

Einstellung des Blutzuckers beim Intensivpatienten

Zusammenfassung

Störungen der Blutzuckerregulation sind nahezu pathognomonisch für den kritisch kranken Patienten. Die Schwere der Regulationsstörung korreliert mit einer negativen Prognose, sodass Interventionen in diese komplexen Regelkreise versucht werden. Nach vielversprechenden Resultaten aus monozentrischen Arbeiten machen sich nun – da multizentrische Arbeiten publiziert sind – Ernüchterung und Nihilismus breit, konnten doch die Resultate nicht reproduziert werden. Gründe liegen vor allem in der problematischen Umsetzung des Konzeptes in der täglichen Praxis. Technische Hilfen wie automatisierte Algorithmen, On-line-Messgeräte und entsprechend gesteuerte Spritzenpumpen sind in der Entwicklung und könnten das Problem lösen. Dieser Beitrag fasst kurz die zur Verfügung stehende Literatur zusammen und gibt praxisorientierte Handlungsanweisungen zum Umgang mit Blutzuckerentgleisungen auf der Intensivstation.

Summary

Dysregulations of blood glucose are very common among critically ill patients. The severity of the regulatory disorder correlates with a negative prognosis; thus, attempts to control the pathology appear promising. Indeed, mostly monocentric trials and bench-top work revealed positive results; however, the results could not be confirmed in recent multicentre trials. Transferring the concept into real life appears to be a problem. Technical solutions to solve this

Blood glucose management in intensive care patients

B. Ellger · A. Gottschalk

problem, e.g. automated algorithms, on-line measurement devices or pump solutions, are currently becoming available or are under investigation. This article summarizes available literature and gives recommendations for the clinician to safely treat dysregulations of glycaemia in the critically ill patient.

Einleitung

Allgemeine Aspekte endokriner Syndrome

Klassische endokrine Syndrome erfordern nur in Einzelfällen eine Therapie auf der Intensivstation, sie sind daher für die meisten Intensivmediziner kein alltägliches Problem. Viel häufiger aber – und dies bei nahezu jedem kritisch kranken Patienten – sorgen Veränderungen der endokrinen Regulation, die konsekutiv im Rahmen verschiedener Grunderkrankungen extra-endokrinen Ursprungs auftreten, für klinische Probleme und entsprechende Diskussionen über den richtigen Therapieansatz. Veränderungen der endokrinen Regelkreise können gleichzeitig Ursache und Folge von lebensbedrohlichen Krankheitsbildern sein und müssen als bedeutend für die Entwicklung des Multiorganversagens kritisch kranker Patienten angesehen werden. Es bleibt aber schwer abzuschätzen, welche Facette der endokrinen Veränderungen positiv und welche negativ für das Überleben schwerer Erkrankungen ist. Außerdem beeinflussen die endokrinen Regelkreise einander in

Zertifizierte Fortbildung **3**
CME online

Zur kostenfreien Teilnahme an der CME-zertifizierten Online-Fortbildung müssen Sie den Kurs zum o.a. Thema unter **www.my-bda.com** mit folgender PIN-Nr. buchen:
776613

Klinik für Anästhesiologie, operative Intensivmedizin und Schmerztherapie, Universitätsklinikum Münster
(Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c. H. Van Aken)

Schlüsselwörter

Stressdiabetes – Hyperglykämie – Hypoglykämie – Blutzucker – Messung

Keywords

Diabetes of Injury – Hyperglycaemia – Hypoglycaemia – Blood Glucose – Measurement

einem komplexen Zusammenspiel. Somit ist große Vorsicht bei Interventionen und dem Definieren von Therapiezielen geboten.

Die akute und prolongierte Phase der kritischen Krankheit

Wesentlicher Bestandteil der akuten Reaktion des Körpers auf eine Krankheit oder ein Trauma ist eine hyperkatabole Stoffwechsellage, die zur Aufrechterhaltung der vitalen Organfunktionen vermehrt energiereiche Substrate (Glukose, freie Fettsäuren, Aminosäuren) aus den körpereigenen Depots bereitstellt.

Die Reaktion verläuft – auch bei verschiedenen Grunderkrankungen – weitgehend uniform und unspezifisch und ist durch die Nahrungsaufnahme kaum zu beeinflussen. Es ist anzunehmen, dass diese Anpassung im Rahmen der „akuten Stressreaktion“ im Lauf der Evolution als positiv für das Überleben selektiert wurde, sodass es in dieser Phase zunächst wenig Anlass für iatrogene Interventionen in die verschiedenen endokrinen Regelkreise gibt [1,2]. Die moderne Intensivmedizin ermöglicht jedoch das Überleben schwerer Erkrankungen oder Verletzungen, die noch vor wenigen Jahren tödlich verlaufen wären. Wenn nun eine intensivmedizinische Behandlung über einen Zeitraum von Tagen oder Wochen notwendig wird, besteht die Hyperkatabolie der akuten Stressreaktion fort und bedingt damit einen – auch durch Ernährung – kaum beeinflussbaren, fortschreitenden Verlust von Körpersubstanz, der wiederum weitere Organdysfunktionen oder eine ausbleibende Erholung von Organsystemen nach sich zieht. Die endokrinen Anpassungsreaktionen in dieser „prolongierten Krankheitsphase“ unterscheiden sich daher deutlich von denen der akuten Phase [1,3].

Die Patienten weisen ein typisches klinisches Erscheinungsbild – das sog. **metabolische Syndrom kritischer Krankheit** [4] – auf, das wie folgt zu charakterisieren ist:

- Langsame Erholung trotz erfolgreicher Therapie der Grunderkrankung;
- Hyperkatabolismus; der Eiweißabbau ist erhöht, die Eiweißsynthese erniedrigt;
- Schonung der Fettreserven;
- Immundysfunktion mit Anergie in der prolongierten Phase.

Typische klinische Befunde sind eine verminderte Kontraktilität und Relaxation des Myokards, Pleura- und Perikardergüsse, Bewusstseinstörung, EEG-Verlangsamung, Flüssigkeitsretention, Hyponatriämie, Anämie, Glukoseintoleranz und Hyperglykämie, verminderte Lipid-Clearance, Dermatrophy und Cholestase.

Da diese prolongierte Phase nicht dem Evolutionsdruck unterlag, muss sie nicht zwingend als positiv für das Überleben angesehen werden – in dieser Phase ist es daher nicht trivial, potentiell positive von irrelevanten oder sogar auf lange Sicht schädlichen Phänomenen zu unterscheiden [2,5]. Die Ursache dieser Intensivtherapie-assoziierten Endokrinopathie ist bis dato nicht bekannt. Es wird aber vermutet, dass neben Einflüssen durch die Krankheit selbst (z.B. enterale Nahrungskarenz, Zytokin-Freisetzung, erhöhte endogene Katecholaminspiegel) auch iatrogene Einflüsse, z.B. durch Pharmaka, eine entscheidende Rolle spielen.

Viele Medikamente greifen in Synthese, Sekretion, Transport, Bindung, Wirkung, Inaktivierung oder Elimination der natürlichen Hormone ein [6]. Als besonders relevant gelten Etomidat, Kortikosteroide, Amiodaron, Dopamin und Ketokonazol, aber auch Opioide, Chlorpromazin, Somatostatin, Lithium, Salicylate, Ranitidin und Dehydrobenzperidol. Verlässliche Daten, welche die Interaktionen und die klinische Relevanz – vor allem bei polypharmakologischer Therapie – beschreiben, sind rar [7,8].

Störungen des Glukosestoffwechsels

Pathophysiologie

Unter der Vorstellung, dass eine milde Hyperglykämie notwendig ist, um die Ernährung vor allem der auf Glukose zur Energiegewinnung angewiesenen Organsysteme zu sichern, wurde für Intensivpatienten lange Zeit ein Blutzucker (BZ) bis etwa 220 mg/dl als vorteilhaft angesehen. Diese These ist sicherlich nicht auf Evidenz basiert – im Gegenteil haben viele Studien eine deutliche Assoziation von Hyperglykämie und negativer Prognose gezeigt. Auch Schwankungen des BZ und die Inzidenz von Hypoglykämien, ob spontan oder iatrogen, sind bei unterschiedlichen Krankheitsbildern mit einer schlechten Prognose assoziiert [9]. Als Ursachen dieser als Stressdiabetes bekannten metabolischen Entgleisung, die unabhängig von Ernährung und vorbestehendem Diabetes mellitus auftritt, gelten eine Insulinresistenz mit vermehrter Glukoneogenese (trotz Hyperglykämie und verminderten Glukoseverbrauchs) sowie eine relative endokrine Pankreasinsuffizienz. Somit unterscheidet sich der Stressdiabetes deutlich vom Diabetes mellitus Typ I und Typ II.

Die beim Stressdiabetes vorliegende Insulinresistenz wird durch exzessive Ausschüttung antiinsulinärer Hormone (inflammatorische Zytokine, Katecholamine, Kortisol, Glukagon, Wachstumshormon) verursacht.

Insulin ist aber nicht nur an der Aufnahme von Glukose in Muskel- und Fettzellen beteiligt, vielmehr übt Insulin in fast allen Körperzellen – nach Interaktion mit dem membranständigen Insulinrezeptor – durch eine hochkomplexe intrazelluläre Signalübertragung erheblichen Einfluss auf viele metabolische und inflammatorische Prozesse aus. Diese Signalübertragung wird durch die kritische Krankheit und auch durch Medikamente beeinflusst, woraus wiederum eine Vielzahl von Effekten resultiert.

Neben pro-inflammatorischen Prozessen wird in der Leber – aufgrund einer hepatischen Insulinresistenz – u.a. die Glykogenolyse und Glukoneogenese trotz Hyperglykämie gesteigert und die Hyperglykämie damit noch verstärkt. In dieser Situation ist der Insulinspiegel nur moderat gegenüber dem Spiegel des Gesunden erhöht, da die sekretorische Leistung der Inselzellen offensichtlich nicht zur Deckung des aktuellen Bedarfs ausreicht. Insgesamt wird vor allem die Glukoseclearance über Muskel und Fett reduziert, und auch insulininduzierte anabole Prozesse sind gestört.

Unmittelbare Folgen des Stressdiabetes sind u.a. eine endotheliale Dysfunktion, myokardiale Funktionsstörungen, die Minderperfusion von Organsystemen, eine Dyslipidämie sowie Störungen der Zellatmung in verschiedenen Organsystemen (mitochondriale Dysfunktion) mit konsekutivem Organversagen. Auch die Inzidenz von infektiologischen Komplikationen und Neuropathien wird durch die Dysglykämie erhöht.

Pathophysiologisch liegt diesen Veränderungen eine intrazelluläre Glukotoxizität nach Überladung der Zellen mit Glukose zugrunde – ein Prozess, der bereits innerhalb weniger Stunden greifen kann [10,11]. Ob den sekundären Schäden durch Eingriff in den Glukosestoffwechsel vorgebeugt werden kann, ist Gegenstand der Diskussion.

Es stellt sich die Frage, ob die Einstellung eines – wie auch immer gearteten BZ – die intrazellulären Verhältnisse bezüglich der Glukotoxizität ausreichend widerspiegelt.

Im Zusammenhang mit der BZ-Regulierung sind vielfach die dabei beobachteten Hypoglykämien betont worden. Hierzu sei angemerkt, dass Hypoglykämien beim kritisch kranken Patienten mit einer Inzidenz von ca. 1% auftreten, ohne dass es dazu einer strikten BZ-Therapie mit Insulin bedarf. Diese

Hypoglykämien sind häufig Folge einer fortgeschrittenen Organdysfunktion und Prädiktor einer schlechten Prognose.

Die Dysglykämie (mit Hyperglykämie, Hypoglykämie und Schwankungen des BZ) ist pathognomonisch für den kritisch kranken Patienten und von einem vorbestehenden Diabetes mellitus unabhängig.

Therapeutische Interventionen in den Glukosestoffwechsel

Allgemeines

Vereinfacht liegt dem Stressdiabetes ein relativer Insulinmangel und erhöhter BZ zugrunde, sodass die bekannten Interventionen auf diese beiden Facetten des Syndroms zielen. Daraus resultieren zwei Konzepte:

- das Konzept der Glukose-Insulin-Kalium-Infusion (GIK-Konzept),
- die Kontrolle des BZ.

Glukose-Insulin-Kalium-Infusion (GIK-Konzept)

Bereits seit Ende der 1960er Jahre wurde versucht, den relativen Insulinmangel durch Zufuhr von Insulin zu substituieren. Seither sind zahlreiche Studien vor allem bei Erkrankungen des Herzens durchgeführt und in Metaanalysen zusammengefasst worden (z.B. [12]). Durch die als GIK (Glukose-Insulin-Kalium-Konzept) bekannte Intervention soll der myokardiale Metabolismus von der Verstoffwechselung freier Fettsäuren auf die Verwertung von Glukose umgestellt werden („Randle-Circle“), was zu einem geringeren Sauerstoffbedarf pro Mol an generiertem ATP und damit zu einer Ökonomisierung der Herzarbeit führt. Außerdem soll durch die Gewinnung von ATP über den Weg der Glykolyse ein direkt positiv inotroper Effekt erzielt werden. Vor allem in Phasen kritischer myokardialer Oxygenierung und eingeschränkter Kontraktilität (etwa nach Myokardinfarkt oder Kardiochirurgie) ist dies potentiell vorteilhaft. Bislang konnte im Rahmen prospektiv-multizentrischer Studien jedoch keine Verbesserung der Prognose kritisch kranker Patienten durch

die GIK-Intervention gezeigt werden. Metaanalysen der publizierten Arbeiten weisen darauf hin, dass dieses Konzept neben einer besseren Myokardfunktion nur dann positiv für das Überleben ist, wenn in der GIK-Gruppe Hyperglykämien verhindert werden [12].

Interventionen in die Glukosehomöostase sollen nicht nur das Insulin, sondern auch die Verhinderung einer Hyperglykämie-induzierten Toxizität in den Fokus rücken [13].

Kontrolle des Blutzuckerspiegels

Die strikte Kontrolle des BZ – als „Intensivierte Insulintherapie – IIT“ oder „Tight Glycemic Control – TGC“ bekannt – wurde an verschiedenen Patientenkollektiven untersucht.

Die im Jahr 2001 von Van den Berghe publizierte Studie LEUVEN-1 [14] hat eine lebhafte Diskussion zu Interventionen in die Glukosehomöostase angestoßen. Von der belgischen Arbeitsgruppe wurde gezeigt, dass das strikte Regulieren des BZ (Zielkorridor 80-110 mg/dl) die Letalität und Morbidität in einem chirurgischen Kollektiv kritisch kranker Patienten – verglichen mit dem konventionellen Regime und Tolerieren eines BZ bis 215 mg/dl – verbessert. Die Arbeitsgruppe konnte ihre Ergebnisse in konsekutiven Studien an einem internistischen [15] und pädiatrischen [16] Patientenkollektiv bestätigen. Auch andere monozentrische Studien – z.B. bei Patienten nach kardio- oder abdominalchirurgischen Eingriffen, Myokardinfarkt oder Neurotrauma – haben diese Ergebnisse weitgehend bestätigt. Die pathophysiologischen Hintergründe sind in einer Vielzahl von Studien untersucht worden, sodass hierfür inzwischen ein recht gutes Verständnis besteht [17] – auch diese Studien belegen, dass Hyperglykämie keinesfalls harmlos ist.

Kontroverse Resultate lieferten dann jedoch die klinischen Studien mit multizentrischem Ansatz: Die deutsche multizentrische VISEP-Studie [18] wurde wegen einer erhöhten Inzidenz von Hypoglykämien (TGC 17,0% versus konventionell 4,1%) abgebrochen, ohne in

dem relativ kleinen Kollektiv von 537 Patienten einen Vorteil eines Studienarmes belegen oder ausschließen zu können. Die europäische GLUCONTROL-Studie [19] wurde wegen ineffektiver BZ-Kontrolle und einer hohen Inzidenz von Hypoglykämien im TGC-Studienarm vorzeitig gestoppt – auch diese Studie erlaubte keinen Rückschluss auf die Effektivität der Intervention. Die große, im Jahr 2009 publizierte multizentrische NICE-SUGAR-Studie zeigte eine reduzierte 90-Tage-Letalität (durch kardiovaskuläre Ursachen) in der konventionellen Gruppe (24,9% versus 27,5% unter TGC) und keinen Unterschied in der Morbidität oder der Dauer der Intensivtherapie [20].

Kontroversen um die BZ-Kontrolle

Allgemeine Studienkritik

Die Interpretation dieser kontroversen Resultate verlangt eine differenzierte Betrachtung – hier ist nur ein Überblick über die Diskussion möglich [21]. Die TGC ist ein aus mehreren integralen Bestandteilen bestehendes Therapiekonzept – und es fällt auf, dass sich die TGC-Protokolle, Qualität der Studiendurchführung, Messmethodik und Studienkollektive in den verschiedenen Arbeiten deutlich unterscheiden [22]:

- **Patientenkollektiv** – Da die TGC als präventive Maßnahme zur Vermeidung einer während der Intensivtherapie einwirkenden Noxe (der Hyperglykämie) angesehen wird, ist es nachvollziehbar, dass eine TGC vor allem bei Patienten effektiv ist, die längere Zeit (>3 Tage) intensivtherapiepflichtig sind und unter einer primär kurablen Erkrankung leiden. Die TGC verspricht also in einem chirurgischen Patientenkollektiv den besten Erfolg.
- **BZ-Zielbereiche** – Der Ziel-BZ der Kontrollgruppe in der LEUVEN-1-Studie war 180-215 mg/dl; ein Bereich, der zurzeit als äußerst schädlich angesehen wird. In der Kontrollgruppe der NICE-SUGAR-Studie war er 140-180 mg/dl, ein Bereich, der allgemein als noch akzeptabel gilt. Experimentelle Arbeiten lassen eine Glukosetoxizität häufig erst bei sehr hohen Glukose-

spiegeln (BZ >250 mg/dl) erkennen. Demnach kann also ein moderater Zielbereich, z.B. <150 mg/dl, ausreichend sein. Hinzu kommt, dass verschiedene Patientenkollektive unterschiedlich von der TGC profitieren könnten (siehe unten).

- **Exaktheit der BZ-Kontrolle** – Die Qualität der BZ-Kontrolle (bezogen auf das Studienprotokoll) war in den multizentrischen Studien schlechter als in den monozentrischen Arbeiten. Der BZ-Zielbereich wurde in der NICE-SUGAR-Studie in <50% der Messungen erreicht, in der LEUVEN-1-Studie dagegen in 70%, während die Hypoglykämierate in der NICE-SUGAR-Studie 6,8%, in der VISEP-Studie 17,0%, in der GLUCONTROL-Studie 8,7% und in der LEUVEN-1-Studie 5% betrug. Das LEUVEN-1-Protokoll sah eine kontinuierliche Insulininfusion vor, während die in anderen Studienprotokollen vorgesehene intravenöse oder subkutane Bolusapplikation zu starken Schwankungen des BZ mit deletären Folgen führte [23]. Da beim kritisch kranken Patienten die Resorption – und damit die Wirkung – von subkutan appliziertem Insulin nicht vorhersagbar und eine sehr langsame Kinetik anzunehmen ist, führt dieser Ansatz nicht zu einer sinnvollen BZ-Kontrolle.
- **Schulung und Supervision** – Im monozentrischen Ansatz wurden die Ärzte und Pflegekräfte kontinuierlich geschult und supervisiert und gewannen so eine besondere Expertise in der BZ-Regulation; in den an den multizentrischen Studien beteiligten Zentren unterblieb diese kontinuierliche Schulung häufig und die mangelnde Expertise resultierte in unzureichender BZ-Kontrolle. Bei entsprechender Erfahrung können BZ-Spitzen (z.B. nach Gabe eines Glukokortikoids) und Hypoglykämien (z.B. durch einen Ernährungsstopp) antizipiert und durch frühzeitiges Anpassen der Insulindosis vermieden werden. Wenn Patienten selbstständig essen, ist die BZ-Kontrolle insgesamt extrem schwierig, und die TGC sollte gestoppt werden. Auch auf Normalstationen, wo engmaschige

BZ-Kontrollen nicht möglich sind, muss aus pragmatischen Gründen auf die TGC verzichtet werden. In der Zukunft könnten Computeralgorithmen oder Closed-Loop-Systeme helfen, die gesetzten BZ-Ziele sicherer zu erreichen [24].

- **Ernährung** – In der LEUVEN-1-Studie erhielten die Patienten ab dem 1. Tag eine dextroehaltige Infusion und eine Kombination aus parenteraler und enteraler Ernährung mit einem an den aktuellen Leitlinien orientierten kalorischen Ziel. Die Patienten in der NICE-SUGAR-Studie waren unter Zugrundelegung der aktuellen Leitlinien dagegen unterernährt [25]. Allerdings scheint nach neuen Untersuchungen [26] die frühzeitige Ergänzung einer enteralen Ernährung mit parenteraler Glukose (wie im Studienprotokoll LEUVEN-1) nicht sinnvoll zu sein; das Vorgehen beeinflusst die Letalität aber auch nicht negativ.
- **Adäquate Messmethodik** – In der LEUVEN-1-Studie wurden die BZ-Werte mit der relativ exakten und validen Methodik des Blutgasanalyse-Geräts bestimmt. Die in anderen Studien benutzte bettseitige „Stix“-Messmethode ist dagegen mit hohen Fehlerraten behaftet – die aus Kapillarblut gewonnenen Messwerte weisen bei kritisch kranken Patienten extrem hohe Messfehler (bis zu 70 mg/dl) auf; darüber hinaus beeinflussen z.B. Hämatokrit, Oxygenierung, Billirubin und Medikamente je nach verwendeter Methode die Genauigkeit verschiedener Bedside-Geräte. Der Einsatz der meisten Bedside-Geräte und von Kapillarblut – analog zur Therapie „normaler“ Patienten mit Diabetes mellitus – ist auf der Intensivstation damit insgesamt obsolet [27]. Ein weiterer Vorteil der Messung mit dem Blutgasanalyse-Gerät ist die gleichzeitige Bestimmung der Elektrolyte, da die Insulinapplikation z.B. mit einer klinisch relevanten Verschiebung der extra- und intrazellulären Kalium-Konzentrationen einhergeht – drohende Entgleisungen können so rechtzeitig bemerkt werden.

Um die Einstellung des BZ zu vereinfachen, sind auch Versuche mit verschiedenen oralen Antidiabetika oder Insulin-Sensitizern unternommen worden. Aufgrund des Risikoprofils der Medikamente und der nicht nachgewiesenen Effektivität haben sie in der klinischen Praxis der Intensivmedizin derzeit jedoch keinen Stellenwert.

Eine Vielzahl von Arbeiten zeigt die Wertigkeit der TGC und belegt: Hyperglykämie ist toxisch – aber auch Hypoglykämie und BZ-Schwankungen schädigen.

Insgesamt konnten die bisher publizierten multizentrischen Studien die Sinnhaftigkeit des klinischen Konzepts der BZ-Kontrolle weder beweisen noch widerlegen, sie zeigen aber, dass das Umsetzen des Konzeptes in der täglichen Routine nicht einfach ist.

Das Finden und Optimieren der klinischen Algorithmen zur sicheren Implementierung in die klinische Praxis und das Definieren von individuellen Zielgruppen und BZ-Zielbereichen bleibt eine Herausforderung. Die sichere BZ-Kontrolle und damit die Vermeidung von BZ-Schwankungen mit Hypo- und Hyperglykämie ist der Kernpunkt zur Umsetzung des komplexen Konzepts, nicht die Spritzenpumpe mit Insulin. Aber auch ausreichende und frühzeitige Ernährung, das Überwachen Insulin-Glukose-assoziiierter Nebeneffekte (vor allem von Elektrolyt-Verschiebungen), eine exakte Messmethodik und die Schulung des Personals gehören dazu (siehe unten).

Patientenpopulation

In der Post-hoc-Analyse der Daten der LEUVEN-1-Studie schien die Glukosetoxizität bei Patienten mit Diabetes mellitus weniger ausgeprägt zu sein als bei

diesbezüglich gesunden Patienten; darüber hinaus profitierten kardiochirurgische Patienten eher als internistische Patienten von der TGC [28,29]. Krinsley [30] stellte bei Intensivpatienten den BZ als unabhängigen Risikofaktor für eine schlechte Prognose von Patienten ohne Diabetes mellitus heraus; diese Assoziation war bei Patienten mit Diabetes mellitus viel geringer ausgeprägt. Egi et al. [31] zeigten ausschließlich bei Patienten ohne Diabetes mellitus positive Effekte der TGC. Insgesamt deuten immer mehr Daten darauf hin, dass Patienten mit Diabetes mellitus eine moderate Hyperglykämie besser tolerieren und sogar an starke Fluktuationen der BZ-Werte adaptiert sein können, während Patienten ohne diese Erkrankung auch gegenüber einer moderaten Hyperglykämie empfindlicher sind. Mehr noch: Obwohl der Diabetes mellitus in unserer Gesellschaft eine bedeutende Ursache von Morbidität und Letalität ist, scheinen kritisch kranke

Patienten mit Diabetes mellitus einen Überlebensvorteil gegenüber nicht betroffenen Patienten zu haben [32]. Für die Praxis ist es also wichtig zu wissen, dass vor allem nichtdiabetische Patienten von der BZ-Kontrolle profitieren können, und dass bei der Interpretation von Studienergebnissen die relative Zahl der eingeschlossenen diabeteskranken Patienten in Betracht gezogen werden soll.

In Zukunft müssen BZ-Zielbereiche für bestimmte Patientenkollektive definiert werden, es muss herausgestellt werden, welche Patientengruppe von einem engen BZ-Korridor profitiert und welche nicht.

Hauptsorge Hypoglykämie

Die Hypoglykämie ist definiert als BZ unter 40 mg/dl auch ohne Symptome der Glykopenie. Gerade beim Intensivpatienten werden diese Symptome häufig – z.B. durch Sedierung – maskiert, und die Hypoglykämie fällt klinisch erst spät oder gar nicht auf. Manche Autoren sprechen bereits bei einem BZ <70 mg/dl von einer milden Hypoglykämie.

Ob kurze Hypoglykämien bei adäquater Anwendung geeigneter BZ-Kontrollalgorithmen Auswirkungen auf die Letalität haben, ist nicht abschließend beantwortet [33]. Es wird jedoch angenommen, dass in hoher Inzidenz auftretende Hypoglykämien die positiven Effekte der BZ-Kontrolle in einem Patientenkollektiv zunichtemachen – bereits eine einzige hypoglykämische Episode korreliert mit einer Prognoseverschlechterung [34,35]. Auch scheint bereits eine einzelne hypoglykämische Phase die nach dem Überleben einer kritischen Krankheit häufige neurokognitive Dysfunktion zu verstärken [36]. In einer Studie an pädiatrischen Intensivpatienten konnte jedoch kein der Hypoglykämie zuzuordnender Schaden nachgewiesen werden [37]. Angemerkt sei, dass in den genannten Arbeiten [36,37] die Hyperglykämie (auch bei nur kurzen Episoden) mit einer erhöhten Inzidenz und Schwere von neurokognitiven Dysfunktionen assoziiert war.

Die Annahme, dass Hypoglykämien nur in der initial-instabilen Phase einer kritischen Erkrankung auftreten, ist falsch – gerade nach Überstehen der akuten Krankheitsphase treten Hypoglykämien auf. Als Ursache ist eine nachlassende Aufmerksamkeit des Behandlungsteams zu diskutieren; so werden ggf. die Intervalle der BZ-Kontrolle verlängert, oder die Spritzenpumpe mit Insulin läuft trotz Unterbrechung der enteralen Ernährung (z.B. für eine Intervention) weiter.

Bei einer Hypoglykämie soll unverzüglich mit intravenöser Zufuhr von Glukose, aber nicht überschießend reagiert werden – die Gabe von 8 g Glukose (= 20 ml Glukose 40%) ist meist ausreichend.

- Eine nach der Hypoglykämie einsetzende Hyperglykämie verursacht vor allem in den Neuronen eine dem Ischämie-Reperfusionsschaden ähnliche Schädigung. Um potentiellen Schaden abzuwenden, ist daher Augenmaß gefragt.
- Darüber hinaus ist das Kontrollintervall nach Korrektur einer Hypoglykämie kurz zu halten (ca. 30 min), da die Hypoglykämie gerade bei Organinsuffizienzen wie einem Leberschaden rezidivieren kann.

Insgesamt müssen Hypoglykämien wegen der potentiellen Gefährdung des Patienten und damit auch aus medikolegalen Gründen zwingend verhindert werden.

BZ-Kontrolle in der Praxis

Zur praktischen Umsetzung der TGC wurde inzwischen eine Vielzahl von (teils computerassistierten) Algorithmen publiziert. Damit kann die BZ-Kontrolle optimiert und die Inzidenz von Hypoglykämien unter 1% gesenkt werden [38], was unterhalb der Inzidenz im spontanen Krankheitsverlauf z.B. einer Sepsis oder Hepatopathie liegt. Derzeit ist bereits ein mit der Insulin-Spritzenpumpe gekoppeltes System zur Verbesserung der BZ-Kontrolle verfügbar; auch mag die

Entwicklung valider On-line-BZ-Sensorsysteme nützlich sein. Ob dies wirklich die Lösung des klinischen Problems ist und die Prognose der Patienten nachhaltig verbessert wird, bleibt abzuwarten.

Die TGC ist vor allem mit der potentiellen Nebenwirkung der iatrogenen Hypoglykämie verbunden. Auch wenn bisher nicht bewiesen ist, ob (kurze) Hypoglykämien zu vermehrter Letalität oder Morbidität führen [39], verursacht die Angst vor einer Hypoglykämie häufig weitere unerwünschte Wirkungen wie Hyperglykämie und starke BZ-Schwankungen. Dies führt insgesamt vermutlich zu einer schlechteren Prognose, ist aber weniger augenfällig.

Wenn bei Einführung eines TGC-Protokolls bestimmte Punkte im Sinne einer „Safe Glycemic Control“ (SGC) beachtet werden, ist das Hypoglykämierisiko gering und ein positiver Effekt am ehesten zu erwarten.

Insbesondere sind folgende Punkte zu beachten:

- Definieren eines für die individuelle Abteilung erreichbaren BZ-Korridors.
- Engmaschige Kontrolle des BZ – dreimal täglich genügt nicht.
- Insulinzufuhr als kontinuierliche intravenöse Infusion über eine Spritzenpumpe.
- Einführen eines Algorithmus zum Anpassen der Insulindosierung.
- Ernährung enteral, parenteral oder als Kombination (möglichst kontinuierlich) gemäß den aktuellen Leitlinien [40,41].
- Reduzieren oder Beenden der Insulininfusion, wenn die Ernährung, etwa vor einem Eingriff, gestoppt wird (häufigste Ursache für Hypoglykämien).
- Schulung und Supervision des Personals.
- Exakte Messmethodik.
- Stopp der TGC, sobald der Patient wieder isst, da die BZ-Schwankungen dann nicht kontrollierbar sind.
- Ggf. Umstellung auf subkutanes Insulin vor Entlassung von der Intensivstation.

Wie die multizentrischen Studienergebnisse zeigen, ist auch das Umsetzen eines SGC-Konzepts in der klinischen Praxis nicht trivial. Da davon auszugehen ist, dass die Gefahr der Hypoglykämie bei einem moderaten BZ-Korridor geringer und das Umsetzen des Konzepts einfacher ist, empfehlen die Surviving-Sepsis-Campaign-Guidelines [42] nach der Publikation der NICE-SUGAR-Studie den Start einer Insulintherapie für Sepsis-Patienten bei einem BZ über 180 mg/dl und mit einem Zielwert von 150 mg/dl. Auch andere Fachgesellschaften empfehlen das Einstellen des BZ um etwa 150 mg/dl. Angemerkt sei, dass die Sinnhaftigkeit dieser Empfehlungen bisher nicht durch klinische Untersuchungen belegt worden ist.

Nach Vorgabe der meisten Fachgesellschaften ist eine BZ-Kontrolle mit einem Zielwert von 150 mg/dl zu empfehlen.

Pädiatrische Intensivpatienten

Da es auch bei kritisch kranken Kindern

zu Störungen der BZ-Regulation kommt, setzt sich die Kontroverse des erwachsenen Kollektivs auch in diesem Bereich fort. Die Leuener Arbeitsgruppe publizierte im Jahr 2009 positive Effekte der strikten, an einen altersentsprechenden Zielkorridor adaptierten BZ-Einstellung [16]. In der Therapiegruppe traten bei 25% der Patienten Hypoglykämien auf; in der systematischen Nachuntersuchung zeigten die Patienten unter TGC jedoch eine bessere neurophysiologische Entwicklung als die Kontrollgruppe, und die Hypoglykämien blieben damit ohne negativen Effekt [37]. Übertragungen in das Erwachsenenkollektiv erfordern große Vorsicht, da die metabolischen Veränderungen in einem sich noch entwickelnden zentralen Nervensystem sicherlich andere Auswirkungen haben als beim Erwachsenen. Zu einem gegenteiligen Ergebnis als die Leuener Gruppe kam eine amerikanische Arbeitsgruppe. In einer prospektiven zweizentrischen Studie [43] konnte bei Kindern nach kardiochirurgischen Eingriffen kein positiver Effekt der TGC auf die Letalität oder sekundäre Parameter wie Wundinfektionen gezeigt werden.

Neben der Problematik altersabhängiger BZ-Zielbereiche und Grenzwerte, z.B. zur Hypoglykämie, reagieren Kinder mit einem Typ-1-Diabetes auf einen schlecht eingestellten BZ auch anders als Erwachsene, sodass das Extrapolieren vom Kind auf den Erwachsenen nicht statthaft ist.

Ob eine TGC bei Kindern sinnvoll ist, bleibt letztlich unklar. Auch hier scheint vor dem Hintergrund der publizierten Daten jedoch die Empfehlung gerechtfertigt, große Schwankungen und Ausreißer des BZ nach oben oder unten zu verhindern und ggf. mit Augenmaß zu therapieren.

Schlussfolgerung

Die zum Teil kontroversen Studienergebnisse erlauben kein einfaches Kochrezept und keine simple evidenzbasierte Empfehlung. Es scheint jedoch hinreichend gesichert, dass schwere Hypo- und Hyperglykämien sowie Schwankungen des BZ vermieden werden müssen.

Bevor eine geeignete kontinuierliche Messmethodik und passende Kontrollwerkzeuge verfügbar sind, ist die mit Augenmaß durchgeführte, an das jeweilige Patientenkollektiv und das Umfeld angepasste BZ-Einstellung ein praktikabler und sinnvoller Weg [44].

Literatur

1. Van den Berghe G: Dynamic neuroendocrine responses to critical illness. *Front Neuroendocrinol* 2002;23:370-91
2. Singer M, De Santis V, Vitale D, Jeffcoate W: Multiorgan failure is an adaptive, endocrine-mediated, metabolic response to overwhelming systemic inflammation. *Lancet* 2004;364:545-48
3. Vanhorebeek I, Van den Berghe G: The neuroendocrine response to critical illness is a dynamic process. *Crit Care Clin* 2006;22:1-15
4. Powell-Tuck J: Nutritional interventions in critical illness. *Proc Nutr Soc* 2007;66:16-24
5. Vanhorebeek I, Langouche L, Van den Berghe G: Endocrine aspects of acute and prolonged critical illness. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006;2:20-31
6. Chou K: Endocrine system. In: Wexler P (ed) *Encyclopedia of toxicology*. München: Elsevier; 2005:170-174
7. Cuthbertson BH, Sprung CL, Annane D, Chevret S, Garfield M, Goodman S et al: The effects of etomidate on adrenal responsiveness and mortality in patients with septic shock. *Intensive Care Med* 2009;35:1868-76
8. Debaveye YA, Van den Berghe GH: Is there still a place for dopamine in the modern intensive care unit? *Anesth Analg* 2004;98:461-68
9. Bagshaw SM, Bellomo R, Jacka MJ, Egi M, Hart GK, George C; ANZICS CORE Management Committee: The impact of early hypoglycemia and blood glucose variability on outcome in critical illness. *Crit Care* 2009;13:R91
10. Van den Berghe G: How does blood glucose control with insulin save lives in intensive care? *J Clin Invest* 2004;114:1187-95
11. Langouche L, Vanhorebeek I, Van den Berghe G: Therapy insight: The effect of tight glycemic control in acute illness. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007;3:270-78
12. Fan Y, Zhang AM, Xiao YB, Weng YG, Hetzer R: Glucose-insulin-potassium therapy in adult patients undergoing cardiac surgery: A meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011;40:192-99
13. Ellger B, Debaveye Y, Vanhorebeek I, Langouche L, Giulietti A, van Etten E, et al: Survival benefits of intensive insulin therapy in critical illness: Impact of maintaining normoglycemia versus glycemia-independent actions of insulin. *Diabetes* 2006;55:1096-1105
14. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al: Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359-67
15. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, et al: Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006;354:449-61
16. Vlasselaers D, Milants I, Desmet L, Wouters PJ, Vanhorebeek I, Van den Heuvel I, et al: Intensive insulin therapy for patients in paediatric intensive care: A prospective, randomised controlled study. *Lancet* 2009;373:547-56
17. Vanhorebeek I, Langouche L: Molecular mechanisms behind clinical benefits of intensive insulin therapy during critical illness: Glucose versus insulin. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2009;23:449-59
18. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, et al: Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008;358:125-39
19. Preiser JC, Devos P, Ruiz-Santana S, Mélot C, Annane D, Groeneveld J, et al: A prospective randomised multi-centre controlled trial on tight glucose control by intensive insulin therapy in adult intensive care units: The Glucontrol study. *Intensive Care Med* 2009;35:1738-48
20. NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D et al: Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009;360:1283-97
21. Ellger B, Van den Berghe G: Tight glycaemic control: From bed to bench and back. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2009;23:vii-ix
22. Preiser JC, Devos P, Chiolero R: Which factors influence glycemic control in the intensive care unit? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010;13:205-10
23. Egi M, Bellomo R, Stachowski E, French CJ, Hart G: Variability of blood glucose concentration and short-term mortality in critically ill patients. *Anesthesiology* 2006;105:244-52
24. Vogelzang M, Loef BG, Regtien JG, van der Horst IC, van Assen H, Zijlstra F, Nijsten MW: Computer-assisted glucose control in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2008;34:1421-27
25. Berger MM, Mechanick JL: Continuing controversy in the intensive care unit: Why tight glycemic control, nutrition support, and nutritional pharmacology are each necessary therapeutic considerations. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010;13:167-69
26. Casaer MP, Mesotten D, Hermans G, Wouters PJ, Schetz M, Meyfroidt G, et al: Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults. *N Engl J Med* 2011;365:506-17
27. Wahl HG: How accurately do we measure blood glucose levels in intensive care unit (ICU) patients? *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2009;23:387-400
28. Van den Berghe G, Wilmer A, Milants I, Wouters PJ, Bouckaert B, Bruyninckx F, et al: Intensive insulin therapy in mixed medical/surgical intensive care units: Benefit versus harm. *Diabetes* 2006;55:3151-59
29. Krinsley JS: Moving closer to untangling a sweet web: Hyperglycemia, diabetic status, and mortality in the critically ill. *Crit Care Med* 2010;38:295-96
30. Krinsley JS: Glycemic control, diabetic status, and mortality in a heterogeneous population of critically ill patients before and during the era of intensive glycemic management: Six and one-half years experience at a university-affiliated community hospital. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2006;18:317-25
31. Egi M, Bellomo R, Stachowski E, French CJ, Hart GK, Hegarty C, Bailey M: Blood glucose concentration and outcome of critical illness: The impact of diabetes. *Crit Care Med* 2008;36:2249-55
32. Graham BB, Keniston A, Gajic O, Trillo Alvarez CA, Medvedev S, Douglas IS: Diabetes mellitus does not adversely affect outcomes from a critical illness. *Crit Care Med* 2010;38:16-24
33. Duning T, Ellger B: Is hypoglycaemia dangerous? *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2009;23:473-85
34. Krinsley JS, Grover A: Severe hypoglycemia in critically ill patients: Risk factors and outcomes. *Crit Care Med* 2007;35:2262-67
35. NICE-SUGAR Study Investigators; Finfer S, Liu B, Chittock DR, Norton R, Myburgh JA, McArthur C, et al: Hypoglycemia and risk of death in critically ill patients. *N Engl J Med* 2012;367:1108-18

36. Duning T, Van den Heuvel I, Dickmann A, Volkert T, Wempe C, Reinholz J, et al: Hypoglycemia aggravates critical illness-induced neurocognitive dysfunction. *Diabetes Care* 2010;33:639-44
37. Mesotten D, Gielen M, Sterken C, Claessens K, Hermans G, Vlasselaers D, et al: Neurocognitive development of children 4 years after critical illness and treatment with tight glucose control. *JAMA* 2012; 308:1641-50
38. Nobels F, Lecomte P, Deprez N, van Pottelbergh I, Van Crombrugge P, Foubert L: Tight glycaemic control: Clinical implementation of protocols. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2009;23:461-72
39. Vriesendorp TM, DeVries JH, van Santen S, Moeniralam HS, de Jonge E, Roos YB, et al: Evaluation of short-term consequences of hypoglycemia in an intensive care unit. *Crit Care Med* 2006;34:2714-18
40. Kreymann KG, Berger MM, Deutz NE, Hiesmayr M, Jolliet P, Kazandjiev G, et al: ESPEN guidelines on enteral nutrition: Intensive care. *Clin Nutr* 2006;25:210-23
41. Singer P, Berger MM, Van den Berghe G, Biolo G, Calder P, Forbes A, et al: ESPEN guidelines on parenteral nutrition: Intensive care. *Clin Nutr* 2009;28:387-400
42. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al: Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 2013; 41:580-637
43. Agus MS, Steil GM, Wypij D, Costello JM, Laussen PC, Langer M, et al; SPECS Study Investigators: Tight glycaemic control versus standard care after pediatric cardiac surgery. *N Engl J Med* 2012;367: 1208-19
44. Mesotten D, Van den Berghe G: Glycemic targets and approaches to management of the patient with critical illness. *Curr Diab Rep* 2012;12:101-107.

Korrespondenz- adresse

**Prof. Dr. med.
Björn Ellger**



Klinik für Anästhesiologie, operative
Intensivmedizin und Schmerztherapie
Universitätsklinikum Münster
Albert-Schweitzer-Campus 1,
Gebäude A1
48149 Münster, Deutschland
Tel.: 0251 8347255
Fax: 0251 88704
E-Mail: ellger@anit.uni-muenster.de