
Aus der Abteilung für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin
Asklepios Klinik Altona
Ltd. Arzt: Prof. Dr. H. Bause

**Zum Einfluss von Weiterbildung
auf Kontrolle und Therapie der Blutglucose
in der Operativen Intensivmedizin**

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg
vorgelegt von
Carola Christine Migge
aus
Hamburg

Hamburg, 2008

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Hamburg am: 23.07.2008

veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der/ die Vorsitzende: Prof. Dr. H. Bause

Prüfungsausschuss, 2. Gutachter/ in: Prof. Dr. A. Goetz

Prüfungsausschuss, 3. Gutachter/ in: Prof. Dr. K.-G. Kreymann

Meinen Jungs

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Allgemeines.....	1
1.2	Metabolische Veränderungen im Rahmen einer Sepsis.....	2
1.3	Ursachen der Hyperglykämie bei kritisch kranken Patienten	4
1.4	Nachteilige Effekte der Hyperglykämie bei kritisch kranken Patienten.....	5
1.5	Positive Effekte des Insulin bzw. einer Normoglykämie	6
1.6	Hyperglykämie bzw. Insulinwirkung und Outcome	7
1.7	Richtlinien zur Blutglucoseeinstellung	10
1.8	Blutglucoseeinstellung auf der Intensivstation.....	11
1.9	Fragestellung	13
2	Patienten und Methode	14
2.1	Untersuchungszeitraum und Patienten	14
2.2	Analyse der klinischen Daten	17
2.3	Blutglucoseeinstellung.....	17
2.4	Fragebogen	18
2.5	Statistik.....	18
3	Ergebnisse	20
3.1	Allgemeines.....	20
3.1.1	Patienten	20
3.1.2	SAPS II.....	21
3.2	Auswertung der erhobenen Daten.....	22
3.2.1	Blutglucose	22
3.2.2	Hypoglykämien	27
3.2.3	Beatmung	29
3.2.4	Hämodilution.....	30
3.2.5	Outcome	31
3.3	Fragebogen	33
3.3.1	Allgemeines	33
3.3.2	Auswertung der erhobenen Daten	34
4	Diskussion	38
4.1	Allgemeines.....	38
4.1.1	Hyperglykämie versus Hypoinsulinämie	39
4.2	Stellenwert der vorliegenden Untersuchung.....	41
4.2.1	Allgemeines	41
4.2.2	Blutglucosewerte	42
4.2.3	Anzahl der Blutzuckermessungen	44
4.2.4	Insulin	44
4.2.5	Zum Risiko der Hypoglykämie	45
4.2.6	Liegedauer, Beatmung und Hämodilution	47

4.2.7 Outcome	48
4.2.8 Fragebogenauswertung	50
4.3 Schlussfolgerungen	51
5 Zusammenfassung	53
6 Literaturverzeichnis	55
7 Anhang	63

Abbildungsverzeichnis

<i>Abb. 1: Auszug aus dem Kurvenblatt im Patientendaten-Managementsystem.....</i>	<i>14</i>
<i>Abb. 2: Patienten der Intensivstation nach zuweisender Abteilung vor 2002.....</i>	<i>16</i>
<i>Abb. 3: Patienten der Intensivstation nach zuweisender Abteilung nach 2002</i>	<i>16</i>
<i>Abb. 4: Patientenzahlen der operativen Intensivstation</i>	<i>20</i>
<i>Abb. 5: SAPS II (Median)</i>	<i>21</i>
<i>Abb. 6: Grafische Darstellung der Blutglucosewerte aller Patienten.....</i>	<i>22</i>
<i>Abb. 7: Verteilung der Anzahl der Blutglucosemessungen</i>	<i>23</i>
<i>Abb. 8: Mittlere Blutzuckerwerte</i>	<i>24</i>
<i>Abb. 9: Patienten mit Insulinperfusor in Prozent.....</i>	<i>25</i>
<i>Abb. 10: Insulindosis pro Patient pro Tag</i>	<i>26</i>
<i>Abb. 11: Patienten mit mindestens einer Hypoglycämie unter 40mg/dl</i>	<i>28</i>
<i>Abb. 12: Hypoglykämien pro 1000 Insulinperfusorstunden</i>	<i>28</i>
<i>Abb. 13: Beatmungszeit in Stunden</i>	<i>29</i>
<i>Abb. 14: Hämofiltrationsdauer in Stunden</i>	<i>30</i>
<i>Abb. 15: Outcome</i>	<i>31</i>
<i>Abb. 16: Fragebogenrücklauf.....</i>	<i>33</i>
<i>Abb. 17: Subjektive Einschätzung der Blutzuckereinstellung vor/ nach 2002</i>	<i>34</i>
<i>Abb. 18: Subjektive Einschätzung der benötigten Insulindosen zur Blutzuckereinstellung vor/ nach 2002</i>	<i>35</i>
<i>Abb. 19: Subjektive Einschätzung der Anzahl der Blutzuckermessungen vor/ nach 2002</i>	<i>35</i>
<i>Abb. 20: Subjektive Einschätzung der Zahl an Insulinbolusgaben vor/ nach 2002</i>	<i>36</i>
<i>Abb. 21: Subjektive Einschätzung des Einsatzes von Insulinperfusoren vor/ nach 2002.....</i>	<i>36</i>
<i>Abb. 22: Subjektive Einschätzung der Häufigkeit von Hypoglykämien vor/ nach 2002</i>	<i>37</i>
<i>Abb. 23: Fragebogen zur Blutzuckereinstellung kritisch kranker Patienten</i>	<i>65</i>
<i>Abb. 24: Protokolle zur Blutglucoseeinstellung kritisch kranker Patienten: Bsp. 1 von Van den Berghe (53)....</i>	<i>66</i>
<i>Abb. 25: Protokolle zur Blutglucoseeinstellung kritisch kranker Patienten: Bsp.2 von Markovitz (33).....</i>	<i>67</i>
<i>Abb. 26: Protokolle zur Blutglucoseeinstellung kritisch kranker Patienten: Bsp. 3 von Krinsley (29)</i>	<i>68</i>

Tabellenverzeichnis

<i>Tab. 1: Basisdaten, Blutglucose, Hypoglycämien, Beatmung, Hämofiltration und Outcome der Therapiegruppe gegenüber der Kontrollgruppe.....</i>	<i>32</i>
<i>Tab. 2: Zusammenfassende Darstellung des SAPS II-Score</i>	<i>63</i>
<i>Tab. 3: Darstellung der Mortalitätswahrscheinlichkeit entsprechend den SAPS II-Werten.....</i>	<i>64</i>

1 Einleitung

1.1 *Allgemeines*

Die Polio Epidemie in Dänemark 1952 war ein Schlüsselereignis für die Entwicklung der modernen Intensivmedizin. Die Mortalität von Patienten mit respiratorischer Insuffizienz konnte mit Hilfe von Beatmungsgeräten, die bis dahin nur für Operationen benutzt wurden, drastisch reduziert werden (17).

Seit der Einführung der Beatmung haben nur wenige Entwicklungen das Überleben kritisch kranker Patienten in der Intensivmedizin verbessert. Lediglich die Einführung des aktivierten Protein C in die Behandlung der Sepsis konnte eine Senkung der 28-Tage-Mortalität um knapp 20% erreichen (6).

10-15% der Intensivpatienten entwickeln eine schwere Sepsis oder einen septischen Schock (38; 39). Für die Kosten, die bei der intensivmedizinischen Behandlung von Patienten mit schwerer Sepsis in Deutschland entstehen, ermittelt Moerer (39) einen Wert von 1.318 Euro pro Patiententag bzw. 23.297 Euro pro Patient insgesamt. Neue therapeutische Ansätze wie die Einführung des aktivierten Protein C in die Sepsistherapie sind Erfolg versprechend, tragen aber zu den immer weiter steigenden Kosten der Behandlung von schwer kranken Patienten bei. In Zeiten knapper Ressourcen ist es besonders wichtig Therapieprinzipien zu finden, die effektiv und kostengünstig sind.

Van den Berghe hat in einer 2001 veröffentlichten Studie belegen können, dass eine Senkung des Blutzuckerspiegels auf Werte zwischen 80 und 110 mg/dl bei kritisch kranken Patienten die Mortalität um 40% senkt unabhängig davon, ob ein Diabetes mellitus in der Vorgeschichte existiert. Auch die Morbidität konnte durch eine gute Blutzuckereinstellung gesenkt werden (53). Der Nachweis der Effektivität einer genauen Blutzuckereinstellung, den Van den Berghe in dieser Studie erbracht hat, ist also in Zeiten, in denen die Kosten einer medizinischen Behandlung immer mehr an Bedeutung gewinnen geradezu wegweisend. Denn die Blutzuckerkontrolle und die Blutzuckereinstellung mit Hilfe von Insulin sind nicht nur effektiv, sondern auch sehr kostengünstig.

1.2 *Metabolische Veränderungen im Rahmen einer Sepsis*

In einem gesunden menschlichen Körper existiert ein streng ausbalanciertes Gleichgewicht zwischen anabolem und katabolem Umsatz von Substraten im Gewebe.

Der Blutglucosespiegel ist hierbei eng reguliert. Im nüchternen Zustand besteht eine Euglykämie durch ein Gleichgewicht aus hepatischer Glucoseproduktion und des Glucoseverbrauchs. Der rasche Glucoseanstieg nach der Nahrungsaufnahme geht mit einer Ausschüttung von Insulin und einer Reduzierung von Glucagon einher. Dies hemmt die hepatische Gluconeogenese und fördert die periphere Aufnahme von Glucose in die Zellen und verhindert somit einen Anstieg des Blutzuckers über 150mg/dl (40).

Es gibt drei wesentliche Energielieferanten, nämlich freie Fettsäuren, Glucose und Aminosäuren. Freie Fettsäuren und Glucose dienen als Energiespeicher. Aminosäuren haben in erster Linie eine funktionelle Rolle, einschließlich in Form von Skelettmuskulatur, Peptiden und Proteinen. In welchem Maße Glucose, freie Fettsäuren oder Aminosäuren metabolisiert werden hängt im Wesentlichen von Insulin und seinen Gegenregulatoren ab, aber auch von der Verfügbarkeit. Dies gilt auch für eine normale physiologische Situation (4). Die initiale metabolische Antwort auf eine Sepsis wird unter anderem durch spezifische endokrine Veränderungen reguliert, die die Aktivität der vorderen Hypophyse steigern und damit die anabolischen Vorgänge inaktivieren (52; 55). Die gesamte endokrine Reaktion auf eine Sepsis lenkt daher den Metabolismus Richtung Katabolie. Unter normalen Bedingungen hängt der Blutglucosespiegel im Nüchternzustand von der Glycogenolyse der Leber ab und als metabolisches Substrat dienen im Wesentlichen die freien Fettsäuren. Es scheint, als ob ein wesentliches metabolisches Problem unter einer Sepsis die Tatsache ist, dass die freien Fettsäuren nicht mehr als metabolisches Substrat genutzt werden können. Die Glucoseproduktion ist durch entleerte Glycogenspeicher limitiert. Dann erfolgt eine Resynthese durch Wiederverwertung von Kohlenstoff, der zum Beispiel durch Lactat oder Glycerol entsteht. Dieses fein gesteuerte System ist im Rahmen einer Sepsis schwer gestört. Eine geschwächte Insulinsensitivität - also Insulinresistenz - im peripheren Gewebe führt zu einem gesteigerten Angebot von freien Fettsäuren

und Aminosäuren durch eine gesteigerte Lipolyse und Proteolyse. Die Leberfunktion als Regulator des Blutglucosespiegels ist ebenfalls gestört als Folge der hepatischen Insulinresistenz. Dies führt zu einer gesteigerten Glucoseausschüttung ins Blut, zu Beginn durch eine gesteigerte Glycolyse, später in Folge von Gluconeogenese (4; 15; 24).

Der Stress im Rahmen einer schweren Erkrankung führt also zu einer Zunahme des peripheren Glucosebedarfs, einer Steigerung der hepatischen Glucoseproduktion, einer Insulinresistenz und eines relativen Insulinmangels (37). Gerade die Insulinresistenz charakterisiert den septischen Patienten und es kommt zu einer Störung im Gleichgewicht zwischen Insulin und seinen gegenregulatorischen Hormonen wie Cortisol, Glucagon, Wachstumshormonen und Katecholaminen (4; 5; 15; 32; 44; 59). Eine reduzierte insulinabhängige Glucoseaufnahme erfolgt auch in Skelettmuskel und Herz (68). Die Ausschüttung von Cytokinen wie Interleukinen IL-1 und IL-6 und Tumornekrosefaktor TNF α im Rahmen von Entzündungsprozessen unterstützt zusätzlich die Hyperglykämie, in dem sie die periphere und vor allem hepatische Insulinresistenz fördern (54) und die hypothalamische Hormonausschüttung stimulieren (15; 40).

An einer kleinen Gruppe von 6 Patienten konnten Thorell et al. zeigen, dass die endogene Glucoseproduktion, die im Rahmen einer schweren Erkrankung deutlich ansteigt, durch eine parenterale Ernährung gesenkt werden kann. Mit einer zusätzlichen intensivierten Insulintherapie kann eine Normoglykämie erreicht werden. Hierzu sind in der Therapiegruppe bis zu 30-fach höhere Insulinkonzentrationen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe nötig. Die gesamte Verfügbarkeit der Glucose ist jedoch mit Hilfe von Insulin nicht zu erhöhen (49).

1.3 Ursachen der Hyperglykämie bei kritisch kranken Patienten

Eine stressbedingte Hyperglykämie tritt bei 50-85% kritisch kranker Patienten auf (15) auch wenn zuvor eine normale Glucosehomöostase vorlag (37; 44; 53; 56). Die Definition einer Hyperglykämie lag bei den einzelnen hierzu betrachteten Untersuchungen bei Werten zwischen >110mg/dl (53) und 200mg/dl (67).

Vor der Untersuchung von Van den Berghe aus Leuven (53) wurde von einer stressinduzierten Hyperglykämie bei Blutzuckerwerten über 200 mg/dl im Rahmen einer schweren Erkrankung gesprochen (34). Marik plädiert angesichts der Ergebnisse der Studie aus Leuven (53) dafür, bei jedem kritisch kranken Patienten mit einem Blutzucker von mehr als 110 mg/dl von einer stressbedingten Hyperglykämie auszugehen (32).

Zusätzlich zu den oben erwähnten metabolischen Veränderungen im Rahmen einer Sepsis unterstützen verschiedene Begleitsituationen und Begleiterkrankungen eine stressbedingte Hyperglykämie. Hierzu zählen natürlich ein bestehender Diabetes mellitus, aber auch Adipositas, eine Leberzirrhose (über eine Verminderung der Glycogenspeicher), eine Pankreatitis (über einen Insulinangel), eine Hypokaliämie (hemmt die Insulinsekretion) und Bettlägrigkeit. Sie führt über eine verminderte Glucoseaufnahme in die Skelettmuskelzellen in Kombination mit einem steigenden Plasmainsulinspiegel zu einer peripheren Insulinresistenz.

Zahlreiche therapeutische Maßnahmen wie zum Beispiel die Gabe von Glucocorticoiden und Katecholaminen und die enterale oder parenterale Ernährung führen ebenfalls zu einer Störung des Gleichgewichts zwischen der Wirkung von Insulin und gegenregulatorischen Hormonen und damit zu einer Steigerung des Blutglucosespiegels (15; 22). Auch Medikamente in einer Fettlösung wie beispielsweise Propofol unterstützen die Hyperglykämie bei kritisch kranken Patienten bei (40).

1.4 *Nachteilige Effekte der Hyperglykämie bei kritisch kranken Patienten*

Bei kritisch kranken Patienten auf der Intensivstation ist eine Hyperglykämie toxischer als bei Gesunden oder bei Diabetikern ohne schwere Erkrankung. Veränderungen können bei ihnen in viel kürzerer Zeit entstehen. Dafür ist zum einen die Überladung mit Glucose in den Zellen, die Glucose unabhängig von Insulin aufnehmen, verantwortlich. Hierzu zählen Nervenzellen, Hepatozyten oder Zellen des Immunsystems. Zum anderen steigt der toxische Effekt der oxydativen Phosphorylierung in der Zelle bei kritisch kranken Patienten (59).

Eine Hyperglykämie kann bei Werten oberhalb der Nierenschwelle von Glucose über die Glucosurie zu einer Dehydratation führen und in der Folge zu Elektrolytverschiebungen mit Hypokaliämie, Hypomagnesiämie und Hypophosphatämie (15).

Zusätzlich hemmt eine Hyperglykämie die Fibrinolyse und die Thrombozytenfunktion. Dies führt zu einer Hyperkoagobilität und einem erhöhten thrombembolischen Risiko (15; 59).

Ein hoher Glucosespiegel führt des Weiteren zu einer endothelialen Dysfunktion und in der Folge zu Mikrozirkulationsstörungen. Die daraus folgende zelluläre Hypoxie führt zu einem erhöhten Risiko eines Organversagens (15).

In vitro konnte gezeigt werden, dass sich die Leukozytenfunktion unter einer Hyperglykämie verändert und die Aktivität des Komplementsystems geschwächt wird. Glucose konkurriert mit den Mikroorganismen um die Bindung an das Komplement (40).

Die hohe Anzahl freier Fettsäuren aufgrund einer gesteigerten Lipolyse unter einer Hyperglykämie haben Einfluss auf die NO-Produktion des Endothels und führen zu einer Vasodilatation. Sie steigern den myocardialen Sauerstoffbedarf und senken die myocardiale Kontraktilität und können Arrhythmien verursachen (15).

1.5 Positive Effekte des Insulin bzw. einer Normoglykämie

All die oben erwähnten Folgen der Hyperglykämie bei kritisch kranken Patienten können mit Hilfe von Insulin positiv beeinflusst werden. Dabei haben sowohl die Senkung des Blutglucosespiegels als auch die direkte Insulinwirkung auf viele Stoffwechselbereiche Einfluss auf den Krankheitsverlauf. Eine messbare Trennung dieser beiden Punkte ist jedoch schwierig (44).

Der insulinabhängige Glucosetransport wird gesteigert, vor allem in die Skelettmuskelzellen. Die hepatische Glucoseproduktion wird gehemmt durch Steigerung der Glycogensynthese und Hemmung der Gluconeogenese. Es kommt zu einer Normoglykämie. Zusätzlich hat das Insulin anabole Effekte. Es fördert die Proteinsynthese in der Muskelzelle und hemmt die Lipolyse.

Wie bei einer Sepsis, so wird auch im Rahmen eines Myocardinfarktes über eine Entzündungsreaktion der Katabolismus gesteigert mit der Folge einer Hyperglykämie und einer vermehrten Anzahl freier Fettsäuren im Blut. Die Gabe von Insulin steigert zum einen die Glucoseaufnahme in die Organe, also auch in das Myocard. Zum anderen wird über eine Senkung der freien Fettsäuren im Blut durch das Insulin die direkte Wirkung der Freien Fettsäuren auf das Endothel und die Prostaglandinproduktion sowie die Unterstützung der Insulinresistenz reduziert (14; 44; 47).

Zusätzlich besteht ein positiver Effekt auf das Endothel (13). Insulin normalisiert die endothelabhängige Vasodilatation, erhöht das intrazelluläre Calcium und wirkt somit protektiv hinsichtlich Arrhythmien (44).

Der positive Effekt auf das Immunsystem erklärt sich zum einen über die Normoglykämie. Zum anderen hat Insulin aber auch eine direkte antiinflammatorische Wirkung (14).

Der genaue Wirkmechanismus dieses protektiven Effekts ist noch unklar (2). Im Tierversuch konnte gezeigt werden, dass Insulin dosisabhängig inflammatorische Cytokine senkt und die Serumkonzentration antiinflammatorischer Cytokine erhöht (24). Insulin hemmt dosisabhängig die Produktion von Tumornekrosefaktor und reduziert die Bildung freier Radikale (27). Weekers zeigte im Tierversuch, dass eine Normoglykämie mit Hilfe einer Insulintherapie im Rahmen eines Verbrennungstraumas das Auftreten einer

Katabolie, einer Azidose und einer ausgeprägten Entzündungsreaktion reduzieren kann (65).

Hansen untersuchte den antiinflammatorischen Effekt einer intensivierten Insulintherapie an 451 Patienten, die länger als 5 Tage auf einer Intensivstation behandelt wurden. Als Ausdruck des antiinflammatorischen Effekts konnte gezeigt werden, dass das C-reaktive Protein als Akut-Phase Protein im Verlauf der Behandlung in der Gruppe der intensivierten Insulintherapie deutlicher rückläufig waren als in der Kontrollgruppe (23).

Ferrando et al. zeigten, dass die Behandlung mit Insulin die Proteinsynthese bei Verbrennungspatienten unterstützt. Allerdings bestand in dieser Untersuchung das Problem einer hohen Hypoglykämierate bei einer extrem hohen Insulindosierung von ca. 32 Einheiten pro Stunde, so dass die Patienten zum Teil zusätzlich Glucoseinfusionen erhielten und dadurch hyperkalorisch ernährt wurden (18).

1993 untersuchte die Veterans Affairs Cooperative Study Group, ob eine perioperative parenterale Ernährung die Komplikationsrate nach großen chirurgischen Eingriffen senken kann. Dabei konnte gezeigt werden, dass nicht-infektiöse Komplikationen bei den Patienten, die eine perioperative parenterale Ernährung erhalten haben, deutlich seltener auftraten. Es fiel aber auf, dass es in der gleichen Gruppe doppelt so häufig zu Infektionen kam. Diese hohe Infektionsrate war mit ausgeprägten Hyperglykämien assoziiert. Blutzuckerwerte über 300mg/dl traten bei 20% der Patienten mit perioperativer Ernährung auf gegenüber 1% der Patienten aus der Kontrollgruppe (62).

1.6 *Hyperglykämie bzw. Insulinwirkung und Outcome*

Verschiedene Untersuchungen konnten den negativen Effekt von Hyperglykämie auf Morbidität und Mortalität zeigen.

Van den Berghe untersuchte erstmals 2001 den Zusammenhang zwischen stressbedingter Hyperglykämie kritisch kranker Patienten und dem Outcome.

Hierbei wurden 1.548 vorwiegend cardiochirurgische Patienten untersucht. Es konnte belegt werden, dass eine Senkung des Blutzuckerspiegels zwischen 80 und 110mg/dl bei kritisch kranken Patienten die Mortalität um 40% senkt unabhängig davon, ob ein Diabetes mellitus in der Vorgeschichte existiert. Auch

die Morbidität konnte durch eine gute Blutzuckereinstellung gesenkt werden. Im einzelnen war die Zahl der langzeitbeatmeten Patienten sowie die Zahl der Patienten, die ein Nierenersatzverfahren benötigten in der Gruppe der intensivierten Insulintherapie deutlich geringer. Ebenso benötigten weniger Patienten Bluttransfusionen oder Antibiotika über einen längeren Zeitraum als 10 Tage. Eine critical illness Polyneuropathie trat ebenfalls in der Gruppe der intensivierten Insulintherapie seltener auf (53).

Eine wesentliche weitere Studie in diesem Zusammenhang ist von Krinsley (28). Hier wurden die Blutglucosespiegel von 1.826 internistischen und chirurgischen Patienten erfasst. Es wurden die Werte initial, die Mittelwerte und die maximalen Werte zwischen Überlebenden und nicht überlebenden Patienten verglichen. Der mittlere Blutglucosewert war mit 172,0 mg/dl gegenüber 137,9 mg/dl signifikant höher in der Gruppe der nicht überlebenden Patienten. Auch der maximale Blutglucosewert war in der Gruppe der Überlebenden mit 177,1mg/dl gegenüber 257,9mg/dl in der Gruppe der Nichtüberlebenden signifikant niedriger. Mit dieser Untersuchung konnte gezeigt werden, dass die Ergebnisse der Leuven-Studie (53) einer chirurgischen Intensivstation mit vorwiegend cardiochirurgischen Patienten auf einer gemischt internistisch/ chirurgischen Intensivstation reproduzierbar sind (58).

In einer 2006 erschienenen Arbeit untersucht Van den Berghe, ob die Ergebnisse ihrer großen Untersuchung 2001 an chirurgischen Patienten auch auf Patienten einer internistischen Intensivstation übertragbar sind. Hierbei konnte bei insgesamt 1200 Patienten gezeigt werden, dass sowohl die Mortalität als auch die Morbidität unter einer intensivierten Insulintherapie gesenkt werden konnte. Dies galt aber nur für die Patientengruppe, die länger als 3 Tage auf der Intensivstation behandelt wurde (61).

Mehrere Untersuchungen bei Patienten mit Myokardinfarkt bzw. akutem Coronarsyndrom konnten den positiven Einfluss eines gut eingestellten Blutzuckers auf das Outcome zeigen (14; 20; 31; 41; 50; 64).

Capes kommt anhand einer Literaturrecherche zu dem Ergebnis, dass eine stressbedingte Hyperglykämie bei einem Myokardinfarkt mit einer höheren Mortalität einhergeht unabhängig davon, ob ein Diabetes mellitus vorliegt oder

nicht. Das Risiko eines cardiogenen Schocks ist bei Patienten ohne Diabetes mellitus unter einer stressbedingten Hyperglykämie in gleichem Masse erhöht (10).

Capes konnte auch zeigen, dass die Mortalität nach einem ischämischen Insult unter einer hyperglykämischen Stoffwechsellage um das dreifache steigt. Auch bleibende Beeinträchtigungen traten nach einem Insult unter erhöhten Blutzuckerwerten gehäuft auf (11). Ebenso belegte Williams eine höhere Krankenhausmortalität und eine erhöhte Mortalität im Verlauf von 6 Jahren nach ischämischem Insult bei Patienten, die zum Zeitpunkt der Aufnahme eine Hyperglykämie hatten gegenüber Patienten mit euglykämischer Stoffwechsellage zum Zeitpunkt der Aufnahme im Krankenhaus (66).

Auch bei traumatologischen Patienten konnte gezeigt werden, dass die Zahl von infektiösen Komplikationen wie Pneumonien, Harnwegsinfekten und Wundinfektionen gesenkt werden konnte (7). Das Risiko für sternale Wundinfektionen nach einer coronaren Bypassoperation bei Diabetikern konnte durch eine Senkung des Glucosespiegels auf Werte zwischen 150 und 200mg/dl mittels einer kontinuierlichen Insulingabe reduziert werden (21).

All diese Untersuchungen legen nahe, dass eine Hyperglykämie bei Patienten mit oder ohne Diabetes nachteilig für das Outcome ist, besonders hinsichtlich der Mortalität. Aber auch Schwierigkeiten nach cardiovasculären Eingriffen oder Insulten sowie eine vermehrte Infektionsrate sind unter erhöhten Blutglucosespiegeln zu beobachten. Eine Verbesserung des Outcomes ist durch eine gute Blutzuckereinstellung zu erreichen (40).

1.7 Richtlinien zur Blutglucoseeinstellung

Die Weltgesundheitsorganisation definiert Euglykämie als Blutzuckerwerte unterhalb von 110 mg/dl (1). Die Leitlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft geben als Zielbereich der Blutzuckereinstellung bei Patienten mit Diabetes mellitus 90-120 mg/dl an. 50% der gemessenen Werte sollten innerhalb dieses Bereiches liegen. 1-2 Stunden postprandial liegt der Zielbereich bei 130-160 mg/dl. Am Abend vor dem zu Bett gehen sollte der Blutzucker zwischen 110 und 140 mg/dl liegen. Als wichtigster Parameter jedoch gilt zur Beurteilung der langfristigen Blutzuckereinstellung der HbA1c, der unterhalb von 6% liegen sollte (26).

Diese Angaben gelten für Patienten mit Diabetes mellitus. Im Rahmen einer schweren Erkrankung treten jedoch auch bei Patienten, die weder vor noch nach dieser Episode einen Diabetes mellitus haben, Stoffwechselentgleisungen mit ausgeprägten Hyperglykämien auf. Ein Drittel aller Patienten, die in ein Krankenhaus aufgenommen werden, haben einen Blutzucker von über 126mg/dl oder mehr als zwei Mal einen Wert oberhalb von 200 mg/dl. Nur ein Drittel dieser Patienten hat einen bekannten Diabetes mellitus (51).

Der Begriff der Intensivierten Insulintherapie stammt aus der mahlzeitenbezogenen Therapie eines insulinpflichtigen Diabetes mellitus. Hierbei wird zu einem Basisinsulin, das ein oder zwei mal täglich gegeben wird nach dem Bolusprinzip zu den Mahlzeiten den Broteinheiten entsprechend ein kurzwirksames Insulin subcutan mittels Pen oder Insulinpumpe gespritzt sowie zusätzliche Insulineinheiten zur Korrektur eines zu hohen Blutzuckerwertes entsprechend der mindestens vier mal täglichen Blutzuckerselbstmessung (48). Sowohl der angestrebte Blutzuckerbereich als auch dieser Begriff sind für diese Situation der Blutzuckerentgleisung bei kritisch kranken Patienten übernommen worden, auch wenn die Insulingabe kontinuierlich intravenös über einen Perfusor erfolgt.

1.8 Blutglucoseeinstellung auf der Intensivstation

Seit der Veröffentlichung der oben genannten Studie von Van den Berghe 2001 (53) haben verschiedene Arbeitsgruppen Protokolle entwickelt, die die Blutglucoseeinstellung auf der Intensivstation standardisieren sollen. Auf diese Weise wäre es möglich, die Blutzuckereinstellung mehr in die Hände des Pflegepersonals zu bringen, so dass häufige Rückfragen an das ärztliche Personal entfallen.

Brown zeigte 2001 an 167 Patienten einer gemischt internistisch/ chirurgischen Intensivstation mit 15 Betten, dass mit Hilfe eines Nomogramms ein Zielglucosewert schneller erreicht wird als in der Kontrollgruppe, in der der Blutglucosespiegel auf konventionelle Weise eingestellt wurde, nämlich in 2 gegenüber 4 Stunden (8). Allerdings liegt hier das Glucoseziel mit einem Wert zwischen 7 und 11,5 mmol/l deutlich höher als in der Untersuchung von Van den Berghe (53).

Krinsley konnte 2003 in einer retrospektiven Studie zeigen, dass die Blutzuckerwerte von Patienten einer gemischt internistisch-chirurgischen Intensivstation in der Gruppe der Überlebenden mit 137,9 mg/dl im Mittel gegenüber 172 mg/dl in der Gruppe der nicht Überlebenden deutlich niedriger war (28). Daraufhin entwickelte er ein Protokoll zur Blutzuckereinstellung und konnte 2004 zeigen, dass mit Hilfe des Protokolls in einer Gruppe von 800 Patienten eine mittlerer Blutzucker von 130,7 mg/dl erreicht werden konnte gegenüber einem mittleren Blutzuckerwert von 152,3 mg/dl in der Gruppe gleicher Patientenzahl, deren Blutzucker auf herkömmliche Weise eingestellt wurde (29).

Goldberg stellte 2004 ein Protokoll vor, das sich mehr auf die Blutzuckeränderungen als auf die absoluten Werte bezieht (22). Der Blutzucker von 52 Patienten wird mit Hilfe dieses Protokolls eingestellt und mit 117 zuvor konventionell behandelten Patienten verglichen. Der Zielblutglucosewert liegt in dieser Studie mit 100-139 mg/dl zwar deutlich niedriger als in der zuvor erwähnten Studie von Brown, aber dennoch immer noch höher als in der Leuven-Studie, die einen Blutglucosewert zwischen 80 und 110mg/dl anstrebt (53). Ein Fragebogen dokumentiert bei Goldberg eine gute Akzeptanz des Protokolls beim Pflegepersonal.

Kanji zeigte 2004 die Leistungsfähigkeit und Sicherheit eines von ihnen entwickelten Protokolls zur Blutzuckereinstellung. Hierbei wurde der Blutzucker von 50 Patienten einer interdisziplinären Intensivstation durch das Pflegepersonal an Hand des Protokolls mit einem Zielwert von 80-110mg/dl eingestellt (25). Der Blutzucker einer weiteren Gruppe von 50 Patienten wurde konventionell nach Rücksprache mit dem Arzt eingestellt. Der Zielblutglucosewert wurde mit Hilfe des Protokolls schneller erreicht und es traten weniger Hypoglykämien auf. Die Autoren weisen auf die Wichtigkeit einer Fortbildung und das Miteinbeziehen des Pflegepersonals hin. Ein Protokoll allein erreicht nicht das gewünschte Ziel.

Ein weiteres Protokoll wurde von Markovitz 2002 entwickelt. Es gilt für Diabetiker peripoperativ und enthält vier Algorithmen, die auf der unterschiedlichen Insulinsensitivität der Patienten basieren. Der erste Algorithmus ist hierbei für Patienten mit einer hohen Insulinsensitivität und der vierte Algorithmus ist für Patienten mit der höchsten Insulinresistenz. Der Zielbereich bei diesem Protokoll liegt zwischen 80 und 180mg/dl, ist aber individuell zu verändern (33). Trence hat das Protokoll von Markovitz etwas umgestellt (50). Hierdurch erscheint es übersichtlicher. Auf der anderen Seite wurden dafür auf einige klare Richtlinien verzichtet, wie beispielsweise, bei welchem Blutzucker oder Blutzuckerverlauf der Arzt zu informieren ist.

Die größte Untersuchung zur Blutglucoseeinstellung auf der Intensivstation wurde von Egi 2006 veröffentlicht. Hierbei wurden 7.049 Intensivpatienten untersucht und insgesamt 168.000 Glucosewerte ausgewertet. Das Ergebnis dieser Arbeit besagt, dass die Varianz der Blutglucosewerte ein besserer prädiktiver Aussagewert bezüglich der Mortalität bei kritisch kranken Patienten ist als der Mittelwert der Blutglucose. Ein Therapieprotokoll lag bei dieser Untersuchung nicht vor und der Zielwert für Blutglucose wurde mit kleiner als 180mg/dl angegeben (16).

1.9 Fragestellung

Eine strikte Blutzuckereinstellung kritisch kranker Patienten hat direkten Einfluss auf deren Krankheitsverlauf (53).

Die vorliegende Arbeit beschreibt die Qualität der Blutzuckereinstellung der Patienten auf einer operativen Intensivstation. Sie untersucht, ob es relevante Verbesserungen bezüglich der Blutzuckereinstellung seit einer Fortbildung zu diesem Thema im Februar 2002 und der damit verbundenen Änderung des Blutzuckerzielbereiches von 80-110mg/dl gibt und wie die subjektive Wahrnehmung der Mitarbeiter dazu ist.

2 Patienten und Methode

2.1 Untersuchungszeitraum und Patienten

Auf der 24 Betten umfassenden operativen Intensivstation der Asklepios Klinik Altona wurden zwischen 01.09.1998 und 25.11.04 5.988 Patienten intensivmedizinisch behandelt. Im Februar 2002 fand eine Fortbildung zur Blutzuckereinstellung kritisch kranker Patienten und der damit verbundenen intensivierten Insulintherapie statt. Anlass dieser Fortbildung war die Studie von Van den Berghe, die die klinische Relevanz einer optimalen Blutzuckereinstellung bei postoperativen Intensivpatienten erstmals belegte (53). Anschließend wurde ein Blutzuckerzielbereich von 80-110mg/dl festgelegt. Dieser Zielbereich erscheint in Form einer roten Linie auf der Seite im Patientendaten-Managementsystem, in dem die Ernährungsparameter abgebildet sind.

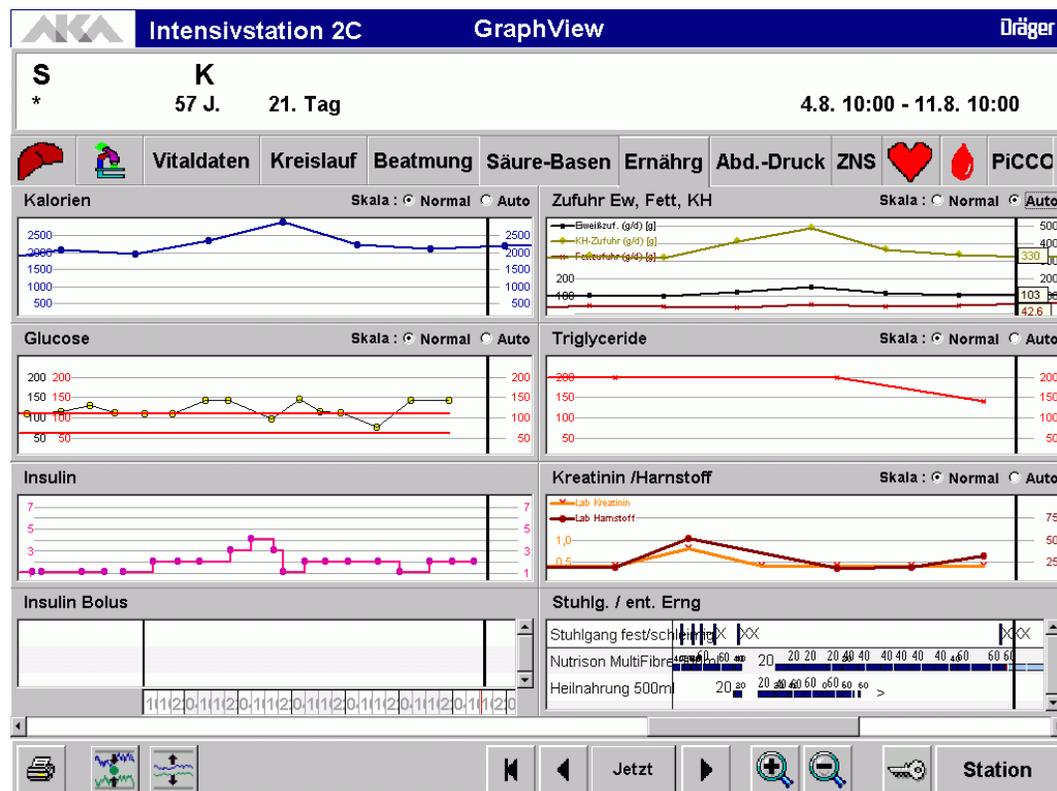


Abb. 1: Auszug aus dem Kurvenblatt im Patientendaten-Managementsystem

In der vorliegenden Arbeit wurde die Blutzuckereinstellung der Patientengruppe, die vor dieser Fortbildung und der damit verbundenen Änderung des Blutzuckerzielbereiches auf der Intensivstation behandelt wurde (Entlassung vor dem 01.02.02) mit der Blutzuckereinstellung der Patientengruppe, die nach dieser Änderung auf der Intensivstation behandelt wurde (Aufnahme nach dem 01.03.02), verglichen. Die erstgenannte Gruppe schließt 3.086 Patienten ein, die letztgenannte Gruppe schließt 2.902 Patienten ein. Die Gruppe der Patienten, die vor dem 01.02.02 von der Intensivstation verlegt wurden, wird im Folgenden Kontrollgruppe genannt. Die Gruppe der Patienten, die nach dem 01.03.02 auf die Intensivstation aufgenommen wurden, wird im Folgenden Therapiegruppe genannt. Die Patienten, die länger als 5 Tage auf der Intensivstation behandelt wurden, werden als Langlieger bezeichnet.

In der Kontrollgruppe gibt es 755, in der Therapiegruppe 647 Langlieger. Die der operativen Intensivstation zuweisenden Abteilungen verteilen sich in beiden Gruppen ähnlich. Die meisten Patienten kommen aus der Allgemein- und Visceralchirurgie. Diese Abteilung hat in der Kontrollgruppe 41,97% der behandelten Patienten überwiesen, in der Therapiegruppe 43,52%. 17,97% der Patienten aus der Kontrollgruppe, bzw. 19,60% aus der Therapiegruppe kamen aus der Thorax- und Gefäßchirurgie, 17,84% bzw. 16,14% kamen aus der Neurochirurgie und 9,75% gegenüber 12,10% wurden aus der unfallchirurgischen Abteilung der chirurgischen Intensivstation zugewiesen. Die übrigen 6,8% der Patienten in der Kontrollgruppe bzw. 6,05% in der Therapiegruppe verteilen sich auf die Abteilungen Urologie, Gynäkologie, HNO, Neurologie, Perinatalzentrum, ZMK und Innere Medizin.

Das mittlere Alter der Patienten lag in der Kontrollgruppe bei 59,8 Jahren, in der Therapiegruppe bei 61,5 Jahren.

Einige Patienten mussten während des Krankenhausaufenthaltes wieder auf die operative Intensivstation aufgenommen werden. Dies ist als ein Fall gewertet worden.



Abb. 2: Patienten der Intensivstation nach zuweisender Abteilung vor 2002

1.: Allgemein- und Visceralchirurgie; 2.: Thorax- und Gefäßchirurgie; 3.: Neurochirurgie; 4.: Unfallchirurgie; 5.-10.: Urologie, Gynäkologie, Perinatalzentrum, Zahn-Mund-Kieferchirurgie, Innere Medizin.



Abb. 3: Patienten der Intensivstation nach zuweisender Abteilung nach 2002

1.: Allgemein- und Visceralchirurgie; 2.: Thorax- und Gefäßchirurgie; 3.: Neurochirurgie; 4.: Unfallchirurgie; 5.-10.: Urologie, Gynäkologie, Perinatalzentrum, Zahn-Mund-Kieferchirurgie, Innere Medizin.

2.2 Analyse der klinischen Daten

Alle patientenbezogenen Daten wurden mit Hilfe des stationseigenen Patientendaten-Managementsystems ICM (PDMS) der Firma Dräger Medical AG & Co KG (Lübeck) erhoben.

Der Krankheitsschweregrad der Patienten zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation wurde mit Hilfe des SAPS II (Simplified Acute Physiology Score II) beschrieben. Dies ist ein krankheitsübergreifender Score, der einmalig innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Aufnahme auf die Intensivstation erhoben wird. Er umfasst 17 Variablen, und zwar das Alter, die Aufnahmeart (geplant oder ungeplant), zwölf physiologische Parameter sowie das Vorhandensein oder nicht Vorhandensein dreier Vorerkrankungen.

2.3 Blutglucoseeinstellung

Die Blutzuckerwerte wurden mit dem Blutzucker-Handgerät One touch II bzw. dem One touch ultra von der Firma Johnson und Johnson sowie mit dem Blutgasanalysegerät Rapidlab 860 von Bayer Health Care oder im Labor gemessen. Die Qualitätskontrollen entsprechend den Herstellerangaben wurden eingehalten. Der Zielbereich lag entsprechend der Leuven-Studie (53) zwischen 80 und 110mg/dl. Die Werte der Blutzucker-Handgeräte wurden bei der Dateneingabe in das PDMS in Fünferschritten gerundet. Die Blutzuckereinstellung erfolgte mittels intravenöser Bolusgaben von Insulin und/oder der kontinuierlichen intravenösen Insulingabe mittels Perfusor vom Typ fm Perfusor der Firma Braun gemäß dem Zielwert. Dies erfolgte in Absprache selbständig durch das Pflegepersonal ohne die Vorlage eines speziellen Protokolls.

2.4 Fragebogen

Nach Beendigung des Untersuchungszeitraums erhielt das auf der operativen Intensivstation tätige ärztliche Personal und das Pflegepersonal einen Fragebogen zur persönlichen Einschätzung, ob und inwieweit sich seit der Fortbildung im Februar 2002 die Blutzuckereinstellung geändert hat (Abb.23).

Es wurde nach dem subjektiven Eindruck gefragt hinsichtlich einer Verbesserung der Ergebnisse der Blutzuckereinstellung, einer Änderung der Insulinmengen, der Anzahl der Blutzuckermessungen, der Zahl der Insulin-Bolusgaben, der Häufigkeit des Einsatzes von Insulinperfusoren, der Häufigkeit von behandlungsbedürftigen Hypoglykämien und des Arbeitsaufwandes pro Patient seit der Fortbildung.

Den Fragebogen erhielten 52 Schwestern und Pfleger, die derzeit auf der Intensivstation arbeiten. Davon gaben 38 den Fragebogen ausgefüllt zurück.

27 Ärztinnen und Ärzte, die über einen längeren Zeitraum auf der Intensivstation gearbeitet hatten oder dort noch arbeiten erhielten ebenfalls den Fragebogen. Davon gaben 16 den Fragebogen ausgefüllt zurück.

In dem Datenbankprogramm Access von Microsoft wurden die Antworten in eine Matrix eingegeben und ausgewertet.

2.5 Statistik

Die statistischen Berechnungen wurden mit dem Programm „SPSS für Windows“ (Version 10, SPSS, Chicago, Ill.) durchgeführt.

Die Korrelation der SAPS II Werte wurde mittels ANOVA-Tabelle geprüft. Bezüglich der Parameter Liegedauer und Beatmungszeit, bei der keine Normalverteilung vorliegt, wurden zur Beurteilung der signifikanten Differenz die nichtparametrischen Tests Mann-Whitney-U-Test und der Kolmogorov-Smirnov-Test bei zwei Stichproben durchgeführt.

Bei der statistischen Auswertung der Blutzuckerwerte war zu beachten, dass die einzelnen Patienten aufgrund der unterschiedlichen Liegezeit auch unterschiedlich viele Messwerte hatten. Die von den üblichen Tests geforderte Reduktion auf einen Messwert pro Patient hätte einen Verlust von etwa 95% der Messwerte bedeutet. Eine sinnvolle Auswahl nur eines Blutzuckerwertes

pro Patient war ohnehin nicht möglich. Nach eingehender Beratung durch Frau Priv.-Doz. Dr. Annette Kopp-Schneider (Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg, Abteilung Biostatistik) wurde das gemischt lineare Modell gewählt, bei dem eine unterschiedlich große Anzahl von Messwerten pro Patient erlaubt ist. Die Anpassung des gemischt linearen Modells wurde mit PROC MIXED (SAS, Version 9,1, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Allgemeines

3.1.1 Patienten

Auf der operativen Intensivstation der Asklepios Klinik Altona wurden zwischen 01.09.1998 und dem 25.11.04 5.988 Patienten intensivmedizinisch behandelt. Die Kontrollgruppe umfasst 3.086 Patienten. Diese Patienten wurden vor dem 01.02.02 von der Intensivstation verlegt, also vor der Fortbildung zur Blutzuckereinstellung auf der Intensivstation und der damit verbundenen Änderung des Blutzuckerzielbereiches auf 80-110 mg/dl. Die Therapiegruppe umfasst 2.902 Patienten, die nach dem 01.03.02 auf die Intensivstation aufgenommen wurden. Insgesamt 1.402 der 5.988 Patienten mussten länger als fünf Tage auf der Intensivstation behandelt werden. Diese Langlieger umfassen in der Kontrollgruppe 755 Patienten, in der Therapiegruppe 647 Patienten.

Die mittlere Liegedauer auf der Intensivstation lag in der Kontrollgruppe bei 6 Tagen, in der Therapiegruppe bei 4,9 Tagen. Diese Differenz ist nicht signifikant ($p > 0,5$). In der Gruppe der Langlieger lag die durchschnittliche Liegedauer bei 19,8 Tagen in der Kontrollgruppe bzw. 16,8 Tagen in der Therapiegruppe. Das mittlere Alter ist in der Kontrollgruppe ist 59,8 Jahre, in der Therapiegruppe 61,5 Jahre.

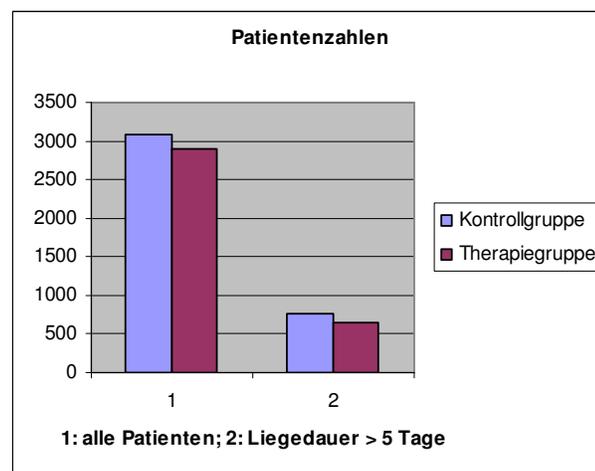


Abb. 4: Patientenzahlen der operativen Intensivstation Gesamt und Liegedauer > 5 Tage; nach Kontroll- und Therapiegruppe getrennt.

3.1.2 SAPS II

Von den 5.988 behandelten Patienten ist bei 5.070 Patienten der Krankheitsschweregrad in Form des SAPS II erfasst worden. In der Kontrollgruppe lag der Anteil der erfassten SAPS II Werte mit 2.278 von 3.086 Patienten bei 73,8%. In der Therapiegruppe wurde bei 96,2%, nämlich bei 2.792 von 2.902 Patienten der Krankheitsschweregrad mittels SAPS II Score bestimmt.

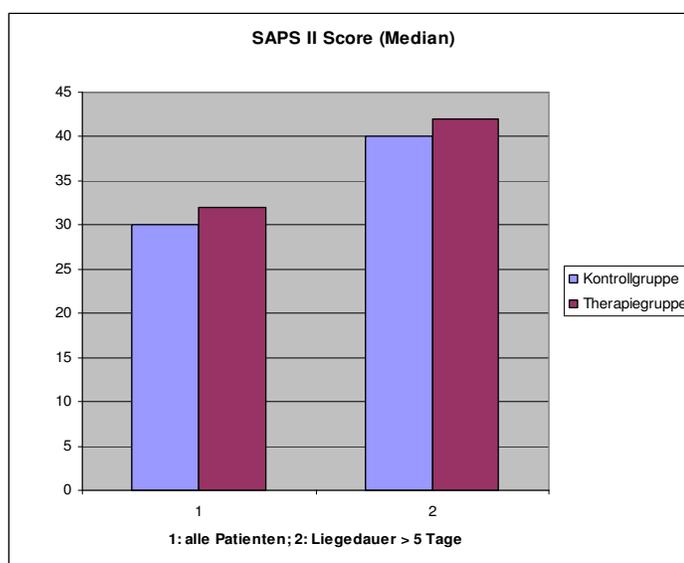


Abb. 5: SAPS II (Median) Patienten gesamt und Liegedauer > 5 Tage; nach Kontroll- und Therapiegruppe getrennt.

Der Mittelwert lag in der Kontrollgruppe bei 32 Punkten und in der Therapiegruppe bei 34 Punkten. Der Median lag bei 30 bzw. 32 Punkten. In der Gruppe der Langlieger lag der SAPS II Wert in beiden Untersuchungszeiträumen höher, nämlich bei 40,8 Punkten in der Kontrollgruppe und bei 43,6 Punkten in der Therapiegruppe. Der Median lag bei 40 gegenüber 42 Punkten.

3.2 Auswertung der erhobenen Daten

3.2.1 Blutglucose

Insgesamt liegen 138.455 Blutzuckerwerte aus Blutzuckerhandmessgeräten, BGA-Gerät und Messungen aus dem Labor vor. 78.340 Blutzuckerwerte davon wurden in der Kontrollgruppe gemessen, 60.058 Messungen erfolgten in der Therapiegruppe. Das entspricht 4,22 Messungen in der Kontrollgruppe und 4,19 Messungen in der Therapiegruppe pro Patient und Tag.

62.284 Blutzuckerwerte aus der Kontrollgruppe und 45.286 Werte aus der Therapiegruppe sind dabei von Langliegern. Das entspricht 4,16 Messungen in der Kontrollgruppe gegenüber 4,15 Messungen pro Patient pro Tag in der Therapiegruppe.

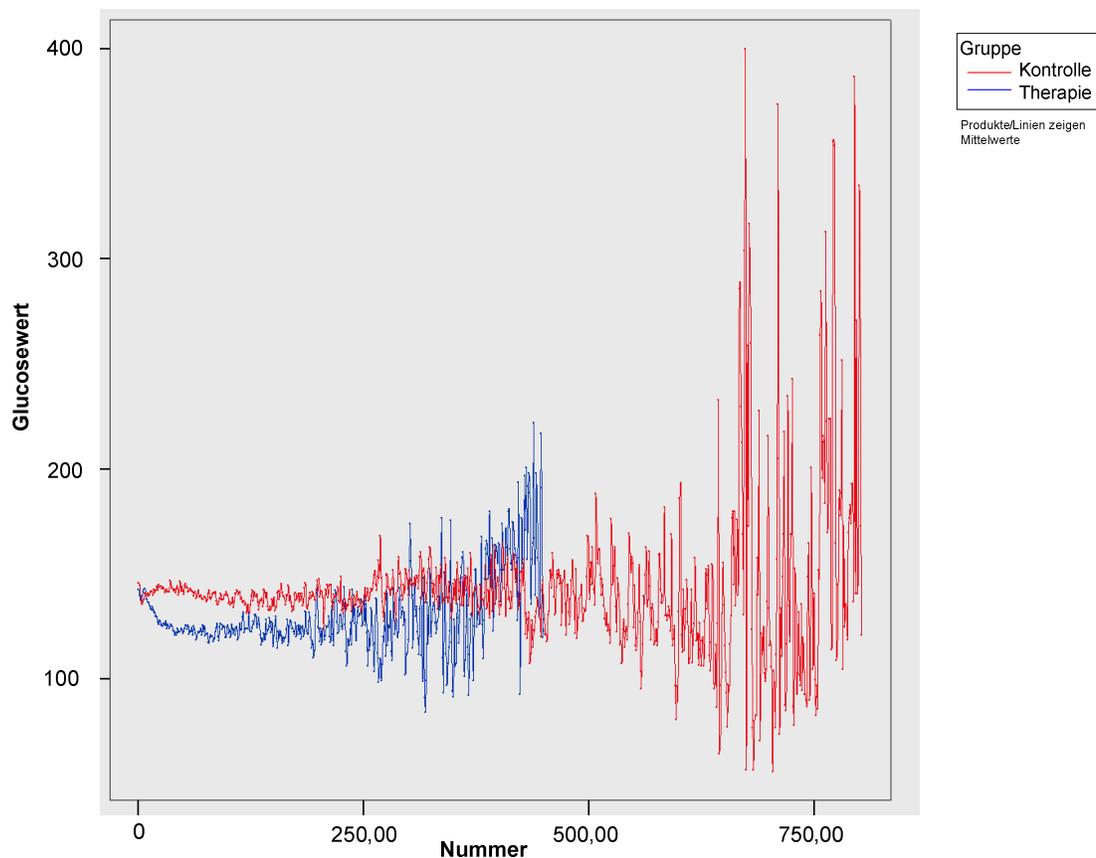


Abb. 6: Grafische Darstellung der Blutglucosewerte aller Patienten. Zur besseren Übersicht wurden die Werte für jeden Patienten chronologisch durchnummeriert. Dargestellt sind die Mittelwerte aller 1., 2., 3. Werte usw.

Bei der grafischen Auftragung der Blutglucosewerte fiel auf, dass die Werte aus den beiden Gruppen sich zu Beginn überlappten und dann voneinander getrennt verliefen. Im weiteren Verlauf nahm die Streuung der Werte wieder zu. In der Kontrollgruppe gab es Patienten mit bis zu 803 Einzelwerten. In der Therapiegruppe lag die größte Zahl an Einzelmessungen bei 450.

Insgesamt hatten nur sehr wenige Patienten mehr als 240 Einzelmessungen, entsprechend einer Liegedauer von etwa 60 Tagen auf der Intensivstation. Um eine mögliche Beeinflussung der Ergebnisse durch einige wenige extrem lang behandelte Patienten zu verhindern, wurden für die statistische Analyse bei jedem Patienten nur die ersten 240 Werte verwendet. Damit wurden in der Kontrollgruppe 4.612 Werte und in der Therapiegruppe 1.148 Werte aus der Betrachtung ausgeschlossen.

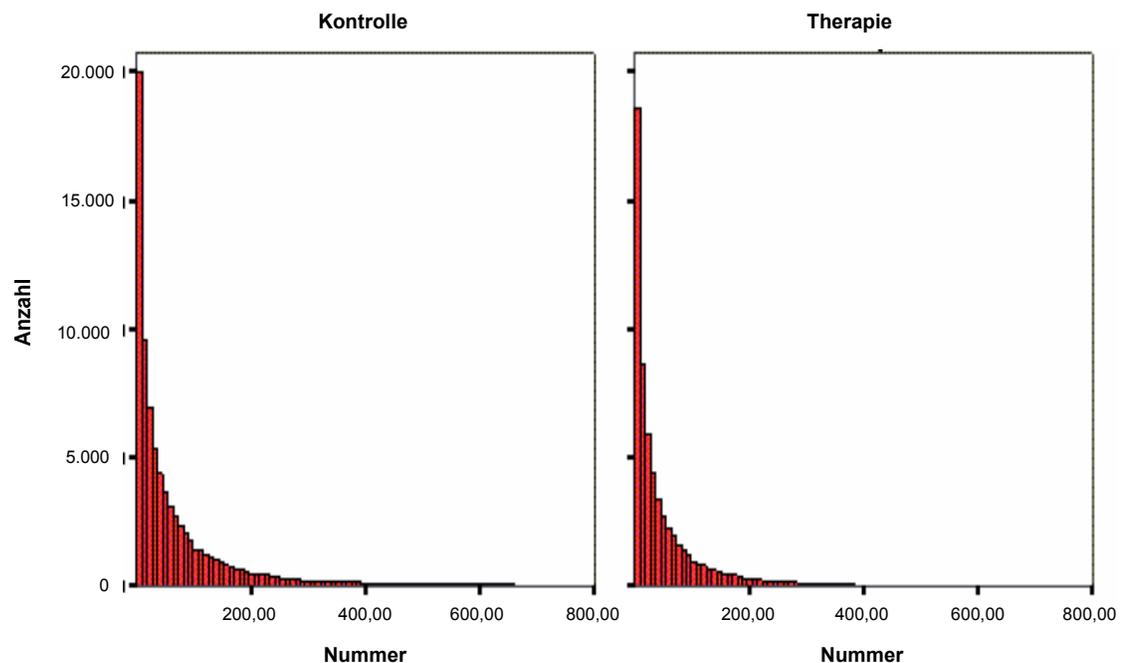


Abb. 7: Verteilung der Anzahl der Blutglucosemessungen der Patienten. Die Histogramme zeigen die Häufigkeiten der durchnummerierten Messwerte.

Der mittlere Blutzuckerwert lag in der Kontrollgruppe bei 140,9 mg/dl, in der Therapiegruppe bei 131 mg/dl. Die Werte in der Therapiegruppe sind damit deutlich niedriger. Diese Differenz resultiert aber nur aus den Werten der

Langlieger, denn in der Subgruppe der Patienten, die nur eine Liegezeit von unter 5 Tagen hatte, sieht man keinen Unterschied: bei den Kurzliegern lag der mittlere Blutzuckerwert in der Kontrollgruppe bei 137,9 mg/dl (n= 16.647) gegenüber 138,0 mg/dl (n= 15.600) in der Therapiegruppe.

Vergleicht man die Blutzuckerwerte nur der Patienten, die länger als 5 Tage auf der Intensivstation waren, besteht ein deutlicher Unterschied mit 141,82 mg/dl (SE 0,3038) in der Kontrollgruppe gegenüber 128,84 mg/dl (SE 0,3507) in der Therapiegruppe. Die Differenz der mittleren Blutzuckerspiegel liegt bei 12,98 mg/dl (SE 0,4639). Diese Differenz ist mit $p < 0,0001$ hoch signifikant.

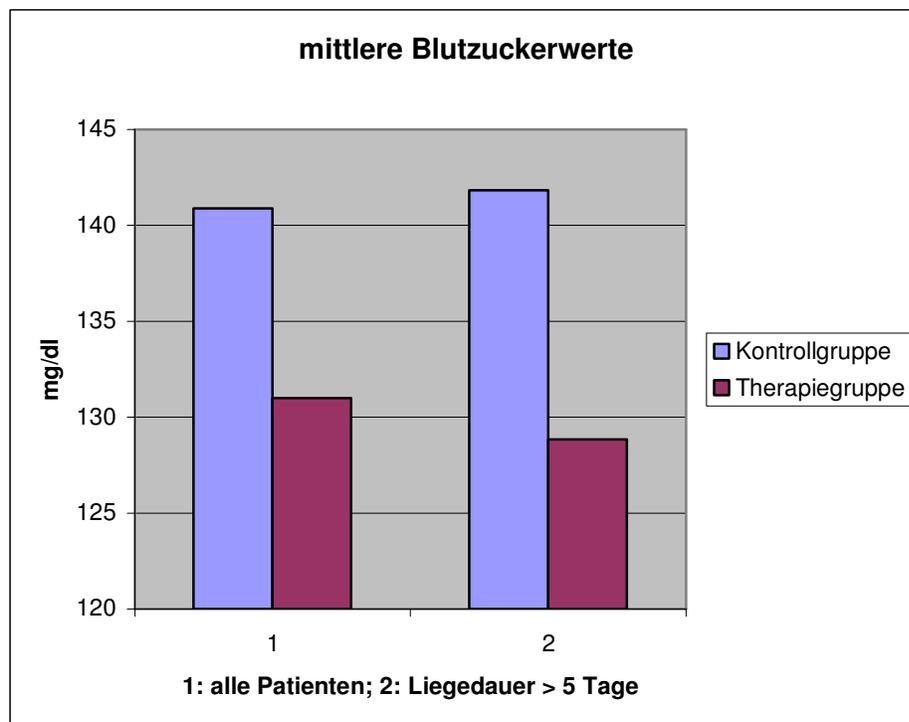


Abb. 8: Mittlere Blutzuckerwerte Patienten gesamt und Liegedauer > 5 Tage; nach Kontroll- und Therapiegruppe getrennt

3.2.2. Insulin

Insulinbolusgaben zur Blutzuckerkorrektur erhielten in der Kontrollgruppe 827 von 3.086 Patienten mindestens einmal während ihres Aufenthaltes auf der Intensivstation. Das sind 26,8% der Patienten. In der Therapiegruppe erhielten 1.492 von 2.902 Patienten Insulinboli. Dies entspricht 51,4% der Patienten aus dieser Gruppe. Im Durchschnitt erhielten die Patienten der Kontrollgruppe Insulinbolusgaben von 2,1 E/Tag, in der Therapiegruppe 4,0 E/Tag.

In der Gruppe der Patienten, die länger als 5 Tage auf der Intensivstation waren, erhielten 57,6% in der Kontrollgruppe (435 von 755 Patienten) und 89,6% in der Therapiegruppe (580 von 647 Patienten) mindestens einmal Insulin als Bolus zur Blutzuckerkorrektur.

Die Zahl der Patienten, die einen Insulinperfusor zur Blutzuckereinstellung erhielten, stieg von zunächst 364 (11,8%) in der Kontrollgruppe auf 839 (28,9%) in der Therapiegruppe an.

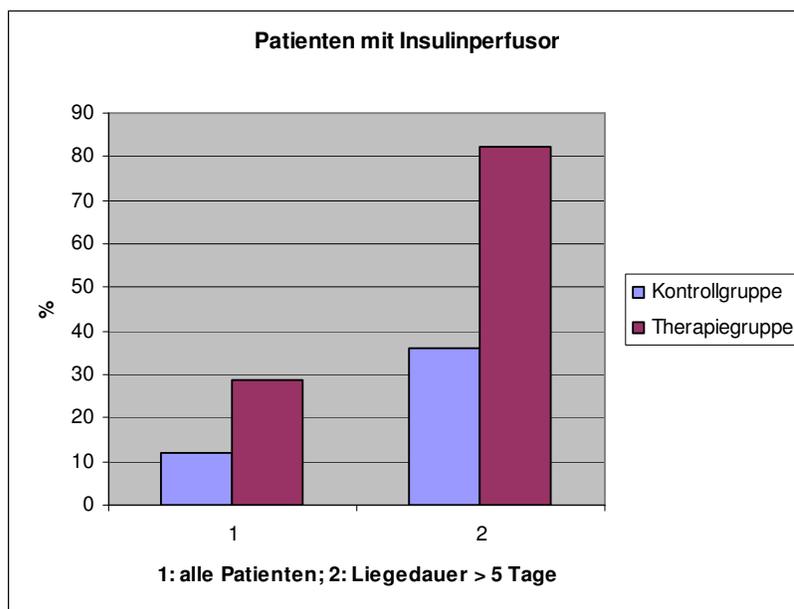


Abb. 9: Patienten mit Insulinperfusor in Prozent:
Patienten gesamt und Liegedauer > 5 Tage; nach Kontroll- und Therapiegruppe getrennt

In der Gruppe der Langlieger ist die Zahl der Patienten mit Insulinperfusor von 270 in der Kontrollgruppe auf 532 in der Therapiegruppe gestiegen. Damit hat sich der Anteil der Patienten mit Insulinperfusor von 35,8% auf 82,2% erhöht und damit auch hier mehr als verdoppelt.

Die Gesamtmenge an Insulin, die mittels Perfusor gegeben wurde, lag in der Kontrollgruppe bei 184.446 Einheiten und in der Therapiegruppe bei 469.103 Einheiten. Davon erhielten in der Gruppe der Patienten, die länger als 5 Tage intensivmedizinisch behandelt wurden, 164.664 Einheiten Insulin in der Kontrollgruppe und 435.650 Einheiten in der Therapiegruppe.

Auf die Anzahl der Patienten bezogen hat sich die Insulinmenge, die mittels Perfusor gegeben wurde mit 59,8 Einheiten pro Patient gegenüber 161,6 Einheiten bezogen auf alle Patienten fast verdreifacht. Das sind 10,0 Einheiten pro Patient pro Tag in der Kontrollgruppe und 33,0 Einheiten pro Patient pro Tag in der Therapiegruppe.

Ebenfalls verdreifacht hat sich mit 218,1 Einheiten in der Kontrollgruppe gegenüber 673,3 Einheiten in der Therapiegruppe die Insulinmenge, die mittels Perfusor gegeben wurde in der Gruppe der Patienten, die länger als 5 Tage auf der Intensivstation waren. Damit hat sich die Insulinmenge pro Patient pro Tag mit 11,02 Einheiten gegenüber 40,08 Einheiten in der Gruppe der Langlieger fast vervierfacht.

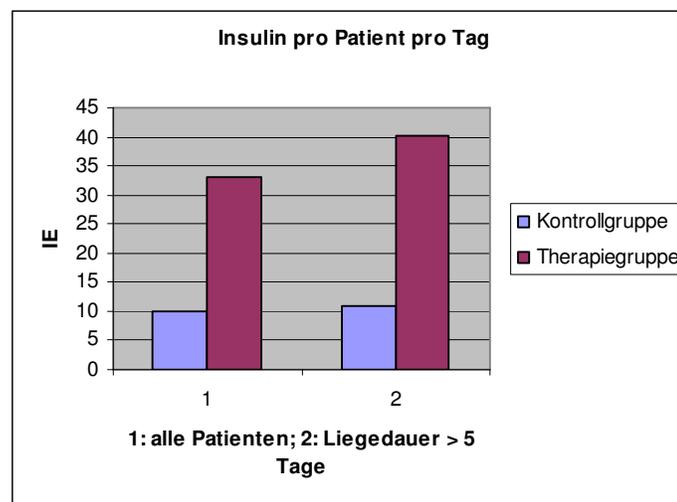


Abb. 10: Insulindosis pro Patient pro Tag
Patienten gesamt und Liegedauer > 5 Tage; nach Kontroll- und Therapiegruppe getrennt

3.2.2 Hypoglykämien

Insgesamt kam es zwischen dem 01.09.1998 und dem 25.11.2004 in 170 Fällen zu einer Hypoglykämie unter 40 mg/dl. Davon traten 42 Hypoglykämien in der Kontrollgruppe und 128 Hypoglykämien in der Therapiegruppe auf. Allein 53 Hypoglykämien davon traten auf, ohne dass der Patient Insulin erhalten hatte, davon 17 in der Kontrollgruppe und 35 in der Therapiegruppe. Nach einer alleinigen Bolusgabe von Insulin kam es in der Kontrollgruppe 7-mal, in der Therapiegruppe 15-mal zu einer Hypoglykämie mit Werten unter 40mg/dl.

Unter dem Insulinperfusor waren 16 Patienten der Kontrollgruppe und 66 Patienten der Therapiegruppe unterzuckert.

Unter der Kombination von Bolusgaben und Perfusor traten 2 Hypoglykämien in der Kontrollgruppe und eine Hypoglykämie in der Therapiegruppe auf.

Insgesamt 147 der 170 Hypoglykämien traten bei Patienten auf, die länger als 5 Tage intensivmedizinisch behandelt wurden. Diese Hypoglykämien verteilen sich in der ersten Gruppe auf 21 Patienten, in der zweiten Gruppe auf 62 Patienten. Das heißt bei 2,8% der Patienten, die in der Kontrollgruppe länger als 5 Tage auf der Intensivstation therapiert wurden, trat im Laufe ihres Aufenthaltes auf der Intensivstation mindestens eine Hypoglykämie mit Werten unter 40mg/dl auf gegenüber 9,6% der Langlieger aus der Therapiegruppe. 17 der Hypoglykämien mit Werten unter 40mg/dl wurden in der Kontrollgruppe unter einer kontinuierlichen Insulingabe mittels Perfusor diagnostiziert, gegenüber 78 der Hypoglykämien unter einem Insulinperfusor in der Therapiegruppe.

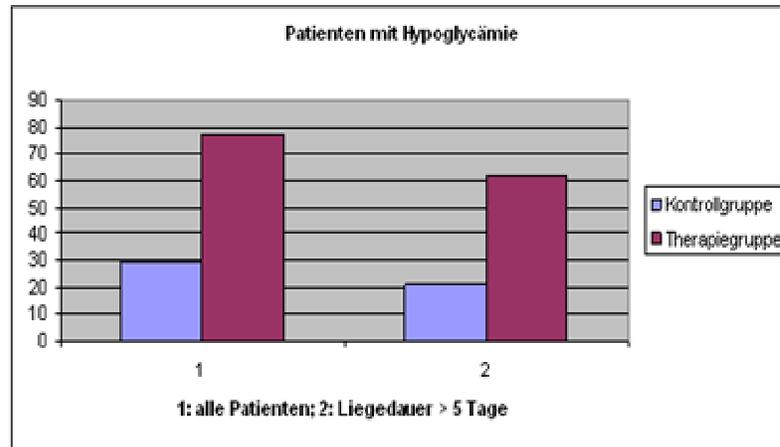


Abb. 11: Patienten mit mindestens einer Hypoglycämie unter 40mg/dl: Patienten gesamt und Liegedauer > 5 Tage; nach Kontroll- und Therapiegruppe getrennt

Auf die Insulinperfusor-Stunden bezogen heißt das, dass in der Gruppe mit allen Patienten in der Kontrollgruppe 0,2 Hypoglykämien unter 40mg/dl pro 1000 Insulinperfusor-Stunden aufgetreten sind, in der Therapiegruppe waren es 0,42 Hypoglykämien pro 1.000 Insulinperfusor-Stunden. In der Gruppe der Patienten, die länger als 5 Tage intensivmedizinisch behandelt werden mussten, traten in der Kontrollgruppe 0,22 und in der Therapiegruppe 0,45 Hypoglykämien pro 1.000 Perfusorstunden auf. D.h. die Hypoglykämierate auf die Insulinperfusorlaufzeit bezogen ist liegedauerunabhängig.

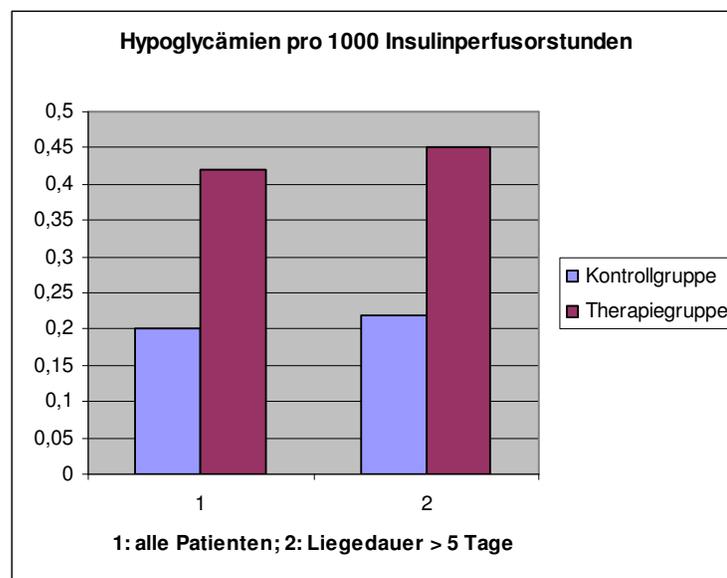


Abb. 12: Hypoglykämien pro 1.000 Insulinperfusorstunden Patienten gesamt und Liegedauer > 5 Tage; nach Kontroll- und Therapiegruppe getrennt

Die mittlere Insulindosis pro Stunde, die die Patienten vor einer Hypoglykämie erhalten haben, lag zwischen 2,4 und 4 Einheiten in der Kontrollgruppe und 2,5 und 6 Einheiten in der Therapiegruppe.

3.2.3 Beatmung

In der Kontrollgruppe wurden 2.292 Patienten maschinell beatmet. In der Therapiegruppe waren es 2.467 Patienten. Die durchschnittliche Beatmungszeit liegt mit 79 Stunden in der Therapiegruppe niedriger als in der Kontrollgruppe, in der die durchschnittliche Beatmungszeit bei 103 Stunden liegt ($p < 0,01$).

656 Patienten der Kontrollgruppe, die länger als 5 Tage intensivmedizinisch therapiert wurden, mussten maschinell beatmet werden. In der Therapiegruppe waren es 636 Patienten. Auch bei diesen Patienten ist die Beatmungszeit in der Therapiegruppe mit 271,8 Stunden gegenüber 328,6 Stunden signifikant niedriger ($p < 0,01$).

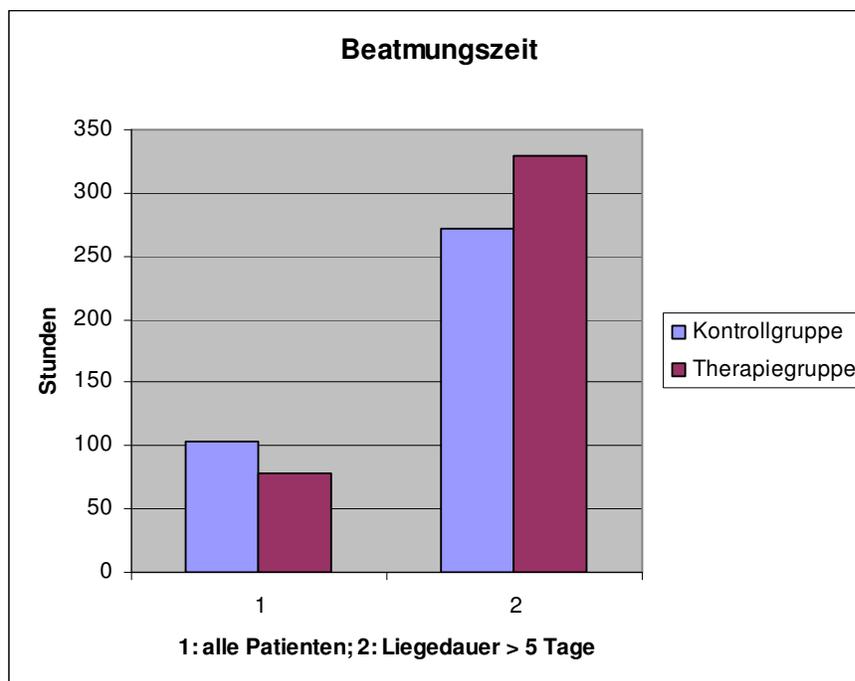


Abb. 13: Beatmungszeit in Stunden
Patienten gesamt und Liegedauer > 5 Tage; nach Kontroll- und Therapiegruppe getrennt

3.2.4 Hämofiltration

Bei 81 Patienten der Kontrollgruppe und bei 68 Patienten der Therapiegruppe musste ein Nierenersatzverfahren in Form einer Hämofiltration durchgeführt werden. Die durchschnittliche Hämofiltrationszeit ist mit 271,3 Stunden im ersten Zeitraum signifikant höher als im zweiten Zeitraum, in dem die durchschnittliche Hämofiltrationszeit bei 157,5 Stunden liegt ($p < 0,01$).

Betrachtet man isoliert die Gruppe der Patienten, die länger als 5 Tage intensivmedizinisch behandelt wurden ist die Differenz ebenfalls signifikant ($p < 0,01$). Dabei wurde in der Kontrollgruppe im Durchschnitt 277,9 Stunden, in der Therapiegruppe 173,6 Stunden hämofiltriert.

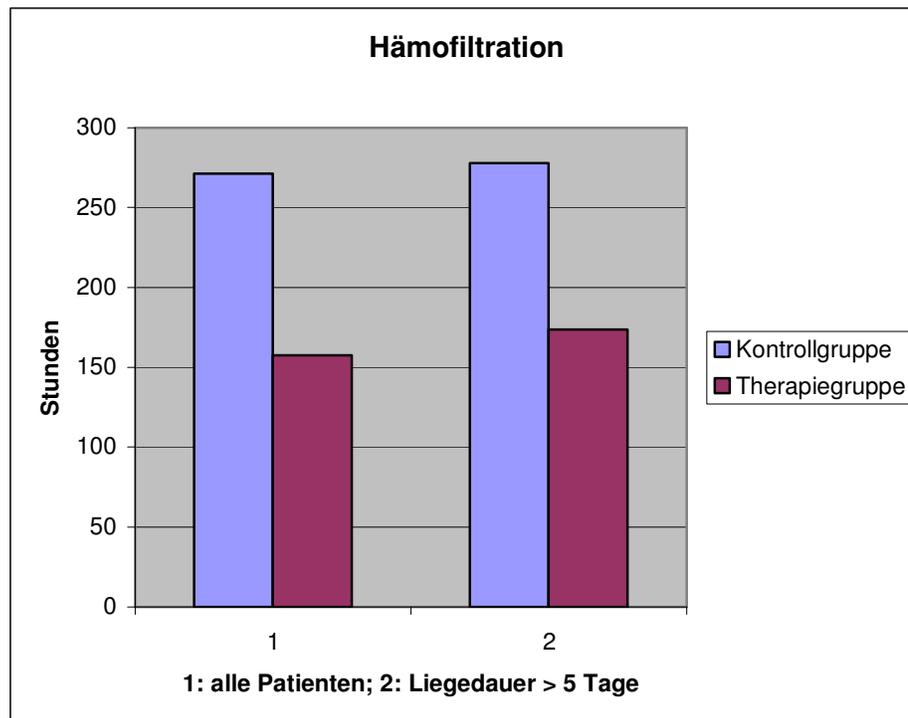


Abb. 14: Hämofiltrationsdauer in Stunden
Patienten gesamt und Liegedauer > 5 Tage; nach Kontroll- und Therapiegruppe getrennt

3.2.5 Outcome

Von den insgesamt 5.988 Patienten verstarben im Krankenhaus 486 Patienten, und zwar 236 Patienten (7,65%) der Kontrollgruppe und 250 Patienten (8,61%) der Therapiegruppe. Von den 1.402 Patienten, die länger als 5 Tage auf der Intensivstation waren, verstarben 242 auf der Intensivstation oder während des Krankenhausaufenthaltes. Davon verstarben 124 Patienten (16,4%) der Kontrollgruppe und 118 Patienten (18,2%) der Therapiegruppe. Diese Differenz ist nicht signifikant ($p = 0,2$).

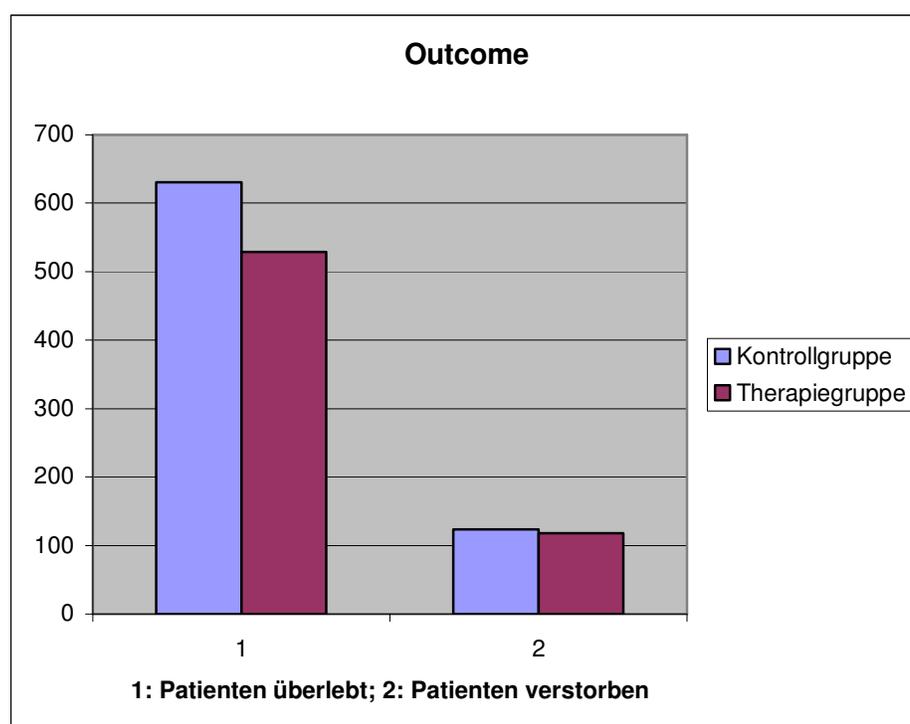


Abb. 15: Outcome
Krankenhausmortalität nach Kontroll- und Therapiegruppe getrennt

Tab. 1: Basisdaten, Blutglucose, Hypoglykämien, Beatmung, Hämofiltration und Outcome der Therapiegruppe gegenüber der Kontrollgruppe.

	gesamt	Kontrollgruppe	Therapiegruppe
Zahl der Patienten	5.988	3.086	2.902
davon: Liegedauer > 5 Tage	1.402	755	642
mittlere Liegedauer aller Patienten (in Tagen)		6	4,9
mittlere Liegedauer der Langlieger (in Tagen)		19,8	16,8
Alter (in Jahren)		59,8	61,5
SAPS II Score aller Patienten (Median) (in Punkten)		30	32
SAPS II Score der Langlieger (Median) (in Punkten)		40	42
BZ-Messungen aller Patienten	138.455	78.340	60.058
BZ-Messungen pro Patient pro Tag (alle)		4,22	4,19
BZ-Messungen der Langlieger		62.284	45.286
BZ-Messungen pro Patient pro Tag (Langlieger)		4,16	4,15
mittler BZ aller Patienten (in mg/dl)		140,9	131
mittlerer BZ der Kurzlieger (in mg/dl)		137,9	138
mittlerer BZ der Langlieger (in mg/dl)		141,8	128,8
Patienten mit Insulinperfusor (alle)		364	839
Patienten mit Insulinperfusor (alle) (in %)		11,8	28,9
Patienten mit Insulinperfusor (Langlieger)		270	532
Patienten mit Insulinperfusor (Langlieger) (in %)		35,8	82,2
Insulin über Perfusor (alle) (in IE)		10	33
Insulin über Perfusor (Langlieger) (in IE)		11,2	40,08
Hypoglykämien	170	42	128
Hypoglykämien unter Insulinperfusor		17	78
Hypoglykämien pro 1000 Insulinperfusorstunden		0,2	0,42
Patienten mit maschineller Beatmung		2.292	2.467
mittlere Beatmungszeit (alle) (in Stunden)		103	79
mittlere Beatmungszeit (Langlieger) (in Stunden)		271,8	328,6
Patienten mit Hämofiltration		81	68
mittlere Hämofiltrationsdauer (alle) (in Stunden)		271,3	157,5
mittlere Hämofiltrationsdauer (Langlieger) (in Stunden)		277,9	173,6
Krankenhausmortalität (alle)	486	236	250
Krankenhausmortalität (alle) (in%)		7,65	8,61
Krankenhausmortalität (Langlieger)		124	118
Krankenhausmortalität (Langlieger) (in %)		16,4	18,2

3.3 Fragebogen

3.3.1 Allgemeines

Nach Beendigung des Beobachtungszeitraums erhielten 79 Schwestern, Pfleger und Ärzte einen Fragebogen zur persönlichen Einschätzung, ob und inwieweit sich seit der Fortbildung 2002 mit dem auf 80-110mg/dl geänderten Blutzuckerzielbereich die Blutzuckereinstellung auf der Intensivstation geändert hat.

54 Fragebögen wurden ausgefüllt zurückgegeben. Das sind 68%. Von den 52 Mitarbeitern des Pflegepersonals, die den Fragebogen erhalten haben, füllten ihn 38 Mitarbeiter aus. Das entspricht 73%. Von den 27 Ärzten gaben 16 den Fragebogen ausgefüllt zurück. Das sind 59%.

29,6% der auswertbaren Fragebögen sind also von Ärzten ausgefüllt worden, 70,4% vom Pflegepersonal.

11 der 16 Ärzte waren auch vor der Fortbildung und der Änderung des Blutzuckerzielbereiches schon auf der Intensivstation tätig, 34 der 38 Mitarbeiter des Pflegepersonals arbeiteten schon vor Februar 2002 dort, d. h. neun Mitarbeiter waren nicht vor 2002 auf der Intensivstation tätig und können daher keine weiteren Aussagen über den Vergleich machen.

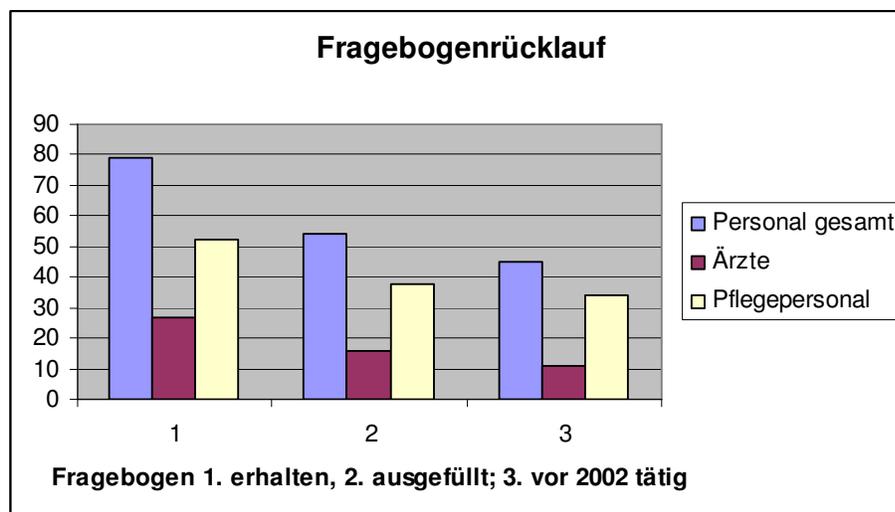


Abb. 16: Fragebogenrücklauf

3.3.2 Auswertung der erhobenen Daten

Die Fragebogenauswertung kam zu folgenden Ergebnissen:

37 der befragten Mitarbeiter (neun Ärzte und 28 Schwestern/ Pfleger) haben den Eindruck, dass seit der Fortbildung 2002 bessere Ergebnisse hinsichtlich der Blutzuckereinstellung erreicht werden. Das sind 68,5% aller Mitarbeiter (56,3% der Ärzte, 73,7% des Pflegepersonals). Sechs Mitarbeiter (zwei Ärzte und vier Schwestern/ Pfleger) denken, dass die Ergebnisse unverändert sind. Ein Mitarbeiter des Pflegepersonals hat den Eindruck, dass die Ergebnisse hinsichtlich der Blutzuckereinstellung schlechter geworden sind.

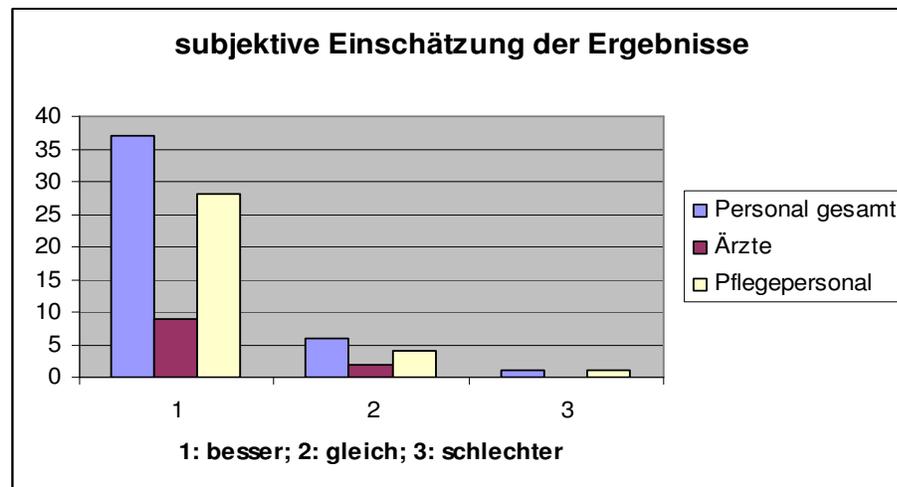


Abb. 17: Subjektive Einschätzung der Blutzuckereinstellung vor/ nach 2002 durch die Mitarbeiter

Das Gefühl, dass mehr Insulin gegeben wird, haben 43 der Befragten (zehn Ärzte und 33 Schwestern/ Pfleger). Das sind 79,6% aller Mitarbeiter (62,5% der Ärzte, 86,8% des Pflegepersonals). Ein Mitarbeiter des Pflegepersonals und ein Arzt meinen, dass sich hinsichtlich der Insulinmenge kein Unterschied zum Zeitraum vor der Fortbildung zeigt.

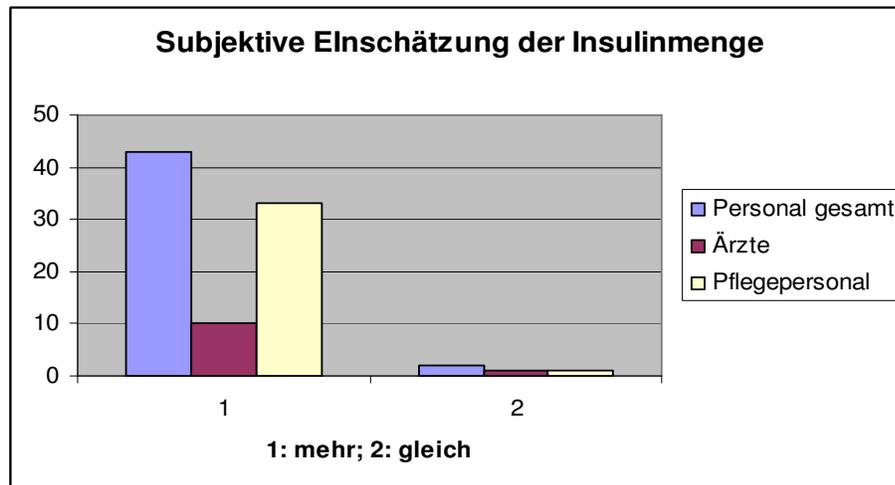


Abb. 18: Subjektive Einschätzung der benötigten Insulindosen zur Blutzuckereinstellung vor/ nach 2002 durch die Mitarbeiter

Dass mehr Blutzuckermessungen seit der Fortbildung durchgeführt werden, glauben 19 Schwestern/ Pfleger und neun Ärzte, insgesamt 24 der Befragten (44,4%). 21 Mitarbeiter (38,9%), das sind 15 Mitarbeiter des Pflegepersonals und sechs Ärzte sind der Meinung, dass die Zahl der Blutzuckermessungen gleich geblieben ist.

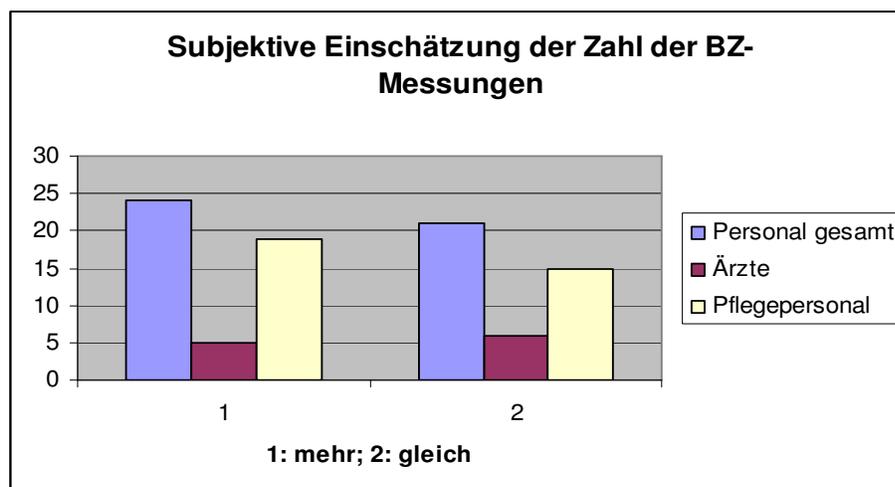


Abb. 19: Subjektive Einschätzung der Anzahl der Blutzuckermessungen vor/ nach 2002 durch die Mitarbeiter

33 der befragten Mitarbeiter (61,1%) denken, dass mehr Insulinboli verabreicht werden (neun Ärzte und 24 Schwestern/ Pfleger). Vier Mitarbeiter des Pflegepersonals meinen, dass die Zahl der Insulinboli abgenommen hat. Acht

Mitarbeiter (sechs Schwestern/ Pfleger und zwei Ärzte) denken, dass die Zahl der Insulinboli gleich geblieben ist.

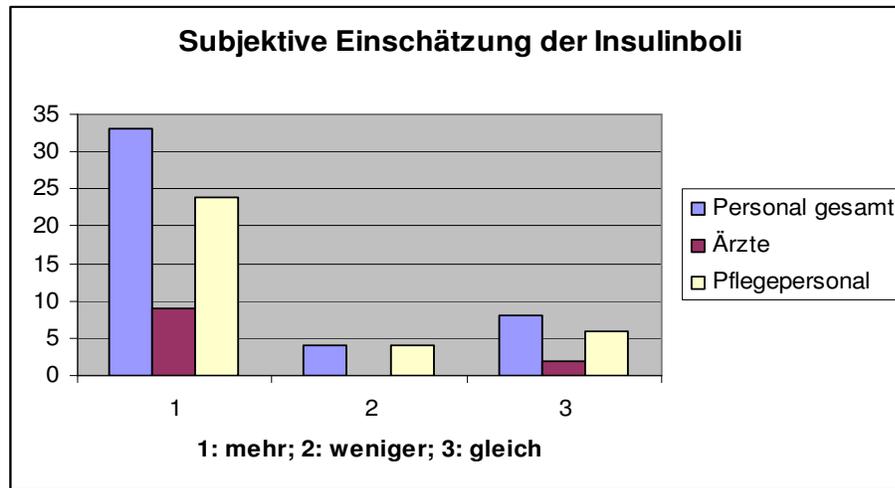


Abb. 20: Subjektive Einschätzung der Zahl an Insulinbolusgaben vor/ nach 2002 durch die Mitarbeiter

41 Mitarbeiter (75,9%) glauben, dass Insulinperfusoren häufiger eingesetzt werden (33 Schwestern/ Pfleger und acht Ärzte). Drei Ärzte und ein Mitarbeiter des Pflegepersonals haben den Eindruck, dass sich bezüglich der Häufigkeit des Einsatzes von Insulinperfusoren nichts geändert hat.

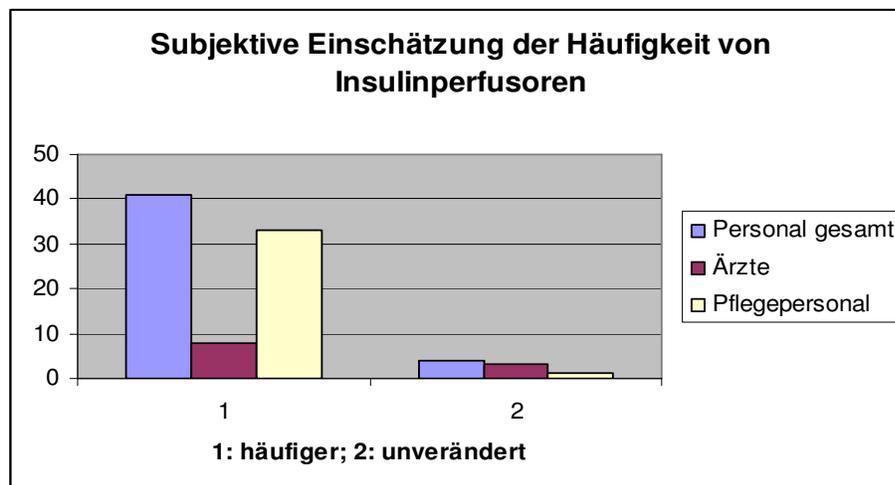


Abb. 21: Subjektive Einschätzung des Einsatzes von Insulinperfusoren vor/ nach 2002 durch die Mitarbeiter

Bezüglich behandlungsbedürftiger Hypoglykämien glauben 22 Mitarbeiter (40,7%), dass die Häufigkeit zugenommen hat (fünf Ärzte und 17 Schwestern/Pfleger).

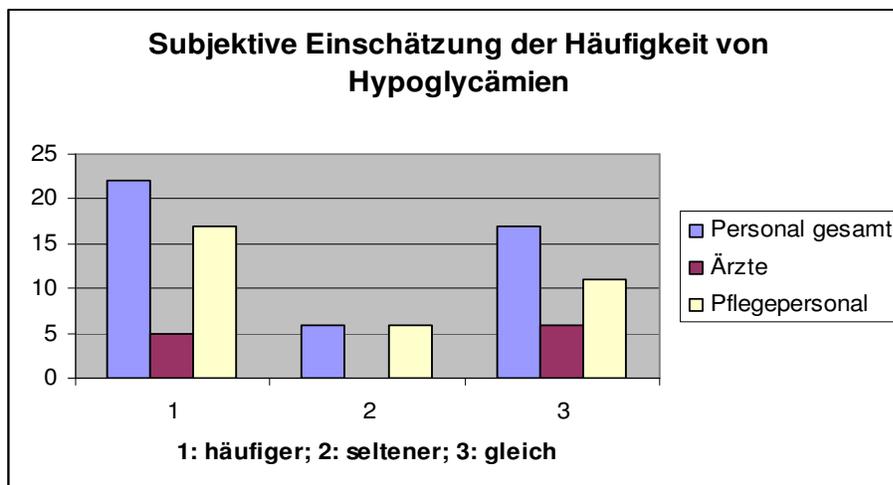


Abb. 22: Subjektive Einschätzung der Häufigkeit von Hypoglykämien vor/ nach 2002 durch die Mitarbeiter

17 Mitarbeiter (31,5%) meinen, dass die Häufigkeit behandlungsbedürftiger Hypoglykämien gleich geblieben ist (sechs Ärzte und 11 Schwestern/ Pfleger). Sechs Mitarbeiter des Pflegepersonals haben den Eindruck, dass behandlungsbedürftige Hypoglykämien seltener auftreten als vor der Fortbildung.

21 Mitarbeiter (38,9%) meinen, dass der Arbeitsaufwand pro Patient zugenommen hat (13 Schwestern/ Pfleger und acht Ärzte). 24 Mitarbeiter (44,4%) haben das Gefühl, dass der Arbeitsaufwand pro Patient unverändert ist (21 Schwestern/ Pfleger). Ein Mitarbeiter des Pflegepersonals denkt, dass der Arbeitsaufwand niedriger geworden ist.

4 Diskussion

4.1 Allgemeines

Seit der Studie zur Blutzuckereinstellung bei kritisch kranken Patienten von Van den Berghe 2001 (53) wird auf allen Intensivstationen versucht, der Blutzuckereinstellung noch mehr Beachtung zu schenken. Inzwischen hat dieses zunehmende Interesse auch Einzug in wissenschaftliche Untersuchungen gehalten. Zahlreiche Untersuchungen sind seit dem zu diesem Thema gemacht worden. Zu nennen ist vor allem die retrospektive Arbeit von Krinsley an 1826 internistischen und chirurgischen Patienten (28). Hierbei lag der Blutzucker in der Gruppe der Patienten, die während des Krankenhausaufenthaltes verstorben sind mit 172mg/dl deutlich über dem mittleren Wert von 137,9mg/dl in der Gruppe der Patienten, die das Krankenhaus lebend verlassen haben.

Andere Untersuchungen kommen zu dem Ergebnis, dass ein gut eingestellter Blutzucker bei einem akuten Myokardinfarkt bzw. einem akuten Coronarsyndrom einen positiven Einfluss auf das Überleben hat (10; 20; 31; 41; 50; 64). Neben der Blutzuckereinstellung hat Insulin auch einen direkten cardioprotektiven Effekt durch eine Steigerung der Reperfusion (59).

In mehreren Studien wurden Protokolle zur Blutzuckereinstellung auf der Intensivstation entwickelt.

Kanji zeigt, dass mit Hilfe des Protokolls der Zielwert von 80-110mg/dl schneller erreicht wird als in der Kontrollgruppe und weniger Hypoglykämien auftreten (25).

Ebenfalls schneller wird der Zielwert durch das Protokoll von Brown erreicht (8). Allerdings liegt der Blutzuckerzielbereich in dieser Studie mit 7-11,5 mmol/l (ca. 130-200mg/dl) deutlich über dem Bereich aller anderen Untersuchungen.

Krinsley konnte mit Hilfe eines selbst entwickelten Protokolls, bei dem der Zielwert unter 140 mg/dl liegt, die Blutzuckerwerte von 152,3 mg/dl auf 130,7mg/dl senken (29).

Markovitz entwickelte ein Protokoll mit vier Algorithmen entsprechend der unterschiedlichen Insulinsensitivität der Patienten (33).

Das Protokoll von Goldberg bezieht sich auf die Blutzuckeränderungen statt auf die absoluten Werte. Der Blutzuckerzielbereich liegt hier mit 100-139mg/dl ebenfalls oberhalb der von Van den Berghe angestrebten Werte. Diese Untersuchung ist die einzige bisher, die sich mit einem Fragebogen an das Pflegepersonal wendet mit dem Ergebnis einer hohen Akzeptanz des Protokolls beim Pflegepersonal (22).

4.1.1 Hyperglykämie versus Hypoinsulinämie

Seit der Leuven-Studie 2001 (53) ist der Glucosemetabolismus und die Rolle des Insulin im Fokus der Betrachtungen.

Es stellt sich die Frage, ob die Glucoseeinstellung entscheidend für den klinischen Nutzen der intensivierten Insulintherapie ist oder ob die Blutzuckereinstellung ein Epiphänomen der anderen metabolischen und nichtmetabolischen Effekte des Insulin ist (59).

Insulin hat zusätzlich zum Einfluss auf den Glucosemetabolismus auch Einfluss auf den Blutspiegel an freien Fettsäuren und Aminosäuren. Die Dyslipidämie unter einer Hyperglykämie äußert sich in einer sehr hohen Konzentration an Triglyceriden während HDL- und LDL-Cholesterin sehr niedrige Spiegel aufweisen (59). Freie Fettsäuren und Aminosäuren haben wiederum Einfluss auf das Immunsystem (4). Der direkte antiinflammatorische Effekt des Insulin ist Gegenstand mehrerer Untersuchungen (3; 14; 23; 24). Der genaue Mechanismus des antiinflammatorischen Effekts konnte noch nicht geklärt werden. Man weiß aber, dass eine Intensivierte Insulintherapie bei kritisch kranken Patienten eine excessive Entzündungsreaktion drosseln kann. Dies konnte beispielsweise durch eine Senkung des C-reaktiven Proteins unter einer intensivierten Insulintherapie belegt werden (23; 53).

Sowohl bei Patienten mit Diabetes mellitus ohne sonstige Erkrankung als auch bei kritisch kranken Patienten besteht eine Hyperkoagibilität. Dies erhöht bei kritisch kranken Patienten das Risiko von Organversagen. Eine intensivierte Insulintherapie kann vor Hyperkoagibilität schützen und das Risiko von Organversagen senken (53; 59).

Der zusätzliche anabole Effekt des Insulin wurde unter anderem von Ferrando beschrieben (18). Allerdings mussten die Verbrennungspatienten seiner

Untersuchung hyperkalorisch ernährt werden, um trotz der extrem hohen Insulindosen eine Normoglykämie zu erreichen. Dieser anabole Effekt des Insulins hat jedoch keinen messbaren klinischen Nutzen für kritisch kranke Patienten unter einer intensivierten Insulintherapie (59).

Finney kommt bei einer Untersuchung an 531 Patienten einer gemischt medizinisch/chirurgischen Intensivstation mit cardiorespiratorischem Schwerpunkt zu dem Ergebnis, dass die Hyperglykämie eine relevante Variable bezüglich des Outcome ist, mehr noch als die Hypoinsulinämie. In dieser Studie ist sogar die Menge der exogenen Insulingabe mit einer höheren Mortalität assoziiert, unabhängig von dem Blutglucosespiegel (19). An dieser Untersuchung kritisiert Van den Berghe (57) allerdings, dass die Insulindosen in der Untersuchung von Finney nicht hoch genug gewählt wurden, um die Insulinresistenz zu überwinden und eine Normoglykämie zu erreichen und dass die Patienten, die wegen einer mit dem Krankheitsschweregrad korrelierenden Insulinresistenz hohe Insulindosen erhalten haben, ein höheres Mortalitätsrisiko aufweisen. Van den Berghe weist noch einmal darauf hin, dass eine wirklich strenge Normoglykämie mit Werten unter 110mg/dl einen positiven Effekt auf das Outcome hat auch im Vergleich zu moderaten Blutzuckerwerten zwischen 110 und 150mg/dl (57).

In einer Untersuchung von Mesotten, an den 363 der 1.548 Patienten der Leuven-Studie (53), die länger als 7 Tage auf der Intensivstation waren, korreliert die hepatische Insulinresistenz mit der Höhe des IGF-Bindungsproteins (IGFBP-1). Dieses korreliert wiederum mit der Mortalität. Durch eine Intensivierte Insulintherapie wird das IGFBP-1 nicht gesenkt und die hepatische Insulinresistenz kann nicht überwunden werden. (35). In einer weiteren Untersuchung an der gleichen Patientengruppe kommt Mesotten zu dem Schluss, dass der positive Effekt der Intensivierten Insulintherapie in der Verbesserung der peripheren Glucoseaufnahme liegt und einer Senkung der Triglyceride. Über diese Effekte lasse sich der positive Einfluss der Intensivierten Insulintherapie auf Mortalität und Outcome erklären (36). Siroen kommt bei einer retrospektiven Untersuchung der Patienten der Leuven-Studie (53), die länger als 7 Tage auf der Intensivstation waren, zu dem Schluss, dass die Modulation der Konzentration von Dimethylarginin durch Insulin einen Teil

des positiven Effekts der intensivierten Insulintherapie bei kritisch kranken Patienten erklärt (46).

Van den Berghe kommt bei einer Betrachtung ihrer Studie von 2001 unter dem Aspekt Insulindosis versus Blutzuckerkontrolle zu dem Ergebnis, dass die Reduzierung des Blutzuckers mehr noch als die Insulindosis den positiven Einfluss auf Mortalität und Morbidität ausmacht (56). Zu diesem Ergebnis kommt auch Vincent bei der Zusammenstellung von Richtlinien zur Sepsistherapie (63).

Eine Metaanalyse von Pittas dokumentiert ebenfalls, dass der höhere Nutzen in der Einstellung des Blutzuckers liegt gegenüber der eigentlichen Insulinwirkung. Pittas konnte zeigen, dass nur in den Untersuchungen ein positiver Einfluss auf das Outcome messbar wurde, in denen Insulin zum Ziel der Blutzuckereinstellung gegeben wurde. In anderen Untersuchungen, in denen eine Infusion mit Glucose, Insulin und Kalium ohne eine Blutzuckereinstellung gegeben wurde, ist kein Effekt auf das Outcome messbar (42).

Die aktuelle Auffassung in der Literatur zeigt, dass der Einfluss des Glucosespiegels auf Mortalität und Morbidität kritisch kranker Patienten höher zu bewerten ist als die metabolischen und nichtmetabolischen Wirkungen des Insulins. Dennoch ist diese Frage nicht abschließend geklärt. (44; 59).

4.2 Stellenwert der vorliegenden Untersuchung

4.2.1 Allgemeines

In dieser Studie sind 5988 Patienten untersucht worden. Dies ist verglichen mit anderen Untersuchungen in der Literatur eine hohe Zahl. Selbst in der jüngst publizierten Arbeit über die gepoolte Analyse der 2 Leuven Studien von van den Berghe waren nur 2748 Patienten eingeschlossen (61). Aufgrund der lückenlosen Erfassung aller klinischen Parameter aus dem Patienten-Daten-Managementsystem war dies in unserer retrospektiven Untersuchung, mit den Einschränkungen, die eine retrospektive Studie in der Aussagekraft mit sich bringt, möglich.

4.2.2 Blutglucosewerte

Der Blutzuckermittelwert von 131 mg/dl in der Therapiegruppe liegt um knapp 10 mg/dl niedriger als in der Kontrollgruppe mit 140,9 mg/dl. In der Gruppe der so genannten Langlieger ist die Differenz mit 13 mg/dl (141,82mg/dl zu 128,84mg/dl) noch deutlicher. Damit konnte eine eindeutige Verbesserung der Blutzuckerwerte dokumentiert werden.

In der Untersuchung von Van den Berghe war der mittlere Blutzuckerwert in der Therapiegruppe mit 103 +/- 19 mg/dl niedriger, in der Kontrollgruppe mit 153 +/- 12 mg/dl höher als in der vorliegenden Untersuchung (53). Allerdings sind in der Leuven Studie nur die Werte um 6 Uhr morgens berücksichtigt worden, möglicherweise die Laborwerte aus einer morgendlichen Routine-Blutabnahme. Geht man davon aus, dass der Patient zumindest die enterale Ernährung nur tagsüber erhält, ist von einer stabileren Blutzuckersituation im Laufe der Nacht auszugehen, so dass möglicherweise hierdurch niedrigere Blutzuckerwerte in der Leuven-Studie dokumentiert werden konnten. Außerdem untersucht Van den Berghe fast nur cardiochirurgische Patienten im Gegensatz zur eigenen Untersuchung, die ein breites chirurgisches Spektrum aus gefäßchirurgischen, allgemeinchirurgischen und unfallchirurgischen Patienten sowie einem kleinen Teil von Patienten aus anderen operativen Fächern und wenigen internistischen Patienten erfasst.

Vergleichbar sind die Ergebnisse der eigenen Untersuchung von 140,9 mg/dl in der Kontrollgruppe und 131 mg/dl in der Therapiegruppe mit denen von Krinsley (29). Krinsley dokumentiert einen mittleren Blutzucker von 152,3 mg/dl in der konventionell behandelten Gruppe und erreicht einen mittleren Blutzucker von 130,7 mg/dl in der Gruppe, in der der Blutzucker mit Hilfe eines Protokolls eingestellt wurde.

Auch in der Untersuchung von Brown (8) sowie der Arbeit von Kanji (25) und auch in der Studie von Goldberg (22) erfolgt die Blutzuckereinstellung mit Hilfe eines selbst entwickelten Protokolls. Diese Protokolle sind unterschiedlich komplex. Am praktikabelsten erscheint das Protokoll zur Blutzuckereinstellung von Krinsley (29). Es beginnt mit subcutanen Insulinbolusgaben und einem genauen Schema einer kontinuierlichen intravenösen Insulingabe, wenn zwei Messungen hintereinander einen Blutzucker von über 200 mg/dl angeben. Bei

kontinuierlicher Insulingabe mittels Perfusor ist eine stündliche Blutzuckermessung angeordnet. Der Zielwert liegt bei einem Blutzucker von unter 140 mg/dl. Allerdings ist bei diesem Protokoll zu kritisieren, dass eine subcutane Insulingabe für Patienten mit Kreislaufinstabilität oder pH-Wert-Verschiebungen im Rahmen einer Sepsis nicht in Frage kommt, so dass dieses Protokoll für schwer kranke Patienten modifiziert werden müsste. Das Protokoll von Markovitz (33) erscheint wegen der vier verschiedenen Algorithmen basierend auf der unterschiedlichen Insulinsensitivität der Patienten ebenfalls gut umsetzbar zu sein. Der relativ große Zielbereich von 80-180mg/dl ist in diesem Protokoll individuell zu verändern. Zimmermann untersuchte die Zeit, in der eine Normoglykämie erreicht werden kann. In dem hierfür entwickelten Protokoll ist ebenfalls der Zielbereich mit 100 bis 150mg/dl eher hoch (70).

Die Blutzuckereinstellung in der Leuven-Studie (53) erfolgt anhand eines einfachen und übersichtlichen Protokolls. Der Blutzuckerzielbereich ist mit 80 - 110mg/dl angegeben. Bei Werten oberhalb von 110 mg/dl wird mit der kontinuierlichen intravenösen Insulingabe begonnen. Je nach Verlauf folgt eine stündliche bis vierstündliche Blutzuckerkontrolle mit einer Anpassung der Insulindosis. Eine obere Grenze ist mit 50 Einheiten Insulin pro Stunde, scheinbar sehr hoch, festgelegt.

Die Protokolle der anderen oben genannten Autoren sind entweder komplizierter und scheinen damit für die tägliche Praxis nicht so geeignet (25), oder der Zielwert liegt deutlich höher (8).

Auch ohne ein Protokoll sind die mittleren Blutzuckerwerte der Patienten in der vorliegenden Untersuchung mit denen der oben genannten Untersuchungen vergleichbar oder niedriger.

Die SAPS II Werte beider in unserer Studie untersuchten Gruppen dokumentieren einen ähnlichen Krankheitsschweregrad. Die SAPS II Werte der Therapiegruppe lag im Trend etwas höher als in der Kontrollgruppe. Dennoch konnte in der Therapiegruppe ein niedrigerer mittlerer Blutzuckerwert erreicht werden.

Allerdings ist die Dokumentation der SAPS II Werte in der Kontrollgruppe nicht vollständig, da sich erst im Laufe der Zeit nach Einführung des Patienten-

Daten-Managementsystems durchgesetzt hat, bei jedem Patienten den SAPS II zu erheben.

4.2.3 Anzahl der Blutzuckermessungen

Überraschend ist das Ergebnis, dass die Zahl der Blutzuckermessungen mit 4,22 und 4,19 pro Tag, bzw. 4,16 und 4,15 Messungen pro Tag in der Gruppe der so genannten Langlieger, annähernd gleich geblieben ist trotz der deutlichen Verbesserung der mittleren Blutzuckerwerte. Zu erwarten wäre gewesen, dass sich die Zahl der Messungen erhöht. Eine mögliche Erklärung wäre, dass mit Hilfe einer kontinuierlichen Insulingabe mittels eines Perfusors, wie es in der Therapiegruppe bei annähernd allen Patienten erfolgt ist, eine stabilere Blutzuckersituation erreicht wird und sich die Notwendigkeit häufiger Messungen scheinbar reduziert. Auch in dem Protokoll der Untersuchung von Van den Berghe (53) ist bei einer stabilen Blutzuckerlage auch unter einem Insulinperfusor eine relativ seltene vierstündliche Blutzuckerkontrolle vorgesehen. Zur Vermeidung von Hypoglykämien ist aber gerade bei der kontinuierlichen intravenösen Insulingabe eine engmaschigere Blutzuckerkontrolle nötig. Kanji beispielsweise gibt eine durchschnittliche Blutzuckermessung von 11,3 pro 24 Stunden in der Therapiegruppe und immerhin 8,9 Messungen pro 24 Stunden in der Kontrollgruppe an. Ziel der Kanji Studie war es, die Zeit zu messen, in der der Zielwert erreicht wird; also ein anderes Studienziel (25).

4.2.4 Insulin

Nach der Fortbildung hat sich sowohl die Menge des verabreichten Insulins erhöht als auch der Blutzuckerzielbereichs deutlich gesenkt. Dies gilt sowohl für die Anzahl der Insulinbolusgaben als auch in noch deutlicherem Umfang für die Anzahl der Patienten, die einen Insulinperfusor zur Blutzuckereinstellung erhielten. Die Menge des Insulins, die mit Hilfe eines Perfusors verabreicht wurde, ist deutlich angestiegen. Auf die Anzahl der Patienten bezogen hat sich die Insulinmenge, die mittels Perfusor gegeben wurde pro Patienten

verdreifacht, bzw. in der Gruppe der so genannten Langlieger sogar vervierfacht. In Bezug zu dieser deutlich höheren Insulindosis ist eine geringe durchschnittliche Senkung der Blutzuckerwerte erreicht worden. Eine ausgeprägte Insulinresistenz im Rahmen einer Sepsis erfordert offensichtlich deutlich höhere Insulindosen. Mit 11,02 Einheiten gegenüber 40,08 Einheiten pro Tag pro Patient liegen die Werte immer noch deutlich unter den Insulinmengen, die die Patienten in der Leuven-Studie erhalten haben (53). Hier lagen die Insulindosen bei 33 Einheiten in der konventionell behandelten Gruppe bzw. 71 Einheiten pro Patient pro Tag in der Gruppe der Intensivierten Insulintherapie.

4.2.5 Zum Risiko der Hypoglykämie

In der Untersuchung von Van den Berghe kam es in der Therapiegruppe bei 5,1% der Patienten zu Hypoglykämien (39 von 765 Patienten). Bei 18% dieser Patienten kam es zu mindestens einer weiteren Hypoglykämie im Verlauf der intensivmedizinischen Behandlung (53).

Auf alle Patienten bezogen kommt es in der vorliegenden Untersuchung bei 2,6% der Patienten zu einer – oder mehreren – gemessenen Hypoglykämien (77 von 2902 Patienten). Vergleicht man diese beiden Zahlen, so ist die Zahl der Patienten, die eine Hypoglykämie erleiden in der eigenen Untersuchung um die Hälfte geringer. Allerdings treten bei den genannten 77 Patienten insgesamt 128 Hypoglykämien auf. Damit liegt die Hypoglykämierate bei 4,4% in der Therapiegruppe. Die meisten Hypoglykämien fallen jedoch mit 62 von 647 Patienten (9,6%) in die Gruppe der so genannten Langlieger. Diese Zahl wiederum erscheint absolut gesehen und im Vergleich zur Kontrollgruppe, bei der die Hypoglykämierate bei 2,8% liegt, als sehr hoch. In den Leuven-Studien stieg das Risiko der Hypoglykämie in der chirurgischen Gruppe von 0,8 auf 5,1% an. In einzelnen Subgruppen z.B. Sepsis lag die Inzidenz jedoch bei 11,4%.

Ein genauer Vergleich der Hypoglykämierate unserer Untersuchung mit der Hypoglykämierate der Leuven-Studie (53) ist jedoch nicht möglich, weil dort die Zahl der Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie erfasst wurden, nicht aber die Zahl der Hypoglykämien als Zwischenfall. Ebenso werden in der Arbeit

von Krinsley die Patienten, bei denen es zu einer Hypoglykämie kommt, angegeben und nicht die Fälle. In der Untersuchung von Krinsley sind dies mit 0,35% in der Kontrollgruppe und 0,34% in der Therapiegruppe bedeutend weniger Patienten (29). Dies hängt möglicherweise mit der engmaschigen, nämlich stündlichen, Blutzuckerkontrolle unter der kontinuierlichen intravenösen Insulintherapie zusammen. Außerdem werden bei Van den Berghe nur die morgendlichen Blutzuckerwerte erfasst, so dass ein Vergleich zu den Daten der eigenen Untersuchung auch aus diesem Grund nicht möglich ist.

In der Untersuchung von Kanji konnte die Hypoglykämierate mit Hilfe des Protokolls von 16% auf 4% gesenkt werden (25).

Die Metaanalyse von Pittas zeigt, dass in den jeweiligen Gruppen, in denen die Patienten Insulin zur Blutzuckereinstellung erhalten, die Hypoglykämierate um das dreifache höher ist als in der jeweiligen Kontrollgruppe (42).

Die auf den ersten Blick hoch erscheinende Zahl von 170 Hypoglykämien insgesamt – in gut 6 Jahren – und auch der deutliche Anstieg der Hypoglykämierate von der Kontrollgruppe zur Therapiegruppe relativiert sich, wenn man die Hypoglykämierate bezogen auf die Stunden betrachtet, in denen ein Insulinperfusor zum Einsatz kam.

0,2 Hypoglykämien pro 1.000 Perfusorstunden traten in der Kontrollgruppe und 0,42 in der Therapiegruppe bzw. 0,22 gegenüber 0,45 Hypoglykämien in der Gruppe der so genannten Langlieger auf. Damit kam es zwar im Verlauf doppelt so häufig zu einer Hypoglykämie, ist aber mit umgerechnet einer Hypoglykämie auf 5.000 Perfusorstunden bis zu einer Hypoglykämie auf 2.222 Perfusorstunden ein insgesamt seltenes Ereignis.

Die mittlere Insulindosis, die die Patienten vor einer Hypoglykämie unter 40 mg/dl erhalten haben, lag mit 2,4 bis 6 Einheiten pro Stunde nicht besonders hoch, vor allem im Vergleich zu der Insulindosis von 50 Einheiten pro Stunde, die in der Leuven-Studie als Maximaldosis toleriert wurde (53).

Dennoch hat sich die Hypoglykämiehäufigkeit deutlich erhöht und es ist zu diskutieren, ob die Gefahren einer höheren Hypoglykämierate ein strafferes Vorgehen in der Blutzuckereinstellung rechtfertigen. Für eine Senkung des mittleren Blutzuckers erscheint die Einführung eines Protokolls nicht unbedingt erforderlich. Das Outcome der Therapiegruppe ist zwar nicht besser, aber eben

auch nicht schlechter als das Outcome der Kontrollgruppe. Daher überwiegt unserer Auffassung nach der Nutzen der besseren Blutzuckereinstellung.

Die VISEP Studie (eine deutsche Multicenter Studie) musste sogar aufgrund von Hypoglykämien abgebrochen werden. Sie sollte neben der Untersuchung zur Volumenersatztherapie prospektiv eine konventionelle und eine intensivierete Insulintherapie bei Patienten mit schwerer Sepsis internistischer oder chirurgischer Ursache untersuchen. Nach Einschluss von 488 der ursprünglich geplanten 600 Patienten wurde die Untersuchung 2005 wegen häufiger Hypoglykämie unter der intensivierten Insulintherapie abgebrochen. Darüber hinaus zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Mortalität (9). Unklar ist jedoch der Einfluss der Kolloide und des Laktatgehalts der verwendeten Kristalloide auf die Glucosehomöostase in dieser Untersuchung (69).

Eine engmaschigere Blutzuckerkontrolle unter einer kontinuierlichen intravenösen Insulintherapie könnte die Hypoglykämierate sicher reduzieren. Es ist zu überlegen, ob die Einführung eines Protokolls diesbezüglich hilfreich wäre. Derzeit bestehen jedoch zahlreiche Hindernisse ein Insulin Infusionsprotokoll zu etablieren, da hierzu deutlich Zeit aufgewendet werden muss. Bei einer stündlichen Blutzuckermessung, Dokumentation und Adjustierung des Insulinperfusors müssen stündlich 3-5 Minuten aufgewendet werden. Dies macht pro Tag dann 2 Stunden aus.

In der Zukunft wird sich ein closed loop Kontroll System etablieren lassen, das die Insulindosis aufgrund automatischer Blutzuckermessungen vorgibt. Derzeit werden solche Systeme wie das Continous Glucose Monitoring System (CGMS) und das Extracorporal Glucose Monitoring System (EGMS) von Medtronic Minimed, USA sowie Glucoday von A. Menarini Diagnostics, Italien untersucht (15).

4.2.6 Liegedauer, Beatmung und Hämofiltration

Die kürzere Liegedauer, die geringere Beatmungszeit und die niedrigere Hämofiltrationsrate korreliert mit dem niedrigeren Blutzucker in der Therapiegruppe gegenüber der Kontrollgruppe. Diese Tatsache ist auffällig und korreliert mit den Ergebnissen der Leuven-Studie (59).

4.2.7 Outcome

Die Mortalität während des gesamten Krankenhausaufenthaltes unterscheidet sich in beiden Gruppen nicht. Ein Zusammenhang zu den mittleren Blutzuckerwerten lässt sich daher nicht herstellen. Dies ist dadurch zu erklären, dass die Blutzuckermittelwerte von 141,82 mg/dl in der Kontrollgruppe und 128,84 mg/dl in der Therapiegruppe in der Gruppe der Langlieger nicht einen so hohen Unterschied aufweisen, als dass sich auch eine statistisch erfassbare Differenz in Bezug auf das Outcome ergibt. Die nur geringe Differenz resultiert auch daher, dass der mittlere Blutzucker von 141,82 mg/dl schon in der Kontrollgruppe niedrig ist im Vergleich zu den Referenzgruppen anderer Untersuchungen (28; 29; 53). In allen erwähnten Untersuchungen liegt der zum Vergleich vorliegende mittlere Blutzuckerwert der Kontrollgruppe um mindestens 10mg/dl höher als in der eigenen Untersuchung. In anderen Publikationen liegt der Zielwert für die Blutzuckereinstellung sogar oberhalb des mittleren Blutzuckerwertes unserer Kontrollgruppe (8; 22). In den Kontrollgruppen der verschiedenen Untersuchungen sind unbehandelte Patienten nicht erfasst, sondern hier wurden meist historisch entstandene höhere Zielwerte angestrebt. Offensichtlich wurden die Untersuchungen zur Blutzuckereinstellung gerade dort gemacht, wo die bisherige Praxis unzureichend erschien. Ein Ergebnis der hier vorgelegten Untersuchung ist, dass auf der eigenen Intensivstation der Blutzucker schon in der Vergangenheit relativ niedrig gehalten wurde. Ebenso lag die Krankenhausmortalität selbst in der Langliegergruppe mit 16,4 % deutlich unter dem Wert aus der Studie von van den Berghe (53). Dort waren 26,3% aus der Kontrollgruppe und 16,8% aus der Therapiegruppe im Krankenhaus verstorben.

Ob aber eine Hyperglykämie allein der kausale Faktor für ein schlechteres Outcome ist oder ob die Hyperglykämie nur Ausdruck der Schwere der Erkrankung ist, sollte in weiteren Studien untersucht werden (12; 22).

In der bisher größten Untersuchung zum Thema Blutzuckereinstellung auf der Intensivstation von Egi korreliert die Varianz der Blutglucosewerte mit dem Outcome, mehr noch als der tatsächliche Blutglucosewert. Der Zielbereich lag in dieser Untersuchung mit unter 180mg/dl jedoch eher hoch (16).

Die 2006 veröffentlichte Untersuchung von Van den Berghe mit den Daten von 1200 Patienten einer medizinischen Intensivstation zeigt auch eine Reduzierung der Krankenhausmortalität in der Gruppe der Intensivierten Insulintherapie mit einem Blutglucosezielwert von unter 110mg/dl. In der Gruppe der Langlieger sind jedoch die Zahlen beider Gruppen mit 52,5% gegenüber 43% sehr hoch (60).

In einer weiteren Arbeit aus der Van den Berghe Gruppe werden die Daten beider großer Studien zusammengefasst und die Mortalität bei den Langliegern von 37,9% in der Kontrollgruppe gegenüber 30,1% in der Gruppe der intensivierten Insulintherapie errechnet. In der Gruppe der Kurzlieger unter drei Tagen ist die Mortalität geringfügig höher in der Gruppe der Intensivierten Insulintherapie. Ein kausaler Zusammenhang zur Hyperglycämie kann laut Van den Berghe nicht hergestellt werden (61).

Ob der Zusammenhang von besser eingestelltem Blutzucker und kürzerer Liegedauer, geringerer Beatmungszeit und niedrigerer Hämofiltrationsrate jedoch kausal ist, bleibt offen und ist nicht Gegenstand dieser Untersuchung. Es handelt sich hier um eine retrospektive Auswertung, in der die beiden Gruppen in verschiedenen Jahren behandelt wurden. In den letzten Jahren haben auch andere Entwicklungen stattgefunden, die zu kürzeren Liegezeiten, niedrigeren Beatmungszeiten und einem zurückhaltenden Einsatz von Nierenersatzverfahren geführt haben. Beispielsweise führt die Beatmung mit niedrigeren Tidalvolumina bei Patienten mit akutem Lungenversagen zu deutlich besseren Ergebnissen (3). Auch die „early goal-directed Therapy“ im Rahmen der Sepsistherapie mit früher, an der zentralvenösen Sättigung orientierter Volumentherapie, dem Einsatz positiv inotroper Substanzen sowie der Therapie mit Steroiden wie auch der Einsatz von aktiviertem Protein C hat im Laufe der letzten Jahre zu einem besseren Outcome bei Patienten mit Sepsis geführt (43; 63).

4.2.8 Fragebogenauswertung

Neben der Fragebogenauswertung im Rahmen der Untersuchung von Goldberg (22) ist dies bisher die einzige Untersuchung, die sich mit einem Fragebogen zum Thema der intensivierten Blutzuckereinstellung auf der Intensivstation an das medizinische Personal wendet.

Die niedrige Rückgabequote des Fragebogens durch die Ärzte erklärt sich dadurch, dass viele der Ärzte zu selten oder schon zu lange nicht mehr auf der Intensivstation arbeiten, und daher das Gefühl hatten, sich zu der Frage nicht sachlich äußern zu können. Dies wurde teilweise auf zurückgegebenen, nicht ausgefüllten Fragebögen vermerkt.

Dass 84% der Mitarbeiter der Meinung sind, dass ein besseres Ergebnis hinsichtlich der Blutzuckereinstellung erreicht worden ist, zeigt, dass die tatsächliche Verbesserung der Werte um 10 mg/dl vom Personal registriert worden ist. Dies gilt in noch deutlicherem Masse auch für die Einschätzung der verabreichten Insulinmengen. Die um das dreifache gesteigerte Insulinmenge pro Patient korreliert mit der Tatsache, dass fast alle Mitarbeiter (mehr als 95%) zu Recht meinen, dass mehr Insulin verabreicht wurde. Im Einzelnen gilt das auch für die Insulinboli und am deutlichsten für den gesteigerten Einsatz von Insulinperfusoren.

Die Einschätzung der Hälfte der Mitarbeiter, dass sich hinsichtlich der Häufigkeit der Blutzuckermessung nichts geändert hat seit der Fortbildung zur Blutzuckermessung und der Änderung des Blutzuckerzielbereichs stimmt gut mit der Tatsache überein, dass die Zahl der Blutzuckermessungen sozusagen gleich geblieben ist. Dass sich die Zahl der Blutzuckermessungen nicht geändert hat ist angesichts der Senkung der mittleren Blutzuckerwerte überraschend.

Von Bedeutung ist, dass nahezu die Hälfte der Mitarbeiter den Eindruck hat, dass die Hypoglykämierate angestiegen ist. Circa ein Drittel der Befragten meint, dass sich bezüglich der Häufigkeit von Hypoglykämien nichts verändert hat und sogar sechs Mitarbeiter meinen, dass die Hypoglykämierate abgenommen hat. Dieses Ergebnis vermittelt den Eindruck, dass die Mitarbeiter die Gefahr einer Hypoglykämie unterschätzen könnten und erklärt

möglicherweise auch den fehlenden zu erwartenden Anstieg an Blutzuckermessungen in der Therapiegruppe.

Etwa die Hälfte der Mitarbeiter hat nicht den Eindruck, dass sich der Arbeitsaufwand durch die genauere Blutzuckereinstellung erhöht hat. Dies passt zu der Tatsache, dass nicht mehr Blutzuckermessungen im zweiten Untersuchungszeitraum gemacht worden sind. Dennoch ist das Ergebnis der Blutzuckereinstellung besser geworden mit Hilfe von einer enorm gesteigerten Insulingabe in Form von Perfusoren oder einzelnen Bolusgaben. Trotz dieses zusätzlichen Faktors, der von den meisten der Mitarbeiter richtig eingeschätzt wurde, ist der Arbeitsaufwand von immerhin der Hälfte der Mitarbeiter nicht als höher eingestuft worden.

4.3 Schlussfolgerungen

Seit der Untersuchung von Van den Berghe 2001 (53) ist die Blutzuckereinstellung auf den Intensivstationen ins Zentrum der Betrachtung gerückt. Einigkeit besteht über die Tatsache, dass eine strenge Blutzuckereinstellung wichtig ist und sich positiv auf den Krankheitsverlauf auswirkt.

Diese Arbeit konnte zeigen, dass die Blutzuckereinstellung auf der operativen Intensivstation der Asklepios Klinik Altona bereits vor der Fortbildung zu diesem Thema 2002 mit einem mittleren Blutzuckerwert von 140,9mg/dl gut war, und zwar vergleichbar mit der Kontrollgruppe der Leuven-Studie (53) (153mg/dl) und der Untersuchung von Krinsley (29) (152,3mg/dl). Diese Untersuchung konnte auch zeigen, dass der mittlere Blutzuckerwert nach der Fortbildung zu diesem Thema auf 131mg/dl gesenkt werden konnte. Auch dies ist vergleichbar mit den Zahlen von Krinsley (130,7mg/dl), auch wenn in der eigenen Untersuchung kein Protokoll zur Blutzuckereinstellung verwendet wurde (29).

Auffällig war eine hohe absolute Hypoglykämierate, die sich in Bezug auf die hohe Insulinperfusorlaufzeit relativiert.

Insgesamt stimmt die Einschätzung der Mitarbeiter zur Blutzuckereinstellung auf ihrer Intensivstation mit den Ergebnissen zur Blutzuckereinstellung überein.

Einzigste Ausnahme hierzu ist die deutlich erhöhte Hypoglykämierate, die subjektiv von den Mitarbeitern nicht wahrgenommen wurde.

Überraschend ist, dass die Anzahl der Blutzuckermessungen pro Tag pro Patient über den gesamten Untersuchungszeitraum unverändert geblieben ist trotz verbesserter Blutglucosewerte. Eine Anordnung gab es dazu nicht. Hiermit könnte die erhöhte Hypoglykämierate erklärt werden, da die Mitarbeiter die Hypoglykämierate trotz niedrigerer Blutzuckerwerte und höherer Insulindosen nicht als erhöht eingeschätzt haben.

Ein Protokoll erscheint derzeit zum Erzielen des Zielbereiches nicht zwingend erforderlich, könnte aber die Hypoglykämierate senken.

Noch nicht abschließend geklärt ist die Frage, ob alle Patienten in gleicher Weise von einer sehr strengen Blutzuckereinstellung profitieren. Weitere Untersuchungen sind erforderlich um zu klären, ab welchem Zeitpunkt eine strenge Normoglykämie angestrebt werden sollte und welchen Einfluss große Schwankungen des Blutzuckerspiegels auf den Krankheitsverlauf haben.

Es ist davon auszugehen, dass kontinuierlich messende Blutglukosesensoren die weitere Implementierung der Insulintherapie voranbringen werden und sicher das Risiko von Hypoglykämien reduzieren können.

5 Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurde die Blutzuckereinstellung auf der operativen Intensivstation der Asklepios Klinik Altona vor und nach einer Fortbildung zu diesem Thema 2002 untersucht.

Insgesamt wurden 138.455 Blutzuckerwerte von 5.988 Patienten ausgewertet. Die Erhebung der patientenbezogenen Daten sowie die Auswertung erfolgte mit Hilfe des stationseigenen Patientendaten-Managementsystems.

Neben der Messung der Qualität der Blutzuckereinstellung auf der Intensivstation wurde eine Fragebogenuntersuchung zur subjektiven Wahrnehmung der Mitarbeiter zur Blutzuckereinstellung durchgeführt.

Das durchschnittliche Alter lag in der Kontrollgruppe bei 59,8 Jahren, in der Therapiegruppe bei 61,5 Jahren. Die Liegedauer betrug 6 Tage in der Kontrollgruppe gegenüber 4,9 Tagen in der Therapiegruppe. In der Gruppe der Patienten mit einer Liegedauer über 5 Tagen sind es 19,8 gegenüber 16,8 Tage. Der SAPS II Score, der den Krankheitsschweregrad zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation repräsentiert, lag bei 32 Punkten in der Kontrollgruppe bzw. 34 Punkten in der Therapiegruppe. In der Gruppe der Langlieger sind es 40,8 gegenüber 43,6 Punkte.

Vor der Fortbildung zur Blutzuckereinstellung auf der Intensivstation lag der mittlere Blutzuckerwert bei 140,9mg/dl, anschließend bei 131mg/dl. In der Gruppe der Patienten, die länger als fünf Tage intensivmedizinisch behandelt wurden, war die Differenz von 141,82mg/dl in der Kontrollgruppe zu 128,84 in der Therapiegruppe noch deutlicher.

Hierzu wurden bei den Langliegern in der Kontrollgruppe 11,02IE Insulin pro Patient pro Tag mittels Perfusor gegeben. In der Therapiegruppe waren es 40,08IE. Die Perfusorlaufzeit betrug 5,4 Stunden pro Tag gegenüber 16,1 Stunden pro Tag. Die Zahl der Blutzuckermessungen ist mit 4,22 gegenüber 4,19 Messungen pro Patient pro Tag fast gleich.

Unter laufendem Insulinperfusor kam es in der Kontrollgruppe bei 16 Patienten zu Hypoglykämien, in der Therapiegruppe trat bei 66 Patienten mindestens eine Hypoglykämie unter 40mg/dl auf. Das sind 0,2 Hypoglykämien pro 1.000

Insulinperfusorstunden in der Kontrollgruppe gegenüber 0,42 Hypoglykämien pro 1.000 Insulinperfusorstunden in der Therapiegruppe.

Ein signifikanter Unterschied beider Gruppen hinsichtlich der Krankenhausmortalität konnte nicht ermittelt werden. Allerdings war die durchschnittliche Beatmungszeit mit 79 Stunden in der Therapiegruppe gegenüber 103 Stunden in der Kontrollgruppe kürzer. Ebenfalls lag die durchschnittliche Hämofiltrationszeit in der Therapiegruppe mit 271,8 Stunden deutlich unter der der Kontrollgruppe mit 328,6 Stunden.

Die Fragebogenauswertung zeigte insgesamt eine gute Übereinstimmung der Einschätzung der Mitarbeiter zur Blutzuckereinstellung auf ihrer Intensivstation mit den Ergebnissen zur Blutzuckereinstellung. Einzige Ausnahme hierzu ist die deutlich erhöhte Hypoglykämierate, die subjektiv von den Mitarbeitern nicht so empfunden wurde. Der Arbeitsaufwand wurde von der Hälfte der Mitarbeiter als nicht höher eingeschätzt als vor der Fortbildung.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass eine bereits vor der Fortbildung zur Blutzuckereinstellung auf der Intensivstation vergleichsweise gute Blutzuckereinstellung durch eine intensivierete Insulintherapie noch signifikant verbessert werden konnte. Hierzu ist der Einsatz von Insulinperfusoren mit teilweise hohen Insulindosen sinnvoll. Eine niedrigere Krankenhausmortalität konnte zwar nicht dokumentiert werden, jedoch eine kürzere Liegedauer, niedrigere Beatmungszeiten und niedrigere Hämofiltrationszeiten.

Die relativ hohe Hypoglykämierate unter der intensivierten Insulintherapie kann vermutlich durch engmaschigere Blutzuckerkontrollen reduziert werden. Ein Protokoll zur Blutglucoseeinstellung wird mehr Sicherheit in Bezug auf gefährdende Hypoglykämien schaffen.

6 Literaturverzeichnis

- (1) Alberti, K.; Zimmert, P.:
Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications
Diabet. Med. 1998; 15(7): 539-53
- (2) Agarwal, M.D.:
Sepsis – theory and therapies
N Engl J Med 2003; 348;16: 1600
- (3) Amato, M. B.; Barbas, C. S.; Medeiros, D. M. et al.:
Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome
N Engl J Med, 1998; 338: 347-354
- (4) Andersen, S.K.; Gjedsted, J.; Christiansen C. et al.:
The role of insulin and hyperglycemia in sepsis pathogenesis
J Leucocyte Biology 2004; 75: 413-421
- (5) Annane, D.:
Hormone replacement therapy for the critically ill
Crit Care Med 2003; 31: 634-635
- (6) Bernhard, G.R.; Vincent, J. L.; Lattre, P. F. et al:
Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis
N Engl J Med 2001; 344: 699-704
- (7) Bochicchio, G.V.; Sung, J.; Joshi, M. et al.:
Persistent hyperglycemia is predictive of outcome in critically ill trauma patients
J Trauma 2005; 58: 921-924
- (8) Brown, G.; Dodek, P.:
Intravenous insulin nomogram improves blood glucose control in the critically ill
Crit Care Med 2001; 9: 1714-1719

-
- (9) Brunkhorst, F.M.; Kuhnt, E.; Engel, C. et al.:
Intensive insulin therapy in patients with severe sepsis and septic shock is associated with an increased rate of hypoglycemia – results from a randomized multicenter study (VISEP)
Infection 2005; 33 (Suppl.): 19 (abst)
 - (10) Capes, S.E.; Hunt, D.; Malmberg, K.; Gerstein, H. C.:
Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with or without diabetes: a systematic overview
The Lancet 2000; 355: 773-778
 - (11) Capes, S.E.; Hunt, D.; Malmberg, K. et al.:
Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview
Stroke 2001; 32: 2426-2432
 - (12) Coursin, D. B.; Murray M. J.:
How sweet is euglycemia in critically ill patients
Mayo Clin Proc 2003; 78: 1460-1462
 - (13) Coursin, D. B.; Connery, L. E.; Ketzler, J. T. et al.:
Perioperative diabetic and hyperglycemic management issues
Crit Care Med 2004; 32 (Suppl.): 116-125
 - (14) Dandona, P.; Aljada, A.; Bandyopadhyay, A.:
The potential therapeutic role of insulin in acute myocardial infarction in patients admitted to intensive care and those with unspecified hyperglycemia
Diabetes Care 2003; Vol.26, Nr. 2: 516-519
 - (15) De Block, C.; Rogiers, P.:
Glucose control and monitoring in the ICU
Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine 2007
 - (16) Egi, M.; Bellomo, R.; Stachowski, E. et al.:
Variability of blood glucose concentration and short-term mortality in critically ill patients
Anesthesiology, V 105, No 2, Aug 2006
 - (17) Evans, T. W.:
Hemodynamic and metabolic therapy in critically ill patients
N Engl J Med, 2001; 344: 1417-1418

-
- (18) Ferrando, A. A.; Chinkes, D. L.; Wolf, S.E. et al.:
A submaximal dose of insulin promotes net skeletal muscle protein
synthesis in patients with severe burns
Ann Surg 1999; 229: 11-18
- (19) Finney, S.J.; Zekveld, C.; Elia, A.; Evans, T. W.:
Glucose control and mortality in critically ill patients
JAMA 2003; Vol. 290, No.15: 2041-2047
- (20) Foo, K.; Cooper, J.; Deaner, A. et al.:
A single serum glucose measurement predicts adverse outcomes across
the whole range of acute coronary syndroms
Heart 2003; 89: 512-516
- (21) Furnary, A. P.; Zerr, K. J.; Grunckenmeier, G. L.; Starr, A.:
Coninuous intravenous insulin infusion reduces the incidence of deep
sternal wound infection in diabetic patients after cardiac surgical
procedures
Ann Thorac Surg 1999; 67: 352-362
- (22) Goldberg, P.; Siegel, M. D.; Sherwin, R. S. et al:
Implementation of a safe and effective insulin infusion protocol in a
medical intensive care unit
Diabetes Care 2004; 27: 461-467
- (23) Hansen, T.K.; Thiel, S.; Wouters, P.J. et al.:
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 2003; 88 (3): 1082-1088
- (24) Jeschke, M.G.:
Intensivierte Insulintherapie bei Sepsis
Anästhesist 2003; (Suppl. 1) 52: 20-23
- (25) Kanji, S.; Singh, A.; Tierney, M. et al.:
Standardization of intravenous insulin therapy improves the efficiency and
safety of blood glucose control in critically ill adults
Intensive Care Med 2004; 30: 804-810

-
- (26) Kerner, W.; Brückel, J.; Böhm, B.:
Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes Mellitus
In: Evidenzbasierte Diabetes-Leitlinien DDG
Hrsg: Scherbaum, W.; Kiess, W. (2004)
- (27) Khoury, W.; Klausner, J. M.; Ben-Abraham, R.; Szold, O.:
Glucose control by insulin for critically ill surgical patients
J Trauma, 2004; 57: 1132-1138
- (28) Krinsley, J.S.:
Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a
heterogenous population of critically ill patients
Mayo Clin Proc. 2003; 78: 1471-1478
- (29) Krinsley, J. S.:
Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of
critically ill adult patients
Mayo Clin Proc. 2004; 79 (8): 992-1000
- (30) Malhotra, A.:
Intensive insulin in intensive care
N Engl J Med 354;5 Feb.2, 2006
- (31) Malmberg, K.:
Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term
survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus
BMJ 1997; 314: 1512-1515
- (32) Marik, P.E.; Raghavan, M.:
Stress-hyperglycemia, insulin and immunomodulation in sepsis
Intensive Care Med 2004; 30: 748-756
- (33) Markovitz, L.J.; Wiechmann, R.J.; Harris, N. et al.:
Description and evaluation of a glycemic management protocol for
patients with diabetes undergoing surgery
Endocrin Pract 2002; 8: 10-18
- (34) Mc Cowen, K. C.; Malhotra, A.; Bistrian, B. R.:
Stress-induced hyperglycemia
Crit Care Med 2001; 17: 107-124

-
- (35) Mesotten, D.; Delhanty, P.J.D; Vanderhoydonc, F. et al.:
Regulation of Insulin-like growth factor binding protein-1 during
protracted critical illness
J Clin Endocrinol Metab 2002; 87 (12): 5516-5523
- (36) Mesotten, D.; Swinnen, J.V.; Vanderhoydonc, F. et al.:
Contribution of circulating lipids to the improved outcome of critical illness
by glycemic control with intensive insulin therapy
J Clin Endocrinol Metab 2004; 89 (1): 219-226
- (37) Mizock, B.A.:
Alterations in carbohydrate metabolism during stress: A review of the
literature
Am J Med, 1995; 98: 75-84
- (38) Moerer, O.; Schmid, A.; Hofmann, M. et al:
Direct costs of severe sepsis in three German intensive care units based
on retrospective electronic patient record analysis of resource use
Intensive Care Med 2002; 28 (10): 1440-1446
- (39) Moerer, O.; Burchardi, H.:
Epidemiologie und Kosten der Sepsis
Klinikerarzt 2004; 33 (6): 177-180
- (40) Montori, V.M.; Bistrian, B.R.; McMahon, M.M.:
Hyperglycemia in acutely ill patients
JAMA, 2002; 288 (17):2167-2169
- (41) Norhammer, A.M.; Ryden, L.; Malmberg, K.:
Admission plasma glucose. Independent risk factor for long-term
prognosis after myocardial infarction even in nondiabetic patients
Diabetes Care 1999; 22: 1827-1831
- (42) Pittas, A.; Siegel, R.; Lau, J.:
Insulin therapy for critically ill hospitalized patients
Arch Intern Med, 2004; 164: 2005-2011
- (43) Rivers, E.; Nguyen, B.; Havstad, S. et al.:
Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic
shock
N Engl J Med 2001; 345: 1359-1367

-
- (44) Robinson, L.E.; van Soeren, M.H.:
Insulin resistance and hyperglycemia in critical illness
AACN Clinical Issues, 2004; 15: 45-62
- (45) Rood, E.; Bosman, R.J.; Van der Spoel, J.I. et al.:
Use of a computerized guideline for glucose regulation in the intensive
care unit improved both guideline adherence and glucose regulation
J Am Med Inform Assoc. 2005; 12: 172-180
- (46) Siroen, M. P. C.; Van Leeuwen, P. A. M.; Nijveldt, R. J. et al.:
Modulation of asymmetric dimethylarginine in critically ill patients receiving
intensive insulin treatment: a possible explanation of reduced morbidity
and mortality
Crit care Med, 2005; 33 (3): 504-510
- (47) Steinberg, H.O.; Paradisi, G.; Hook, G. et al.:
Free fatty acid elevation impairs insulin-mediated vasodilation and nitric
oxide production.
Diabetes 2000; 49: 1231-1238
- (48) The Diabetes Control and Complications Trial Research Group:
The Effect of intensive treatment of diabetes on the development and
progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes
mellitus
N Engl J Med 1993; 329: 977-986
- (49) Thorell, A.; Rooyackers, O.; Myrenfors, P. et al.:
Intensive insulin treatment in critically ill trauma patients normalizes
glucose by reducing endogenous glucose production
J Clin Endocrinol Metab, 2004; 89: 5382-5386
- (50) Trence, D. L.; Kelly, J. L.; Hirsch, I. B.:
The rationale and management of hyperglycemia for in-patients with
cardiovascular disease: time for change
J Clin Endocrinol Metab, 2003; 88: 2430-2437
- (51) Umpierrez, G. E.; Isaacs, S.D.; Bazargan, N. et al.:
Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients
with undiagnosed diabetes
J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 978-982

-
- (52) Van den Berghe, G:
Novel insights into the neuroendocrinology of critical illness
Eur J Endocrinology 2000; 143: 1-13
- (53) Van den Berghe, G.; Wouters, P.; Weekers, F. et al:
Intensive insulin therapy in critically ill patients
N Engl J Med, 2001; 345: 1359-1367
- (54) Van den Berghe, G. :
Molecular biology: a timely tool for further unraveling the "diabetes of stress"
Crit Care Med, 2001; 29 (4): 910-911
- (55) Van den Berghe, G.:
Dynamic neuroendocrine responses to critical illness
Frontiers in Neuroendocrinology, 2002; 23: 370-391
- (56) Van den Berghe, G.; Wouters, P.J.; Bouillon, R. et al. :
Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill : Insulin dose versus glycemic control
Crit Care Med, 2003; 31 (2): 359-366
- (57) Van den Berghe, G. ; Bouillon, R.:
Optimal control of glycemia among critically ill patients
JAMA, 2004; 291 (Letter): 1198-1199
- (58) Van den Berghe, G.:
Tight blood glucose control with insulin in "real-life" intensive care
Mayo Clin Proc, 2004; 79 (8): 977-978
- (59) Van den Berghe, G.:
How does blood glucose control with insulin save lives in intensive care?
J Clin Invest, 2004; 114: 1187-1195
- (60) Van den Berghe, G.; Wilmer, A.; Hermans, G. et al. :
Intensive insulin therapy in medical ICU
N Engl J Med, 2006; 54: 449-461
- (61) Van den Berghe, G.; Wilmer, A.; Milants, I. et al. :
Intensive insulin therapy in mixed medical/ surgical intensive care units
Diabetes, 2006: Vol.55: 3151-3159

-
- (62) Veterans Affairs Total Parental Nutrition Cooperative Study Group:
Perioperative total parenteral nutrition in surgical patients
N Engl J Med 1993; 325: 525-532
- (63) Vincent, J.L.; Abraham, E.; Annane, D.; Bernard, G.; Rivers, E.; Van den Berghe, G.:
Reducing mortality in sepsis: new directions
- (64) Wahab, N. N.; Cowden, E. A.; Pearce, N.J. et al.:
Is blood glucose an independent predictor of mortality in acute myocardial infarction in the thrombolytic era?
J Am Coll Cardiol 2002; 40: 178-1754
- (65) Weekers, F.; Giulietti, A. P.; Michalaki, M. et al.:
Metabolic, endocrine and immune effects of stress hyperglycemia in a rabbit model of prolonged critical illness
Endocrinology, 2003; 144 (12): 5329-5338
- (66) Williams, L. S.; Rotich, J.; Qi, R. et al:
Effects of admission hyperglycemia on mortality and costs in acute ischemic stroke
Neurology, 2002; 59: 67-71
- (67) Whitcomb, B. W.; Kimbrough Pradhan, E.; Pittas, A.G.:
Impact of admission hyperglycemia on hospital mortality in various intensive care unit populations.
Crit Care Med, 2005; 33: 2772-2777
- (68) Wolfe, R.R.; Herndon, D. N., Jahoor, F. et al.:
Effects of severe burn injury on substrate cycling by glucose and fatty acids
N Engl J Med, 1987; 317: 403-408
- (69) Zander, R.; Boldt, J.; Engelmann, L. et al.:
Studienprotokoll der VISEP-Studie. Eine kritische Stellungnahme
Anaesthesist, 2007; 56: 71-77
- (70) Zimmermann, C.R.; Mlynarek, M.E.; Jordan, J.A. et al.:
An insulin infusion protocol in critically ill cardiothoracic surgery patients
Ann Pharmacother, 2004; 38:1123-1129

7 Anhang

Tab. 2: Zusammenfassende Darstellung des SAPS II-Score.
Die einzelnen Variablen werden unterschiedlich gewichtet. Minimale Gesamtpunktzahl 0, maximale Gesamtpunktzahl 157.

SAPS II (Simplified Acute Physiology Score II)	
Variable	Definition
Alter	Alter in Jahren nach dem letzten Geburtstag
Herzfrequenz	Schlechtester Wert der letzten 24h. Egal ob extreme Tachycardie oder extreme Bradycardie
Systolischer Blutdruck	Schlechtester Wert der letzten 24h
Temperatur	Höchste Temperatur der letzten 24h
PaO ₂ /FiO ₂	Niedrigster Wert der letzten 24h
Diurese	Ist der Patient weniger als 24h auf der Intensivstation wird z.B. der 8h-Wert hochgerechnet auf 24h
Harnstoff i.S.	Höchster Wert der letzten 24h
Leukozyten	Schlechtester Wert der letzten 24h (hoch oder niedrig)
Kalium i. S.	Schlechtester Wert der letzten 24h (hoch oder niedrig)
Natrium i. S.	Schlechtester Wert der letzten 24h (hoch oder niedrig)
Bicarbonat	Niedrigster Wert der letzten 24h
Bilirubin	Höchster Wert der letzten 24h
Glasgow Coma Scale	Niedrigster Wert der letzten 24h. Ist der Patient sediert, wird der Wert vor Beginn der Sedierung genommen
Aufnahmeart	Geplant chirurgisch, ungeplant chirurgisch, internistisch
AIDS	Ja, wenn HIV-positiv und Zeichen von Komplikationen wie Pneumocystis Carinii-Pneumonie, Lymphomen, TBC o.ä.
Hämatologisches Malignom	Ja, bei Vorliegen von akuter Leukämie
Metastasierendes Carcinom	Ja, bei Nachweis von Metastasen (chirurgisch, radiologisch oder andere Methoden)

Tab. 3: Darstellung der Mortalitätswahrscheinlichkeit entsprechend der SAPS II-Werte. Darstellung von min. (0 Punkte = 0%) und max. (157 Punkte = 100%), sowie in 10er-Schritten.

SAPS II - Werte	Wahrscheinliche Krankenhausmortalität
0	0,0%
10	1,0%
20	3,7%
30	10,6%
40	24,7%
50	46,1%
60	68,1%
70	83,8%
80	92,5%
100	98,5%
157	100%

Fragebogen zur Blutzuckereinstellung kritisch kranker Patienten auf der operativen Intensivstation 2c
(Dr. A. Prause und C. Migge)

Im Februar 2002 fand eine Fortbildung zur Blutzuckereinstellung kritisch kranker Patienten auf der Intensivstation, und der damit verbundenen intensivierten Insulintherapie statt. Wir wollen untersuchen, ob und in wie weit sich seit dem die Blutzuckereinstellung auf der 2c geändert hat. Dazu haben wir an Sie einige Fragen (bitte kreuzen Sie an):

1. Sind Sie

Schwester/Pfleger	<input type="checkbox"/>	Ärztin/Arzt	<input type="checkbox"/>
-------------------	--------------------------	-------------	--------------------------

2. Haben Sie schon vor dem Februar 2002 auf der Intensivstation 2C gearbeitet?

Ja	<input type="checkbox"/>	Nein	<input type="checkbox"/>
----	--------------------------	------	--------------------------

3. Haben Sie den Eindruck, dass seit Feb. 2002 bessere Ergebnisse hinsichtlich der BZ-Einstellung erreicht werden?

besser	<input type="checkbox"/>	schlechter	<input type="checkbox"/>	gleich	<input type="checkbox"/>
--------	--------------------------	------------	--------------------------	--------	--------------------------

mehr Insulin gegeben wird?

mehr	<input type="checkbox"/>	weniger	<input type="checkbox"/>	gleich	<input type="checkbox"/>
------	--------------------------	---------	--------------------------	--------	--------------------------

mehr BZ-Messungen durchgeführt werden?

mehr	<input type="checkbox"/>	weniger	<input type="checkbox"/>	gleich	<input type="checkbox"/>
------	--------------------------	---------	--------------------------	--------	--------------------------

mehr Insulin-Boli verabreicht werden?

mehr	<input type="checkbox"/>	weniger	<input type="checkbox"/>	gleich	<input type="checkbox"/>
------	--------------------------	---------	--------------------------	--------	--------------------------

häufiger ein Insulinperfusor eingesetzt wird?

häufiger	<input type="checkbox"/>	seltener	<input type="checkbox"/>	gleich	<input type="checkbox"/>
----------	--------------------------	----------	--------------------------	--------	--------------------------

häufiger behandlungsbedürftige Hypoglykämien auftreten?

häufiger	<input type="checkbox"/>	seltener	<input type="checkbox"/>	gleich	<input type="checkbox"/>
----------	--------------------------	----------	--------------------------	--------	--------------------------

sich der Arbeitsaufwand pro Patient geändert hat

höher	<input type="checkbox"/>	niedriger	<input type="checkbox"/>	gleich	<input type="checkbox"/>
-------	--------------------------	-----------	--------------------------	--------	--------------------------

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!

Abb. 23: Fragebogen zur Blutzuckereinstellung kritisch kranker Patienten für die Mitarbeiter der operativen Intensivstation.

Appropriate action depending on blood glucose level		
Test	Blood glucose result (mg/dl)	Action
A: Measure blood glucose on entry to ICU	>220	Start insulin at a dose of 2–4 IU/h. Continue as per test B
	220–110	Start insulin at a dose of 1–2 IU/h. Continue as per test B
	<110	Do not start insulin but continue blood glucose monitoring every 4 h. Continue as per test A
B: Measure glucose every 1–2 h until in normal range	>140	Increase insulin dose by 1–2 IU/h
	110–140	Increase insulin dose by 0.5–1 IU/h
	Approaching normal range	Adjust insulin dose by 0.1–0.5 IU/h. Continue as per test C
C: Measure glucose every 4 h	Approaching normal range	Adjust insulin dose by 0.1–0.5 IU/h
	Normal	Leave insulin dose unchanged
	Falling steeply	Reduce insulin dose by half and check every 1–2 h
	60–80	Reduce insulin dose and check blood glucose within 1 h
	40–60	Stop insulin infusion, assure adequate baseline glucose intake and check blood glucose within 1 h
	<40	Stop insulin infusion, assure adequate baseline glucose intake, administer glucose per 10 g IV boluses and check blood glucose within 1 h

Abb. 24: Protokolle zur Blutglucoseeinstellung kritisch kranker Patienten:
Bsp. 1 von Van den Berghe (53)

General Guidelines: **Goal BG = _____** (Usually 80-180 mg/dL)

- **Standard drip:** 100 Units/100 ml 0.9% NaCl via an infusion device.
- Surgical patients who have received an oral diabetes medication within 24hrs should start when BG > 120 mg/dL. All other patients can start when BG ≥ 70
- Insulin infusions should be discontinued when a patient is eating AND has received 1st dose of subcutaneous insulin.

Intravenous Fluids:

- Most patients will need 5-10GM of glucose per hour
 - D₅W or D₅W1X2NS at 100-200 ml/hr or equivalent (TPN, enteral feeds, etc)

Initiating the Infusion:

- **Algorithm 1:** Start here for most patients.
- **Algorithm 2:** For patients not controlled with Algorithm 1, or start here if s/p CABG, s/p solid organ transplant or islet cell transplant, receiving glucocorticoids, or patient with diabetes receiving >80 units/day of insulin as an outpatient.
- **Algorithm 3:** For patients not controlled on Algorithm 2. **NO PATIENTS START HERE** without authorization from the endocrine service
- **Algorithm 4:** For patients not controlled on Algorithm 3. **NO PATIENTS START HERE.**
- Patients not controlled with the above algorithms need an endocrine consult.

Algorithm 1		Algorithm 2		Algorithm 3		Algorithm 4	
BG	Units/hr	BG	Units/hr	BG	Units/hr	BG	Units/hr
<60 = Hypoglycemia (See below for treatment)							
<70	Off	<70	Off	<70	Off	<70	Off
70-109	0.2	70-109	0.5	70-109	1	70-109	1.5
110-119	0.5	110-119	1	110-119	2	110-119	3
120-149	1	120-149	1.5	120-149	3	120-149	5
150-179	1.5	150-179	2	150-179	4	150-179	7
180-209	2	180-209	3	180-209	5	180-209	9
210-239	2	210-239	4	210-239	6	210-239	12
240-269	3	240-269	5	240-269	8	240-269	16
270-299	3	270-299	6	270-299	10	270-299	20
300-329	4	300-329	7	300-329	12	300-329	24
330-359	4	330-359	8	330-359	14	>330	28
>360	6	>360	12	>360	16		

Moving from Algorithm to Algorithm:

- **Moving Up:** An algorithm failure is defined as blood glucose outside the goal range (see above goal), and the blood glucose does not change by at least 60mg/dL within 1 hour.
- **Moving Down:** When blood glucose is <70 mg/dL X 2

Patient Monitoring

- Check capillary BG every hour until it is within goal range for 4 hours, then decrease to every 2 hours for 4hrs, and if remains stable may decrease to every 4 hours.
- Hourly monitoring may be indicated for critically ill patients even if they have stable blood glucose

Treatment of Hypoglycemia (BG < 60 mg/dL)

- Discontinue insulin drip AND
- Give D₅₀W IV
 - ❖ Patient awake: 25 ml (1/2 amp)
 - ❖ Patient not awake: 50ml (1 amp)]
- Recheck BG every 20 minutes and repeat 25ml of D₅₀W IV if <60mg/dL. Restart drip once blood glucose is >70 mg/dl X2 checks. Restart drip with lower algorithm (see moving down)

Notify the physician:

- For any blood glucose change greater than 100 mg/dL in one hour.
- For blood glucose >360 mg/dL

For hypoglycemia which has not resolved within 20 min of administering 50ml of D₅₀W IV and discontinuing the insulin drip.

Abb. 25: Protokolle zur Blutglucoseeinstellung kritisch kranker Patienten:
Bsp. 2 von Markovitz (33)

ICU PROTOCOL FOR GLYCEMIC MANAGEMENT

Approved by the ICU Committee 2/11/03
Last modified by the ICU Multidisciplinary Committee 9/26/03

Rationale

Hyperglycemia is strongly associated with increased hospital mortality as well as organ system dysfunction among critically ill patients.

Goal

The goal of this protocol is to maintain serum glucose <140 mg/dl.

MD Signature _____

Date _____

Monitoring

Glucose levels will be evaluated *by blood testing or fingerstick testing*, using the following schedules:

Diet	Frequency of monitoring
NPO	Q6 hours: 6AM, noon, 6PM, midnight
PO diet	1 hour AC and QHS
Tube feedings, TPN	Q6 hours: 6AM, noon, 6PM, midnight

For most patients, the 6AM glucose evaluation will be obtained from the morning BMP. If glucose <140 for two consecutive days without treatment, glucose levels can be checked Q12 hours (6AM, 6PM)

Treatment of hyperglycemia

Glucose value	Action (subcutaneous insulin dose)
<140	No treatment
140-169	3 units Regular insulin; Recheck glucose value in 3 hours
170-199	4 units Regular insulin; Recheck glucose value in 3 hours
200-249	6 units Regular insulin; Recheck glucose value in 3 hours
250-299	8 units Regular insulin; Recheck glucose value in 3 hours
300+	10 units Regular insulin; Recheck glucose value in 3 hours

- If glucose value exceeds 200 on two successive measurements, a continuous insulin infusion will be initiated. Hourly FSG or blood glucose measurements will be obtained in all patients receiving insulin infusions. The sliding scale noted above is a guideline; it can be modified if the patient requires more or less intensive therapy.

Management of insulin infusion

- Initial infusion rate

Glucose value	Insulin dose
200-249	4 units/hour
250-299	6 units/hour
300-399	8 units/hour
400+	10 units/hour

- Subsequent management, based on hourly glucose checks

Glucose value	Insulin dose
<140	Stop infusion or continue low dose to avoid "rebound"
140-169	2 unit/hour
170-199	3 units/hour
200-249	4 units/hour
250-299	6 units/hour
300-399	8 units/hour
400+	10 units/hour

Important points

- All patients receiving continuous insulin must receive a continuous source of glucose, either via IV (D5W or TPN), or enteral feeds.
- The insulin infusion is discontinued if the patient has to leave the ICU for a diagnostic test as well as upon discharge from the ICU

If this treatment plan does not lead to a decrease in the patient's glucose values, contact the house officer.

FIGURE 1. Glucose management protocol. AC = before meals; BMP = basic metabolic profile; FSG = fingerstick glucose; ICU = intensive care unit; IV = intravenous; NPO = nothing by mouth; PO = by mouth; QHS = every night; TPN = total parenteral nutrition.

Abb. 26: Protokolle zur Blutglucoseeinstellung kritisch kranker Patienten:
Bsp. 3 von Krinsley (29)

Danksagung

Herrn Prof. Dr. H. Bause möchte ich für die Überlassung des Themas und für die dauerhafte Unterstützung bei der Fertigstellung danken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. A. Prause für seine unermüdliche Unterstützung bei der Auswertung der Datenbank, seinen Lösungsvorschlägen, seiner Beharrlichkeit und seiner Geduld.

Frau Priv.-Doz. Dr. A. Kopp-Schneider (Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg, Abteilung Biostatistik) danke ich sehr für die umfangreiche Beratung und Hilfe bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse.

Bei den Mitarbeitern der operativen Intensivstation 2c der Asklepios Klinik Altona möchte ich mich für die Teilnahme an der Fragebogenauswertung bedanken und für das Interesse an den Ergebnissen dieser Arbeit.

Darüber hinaus danke ich all denen, die durch Hilfestellungen organisatorischer und zwischenmenschlicher Art zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben. Hierzu zählen vor allem Frau Schmidt (Sekretariat Prof. Bause), Frau Armadi und Frau Schütt (Ärztliche Bibliothek, AK Altona), mein Bruder O. Migge, das Team der Bergedorfer Krabbelkiste und nicht zuletzt meine Jungs.

Lebenslauf

Name: Carola Christine Migge
Geburtsdatum: 29. Mai 1973
Geburtsort: Hamburg
Familienstand: verheiratet
2 Kinder

Schulbildung

1979-1981 Grundschule Hinsblek, Hamburg
1981-1983 Strenge Schule, Hamburg
1983-1992 Gymnasium Oberalster, Hamburg
Juni 1992 Abitur

Medizinstudium

1992-1994 Vorklinisches Studium, Universität Hamburg
1994-1998 Klinisches Studium, Universität Hamburg
1998-1999 Praktisches Jahr (Hamburg/ Kapstadt, Südafrika)
November 1999 III. Staatsexamen

Ärztliche Tätigkeit

03/2000-08/2001 Ärztin im Praktikum
II. Medizinische Abteilung, AK Barmbek, Hamburg
09/2001-12/2001 Assistenzärztin
II Medizinische Abteilung, AK Barmbek, Hamburg
Seit 12/2001 Assistenzärztin
Medizinische Klinik, Krankenhaus Reinbek

Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe, und die Dissertation bisher nicht einem anderen Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.