, Milles J. Recurrent hypoglycaemia. *Postgrad Med J* 1998 May;74(871):279-281.

- (52) Philip E Cryer, M D, Irl B Hirsch, MD (ed.), Jean E Mulder, MD (ed.). Hypoglycemia in adults with diabetes mellitus. : In: UpToDate; 2022.
- (53) de Boer J, Jager PL, Wiggers T, Nieboer P, Machteld Wymenga AN, Pras E, et al. The therapeutic challenge of a nonresectable solitary fibrous tumor in a hypoglycemic patient. *Int J Clin Oncol* 2006 Dec;11(6):478-481.
- (54) Klöppel G, Anlauf M, Raffel A, Perren A, Knoefel WT. Adult diffuse nesidioblastosis: genetically or environmentally induced? *Hum Pathol* 2008 Jan;39(1):3-8.
- (55) Rumilla KM, Erickson LA, Service FJ, Vella A, Thompson GB, Grant CS, et al. Hyperinsulinemic hypoglycemia with nesidioblastosis: histologic features and growth factor expression. *Mod Pathol* 2009 Feb;22(2):239-245.
- (56) Kaczirek K, Niederle B. Nesidioblastosis: an old term and a new understanding. *World J Surg* 2004 Dec;28(12):1227-1230.
- (57) Thompson SM, Vella A, Thompson GB, Rumilla KM, Service FJ, Grant CS, et al. Selective Arterial Calcium Stimulation With Hepatic Venous Sampling Differentiates Insulinoma From Nesidioblastosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015 Nov;100(11):4189-4197.
- (58) Witteles RM, Straus II FH, Sugg SL, Koka MR, Costa EA, Kaplan EL. Adult-onset nesidioblastosis causing hypoglycemia: an important clinical entity and continuing treatment dilemma. *Arch Surg* 2001 Jun;136(6):656-663.
- (59) Arao T, Okada Y, Hirose A, Tanaka Y. A rare case of adult-onset nesidioblastosis treated successfully with diazoxide. *Endocr J* 2006 Feb;53(1):95-100.
- (60) Smajis S, Krebs M. Postprandiale Hypoglykämie nach Magenbypass. *Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel* 2018;11(4):118-121.
- (61) Patti M, Goldfine A. Hypoglycaemia following gastric bypass surgery-diabetes remission in the extreme? *Diabetologia*. *Diabetologia* 2010;53:2276-9.
- (62) Lee CJ, Clark JM, Schweitzer M, Magnuson T, Steele K, Koerner O, et al. Prevalence of and risk factors for hypoglycemic symptoms after gastric bypass and sleeve gastrectomy. *Obesity* 2015;23(5):1079-1084.
- (63) Itariu BK, Zeyda M, Prager G, Stulnig TM. Insulin-Like Growth Factor 1 Predicts Post-Load Hypoglycemia following Bariatric Surgery: A Prospective Cohort Study. *PLOS ONE* 2014;9(4):e94613.
- (64) Raverdy V, Baud G, Pigeyre M, Verkindt H, Torres F, Preda C, et al. Incidence and Predictive Factors of Postprandial Hyperinsulinemic Hypoglycemia After Roux-en-Y Gastric Bypass: A Five year Longitudinal Study. *Ann Surg* 2016 Nov;264(5):878-885.

- (65) Nguyen NQ, Debrececi TL, Bambrick JE, Bellon M, Wishart J, Standfield S, et al. Rapid gastric and intestinal transit is a major determinant of changes in blood glucose, intestinal hormones, glucose absorption and postprandial symptoms after gastric bypass. *Obesity (Silver Spring, Md.)* 2014 September;22(9):2003—2009.
- (66) Salehi M, Gastaldelli A, D'Alessio DA. Blockade of glucagon-like peptide 1 receptor corrects postprandial hypoglycemia after gastric bypass. *Gastroenterology* 2014 Mar;146(3):669-680.e2.
- (67) Salehi M, Woods SC, D'Alessio DA. Gastric bypass alters both glucose-dependent and glucose-independent regulation of islet hormone secretion. *Obesity (Silver Spring)* 2015 Oct;23(10):2046-2052.
- (68) Salehi M, Gastaldelli A, D'Alessio DA. Altered Islet Function and Insulin Clearance Cause Hyperinsulinemia in Gastric Bypass Patients With Symptoms of Postprandial Hypoglycemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(6):2008-2017.
- (69) Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, Heller SR, Montori VM, Seaquist ER, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2009 Mar;94(3):709-728.
- (70) Kefurt R, Langer FB, Schindler K, Shakeri-Leidenmühler S, Ludvik B, Prager G. Hypoglycemia after Roux-En-Y gastric bypass: detection rates of continuous glucose monitoring (CGM) versus mixed meal test. *Surgery for Obesity and Related Diseases* 2015;11(3):564-569.
- (71) Salehi M, Vella A, McLaughlin T, Patti ME. Hypoglycemia After Gastric Bypass Surgery: Current Concepts and Controversies. *J Clin Endocrinol Metab* 2018 Aug 1;103(8):2815-2826.
- (72) Bantle AE, Wang Q, Bantle JP. Post-Gastric Bypass Hyperinsulinemic Hypoglycemia: Fructose is a Carbohydrate Which Can Be Safely Consumed. *J Clin Endocrinol Metab* 2015 Aug;100(8):3097-3102.
- (73) Moreira RO, Moreira RB, Machado NA, Gonçalves TB, Coutinho WF. Postprandial hypoglycemia after bariatric surgery: pharmacological treatment with verapamil and acarbose. *Obes Surg* 2008 Dec;18(12):1618-1621.
- (74) Gonzalez-Gonzalez A, Delgado M, Fraga-Fuentes MD. Use of diazoxide in management of severe postprandial hypoglycemia in patient after Roux-en-Y gastric bypass. *Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery* 2013;9(1):e18—9.
- (75) Myint KS, Greenfield JR, Farooqi IS, Henning E, Holst JJ, Finan N. Prolonged successful therapy for hyperinsulinaemic hypoglycaemia after gastric bypass: the pathophysiological role of GLP1 and its response to a somatostatin analogue. *Eur J Endocrinol* 2012 May;166(5):951-955.

(76) Guseva N, Phillips D, Mordes JP. Successful treatment of persistent hyperinsulinemic hypoglycemia with nifedipine in an adult patient. *Endocr Pract* 2010;16(1):107-111.

(77) Craig CM, Lamendola C, Holst JJ, Deacon CF, McLaughlin TL. The Use of Gastrostomy Tube for the Long-Term Remission of Hyperinsulinemic Hypoglycemia After Roux-en-y Gastric Bypass: A Case Report. *AACE Clinical Case Reports* 2015;1(2):e84-e87.

(78) Vanderveen KA, Grant CS, Thompson GB, Farley DR, Richards ML, Vella A, et al. Outcomes and quality of life after partial pancreatectomy for noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia from diffuse islet cell disease. *Surgery* 2010 Dec;148(6):1237-6.

(79) Shoar S, Nguyen T, Ona MA, Reddy M, Anand S, Alkuwari MJ, et al. Roux-en-Y gastric bypass reversal: a systematic review. *Surg Obes Relat Dis* 2016 Aug;12(7):1366-1372.

6 Anhang

Da es äußerst wichtig ist, Patient*innen mit endogen induzierten Hypoglykämien aufzuklären, werden hier Patient*inneninformationen jeweils für die vier Erkrankungen bereitgestellt. Ziel ist es, den Erkrankten den Umstand einer Hypoglykämie näher zu bringen, Informationen über ihre Ursache darzustellen und Möglichkeiten im Umgang mit dieser Erkrankung/Unterzuckerung zu bieten.



Niedriger Blutzuckerspiegel bei endogenem Hyperinsulinismus

Was ist ein niedriger Blutzuckerspiegel?

Wenn der Zuckerspiegel im Blut einer Person zu niedrig sinkt, wird von einer Hypoglykämie gesprochen. Dieser Zustand tritt meist bei Menschen mit Diabetes und Insulintherapie auf. In ihrem Fall liegt ein endogener Hyperinsulinismus vor, welcher zur Unterzuckerung führt.

Was verursacht meinen niedrigen Blutzuckerspiegel?

Bei endogenem Hyperinsulinismus wird Insulin, ein Hormon das maßgeblich an der Blutzuckerregulierung beteiligt ist, übermäßig aus der Bauchspeicheldrüse freigesetzt. Als Folge des hohen Insulinspiegels wird Zucker in die Zellen aufgenommen und es kommt zur Unterzuckerung im Blut.

Welche Symptome habe ich bei einem niedrigem Blutzuckerspiegel zu erwarten?

Anfänglich meist Schwitzen, Zittern, Hungergefühl und Angst

Wenn diesem Zustand nicht durch Konsum von Zucker entgegengewirkt wird können folgende schwerwiegende Krankheitszeichen auftreten: Kopfschmerzen, verschwommenes Sehen, Schwindelgefühl, Schwächegefühl, Schwierigkeiten beim Gehen, Verwirrtheit, Bewusstlosigkeit.

Manche Menschen bekommen Symptome innerhalb von wenigen Stunden nach dem Essen. Anderen Menschen erst, wenn sie einige Stunden nichts gegessen haben. Dies ist sehr individuell.

Wie weiß ich, dass ich einen niedrigen Blutzuckerspiegel habe?

Wenn Sie Symptome einer Unterzuckerung haben, können Sie mit einem Blutzuckermessgerät über einen Blutstropfen aus der Fingerbeere sofort Ergebnisse erhalten. Werte unter 60mg/dl sprechen für eine Unterzuckerung (normale Blutzuckerwert vor dem Essen 60-100mg/dl bzw 3,3-5,5mmol/l).

Wichtig ist es, eine Sensibilität für Frühwarnsymptome wie Schwitzen, Zittern und Hungergefühl zu entwickeln. Durch sofortigen Konsum von Kohlenhydraten steigt ihr Blutzuckerspiegel schnell und Sie sollten sich zeitnah besser fühlen. Ebenso sollten Menschen in Ihrem Umfeld über mögliche auftretende Symptome Bescheid wissen, um in diesem Falle handeln zu können.

Wie kann ich meinen niedrigen Blutzuckerspiegel behandeln?

Die Behandlung umfasst die sofortige Erhöhung ihres Blutzuckers durch die orale Zufuhr von schnell wirkenden Kohlenhydraten wie z.B. 3 Stücke Traubenzucker, ein Glas Fruchtsaft, 2 Löffel Rosinen, 1 Teelöffel Zucker, 1 Teelöffel Honig. Warten sie 15 Minuten vor erneuter Messung. Konsumieren Sie erneut schnelle Kohlenhydrate falls Ihr Zuckerspiegel immer noch zu niedrig ist oder sich die Beschwerden nicht



bessern. Sie sollten zur Anhebung ihres Blutzuckers nicht zu große Mengen von zuckerhaltigen Nahrungsmitteln zuführen, da die eigene Insulinproduktion zur Verstärkung der Hypoglykämie (vor allem einige Minuten nach Konsum) führen könnte.

Schnell resorbierbare Kohlenhydratquelle sollte zu jeder Zeit mitgeführt werden. Falls ihr Bewusstseinszustand schon sehr schwer beeinträchtigt ist (verwirrt oder gar bewusstlos) müssen sie mit Glukagon (Hormon welches den Blutzuckerspiegel schnell erhöhen kann) behandelt werden. Dies ist als Spritze oder Nasenspray erhältlich. Falls Ihr*e Arzt*Ärztin diese Notfallmedikament empfiehlt, werden Sie entsprechend geschult und Sie sollten es immer mitführen. Auch hier ist es wichtig, Menschen in ihrem Umfeld zu schulen, um im Ernstfall für Sie die Glukagon Applikation durchführen zu können.

Wie kann ich einen niedrigen Blutzuckerspiegel verhindern?

Ernähren sie sich regelmäßig und gesund:

- Essen sie 3 gesunde kleinere Hauptmahlzeiten täglich und 2-3 Zwischenmahlzeiten
- Der Abstand ihrer Mahlzeiten und Snacks sollte 2 bis 3 Stunden betragen
- Essen sie Proteine zu jeder Mahlzeit und Zwischenmahlzeit
- Vermeiden Sie es, Mahlzeiten und Snacks auszulassen
- Schränken Sie ihren Alkohol und Koffein Konsum ein
- Vermeiden Sie hochkalorische Essen wie Kekse, Kuchen, Saft und Süßigkeiten (außer zur Behandlung von Hypoglykämien)
- Anstelle von Zucker und einfachen Kohlenhydraten ernähren Sie sich mit komplexen Kohlenhydraten (siehe Tab.10), diese setzen über einen längeren Zeitraum weniger Zucker frei
- Kombinieren Sie komplexe Kohlenhydrate mit Proteinen, diese Kombination wird noch langsamer resorbiert

In nachfolgender Tabelle finden Sie einige Beispiel für oben genannte Bestandteile.

Tab. 10 Beispiele für eine Ernährungsempfehlung bei Hypoglykämieeignung

Komplexe Kohlenhydrate	Protein	Snacks, zur Behandlung von niedrigem Blutzucker
Vollkornprodukte: Cracker, Brot, Pita, Müsli	Nüsse	Vollkorncracker mit Käse
Reis	Käse	Fladenbrot und Humus
Hirse	Fleisch alternativ Tofu	Joghurt mit Früchten und Nüssen
Linsen	Linsen	Weizenvollkornbrot mit Erdnussbutter
Kartoffeln	Erdnussbutter	Vollkorn Sandwich mit Putenbrust oder Lachs
Bohnen	Eier	
Buchweizen	Joghurt	



Niedriger Blutzuckerspiegel bei reaktiver Hypoglykämie nach Magenbypass Operation

Was ist ein niedriger Blutzuckerspiegel?

Wenn der Zuckerspiegel im Blut einer Person zu niedrig sinkt, wird von einer Hypoglykämie gesprochen. Dieser Zustand tritt meist bei Menschen mit Diabetes und Insulintherapie auf.

Was verursacht meinen niedrigen Blutzuckerspiegel?

In ihrem Fall verursacht eine reaktive Hypoglykämie nach einer Magenbypass Operation den niedrigen Blutzuckerspiegel. Das ist eine seltene Komplikation. Die Ursache der reaktiven Hypoglykämien sind noch nicht vollständig geklärt. Eine Ursache ist die abnormale Reaktion, die durch die geänderte Anatomie des oberen Verdauungstrakts auftritt. Beim Essen kommt es zu einem schnelleren Transport der Nahrung von Restmagen in den Darm. Das führt zu einer sofortigen starken Erhöhung des Blutzuckers und somit zur übermäßigen Insulinausschüttung. Insulin ist ein Hormon der Bauchspeicheldrüse. Als einziges Hormon ist es in der Lage den Blutzuckerspiegel wieder zu senken, indem es Zucker ins Zellinnere schleust. Ist Zucker im Blut, wird Insulin ausgeschüttet. Wird zu schnell und zu viel Insulin freigesetzt kommt es zu Unterzuckerungen.

Welche Symptome habe ich bei einem niedrigem Blutzuckerspiegel zu erwarten?

Die Symptomatik präsentiert sich ein Jahr nach Operation und in der Regel ein bis drei Stunden nach Nahrungsaufnahme.

Start mit: Schwitzen, Zittern, Hungergefühl, Angst und Müdigkeit

Wenn diesem Zustand nicht durch Konsum von Zucker entgegengewirkt wird, können folgende schwerwiegende Krankheitszeichen auftreten: Kopfschmerzen, verschwommenes Sehen, Schwindelgefühl, Schwächegefühl, Schwierigkeiten beim Gehen, Verwirrtheit, Bewusstlosigkeit.

Die Symptome verschwinden nach erneuter Nahrungsaufnahme.

Wie weiß ich, dass ich einen niedrigen Blutzuckerspiegel habe?

Wenn Sie Symptome einer Unterzuckerung haben, können Sie mit einem Blutzuckermessgerät über einen Blutstropfen aus der Fingerbeere sofort Ergebnisse erhalten. Werte unter 60mg/dl sprechen für eine Unterzuckerung (normale Blutzuckerwert vor dem Essen 60-100mg/dl bzw 3,3-5,5mmol/l).

Wichtig ist es, eine Sensibilität für Frühwarnsymptome wie Schwitzen, Zittern und Hungergefühl zu entwickeln. Ebenso sollten Menschen in Ihrem Umfeld über mögliche auftretende Symptome Bescheid wissen, um in diesem Falle handeln zu können.



Wie kann ich meinen niedrigen Blutzuckerspiegel behandeln?

Die Behandlung umfasst die sofortige Erhöhung ihres Blutzuckers durch die orale Zufuhr von schnell wirkenden Kohlenhydraten wie zB 3 Stücke Traubenzucker, ein Glas Fruchtsaft, 2 Löffel Rosinen, 1 Teelöffel Zucker, 1 Teelöffel Honig. Warten sie 15 Minuten vor erneuter Messung. Konsumieren Sie erneut schnelle Kohlenhydrate falls Ihr Zuckerspiegel immer noch zu niedrig ist oder sich die Beschwerden nicht bessern. Sie sollten zur Anhebung ihres Blutzuckers nicht zu große Mengen von zuckerhaltigen Nahrungsmitteln zuführen, da die eigene Insulinproduktion zur Verstärkung der Hypoglykämie (vor allem einige Minuten nach Konsum) führen könnte.

Schnell resorbierbare Kohlenhydratquelle sollte zu jeder Zeit mitgeführt werden.

Falls ihr Bewusstseinszustand schon sehr schwer beeinträchtigt ist (verwirrt oder gar bewusstlos) müssen sie mit Glukagon (Hormon welches den Blutzuckerspiegel schnell erhöhen kann) behandelt werden. Dies ist als Spritze oder Nasenspray erhältlich. Falls Ihr*e Arzt*Ärztin diese Notfallmedikament empfiehlt, werden Sie entsprechend geschult und Sie sollten es immer mitführen. Auch hier ist es wichtig, Menschen in ihrem Umfeld zu schulen, um im Ernstfall für Sie die Glukagon Applikation durchführen zu können.

Besteht noch immer ein zu niedriger Blutzucker mit gleichzeitiger Symptomatik sollten sie zur Behandlung in die nächstgelegenen Klinik gebracht werden. Dort besteht die Möglichkeit, Glukose (Zucker) direkt in die Vene zu injizieren.

Wie kann ich einen niedrigen Blutzuckerspiegel verhindern?

Wie sie sich ernähren ist der wichtigste Bestandteil um Unterzuckerungen zu verhindern. Ziel ist es, auslösende Mahlzeiten zu identifizieren. Sie sollten ein Diät- und Symptomtagebuches führen, um diese Mahlzeiten zu erkennen.

Ernähren sie sich regelmäßig und gesund:

- Essen sie 3 gesunde kleinere Hauptmahlzeiten und 2-3 Zwischenmahlzeiten täglich
- Der Abstand ihrer Mahlzeiten und Snacks sollte 2 bis 3 Stunden betragen
- Essen sie Proteine zu jeder Mahlzeit und Zwischenmahlzeit
- Vermeiden Sie es, Mahlzeiten und Snacks auszulassen
- Schränken Sie ihren Alkohol- und Koffeinkonsum ein
- Vermeiden Sie hochkalorisches Essen wie Kekse, Kuchen, Saft und Süßigkeiten (außer zur Behandlung von Hypoglykämien)
- Ersetzen Sie einfache Zucker mit Fructose (in Obst)
- Anstelle von Zucker und einfachen Kohlenhydraten ernähren Sie sich von komplexen Kohlenhydraten (siehe Tab.11), diese setzen über einen längeren Zeitraum weniger Zucker frei
- Kombinieren Sie komplexe Kohlenhydrate mit Proteinen, diese Kombination wird noch langsamer resorbiert
- Kauen Sie reichlich, essen Sie langsam und trinken Sie nicht während den Mahlzeiten



In nachfolgender Tabelle finden Sie einige Beispiele für oben genannte Bestandteile.

Tab. 11 Beispiele für eine Ernährungsempfehlung bei Hypoglykämieeigung

Komplexe Kohlenhydrate	Protein	Snacks, zur Behandlung von niedrigem Blutzucker
Vollkornprodukte: Cracker, Brot, Pita, Müsli	Nüsse	Vollkorncracker mit Käse
Reis	Käse	Fladenbrot und Humus
Hirse	Fleisch alternativ Tofu	Joghurt mit Früchten und Nüssen
Linsen	Linsen	Weizenvollkornbrot mit Erdnussbutter
Kartoffeln	Erdnussbutter	Vollkorn Sandwich mit Putenbrust oder Lachs
Bohnen	Eier	
Buchweizen	Joghurt	