

# Strategien zur Prophylaxe und Therapie der katabolen Stressantwort

## Strategies for the prevention and treatment of the catabolic stress response

L.H. Eberhart<sup>1</sup> und Th.P. Schricker<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Klinik für Anästhesie und Intensivtherapie, Philipps-Universität Marburg (Direktor: Prof. Dr. H. Wulf)

<sup>2</sup> Department of Anesthesia, Royal Victoria Hospital, McGill University Montreal, Kanada

► **Zusammenfassung:** Jedes größere chirurgische Gewebsstrauma ist verbunden mit typischen Veränderungen im Protein- und Glukosestoffwechsel, die als katabole Stressantwort bezeichnet werden. Charakteristische Merkmale dieser Katabolie sind Hyperglykämie, gesteigerte Lipolyse sowie erhöhter Abbau und oxidativer Verlust von Muskelprotein. In der nachfolgenden Übersicht werden anästhesiologische und ernährungstherapeutische Strategien beschrieben, die darauf abzielen in der perioperativen Phase eine metabolische Homöostase aufrechtzuerhalten, d.h. Hyperglykämie und Proteinverlust zu vermeiden und idealerweise eine anabole Stoffwechsellage zu induzieren. Wesentliche Elemente eines multimodalen, antikatabolen Therapiekonzeptes sind Ernährung in Kombination mit einer optimalen Schmerztherapie durch eine kontinuierliche Epiduralanalgesie.

► **Schlüsselwörter:** Postoperative Phase – Katabolismus – Metabolismus – Parenterale Ernährung – Insulin – Epiduralanalgesie.

► **Summary:** Major surgical trauma elicits typical changes in the metabolism of protein and glucose, collectively termed catabolic stress response. Characteristic features of this catabolic process are hyperglycaemia, increased lipolysis, and an increase in the breakdown of muscle proteins.

This review describes a number of perioperative anaesthesiological and nutritional measures aimed at preserving metabolic homeostasis, i.e. preventing hyperglycaemia and protein loss, and ideally inducing an anabolic metabolic state. Essential elements of a multimodal anti-catabolic concept are nutritional support in combination with optimal postoperative pain therapy by continuous epidural analgesia.

► **Keywords:** Postoperative Phase – Catabolism – Metabolism – Parenteral Nutrition – Insulin – Epidural Analgesia.

## Die katabole Stressantwort

Der Begriff Katabolie umfasst alle biochemischen Abbauprozesse im Organismus, insbesondere die Spaltung langkettiger Kohlenhydrate, Proteine und Lipide in ihre Untereinheiten, die dann entweder zum Wiederaufbau von Polymeren oder unmittelbar zur oxidativen Energiegewinnung verwendet werden. Katabole Stressantwort meint deshalb die im Kontext eines chirurgischen Traumas ablaufenden Störungen im Protein-, Glukose- und Lipidstoffwechsel.

Das Ausmaß dieser beinahe stereotypen metabolischen Veränderungen wird traditionell mit simultan im Organismus ablaufenden endokrinen Prozessen in einen kausalen Zusammenhang gebracht. Der während und nach einer Operation zu beobachtende Anstieg zirkulierender Stresshormone wie Cortisol, Glukagon, Adrenalin und Noradrenalin ist dabei Folge einer durch die Gewebeschädigung induzierten Steigerung der Sekretion hypophysärer Hormone bzw. einer Stimulation des sympathoadrenergen Systems [1]. All diese Hormone wirken anti-insulinär, d.h. sie inhibieren entweder direkt die Freisetzung von Insulin aus dem Pankreas und/oder vermindern die Insulinsensitivität im peripheren Gewebe [2,3]. Dabei ist die perioperative Insulinresistenz der hauptsächliche endokrine Mechanismus, welcher der katabolen Stoffwechselsituation chirurgischer Patienten zu Grunde liegt [4].

## Proteinstoffwechsel

Jedes größere operative Trauma induziert einen verstärkten proteolytischen Abbau von Muskelprotein [5]. Die dabei freiwerdenden Aminosäuren münden entweder in anabole Synthesewege, z.B. die Produktion von Glukose und Akut-Phase-Proteinen (z.B. Fibrinogen, C-reaktives Protein), oder werden oxidiert. Der aus der Aminosäureoxidation stammende Stickstoffanteil wird in der Leber zu Harnstoff umgewandelt und über die Nieren ausgeschieden. Die Stickstoffausscheidung im Urin kann deshalb als quantitatives Maß für den oxidativen Proteinverlust chirurgischer Patienten herangezogen werden. Dabei korreliert das Ausmaß der renalen Stickstoffausscheidung mit der Stressintensität (Abb. 1). Der ►

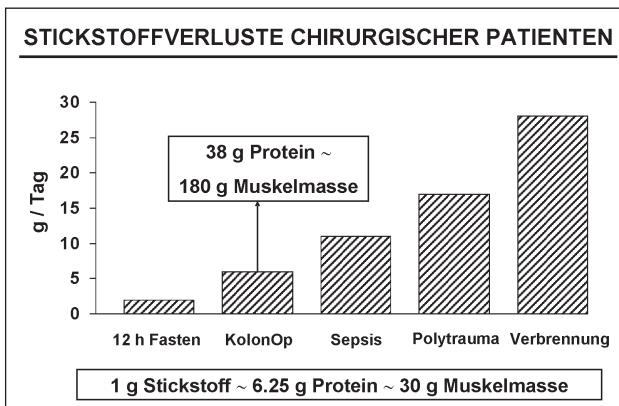


Abb. 1: Stickstoffbilanz nach verschiedenen chirurgischen Eingriffen [6].

► nach einem kolorektalen Eingriff zu erwartende tägliche Stickstoffverlust von 6 Gramm entspricht einem Verlust von 38 Gramm Protein oder 180 Gramm Muskelmasse pro Tag. Bei schwereren Traumata, Sepsis oder Verbrennungen kann dieser Verlust noch weit ausgeprägter sein. Eine Reihe von Studien konnte zeigen, dass Proteinverluste in diesen Größenordnungen die Funktion des Immunsystems beeinträchtigen und Wundheilungsstörungen begünstigen [6]. Die aus dem Verlust an Muskelmasse resultierende Muskelkachexie führt zu Erschöpfung, Immobilisierung und letztlich zu einer Zunahme der postoperativen Morbidität.

Chirurgische Patienten, die aufgrund einer malignen Erkrankung Zeichen der Mangelernährung aufweisen, sind durch die Proteinkatabolie besonders gefährdet. Sie weisen typischerweise schon vor der Operation einen erhöhten Energieverbrauch auf, der teilweise bereits durch die Oxidation von Aminosäuren gedeckt wird, die aus dem Abbau körpereigener Stütz- und Funktionsproteine stammen. Diesen Patienten fehlt die notwendige Proteinsynthesekapazität, d.h. die Fähigkeit eine effektive Akut-Phase-Antwort zu entwickeln, die für eine erfolgreiche Überwindung des chirurgischen Traumas erforderlich ist [7]. Es ist deshalb nicht verwunderlich, dass diese Patientengruppe eine signifikant höhere Morbidität und Mortalität aufweist als normal ernährte Patienten [7]. Wenngleich die absolute Serumalbumin-Konzentration nur bedingt für den individuellen Ernährungsstatus spezifisch zu sein scheint, ist ihr klinisch-prognostischer Wert beeindruckend: Eine Albuminkonzentration von <15 g/l ist mit einer perioperativen Mortalität von nahezu 100% assoziiert [8].

### Glukosestoffwechsel

Das herausragende Merkmal der Glukosekatabolie ist die Hyperglykämie, die schon vor über 150 Jahren von Claude Bernard als typische Reaktion des

Organismus auf „physikalischen Stress“ beschrieben wurde [9]. Der akute Anstieg des Blutzuckers ist zum einen Folge einer Glukoseverwertungsstörung in Insulin-sensitiven Geweben, zum anderen Konsequenz einer gesteigerten Glukoneogenese in der Leber. Ähnlich wie der Proteinverlust ist auch das Ausmaß der Hyperglykämie von der Schwere des chirurgischen Traumas abhängig (Abb. 2). Die Glukosekonzentration von Patienten, die sich einem peripheren oder abdominalchirurgischen Eingriff unterziehen und nicht parenteral ernährt werden, übersteigt normalerweise nicht die physiologische Nierenschwelle von 10 mmol/l (=180 mg/dl) [10]. Während herzchirurgischer Operationen und Sepsis kommt es dagegen regelmäßig, auch bei nicht-diabetischen Patienten, zu einem erheblichen Anstieg des Blutzuckers [11], dessen Ausmaß als unabhängiger Prädiktor für Mortalität und Morbidität nach herzchirurgischen Eingriffen identifiziert werden konnte [12].

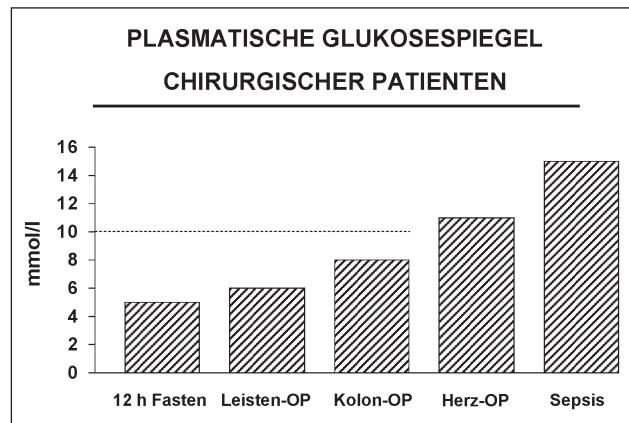


Abb. 2: Die Ausprägung postoperativer Hyperglykämien nach verschiedenen chirurgischen Eingriffen [10].

Legt man eine Definition von Diabetes mellitus als ein Nüchtern-Blutglukosewert über 7.0 mmol/l (126 mg/dl) als Maßstab zugrunde [13], sind viele Patienten, die sich einer elektiven Operation unterziehen, zumindest temporär Diabetiker. Obwohl die Evidenz, die für eine aggressive Behandlung der perioperativen Hyperglykämie, d.h. für die Aufrechterhaltung eines normalen Glukosespiegels in einem Bereich zwischen 3.6 und 6.1 mmol/l (65-110 mg/dl) spricht, mittlerweile überwältigend erscheint (Tab. 1), sind die Algorithmen der meisten Insulintherapierichtlinien noch immer von der Angst diktiert, bei narkotisierten Patienten unerkannt Hypoglykämien zu provozieren. Diese Bedenken sind erstaunlich ange-sichts der Verfügbarkeit von einfach zu bedienenden, preiswerten und zuverlässig arbeitenden Glukosemessgeräten. Sowohl das für herzchirurgische ►

Tab. 1: Übersicht über die verschiedenen negativen Konsequenzen einer akuten Hyperglykämie.

| Risiko  | Referenz |
|---|----------|
| Suppression der zellulären Immunantwort           | [92]     |
| des Komplementsystems                             | [93]     |
| Erhöhtes Risiko für hyperosmolare Dehydratation   | [94]     |
| Hypokaliämie, Hypophosphatämie                    | [95]     |
| Erhöhte CO <sub>2</sub> -Produktion               | [96]     |
| Erhöhung des Portalvenendrucks                    | [97]     |
| Induktion einer Gastroparese                      | [98]     |
| Verschlechtertes Outcome nach                     | [99]     |
| – kardiopulmonaler Reanimation                    | [100]    |
| – Schädelhirntraumata bei Kindern und Erwachsenen | [101]    |
| – hypothermem Kreislaufstillstand                 | [102]    |
| – zerebraler Ischämie                             | [103]    |
| – Herzinfarkt                                     | [104]    |
| – herzchirurgischen Bypassoperationen             | [12]     |

► Eingriffe entwickelte Portland-Protokoll (Zielbereich 5.5-8.3 mmol/l = 100-150 mg/dl) [14] als auch der von Chaney et al. publizierte Algorithmus (Zielbereich 7.0-9.7 mmol/l = 100-175 mg/dl) [15] propagieren eine Insulintherapie, die pathologische Glukosewerte toleriert, obwohl nur die strikte Erhaltung der Normoglykämie mit einer Reduktion von Morbidität und Mortalität kritisch kranker Patienten verbunden zu sein scheint [16]. Während Anästhesisten normalerweise prompt und kompromisslos auf den Anstieg diverser hämodynamischer Parameter auf das Doppelte des Normalbereichs reagieren, wird ein entsprechender Anstieg des Blutzuckers immer noch von vielen toleriert.

### Lipidstoffwechsel

Die endokrine Stressantwort begünstigt die lipolytische Freisetzung von Fettsäuren aus dem Fettgewebe. Obwohl freie Fettsäuren unter aeroben Stoffwechselbedingungen als essenzielle Energieträger für Herz-, Atem- und Skelettmuskulatur fungieren, ist der akute Anstieg der freien Fettsäuren im Plasma mit einer Reihe von metabolischen und klinischen Nebenwirkungen assoziiert. Der als „Randle-Mechanismus“ bezeichnete inhibitorische Einfluss von Fettsäuren auf die muskuläre Glukoseaufnahme [17,16, 18] sowie deren stimulierender Effekt auf die hepatische Glukoneogenese [19] tragen zu einer Verstärkung der postoperativen Hyperglykämie bei. Speziell nach herzchirurgischen Eingriffen kommt als weiterer negativer Begleitumstand die Auslösung von perioperativen Herzrhythmusstörungen hinzu, die durch die arrhythmogene Wirkung freier Fettsäuren getriggert sein können [20].

### Therapie

Die moderne Therapie der katabolen Stressantwort ist multimodal, d.h. sie bedient sich ernährungstherapeutischer, anästhesiologischer, pharmakologischer und chirurgischer Interventionen.

### Ernährung

Traditionelle parenterale Ernährungskonzepte. Die unmittelbare Phase nach abdominalchirurgischen Eingriffen ist gekennzeichnet durch eine verzögerte und zunächst eingeschränkte orale Nahrungsaufnahme. Werden Kalorien nicht in ausreichenden Mengen zur Verfügung gestellt, müssen Proteine in zunehmendem Maß zur Energiegewinnung herangezogen werden. Das Primärziel einer perioperativen Ernährungstherapie besteht demnach darin, durch Zufuhr von Energie (Glukose<sup>1</sup>) die Oxidation endogener Aminosäuren zu vermeiden (Anti-Katabolie) und gleichzeitig exogen zugeführte Aminosäuren in anabole Stoffwechselwege einzuschleusen (Anabolie).

Ernährungskonzepte, die sich auf die postoperative Gabe von Glukose in einer hypokalorischen, d.h. unterhalb des tatsächlichen Energiebedarfs des Patienten liegenden Dosierung beschränken, sind allerdings nicht effektiv. So beeinflusst die – vor allem in Nordamerika übliche – tägliche Zufuhr von 150 g Glukose mit oder ohne Zusatz von Aminosäuren weder die negative Stickstoffbilanz noch den Anstieg der Proteinoxidation nach kolorektalen Eingriffen [21]. Eine den tatsächlichen Energieverbrauch des Patienten deckende (isokalorische) parenterale Gabe von Glukose und Aminosäuren verhindert zwar den oxidativen Proteinverlust, ist aber nicht in der Lage, eine positive Proteinbilanz oder Anabolie zu etablieren [22,5]. Die hyperkalorische Ernährung stellt die zurzeit einzige ernährungstherapeutische Option dar, nach abdominalchirurgischen Eingriffen eine anabole Stoffwechsellsage zu schaffen [23,21]. Aufgrund der Hyperosmolarität der dazu erforderlichen Infusionslösungen erfordert sie jedoch einen zentralvenösen Zugang, verursacht Hyperglykämien und erhöht die postoperative Infektionsrate [24]. Weitere Komplikationen der perioperativen Hyperalimentation sind Leberfunktionsstörungen [25] sowie die Zunahme der CO<sub>2</sub>-Produktion, die das Entwöhnen beatmeter Patienten vom Beatmungsgerät erschwert [26]. Seit der Veröffentlichung der Veterans Affair Total Parenteral Nutrition Study im Jahre 1991 [27] hat die bis Anfang der 90er Jahre anhaltende Begeisterung für eine routinemäßige perioperative Ernährung nicht

<sup>1</sup> Lipide kommen als Energiebestandteil perioperativer Ernährungskonzepte routinemäßig kaum zur Anwendung, ▶

► nur in Nordamerika spürbar abgenommen. Den Ergebnissen dieser Studie zufolge profitieren mangelernährte Patienten von einer 10- bis 18-tägigen Ernährung. Im Gegensatz dazu haben parenteral ernährte Patienten, die keine Zeichen der Mangelernährung aufweisen, ein signifikant erhöhtes Risiko, postoperativ eine infektiöse Komplikation zu entwickeln.

Zudem schränken methodologische Probleme früherer Studienprotokolle die klinische Aussagekraft traditioneller parenteraler Ernährungskonzepte ein und können teilweise ihre klinische Ineffizienz erklären:

### **1. Fehlende Kontrolle der Effizienz der postoperativen Analgesie**

Obwohl seit den Pionierarbeiten von Kehlet [28,29] bekannt ist, dass die neuroaxiale segmentale Blockade afferenter Schmerzbahnen und efferenter autonomer Nerven mit epidural oder intrathekal applizierten Lokalanästhetika das Ausmaß der katabolen Stressantwort wesentlich zu supprimieren vermag, wurde in keiner der früheren Studien, die sich mit den anti-katabolen Effekten perioperativer Ernährungsstrategien beschäftigten, die Art bzw. der Erfolg der perioperativen Schmerztherapie kontrolliert.

### **2. Einschluss von Patienten mit zu heterogenen operativen Eingriffen**

Die in der überwiegenden Zahl früherer Studien verwendeten anthropometrischen Parameter bzw. Serumproteine zur Klassifizierung des Ernährungszustands chirurgischer Patienten sind für diese Zwecke ungeeignet. Die meisten Untersuchungen versäumten es zudem, mit adäquaten Methoden den Grad der Proteinkatabolie vor der Operation zu quantifizieren. Weiterhin war kaum eine Studie standardisiert für Art und Schwere des chirurgischen Eingriffs bzw. die chirurgische Grunderkrankung. So wiesen beispielsweise die Patienten der Veterans Affair Studie [27] mindestens zwei verschiedene histologische Karzinomtypen mit unbekannter Ausbreitung auf und hatten sich mehr als 14 verschiedenen Arten von Operationen unterzogen.

### **3. Ungenaue Dosierung der Substratzufuhr**

Die im Rahmen perioperativer Ernährungsstudien eingesetzten Dosierungen an Zuckern und Aminosäuren orientierten sich traditionsgemäß entweder an dem individuellen Körpergewicht oder an Schätzungen des Energiebedarfs, der mit Hilfe mathematischer Formeln errechnet wurde. Beide Orientierungshilfen sind allerdings recht ungenau. So lässt das Körpergewicht allein keine Rückschlüsse auf den relativen Anteil des metabolisch aktiven Gewebes, der so genannten

„Lean Body Mass“, zu [30]. Diskrepanzen zwischen gemessenem und dem mit Hilfe der Harris-Benedict Formel [31,32] berechneten Kalorienbedarf von bis zu 50% berechtigen zu der Annahme, dass eine an die individuellen Bedürfnisse des Patienten adaptierte Energiezufuhr nur dann realisierbar ist, wenn der Energieverbrauch z.B. über eine indirekte Kalorimetrie direkt gemessen wird.

### **Alternative Substrate**

Der Glukoseersatzstoff Xylit wird, wie die heutzutage obsoleten Substanzen Fruktose und Sorbit, insulinunabhängig in die Leber aufgenommen und im Pentose-Phosphat-Weg metabolisiert. Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass Xylit in einem größeren Ausmaß als Glukose die nach Polytrauma und während einer Sepsis angeheizte Glukoneogenese aus glukoplastischen Aminosäuren reduziert und damit antikatabol wirkt [33]. Ersetzt man daher postoperativ 50% einer hypokalorischen Glukosezufuhr mit Xylit, können Hyperglykämien zum Beispiel nach aortokoronaren Bypassoperationen weitgehend vermieden werden [34]. Nicht zuletzt wegen der fehlenden Möglichkeit, die Xylit-Plasmaspiegel routinemäßig zu überwachen, wird dieser interessante Zuckerersatzstoff nicht überall eingesetzt.

Seit etwa 1995 sind glutaminhaltige Aminosäurelösungen in Europa zugelassen und klinisch im Einsatz. Glutamin ist die quantitativ wichtigste freie Aminosäure im menschlichen Organismus. Neben seinen Funktionen als Energieträger für Darm und Immunsystem sowie als Stickstofftransporter zwischen Muskulatur, Splanchnikus und Nieren ist Glutamin an der Regulation zahlreicher Stoffwechselprozesse (Nukleotidsynthese, Skelettmuskelproteinsynthese, Glukoneogenese) beteiligt. Unter katabolen Bedingungen übersteigt der Glutaminverbrauch die endogene Glutaminsynthese in der Muskulatur, d.h. Glutamin mutiert perioperativ zu einer essentiellen Aminosäure [35]. Durch die exogene Zufuhr von Glutamin gelingt es nicht nur, den typischerweise nach einer Operation zu beobachtenden Abfall der intrazellulären Glutaminspeicher zu verhindern, sondern auch die Morbidität und Mortalität kritisch kranker Patienten günstig zu beeinflussen. Patienten, die knochenmarktransplantiert und anschließend mit Glutamin ernährt worden waren, hatten post transplantationem eine niedrigere Infektionsrate und einen kürzeren Klinikaufenthalt [36]. Die parentrale Zufuhr von Glutamin verbesserte auch die 6-Monatsüberlebensrate septischer, beatmeter Patienten und verringerte die Dauer ihrer intensivmedizinischen Behandlung [37,38]. Bei Patienten, die sich einem elekiven kolorektalen Eingriff unterzogen, verbesserte ►

► Glutamin zwar die postoperative Stickstoffbilanz [39], die klinische Bedeutung von Glutamin als Supplement im Rahmen einer parenteralen Ernährungstherapie vor und nach diesen oder anderen vergleichbaren Elektiveingriffen ist jedoch zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch nicht eindeutig geklärt. Eine Metaanalyse randomisierter kontrollierter Studien zeigte jedoch, dass Glutamin am ehesten dann günstige Effekte zeigt, wenn es hoch dosiert parenteral appliziert wird [40].

#### Vermeidung der präoperativen Nüchternheit

Elektive Eingriffe werden normalerweise nach 6-stündiger Nahrungskarenz durchgeführt, um die Gefahr der Aspiration während der Narkoseeinleitung zu minimieren. Die Fastenperioden vor größeren abdominellen Operationen dauern aufgrund der präoperativ oft durchgeführten Darmspülung bzw. der Durchführung anderer, die Nüchternheit erfordernder diagnostischer Maßnahmen häufig wesentlich länger, bis hin zu mehreren Tagen. Eine solche lange Fastenperiode reicht aus, um die hepatischen Glykogenspeicher aufzubrauchen und bereits präoperativ eine Katabolie herbeizuführen, in der Aminosäuren vermehrt abgebaut und in der Glukoneogenese verbraucht werden [41]. Das chirurgische Trauma wirkt sich in dieser katabolen Stoffwechselsituation möglicherweise delitärer aus als in einer kompensierten anabolen Lage. Tierversuche haben beispielsweise gezeigt, dass Gewebeschädigungen erheblich besser kompensiert werden, wenn die Tiere das Trauma nicht im Fastenzustand, sondern unter postprandialen Bedingungen erleiden [42]. Patienten, denen vor einem abdominellen Elektiveingriff eine nächtliche Glukoseinfusion in isokalorischer Dosierung verabreicht worden war, zeigten eine bessere postoperative Insulinempfindlichkeit [43], Stickstoffbilanz [44] und Muskelkraft [45] als Patienten fastender Kontrollgruppen. Mangelernährte Patienten scheinen dabei von einer präoperativen Ernährungstherapie besonders zu profitieren [46,27].

#### Anästhesie

##### Neuroaxiale Anästhesie

Die segmentale Blockade afferenter nozizeptiver Reize und sympathischer Efferenzen durch die kontinuierliche rückenmarksnahe Applikation von Lokalanästhetika ist die effektivste Form der postoperativen Analgesie nach intraperitonealen Eingriffen. Aktuelle Metaanalysen zeigen, dass durch den Einsatz der kontinuierlichen Epiduralanästhesie zudem die Morbidität chirurgischer Patienten gesenkt werden kann [47,48]. Prospektiven Untersuchungen zufolge werden insbesondere das kardiovaskuläre Risiko nach gefäßchirurgischen Eingriffen sowie die

Inzidenz pulmonaler Komplikationen nach Laparotomien günstig beeinflusst [49,50]. Der Einsatz einer thorakalen Epiduralanästhesie bei Patienten, die sich kardiochirurgischen Eingriffen unterziehen, ist mit einer kürzeren postoperativen Beatmungszeit sowie einer geringeren Inzidenz pulmonaler Komplikationen und Arrhythmien assoziiert [51]. Die positiven klinischen Effekte neuroaxialer Nervenblockaden werden allerdings auch zum Teil auf den dämpfenden Einfluss auf die katabole Stressantwort zurückgeführt. Seit den Pionierarbeiten von Bromage und Kehlet ist bekannt, dass die Epiduralanästhesie den intraoperativen Anstieg der klassischen Stresshormone Kortisol, Glukagon und der Katecholamine hemmt [28], die Insulinsensitivität des Gewebes verbessert [52] und damit Hyperglykämien verhindert (Unterbauchlaparotomien) bzw. abschwächt (Oberbaucheingriffe). Eine kontinuierliche, über die Operation hinausgehende Epiduralanalgesie wirkt sich weiterhin günstig auf die postoperative Proteinökonomie aus, d.h. sie verringert den oxidativen Proteinverlust signifikant [53]. Das methodologische Dilemma der meisten Studien, die derartige antikatabole Effekte nachgewiesen haben, besteht darin, dass die untersuchten Patienten in der Regel perioperativ ernährt wurden und es daher unmöglich war, den Einfluss der Schmerztherapie von dem der Ernährungstherapie zu unterscheiden. Neuere Studien, die sich mit den metabolischen Auswirkungen der Epiduralanästhesie in Abhängigkeit vom Ernährungszustand des Patienten beschäftigten, zeigen, dass die Epiduralanästhesie den oxidativen Proteinverlust nach kolorektalen Eingriffen nur dann reduziert, wenn gleichzeitig eine Ernährungstherapie durchgeführt wird [54,55]. Patienten mit Epiduralanästhesie, die beginnend 24 Stunden vor kolorektalen Eingriffen mit Glukose in einer täglichen Dosierung von 50% des mittels indirekter Kalorimetrie individuell ermittelten Ruheenergieverbrauchs (resting energy expenditure = REE) ernährt wurden, zeigten im Gegensatz zu den Patienten mit einer patientenkontrollierten intravenösen Morphinanalgesie keinen Anstieg der postoperativen Proteinoxidation (Abb. 3) [56]. Der durch die epidurale Schmerztherapie und eine hypokalorische Glukosezufuhr erzielte protein sparende Effekt lag in dieser Studie bei etwa 100 Gramm Muskelmasse pro Tag und war damit größer als die in anderen Protokollen nach pharmakologischen (Wachstums-Hormon) und nutritiven (Glutamin) Interventionen beobachteten Resultate (Tab. 2). Die Ergebnisse einer weiteren aktuellen Studie deuten darauf hin, dass durch die Supplementierung einer hypokalorischen Glukosezufuhr mit Aminosäuren (Dosierung: 20% des aktuellen REE) bereits zwei Tage nach ►

## PROTEINOXIDATION

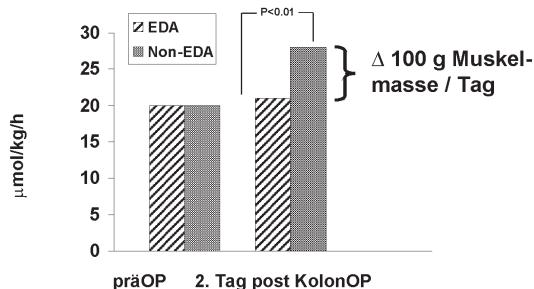


Abb. 3: Positiver Effekt einer kontinuierlichen Epiduralanästhesie (EDA) auf die postoperative Proteinoxidation bei gleichzeitiger hypokalorischer Glukoseinfusion [56].

Tab. 2: Gegenüberstellung des Proteinsparenden Effektes verschiedener antikataboler Strategien nach kolorektalen Operationen.

| Intervention   | Eingesparte Muskelmasse [g pro Tag] |
|--|-------------------------------------|
| Wachstumshormon (rGH) und hypokalorische Glukose [106]   | 50                                  |
| Wachstumshormon (rGH) und hypokalorische Ernährung [107] | 71                                  |
| Glutamin und hyperkalorische Ernährung [39]              | 60                                  |

► einem kolonchirurgischen Eingriff eine positive Proteinbilanz erzielt werden kann (Abb. 4) [57]. Es scheint, dass die durch die Epiduralanästhesie induzierte Verbesserung der Insulinsensitivität nicht nur die oxidative Glukoseverwertung erleichtert, sondern auch den Einbau exogen zugeführter Substrate in

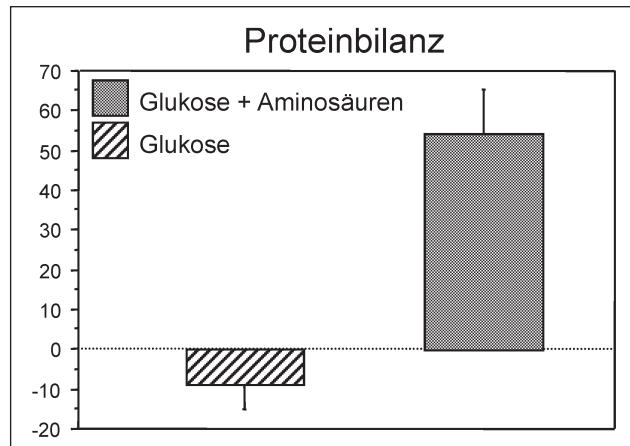


Abb. 4: Postoperative Anabolie durch Epiduralanästhesie und hypokalorische Ernährung. Auf der y-Achse ist die Proteinbilanz, also die Differenz zwischen Proteinsynthese und Proteinabbau aufgetragen, sodass positive Werte auf eine anabole Stoffwechselleage hindeuten (unpublizierte Daten).

anabole Prozesse ermöglicht. Eine früher nur durch die nebenwirkungsreiche Hyperalimentation erzielbare anabole Stoffwechselsituation kann demnach auch durch eine periphervenös applizierbare hypokalorische Ernährung erreicht werden, wenn gleichzeitig eine perioperative Epiduralanästhesie und -analgesie durchgeführt wird. Patienten, die eine solche Kombination aus Schmerz- und Ernährungstherapie erhalten, haben aber nicht nur den Nutzen einer verbesserten metabolischen Situation, sondern profitieren auch ganz praktisch davon, indem ihre Genesung und Rehabilitation erleichtert und beschleunigt wird. So waren Patienten nach einer solchen kombinierten Schmerz- und Ernährungstherapie drei Wochen nach kolorektalen Eingriffen leistungsfähiger und wiesen einen besseren allgemeinen Gesundheitsstatus auf als Patienten, die mit einer konventionellen intravenösen Schmerztherapie behandelt worden waren [58].

### Opioidbetonte Allgemeinanästhesie

Die Wahl des Hypnotikums an sich hat keinen Einfluss auf die katabole Stressantwort [59,60,61]. Intravenöse Anästhesieformen, die sich hoher Opiatdosen bedienen, supprimieren zwar die katabole Stressantwort während und nach einer Operation, sind jedoch wegen der ausgeprägten postoperativen Atemdepression klinisch ungeeignet für kurze oder mittellange Eingriffe [62,63,64]. Die neueren, kürzer wirkenden Opiate Alfentanil und Remifentanil inhibieren in einer ähnlich effektiven Weise die Stressantwort während abdominalchirurgischer Eingriffe [65, 66], haben jedoch nach einer Operation keinen modifizierenden Einfluss auf die metabolisch-endokrinen Störungen.

### Clonidin

Der zentrale  $\alpha_2$ -Agonist Clonidin erfreut sich wegen seiner sedierenden, anxiolytischen und analgetischen Eigenschaften großer Beliebtheit als Medikament für die Prämedikation [67]. Weiterhin inhibiert Clonidin dosisabhängig das sympathoadrenerge System, die ACTH-Sekretion und den Anstieg des Kortisolplasmaspiegels chirurgischer Patienten [68, 69]. Diese Abschwächung der endokrinen Stressantwort ist möglicherweise die Ursache für die beobachtete Verminderung der postoperativen Stickstoffausscheidung nach Clonidin-supplementierter Anästhesie [70]. Die für die Substanz vor allem in niedriger Dosierung beschriebene Hemmung der Insulinfreisetzung aus den  $\beta$ -Zellen des Pankreas führt allerdings zu einer Zunahme der perioperativen Hyperglykämie [71,72], sodass unter metabolischen Aspekten die Applikation von Clonidin im Vergleich zu einer konsequenten perioperativen Beta-

- rezeptorenblockade die zweite Wahl bei der pharmakologischen Co-Medikation darstellt.

## Anabolika

### Insulin

Die anti-katabole und anabole Wirksamkeit einer kombinierten Insulin-Ernährungstherapie ist gut dokumentiert [73]. Die bei kontinuierlicher Insulingabe erforderlichen engmaschigen Kontrollen des postoperativen Blutzuckerspiegels mit gegebenenfalls rascher Anpassung der gleichzeitig notwendigen Glukosezufuhr vermindern die Attraktivität dieses Verfahrens in der klinischen Praxis. Die Ergebnisse mehrerer Studien, die durch eine in der Akutphase eines Myokardinfarkts initiierte Therapie mit Glukose-Insulin-Kalium eine Reduktion der Kurz- und Langzeitmortalität erreichen konnten, deuten allerdings darauf hin [74,75], dass sich das Wirkspktrum von Insulin nicht nur auf den Stoffwechsel beschränkt [76,77,78]. Während die Bedeutung der thrombozytenaggregationshemmenden, vasodilatatorischen und inotropen Effekte von Insulin für den chirurgischen Patienten noch unerforscht ist, konnte die klinische Relevanz seiner immunmodulatorischen Eigenschaften [79] in mehreren Studien dokumentiert werden. Eine Insulintherapie, die in Insulinplasmaspiegeln von über 500 mU/ml resultierte, verbesserte den Wundheilungsprozess von Verbrennungspatienten [80]. Diabetische Patienten, die sich einem kardiochirurgischen Eingriff unterzogen und perioperativ mit Insulin behandelt worden waren, hatten eine geringere Wahrscheinlichkeit, eine sternale Wundinfektion zu entwickeln als Patienten einer historischen Kontrollgruppe [14] (Tab. 3). Konnten diese Befunde bislang noch als Resultat retrospektiver Erhebungen mit meist kleiner Fallzahl kritisiert werden, ist spätestens seit dem Erscheinen der Arbeit der Gruppe um van den Berghe klar, dass die (kostengünstige) Aufrechterhaltung eines normalen Blutzuckerspiegels durch eine intensive Insulintherapie vor allem über die Senkung der Sepsisinzidenz die Gesamt mortalität auf einer chirurgischen Inten-

sivstation um 40 % reduziert [16]. Die Frühmortalität während der ersten 5 Tage wird nicht beeinflusst. Wichtig für die Interpretation dieser Ergebnisse ist, dass über 60 % dieser Patienten elektiv nach einer Herzoperation auf die Intensivstation aufgenommen und erst dort mit der Insulintherapie begonnen wurde. Zudem wurde erst im Laufe der ersten 24 Stunden eine Normoglykämie erreicht, so dass sich deshalb die Frage stellt, ob nicht durch eine früher einsetzende (am besten bereits im Operationssaal) und noch konsequentere Insulintherapie möglicherweise auch eine Senkung der Frühmortalität und insgesamt eine noch dramatischere Senkung als die beobachtete Halbierung zu erzielen gewesen wäre. Für diese Hypothese sprechen die Ergebnisse einer aktuellen Untersuchung, wonach durch eine konsequente Einstellung des Glukosespiegels diabetischer Patienten auf durchschnittlich 9 mmol/l in der intraoperativen und unmittelbar postoperativen Phase das Auftreten von Vorhofflimmern, die Inzidenz von Wundinfektionen sowie die Dauer des Krankenhausaufenthalts nach aortokoronaren Bypassoperationen signifikant gesenkt werden konnte [81]. Die Vermeidung extremer Hyperglykämien (>250 mg/dl) bei diabetischen Patienten während und bis zu 12 h nach herzchirurgischen Eingriffen senkte nicht nur das unmittelbar postoperative Risiko von Vorhofflimmern, sondern verbesserte die Überlebensrate und verringerte die Wahrscheinlichkeit für das Wiederauftreten von Ischämien sowie sternaler Wundinfektionen innerhalb der ersten beiden Jahre nach der Operation [82]. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist allerdings unklar, ob diese Therapieerfolge einer Vermeidung extremer Hyperglykämien oder den bereits genannten spezifischen pharmakologischen Effekten der Insulingabe per se zu verdanken sind, da eine solche Frage durch methodische Schwierigkeiten nur bedingt zu beantworten ist. Dennoch legen entsprechende Analysen den Schluss nahe, dass die Erzielung einer Normoglykämie entscheidender ist als die absolute Menge des applizierten Insulins [83].

### Rekombinantes Wachstumshormon

Die perioperative Gabe von rGH (rekombinantes growth hormone) in Kombination mit parenteraler Ernährung verringert den Protein- und Gewichtsverlust und stimuliert den Proteinaufbau nach abdominalchirurgischen Eingriffen [84,85]. Die anabolen Effekte einer perioperativen GH-Therapie gehen einher mit einer Stärkung der Atemmuskulatur und einer schnelleren Entwöhnbarkeit beatmeter Patienten vom Beatmungsgerät [86]. Trotz dieser positiven Erfahrungen mit GH unter perioperativen Bedingungen muss von einem Einsatz dieses Hormons bei kritisch kranken Patienten abgeraten werden, da in einer ►

Tab. 3: Klinische Effekte verschiedener Insulinplasmaspiegel.

|               |   |
|---------------|---|
| ≥ 200 mU/ml:  | Verhindert den Proteinkatabolismus nach einem Trauma [73]   |
| ≥ 500 mU/ml:  | Stimuliert die Synthese von Muskelprotein [80] Verbessert die Wundheilung bei Verbrennungspatienten [105]   |
| > 4000 µU/ml: | Verbessert die Funktion und die Phagozytosefähigkeit neutrophiler Granulozyten [79,11] Verringert die Häufigkeit sternaler Wundinfektionen diabetischer Patienten nach Herzoperationen [14] |

- klinischen Studie bei septischen Patienten die Gabe von rGH mit einem signifikanten Anstieg der Sterberate verbunden war [87].

#### Perioperative Betablockade

Die perioperative Gabe von Beta-Blockern bei Patienten mit einem erhöhten kardialen Risiko erfolgt in der Regel aus Gründen der Kardioprotektion [88]. Die Ergebnisse einer neueren Studie deuten darauf hin, dass Beta-Blocker in Kombination mit Ernährung auch anabole Stoffwechseleffekte induzieren können. So konnte durch eine zweiwöchige Therapie mit Propranolol bei Verbrennungspatienten in einer Dosierung, die zu einer 20 %igen Abnahme der Herzfrequenz führte, eine positive Proteinbilanz der Muskulatur induziert werden [89].

#### Chirurgie

Die Minimierung des Gewebetraumas durch laparoskopische Operationstechniken ist eine der wesentlichen Neuerungen des modernen chirurgischen Therapiespektrums. Zwar inhibiert die so genannte minimal-invasive Abdominalchirurgie verglichen mit traditionellen Laparotomien die metabolisch-endokrine Stressantwort nicht signifikant, minimiert aber das Ausmaß der zellulären und humoralen Immunantwort (z.B. Leukozytose, Anstieg von Interleukin-6) [90]. Neue Studien, die bei Patienten nach kolorektalen Eingriffen durchgeführt wurden, bestätigen die früher gemachten Beobachtungen, dass sich die laparoskopischen Verfahren durch geringere postoperative Schmerzen auszeichnen und die Krankenhausliegezeiten verkürzt werden. Die mit Hilfe des 6-Minuten-Gehtests erfasste körperliche Leistungsfähigkeit der laparoskopisch operierten Patienten war jedoch postoperativ nicht besser als in der konventionell operierten Kontrollgruppe [91].

#### Zusammenfassung und Fazit für die Praxis

Anästhesisten und Intensivmedizinern steht eine breite Palette ernährungstherapeutischer und pharmakologischer Möglichkeiten zur Verfügung, die metabolische Homöostase während und nach großen chirurgischen Eingriffen aufrechtzuerhalten. Die Kombination aus einer kontinuierlichen afferenten und efferenten neuroaxialen Nervenblockade und einer Ernährungstherapie, die an die besondere Stoffwechselsituation des Patienten in der postoperativen Phase adaptiert ist, d.h. auf eine zu hohe Energiezufuhr verzichtet und gleichzeitig eine anabole Substratzufuhr (Aminosäuren) gewährleistet, stellt derzeit das effektivste Konzept zur Vermeidung einer katabolen Stressantwort dar und kann sogar eine

anabole Stoffwechsellsage induzieren. Während der klinische Vorteil einer Aufrechterhaltung der Normoglykämie durch eine aggressive Insulintherapie bei postoperativen Intensivpatienten evident zu sein scheint, müssen zukünftige Studien zeigen, ob das Outcome chirurgischer Patienten ebenfalls von einer konsequenten Vermeidung intraoperativer Hyperglykämien günstig beeinflusst wird bzw. in welchem Ausmaß diese Patienten von den nicht-metabolischen Effekten einer hochdosierten Insulinzufuhr profitieren können.

#### Literatur

1. Frayn KN. Hormonal control of metabolism in trauma and sepsis. *Clin Endocrinol* 1986;24:577-599.
2. Simmons PS, Miles JM, Gerich JE, Haymond MW. Increased proteolysis. An effect of increases in plasma cortisol within the physiologic range. *J Clin Invest* 1984;73:412-420.
3. Deibert DC, DeFronzo RA. Epinephrine-induced insulin resistance in man. *J Clin Invest* 1980;65:717-721.
4. Brandi LS, Frediani M, Oleggini M, Mosca F, Cerri M, Boni C, et al. Insulin resistance after surgery: normalization by insulin treatment. *Clin Sci* 1990;79:443-450.
5. Shaw JH, Wolfe RR. An integrated analysis of glucose, fat, and protein metabolism in severely traumatized patients. Studies in the basal state and the response to total parenteral nutrition. *Ann Surg* 1989;209:63-72.
6. Kinney JM, Elwyn DH. Protein metabolism and injury. *Annu Rev Nutr* 1983;3:433-466.
7. Jagoe RT, Goodship TH, Gibson GJ. The influence of nutritional status on complications after operations for lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2001;71:936-943.
8. Allison SP, Lobo DN, Stanga Z. The treatment of hypoalbuminaemia. *Clin Nutr* 2001;20:275-279.
9. Bernard C. Chiens rendus diabetique. *C R Soc Biol* 1849;1:60
10. Schricker T, Lattermann R, Schreiber M, Geisser W, Georgieff M, Radermacher P. The hyperglycaemic response to surgery: pathophysiology, clinical implications and modification by the anaesthetic technique. *Clin Intensive Care* 1998;9:118-128.
11. Rassias AJ, Givan AL, Marrin CA, Whalen K, Pahl J, Yeager MP. Insulin increases neutrophil count and phagocytic capacity after cardiac surgery. *Anesth Analg* 2002;94:1113-9.
12. Rady MY, Ryan T, Starr NJ. Perioperative determinants of morbidity and mortality in elderly patients undergoing cardiac surgery. *Crit Care Med* 1998;26:225-235.
13. Gutteridge IF. Diabetes mellitus: a brief history, epidemiology, definition and classification. *Clin Exp Optom* 1999;82:102-106.
14. Furnary AP, Zerr KJ, Grunkemeier GL, Starr A. Continuous intravenous insulin infusion reduces the incidence of deep sternal wound infection in diabetic patients after cardiac surgical procedures. *Ann Thorac Surg* 1999;67:352-360.
15. Chaney MA, Nikolov MP, Blakeman BP, Bakhos M. Attempting to maintain normoglycemia during cardiopulmonary bypass with insulin may initiate postoperative hypoglycemia. *Anesth Analg* 1999;89:1091-1095.
16. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359-1367.
17. Bonadonna RC, Groop LC, Simonson DC, DeFronzo RA. Free fatty acid and glucose metabolism in human aging: evidence for operation of the Randle cycle. *Am J Physiol* 1994;266:E501-E509.
18. Carpentier A, Mittelman SD, Lamarche B, Bergman RN, Giacca A, Lewis GF. Acute enhancement of insulin secretion by FFA in humans is lost with prolonged FFA elevation. *Am J Physiol* 1999;276:E1055-E1066.
19. Mittelman SD, Bergman RN. Inhibition of lipolysis causes suppression of endogenous glucose production independent ►

- of changes in insulin. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000;279:E630-E637.
- 20. Opie LH.** Metabolism of free fatty acids, glucose and catecholamines in acute myocardial infarction. Relation to myocardial ischemia and infarct size. *Am J Cardiol* 1975;36:938-953.
- 21. Greenberg GR, Marliss EB, Anderson GH, Langer B, Spence W, Tovee EB, et al.** Protein-sparing therapy in postoperative patients. Effects of added hypocaloric glucose or lipid. *N Engl J Med* 1976;294:1411-1416.
- 22. Lopez-Hellin J, Baena-Fustegueras JA, Schwartz-Riera S, Garcia-Arumi E.** Usefulness of short-lived proteins as nutritional indicators surgical patients. *Clin Nutr* 2002;21:119-125.
- 23. Nordenstrom J, Askanazi J, Elwyn DH, Martin P, Carpenter YA, Robin AP, et al.** Nitrogen balance during total parenteral nutrition: glucose vs. fat. *Ann Surg* 1983;197:27-33.
- 24. Pomposelli JJ, Baxter JK, III, Babineau TJ, Pomfret EA, Driscoll DF, Forse RA, et al.** Early postoperative glucose control predicts nosocomial infection rate in diabetic patients. *J Parenter Enteral Nutr* 1998;22:77-81.
- 25. Schloerb PR, Henning JF.** Patterns and problems of adult total parenteral nutrition use in US academic medical centers. *Arch Surg* 1998;133:7-12.
- 26. Askanazi J, Rosenbaum SH, Hyman AI, Silverberg PA, Milic-Emili J, Kinney JM.** Respiratory changes induced by the large glucose loads of total parenteral nutrition. *JAMA* 1980;243:1444-1447.
- 27. The Veterans Affairs Total Parenteral Nutrition Cooperative Study Group.** Perioperative total parenteral nutrition in surgical patients. *N Engl J Med* 1991;325:525-532.
- 28. Engquist A, Brandt MR, Fernandes A, Kehlet H.** The blocking effect of epidural analgesia on the adrenocortical and hyperglycemic responses to surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1977;21:330-335.
- 29. Kehlet H, Brandt MR, Hansen AP, Alberti KG.** Effect of epidural analgesia on metabolic profiles during and after surgery. *Br J Surg* 1979;66:543-546.
- 30. Moore F, Olesen K, McMurrey J.** The body cell mass and its supporting environment: body composition in health and disease. 1963 WB Saunders Company
- 31. Harris J, Benedict F.** A biometric study of basal metabolism in man. 1919;Publication no. 279:
- 32. Makk LJ, McClave SA, Creech PW, Johnson DR, Short AF, Whitlow NL, et al.** Clinical application of the metabolic cart to the delivery of total parenteral nutrition. *Crit Care Med* 1990;18:1320-1327.
- 33. Schricker T, Kugler B, Trager K, Anhaupl T, Vogt J, Georgieff M.** Effects of xylitol on carbohydrate and protein metabolism after trauma and during sepsis. *Nutr Hosp* 1993;8:471-478.
- 34. Gross G, Schricker T, Hilpert W, Braun G, von der EJ, Georgieff M.** Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel nach Herz-Bypass-Operationen. Einfluss intravenöser hypokalorischer Zufuhr von Glucose versus Glucose-Xylit. *Dtsch Med Wochenschr* 1992;117:1669-1674.
- 35. Goeters C.** Ernährungskonzepte bei kritisch Kranken. *Anästh Intensivmed* 2004;45:75-79.
- 36. Ziegler TR, Young LS, Benfell K, Scheltinga M, Hortos K, Bye R, et al.** Clinical and metabolic efficacy of glutamine-supplemented parenteral nutrition after bone marrow transplantation. A randomized, double-blind, controlled study. *Ann Intern Med* 15-1992;116:821-828.
- 37. Griffiths RD, Jones C, Palmer TE.** Six-month outcome of critically ill patients given glutamine-supplemented parenteral nutrition. *Nutrition* 1997;13:295-302.
- 38. Goeters C, Wenn A, Mertes N, Wempe C, Van AH, Stehle P, et al.** Parenteral L-alanyl-L-glutamine improves 6-month outcome in critically ill patients. *Crit Care Med* 2002;30:2032-2037.
- 39. Stehle P, Zander J, Mertes N, Albers S, Puchstein C, Lawin P, et al.** Effect of parenteral glutamine peptide supplements on muscle glutamine loss and nitrogen balance after major surgery. *Lancet* 1989;1:231-233.
- 40. Novak F, Heyland DK, Avenell A, Droy JW, Su X.** Glutamine supplementation in serious illness: a systematic review of the evidence. *Crit Care Med* 2002;30:2022-2029.
- 41. Dahn MS, Mitchell RA, Lange MP, Smith S, Jacobs LA.** Hepatic metabolic response to injury and sepsis. *Surgery* 1995;117:520-530.
- 42. Ljungqvist O, Jansson E, Ware J.** Effect of food deprivation on survival after hemorrhage in the rat. *Circ Shock* 1987;22:251-260.
- 43. Ljungqvist O, Thorell A, Gutniak M, Haggmark T, Efendic S.** Glucose infusion instead of preoperative fasting reduces postoperative insulin resistance. *J Am Coll Surg* 1994;178:329-336.
- 44. Crowe PJ, Dennison A, Royle GT.** The effect of pre-operative glucose loading on postoperative nitrogen metabolism. *Br J Surg* 1984;71:635-637.
- 45. Henriksen MG, Hessov I, Dela F, Hansen HV, Haraldsted V, Rodt SA.** Effects of preoperative oral carbohydrates and peptides on postoperative endocrine response, mobilization, nutrition and muscle function in abdominal surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003;47:191-199.
- 46. Bozzetti F, Gavazzi C, Miceli R, Rossi N, Mariani L, Cozzaglio L, et al.** Perioperative total parenteral nutrition in malnourished, gastrointestinal cancer patients: a randomized, clinical trial. *J Parenter Enteral Nutr* 2000;24:7-14.
- 47. Moraca RJ, Sheldon DG, Thirlby RC.** The role of epidural anesthesia and analgesia in surgical practice. *Ann Surg* 2003;238:663-673.
- 48. Kehlet H, Holte K.** Effect of postoperative analgesia on surgical outcome. *Br J Anaesth* 2001;87:62-72.
- 49. Park WY, Thompson JS, Lee KK.** Effect of epidural anesthesia and analgesia on perioperative outcome: a randomized, controlled Veterans Affairs cooperative study. *Ann Surg* 2001;234:560-569.
- 50. Rigg JR, Jamrozik K, Myles PS, Silbert BS, Peyton PJ, Parsons RW, et al.** Epidural anaesthesia and analgesia and outcome of major surgery: a randomised trial. *Lancet* 2002;359:1276-1282.
- 51. Liu SS, Block BM, Wu CL.** Effects of perioperative central neuraxial analgesia on outcome after coronary artery bypass surgery: a meta-analysis. *Anesthesiology* 2004;101:153-161.
- 52. Uchida I, Asoh T, Shirasaka C, Tsuji H.** Effect of epidural analgesia on postoperative insulin resistance as evaluated by insulin clamp technique. *Br J Surg* 1988;75:557-562.
- 53. Vedrine C, Vedrine JM, Guiraud M, Patricot MC, Bouletrreau P.** Nitrogen-sparing effect of epidural administration of local anesthetics in colon surgery. *Anesth Analg* 1989;69:354-359.
- 54. Schricker T, Wykes L, Carli F.** Epidural blockade improves substrate utilization after surgery. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000;279:E646-E653.
- 55. Barratt SM, Smith RC, Kee AJ, Carlsson AR, Mather LE, Cousins MJ.** Epidural analgesia reduces the release of amino acids from peripheral tissues in the ebb phase of the metabolic response to major upper abdominal surgery. *Anaesth Intensive Care* 1999;27:26-32.
- 56. Schricker T, Wykes L, Lattermann R, Eberhart L, Carli F.** Postoperative protein sparing with epidural analgesia and hypocaloric glucose. *Ann Surg* 2004;240: 916-921.
- 57. Carli F, Galeone M, Gvozdic B, Fried G, Wykes L, Eberhart L, et al.** Laparoscopic assisted colonic resection improves post-operative glucose utilization without protein sparing effect. An integrated analysis of glucose and protein metabolism during fasted and fed states using stable isotopes. *Arch Surg* 2005; (in Druck)
- 58. Carli F, Mayo N, Klubien K, Schricker T, Trudel J, Belliveau P.** Epidural analgesia enhances functional exercise capacity and health-related quality of life after colonic surgery: results of a randomized trial. *Anesthesiology* 2002;97:540-549.
- 59. Schricker T, Klubien K, Carli F.** The independent effect of propofol anesthesia on whole body protein metabolism in humans. *Anesthesiology* 1999;90:1636-1642.
- 60. Carli F, Ronzoni G, Webster J, Khan K, Elia M.** The independent metabolic effects of halothane and isoflurane anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1993;37:672-678.
- 61. Carli F, Elia M.** The independent metabolic effects of enflurane anaesthesia and surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1991;35:329-332.

- **62. Bovill JG, Sebel PS, Fiolet JW, Touber JL, Kok K, Philbin DM.** The influence of sufentanil on endocrine and metabolic responses to cardiac surgery. *Anesth Analg* 1983;62:391-397.
- 63. George JM, Reier CE, Lanese RR, Rower M.** Morphine anesthesia blocks cortisol and growth hormone response to surgical stress in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1974;38:736-741.
- 64. Giesecke K, Hamberger B, Jarnberg PO, Klingstedt C, Persson B.** High- and low-dose fentanyl anaesthesia: hormonal and metabolic responses during cholecystectomy. *Br J Anaesth* 1988;61:575-582.
- 65. Schricker T, Galeone M, Wykes L, Carli F.** Effect of desflurane/remifentanil anaesthesia on glucose metabolism during surgery: a comparison with desflurane/epidural anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004;48:169-173.
- 66. Moller IW, Krantz T, Wandall E, Kehlet H.** Effect of alfentanil anaesthesia on the adrenocortical and hyperglycaemic response to abdominal surgery. *Br J Anaesth* 1985;57:591-594.
- 67. Eberhart LHJ, Novatchkov N, Schricker T, Georgieff M, Baur CP.** Clonidin im Vergleich zu Midazolam zur intravenösen Prämedikation vor ambulanten Eingriffen. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2000;35:388-393.
- 68. Aantaa R, Scheinin M.** Alpha 2-adrenergic agents in anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1993;37:433-448.
- 69. Hayashi Y, Maze M.** Alpha 2 adrenoceptor agonists and anaesthesia. *Br J Anaesth* 1993;71:108-118.
- 70. Mertes N, Goeters C, Kuhmann M, Zander JF.** Postoperative alpha 2-adrenergic stimulation attenuates protein catabolism. *Anesth Analg* 1996;82:258-263.
- 71. Metz SA, Halter JB, Robertson RP.** Induction of defective insulin secretion and impaired glucose tolerance by clonidine. Selective stimulation of metabolic alpha-adrenergic pathways. *Diabetes* 1978;27:554-562.
- 72. Lattermann R, Schricker T, Georgieff M, Schreiber M.** Low dose clonidine premedication accentuates the hyperglycemic response to surgery. *Can J Anaesth* 2001;48:755-759.
- 73. Woolfson AM, Heatley RV, Allison SP.** Insulin to inhibit protein catabolism after injury. *N Engl J Med* 1979;300:14-17.
- 74. Diaz R, Paolasso EA, Piegas LS, Tajer CD, Moreno MG, Corvalan R, et al.** Metabolic modulation of acute myocardial infarction. The ECLA (Estudios Cardiologicos Latinoamerica) Collaborative Group. *Circulation* 1998;98:2227-2234.
- 75. Malmberg K, Ryden L, Efendic S, Herlitz J, Nicol P, Waldenstrom A, et al.** Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:57-65.
- 76. Das UN.** Is insulin an antiinflammatory molecule? *Nutrition* 2001;17:409-413.
- 77. Schricker T, Lattermann R.** Insulin: more lessons to be learned. *Nutrition* 2001;17:419-420.
- 78. Ferrannini E, Galvan AQ, Gastaldelli A, Camastra S, Sironi AM, Toschi E, et al.** Insulin: new roles for an ancient hormone. *Eur J Clin Invest* 1999;29:842-852.
- 79. Rassias AJ, Marrin CA, Arruda J, Whalen PK, Beach M, Yeager MP.** Insulin infusion improves neutrophil function in diabetic cardiac surgery patients. *Anesth Analg* 1999;88:1011-1016.
- 80. Sakurai Y, Aarsland A, Herndon DN, Chinkes DL, Pierre E, Nguyen TT, et al.** Stimulation of muscle protein synthesis by long-term insulin infusion in severely burned patients. *Ann Surg* 1995;222:283-294.
- 81. Lazar HL, Chipkin S, Philippides G, Bao Y, Apstein C.** Glucose-insulin-potassium solutions improve outcomes in diabetics who have coronary artery operations. *Ann Thorac Surg* 2000;70:145-150.
- 82. Lazar HL, Chipkin SR, Fitzgerald CA, Bao Y, Cabral H, Apstein CS.** Tight glycemic control in diabetic coronary artery bypass graft patients improves perioperative outcomes and decreases recurrent ischemic events. *Circulation* 2004;109:1497-1502.
- 83. van den Berghe G, Wouters P, Bouillon R, Weekers F, Verwaest C, Schetz M, et al.** Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: insulin dose versus glycemic control. *Crit Care Med* 2003;31:359-366.
- 84. Carli F, Webster JD, Halliday D.** Growth hormone modulates amino acid oxidation in the surgical patient: leucine kinetics during the fasted and fed state using moderate nitrogenous and caloric diet and recombinant human growth hormone. *Metabolism* 1997;46:23-28.
- 85. Carli F, Webster JD, Halliday D.** A nitrogen-free hypocaloric diet and recombinant human growth hormone stimulate postoperative protein synthesis: fasted and fed leucine kinetics in the surgical patient. *Metabolism* 1997;46:796-800.
- 86. Ziegler TR, Young LS, Ferrari-Baliviera E, Demling RH, Wilmore DW.** Use of human growth hormone combined with nutritional support in a critical care unit. *J Parenter Enteral Nutr* 1990;14:574-581.
- 87. Takala J, Ruokonen E, Webster NR, Nielsen MS, Zandstra DF, Vundelinckx G, et al.** Increased mortality associated with growth hormone treatment in critically ill adults. *N Engl J Med* 1999;341:785-792.
- 88. VanDenKerkhof EG, Milne B, Parlow JL.** Knowledge and practice regarding prophylactic perioperative beta blockade in patients undergoing noncardiac surgery: a survey of Canadian anesthesiologists. *Anesth Analg* 2003;96:1558-65.
- 89. Herndon DN, Hart DW, Wolf SE, Chinkes DL, Wolfe RR.** Reversal of catabolism by beta-blockade after severe burns. *N Engl J Med* 2001;345:1223-1229.
- 90. Kehlet H.** Surgical stress response: does endoscopic surgery confer an advantage? *World J Surg* 1999;23:801-807.
- 91. Gvozdic B, Hong X, Schricker T, Carli F.** Functional exercise capacity after colonic surgery. *Can J Anesth Annual Meeting* 2003; Suppl:A 106.
- 92. Weekers F, Giulietti AP, Michalaki M, Coopmans W, Van HE, Mathieu C, et al.** Metabolic, endocrine, and immune effects of stress hyperglycemia in a rabbit model of prolonged critical illness. *Endocrinology* 2003;144:5329-5338.
- 93. Hostetter MK.** Handicaps to host defense. Effects of hyperglycemia on C3 and Candida albicans. *Diabetes* 1990;39:271-275.
- 94. Brenner WI, Lansky Z, Engelman RM, Stahl WM.** Hyperosmolar coma in surgical patients: an iatrogenic disease of increasing incidence. *Ann Surg* 1973;178:651-654.
- 95. Allison SP.** Effect of insulin on metabolic response to injury. *J Parenter Enteral Nutr* 1980;4:175-179.
- 96. Askanazi J, Nordenstrom J, Rosenbaum SH, Elwyn DH, Hyman AI, Carpenter YA, et al.** Nutrition for the patient with respiratory failure: glucose vs. fat. *Anesthesiology* 1981;54:373-377.
- 97. Pugliese D, Lee SS, Koshy A, Cerini R, Ozier Y, Lebrec D.** Systemic and splanchnic hemodynamic effects of intravenous hypertonic glucose in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1988;8:643-646.
- 98. MacGregor IL, Gueller R, Watts HD, Meyer JH.** The effect of acute hyperglycemia on gastric emptying in man. *Gastroenterology* 1976;70:190-196.
- 99. Longstreth WT, Jr., Inui TS.** High blood glucose level on hospital admission and poor neurological recovery after cardiac arrest. *Ann Neurol* 1984;15:59-63.
- 100. Cochran A, Scaife ER, Hansen KW, Downey EC.** Hyperglycemia and outcomes from pediatric traumatic brain injury. *J Trauma* 2003;55:1035-1038.
- 101. Young B, Ott L, Dempsey R, Haack D, Tibbs P.** Relationship between admission hyperglycemia and neurologic outcome of severely brain-injured patients. *Ann Surg* 1989;210:466-472.
- 102. Müllner M, Sterz F, Binder M, Schreiber W, Deimel A, Laggnar AN.** Blood glucose concentration after cardiopulmonary resuscitation influences functional neurological recovery in human cardiac arrest survivors. *J Cereb Blood Flow Metab* 1987;17:430-436.
- 103. Pulsinelli WA, Levy DE, Sigsbee B, Scherer P, Plum F.** Increased damage after ischemic stroke in patients with hyperglycemia with or without established diabetes mellitus. *Am J Med* 1983;74:540-544.
- 104. Norhammar AM, 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.

- ▶ **105. Pierre EJ, Barrow RE, Hawkins HK, Nguyen TT, Sakurai Y, Desai M, et al.** Effects of insulin on wound healing. *J Trauma* 1998;44:342-345.
- 106. Ward HC, Halliday D, Sim AJ.** Protein and energy metabolism with biosynthetic human growth hormone after gastrointestinal surgery. *Ann Surg* 1987;206:56-61.
- 107. Ponting GA, Halliday D, Teale JD, Sim AJ.** Postoperative positive nitrogen balance with intravenous hyponutrition and growth hormone. *Lancet* 1988;1:438-440.

**Korrespondenzadresse:**

PD Dr. med. Leopold Eberhart  
 Klinik für Anästhesie und Intensivtherapie  
 Klinikum der Philipps-Universität Marburg  
 Baldingerstraße 1  
 D-35043 Marburg  
 Tel.: 06421 28-65981  
 Fax.: 06421 28-66996  
 E-Mail: eberhart@mail.uni-marburg.de

**Intensivmedizinische Forschungspreise der ESICM - jetzt bewerben!**

Die Europäische Gesellschaft für Intensivmedizin (ESICM) wird die intensivmedizinische Forschung mit insgesamt sieben zwischen 10.000 € und 80.000 € dotierten Forschungspreisen im Jahr 2006 unterstützen. Diese Möglichkeit ist vor allem der intensiven Arbeit der Forschungskommission der ESICM zu verdanken, der es für 2006 gelungen ist, neben den drei von der Gesellschaft geschaffenen Preisen vier neue Industriepartner zum Sponsoring eines Forschungspreises zu gewinnen.

Alle Details zur Bewerbung um die Preise sind auf der Homepage der ESICM verfügbar ([www.esicm.org](http://www.esicm.org)).

Die Bewerbungsfrist aller Preise endet am **31.03.2006**.

**Für eventuelle Rückfragen steht der deutsche Repräsentant in der ESICM gerne zur Verfügung:**

Univ.-Prof. Dr. med. Ralf Kuhlen · Operative Intensivmedizin Erwachsene · Universitätsklinikum Aachen · Pauwelsstraße 30  
 52074 Aachen · Tel.: +49-241-8080463 · Sekr: +49-241-8080444 · Fax: +49-241-803380444 · E-Mail: [rkuhlen@ukaachen.de](mailto:rkuhlen@ukaachen.de)