

**Untersuchungen zum Einfluss von Abnahmetechniken und Meßmethoden auf
Blutzuckerwerte im Rahmen der intensivierten Insulintherapie auf der
Intensivstation**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

David Tobias Heppel
aus Bad Mergentheim

2010

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Privatdozent Dr. med. Stefan Schröder
2. Gutachter: Professor Dr. med. Andreas Hirner

Tag der Mündlichen Prüfung: 30.04.2010

Aus der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin
der Universität Bonn
Direktor: Prof. Dr. med. Andreas Hoeft

Diese Dissertation ist auf dem Hochschulschriftenserver der ULB Bonn unter
http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss_online elektronisch publiziert.

meiner lieben Familie

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Abkürzungsverzeichnis	6
2. Einleitung	7
2.1 Blutzuckereinstellung und Morbidität	8
2.2 Intensivierte Insulintherapie bei kritisch Kranken	11
2.3 Bestimmung der Blutzuckerkonzentration auf der Intensivstation	17
2.4 Fragestellung	18
3. Patienten und Methoden	19
3.1 Patienten	19
3.2 Probenentnahme	20
3.3 Bestimmung der Blutzuckerkonzentration	21
3.3.1 Labormethode	23
3.3.2 Blutgasanalytik	25
3.3.3 Portables Blutzuckeranalysegerät	26
3.4 Statistische Methoden	28
4. Ergebnisse	29
4.1 Demographische und klinische Daten	29
4.2 Blutzuckerkonzentrationen in Abhängigkeit der Abnahmetechnik	30
4.3 Blutzuckerkonzentrationen in Abhängigkeit der Meßmethode	31
4.4 Anzahl der Blutzuckerwerte unterhalb des Referenzwertes in Abhängigkeit der Meßmethode	34
5. Diskussion	35
5.1 Blutzuckerkontrolle bei kritisch Kranken	35
5.2 Variable Blutzuckerwerte in Abhängigkeit von Abnahmetechnik und Meßmethode	41
5.3 Standards im Rahmen der intensivierten Insulintherapie bei kritisch Kranken	54
5.4 Kontinuierliche Blutzuckerüberwachung	63
6. Zusammenfassung	72
7. Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen	73
8. Anhang	75
9. Literaturverzeichnis	82
10. Danksagung	97

1. Abkürzungsverzeichnis

ACCP	American College of Chest Physicians
APACHE	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (Score)
ASA	American Society of Anesthesiologists (Klassifikation)
BGA	Blutgasanalytik
BZ	Blutzucker
BMI	Body – Mass – Index
CRP	C – reaktives Protein
°C	Temperaturangabe in Grad Celcius
g/L	Gramm / Liter
GDH	Glucosedehydrogenase
GOD	Glucoseoxidase
H ⁺	Proton
H ₂ O ₂	Wasserstoffperoxid
/ h	pro Stunde
IE	Internationale Einheit
IIT	Intensivierte Insulintherapie auf der Intensivstation
ITS	Intensivstation
Labor	Labormethode
mg/dL	Milligramm / Deziliter
min	Minute
/ min	Frequenz pro Minute
mm ³	Kubikmillimeter
mmol/L	Millimol / Liter
MW	Mittelwert
NAD ⁺	Nicotinsäureamiddinukleotid, oxidierte Form
NADH	Nicotinsäureamiddinukleotid, reduzierte Form
OR	Odds Ratio
p _a CO ₂	arterieller Kohlendioxidpartialdruck
POC	point of care
RR	Relatives Risiko
SCCM	Society of Critical Care Medicine
SD	Standardabweichung
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment (Score)
SSC	Surviving Sepsis Campaign
STIX	portables Blutzuckeranalysegerät
vs	versus
%	Prozent

2. Einleitung

Als Reaktion auf Ereignisse wie Trauma oder schwere Erkrankung lassen sich beim Menschen phasenhaft und nach einem uniformen Reaktionsschema ablaufende komplexe neuroendokrine und metabolische Veränderungen beobachten, die als akute Stressantwort oder Postagressionsstoffwechsel bezeichnet werden. Diese Veränderungen sind durch einen beim kritisch kranken Patienten persistierenden Hypermetabolismus gekennzeichnet (Abbildung 1).

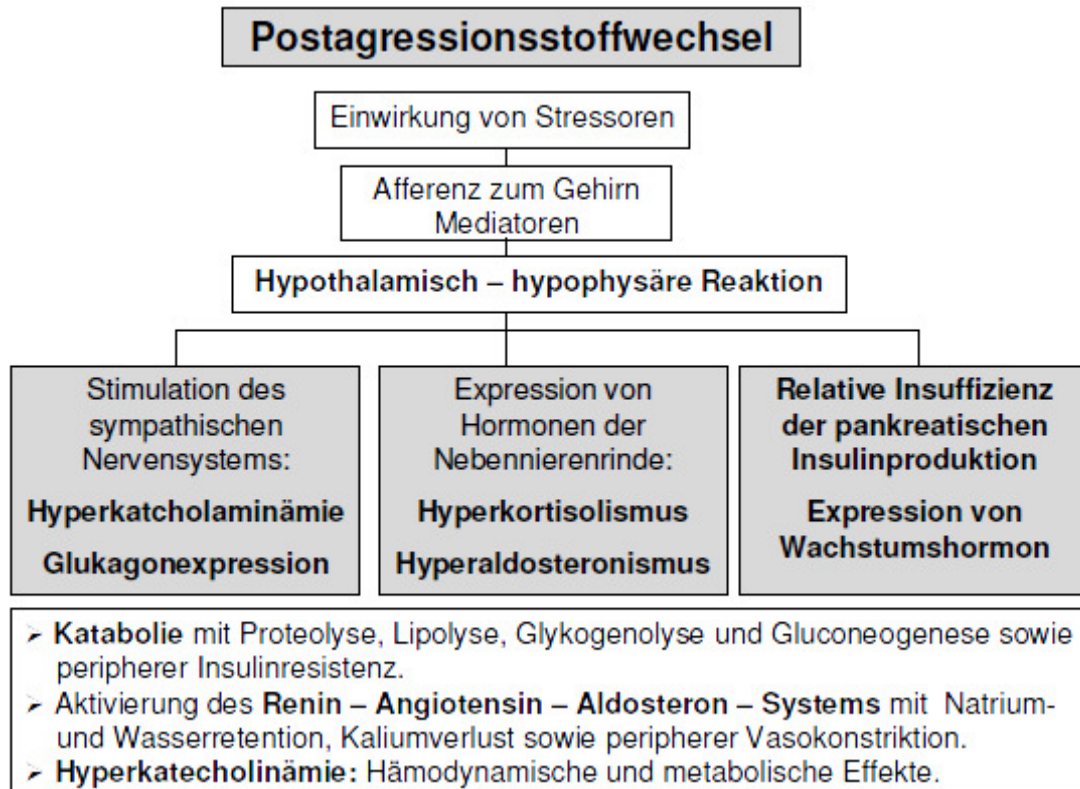


Abbildung 1: Übersicht über die aus der akuten Stressantwort resultierenden Effekte auf Metabolismus, Wasser- und Elektrolythaushalt sowie die Hämodynamik (modifiziert nach Wunder, 2005)

Bezogen auf den Kohlenhydratstoffwechsel finden die metabolischen Veränderungen im Rahmen der akuten Stressantwort ihren Ausdruck in der Erhöhung des Blutzuckerspiegels, die von der Nahrungsaufnahme oder einem vorbestehenden Diabetes mellitus weitgehend unabhängig ist und Stresshyperglykämie (oder Diabetes of injury) genannt wird. Hierbei besteht sowohl eine Korrelation mit der Erkrankungsschwere beziehungsweise dem Ausmaß des (Operations-) Traumas als auch mit Komorbiditäten wie Leberdysfunktion, Pankreatitis und insbesondere Adipositas und Medikamentenwirkung (Thorell et al., 1993; Mizock, 1995; McCowen et al., 2001, Nicolas et al., 2007).

Wie die akute Stressreaktion insgesamt wird die Erhöhung der Blutzuckerkonzentration als phylogenetischer Überlebensvorteil gedeutet: Die darüber vermittelte Erhöhung des systemischen Glucoseangebots gewährleistet als Adaptationsmechanismus die

Ernährung der lebenswichtigen Organsysteme (Glucoseaufnahme weitgehend insulinunabhängig). Zusammen mit der parallel auftretenden Insulinresistenz nicht unmittelbar lebenswichtiger Zellen (Glucoseaufnahme weitgehend insulinabhängig) wird sichergestellt, dass das begrenzte Glucoseangebot für die unmittelbar lebenswichtigen Organsysteme verfügbar bleibt.

Auf zellulärer Ebene wird dieser Mechanismus zum einen über die trotz erhöhten Insulin- und Blutzuckerspiegeln gesteigerte hepatische Gluconeogenese (Mesotten et al., 2002) vermittelt. Zum anderen spielen die verschiedenen Isoformen des Glucosetransportproteins (GLUT) eine entscheidende Rolle: Im Vergleich zur GLUT-2 (hepatische Glucoseaufnahme und -freisetzung sowie glucoseabhängige Insulinsekretion der β -Zellen des Pankreas) und GLUT-4 (vorwiegend insulinabhängige Glucoseaufnahme: Skelett- und Herzmuskulatur, Fettgewebe) wird die Translokation von GLUT-1 (insulinunabhängige passive Glucoseaufnahme) erhöht (Zeller et al., 1991.; van den Berghe, 2004).

Insgesamt ist die zelluläre Glucoseaufnahme in der Stressphase deutlich erhöht (Mizock, 1995), vor allem in den vorwiegend insulinunabhängigen Geweben wie den Tubuluszellen der Niere, den Mukosazellen im Gastrointestinaltrakt, den Neuronen, den Zellen des Immunsystems und den Hepatozyten (van den Berghe, 2004).

In Kombination mit weiteren Faktoren könnte die steigende intrazelluläre Glucoselast letztlich die mitochondriale Atmungskette beeinträchtigen und bei kritisch kranken Patienten eine Ursache für Organversagen darstellen (van den Berghe, 2004; Haase et al., 2008).

Durch die Behandlung kritisch kranker Patienten mit den Mitteln der modernen Intensivmedizin können Situationen über längere Zeit überlebt werden, die ohne diese Maßnahmen tödlich wären. Ob der beschriebene, evolutionär selektionierte Mechanismus in diesem Zusammenhang einen günstigen oder einen ungünstigen Einfluss auf den Krankheitsverlauf nimmt, ist Gegenstand zahlreicher Untersuchungen.

2.1 Blutzuckereinstellung und Morbidität

Vor 230 Jahren wurde erstmals eine Hyperglykämie nach hämorrhagischem Schock beschrieben (Haase et al., 2008); 1969 beschrieben Allison et al. eine temporäre Insulinresistenz und eine damit einhergehende Hyperglykämie bei chirurgischen Patienten. Im Rahmen eines chirurgischen Eingriffes mittleren Ausmaßes wie der offenen Cholezystektomie normalisiert sich die Insulinresistenz als Ausdruck der akuten Stressantwort erst nach 2 Wochen (Thorell et al., 1994).

Lange wurde die Stresshyperglykämie als physiologisch und damit vorteilhaft für kritisch kranke Patienten interpretiert. In Widerspruch zu dieser Annahme konnten am Ende des 20. und zu Beginn des 21. Jahrhunderts zahlreiche Untersuchungen negative Auswirkungen der Stresshyperglykämie auf Mortalität und Morbidität sowie auf die Funktion verschiedenster Organsysteme nachweisen: Schon für leicht erhöhte Blutzuckerwerte (150 mg/dL) besteht eine erhöhte Wahrscheinlichkeit von Komplikationen im Rahmen elektiver chirurgischer Eingriffe (Ljungqvist et al., 2000).

Für kritisch kranke Patienten ist eine klare Korrelation zwischen Hyperglykämie und Mortalität, der mit dem SAPS- oder APACHE II-Score dokumentierten Erkrankungsschwere sowie der Komplikationswahrscheinlichkeit und der Wahrscheinlichkeit für eine Organdysfunktion belegt (Bjerke und Shabot, 1992; Lind und Lithell 1994; Finney et al., 2003; van den Berghe et al., 2003; Krinsley 2004; van den Berghe et al., 2006b). Faustino und Apkon (2005) führten den Nachweis für einen identischen Zusammenhang bei kritisch kranken Kindern. Für Patienten nach Polytraumatisierung besteht eine Assoziation der Hyperglykämie mit höherer Mortalität und Infektionswahrscheinlichkeit (Collier et al., 2005).

Nicht nur in Bezug auf kritisch kranke Patienten, sondern auch in Bezug auf alle Patienten, die in einem Krankenhaus aufgenommen werden, konnte eine neu aufgetretene Hyperglykämie als unabhängiger Prädiktor für die Krankenhausmortalität und für ein schlechtes klinisches Ergebnis aufgezeigt werden (Umpierrez et al., 2002).

Bei kardiologischen Patienten zeigte eine Metaanalyse (Capes et al., 2000) negative Effekte hoher Blutzuckerwerte im Rahmen des Postaggressionsstoffwechsels: Für Patienten mit Myokardinfarkten ist im Rahmen der Stresshyperglykämie sowohl die Mortalität als auch das Risiko für ein Pumpversagen oder einen kardiogenen Schock erhöht. Auch für das Langzeitüberleben ist eine Hyperglykämie bei Aufnahme ein prognostisch ungünstiger Faktor (Babarro et al., 2008).

Einen ähnlichen Zusammenhang gibt es für kritisch erkrankte neurologisch / neurochirurgische Patienten: Nach ischämischen wie auch hämorrhagischen zerebralen Insulten und nach schweren Schädel-Hirn-Traumata sind erhöhte Blutzuckerwerte mit einer erhöhten Mortalität assoziiert sowie ein Prädiktor für septische Komplikationen, eine verlängerte Krankenhausverweildauer und ein schlechteres funktionelles Ergebnis (Weir et al., 1997; Capes et al., 2001; Walia und Sutcliffe, 2002; Laird et al., 2004; Jeremitsky et al., 2005; van den Berghe et al., 2006b; Bayir et al., 2008). Besonders eindrucksvoll ist dieser Zusammenhang bei ischämischen zerebralen Insulten: Hier bedeutet bereits eine milde Hyperglykämie (Blutzuckerwerte > 130 mg/dL) ein dreifach erhöhtes Mortalitätsrisiko (Capes et al., 2001)!

Für die Subarachnoidalblutung konnte Frontera et al. (2006) nicht nur eine Assoziation von Hyperglykämie mit einem verlängerten Aufenthalt auf der Intensivstation und mit Komplikationen wie Herzinsuffizienz, respiratorischer Insuffizienz, Pneumonie und Hirnstammkompression durch Herniation aufzeigen. Vielmehr wiesen Sie eine Differenz des maximalen Blutzuckertageswertes von mehr als 105 mg/dL zum Blutzuckernormalwert (105 mg/dL) als unabhängigen Prädiktor für Letalität und einen kombinierten Endpunkt aus Letalität und schwerem neurologischen Defizit nach.

Sowohl bei schwer neurotraumatisierten Patienten als auch bei Patienten mit aneurysmatischer Subarachnoidalblutung und schweren fokalen Defiziten lassen sich das Auftreten von Hyperglykämien bei gleichzeitig kritisch erniedrigten Hirngewebsglucosespiegeln beobachten (Kerner et al., 2007; Holbein et al., 2009).

Auch für septische Patienten konnte eine Hyperglykämie bei Diagnosestellung der Infektion als unabhängiger Prädiktor der Krankenhausmortalität nachgewiesen werden (Vandijck et al., 2007).

Neben den globalen Ergebnisparametern wie Mortalität und funktionellem Ergebnis finden sich zahlreiche Belege für die negative Beeinflussung verschiedener Organsysteme durch die Stresshyperglykämie:

Sowohl für die Wahrscheinlichkeit eines neu auftretenden akuten Nierenversagen (Krinsley, 2004) als auch für die Wahrscheinlichkeit einer neuauftretenden Leberdysfunktion (van den Berghe et al., 2003) besteht eine Assoziation mit erhöhten Blutzuckerwerten.

In Bezug auf die Funktion des Immunsystems konnte der Nachweis für eine durch Hyperglykämie hervorgerufene Hyperinflammation und Immundysfunktion geführt werden (Hansen et al., 2003; Weekers et al., 2003; Ellger et al., 2006).

Auch die gastrointestinale Transportfunktion zeigt eine negative Beeinflussung durch Stresshyperglykämie: Nguyen et al. (2007) untersuchten kritisch kranke Patienten, die unter Ernährung mittels einer Magensonde eine Gastroparese entwickelten. Hierbei bestand eine Korrelation zwischen hohen Blutzuckerwerten bei Aufnahme, zu Beginn und während der Ernährung über Magensonde mit der Entwicklung einer Gastroparese (kein Transport der zugeführten Nahrung). Die Gastroparese entwickelte sich um so schneller, je höher die Blutzuckerkonzentration bei Aufnahme war.

Im Bereich planbarer operativer Eingriffe werden die im Rahmen der akuten Stressantwort auftretende Insulinresistenz und die damit einhergehende Stresshyperglykämie erheblich durch die präoperative Nüchternheit moduliert:

Bereits eine kurze Nüchternheitsphase führt über den dann auftretenden Hungerstoffwechsel auch ohne chirurgisches Trauma zu einer Insulinresistenz (Thorell et al., 1994; Nygren et al., 1997), die dem Postaggressionsstoffwechsel vorangeht. Durch Minimierung der präoperativen Nüchternheit und orale Zufuhr kohlenhydrathaltiger Flüssigkeiten konnte die postoperative Insulinsensitivität in kleineren Studien signifikant gesteigert werden (Nygren et al., 1998; Soop et al., 2001). In zwei weiteren kleineren Untersuchungen verringerte sich durch dieses Vorgehen der perioperative Verlust an Muskelmasse und –kraft signifikant (Henriksen et al., 2003; Yuill et al., 2005).

Möglicherweise kommt der Effekt des modifizierten Nüchternheitsregimes aber bei Patientengruppen, die postoperativ mit hoher Wahrscheinlichkeit eine systemische Entzündungsreaktion (SIRS) und damit auch einen ausgeprägten Stressmetabolismus entwickeln, nicht zum Tragen. Dies legt zumindest eine Untersuchung von Breuer et al. (2006) an erheblich vorerkrankten (ASA– Klassifikation: III und IV) und zum Teil diabetischen kardiochirurgischen Patienten nahe.

Über die Stresshyperglykämie hinaus bedürfen auch die Hypoglykämie und die Variabilität der Blutzuckerkonzentration besonderer Beachtung:

Seit längerem ist bekannt, dass Hypoglykämie ein Zeichen einer fulminant verlaufenden Sepsis sein kann (Miller et al., 1980). In einer Beobachtungsstudie betrug die Rate an spontanen Hypoglykämien ($< 60\text{mg/dL}$) unter geriatrischen hospitalisierten Patienten (> 70 Jahre) auch ohne präexistenten Diabetes mellitus und ohne Insulintherapie 5,2%. Unter den Patienten, die eine Hypoglykämie entwickelten, war die Krankenhaus- und 90-Tage-Mortalität doppelt so hoch als bei Patienten, bei denen ein solches Ereignis nicht auftrat (Kagansky et al., 2003). Krinsley und Grover (2007) identifizierten mit einer Fall–Kontroll–Analyse an 5365 Patienten einer interdisziplinären Intensivstation selbst das Auftreten einer einzigen Hypoglykämiephase als unabhängigen Prädiktor für ein

erhöhtes Mortalitätsrisiko. Darüber hinaus ist die Variabilität der Blutzuckerkonzentration für chirurgische Intensivpatienten ein unabhängigen Prädiktor der Intensivstations- und Krankenhausmortalität (Egi et al., 2006; Hoshino et al., 2008).

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die evolutionär selektionierte Stressantwort und die damit einhergehende Stresshyperglykämie bei kritisch kranken Patienten nach den vorliegenden Daten offensichtlich schädlich sein kann.

Hierbei ist zwischen akuter und prolongierter Krankheitsphase zu unterscheiden (Ellger et al., 2005): In der Akutphase ist die akute Stressantwort möglicherweise hilfreich; bei prolongiertem Krankheitsverlauf und Persistenz von Krankheitszuständen über längere Zeit, die ohne Therapie unmittelbar tödlich verlaufen würden, bleibt die Stressantwort ebenfalls bestehen und führt zu den genannten negativen Auswirkungen.

Darüber hinaus kennzeichnen sowohl Hypoglykämien als auch eine ausgeprägte Variabilität der Blutzuckerwerte Patientengruppen mit hohem Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko.

2.2 Intensivierte Insulintherapie bei kritisch Kranken

Vor dem Hintergrund der Stresshyperglykämie, der damit einhergehenden Insulinresistenz und ausgehend vom Konzept der Glucose–Insulin–Kalium–Infusion (positiver Effekt nur dann, wenn auch eine Senkung des Blutzuckerwertes erzielt wird; Metaanalyse von Pittas et al., 2004) übertrugen van den Berghe et al. (2001) das Konzept der intensivierten Insulintherapie in einer wegweisenden Arbeit auf die Intensivmedizin (intensivierte Insulintherapie auf der Intensivstation IIT).

Sie verglichen in einer großen, randomisierten und prospektiven Studie Mortalität und Morbidität von chirurgischen Intensivpatienten, bei denen durch kontinuierliche intravenöse Insulininfusion eine strikte Normoglykämie (Blutzuckerzielbereich 80 – 110 mg/dL) hergestellt wurde (intensivierte Insulintherapie) oder bei denen eine milde Hyperglykämie (Blutzuckerwerte < 215 mg/dL; konventionelle Therapie) akzeptiert wurde.

Durch diesen vergleichsweise einfachen Therapieansatz konnte die Intensivstationsmortalität von 8% auf 4,6% gesenkt werden ($n = 1548$; $p < 0,04$). Für Patienten die länger als fünf Tage auf der Intensivstation behandelt wurden, ergab sich eine Reduktion der Krankenhausmortalität von 20,2% auf 10,6% ($p = 0,005$).

In einer folgenden Untersuchung zur Evaluierung des gleichen Ansatzes an internistischen Intensivpatienten (van den Berghe et al., 2006a) konnte für die gesamte Studienpopulation keine signifikante Senkung der Krankenhausmortalität durch den Einsatz der IIT gezeigt werden (40% in der Gruppe mit konventioneller Therapie und 37,3% in der Gruppe mit IIT; $n = 1200$; $p = 0,33$). Allerdings zeigte sich bei Patienten, die länger als 3 Tage auf der Intensivstation behandelt wurden, eine Absenkung der Krankenhausmortalität von 52,5% auf 43% ($p = 0,009$).

Darüber hinaus zeigte sich in beiden Untersuchungen ein ebenfalls signifikanter Effekt auf die Morbidität der intensivmedizinisch behandelten Patienten: Neben einer verkürzten Beatmungsdauer und einer kürzeren Verweildauer auf der Intensivstation unter intensivierter Insulintherapie traten auch intensivmedizinische Komplikationen wie

Bakteriämien, akutes Nierenversagen, Leberfunktionsstörungen, Neuropathie und die Notwendigkeit einer Bluttransfusion unter intensivierter Insulintherapie seltener auf. Besonders ausgeprägt waren die Effekte auf Mortalität und Morbidität bei kardiochirurgischen Patienten.

Bemerkenswert sind die mittleren Blutzuckerkonzentrationen in der Gruppe mit konventioneller Therapie: Patienten unter konventioneller Therapie wiesen einen mittleren Blutzuckerwert von 150 – 160 mg/dL auf, damit also Blutzuckerwerte, die bis dahin als unbedenklich, wenn nicht sogar als gut für kritisch kranke Patienten angesehen wurden.

In einer weiteren Arbeit belegten van der Berghe et al. (2003), dass bereits ein Anstieg des Blutzuckers um 50 mg/dL über den Zielbereich mit einem um 75 % erhöhten Mortalitätsrisiko einhergeht. Darüber hinaus konnte der positive Einfluss der intensivierten Insulintherapie auf die Prävention von akuten Nierenversagen und die Entwicklung einer Polyneuropathie nur bei strenger Einstellung der Blutzuckerwerte unter 110 mg/dL nachgewiesen werden.

In einer post-hoc-Analyse der von van der Berghe et al. (2001; 2006a) publizierten Daten für Patienten mit Sepsis (n = 950) und septischem Schock (n = 462) zeigte sich bei denjenigen Patienten, die mit der intensivierten Intensivtherapie behandelt wurden, eine Reduktion der Letalität um 7,6 % (Sepsis, p = 0,03) beziehungsweise um 8,7 % (septischer Schock, p = 0,08). Darüber hinaus führte die intensivierte Insulintherapie zu einer niedrigeren Inzidenz von Polyneuropathien (Ellger et al., 2008).

In der Folge konnten verschiedene Arbeiten die Ergebnisse von van der Berghe et al bestätigen:

Furnary et al. (2003) erreichten in einer großen Interventionsstudie (Vorher-Nachher-Design) an Patienten mit Diabetes mellitus, die sich einer koronarchirurgischen Operation unterzogen, durch intensivierete Insulintherapie im Vergleich zur subkutanen Gabe von Insulin eine Mortalitätsreduktion von 5,3 % auf 2,5 % und eine Reduktion der postoperativen Komplikationen.

Ergebnisse des Portland Diabetic Projects wurden ebenfalls durch Furnary et al. (2004) publiziert: In der über 17 Jahre durchgeführten großen prospektiven Studie (n = 4864) an koronarchirurgischen Patienten konnte durch den Einsatz von intensivierter Insulintherapie im Vergleich zur konventionellen Therapie eine Mortalitätsreduktion von 2,5% auf 0,8 % und eine Reduktion von postoperativen Komplikationen verzeichnet werden.

Krinsley (2004) zeigte an 1600 Patienten einer interdisziplinären Intensivstation in einer Interventionsstudie (Vorher-Nachher-Design) nach Einführung der intensivierten Insulintherapie eine Mortalitätsreduktion um 29,3 % (p = 0,002) sowie eine Verminderung des Risikos für ein akutes Nierenversagen um 75 % (p = 0,03).

In einer retrospektiven Untersuchung an 7261 Patienten einer chirurgisch – traumatischen Intensivstation konnten Reed et al. (2007) einen signifikanten Zusammenhang zwischen Einführung eines Protokolls zur intensivierten Insulintherapie und der Senkung der Intensivstationmortalität belegen. Weiterhin beobachteten sie eine Abnahme der intraabdominellen Abszesse sowie eine Verkürzung der Beatmungsdauer. Zapata et al. (2007) reduzierten in einer kleineren Interventionsstudie (n = 279) durch Einführung der intensivierten Insulintherapie sowohl die Krankenhausmortalität von

37,2% auf 26,8% ($p = 0,06$) als auch die Intensivstationmortalität von 30,1% auf 21,1%, $p = 0,08$).

Ebenfalls in einer kleineren Interventionsstudie ($n = 794$) erreichten Chase et al. (2008) durch Einsatz eines modifizierten Protokolls zur intensivierten Insulintherapie (SPRINT-Protokoll; Basis-Bolus-Prinzip) eine signifikante Reduktion der Krankenhausmortalität für Patienten, die länger als drei Tage auf der Intensivstation behandelt wurden. Dieser Effekt war um so ausgeprägter, je länger die Patienten einer Intensivtherapie bedurften (Behandlung ≥ 3 Tage Reduktion der Krankenhausmortalität von 34,1% auf 25,4% (-26%; $p = 0,05$); ≥ 4 Tage Reduktion von 34,3% auf 23,5% (-32%; $p = 0,02$); ≥ 5 Tage Reduktion 31,9% auf 20,6% (-35%; $p = 0,02$)).

Für pädiatrische Intensivpatienten konnten Vlasselaers et al. (2009) in einer prospektiven und randomisierten Untersuchung an 700 Kindern, darunter 317 Kinder unter einem Jahr, eine Verbesserung des „Kurzzeit-Outcomes“ unter intensivierter Insulintherapie mit altersangepassten Zielbereichen (altersentsprechender Normwert des Nüchternblutzuckers) im Vergleich zur konventionellen Therapie feststellen. Die mit intensivierter Insulintherapie behandelten Kinder wiesen eine kürzere Verweildauer auf der Intensivstation auf ($p = 0,017$), ebenso war der Anteil von Kindern mit verlängertem Aufenthalt auf der Intensivstation kleiner ($p = 0,013$). Im Gegensatz zu Kindern, die mit konventioneller Therapie behandelt wurden zeigten Kinder unter intensivierter Insulintherapie am 5. Tag als Ausdruck einer sich abschwächenden Entzündungsreaktion im Vergleich zum Ausgangswert abfallende CRP-Konzentrationen im Blut ($p = 0,007$). In einer post-hoc-Analyse ergab sich darüber hinaus eine signifikant niedrigere Sterblichkeit unter intensivierter Insulintherapie.

Zahlreiche weitere Arbeiten belegen die positiven Effekte der IIT auf verschiedene Organsysteme:

Auf Ebene des Immunsystems lassen sich unter intensivierter Insulintherapie seltener Bakteriämien und septische Komplikationen beobachten (van den Berghe et al., 2001; Grey und Perdrizet, 2004; Saad et al., 2008), ebenso werden unter Normoglykämie weniger Wundheilungsstörungen (Hunt und Hopf, 1997, Grey und Perdrizet, 2004; Saad et al., 2008) und nosokomiale Infektionen (Grey und Perdrizet, 2004) beobachtet. Die Funktion der Immunzellen erscheint im Vergleich verbessert (Weekers et al., 2003; Ellger et al., 2006) und eine überschießende Immunantwort wird verhindert (Hansen et al., 2003; Weekers et al., 2003; Langouche et al., 2005; Otto et al., 2007; Szabo et al., 2007).

Die für kritisch kranke Patienten typische endotheliale Dysfunktion wird unter intensivierter Insulintherapie vermindert (Ellger et al., 2006).

Auch auf Ebene des Lipidstoffwechsels wird unter intensivierter Insulintherapie das Auftreten der dem metabolischen Syndrom ähnlichen und mit einem schlechten Endergebnis korrelierenden Dyslipidämie (Khovidhunkit et al., 2004) günstig beeinflusst: Es kommt zu einem Anstieg von HDL und LDL und einer Reduktion der Triglyceridspiegel (Mesotten et al., 2004), was nach statistischen Modellen einen Anteil der positiven Effekte der intensivierten Insulintherapie erklären könnte (Ellger, 2007). Cappi et al. (2007) führten eine Morbiditätsreduktion septischer Patienten unter intensivierter Insulintherapie auf eine positive Beeinflussung des Lipidstoffwechsels zurück.

Insulin als anaboles Hormon könnte auf Ebene des Proteinstoffwechsels den Hyperkatabolismus kritisch kranker Patienten durchbrechen: In einer experimentellen

Arbeit wiesen Gelfand und Barrett (1996) einen durch Hyperinsulinämie verbesserten Muskulaturstoffwechsel nach. Unter intensivierter Insulintherapie wird der Abbau körpereigenen Proteins vermindert (Gore et al., 2002; Vanhorebeek et al., 2005) und die Proteinsynthese stimuliert (Ferrando et al., 1999; Agus et al., 2004; Gore et al., 2004). Im Tiermodell kommt es zu einem verminderten Gewichtsverlust (Weekers et al., 2003). Ausdruck der anabolen Insulinwirkung ist auch die bei Verbrennungspatienten zu beobachtende verbesserte Wundheilung unter Glucose–Insulin–Infusion (Pierre et al., 1998).

Auf Ebene des Kohlenhydratstoffwechsels scheint sich unter intensivierter Insulintherapie auf der Intensivstation eine verbesserte Insulinsensitivität einzustellen (Langouche et al., 2007).

Insbesondere auf myokardialer Ebene scheint die IIT positive Wirkungen zu entfalten; kardiochirurgische Patienten und Patienten nach einem Myokardinfarkt scheinen von einem Eingriff in den Glucosemetabolismus besonders zu profitieren (van den Berghe et al., 2001; Pittas et al., 2004). Für Patienten nach Myokardinfarkt hat die IIT einen positiven Einfluss auf die Langzeitmortalität (Malmberg et al., 1999).

Der Mechanismus der Myokardprotektion ist hierbei bisher unklar. Es könnten aber zum einen metabolische Effekte eine Rolle zu spielen (Opie, 1971) und zum anderen antiapoptotische Eigenschaften des im Rahmen der IIT zugeführten Insulins (Jonassen et al., 2001).

Ähnlich ausgeprägte Effekte im Sinne einer Neuroprotektion entfaltet die IIT auch auf Ebene des zentralen und peripheren Nervensystems: Bei neurotraumatisierten Patienten kommt es unter intensivierter Insulintherapie weniger häufig zur Entwicklung eines erhöhten intrakraniellen Drucks. Bei kritisch kranken Patienten unter IIT kommt es seltener zur Entwicklung einer Epilepsie, die Inzidenz der critical-illness-Polyneuropathie ist vermindert und das neurologische Langzeitoutcome verbessert (van den Berghe, 2005). Für Patienten, die einer länger andauernden intensivtherapeutischen Behandlung bedürfen, konnte die Implementierung der IIT als unabhängiger protektiver Faktor für die Entwicklung einer critical-illness-Polyneuropathie identifiziert werden (Hermans et al., 2009b). Auch eine Cochrane–Analyse (Hermans et al., 2009a) beschreibt eine mit der intensivierten Insulintherapie einhergehende Reduktion der critical-illness-Polyneuropathie.

In Bezug auf Leber- und Nierenfunktion kommt es unter IIT seltener zu Leber- und Nierendysfunktionen und akutem Nierenversagen (van den Berghe et al., 2001; Ellger et al., 2005; Krinsley, 2004; van den Berghe et al., 2006a). Nach Hirntod konnte im Tiermodell (Schwein) unter intensivierter Insulintherapie mit dem Ziel einer Blutzuckereinstellung auf 81 mg/dL eine als Zeichen einer weniger ausgeprägten Entzündungsreaktion eine verminderte renale Interleukin – 6 – Produktion festgestellt werden (Barklin et al., 2006).

Wesentlichen Einfluss haben die positiven Auswirkungen der IIT auf die Beatmungsdauer: Die intensivierte Insulintherapie stellt einen unabhängigen protektiven Faktor hinsichtlich einer verlängerten Notwendigkeit der maschinellen Beatmung dar (Hermans et al., 2009b). Dieser Effekt ist statistisch nur teilweise durch die Reduktion der Häufigkeit der critical-illness-Polyneuropathie zu erklären. Auch in einer Cochrane–Analyse (Hermans et al., 2009a) wird dieser mit der IIT einhergehende Effekt deutlich.

Neben der verkürzten Beatmungsdauer führen verminderter Transfusionsbedarf, geringerer Antibiotikaverbrauch, kürzere Beatmungsdauer und verkürzte Verweildauer auf der Intensivstation sowie durch einen niedrigeren SOFA–Score dokumentierter

geringerer Verbrauch an Intensivressourcen zu einer Reduktion der Behandlungskosten (van den Berghe et al., 2006b).

Für die Durchführung der intensivierten Insulintherapie wurden neben dem von der Arbeitsgruppe um van der Berghe 2001 vorgeschlagenen Algorithmus (Abbildung 2) verschiedene andere Algorithmen und Verfahrensweisen publiziert:

Für pädiatrische Intensivpatienten schlugen Vlasselaers et al. (2009) einen modifizierten Algorithmus mit altersangepassten Zielbereichen (analog dem altersentsprechenden Normwert für die Nüchternblutzuckerkonzentration) und körpergewichtsbezogenen Insulinkonzentrationen vor.

Krinsley (2004) verwendete in seiner Arbeit ein „Protokoll zum Blutzuckermanagement auf der Intensivstation“ mit einem Blutzuckerzielwert < 140 mg/dL. Dieses Protokoll zeichnet sich zunächst durch den im Vergleich zu den Arbeiten von van den Berghe und Mitarbeitern deutlich höheren Zielbereich für den Blutzuckerwert aus. Weiterhin werden bis zu einem Blutzuckerwert von 200 mg/dL subkutane Bolusgaben von Normalinsulin verwendet und kontinuierliche Insulininfusionen erst ab höheren Blutzuckerwerten eingesetzt. Auffällig sind auch die vergleichsweise langen Kontrollintervalle.

Auch Chase et al. (2008) publizierten einen papiergestützten Algorithmus zur intensivierten Insulintherapie, der unter Berücksichtigung der zugeführten Ernährung zum einen Bolusgaben von Normalinsulin vorsieht und zum anderen in Abhängigkeit von Dynamik und Absolutwert der Blutzuckerkonzentration das Blutzuckermessintervall vorgibt (SPRINT-Protokoll). Insulininfusionen sind nur beim vorbestehenden Diabetes mellitus und in Ausnahmefällen vorgesehen.

Van den Berghe et al. (2001) beschrieben eine Überführung der IIT in eine subkutane Insulintherapie (Bolusgaben) bei Verlegung auf Normalstation. Stattdessen ist eine rasche Umstellung der Insulintherapie bereits auf der Intensivstation auf langwirksames Insulin (Glargin) und eine problemlose Weiterführung dieser Therapie auf Normalstation möglich (Zapata et al., 2007).

Ein zentrales Problem in allen genannten Arbeiten mit Ausnahme der Untersuchungen von Krinsley (2004) und Zapata et al. (2007) zur IIT ist die darunter signifikant häufiger auftretende Hypoglykämie (zum Beispiel: van den Berghe et al. 2003, 2006b). Besonders häufig treten Hypoglykämien dann auf, wenn eine strenge Blutzuckereinstellung auf Werte von 80 bis 110 mg/dL erfolgt (van den Berghe et al., 2003). Patienten mit höherem Schweregrad der Sepsis haben unter intensivierter Insulintherapie ein hohes Risiko für Hypoglykämien (Waeschle et al., 2008).

Bisher wurde keine direkte Patientenschädigung durch eine Hypoglykämie im Rahmen der IIT bekannt (Ellger et al., 2008). Allerdings stellt selbst das Auftreten einer einzigen Hypoglykämiephase einen unabhängigen Prädiktor für ein erhöhtes Mortalitätsrisiko dar (Krinsley und Grover, 2007). Darüber hinaus stellt die Variabilität der Blutzuckerkonzentration einen ebenfalls unabhängigen Prädiktor der Intensivstations- und Krankenhausmortalität bei chirurgischen Intensivpatienten dar (Egi et al., 2006). Diese Befunde unterstreichen, dass Hypoglykämien unter IIT keinesfalls vernachlässigt werden dürfen.

Beispiel für postoperative IIT auf der ITS		
Blutzucker	Insulininfusion	Kontrollintervall
Bei Aufnahme		
> 200 mg/dl	Start 4 IU/h	nach 1–2 h
150–220 mg/dl	Start 3 IU/h	nach 1–2 h
110–150 mg/dl	Start 2 IU/h	nach 1–2 h
< 110 mg/dl	Kein Insulin	nach 1–2 h
Stabilisierungsphase		
> 140 mg/dl	Steigern um 1–2 IU/h	nach 1–2 h
110–140 mg/dl	Steigern um 0,5–1 IU/h	nach 1–2 h
80–110 mg/dl	Feinabstimmung 0,1–0,5 IU/h	nach 1–2 h
60–80 mg/dl	Dosis um ca. 25 % reduzieren	nach 1–2 h
Steady state		
80–110 mg/dl	Dosis beibehalten	4 h
60–80 mg/dl	Feinabstimmung 0,1–0,5 IU/h	2–4 h
110–140 mg/dl	Feinabstimmung 0,1–0,5 IU/h	2–4 h
Kostaufbau	Feinabstimmung 0,1–0,5 IU/h	2–4 h
Allgemeine Grundsätze		
40–60 mg/dl	Stopp Insulin	< 30 min
< 40 mg/dl	Stopp Insulin, 10 g Glukose i.v.	10 min
BZ-Abfall > 50 mg/dl/h	Kontrolle: Ernährung? Halbieren der Insulininfusion	nach 1–2 h
Unterbrechen der Ernährung	Stopp Insulin	< 1 h, ggf. nach Neustart Ernährung
Start Glukokortikoid/ Katecholamine	Anpassen der Insulininfusion	1–2 h

Abbildung 2: Algorithmus für die intensivierete Insulintherapie (IIT) auf der Intensivstation (ITS), modifiziert nach van den Berghe et al. (2001; Abbildung: Haase et al, 2008)

Im Jahr 2005 wurde der Studienarm mit der intensivierten Insulintherapie der VISEP - Studie aufgrund einer unverträglich hohen Häufigkeit von Hypoglykämien von 17% im Vergleich zu 4,1% in der Gruppe ohne intensivierte Insulintherapie abgebrochen.

Auch hier konnten keine nachteiligen Auswirkungen der Hypoglykämien auf das Outcome der Patienten nachgewiesen werden (Brunkhorst et al., 2008b).

Sowohl in der VISEP-Studie und in der Glucocontrol-Studie (Devos et al., 2007), beides Multicenter-Studien, als auch in den Arbeiten von Treggiari et al. (2008) und de la Rosa et al. (2008) mit Patienten interdisziplinärer Intensivstationen konnte im Gegensatz zu den oben genannten Arbeiten durch den Einsatz der intensivierten Insulintherapie keine Mortalitätsreduktion erzielt werden. Auch hier traten unter intensivierter Insulintherapie im Vergleich zur konventionellen Therapie gehäuft Hypoglykämien auf.

Durch die Implementierung einer verbindlichen standardisierten intensivierten Insulintherapie konnten Kanji et al. (2004) im Vergleich zur Insulintherapie mit Gabe einer je nach Blutzuckerbereich festgelegten Insulindosis und nach ärztlicher Anordnung sowohl die Zeit bis zum Erreichen des Blutzuckerzielbereiches von 80 – 110 mg/dL signifikant verkürzen als auch die Zeit im Blutzuckerzielbereich signifikant verlängern. Insbesondere war aber eine Absenkung der Hypoglykämierate von 16 % auf 3 % zu erzielen (Vorher-Nachher-Design, interdisziplinäre Intensivstation, 100 Patienten).

Meijering et al. (2006) konnten in einem Vergleich von 24 Studien folgende Kriterien für eine effiziente Blutzuckerkontrolle bei niedriger Hypoglykämierate identifizieren: Kontinuierliche Insulininfusion, häufige Blutzuckerkontrollen, Verwendung dynamischer Dosierschemata unter Einbeziehung mindestens der letzten beiden Blutzuckerwerte, eng gefasster Blutzuckerzielbereich.

In ähnlicher Weise verweisen Haase et al. (2008) und Ellger (2007) auf die Notwendigkeit situationsangepasster engmaschiger Blutzuckerkontrollen im Rahmen der intensivierten Insulintherapie zur Vermeidung und Antizipation von Hypoglykämien.

Als technische Umsetzung dieser Forderungen konnte eine Absenkung des Hypoglykämierisikos sowie eine verbesserte Blutzuckerkontrolle durch die Einführung EDV-gestützter Algorithmen erreicht werden (Meynaar et al., 2007; Pachler et al., 2008; Taylor et al., 2006; Vogelzang et al., 2005)

2.3 Bestimmung der Blutzuckerkonzentration auf der Intensivstation

Glucose ist der zweifelsohne am häufigsten bestimmte Bestandteil des menschlichen Blutes (Marks, 1996).

Für die Bestimmung der Blutzuckerkonzentration sind zahlreiche unterschiedliche Methoden bekannt. Die fortschreitende Automatisierung und Miniaturisierung der Bestimmung der Blutzuckerkonzentration, zum Teil unter Anwendung von Trockenchemie, erlaubt die Bestimmung der Blutzuckerkonzentration auch als Blutzuckerselbstmessung des Patienten, im präklinischen und im ambulanten Bereich sowie als point-of-care-Methode (POC; Marks, 1996; Mensing et al., 2006). Hierbei kann die Bestimmung der Blutzuckerkonzentration aus Blut verschiedener Entnahmeorte wie arteriellem, venösem und kapillärem Blut (Duffy et al., 1973; Marks, 1996; Thomas, 2008) sowie aus verschiedenen Substraten (Vollblut, Plasma

oder Serum) erfolgen (Duffy et al., 1973; Marks, 1996; Thomas, 2008). Weiterhin befinden sich implantierbare Glucoseelektroden zur Bestimmung der endovaskulären bzw. interstitiellen Glucosekonzentration (Geisen et al., 1985; Marks, 1996; Piper et al., 2006; Plank et al., 2006; Feichtner et al., 2007; Mader et al., 2007) sowie Geräte zur nichtinvasiven kontinuierlichen Bestimmung der Blutglucosekonzentration (Amir et al., 2008) in Entwicklung und in der klinischen Erprobung.

In der intensivmedizinischen Praxis, insbesondere im Rahmen der intensivierten Insulintherapie auf der Intensivstation, kommt den point-of-care-Verfahren eine besondere Bedeutung zu (Newman et al., 2002; Reinhart et al., 2006; Dungan et al., 2007; Haase et al., 2008), die eine zeitnahe und adäquate Reaktion auf die erhobenen Blutzuckerwerte ermöglichen.

Dabei erfolgt die Bestimmung der Blutzuckerkonzentration in der klinischen Praxis häufig mit verschiedenen Abnahmetechniken und variierenden Messmethoden: Zum einen wird die Blutzuckerkonzentration häufig parallel bestimmt, wenn arterielles Blut für die Blutgasanalyse oder venöses Blut für Laboruntersuchungen abgenommen wird. Darüber hinaus kann bei Bedarf die Bestimmung der Blutzuckerkonzentration mittels portablen Blutzuckeranalysegerät aus kapillärem Blut erfolgen (Preiser und Sottiaux, 2008).

Zum anderen unterscheidet sich die Methode der Bestimmung der Blutzuckerkonzentration zwischen verschiedenen Intensivstationen: In einem Vergleich von 24 Studien zur IIT konnten Meijering et al. (2006) feststellen, dass zumeist portable Blutzuckeranalysegeräte zum Einsatz kamen. Vereinzelt wurde der Blutzuckerwert auch mit Hilfe von Blutgasanalysegeräten oder im Labor bestimmt. Kennzeichnend war im Vergleich dieser Studien weiterhin die wechselnde Abnahmetechnik: Die Bestimmung erfolgte sowohl aus arteriellem als auch aus venösem und zum größten Teil aus kapillärem Blut. Vereinzelt war auch die alternative Verwendung verschiedener Abnahmetechniken und Messmethoden möglich.

2.4 Fragestellung

Besonders im hypoglykämischen Bereich können die methodenimmanenten Ungenauigkeiten in der Bestimmung der Blutzuckerwerte erhebliche Auswirkungen auf das therapeutische Vorgehen und vor allem auf die Patientensicherheit haben.

Diese Untersuchung befasst sich daher mit der Frage, welchen Einfluss die Abnahmetechnik und die Messmethode im Rahmen der IIT auf den Blutzuckerwert haben und damit das Ziel einer sicheren intensivierten Insulintherapie gefährden könnten.

Es sollen Blutzuckerwerte verglichen werden, die durch arterielle und venöse Blutentnahme gewonnen wurden und Blutzuckerwerte mittels Blutgasanalysegerät, der Labormethode und portablen Blutzuckeranalysegerät untersucht werden.

3. Patienten und Methoden

Bei der vorliegenden Untersuchung handelt es sich um eine prospektive klinische Untersuchung. Dafür wurden Patienten einer operativen Intensivstation eingeschlossen.

Vor Beginn der Untersuchung wurde eine Genehmigung der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Christian-Albrecht-Universität Kiel eingeholt, die am 16.04.2008 erteilt wurde (Aktenzeichen: A 113/08).

Alle eingeschlossenen Patienten, im Falle der fehlenden Geschäftsfähigkeit deren gesetzliche Vertreter, wurden vor Studienbeginn ausführlich aufgeklärt und willigten schriftlich in die Untersuchung ein.

Das Vorgehen entsprach somit den Grundlagen der Deklaration des Weltärztebundes von Helsinki (1984) und den gesetzlichen Grundlagen der Bundesrepublik Deutschland.

3.1 Patienten

In diese Untersuchung wurden Patienten eingeschlossen, die auf der operativen Intensivstation der Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin des Westküstenklinikums Heide behandelt wurden.

Einschlusskriterien waren das Vorliegen der Diagnose einer systemischen Entzündungsreaktion (SIRS) oder einer Sepsis, die Notwendigkeit einer intensivierten Insulintherapie zum Erreichen des im Standard der Intensivstation vorgegebenen Blutzuckerzieles von 80 bis 110 mg/dL, ein Alter des Patienten größer als 18 Jahre sowie das Vorliegen der schriftlichen Einwilligung des Patienten oder seines rechtlichen Vertreters in die Teilnahme an der Untersuchung.

Die Diagnose eines SIRS und einer Sepsis wurden hierbei nach den ACCP/SCCM-Konsensus-Konferenz-Kriterien (Bone et al., 1992) gestellt:

Die ACCP/SCCM-Konsensus-Konferenz definiert SIRS als Vorliegen von zwei oder mehr der folgenden Kriterien:

Fieber ($> 38^{\circ}\text{C}$) oder Hypothermie ($< 36^{\circ}\text{C}$), bestätigt durch eine rektale, intravasale oder vesikale Messung, Tachykardie (Herzfrequenz $> 90/\text{min}$), Tachypnoe (Atemfrequenz $> 20/\text{min}$) oder Hyperventilation ($p_{\text{a}}\text{CO}_2 < 4.3 \text{ kPa}$ beziehungsweise $< 33 \text{ mmHg}$) sowie Leukozytose ($> 12000/\text{mm}^3$) oder Leukopenie ($< 4000/\text{mm}^3$) oder $> 10\%$ unreife Neutrophile im Differentialblutbild.

Sepsis wird definiert als Vorliegen eines SIRS bei gleichzeitiger Diagnose einer Infektion durch mikrobiologischen Nachweis und / oder klinische Kriterien.

Der gewählte Zielbereich für die Blutzuckerkonzentration beruhte auf dem in der Publikation von van den Berghe et al. (2001) genannten Blutzuckerintervall.

Ausschlusskriterien waren Schwangerschaft, ein Alter des Patienten unter 18 Jahren sowie die fehlende Einwilligung in die Teilnahme an der Untersuchung durch den Patienten oder seinen gesetzlichen Vertreter.

Die Auswahl der Patienten zum Einschluss in die Studie erfolgte nach dem Zufallsprinzip durch Pflegepersonal.

Die Ernährung der in die Untersuchung eingeschlossenen Patienten erfolgte nach einem auf der Intensivstation implementierten Standard entweder enteral, parenteral oder kombiniert enteral-parenteral (siehe Anhang: SOP „Enterale Ernährung“, SOP „Enterale Ernährung & Reflux“ sowie SOP „Parenterale Ernährung“).

3.2 Probenentnahme

Die intensivierete Insulintherapie sowie die Blutabnahmen zur Blutzuckerbestimmung (Probenentnahmezeitpunkte und Messintervalle) erfolgten nach dem auf der Intensivstation implementierten Standard zur intensivierten Insulintherapie (siehe Anhang):

Im Standard sind bei laufendem Insulinperfusor mindestens vierstündliche Messungen vorgesehen, nach jeder Änderung der Perfusoreinstellung muss zeitnah eine Blutzuckerkontrolle erfolgen. Ebenso wird bei Veränderungen der Körpertemperatur und bei Änderungen der Medikation, insbesondere der Katecholamintherapie und bei Gabe von Kortikosteroiden, besondere Aufmerksamkeit gefordert. Gleiches gilt für kritische Phasen des oralen Kostaufbaus wie nächtlichen Pausen, Erbrechen und Durchfall. Bei Reduzierung oder Unterbrechung der Nahrungszufuhr wird die Insulinzufuhr entsprechend reduziert oder gestoppt. Ungewöhnlich stark aus der Reihe fallende Messwerte ziehen eine umgehende Kontrollmessung nach sich.

Die im Standard der Intensivstation vorgesehenen Laufraten des Insulinperfusors zu Beginn der Insulintherapie sowie die weiterführenden Perfusoreinstellungen sind in den Abbildungen 3 und 4 dargestellt; sie beruhen auf den in der Publikation von Kanji et al. (2004) genannten Einstellungen.

Zum Vergleich der unterschiedlichen Abnahmemethoden erfolgte die gleichzeitige Abnahme arteriellen und venösen Blutes aus vorhandenen Gefäßzugängen. Die Analyse des Blutzuckerwertes erfolgte an einem klinisch-chemischen Messgerät im Labor.

Der Vergleich der verschiedenen Meßmethoden erfolgte ausschließlich im venösen Blut, die Abnahme erfolgte ebenfalls aus vorhandenen Gefäßzugängen. Es wurden parallel Messwerte mittels eines Blutgasanalysegerätes, eines portablen Blutzuckeranalysegerätes sowie mittels eines klinisch-chemischen Messgerätes im Labor erhoben.

Alle Blutzuckerwerte wurden sofort nach der Abnahme bestimmt.

BZ (mg/dL)	< 110	110 – 144	145 – 216	> 216
Insulin (IE/h)	0	1	2	3

Abbildung 3: Initiale Perfusorlaufrate zur Insulindosierung im Rahmen der intensivierten Insulintherapie.

BZ (mg/ dL)	Perfusoreinstellung (IE/h)
< 50	Insulinperfusor stoppen, Kontrollmessung, 40 mL G40% Glucose-Bolus, Arzt informieren, nach 10 Minuten Kontrollmessung: bei BZ > 110 mg/dL Insulinzufuhr mit der Hälfte der ursprünglichen Dosis starten
50 - 79	Insulinperfusor stoppen, Kontrollmessung nach 30 Minuten: bei BZ > 110 mg/dL Insulinzufuhr mit der Hälfte der ursprünglichen Dosis starten
80 - 110	Ziel: keine Änderung der Einstellung
111 - 140	Wenn BZ niedriger als die vorherige Messung: keine Änderung Wenn BZ höher als die vorherige Messung: Rate um 0,5 IE/h steigern
141 - 180	Wenn BZ niedriger als die vorherige Messung: keine Änderung Wenn BZ höher als die vorherige Messung: Rate um 1 IE/h steigern
181 - 240	Wenn BZ niedriger als die vorherige Messung: keine Änderung Wenn BZ höher als die vorherige Messung: Rate um 1,5 IE/h steigern
241 - 300	Wenn BZ niedriger als die vorherige Messung: keine Änderung Wenn BZ höher als die vorherige Messung: Rate um 2 IE/h steigern
> 300	Rate um 3 IE/h steigern. Wenn BZ in 3 aufeinanderfolgenden Messungen >300 mg/dL, dann Rate um 50% steigern. Arzt informieren und nach 30 Minuten Kontrollmessung.

Abbildung 4: Weiterführende Perfusoreinstellungen zur Insulindosierung im Rahmen der intensivierten Insulintherapie.

3.3 Bestimmung der Blutzuckerkonzentration

Zur Bestimmung der Blutzuckerkonzentration kamen in dieser Studie drei verschiedene Messmethoden zum Einsatz, die sich bereits vor Beginn der Untersuchung im täglichen Gebrauch auf der operativen Intensivstation der Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin des Westküstenklinikums Heide befanden.

Die Erfassung der erhobenen Blutzuckerwerte erfolgte mit den Patientendaten und Diagnosen auf einem in Abbildung 5 gezeigten Dokumentationsbogen.

Die Patientendaten beinhalteten Größe, Gewicht und Body-Mass-Index (BMI; definiert als Quotient von Körpergewicht und dem Quadrat der Körpergröße), die Art der Ernährung (enteral und / oder parenteral), zugeführte Kalorienmengen, die benötigen Insulindosen sowie den Reflux.

Problematik der metabolischen Kontrolle im Rahmen der intensivierten Insulintherapie bei chirurgischen Intensivpatienten

Name:	
Geburtsdatum:	
Geschlecht:	
Körpergewicht:	
Körpergröße:	
BMI:	
Diagnose:	
Postop- Tag:	

Katecholamine:	
Cortikoide:	

BGA: Gerätetyp: Bayer Health-Care
 STIX: Firmenname: Accu-Check Inform von der Firma Roche
 Labor: Meßmethode: Glucose im Serum

Datum: _____

Uhrzeit	BZ- Bestimmung		Enterale Ernährung				Parenterale Ernährung				Insulin- dosis	Reflux			
	BGA	STIX	Labor	Sondenkost		orale Sondenkost		Aminoplasma 10%	Glucose %	Lipofundin 20%			ml / h	ml / h	ml / h
				ml / h	kcal / h	ml / h	kcal / h	ml / h	ml / h	ml / h	ml / h	ml / h	ml / h	ml / h	ml / h

Abbildung 5: Für die Untersuchung verwendeter Dokumentationsbogen

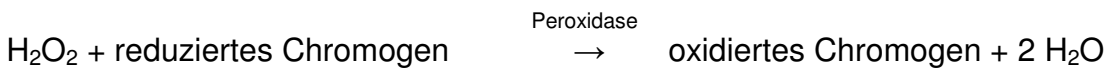
3.3.1 Labormethode

Nach Blutentnahme wurden die Proben unverzüglich mittels einer Rohrpostanlage ins Labor gesandt. Die Laboranalyse erfolgte als Routinelaboruntersuchung aus dem Plasma des Patientenblutes. Sie wurde mit dem Vitros 5.1 FS (Ortho-Clinical Diagnostics GmbH, Neckargemünd, Deutschland; Abbildung 6) durchgeführt. Dieses Gerät führt die Blutzuckerbestimmung mittels der Glucoseoxidasemethode als kolorimetrischen Test durch.

Dieser Methode liegt die Oxidation von Glucose zu Gluconolacton mittels des Enzyms Glucoseoxidase (GOD) zugrunde:



In der nachfolgenden Peroxidase-vermittelten Indikatorreaktion oxidiert Wasserstoffperoxid reduziertes Chromogen unter Bildung eines Farbkomplexes:



Der entstehende Farbkomplex wird reflektionsphotometrisch gemessen. Die Farbintensität des Ansatzes ist zur Glucosekonzentration im Plasma direkt proportional. Im Vitros 5.1 FS wird der Test unter Verwendung vorgefertigter Analyseplättchen und bei einer Reaktionstemperatur von 37 °C durchgeführt.

Referenzmethode zur Bestimmung der Glucosekonzentration im Labor ist die Hexokinase-methode (Marks, 1996; Dörner, 1999; Thomas, 2008). Vom Hersteller wird für die Blutzuckerbestimmung mit dem Vitros 5.1 FS ein Korrelationskoeffizient von 1,0 zur Hexokinase-methode angegeben.

Die Qualitätskontrolle wurde täglich durchgeführt: Die Unrichtigkeit (systematische Messabweichung) betrug 1,4%, die Unpräzision (zufällige Messabweichung) betrug 1,6%.



Abbildung 6: Vitros 5.1 FS zur Bestimmung der Blutzuckerkonzentration im Labor
(Aufnahme: Meike Claussen)

3.3.2 Blutgasanalytik

Die Bestimmung der Blutzuckerkonzentration mittels Blutgasanalyse erfolgte unmittelbar nach Probenentnahme an einem sich auf der Intensivstation befindlichen Gerät. Zur Anwendung kam das Rapidpoint 400 (Bayer AG, Leverkusen, Deutschland; Abbildung 7).



Abbildung 7: Rapidpoint 400 zur Bestimmung der Blutzuckerkonzentration mittels Blutgasanalysegerät (Aufnahme: Meike Claussen)

Bei diesem Gerät liegt der Bestimmung der Blutzuckerkonzentration die Potentiometrie mittels der Glucoseoxidasemethode zugrunde.

Über das bei der Oxidation von Glucose zu Gluconolacton entstehende Wasserstoffperoxid (H_2O_2) kann an einer Clark–Elektrode (Platin/Silberchlorid-Elektrode mit semipermeabler Membran) mit anliegender definierter Polarisierungsspannung ein messbarer Strom entstehen, der sich proportional zur Wasserstoffperoxidkonzentration und im geschlossenen System auch proportional zur Glucosekonzentration verhält (stöchiometrische Reaktion) (Schmidt und Kittsteiner-Eberle, 1986; Dörner, 1999; Thomas, 2008).

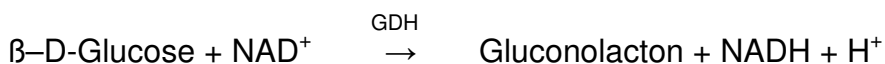
Die Qualitätskontrolle wurde täglich durchgeführt: Der Variationskoeffizient (Standardabweichung / Mittelwert) betrug 2,8 % für den hohen Kontrollwert und 2,2 % für den niedrigen Kontrollwert.

3.3.3 Portables Blutzuckeranalysegerät

Die Bestimmung der Blutzuckerkonzentration mittels portabilem Blutzuckeranalysegerät wurde direkt nach Probenentnahme mit einem der auf der Intensivstation in Anwendung befindlichen Geräte durchgeführt.

Dafür wurden der Accu–Chek Inform sowie die dazugehörigen Teststreifen vom Typ Sensor Comfort Pro (beides: Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland; Abbildung 8) verwendet; das point-of-care-Messsystem arbeitet bei der Blutzuckerbestimmung auf Basis der Glucosedehydrogenasemethode nach dem Prinzip der Amperometrie.

Bei dieser Methode wird β -D-Glucose mittels des Enzyms Glucosedehydrogenase (GDH) zu Gluconolacton oxidiert:



In wässriger Lösung liegt Glucose sowohl in seiner α - als auch in seiner β -Form vor: Bei Verbrauch von β -D-Glucose stellt sich zeitabhängig ein erneutes Gleichgewicht zwischen beiden Formen her.

Um zu verhindern, dass diese Reaktion zum geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Glucosedehydrogenasereaktion wird, enthält der Testansatz das Enzym Mutorotase.

Dieses Enzym katalysiert die Gleichgewichtseinstellung zwischen den beiden Formen der Glucose:

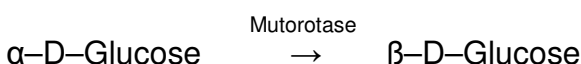




Abbildung 8: Accu-Chek Inform zur Bestimmung der Blutzuckerkonzentration mittels portalem Blutzuckeranalysegerät (Aufnahme: Meike Claussen)

Über das bei der Reaktion entstehende NADH kann an einer durch Mediatoren modifizierten Graphitelektrode mit anliegender definierter Spannung ein messbarer Strom entstehen, der sich proportional zur NADH-Konzentration und im geschlossenen System auch proportional zur Glucosekonzentration verhält (stöchiometrische Reaktion) (Schmidt und Kittsteiner-Eberle 1986; Dörner, 1999; Thomas, 2008; Abbildung 9):

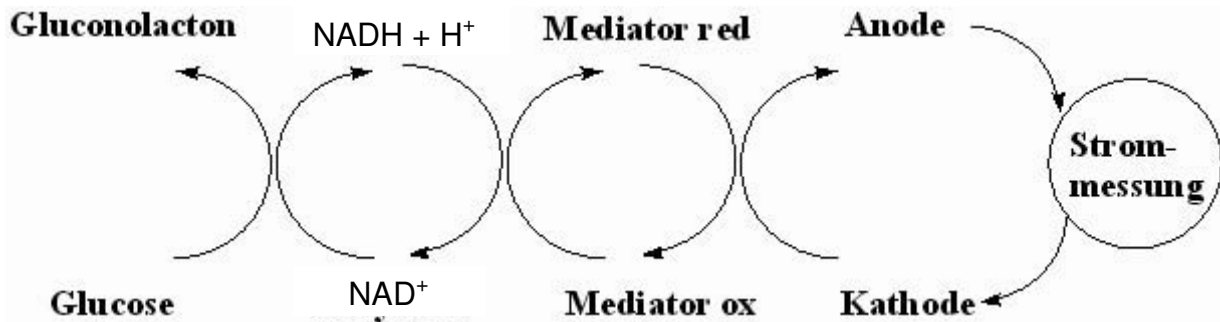


Abbildung 9: Amperometrische Bestimmung der Glucosekonzentration mittels der Glucosedehydrogenasemethode (nach Lukas und Büttner, 2006)

Praktisch umgesetzt ist die Glucosedehydrogenasemethode beim verwendeten Gerät in Form eines in den Teststreifen integrierten Biosensors. Bei der Messung werden die korpuskulären Bestandteile, vor allem also die Erythrozyten, des aufgetragenen Blutes, mittels eines Filters zurückgehalten: Die Bestimmung der Blutzuckerkonzentration mittels Biosensor erfolgt aus dem Plasma. Als Mediator der oben beschriebenen Reaktion wird Kaliumhexacyanoferrat verwendet.

Die erhobenen Blutzuckerwerte sind vollblutreferenziert.

Die Qualitätskontrolle wurde täglich durchgeführt: Der Variationskoeffizient betrug 4,76% für den hohen Kontrollwert und 5,46% für den unteren Kontrollwert.

3.4 Statistische Methoden

Die deskriptive Statistik der demografischen Daten erfolgte mittels Median und Spannweite, die vergleichende Statistik, mit Ausnahme des Geschlechts, mittels Mann-Whitney-Wilcoxon-U-Test. Das Geschlecht wurde mit dem Chi-Quadrat-Test verglichen. Die deskriptive Statistik der Blutzuckerdaten erfolgte mittels Mittelwert, Standardfehler und Standardabweichung. Die vergleichende Statistik der Blutzuckerwerte wurde mit dem t-Test durchgeführt.

Weiterhin wurden die Blutzuckerdaten mittels der 1986 von Bland und Altman publizierten Darstellungsmethode visualisiert (Bland–Altman-Diagramm):

Diese Methode zeigt zum einen, wie hoch die Schwankungsbreite der Übereinstimmung zweier Meßmethoden ist, zum anderen, ob eine Methode prinzipiell höher oder tiefer misst als die andere und weiterhin, ob die Streuung der Abweichung von der Höhe der Werte abhängig ist.

Ein $p < 0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen.

4. Ergebnisse

4.1 Demographische und klinische Daten

Im Untersuchungszeitraum von April 2008 bis Juli 2008 wurden 51 Patienten in die Untersuchung eingeschlossen.

Unter den eingeschlossenen Patienten befanden sich 27 Frauen und 24 Männer. Das mittlere Alter betrug 69 Jahre bei einer Spannweite von 19 bis 88 Jahren, der mittlere BMI betrug 26,1 bei einer Spannweite von 17,3 bis 43,2 kg / m².

Auf die Subgruppe von Patienten mit SIRS entfielen 34 Patienten, in der Untergruppe von Patienten mit Sepsis fanden sich 17 Patienten wieder.

Die Diagnosen beider Patientengruppen werden in Tabelle 1 gezeigt.

Patienten mit systemischer Entzündungsreaktion (SIRS) (n = 34)	Patienten mit Sepsis (n = 17)
Polytrauma (n = 9)	Peritonitis (n = 12)
Beckenfraktur (n = 1)	Pneumonie (n = 5)
Hüftfraktur (n = 2)	
Rektumresektion bei Carcinom (n = 4)	
Gastrointestinale Blutung (n = 2)	
Hirntumor (n = 2)	
Subarachnoidalblutung (n = 3)	
Intrakranielle Blutung (n = 7)	
Y – Prothese bei abdominellem Aortenaneurysma (n = 4)	

Tabelle 1: Diagnosen der in die Untersuchung eingeschlossenen Patienten

Der Vergleich der Patienten mit systemischer Entzündungsreaktion (SIRS) und Sepsis ergab keinen Unterschied bezüglich Geschlechtsverteilung, Alter und BMI. (Tabelle 2).

		SIRS (n = 34)	Sepsis (n = 17)	p-Wert
Geschlecht	weiblich	16	11	0,23 *
	männlich	18	6	
Alter (Jahre)		69 (19 – 86)	70 (48 – 88)	0,44
BMI (kg / m ²)		26,1 (19,5 – 43,2)	24,9 (17,3 – 36,3)	0,37
Blutzuckerwert (mg/dL)		125 (70 – 288)	117 (69 – 294)	0,06

Tabelle 2: Demographische Daten der in die Untersuchung eingeschlossenen Patienten sowie die arteriellen Blutzuckerwerte (Labormethode) – Vergleich der Subgruppen mit SIRS und Sepsis (Angaben in Median und Spannweite; * Chi-Quadrat-Test)

Alle Patienten wurden nach einem auf der Intensivstation implementierten Standard enteral, parenteral oder kombiniert enteral-parenteral ernährt. Hinsichtlich der zugeführten Kalorienmengen, des enteralen bzw. parenteralen Anteils der Ernährung sowie der Insulindosierungen gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Patientengruppen.

Ebenso ergab sich im Vergleich der bestimmten Blutzuckerwerte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Untergruppen (Tabelle 2), so dass bei der weiteren statistischen Auswertung nicht mehr zwischen Patienten mit SIRS und Sepsis unterschieden wurde.

Im Rahmen dieser Untersuchung wurden 228 Probenentnahmen durchgeführt und die resultierenden Blutzuckerwerte statistisch untersucht.

4.2 Blutzuckerkonzentrationen in Abhängigkeit der Abnahmetechnik

Zum Vergleich der Blutzuckerkonzentration in Abhängigkeit der Abnahmetechnik wurden mittels der Labormethode die Blutzuckerkonzentrationen im venösen und arteriellen Blut bestimmt.

Die Bestimmung der Blutzuckerkonzentration aus dem venösen Blut lieferte signifikant niedrigere Messwerte als die Bestimmung aus dem arteriellen Blut: Bei 228 durchgeführten Messungen betrug der Mittelwert (Bias) $-1,4$ mg/dL und der Standardfehler $-0,55$ mg/dL ($p < 0,001$). Die Standardabweichung ergab $3,5$ mg/dL, der Mittelwert plus 1,96fache Standardabweichung $5,3$ mg/dL und der Mittelwert minus 1,96fache Standardabweichung $-8,2$ mg/dL.

Diesen Befund visualisiert das in Abbildung 10 gezeigte Bland–Altman-Diagramm: Auf der Abszisse sind die Mittelwerte der Blutzucker–Messwertpaare aus der venösen und arteriellen Messung aufgetragen, auf der Ordinate die Differenz aus den venösen und arteriellen Messwerten. Zusätzlich werden zur leichteren Interpretation drei Hilfslinien dargestellt: Mittelwert, Mittelwert plus 1,96fache Standardabweichung sowie Mittelwert minus 1,96fache Standardabweichung.

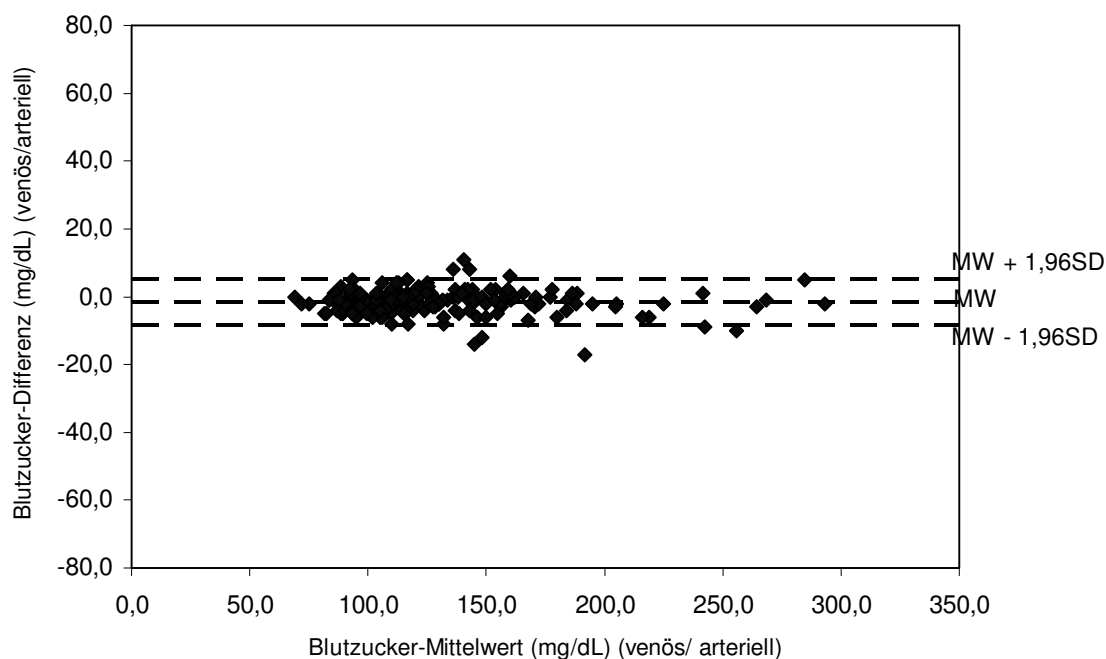


Abbildung 10: Bland–Altman–Diagramm: Im Labor wurde der Blutzucker im venösen im Vergleich zum arteriellen Blut niedriger bestimmt (BIAS $-1,4$ mg/dL, $p < 0,001$).

Der Mittelwert (Bias) betrug -1,4 mg/dL ($p < 0.001$), es lag eine nur geringe Schwankungsbreite der Übereinstimmung der Messwerte in Abhängigkeit von der Abnahmetechnik vor. Die Streuung der Abweichung war nicht von der Höhe der Werte abhängig.

Zusammenfassend wurde festgestellt, dass die Messung der Blutzuckerkonzentration im venösen Blut geringere Messwerte lieferte als die Messung im arteriellen Blut. Die Streuung der Messwerte war nur gering.

4.3 Blutzuckerkonzentrationen in Abhängigkeit der Meßmethode

Zum Vergleich der Blutzuckerkonzentration in Abhängigkeit von der Meßmethode wurden die Blutzuckerkonzentrationen aus dem venösen Blut mittels Labormethode, Blutgasanalytik und portablen Blutzuckeranalysegerät bestimmt.

Die vergleichende Statistik und die Darstellung mittels Bland–Altman–Diagrammen ergaben eine hohe Schwankungsbreite und signifikante Unterschiede im Vergleich der verschiedenen Analyseverfahren:

Die Bestimmung der Blutzuckerkonzentration mittels des portablen Blutzuckeranalysegerätes ergab sowohl im Vergleich mit der Labormethode (Tabelle 3, Abbildung 13) als auch im Vergleich mit der Blutgasanalytik (Tabelle 3, Abbildung 14) deutlich höhere Messwerte:

Im Vergleich des portablen Blutzuckeranalysegerätes mit der Labormethode war der Blutzuckerwert im Mittel 7,1 mg/dL höher ($p < 0,001$), für den Vergleich mit der Blutgasanalytik 8,4 mg/dL höher ($p < 0.001$).

Mittels der zugehörigen Bland–Altman–Diagramme (Abbildungen 11 und 12) ließ sich darüber hinaus jeweils eine erhebliche Schwankungsbreite der Übereinstimmung der Analyseverfahren aufzeigen. Eine eindeutige Abhängigkeit der Schwankungsbreite von der Höhe der Messwerte zeigte sich weder für den Vergleich der Messung mittels portablen Blutzuckeranalysegerät und Labormethode noch für den Vergleich der Messung mittels portablen Blutzuckeranalysegerät und der Blutgasanalytik.

	Stix vs. Labor	Stix vs. BGA	Labor vs. BGA
Messungen (n)	228	228	228
MW (Bias) (mg/dL)	7,1	8,4	1,4
Standardfehler (mg/dL)	-1,22	-1,01	-0,93
SD (mg/dL)	13,0	12,1	7,8
MW + 1,96 SD	32,6	32,1	16,7
MW – 1,96 SD	-18,4	-15,3	-14,0
P	<0,001	<0,001	0,01

Tabelle 3: Abweichungen der Blutzuckermessergebnisse in Abhängigkeit der Messtechnik: Vergleichende Statistik (MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; Stix: portables Blutzuckeranalysegerät; BGA: Blutgasanalytik; Labor: Labormethode; vs.: versus)

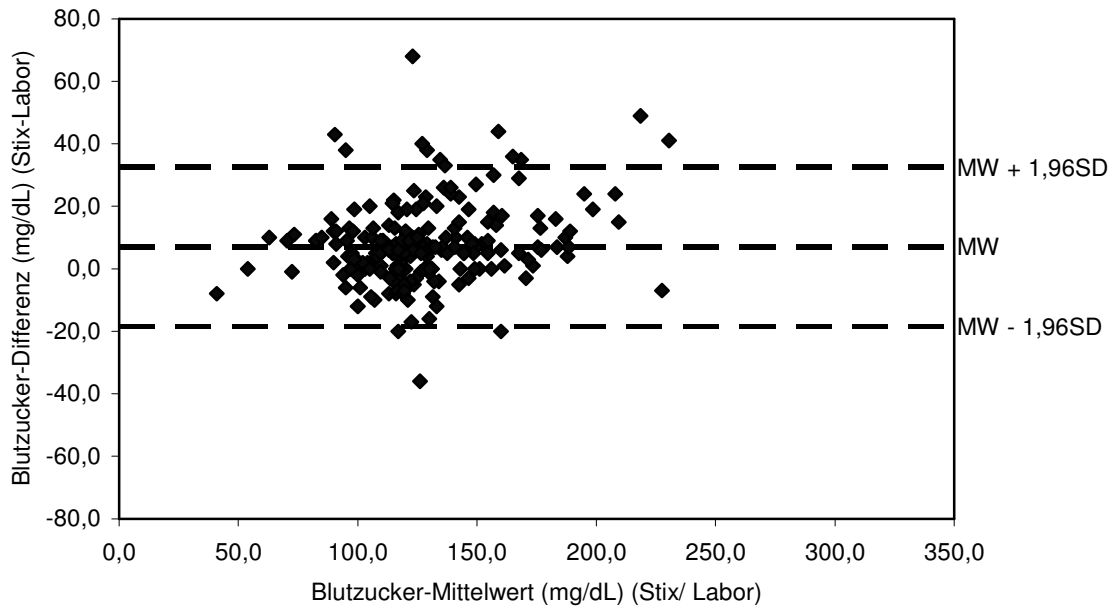


Abbildung 11: Bland–Altman–Diagramm: Im venösen Blut wurde der Blutzucker mit dem portablen Blutzuckeranalysegerät (Stix) im Vergleich zur Labormethode (Labor) höher bestimmt (BIAS 7,1 mg/dL, $p < 0,001$).

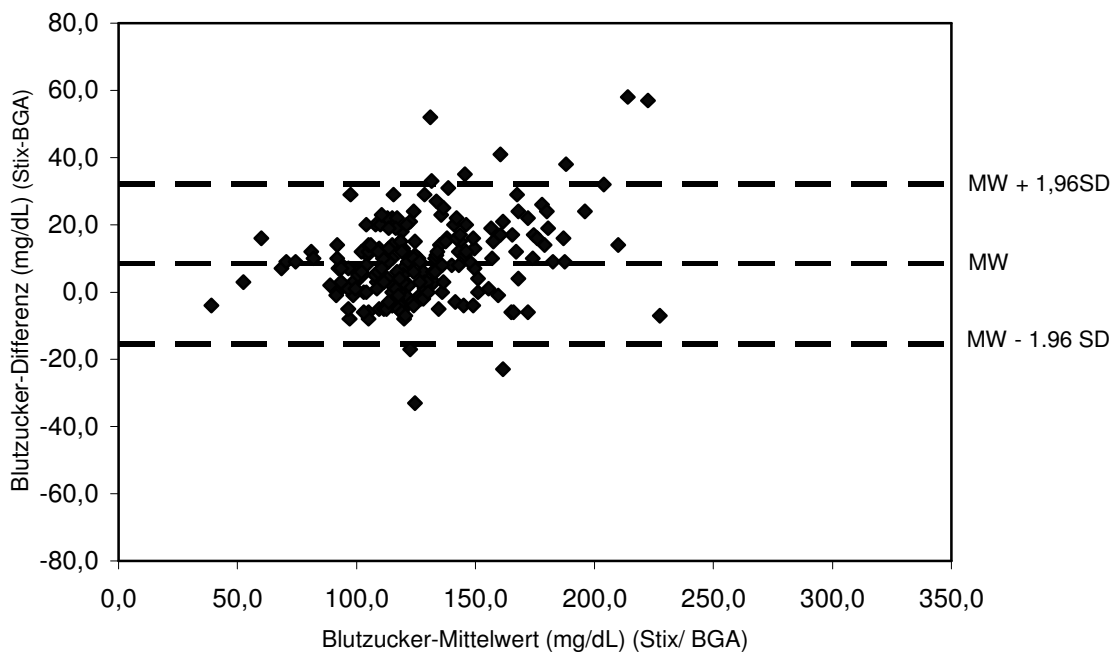


Abbildung 12: Bland–Altman–Diagramm: Im venösen Blut wurde der Blutzucker mit dem portablen Blutzuckeranalysegerät (Stix) im Vergleich zur Bestimmung mit dem Blutgasanalysegerät (BGA) höher bestimmt (BIAS 8,4 mg/dL, $p < 0,001$).

Bei der Bestimmung der Blutzuckerkonzentration mittels der Labormethode im Vergleich mit der Blutgasanalytik ergab die Labormethode höhere Messwerte als das Blutgasanalysegerät (Tabelle 3, Abbildung 13):

Im Mittel wurde die Blutzuckerkonzentration um 1,4 mg/dL höher bestimmt ($p = 0,01$).

Mit Hilfe des zugehörigen Bland–Altman–Diagramms (Abbildung 13) konnte eine mäßige Schwankungsbreite der Übereinstimmung zwischen den beiden Meßmethoden dargestellt werden. Die Schwankungsbreite war nicht von der Höhe der Messwerte abhängig.

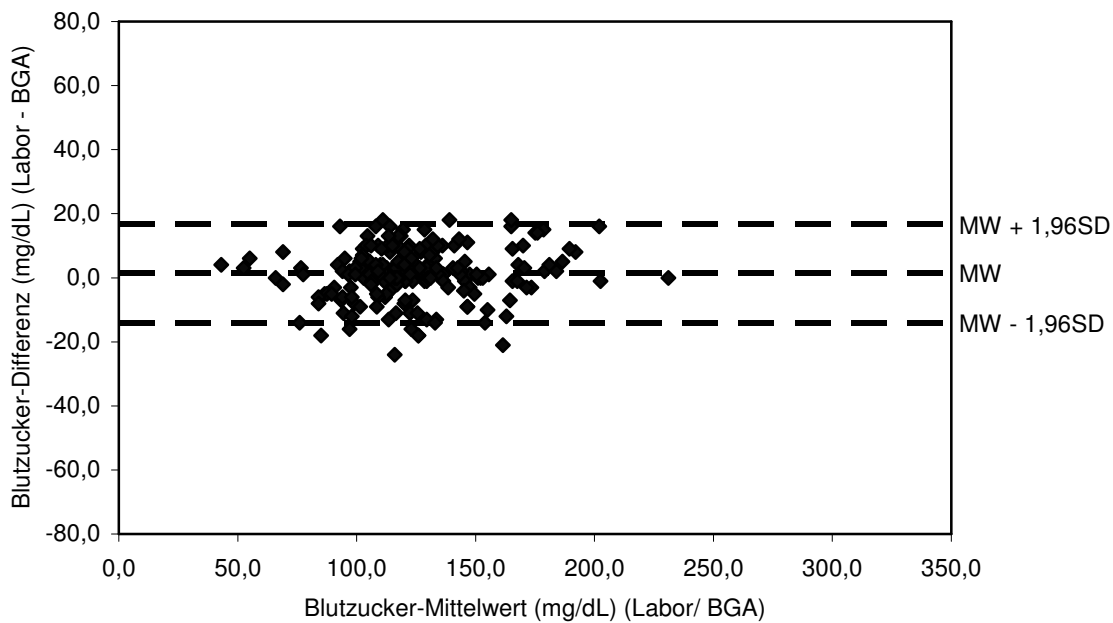


Abbildung 13: Bland–Altman–Diagramm: Im venösen Blut wurde der Blutzucker mit der Labormethode (Labor) im Vergleich zur Bestimmung mit dem Blutgasanalysegerät (BGA) höher bestimmt (BIAS 1,4 mg/dl, $p=0,01$).

4.4 Anzahl der Blutzuckerwerte unterhalb des Referenzwertes in Abhängigkeit von der Meßmethode

Im Mittel lagen 3,5 % der Blutzuckerbestimmungen unterhalb des unteren Referenzwertes von 80 mg/dl.

Aufgeteilt auf die einzelnen Messmethoden befanden sich 2,6 % der mittels des portablen Blutzuckeranalysegerätes bestimmten Blutzuckerwerte, 4,3 % der im Labor bestimmten Blutzuckerwerte und 3,5 % der mittels eines Blutgasanalysegerätes bestimmten Blutzuckerwerte unterhalb des Referenzwertes.

In Abbildung 14 wurde die Anzahl der Blutzuckerwerte unterhalb des Referenzwertes aufgeteilt nach Analysemethode und nach absolutem Messwert (in 10 mg/dl – Intervallen) grafisch dargestellt: Es ergaben sich keine Auffälligkeiten in der Verteilung der Blutzuckerwerte unterhalb des unteren Referenzwertes.

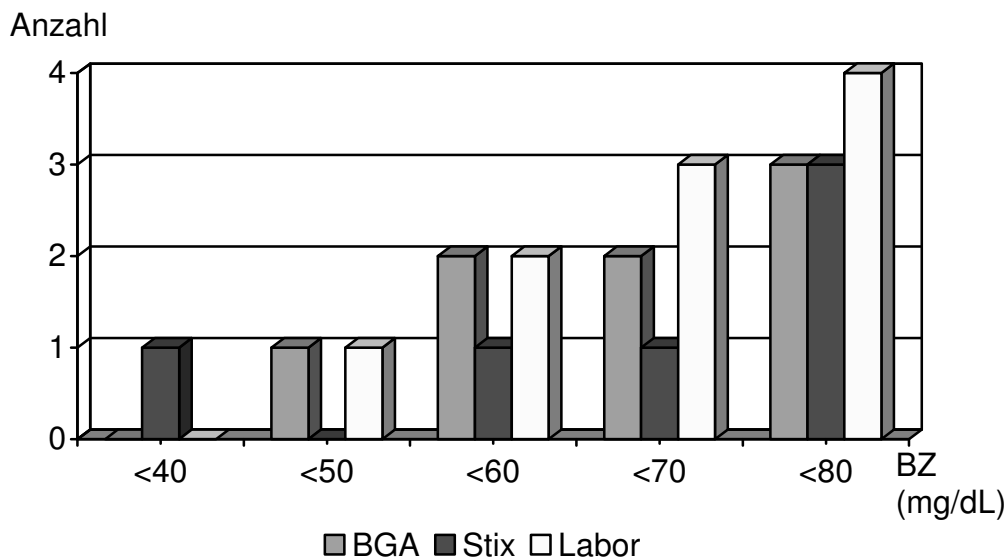


Abbildung 14: Anzahl der Blutzuckermesswerte unterhalb des unteren Referenzwertes in Abhängigkeit von der Meßmethode (alle Blutzuckermesswerte in mg/dl; BZ: Blutzuckermesswert; BGA: Blutgasanalytik; Stix: portables Blutzuckeranalysegerät; Labor: Labormethode)

5. Diskussion

5.1 Blutzuckerkontrolle bei kritisch Kranken

Ausgehend von der wegweisenden Arbeit von van den Berghe et al. (2001) konnten verschiedene Untersuchungen zur IIT ebenfalls einen günstigen Effekt dieser Intervention in verschiedenen Patientenkollektiven nachweisen (Furnary et al., 2003; Furnary et al., 2004; Krinsley et al., 2004; Reed et al., 2007; Zapata et al., 2007, Chase et al., 2008; Vlasselaers et al., 2009). Vielfach handelte es sich bei diesen Arbeiten nicht um randomisierte Untersuchungen, sondern um Interventionsstudien (Furnary et al., 2003; Furnary et al., 2004; Krinsley et al., 2004; Reed et al., 2007; Zapata et al., 2007; Chase et al., 2008).

Allerdings konnte in verschiedenen anderen großen Untersuchungen eine Mortalitätsreduktion unter der IIT nicht nachgewiesen werden (Devos et al., 2007; Brunkhorst et al., 2008b; de la Rosa et al., 2008).

Vielmehr kam es bei diesen Untersuchungen unter der IIT zu einer hohen Rate an Hypoglykämien. Besonders deutlich wurde dieser Zusammenhang durch den Abbruch des entsprechenden Studienarmes der VISEP-Studie im Jahr 2005 aufgrund einer Hypoglykämierate von 17,1% unter intensivierter Insulintherapie im Vergleich zur Kontrollgruppe mit 4,1% (Brunkhorst et al., 2008b).

Dieser hohen Inzidenz an Hypoglykämien unter der IIT kommt besondere Bedeutung zu: Selbst das Auftreten einer einzigen Hypoglykämieepisode ist ein unabhängiger Prädiktor für ein erhöhtes Mortalitätsrisiko (Krinsley und Grover, 2007). Darüber hinaus stellt die Variabilität der Blutzuckerkonzentration einen ebenfalls unabhängigen Prädiktor der Intensivstations- und Krankenhausmortalität chirurgischer Intensivpatienten dar (Egi et al., 2006).

Die Korrelation einer hohen Variabilität des Blutzuckerwertes mit einer hohen Mortalität war in weiteren Untersuchungen nachweisbar (Hoshino et al., 2008; Waeschle et al., 2008; Bagshaw et al., 2009). Gleiches gilt für eine erhöhte Mortalität bei Patienten, die unter IIT eine Hypoglykämie entwickeln (Arabi et al., 2008; Kaukonen et al., 2007; Brunkhorst et al., 2008b; Bagshaw et al., 2009).

Noch unübersichtlicher wurde die Situation angesichts widersprüchlicher Ergebnisse zweier Metaanalysen (Pittas et al., 2004; Wiener et al., 2008):

Pittas et al. (2004) schlossen in ihre Metaanalyse zum Effekt der IIT Untersuchungen nach folgenden Kriterien ein: Untersuchungen mit erwachsenen Intensivpatienten; Behandlung der Patienten mit Insulin (unabhängig von der Form der Applikation); Angabe der Mortalität in Abhängigkeit von der Insulintherapie. Eine Berücksichtigung nicht randomisierter Arbeiten erfolgte nicht; letztlich wurden 35 Untersuchungen berücksichtigt.

Die Insulintherapie bei kritisch kranken Patienten war bei Analyse der Daten unter Einsatz eines Random-Effects-Modells (Paneldatenanalyse) mit einer 15prozentigen Reduktion der Mortalität im Vergleich mit der Kontrollgruppe assoziiert (Relatives Risiko (RR) 0,85, 95%-Konfidenzintervall 0,75 – 0,97).

Eine Subgruppenanalyse der diesem Ergebnis zugrunde liegenden sehr unterschiedlichen Untersuchungen ergab, dass nur im Falle einer Insulinapplikation mit dem Ziel einer Blutzuckerkontrolle (im Gegensatz zur Glucose-Insulin-Kalium-Infusion) eine signifikante Mortalitätsreduktion erzielbar war. Hierbei betrug die Reduktion der Mortalität 29% im Vergleich zu der Kontrollgruppe (RR 0,71, 95%- Konfidenzintervall 0,54 – 0,93)

Darüber hinaus war der Effekt der Insulintherapie bei kritisch kranken Patienten dann besonders ausgeprägt, wenn Patienten mit einem insulinpflichtigen Diabetes mellitus mit in die Untersuchung eingeschlossen wurden (RR 0,73, 95%-Konfidenzintervall 0,58 – 0,90) und zunehmend abgeschwächt, wenn nur nicht-insulinabhängige Patienten mit Diabetes mellitus oder ausschließlich nicht an einem vorbestehenden Diabetes mellitus erkrankte Patienten Gegenstand der Untersuchung waren.

Bei der Unterteilung nach klinischen Situationen zeigte sich unter Insulintherapie eine signifikant verbesserte Kurzzeitmortalität chirurgischer Intensivpatienten (Studie von van den Berghe et al., 2001) sowie ein Trend zur Mortalitätsenkung unter Insulintherapie bei Patienten mit Myokardinfarkt (RR 0,84, 95%-Konfidenzintervall 0,69 – 1,01). Dieser Effekt wurde für Studien, die Patienten mit Myokardinfarkt und ohne Rekanalisierungstherapie einschlossen, signifikant (RR 0,84, 95%-Konfidenzintervall 0,71 – 1,00). Beim perioperativen Einsatz im Rahmen kardiochirurgischer Eingriffe war kein Überlebensvorteil unter Insulintherapie nachweisbar.

Bezüglich der Entwicklung von Hypoglykämien machten nur 10 der 35 eingeschlossenen Studien eine Angabe: Im Rahmen der Applikation von Insulin beim kritisch kranken Patienten war die Entwicklung einer Hypoglykämie mehr als dreimal wahrscheinlicher als unter der konventionellen Therapie (RR 3,4, 95%-Konfidenzintervall 1,9 – 6,3). Hypoglykämien traten vor allem in Untersuchungen unter Einsatz eines Protokolls zur Erreichung normoglykämischer Werte auf.

Pittas et al. (2004) folgerten, dass die Therapie des kritisch kranken Patienten mit Insulin einen günstigen Effekt auf die Kurzzeitmortalität chirurgischer Intensivpatienten hat sowie bei kritisch kranken Patienten mit vorbestehendem Diabetes mellitus und bei Patienten mit Myokardinfarkten, die keiner Rekanalisierungstherapie unterzogen worden sind. Dieser Effekt werde vor allem durch eine Insulintherapie erreicht, die die Normoglykämie zum Ziel hat.

Wiener et al. (2008) schlossen in ihre Metaanalyse zum Effekt der IIT Untersuchungen nach folgenden Kriterien ein: Untersuchungen mit erwachsenen Intensivpatienten; Einsatz der IIT mit einem Blutzuckerziel < 150 mg/dL in der Interventionsgruppe; Behandlung der Kontrollgruppe mit konventioneller Therapie; primärer oder sekundärer Endpunkt: Krankenhaus- oder 30-Tage-Mortalität, Septikämie, neu aufgetretene Dialysepflichtigkeit; Hypoglykämie. Eine Berücksichtigung nicht randomisierter Arbeiten erfolgte nicht; letztlich wurden 29 Untersuchungen berücksichtigt. Im Rahmen der Metaanalyse erfolgte eine Unterteilung in Untersuchungen mit einem strengen Blutzuckerzielbereich (80 – 110 mg/dL) und in Untersuchungen mit einem weniger strengen Blutzuckerzielbereich (< 150 mg/dL).

Hinsichtlich des Effekts auf die Mortalität machten 27 Arbeiten eine Aussage: Weder zwischen den Interventions- und Kontrollgruppen noch in der Subgruppenanalyse konnten Wiener et al. signifikante Unterschiede feststellen. Allerdings zeigte sich bei genauerer Betrachtung ein deutlicher Trend zu einer besseren Überlebensrate unter der

intensivierten Insulintherapie, der insbesondere bei auf operativen Intensivstationen durchgeführten Arbeiten nachweisbar war.

Bezüglich von Septikämien machten 9 Untersuchungen eine Aussage. Unter der IIT zeigte sich eine signifikante Reduktion der Septikämien (RR 0,76, 95%-Konfidenzintervall 0,59 – 0,97), die in einer Subgruppenanalyse allerdings vornehmlich auf operative Intensivpatienten beschränkt war. Weiterhin zeigte sich in der Subgruppenanalyse unter dem weniger strengen Therapieregime ein deutlicher Trend zur besseren Reduktion der Septikämierate als unter Therapie mit dem niedrigeren Blutzuckerzielbereich (RR 0,64, 95%-Konfidenzintervall 0,41 – 1,00).

Acht Untersuchungen trafen eine Aussage zur neu auftretenden Dialysepflichtigkeit: Diesbezüglich konnten kein signifikanter Effekt unter IIT festgestellt werden. Allerdings zeigte sich ein Trend zur Reduktion der Häufigkeit einer neu aufgetretenen Dialysepflichtigkeit unter intensivierter Insulintherapie auf der Intensivstation, der vor allem bei operativen Intensivpatienten zu beobachten war (für operative Intensivpatienten RR 0,69, 95%-Konfidenzintervall 0,38 – 1,26). Das Fixed-Effect-Modell (Paneldatenanalyse) ergab für diese Patientengruppe eine signifikante Reduktion der neu aufgetretenen Dialysepflichtigkeit (RR 0,64; 95%-Konfidenzintervall 0,45 – 0,92).

Eindeutig signifikante Ergebnisse betrafen die Häufung von Hypoglykämien unter IIT (15 Untersuchungen): Dies betraf vor allem diejenigen Patienten, die mit dem niedrigeren Blutzuckerzielbereich behandelt wurden und operative Intensivpatienten. Die Hypoglykämierate war unter IIT circa 5fach höher als unter konventioneller Therapie (Steigerung der Hypoglykämierate von 2,5% auf 13,7%; RR 5,13, 4,09 – 6,43).

Wiener et al. (2008) folgerten daher, dass eine IIT im Vergleich mit der konventionellen Therapie keine wesentlichen Vorteile bietet und vielmehr mit einem deutlich erhöhten Hypoglykämierisiko einhergeht. Da zum einen die positiven Effekte der IIT keine Auswirkungen auf die Mortalität hatten und zum anderen in mehreren in die Metaanalyse eingeschlossenen Untersuchungen Hypoglykämien mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert waren (Arabi et al., 2008; van den Berghe et al., 2006a; Brunkhorst et al., 2008b), seien vor einer weiteren Empfehlung der IIT die Ergebnisse großer randomisierter Untersuchungen zu dieser Frage abzuwarten.

Die im März 2009 veröffentlichten Ergebnisse der NICE-SUGAR-Studie (Finfer et al.), einer randomisierten kontrollierten Multicenterstudie mit 6104 eingeschlossenen Patienten interdisziplinärer Intensivstationen (Anteil der nichtoperativen Patienten 63%, nur 12% nach elektiven operativen Eingriffen), bieten Anlass zu einer kritischen Reevaluierung der bestehenden Handlungsempfehlungen zur intensivierten Insulintherapie auf der Intensivstation:

Diese Untersuchung verglich zwei unterschiedliche Blutzuckerzielbereiche (81 – 108 mg/dL und 144 – 180 mg/dL) im Rahmen der intensivierten Insulintherapie auf der Intensivstation. Für beide Gruppen wurde die Insulintherapie mittels eines webbasierten Algorithmus gesteuert, der sowohl die Laufrate des Insulinperfusors als auch das Intervall bis zur nächsten Blutzuckerkontrolle vorgab. Die Blutzuckerbestimmung erfolgte mittels portabler Blutzuckeranalysegeräte, mit Blutgasanalysegeräten oder mit der Labormethode aus arteriellem Blut; ein Einschluss der Patienten in die Untersuchung erfolgte für maximal 90 Tage.

Primärer Endpunkt der Untersuchung war die 90-Tage-Mortalität. Sekundäre Endpunkte stellten die 90-Tage-Überlebenszeit, die spezifische Sterberate (nach Todesursache), die Beatmungsdauer, die Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie sowie die Dauer der Behandlung auf der Intensivstation und im Krankenhaus dar. Darüber hinaus wurden auch tertiäre Endpunkte wie die 28-Tage-Mortalität und die Inzidenz an neu aufgetretenem Organversagen und positiver Blutkulturen sowie der Transfusionsbedarf untersucht.

Weiterhin wurden schwere Hypoglykämien (< 40 mg/dL) als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis gewertet. Alle hypoglykämischen Blutzuckerwerte bedurften der Verifikation durch die Labormethode.

Als Ausdruck einer guten Umsetzung der Studienvorgaben war das zeitgewichtete Blutzuckerniveau in der Gruppe mit dem niedrigeren Blutzuckerzielbereich signifikant niedriger als in der Gruppe mit dem höheren Blutzuckerzielbereich (115 ± 18 mg/dL versus 144 ± 23 mg/dL, $p < 0,001$).

Die 90-Tage Mortalität war in der Gruppe mit dem niedrigeren Blutzuckerzielbereich signifikant höher als in der Gruppe mit dem höheren Blutzuckerzielbereich (27,5% versus 24,9%; Absolutdifferenz 2,6%, 95%-Konfidenzintervall 0,4 – 4,8)!

In der Gruppe mit dem niedrigeren Blutzuckerzielbereich war das Odds Ratio für Versterben 1,14 ($p = 0,02$) und darüber hinaus die mediane Überlebenszeit kürzer als in der Gruppe mit dem höheren Blutzuckerzielbereich (Hazard Ratio 1,11, $p = 0,03$).

Allerdings ergab sich im 90-tägigen Studienzeitraum kein signifikanter Unterschied bezüglich der Dauer der Behandlung auf der Intensivstation und im Krankenhaus. Auch bezüglich der Entwicklung eines isolierten oder eines Multiorganversagens, der Zahl der Beatmungstage, des Anteils von Patienten mit der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie, des Anteils an positiven Blutkulturen und des Transfusionsbedarfs bestand kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen.

Die Subgruppenanalyse ergab ausschließlich für Patienten nach Trauma sowie für Patienten, die mit Kortikosteroiden behandelt wurden, einen möglichen Trend hin zu einem Überlebensvorteil bei Behandlung mit der intensivierten Insulintherapie mit dem niedrigeren Blutzuckerzielbereich.

Demgegenüber bestätigte sich der Überlebensvorteil bei Behandlung mit dem höheren Blutzuckerzielbereich für postoperative Intensivpatienten, für Patienten mit einem vorbestehenden Diabetes mellitus, für Patienten mit einer schweren Sepsis sowie für Patienten, die einen APACHE II-Score größer 25 aufwiesen.

Eine schwere Hypoglykämie (< 40 mg/dL) trat bei 6,8% der Patienten, die mit dem niedrigeren Blutzuckerzielbereich behandelt wurden, auf. Dies war nur bei 0,5% der Patienten der Fall, die mit dem höheren Blutzuckerzielbereich behandelt wurden (Odds Ratio 14,7, $p < 0,001$). Direkte Langzeitschäden infolge einer Hypoglykämie wurden nicht beobachtet.

Finfer et al. (2009) sahen die Stärken der NICE-SUGAR-Studie im hohen Grad an interner und externer Validität. Erreicht wurde diese Validität durch eine effiziente Randomisierung, die Wahl der 90-Tage-Mortalität sowie weiterer klinisch relevanter Ergebnisparameter. Es konnte eine nahezu vollständige Nachverfolgung der in die Untersuchung eingeschlossenen Patienten erreicht werden. Darüber hinaus trugen die Festlegung einer statistischen Analysestrategie vor Beginn der Studie sowie ein standardisiertes Blutzuckermanagement unter Einsatz eines webbasierten, computerisierten Algorithmus zum hohen Grad der Validität bei.

Die Schwächen der Untersuchung sahen sie im subjektiven Einschlusskriterium (erwartete intensivmedizinische Behandlungsnotwendigkeit > 2 Tage) und der fehlenden Möglichkeit hinsichtlich Verblindung während der Untersuchung. Eine weitere Schwäche der Untersuchung stellt die Tatsache dar, dass sich in der Gruppe mit dem niedrigeren Blutzuckerzielbereich zahlreiche Werte geringfügig oberhalb des eigentlichen Blutzuckerziels befanden. Durch Zufall waren in der Gruppe mit dem niedrigeren Blutzuckerzielbereich mehr Patienten mit Kortikosteroidtherapie eingeschlossen worden. Die wesentlichen Unterschiede der NICE-SUGAR-Studie zu bisher publizierten Untersuchungen liegen im Einsatz eines standardisierten, computerisierten Algorithmus, nach dem die Insulintherapie gesteuert wurde, dem überwiegenden Anteil an enteraler Ernährung, der größeren statistischen Power sowie der längeren Nachverfolgungsperiode im Vergleich zu den vorhergehenden Arbeiten zur intensivierten Insulintherapie auf der Intensivstation.

Ursächlich für die erhöhte Mortalität in der Gruppe mit dem niedrigeren Blutzuckerzielbereich waren vorwiegend kardiovaskulär bedingte Todesfälle. Finfer et al. (2009) folgerten auf einen möglicherweise nachteiligen Effekt der durch die Insulintherapie erniedrigten Blutglucosekonzentration auf das Herz-Kreislauf-System. Wahrscheinlich sei das Ziel der Normoglykämie im Rahmen der Blutzuckerkontrolle auf der Intensivstation schädlich. Damit sei eine intensivierete Insulintherapie mit dem Blutzuckerzielbereich von 81 bis 108 mg/dL nicht mehr zu empfehlen. Ausnahmen bildeten spezielle Patientengruppen (in dieser Untersuchung: Traumapatienten, Patienten unter Therapie mit Kortikosteroiden).

Eine mögliche Erklärung für die widersprüchlichen Befunde der von van den Berghe et al. (2001) und von Finfer et al. (2009) publizierten Untersuchungen könnte im unterschiedlichen Design dieser Arbeiten begründet liegen (Tabelle 4, nach Inzucchi und Siegel, 2009).

Insbesondere das von van den Berghe et al. (2001) verwendete Ernährungsregime könnte vor dem Hintergrund der sich mit einer Hyperalimentation verschlechternden Überlebenswahrscheinlichkeit kritisch kranker Patienten (Krishnan et al., 2003) eine Erklärung für die festgestellten Unterschiede darstellen.

Allerdings bleibt bei den Ergebnissen von Finfer et al. (2009) unklar, warum sich trotz des festgestellten Mortalitätsunterschiedes zwischen der Gruppe mit dem niedrigeren und dem höheren Blutzuckerzielbereich keine Unterschiede hinsichtlich der Verweildauer der Patienten auf der Intensivstation oder im Krankenhaus und ebenso keine Unterschiede hinsichtlich der Rate des Organversagens ergaben (Inzucchi und Siegel, 2009).

Bereits vor der Veröffentlichung der Ergebnisse der NICE-SUGAR-Studie war die Hypothese aufgestellt worden, dass im Rahmen der IIT primär nicht die Absenkung der Blutglucosekonzentration an sich, sondern vielmehr die Reduktion der Blutzuckervariabilität den eigentlichen Wirkmechanismus darstellen könnte (Egi et al., 2009).

Zur Verifikation dieser These wären die zu diesem Zeitpunkt noch ausstehenden Ergebnisse der Untersuchung möglicherweise gut geeignet: Für den Fall, dass die Absenkung der Blutzuckerniveaus der zentrale Wirkmechanismus sein sollte, wäre eine niedrigere Mortalität der mit dem niedrigeren Blutzuckerzielbereich behandelten

	van den Berghe et al., 2001	Finfer et al., 2009
Patienten	70% nach Kardio- und Thoraxchirurgie	Interdisziplinär: 63% nichtoperativ, 12% nach elektiven operativen Eingriffen
Ort	Monozentrisch	Multizentrisch
Ernährung	Parenterale Hyperalimentation	Vorwiegend enterale Ernährung, keine Hyperalimentation
Therapie der Kontrollgruppe	39% der Patienten erhielten Insulin, Blutzuckerzielbereich 180 – 200 mg/dL wenn der Blutzuckerwert über 215 mg/dL angestiegen war	69% der Patienten erhielten Insulin; Blutzuckerzielbereich 144 – 180 mg/dL

Tabelle 4: Vergleich verschiedener Elemente des Designs der Untersuchungen von van den Berghe et al. (2001) und Finfer et al. (2009) (nach Inzucchi und Siegel., 2009)

Patienten zu erwarten gewesen. Für den Fall, dass die Reduktion der Blutzuckervariabilität der alleine entscheidende Punkt sein sollte, sei kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen zu erwarten gewesen. Im jetzt eingetretenen Fall eines Mortalitätsvorteils für die Patienten, die mit dem höheren Blutzuckerzielbereich behandelt wurden, bei ähnlicher Blutzuckervariabilität in beiden Gruppen, schlossen Egi et al. (2009), dass der positive Effekt der verminderten Blutzuckervariabilität unter IIT durch einen schädigenden Effekt der mit dem niedrigeren Blutzuckerbereich einhergehenden Hypoglykämien vermindert werde.

Angesichts dieser Erkenntnisse bedürfen die bisherigen Therapieempfehlungen zur IIT einer Reevaluation:

Die Durchführung einer IIT selbst erscheint weiterhin als sinnvoll. Entscheidend ist die Festlegung eines adäquaten Blutzuckerzielbereiches (Inzucchi und Siegel, 2009).

Die Empfehlung, mit Hilfe der IIT generell eine strenge Blutzuckerkontrolle mit angestrebten Werten zwischen 80 und 110 mg/dL durchzuführen (van den Berghe et al., 2001), kann nicht mehr aufrechterhalten werden.

Abweichend zum von Finfer et al. (2009) verwendeten Blutzuckerzielbereich von 144 bis 180 mg/dL spricht vieles für einen Blutzuckerzielbereich von 108 bis 144 mg/dL. Zunächst belegen zahlreiche Untersuchungen einen Zusammenhang zwischen erhöhten Blutzuckerwerten und Morbidität beziehungsweise Mortalität (Abschnitt 1.1). Darüber hinaus konnten Krinsley (2004; Blutzucker < 140 mg/dL) und in einer Metaanalyse Meijering et al. (2006; Blutzucker 108 bis 140 mg/dL) positive Effekte einer IIT mit dem genannten Zielbereich belegen. Einen ähnlichen Blutzuckerzielbereich nennt auch die Surviving Sepsis Campaign, die eine Blutzuckereinstellung auf Werte kleiner 150 mg/dL empfiehlt (Dellinger et al., 2008).

Besondere Bedeutung erlangt vor diesem Hintergrund das Ziel der Verminderung der Blutzuckervariabilität und vor allem die Vermeidung von Hypoglykämien und deren Folgen.

Für die Patientengruppe mit schwerem Schädel – Hirn – Trauma ist der Blutzuckerzielbereich zwischen 108 und 144 mg/dL nach cerebralen Mikrodialyseuntersuchungen auch hinsichtlich des posttraumatischen cerebralen Metabolismus als günstig zu betrachten (Zahed und Gupta, 2009).

Möglicherweise profitieren Patienten nach Myokardinfarkten (Malmberg et al., 1999, van den Berghe et al., 2001; Pittas et al., 2004) und postkardiochirurgische Patienten (van den Berghe et al., 2001) von einer strengeren Blutzuckereinstellung auf Werte zwischen 80 und 110 mg/dL.

Damit bekommt der Einfluss von variablen Blutzuckerwerten in Abhängigkeit von Abnahmetechnik und Messmethode besondere Aktualität:

Nach den im Rahmen dieser Untersuchung erhobenen Daten ist bei ungünstiger Kombination von Untersuchungsmodalitäten eine Abweichung des Blutzuckerwertes von 8,8 mg/dL möglich (Messung im venösen Blut mit der Labormethode im Vergleich zur Messung von arteriellem Blut mit dem portablen Blutzuckeranalysegerät). Diese Differenz kann insbesondere bei hypoglykämischen Werten, aber auch bei Werten im unteren Blutzuckerzielbereich erhebliche therapeutische Konsequenzen beinhalten.

In Ergänzung dieser Problematik sind die Frage nach effizienten und sicheren Protokollen zur IIT, die Entwicklung der kontinuierlichen Blutzuckerüberwachung und die Perspektive des Einsatzes von closed-loop-Systemen zur intensivierten Insulintherapie weitere Perspektiven in der Behandlung der Stresshyperglykämie.

5.2 Variable Blutzuckerwerte in Abhängigkeit von Abnahmetechnik und Meßmethode

Die Blutzuckerbestimmung erfolgt in der intensivmedizinischen Praxis oft auf unterschiedliche Weise: Es erfolgen Bestimmungen aus dem venösen, kapillären und arteriellen Blut (Meijering et al., 2006; Dungan et al., 2007), die Messung kann sowohl im Vollblut als auch im Plasma, Serum oder Hämolysat erfolgen. Hierbei kommen die Labormethode, die Bestimmung mit Hilfe des Blutgasanalysegerätes und dem portablen Blutzuckeranalysegerät zum Einsatz (Meijering et al., 2006; Dungan et al., 2007).

Von grundlegender Bedeutung ist die Unterscheidung zwischen Messungen im Vollblut und Messungen im Serum bzw. Plasma und Hämolysat (Brunkhorst und Wahl, 2006): Glucose löst sich ausschließlich in der wässrigen Phase des menschlichen Blutes und nicht im Gesamtvolumen, welches weitere gelöste Stoffe wie z.B. Proteine und Lipoproteine und korpuskuläre Bestandteile enthält. Nicht nur der Proteingehalt, sondern insbesondere auch der Wassergehalt unterscheidet sich zwischen Serum (Plasma / Hämolysat) und Vollblut: Der Wassergehalt der zellulären Blutbestandteile, vor allem der hämoglobinhaltigen Erythrozyten, ist im Vergleich zu einem gleichen Plasmavolumen deutlich niedriger. Auch wenn die Glucosekonzentration in der wässrigen Phase des Plasmas und der wässrigen Phase der zellulären Blutbestandteile gleich ist, unterscheidet sich die Glucosekonzentration zwischen gleichen Plasma- und Erythrozytenvolumina. Der Wasseranteil von Vollblut liegt zwischen dem Wasseranteil der zellulären Blutbestandteile und dem Wasseranteil von Plasma (Serum / Hämolysat)(Abbildung 15): Die Blutzuckermessung in Vollblut liefert niedrigere Werte als die Blutzuckermessung im Plasma respektive Serum und Hämolysat.

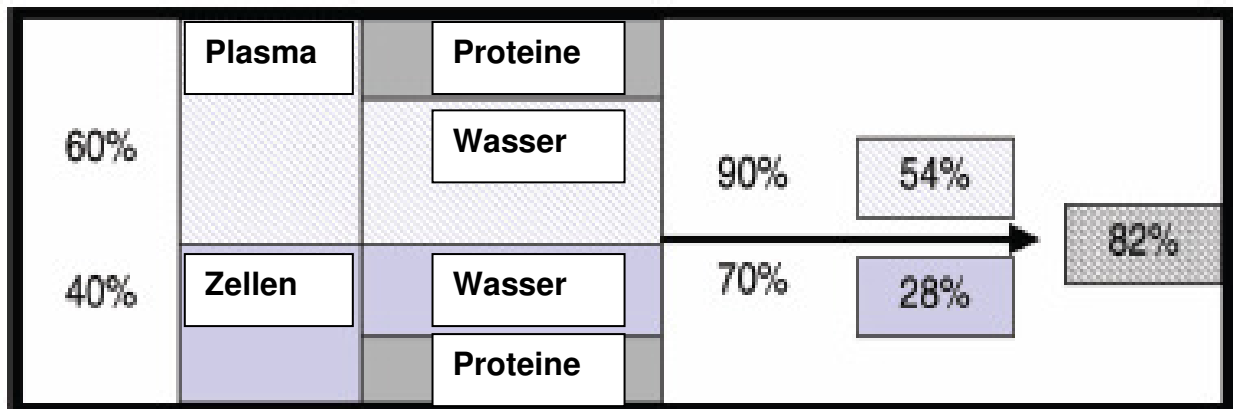


Abbildung 15: Einfluss des verwendeten Untersuchungsmaterials (Plasma / Vollblut) auf die Blutzuckerkonzentration: Dem Beispiel liegt ein Hämatokrit von 40% zugrunde. Die zellulären Blutbestandteile bestehen zu etwa 70% aus Wasser und tragen damit zu 28% des gesamten Wasseranteils einer Vollblutprobe bei. Das Plasma besteht zu etwa 90% aus Wasser und trägt damit zu 54% der Vollblutprobe bei. Der gesamte Wassergehalt einer Vollblutprobe beträgt damit 82%. Im angenommenen Beispiel eines Hämatokrits von 40% beträgt das Verhältnis des Wassergehalts zwischen Plasma und Vollblut $0,9 / 0,82 = 1,10$. Da Glucose im Wasser gelöst vorliegt, werden Blutzuckerkonzentrationen im Plasma im Vergleich zum Vollblut 10% höher bestimmt (nach Brunkhorst und Wahl, 2006).

Thomas (2008) gibt als Näherungswert an, dass die Blutzuckerkonzentration im venösen Plasma 10 – 18% höher gemessen wird als im venösen Vollblut. Die International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC; Burnett et al., 2001) empfiehlt, Blutzuckerkonzentrationen immer plasmareferenziert anzugeben und gibt für die Umrechnung von im Vollblut erhobenen Messwerten einen festen Faktor von 1,11 an. Eine Arbeit von Haeckel et al. (2002) ermittelte für die Umrechnung von in venösem Plasma erhobenen Blutzuckerkonzentrationen in Werte im venösen Blut einen Faktor von 1,148. Kempe et al. (1997) und Kuwa et al. (2001) ermittelten bei Messungen der Glucosekonzentration im venösen Vollblut und venösen Plasma Differenzen von 11% bis 13%. Tustiston et al. (1966) ermittelten für die Umrechnung von im Vollblut erhobenen Messwerten in die Glucosekonzentration im Plasma folgende Formel: $x = 1,1705 y - 0,1083$ (x = Glucosekonzentration im Plasma, y = Glucosekonzentration im Vollblut). Sie hielten allerdings im klinischen Gebrauch den Faktor 0,9 für meist ausreichend.

Ebenfalls über die unterschiedlichen Wasseranteile erklärt sich die Abhängigkeit der Blutzuckermessung im Vollblut vom Hämatokrit (Louie et al., 2000; Tang et al., 2000b): Wiener (1995) ermittelte folgende korrespondierenden Werte für eine Glucosekonzentration im Wasser von 180 mg/dL: 163 mg/dL im Plasma, 155 mg/dL für hämolysiertes Vollblut mit einem Hämatokrit von 0,3, 150 mg/dL für einen hämolysiertes Vollblut mit einem Hämatokrit von 0,45 und 144 mg/dL für hämolysiertes Vollblut mit einem Hämatokrit von 0,6.

Besonders bei chirurgischen Patienten besteht aufgrund der perioperativ möglichen Schwankungen des Hämatokrits eine Gefährdung für fehlerhafte Bestimmungen der Blutzuckerkonzentration aus Vollblutproben (Maser et al., 1994; Smith et al., 1994; Cross und Brown, 1996).

Als technischen Lösungsansatz für dieses Problem beschrieben Rao et al. (2005) ein point-of-care-Blutzuckeranalysegerät, welches gleichzeitig zur Messung der Blutzuckerkonzentration den Hämatokrit der analysierten Blutprobe bestimmt und eine automatisierte Korrektur des Blutzuckerwertes vornimmt. Die damit erhobenen Blutzuckerwerte korrelieren eng mit der Referenzmethode.

Eine Alternative bietet das HemoCue-System, welches die Bestimmung der Blutzuckerkonzentration in hämolysiertem Vollblut vornimmt. Nach einer Untersuchung von Wiener (1993) lässt sich für dieses System keine Abhängigkeit des Messwertes vom Hämatokrit nachweisen.

In der vorliegenden Untersuchung wurde die Messung der Blutzuckerkonzentration mittels der Labormethode aus dem Plasma vorgenommen. Die Messung der Blutzuckerkonzentration mittels der Blutgasanalytik erfolgte aus dem Vollblut, es erfolgte keine Plasmareferenzierung. Die Angabe der Blutzuckerkonzentrationen bei der Messung mit dem portablen Blutzuckeranalysegerät war vollblutreferenziert. Die niedrigeren Werte bei der Bestimmung der Blutzuckerkonzentration mit der Blutgasanalytik im Vergleich zur klinisch-chemischen Bestimmung im Labor lassen sich vermutlich auf die Verwendung von Vollblutproben beziehungsweise Plasmaproben zurückführen. Allerdings ist die ermittelte Differenz niedriger als der von Thomas (2008) angegebene Näherungswert und auch niedriger als die von Burnett et al. (2001) und Haeckel et al. (2002) empfohlenen Umrechnungsfaktoren. Der systematische Fehler durch die nicht erfolgte Berücksichtigung des Hämatokrits bleibt unklar.

Auch die Abnahmemethode hat entscheidenden Einfluss auf die erhobenen Blutzuckerwerte:

Venöses Blut weist im Vergleich zu arteriell gewonnenen Proben durch den Glucoseverbrauch in der Peripherie einen niedrigeren Blutzuckergehalt auf (Duffy et al., 1973; Marks 1996). Die arteriovenöse Differenz der Blutzuckerkonzentration ist allerdings intra- und interindividuell sehr unterschiedlich: Im Nüchternzustand kann die Blutzuckerkonzentration im arteriellen und venösen Blut identisch sein (Thomas, 2008), postprandial können Unterschiede von 20 % bis 70 % auftreten (Duffy et al., 1973; Bürgi, 1974). Bei Blutentnahmen aus tiefen Venen, wie zum Beispiel im intensivmedizinischen Alltag über einen zentralen Venenkatheter, ist die arteriovenöse Differenz ausgeprägter als bei der Blutentnahme aus einer peripheren Vene (Fitzgerald und Keen, 1964; Duffy et al., 1973; Marks, 1996). Möglicherweise wird die arteriovenöse Differenz der Blutzuckerkonzentration auch durch Venenstauung beeinflusst (Duffy et al., 1973). Auch der Konstitutionstyp und Vorerkrankungen haben Einfluss auf die arteriovenöse Differenz der Blutzuckerkonzentration: Sie ist bei schlanken Nicht-Diabetikern am größten und am geringsten bei Diabetikern (Fitzgerald und Keen, 1964; Marks 1996). Ladenson et al. (1974) geben für den intensivmedizinischen Alltag einen Näherungswert der arteriovenösen Blutzuckerdifferenz von 5 – 10 % an.

In dieser Untersuchung konnte das Vorliegen einer arteriovenösen Differenz der Blutzuckerkonzentration bestätigt werden. Die Differenz war niedriger als erwartet, obwohl die venösen Blutentnahmen über einen zentralen Venenkatheter erfolgten. Darüber hinaus konnte keine Abhängigkeit der arteriovenösen Differenz von der Höhe des Blutzuckerwertes nachgewiesen werden, wie es für den postprandialen Status zu erwarten gewesen wäre. Möglicherweise sind diese Befunde zum einen auf die

überwiegend kontinuierliche enterale Sondenernährung oder parenterale Ernährung des untersuchten Patientenkollektives und zum anderen auf die bei allen untersuchten Patienten durchgeführte intensivierete Insulintherapie zurückzuführen. Karon et al. (2007) ermittelten in einer Untersuchung an kardiochirurgischen Intensivpatienten unter intensivierter Insulintherapie eine vergleichbare arteriovenöse Differenz der Blutzuckerkonzentration.

Die Blutzuckerkonzentration von kapillärem Blut aus der Fingerbeere liegt zwischen der Blutzuckerkonzentration von arteriellem und venösem Blut. Auch bei kapillärem Blut besteht postprandial eine „arteriovenöse“ Differenz der Blutzuckerkonzentration (Farrer et al., 1995; Thomas, 2008). Für die Bestimmung der Blutzuckerkonzentration aus kapillärem Blut sind zahlreiche Fehlerquellen bekannt: Zur Erhebung valider Werte muss der Entnahmeort warm und gut durchblutet sein (Atkin et al., 1991; Sylvain et al., 1995; Thomas, 2008): Dies ist im intensivmedizinischen Alltag zum Beispiel bei Patienten im Schock (Atkin et al., 1991), bei Patienten unter Vasopressortherapie (Kanji et al., 2005; Critchell et al., 2007) oder bei hypothermen Patienten regelhaft nicht der Fall. Ebenso können im Rahmen perioperativer Volumenverschiebungen bei kapillärer Blutentnahme ungenaue Messergebnisse resultieren (Kanji et al., 2005). Weitere Fehlerquellen können ausgeprägte periphere Ödeme (Kanji et al., 2005; Critchell et al., 2007) und Verunreinigungen der Punktionsstelle durch Zuckerrückstände, Fruchtsaftreste oder Reste von Desinfektionsmitteln sein.

Für die kapilläre Abnahmetechnik und Messung mit einem portablen Blutzuckeranalysegerät beschreiben zwei neuere Arbeiten im Vergleich zur Messung mit der Labormethode aus venösem (Critchell et al., 2007) oder arteriellem Blut (Kanji et al., 2005) eine Abweichung des Blutzuckerwertes nach oben. Frühere Arbeiten ergaben dagegen eine Unterschätzung des Blutzuckerwertes durch die kapilläre Abnahmetechnik (Atkin et al., 1991; Maser et al., 1994; Sylvain et al., 1995). Auch diese Arbeiten verglichen kapillär gewonnene und mit dem portablen Blutzuckermessgerät bestimmte Blutzuckerwerte mit arteriellen und venös gewonnenen und mit der Labormethode bestimmten Blutglucosekonzentrationen. Karon et al. (2007) hingegen ermittelten mit demselben Ansatz im unteren Messbereich niedrigere Blutzuckerwerte im Vergleich zur Labormethode, im oberen Messbereich dagegen höhere Werte.

Zur Umrechnung von Blutzuckerwerten im Zusammenhang mit kapillären Blutentnahmen ermittelten Haecckel et al. (2002) die in Tabelle 5 dargestellten Faktoren.

Mathematische Operation	Anamnese	Faktor
Umrechnung einer im venösen Plasma bestimmten Blutzuckerkonzentration in den korrespondierenden Wert im kapillären Blut	Kein Diabetes mellitus	0,997
	Diabetes mellitus	1,089
	Nicht bekannt	1,048
Umrechnung einer im kapillären Blut bestimmten Blutzuckerkonzentration in den korrespondierenden Wert im venösen Plasma	Kein Diabetes mellitus	1,173
	Diabetes mellitus	1,055
	Nicht bekannt	1,155

Tabelle 5: Umrechnungsfaktoren für Blutzuckerwerte, die mittels kapillärer Blutentnahme gewonnen wurden in korrespondierende Blutzuckerwerte im venösen Plasma (Haecckel et al., 2002).

Verschiedene Arbeiten im intensivmedizinischen Kontext wiesen eine im Vergleich zur arteriellen und venösen Blutentnahme geringere Genauigkeit kapillär erhobener

Blutzuckerwerte nach (Atkin et al., 1991; Sylvain et al., 1995; Kost et al., 2000b; Kuwa et al., 2001; Stahl et al., 2003). Insbesondere im hypoglykämischen Bereich sind Blutzuckerwerte bei kapillärer Entnahme ungenauer als bei arterieller Probengewinnung (Farrer et al., 1995). Die Übereinstimmung zur Blutzuckerbestimmung im Labor aus arteriellem Blut war im hypoglykämischen Bereich nur 26,3%.

In der vorliegenden Untersuchung wurde auf einen Vergleich der arteriellen und venösen mit der kapillären Blutentnahme verzichtet: Zum einen kommt auf der untersuchten Intensivstation die kapilläre Blutentnahme im Rahmen der Intensivtherapie lediglich in absoluten Ausnahmefällen zum Einsatz; üblicherweise erfolgt die Blutentnahme, wie auch in dieser Untersuchung, aus liegenden arteriellen oder venösen Gefäßzugängen. Zum anderen hätte sich das zur Bestimmung des Blutzuckerwertes im Labor benötigte Blutvolumen mittels kapillärer Entnahme nicht problemlos gewinnen lassen und es wären abnahmebedingte Artefakte zu erwarten gewesen.

Die Ergebnisse der Arbeiten von Critchell et al. (2007) und Kanji et al. (2005) unterstreichen die Bedeutung des Analyseverfahrens: Critchell et al. (2007) verglichen kapilläre Blutzuckerwerte, die mit dem portablen Blutzuckeranalysegerät erhoben und venöse Blutzuckerwerte, die mit der Labormethode gewonnen wurden. Kanji et al. (2005) hingegen verglichen arterielle Blutzuckerwerte, die mit dem portablen Blutzuckeranalysegerät, mittels der Blutgasanalytik und mit der Labormethode erhoben wurden. Hierbei waren die mit dem portablen Blutzuckeranalysegerät bestimmten Blutzuckerkonzentrationen im Vergleich zur mit der Labormethode erhobenen Werten durchweg höher. Dieser Effekt war unabhängig davon, ob die mit der Labormethode bestimmten Blutzuckerwerte aus arteriellem oder venösem Blut gewonnen wurden. Dies deckt sich mit den im Rahmen der vorliegenden Untersuchung erhobenen Daten: Im Vergleich zur Labormethode waren mittels des portablen Blutzuckeranalysegeräts bestimmte Blutzuckerwerte deutlich höher.

In der Untersuchung von Critchell et al. (2007) wird der Effekt des Entnahmeortes auf die Blutzuckerwerte vermutlich durch den Einfluss des Analyseverfahrens überwogen. Dadurch bleibt der Effekt des Entnahmeortes auf die Blutzuckerwerte verborgen. Unterstützt wird diese These durch die Beobachtung, dass in der vorgelegten Untersuchung die Abweichungen zwischen arteriellen und venösen Blutzuckerwerten zwar signifikant waren, vom numerischen Wert her aber kleiner blieben, als die durch die unterschiedlichen Messverfahren verursachten Abweichungen.

Zu abweichenden Ergebnissen kamen Karon et al. (2007) unter Einsatz desselben portablen Blutzuckeranalysegerätes wie in den vorgenannten Untersuchungen (eigene Daten; Critchell et al., 2007; Kanji et al., 2005): Die Autoren stellten je nach Messbereich falsch niedrige bzw. falsch hohe Blutzuckerwerte bei kapillärer Probenentnahme fest.

Alle genannten Umrechnungsfaktoren, zum Beispiel bezüglich der Vollblut- und Plasmareferenzierung oder bezüglich Blutzuckerwerten bei verschiedenen Abnahmetechniken sind äußerst kritisch zu hinterfragen: Das Ergebnis hängt bei Verwendung der Umrechnungsfaktoren auch von der Höhe des ermittelten Blutzuckerwertes ab und kann damit insbesondere im Bereich von extremen Werten deutliche Abweichungen verursachen (Holtkamp et al., 1975; Haeckel et al., 2002; Colagiuri et al., 2003).

Auch Mess- und Detektionsmethode haben Einfluss auf die erhobenen Blutzuckerwerte, zum Teil bestehen auch gerätespezifische Störgrößen:

Für die Bestimmung der Blutzuckerkonzentration sind die Hexokinase-, Glucoseoxidase- und die Glucosedehydrogenasemethode in klinischem Gebrauch. Als Detektionsmethode werden die Reflektionsphotometrie und die Potentiometrie (Glucoseelektrode) eingesetzt. Beide Detektionsmethoden können im Falle der portablen Blutzuckeranalysegeräte auch in Form eines Biosensors realisiert werden.

Als Referenzmethode gilt die Hexokinase-Methode (Marks, 1996; Dörner, 1999; Thomas, 2008).

Spezifische Fehlermöglichkeiten für die Hexokinase-Methode sind die Anwesenheit von Trichloressigsäure (Hemmung der Indikatorreaktion), Verwendung von Perchlorsäure (keine Entfernung von Arsenaten, Phosphaten und Harnsäure; verstärkte Pufferkapazität erforderlich) sowie der Messung im Hämolyolat ohne Zusatz von Maleinimid zur Hemmung erythrozytärer Enzyme. Für die Hexokinase-Methode sind keine Medikamente als Störfaktoren bekannt. (Thomas, 2008).

Für die Glucoseoxidase-Methode (Tabelle 6) und für die Glucosedehydrogenase-Methode (Tabelle 7) sind zahlreiche spezifische Fehlermöglichkeiten bekannt. Eine besondere Rolle spielen hierbei Interferenzen durch Medikamente und spezielle physiologische Situationen.

Spezifische Fehlerquellen können auch auf der Verwendung verschiedener Detektionsmethoden beruhen:

So haben die meisten mit der Glucoseoxidase-Methode interferierenden Substanzen ihren Angriffspunkt nicht auf Ebene der eigentlichen enzymatischen Reaktion, sondern auf Ebene der Peroxidase-vermittelten Indikatorreaktion und führen über den Verbrauch des Indikators zu falsch niedrigen Werten. Hier sind Biosensoren, die mit photometrischen Verfahren arbeiten, störanfälliger als neuere, amperometrisch arbeitende Biosensoren. Diese neueren Sensoren sollen den Einfluss reduzierender Substanzen (wie Paracetamol oder Ascorbinsäure) durch den Einsatz einer dritten Elektrode kompensieren und die Hintergrundspannung reduzieren (Tang et al., 2000a). Biosensoren, die auf Basis der Glucosedehydrogenase-Methode arbeiten, sind weniger störanfällig. Allerdings können auch hier in Einzelfällen durch direkte Oxidation an der Elektrode falsch hohe Werte entstehen (Tang et al., 2000a). Das im Rahmen dieser Untersuchung eingesetzte portable Blutzuckeranalysegerät arbeitet mittels der Glucosedehydrogenase-Methode sowie unter Einsatz der Amperometrie.

Insbesondere Biosensoren messen bei Hypothermie falsche, meist falsch niedrige Blutzuckerwerte (Haupt et al., 2005; Oberg und Ostenson, 2005; Thomas, 2008), ein Effekt von Fieber auf die Bestimmung von Blutzuckerwerten mittels Biosensoren ist unbekannt (Dungan et al., 2007).

Insgesamt ist die Messung von Blutzuckerwerten mittels Biosensoren (Teststreifen) weniger genau und präzise als die Messung mit nasschemischen Methoden wie zum Beispiel am Blutgasanalysegerät (Atkin et al., 1991; Maser et al., 1994; Ray et al., 2001) oder im Zentrallabor (Ray et al., 2001; Kanji et al., 2005; Corstjens et al., 2006; Dungan et al., 2007).

Einflussfaktor	Auswirkung auf das Ergebnis der Blutzuckerbestimmung	Quelle
Hämolyse (Anwesenheit von erythrozytärem Gluthation)	↓	Thomas, 2008
Metamizol	↓, bis zu 50%	Szasz et al., 1974; Siest et al., 1978; Sylvester et al., 1994; Tang et al., 2000a
Ascorbinsäure (> 0,4 g/L)	↓, bis zu 50%	Szasz et al., 1974; Siest et al., 1978; Sylvester et al., 1994; Tang et al., 2000a
α – Methylidopa (> 0,2 g/L)	↓, bis zu 50%	Szasz et al., 1974; Siest et al., 1978; Sylvester et al., 1994; Tang et al., 2000a
Paracetamol (bereits in therapeutischer Dosierung)	↓	Kaufmann-Raab et al., 1976; Sylvester et al., 1994; Cartier et al., 1998
Paracetamol (bereits in therapeutischer Dosierung)	↓, nicht alle Geräte	Tang et al., 2000a
Mannitol	↑	Tang et al., 2000a; Kost et al., 2000a
Kapilläre Entnahme, Vorliegen von Schock	↑	Sylvain et al., 1995
Hyperoxie (pO ₂ > 100 mmHg)	↓	Kurahashi et al., 1997; Kost et al., 2000b; Louie et al., 2000; Tang et al., 2000c
Hypoxie (pO ₂ < 40 mmHg)	↑	Kilpatrick et al., 1994; Kost et al., 2000b; Louie et al., 2000
Effekt von Hyperoxie und Hypoxie im arteriellen und venösen Blut	arteriell > venös	Chun et al., 1994
Messungen an hoch gelegenen Orten (verminderter Sauerstoffpartialdruck)	↑	Oberg und Ostenson, 2005
Extreme Azidose und Alkalose (6,95 > pH > 7,85)	↑, nur bei älteren Geräten	Kilpatrick et al., 1994; Kost et al., 2000d; Tang et al., 2000d

Tabelle 6: Spezifische Fehlerquellen bei Einsatz der Glucoseoxidasemethode zur Blutzuckerbestimmung (↓: führt zu falsch niedrigen Blutzuckerwerten; ↑: führt zu falsch hohen Blutzuckerwerten; ↑↓: Abweichung in beide Richtungen möglich)

Einflussfaktor	Auswirkung auf das Ergebnis der Blutzuckerbestimmung	Quelle
Xylosebelastungstest (normale Xylosekonzentration < 2,5 mg/dL)	↑	Thomas, 2008
Paracetamol, bereits in therapeutischer Dosierung	↑	Tang et al., 2000a
Ascorbinsäure („hohe Dosierung“)	Portable Blutzuckeranalysegeräte: ↑	Sylvester et al., 1994; Tang et al., 2000a
Dopamin („hohe Dosierung“)	↑	Keeling und Schmidt, 1987; Tang et al., 2000a
Icodextrin (Peritonealdialyse)	Großteil der portablen Blutzuckeranalysegeräte: ↑	Janssen et al., 1998; Wens et al., 1998; Oyibo et al., 2002
i.v. –Gabe von Immunglobulinpräparaten	↑	FDA, 2005
Bilirubin	↓	Tokmakjian et al., 1990; Randall et al., 1990; Ashworth et al., 1992; Berth und Delanghe 2004; Dimeski und Carter, 2005; Wenk et al., 2005
Triglyceride	↓	Tokmakjian et al., 1990; Randall et al., 1990; Ashworth et al., 1992; Berth und Delanghe 2004; Dimeski und Carter, 2005; Wenk et al., 2005
Paraproteinämie	↓	Tokmakjian et al., 1990; Randall et al., 1990; Ashworth et al., 1992; Berth und Delanghe 2004; Dimeski und Carter, 2005; Wenk et al., 2005
Salizylate	↕, ältere Geräte	Sylvester et al., 1994; Tang et al., 2000a
Nitroprussid	↕, ältere Geräte	Randell und St. Louis, 1996; Tang et al., 2000a
Kapilläre Blutentnahme im Schock	↓	Atkin et al., 1991

Tabelle 7: Spezifische Fehlerquellen bei Einsatz der Glucosedehydrogenasemethode zur Blutzuckerbestimmung (↓: führt zu falsch niedrige Blutzuckerwerten; ↑: führt zu falsch hohen Blutzuckerwerten; ↕: Abweichung in beide Richtungen möglich)

Blutgasanalysegeräte können im Fall von Medikamenteninteraktionen genauere Blutzuckerwerte angeben als Biosensoren (Kost et al., 2000a). Ausdruck findet dieser Zusammenhang in einer deutlich erhöhten Odds Ratio (OR) für abweichende Blutzuckerwerte bei Bestimmung von Blutzuckerwerten mit einem portablen Blutzuckeranalysegerät im Vergleich mit der Referenzmethode und der Bestimmung des Blutzuckerwertes mit der Blutgasanalytik (Blutgasanalytik: OR = 2,4, $p = 0,021$; portables Blutzuckeranalysegerät: OR = 7,5, $p < 0,0001$; Peng et al., 2008).

Auch für die Neonatologie konnten Newman et al. (2002) eine gute Übereinstimmung von mit einem Blutgasanalysegerät erhobenen Blutzuckerwerten im Vergleich zur Labormethode feststellen. Vorteilhaft sind in diesem Patientengut insbesondere die schnelle Verfügbarkeit der erhobenen Werte und das benötigte kleine Probenvolumen.

Die größere Ungenauigkeit bei der Bestimmung des Blutzuckerwertes mit Hilfe von Biosensoren zeigte sich auch in der vorliegenden Untersuchung: Die mit dem portablen Blutzuckeranalysegerät erhobenen Blutzuckerwerte wiesen im Vergleich zur Labormethode und der Blutgasanalytik im Bland-Altman-Diagramm eine größere Streuung auf. Diese war von der Höhe des Blutzuckerwertes unabhängig.

Im Gegensatz zu den für die vorliegende Arbeit erhobenen Daten konnten Karon et al. (2007) beim Vergleich von mit einem portablen Blutzuckeranalysegerät erhobenen Blutzuckerwerten (kapilläres, venöses und arterielles Blut) mit im Zentrallabor bestimmten Blutzuckerwerten (arterielles oder venöses Blut) jeweils eine Zunahme der Messabweichung mit steigenden Blutzuckerwerten feststellen.

Karon et al. (2007) zeigten, dass bei Einsatz unterschiedlicher Methoden zur Bestimmung des Blutzuckerwertes ein relevanter Anteil von abweichenden Insulindosierungen auftritt (Vergleich eines portablen Blutzuckeranalysegerätes [Vollblut] mit der Labormethode [Plasma]).

Besonderer Aufmerksamkeit bedarf auch die fehlende interinstitutionelle Vergleichbarkeit der mit portablen Blutzuckeranalysegeräten erhobenen Blutzuckerwerte (Dungan et al., 2007): Im Blutzuckerbereich von 120 – 170 mg/dL beträgt der Variationskoeffizient 15,1%, im hypoglykämischen Bereich 31,9%. Da die Variationskoeffizienten für die einzelnen Geräte deutlich niedriger liegen, sind diese Unterschiede vermutlich auf unterschiedliche Analysetechniken der eingesetzten Geräte zurückzuführen.

Mehrere aktuelle Untersuchungen belegen die gerätespezifischen Messwertabweichungen bei der Blutzuckerbestimmung mit unterschiedlichen portablen Blutzuckeranalysegeräten (Roman et al., 2007; Pereira et al., 2007; Vlasselaers et al., 2007; Roman et al., 2008; Liu et al., 2008). Größtenteils bestimmen diese Geräte falsch hohe Blutzuckerwerte, einzelne Geräte aber auch falsch niedrige Werte (Roman et al., 2007).

Möglicherweise gilt das auch für mit dem Blutgasanalysegerät erhobene Blutzuckerwerte: Im Gegensatz zu den in dieser Untersuchung erhobenen Daten kommen Corstjens et al. (2006) zu dem Ergebnis, dass das verwendete Blutgasanalysegerät (ABL 715; Radiometer Medical ApS; Brønshøj; Dänemark) im Vergleich zur Labormethode über den kompletten Messbereich 18% höhere Werte angibt.

Das HemoCue B–Blutzuckeranalysegerät ersetzt mit einer besonderen technischen Lösung den sonst üblichen Biosensor durch eine Mikroküvette und kann damit im Vergleich zu den herkömmlichen portablen Blutzuckeranalysegeräten eine größere Präzision und Genauigkeit gewährleisten (Ashworth et al., 1992). Dieses Gerät arbeitet auf der Basis der Glucosedehydrogenasemethode, als Detektionsmethode kommt die Kolormetrie zum Einsatz. Eine Abhängigkeit vom Hämatokrit besteht nicht (Wiener, 1993), allerdings ermittelt das Gerät bei einer Methämoglobinämie > 10% falsch niedrige Blutzuckerwerte (Lynch und O’Kane, 2002).

Neuere Daten (Vlasselaers et al., 2007) weisen allerdings darauf hin, dass das HemoCue–Gerät im Vergleich mit einem Blutgasanalysegerät einen ähnlichen systematischen Fehler und eine ähnliche Streuung aufweist wie ein konventionelles Teststreifengerät neuerer Generation (Accu-Chek).

In der vorgelegten Untersuchung wurden Blutzuckerwerte im Labor unter Einsatz der Glucoseoxidasemethode und der Reflektionsphotometrie, am Blutgasanalysegerät mittels der Glucoseoxidasemethode und der Amperometrie und bei den portablen Blutzuckeranalysegeräten mit Hilfe eines Biosensors unter Verwendung der Glucosedehydrogenasemethode und der Amperometrie bestimmt. Allerdings lassen sich die erhobenen Befunde nicht eindeutig mit den oben beschriebenen Störgrößen erklären; lediglich die größere Ungenauigkeit der Bestimmung des Blutzuckerwertes mit Hilfe von Biosensoren wird in der vorliegenden Untersuchung in Form einer größeren, von der Höhe des Wertes unabhängigen Streuung widerspiegelt.

Verschiedene Substanzen, die die Bestimmung des Blutzuckerwertes beeinflusst haben könnten, kommen regelhaft auf der untersuchten Intensivstation zum Einsatz. Sie wurden allerdings im Rahmen der vorliegenden Untersuchung nicht systematisch erfasst. Ebenso fand keine Dokumentation der pH- und pO₂-Werte sowie der hämodynamischen Parameter zum Untersuchungszeitpunkt statt. In Tabelle 8 sind mögliche, aber nicht genauer untersuchte Einflussfaktoren auf die erhobenen Blutzuckerwerte dargestellt.

Eine Gegenüberstellung der für diese Untersuchung erhobenen Daten mit Daten aktueller Publikationen unter Angabe von Abnahmetechnik, Messmethode und den verwendeten Geräten findet sich in Tabelle 9. Ein Großteil der Publikationen kommt zu ähnlichen Ergebnissen, wie sie mit dieser Untersuchung ermittelt wurden.

Die abweichenden Ergebnisse von Liu et al. (2008) können durch den Einsatz eines ABL-Blutgasanalysegerätes erklärt werden: In Ihrer Arbeit stellen Sie im Gegensatz zu den im Rahmen der vorgelegten Untersuchung erhobenen Daten fest, dass mit der Labormethode im Vergleich zur Blutgasanalytik niedrigere Blutzuckerwerte erhoben werden. Eine Arbeit von Corstjens et al. (2006) beschreibt für mit dem ABL-Blutgasanalysegerät erhobene Blutzuckerwerte im Vergleich zur Labormethode über den ganzen Messbereich 18% höhere Werte. Dieser Befund wird durch die Ergebnisse von Liu et al. (2008) unterstützt. In Übereinstimmung mit den im Rahmen der vorgelegten Untersuchung erhobenen Daten stellen auch Liu et al. (2008) fest, dass mittels des portablen Blutzuckeranalysegerätes im Vergleich sowohl zur Labormethode als auch zur Blutgasanalytik höhere Blutzuckerwerte bestimmt werden.

Methode zur Bestimmung des Blutzuckerwertes	Portables Blutzuckeranalysegerät	Blutgasanalysegerät	Labormethode
Messmethode	GD	GO	GO
Detektionsmethode	Amperometrie/ Biosensor	Amperometrie	Photometrie
Angriffspunkt für mögliche Einflussfaktoren	Auswirkung auf das Ergebnis der Blutzuckerbestimmung		
GO	--	PCM ↓ Metamizol ↓ pO ₂ ↑↓ pH ↑↓	PCM ↓ Metamizol ↓ pO ₂ ↑↓ pH ↑↓
GD	PCM ↑	--	--
Amperometrie	Direkte Oxidation ↑	Direkte Oxidation ↑	--
Photometrie	--	--	Direkte Oxidation ↓
Biosensor	PCM ↑	--	--

Tabelle 8: Mögliche, nicht genauer untersuchte Einflussgrößen auf die in der vorliegenden Untersuchung erhobenen Blutzuckerwerte (GO: Glucoseoxidasemethode; GD: Glucosedehydrogenasemethode; PCM: Paracetamol; ↑: führt zu falsch hohen Blutzuckerwerten; ↓: führt zu falsch niedrigen Blutzuckerwerten)

In einer Untersuchung von Roman et al. (2008) wurden im Vergleich zur Labormethode über die Bestimmung der Blutglucosekonzentration mit Hilfe der Blutgasanalytik auch mit dem portablen Blutzuckeranalysegerät niedrigere Blutzuckerwerte bestimmt. Für diesen von den im Rahmen der vorgelegten Untersuchung erhobenen Daten abweichenden Befund kommen zwei mögliche Erklärungen in Betracht: Zum einen könnte die eingesetzte Labormethode einen systematischen Fehler mit Abweichung nach oben aufweisen. Eine zweite Möglichkeit können Besonderheiten des eingesetzten portablen Blutzuckeranalysegerätes (oder seines Biosensors) darstellen.

Eine wichtige Rolle spielt auch Zeitspanne zwischen Blutentnahme und tatsächlicher Verarbeitung der Probe: Auf Grund der Glykolyse nimmt die Glucosekonzentration im Vollblut bei Raumtemperatur um 5 bis 7 % pro Stunde ab (Thomas 2008). Durch Kühlung der Vollblutproben auf 4° C lässt sich das Ausmaß der Glykolyse deutlich vermindern (in den ersten 2h nur geringe Glykolyse, etwa 20 % nach 24h; Miller et al., 1980). Weiterhin besteht eine Abhängigkeit der Glykolyse von Glucosekonzentration, Umgebungstemperatur und Leukozytenzahl (Sacks et al., 2002). Posthouwer et al. (2009) beschreiben eine Abnahme der Blutzuckerkonzentration nach 10 min um 3,6 mg/dL und nach 60 min um 10,8 mg/dL ($p < 0.01$). Diese Ergebnisse sind in sofern bemerkenswert, da sich weder durch den Zusatz von Natriumfluorid noch von Lithium die Glykolyse verhindern ließ. Ältere Untersuchungen konnten zwar eine effiziente Glykolyseinhibition mit den genannten Substanzen nachweisen; dieser Effekt galt aber explizit nicht für die erste Stunde nach Probenentnahme (Chan et al., 1989; Sacks et al., 2002).

Bei Verwendung von POC-Messverfahren wie dem Blutgasanalysegerät oder dem portablen Blutzuckeranalysemessgerät können die Blutzuckerwerte unmittelbar nach Probengewinnung erhoben werden. Auch in diesem Fall können bereits vermeintlich

Eigene Daten				
Quelle		größter BZ-Wert	mittlerer BZ-Wert	kleinster BZ-Wert
Eigene Daten	Methode Abnahmeort Material Gerät	STIX Venös Vollblut Accu Chek Inform	LABOR Venös Plasma Vitros FS 5.1	BGA Venös Vollblut Rapidpoint 400
Untersuchungen mit ähnlichen / übereinstimmenden Ergebnissen				
Quelle		größter BZ-Wert	mittlerer BZ-Wert	kleinster BZ-Wert
Kanji et al., 2005	Methode Abnahmeort Material Gerät	STIX Arteriell Vollblut Accu Chek Inform	LABOR Arteriell Plasma --	BGA Arteriell Vollblut Rapidlab 860
Karon et al., 2007	Methode Abnahmeort Material Gerät	STIX Venös Vollblut Accu Chek Inform	LABOR Arteriell / Venös Plasma --	--
Pereira et al., 2007	Methode Abnahmeort Material Gerät	STIX Venös Vollblut Precision PCX / Accu Chek	LABOR Arteriell Plasma --	--
Roman et al., 2007	Methode Abnahmeort Material Gerät	STIX Arteriell Vollblut Accu Chek	LABOR Arteriell Plasma --	BGA Arteriell Vollblut Rapidlab
Vlasselaers et al., 2007	Methode Abnahmeort Material Gerät	STIX Arteriell Vollblut HemoCue / Accu Chek	--	BGA Arteriell Vollblut ABL
Untersuchungen mit abweichenden Ergebnissen				
Quelle		größter BZ-Wert	mittlerer BZ-Wert	kleinster BZ-Wert
Liu et al., 2008	Methode Abnahmeort Material Gerät	STIX Arteriell Vollblut Accu Chek	BGA Arteriell Vollblut ABL 700	LABOR Arteriell Plasma --
Roman et al., 2008	Methode Abnahmeort Material Gerät	LABOR Arteriell Plasma --	STIX Arteriell Vollblut Accu Chek Aviva / Nova Stat Strip	BGA Arteriell Vollblut Rapidlab 1265

Tabelle 9: Ergebnisse verschiedener aktueller Untersuchungen zum Einfluss von Abnahmetechnik und Messmethoden auf Blutzuckerwerte im Rahmen der intensivierten Insulintherapie auf der Intensivstation im Vergleich zu den für diese Untersuchung erhobenen Daten (BGA: Blutgasanalysegerät, STIX: portables Blutzuckeranalysegerät; BZ-Wert: Blutzuckerwert)

kurze Verzögerungen zwischen Probenentnahme und Verarbeitung zu klinisch relevanten Abweichungen des erhobenen Blutzuckerwertes führen. Die für das Labor

abgenommene Probe muss zunächst in den meist räumlich von der Intensivstation getrennten Laborbereich überführt werden. Hier ist also je nach Zeitspanne zwischen Entnahme und Messung im Labor mit erheblichen Abweichungen vom tatsächlichen Blutzuckerwert zu rechnen.

In der vorliegenden Untersuchung wurden alle mittels POC–Verfahren erhobenen Blutzuckerwerte unmittelbar nach der Probenentnahme erhoben. Der Versand der Blutproben mittels Rohrpostanlage erfolgte ebenfalls unmittelbar nach Probenentnahme; die Verarbeitung im Labor erfolgt üblicherweise zeitnah, unterlag aber keinem direkten Einfluss. Eine daraus resultierende offensichtliche Fehlerquelle war nicht erkennbar.

Weitere, in der klinischen Praxis relevante Ursachen für fehlerhafte Bestimmungen des Blutzuckerwertes stellen Anwenderfehler dar (Bergenstal et al., 2000; Nobels et al., 2004; Kavsak et al., 2004; Larsen et al., 2006): Beispielsweise kann die fehlerhafte Verwendung verschiedener Chargen von Teststreifen zu abweichenden Blutzuckerwerten führen (Tang et al., 2000c; Kristensen et al., 2005). Aber auch die Abnahme von Blutproben aus Venenzugängen, über die zuvor Glucoselösungen appliziert wurden, ergibt falsch hohe Blutzuckerwerte (Dungan et al., 2007).

Ein wichtiger Aspekt der vorliegenden Untersuchung ist die Verwendung von Bland–Altman–Diagrammen zur Visualisierung der Abweichung beziehungsweise Übereinstimmung der mit unterschiedlichen Verfahren erhobenen Blutzuckerwerte. Darüber hinaus stellt dieses Verfahren die Schwankungsbreite und eine mögliche Abhängigkeit der Übereinstimmung der erhobenen Werte oder der Streuung von der Höhe der Messwerte dar. Damit kann im Gegensatz zu anderen statistischen Methoden auch dann eine enge Korrelation von mit zwei Messverfahren erhobenen Werten nachgewiesen werden, wenn die Übereinstimmung dieser Werte an sich zunächst nur gering erscheint (Bland und Altman, 1986). Dies trifft zum Beispiel dann zu, wenn Messungen einem ausgeprägten systematischen Fehler unterliegen.

Zusammenfassend existieren eine Vielzahl von unterschiedlichen Einflussfaktoren auf die Bestimmung von Blutzuckerwerten. Diese spiegeln sich in variabler Ausprägung in den Untersuchungsergebnissen der vorliegenden Arbeit wider: Kennzeichnend ist eine hohe Schwankungsbreite bezüglich der Übereinstimmung der Blutzuckerwerte in Abhängigkeit der Mess- und Abnahmetechnik. Bedingt durch eine variable Abnahmepraxis, variable Analysezeiten, unterschiedliche Messmethoden, Interferenz verschiedener Medikamente und Interferenz physikalischer Bedingungen zur Blutzuckerbestimmung bestehen Fehlerquellen im Rahmen einer intensivierten Insulintherapie. Kenntnisse über die Limitierungen der Blutzuckermessverfahren, der nur eingeschränkten Vergleichbarkeit der mit verschiedenen Verfahren erhobenen Blutzuckermesswerte und insbesondere über mögliche Interferenzen sind notwendig für die sichere Durchführung der intensivierten Insulintherapie. Damit sollten sie Bestandteil der Ausbildung des auf der Intensivstation eingesetzten Personals sein.

Darüber hinaus erscheint vor dem Hintergrund der vorliegenden Daten eine Beschränkung auf möglichst wenige unterschiedliche Mess- und Abnahmetechniken sinnvoll. Diese Abnahmetechniken sollten im Gegenzug in enger Zusammenarbeit von Intensivmedizinern und Labormedizinern unter dem Gesichtspunkt einer möglichst

geringen und definierten Störanfälligkeit ausgewählt werden und einer wirksamen Qualitätskontrolle unterliegen.

Sofern ein Blutgasanalysegerät als point-of-care-Methode verfügbar ist, sind damit verlässlichere Blutzuckerwerte als bei Verwendung portabler Blutzuckeranalysegeräte beziehungsweise Biosensoren zu erheben (Ray et al., 2001; Corstjens et al., 2006). Anhand der im Rahmen dieser Untersuchung erhobenen Daten zeigte sich für das Blutgasanalysegerät im Vergleich zum portablen Blutzuckeranalysegerät eine kleinere Schwankungsbreite der erhobenen Blutzuckerwerte und engere Korrelation zu mit der Labormethode erhobenen Blutzuckerwerten. Eine sicherere Interpretierbarkeit der ermittelten Blutzuckerwerte kann durch Einsatz der Labormethode in Form routinemäßiger Kontrollmessungen erreicht werden (Nobels et al., 2004).

Nicht zuletzt sind die in Studien genannten Blutzuckerbereiche an die auf der eigenen Intensivstation im Einsatz befindlichen Messverfahren zu adaptieren. Dies trifft um so mehr zu, da zunehmende Evidenz darüber existiert, dass Hypoglykämien für den betroffenen Patienten erhebliche Auswirkungen haben können.

5.3 Standards im Rahmen der intensivierten Insulintherapie bei kritisch Kranken

Für zahlreiche medizinische Maßnahmen sind erhebliche Diskrepanzen zwischen mit einer Diagnose verknüpften indizierten Maßnahmen und deren tatsächlicher Umsetzung bekannt. Darüber hinaus werden erhebliche zeitliche Verzögerungen bei der Umsetzung neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse mit klinischer Praxisrelevanz beschrieben. Als eine mögliche Maßnahme zur Behebung dieses Defizits gelten Schulungsmaßnahmen des eingesetzten medizinischen Personals und die Einführung verbindlicher Standards. Diese Erkenntnis führte auch auf der Intensivstation, auf der die vorliegende Untersuchung erfolgte, zur Implementierung von Standards. Die Probengewinnung für diese Untersuchung erfolgte zu den im Standard für die IIT vorgesehenen Zeitpunkten (siehe Anhang: SOP „Intensivierte Insulintherapie“ in Anlehnung an Kanji et al., 2004). Weitere Standards, die für die vorliegende Untersuchung relevant waren, betrafen die enterale und parenterale Ernährung (siehe Anhang: SOP „Enterale Ernährung“, SOP „Enterale Ernährung & Reflux“ und SOP „Parenterale Ernährung“).

Verschiedene Arbeiten belegen eine nach Implementierung von Standards verbesserte Umsetzung indizierter Maßnahmen bei bestimmten Triggerdiagnosen: So konnte zum Beispiel für die Umsetzung der Therapieempfehlungen der Surviving Sepsis Campaign (SSC; Dellinger et al., 2008) gezeigt werden, dass durch ein Schulungsprogramm die Qualität der Versorgung von Patienten mit Sepsis signifikant zu verbessern war. Dieses Schulungsprogramm bestand aus einer initialen Schulung, einer nachfolgenden Evaluationsphase und einer darauf aufbauenden Wiederholungsschulung. Ausdruck fand die Qualitätsverbesserung im Umsetzungsgrad einzelner Maßnahmen aus dem empfohlenen Maßnahmenpaket zur initialen Stabilisierung sowie zum weiteren Management und darüber hinaus im Anteil der Patienten, bei denen alle Maßnahmen aus beiden Maßnahmenpaketen umgesetzt wurden. (d’Empaire et al., 2008).

Andere Untersuchungen beschreiben ein verbessertes Behandlungsergebnis nach Implementierung von Behandlungsprotokollen auf der Intensivstation. Entscheidend sei

die Elimination der Varianz in der Behandlung durch verschiedene Ärzte (Meade und Ely, 2002; Taylor et al., 2004; Holcomb et al., 2001). Auch für den Bereich der intensivierten Insulintherapie konnte dieser vorteilhafte Effekt von Behandlungsprotokollen im Sinne einer intensivierten Insulintherapie wiederholt belegt werden (van den Berghe et al., 2001, Krinsley et al., 2004, Reed et al., 2007).

Besondere Bedeutung kommt in diesem Zusammenhang der Anwendung der IIT durch die den Patienten betreuende Pflegekraft zu: Zahlreiche Arbeiten belegen die Überlegenheit dieses Vorgehens gegenüber einer Blutzuckerkontrolle nach Anweisung des behandelnden Stationsarztes (Meijering et al., 2006).

Die Vorteile einer protokollbasierten intensivierten Insulintherapie im Sinne eines Standards konnten mit unterschiedlichen Algorithmen nachgewiesen werden. Die Qualität der Blutzuckerkontrolle variiert allerdings ebenso wie der Anteil der Hypoglykämien erheblich. Angesichts der erheblichen Anstrengungen im Zusammenhang mit der Implementierung der IIT erscheint der Zeitanteil, in dem sich die Blutzuckerkonzentration der jeweils untersuchten Patienten im Zielbereich befindet, erstaunlich gering:

Kanji et al. (2004) erzielten mit einem verbindlichen Protokoll zur intensivierten Insulintherapie anstelle einer Therapie mit einem festgelegten Dosierungsschema einen Zeitanteil von 48% im Blutzuckerzielbereich von 80-110 mg/dL. Ein an dieses Protokoll angelehnter Standard zur IIT kam im Rahmen dieser Untersuchung zum Einsatz. De Block et al. (2008) beschreiben in einer ähnlichen Situation einen Zeitanteil von 26% im identischen Zielbereich. Unter Einsatz des SPRINT-Protokolls (papiergestützt; Insulinbolusgaben in Abhängigkeit von der zugeführten Ernährung; Vorgabe des Blutzuckermessintervalls) erzielten Chase et al. (2008) einen Zeitanteil von 54% der Therapiestunden im Zielbereich von 80 mg/dL bis 110 mg/dL. Reed et al. (2007) machen zwar keine Aussage über den Zeitanteil der Blutzuckerwerte im Kontrollbereich, visualisieren aber einen anderen durch die IIT erzielten Effekt: In dem von ihnen untersuchten Patientenkollektiv sank unter der intensivierten Insulintherapie nicht nur der mittlere Blutzuckerwert sondern insbesondere auch die Blutzuckervariabilität deutlich ab. Diesem Effekt kommt angesichts der Ergebnisse von Egi et al. (2009) besondere Bedeutung zu.

Auch mit EDV-gestützten Protokollen zur IIT werden deutlich variierende Ergebnisse erreicht. Eine besonders effiziente Blutzuckerkontrolle unter Verwendung eines EDV-gestützten Systems (GRIP) erzielten Vogelzang et al. (2005): Die Blutzuckerwerte befanden sich 78% der Zeit im Zielbereich von 72 mg/dL bis 135 mg/dL. Demgegenüber lagen ebenfalls unter Verwendung von EDV-unterstützten Systemen bei Shulman et al. (2007) die Blutzuckerwerte nur 23% der Zeit im Zielbereich von 80 – 110 mg/dL (48% der Zeit lagen die Werte im Bereich zwischen 111 und 142 mg/dL). Bei Meynaar et al. (2007) befanden sich 53% der Blutzuckerwerte im Zielbereich von 81 bis 135 mg/dL. Welchen Einfluss unterschiedliche Blutzuckerzielbereiche, Unterschiede in der Erkrankungsschwere, unterschiedliche Grunderkrankungen sowie vor allem die Protokolle selbst auf den Zeitanteil ausüben, in dem sich die Blutzuckerwerte im Zielbereich befinden, bleibt unklar.

Hinsichtlich der Hypoglykämierate unter IIT finden sich sehr unterschiedliche Ergebnisse. Verschiedene Untersuchungen ermittelten hierfür Häufigkeiten zwischen 3,4% und 18,7% (Blutzuckerwert < 40 mg/dL; Meynaar et al. 2007). Eine Metaanalyse ergab für solche Protokolle, die die Insulindosierung unter Berücksichtigung der beiden zuletzt erhobenen Blutzuckerwerte ermitteln, eine Hypoglykämierate von kleiner als 4% bis 5%. Es fanden sich aber auch zahlreiche Arbeiten mit niedrigeren Hypoglykämieraten (Meijering et al., 2006). Einzelne Arbeiten, zum Beispiel Kanji et al. (2004) weisen unter intensivierter Insulintherapie eine niedrigere Hypoglykämierate auf als unter konventioneller Therapie; zahlreichen Arbeiten beobachteten eine unveränderte Hypoglykämierate unter intensivierter Insulintherapie (Krinsley, 2004; Taylor et al., 2006; Chase et al., 2008, Reed et al., 2007; Zapata et al., 2007). In mehreren aktuellen Untersuchungen traten unter intensivierter Insulintherapie im Vergleich zur konventionellen Therapie hohe Hypoglykämieraten auf (Devos et al., 2007; de la Rosa et al., 2008; Treggiari et al. 2008). Ein Extrem bildete der Abbruch des Studienarmes zur intensivierten Insulintherapie der VISEP-Studie aufgrund einer Hypoglykämierate von 17% (Brunkhorst et al., 2008b).

Auch für die Hypoglykämierate unter IIT ist der Einfluss von unterschiedlichen Blutzuckerzielbereichen, Unterschieden in der Erkrankungsschwere und bei den Grunderkrankungen sowie vor allem der Protokolle unklar.

Ausgehend von diesen Befunden befassten sich verschiedene Untersuchungen mit der Frage, ob es Risikofaktoren für eine schlechte Blutzuckerkontrolle (Hyperglykämie) sowie Risikofaktoren für die Entwicklung einer Hypoglykämie unter der IIT gibt. Weiterhin waren die Protokollcompliance und die Ursache für Fehler im Rahmen der IIT Gegenstand zahlreicher Arbeiten.

Als unabhängige Determinanten für die Entwicklung einer Hyperglykämie (mittlere Blutzuckerwerte größer 140 mg/dL) unter IIT (internistische Intensivpatienten) identifizierten de Block et al. (2008) den BMI, den Aufnahmegrund, die mit dem APACHE II- beziehungsweise SOFA-Score ausgedrückte Erkrankungsschwere, den Einsatz von Kortikosteroiden sowie die Kalorienzufuhr. Darüber hinaus waren ein vorbestehender Diabetes mellitus, das Vorliegen eines septischen Schocks, der SOFA-Score sowie der Einsatz von Inotropika und Kortikosteroiden unabhängige Prädiktoren für die benötigte Insulindosis. Dies galt nicht für den BMI, die Kalorienzufuhr oder den Einsatz von Vasopressoren. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Shulman et al. (2007): Sie identifizierten mittels univariater Analyse einen hohen BMI (erklärt 13% der Variabilität), einen hohen APACHE II- Score (erklärt 11% der Variabilität), einen vorbestehenden Diabetes mellitus (10% der Variabilität) sowie das männliche Geschlecht (erklärt 7% der Variabilität) als Prädiktoren für eine schlechte Blutzuckerkontrolle unter intensivierter Insulintherapie.

Chase et al. (2008) gestalteten das SPRINT-Protokoll so, dass eine mit einer Hyperalimentation einhergehende Hyperglykämie ausgeschlossen sein sollte. Demgegenüber berichteten Halbeck et al. (2007) dass bei der Implementierung eines Protokolls zur IIT neben der Angst vor Hypoglykämien vor allem eine hohe Kohlenhydratzufuhr trotz systemischer Entzündungsreaktion oder Sepsis (fehlendes Ernährungsprotkoll) zu hyperglykämischen Blutzuckerwerten führt.

Im Zusammenhang mit der Implementierung eines EDV-gestützten Algorithmus zur IIT beobachteten Shulman et al. (2007), dass 68% der Hyperglykämien im Zusammenhang

mit dem Beginn der nasogastralen Ernährung auftraten. Entscheidend war dabei, dass im Rahmen der IIT eine Basisinfusion von Glucoselösung vorgenommen wurde.

Ebenfalls Shulman et al. (2007) identifizierten zahlreiche häufig in der Intensivmedizin eingesetzte Medikamente, die als unerwünschte Arzneimittelwirkung entweder die Blutzuckerkonzentration erhöhen oder senken oder eine Blutzuckermodulation in beide Richtungen verursachen können. Unter anderem können ACE-Hemmer und Alkohol Hypoglykämien verursachen. Ursächlich für die Entwicklung einer Hyperglykämie können beispielsweise Adrenalin, β_2 -Agonisten, Clonidin, Kortikosteroide, Thiaziddiuretika, Noradrenalin, Octreotid, orale Kontrazeptiva und Phenytoin sein. Neben den genannten unerwünschten Arzneimittelwirkungen waren in dieser Untersuchung Unterbrechungen der enteralen Ernährung und eine unzureichende Frequenz der Blutzuckermessungen ursächlich für Hypoglykämien. Auch Reed et al. (2007) ermittelten typische, zum Teil vermeidbare Konstellationen, die zu einer Hypoglykämie führen können: Hierzu zählen die unverändert fortgesetzte Insulintherapie bei beendeter enteraler oder parenteraler Ernährung sowie plötzliche unbeabsichtigte Ernährungspausen. Weiterhin ursächlich für ein solches Ereignis können fehlerhaft hohe Insulindosierungen durch Fehlbedienung von Insulinperfusoren sein.

Darüber hinaus könnte auch die fehlende Berücksichtigung der zirkadianen Rhythmik des Blutglucosespiegels unter IIT eine mögliche Ursache für Hypoglykämien darstellen (Smith et al., 2007).

Ein besonderes Risiko für die Entwicklung einer Hypoglykämie besteht bei intensivierter Insulintherapie bei einer (fortschreitenden) Leberinsuffizienz (Reed et al., 2007). In einer Untersuchung von Taylor et al. (2006) traten alle Hypoglykämieereignisse unter intensivierter Insulintherapie im Zusammenhang mit einer Niereninsuffizienz (Serumkreatinin > 1,5 mg/dL) auf.

Als möglicherweise protektiven Faktor bezüglich der Entwicklung einer Hypoglykämie unter IIT zeigte sich in einer Metaanalyse (Meijering et al., 2006) die enterale Ernährung. Im Vergleich mit enteraler Ernährung benötigten Patienten, die komplett parenteral ernährt wurden, eine um 26% höhere Insulindosis um normoglykämie Blutzuckerwerte zu erreichen (van den Berghe et al., 2003).

Bei einer repräsentativen Erhebung der Deutschen Sepsisgesellschaft (SEPNET) zur Therapie der Sepsis auf den deutschen Intensivstationen (Brunkhorst et al., 2008a) gaben die Leiter der untersuchten Intensivstationen im Rahmen einer Selbsteinschätzung in 65,9% der Fälle an, in ihrem Verantwortungsbereich werde eine strikte Blutzuckerkontrolle durchgeführt. Bei der Evaluation der Therapie (355 Patienten) waren allerdings nur 6,2% der Blutzuckerwerte im Zielbereich von 80 bis 110 mg/dL, im Bereich unter 150 mg/dL befanden sich nur 33,8% der Werte. Bei den 207 Patienten, die mit intensivierter Insulintherapie behandelt wurden, lagen nur 1,9% der Blutzuckerwerte im Bereich von 80 bis 110 mg/dL und nur 20,8% der Werte im Bereich unter 150 mg/dL. Eine Hypoglykämie lag bei 1% der visitierten Patienten vor. Es besteht also eine erhebliche Diskrepanz zwischen Selbsteinschätzung und tatsächlicher Umsetzung (Compliance) der intensivierten Insulintherapie auf der Intensivstation.

Aber auch unter Studienbedingungen werden Protokolle zur intensivierten Insulintherapie offensichtlich nicht konsequent befolgt: Taylor et al. (2006) gaben für eine Untersuchung auf einer operativen Intensivstation an, von 550 Patiententagen mit

intensivierter Insulintherapie seien nur 53% ohne Protokollabweichung und bei fünf von sechs Hypoglykämieereignissen habe ein Zusammenhang mit einer Protokollverletzung bestanden.

Ähnliches beobachteten Shulman et al. (2007) bei der Einführung eines computerbasierten Protokolls zur intensivierten Insulintherapie: 47% der Blutzuckerbestimmungen lagen nicht im vom Protokoll vorgegebenen Zeitfenster, mehrere Hypoglykämien seien auf die Nichtbefolgung des Protokolls zurückzuführen. Ebenfalls im Zusammenhang mit dem Einsatz eines computerbasierten Protokolls zur IIT bestätigten Juneja et al. (2009) diesen Befund: In ihrer Untersuchung mit 4558 Patienten, die sich auf zwei universitären Intensivstationen in Behandlung befanden traten in 0,1% der Messungen respektive 4,25% der behandelten Patienten schwere Hypoglykämien auf (Blutzuckerwert < 40 mg/dL). Diese waren in 66,9% der Fälle auf verspätete Messungen zurückzuführen. Eine französische Multicenterstudie zu behandlungsassoziierten Zwischenfällen auf Intensivstationen ermittelte 188,5 Insulindosierungsfehler pro 1000 Behandlungstage. Insgesamt wird diesen Ereignissen ein niedriger Schweregrad zugewiesen, allerdings seien sie zu 77,3% vermeidbar (Soufir et al., 2007). In einer Subgruppenanalyse zeigte sich, dass durch die detektierten Insulindosierungsfehler in 3,8% der Fälle Hypoglykämien resultierten und in 12,1% der Fälle Hyperglykämien. Allerdings erhöhte das Vorliegen von mehr als zwei Insulindosierungsfehlern in Kombination mit mindestens einer Blutzuckerentgleisung signifikant das Mortalitätsrisiko (Odds Ratio (OR) = 2,72; $p = 0,0288$). Die Autoren folgerten, dass die intensivierte Insulintherapie aufgrund des hohen Fehlerpotentials ein hervorragender Qualitätsindikator sei (Tabah et al., 2007).

Möglicherweise lässt sich die Protokollcompliance mit computerassistierten Protokollen und Patientendatenmanagementsystemen einfacher darstellen (Chase et al., 2008).

Im Zusammenhang mit Nachschulungen nach Evaluation der Umsetzung von Therapieempfehlungen der Surviving Sepsis Campaign konnten d'Empaire et al. (2008) eine Steigerung der Blutzuckerwerte im Zielbereich kleiner 150 mg/dL von 57,7% auf 78,4% beobachten. Auch Meijering et al. (2006) verwiesen auf die Bedeutung von Training, Ausbildung und wiederholtem Feedback für die Akzeptanz und damit die Compliance in der Umsetzung von Protokollen zur intensivierten Insulintherapie. Reed et al. (2007) unterstrichen vor allem die Bedeutung der Schulung vor dem Hintergrund der Ausschaltung leicht vermeidbarer Fehler.

Möglicherweise wird die beschriebene hohe Rate an Protokollverletzungen auch durch die Komplexität der Protokolle mit verursacht (Taylor et al., 2006). So finden sich im gezeigten Protokoll (Abbildung 16) insgesamt 33 Entscheidungsanweisungen auf einer Seite. Andere papiergestützte Standards zur intensivierten Insulintherapie unterscheiden sich zwar im Detail, bieten aber dennoch eine ähnliche Komplexität.

Hinsichtlich der Gestaltung möglichst effizienter und sicherer Protokolle zur IIT ermittelten Meijering et al. (2006) mittels einer Metaanalyse von 24 Untersuchungen folgende Kriterien:

Protokolle, die auf der Basis von subkutaner Insulinapplikation arbeiten, sind ineffizient. Ein Protokoll welches eine kontinuierliche intravenöse Insulingabe vorsah, wenn der Blutzuckerzielbereich mittels der subkutanen Insulingabe nicht erreicht werden konnte, erreichte nur bei zwei Dritteln der in die Untersuchung eingeschlossenen Patienten den

ICU Insulin orders Physician's Orders

Insulin Infusion Regimen:

- Standard insulin infusion: Regular insulin 100 units/100 ml of NS
- **If TF or TPN discontinued:**
 1. Start D51/2NS at TF or TPN rate
 2. Hold insulin infusion for one hour and obtain BG – resume infusion if necessary based on BG value.
 3. When TF/TPN resumed: d/c dextrose in IVFs and resume previous insulin infusion rate.

Monitoring:

- BG q 1 h with insulin infusion initiation
- BG q 2 h with 2 consecutive values in 80-150 mg/dl range
- BG q 4 h with 4 consecutive values in 80-110 mg/dl range and stable
- **BG q 3 h if patient with any of the following: creatinine level > 1.5, receiving HD or CVVHD, or UOP ≤ 30 ml/h. Infusion should only be titrated q 3 h.**
- Resume BG q 1 h if: BG > 250 mg/dl, BG < 70 mg/dl, BG changes by > 60 mg/dl, or patient off infusion > 24 h (decrease BG checks as outlined above)

Use only for Initial Initiation of Insulin Infusion or if patient has been off infusion > 24 hours

130-170 mg/dl	171-220 mg/dl	221-279 mg/dl	280-329 mg/dl	330-379 mg/dl	380-430 mg/dl	> 430 mg/dl
No IVP Infusion @ 1 unit/h	Give 2units IVP Infusion @ 1unit/h	Give 4units IVP Infusion @ 2units/h	Give 6units IVP Infusion @ 2units/h	Give 8units IVP Infusion @ 2units/h	Give 10units IVP Infusion @ 3units/h	Call MD for orders

Blood Glucose (BG)	If BG decreasing – infusion changes	If BG increasing – infusion changes
< 60 mg/dl	D/C insulin infusion. Give 50 ml D 50% IVP, Check BG in 30 minutes, if BG remains < 60 mg/dl, repeat 50 ml D 50% IVP and call HO. When BG > 110 mg/dl resume insulin infusion at 50% of previous rate (round down to whole number: previously 5 units/h → 2.5 units/h → 2 units/h)	
60 - 80 mg/dl	Stop infusion.	Continue to hold infusion
81-110 mg/dl If BG in this range x 4 on ≤ 1 unit/h obtain order to restart SSI regimen	If BG was 80-120, continue same rate If BG was 121-200, decrease by 2 units/h or d/c if ≤ 2 units/h If BG was > 200, decrease by 3 units/h or d/c if ≤ 3 units/h	Maintain at present rate.
111-150 mg/dl	Continue same rate - If BG ↓'d by > 40mg/dl over 2h- stop infusion check BG in 1 h	Increase by or restart at 1 unit/h.
151-200 mg/dl	Increase by or restart at 1unit/h - If BG ↓'d by 40-60mg/dl over 2h- continue same rate, if > 60 mg/dl – stop infusion check BG in 1 h	Increase by or restart at 2 units/h. Resume BG 2 q h.
201-250 mg/dl	Increase by or restart at 2 units/h	Give 4 units insulin IVP then increase infusion by or restart at 2 units/h. Resume BG 2 q h.
251-300 mg/dl	Increase by or restart 2 units/h	Give 4 units insulin IVP then increase infusion by or restart at 2 units/h. Resume BG q 1 h.
301-349 mg/dl	Increase by or restart at 2 units/h	Give 6 units insulin IVP then increase infusion by or restart at 3 units/h. Resume BG q 1 h.
350-400 mg/dl	Increase by or restart at 3 units/h	Give 6 units insulin IVP then increase infusion by or restart at 3 units/h Resume BG q 1 h.
> 400 mg/dl	Call HO	Call HO

Date: _____ Time: _____ Physician Signature: _____

Printed Name: _____ Pager: _____

Abbildung 16: Beispiel für die Komplexität eines papiergestützten Protokolls zur intensivierten Insulintherapie auf der Intensivstation (Taylor et al., 2006)

Zielbereich. Mit Glucose-Insulin-Kalium-Protokollen lassen sich sehr variable Ergebnisse erzielen. Sie sind auch nicht originär zur Blutzuckerkontrolle konzipiert. Protokolle zur intensivierten (kontinuierlichen) Insulintherapie auf der Intensivstation, die auf der Basis für einen bestimmten Blutzuckerzielbereich festgelegter Insulindosierungen arbeiten (sliding-scale-Protokolle), erreichen nur eine mäßige bis enttäuschende Blutzuckerkontrolle. Beim Einsatz von Algorithmen, die die Insulindosierung in Abhängigkeit der letzten beiden vorliegenden Blutzuckerwerte um einen bestimmten Wert anpassen (dynamic-scale-Protokolle) erzielen eine bessere Blutzuckerkontrolle bei niedrigerer Hypoglykämierate. Daher empfehlen Meijering et al. (2006) den Einsatz eines dynamic-scale-Protokolls mit einer intravenösen, kontinuierlichen Insulininfusion und einer engmaschigen Überwachung des Blutzuckerwertes (ein- bis vierstündliche Messungen). Die Festlegung des Blutzuckerzielbereiches solle in Abhängigkeit des aktuellen Mittelwertes der Blutzuckermessungen und der verwendeten Methode zur Bestimmung der Blutzuckerkonzentration (Geschwindigkeit, Genauigkeit) erfolgen. Vermutlich ist im Zusammenhang mit der intensivierten Insulintherapie eine enterale Ernährung vorteilhaft. Darüber hinaus könnte eine adäquate Steigerung der Ernährungstherapie unter Vermeidung einer Hyperalimentation zu einer erfolgreichen Blutzuckerkontrolle beitragen (Chase et al., 2008).

Eine weitere Entwicklungsstufe eines Standards können EDV – gestützte Algorithmen zur intensivierten Insulintherapie darstellen, die zum Beispiel auch in bestehende Patientendatenmanagementsysteme (PDMS) integriert werden können (Haase et al., 2008).

Für den bereits angesprochenen Bereich der Umsetzung der Therapieempfehlungen der Surviving Sepsis Campaign konnte durch die Einführung eines EDV-gestützten „decision support“-Systems (System zur Bereitstellung von Informationen, die bei der Therapieentscheidung unterstützen) im Vergleich zur Nutzung eines papierbasierten Standards eine signifikante Steigerung des Anteils der Patienten erreichen, bei denen die Behandlungsempfehlungen für die Initialbehandlung und die weitere Therapie komplett umgesetzt wurden. Darüber hinaus konnte eine signifikante Verkürzung der Zeit bis zur Erreichung der genannten Ziele verzeichnet werden (Cummings et al., 2008).

Zunächst bieten EDV-gestützte Algorithmen zur IIT eine Möglichkeit zur Fehlerminimierung: Die Bedienung dieser Systeme ist einfach und geplante Änderungen im Algorithmus sind zeitnah und ohne gesonderte Nachschulung jederzeit möglich (Meynaar et al., 2007). Insbesondere besteht die Möglichkeit, dass solche Systeme nach Ablauf des empfohlenen Intervalls zur Blutzuckermessung an die ausstehende Messung erinnern.

Verschiedene Arbeiten mit jeweils maximal 200 Patienten beschreiben unter Einsatz EDV-gestützter Algorithmen sowohl für operative, internistische als auch interdisziplinäre Intensivstationen eine verbesserte Blutzuckerkontrolle und ein niedrigeres Hypoglykämierisiko (jeweils < 2%; Vogelzang et al., 2005; Cordingley et al., 2007; Meynaar et al., 2007; Pachler et al., 2008). Lediglich eine Arbeit konnte im Vergleich zum bereits etablierten papierbasierten Protokoll zur IIT weder eine Erhöhung des Zeitanteils im Blutzuckerzielbereich noch eine Absenkung der Hypoglykämierate von 10% erreichen (Shulman et al., 2007). Möglicherweise waren die Fallzahlen der

genannten Untersuchungen zu niedrig, um ähnliche wie von Finfer et al. (2009) publizierte Hypoglykämieraten zu beobachten.

Als einen weiteren Schritt zur Erhöhung der Sicherheit vor Hypoglykämien wurde der Einsatz von Systemen zur kontinuierlichen Blutzuckerüberwachung, konkret des CGMS-System vorgeschlagen (Price et al., 2008). In einer Untersuchung unter Einsatz eines ebenfalls aus der subkutan gemessenen Glucosekonzentration auf die Blutzuckerkonzentration rückfolgenden Systems (GlucoDay-System) wurde die diskontinuierliche Blutzuckerüberwachung als unzureichend beurteilt. Im Vergleich zum GlucoDay-System ergab sich bei diskontinuierlicher Messung eine Zeitverzögerung von ein bis 2 Stunden bis zu einer adäquaten Reaktion (de Block et al., 2006).

Einhellig berichten zahlreiche Untersuchungen von einer in Zusammenhang mit der Implementierung eines Standards zur IIT deutlich erhöhten Arbeitsbelastung, insbesondere der Pflegekräfte:

Ein Protokoll zur IIT mit einem Blutzuckerzielbereich von 80 bis 110 mg/dL führte zu 12 zusätzlichen Blutzuckerbestimmungen pro Schicht (Taylor et al., 2006). Reed et al. (2007) quantifizierten den zusätzlichen Arbeitsaufwand indirekt über die Zahl der eingesetzten Insulininfusionsbeutel (Verbrauch verfünffacht sich innerhalb von 4 Jahren). Im Zusammenhang mit dem Einsatz des SPRINT-Protokolls verkürzte sich die mittlere Zeit bis zur nächsten Blutzuckeranalyse von 3 Stunden 18 Minuten auf 1 Stunde 36 Minuten (Chase et al., 2008). Mit einer Modellrechnung für den Arbeitsaufwand im Rahmen der IIT mit einer eher moderaten Frequenz an Messungen visualisierte Brunkhorst (2008c) die aufzubringende Arbeitsleistung in Abhängigkeit vom Personalschlüssel (Abbildung 17).

Personalschlüssel: Pflegekraft / Patient	1:1	2:1	3:1
Rechnerischer Zeitaufwand bei 2 Blutzuckermessungen in einer 8stündigen Schicht	12 min	24 min	36 min
Rechnerischer Zeitaufwand bei 4 Blutzuckermessungen in einer 8stündigen Schicht	24 min	48 min	60 min

Abbildung 17: Zeitaufwand des Pflegepersonals für eine intensivierete Insulintherapie (bei 6 Minuten für eine Blutzuckermessung plus darauf folgende Therapieentscheidung; Brunkhorst, 2008c)

Gerade vor diesem Hintergrund erscheint eine Arbeitserleichterung und Fehlervermeidung durch die Nutzung EDV-gestützter Algorithmen dringend notwendig.

In verschiedenen Standards zur IIT ist der Einsatz einer kontinuierlich applizierten Kohlenhydratquelle zwingend vorgeschrieben (Krinsley et al., 2004; Taylor et al., 2006; Price et al., 2008). Andere Arbeiten verzichten auf die intravenöse Gabe von Glucose ausschließlich zu Zwecken der IIT (Meynaar et al., 2007). In einer Untersuchung mit Patienten einer interdisziplinären Intensivstation konnte die durch die intensivierete Insulintherapie bedingte intravenöse Gabe von Glucose in Kombination mit dem enteralen Kostenaufbau als wahrscheinliche Ursache für eine unzureichende Blutzuckerkontrolle identifiziert werden (Shulman et al., 2007).

Ebenso uneinheitlich äußern sich verschiedene Untersuchungen zur Überführung der IIT in eine weiterführende Behandlung auf peripherer Station. Zahlreiche Protokolle machen hierzu keinerlei Angaben (Taylor et al., 2006; Chase et al., 2008; Meynaar et al., 2007; Reed et al., 2007; Shulman et al., 2007). Ein Protokoll weist explizit darauf hin, dass die Insulininfusion bei Verlegung auf eine periphere Station beendet werden muss (Krinsley et al., 2004). Im von van den Berghe et al. (2001) publizierten Protokoll war für die geplante Verlegung des Patienten eine Umstellung auf konventionelle Therapie vorgesehen (subkutane Insulingabe nach einem festen Dosierungsschema mit einem Blutzuckerzielbereich zwischen 180 und 200 mg/dL). Eine einzelne Untersuchung sieht für stabile Patienten unter IIT (keine Therapie mit Katecholaminen und Kortikosteroiden notwendig, problemlose Ernährung möglich), die noch mehr als 24 I.E. Insulin täglich benötigen, eine Umstellung auf ein langwirksames subkutanes Insulin (Glargin) vor. Diese Umstellung erfolgt diesem Protokoll zufolge in aller Regel an Tag 6 des Aufenthaltes auf der Intensivstation. Die Dosierung wird dabei entsprechend 100% der in den letzten 12 Stunden verabreichten Insulingabe vorgenommen. Unter diesem Vorgehen war eine befriedigende und sichere Blutzuckerkontrolle möglich, Hypoglykämien traten nur bei Protokollverletzungen auf. Bei Patienten, die enteral ernährt wurden, war mit diesem Vorgehen im Vergleich zur parenteralen Ernährung eine effizientere Blutzuckerkontrolle möglich (Zapata et al., 2007).

Bisher fokussieren nur wenige Untersuchungen zu Standards im Rahmen der IIT auf das Problem variabler Abnahmetechniken und Messmethoden zur Bestimmung des Blutzuckerwertes:

Meijering et al. (2006) stellten in einem Vergleich von 24 Untersuchungen zur IIT fest, dass Blutzuckerwerte vorwiegend mit portablen Blutzuckeranalysegeräten und aus kapillärem Blut bestimmt wurden. Allerdings kamen darüber hinaus regelhaft ebenfalls die Labormethode und das Blutgasanalysegerät zum Einsatz. Weiterhin kennzeichnend war die wechselnde Abnahmetechnik: Zusätzlich zur Bestimmung des Blutzuckerwertes aus kapillärem Blut kamen Analysen aus venösem und arteriellem Blut zum Einsatz.

Vor dem Hintergrund der im Rahmen der vorliegenden Untersuchung erhobenen Daten sind sowohl der verbreitete Einsatz des portablen Blutzuckeranalysegerätes als auch die Bestimmung von Blutzuckerwerten aus dem kapillären Blut kritisch zu hinterfragen. Noch bedenklicher erscheint der Einsatz variabler Abnahmetechniken und Messmethoden. Karon et al. (2007) zeigten, dass es im Vergleich zur Labormethode unter Einsatz von portablen Blutzuckeranalysegeräten in einem relevanten Anteil der aus den erhobenen Blutzuckerwerten abgeleiteten Insulindosierungen zu Abweichungen kommt.

Zusammenfassend ist unter Einsatz von Protokollen beziehungsweise Standards eine effiziente und sichere IIT zu gewährleisten.

Qualitätskriterien, die besonders effiziente Protokolle (gute Blutzuckerkontrolle, niedrige Hypoglykämierate) kennzeichnen, sind die kontinuierliche Insulininfusion, häufige Blutzuckerkontrollen und die Verwendung dynamischer Dosierschemata unter Einbeziehung mindestens der letzten beiden Blutzuckerwerte. Die Festlegung des Blutzuckerzielbereiches sollte neben der aktuellen Datenlage zur Blutzuckerkontrolle bei kritisch kranken Patienten weitere Faktoren berücksichtigen: Eine direkte Übertragbarkeit von Blutzuckerzielbereichen ist aufgrund der fehlenden interinstitutionellen Vergleichbarkeit (portables Blutzuckeranalysegerät,

Blutgasanalysegerät) häufig nicht möglich. Besonderes Augenmerk sollte damit bei der Entwicklung von Standards auf die verwendete Methode zur Bestimmung der Blutzuckerkonzentration gelegt werden. Relevant sind hierbei insbesondere die Geschwindigkeit, mit der Blutzuckerwerte erhoben werden können (Glykolyse, Minimierung des Zeitintervalls zwischen Probenentnahme und Anpassung der Insulindosierung) und die Genauigkeit des jeweiligen Verfahrens (Schwankungsbreite, Abweichung vom Goldstandard). Die Auswahl des zu verwendenden Verfahrens kann dabei eine Gratwanderung zwischen den Ansprüchen an Geschwindigkeit und Genauigkeit darstellen. Vor dem Hintergrund der im Rahmen der vorgelegten Untersuchung erhobenen Daten scheint die Bestimmung des Blutzuckerwertes mit Hilfe des Blutgasanalysegerätes als sowohl schnelles (POC-Verfahren) als auch genaues Verfahren zur Bestimmung von Blutzuckerkonzentrationen besonders geeignet. Messungen der Blutzuckerkonzentration mittels des portablen Blutzuckeranalysegerätes lieferten deutlich höhere Messwerte als Messungen mittels der Labormethode und der Blutgasanalytik. Darüber hinaus war für Messungen mittels des portablen Blutzuckeranalysegerätes sowohl im Vergleich zur Labormethode als auch zur Blutgasanalytik eine große Schwankungsbreite festzustellen. Im Vergleich zur Labormethode lieferte die Blutgasanalytik niedrigere Blutzuckerwerte. Die Schwankungsbreite der Übereinstimmung zwischen den beiden Verfahren war gering. Vermutlich ist im Zusammenhang mit der IIT eine enterale Ernährung vorteilhaft.

Bei der Implementierung eines Standards zur IIT ist mit einer hohen Arbeitsbelastung insbesondere der Pflegekräfte zu rechnen. Verschiedene Untersuchungen belegen darüber hinaus eine sehr wechselnde Compliance zu den verwendeten Protokollen und hohe Fehlerraten in der Insulindosierung, die unter anderem in der zugrunde liegenden Komplexität der Protokolle begründet sein könnten. Eine wertvolle Unterstützung können EDV-gestützte Systeme zur intensivierten Insulintherapie bieten.

Die Ergebnisse der NICE-SUGAR-Studie (Finfer et al., 2009) unterstreichen die Notwendigkeit einer weiteren Evaluation von Protokollen zur intensivierten Insulintherapie auf der Intensivstation. Dabei stellt sich die Frage nach einer möglichst effizienten Minimierung der Blutzuckervariabilität, der optimalen Kombination mit einer (enteralen) Ernährungstherapie und die mögliche Weiterführung einer Insulintherapie über den Bereich der Intensivmedizin hinaus.

5.4 Kontinuierliche Blutzuckerüberwachung

Im Rahmen der IIT spielen zum einen eine strikte Blutzuckereinstellung auf den Zielbereich und zum anderen eine unbedingte Vermeidung von Hypoglykämien eine zentrale Rolle (Krinsely und Grover, 2007). Aktuelle Daten legen nahe, dass nicht eine möglichst strenge Blutzuckereinstellung auf einen niedrigen Blutzuckerzielbereich entscheidend ist. Besondere Bedeutung hat vielmehr ein möglichst stabiles Blutzuckerniveau innerhalb des Zielbereiches (Egi et al., 2006). Insbesondere in metabolisch instabilen Phasen kann der Zeitaufwand für die dann notwendigen zahlreichen Blutzuckerbestimmungen zum limitierenden Faktor werden. Eine Möglichkeit zur kontinuierlichen Blutzuckerüberwachung könnte hier eine wesentliche Arbeitserleichterung darstellen. Darüber hinaus könnte eine kontinuierliche Blutzuckerüberwachung durch zeitnahe Erfassung der Entwicklung der

Blutzuckerkonzentration eine bessere Regelung der IIT ermöglichen. Dies beinhaltet ebenfalls die Vermeidung bzw. raschere Detektion von Hypoglykämien.

Aktuell sind verschiedene Möglichkeiten der kontinuierlichen Blutzuckerüberwachung Gegenstand der wissenschaftlichen Evaluation:

Ein Ansatz ist die Messung der Glucosekonzentration der interstitiellen Flüssigkeit im Subcutangewebe und eine Extrapolation auf den Blutzuckerwert nach Kalibration mittels implantierbarer Glucoseelektroden oder mit Hilfe von Mikrodialysesonden.

Mit Hilfe intravasaler Katheter arbeiten verschiedene andere Systeme, die den Blutzucker direkt erfassen: Hierbei kommen sowohl spezielle Zweilumenkatheter als auch handelsübliche periphere Venenverweilkanülen zum Einsatz. Es erfolgt entweder eine kontinuierliche oder eine automatisierte diskontinuierliche Probenentnahme und Blutzuckerbestimmung. Als Messmethode werden entweder die Mikrodialyse, die Nahinfrarotspektroskopie oder ein Glucoseanalysegerät verwendet.

Ein weiterer Ansatz ist die nichtinvasive Bestimmung der Blutzuckerkonzentration mit Hilfe der Nahinfrarotspektroskopie: Bisher existiert ein Gerät, welches mit Hilfe eines ringförmigen, auf den Daumen aufgesetzten Sensors nach einer mehrstündigen Kalibrationsphase kontinuierliche Blutzuckerwerte bestimmen kann.

Zuverlässig arbeitende Verfahren zur kontinuierlichen Blutzuckerüberwachung können die Basis von closed-loop-Systemen sein: Darunter versteht man im Bereich der Intensivmedizin ein automatisiertes System, welches unter Einsatz von kontinuierlich erhobenen Blutzuckerwerten die zum Erreichen des vorgegebenen Blutzuckerzielbereiches notwendige Insulinzufuhr regelt. Eine Berücksichtigung der enteralen und parenteralen Ernährung kann ebenfalls automatisiert erfolgen oder benötigt die Eingabe durch den Benutzer. Erste Erfahrungen mit closed-loop-Systemen wurden außerhalb der Intensivmedizin in der (ambulanten) Behandlung des Diabetes mellitus Typ I gesammelt.

Die Messung der subkutanen Glucosekonzentration in der interstitiellen Flüssigkeit wird meist im abdominellen Fettgewebe durchgeführt; andere Messorte wie zum Beispiel am Oberschenkel oder Oberarm sind denkbar (Vriesendorp et al., 2005; Piper et al., 2006). Es können zwei unterschiedliche Messverfahren unterschieden werden: Zum einen kommt die subkutane Mikrodialyse mit extrakorporaler Messung der Glucosekonzentration zum Einsatz, zum anderen implantierbare Glucoseelektroden.

Bei der Mikrodialyse wird ein dünner zweilumiger Katheter in das entsprechende Körpergewebe, in diesem Fall in das subkutane Fettgewebe, implantiert. Über das zuführende Lumen wird im Falle der Bestimmung der Glucosekonzentration eine glucosefreie Dialysatlösung infundiert, die über das abführende Lumen aspiriert wird. An der Katheterspitze kommt es an einer semipermeablen Membran durch Osmose zum Ausgleich des vorliegenden Konzentrationsgefälles. Die Messung erfolgt extrakorporal mit einem Glucoseanalysator. Über Kalibration mit einem zeitgleich erhobenen Blutzuckerwert kann eine kontinuierliche Blutzuckerüberwachung erfolgen (Heinemann, 2003). Insbesondere verweist Heinemann (2003) darauf, dass konstante Störfaktoren

aufgrund der Kalibration des Systems unerheblich sein können. Allerdings bezieht sich diese Arbeit auf die Selbstüberwachung von Patienten mit Diabetes mellitus, bei denen weder größere Flüssigkeitsumsätze, noch Minderperfusion, noch ausgeprägte Ödeme zu erwarten sind. Wichtig erscheint auch der Hinweis, dass nach Implantation des Mikrodialysekatheters eine Stabilisierungsphase von mehreren Stunden bis zur Ermittlung valider Werte notwendig ist.

Für den Einsatz der Mikrodialysetechnik zur Bestimmung der Glucosekonzentration in der interstitiellen Flüssigkeit existiert bisher nur eine überschaubare Zahl an Untersuchungen (Tabelle 10). Lediglich eine dieser Untersuchungen setzt ein kommerziell verfügbares Gerät ein (Vriesendorp et al., 2005; GlucoDay-System, A. Menarini Diagnostics, Florenz, Italien). Ein Teil dieser Untersuchungen belegt eine gute bis befriedigende Korrelation der mittels Mikrodialysetechnik kalkulierten Blutzuckerwerte mit unter Einsatz eines Blutgasanalysegerätes beziehungsweise der Labormethode erhobenen Blutglucosekonzentrationen (Baumeister et al., 2001; Ellmerer et al., 2006; Plank et al., 2006). Diese Untersuchungen machen leider keine Aussage zur Volumen- und Katecholamintherapie. Damit können sie keine Aussage treffen, inwieweit Ödembildung und Vasokonstriktion mit dementsprechender Minderperfusion die mit dieser Technik kalkulierten Blutzuckerwerte beeinflusst. Vriesendorp et al. (2005) untersuchten ein kommerziell verfügbares Gerät für die Mikrodialysetechnik: Hierbei stellten sie nur eine mäßige Korrelation zu unter Einsatz des portablen Blutzuckeranalysegerätes erhobenen kapillären Blutzuckerwerten fest. Dies galt sowohl für den intra- als auch für den postoperativen Einsatz der Technik. Darüber hinaus waren aufgrund technischer Fehler zahlreiche Messungen nicht verwertbar. Bei der Evaluation eines alternativen Insertionsortes der Mikrodialysesonde lieferten an der Schulter eingebrachte Sonden genauere Werte als die Sonden am Oberschenkel. Zudem waren bei der Insertion der Mikrodialysesonde in den Oberschenkel 64% der erhobenen Werte aufgrund technischer Fehler nicht auswertbar. Weitere Limitationen der Mikrodialysetechnik zur Bestimmung der Glucosekonzentration in der interstitiellen Flüssigkeit werden in der Untersuchung von Mader et al. (2007) deutlich: Ohne Beachtung der mehrstündigen Stabilisierungsphase nach Einbringung des Sensors sind die ermittelten Glucosekonzentrationen nicht valide. Im Gegensatz zu neonatologischen Patienten (Baumeister et al., 2001) liegen bei erwachsenen Patienten in diesem Kontext keine Daten zum Einsatz der Mikrodialysetechnik für länger als 48 Stunden vor.

Die kontinuierliche Blutzuckerüberwachung mittels Kalkulation aus mit implantierbaren Glucoseelektroden erhobenen Glucosekonzentrationen der interstitiellen Flüssigkeit bei kritisch kranken Patienten ist Gegenstand zahlreicher Untersuchungen (Tabelle 11). Zum Einsatz kommen zwei kommerziell verfügbare Systeme: Das CGMS - System und das Guardian - System (beide: Medtronic MiniMed, Northridge, Californien, USA). Die verwendete Glucoseelektrode arbeitet bei beiden Systemen auf Basis der Glucoseoxidasemethode.

Insgesamt zeigten die unter Einsatz implantierbarer Glucoseelektroden kalkulierten Blutzuckerkonzentrationen eine nur mäßige Korrelation mit mittels des Blutgasanalysegerätes und mittels des portablen Blutzuckeranalysegerätes erhobenen Blutzuckerwerten. Dabei spielte keine Rolle, welches der verfügbaren Geräte zum Einsatz kam. Eine einzelne Untersuchung (Piper et al., 2006) mit pädiatrischen kardiochirurgischen Patienten beschrieb eine gute Korrelation der erhobenen Werte

Quelle	Patienten/ Dauer	Korrelation	Referenz	Limitationen
Baumeister et al., 2001	Neonatologie (13 Patienten)/ Einsatz im Mittel 9 Tage (4 – 16 Tage)	Gute Korrelation; - Abweichung der Glucosekonzentration zwischen der interstitiellen Flüssigkeit und dem Blut beträgt 10,8 mg/dL	Labormethode	Sensitivität und Spezifität für die Hypoglykämiedetektion jeweils 90%; negativer Vorhersagewert 99%
Vriesendorp et al., 2005	Intra- und postoperativer Einsatz bei großen chirurgischen Eingriffen (8 Patienten) Abweichender Implantationsort: Oberschenkel/ Schulter/ 12 Stunden	Mäßige Korrelation	STIX kapillär	Kleine Patientenzahl; Verwendung des portablen Blutzuckeranalysegeräts; zahlreiche technische Fehler: Postoperativ waren 17% und bei der Messung am Oberschenkel 64% der erhobenen Werte nicht verwertbar.
Ellmerer et al., 2006	Kardiochirurgie/ 2 Tage	Gute Korrelation	BGA arteriell	Kein integrierter Glucoseanalysator: Damit keine Aussagen über die Präzision in einem klinisch anwendbaren System, über die Praktikabilität und die Häufigkeit der Kalibrationen möglich. Keine Aussagen zur Volumen- und Katecholamintherapie.
Plank et al., 2006	Kardiochirurgie/ 2 Tage	Befriedigende Korrelation	BGA arteriell	Kein integrierter Glucoseanalysator: Damit keine Aussagen über die Präzision in einem klinisch anwendbaren System, über die Praktikabilität und die Häufigkeit der Kalibrationen möglich. Keine Aussagen zur Volumen- und Katecholamintherapie.
Mader et al., 2007	Schwere Sepsis (10 Patienten)/ 26h	Korrekte Insulintherapie nach einer Stunde zu 86% möglich, nach 6 Stunden zu 95%	BGA arteriell	Nur kleine Patientenzahl. Die 6stündige Stabilisierungsphase ist zwingend zu beachten. Interpretation der Werte bei Sepsis nur mit Vorsicht.

Tabelle 10: Untersuchungen zur kontinuierlichen Blutzuckerüberwachung mittels Mikrodialyse- sonde im subkutanen Fettgewebe (Extrapolation aus der Glucosekonzentration der interstitiellen Flüssigkeit; BGA: Blutgasanalytik; STIX: portables Blutzuckeranalysegerät)

Quelle	Patienten/ Dauer	Korrelation	Referenz	Limitationen
Goldberg et al., 2004; CGMS	22 Patienten einer internistischen Intensivstation	Mittlere Abweichung 19,7 +/- 18,5 mg/dL	STIX Kapillär	Vergleich mit dem portablen Blutzuckeranalysegerät; keine Aussagen zur Katecholamintherapie und zum Vorliegen von Ödemen.
Beardsall et al., 2005; CGMS	16 VLBW (very low birth weight)-Säuglinge/ bis zu 7 Tage	Mäßige Korrelation	STIX kapillär	Vergleich mit dem portablen Blutzuckeranalysegerät; nur wenige hypoglykämie Werte verfügbar; 7 Tage Messdauer unkritisch möglich
Vriesendorp et al., 2005; CGMS	Intra- und postoperativer Einsatz bei großen chirurgischen Eingriffen (8 Patienten)/ 12 Stunden	Mäßige Korrelation	STIX kapillär	Vergleich mit dem portablen Blutzuckeranalysegerät; kleine Patientenzahl. Zahlreiche technische Fehler: Intraoperativ 66% der Werte nicht auswertbar, postoperativ 18% der Werte.
Corstjens et al., 2006; CGMS	Interdisziplinäre Intensivstation, 19 „schwer kranke Patienten“	Mäßige Korrelation	BGA arteriell	Kleine Fallzahl. Keine Aussagen zur Volumen- und Katecholamintherapie sowie zum Vorliegen von Perfusionsstörungen.
Piper et al., 2006; Guardian	20 pädiatrische kardiochirurgische Patienten/ 72 Stunden	Gute Korrelation	BGA arteriell	Intraoperativ technische Fehler, die zu einem Alarm und einer Unterbrechung der Blutzuckerbestimmung führten; kein Einfluss von Hypothermie, inotroper Medikation und Ödemen auf die Übereinstimmung der Werte
Price et al., 2008; Guardian	17 Notfallpatienten, die beatmet auf eine Intensivstation aufgenommen wurden	Keine ausreichende Übereinstimmung bei Toleranz der Messabweichung von +/- 18 mg/dL	BGA arteriell STIX kapillär	Kleine Patientenzahl.

Tabelle 11.1: Untersuchungen zur kontinuierlichen Blutzuckerüberwachung mittels implantierbarer Glucoseelektrode im subkutanen Fettgewebe (Extrapolation aus der Glucosekonzentration der interstitiellen Flüssigkeit; BGA: Blutgasanalytik; STIX: portables Blutzuckeranalysegerät)

Quelle	Patienten/ Dauer	Korrelation	Referenz	Limitationen
Vlkova et al., 2008; Guardian	10 beatmete Patienten einer interdisziplinären Intensivstation ohne Hypoperfusionszeichen	Hohe Streuung der Werte, Korrelationskoeffizient 0,692 ($p < 0,0001$)	BGA arteriell	Kleine Patientenzahl.
Logtenberg et al., 2009; CGMS	31 kardiochirurgische Patienten/ 72 Stunden	Relativierte Absolutdifferenz intraoperativ 14,6%, auf Intensivstation 12,3% und im Bereich der Intermediate Care – Station 14,1%	STIX Kapillär/ arteriell/ venös	Vergleich mit dem portablen Blutzuckeranalysegerät und verschiedene Entnahmeorte der Referenzwerte.
Holzinger et al., 2009; CGMS	50 kontrolliert beatmete internistische Intensivpatienten, davon 27 mit vasopressorpflichtigem Kreislaufversagen (Schock)/ 72 Stunden	Mäßige Korrelation	BGA arteriell	Messgenauigkeit mit und ohne Schock gleich

Tabelle 11.2: Untersuchungen zur kontinuierlichen Blutzuckerüberwachung mittels implantierbarer Glucoseelektrode im subkutanen Fettgewebe (Extrapolation aus der Glucosekonzentration der interstitiellen Flüssigkeit; BGA: Blutgasanalytik; STIX: portables Blutzuckeranalysegerät)

(Guardian - System im Vergleich zu mittels der Blutgasanalytik erhobenen arteriellen Blutzuckerwerten). Eine Verallgemeinerung auf alle pädiatrische Intensivpatienten ist nicht möglich, da dieser Befund für den Einsatz der Technik bei neonatologischen Patienten nicht verifiziert werden konnte (Beardsall et al., 2005). Zwei der vorliegenden Untersuchungen treffen eine Aussage hinsichtlich der Bedeutung von Minderperfusion für die erhobenen Messwerte. Bei pädiatrischen kardiochirurgischen Patienten hatten Hypothermie, inotrope Medikation und Ödeme keinen Einfluss auf die Übereinstimmung der mit dem Guardian – System kalkulierten und mittels eines Blutgasanalysegerätes erhobenen arteriellen Blutzuckerwerte (Piper et al., 2006). Auch bei kontrolliert beatmeten internistischen Intensivpatienten hatte das Vorliegen eines vasopressorpflichtigen Kreislaufversagen keinen Einfluss auf die Messgenauigkeit (Holzinger et al., 2009). Für beide Systeme waren insbesondere intraoperativ, aber auch postoperativ aufgrund technischer Fehler zahlreiche Messungen nicht verwertbar (Vriesendorp et al., 2005, CGMS; Piper et al., 2006, Guardian). Für neonatologische Patienten beschrieben Beardsall et al. (2005) den Einsatz der Glucoseelektrode über 7 Tage als unkritisch möglich. Für erwachsene Patienten liegen Erfahrungen bis maximal 72 Stunden vor (Holzinger et al., 2009; Logtenberg et al., 2009).

Einen venös platzierten Mikrodialysekatheter zur kontinuierlichen Bestimmung der Blutzuckerkonzentration im Vollblut evaluierten Feichtner et al. (2007) über einen 12stündigen Zeitraum an Probanden. Die in viertel- bis halbstündigen Intervallen ausgegebenen Blutzuckerwerte zeigten eine exzellente Korrelation mit mittels der Labormethode bestimmten venösen Blutzuckerwerten. Die Autoren schlugen die Integration eines Mikrodialysekatheters zum Beispiel in zentrale Venenkatheter vor. Weiterhin bedürfe es Langzeituntersuchungen und der Entwicklung diskontinuierlicher Entnahmetechniken („flushing sequenz“) zur Reduzierung des zu Analysezwecken

entnommenen Blutvolumens. Unklar bleibt, warum trotz kontinuierlicher Aspiration über den Mikrodialysekatheter keine kontinuierliche Ausgabe des Blutzuckerwertes erfolgte.

Sowohl Schaller et al. (2007, 2008, 2009) als auch Hendee et al. (2008) untersuchten diskontinuierliche venöse Blutentnahme- und Blutzuckeranalysesysteme, welche mittels handelsüblichen peripheren Venenverweilkanülen arbeiten. Im Rahmen dieser Untersuchungen wurde jeweils in 15- bzw. 30minütigen Abständen eine Probe aspiriert. Die Analyse erfolgte entweder mit einem Glucoseanalysator (Schaller et al., 2007, 2008, 2009) oder mit Hilfe der Nah-Infrarot-Spektroskopie (Hendee et al., 2008). Beide Untersuchungen stellten über einen Untersuchungszeitraum von 12 bis 30 Stunden beziehungsweise bis zu 48 Stunden eine gute Korrelation der erhobenen Werte mit mittels der Labormethode bestimmten venösen Blutzuckerwerten fest. Auch für diese Techniken sehen die Autoren eine Perspektive in der Verwendung mit closed-loop-Systemen. Eine Anwendung solcher Systeme in Verbindung mit einem zentralen Venenkatheter ist unproblematisch denkbar.

Ebenfalls über eine am Unterarm angelegte periphere Venenverweilkanüle arbeitet ein kontinuierlich messendes Blutglucoseanalysesystem, das STG-22 (Nikkiso Inc., Tokyo, Japan). Das STG-22 war Gegenstand einer Untersuchung mit 50 Patienten einer operativen Intensivstation nach elektiven Eingriffen (Yamashita et al., 2009). Dieses System entnimmt 2ml Vollblut pro Stunde und analysiert den Blutzuckerwert kontinuierlich mit einer auf der Basis der Glucoseoxidasemethode arbeitenden Glucoseelektrode. Als Referenzmethode dienten mit einem Blutgasanalysegerät ermittelte arterielle Blutzuckerwerte. Die Einsatzdauer des STG-22 wurde auf 16 Stunden beschränkt. Es zeigte sich eine befriedigende Übereinstimmung der mit dem STG-22 bestimmten Blutzuckerwerte mit mittels der Referenzmethode bestimmter Blutglucosekonzentrationen. Die festgestellte Messungenauigkeit lässt einen Einsatz des Gerätes allerdings ausschließlich zur Trendanalyse zu. Eine weitere Limitation stellt der bei Einsatz des Gerätes bestehende zusätzliche Blutverlust von 50 ml pro Tag dar. Darüber hinaus fehlen Daten zum Langzeiteinsatz des Gerätes und zu Situationen mit grenzwertigen Hämoglobinkonzentrationen oder bei Volumenmangel und peripherer Minderperfusion (Einschlusskriterium: Keine Anämie, elektive Eingriffe).

In der Anwendung als nichtinvasives Verfahren evaluiert eine israelische Arbeitsgruppe die Nah-Infrarot-Spektroskopie: Technisch als ringförmiger Sensor realisiert (NBM-100; OrSense Ltd., Nes Ziona, Israel) und auf den Daumen des Patienten aufgesetzt, können nach einer 3stündigen Kalibrationsphase kontinuierlich der Blutzuckerwert, die fraktionelle Sauerstoffsättigung und der Hämoglobinwert bestimmt werden.

In mehreren kleineren Arbeiten konnte eine gute Korrelation der mit dieser Technik erhobenen Blutzuckerwerte mit mittels eines Blutgasanalysegerätes bestimmten arteriellen Blutzuckerwerten festgestellt werden (Kononenko et al., 2006; Amir et al., 2008; Weinstein et al., 2009). Insbesondere arbeitet diese Technik auch im hypoglykämischen Bereich zuverlässig und liefert tendenziell falsch niedrige Werte. Auch hier sehen die Autoren eine mögliche Perspektive in der Einbindung in closed-loop-Systeme.

Für die ambulante Therapie des Diabetes mellitus Typ 1 beschrieben Steil et al. (2006) die sichere Anwendbarkeit eines closed-loop-Systems über eine Zeitdauer von 30 h.

Verwendet wurde hierbei eine subkutan implantierte Glucoseelektrode (CGMS-System, Medtronic MiniMed, Californien, USA), die Insulintherapie erfolgte ebenfalls subkutan mit Hilfe eines computerisierten Algorithmus, der in zahlreiche Phasen unterteilten Insulinsekretion der β -Zelle des Pankreas nachempfunden ist. Im Vergleich zur sonst üblichen subkutanen intensivierten Insulintherapie des Diabetes mellitus Typ 1 konnte mit dem closed-loop-System ein vergleichbares mittleres Blutzuckerniveau erreicht werden. Mit dem closed-loop-System zeigte sich eine verminderte Varianz der Blutzuckerkonzentration um den Mittelwert. Hinsichtlich der Hypoglykämierate konnten keine Unterschiede festgestellt werden.

Zentrale Bedeutung für das beschriebene closed-loop-System hat die subkutan implantierte Glucoseelektrode: Obwohl im Vergleich zu Blutzuckermessungen im venösen Blut ein relevanter Fehler nachweisbar war, konnte mit dem System die oben beschriebene Blutzuckerkontrolle erreicht werden.

Verbesserungsmöglichkeiten des verwendeten Algorithmus für die Insulindosierung sahen die Autoren zum einen in einer Steigerung der Insulinabgabe in Abhängigkeit von der Geschwindigkeit des Blutzuckeranstiegs. Zum anderen seien eine negative Feedbackschleife bei steigenden Insulinplasmakonzentrationen zur Minderung der Hypoglykämiegefahr sowie die Verwendung einer Bolusgabe von Insulin kurz vor der Nahrungsaufnahme zur Verminderung der postprandialen Hyperglykämie sinnvoll. Darüber hinaus erachteten Steil et al. die Verwendung niedrigerer Blutzuckerzielbereiche und damit eine noch strengere Blutzuckerkontrolle bei Einsatz eines closed-loop-Systems als möglich.

Chee et al. (2003) entwickelten ebenfalls auf der Basis des CGMS-Systems ein closed-loop-System, welches sie bei fünf kritisch kranken Patienten mit hohen Blutzuckerwerten (> 180 mg/dL) zum Einsatz brachten. Dieses closed-loop-System war durch Kopplung des CGMS-Systems mit einem intravenösen Insulinperfusor über einen PI-Regler (proportional integral controller) gekennzeichnet. Weiterhin kennzeichnend war der auf einem abgestuften Insulindosierungsschema basierenden Algorithmus zur IIT. Als Referenzmethode dienten arterielle Blutzuckerbestimmungen mit einem Blutgasanalysegerät. Kriterien zur manuellen Intervention stellten unter anderem eine Abweichung des mit dem CGMS-System kalkulierten Blutzuckerwertes von der mit dem Blutgasanalysegerät bestimmten Blutglucosekonzentration von > 20 % dar.

Lediglich bei einem der fünf Patienten konnte das closed-loop-System die Blutzuckerkontrolle ohne manuelle Intervention gewährleisten. Allerdings lagen auch nur 64,4 % der mit dem CGMS-System kalkulierten Blutzuckerwerte im Toleranzbereich von < 20 % Abweichung im Vergleich zur verwendeten Referenzmethode. Die mit dem closed-loop-System erzielte Blutzuckerkontrolle war vergleichbar zur sonst üblichen intensivierten Insulintherapie auf der Intensivstation.

Neben einer Verbesserung des Steuerungsalgorithmus sehen auch Chee et al. vor allem Entwicklungsbedarf für die Genauigkeit von Sensoren zur kontinuierlichen Blutzuckerüberwachung auf der Intensivstation.

Zusammenfassend existieren verschiedene Systeme zur kontinuierlichen Blutzuckerüberwachung, die auf fundamental unterschiedlichen Ansätzen beruhen.

Bisher können Systeme, die die Glucosekonzentration in der interstitiellen Flüssigkeit des Subkutangewebes messen und nach Kalibration den Blutzuckerwert extrapolieren unabhängig von der zugrunde liegenden Detektionsmethode (implantierbare

Glucoseelektrode, Mikrodialysesonde) noch keine ausreichende Messgenauigkeit gewährleisten. Vielfach treten darüber hinaus beim Einsatz dieser Geräte technische Probleme auf. Bedingt durch die Limitierung der Einsatzdauer bei erwachsenen Patienten und durch fragliche methodenimmanente Fehlerquellen (Extrapolation des Blutzuckerwertes; möglicherweise vergleichbare Problematik zur kapillären Bestimmung des Blutzuckerwertes) erscheint die Entwicklung von Systemen mit ausreichender klinischer Sicherheit für den Einsatz in closed-loop-Systemen auch perspektivisch eher fraglich. Eine Ausnahme bilden hiervon möglicherweise neonatologische Patienten. Als zusätzlicher Indikator für den Verlauf der Blutzuckerkonzentration ist der Einsatz dieser Geräte aber durchaus vorstellbar. Ziel wären dann zum einen die zeitnahe Erkennung möglicher Anstiege oder Abfälle der Blutzuckerkonzentration und damit die Vermeidung von Hypoglykämien. Zum anderen wäre die Ermöglichung einer gleichmäßigeren Blutzuckereinstellung beabsichtigt. Leider konnte eine erste Untersuchung diesen erhofften Effekt nicht bestätigen.

Viel versprechend erscheinen vor allem (zentral-) venös platzierbare Mikrodialysekatheter. Ähnliches gilt für zwar diskontinuierlich, aber in 15- bis 30minütigen Abständen messende und über einen venösen Gefäßzugang arbeitende automatische Blutentnahme- und Blutzuckeranalysensysteme (Glucoseanalysator oder Nah-Infrarot-Spektroskopie als Detektionsmethode). Vor allem der venös platzierte Mikrodialysekatheter liefert eine exzellente Korrelation zu den mit der Labormethode erhobenen Blutzuckerwerten. Die technische Integration der genannten Systeme in zentrale Venenkatheter sollte kein ernstzunehmendes Problem darstellen.

Aber auch die nichtinvasive Bestimmung der Blutzuckerkonzentration mittels Nah-Infrarot-Spektroskopie könnte eine interessante Innovation darstellen. Nachteilig ist bei diesem Verfahren die notwendige dreistündige Kalibrationsphase. Darüber hinaus stellen Patienten mit verminderter Extremitätenperfusion eine mögliche Limitierung des Verfahrens dar.

Für die ambulante Therapie des Diabetes mellitus Typ 1 existiert ein annähernd praxisreifes closed-loop-System zur intensivierten Insulintherapie. Ein Versuch des Einsatzes eines closed-loop-Systems im Rahmen der IIT zeigte vor allem den Bedarf für zuverlässig arbeitende Verfahren zur kontinuierlichen Blutzuckerüberwachung auf.

Vor allem angesichts der aktuellen Datenlage zu Zielen der IIT erscheint eine weitere Evaluation von Systemen zur kontinuierlichen Blutzuckerüberwachung notwendig. Daran anschließend ist die Entwicklung von closed-loop-Systemen zur IIT von besonderem Interesse. Möglicherweise können diese Systeme hilfreich sein, eine niedrigere Blutzuckervariabilität und definierte Blutzuckerzielbereiche zu erreichen. Auch bei der Identifizierung von Patientengruppen mit einem abweichenden optimalen Blutzuckerzielbereich ist ein Einsatz von closed-loop-Systemen möglicherweise gewinnbringend.

6. Zusammenfassung

Beim kritisch kranken Patienten kommt es im Rahmen der akuten Stressantwort unter anderem zu einem persistierenden Hypermetabolismus. Die damit einhergehenden Stoffwechseleränderungen finden auf Ebene des Kohlenhydratstoffwechsels ihren Ausdruck zumeist in einer Hyperglykämie.

Inwieweit eine IIT beim kritisch kranken Patienten einen günstigen Einfluss auf Morbidität und Mortalität hat und welcher Blutzuckerzielbereich bei welchem Patientenkollektiv anzustreben ist, ist gegenwärtig sowohl Gegenstand verschiedener Untersuchungen als auch einer kontroversen Diskussion.

Methodenimmanente Ungenauigkeiten bei der Bestimmung der Blutzuckerwerte können insbesondere im hypoglykämischen Bereich erhebliche Auswirkungen auf das therapeutische Vorgehen und die Patientensicherheit haben.

Diese Arbeit befasst sich mit der Frage, welchen Einfluss die Abnahmetechnik und die Messmethode im Rahmen der IIT auf den Blutzuckerwert haben und damit das Ziel einer sicheren intensivierten Insulintherapie gefährden könnten.

In diese Untersuchung wurden 51 Patienten mit SIRS und Sepsis eingeschlossen, die sich auf einer operativen Intensivstation in Behandlung fanden. Es wurden insgesamt jeweils 228 Blutentnahmen aus arteriellem und zentralvenösem Blut über liegende Gefäßkatheter durchgeführt und die Blutzuckerwerte mit der klinisch-chemischen Diagnostik im Zentrallabor bestimmt. Zusätzlich wurden jeweils 228 weitere Blutzuckerbestimmungen aus dem venösen Blut mittels eines Blutgasanalysegerätes und eines portablen Blutzuckeranalysegerätes durchgeführt.

Die Bestimmung des Blutzuckerwertes aus dem arteriellen Blut lieferte im Vergleich zu venösem Blut signifikant höhere Werte. Die Schwankungsbreite war nur gering, eine Abhängigkeit der Abweichung von der Höhe des Wertes war nicht erkennbar.

Bei der Bestimmung des Blutzuckerwertes mit dem portablen Blutzuckeranalysegerät zeigten sich im Vergleich mit der Labormethode signifikant höhere Werte, die darüber hinaus eine erhebliche Streuung aufwiesen. Eine Abhängigkeit der Abweichung von der Höhe des Wertes lag nicht vor. Blutzuckerwerte, welche unter Einsatz des Blutgasanalysegerätes erhoben worden waren, lagen im Vergleich mit der Labormethode niedriger. Sowohl das Ausmaß der Abweichung als auch das Ausmaß der Streuung waren im Vergleich zum portablen Blutzuckeranalysegerät erheblich geringer. Eine Abhängigkeit der Abweichung von der Höhe des Wertes war auch in diesem Fall nicht erkennbar.

Diese Untersuchung zeigt, dass es in Abhängigkeit von Abnahmetechnik und Messmethode zu Abweichungen der erhobenen Blutzuckerwerte kommt. Vor diesem Hintergrund sollten eine variable Abnahmetechnik und der Einsatz variabler Messmethoden vermieden und gegebenenfalls bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden. Dies gilt insbesondere für mit portablen Blutzuckeranalysegeräten erhobene Werte und den Einsatz dieser Geräte per se.

7. Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen

	Seite
Abbildung 1: Übersicht über die aus der akuten Stressantwort resultierenden Effekte auf Metabolismus, Wasser- und Elektrolythaushalt sowie die Hämodynamik	7
Abbildung 2: Algorithmus für die intensivierete Insulintherapie (IIT) auf der Intensivstation (ITS)	16
Abbildung 3: Initiale Perfusorlauftrate zur Insulindosierung im Rahmen der intensivierten Insulintherapie	20
Abbildung 4: Weiterführende Perfusoreinstellungen zur Insulindosierung im Rahmen der intensivierten Insulintherapie	21
Abbildung 5: Für die Untersuchung verwendeter Dokumentationsbogen	22
Abbildung 6: Vitros 5.1 FS zur Bestimmung der Blutzuckerkonzentration im Labor (Aufnahme: Meike Claussen)	24
Abbildung 7: Rapidpoint 400 zur Bestimmung der Blutzuckerkonzentration mittels Blutgasanalysegerät (Aufnahme: Meike Claussen)	25
Abbildung 8: Accu–Chek Inform zur Bestimmung der Blutzuckerkonzentration mittels portalem Blutzuckeranalysegerät (Aufnahme: Meike Claussen)	27
Abbildung 9: Amperometrische Bestimmung der Glucosekonzentration mittels der Glucosedehydrogenasemethode	28
Abbildung 10: Bland–Altman–Diagramm: Im Labor wurde der Blutzucker im venösen im Vergleich zum arteriellen Blut niedriger bestimmt	30
Abbildung 11: Bland–Altman–Diagramm: Im venösen Blut wurde der Blutzucker mit dem portalem Blutzuckeranalysegerät im Vergleich zur Labormethode höher bestimmt	32
Abbildung 12: Bland–Altman–Diagramm: Im venösen Blut wurde der Blutzucker mit dem portalem Blutzuckeranalysegerät im Vergleich zur Bestimmung mit dem Blutgasanalysegerät höher bestimmt	32
Abbildung 13: Bland–Altman–Diagramm: Im venösen Blut wurde der Blutzucker mit der Labormethode im Vergleich zur Bestimmung mit dem Blutgasanalysegerät höher bestimmt	33
Abbildung 14: Anzahl der Blutzuckermesswerte unterhalb des unteren Referenzwertes in Abhängigkeit von der Meßmethode	34
Abbildung 15: Einfluss des verwendeten Untersuchungsmaterials (Plasma / Vollblut) auf die Blutzuckerkonzentration	42
Abbildung 16: Beispiel für die Komplexität eines papiergestützten Protokolls zur intensivierten Insulintherapie auf der Intensivstation	59
Abbildung 17: Zeitaufwand des Pflegepersonals für eine intensivierete Insulintherapie	61

	Seite
Tabelle 1: Diagnosen der in die Untersuchung eingeschlossenen Patienten	29
Tabelle 2: Demographische Daten der in die Untersuchung eingeschlossenen Patienten sowie die arteriellen Blutzuckerwerte	29
Tabelle 3: Abweichungen der Blutzuckermessergebnisse in Abhängigkeit der Messtechnik: Vergleichende Statistik	31
Tabelle 4: Vergleich verschiedener Elemente des Designs der Untersuchungen von van den Berghe et al. (2001) und Finfer et al. (2009)	40
Tabelle 5: Umrechnungsfaktoren für Blutzuckerwerte, die mittels kapillärer Blutentnahme gewonnen wurden in korrespondierende Blutzuckerwerte im venösen Plasma	44
Tabelle 6: Spezifische Fehlerquellen bei Einsatz der Glucoseoxidasemethode zur Blutzuckerbestimmung	47
Tabelle 7: Spezifische Fehlerquellen bei Einsatz der Glucosedehydrogenasemethode zur Blutzuckerbestimmung	48
Tabelle 8: Mögliche, nicht genauer untersuchte Einflussgrößen auf die in der vorliegenden Untersuchung erhobenen Blutzuckerwerte	51
Tabelle 9: Ergebnisse verschiedener aktueller Untersuchungen zum Einfluss von Abnahmetechnik und Messmethoden auf Blutzuckerwerte im Rahmen der intensivierten Insulintherapie auf der Intensivstation im Vergleich zu den für diese Untersuchung erhobenen Daten	52
Tabelle 10: Untersuchungen zur kontinuierlichen Blutzuckerüberwachung mittels Mikrodialyse-sonde im subkutanen Fettgewebe	66
Tabelle 11: Untersuchungen zur kontinuierlichen Blutzuckerüberwachung mittels implantierbarer Glucoseelektrode im subkutanen Fettgewebe	67/68

8. Anhang

8.1 SOP „Enterale Ernährung“

SOP 2.1 Enterale Ernährung auf der Intensivstation					
Erstellt am:	13.07.04	Geändert am:	01.07.2007	Freigegeben am:	11.07.2007
Erstellt von:	Schröder, Dietrich	Geändert von:	Schröder	Freigegeben von:	Schröder, Jordan, Westrup
Doku.Nummer:	SOP 2.1	Art:	SOP	Gültig bis:	01.07.2009
Titel:		Enterale Ernährung			

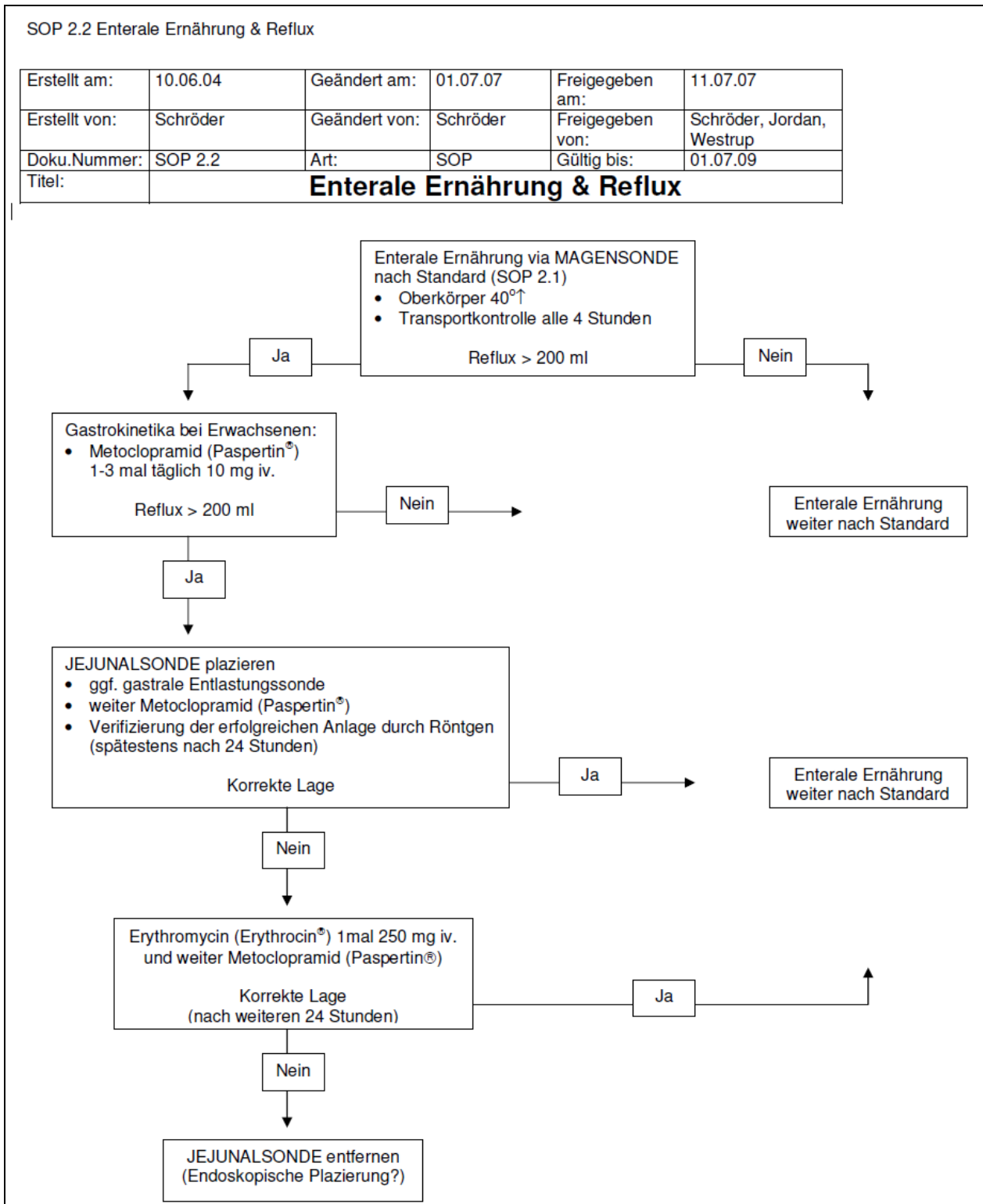
	1. Stufe	2. Stufe	3. Stufe		4. Stufe	5. Stufe	6. Stufe
Substrat	½ x 500 ml Nutrison MULTIFIBRE	1 x 500 ml Nutrison MULTIFIBRE	¾ x 1000 ml Nutrison MULTIFIBRE	Vor weiterer Steigerung erst ABFÜHREN lassen	1 x 1000 ml Nutrison MULTIFIBRE	1 x 1000 ml Nutrison MULTIFIBRE + 1 x 500ml Nutrison MULTIFIBRE	2 x 1000 ml Nutrison MULTIFIBRE
Zufuhrrate	10 ml / h	20 ml / h	30 ml / h		40 ml / h	60 ml / h	80 ml / h
Dauer	24 Stunden	24 Stunden	24 Stunden		24 Stunden	24 Stunden	24 Stunden
Kalorien	~250 kcal	~500 kcal	~750 kcal		~1000 kcal	~ 1500 kcal	~ 2000 kcal

Anmerkungen:

- Beginn der enteralen Ernährung innerhalb der ersten 24 Stunden mit der 1. Stufe bei fehlenden Kontraindikationen.
- Ab der 5. Stufe sollte keine parenterale Ernährung mehr erfolgen.
- Zur Transportkontrolle soll alle 4 Stunden aspiriert werden:
 - Werden mehr als 200 ml aspiriert, wird die Rate auf die vorherige Stufe reduziert. Eine erneute Aspirationskontrolle erfolgt nach 4 h.
 - Werden weniger als 200 ml aspiriert, wird die Zufuhrrate belassen. Eine erneute Aspirationskontrolle erfolgt nach 4 h.
 - Werden weniger als 100 ml aspiriert, wird auf die nächste Stufe übergegangen. Eine erneute Aspirationskontrolle erfolgt nach 4 h.
- Labor Basismonitoring:
 - **Tägliche** Bestimmung von Blutzucker, Kalium, Natrium, Kreatinin und Harnstoff im Serum
 - 2- bis 3-tägige Bestimmung von Triglyceriden, Lipase, γ -GT, AP im Serum (**Mo, Do, Sa**)
 - 1 mal wöchentlich Diff.-BB, Albumin, Magnesium und Phosphat im Serum (**Di**)
- Pre Nutrison 1000 ml (1ml=0.5kcal) (Preis € 2.05.- o. MwSt), Nutrison Multifibre 1000 ml (1ml=1kcal) (Preis € 2.71.- o. MwSt), Nutrison Energy 1000 ml (1ml=1.5 kcal) (Preis € 3.40.- o. MwSt), Nutrison Concentrated 500 ml (1ml=2kcal) (Preis € 6.30.- o. MwSt)

SOP 2.1 Enterale Ernährung auf der Intensivstation	
<p>Die Ernährung bei Intensivpatienten muss früh begonnen werden und je schwerer der Patient erkrankt ist, desto eher!¹ Der Aufbau der enteralen Ernährung ist zu bevorzugen. Detaillierte Empfehlungen für einen möglichen Kostenaufbau mit Sondenkost sind auch in der Leitlinie Klinische Ernährung des WKK² zu finden. Sollte eine vollständige enterale Ernährung nicht möglich sein, dann muss ergänzend zentralvenös die parenterale Ernährung begonnen werden. Es muss ein Labormonitoring erfolgen, um sicherzustellen, dass die Substrate verwertet werden und um eine metabolische Entgleisung zu verhindern. Blutzuckerspiegel müssen mindestens einmal pro Schicht, alle 8 Stunden, kontrolliert werden. Akute Blutzuckerentgleisungen müssen mit Altinsulin korrigiert werden.</p>	
<p>Literatur:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Artinian V, Krayem H, DiGiovine B (2006) Effects of Early Enteral Feeding on the Outcome of Critically Ill Mechanically Ventilated Medical Patients. Chest 129: 960-967 2. Leitlinie Klinische Ernährung des WKK (2005) Intranet unter Mitarbeiter/ Ärztinnen und Ärzte/ Leitlinie Ernährung 	
<p>Änderungsgrund:</p> <p>04.10.04 Triglyceride am Sonntag im Routine-Labor nicht erhältlich 01.07.07 Überarbeitung im Rahmen der Zusammenarbeit auf der interdisziplinären Intensivstation</p>	

8.2 SOP „Enterale Ernährung & Reflux“



SOP 2.2 Enterale Ernährung & Reflux**Literatur**

1. Establishment of enteral nutrition: prokinetic agents and small bowel feeding tubes. Current Opinion in Critical Care 2004; 10: 156-161
2. Gastrointestinal promotility drugs in the critical care setting: a systematic review of evidence. Crit Care Med 2002; 30: 1429-1435

Änderungsgrund:

01.07.07 **Überarbeitung im Rahmen der Zusammenarbeit auf der interdisziplinären Intensivstation**

8.3 SOP „Parenterale Ernährung“

SOP 2.3 Parenterale Ernährung					
Erstellt am:	30.06.2004	Geändert am:	01.07.07	Freigegeben am:	11.07.07
Erstellt von:	Schröder	Geändert von:	Schröder	Freigegeben von:	Schröder, Jordan, Westrup
Doku.Nummer:	SOP 2.3	Art:	SOP	Gültig bis:	01.07.2009
Titel:		Parenterale Ernährung			

<p>Ziel: bedarfs- und stoffwechseladaptierte Ernährung Vermeidung von Hyperalimentation ENTERALEN ERNÄHRUNGSWEG BEVORZUGEN (SOP 2.1)</p> <p>↓</p> <p>Parenterale Ernährung 1. Tag 50% Bedarf an Glucose (1-1,5 g/kg/Tag) 50% Bedarf an Aminosäuren (0,5-0,75 g/kg/Tag) Kein Fett</p> <p>↓</p> <p>Parenterale Ernährung 2. Tag 100% Bedarf an Glucose (2-3 g/kg/Tag) 100% Bedarf an Aminosäuren (1-1,5 g/kg/Tag) Kein Fett</p> <p>↓</p> <p>Parenterale Ernährung 3. Tag 100% Bedarf an Glucose (2-3 g/kg/Tag) 100% Bedarf an Aminosäuren (1-1,5 g/kg/Tag) 50% Bedarf an Fett (0,5-0,75 g/kg/Tag)</p> <p>↓</p> <p>Parenterale Ernährung 4. Tag 100% Bedarf an Glucose (2-3 bis max. 5-6 g/kg/Tag) 100% Bedarf an Aminosäuren (1-1,5 bis max. 2 g/kg/Tag) 100% Bedarf an Fett (1-1,5 bis max. 2 g/kg/Tag)</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Täglicher Energiebedarf</th> <th>kcal/ kg Sollgewicht</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Grundumsatz</td> <td>25</td> </tr> <tr> <td>Postoperativ</td> <td>25-30</td> </tr> <tr> <td>Gesteigert (SIRS/ Sepsis)</td> <td>30-35</td> </tr> <tr> <td>Maximal (Verbrennung)</td> <td>40-50</td> </tr> </tbody> </table> <p>↓</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Substrat</th> <th>Menge</th> <th>Energiewert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Glucose</td> <td>1 g</td> <td>~ 4 kcal</td> </tr> <tr> <td>Proteine</td> <td>1 g</td> <td>~ 4 kcal</td> </tr> <tr> <td>Fett</td> <td>1 g</td> <td>~ 9 kcal</td> </tr> </tbody> </table>	Täglicher Energiebedarf	kcal/ kg Sollgewicht	Grundumsatz	25	Postoperativ	25-30	Gesteigert (SIRS/ Sepsis)	30-35	Maximal (Verbrennung)	40-50	Substrat	Menge	Energiewert	Glucose	1 g	~ 4 kcal	Proteine	1 g	~ 4 kcal	Fett	1 g	~ 9 kcal
Täglicher Energiebedarf	kcal/ kg Sollgewicht																						
Grundumsatz	25																						
Postoperativ	25-30																						
Gesteigert (SIRS/ Sepsis)	30-35																						
Maximal (Verbrennung)	40-50																						
Substrat	Menge	Energiewert																					
Glucose	1 g	~ 4 kcal																					
Proteine	1 g	~ 4 kcal																					
Fett	1 g	~ 9 kcal																					

Ernährungstherapie mit 3-Kammer-Beuteln:

<ul style="list-style-type: none"> ➔ 2000 ml OliClinomel 4,0 % GF-E® enthalten nach dem Mischen: <ul style="list-style-type: none"> • Aminosäuren 80 g • Glucose 320 g • Fett 80 g • Gesamtkalorien 2400 kcal, 1,2 kcal/ ml ➔ Zentralvenös anzuwenden (1450 mosmol/l) ➔ Aktivierter Beutel ist bei Raumtemperatur 48 h haltbar ➔ Infusionsgeschwindigkeit: <ul style="list-style-type: none"> • Start der Ernährung mit 21 – 42 ml/ h (~ 500 – 1000 ml/ Tag) • Steigerung bis maximal 84 ml/ h (~ 2000 ml/ Tag) ➔ Anwendung nur bei hämodynamisch, respiratorisch und metabolisch stabilen Patienten

SOP 2.3 Parenterale Ernährung

Parenterale Ernährung ist ohne Vitamine und Spurenelemente unvollständig:

Mo	1 Amp. Cernevit	2mg Konakion	1 Amp. Addel N
Di	1 Amp. Cernevit		1 Amp. Addel N
Mi	1 Amp. Cernevit		1 Amp. Addel N
Do	1 Amp. Cernevit	2mg Konakion	1 Amp. Addel N
Fr	1 Amp. Cernevit		1 Amp. Addel N
Sa	1 Amp. Cernevit		1 Amp. Addel N
So	1 Amp. Cernevit	2mg Konakion	1 Amp. Addel N

↓

Lichtgeschützte Kurzinfusion in 100ml NaCl 0,9% über 1h

↓

Infusion mit Glucose
oder in laufenden
kristalloiden Lsg.

Anmerkung: Wasserlösliche Vitamine gehen während eines kontinuierlichen Nierenersatzverfahrens verloren. Deshalb sollte die Vitaminsubstitution in der Behandlungspause erfolgen oder der Verlust muß durch eine höhere Zufuhr kompensiert werden.

Labor Basismonitoring:

- **Tägliche** Bestimmung von Blutzucker, Kalium, Natrium, Kreatinin und Harnstoff im Serum
- 2- bis 3-tägige Bestimmung von Triglyceriden, Lipase, γ -GT, AP im Serum (**Mo, Do, Sa**)
- 1 mal wöchentlich Diff.-BB, Albumin, Magnesium und Phosphat im Serum (**Di**)

Preise ohne MwSt, Stand Juni 2007:

Glucose 40% (500ml)	€ 0,95.-	Konakion (2mg Amp.)	€ 0,73.-
Intrafusin 10% (500ml)	€ 4,35.-	Konakion (10mg Amp.)	€ 0,58.-
Clinoleic 20% (250ml)	€ 7,05.-	Cernevit (1Amp.)	€ 5,62.-
OliClinomel 4% GF-E (2000ml)	€ 29,16.-	Addel N (1 Amp.)	€ 1,80.-

Die Ernährung bei Intensivpatienten muss früh begonnen werden und je schwerer der Patient erkrankt ist, desto eher!¹ Der Aufbau der enteralen Ernährung ist zu bevorzugen. Detaillierte Empfehlungen für einen möglichen Kostaufbau sind auch in der **Leitlinie Klinische Ernährung des WKK²** zu finden. Sollte eine vollständige enterale Ernährung nicht möglich sein, dann muss ergänzend zentralvenös die parenterale Ernährung begonnen werden. Es muss ein Labormonitoring erfolgen, um sicherzustellen, dass die Substrate verwertet werden und um eine metabolische Entgleisung zu verhindern. Blutzuckerspiegel müssen mindestens einmal pro Schicht, alle 8 Stunden, kontrolliert werden. Akute Blutzuckerentgleisungen müssen mit Altinsulin korrigiert werden.

Literatur:

1. Artinian V, Krayem H, DiGiovine B (2006) Effects of Early Enteral Feeding on the Outcome of Critically Ill Mechanically Ventilated Medical Patients. Chest 129: 960-967
2. Leitlinie Klinische Ernährung des WKK (2005) Intranet unter Mitarbeiter/ Ärztinnen und Ärzte/ Leitlinie Ernährung
3. Ernährungsstrategien bei kritisch kranken Patienten. Anästhesiologie & Intensivmedizin 2000; 41: 206-222

Änderungsgrund:

- | | |
|----------|--|
| 04.10.04 | Triglyceride am Sonntag im Routine-Labor nicht erhältlich |
| 22.11.04 | Einführung von OliClinomel 4,0 % GF-E [®] und Änderung der Applikation der Spurenelemente |
| 20.02.05 | Streichung der zusätzlichen Vitamin C Substitution und Reduktion der Vitamin K Dosis |
| 01.07.07 | Überarbeitung im Rahmen der Zusammenarbeit auf der interdisziplinären Intensivstation |

8.4 SOP „Intensivierte Insulintherapie“

SOP 5.1 Intensivierte Insulintherapie

Erstellt am:	20.12.2004	Geändert am:		Freigegeben am:	07.06.05
Erstellt von:	Schröder	Geändert von:		Freigegeben von:	von Spiegel, Westrup
Doku.Nummer:	SOP 5.1	Art:	SOP	Gültig bis:	01.01.2009
Titel:	Intensivierte Insulintherapie				

Hintergrund

Akute Hyperglykämien gehen bei hospitalisierten Nicht-Diabetikern mit einer erhöhten Krankenhausletalität einher. Van den Berghe und Mitarbeiter (N Engl J Med 2001; 345: 1359-1367) konnten zeigen, daß durch eine intensivierete Insulintherapie mit dem Ziel einer Normoglykämie (BZ-Werte zwischen 80-110 mg/dL) die Sterblichkeit im Vergleich zu einem Kontrollkollektiv, bei dem BZ-Werte bis zu 215 mg/dL toleriert wurden, signifikant von 8% auf 4,6% gesenkt werden konnte. Normoglykämische Patienten wiesen weniger infektiologische Komplikationen auf. Zudem konnte durch diesen Therapieansatz das Risiko für die Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens, das Auftreten einer Critical-illness-Neuropathie, die Beatmungsdauer und die Liegedauer auf der Intensivstation reduziert werden.

Grundsätze

- Die Perfusorspritze wird mit **1 IE/ml** Insulin zubereitet (SOP 1.2).
- Insulin wird nur über Perfusor verabreicht: Keine Bolusgaben!
- Bei laufendem Perfusor wird der BZ **mindestens 4-stündlich** gemessen - auch nachts! Nach Änderungen der Perfusoreinstellung müssen **zeitnah BZ-Kontrollen** erfolgen! Ausnahmen müssen für jeden Patienten individuell mit dem Stationsarzt besprochen und dokumentiert werden.
- Sofern möglich, wird der BZ **arteriell** bestimmt. Sollte kein arterieller Zugang vorhanden sein, kann der **zentralvenöse** BZ bestimmt werden. Ist keiner der beiden Zugänge vorhanden, wird der **kapilläre** BZ bestimmt.
- Bei ungewöhnlich stark aus der Reihe fallenden BZ-Werten, zum Beispiel bei zentralvenöser Blutabnahme unter laufender parenteraler Ernährung, wird zunächst eine **Kontrollmessung** durchgeführt.
- Nach jeder BZ-Messung wird überprüft, ob eine Anpassung der Insulintherapie nötig ist. Diese Anpassung soll durch die Pflegekräfte nach dem Schema der intensivierten Insulintherapie vorgenommen werden.
- Erhöhte Aufmerksamkeit ist bei Veränderungen der Körpertemperatur und bei Änderungen der Medikation, vor allem bei Kortikoiden und Katecholaminen, geboten.
- Erhöhte Aufmerksamkeit auch bei **oralem Kostaufbau**: vor allem in der nächtlichen „Pause“, z.B. für die Bauchlage, und bei problematischem Kostaufbau (Erbrechen, Durchfall) ist mit Schwankungen der BZ-Werte zu rechnen. Bei Reduzierung bzw. Unterbrechungen der Nahrungszufuhr, z.B. perioperativ, vor Extubation, oder für Transporte, wird die Insulinzufuhr entsprechend reduziert bzw. gestoppt.

Schema für die Perfusoreinstellung

Erhält der Patient keine enterale oder parenterale Ernährung, dann sollte mit dem Ziel geringerer Blutzucker-Schwankungen mit einer **kontinuierlichen Gabe von G10%** mit 63 ml/h begonnen werden.

Initiale Perfusorrate

BZ (mg/dL)	< 110	110 – 144	145 – 216	> 216
Insulin (IE/h)	0	1	2	3

Weiterführende Perfusoreinstellungen

BZ (mg/ dL)	Perfusoreinstellung (IE/h)
< 50	Insulinperfusor stoppen, Kontrollmessung, 40 mL G40% Glucose-Bolus, Arzt informieren, nach 10 Minuten Kontrollmessung: bei BZ > 110 mg/dL Insulinzufuhr mit der Hälfte der ursprünglichen Dosis starten
50 - 79	Insulinperfusor stoppen, Kontrollmessung nach 30 Minuten: bei BZ > 110 mg/dL Insulinzufuhr mit der Hälfte der ursprünglichen Dosis starten
80 - 110	Ziel: keine Änderung der Einstellung
111 - 140	Wenn BZ niedriger als die vorherige Messung: keine Änderung Wenn BZ höher als die vorherige Messung: Rate um 0,5 IE/h steigern
141 - 180	Wenn BZ niedriger als die vorherige Messung: keine Änderung Wenn BZ höher als die vorherige Messung: Rate um 1 IE/h steigern
181 - 240	Wenn BZ niedriger als die vorherige Messung: keine Änderung Wenn BZ höher als die vorherige Messung: Rate um 1,5 IE/h steigern
241 - 300	Wenn BZ niedriger als die vorherige Messung: keine Änderung Wenn BZ höher als die vorherige Messung: Rate um 2 IE/h steigern
> 300	Rate um 3 IE/h steigern. Wenn BZ in 3 aufeinanderfolgenden Messungen >300 mg/dL, dann Rate um 50% steigern. Arzt informieren und nach 30 Minuten Kontrollmessung.

Anmerkung

Bei **Insulindosen > 10 IE/h** muß das Ernährungsregime überdacht und ggf. angepaßt werden.

Literatur

Standardization of intravenous insulin therapy improves the efficiency and safety of blood glucose control in critically ill adults. Intensive Care Medicine 2004; 30: 804 –810

9. Literaturverzeichnis

- (1) Agus MS, Javid PJ, Ryan DP, Jaksic T. Intravenous insulin decreases protein breakdown in infants on extracorporeal membrane oxygenation. *J Pediatr Surg* 2004; 39: 839 – 844
- (2) Allison SP, Tomlin PJ, Camberlain MJ. Some effects of anaesthesia and surgery on carbohydrate and fat metabolism. *Br J Anaesth* 1969; 41: 588 – 592
- (3) Amir O, Dvir D, Grunberg B, Cohen J, Gabis E, Singer P. Evaluation of a noninvasive blood glucose monitoring device for critically ill patients. *Crit Care* 2008; 12(Suppl 2): P164
- (4) Arabi YM, Dabbagh OC, Tamim HM, Al-Shimemeri AA, Memish ZA, Haddad SH, Syed SJ, Giridhar HR, Rishu AH, Al-Daker MO, Kahoul SH, Britts RJ, Sakkijha MH. Intensive versus conventional insulin therapy: a randomized controlled trial in medical and surgical critically ill patients. *Crit Care Med* 2008; 36: 3190 – 3197
- (5) Ashworth L, Gibb I, Alberti KG. HemoCue: evaluation of a portable photometric system for determining glucose in whole blood. *Clin Chem* 1992; 38: 1479 – 1482
- (6) Atkin SH, Dasmahapatra A, Jaker MA, Chorost MI, Reddy S. Fingertick glucose determination in shock. *Ann Intern Med* 1991; 114: 1020 – 1024
- (7) Babarro EG, Acuna JG, Lago AL, Villanueva JF, De Lange S, Feijoo MG, Juanatey JG. Influence of first glycemia determination in acute coronary syndrome: long-term prognosis. *Crit Care* 2008; 12(Suppl 2): P149
- (8) Bagshaw SM, Bellomo R, Jacka MJ, Egi M, Hart GK, George C, Anzics Core Management Committee T. The impact of early hypoglycemia and blood glucose variability on outcome in critical illness. *Crit Care* 2009; 13: R91
- (9) Barklin A, Larsson A, Schmitz O, Vestergaard C, Bach L, Kofoed-Nielsen J, Tønnesen E. Insulin inhibits IL-6 production in the kidneys in brain-dead pigs. *Crit Care* 2006; 10(Suppl 1): P250
- (10) Baumeister FA, Rolinski B, Busch R, Emmrich P. Glucose monitoring with long-term subcutaneous microdialysis in neonates. *Pediatrics* 2001; 108: 1187 - 1192
- (11) Bayır A, Özding S, Ak A, Cander B, Kara F. Relationship between admission blood glucose level and prognosis in acute ischemic and hemorrhagic stroke patients. *Crit Care* 2008; 12(Suppl 2): P153
- (12) Beardsall K, Ogilvy-Stuart AL, Ahluwalia J, Thompson M, Dunger DB. The continuous glucose monitoring sensor in neonatal intensive care. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005; 90: F 307 - 310
- (13) Bergenstal R, Pearson J, Cembrowski GS, Bina D, Davidson J, List S. Identifying variables associated with inaccurate self-monitoring of blood glucose: proposed guidelines to improve accuracy. *Diabetes Educ* 2000; 26: 981 – 989
- (14) Berth M, Delanghe J. Protein precipitation as a possible important pitfall in the clinical chemistry analysis of blood samples containing monoclonal immunoglobulins: 2 case reports and a review of the literature. *Acta Clin Belg* 2004; 59: 263 – 273
- (15) Bjerke HS, Shabot MM. Glucose intolerance in critically ill surgical patients: relationship to total parenteral nutrition and severity of illness. *Am Surg* 1992; 58: 728 – 731
- (16) Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986; 1: 307-310.

- (17) Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. *Chest* 1992; 101: 1644-1655
- (18) Breuer JP, von Dossow V, von Heymann C, Griesbach M, von Schickfus M, Mackh E, Hacker C, Elgeti U, Konertz W, Wernecke KD, Spies CD. Preoperative oral carbohydrate administration to ASA III-IV patients undergoing elective cardiac surgery. *Anesth Analg* 2006; 103: 1099 – 1108
- (19) Brunkhorst FM, Wahl HG. Blood glucose measurements in the critically ill: more than just a blood draw. *Critical Care* 2006, 10: 178
- (20) Brunkhorst FM, Engel C, Ragaller M, Welte T, Rossaint R, Gerlach H, Mayer K, John S, Stuber F, Weiler N, Oppert M, Moerer O, Bogatsch H, Reinhart K, Loeffler M, Hartog C; German Sepsis Competence Network (SepNet). Practice and perception--a nationwide survey of therapy habits in sepsis. *Crit Care Med* 2008a; 36: 2719 – 2725
- (21) Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, Moerer O, Gruending M, Oppert M, Grond S, Olthoff D, Jaschinski U, John S, Rossaint R, Welte T, Schaefer M, Kern P, Kuhnt E, Kiehntopf M, Hartog C, Natanson C, Loeffler M, Reinhart K für das Kompetenznetz Sepsis(SepNet). Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008b; 358: 125 – 139
- (22) Brunkhorst FM. Metabolische Optimierung- ist mehr genug? *MedReport* 2008c; 32: 6
- (23) Bürgi W. Oraler Glukosetoleranztest: Unterschiedlicher Verlauf der kapillären und venösen Belastungskurven. *Schweiz Med Wschr* 1974; 104: 1698 – 1699
- (24) Burnett RW, D'Orazio P, Fogh-Andersen N, Kuwa K, Külpmann WR, Larsson L, Lewnstan A, Maas AH, Mager G, Spichiger-Keller U; Scientific Division, Working Group on Selective Electrodes. IFCC recommendation on reporting results for blood glucose. *Clin Chim Acta* 2001; 307: 205 – 209
- (25) Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC. Stress hyperglycaemia and increased risk of death aftermyokardail infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet* 2000; 355: 773 - 778
- (26) Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Pathak P, Gerstein HC. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke* 2001; 32: 2426 – 2432
- (27) Cappi S, Soriano F, Nogueira A, Valeri C, Duarte A, Biselli P, Hoshino W, Lins M, Barradas J, Noritomi D, Lotufo P. Lipid metabolism and organ dysfunction in septic patients during intensive glycemc control. *Crit Care* 2007; 11(Suppl 2): P125
- (28) Cartier LJ, Leclerc P, Pouliot M, Nadeau L, Turcotte G, Fruteau-de-Laclos B. Toxic levels of acetaminophen produce a major positive interference on Glucometer Elite and Accu-chek Advantage glucose meters. *Clin Chem* 1998; 44: 893 – 894
- (29) Cerra FB, Benitez MR, Blackburn GL, Irwin RS, Jeejeebhoy K, Katz DP, Pingleton SK, Pomposelli J, Rombeau JL, Shronts E, Wolfe RR, Zaloga GP. Applied nutrition in ICU patients. *Chest* 1997; 111: 769 -778
- (30) Chan AY, Swaminathan R, Cockram CS. Effectiveness of sodium fluoride as a preservative of glucose in blood. *Clin Chem* 1989; 35: 315 – 317
- (31) Chase JG, Shaw G, Le Compte A, Lonergan T, Willacy M, Wong XW, Lin J, Lotz T, Lee D, Hann C. Implementation and evaluation of the SPRINT protocol for tight glycaemic control in critically ill patients: a clinical practice change. *Crit Care* 2008; 12: R49

- (32) Chee F, Fernando T, van Heerden PV. Closed-loop glucose control in critically ill patients using continuous glucose monitoring system (CGMS) in real time. *IEEE Trans Inf Technol Biomed* 2003; 7: 43 – 53
- (33) Chun TY, Hirose M, Sawa T, Harada M, Hosokawa T, Tanaka Y, Miyazaki M. The effect of the partial pressure of oxygen on blood glucose concentration examined using glucose oxidase with ferricyan ion. *Anesth Analg* 1994; 79: 993 – 997
- (34) Colagiuri S, Sandbaek A, Carstensen B, Christensen J, Glumer C, Lauritzen T, Borch-Johnsen K. Comparability of venous and capillary glucose measurements in blood. *Diabet Med* 2003; 20: 953 – 956
- (35) Collier B, Diaz J Jr, Forbes R, Morris J Jr, May A, Guy J, Ozdas A, Dupont W, Miller R, Jensen G. The impact of a normoglycemic management protocol on clinical outcomes in the trauma intensive care unit. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2005; 29: 353 – 358
- (36) Cordingley JJ, Vlasselaers D, Hovorka R, Dormand N, Wouters P, Chassin LJ, Squire S, Wilinska ME, Morgan C, van den Berghe G. Tight glycemic control in critically ill patients- two centre trial of enhanced model predictive algorithm versus standard care. *Intensive Care Med* 2007; 33 (Supplement 2): 190
- (37) Corstjens AM, Ligtenberg JJ, van der Horst IC, Spanjersberg R, Lind JS, Tulleken JE, Meertens JH, Zijlstra JG. Accuracy and feasibility of point-of-care and continuous blood glucose analysis in critically ill ICU patients. *Crit Care* 2006; 10: R135
- (38) Critchell CD, Savarese V, Callahan A, Aboud C, Jabbour S, Marik P. Accuracy of bedside capillary blood glucose measurements in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2007; 33: 2079 - 2084
- (39) Cross MH, Brown DG. Blood glucose reagent strip tests in the operating room: influence of hematocrit, partial pressure of oxygen, and blood glucose level- a comparison of the BM-test 1-44, BM-Accutest, and Satellite G reagent strip systems. *J Clin Monit* 1996; 12: 27 – 33
- (40) Cummings E, Tivig G, Staul LA, Lecardo M. Use of clinical decision support to improve compliance with the Surviving Sepsis Campaign. *Crit Care* 2008; 12: P3
- (41) De Block C, Manuel-y-Keenoy B, Rogiers P, Jorens P, Van Gaal L. Glucose control and use of continuous glucose monitoring in the intensive care unit: a critical review. *Curr Diabetes Rev* 2008; 4: 234 – 244
- (42) De Block C, Manuel-Y-Keenoy B, Van Gaal L, Rogiers P. Intensive insulin therapy in the intensive care unit: assessment by continuous glucose monitoring. *Diabetes Care* 2006; 29: 1750 - 1756
- (43) Del Carmen de la Rosa G, Donado JH, Restrepo AH, Quintero AM, Gonzales LG, Saldarriaga NE, Bedoya M, Toro JM, Velasques JB, Valencia JC, Arango CM, Aleman PH, Vasquez EM, Chavarriaga JC, Yepes A, Pulido W, Cadavid CA und GICI – HPTU. Strict glycaemic control in patients hospitalised in a mixed medical and surgical intensive care unit.: a randomised clinical trial. *Critical Care* 2008; 12: R120
- (44) Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, Reinhart K, Angus DC, Brun-Buisson C, Beale R, Calandra T, Dhainaut JF, Gerlach H, Harvey M, Marini JJ, Marshall J, Ranieri M, Ramsay G, Sevransky J, Thompson BT, Townsend S, Vender JS, Zimmerman JL, Vincent JL. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med* 2008; 34: 17 – 60
- (45) d'Empaire PP, Otero JP, Sutherland SS, Barreto FP, Yanes GE. Impact of an educational program on the Surviving Sepsis Campaign implementation for sepsis management. *Critical Care* 2008; 12(Suppl 5): P11

- (46) Devos P, Preiser J, Melot C. Impact of tight glucose control by intensive insulin therapy on ICU mortality and the rate of hypoglycaemia: final results of the Glucocontrol study. *Intensive Care Med* 2007; 33 (Supplement 2): 189
- (47) Dimeski G, Carter A. Rare IgM interference with Roche/Hitachi Modular glucose and gamma-glutamyltransferase methods in heparin samples. *Clin Chem* 2005; 51: 2202 – 2204
- (48) Duffy T, Phillips N, Pellegrin F. Review of glucose tolerance--a problem in methodology. *Am J Med Sci* 1973; 265: 117 - 133
- (49) Dungan K, Chapman J, Braithwaite SS, Buse J. Glucose measurement: confounding issues in setting targets for inpatient management. *Diabetes Care* 2007; 30: 403 - 409
- (50) Dörner K. Klinisch – chemische Analytik; Kohlenhydratstoffwechsel. In: Dörner K, ed. *Klinische Chemie und Hämatologie*. Stuttgart: Ferdinand Enke Verlag, 1999: 40, 165 – 171
- (51) Egi M, Bellomo R, Reade MC. Is reducing variability of blood glucose the real but hidden target of intensive insulin therapy? *Crit Care* 2009; 13: 302
- (52) Egi M, Bellomo R, Stachowski E, French CJ, Hart G: Variability of blood glucose concentration and short-term mortality in critically ill patients. *Anaesthesiology* 2006; 105: 233 – 234
- (53) Ellger B, Debaveye Y, van den Berghe G. Endocrine interventions in the ICU. *Eur J Intern Med* 2005; 16: 71 – 82
- (54) Ellger B, Debaveye Y, Vanhorebeek I, Langouche L, Giuletti A, van Etten E, Herijgers P, Mathieu C, van den Berghe G. Survival benefits of intensive insulin therapy in critical illness: Impact of maintaining normoglycemia versus glycemia-independent actions of insulin. *Diabetes* 2006; 55: 1096 – 1105
- (55) Ellger B. Blutzuckermanagement auf der Intensivstation. In: Kuhlen R, Rossaint R., eds. *Evidenzbasierte Medizin in Anästhesie und Intensivmedizin*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2007: 215 – 226
- (56) Ellger B, Westphal M, Stubbe HD, van den Heuvel I, van Aken H, van den Berghe G. Blutzuckerkontrolle bei Patienten mit Sepsis und septischem Schock. *Anaesthesist* 2008; 57: 43 – 48
- (57) Ellmerer M, Haluzik M, Blaha J, Kremen J, Svacina S, Toller W, Mader J, Schaupp L, Plank J, Pieber T. Clinical evaluation of alternative-site glucose measurements in patients after major cardiac surgery. *Diabetes Care* 2006; 29: 1275 – 1281
- (58) Faustino EV, Apkon M. Persistent hyperglycemia in critically ill children. *J Pediatr*. 2005; 146: 30 – 34
- (59) Farrer M, Albers CJ, Neil HA, Adams PC, Laker MF, Alberti KG. Assessing the impact of blood sample type on the estimated prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes mellitus in epidemiological surveys. *Diabet Med* 1995; 12: 325 – 329
- (60) FDA, 2005: FDA Reminders For Falsely Elevated Glucose Readings From Use of Inappropriate Test Method. <http://www.fda.gov/cdrh/oivd/news/glucosefalse.html>, Zugriffsdatum: 30.06.2009
- (61) Feichtner F, Schaller R, Fercher A, Schaupp L, Plank J, Wutte A, Ellmerer M, Pieber T. Continuous glucose monitoring for intensive care patients using whole blood microdialysis. *Crit Care* 2007; 11(Suppl 2): P143

- (62) Ferrando AA, Chinkes DL, Wolf SE, Matin S, Herndon DN, Wolfe RR. A submaximal dose of insulin promotes net skeletal muscle protein synthesis in patients with severe burns. *Ann Surg* 1999; 229: 11 – 18
- (63) Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, Bellomo R, Cook D, Dodek P, Henderson WR, Hébert PC, Heritier S, Heyland DK, McArthur C, McDonald E, Mitchell I, Myburgh JA, Norton R, Potter J, Robinson BG, Ronco JJ (NICE-SUGAR Study Investigators). Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009; 360: 1283 – 1297
- (64) Finney SJ, Zekveld C, Andi E, Evans TW. Glucose control and mortality in critically ill patients. *JAMA* 2003; 290: 2041 – 2047
- (65) Fitzgerald MG, Keen H. Diagnostic classification of diabetes. *Br Med J* 1964; 1: 1568
- (66) Frontera JA, Fernandez A, Claasen J, Schmidt M, Schumacher C, Wartenberg K, Temes R, Parra A, Ostapkovich ND, Mayer SA. Hyperglycemia after SAH: predictors, associated complications, and impact on outcome. *Stroke* 2006; 37: 199 – 203
- (67) Furnary AP, Gao G, Grunkemeier GL, Wu Y, Zerr KJ, Bookin SO, Floten HS, Starr A. Continuous insulin infusion reduces mortality in patients with diabetes undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003; 125: 985 – 987
- (68) Furnary AP, Wu Y, Bookin SO. Effect of hyperglycemia and continuous intravenous insulin infusions on outcomes of cardiac surgical procedures: The Portland Diabetic Project. *Endocr Pract* 2004; 10 Suppl 2: 21 – 33
- (69) Geisen K, Reising E, Härtel D. Kontinuierliche Blutglucosemessung und Infusion bei wachen, frei beweglichen Hunden. *Res Exp Med* 1981; 179: 103 – 111
- (70) Gelfand RA, Barrett EJ. Effect of physiologic hyperinsulinemia on skeletal muscle protein synthesis and breakdown in man. *J Clin Invest* 1987; 80: 1 – 6
- (71) Goldberg PA, Siegel MD, Russell RR, Sherwin RS, Halickman JI, Cooper DA, Dziura JD, Inzucchi SE. Experience with the continuous glucose monitoring system in a medical intensive care unit. *Diabetes Technol Ther* 2004; 6: 339 – 347
- (72) Gore DC, Wolf SE, Herndon DN, Wolfe RR. Relative influence of glucose and insulin on peripheral amino acid metabolism in severely burned patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2002; 26: 271 – 277
- (73) Gore DC, Wolf SE, Sanford AP, Herndon DN, Wolfe RR. Extremity hyperinsulinemia stimulates muscle protein synthesis in severely injured patients. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004; 286: 529 – 534
- (74) Grey NJ, Perdrizet GA. Reduction of nosocomial infections in the surgical intensive-care unit by strict glycemetic control. *Endocr Pract* 2004; 10 Suppl 2: 46 – 52
- (75) Haase U, Marz S, Volk T. Intensivierte Insulintherapie – Indikationen und Umsetzung. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2008; 2: 114 – 119
- (76) Haeckel R, Brinck U, Colic D, Janka HU, Püntmann I, Schneider J, Viebrock C. Comparability of blood glucose concentrations measured in different sample systems for detecting glucose intolerance. *Clin Chem* 2002; 48: 936 – 939
- (77) Halbeck E, Jaschinski U, Scherer A, Aulmann A, Lichtwarck-Aschoff M, Forst H. Implementation of glycemetic control – problems and solutions. *Crit Care* 2007; 11(Suppl 2): P136

- (78) Hansen TK, Thiel S, Wouters PJ, Christiansen JS, van den Berghe G. Intensive insulin therapy exerts anti-inflammatory effects in critically ill patients and counteracts the adverse effect of low mannose binding lectin levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1082 – 1088
- (79) Haupt A, Berg B, Paschen P, Dreyer M, Häring HU, Smedegaard J, Matthaer S. The effects of skin temperature and testing site on blood glucose measurements taken by a modern blood glucose monitoring device. *Diabetes Technol Ther* 2005; 7: 597 – 601
- (80) Heinemann L; Glucose Monitoring Study Group. Continuous glucose monitoring by means of the microdialysis technique: underlying fundamental aspects. *Diabetes Technol Ther* 2003; 5: 545 – 561
- (81) Hendee S, Vanslyke S, Stout F, Borrello M, Welsh D, Ross A, Fettig A, Martha S, Truong A, Robinson R, Thompson R. Evaluation of a near-infrared automated blood glucose monitor for use in critical care settings. *Crit Care* 2008; 12(Suppl 2): P165
- (82) 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
- (83) Hermans G, De Jonghe B, Bruyninckx F, Van den Berghe G. Interventions for preventing critical illness polyneuropathy and critical illness myopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2009a; 1: CD006832
- (84) Hermans G, Schrooten M, van Damme P, Berends N, Bouckaert B, de Vooght W, Robberecht W, van den Berghe G. Benefits of intensive insulin therapy on neuromuscular complications in routine daily critical care practice: a retrospective study. *Crit Care* 2009b; 13: R5
- (85) Holbein M, Béchir M, Ludwig S, Sommerfeld J, Cottini SR, Keel M, Stocker R, Stover JF. Differential influence of arterial blood glucose on cerebral metabolism following severe traumatic brain injury. *Crit Care* 2009; 13: R13
- (86) Holcomb BW, Wheeler AP, Ely EW. New ways to reduce unnecessary variation and improve outcomes in the intensive care unit. *Curr Opin Crit Care* 2001; 7: 304 - 311
- (87) Holtkamp HC, Verhoef NJ, Leijnse B. The difference between the glucose concentrations in plasma and whole blood. *Clin Chim Acta* 1975; 59: 41 – 49
- (88) Holzinger U, Warszawska J, Kitzberger R, Herkner H, Metnitz PG, Madl C. Impact of shock requiring norepinephrine on the accuracy and reliability of subcutaneous continuous glucose monitoring. *Intensive Care Med* 2009; Epub ahead of print: 07.04.2009 (<http://www.springerlink.com/content/63p0117594x838k6/>, gesehen 30.06.2009)
- (89) Hoshino M, Haraguchi Y, Mizushima I, Kajiwara S, Takagi M. Significance of the suppression of blood glucose variability in acutely ill severe patients with glucose intolerance evaluated by means of bedside-type artificial pancreas. *Crit Care* 2008; 12(Suppl 2): P154
- (90) Hunt TK, Hopf HW. Wound healing and wound infection. What surgeons and anesthesiologists can do. *Surg Clin North Am.* 1997; 77: 587 – 606
- (91) Inzucchi SE, Siegel MD. Glucose control in the ICU- how tight is too tight? *N Engl J Med* 2009; 360: 1346 – 1349
- (92) Janssen W, Harff G, Caers M, Schellekens A. Positive interference of icodextrin metabolites in some enzymatic glucose methods. *Clin Chem* 1998; 44: 2379 – 2380

- (93) Jeremitsky E, Omert LA, Dunham CM, Wilberger J, Rodriguez A. The impact of hyperglycemia on patients with severe brain injury. *J.Trauma*. 2005; 58: 47 – 50
- (94) Jonassen AK, Sack MN, Mjøs OD, Yellon DM. Myocardial protection by insulin at reperfusion requires early administration and is mediated via Akt and p70s6 kinase cell-survival signaling. *Circ Res* 2001; 89: 1191 – 1198
- (95) Juneja R, Roudebush CP, Nasraway SA, Golas AA, Jacobi J, Carroll J, Nelson D, Abad VJ, Flanders SJ. Computerized intensive insulin dosing can mitigate hypoglycemia and achieve tight glycemic control when glucose measurement is performed frequently and on time. *Crit Care* 2009; 13: R163
- (96) Kagansky N, Levy S, Rimon E, Cojocar L, Fridman A, Ozer Z, Knobler H. Hypoglycemia as a predictor of mortality in hospitalized elderly patients. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1825 – 1829
- (97) Kanji S, Singh A, Tierney M, Meggison H, McIntyre L, Hebert PC. Standardization of intravenous insulin therapy improves the efficiency and safety of blood glucose control in critically ill adults. *Intensive Care Med*. 2004; 30: 804 – 810
- (98) Kanji S, Buffie J, Hutton B, Bunting PS, Singh A, McDonald K, Fergusson D, McIntyre LA, Hebert PC. Reliability of point – of – care testing for glucose measurement in critically ill adults. *Crit Care Med* 2005; 33: 2278 – 2785
- (99) Karon BS, Gandhi GY, Nuttall GA, Bryant SC, Schaff HV, McMahon MM, Santrach PJ. Accuracy of roche accu-chek inform whole blood capillary, arterial, and venous glucose values in patients receiving intensive intravenous insulin therapy after cardiac surgery. *Am J Clin Pathol* 2007; 127: 919 – 926
- (100) Kaufmann-Raab I, Jonen HG, Jähnchen E, Kahl GF, Groth U. Interference by acetaminophen in the glucose oxidase-peroxidase method for blood glucose determination. *Clin Chem* 1976; 22: 1729 – 1731
- (101) Kaukonen M, Rantala M, Pettilä V, Hynninen M. Severe hypoglycaemia during intensive insulin therapy: a rare event in critically ill patients. *Crit Care* 2007; 11(Suppl 2): P134
- (102) Kavsak PA, Zielinski N, Li D, McNamara PJ, Adeli K. Challenges of implementing point-of-care testing (POCT) glucose meters in a pediatric acute care setting. *Clin Biochem* 2004; 37: 811 – 817
- (103) Keeling AB, Schmidt P. Dopamine influence on whole-blood glucose reagent strips. *Diabetes Care* 1987; 10: 532
- (104) Kempe KC, Czeschin LI, Yates KH, Deuser SM, Scott MG. A hospital system glucose meter that produces plasma-equivalent values from capillary, venous, and arterial blood. *Clin Chem* 1997; 43: 1803 – 1804
- (105) Kerner A, Schlenk F, Sakowitz O, Haux D, Sarrafzadeh A. Impact of hyperglycemia on neurological deficits and extracellular glucose levels in aneurysmal subarachnoid hemorrhage patients. *Neurol Res* 2007; 29: 647 – 653
- (106) Khovidhunkit W, Kim MS, Memon RA, Shigenaga JK, Moser AH, Feingold KR, Grunfeld C. Effects of infection and inflammation on lipid and lipoprotein metabolism: mechanisms and consequences to the host. *J Lipid Res* 2004; 45: 1169 – 1196
- (107) Kilpatrick ES, Rumley AG, Smith EA. Variations in sample pH and pO₂ affect ExacTech meter glucose measurements. *Diabet Med* 1994; 11: 506 – 509

- (108) Kononenko A, Dvir D, Grunberg B, Cohen J, Gabis E, Singer P. Evaluation of a noninvasive blood glucose monitoring device for critically ill patients. *Crit Care* 2006; 10(Suppl 1): P255
- (109) Kost GJ, Nguyen TH, Tang Z. Whole-blood glucose and lactate. Trilayer biosensors, drug interference, metabolism, and practice guidelines. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 1128 – 1134 (2000a)
- (110) Kost GJ, Vu HT, Inn M, DuPlantier R, Fleisher M, Kroll MH, Spinosa JC. Multicenter study of whole-blood creatinine, total carbon dioxide content, and chemistry profiling for laboratory and point-of-care testing in critical care in the United States. *Crit Care Med* 2000; 28: 2379 – 2389 (2000b)
- (111) Krinsley JS. Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients. *Mayo Clin Proc* 2004; 79: 992 – 1000
- (112) Krinsley JS, Grover A. Severe hypoglycemia in critically ill patients: risk factors and outcomes. *Crit Care Med* 2007; 35: 2262 – 2267
- (113) Krishnan JA, Parce PB, Martinez A, Diette GB, Brower RG. Caloric intake in medical ICU patients: consistency of care with guidelines and relationship to clinical outcomes. *Chest* 2003; 124: 297 – 305
- (114) Kristensen GB, Christensen NG, Thue G, Sandberg S. Between-lot variation in external quality assessment of glucose: clinical importance and effect on participant performance evaluation. *Clin Chem* 2005; 51: 1632 – 1636
- (115) Kurahashi K, Maruta H, Usuda Y, Ohtsuka M. Influence of blood sample oxygen tension on blood glucose concentration measured using an enzyme-electrode method. *Crit Care Med* 1997; 25: 231 – 235
- (116) Kuwa K, Nakayama T, Hoshino T, Tominaga M. Relationships of glucose concentrations in capillary whole blood, venous whole blood and venous plasma. *Clin Chim Acta* 2001; 307: 187 – 192
- (117) Ladenson JH, Tsai LM, Michael JM, Kessler G, Joist JH. Serum versus heparinized plasma for eighteen common chemistry tests: is serum the appropriate specimen? *Am J Clin Pathol* 1974; 64: 545 – 552
- (118) Laird AM, Miller PR, Kilgo PD, Meredith JW, Chang MC. Relationship of early hyperglycemia to mortality in trauma patients. *J.Trauma*. 2004; 56: 1058 – 1062
- (119) Langouche L, Vander Perre S, Wouters PJ, D'Hoore A, Hansen TK, Van den Berghe G. Effect of intensive insulin therapy on insulin sensitivity in the critically ill. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3890 – 3897
- (120) Langouche L, Vanhorebeek I, Van den Berghe G. The role of insulin therapy in critically ill patients. *Treat Endocrinol* 2005; 4: 353 – 360
- (121) Larsen CL, Jackson C, Lyon ME. Interference of Accel wipes with LifeScan SureStep Flex glucose meters. *Clin Biochem* 2006; 39: 414 – 416
- (122) Lind L, Lithell H. Impaired glucose and lipid metabolism seen in intensive care patients is related to severity of illness and survival. *Clin Intensive Care* 1994; 5: 100 – 105
- (123) Liu Y, Wu D, Song X, Meng Y, Weng L, Du B. Accuracy of point-of-care blood glucose measurements in the medical ICU. *Critical Care* 2008; 12(Suppl 2): P167

- (124) Ljungqvist O, Nygren J, Thorell A. Insulin resistance and elective surgery. *Surgery* 2000; 128: 757 – 760
- (125) Logtenberg SJ, Kleefstra N, Snellen FT, Groenier KH, Slingerland RJ, Nierich AP, Bilo HJ. Pre- and postoperative accuracy and safety of a real-time continuous glucose monitoring system in cardiac surgical patients: a randomized pilot study. *Diabetes Technol Ther* 2009; 11: 31 - 37
- (126) Louie RF, Tang Z, Sutton; DV, Lee JH, Kost GJ. Point-of-care glucose testing: effects of critical care variables, influence of reference instruments, and a modular glucose meter design. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 257 – 266
- (127) Lukas H, Bützer P, 2006: Enzyme im Alltag: Lactose-Spaltung durch Lactase und Nachweis von Glucose mit Glucose-Dehydrogenase. <http://www.buetzer.info/fileadmin/pb/pdf-Dateien/Lactosebestimmung.pdf> (Zugriffsdatum: 30.06.2009)
- (128) Lynch PL, O'Kane MJ. Methemoglobin interferes with the HemoCue B-Glucose Analyzer. *Clin Chem* 2002; 48: 581 – 583
- (129) Mader JK, Korsatko S, Ikeoka D, Plank J, Bodenlenz M, Suppan M, Sinner F, Smolle KH, Pieber TR, Ellmerer M. Subcutaneous glucose monitoring in patients with severe sepsis. *Crit Care* 2007; 11(Suppl 2): P144
- (130) Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Rydén L. Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction: long-term results from the Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) study. *Circulation* 1999; 99: 2626 – 2632
- (131) Marks V. Blood glucose: its measurement and clinical importance. *Clinica Chimica Acta* 1996: 251: 3 – 17
- (132) Maser RE, Butler MA, DeCherney GS. Use of arterial blood with bedside glucose reflectance meters in an intensive care unit: are they accurate? *Crit Care Med*. 1994; 22: 595 – 599
- (133) McCowen KC, Malhotra A, Bistrrian BR. Stress-induced hyperglycemia. *Crit Care Clin* 2001, 17: 107 – 124
- (134) Meade MO, Ely EW. Protocols to improve the care of critically ill pediatric and adult patients. *JAMA* 2002; 288: 2601 – 2603
- (135) Meijering S, Corstjens AM, Tulleken JE, Meertens JHJM, Zijlstra JG, Ligtenberg JMJ. Towards a feasible algorithm for tight glycaemic control in critically ill patients: a systematic review of the literature. *Crit Care* 2006; 10: R19
- (136) Mensing C, Boucher J, Cypress M, Weinger K, Mulcahy K, Barta P, Hosey G, Kopher W, Lasichak A, Lamb B, Mangan M, Norman J, Tanja J, Yauk L, Wisdom K, Adams C. National standards for diabetes self-management education. *Diabetes Care* 2006; 29 Suppl 1: 78 – 85
- (137) Mesotten D, Delhanty PJ, Vanderhoydonc F, Hardman KV, Weekers F, Baxter RC, Van Den Berghe G. Regulation of insulin-like growth factor binding protein-1 during protracted critical illness. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 5516 – 5523
- (138) Mesotten D, Swinnen JV, Vanderhoydonc F, Wouters PJ, Van den Berghe G. Contribution of circulating lipids to the improved outcome of critical illness by glycemic control with intensive insulin therapy *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89: 219 – 226
- (139) Meynaar IA, Dawson L, Tangkau PL, Salm EF, Rijks L. Introduction and evaluation of a computerised insulin protocol. *Intensive Care Med* 2007; 33: 591 – 596

- (140) Miller SA, Wallace RJ, Musker DM, Septimus EJ, Kohl S, Baughn R. Hypoglycemia as a manifestation of sepsis. *Am J Med* 1980; 68: 649 – 654
- (141) Mizock BA. Alterations in carbohydrate metabolism during stress: a review of the literature. *Am J Med* 1995; 98: 75 – 84
- (142) Newman JD, Pecache NS, Barfield CP, Balazs ND. Point-of-care testing of blood glucose in the neonatal unit using the AVL Omni 9 analyser. *Ann Clin Biochem* 2002; 39: 509 - 512
- (143) Nicolas JM, Castro P, Delgado E, Valles O, Casamitjana R, Bataller R. Insulin resistance in critically ill patients is related to body mass index and leptin / adiponectin *Intensive Care Med* 2007; 33 (Supplement 2): 189
- (144) Nguyen N, Ching K, Fraser R, Chapman M, Holloway R. The relationship between blood glucose control and intolerance to enteral feeding during critical illness. *Intensive Care Med* 2007; 33: 2085 – 2092
- (145) Nobels F, Beckers F, Bailleul E, De Schrijver P, Sierens L, Van Crombrugge P. Feasibility of a quality assurance programme of bedside blood glucose testing in a hospital setting: 7 years' experience. *Diabet Med* 2004; 21: 1288 – 1291
- (146) Nygren J, Thorell A, Efendic S, Nair KS, Ljungqvist O. Site of insulin resistance after surgery: the contribution of hypocaloric nutrition and bed rest. *Clin Sci*. 1997; 93: 137 – 146
- (147) Nygren J, Soop M, Thorell A, Efendic S, Nair KS, Ljungqvist O. Preoperative oral carbohydrate administration reduces postoperative insulin resistance. *Clin Nutr* 1998; 17: 65 – 71
- (148) Oberg D, Ostenson CG. Performance of glucose dehydrogenase-and glucose oxidase-based blood glucose meters at high altitude and low temperature. *Diabetes Care* 2005; 28: 1261
- (149) Opie LH. Substrate utilization and glycolysis in the heart. *Cardiology* 1971; 56: 2 – 21
- (150) Otto N, Schindler R, Frei U, Oppert M. Hyperglycemia and changes in osmolarity lead to an increase in IL-6 and IL-1 β cytokine production of human peripheral blood mononuclear cells in vitro. *Crit Care* 2007; 11(Suppl 2): P122
- (151) Oyibo SO, Pritchard GM, McLay L, James E, Laing I, Gokal R, Boulton AJ. Blood glucose overestimation in diabetic patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis for end-stage renal disease. *Diabet Med* 2002; 19: 693 – 696
- (152) Pachler C, Plank J, Weinhandl H, Chassin LJ, Wilinska ME, Kulnik R, Kaufmann P, Smolle KH, Pilger E, Pieber TR, Ellmerer M, Hovorka R: Tight glycaemic control by an automated algorithm with time-variant sampling in medical ICU patients. *Intensive Care Med* 2008; 34: 1224 – 1230
- (153) Peng J, Liu Y, Meng Y, Song X, Weng L, Du B. Factors influencing accuracy of blood glucose measurements in critically ill patients. *Crit Care* 2008; 12(Suppl 2): P163
- (154) Pereira A, Cavalcanti A, Correa T, Almeida F, Figueiredo E, Silva E. Reliability of arterial, capillary and venous point-of-care glucose measurements in the intensive care unit setting: evaluation of two glucometers. *Crit Care* 2007; 11(Suppl 2): P140
- (155) Pierre EJ, Barrow RE, Hawkins HK, Nguyen TT, Sakurai Y, Desai M, Wolfe RR, Herndon DN. Effects of insulin on wound healing. *J Trauma* 1998; 44: 342 – 345
- (156) Piper HG, Alexander JL, Shukla A, Pigula F, Costello JM, Laussen PC, Jaksic T, Agus MS. Real-time continuous glucose monitoring in pediatric patients during and after cardiac surgery. *Pediatrics* 2006; 118: 1176 – 1184

- (157) Pittas G, Siegel RD, Lau J. Insulin therapy for critically ill hospitalized patients. *Arch Intern Med* 2004; 164: 2005 – 2011
- (158) Plank J, Schaller R, Ellmerer M, Koller D, Eberhardt R, Köhler G, Shoemaker M, Obermaier K, Toller W, Pieber T, Schaupp L. Continuous glucose monitoring using the SCGM1 system in postcardiothoracic surgery patients. *Crit Care* 2006; 10(Suppl 1): P254
- (159) Posthouwer D, de Graaf MJ, Frederiks M, Remijn JA, Rommes JH, Schultz MJ, Spronk PE. Time dependent decrease in blood glucose levels after sampling potentially affects intensive insulin therapy in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 2009; 35: 386 – 387
- (160) Preiser JC. NICE-SUGAR: the end of a sweet dream? *Crit Care* 2009; 13: 143
- (161) Preiser JC, Sottiaux T. Tight glucose control by intensive insulin therapy in Belgian ICU: an evaluation of practice. *Crit Care* 2008; 12(Suppl 2): P157
- (162) Price GC, Stevenson K, Walsh TS. Evaluation of a continuous glucose monitor in an unselected general intensive care population. *Crit Care Resusc* 2008; 10: 209 – 216
- (163) Randall AG, Garcia-Webb P, Beilby JP. Interference by haemolysis, icterus and lipaemia in assays on the Beckman Synchron CX5 and methods for correction. *Ann Clin Biochem* 1990; 27: 345 – 352
- (164) Randell EW, St Louis P. Interference in glucose and other clinical chemistry assays by thiocyanate and cyanide in a patient treated with nitroprusside. *Clin Chem* 1996; 42: 449 – 453
- (165) Rao LV, Jakubiak F, Sidwell JS, Winkelman JW, Snyder ML. Accuracy evaluation of a new glucometer with automated hematocrit measurement and correction. *Clin Chim Acta*. 2005; 356: 178 – 183
- (166) Ray JG, Hamielec C, Mastracci T. Pilot study of the accuracy of bedside glucometry in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2001; 29: 2205 – 2207
- (167) Reed CC, Stewart RM, Sherman M, Myers JG, Corneille MG, Larson N, Gerhardt S, Beadle R, Gamboa C, Dent D, Cohn SM, Pruitt BA. Intensive insulin protocol improves glucose control and is associated with a reduction in intensive care unit mortality. *J Am Coll Surg* 2007; 204: 1048 – 1054
- (168) Reinhart K, Brunkhorst FM, Bone HG, Gerlach H, Gründling M, Kreymann M, Kujath P, Marggraf G, Mayer K, Meier-Hellmann A, Peckelsen C, Putensen C, Quintel M, Ragaller M, Rossaint R, Stüber F, Weiler N, Welte T, Werdan K. Diagnose und Therapie der Sepsis: S - 2 Leitlinien der Deutschen Sepsis – Gesellschaft e.V. und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin. *Internist* 2006; 47: 356 – 373.
- (169) Roman A, Hanicq C, Flament P, El Mahi T, Vertongen F, Stevens E. Comparison of accuracy of three point-of-care glucometers in an adult ICU. *Crit Care* 2008; 12(Suppl 2): P166
- (170) Roman A, Janier-Dubry A, Hanicq C, Flament P, Vertongen F, Stevens E. Comparison of accuracy of glucose-oxidase-based and glucose-dehydrogenase-based point-of-care glucometers. *Crit Care* 2007; 11(Suppl 2): P142
- (171) Saad E, Shwaihet N, Mousa AM, Kalloghlian AK, Afrane BA, Guy MG, Canver CC. Tight blood glucose control decreases surgical wound infection in the cardiac surgical patient population in the ICU. *Crit Care* 2008; 12(Suppl 2): P150
- (172) Sacks DB, Bruns DE, Goldstein DE, Maclaren NK, McDonald JM, Parrott M. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin Chem* 2002; 48: 436 – 472

- (173) Schaller R, Feichtner F, Fercher A, Schaupp L, Bodenlenz M, Köhler H, Plank J, Wutte A, Ellmerer M, Hainisch R, Pieber T. System for automated discontinuous venous blood withdrawal for glucose determination of patients in the intensive care unit. *Crit Care* 2007; 11(Suppl 2): P129
- (174) Schaller R, Feichtner F, Köhler H, Bodenlenz M, Plank J, Wutte A, Mader JK, Ellmerer M, Hellmich R, Wedig H, Hainisch R, Pieber TR, Schaupp L. A novel automated discontinuous venous blood monitoring system for ex vivo glucose determination in humans. *Biosens Bioelectron* 2008; 24: 2239 – 2245
- (175) Schaller R, Feichtner F, Köhler H, Bodenlenz M, Plank J, Wutte A, Mader JK, Ellmerer M, Hellmich R, Wedig H, Hainisch R, Pieber TR, Schaupp L. An Automated Discontinuous Venous Blood Sampling System for Ex Vivo Glucose Determination in Humans. *J Diabetes Sci Technol* 2009; 3: 110 – 116
- (176) Schmidt HL, Kittsteiner – Eberle R, Biosensoren. *Naturwissenschaften* 1986; 73: 314 – 321
- (177) Shulman R, Shah N, Glynn P, Greene R, Finney SJ. Evaluation of the clinical effectiveness of a computerised decision-supported intensive insulin therapy regimen. *Crit Care* 2007; 11(Suppl 2): P130
- (178) Siest G, Appel W, Blijenberg GB, Capolaghi B, Galteau MM, Heusghem C, Hjelm M, Lauer KL, Le Perron B, Loppinet V, Love C, Royer RJ, Tognoni C, Wilding P. Drug interference in clinical chemistry: studies on ascorbic acid. *J Clin Chem Clin Biochem* 1978; 16: 103 – 110
- (179) Smith EA, Kilpatrick ES. Intra-operative blood glucose measurements. The effect of haematocrit on glucose test strips. *Anaesthesia* 1994; 49: 129 – 132
- (180) Smith S, Oveson K, Strauss W, Ahmann A, Hagg D. Diurnal and other variations in blood glucose in intensive care unit patients receiving insulin infusions. *Crit Care* 2007; 11(Suppl 2): P133
- (181) Soop M, Nygren J, Myrenfors P, Thorell A, Ljungqvist O. Preoperative oral carbohydrate treatment attenuates immediate postoperative insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 280: E576 - 583
- (182) Soufir L, Garrouste – Orgeas M, Vesin A, Tabah A, Dumay MF, Azoulay E, Carlet J, Timsit JF. Indicators of iatrogenic events in intensive care unit (ICU): a French multicentric study. *Intensive Care Med* 2007; 33 (Supplement 2): 192
- (183) Stahl M, Brandslund I. Measurement of glucose content in plasma from capillary blood in diagnosis of diabetes mellitus. *Scand J Clin Lab Invest* 2003; 63: 431 – 440
- (184) Steil GM, Rebrin K, Darwin C, Hariri F, Saad MF. Feasibility of automating insulin delivery for the treatment of type 1 diabetes. *Diabetes* 2006; 55: 3344 – 3350
- (185) Sylvain HF, Pokorny ME, English SM, Benson NH, Whitley TW, Ferenczy CJ, Harrison JG. Accuracy of fingerstick glucose values in shock patients. *Am J Crit Care*. 1995; 4: 44 – 48
- (186) Sylvester EC, Price CP, Burrin JM. Investigation of the potential for interference with whole blood glucose strips. *Ann Clin Biochem* 1994; 31: 94 – 96
- (187) Szabo C, Horvath E, Benko R, Gero D. Insulin therapy inhibits poly(ADP-ribose)polymerase activation in endotoxin shock. *Crit Care* 2007; 11(Suppl 2): P123
- (188) Szasz G, Huth K, Busch EW. In vivo drug interference with various glucose determinations compared with in vitro results. *Z Klin Chem Klin Biochem* 1974; 12: 256

- (189) Tabah A, Vesin A, Garrouste – Orgeas M, Soufir L, Azoulay E, Dumay MF, Souweine B, Carlet J, Timsit JF. Clinical consequences of errors in insulin delivery. *Intensive Care Med* 2007; 33 (Supplement 2): 192
- (190) Tang Z, Du X, Louie RF, Kost GJ. Effects of drugs on glucose measurements with handheld glucose meters and a portable glucose analyzer. *Am J Clin Pathol* 2000; 113: 75 – 86 (2000a)
- (191) Tang Z, Du X, Louie RF, Kost GJ. Effects of pH on glucose measurements with handheld glucose meters and a portable glucose analyzer for point-of-care testing. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 577 – 582 (2000d)
- (192) Tang Z, Lee JH, Louie RF, Kost GJ. Effects of different hematocrit levels on glucose measurements with handheld meters for point-of-care testing. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 1135 – 1140 (2000b)
- (193) Tang Z, Louie RF, Payes M, Chang KC, Kost GJ. Oxygen effects on glucose measurements with a reference analyzer and three handheld meters. *Diabetes Technol Ther* 2000; 2: 349 – 362 (2000c)
- (194) Taylor BE, Huey WY, Buchman TG, Boyle WA, Coopersmith CM. Treatment of hypophosphatemia using a protocol based on patient weight and serum phosphorus level in a surgical intensive care unit. *J Am Coll Surg* 2004; 198: 198 – 204
- (195) Taylor BE, Schallom ME, Sona CS, Buchman TG, Boyle WA, Mazuski JE, Schuerer DE, Thomas JM, Kaiser C, Huey WY, Ward MR, Zack JE, Coopersmith CM: Efficacy and safety of an insulin infusion protocol in a surgical ICU. *J Am Coll Surg* 2006; 202: 1-9
- (196) Thomas L. Kohlenhydratstoffwechsel. In: Thomas L, ed. *Labor und Diagnose*. Frankfurt / Main: TH – Books Verlagsgesellschaft mbH, 2008: 159 – 224
- (197) Thorell A, Efendic S, Gutniak M, Häggmark T, Ljungqvist O. Development of postoperative insulin resistance is associated with the magnitude of operation. *Eur J Surg* 1993; 159: 593 – 599
- (198) Thorell A, Efendic S, Gutniak M, Häggmark T, Ljungqvist O. Insulin resistance after abdominal surgery. *Br J Surg*. 1994; 81: 59 – 63
- (199) Tokmakjian S, Moses G, Haines M. Excessive sample blankings in two analyzers generate reports of apparent hypoglycemia and hypophosphatemia in patients with macroglobulinemia. *Clin Chem* 1990; 36: 1261 – 1262
- (200) Treggiari MM, Karir V, Yanez ND, Weiss NS, Daniel S, Deern SA. Intensive insulin therapy and mortality in critically ill patients. *Crit Care* 2008; 12: R29
- (201) Tustison WA, Bowen AJ, Crampton JH. Clinical interpretation of plasma glucose values. *Diabetes* 1966; 15: 775 - 777
- (202) Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE. Hyperglycemia: an independent marker of in – hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 978 – 982
- (203) van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P, Bouillon R. Intensive insulin therapy in critical ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345: 1359 – 1367
- (204) van den Berghe G, Wouters PJ, Bouillon R, Weekers F, Verwaest C, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P. Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: Insulin dose versus glycemic control. *Crit Care Med* 2003; 31: 359 – 366

- (205) van den Berghe G. How does blood glucose control with insulin save lives in intensive care? *J Clin Invest* 2004; 114: 1187 – 1195
- (206) van den Berghe G, Schoonheydt K, Becc P, Bruyninckx F, Wouters PJ. Insulin therapy protects the central and peripheral nervous system of intensive care patients. *Neurology* 2005; 64: 1348 – 1353
- (207) van den Berghe G, Wilmer, A, Hermans, G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, van Wijngaerden E, Bobbaers H, Bouillon R. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006; 354: 449 – 461 (2006a)
- (208) van den Berghe G, Wouters PJ, Kesteloot K, Hilleman DE. Analysis of healthcare resource utilization with intensive insuline therapy in critically ill patients. *Crit Care Med* 2006; 34: 612 – 616 (2006b)
- (209) Vandijck D, Oeyen S, Buyle F, Claus B, Blot S, Decruyenaere J. Hyperglycemia upon onset of nosocomial bloodstream infection adversely affects outcome in a mixed intensive care unit population. *Crit Care* 2007; 11(Suppl 2): P128
- (210) Vanhorebeek I, De Vos R, Mesotten D, Wouters PJ, De Wolf-Peeters C, Van den Berghe G. Protection of hepatocyte mitochondrial ultrastructure and function by strict blood glucose control with insulin in critically ill patients. *Lancet*. 2005; 365: 53 – 59
- (211) Vlasselaers D, Vandewiele K, Van Herpe T, De Moor B, Van den Berghe G. Implementing tight glycaemic control: performance of bedside glucometers. *Crit Care* 2007; 11(Suppl 2): P141
- (212) Vlasselaers D, Milants I, Desment L, Wouters PJ, Vanhorebeek I, van den Heuvel I, Mesotten D, Casaer MP, Meyfroidt G, Ingels C, Muller J, van Cromphaut S, Schetz M, van den Berghe G. Intensive insulin therapy for patients in paediatric intensive care: a prospective, randomised controlled study. *Lancet* 2009; 373: 547 – 556.
- (213) Vlkova A, Musil F, Dostal P, Zadak Z, Smahelova A, Cerny V. Tight glycemc control: comparison of a real-time continuous interstitial tissue glucose monitoring system with arterial plasma glucose measurement in critically ill patients. *Crit Care* 2008; 12(Suppl 2): P168
- (214) Vogelzang M, Zijlstra F, Nijsten MWN. Design and implementation of GRIP: a computerized glucose control system at a surgical intensive care unit. *BMC Med Inform Decis Mak* 2005; 5: 38
- (215) Vriesendorp TM, DeVries JH, Holleman F, Dzoljic M, Hoekstra JB. The use of two continuous glucose sensors during and after surgery. *Diabetes Technol Ther* 2005;7: 315 - 322
- (216) Waeschle RM, Moerer O, Hilgers R, Herrmann P, Neumann P, Quintel M. The impact of the severity of sepsis on the risk of hypoglycaemia amd glycaemic variability. *Crit Care* 2008; 12: R129
- (217) Walia S, Sutcliffe AJ. The relationship between blood glucose, mean arterial pressure and outcome after severe head injury: an observational study. *Injury* 2002; 33: 339 – 344
- (218) Weekers F, Giulietti AP, Michalaki M, Coopmans W, van Herck E, Mathieu C, van den Berghe G. Metabolic, endocrine, and immune effects of stress hyperglycemia in a rabbit model of prolonged critical illness. *Endocrinology* 2003; 144: 5329 – 5338
- (219) Weinstein A, Herzenstein O, Gabis E, Kagan I, Singer P. Continuous monitoring of blood parameters in intensive care patients. *Critical Care* 2009; 13(Suppl 1): P114
- (220) Weir CJ, Murray GD, Dyker AG, Lees KR. Is hyperglycaemia an independent predictor of poor outcome after acute stroke? Results of a long term follow up study. *BMJ* 1997; 314: 1303 – 1306

- (221) Wenk RE, Yoho S, Bengzon A. Pseudohypoglycemia with monoclonal immunoglobulin m. *Arch Pathol Lab Med* 2005; 129: 454 – 455
- (222) Wens R, Taminne M, Devriendt J, Collart F, Broeders N, Mestrez F, Germanos H, Dratwa M. A previously undescribed side effect of icodextrin: overestimation of glycemia by glucose analyzer. *Perit Dial Int* 1998; 18: 603 – 609
- (223) Wiener K. An assessment of the effect of haematocrit on the HemoCue blood glucose analyser. *Ann Clin Biochem* 1993; 30: 90 – 93
- (224) Wiener K. Whole blood glucose: what are we actually measuring? *Ann Clin Biochem* 1995; 3: 1 – 8
- (225) Wiener RS, Wiener DC, Larson RJ. Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis. *JAMA* 2008; 300: 933 – 944
- (226) Wunder, 2005: Ernährung auf der Intensivstation: Der Postaggressionsstoffwechsel des Intensivpatienten. http://www.klinik.uni-wuerzburg.de/img/ejbfile/4_Wunder.pdf?id=3266
(Zugriffsdatum: 30.06.2009)
- (227) Yamashita K, Okabayashi T, Yokoyama T, Yatabe T, Maeda H, Manabe M, Hanazaki K. Accuracy and reliability of continuous blood glucose monitor in post-surgical patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009; 53: 66 – 71
- (228) Yuill KA, Richardson RA, Davidson HI, Garden OJ, Parks RW. The administration of an oral carbohydrate-containing fluid prior to major elective upper-gastrointestinal surgery preserves skeletal muscle mass postoperatively--a randomised clinical trial. *Clin Nutr.* 2005; 24: 32 – 37
- (229) Zahed C, Gupta AK. Optimizing cerebral glucose in severe traumatic brain injury: still some way to go. *Crit Care* 2009; 13: 131
- (230) Zapata L, Vera – Artazcoz P, Betbese AJ, Perez A. Effects of an intensive glucose management protocol in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2007; 33 (Supplement 2): 190
- (231) Zeller WP, The SM, Sweet M, Goto M, Gottschalk ME, Hurley RM, Filkins JP, Hofmann C. Altered glucose transporter mRNA abundance in a rat model of endotoxic shock. *Biochem Biophys Res Commun.* 1991; 176: 535 – 540

10. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Privatdozent Dr. med. Stefan Schröder für die Überlassung des Themas, die hervorragende Betreuung und die unermüdliche Unterstützung bei der Fertigstellung dieser Arbeit

Herrn Professor Dr. med. Andreas Hoeft danke ich für die Möglichkeit, in der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität zu promovieren.

Frau Meike Claussen gilt sehr herzlicher Dank für die tatkräftige Unterstützung bei der Probensammlung (stellvertretend für das Pflorgeteam der Operativen Intensivstation am Westküstenklinikum Heide) und für die Überlassung ihrer in dieser Arbeit verwendeten Photographien.

Frau Dr. med. Anna Maria Schweiger danke ich (stellvertretend auch für ihre Mitarbeiter) für die Unterstützung bei den Untersuchungen der Laboranalytik und die kritischen Diskussionen bezüglich der klinisch-chemischen Diagnostik.

Für seine wertvolle Unterstützung und Anregungen bei Fragen der Statistik sage ich Herrn Dr. med. Götz Wietasch herzlichen Dank.

Herrn Dr. med. Bastian Ulmer, Frau Dipl. Troph. Johanna Helmbrecht und Herrn Dipl. Biol. Simon Heppel danke ich für die technische Unterstützung bei der Literaturrecherche - ohne ihre Hilfe wäre mir manche Quelle nicht in dieser unkomplizierten Form zugänglich gewesen!

An dieser Stelle gilt meinen Eltern herzlicher Dank für die jahrelange Unterstützung! Meinem Paten danke ich für seine aufmerksame Begleitung auf meinem Weg.

Meiner lieben Frau danke ich für die Geduld, das Verständnis und ihre Unterstützung. Johannes Bendix sorgte manches Mal im rechten Moment für Ablenkung!