

Intensivierte Insulintherapie bei Sepsis

Verbesserung der Überlebenschancen?

Hypermetabolismus und Katabolie bei kritisch Kranken

Charakteristisch für kritisch Kranke sind Hypermetabolismus und Katabolismus, einhergehend mit Proteinverlust und negativer Stickstoffbalance [1, 25]. Dieser Hypermetabolismus beeinträchtigt Struktur und Funktion lebenswichtiger Organe, wie das Immunsystem, die periphere Muskulatur, die Haut oder die Leber [29] und kann zur Ausbildung einer Infektion und dann zu einem septischen Krankheitsbild führen. Die Sepsis stellt heute immer noch eine Erkrankung mit hoher Letalität dar. Es existieren zwar multiple symptomatische Therapieansätze, die jedoch fast alle nicht den gewünschten Erfolg, nämlich

eine Besserung des septischen Organversagens, brachten.

Neuere Einteilungen unterscheiden 3 Grade der Sepsis:

- Sepsis,
- schwere Sepsis und
- septischer Schock.

Eine wichtige Rolle spielt die Entwicklung des Uni- oder Multiorganversagens (MOV). Ist nur ein Organ betroffen, beträgt die Letalität 20–40%, bei 2 Organen schon 60–80%, bei 3 oder mehr Organen nahezu 100%. Das septische Krankheitsbild wird von einer hypermetabolischen Kaskade begleitet, die durch folgende Veränderungen charakterisiert ist:

- erhöhtes Herz-Zeit-Volumen,
- erhöhter Sauerstoffverbrauch,
- beeinträchtigt Immunsystem und
- massiv gesteigerte Protein- und Fettkatabolie [22].

Es wurde in mehreren Studien nachgewiesen, dass die Darm-Leber-Achse die zentrale Rolle in der hypermetabolischen Kaskade spielt. Dabei wurde der Darm als das „Benzin“ und die Leber als der „Motor“ der hypermetabolischen Kaskade bezeichnet [6].

Rolle der Leber bei Sepsis

Physiologisch produziert die Leber hauptsächlich konstitutive hepatische Proteine, wie Präalbumin, Albumin, Retinol-bindendes Protein und Transferrin [12, 14, 26, 27]. Nach einem Trauma bzw. einer Sepsis entwickelt sich ein Shift, und die Leber synthetisiert hauptsächlich Akut-Phase-Proteine. Konstitutive hepatische Proteine hingegen werden kaum noch synthetisiert und können sogar bis um zu 70% vermindert sein [12, 13, 14]. Da die konstitutiven hepatischen Proteine wichtige physiologische Funktionen besitzen, wird ihre Abnahme als potentiell schädlich angesehen [4, 13, 14, 19]. Verschiedene Studien haben zusätzlich gezeigt, dass die Serum-Albumin- und Transferrinspiegel die Intensität des Traumas und Stresses widerspiegeln und als Marker für Morbidität und Mortalität herangezogen werden können [4]. Ziele der Akut-Phase-Reaktion sind die Wiederherstellung der Homöostase und die Regeneration. Aller-

Tabelle 1

Mortalität auf der Intensivstation, Todesursache und Mortalität im Krankenhausverlauf der Patienten mit konventioneller Insulintherapie und intensivierter Insulintherapie

	Konventionelle Insulintherapie	Intensivierte Insulintherapie	P-Wert
Mortalität ICU (%)	8	4,6	>0,04
Erste 5 Tage ICU (%)	1,8	1,7	0,9
ICU >5 Tage (%)	20,2	10,6	0,005
Todesursache			
MOV mit septischem Fokus (n)	33	8	0,02
MOV ohne Sepsis (n)	18	14	NS
Mortalität – Krankenhaus			
Alle Patienten (%)	10,9	7,2	0,01
Patienten mit ICU >5 Tage (%)	26,3	16,8	0,01

ICU „intensive care unit“, MOV Multiorganversagen

dings wurde in mehreren Grundlagenuntersuchungen gezeigt, dass eine erhöhte und verlängerte Expression von Akut-Phase-Proteinen den Hypermetabolismus verstärkt und somit das Risiko der Katabolie und der Organfunktionsstörung erhöht [18, 28]

Pro- und antiinflammatorische Zytokine

Mediatoren der Hypermetabolie und auch der hepatischen Akut-Phase-Reaktion sind proinflammatorische Zytokine wie Interleukin-1 (IL-1 α/β), Interleukin-6 (IL-6), Interleukin-8 (IL-8), Makrophagen-Inhibitor-Faktor (MIF) und Tumornekrose-Faktor (TNF), die von Kupfersternzellen und anderen Zelltypen sezerniert werden. Diese proinflammatorischen Zytokine verstärken den Proteinverlust und steuern die Synthese von Akut-Phase-Proteinen [19]. Nach massivem Trauma, Operation oder während einer Sepsis sind diese Zytokine erhöht, um eine Regeneration zu initiieren. Allerdings gilt auch für die Zytokine wie für die Akut-Phase-Proteine, dass eine überschießende Produktion proinflammatorischer Zytokine mit einer erhöhten Inzidenz für MOV, Hypermetabolismus, Sepsis und sogar Letalität einhergeht [17, 18, 28]. Gegenspieler der proinflammatorischen Zytokine sind antiinflammatorische Zytokine, wie Interleukin-2 (IL-2), Interleukin-4 (IL-4), Interleukin-10 (IL-10) und Interferon- γ (IFN- γ) [32]. Diese Substanzen versuchen einer überschießenden Produktion inflammatorischer Mediatoren vorzubeugen und so die Entzündung in einem Gleichgewicht zu halten. Dieses Gleichgewicht zwischen anti- und proinflammatorischen Zytokinen scheint von äußerst wichtiger Bedeutung zu sein, wie in mehreren klinischen Untersuchungen gezeigt wurde [15, 26]. Gesteuert werden pro- und antiinflammatorische Zytokine über verschiedene Signaltranskriptionsfaktoren. Dabei spielen für die Leber und die hepatische Akut-Phase-Reaktion folgende Faktoren eine besondere Rolle: Proinflammatorisch die „signaltransducer and activator of transcription (STAT)-3 und -5“ und das „CCCAT-enhancer binding protein- β (C/EBP- β)“ [21], antiinflammatorisch die „suppressors of cyto-

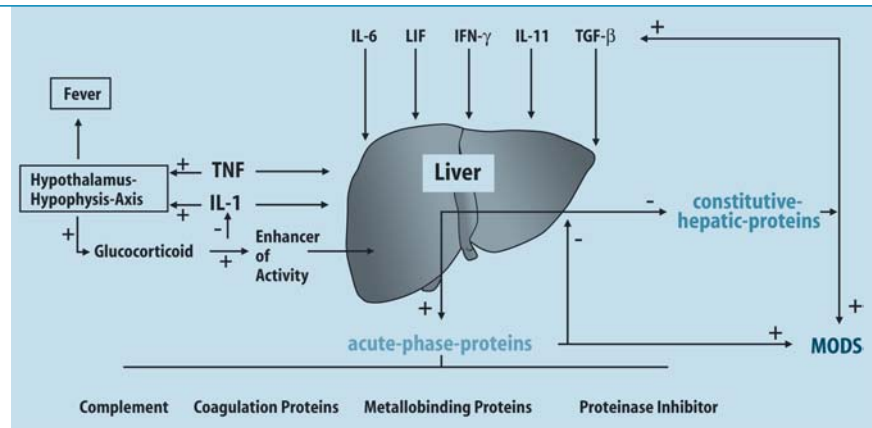


Abb. 1 ▲ Schematische Abbildung der hepatischen Akut-Phase-Reaktion. Die Wiederherstellung der Homöostase ist per se zur Heilung notwendig; allerdings kann eine überschießende Reaktion zu Multiorganversagen und Letalität führen

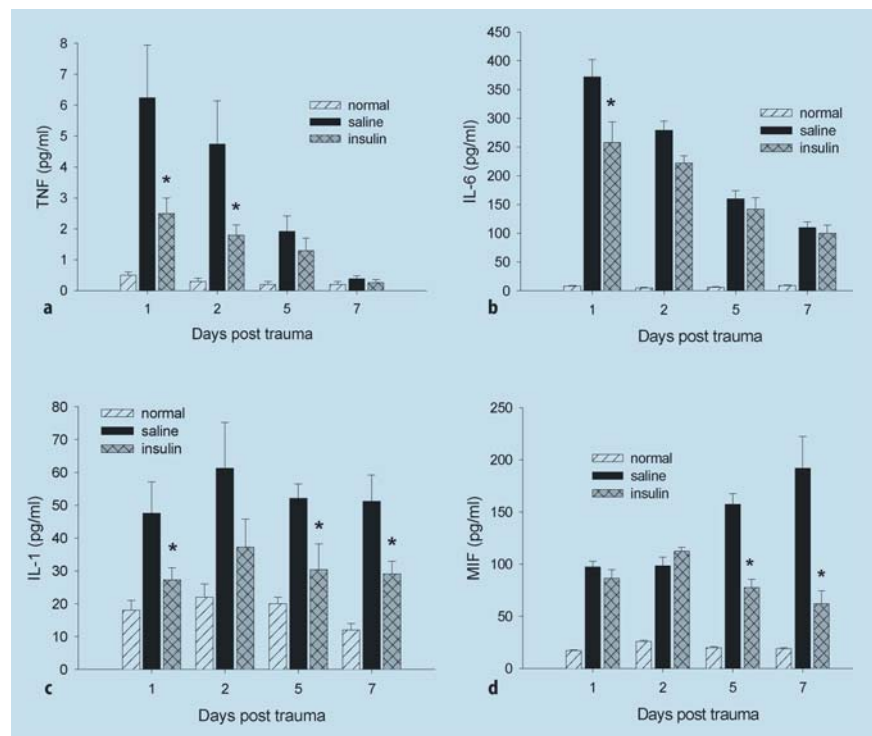


Abb. 2 ▲ Effekt von Insulin auf proinflammatorische Zytokine TNF (a), IL-6 (b), IL-1 (c) und MIF (d). Insulin vermindert die Serumkonzentrationen der oben genannten Zytokine im Vergleich zu Kontrollen. *Signifikanter Unterschied zwischen Insulin und Kontrollen, $p < 0,05$

ne signaling (SOCS)-1, -2, -3“ und RANTES („regulated upon activation, normal T cell-expressed and secreted“) [5, 20, 21].

Ein experimentelles Therapiekonzept ist die Hemmung der proinflammatorischen Kaskade und die Wiederherstellung des Gleichgewichts zwischen pro- und antiinflammatorischen Zytokinen sowie zwischen Akute-Phase-Proteinen und konstitutiven hepatischen Proteinen. In vitro ergaben sich erfolgreiche Ansätze

mit Antikörpern gegen TNF [17] und IL-1 β [24], deren Rezeptoren oder mit antiinflammatorischen Zytokinen, wie z. B. IL-10 [24, 32]. Allerdings zeigte sich beim Einsatz dieser experimentellen Konzepte bei septischen Patienten, dass diese nicht auf den Menschen übertragen werden können. Auch andere in vitro oder im Tierversuch viel versprechende Ansätze waren in der Klinik relativ erfolglos, wie z. B. die Therapie mit Immunostimulan-

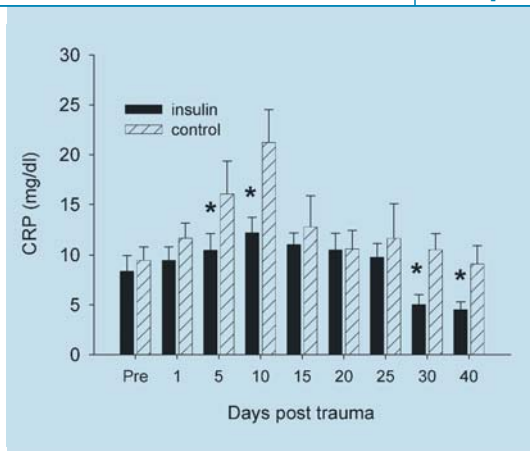


Abb. 3 ◀ **Insulin verminderte Serum-CRP-Spiegel 5, 10, 30 und 40 Tage nach einer Verbrennungsverletzung im Vergleich zur Kontrollgruppe, $p < 0,05$**

zium („granulocyte colony-stimulating factor“, G-CSF) oder antiinflammatorische Agenzien, wie Prostaglandinsynthesehemmer [6]. Neue Ansätze existieren bereits und werden intensiv untersucht, wie z. B. „HMG-1: High mobility group-1 protein (HMG-1), die Modulation des Koagulationssystems mit „tissue factor pathway inhibitor“, (TFPI), Antithrombin- (AT-)III oder aktiviertem Protein C, Therapie mit Lipiden, mit „platelet-activating factor“ (PAF) oder „bactericidal/permeability-increasing protein“ (BPI), oder die Therapie mit Antikörpern gegen MIF. All diese Ansätze befinden sich noch im experimentellen Stadium, und die Ergebnisse sind abzuwarten [6]

Gabe anaboler Wachstumsfaktoren

Verschiedene Arbeitsgruppen haben über die letzten Jahre einen anderen Ansatz verfolgt. So wurde die Hypothese aufgestellt, dass eine Therapie mit anabolen Wachstumsfaktoren die Hypermetabolie und somit die Katabolie vermindere. Eine verminderte Katabolie bedeutet erhaltene Organstruktur und -funktion und somit eine Präventivmaßnahme gegen die Entwicklung von Infektionen und Sepsis. Hierbei wurden anabole Wachstumsfaktoren gewählt, weil die negative Stickstoffbilanz kritisch erkrankter Patienten mit einer Wachstumshormonresistenz, verminderten Produktion von „insulin-like growth factor-I (IGF-I)“ und Postrezeptor-Insulinresistenz assoziiert wurde [2]. Deshalb lag der Schluss nahe, klinisch schwerstkranken Patienten anabole Wachstumsfaktoren zu geben, um die Katabolie zu verbessern. Tatsächlich konnte

die Überlebensrate hypermetabolischer Patienten durch Gabe hoher Dosen von rekombinantem Wachstumshormon („recombinant human growth hormone“, rhGH) gesteigert werden. Nach anfänglich positiven Ergebnissen von rhGH bei hypermetabolischen Patienten wurde eine Multizenterstudie in europäischen Intensivstationen durchgeführt, um den Effekt von rhGH auf schwerste Erkrankungen zu untersuchen [29]. In dieser Studie erhöhte aber rhGH die Mortalität von 18% bei Kontrollpatienten auf 44% bei rhGH-Patienten. Die Gabe von rhGH bei kritisch Kranken ist somit kontraindiziert. Die genaue Ursache des Letalitätsanstiegs durch rhGH ist derzeit Gegenstand zahlreicher experimenteller Untersuchungen. Allerdings existieren mehrere Hypothesen, die sich alle mit der durch rhGH induzierten Hyperglykämie befassen. Rekombinantes humanes Wachstumshormon erhöht den Blutzuckerspiegel auf supraphysiologische Werte. Gore et al. haben in einer klinischen Studie gezeigt, dass die Hyperglykämie die Wundheilung und die Inzidenz von Infektionen stark erhöht [9]. In verschiedenen Untersuchungen ergab sich, dass Insulin ein Therapeutikum für die Behandlung kritisch Kranker darstellt. Eine Insulintherapie hat viele Vorteile; sie ist leicht verfügbar, kostengünstig, gut applizierbar, und Insulin ist auf einfache Weise in unbegrenzter Menge herzustellen. Die Wirkungen von Insulin unter physiologischen Bedingungen sind aufgeklärt worden: Auf Hepatozyten wirkt Insulin, indem es die Glykolyse, den Glykogenabbau und die Glukoneogenese hemmt und den Aminosäureeinbau in Proteine fördert. Im Allgemeinen fördert

Insulin den anabolen und drosselt den katabolen Stoffwechselprozess [7, 11, 16, 23].

Insulintherapie

Diese und andere Ergebnisse haben die Gruppe um van den Berghe dazu veranlasst, den Effekt von Insulin auf das Überleben kritisch kranker Patienten einer chirurgischen Intensivstation zu untersuchen [3]. In die prospektive randomisierte Untersuchung wurden insgesamt 1.548 Patienten eingeschlossen. Die Patienten enthielten entweder eine konventionelle Insulintherapie mit Blutzuckerwerten zwischen 180–200 mg/dl ($n=783$) oder eine intensiviertere Insulintherapie mit Blutzuckerwerten zwischen 80–110 mg/dl ($n=765$). Dabei konnten die Autoren zeigen, dass die intensiviertere Insulintherapie mit Blutzuckerwerten von 80–110 mg/dl zu einem Anstieg der Überlebensrate im Vergleich zur Kontrollgruppe führte. Dieser Effekt war nicht nur für die Überlebensrate auf der Intensivstation nachweisbar, sondern auch für den weiteren Krankenhausverlauf (■ Tabelle 1). Eine der Hauptursachen für die Zunahme der Überlebensrate war eine signifikante Verminderung der Inzidenz des MOV bei Patienten mit einem nachgewiesenen septischen Fokus (■ Tabelle 1). Die intensiviertere Insulintherapie mit Blutzuckerwerten von weniger als 110 mg/dl vermindert die Morbidität und Mortalität kritisch Kranker.

Unsere Arbeitsgruppe hat sich mit der Fragestellung beschäftigt, wodurch eine intensiviertere Insulintherapie das Überleben kritisch Kranker verbessert. Im Tierexperiment konnten wir zeigen, dass Insulin in einer Dosis von 5 IU/kg KG zu einer Verminderung der Expression proinflammatorischer Zytokine (IL-1, IL-6, TNF und MIF; ■ Abb. 1) und zu einer Erhöhung antiinflammatorischer Zytokine (IL-2, IL-4 und IL-10) führt. Diese Veränderung kommt durch eine Modulation pro- und antiinflammatorischer Signaltranskriptionsfaktoren zustande. Insulin verminderte die hepatische mRNA-Expression von C/EBP- β und STAT-5, während es die Expression von RANTES und SOCS-3 erhöhte. Insulin verminderte außerdem nicht nur die proinflammatorischen Mediatoren, sondern verbesserte auch die

Lebermorphologie und -homöostase nach dem Trauma. Insulin verminderte außerdem die Hepatozytenapoptose um den biologischen Faktor 2 und erhöhte die Hepatozytenproliferation im Vergleich zu Kontrolltieren. Somit wurden die hepatische Akut-Phase-Reaktion und Leberschädigung nach dem Trauma durch eine Insulintherapie verbessert (■ Abb. 2a–d) [15].

Die Ergebnisse aus den Tierversuchen haben uns veranlasst, eine Untersuchung an schwerstverbrannten Kindern durchzuführen. Kinder mit einer Verbrennung von mehr als 40% der Körperoberfläche wurden in eine von 2 Gruppen randomisiert: In der Insulingruppe erhielten die Kinder Insulin, um einen Blutzucker von 180 mg/dl einzustellen. Die Kontrollgruppe umfasste Kinder, die kein Insulin benötigten, um einen Blutzucker von etwa 180 mg/dl zu erreichen. Wir konnten zeigen, dass die Insulingruppe eine verminderte proinflammatorische Reaktion aufwies. Insulin verminderte proinflammatorische Zytokine, Akut-Phase-Proteine und Serumfette und erhöhte konstitutive hepatische Proteine, antiinflammatorische Zytokine und IGF-I (■ Abb. 3). Zusätzlich wurde die Leberfunktion über den gesamten Untersuchungszeitraum verbessert.

Fazit für die Praxis

Die Verabreichung von Insulin in einer Dosis, die den Blutzuckerspiegel unter 110 mg/dl einstellt, erhöhte die Überlebensrate kritisch Kranker und beugt einem MOV vor. Insulin vermindert auf zellulärer Ebene die Expression von proinflammatorischen Mediatoren und Signalen und vermindert so die inflammatorische Kaskade. Insulin stellt damit einen effektiven therapeutischen Ansatz dar, um die Überlebensrate kritisch Kranker zu erhöhen. Nach unserer Meinung sollte auf jeder Intensivstation eine Blutzuckereinstellung von <110 mg/dl durch Insulingabe erfolgen, um so die Überlebensrate zu verbessern und der Entwicklung eines MOV vorzubeugen.

Korrespondierender Autor

Priv.-Doz. Dr. med. M. G. Jeschke

Abteilung für Plastische und Handchirurgie,
Friedrich-Alexander-Universität Erlangen,
Krankenhausstr. 12, 91054 Erlangen
E-Mail: Mjeschke@hotmail.com

Literatur

1. Arnold J, Campbell IT, Samuels TA et al. (1993) Increased whole body protein breakdown predominates over increased whole body protein synthesis in multiple organ failure. *Clin Sci* 84:655–661
2. Berghe G van den, Zegher F de, Veldhuis JD et al. (1997) The somatotrophic axis in critical illness: effects of continuous growth hormone (GH)-releasing hormone and GH-releasing peptide-2 infusion. *J Clin Endocrinol Metab* 82:590–599
3. Berghe G van den, Wouters P, Weekers F et al. (2001) Intensive insulin therapy in critically ill patients. *New Eng J Med* 345:1359–1367
4. Brown RO, Bradley JE, Bekemeyer WB et al. (1988) Effect of albumin supplementation during parenteral nutrition on hospital mortality. *Crit Care Med* 16:1177–1183
5. Emanuelli B, Peraldi P, Filloux et al. (2000) SOCS-3 is an insulin-induced negative regulator of insulin signaling. *J Biol Chem* 275:15985–15991
6. European Shock Society (2002) Abstracts of the 10th Congress of the European Shock Society. Oslo, No September 5–7, 2002. *Shock [Suppl]* 18: 1–30
7. Ferrando AA, Chinkes DL, Wolf SE, Herndon DN, Wolf RR (1999) A submaximal dose of insulin promotes net skeletal muscle protein synthesis in patients with severe burns. *Ann Surg* 229:11–18
8. Gilpin DA, Hsieh CC, Kunninger DT et al. (1996) Regulation of the acute phase response genes alpha 1-acid glycoprotein and alpha 1-antitrypsin correlates with sensitivity to thermal injury. *Surgery* 119:664–673
9. Gore DC, Chinkes D, Hegggers J et al. (2001) Association of hyperglycemia with increased mortality after severe burn injury. *J Trauma* 51:540–544
10. Hiyama DT, Allmen D von, Rosenblum L et al. (1991) Synthesis of albumin and acute-phase proteins in perfused liver after burn injury in rats. *J Burn Care Rehabil* 12:1–6
11. Jauch KW, Hartl W, Guenther B, Wickmayr M, Rett K, Dietze G (1987) Captopril enhances insulin responsiveness of forearm muscle tissue in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest* 17:448–454
12. Jeschke MG, Wolf SE, Deb Roy MA, Herndon DN (1999) The combination of growth hormone with hepatocyte growth factor alters the acute phase response. *Shock* 12:181–187
13. Jeschke MG, Barrow RE, Herndon DN (2000) Insulinlike growth factor I plus insulinlike growth factor binding protein 3 attenuates the proinflammatory acute phase response in severely burned children. *Ann Surg* 231:246–252
14. Jeschke MG, Herndon DN, Wolf SE, Deb Roy MA, Rai J, Thompson JC, Barrow RE (2000) Hepatocyte growth factor modulates the hepatic acute phase response in thermally injured rats. *Crit Care Med* 28:504–510
15. Jeschke MG, Einspanier R, Klein D, Jauch KW (2002) Insulin attenuates the systemic inflammatory response to thermal trauma. *Mol Med* 8: 443–450
16. Küttler T (1995) *Pharmakologie und Toxikologie*. Jungjohann, Stuttgart, S 373–379
17. Livingston DH, Mosenthal AC, Deitch EA (1995) Sepsis and multiple organ dysfunction syndrome: a clinical-mechanistic overview. *New Horiz* 3:276–287
18. Maio A de, Mooney ML de, Matesic LE, Pidas CN, Reeves RH (1998) Genetic component in the inflammatory response induced by bacterial lipopolysaccharide. *Shock* 10:319–323
19. Moshage H (1997) Cytokines and the hepatic acute phase response. *J Pathol* 181:257–266
20. Nelson PJ, Kim HT, Manning WC, Goralski TJ, Krensky AM (1993) Genomic organization and transcriptional regulation of the RANTES chemokine gene. *J Immunol* 151:2601–2612
21. Ogle CK, Kong F, Guo X et al. (2000) The effect of burn injury on suppressors of cytokine signalling. *Shock* 14:392–399
22. Pierre E, Herndon DN, Barrow RE (1996) Growth hormone therapy in the treatment of burns. In: Torosian MH (ed) *Growth hormone in critical illness: research and clinical studies*. Landes, Texas, pp 105–116
23. Pierre EJ, Barrow RE, Hawkins HK et al. (1998) Effects of insulin on wound healing. *J Trauma* 44:342–345
24. Pruitt JH, Copeland EM, Moldawer LL (1995) Interleukin-1 and interleukin-1 antagonism in sepsis systemic inflammatory response syndrome and septic shock. *Shock* 3:235–251
25. Rennie MJ (1985) Muscle protein turnover and wasting due to injury and disease. *Br Med Bull* 41:257–264
26. Rodriguez JL, Miller CG, Garner WL (1993) Correlation of the local and systemic cytokine response with clinical outcome following thermal injury. *J Trauma* 34:684–694
27. Rothschild MA, Oratz M, Schreiber SS (1988) Serum albumin. *Hepatology* 8:385–401
28. Selzman CH, Shames BD, Miller SA, Pulido EJ, Meng X, McIntyre RC, Harken A (1998) Therapeutic implications of interleukin-10 in surgical disease. *Shock* 10:309–318
29. Takala J, Ruokonen E, Webster NR, Nielsen MS, Zandstra DF, Vundelinckx G, Hinds CJ (1999) Increased mortality associated with growth hormone treatment in critically ill adults. *N Engl J Med* 341:785–792
30. Tracey KJ, Fong Y, Hesse DG et al. (1987) Anti-cachectin/TNF monoclonal antibodies prevent septic shock during lethal bacteraemia. *Nature* 330:662–664
31. Trautwein C, Rakemann T, Pietrangelo A et al. (1996) C/EBP-beta/LAP controls down-regulation of albumin gene transcription during liver regeneration. *J Biol Chem* 271:22262–22270
32. Waal Malefyt R de, Abrams J, Bennett B (1991) Interleukin 10 (IL-10) inhibits cytokine synthesis by human monocytes: an autoregulation role of IL-10 produced by monocytes. *J Exp Med* 174:1209–1220