

hepatische Glukoneogenese zu stimulieren lässt mit der Zeit nach, so dass der Einfluss anderer Hormone (z.B. Kortisol und Adrenalin) relativ zunimmt [111]. Der im Stressmetabolismus leicht gesteigerte Plasmakortisolkonzentration spielt bei der Aufrechterhaltung einer Hyperglykämie eine permissive Rolle, indem es die Wirkungen von Glukagon und Adrenalin an der Leber potenziert. Ebenfalls erhöht ist die Konzentration des Wachstumshormons, welches ebenfalls die Glukoneogenese stimuliert und die periphere insulinabhängige Glukoseaufnahme hemmt [72]. Eine Übersicht zeigt Tab. 1.1.

Tab 1.1: Gegenregulatorische Hormone, welche an der Entstehung der Hyperglykämie bei kritisch kranken Patienten beteiligt sind (modifiziert nach [57]).

Hormon	Mechanismus
Adrenalin	<ul style="list-style-type: none"> • Induziert Insulinresistenz in der Skelettmuskulatur • Glukoneogenese ↑ • Glykogenolyse in Leber und Skelettmuskel ↑ • Lipolyse ↑, freie Fettsäuren ↑ • Direkte Hemmung der Insulinsekretion
Noradrenalin	<ul style="list-style-type: none"> • Lipolyse ↑ • Glykogenolyse ↑
Glukagon	<ul style="list-style-type: none"> • Glukoneogenese ↑ • Glykogenolyse ↑
Glukokortikoide	<ul style="list-style-type: none"> • Induziert Insulinresistenz in der Skelettmuskulatur • Lipolyse ↑ • Glukoneogenese ↑
Wachstumshormon	<ul style="list-style-type: none"> • Induziert Insulinresistenz in der Skelettmuskulatur • Lipolyse ↑ • Glukoneogenese ↑
Tumornekrosefaktor	<ul style="list-style-type: none"> • Induziert Insulinresistenz in der Skelettmuskulatur und der Leber

Die Erkrankungsschwere wurde mittels etablierter Scores erfasst. Von allen Patienten wurden 24 Stunden nach Aufnahme die Punktwerte für den APACHE II-Score [48] sowie den SAPS II-Score [56] erfasst. Zur Berechnung der Scores wurden die von der SFAR im Internet bereitgestellten halbautomatisierten Formulare benutzt. [89, 90] Höhere Punktwerte in den Scores bedeuten ein schwereres Ausmaß der Erkrankung. Die Tabellen, nach denen die APACHE II- und SAPS II-Scores berechnet wurden, finden sich im Anhang.

Tab 2.1: Glasgow Coma Scale			
Augen	Öffnen	Spontan	4
		Auf Ansprechen	3
		Auf Schmerzen	2
		Kein Ansprechen	1
		Verbales Ansprechen	Orientiert und beantwortet Fragen
	Desorientiert und beantwortet Fragen	4	
	Ungezielte verbale Reaktion	3	
	Unverständliche Laute	2	
	Kein Ansprechen	1	
Körpermotorik	Auf Ansprechen	Befolgen	6
		Gezielte Abwehrreaktion	5
	Auf Schmerzreize	Ungezielte Abwehrflexion	4
		Beugehaltung (Dekortikation)	3
		Streckhaltung (Decerebration)	2
		Kein Ansprechen	1
		Total	

In beide Scores fließt der Punktwert der Glasgow Coma Scale (GCS) zum Erhebungszeitpunkt mit ein (s. Tabelle 2.1). Die Erhebung dieses Scores setzt voraus, dass der zu beurteilende Patient sich nicht in einer Anästhesie bzw. einer Analgosedierung befindet. Da diese Voraussetzung bei beatmeten Intensivpatienten nicht gegeben ist und aus der Aktenlage auch ein präoperativer GCS nicht konsequent zu erheben war, wurde für analgosedierte Patienten grundsätzlich mit 3 Punkten der tiefstmögliche

Tab 2.2: Konventionelles Schema für die subkutane Insulinapplikation (Patienten der Kontrollgruppe) gemäß [84].

Subkutane Insulingabe alle 6 Stunden

Blutglukosekonzentration \leq 150 mg/dL	Keine Insulingabe
Blutglukosekonzentration $>$ 150 mg/dL	4 IE Altinsulin s.c.
Blutglukosekonzentration $>$ 200 mg/dL	8 IE Altinsulin s.c.
Blutglukosekonzentration $>$ 250 mg/dL	12 IE Altinsulin s.c.
Blutglukosekonzentration $>$ 320 mg/dL	16 IE Altinsulin s.c.

Bei zweimaliger Gabe von 16 IE Altinsulin s.c. innerhalb von 8 Stunden und einer persistierenden Hyperglykämie von $>$ 250 mg/dL erfolgt die Gabe von Altinsulin via Spritzenpumpe (100 IE Altinsulin / 50 ml Glukose 5%) mit einer von der Blutglukosekonzentration abhängigen Laufrate.

Intravenöse Insulingabe

Blutglukosekonzentration $<$ 80 mg/dL	Insulingabe beenden
Blutglukosekonzentration 80-129 mg/dL	Laufrate um 1 ml/h reduzieren
Blutglukosekonzentration 130-199 mg/dL	Laufrate belassen
Blutglukosekonzentration 200-280 mg/dL	Laufrate um 0,5 ml/h erhöhen
Blutglukosekonzentration $>$ 280 mg/dL	Laufrate um 1 ml/h \uparrow

Tab 2.3: Schema für die intensivierete Insulintherapie (Patienten der Therapiegruppe) gemäß [85].

In der Stabilisierungsphase stündliche Kontrollen und Adjustierung der Laufrate, danach vierstündlich.

Blutglukosekonzentration $>$ 120 mg/dL	Start mit 2 IE/h
Blutglukosekonzentration $>$ 220 mg/dL	Start mit 4 IE/h
Nächster Kontrollwert $>$ 140 mg/dL	Laufrate um 1-2 IE/h erhöhen
Nächster Kontrollwert 120-140 mg/dL	Laufrate um 0,5-1 IE/h erhöhen
Nächster Kontrollwert 90-120 mg/dL (Zielbereich)	Insulingabe beenden
Kontrollwert $<$ 60 mg/dL	Bolus von 10 g Glukose intravenös

2.5 Enterale und parenterale Ernährung

Die Ernährung von Intensivpatienten nimmt einen großen Einfluss auf den Stoffwechsel. Zwischen den beiden Gruppen bestand kein Unterschied im verwendeten Schema, welches den Status einer Verfahrensweisung auf der operativen Intensivstation besitzt [86]. Indikationsstellung für eine enterale oder parenterale Ernährung sind operierte, traumatisierte oder kritisch erkrankte Patienten, welche nicht mindestens zwei Drittel Ihres Nahrungsbedarfes essen können. Zugangsweg der ersten Wahl ist hierbei der Magen-Darmtrakt; eine totale parenterale Ernährung wurde nur durchgeführt, wenn zur enteralen Ernährung eine absolute Kontraindikation bestand (z.B. bei gastrointestinalen Blutungen). Tabelle 2.4 enthält das vereinfachte Schema zur totalen parenteralen Ernährung, wobei dieses Schema nur als Anhaltspunkt zu sehen und den Bedürfnissen des jeweiligen Patienten individuell anzupassen ist.

Tab. 2.4: Schema für parenterale Ernährung gemäß [86].

Tag	Zufuhr
1	1000 ml Glukose 5% + 1000 ml Ringer-Laktat-Lösung
2	1000 ml Glukose 10% + 1000-1500 ml Ringer-Laktat-Lösung
3	1000 ml Glukose 20% + 1000-1500 ml Ringer-Laktat-Lösung
4-7	Zufuhr von mehr als 50% der errechneten Nichtproteinkalorien, primär in Form von Glukoselösung + 1,2g Protein / kg Körpergewicht
Ab 8	Zufuhr von mehr als 80% der errechneten Nichtproteinkalorien in einer Verteilung von 70% Glukose und 30 % Fett + 1,5g Protein / kg Körpergewicht

3.2 Struktur der Vergleichsgruppen

Tab. 3.1: Struktur der Vergleichsgruppen – Grunddaten			
Parameter	Herkömmliche Behandlung (n=130)	Intensivierte Insulintherapie (n=117)	p[†]
Alter (Jahre)	66,57±15,21	68,21±12,03	0,350
Männlich – Anzahl (%)	68 (52,3%)	62 (53%)	-
Weiblich – Anzahl (%)	62 (47,7%)	56 (47%)	-
APACHE II Score [†]	15,15±9,280	18,03±10,051	0,020
SAPS II Score [†]	39,63±21,929	43,44±22,148	0,176
Beatmete Patienten	78 (60,0%)	79 (67,5%)	0,236
Diabetische Vorerkrankung	20 (15,4%)	32 (27,4%)	0,028

†: p-Wert-Ermittlung mittels des exakten zweiseitigen Fisher-Tests

Aus Tabelle 3.2 sind die exakten Werte der meisten Parameter, welche im vorstehenden Abschnitt auf Vergleichbarkeit überprüft wurden, zu entnehmen (die Daten für die Blutglukosekonzentration bei Aufnahme auf die operative Intensivstation finden sich im entsprechenden Abschnitt weiter unten).

Die Patienten beider Untersuchungsgruppen befanden sich zum Untersuchungszeitpunkt durchschnittlich in der zweiten Hälfte des sechsten Lebensdezenniums. In beiden Gruppen waren männliche Patienten geringfügig stärker vertreten als weibliche. Der durchschnittliche Schweregrad der Erkrankung, repräsentiert durch die APACHE II- und SAPS-II-Punktwerte [48, 56] lag in der Gruppe, welche mit einer intensivierten Insulintherapie behandelt wurde, geringfügig höher als in der Gruppe, welche keine intensiverte Insulintherapie erhielt. Eine statistische Signifikanz ließ sich hier für den APACHE II-Score nachweisen ($p=0,020$). Ebenso waren diabetisch vorerkrankte Patienten in der Therapiegruppe signifikant ($p=0,028$) häufiger vertreten.

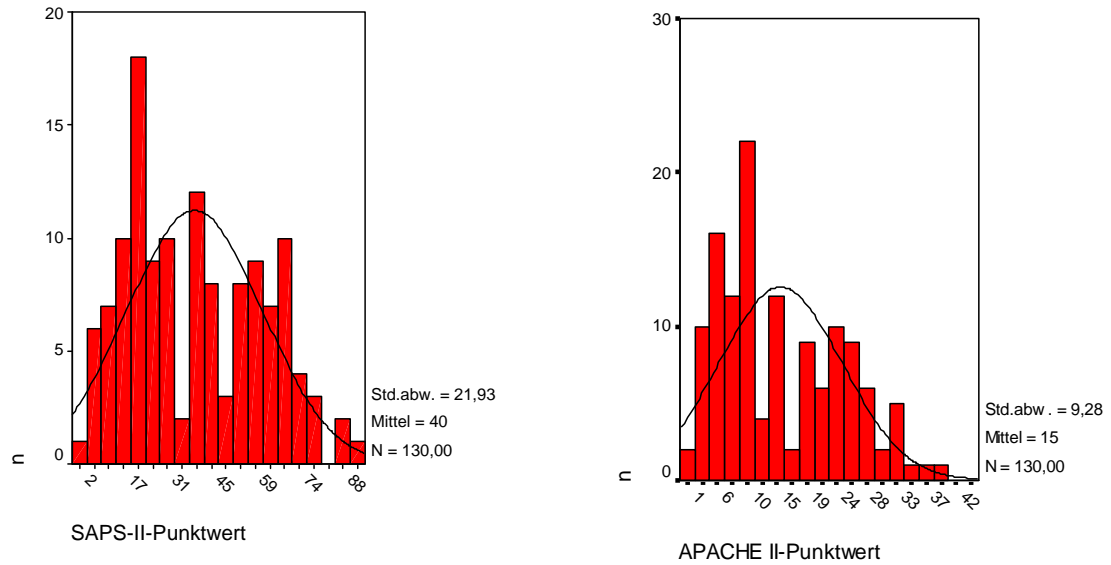


Abb. 3.1: Histogramm und Normalverteilungskurve der SAPS-II und APACHE-II- Scores (herkömmliche Therapie)

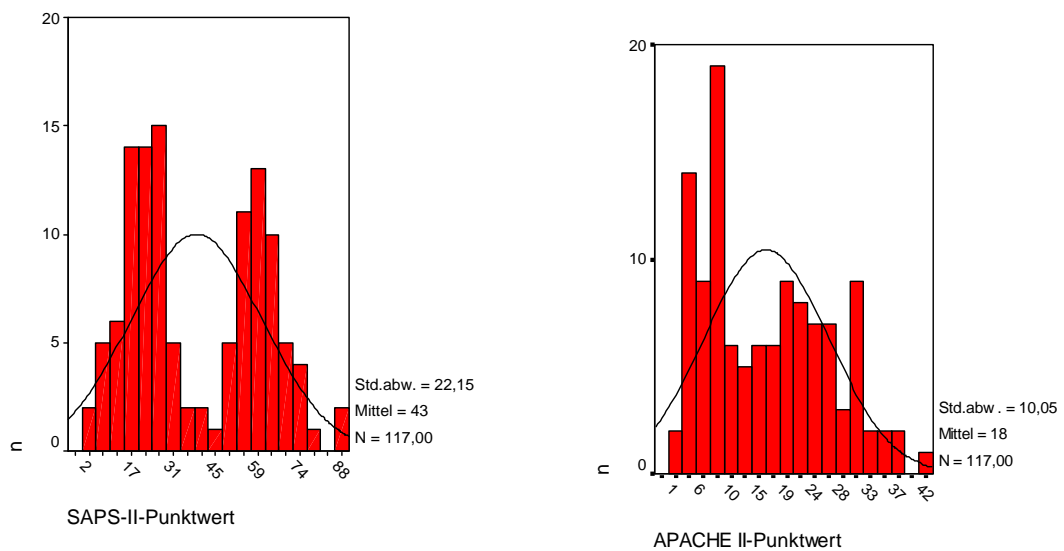


Abb. 3.2: Histogramm und Normalverteilungskurve der SAPS-II und APACHE-II- Scores (intensivierte Insulintherapie)

Obenstehende Abbildungen (3.1 und 3.2) zeigen die Histogramme und Normalverteilungskurven der APACHE II- und SAPS II-Punktwerte in der Untersuchungsgruppen.

Die beiden Scoring-Systeme verwenden unterschiedliche Parameter zur Berechnung der Erkrankungsschwere (siehe Anhang sowie [48, 56]) und gewichten diese unterschiedlich. Nachstehendes Streudiagramm (Abb. 3.3) mit einem Korrelationskoeffizienten von $R\text{-Quadrat} = 0,8673$ zeigt einen hochsignifikanten Zusammenhang zwischen den resultierenden Punktwerten der beiden Bewertungssysteme, so dass davon ausgegangen werden kann, dass beide Systeme die Erkrankungsschwere etwa gleich gut erfassen.

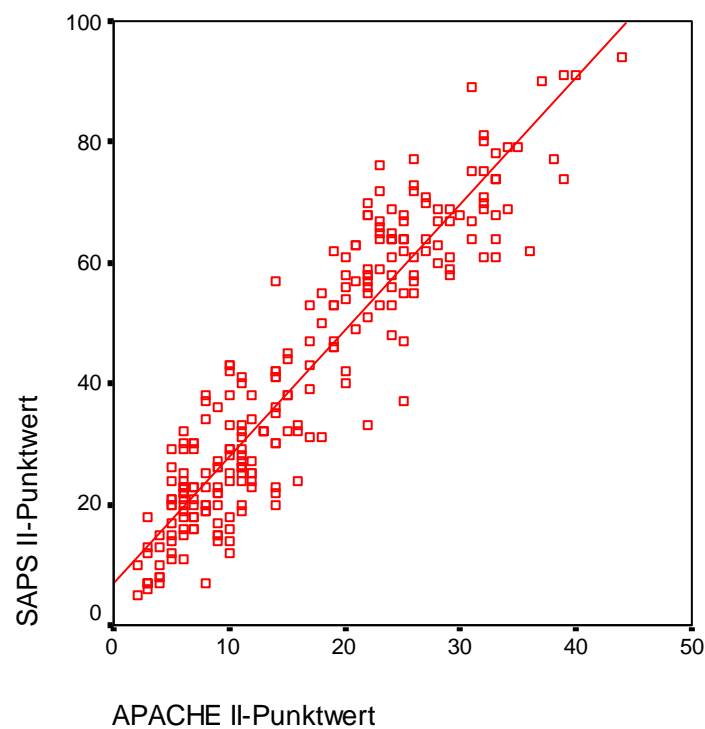


Abb. 3.3: Streudiagramm zum Zusammenhang zwischen SAPS II- und APACHE II-Punktwert je Patient. ($R\text{-Quadrat}=0,8673$)

3.3 Mortalität

Tab 3.2.: Gesamtmortalität			
Parameter	Herkömmliche Behandlung (n=130)	Intensivierte Insulintherapie (n=117)	p
Gesamtüberleben (Anzahl Patienten / %)	90 (69,2%)	87 (74,4%)	0,579 [†]
Verstorben auf ICU	34 (26,2%)	24 (20,5%)	0,364 [◇]
Verstorben nach Verlegung	6 (4,6%)	6 (5,1%)	1,000 [◇]

†: p-Wert-Ermittlung mittels des Chi-Quadrat-Tests
◇: p-Wert-Ermittlung mittels des exakten zweiseitigen Fisher-Tests

Primäre Fragestellung der vorliegenden Studie war es, ob durch den Einsatz der intensivierten Insulintherapie eine Verbesserung der Überlebenschancen erzielt werden kann. Die Gesamtergebnisse sind Tabelle 3.2 zu entnehmen. Zwar konnte mit 74,4% überlebenden Patienten in der Gruppe mit intensivierter Insulintherapie eine Verbesserung gegenüber der Vergleichsgruppe mit 69,2% überlebenden Patienten erzielt werden, jedoch war eine statistische Signifikanz dieses Unterschiedes mit $p=0,579$ (für die gesamte Studienpopulation) nicht gegeben. Abb. 3.4 stellt die Gesamtmortalität grafisch dar.

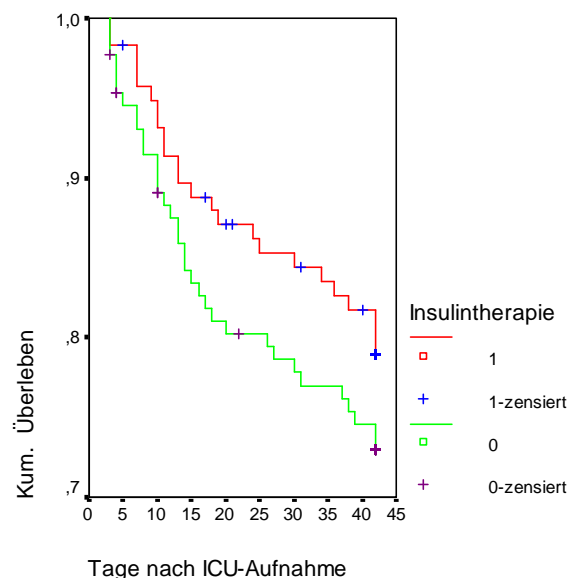


Abb. 3.4: Überlebensanalyse der Vergleichsgruppen (nach Kaplan-Meier)

Tab 3.3: Mortalität nach Subgruppen**Mortalität (auf Intensivstation) nach Fachrichtung[‡]**

Legende: Anzahl Todesfälle / Gesamtzahl von Patienten aus der Fachrichtung (% Fachrichtungsanteil an der Gesamtkohorte) (% Todesfälle / % Todesfälle an den Gesamt-Todesfällen / % Todesfälle bezogen auf alle Patienten)

Parameter	Herkömmliche Behandlung (n=124)	Intensivierte Insulintherapie (n=111)	p
Abdominalchirurgie	14/66 (53,2%) (21,2%/41,2%/11,3%)	14/60 (54,1%) (23,3%/58,2%/12,61%)	0,832 [◊]
Thoraxchirurgie	4/9 (7,3%) (44,4%/11,7%/3,2%)	0/11 (9,9%) (0%/0%/0%)	0,026 [◊]
Urologie	5/20 (16,1%) (25%/14,7%/4,0%)	4/18 (16,2%) (22,2%/16,7%/3,6%)	1,000 [◊]
Gynäkologie & Senologie	0/2 (1,6%) (0%/0%/0%)	0/3 (2,7%) (0%/0%/0%)	-
Gefäßchirurgie	7/23 (18,6%) (30,4%/20,6%/5,6%)	5/15 (13,5%) (33,3%/20,9%/4,5%)	1,000 [◊]
Unfallchirurgie	4/4 (3,2%) (100%/11,8%/3,2%)	1/4 (3,6%) (25%/4,2%/0,9%)	0,143 [◊]

Mortalität (auf Intensivstation) nach Liegedauer

Liegedauer ≤ 5 d (Todesfälle/% von n)	7 (11,1%) n=63	2 (3,9%) n=51	0,184 [◊]
Liegedauer > 5 ≤ 10 d (Todesfälle/% von n)	7 (29,2%) n=24	6 (24,0%) n=25	0,754 [◊]
Liegedauer > 10 d (Todesfälle/% von n)	20 (54,1%) n=37	16 (45,7%) n=35	0,638 [◊]

Mortalität (auf Intensivstation) nach Einsatz einer maschinellen Beatmung

Patienten ohne maschinelle Beatmung (Todesfälle/% von n)	0 (0%) n=50	1 (2,6%) n=38	0,432 [◊]
Patienten mit maschineller Beatmung (Todesfälle/% von n)	34 (45,9%) n=74	23 (31,5%) n=73	0,091 [◊]

Tab 3.3: Mortalität nach Subgruppen (Fortsetzung)**Mortalität (gesamt) nach dem Status einer diabetischen Vorerkrankung**

Fachrichtung	Herkömmliche Behandlung (n=130)	Intensivierte Insulintherapie (n=117)	p
Todesfälle Diabetiker (Anzahl Patienten / %)	8 (6,2%)	8 (6,8%)	0,258 [†]
Todesfälle Nichtdiabetiker (Anzahl Patienten / %)	32 (24,6%)	22 (18,8%)	0,866 [†]

†: p-Wert-Ermittlung mittels des Chi-Quadrat-Tests

◇: p-Wert-Ermittlung mittels des exakten zweiseitigen Fisher-Tests

‡: Patienten, die sich interdisziplinären Mehrfacheingriffen unterziehen mussten wurden der Fachrichtung zugerechnet, welche vornehmlich eine intensivstationäre Therapie erforderlich machte

In Tab. 3.3 findet sich eine Aufschlüsselung der Mortalität nach Subpopulationen. In der Aufschlüsselung der Mortalität nach Patienten verschiedener operativer Fachrichtungen zeigt sich lediglich für die Gruppe der Patienten, die sich einem thoraxchirurgischen Eingriff unterzogen mit 0% Todesfällen in der Therapiegruppe gegenüber 44,4% in der Vergleichsgruppe mit $p=0,026$ eine Signifikanz. Aufgrund der geringen thoraxchirurgischen Fallzahlen ($n=9$ in der Therapie-, $n=11$ in der Vergleichsgruppe) lässt sich dennoch kein allgemeingültiges Ergebnis ableiten. Für Patienten anderer operativer Fachdisziplinen wurde keine signifikante Veränderung der Mortalität gefunden.

Eine Aufschlüsselung der Patienten nach ihrer Liegedauer auf der Intensivstation in drei Kollektive (≤ 5 Tage, 6-10 Tage, > 10 Tage) zeigte, ebenso wie eine Aufschlüsselung nach dem Status einer diabetischen Vorerkrankung keine signifikanten Veränderungen der Mortalität. Betrachtet man ausschließlich die Mortalität unter Patienten, welche eine maschinelle Beatmung erhielten, so sieht man eine Verbesserung der Mortalität von 45,9% Todesfällen der beatmeten Patienten in der Vergleichs- auf 31,5% in der Therapiegruppe. Der Nachweis einer Signifikanz war mit $p=0,091$ allerdings auch hier nicht gegeben.

Tab. 3.4: Mortalität in Abhängigkeit der Erkrankungsschwere

Legende: Anzahl Todesfälle auf Intensivstation/nach Verlegung (% auf Intensivstation / % nach Verlegung) †

Erkrankungsschwere	Herkömmliche Behandlung (n=130)	Intensivierte Insulintherapie (n=117)	p
Nach SAPS II-Score			
Sterbewahrscheinlichkeit (nach SAPS II)	34,02%	38,53%	0,298 [◇]
SAPS II ≤ 20	0 (0%/0%) n=30	0 (0%/0%) n=19	-
SAPS II > 20 ≤ 35	2/2 (6,7%/6,7%) n=30	2/1 (5%/2,5%) n=40	0,656 [‡]
SAPS II > 35 ≤ 50	7/1 (29,1%/4,2%) n=24	3/0 (42,9%/0%) n=7	0,711 [‡]
SAPS II > 50	25/3 (54,3%/6,5%) n=46	20/4 (39,2%/7,8%) n=51	0,325 [‡]
Nach APACHE-II-Score			
Sterbewahrscheinlichkeit (nach APACHE II)	27,35%	34,40%	0,030 [◇]
APACHE II ≤ 8	0/0 (0%/0%) n=40	0/0 (0%/0%) n=25	-
APACHE II > 8 ≤ 16	6/4 (15,4%/10,3%) n=39	1/1 (3,1%/3,1%) n=32	0,093 [‡]
APACHE II > 16 ≤ 24	10/0 (38,5%/0%) n=26	5/3 (18,5%/11,1%) n=27	0,086 [‡]
APACHE II > 24	18/2 (72%/8%) n=25	18/2 (54,5%/6,1%) n=33	0,287 [‡]

†: Prozentangaben beziehen sich auf die Patienten mit der jeweiligen Erkrankungsschwere, nicht auf die Gesamtkohorte. Die entsprechenden Zahlen sind als n in der jeweiligen Tabellenzelle mit angegeben.

‡: p-Wert-Ermittlung mittels des Chi-Quadrat-Tests

◇: p-Wert-Ermittlung mittels des zweiseitigen T-Tests

Schlüsselt man die Patientenkollektive nach Ihrer Erkrankungsschwere auf (siehe Tab 3.4), so ist erkennbar, dass die Mortalität mit steigendem Punktwert und damit steigender Erkrankungsschwere deutlich zunimmt. Eine signifikante Verringerung der Mortalität durch Anwendung der intensivierten Insulintherapie konnte in keinem der Subkollektive nachgewiesen werden.

3.4 Insulinapplikation und Kontrolle der Blutglukosekonzentration

Tab. 3.5: Insulinapplikation			
Variable	Herkömmliche Behandlung (n=130)	Intensivierte Insulintherapie (n=117)	p
i.v.-Insulintherapie (Anzahl Patienten (%))	16 (12,3%)	117 (100%)	<0,001 [†]
Berechnung nur für Patienten, die tatsächlich Insulin erhielten			
Durchschnittliche Insulin- Tagesdosis (Mittelwert IE / Applikationstage)	51,31±20,636 n=9	26,02±15,093	<0,001 [‡]
Durchschnittliche Insulin- Tagesdosis (Mittelwert IE / Intensiv-Aufenthaltstage)	39,15±28,055 n=9	30,17±24,823	0,184 [‡]
Durchschnittliche Applikationsdauer (Tage)	9,63±9,749 n=9	8,08±9,053	0,526 [‡]
Durchschnittliche Applikationsdauer (% der Intensivtage)	49,057±28,618 % n=9	69,591±26,486 %	0,005 [‡]
Berechnung für die Gesamtgruppen			
Durchschnittliche Insulin- Tagesdosis (Mittelwert IE / Applikationstage)	6,32±18,327	26,02±15,093	<0,001 [‡]
Durchschnittliche Insulin- Tagesdosis (Mittelwert IE / Intensiv-Aufenthaltstage)	4,82±16,070	30,17±24,823	<0,001 [‡]
Durchschnittliche Applikationsdauer (Tage)	1,18±4,597	8,08±9,053	<0,001 [‡]
Durchschnittliche Applikationsdauer (% der Intensivtage)	6,03±18,894 %	69,591±26,486 %	<0,001 [‡]

†: p-Wert-Ermittlung mittels des exakten zweiseitigen Fisher-Tests
‡: p-Wert-Ermittlung mittels des zweiseitigen T-Tests

Tab 3.6: Kontrolle der Blutglukose			
Variable	Herkömmliche Behandlung (n=130)	Intensivierte Insulintherapie (n=117)	p†
Blutglukose bei postoperativer Aufnahme auf die Intensivstation (mg/dL)	179,20±53,397	196,23±64,405	0,024
Blutglukose-Mittelwert während der Intensivbehandlung – alle Patienten (mg/dL)	153,00±31,877	143,94±20,468	0,008
Blutglukose-Mittelwert während der Intensivbehandlung – Nichtdiabetiker (mg/dL)	146,24±24,945 n=110	137,68±16,104 n=85	0,004
Blutglukose-Mittelwert während der Intensivbehandlung – Diabetiker (mg/dL)	190,24±40,057 n=20	160,52±40,057 n=32	0,005

†: p-Wert-Ermittlung mittels des exakten zweiseitigen Fisher-Tests

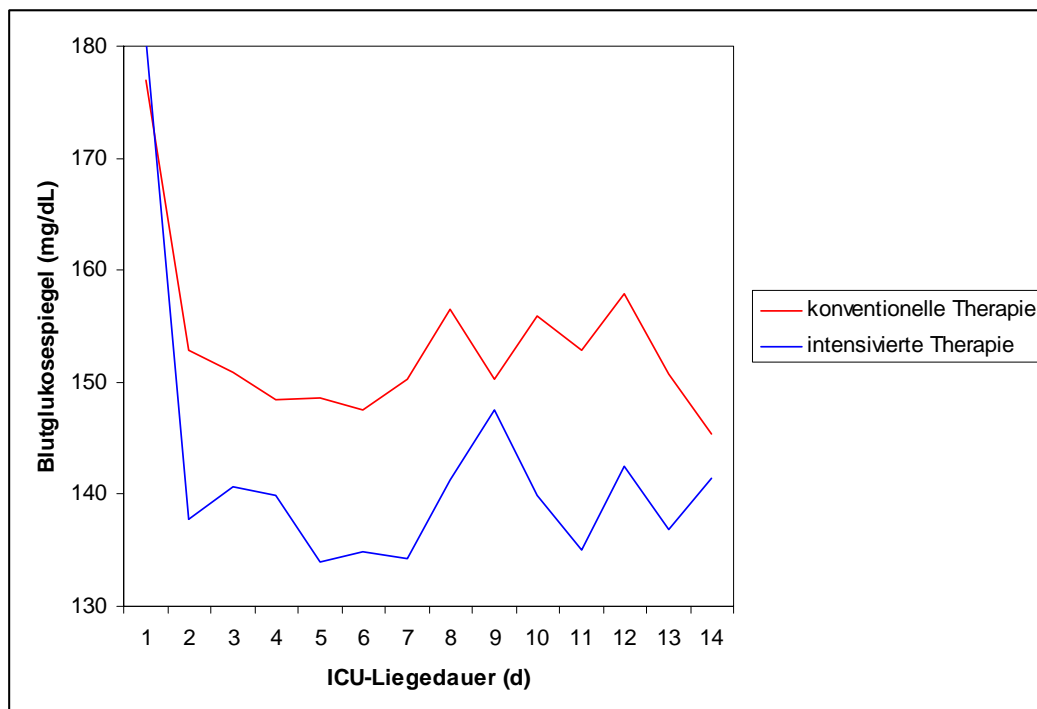


Abb. 3.5: Verlauf der mittleren Tagesblutglukosekonzentration in den ersten 14 Tagen auf der Intensivstation

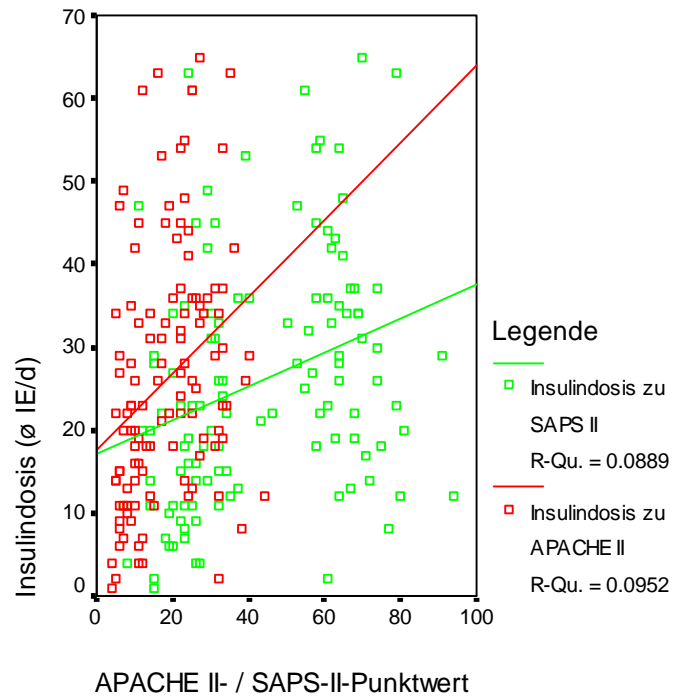


Abb. 3.6: Streudiagramm zur Abhängigkeit der durchschnittlichen Insulindosis (in IE/d) von der Erkrankungsschwere (nur Patienten mit intensivierter Insulintherapie)

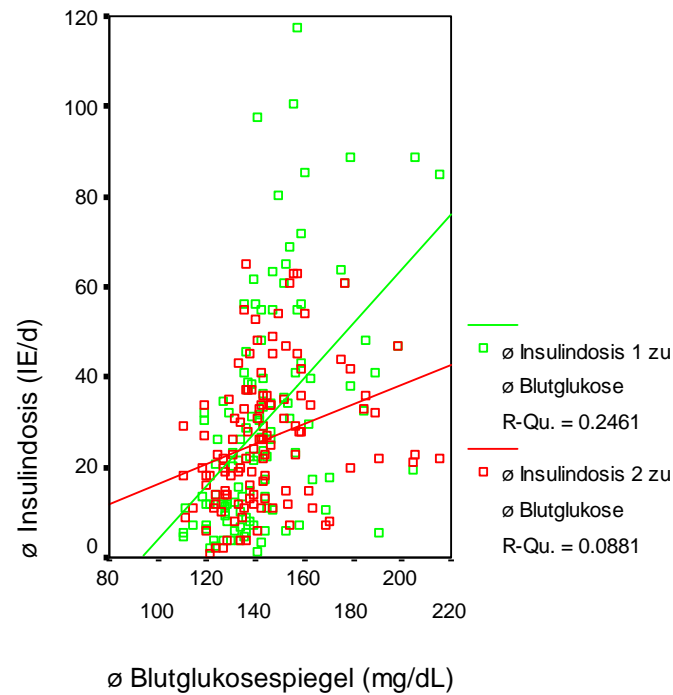


Abb. 3.7: Verhältnis zwischen durchschnittlicher Blutglukosekonzentration und Insulindosis. (nur Patienten mit intensivierter Insulintherapie). Erläuterung: Ø Insulindosis 1 ist berechnet nur für Tage, an denen Insulin gegeben wurde. Ø Insulindosis 2 ist berechnet über die Gesamtaufenthaltsdauer auf der Intensivstation.

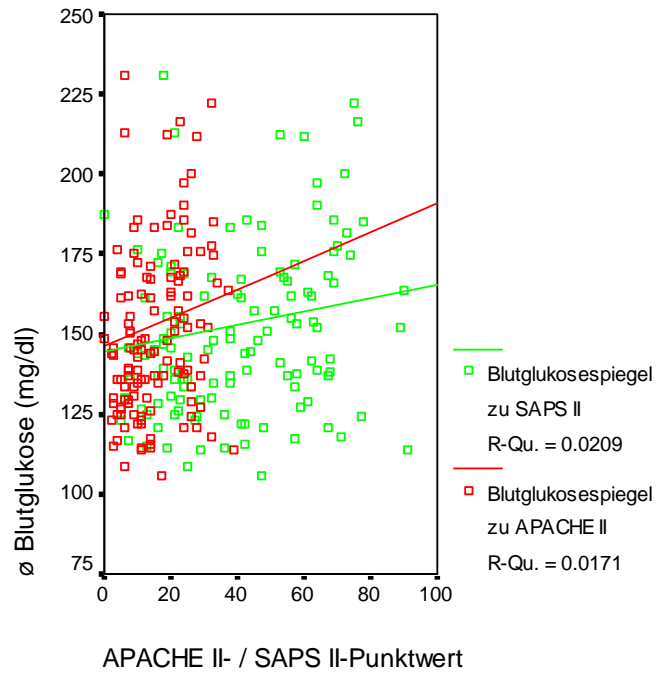


Abb. 3.8: Streudiagramm zur Abhängigkeit der durchschnittlichen Blutglukosekonzentration (in mg/dl) von der Erkrankungsschwere (gemessen als APACHE II- und SAPS-II-Punktwert) (Patienten mit herkömmlicher Therapie)

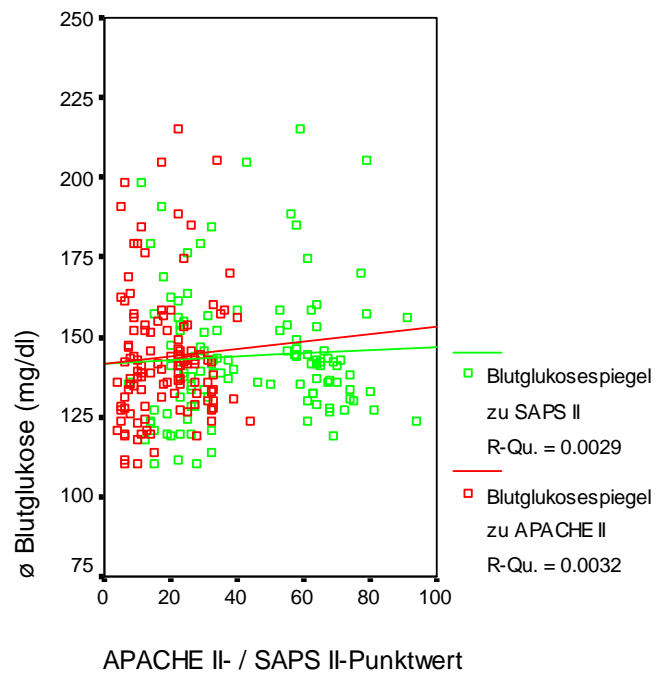


Abb. 3.9: Streudiagramm zur Abhängigkeit der durchschnittlichen Blutglukosekonzentration (in mg/dl) von der Erkrankungsschwere (gemessen als APACHE II- und SAPS-II-Punktwert) (Patienten mit intensivierter Insulintherapie)

3.5 Morbidität

Tab. 3.7: Liegedauer			
Variable	Herkömmliche Behandlung (n=130)	Intensivierte Insulintherapie (n=117)	p[†]
Liegedauer (Tage)	9,84±9,672	11,32±10,691	0,255

†: p-Wert-Ermittlung mittels des exakten zweiseitigen Fisher-Tests

Eine signifikante Veränderung der Liegedauer konnte nicht beobachtet werden.

Tab. 3.8: Inzidenz häufiger Infektionserkrankungen			
Variable	Herkömmliche Behandlung (n=130)	Intensivierte Insulintherapie (n=117)	p[†]
Pneumonien (Anzahl Fälle / % der Patienten)	49 (37,7%)	39 (33,3%)	0,508
Sepsis (Anzahl Fälle / % der Patienten)	20 (15,4%)	31 (26,5%)	0,040
Peritonitis (Anzahl Fälle / % der Patienten)	14 (10,8%)	20 (17,1%)	0,195
Harnwegsinfekte (Anzahl Fälle / % der Patienten)	23 (17,7%)	22 (18,8%)	0,870

†: p-Wert-Ermittlung mittels des Chi-Quadrat-Tests

Obenstehende Tabelle zeigt die Häufigkeit diagnostizierter Infektionen in den Studiengruppen. Eine signifikante Veränderung konnte beim Auftreten septischer Krankheitsverläufe beobachtet werden, welche bei 26,5% der Therapiegruppe gegenüber 15,4% in der Vergleichsgruppe (p=0,040) diagnostiziert wurde.

Tab. 3.9: Therapiebedürftigkeit			
Variable	Herkömmliche Behandlung (n=130)	Intensivierte Insulintherapie (n=117)	p
Beatmungen (Anzahl Fälle / % der Patienten)	78 (60,0%)	79 (67,5%)	0,236 [†]
Ø Beatmungsdauer [°] (h)	230,7±351,6	216,7±265,9	0,780 [‡]
Nierenersatzverfahren [◊]	9 (6,9%)	6 (5,1%)	0,604 [†]
Ø Dauer von Nierenersatzverfahren [°] (d)	4,7±2,3	9,0±9,5	0,206 [‡]
Antibiotikagabe	105 (80,8%)	111 (94,4%)	0,001 [†]
Ø Dauer der Antibiotikagabe [°] (d)	10,5±11,9	9,5±8,6	0,507 [‡]
Katecholaminpflichtigkeit	85 (65,4%)	74 (63,2%)	0,790 [†]
Ø Dauer der Katecholaminpflichtigkeit [°] (d)	6,49±7,2	7,39±7,0	0,430 [‡]
Parenterale Ernährung	76 (58,8%)	68 (58,1%)	1,000 [†]
Ø Dauer der parenteralen Ernährung [°] (d)	8,7±9,9	9,5±9,1	0,639 [‡]
Enterale Ernährung	30 (23,1%)	31 (26,5%)	0,557 [†]
Ø Dauer der enteralen Ernährung [°] (d)	12,9±11,7	12,4±10,9	0,842 [‡]
Gabe von Erythrozytenkonzentraten	95 (73,1%)	75 (64,1%)	0,133 [†]
Ø Anzahl Erythrozytenkonzentrate [°]	4,56±4,44	5,08±5,33	0,487 [‡]
Gabe von FFP	27 (20,8%)	42 (35,9%)	0,010 [†]
Ø Anzahl FFP [°]	4,70±4,74	7,31±6,19	0,066 [‡]
Gabe von Thrombozytenkonzentraten	9 (6,9%)	12 (10,3%)	0,370 [†]
Ø Anzahl Thrombozytenkonzentrate [°]	6,00±5,22	3,5±2,11	0,147 [‡]

†: p-Wert-Ermittlung mittels des Chi-Quadrat-Tests
‡: p-Wert-Ermittlung mittels des exakten zweiseitigen Fisher-Tests
◊: CVVH oder CVVHD
°: Werte nur unter Berücksichtigung der Patienten, die die entsprechende Therapie erhielten

In Tab. 3.9 sind die Daten zur Anwendung verschiedener (intensiv-)therapeutischer Maßnahmen in den Studiengruppen aufgeführt. Signifikante Unterschiede finden sich bei der Anwendungshäufigkeit von Antibiotika und gefrorenem Frischplasma, welche in der Therapiegruppe überzufällig häufiger eingesetzt wurden als in der Vergleichsgruppe. Da in der Therapiegruppe auch das Auftreten einer Sepsis signifikant höher lag als in der Vergleichsgruppe (s.o.) erscheint diese Veränderung als logische Folge daraus, ohne dass dieser Zusammenhang allerdings tatsächlich nachgewiesen werden kann.

Tab. 3.10: Grenzwertüberschreitungen			
Variable	Herkömmliche Behandlung (n=130)	Intensivierte Insulintherapie (n=117)	p[†]
Serum-Kreatinin $\geq 2,5$ mg/dl (Anzahl Fälle / % der Patienten)	28 (21,5%)	19 (16,2%)	0,332
Serum-Harnstoff ≥ 54 mg/dl (Anzahl Fälle / % der Patienten)	71 (54,6%)	66 (56,4%)	0,799
Milde Hypoglykämie [‡] (Anzahl Fälle / % der Patienten)	9 (6,9%)	21 (17,9%)	0,011
Schwere Hypoglykämie [‡] (Anzahl Fälle / % der Patienten)	1 (0,8%)	5 (4,3%)	0,104

†: p-Wert-Ermittlung mittels des Chi-Quadrat-Tests
‡: Definitionen siehe Kapitel 2.2.2.3

Hinsichtlich der Grenzwertüberschreitungen der erfassten Parameter (Tab 3.10) konnte eine signifikante Veränderung bei den Retentionsparametern Serum-Kreatinin und Serum-Harnstoff nicht beobachtet werden; die nicht signifikante Veränderung bei der Notwendigkeit des Einsatzes von Nierenersatzverfahren (s.o.) erscheint daher konsequent. Deutlich und signifikant angestiegen als unmittelbare Folge des Einsatzes der intensivierten Insulintherapie sind jedoch die Fälle von milden Hypoglykämien (17,9% in der Therapie- vs. 6,9% in der Vergleichsgruppe, p=0,011). Schwere Hypoglykämien traten nicht signifikant häufiger auf.

3.6 Die Blutglukosekonzentration als prädiktiver Wert

Es stellt sich die Frage, ob die mittlere Blutglukosekonzentration oder die Blutglukosekonzentration bei Aufnahme auf die Intensivstation einen Wert als prädiktiver Faktor bezüglich Mortalität und/oder Morbidität besitzt. Eine bivariate Korrelationsanalyse von Blutglukosekonzentration bei Aufnahme und dem Überleben der intensivstationären Therapie zeigte keinen signifikanten Zusammenhang (Korrelation nach Pearson 0,022, Signifikanz (zweiseitig) = 0,739). Bei Patienten ohne diabetische Vorerkrankung betrug die Korrelation nach Pearson 0,172 (signifikant auf dem Niveau $p=0,005$). Eine lineare Regressionsanalyse (analysiert für alle sowie ausschließlich für nichtdiabetische Patienten) von Blutglukosekonzentration bei Aufnahme und SAPS II-/APACHE II-Punktwerten zeigte keinen signifikanten Zusammenhang zwischen diesen Werten (siehe Abb. 3.10). Dieselben Analysen für die mittleren Blutglukosekonzentration während des Intensivaufenthaltes (berechnet nur für Patienten ohne intensivierete Insulintherapie) ergaben keine signifikanteren Zusammenhänge (s. Abb. 3.9 und 3.9).

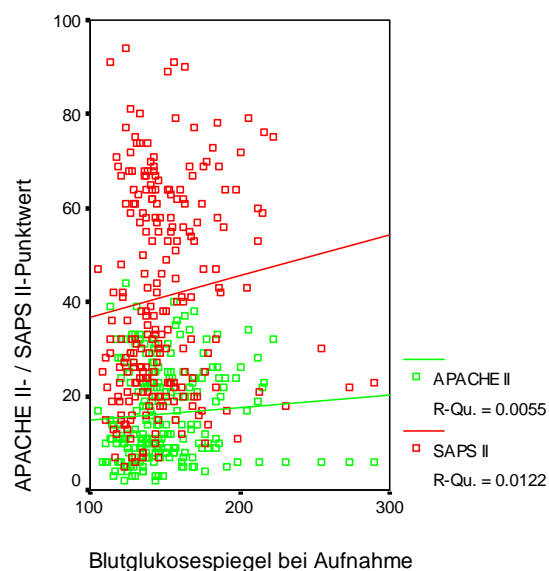


Abb. 3.10: Streudiagramm zum Zusammenhang zwischen Aufnahme-Blutglukosekonzentration und Erkrankungsschwere (alle Patienten). Nicht dargestellt ist das Streudiagramm für nichtdiabetische Patienten, hier betrug R-Quadrat 0,0106 für den APACHE II- sowie 0,0163 für den SAPS II-Score.

Tab 4.1: Vergleichende Übersicht der Ergebnisse einiger Studien zur intensivierten Insulintherapie bezüglich der Mortalität. Fettgedruckte Werte bei den Mortalitätsangaben bedeuten eine signifikante Veränderung.

Studie	vorliegende Arbeit	Van den Berghe 2001[103]	Van den Berghe 2006 [102]	Krinsley 2004 [50]
Vorwiegende Fachrichtung	gemischt chirurgisch	kardiochirurgisch	internistisch	interdisziplinär
Fallzahl	130	783	605	800
Kontrollgruppe				
Fallzahl	117	765	595	800
Therapiegruppe				
Diabetiker (Anzahl / %)	20 (15,4%)	103 (13%)	97 (16%)	131 (16,4%)
Therapiegruppe (Anzahl / %)	32 (27,4%)	101 (13%)	106 (17,8%)	145 (18,1%)
Blutglukosespiegel (mg/dL)	153±32	153±33	†	152±93
Kontrollgruppe (mg/dL)				
Blutglukosespiegel (mg/dL)	144±20	103±19	†	131±55
Therapiegruppe (mg/dL)				
Mortalität (Todesfälle / %)	40 (30,8%)	63 (8,0%)	162 (26,8%)	167 (20,9%)
Therapiegruppe (Todesfälle / %)	30 (25,6%)	35 (4,6%)	144 (24,2%)	118 (14,8%)

†: Daten in der Studie nur grafisch dargestellt; es kam jedoch zu einer signifikanten ($p < 0,001$) Senkung der mittleren Blutglukosekonzentration.

Verschiedene Studien erreichten bei wesentlich deutlicherer Senkung der mittleren Blutglukosekonzentration als sie in der vorliegenden Arbeit erzielt werden konnte signifikante Verbesserungen der Kurzzeitmortalität: In einer Studie von van den Berghe et al., welche ausschließlich mechanisch beatmete, vorrangig kardiochirurgische Patienten beinhaltete [103], konnte eine Reduktion der mittleren morgendlichen Blutglukosekonzentration von 153 ± 33 mg/dL in der Kontrollgruppe auf 103 ± 19 mg/dL in der

7 ANHANG

7.1 Tabelle zur Ermittlung des SAPS II-Punktwertes

Tab. A.1: Tabelle zur Ermittlung des SAPS II-Punktwertes

Parameter	Wert	Punkte
Art der Aufnahme	Elektiv chirurgisch	0
	Internistisch	6
	Notfallchirurgisch	8
Chronische Erkrankungen	Keine	0
	Metastasierendes Malignom	9
	Maligne hämatologische Erkrankung	10
	AIDS	17
GCS (Punkte)	< 6	26
	6-8	13
	9-10	7
	10-13	5
	14-15	0
Alter (Jahre)	< 40	0
	40-59	7
	60-69	12
	70-74	15
	75-79	16
	≥ 80	18
Systolischer Blutdruck (mmHg)	< 70	13
	70-99	5
	100-199	0
	≥ 200	2
Herzfrequenz (bpm)	< 40	11
	40-69	2
	70-119	0
	120-159	4
	≥ 160	7
Temperatur (° C)	< 39° C	0
	≥ 39° C	3
Mechanisch beatmeter Patient und PaO ₂ /FiO ₂ ... (mmHg)	< 100	11
	100-199	9
	≥ 200	6

Urinmenge (L/d)	< 0,5	11
	0,5-0,999	4
	> 1	0
Serumharnstoff (mg/dL)	< 28	0
	28-83	6
	≥ 84	10
Leukozyten (x 10 ³ /mm ³)	< 1	12
	1-19	0
	≥ 20	3
Serum-Kalium (mmol/L)	< 3	3
	3-4,9	0
	≥ 5	3
Serum-Natrium (mmol/L)	≥ 145	1
	125-144	0
	< 125	5
Serum-Bikarbonat (mmol/L)	< 15	6
	15-19	3
	≥ 20	0
Serum-Bilirubin (gesamt) (mg/dL)	< 4	0
	4-5,9	4
	≥ 6	9

Aus dem resultierenden Punktwert kann mit der folgenden Formel die Sterbewahrscheinlichkeit berechnet werden:

$$\text{Logit}^2 = -7,7631 + 0,0737 * (\text{SAPS II}) + 0,9971 * \ln((\text{SAPS II}) + 1)$$

$$\text{Sterbewahrscheinlichkeit} = \frac{e^{(\text{Logit})}}{1 + e^{(\text{Logit})}}$$

² Logit: Logarithmus eines Odds mit $p \geq 0 \leq 1$ durch Gegenwahrscheinlichkeit (1-p);

$$\text{Logit} = \ln\left(\frac{p}{1-p}\right)$$

7.2 Tabelle zur Ermittlung des APACHE II-Punktwertes

Tab A.2: Tabelle zur Ermittlung des APACHE II-Punktwertes

Parameter	Wert	Punkte	
Temperatur (°C)	≤ 29,9	4	
	30-31,9	3	
	32-33,9	2	
	34-35,9	1	
	36-38,4	0	
	38,5-38,9	1	
	39-40,9	3	
	≥ 41	4	
Arterieller Mitteldruck (mmHg)	≤ 49	4	
	50-69	2	
	70-109	0	
	110-129	2	
	130-159	3	
	≥ 160	4	
Herzfrequenz (bpm)	≤ 39	4	
	40-54	3	
	55-69	2	
	70-109	0	
	110-139	2	
	134-179	3	
	≥ 180	4	
Atemfrequenz (Atemzüge/min)	≤ 5	4	
	6-9	2	
	10-11	1	
	12-24	0	
	25-34	1	
	35-49	3	
	≥ 50	4	
FiO ₂	≥ 0,5 → (A-a)O ₂ (mmHg)	<200	0
		200-349	2
		450-499	3
		≥ 500	4
	< 0,5 → pO ₂ (mmHg)	< 55	4
		55-60	3
		61-69	1
		≥ 70	0

Arterieller pH-Wert	$\geq 7,7$	4
	7,6-7,69	3
	7,5-7,59	1
	7,33-7,49	0
	7,25-7,32	2
	7,15-7,24	3
	$< 7,15$	4

Serum-Natrium (mmol/L)	≥ 180	4
	160-179	3
	155-159	2
	150-154	1
	130-149	0
	120-129	2
	111-119	3
	≤ 110	4

Serum-Kalium (mmol/L)	≥ 7	4
	6-6,9	3
	5,5-5,9	1
	3,5-5,4	0
	3-3,4	1
	2,5-2,9	2
	$\leq 2,5$	4

Serum-Kreatinin (mg/dL)	mit ANV	$\leq 0,6$	4
		0,6-1,4	0
		1,5-1,9	4
		2-3,4	6
		$\geq 3,5$	8
	ohne ANV	$\leq 0,6$	2
		0,6-1,4	0
		1,5-1,9	2
		2-3,4	3
		$\geq 3,5$	4

Hämatokrit (%)	< 20	4
	20-29,9	2
	30-45,9	1
	46-49,9	0
	50-59,9	2
	≥ 60	4

Leukozyten (x 10 ³ /mm ³)	<1	4
	1-2,9	2
	3-14,9	0
	15-19,9	1
	20-39,9	2
	≥ 40	4
GCS	15	0
	14	1
	13	2
	12	3
	11	4
	10	5
	9	6
	8	7
	7	8
	6	9
	5	10
4	11	
3	12	
Alter (Jahre)	≤ 44	0
	45-54	2
	55-64	3
	65-74	5
	≥75	6
Chronische Organinsuffizienz [†] oder immunkompromittierter Patient und...	... keine Operation	5
	... Notfalloperation	5
	... elektive Operation	2

[†]: „chronische Organinsuffizienz“ ist im APACHE II-Score genau definiert. Genaue Informationen dazu sind dem Originalartikel [48] zu entnehmen.

Aus dem resultierenden Punktwert kann mit der folgenden Formel die Sterbewahrscheinlichkeit berechnet werden:

$$\text{Logit} = -3,517 + (\text{APACHE II}) * 0,146$$

$$\text{Sterbewahrscheinlichkeit} = \frac{e^{(\text{Logit})}}{1 + e^{(\text{Logit})}}$$

7.3 Das Leuven-Protokoll

Das sogenannte „Leuven-Protokoll“ ist das von Greet van den Berghe et al. in ihren Studien [102, 103] verwendete Protokoll und hat als Zielwert eine Blutglukosekonzentration von 80-110 mg/dL.

Tab. A.3: Das Leuven-Protokoll

Test	Ergebnis	Maßnahme
Blutglukosemessung bei Aufnahme auf ICU	BG >220 mg/dL	Start der Insulininfusion mit 2-4 IE/h
	BG 110-220 mg/dL	Start der Insulininfusion mit 1-2 IE/h
	BG < 110 mg/dL	Keine Insulininfusion, Messung alle 4 Stunden
Blutglukosemessung alle 1-2 Stunden bis BG im Zielbereich	BG > 140 mg/dL	Insulindosis erhöhen um 1-2 IE/h
	BG 110-140 mg/dL	Insulindosis erhöhen um 0,5-1 IE/h
	BG nähert sich Zielbereich	Insulindosis um 0,1-0,5 IE/h anpassen
Blutglukosemessung alle 4 Stunden	BG nähert sich Zielbereich	Insulindosis um 0,1-0,5 IE/h anpassen
	BG im Zielbereich	Insulindosis belassen
	BG stark fallend	Insulindosis halbieren, Kontrollabstände verkürzen
	BG 60-80 mg/dL	Insulindosis reduzieren, Kontrolle nach einer Stunde
	BG 40-60 mg/dL	Insulin stoppen
	BG < 40 mg/dL	Insulin stoppen, 10 g-weise i.v.-Applikation von Glukose