

Blick auf eine andere Ursache für transiente neurologische Defizite

Nicht «nur» Unterzuckerung

Katja Schnidrig^a, Monika Dornbierer^a, Roman Trepp^b

^a Universitätsklinik für Allgemeine Innere Medizin (KAIM), Inselspital Bern; ^b Universitätsklinik für Diabetologie, Endokrinologie, Ernährungsmedizin & Metabolismus (UEM), Inselspital Bern

Notfallkonsultation

Ein 60-jähriger Patient wurde per Luftrettung auf die Notfallstation zugewiesen. Der Rettungsdienst, alarmiert durch die Ehefrau, fand den Patienten mit einem hängenden Mundwinkel, Spastik der linken Körperseite und Sprachstörungen vor. Noch vor Ort fand sich eine kapillär gemessene Hypoglykämie bei einem Blutzucker (BZ) von 1,4 mmol, es erfolgte die Gabe von 20 g Glukose intravenös. Bereits während des Transportes in das Spital zeigte sich die neurologische Symptomatik vollständig regredient.

Der Standardtest zur Diagnose eines Insulinoms ist der Fastentest, der meist stationär erfolgt.

Auf der Notfallstation berichtete der Patient, dass er am Morgen mit Unwohlsein und Schwächegefühl erwacht sei. Er habe sich noch vom Bett auf das Sofa mobilisieren können, wo er dann von seiner Ehefrau mit oben genannter Symptomatik vorgefunden wurde. Einige Wochen vorangehend habe er zweimal eine Episode mit Doppelbildern erlebt, ansonsten habe er keine Auffälligkeiten bemerkt. In der weiteren Anamnese berichtete er von nicht übermäßigem Alkoholkonsum am Vorabend. Die letzte Nahrungsaufnahme habe ebenfalls am Vorabend stattgefunden. Bis auf eine COPD bestanden keine weiteren Vorerkrankungen, insbesondere kein Diabetes mellitus.

Klinisch präsentierte sich auf der Notfallstation ein hämodynamisch stabiler, hypothermer (35 °C), leicht dyspnoischer, jedoch normoxä-

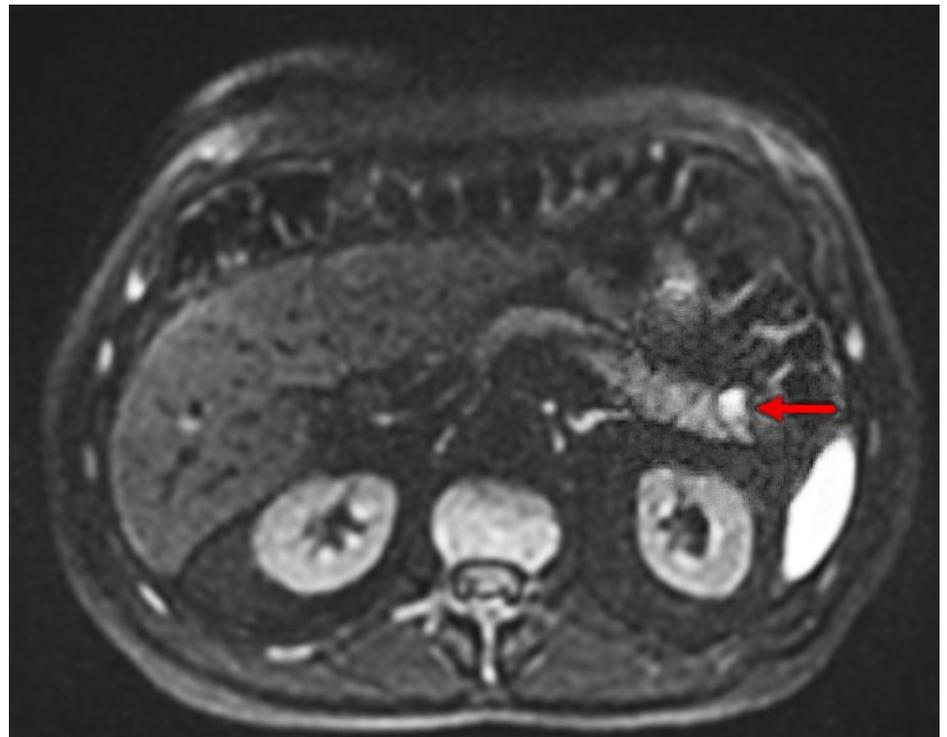


Abbildung 1: MRI Abdomen mit hyperintensem Signal in der Diffusions-Bildgebung (bei $b = 800$). Roter Pfeil entspricht NET im Pankreasschwanz.

mer Patient in gutem Allgemeinzustand. Es fanden sich keine fokale-neurologischen Defizite mehr. Laboranalytisch konnte auch venös gemessen nach wie vor eine Hypoglykämie von 2,9 mmol/l objektiviert werden, die sich nach zusätzlichen 40 g Glukose intravenös normalisierte.

Kommentar

Aufgrund der vollständigen Symptomregredienz nach Gabe von Glukose wurde von einer Hypoglykämie als Ursache für die Klinik des Patienten ausgegangen, entsprechend der Whipple-

Trias (hypoglykämische Symptomatik, niedriger BZ, Symptombesserung nach Gabe von Glukose). Zu beachten ist hier jedoch, dass die initial vor Ort durchgeführte Blutzuckermessung kapillär erfolgte. Da kapilläre Blutzuckermessungen ungenauer sind, wird zur Diagnosesicherung eine venöse Blutzuckermessung benötigt [1]. Traditionell wurden Hypoglykämien bei Nicht-Diabetikern in exogene, postprandiale (reaktive) und Nüchternhypoglykämien (nach einer Fastenperiode) unterteilt. Alternativ ist auch eine Einteilung in insulin- und nichtinsu-

lin-vermittelt möglich. Aktuell wird eher eine Einteilung nach dem Allgemeinzustand des Patienten empfohlen, wobei die Gruppeneinteilung nicht immer ganz eindeutig ist (Tab. 1) [1]. Differentialdiagnostisch schien zu diesem Zeitpunkt bei einem weitgehend unauffälligen Labor und gutem Allgemeinzustand ein beginnender Infekt (Hypothermie, Dyspnoe), der Alkoholkonsum mit folgender nächtlicher Fastenperiode, eine Hyperinsulinämie (Insulinom,

Das Insulinom ist der häufigste funktionell aktive Tumor des Pankreas.

paraneoplastische Sekretion) oder auch eine Hypoglycaemia factitia (absichtlich hervorgerufene Hypoglykämie durch Applikation von Insulin oder Einnahme von Sulfonylharnstoffen oder Gliniden) als Ursache der Hypoglykämie möglich.

Hospitalisation und weitere Abklärungen

Bei persistierenden Hypoglykämien trotz bedarfsdeckender oraler Ernährung und intermittierender intravenöser Glukose-Infusionen erfolgte die Durchführung eines 72-Stunden-Fastentests. Bereits nach 8 Stunden wurden die Abbruchkriterien bei einer Serum-Glukose von 1,78 mmol/l mit zudem neuroglykopenen Symptomen (Doppelbildern) erfüllt. Zu diesem Zeitpunkt konnte eine Laborkonstellation mit einem inadäquat erhöhten Insulin ohne Supprimierung von C-Peptid nachgewiesen werden.

Im MRI des Abdomens fand sich im Pankreasschwanz eine Raumforderung, die mit einem neuroendokrinen Tumor (NET) vereinbar war. In Zusammenschau der Befunde wurde die Verdachtsdiagnose einer erhöhten endogenen Insulinproduktion bei einem Insulinom des Pankreasschwanzes gestellt.

Kommentar

Der Standardtest zur Diagnose eines Insulinoms ist der Fastentest, der für gewöhnlich stationär erfolgt. Hier wird eine Hypoglykämie während maximal 72 Stunden mittels Fasten provoziert. Während dieser Zeit erfolgen regelmässige BZ-, Insulin- und C-Peptid-Messungen. Klassischerweise wird der Test bei Auftreten von neuroglykopenen Symptomen, BZ <2,5 mmol/l und Symptomen oder nach 72 Stunden abgebrochen. Bei einem Insulinom findet sich typischerweise eine fehlende Insulinsuppression (inklusive C-Peptid) trotz BZ-Abfall. Im Gegensatz dazu zeigt sich bei einer durch Insulininjektion verursachten Hypoglycaemia factitia das C-Peptid erniedrigt.

Dies schliesst jedoch eine Hypoglycaemia factitia durch Sulfonylharnstoffe oder Glinide nicht aus. Hier würde die C-Peptid-Supprimierung fehlen, hingegen könnten Abbauprodukte der oralen Antidiabetika in Urin oder Serum nachgewiesen werden. Alternativ zum 72-Stunden-Fastentest kann ein modifizierter Fastentest ambulant erfolgen. Es kann jedoch auch direkt während einer Episode mit symptomatischer Hypoglykämie die Insulin- und C-Peptid-Messung und hiermit die Diagnosestellung erfolgen [1]. Nach laboranalytischer Diagnosestellung erfolgt die Lokalisationsdiagnostik mittels CT, MRI, PET-CT (Gallium-DOTA-SSA-PET/CT oder Gallium-DOTA-Exendin-4-PET/CT) [2] oder Endosonographie. Hiermit könnten auch Metastasen im seltenen Falle eines malignen Insulinoms detektiert werden. Allerdings weisen viele Insulinome eine Grösse von <1 cm auf, weswegen eine negative Bildgebung mittels CT oder MRI ein Insulinom nicht sicher ausschliesst [1–3].

Therapie und Verlauf

Zur Überbrückung bis zu der zeitnah geplanten Pankreasschwanzresektion erhielt der Patient einen kontinuierlich messenden subkutanen Glukosesensor implantiert. Es erfolgte eine Patienteninstruktion mittels Unterstützung durch die Diabetes- und Ernährungs-

beratung. Fokus war hier insbesondere eine gute Schulung hinsichtlich Blutzuckerselbstmessung, Verhalten bei Hypoglykämien und Anpassung der Nahrungsaufnahme (Zwischenmahlzeiten, langkettige Kohlenhydrate). Aber auch allgemeine Verhaltensweisen (z.B. Wecker stellen nachts zur BZ-Kontrolle) sowie das Vermeiden von Provokationsfaktoren wie Alkohol, körperlicher Aktivität oder Fastenperioden wurden mit dem Patienten besprochen. Weiter erfolgte im Vorfeld der Operation eine medikamentöse Therapie mit Diazoxid, womit der Patient bis zum geplanten Eingriff nach Hause austreten konnte. Die Verdachtsdiagnose liess sich postoperativ histologisch bestätigen.

Konklusion

Das Insulinom gehört zu den neuroendokrinen Tumoren (NET) und ist der häufigste funktionell aktive Tumor des Pankreas. Circa 90% der Insulinome sind benigne und treten solitär auf [4]. In circa 10% der Fälle tritt das Insulinom im Rahmen einer multiplen endokrinen Neoplasie (MEN) Typ 1 auf [5]. Insgesamt ist das Insulinom mit einer Inzidenz von 4 Fällen pro 1 Million/Jahr selten [6]. Insulinome können in jeder Lebensphase auftreten, die Verteilung zwischen Männern und Frauen ist vergleichbar [7]. Die Klinik ergibt sich aus der Hypersekretion von

Tabelle 1: Wichtigste Hypoglykämie-Ursachen beim Nicht-Diabetiker (nicht abschliessende Aufzählung).

Exogen verursachte Hypoglykämien

Alkohol

Drogen

Medikamente (z.B. Insulin, Sulfonylharnstoffe)

Hypoglycaemia factitia (artifizielle Hypoglykämie)

Schlechter Allgemeinzustand

Schwere Leber- oder Nierenerkrankung

Sepsis

Ausgeprägte Kachexie, Malnutrition

Nebennierenrindeninsuffizienz

Hypophysenvorderlappeninsuffizienz

Glykogenspeicherkrankheiten

Extrapankreatische Tumoren

Guter Allgemeinzustand

Insulinom

Dumping-Syndrom (nach Magen-Bypass, Magenresektion)

Anti-Insulin-Antikörper-Syndrom

Magenentleerungsstörung (z.B. diabetische Gastroparese)

Erbliche Defekte (z.B. Fruktoseintoleranz)

Insulin und präsentiert sich klassischerweise durch die Whipple-Trias: 1) Hypoglykämie, 2) autonome Symptome (Schwitzen, Palpitationen, Zittern, Heißhunger...) / neuroglykopen Symptome (Sehstörungen, Schwindel, Verhaltensänderungen, Parästhesien, Krämpfe, Kopfschmerzen...) und 3) schnelle Symptomverbesserung nach Verabreichung von Glukose. Hier ist zu beachten, dass bei häufigen Hypoglykämien im Rahmen eines Insulinoms eine

Im Falle eines benignen Insulinoms ist die operative Resektion die Therapie der Wahl.

Gewöhnung an tiefere BZ-Werte erfolgen kann. Ein vergleichbares Phänomen sind Patienten mit Diabetes mellitus und chronischer Hypoglykämie, die Hypoglykämiesymptome bereits bei höheren BZ-Werten erleben oder umgekehrt eine Oligo-/Asymptomatik bei rezidivierenden Hypoglykämien aufweisen können. Somit kann auch bei asymptomatischen Hypoglykämien ein Insulinom vorliegen. Der Standardtest zur Diagnosestellung ist der 72-Stunden-Fastentest, wobei auf diesen ggf. verzichtet werden kann, wenn während einer spontanen Hypoglykämiephase Insulin und C-Peptid gemessen wurden [1].

Im Falle eines benignen Insulinoms ist die operative Resektion häufig kurativ, weswegen dies die Therapie der Wahl ist. Zur Überbrückung bis zur Operation, bei Inoperabilität oder bei Restgewebe nach bereits erfolgter Operation kann eine medikamentöse Hemmung der Insulinsekretion erfolgen. Als Optionen stehen hier zum Beispiel Diazoxid (vermindert die Insulinsekretion) oder die Somatostatin-Analoga Oc-

treotid und Pasireotid zur Verfügung, wobei Pasireotid aktuell vor allem als Zweitlinientherapie bei Hypoglykämiepersistenz trotz medikamentöser Therapie oder bei malignen Insulinomen diskutiert wird [8]. Zentral, insbesondere bis zur Operation oder bei Inoperabilität, ist eine gute Patienteninstruktion für zu Hause. Dies umfasst die Schulung zur Erkennung von Hypoglykämiesymptomen, das kontinuierliche Glukosemonitoring, Ernährungsberatung, die selbständige Behandlung einer Hypoglykämie sowie das Vermeiden von Situationen, die Hypoglykämien provozieren können. Auch sollten Patientinnen und Patienten darüber aufgeklärt werden, dass aufgrund der erhöhten Hypoglykämiegefahr auf das Führen von Motorfahrzeugen verzichtet werden sollte.

Informed consent

Die Publikation erfolgt im Einverständnis des Patienten/der Patientin.

Disclosure statement

Die Autoren haben deklariert, keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag zu haben.

Korrespondenz:

Dr. med. Monika Dornbierer
Universitätsklinik für Allgemeine Innere Medizin (KAIM)
Inselspital Bern
Freiburgstrasse 18
CH-3010 Bern
monika.dornbierer[at]insel.ch

Literatur

- 1 Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, Heller SR, Montori VM, Seaquist ER, et al.; Endocrine Society. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Mar;94(3):709–28.
- 2 Refardt J, Hofland J, Wild D, Christ E. New Directions in Imaging Neuroendocrine Neoplasms. *Curr Oncol Rep.* 2021 Nov;23(12):143.
- 3 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.
- 4 Okabayashi T, Shima Y, Sumiyoshi T, Kozuki A, Ito S, Ogawa Y, et al. Diagnosis and management of insulinoma. *World J Gastroenterol.* 2013 Feb;19(6):829–37.
- 5 Mathur A, Gorden P, Libutti SK. Insulinoma. *Surg Clin North Am.* 2009 Oct;89(5):1105–21.
- 6 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):711–9.
- 7 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):1069–73.
- 8 Siddiqui M, Vora A, Ali S, Abramowitz J, Mirfakhraee S. Pasireotide: A Novel Treatment for Tumor-Induced Hypoglycemia Due to Insulinoma and Non-Islet Cell Tumor Hypoglycemia. *J Endocr Soc.* 2021;5(1):1–7.

Take-home message

- Eine Hypoglykämie im Rahmen einer endogen erhöhten Insulinproduktion kann sich wie ein zerebrovaskulärer Insult präsentieren und stellt eine mögliche Differentialdiagnose dar.
- Bei Vorhandensein der Whipple-Trias (gemessene Hypoglykämie, Hypoglykämiesymptome, Symptomverbesserung nach Glukosezufuhr) sind weitere Abklärungen indiziert.
- Während einer spontanen Hypoglykämiephase gemessenes Insulin und C-Peptid können zur Diagnose eines Insulinoms verwendet werden.
- Eine gute Patienteninstruktion und -edukation ist ein elementarer Pfeiler der Behandlung.