

Aus der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin
des Marienhospital Herne
- Universitätsklinik -
der Ruhr-Universität Bochum
Direktor: Prof. Dr. med. C. Puchstein

**Effekte einer intensivierten Insulintherapie auf Mortalität und
Morbidität operativer Intensivpatienten**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
einer
Hohen Medizinischen Fakultät
der Ruhr-Universität Bochum

vorgelegt von
Sebastian Kokemohr
aus Wilhelmshaven
2007

Dekan: Prof. Dr. med. G. Muhr

Referent: Prof. Dr. med. C. Puchstein

Koreferent:

Tag der mündlichen Prüfung:

**Gewidmet meiner Mutter,
ohne die vieles nicht möglich gewesen wäre**

INHALTSVERZEICHNIS

Kapitel		Seite
1	EINLEITUNG	1
1.1	Fragestellung	1
1.2	Insulin und physiologische Glukoregulation	2
1.2.1	Insulinsynthese und -sekretion	2
1.2.2	Insulinrezeptor, Signaltransduktion und Insulinwirkungen	3
1.2.3	Physiologische Glukoregulation	5
1.3	Pathophysiologie der Glukoregulation beim kritisch kranken Patienten	6
1.3.1	Allgemeines	6
1.3.2	Systemische Stressantwort und Hyperglykämie	7
1.3.2.1	ZNS-Modulation	7
1.3.2.2	Hormonelle Modulation der Glukoseproduktion	8
1.3.2.3	Der Einfluss von Zytokinen auf die Entstehung einer Hyperglykämie	10
1.3.3	Stressinduzierte Veränderungen des Glukosemetabolismus	11
1.3.3.1	Erhöhung der Glukoseproduktion	11
1.3.3.2	Glukoseaufnahme und Verstoffwechselung	12
1.3.3.3	Insulinresistenz	12
2	METHODEN	14
2.1	Patienten	14
2.1.1	Patientenauswahl und -gruppen	14
2.1.2	Einwilligung und Anonymisierung	15
2.1.3	Ein- und Ausschlusskriterien	15
2.2	Parametererfassung	15
2.2.1	Grunddaten	15

INHALTSVERZEICHNIS

2.2.2	Erweiterte Datenerhebung	17
2.2.2.1	Inzidenz von Infektionskrankheiten	17
2.2.2.2	Vorbekannter Diabetes	18
2.2.2.3	Grenzwertüberschreitungen	18
2.2.3	Weitere Parameter	19
2.2.4	Glukose- und Insulinmonitoring	19
2.3	Parameterauswertung, Signifikanz	20
2.4	Konventionelle und intensivierete Insulintherapie	21
2.5	Enterale und parenterale Ernährung	23
3	ERGEBNISSE	25
3.1	Vergleichbarkeit der Studiengruppen	25
3.2	Struktur der Studiengruppen	26
3.3	Mortalität	29
3.4	Insulinapplikation und Kontrolle der Blutglukosekonzentration	33
3.5	Morbidität	40
3.6	Die Blutglukosekonzentration als prädiktiver Wert	43
4	DISKUSSION	44
5	ZUSAMMENFASSUNG	57
6	LITERATURVERZEICHNIS	58
7	ANHANG	67
7.1	Tabelle zur Ermittlung des SAPS-II-Punktwertes	67
7.2	Tabelle zur Ermittlung des APACHE II-Punktwertes	69
7.3	Das Leuven-Protokoll	72
8	DANKSAGUNG	
9	CURRICULUM VITAE	

Verzeichnis der Abkürzungen

Abb.	Abbildung
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ANV	akutes Nierenversagen
APACHE II	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation Score
ATP	Adenosintriphosphat
BG	Blutglukose
BGA	Blutgasanalyse
BIPAP	Biphasic Positive Airway Pressure Ventilation
bpm	beats per minute
cAMP	Cyclo-Adenosinmonophosphat
CDC	Center of Disease Control
COX	Cyclooxygenase
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure Ventilation
CRH	Corticotropin releasing hormone
CRP	C-reaktives Protein
CVVH	Kontinuierliche veno-venöse Hämofiltration
CVVHD	Kontinuierliche veno-venöse Hämodialyse
d	Tage
dL	Deziliter
EK	Erythrozytenkonzentrat
et al.	et alii (und andere)
FFP	Fresh Frozen Plasma (gefrorenes Frischplasma)
FiO ₂	Sauerstoffanteil in der Inspirationsluft
GCS	Glasgow Coma Scale
GLUT	Glukosetransporter
ICU	Intensive Care Unit
IDDM	Insulin-dependent Diabetes Mellitus
IE	Internationale Einheiten
IFN- α	Interferon Alpha
IGF-I	Insulin-like growth factor I
IL	Interleukin
IP ₃	Inositol-1,4,5-triphosphat
IRS-1	Insulin receptor substrate 1
i.v.	intravenös
L	Liter

MAP	Mitogen activated protein
MBL	Mannose binding Lectin
mg	Milligramm
MIF	Makrophagen-Inhibitor-Faktor
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mmol	Millimol
NADPH	Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat + Wasserstoff
NF-κB	Nukleärer Faktor Kappa B
NICE-SUGAR	Normoglycaemia in intensive care evaluation and survival using glukose algorithm regulation (Studie)
NIDDM	Non-Insulin-dependent Diabetes Mellitus
NO	Stickstoffoxid
NRZ	Nationales Referenzzentrum
o.g.	oben genannte(n)
(P)aO ₂	arterieller Sauerstoffpartialdruck
(P)AO ₂	Alveolärer Sauerstoffpartialdruck
PI3K	Phosphatidylinosit-3-Kinase
PIP2	Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat
PLC	Phospholipase C
RKI	Robert-Koch-Institut
R-Qu.	R-Quadrat
SAPS II	New Simplified Acute Physiology Score
SFAR	Société Française d'Anesthésie et de Réanimation
SI	Systeme international d'unités
s.c.	subkutan
s.o.	siehe oben
s.u.	siehe unten
Tab.	Tabelle
TNF	Tumornekrosefaktor
THK	Thrombozytenhochkonzentrat
TK	Thrombozytenkonzentrat
u.a.	unter anderem
vs.	versus
z.B.	zum Beispiel
ZNS	zentrales Nervensystem

Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen

TABELLEN

Tabelle	Seite
Tab. 1.1 Hormonelle Regulation der Hyperglykämie beim kritisch Kranken	9
Tab. 2.1 Glasgow Coma Scale	16
Tab. 2.2 Konventionelles Schema für die subkutane Insulinapplikation	22
Tab. 2.3 Schema für die intensivierete Insulintherapie	22
Tab. 2.4 Schema für parenterale Ernährung	23
Tab. 3.1 Struktur der Vergleichsgruppen – Grunddaten	26
Tab. 3.2 Gesamtmortalität	29
Tab. 3.3 Mortalität nach Subgruppen	30
Tab. 3.4 Mortalität in Abhängigkeit der Erkrankungsschwere	32
Tab. 3.5 Insulinapplikation	33
Tab. 3.6 Kontrolle der Blutglukose	35
Tab. 3.7 Liegedauer	40
Tab. 3.8 Inzidenz häufiger Infektionserkrankungen	40
Tab. 3.9 Therapiebedürftigkeit	41
Tab. 3.10 Grenzwertüberschreitungen	42
Tab. 4.1 Vergleichende Übersicht der Ergebnisse einiger Studien zur intensivierten Insulintherapiebezüglich der Mortalität.	46
Tab. A.1 Tabelle zur Ermittlung des SAPS II-Punktwertes	67
Tab. A.2 Tabelle zur Ermittlung des APACHE II-Punktwertes	69
Tab. A.3 Das Leuven-Protokoll	72

ABBILDUNGEN

Abbildung	Seite	
Abb. 1.1	Wichtige Signaltransduktionswege des Insulins	3
Abb. 1.2	Vereinfachtes Schema der Hyperglykämieentstehung bei kritisch kranken Patienten	10
Abb. 3.1	Histogramm und Normalverteilungskurve der SAPS-II und APACHE-II- Scores (herkömmliche Therapie)	27
Abb. 3.2	Histogramm und Normalverteilungskurve der SAPS-II und APACHE-II- Scores (intensivierte Insulintherapie)	27
Abb. 3.3	Streudiagramm zum Zusammenhang zwischen SAPS II- und APACHE II-Punktwert je Patient.	28
Abb. 3.4	Überlebensanalyse der Vergleichsgruppen	29
Abb. 3.5	Verlauf der mittleren Tagesblutglukosekonzentrationen	35
Abb. 3.6	Streudiagramm zur Abhängigkeit der durchschnittlichen Insulindosis (in IE/d) von der Erkrankungsschwere (Patienten mit intensivierter Insulintherapie)	37
Abb. 3.7	Verhältnis zwischen durchschnittlicher Blutglukosekonzentration und der Insulindosis. (nur Patienten mit intensivierter Insulintherapie).	37
Abb. 3.8	Streudiagramm zur Abhängigkeit der durchschnittlichen Blutglukosekonzentration (in mg/dl) von der Erkrankungsschwere (Vergleichsgruppe)	39
Abb. 3.9	Streudiagramm zur Abhängigkeit der durchschnittlichen Blutglukosekonzentration (in mg/dl) von der Erkrankungsschwere (Therapiegruppe)	39
Abb. 3.10	Streudiagramm zum Zusammenhang zwischen Aufnahme- Blutglukosekonzentration und Erkrankungsschwere (alle Patienten).	43

1 EINLEITUNG

1.1 Fragestellung

Hyperglykämie und Insulinresistenz sind häufig bei Intensivpatienten auftretende Phänomene [76]. Diese treten auch bei kritisch erkrankten Patienten auf, bei denen vorher keine gestörter Glukosestoffwechsel bzw. ein Diabetes mellitus bekannt waren. Der Einfluss von normoglykämien Blutglukosekonzentrationen, welcher unter Anwendung einer intensivierten Insulintherapie bei Intensivpatienten erzielt werden kann, war bis vor kurzem unklar. Im Jahre 2001 wurde im New England Journal of Medicine eine Studie veröffentlicht, die sich mit dem Einfluss einer intensivierten Insulintherapie beschäftigte [103]. In dieser prospektiv randomisierten Studie wurden insgesamt 1.548 beatmete Intensivpatienten eingeschlossen. Die Patienten erhielten entweder eine konventionelle Insulintherapie mit einer Einstellung des Blutglukosewertes auf nicht mehr als 180-200 mg/dl (n=783) oder eine intensivierte Insulintherapie mit Zielwerten zwischen 80-110 mg/dl (n=765). Dabei konnte gezeigt werden, dass die intensivierte Insulintherapie zu einem Anstieg der Überlebensrate im Vergleich zur Kontrollgruppe führte. Dieser Effekt war nicht nur für die Intensivstation, sondern auch für den weiteren Krankenhausverlauf nachweisbar. Gleichzeitig verminderte die intensivierte Insulintherapie die Morbidität kritisch kranker Patienten.

Die vorliegende Arbeit analysiert die Effektivität der Einführung einer intensivierten Insulintherapie auf der operativen Intensivstation des Marienhospitals in Herne, wobei Maßnahmen, Gefahren und Schwierigkeiten aufgezeigt werden sollen sowie ein Vergleich von Morbidität und Mortalität retrospektiv analysierter Patientengruppen anhand diverser Parameter erfolgt.

1.2 Insulin und physiologische Glukoregulation

1.2.1 Insulinsynthese und -sekretion

Insulin ist ein Peptidhormon mit einer Länge von 51 Aminosäuren und wird in den β -Zellen der Langerhans-Inseln des Pankreas synthetisiert. Es entsteht an den Ribosomen am rauhen endoplasmatischen Retikulum zunächst das Präkursormolekül Präproinsulin, welches zunächst proteolytisch zu Proinsulin prozessiert wird. Das Proinsulin wird zum Golgi-Apparat transportiert und dort in Vesikeln eingeschlossen, danach wird es intravesikulär in Insulin und das verbleibende C-Peptid aufgespalten. Durch Verschmelzen der Vesikel mit der Zellmembran werden Insulin und C-Peptid exozytotisch sezerniert. Die basale Insulinsekretion verläuft pulsatorisch mit einer Periodizität von etwa 9 bis 14 Minuten [36]. Die Insulinsekretion wird hauptsächlich durch Glukose - direkt sowie durch Aktivierung anderer Stimulatoren der Insulinsekretion - stimuliert. Hohe extrazelluläre Glukosekonzentrationen bewirken eine Aufnahme von Glukose in die β -Zellen durch die Glukosetransporter GLUT1 und GLUT2; die Expression dieser Transporter wird durch chronische Hyperglykämie stimuliert [58, 113]. Die aufgenommene Glukose wird durch eine spezifische Glukokinase zu Glukose-6-Phosphat umgewandelt [63]. Der intrazelluläre Glukosestoffwechsel führt schließlich zu einer erhöhten intrazellulären ATP-Konzentration, wodurch kaliumabhängige ATP-Kanäle in der Membran der β -Zellen geschlossen werden, was eine Depolarisation der Zellmembran und einen nachfolgenden Kalziumeinstrom bewirkt. Die erhöhte intrazelluläre Kalziumkonzentration stimuliert die Verschmelzung der insulinhaltigen Vesikel mit der Zellmembran und damit die exozytotische Freisetzung von Insulin. Über diesen Regulationsmechanismus hinaus besitzen die β -Zellen Membranrezeptoren für verschiedene Peptide, Hormone und Neurotransmitter, welche die Insulinsekretion modulieren [98].

1.2.2 Insulinrezeptor, Signaltransduktion und Insulinwirkungen

Der Insulinrezeptor, ein heterotetrameres Protein, welches in fast allen menschlichen Zellen exprimiert wird, ist zusammengesetzt aus zwei extrazellulären α -Untereinheiten, welche jeweils durch kovalente Disulfidbrückenbindungen mit einer der beiden transmembranären β -Untereinheiten verbunden sind. Die β -Untereinheiten besitzen intrazellulär eine Tyrosinkinase, welche durch die Bindung von Insulin an den Rezeptor aktiviert wird [99]. Dies löst eine schnelle Autophosphorylierung des Rezeptors an spezifischen Tyrosinseitenketten aus, wobei die Signaltransduktion von der Bindung des Insulinmoleküls an den α -Untereinheiten bis zur Autophosphorylierung der β -Untereinheiten noch nicht vollständig verstanden ist [60]. Intrazelluläre Proteine binden daraufhin an den Rezeptor und werden an spezifischen Aminosäureresten phosphoryliert. Das Insulinsignal wird dann über diese Proteine durch die Bildung von Signalkomplexen an verschiedene intrazelluläre Signalkaskaden gekoppelt. Drei Hauptkaskaden propagieren das durch den Insulinrezeptor generierte Signal, der PI_3 -Kinase-Signalweg, der MAP-Kinase-Signalweg sowie der PLC/ IP_3 -Weg (siehe Abbildung 1.1).

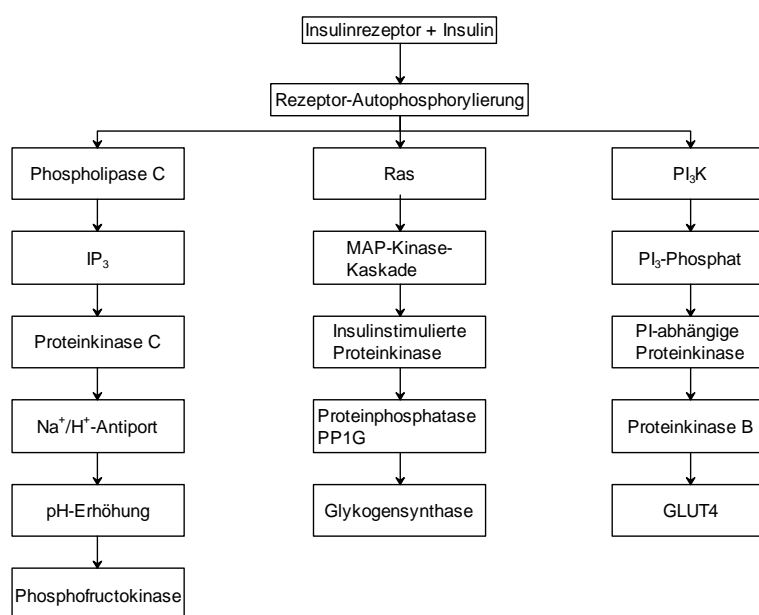


Abb. 1.1: Wichtige Signaltransduktionswege des Insulins. Erläuterungen siehe Text. (modifiziert nach [10])

Phospholipase C wird unter anderem durch insulinvermittelte Signale aktiviert. Die Aktivierung des Enzyms führt dazu, dass aus PIP_2 die Second Messenger IP_3 und Diacylglycerin freigesetzt werden. Zusammen aktivieren sie die Proteinkinase C. Ein Substrat der Proteinkinase C ist der transmembranäre Na^+/H^+ -Antiporter, welcher Wasserstoffionen aus der Zelle befördert und gleichzeitig Natrium in die Zelle hineinpumpt. Hierdurch wird der pH-Wert der Zelle leicht angehoben, was die Aktivierung des Proteins Phosphofruktokinase und damit einen erhöhten Glukoseverbrauch zur Folge hat. Ein weiterer Weg, der durch Insulin stimuliert wird ist die MAP-Kinase-Kaskade. Diese führt zur Aktivierung der insulinstimulierten Proteinkinase, welche die Proteinphosphatase PP1G phosphoryliert und damit aktiviert. Diese Proteinphosphatase dephosphoryliert und aktiviert in der Folge die Glykogensynthase. Glukose wird durch dieses Enzym dem Glykogenspeicher zugeführt. Der dritte Weg führt zur Aktivierung der PI3K, welche Phosphatidylinositol zu Phosphatidylinositol-3-Phosphat phosphoryliert. Dieses Phospholipid dient dann als Membrananker für die Proteinkinase B, welche durch die phosphatidylinositolabhängige Proteinkinase aktiviert wird. In Muskel- und Fettzellen wird hierdurch ein Verschmelzen von Transportvesikeln, welche den transmembranären Glukosetransporter GLUT4 enthalten, ausgelöst. Durch die Translokation von GLUT4 in die Zellmembran wird ein verstärkter Glukoseeinstrom in die Zellen ermöglicht [108]. Diese (und weitere) Wege senken die Blutglukoseskonzentration dementsprechend durch folgende Prinzipien: Inhibition der Glykogenolyse und Glukoneogenese, Erhöhung der zellulären Glukoseaufnahme, Erhöhung der Glykolyse im Muskel- und Fettgewebe und Stimulation der Glykogensynthese. Über diese Funktionen hinaus spielt Insulin eine Rolle im Fett- und Proteinstoffwechsel. Im Fettstoffwechsel löst Insulin eine erhöhte Aktivität der Lipoproteinlipase aus, ein im Endothel der Gefäßkapillaren von Muskel- und Fettgewebe lokalisiertes Enzym, welches aus zirkulierenden Lipoproteinen Triglyceride hydrolytisch abspaltet.

Insulin erhöht die Aktivität der Lipoproteinlipase im Fettgewebe und inhibiert gleichzeitig die Aktivität dieses Enzyms im Muskelgewebe [28]. In den Fettzellen stimuliert Insulin die Veresterung freier Fettsäuren zu Triglyceriden bei gleichzeitig gesteigerter Glykolyse, die als Metabolit unter anderem Glycerol-3-Phosphat liefert, welches in der Veresterung der freien Fettsäuren zu Triglyceriden genutzt wird [105]. Die Lipolyse in den Fettzellen wird durch insulinabhängige Inhibition der hormonsensitiven Lipase gehemmt [94].

1.2.3 Physiologische Glukoregulation

Im postprandialen Zustand bewirkt der Anstieg der Blutglukosekonzentration eine Insulinausschüttung aus dem Pankreas, welche sowohl direkt an den β -Zellen der Pankreasinseln wie auch indirekt über Glukorezeptoren im ventromedialen Hypothalamus vermittelt wird. Insulin verursacht eine Glukoseaufnahme in Muskel- und Fettgewebe mittels Translokation des Transportproteins GLUT-4 in die Plasmamembran dieser Zellen. Ein weiterer wesentlicher Anteil der Blutglukose wird durch die Leber aufgenommen, wobei die Aufnahme dort insulinunabhängig durch GLUT-2 vermittelt wird und im Wesentlichen von der portalvenösen Blutglukosekonzentration abhängt. Insulin bewirkt gleichzeitig jedoch eine Reduktion der hepatischen Glukoneogenese und Glykogenolyse, was zur Steigerung der Nettoaufnahme von Glukose in die Leber beiträgt [81]. Im Gehirn findet die Glukoseaufnahme hingegen insulinunabhängig mit nahezu konstanter Rate statt. Im nüchternen Zustand werden etwa 80% der Glukose insulinunabhängig in die Gewebe, überwiegend in das Gehirn, aufgenommen. Die Bereitstellung von Glukose erfolgt über die Glukoneogenese in Leber und Niere sowie über die Glykogenolyse in der Leber, wobei die Glykogenspeicher nach etwa 24 Stunden verbraucht sind. Die Glukoneogenese geht in den ersten Tagen des Fastens von glukoplastischen Aminosäuren aus, später erfolgt eine

Umstellung des Körpers auf die Verwertung von Ketonkörpern. Die Insulin-antagonistischen Hormone Glukagon, Kortisol, Katecholamine und das Wachstumshormon spielen lediglich zur Bereitstellung von Glukose während einer Hypoglykämie und in Stresssituationen eine Rolle [13].

1.3 Pathophysiologie der Glukoregulation beim kritisch kranken Patienten

1.3.1 Allgemeines

Die Tatsache, dass häufig eine Hyperglykämie auf ein akutes Trauma (Verletzung, Operation, Sepsis) folgt, ist bereits seit dem 19. Jahrhundert bekannt. Seitdem wurden Begriffe wie „Stressdiabetes“, „traumatischer Diabetes“ oder „Diabetes des Schwerverletzten“ geprägt [6]. Der evolutionäre pathophysiologische Sinn wurde gesehen in der osmotischen Kompensation einer intravasalen Hypovolämie einerseits, in der Deckung des Energiebedarfs glukoseabhängiger Systeme wie dem Gehirn, Phagozyten und anderen reparativen Systemen andererseits. Die Prävalenz einer stressbedingten Hyperglykämie ist dabei im Einzelfall aufgrund sehr breit gestreuter Studienergebnisse schwer abzuschätzen: Bei Patienten, bei denen bisher kein Diabetes diagnostiziert wurde und die sich aufgrund eines akuten Myokardinfarktes in Intensivbehandlung befanden wurde eine Stresshyperglykämie beobachtet bei zwischen 4% und 71% des Patientengutes [14]. Bei nichtdiabetischen Patienten, die auf einer Intensivstation hospitalisiert waren und eine Sepsis erlitten wird der Wert mit etwa 50% angegeben [30]. Einflussgrößen auf die Blutglukosekonzentration, die nicht das Trauma als pathophysiologische Grundlage haben, wohl aber die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer stressinduzierten Hyperglykämie beeinflussen, sind u.a. Leberzirrhose, Pankreatitis, Niereninsuffizienz, Adipositas, hohes Lebensalter und bestimmte Arzneimitteltherapien [72].

1.3.2 Systemische Stressantwort und Hyperglykämie

1.3.2.1 ZNS-Modulation

Die physiologische Antwort auf Stress beinhaltet eine aktivierende Modulation des ZNS mit nachfolgender Stimulation des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems sowie des Sympathikus und des Nebennierenmarks [16]. Auslöser hierfür sind eine Reihe von Faktoren, wie z.B. Hypoglykämie, eine Veränderung des intravasalen Flüssigkeitsvolumens, Azidose, Hypoxämie und Schmerz. Ebenso haben bestimmte Zytokine einen aktivierenden Einfluss. Maßgebliche zentralnervöse Systeme zur Kontrolle der Stressantwort sind das hypothalamisch ausgeschüttete CRH sowie noradrenalinerge Neurone des Hypothalamus und Hirnstammes. CRH bewirkt die Ausschüttung von ACTH aus dem Hypophysenvorderlappen, was wiederum zu einer erhöhten Ausschüttung von Kortisol aus der Nebennierenrinde führt. Um einen exzessiven Kortisolanstieg zu vermeiden hat Kortisol selbst wiederum einen hemmenden Effekt auf die Freisetzung von CRH im Sinne eines negativen Feedback-Mechanismus. Einen großen Einfluss auf dieses System nehmen immunmodulatorische Effektoren wie der Tumornekrosefaktor (TNF), Interleukin-1 (IL-1) und IL-6, für welche eine stark stimulierende, synergistische Wirkung auf die CRH-Ausschüttung nachgewiesen werden konnte. Andere Zytokine wiederum üben einen hemmenden Einfluss auf die Hypophysen-Hypothalamus-Nebennieren-Achse aus. Bei kritisch kranken Patienten unterbleibt trotz Aktivierung des Hypophysenvorderlappens und einer zunächst dementsprechenden Ausschüttung von Hypophysenvorderlappenhormonen eine Aktivierung der Zielorgane [13, 114]. Die über das sympathische Nervensystem gesteigerte Freisetzung von Katecholaminen aus dem Nebennierenmark bewirkt einen Anstieg der Blutglukosekonzentration durch gesteigerte Glykogenolyse und supprimierte Insulinsekretion. Im weiteren Verlauf einer intensivpflichtigen Erkrankung kommt es zu einer reduzierten hypothalamischen Reduktion

des Hypophysenvorderlappens, was zu einer Minderaktivierung metabolischer Zielorgane führt. Es kommt zu einer reduzierten ACTH-Produktion bei jedoch weiterhin erhöhter Plasma-Kortisolkonzentration [3]. Die Kortisolkonzentrationen reichen jedoch bei vielen kritisch kranken Patienten nicht aus, weswegen auf vielen Intensivstationen eine Substitutionstherapie mit Hydrokortison obligater Bestandteil der Therapie ist; die Effektivität dieser Substitutionstherapie wird allerdings bereits seit geraumer Zeit kontrovers diskutiert [106]. Der Zustand des relativen Kortisolmangels wird als relative Nebennierenrindeninsuffizienz bezeichnet [77].

1.3.2.2 Hormonelle Modulation der Glukoseproduktion

Der relative Anteil der Hormonwirkungen auf die Entstehung einer Stress-Hyperglykämie ist abhängig vom Ausmaß von Trauma und Verletzung [72]. In der Frühphase (bis etwa 3 Stunden nach dem auslösenden Trauma) ist für die Entstehung einer Hyperglykämie vor allem eine durch Katecholamine gesteigerte hepatische Glykogenolyse verantwortlich; in Studien zeigte sich eine direkte Korrelation zwischen Plasmaadrenalin- und Blutglukosekonzentration [32]. Währenddessen bleibt der Glukagonspiegel zunächst normal; der initiale Anstieg der Blutglukosekonzentration ist vom Ausmaß der Glukagonsekretion unabhängig [31]. Die Insulinproduktion in der Frühphase sinkt leicht durch die Aktivierung pankreatischer α -Rezeptoren und hat nur wenig Einfluss auf das Ausmaß der Hyperglykämie [2]. Im weiteren Verlauf wird die Hyperglykämie vor allem durch eine verstärkte hepatische Glukoneogenese aufrechterhalten. Stärkstes Stimulanz der hepatischen Glukoneogenese ist Glukagon, während Katecholamine und andere Mediatoren eine geringere Rolle spielen. Patienten im Postaggressionsstoffwechsel haben sowohl signifikant erhöhte Plasmaglukagon- wie auch (in einem geringeren Ausmaß) Plasmainsulinkonzentrationen [92]. Die Fähigkeit von Glukagon, die

1.3.2.3 Der Einfluss von Zytokinen auf die Entstehung einer Hyperglykämie

Zytokine beeinflussen im Stressmetabolismus den Glukosestoffwechsel sowohl direkt wie auch indirekt durch die Stimulation der Sekretion glukoregulatorischer Hormone [67]. TNF- α bewirkt eine Hyperglykämie durch Induktion einer hepatischen und peripheren Insulinresistenz und Erhöhung der hepatischen Glukoseproduktion sowie eine verstärkte Ausschüttung von Stresshormonen [54]. In Abhängigkeit von Ihrer Plasmakonzentration inhibieren andere Zytokine die Insulinsekretion, IFN- α wiederum führt zu einer Hyperglykämie durch die Erhöhung der Ausschüttung von Glukagon, Kortisol und Wachstumshormon [49]. Ebenso nehmen Zytokine Einfluss auf das ZNS und beeinflussen den Glukosemetabolismus durch eine sympathisch stimulierte Erhöhung der Ausschüttung von Glukagon und Kortikosteroiden [55, 82]. Interleukine, MIF und TNF- α bewirken zudem einen verstärkten Verlust von Proteinen und regulieren die hepatische Synthese von Akute-Phase-Proteinen [78]. In Abbildung 1.2 ist ein stark vereinfachtes Schema der Entstehung der

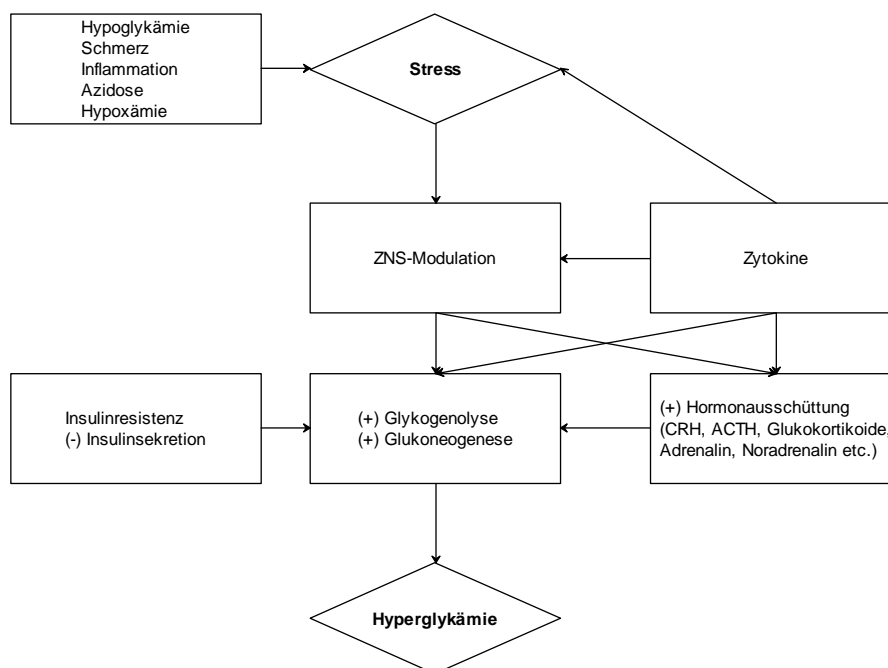


Abb. 1.2: Vereinfachtes Schema der Hyperglykämieentstehung bei kritisch kranken Patienten.

Hyperglykämie bei kritisch kranken Patienten abgebildet, welches die Effekte, die in den vorigen Abschnitten beschrieben werden darstellt.

1.3.3 Stressinduzierte Veränderungen des Glukosemetabolismus

1.3.3.1 Erhöhung der Glukoseproduktion

Eine Erhöhung der Glukoseproduktion wird bei fast allen Formen akuter Erkrankung beobachtet. Hauptsubstrate der Leber für die Glukoneogenese im Stressmetabolismus sind Laktat und Alanin (die renale Glukoneogenese verwendet hauptsächlich Glutamin [95]); der Verbrauch der Leber dieser Substrate steigt im Stressmetabolismus um das zwei- bis dreifache [109]. Laktat wird in dieser Stoffwechsellage hauptsächlich von der Lunge, dem Gastrointestinaltrakt sowie neutrophilen Granulozyten und Makrophagen erzeugt [46]. Die erhöhte Bildung von freien Sauerstoffradikalen bei kritisch kranken Patienten bewirkt eine erhöhte Utilisation von Glukose in der Glykolyse sowie im Pentosephosphatweg [38]. Das in der Glykolyse entstehende Laktat wird größtenteils im Cori-Zyklus in der Leber recycelt [71]. Stress löst auch eine erhöhte Freisetzung von Alanin aus der Skelettmuskulatur aus, welches im Glukose-Alanin-Zyklus metabolisiert wird [71]. Etwa 30% der Alaninreserven entstammen der Skelettmuskulatur, der weitaus größere Teil entstammt der de-novo-Synthese. Das Kohlenstoffgerüst dieses neu synthetisierten Alanins stammt aus Pyruvat, welches wiederum aus dem Abbau von Glukose gewonnen wird [110]. Die Ausschüttung von Glutamin aus der Skelettmuskulatur bei kritisch kranken Patienten ist stark erhöht. In stärkerem Maße steigt jedoch der Glutamin-Bedarf bei diesen Patienten an [66]. Eine Zufuhr von Substraten der Glukoneogenese (z.B. Laktat, Glycerol) löst bei kritisch kranken Patienten eine massiv gesteigerte hepatische Glukoneogenese aus, wobei die Freisetzungsraten neu synthetisierter Glukose gleich bleibt, was darauf hinweist, dass die Autoregulation der Präkursormoleküle der

hepatischen Glukoneogenese trotz der erhöhten Glukoneogenese bei kritisch kranken Patienten intakt bleibt [97].

1.3.3.2 Glukoseaufnahme und Verstoffwechslung

Der Stressmetabolismus hat u.a. eine erhöhte Glukoseaufnahme in allen Organen und Geweben des Körpers zur Folge. Dies resultiert aus einer zytokininduzierten Steigerung der nicht-insulinabhängigen Glukoseaufnahme und ist am ausgeprägtesten in denjenigen Organen, die direkt durch die akute Erkrankung betroffen sind, während die insulinabhängige Glukoseaufnahme in der Skelettmuskulatur sinkt. [53, 70, 71]. Diese Erhöhung der Glukoseaufnahme ist eine Folge der erhöhten Synthese und Translokation in die Plasmamembran des GLUT-1-Transporters [9, 69]. Nach dem Transport in die Zellen wird Glukose phosphoryliert und der Glykolyse oder Glykogensynthese zugeführt, wobei im Stressmetabolismus die Glykolyse stimuliert wird, was in der Folge die Laktat- und Pyruvatproduktion in Rahmen der aeroben Glykolyse erhöht. Die nichtoxidative Glukoseverwertung durch die Glykogensynthese ist ein wichtiger Bestandteil der Glukoregulation. Dieser Stoffwechselweg ist bei kritisch kranken Patienten im Skelettmuskel gestört und ist ein mitauslösender Faktor bei der Entstehung der Insulinresistenz [91].

1.3.3.4 Insulinresistenz

Im Stressmetabolismus entsteht eine Insulinresistenz, deren Ausmaß direkt proportional zum Ausmaß der Stressantwort ist [72]. Unter der Insulinresistenz wird im Allgemeinen ein Zustand verstanden, in welchem Insulin nur eine subnormale Antwort des Glukosemetabolismus auslöst [75]. Die periphere Insulinresistenz ist vor allem eine Folge der gestörten insulinabhängigen Glukoseaufnahme im Skelettmuskel. Auslöser sind Zytokine (TNF, IL-1, IL-6 und weitere) und gegenregulatorische Hormone,

welche die insulinabhängige Glukoseaufnahme in der Skelettmuskulatur durch Veränderungen der insulinvermittelten Signaltransduktion und der verminderten Translokation des GLUT-4-Transporters in die Zellmembran hemmen [52]. TNF- α inhibiert zudem die insulinvermittelte Aktivierung der PI3K und MAP-Kinase sowie die Glukoseaufnahme in Skelettmuskelzellen [25]. Auch Katecholamine spielen eine wichtige Rolle bei der Entstehung der Insulinresistenz; die Mechanismen sind noch nicht vollständig aufgeklärt. In Adipozyten jedoch konnte gezeigt werden, dass Katecholamine die insulinvermittelte Glukoseaufnahme durch Störung der Autophosphorylierung der Tyrosin-Domänen des Insulinrezeptors vermindern [52]. Tierexperimentelle Studien legen zudem eine gestörte Funktion des IRS-1 nahe [79]. Des Weiteren spielt die gestörte nichtoxidative Glukoseverwertung eine wichtige Rolle bei der Entstehung der Insulinresistenz (s.o.). Unter der zentralen Insulinresistenz versteht man eine Störung der Steuerung der hepatischen Glukoneogenese bei physiologischen Insulinkonzentrationen [112]. Diese Resistenz kann durch eine ausreichend hohe exogene Zufuhr von Insulin durchbrochen werden. Insulin unterbindet hierbei die Freisetzung von Glukose aus der Leber durch Erhöhung der Transkription des Glukokinase-Gens [40].

Die Auswirkungen der Hyperglykämie beim kritisch kranken Patienten werden im Diskussionsteil der Arbeit dargestellt.

2 METHODEN

2.1 Patienten

2.1.1 Patientenauswahl und -gruppen

Es wurden Daten von n=247 Patienten retrospektiv erhoben, die in eine Therapie- (n=117) und eine Kontrollgruppe (n=130) unterteilt worden sind. Patienten der Kontrollgruppe erhielten Insulin subkutan nach einem festen Schema (siehe Tab 2.2), um den Blutglukosewert in einem Bereich von weniger als 150 mg/dL zu halten. Patienten der Therapiegruppe erhielten eine intravenöse intensivierete Insulintherapie nach dem in Tab 2.3 aufgeführten Schema, um einen Blutglukose-Zielwert von 90-120 mg/dL zu erreichen. Aufgrund der zu Beginn dieser Studie (im Jahr 2005) herrschenden Studienlage, welche eine deutliche Verbesserung in der Therapiegruppe hinsichtlich Mortalität und Morbidität erwarten ließ (siehe u.a. [50, 103]) sowie aufgrund klinikorganisatorischer Überlegungen wurde keine randomisierte Studie durchgeführt, vielmehr wurden Daten von Patienten aus dem Jahr 2003 (Kontrollgruppe vor Einführung der intensivierten Insulintherapie) mit Daten aus den Jahren 2005/06 (Therapiegruppe nach Einführung der intensivierten Insulintherapie) verglichen. Die daraus entstehende Problematik bezüglich der statistischen Vergleichbarkeit der Studiengruppen wird in den Kapiteln 2.3 und 3.1 behandelt. Alle in die Studie aufgenommenen Patienten unterzogen sich vor der Aufnahme auf die Intensivstation einem operativen Eingriff. Das Spektrum der durchgeführten Interventionen umfasste Operationen aus dem viszeral-, unfall-, thorax-, gefäßchirurgischen, urologischen sowie dem gynäkologisch-senologischen Stoffgebiet.

2.1.2 Einwilligung und Anonymisierung

Die intensivierete Insulintherapie ist seit Beginn des Jahres 2005 fester Bestandteil des allgemeinen Therapiekonzeptes auf der operativen Intensivstation des Marienhospitals Herne. Der erwartete Nutzen der Therapie erschließt sich aus der internationalen Studienlage zu diesem Zeitpunkt (u.a. [41, 43, 47, 57, 68, 93, 103, 104]) Laut Genehmigung der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Ruhr-Universität Bochum war eine explizite Einwilligung der Patienten daher nicht notwendig.

Alle patientenbezogenen Daten wurden anonymisiert erhoben; eine namentliche Zuordnung kompletter Datensätze oder von Einzeldaten ist nicht möglich.

2.1.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Grundsätzlich wurden alle operierten Intensivpatienten eingeschlossen, die im Studienzeitraum auf der operativen Intensivstation aufgenommen wurden. Patienten mit einer Liegedauer von weniger als drei Tagen und/oder bei kontinuierlicher Normoglykämie (ohne Insulintherapie) wurden aus der Studie ausgeschlossen.

2.2 Parametererfassung

2.2.1 Grunddaten

Als Grunddaten wurden von jedem Patienten erhoben:

- Geschlecht und Alter (in Jahren zum Zeitpunkt der Aufnahme)
- Liegedauer in Tagen auf der Intensivstation
- Überleben (Entlassung aus dem Krankenhaus, Tod auf Intensivstation, Tod nach Verlegung)
- Diagnose, welche die Operationsindikation darstellt
- Durchgeführte operative Intervention

Punktwert zur Berechnung von SAPS II- und APACHE II-Score verwendet [48, 56]; die resultierenden Werte dieser Patienten sind daher systematisch falsch erhöht.

2.2.2 Erweiterte Datenerhebung

Über die in 2.2.1.1 genannten Grunddaten hinaus wurden von jedem Patienten weitere Parameter erhoben:

2.2.2.1 Inzidenz von Infektionserkrankungen

Infektionserkrankungen stellen ein großes Problem bei operativen Intensivpatienten dar. Von allen Patienten wurde erhoben, ob während des Aufenthaltes auf der Intensivstation zu folgenden Infektionserkrankungen kam:

- Pneumonie
- Sepsis
- Peritonitis
- Harnwegsinfekt

Maßgeblich für die Diagnosestellung der o.g. Infektionserkrankungen waren dabei die Definitionen des CDC [87].

Im Falle des Auftretens einer oder mehrerer der Infektionserkrankungen wurde versucht, einen Erregernachweis zu führen. Das mikrobiologische Untersuchungsmaterial war hierbei die broncho-alveoläre Lavage oder via Endotrachealtubus gewonnenes Trachealsekret für die Pneumonie, aerobe und anaerobe Blutkulturen für die Sepsis, Peritonealabstriche für die Peritonitis und eine Urinkultur aus Katheter- oder Mittelstrahlurin für den Harnwegsinfekt. In Fällen, in denen ein Erregernachweis nicht gelang

wurde die Infektion als durch unbekanntem Erreger ausgelöste Infektion in die Studiendatenbank aufgenommen.

2.2.2.2 Vorbekannter Diabetes

Da sich die vorliegende Studie mit dem postoperativen Glukosemetabolismus befasst ist eine Diabeteserkrankung des Patienten eine wesentliche Einflussgröße. Es wurde in der Studiendatenbank erfasst, ob ein Diabetes zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation bereits bekannt war. Eine diabetische Erkrankung wurde unabhängig vom Erkrankungstyp (Typ-I oder Typ-II-Diabetes bzw. sonstige Diabetestypen) und der bisher notwendigen Therapie (IDDM oder NIDDM) erfasst.

2.2.2.3 Grenzwertüberschreitungen

Es wurde bei allen Patienten täglich Kreatinin und Harnstoff im Serum bestimmt. Überschritt der Kreatininwert die Schwelle von 2,5 mg/dl und/oder der Harnstoffwert die Schwelle von 54 mg/dl, so wurde dies in der Studiendatenbank erfasst.

Des Weiteren wurde bei allen Patienten mindestens 3stündlich (bei Patienten zu Beginn einer intensivierten Insulintherapie oder bei Patienten mit Hypoglykämien stündlich) der Blutzuckerwert aus Kapillarblut oder arteriellem Blut bestimmt. Das Auftreten einer milden oder schweren Hypoglykämie (milde Hypoglykämie: definiert als Blutglukosekonzentration kleiner als 65 mg/dL oder eindeutige klinische Symptome einer Hypoglykämie bei einem Wert zwischen 65-74 mg/dL, schwere Hypoglykämie: Blutglukosekonzentration \leq 40 mg/dL) wurde ebenfalls in der Datenbank erfasst.

2.2.3 weitere Parameter

Von jedem Patienten wurden des Weiteren während des Aufenthaltes auf der Intensivstation die folgenden Daten erfasst:

- Dauer einer eventuellen Antibiotikabehandlung (alle Applikationsformen) in Tagen
- Dauer einer eventuellen intravenösen Medikation mit Katecholaminen (Epinephrin, Norepinephrin, Dopamin, Dobutamin) in Tagen
- Anzahl der Tage, an denen ein Nierenersatzverfahren (CVVH oder CVVHD) zur Anwendung kam
- Gesamte Beatmungsdauer in Stunden (alle invasiven Beatmungsformen sowie Maskenbeatmung mit BIPAP oder CPAP)
- Anzahl Tage, an denen eine parenterale Ernährung zugeführt wurde. Als parenteral ernährt galten hierbei Patienten, die mindestens eine Infusionslösung mit 10%igem Aminosäureanteil und eine Infusionslösung mit 20%igem Glukoseanteil erhielten.
- Anzahl Tage, an denen eine künstliche enterale Ernährung über eine Magen- oder Duodenalsonde verabreicht wurde. Als künstlich enteral ernährt galten hierbei nur Patienten die vollwertige enterale Ernährung erhielten; eine Applikation von Wasser oder Tee allein wurde nicht als enterale Ernährung gewertet.
- Anzahl der verbrauchten Blutprodukte (EK, TK, FFP) in Stück. THK wurden dabei in die entsprechende TK-Äquivalenzdosis umgerechnet.

2.2.4 Glukose- und Insulinmonitoring

Bei allen Patienten wurde die Blutglukosekonzentration nach Aufnahme, danach mindestens 3stündlich entweder aus kapillärem Blut mittels eines photometrisch arbeitenden Blutzuckermessgerätes (Typ BayerTM Ascensia

Elite[®]) oder aber aus arteriellem Blut mittels eines BGA-Gerätes (Typ Radiometer[™] ABL 715[®]) bestimmt. Erfasst wurden jeweils die um 8 Uhr, 16 Uhr und 24 Uhr gemessenen Werte sowie der Tagesspitzenwert und der Tagestiefstwert. Aus den Tageswerten wurde ein Tagesmittelwert, aus allen Tagesmittelwerten eines Patienten ein patientenbezogener Gesamtmittelwert berechnet. Alle Blutglukosewerte sind – entsprechend der Ausgabe der auf der Intensivstation verwendeten Messgeräte - in mg/dL angegeben. Zur Umrechnung in die SI-Einheit mmol/L sind die hier angegebenen Werte mit 0,0555 zu multiplizieren. Des weiteren wurde von allen Patienten die absolute Menge des intravenös applizierten Insulins (IE/Tag) erfasst und ein patientenspezifischer Gesamt-Mittelwert (Gesamtinsulindosis in IE/Aufenthaltsdauer) sowie ein patientenspezifischer Mittelwert nur für die Tage, an denen tatsächlich Insulin gegeben wurde berechnet (Gesamtdosis in IE/Applikationstage). Subkutan injiziertes Insulin wurde nicht erfasst und ging nicht in die Berechnungen ein.

2.3 Parameterauswertung, Signifikanz

Die Erfassung der Daten sowie die Berechnung der mittleren Blutglukosekonzentration sowie der mittleren Dosen erfolgte mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft[™] Excel[™] 2002. (Microsoft[™] Corp. Redmond, USA). Die Auswertung der Daten erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS für Windows, Version 11.5 (SPSS Inc.[™]).

Da die Vergleichs- und Therapiegruppe nicht randomisiert wurden (siehe Kap. 2.1) musste zunächst die statistische Vergleichbarkeit der Gruppen überprüft werden. Dies geschah mittels des Levène-Tests für die Parameter Alter und Erkrankungsschwere (SAPS II und APACHE II-Scores [48, 56]); für das Geschlecht sowie das bekannte Vorliegen einer diabetischen Vorerkrankung mittels des Chi-Quadrat-Tests. Die Ergebnisse des Vergleichs der Gruppenzusammensetzung finden sich in Abschnitt 3.1.

Unterschiede zwischen den Therapiegruppen wurden als signifikant betrachtet, wenn der Wahrscheinlichkeitswert $p \leq 0,05$ betrug.

2.4 Konventionelle und intensivierete Insulintherapie

Patienten des Jahrgangs 2003 (Kontrollgruppe) erhielten Insulin nach einem festen Schema subkutan verabreicht, um die Blutglukosekonzentration unter 150 mg/dL zu halten; eine intravenöse Insulingabe wurde gemäß diesem Schema erst bei subkutaner Insulingabe therapierefraktärer Hyperglykämie vorgenommen. Dieses Schema ist Tabelle 2.2 zu entnehmen und entspricht der Verfahrensweisung zur Insulingabe auf der operativen Intensivstation zu diesem Zeitpunkt [84]. Patienten, welche ab dem 1. Januar 2005 auf der operativen Intensivstation aufgenommen wurden (Patienten der Therapiegruppe), erhielten eine intensivierete Insulintherapie nach einem modifizierten Leuven-Protokoll [103] (das Leuven-Protokoll ist im Anhang aufgeführt), um den Zielwert von 80-110 mg/dl Blutglukose zu erreichen. Nachdem in den ersten Wochen der klinischen Erprobung mit klinisch auffällig vielen Hypoglykämien und einem generalisierten Krampfanfall, ausgelöst durch eine Hypoglykämie, schwerwiegende Nebenwirkungen auftraten wurde das Protokoll ab dem 1.3.2005 modifiziert und der Zielbereich für die Blutglukosekonzentration auf 90-120 mg/dl festgesetzt. Das verwendete Protokoll ist Tabelle 2.3 zu entnehmen und wurde auf der operativen Intensivstation des Marienhospitals Herne durch den Status einer Verfahrensweisung fest etabliert [85]. Patientendaten wurden ab dem Wirksamwerden des aktualisierten Protokolls am 1.3.2005 erfasst und ausgewertet. Insulin wurde mittels Spritzenpumpen (BraunTM PerfusorTM FM) über peripher- oder zentralvenöse Zugänge verabreicht. Die Spritzen enthielten 100 IE Human-Altinsulin in 50 ml 5%iger Glukoselösung entsprechend der Verfahrensweisung.

Ab dem 4. Tag wird zusätzlich eine Vitaminzufuhr gestartet; bei der Möglichkeit einer enteralen Gabe mit 1 Tablette Multibionta[®] forte pro Tag, bei totaler parenteraler Ernährung mit 1 Ampulle Multibionta[®] / Tag. Wurde die totale parenterale Ernährung 8 Tage oder mehr aufrecht erhalten wurde 1 Ampulle Soluvit[®] / Tag, 2 Ampullen Intralipid[®] Adult / Woche (sowie Vitamin K nach Bedarf) zur Deckung des Vitaminbedarfes eingesetzt. Zur Deckung des Fettbedarfes kamen Clinoleic[®] 20%, bei septischen Patienten Lipofundin[®] MCT 10% oder 20% zum Einsatz.

Zur enteralen Sondenernährung kamen verschiedene Nährlösungen in Betracht. Wesentlicher Unterschied ist das unterschiedliche Verhältnis von Eiweiß zu Fett zu Kohlenhydraten. Die Auswahl der jeweils geeignetsten Nährlösung erfolgte patientenbezogen; die anzustrebende Menge richtete sich nach dem Körpergewicht (Start der Sondennahrung mit 25 ml/h, bei komplikationslosem Verlauf Steigerung um 25 ml/h täglich bis zum Erreichen der berechneten Zielmenge), die Auswahl der Nährlösung richtete sich nach Bedarf an den jeweils enthaltenen Substraten sowie der Erkrankungsschwere des Patienten. Spezielle Anweisungen für die Ernährung existieren für diabetische, leberinsuffiziente, respiratorisch insuffiziente, niereninsuffiziente und myokardinsuffiziente Patienten und sind ebenfalls der Verfahrensweisung [86] zu entnehmen.

3 ERGEBNISSE

3.1 Vergleichbarkeit der Studiengruppen

Aufgrund der Tatsache, dass die vorliegende Studie nicht parallelisiert und randomisiert durchgeführt werden konnte ergab sich die Notwendigkeit, die Struktur der Gruppen zu vergleichen, um die Vergleichbarkeit nachzuweisen. Es gilt bei der statistischen Analyse der Vergleichsgrößen daher die Hypothese, dass ein signifikanter Unterschied in den jeweiligen Parametern zwischen den zu untersuchenden Gruppen besteht und daher die Ergebnisse durch diese Ungleichheit beeinflusst werden. Diese Hypothese konnte verworfen – und die Gruppen demzufolge als hinreichend gleich strukturiert und somit in statistischen Analysen als vergleichbar betrachtet – werden, wenn der Signifikanzwert (p-Wert) zwischen den zu vergleichenden Parametern $>0,05$ betrug.

Die Analyse der erhobenen Daten ergab, dass die Studiengruppen in punkto Altersstruktur, Geschlechterverteilung, dem Einsatz einer maschinellen Beatmung und Erkrankungsschwere nach SAPS II-Punktwert vergleichbar sind ($p>0,05$). Statistisch signifikante Unterschiede bestehen jedoch bei der Anzahl der bekannt diabetisch vorerkrankten Patienten ($p=0,028$), der Erkrankungsschwere nach APACHE II-Punktwert ($p=0,017$) und der initialen Blutglukosekonzentration bei Aufnahme der Patienten auf die operative Intensivstation ($p=0,024$). Eine Gegenüberstellung dieser Parameter findet sich in Tab. 3.1. Im Diskussionsteil dieser Arbeit sind weitere Parameter, welche bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen sind und welche nicht erfasst werden konnten aufgeführt.

Tabelle 3.5 sind die Daten zur i.v.-Insulinapplikation in den Untersuchungsgruppen zu entnehmen. In der Vergleichsgruppe erhielten 16 Patienten während des Aufenthaltes auf der Intensivstation intravenöses Insulin, bei 5 (31,25%) dieser Patienten war ein vorbestehender Diabetes bekannt. Der mittlere APACHE II-Punktwert bei diesen Patienten betrug $23 \pm 7,916$, der mittlere SAPS II-Punktwert betrug $58,5 \pm 15,625$ Punkte. Beide Werte lagen damit signifikant ($p < 0,001$) höher als bei den Patienten der Vergleichsgruppe, die kein intravenöses Insulin erhielten. Grundsätzlich kam in dieser Gruppe kein Protokoll zur standardisierten Steuerung einer intravenösen Insulinapplikation zum Einsatz; bei allen 16 Patienten, welche dennoch intravenös Insulin erhielten, handelte es sich um individualtherapeutische Entscheidungen aufgrund schwer zu beherrschender hyperglykämischer Stoffwechsellage. (Mittlerer Blutglukosewert der Patienten mit Insulinapplikation: $183,44 \pm 24,999$ mg/dL vs. $148,73 \pm 30,454$ mg/dL bei Patienten in der Vergleichsgruppe ohne Insulinapplikation, $p < 0,001$). In der Therapiegruppe erhielten alle Patienten intravenöses Insulin nach dem im Methodik-Teil dieser Arbeit aufgeführten Schema. Die durchschnittliche Applikationsdauer betrug $9,63 \pm 9,749$ Tage ($49,057 \pm 28,618$ % der Liegedauer auf Intensivstation) (nur Patienten, die Insulin erhielten) bzw. $1,18 \pm 4,597$ Tage ($6,03 \pm 18,894$ % der Liegedauer auf Intensivstation) (alle Patienten) in der Vergleichsgruppe, $8,08 \pm 9,053$ Tage ($69,591 \pm 26,486$ % der Intensivaufenthaltsdauer) in der Therapiegruppe. Die durchschnittliche Insulindosis der Patienten der Vergleichsgruppe, welche intravenöses Insulin erhielten, betrug $51,31 \pm 20,636$ IE/d, in der Therapiegruppe $26,02 \pm 15,093$ IE/d ($p < 0,001$).

Tabelle 3.6 sind die Mittelwerte der Blutglukosekonzentration insgesamt, Abb. 3.5 der Tages-Mittelwertverlauf der Blutglukosekonzentration in den ersten 14 Liegetagen auf der Intensivstation zu entnehmen. Es konnte eine signifikante Reduktion der mittleren Blutglukosekonzentration sowie deren Schwankungsbreite in der Therapiegruppe ($153,00 \pm 31,877$ mg/dL in der Vergleichsgruppe vs. $143,94 \pm 20,468$ mg/dL in der Therapiegruppe; $p < 0,01$) erzielt werden, wobei der Zielwert von 90-120 mg/dL verpasst wurde. Bei Aufnahme lag mit $179,20 \pm 53,397$ vs. $196,23 \pm 64,405$ die Blutglukosekonzentration in der Therapiegruppe signifikant ($p = 0,024$) höher als in der Vergleichsgruppe, obwohl zwischenzeitlich keine Veränderungen in der perioperativen Infusionstherapie stattgefunden haben. Vergleicht man allerdings nur Diabetiker mit Nichtdiabetikern in den beiden Gruppen, so ergibt sich für die Nichtdiabetiker ein mittlerer Blutglukosewert von $177,16 \pm 53,201$ mg/dL in der Vergleichsgruppe vs. $183,60 \pm 52,752$ mg/dL in der Therapiegruppe ($p = 0,401$), für die Diabetiker ein Wert von $190,40 \pm 54,458$ in der Vergleichsgruppe vs. $229,78 \pm 79,887$ in der Therapiegruppe ($p = 0,058$). Die signifikante Differenz mag demzufolge dem signifikant höheren Anteil an Diabetikern in der Therapiegruppe zugeschrieben werden.

Abb. 3.6 zeigt, dass die notwendige durchschnittliche Insulindosis pro Tag (nur unter Berücksichtigung von Patienten, welche eine intensivierete Insulintherapie erhielten) nicht von der Erkrankungsschwere – ausgedrückt als SAPS II und APACHE II-Punktwert – abhängig ist, Abb. 3.7 zeigt zudem, dass die durchschnittliche Insulindosis pro Tag zudem von der mittleren Blutglukosekonzentration weitgehend unabhängig ist. Die individuell benötigte Insulinmenge scheint daher von einem anderen, hier nicht erfassten Faktor (z.B. dem Ausmaß der peripheren Insulinresistenz) abhängig zu sein. Auch eine Aufschlüsselung nach Diabetikern und Nichtdiabetikern zeigte keine signifikanteren Zusammenhänge.

Abb. 3.8 und 3.9 zeigen – aufgeschlüsselt nach Therapie- und Vergleichsgruppe – das Verhältnis von Erkrankungsschwere zu mittlerer Blutglukosekonzentration. Es konnte in keiner der beiden Gruppen ein signifikanter Zusammenhang dargestellt werden. Auch wenn man aus der Vergleichsgruppe diejenigen Patienten herausnimmt, die intravenös Insulin erhielten (in den Abbildungen nicht dargestellt), zeigt sich kein nachweisbarer Zusammenhang zwischen Erkrankungsschwere und mittlerer Blutglukosekonzentration, so dass dieser als Morbiditäts- und Mortalitätsmarker ungeeignet betrachtet werden muss. Ebenso gilt dies für die Blutglukosekonzentration, welcher bei Aufnahme auf die Intensivstation bestimmt wird.

4 DISKUSSION

Die Tatsache, dass vorliegende Studie nicht prospektiv und randomisiert durchgeführt werden konnte, sondern retrospektiv zwei Patientengruppen zu unterschiedlichen Zeitpunkten verglichen, hat unmittelbare wie mittelbare Auswirkungen auf die Studienergebnisse. In Kapitel 3.1 wurden bereits in den erfassten Daten statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studiengruppen nachgewiesen, was deren Vergleichbarkeit vermutlich erheblich beeinflusst. Allein die Tatsache, dass bei einer Arbeit, deren wesentlicher Inhalt sich mit der Glukoregulation als Bestandteil der gestörten Homöostase beim kritisch kranken Patienten befasst, in der Studiengruppe ein signifikant höherer Anteil an diabetisch vorerkrankten Patienten – mit dementsprechend vorbestehender, von der akuten Erkrankung unabhängiger Schädigung dieser Homöostase – vertreten ist, hat zur Folge, dass die Ergebnisse äußerst kritisch interpretiert werden müssen. Hinzu kommen nicht erfasste Parameter, welche sich zwischen der Untersuchung der beiden Patientengruppen verändert haben könnten und von denen nicht angenommen werden kann, dass sie keinen Einfluss auf die Ergebnisse hätten. Es seien als einige Beispiele genannt:

- Änderung anderer therapeutischer Richtlinien
- Einführung neuer Pharmaka oder operativer Strategien
- Veränderung des Erregerspektrums, dessen Resistenzen und Virulenz auf der Intensivstation
- Veränderung sozioökonomischer Faktoren
- Personelle Veränderungen beim patientennah arbeitenden Personal und daraus resultierende Veränderung der fachlichen Qualifikationen und Versorgungsqualität

Diese Liste ließe sich sicherlich noch um etliche Punkte erweitern; die Konsequenzen für die Ergebnisse dieser Studie sind nicht erfassbar. Dieses

konzeptionelle Manko muss bei der Interpretation der Ergebnisse ebenfalls berücksichtigt werden.

Die vorliegende Studie konnte mit dem verwendeten Therapieprotokoll eine Reduktion der mittleren Blutglukosekonzentration von $153,00 \pm 31,877$ mg/dL in der Kontrollgruppe auf $143,94 \pm 20,468$ mg/dL ($p=0,008$) in der Therapiegruppe erzielen. Der Zielwert von 90-120 mg/dL wurde jedoch nicht erreicht. Nach den bis Mitte 2005 veröffentlichten Studien ist zu vermuten, dass dies die Ergebnisse ungünstig beeinflusst haben könnte, da van den Berghe und andere bereits 2003 zeigen konnten, dass gerade das Erreichen einer normoglykämischen Stoffwechsellage beim kritisch kranken, postoperativen Patienten positiven Einfluss auf die primären Faktoren Mortalität und Morbidität hat [7, 29, 45, 104]; zu demselben Ergebnis kommt eine Metaanalyse von 35 Studien, welche feststellt, dass eine intravenöse Insulingabe ohne spezifische Vorgabe eines Zielbereiches für die Blutglukosekonzentration nicht mit einer Verbesserung von Mortalität und Morbidität einher geht [83]. In anderen Studien wurde statt einer reinen Spritzenpumpen-gesteuerten Insulinzufuhr eine Glukose-Kalium-Insulin-Infusionslösung verwendet, wobei bis zu 1 IE Insulin/kg KG/h verabreicht wurde, ohne einen spezifischen Zielbereich für die Blutglukosekonzentration vorzugeben. Die Studien behandeln vor allem die klinische Sicherheit der Anwendung solcher Lösungen, wobei durch die Anwendung von Glukose-Kalium-Infusionslösungen in einer Studie bei Patienten mit akutem Herzinfarkt eine Verbesserung der Mortalität und Morbidität gezeigt werden konnte; und obwohl keine spezifische Vorgabe für den Zielbereich gemacht wurde [62, 96] konnten Szabo et al. die Blutglukosekonzentration nichtdiabetischer Patienten mit dieser Methode bei etwa 110 mg/dL etablieren. In [50] konnte eine deutliche Reduktion der Mortalität (um 29%) auch bei bereits weniger ausgeprägter Senkung – jedoch mit Vorgabe eines spezifischen Zielbereiches – der mittleren Blutglukosekonzentration (von 152 mg/dL auf 130 mg/dL) festgestellt werden.

Therapiegruppe erzielt werden. Die Gesamtmortalität während des Intensivaufenthaltes konnte in dieser Studie von 8,0% auf 4,6% ($p < 0,04$), während des gesamten Krankenhausaufenthaltes von 10,9% auf 7,2% ($p = 0,01$) gesenkt werden. Eine signifikante Reduktion wurde hier jedoch nur für Patienten nachgewiesen, welche mehr als 5 Tage auf der Intensivstation behandelt werden mussten. In dieser Subpopulation konnte eine Reduktion der Mortalität von 20,2% auf 10,6% ($p = 0,005$) nachgewiesen werden. Pittas et al. analysierten in einer Meta-Studie 2005 die Ergebnisse von 35 kontrollierten, randomisierten Studien zur Anwendung der intensivierten Insulintherapie beim kritisch kranken Patienten [83] und konnten bezüglich der Kurzzeit-Mortalität eine Verbesserung für operierte Intensivpatienten, solche mit einem vorbestehenden Diabetes mellitus sowie für Patienten mit Myokardinfarkt ohne folgende Reperfusionstherapie feststellen. Bezüglich der Höhe der anzustrebenden Blutglukosekonzentration gibt es unterschiedliche Ansichten, da die besprochenen (und weitere) Studien Effekte auf Mortalität und Morbidität bei unterschiedlich effektiver Senkung nachweisen konnten. Demzufolge ist dieser Punkt auch gegenwärtig noch Forschungsgegenstand in Studien [17]. Die vorliegende Studie konnte die Ergebnisse in Bezug auf die Mortalität nicht reproduzieren; die beobachtete Senkung der Mortalität in der Studien-Subpopulation mit einer intensivstationären Liegedauer von mehr als 5 Tagen (für die van den Berghe et al. eine signifikante Verbesserung erzielen konnten) von 44,3% auf 36,7% war mit $p = 0,46$ nicht signifikant und konnte auch für andere nach Intensivbehandlungsdauer erstellte Subpopulationen oder die Gesamtstudienpopulation nicht reproduziert werden (siehe Tab. 3.3). Bezüglich der zwar erreichten, signifikanten Senkung der mittleren Blutglukosekonzentration muss kommentierend angemerkt werden, dass die Steuerung der Blutglukosekonzentration zwar mit dem in Tab. 2.3 festgelegten Protokoll durchgeführt wurde, bei der Datenerfassung jedoch wiederholt auffiel, dass in der Therapiegruppe besagtes Protokoll durch die

durchführungsverantwortlichen Personen nicht in jedem Fall konsequent beachtet wurde. Insbesondere bei diskreten Abweichungen der Blutglukosekonzentration über den angesetzten Zielbereich hinaus wurde häufig ein (Wieder-)beginn der Insulinzufuhr unterlassen. Es ist zu vermuten, dass die Senkung der mittleren Blutglukosekonzentration deutlicher hätte ausfallen können, wäre das vorgeschriebene Protokoll stringenter beachtet worden. Vor der Veröffentlichung der randomisierten, kontrollierten Single-Center-Studie von van den Berghe et al. 2001 [103] fand das Thema der Blutglukosekontrolle in der postoperativen Intensivmedizin kaum Beachtung, die Hyperglykämie wurde zumeist als physiologische Reaktion als Bestandteil des Postaggressionsstoffwechsels angesehen. Seitdem stieg die Zahl der Publikationen zu diesem Thema sprunghaft an. Für einen Großteil der PubMed-gelisteten Publikationen zeichnen die Autoren um van den Berghe verantwortlich, viele dieser Publikationen beziehen sich auf Daten der zuerst veröffentlichten Studie. In jüngerer Zeit wurde Kritik an der 2001 von van den Berghe et al. veröffentlichten Studie laut: Angus und Abraham in [1] sowie Bellomo und Moritoki in [4] bemängelten im wesentlichen die folgenden Punkte: Die Studie war zwar randomisiert, kontrolliert und prospektiv, nicht aber geblindet; die Sterblichkeit in der Kontrollgruppe (in Bezug auf die durchschnittliche Erkrankungsschwere) war relativ hoch und die Patienten erhielten auf einer Routine-Basis hochkalorische parenterale Ernährung – eine Methode, die nicht generell verbreitet ist. Des Weiteren waren fast ausschließlich kardiochirurgische Patienten in die Studie aufgenommen worden, so dass sich die Ergebnisse nicht auf kritisch erkrankte Patienten anderer Fachrichtungen abbilden ließen. Trotz dieser Kritik wurde die intensivierete Insulintherapie weit verbreiteter Standard-Bestandteil einer Intensivtherapie operativer und nichtoperativer Disziplinen. [44, 61] – und andere Studien konnten durch Anwendung einer intensivierten Insulintherapie ebenfalls Verbesserungen in Bezug auf Morbidität und/oder Mortalität nachweisen (u.a. [34, 35]). Van den Berge et al. veröffentlichten

im Februar 2006 im New England Journal of Medicine eine neue Studie zur intensivierten Insulintherapie; diese Studie bezog sich allerdings auf Patienten einer internistischen Intensivstation, insbesondere Patienten, die wegen Erkrankungen des Respirations- oder Gastrointestinaltraktes einer intensivmedizinischen Behandlung bedurften (68,3% der Patienten in der Kontroll-, 68,1% in der Therapiegruppe) [102]. Obwohl auch hier eine effektive und signifikante Senkung der Blutglukosekonzentration erzielt wurde, konnte eine Reduktion der Mortalität hier nur für Subgruppen nachgewiesen werden, nicht aber für die Gesamtheit der Studienpopulation. Es konnte allerdings eine Reduktion der Morbidität erzielt werden: Die Entwöhnung vom Respirator ging schneller von statten und die Liegedauer auf der Intensivstation und im Krankenhaus war geringer. Beide Ergebnisse konnte diese Arbeit nicht nachzeichnen (siehe Tab. 3.7 und 3.9); zwar war die durchschnittliche Beatmungsdauer in der Gruppe mit intensivierter Insulintherapie geringfügig kürzer ($230,7 \pm 351,6$ h in der Kontrollgruppe vs. $216,7 \pm 265,9$ h in der Therapiegruppe), eine statistische Signifikanz dieser Verkürzung konnte jedoch nicht nachgewiesen werden ($p=0,780$). Die signifikant höhere Rate von septischen Verläufen in der vorliegenden Arbeit (26,5% der Patienten in der Therapiegruppe vs. 15,4% der in der Vergleichsgruppe) überrascht, da in anderen Studien der intensivierten Insulintherapie eine antiinflammatorische Wirkung mit positivem Einfluss auf die Manifestation von Sepsis und sepsisbedingtem Multiorganversagen postuliert wird. Bereits van den Berghe in ihrer Originalarbeit fand gerade für Patienten mit einem nachgewiesenem septischen Fokus eine deutliche Verbesserung der Überlebenschancen [103]. Darüber hinaus wird in [101] ein neuroprotektiver Effekt beschrieben; in der Arbeit wurde bei Patienten mit einer Intensivbehandlungsdauer von ≥ 7 Tagen eine Reduktion von 49% für das Auftreten einer Critical-Illness-Polyneuropathie beschrieben. Zu diskutieren sind in diesem Zusammenhang die möglichen Wirkungsmechanismen der intensivierten Insulintherapie beim kritisch kranken Patienten: Ein zusammenfassender Artikel von Jeschke aus dem

Jahr 2003 bezieht sich auf tierexperimentelle Versuche, welche eine durch Insulingabe bewirkte Reduktion der Sekretion proinflammatorischer Mediatoren wie IL-1, IL-6, TNF- α , MIF und CRP bei einer gleichzeitigen Erhöhung antiinflammatorischer Zytokine wie IL-2, IL-4 und IL-10 durch eine Modulation pro- und antiinflammatorischer Signaltransduktionsfaktoren nachwies [41, 42, 57]. Auch für andere proinflammatorische Faktoren (u.a. TNF- α , intranukleäres NF- κ B) sowie für freie Sauerstoffradikale (durch Reduktion der Bildung des Proteins p47, s.u.) konnte eine reduzierte Bildung und/oder Aktivität gezeigt werden [19, 22, 23]; eine 2003 veröffentlichte Studie untersuchte den Einfluss der Insulintherapie auf MBL und konnte zeigen, dass die MBL-Plasmaspiegel durch die intensivierete Insulintherapie signifikant gesteigert werden konnten sowie dass das Kollektiv der überlebenden Patienten einen etwa dreifach höheren MBL-Plasmaspiegel aufwies als jenes der nicht überlebenden Patienten [39]. Diese Änderung im Mediatorengleichgewicht ist wahrscheinlich auf eine Verminderung der hepatischen posttraumatischen proinflammatorischen Signalkaskade zurückzuführen [47]. Es ist erwiesen, dass die Insulinresistenz, welche im Rahmen des Postaggressionsstoffwechsels innerhalb weniger Stunden auftritt, vor allem eine Störung der Glukosespeicherung (vor allem als Glykogen im Skelettmuskel) bei gleichzeitig erhaltener Glukoseoxidation zur Folge hat [88]. Carlson konnte in einer im Jahre 2004 veröffentlichten Arbeit zeigen, dass exogen zugeführtes Insulin einen positiven Effekt auf diesen Signalweg und damit die Glukoseverwertbarkeit durch den Organismus hat [15]. Jeschke et al. untersuchten bei pädiatrischen brandverletzten Patienten die Effektivität einer Insulintherapie, indem sie die Patienten, welche Verbrennungen von mehr als 40% der Körperoberfläche in zwei Gruppen aufteilten: Die Therapiegruppe erhielt Insulin, um eine Blutglukosekonzentration von weniger als 180 mg/dL einzustellen; die Kontrollgruppe enthielt Patienten, die kein Insulin benötigten, um die Blutglukosekonzentration in diesem Bereich zu halten. Hierbei wurde für

die Insulintherapiegruppe eine verminderte proinflammatorische Reaktion mit reduzierten Spiegeln von proinflammatorischen Zytokinen und Akut-Phase-Proteinen nachgewiesen während die Plasmaspiegel antiinflammatorischer Zytokine und IGF-I erhöht und die Leberfunktion verbessert war [41]. Weitere anabole Effekte des Insulins beim kritisch kranken Patienten sind eine erhöhte Aufnahme von Aminosäuren und eine erhöhte Proteinbiosynthese, vor allem in der Skelettmuskulatur [5, 8, 33, 37, 100]. Es stellt sich die Frage, weshalb eine Normoglykämie Ziel der Behandlung mit einer intensivierten Insulintherapie und nicht allein die Gabe von Insulin ohne Wahrung einer Normoglykämie ausreichend ist: Es sind zahlreiche durch eine Hyperglykämie ausgelöste oder verstärkte Faktoren bekannt, welche den Krankheitsverlauf bzw. Gesundheitszustand negativ beeinflussen¹. In tierexperimentellen Studien wurden durch Hyperglykämie ausgelöste proinflammatorische Effekte beobachtet (erhöhte Leukozytentransmigration in mesenterischen Gefäßen, verbunden mit Erhöhung der gefäßendothelialen NO-Freisetzung, erhöhte Leukozytenadhärenz, erhöhte Expression von P-Selektin, Störungen von Chemotaxis und Phagozytose) [11, 76]. Die Bildung freier Radikale, insbesondere des Sauerstoffradikals $O_2^{\bullet-}$ ist erhöht [21]. Diese freien Radikale besitzen die Fähigkeit, Botenstoffe wie Prostaglandin I₂ sowie NO zu inaktivieren [20, 51]. Gleichzeitig wurde bei Hyperglykämie eine Erhöhung der Expression des Proteins p47, Schlüsselprotein der NADPH-Oxidase, beobachtet. Es wird vermutet, dass die erhöhte Bildung freier Radikale direkt durch die Aktivierung der NADPH-Oxidase ausgelöst wird. Hierdurch kommt es zu einer Depletion von antioxidativen Agenzien wie α -Tocopherol [24, 73, 74]. Es wird demzufolge angenommen: Hyperglykämie → Aktivierung der NADPH-Oxidase → Bildung freier Radikale → Depletion antioxidativer Agenzien mit daraus folgendem oxidativem und proinflammatorischem Stress. Esposito et al. wiesen in einer Studie mit

¹ Die Diskussion bezieht sich hier auf die akute Hyperglykämie des kritisch kranken (auch nichtdiabetischen) Patienten, nicht auf die Langzeiteffekte der diabetischen Hyperglykämie oder Akutzustände wie das hyperosmolare oder ketoazidotische Koma.

gesunden Probanden und solchen mit einer gestörten Glukosetoleranz nach, dass eine Hyperglykämie mit einer Erhöhung der Konzentration proinflammatorischer Mediatoren einhergeht und oxidativen Stress induziert [27]. Ferner konnte eine Erhöhung der Aktivität der COX2 vor allem in Endothelzellen nachgewiesen werden. Infolgedessen kommt es zu einer Erhöhung proinflammatorischer Zytokine (u.a. Leukotrien B₄) über den Eikosanoid-Pathway. Kurzfristig löst eine Hyperglykämie durch Glukosurie und Dehydrierung Störungen im Flüssigkeitshaushalt aus [64]. Der neuroprotektive Effekt der Insulintherapie mag zudem auch (mit)ursächlich für eine verringerte Beatmungsdauer sein [101]. Die Gesamtheit der Studien (welche den positiven Effekt des Insulins und den schädigenden Einfluss einer Hyperglykämie behandeln) bietet Erklärungsansätze für die positiven Effekte einer intensivierten Insulintherapie bezüglich der Mortalität und Morbidität sowie dafür, weshalb diese Effekte vor allem bei postoperativen sowie Trauma-Patienten und bei Patienten mit einer Septikämie beobachtet werden konnten – ein Beweis für den Zusammenhang ist allerdings bisher nicht erbracht und kann daher nur vermutet werden.

Es ist nach wie vor nicht geklärt ob eine frühe respektive eine persistierende Hyperglykämie Aussagekraft als prädiktiver Wert bezüglich Erkrankungsschwere, Morbidität und Mortalität besitzt. Die in Kapitel 3.6 dargestellten Ergebnisse der vorliegenden Arbeit konnten diesbezüglich keine signifikanten Zusammenhänge darstellen – weder eine besonders niedrige noch eine besonders hohe Blutglukosekonzentration bei Aufnahme auf die Intensivstation korrelierten signifikant mit dem Auftreten von Infektionen, dem Bedarf an intensivtherapeutischen Massnahmen, den APACHE II- und SAPS II-Scores oder der Mortalität; ebenso konnten die mittleren Blutglukosekonzentrationen von Patienten, welche keine intensivierete Insulintherapie erhielten, nicht in eine signifikante Korrelation zu den genannten Parametern gesetzt werden. In Ergänzung zu den in Kapitel 3.5 aufgeführten Ergebnissen ist zu erwähnen, dass auch in

Subkollektiven (Vorliegen einer diabetischen Erkrankung, Liegedauer, Erkrankungsschwere) keine signifikante Korrelation der Blutglukosekonzentrationen zu Mortalität und Morbidität nachweisbar war. Nach den Ergebnissen dieser Studie ist die Blutglukosekonzentration operativer Intensivpatienten somit nicht als prädiktiver Wert in Bezug auf Mortalität und Morbidität verwendbar. In der Tat scheint nach der bisherigen Erkenntnislage die Erkrankungsart diesbezüglich eine Rolle zu spielen: Für thorax- und kardiochirurgische, neurochirurgische und kardiologische (nichtdiabetische) Patienten konnte in Studien ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer bei Aufnahme bestehenden Hyperglykämie und einer erhöhten Mortalität nachgewiesen werden, während für viszeralchirurgische und internistische Patienten sowie für Patienten, die an Diabetes mellitus erkrankt sind ein solcher Zusammenhang nicht gezeigt werden konnte [80]. Für eine große, (in Bezug auf die Fachrichtung) gemischte Population konnte in [107] wiederum ein Zusammenhang zwischen einer Hyperglykämie bei Aufnahme und einem verschlechterten Outcome (in Bezug auf die Mortalität) nachgewiesen werden; auch hier war dieser Zusammenhang allerdings nur für nichtdiabetische Patienten nachweisbar. In einer Studie auf einer medizinischen Intensivstation konnten Ligtenberg et al. keinen Zusammenhang zwischen der mittleren Blutglukosekonzentration und der Mortalität nachweisen [59].

Wesentlicher Aspekt einer jeden pharmakologischen Therapie ist stets die klinische Anwendungssicherheit für den Patienten. Sowohl in der vorliegenden Arbeit wie auch in anderen Studien war ein verstärktes (überzufällig häufiges) Auftreten von hypoglykämischen Zuständen die offensichtlichste und häufigste unerwünschte Wirkung. In der ersten Studie von van den Berghe et al. bei kardiochirurgischen Patienten [103] war die Hypoglykämie definiert als Blutglukosewert ≤ 40 mg/dL und trat bei 6 Patienten in der Kontrollgruppe sowie bei 39 Patienten in der Therapiegruppe auf (Signifikanz in der Veröffentlichung nicht angegeben).

Bei zwei dieser Patienten zeigten sich als Symptome Kaltschweißigkeit und Agitiertheit, es wurden jedoch keine Fälle von hämodynamisch relevanten Veränderungen oder Krampfanfällen beobachtet. In der zweiten Studie von van den Berghe bei internistischen Intensivpatienten [102] traten Hypoglykämien in der Therapiegruppe ebenfalls signifikant häufiger auf. Krinsley unterteilte in seiner Arbeit die Hypoglykämien in schwere und mäßige Hypoglykämien ein [50]: Als schwere Hypoglykämie wurden Blutglukosekonzentrationen von ≤ 40 mg/dL definiert, als milde Hypoglykämie Blutglukosekonzentrationen von 40-59 mg/dL. Eine schwere Hypoglykämie trat bei 0,35% der Patienten der Kontroll- und bei 0,34% in der Therapiegruppe ($p=0,89$) auf. Milde Hypoglykämien traten bei 0,54% in der Kontroll- und bei 1,02% in der Therapiegruppe auf ($p=0,02$). In der vorliegenden Arbeit wurden die Hypoglykämien ebenfalls in zwei Kategorien (milde und schwere Hypoglykämie; Definitionen siehe Kapitel 2.2.2.3) unterteilt. Wie bereits in Kapitel 2.4 erwähnt, wurde vor Beginn der Datenerfassung für die vorliegende Arbeit bereits mit einem Protokoll für die intensivierete Insulintherapie gearbeitet. Auch wenn die Daten aus dieser Episode nicht erfasst wurden, ist erwähnenswert, dass hier ein durch Hypoglykämie induzierter zerebraler Krampfanfall als Nebenwirkung der Insulintherapie auftrat, woraufhin das Protokoll (siehe Kapitel 2.4) modifiziert wurde. Während der Erfassungsperiode traten in der Kontrollgruppe bei 9 Patienten (6,9%) milde, bei einem Patienten (0,8%) eine schwere Hypoglykämie auf. In der Therapiegruppe traten bei 21 Patienten (17,9%) leichte, bei 5 Patienten (4,3%) schwere Hypoglykämien auf, wobei der Unterschied nur für das Auftreten leichter Hypoglykämien signifikant war ($p=0,011$).

Nach Veröffentlichung der zweiten van den Berghe-Studie [102] verstärkte sich die wissenschaftliche Debatte über Nutzen und potentielle Risiken der intensivierten Insulintherapie. Ein bei Medscape veröffentlichter Artikel [65] beinhaltet eine Diskussion zwischen G. van den Berghe und A. Malhotra, Autor des Editorials im New England Journal of Medicine in der

Ausgabe vom 2. Februar 2006 [61], jener Ausgabe, in der besagte Studie von van den Berghe et al. veröffentlicht wurde. Malhotra interpretiert das Gesamtergebnis der Studie als negativ, räumt allerdings ein, dass Ergebnisse von Subgruppen „interessant“ seien. Van den Berghe, die nach den Ergebnissen der Studie die intensivierete Insulintherapie auf der internistischen Intensivstation als festen Bestandteil der Intensivtherapie einführt, entgegnet, dass selbst bei konservativer Betrachtungsweise die „Ergebnisse nicht als negativ bezeichnet werden könnten.“ Malhotra kritisiert hier neben methodischen Mängeln (Zuweisung bestimmter Patienten in eine bestimmte Subgruppe nach bereits erfolgter Randomisierung) vor allem, dass die 28-Tage-Mortalität keinen Unterschied zwischen den Untersuchungsgruppen zeigen konnte (30% in der Vergleichsgruppe vs. 29,9% in der Therapiegruppe, $p=0,9$). Ein definitiver Beweis für die Wirksamkeit der intensivierten Insulintherapie stehe zudem noch aus und die potentielle Gefährdung von Patienten durch die Therapie sei ebenfalls nicht geklärt. Malhotra bezieht sich hierbei auf die Ergebnisse einer deutschen Studie, welche früh gestoppt wurde, da kein Unterschied in Mortalität und Morbidität festgestellt wurde, dafür aber häufig Hypoglykämien auftraten (12,1% in der Therapie- vs. 2,1% in der Kontrollgruppe, $p<0,001$) [12]. Er folgert, dass derzeit somit Unklarheit darüber bestehe, ob und welche Patienten eine intensivierete Insulintherapie erhalten sollten und verweist auf zwei derzeit laufende große Studien, deren Ergebnisse mehr Klarheit versprechen: Die europäische GluControl-Studie mit 3500 Patienten [26] sowie die australisch-neuseeländisch-kanadische Multicenterstudie NICE-SUGAR mit 4500 Patienten [18]. Die Datenerfassung der GluControl-Studie ist gegenwärtig bereits abgeschlossen, Ergebnisse wurden jedoch bisher aus keiner der beiden Studien veröffentlicht. Van den Berghe hingegen bezieht sich in diesem Artikel auf die deutlich gesenkte Mortalität in der Gruppe der Patienten, welche mehr als 3 Tage auf der Intensivstation verweilten (52,5% in der Kontroll-, 43% in der Therapiegruppe, $p=0,009$) sowie auf die Prävention

von neu erworbenen Nierenschäden in der Therapiegruppe mit folglich gesenktem Bedarf an Nierenersatzverfahren sowie auf die gesenkte durchschnittliche Beatmungsdauer. Die Ersparnis durch die intensivierete Insulintherapie beziffert sie auf 3000 US-\$ pro Patient. Eine Analyse der Kosteneffektivität der intensivierten Insulintherapie wurde bisher nicht veröffentlicht.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die intensivierete Insulintherapie großes Potential in der Intensivtherapie zu haben scheint und die pathophysiologischen Erklärungsansätze, welche die vermutete Wirksamkeit einer intensivierten Insulintherapie begründen, in den vergangenen Jahren zunehmend besser geklärt wurden. Es bleiben jedoch Zweifel an der tatsächlichen Effektivität und der klinischen Anwendungssicherheit bestehen, die durch Folgestudien geklärt werden müssen. Die Ergebnisse der GluControl- sowie der NICE-SUGAR-Studie werden hierzu vermutlich einen wesentlichen Beitrag leisten. Bis die Datenlage also durch diese und/oder weitere Studienergebnisse gesichert ist sollte die intensivierete Insulintherapie daher nur mit Bedacht durch geschultes Personal und unter ständiger Kontrolle der Blutglukosekonzentration erfolgen, um unerwünschte Nebenwirkungen zu minimieren.

5 ZUSAMMENFASSUNG

- Problem:** Hyperglykämie und periphere Insulinresistenz sind bei operativen Intensivpatienten regelmäßig auftretende Phänomene, auch wenn keine diabetische Vorerkrankung vorliegt. Bisherige Studien lassen erwarten, dass eine intensivierete Insulintherapie mit intravenöser Insulingabe nach festem Schema und Vorgabe eines Zielbereiches für den Blutglukosewert eine signifikante Verbesserung der Morbidität und Mortalität nach sich zieht. Diese Studie behandelt die Einführung und die Ergebnisse einer solchen Therapie auf der operativen Intensivstation des Marienhospitals Herne und soll Maßnahmen, Möglichkeiten und Gefahren einer solchen Therapie aufzeigen.
- Methoden:** Retrospektive (nicht randomisierte) Analyse der Daten von 247 Patienten, davon 130 als Kontrollgruppe (Daten aus dem Jahr 2003) ohne regelmäßige intravenöse Insulingabe und Vorgabe eines Zielbereiches für den Blutglukosewert von < 150 mg/dL, 117 als Therapiegruppe (Daten aus den Jahren 2005 und 2006) mit intravenöser Insulingabe nach einem festen Schema zum Erreichen eines Blutglukosewertes von 90-120 mg/dL. Primärer Outcome-Faktor war hierbei die Mortalität auf Intensivstation, sekundäre Outcome-Faktoren waren diverse Morbiditätsparameter und die Mortalität im weiteren Verlauf des Krankenhausaufenthaltes.
- Ergebnisse:** Es konnte in der Therapiegruppe eine signifikante Reduktion der mittleren Blutglukosekonzentration erzielt werden. Eine signifikante Reduktion von Morbidität oder Mortalität wurde in der Therapiegruppe nicht erzielt. Septische Krankheitsverläufe, der Verbrauch von Antibiotika und gefrorenem Frischplasma lag in der Therapiegruppe signifikant höher als in der Vergleichsgruppe. Hypoglykämie Zustände traten in der Therapiegruppe signifikant häufiger auf.
- Diskussion:** Trotz vielversprechender Ergebnisse größerer Studien und der Entdeckung pathophysiologischer Zusammenhänge, welche Erklärungsansätze für ein verbessertes Outcome kritisch kranker Intensivpatienten durch die intensivierete Insulintherapie bieten, zeigt diese Studie wie auch in jüngster Vergangenheit publizierte größere Studien heterogene Ergebnisse. Signifikant häufig wird als Problem vor allem die Hypoglykämie bei Patienten, welche eine intensivierete Insulintherapie erhalten, beobachtet. Dies, sowie die fortbestehende wissenschaftliche Diskussion zu diesem Thema zeigen, dass weitere (nach Möglichkeit multizentrische, randomisierte) Studien sowie eine Verbesserung der Insulintherapieprotokolle nötig sind, um die Anwendungssicherheit zu erhöhen und um schlussendlich Aussagen darüber treffen zu können, welche Patienten von einer solchen Therapie profitieren. Solche Studien sind mit der NICE-SUGAR- sowie der GluControl-Studie derzeit in Arbeit.

6 LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Angus, D., Abraham, E. (2005). Intensive Insulin therapy in critical illness. *Am J Respir Crit Care* **172**, 1358-1359.
- [2] Barton, R. (1985). Neuroendocrine mobilization of body fuels after injury. *British Medical Bulletin* **41**, 218-225.
- [3] Barton, R., Stoner, H., Watson, H. (1987). Relationships among plasma cortisol, adrenocorticotropin and severity of injury in recently injured patients. *J Trauma* **27**, 384-392.
- [4] Bellomo, R., Egi, M. (2005). Glycemic Control in the Intensive Care Unit: Why we should wait for NICE-SUGAR. *Mayo Clin Proc* **80**, 1546-1548.
- [5] Bennet, W.M., Scirmgeour, C.M. (1990). Euglycemic hyperinsulinemia augments amino acid uptake by human leg tissue during hyperaminoacidemia. *Am J Physiol* **259**, E185-E194.
- [6] Bernard, C. (1877). *Lecons sur le Diabete et la Glycogenase Animale*. Paris, Baillière.
- [7] Bertolini, G., Latronico, N., Brazzi, L., Radrizzani, D. (2003). Insulin dose or glycemic control for the critically ill? *Crit Care Med* **31**, 2565-2566; author reply 2566.
- [8] Biolo, G., Wolfe, R.R. (1995). Physiologic hyperinsulinemia stimulates protein synthesis and enhances transport of select amino acids in human skeletal muscle. *J Clin Invest* **95**, 811-819.
- [9] Bird, T., Davies, A., Baldwin, S., Saklatvala, J. (1990). Interleukin-I stimulates hexose transport in fibroblasts by increasing the expression of glucose transporters. *J Biol Chem* **265**, 13578-13583.
- [10] Bode, J. Insulin-Signaltransduktion. (Zugriff vom: 27.11.2006), <http://de.wikipedia.org/wiki/Bild:InsST.png>
- [11] Booth, G., Stalker, T., Lefer, A., Scalia, R. (2001). Elevated ambient glucose induces acute inflammatory events in the microvasculature: effects of insulin. *Am J Physiol* **280**, E848-E856.
- [12] Brunkhorst, F., Kuhnt, E., Engel, C. (2005). Intensive insulin therapy in patients with severe sepsis and shock is associated with an increased rate of hypoglycemia. Results from a randomized multicenter study (VISEP). *Infection* **33**, 19-20.
- [13] Brännler, T., Wrede, C. (2005). Endokrine Störungen bei kritisch Kranken. *Intensivmed* **42**, 639-652.

- [14] Capes, S.E., Hunt, D., Malmberg, K., Gerstein, G.C. (2000). Stress hyperglycaemia and increased risk of death in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet* **355**, 773-778.
- [15] Carlson, G.L. (2004). Hunterian Lecture: Insulin resistance in human sepsis: implications for the nutritional and metabolic care of the critically ill surgical patient. *Ann R Coll Surg Engl* **86**, 75-81.
- [16] Chrousos, G.P. (1995). The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *N Engl J Med* **332**, 1351-1362.
- [17] Coursin, D.B., Connery, L.E., Ketzler, J.T. (2004). Perioperative diabetic and hyperglycemic management issues. *Crit Care Med* **32**, S116-125.
- [18] Crampton, L.J. Normoglycaemia in intensive care evaluation and survival using glucose algorithm regulation (NICE-SUGAR study). (Zugriff vom: 24.11.2006), <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00220987>
- [19] Dandona, P., Aljada, A., Mohanty, P., Ghanim, H., Hamouda, W., Assian, E., Ahmad, S. (2001). Insulin inhibits intranuclear nuclear factor kappaB and stimulates IkappaB in mononuclear cells in obese subjects: evidence for an anti-inflammatory effect? *J Clin Endocrinol Metab* **86**, 3257-3265.
- [20] Das, U.N. (2000). Free radicals, cytokines and nitric oxide in cardiac failure and myocardial infarction. *Mol Cell Biochem* **215**, 145-152.
- [21] Das, U.N. (2003). Insulin: an endogenous cardioprotector. *Curr Opin Crit Care* **9**, 375-383.
- [22] Das, U.N. (2001). Is insulin an anti-inflammatory molecule? *Nutrition* **17**, 409-413.
- [23] Das, U.N. (2000). Possible beneficial action(s) of glucose-insulin-potassium regimen in acute myocardial infarction and inflammatory conditions: a hypothesis. *Diabetologia* **43**, 1081-1082.
- [24] Das, U.N., Kumar, K.V., Mohan, I.K. (1994). Lipid peroxides and essential fatty acids in patients with diabetes mellitus and diabetic nephropathy. *J Nutr Med* **4**, 149-155.
- [25] del Aguila, L., Claffey, K., Kirwan, J. (1999). TNF alpha impairs insulin signaling and insulin stimulation of glucose uptake in C₂C₁₂ muscle cells. *Am J Physiol* **276**, E849-E855.
- [26] Devos, P. Glucontrol Study: Comparing the effects of two glucose control regimens by insulin in intensive care unit patients. (Zugriff vom: 24.11.2006), <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00107601>

- [27] Esposito, K., Nappo, F., Marfella, R. (2002). Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress. *Circulation* **106**, 2067-2072.
- [28] Farese, R., Yost, T., Eckel, R. (1991). Tissue-specific regulation of lipoprotein lipase activity by insulin/glucose in normal-weight humans. *Metabolism* **40**, 214.
- [29] Finney, S.J., Zekveld, C., Elia, A., Evans, T.W. (2003). Glucose control and mortality in critically ill patients. *JAMA* **290**, 2041-2047.
- [30] Frankenfield, D.C., Omert, L.A., Bedellino, M.M. (1994). Correlation between measured energy expenditure and clinically obtained values in trauma and sepsis patients. *J Parent Ent Nutr* **18**, 398-403.
- [31] Frayn, K. (1986). Hormonal control of metabolism in trauma and sepsis. *Clin Endocrinol* **24**, 577-599.
- [32] Frayn, K., Little, R., Maycock, P., Stoner, H. (1985). The relationship of plasma catecholamines to acute metabolic and hormonal responses to injury in man. *Circulatory Shock* **16**, 229-240.
- [33] Fryburg, D.A., Hill, S.A. (1995). Insulin and insulin-like growth factor-I enhances human skeletal muscle protein anabolism during hyperaminoacidemia by different mechanisms. *J Clin Invest* **95**, 1722-1729.
- [34] Furnary, A., Gao, G., Grunkemeier, G. (2003). Continuous insulin infusion reduces mortality in patients with diabetes undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* **125**, 1007-1021.
- [35] Furnary, A., Zerr, K., Grunkemeier, G., Starr, A. (1999). Continuous intravenous insulin infusion reduces the incidence of deep sternal wound infection in diabetic patients after cardiac surgical procedures. *Ann Thorac Surg* **67**, 352-360.
- [36] Goodner, C., Walike, B., Koerker, D. (1977). Insulin, glucagon and glucose exhibit synchronous, sustained oscillations in fasting monkeys. *Science* **195**, 177.
- [37] Gore, D.C., Wolf, S.E., Sanford, A.P., Herndon, D.N., Wolfe, R.R. (2004). Extremity hyperinsulinemia stimulates muscle protein synthesis in severely injured patients. *Am J Physiol Endocrinol Metab* **286**, E529-534.
- [38] Haji-Michael, P., Ladriere, L., Sener, A. (1999). Leukocyte glycolysis and lactate output in animal sepsis and ex vivo human blood. *Metabolism* **48**, 779-785.
- [39] Hansen, T.K., Thiel, S., Wouters, P.J., Christiansen, J.S., Van den Berghe, G. (2003). Intensive insulin therapy exerts antiinflammatory effects in

critically ill patients and counteracts the adverse effect of low mannose-binding lectin levels. *J Clin Endocrinol Metab* **88**, 1082-1088.

- [40] Iynedjian, P. (1993). Mammalian glucokinase and its gene. *Biochemical Journal* **293**, 1-13.
- [41] Jeschke, M.G. (2003). Intensivierte Insulintherapie bei Sepsis. *Anaesthesist* **52 Suppl 1**, 20-23.
- [42] Jeschke, M.G., Einspanier, R., Klein, D., Jauch, K.W. (2002). Insulin attenuates the systemic inflammatory response to thermal trauma. *Mol Med* **8**, 443-450.
- [43] Jeschke, M.G., Klein, D., Herndon, D.N. (2004). Insulin treatment improves the systemic inflammatory reaction to severe trauma. *Ann Surg* **239**, 553-560.
- [44] Johan Groeneveld, A.B., Beishuizen, A., Visser, F.C. (2002). Insulin: a wonder drug in the critically ill? *Crit Care* **6**, 102-105.
- [45] Kanji, S., Singh, A., Tierney, M., Meggison, H., McIntyre, L., Hebert, P.C. (2004). Standardization of intravenous insulin therapy improves the efficiency and safety of blood glucose control in critically ill adults. *Intensive Care Med* **30**, 804-810.
- [46] Kellum, J., Kramer, D., Lee, K. (1997). Release of lactate by the lung in acute lung injury. *Chest* **111**, 1301-1305.
- [47] Klein, D., Schubert, T., Horch, R.E., Jauch, K.W., Jeschke, M.G. (2004). Insulin treatment improves hepatic morphology and function through modulation of hepatic signals after severe trauma. *Ann Surg* **240**, 340-349.
- [48] Knaus, W.A., Draper, E.A., Wagner, D.P., Zimmerman, J.E. (1985). APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* **13**, 818-829.
- [49] Koivisto, V., Pelkonen, R., Cantell, K. (1989). Effects of interferon on glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes* **38**, 641-647.
- [50] Krinsley, J.S. (2004). Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients. *Mayo Clin Proc* **79**, 992-1000.
- [51] Laight, D., Kaw, A., Carrier, M. (1998). Interaction between superoxide anion and nitric oxide in the regulation of vascular endothelial cells. *Br J Pharmacol* **124**, 238-244.
- [52] Lang, C. (1993). Mechanism of insulin resistance in infection. Aus: G Schlag, H Radl: *Pathophysiology of shock, sepsis and organ failure*, Springer Verlag, Berlin, 609-625.

- [53] Lang, C., Brobrescu, C. (1991). Gram-negative infection increases noninsulin-mediated glucose disposal. *Endocrinology* **128**, 645-653.
- [54] Lang, C., Dobrescu, C., Bagby, G. (1992). Tumor necrosis factor impairs insulin action on peripheral glucose disposal and hepatic glucose output. *Endocrinology* **130**, 43-52.
- [55] Lang, C., Molina, P., Yousef, K. (Role of IL-I alpha in central nervous system immunomodulation of glucoregulation). 1993. *Brain Research* **324**, 53-60.
- [56] Le Gall, J.R., Lemeshow, S., Saulnier, F. (1993). A new simplified acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* **270**, 2957-2963.
- [57] Lewis, K.S., Kane-Gill, S.L., Bobek, M.B., Dasta, J.F. (2004). Intensive insulin therapy for critically ill patients. *Ann Pharmacother* **38**, 1243-1251.
- [58] Liang, Y., Cushman, S., Whitesell, R., Matschinsky, F. (1997). GLUT1 is adequate for glucose uptake in GLUT2-deficient insulin-releasing beta cells. *Horm Metab Res* **29**, 255.
- [59] Ligtenberg, J.J.M., Meijering, S., Stienstra, Y., van der Horst, I.C.C., Vogelzang, M., Nijsten, M.W.N., Tulleken, J.E., Zijlstra, J.G. (2006). Mean glucose level is not an independent risk factor for mortality in mixed ICU patients. *Intensive Care Med* **32**, 435-438.
- [60] Luo, R., Beniac, D., Fernandes, A. (1999). Quaternary structure of the insulin-insulin receptor complex. *Science* **285**, 1077.
- [61] Malhotra, A. (2006). Intensive Insulin in Intensive Care. *N Engl J Med* **354**, 516.
- [62] Malmberg, K. (1999). Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion Acute Myocardial Infarction) Study Group. *BMJ* **1997**, 1512-1515.
- [63] Matschinsky, F., Liang, Y., Kesavan, P. (1993). Glucokinase as pancreatic beta-cell glucose sensor and diabetes gene. *J Clin Invest* **92**, 2092.
- [64] McCowen, K.C., Malhotra, A., Bistrain, B.R. (2001). Stress-induced hyperglycemia. *Crit Care Clin* **17**, 107-124.
- [65] MedScape. New study sparks debate about benefit of intensive insulin therapy. (Zugriff vom: 21.11.2006), Medscape, <http://www.medscape.com/viewarticle/538963>

- [66] Melis, G.C., ter Wengel, N., Boelens, P.G., van Leeuwen, P.A. (2004). Glutamine: recent developments in research on the clinical significance of glutamine. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* **7**, 59-70.
- [67] Memon, R., Feingold, K., Grunfeld, C. (1997). Cytokines and intermediary metabolism. Aus: DG Remick, JS Friedland: Cytokines in health and disease, Vol. 2, New York, 381-399.
- [68] Mesotten, D., Van den Berghe, G. (2003). Clinical potential of insulin therapy in critically ill patients. *Drugs* **63**, 625-636.
- [69] Meszaros, K., Lang, C., Bagby, G., Spitzer, J. (1987). Tumor necrosis factor increases in vivo glucose utilization of macrophage-rich tissues. *Biochemical and Biophysical Research Communications* **149**, 1-6.
- [70] Mezaros, K., Lang, C., Bagby, G., Spitzer, J. (1987). Contribution of different organs to increased glucose consumption after endotoxin administration. *J Biol Chem* **262**, 10965-10970.
- [71] Mizock, B.A. (1995). Alterations in carbohydrate metabolism during stress: a review of the literature. *Journal of Medicine* **98**, 75-84.
- [72] Mizock, B.A. (2001). Alterations in fuel metabolism in critical illness: hyperglycaemia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* **15**, 533-551.
- [73] Mohan, I., Das, U. (1997). Oxidant stress, anti-oxidants and nitric oxide in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Med Sci Res* **25**, 55-57.
- [74] Mohanty, P., Hamouda, W., Garg, R. (2000). Glucose challenge stimulates reactive oxygen species (ROS) generation by leukocytes. *J Clin Endocrinol Metab* **85**, 2970-2974.
- [75] Moller, D., Flier, J. (1991). Insulin resistance - mechanisms, syndromes and implications. *N Engl J Med* **325**, 938.
- [76] Montori, V.M., Bistran, B.R., McMahan, M.M. (2002). Hyperglycemia in acutely ill patients. *Jama* **288**, 2167-2169.
- [77] Moran, J., Chapman, M., O'Fathartaigh, M., Leppard, P. (1994). Hypercortisolaemia and adrenocortical responsiveness at onset of septic shock. *Intensive Care Med* **20**, 489-495.
- [78] Moshage, H. (1997). Cytokines and the the hepatic acute phase response. *J Pathol* **181**, 257-266.
- [79] Nunes, A., Carvalheira, J., Carvalho, C., Brenelli, S., Saad, M. (2001). Tissue-specific regulation of early steps in insulin action in septic rats. *Life Sci* **69**, 2103-2112.

- [80] Oeyen, S. (2005). Admission hyperglycemia and outcome: The ongoing story. *Crit Care Med* **33**, 2048-2049.
- [81] Pagliassotti, M., Moore, M., Neal, D., Cherrington, A. (1992). Insulin is required for the liver to respond to intraportal glucose delivery in the conscious dog. *Diabetes* **41**, 1247-1256.
- [82] Petit, F., Jarrous, A., Dickinson, R. (1994). Contribution of central and peripheral adrenergic stimulation to IL-I alpha-mediated gluco-regulation. *Am J Physiol* **267**, E49-E56.
- [83] Pittas, A.G., Siegel, R.D., Lau, J. (2004). Insulin therapy for critically ill hospitalized patients: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* **164**, 2005-2011.
- [84] Puchstein, C., Miele, B. (2001). Verfahrensweisung Insulingabe. Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, ANI-75-VA-30-01, Marienhospital Herne, Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum
- [85] Puchstein, C., Miele, B., Reimer, T. (2004). Verfahrensweisung Insulintherapie. Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, ANI-75-VA-30-02, Marienhospital Herne, Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum
- [86] Puchstein, C., Vogt, O., Miele, B. (2001). Verfahrensweisung enterale und parenterale Ernährung. Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, ANI-75-LF-01-04, Marienhospital Herne, Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum
- [87] RKI (2003). Definition nosokomialer Infektionen (CDC-Definitionen). 4. Auflage, Nationales Referenzzentrum (NRZ) für Surveillance nosokomialer Infektionen. Berlin, Robert-Koch-Institut.
- [88] Saeed, M., Carlson, G.L., Little, R.A., Irving, M.H. (1999). Selective impairment of glucose storage in human sepsis. *Br J Surg* **86**, 813-821.
- [89] SFAR. APACHE II Calculator. (Zugriff vom: 2004-2006), <http://www.sfar.org/scores2/apache22.html>
- [90] SFAR. SAPS II Calculator. (Zugriff vom: 2004-06), <http://www.sfar.org/scores2/saps2.html>
- [91] Shangraw, R., Jahoor, F., Miyoshi, H. (1989). Differentiation between septic and postburn insulin resistance. *Metabolism* **38**, 983-989.
- [92] Siegel, J., Cerra, F., Coleman, B. (1979). Physiological and metabolic correlations in human sepsis. *Surgery* **86**, 163-193.
- [93] Solano, T., Totaro, R. (2004). Insulin therapy in critically ill patients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* **7**, 199-205.

- [94] Stralfors, P., Bjorgell, P., Belfrage, P. (1984). Hormonal regulation of hormone-sensitive lipase in intact adipocytes: identification of phosphorylated sites and effects on the phosphorylation by lipolytic hormones and insulin. *Proc Natl Acad Sci USA* **81**, 3317.
- [95] Stumvoll, M., Periello, G., Meyer, C., Herich, J. (1999). Role of glutamine in human carbohydrate metabolism in kidney and other tissues. *Kidney International* **55**, 778-792.
- [96] Szabo, Z., Hakanson, E., Maros, T., Svedjeholm, R. (2003). High-dose glucose-insulin-potassium after cardiac surgery: a retrospective analysis of clinical safety issues. *Acta Anaesthesiol Scand* **47**, 383-390.
- [97] Tappy, L., Cayeux, M., Schneiter, P. (1995). Effects of lactate on glucose metabolism in healthy subjects and in severely injured hyperglycemic patients. *Am J Physiol* **268**, E630-E635.
- [98] UpToDate. Insulin secretion and pancreatic beta-cell function. (Zugriff vom: 28.10.2006), UpToDate, <http://www.utdol.com/utd/content/topic.do?topicKey=diabetes/22515&view=print>
- [99] UpToDate. Structure and function of the insulin receptor. (Zugriff vom: 26.11.2006), <http://www.utdol.com/utd/content/topic.do?topicKey=diabetes/13268&view=print>
- [100] van den Berghe, G., de Zegher, F., Bouillon, R. (1998). Acute and prolonged critical illness as different neuroendocrine paradigms. *J Clin Endocrinol Metab* **83**, 1827-1834.
- [101] Van den Berghe, G., Schoonheydt, K., Beex, P., Bruyninckx, F., Wouters, P. (2005). Insulin therapy protects the central and peripheral nervous system of intensive care patients. *Neurology* **64**, 1348-1353.
- [102] Van den Berghe, G., Wilmer, A., Hermans, G., Meersseman, W., Wouters, P., Milants, I., van Wijngaerden, E., Bobbaers, H., Bouillon, R. (2006). Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* **354**, 449-461.
- [103] van den Berghe, G., Wouters, P., Weekers, F., Verwaest, C., Bruyninckx, F., Schetz, M., Vlasselaers, D., Ferdinande, P., Lauwers, P., Bouillon, R. (2001). Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* **345**, 1359-1367.
- [104] Van den Berghe, G., Wouters, P.J., Bouillon, R., Weekers, F., Verwaest, C., Schetz, M., Vlasselaers, D., Ferdinande, P., Lauwers, P. (2003). Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: Insulin dose versus glycemic control. *Crit Care Med* **31**, 359-366.

- [105] Vaughan, M., Steinberg, D. (1965). Glyceride biosynthesis, glyceride breakdown and glycogen breakdown in adipose tissue: mechanism and regulation. Aus: AR Renold, GF Cahill: Handbook of physiology, adipose tissue, Vol. 24, American Physiological Society, Washington, DC, 239.
- [106] Weigand, M.A., Bardenheuer, H.J., Bottiger, B.W. (2003). Klinisches Management bei Patienten mit Sepsis. *Anaesthesist* **52**, 3-22.
- [107] Whitcomb, B.W., Kimbrough Pradhan, E., Pittas, A.G. (2005). Impact of admission hyperglycemia on hospital mortality in various intensive care unit populations. *Crit Care Med* **33**, 2772–2777.
- [108] Wikipedia. Insulin. (Zugriff vom: 22.11.2006), <http://de.wikipedia.org/wiki/Insulin>
- [109] Wilmore, D., Goodwin, C., Aulick, L. (1980). Effect of injury and infection on visceral metabolism and circulation. *Ann Surg* **192**, 491-504.
- [110] Wolfe, R.R. (1987). Carbohydrate metabolism in the critically ill patient. *Crit Care Clin* **3**, 11-24.
- [111] Wolfe, R.R. (1997). Substrate utilization/insulin resistance in sepsis/trauma. *Baillière's Clinical Endocrinology and Metabolism* **11**, 645-647.
- [112] Wolfe, R.R., Burke, J. (1978). Glucose and lactate metabolism in experimental septic shock. *Am J Physiol* **235**, R219-R227.
- [113] Yasuda, K., Yamada, Y., Inagaki, N. (1992). Expression of GLUT1 and GLUT2 glucose transporter isoforms in rat islets of Langerhans and their regulation by glucose. *Diabetes* **41**, 76.
- [114] Zaloga, G., Marik, P.E. (2001). Hypothalamic-pituitary-adrenal insufficiency. *Crit Care Clin* **17**, 25-41.

8 DANKSAGUNG

Mein Dank geht an all diejenigen, die durch Ihre Arbeit und durch Ihren Einsatz zum Gelingen der vorliegenden Arbeit beigetragen haben.

Mein besonderer Dank gilt:

- Herrn Dr. med. Thomas Reimer, Marienhospital Herne, der mir während der gesamten Zeit stets als Betreuer dieser Arbeit bei jeglichen Fragen hilfreich zur Seite stand.
- Herrn Dr. med. Bernd Miele, Oberarzt der Anästhesiologie am Marienhospital Herne, der mir ebenfalls oft Fragen beantworten konnte.
- Dem gesamten pflegerischen Team der interdisziplinären Intensivstation des Marienhospitals Herne, welchem die praktische Umsetzung des Studienprotokolls oblag.
- Frau Claaßen-Mielke, Institut für medizinische Statistik und Biometrie der Ruhr-Universität Bochum, die mir bei der Erläuterung statistischer Methoden eine unschätzbare Hilfe war.

9 CURRICULUM VITAE

Persönliche Daten

Name: Sebastian Kokemohr
Geburtsdatum: 24. März 1977
Geburtsort: Wilhelmshaven
Familienstand: Ledig
Konfession: Evangelisch

Schulischer und beruflicher Werdegang

1983-1996	Grundschule und Gymnasium in Wiefelstede, Wilhelmshaven, Jaderberg und Oldenburg
1996	Abitur am Herbartgymnasium Oldenburg
05/1997-08/1998	Zivildienst im Altenpflegeheim Westerstede
10/1998-09/2001	Ausbildung zum Krankenpfleger am Reinhard-Nieter-Krankenhaus Wilhelmshaven
10/2001- heute	Studium der Humanmedizin an der Ruhr-Universität Bochum
9/2003	Ärztliche Vorprüfung
8/2006-7/2007	Praktisches Jahr
11/2001-08/2006	Berufstätigkeit als Krankenpfleger auf der operativen Intensivstation des St. Josef-Hospitals Bochum sowie der kardiologischen Intensivstation des Marienhospitals Gelsenkirchen