

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Anästhesiologische Klinik

Prof. Dr. med. Alwin E. Goetz

**Untersuchung zur Qualität des
perioperativen Blutzuckermanagements
kardiochirurgischer Patienten**

Dissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der medizinischen Fakultät der Universität Hamburg
vorgelegt von

Katrin Korittke
aus Hattingen

Hamburg 2010

Angenommen von der Medizinischen Fakultät am: 01.11.2010

Veröffentlicht mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität Hamburg
Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: PD Dr. P Friederich

Prüfungsausschuss: 2. Gutachter/in: Prof. Dr. D. Isbrandt

Prüfungsausschuss: 3. Gutachter/in: PD Dr. T. Krause

Meinen Eltern für Geduld und Vertrauen

Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS	4
1. EINLEITUNG	7
1.1. <i>Diabetes mellitus</i>	7
1.2. <i>Diabetiker als chirurgische Patienten</i>	14
1.3. <i>Risikoklassifizierung herzchirurgischer Patienten mit Diabetes mellitus</i>	16
1.4. <i>Blutkardioplegie</i>	18
1.5. <i>Perioperatives Blutzuckermanagement</i>	18
1.6. <i>Intensivierte Insulintherapie</i>	19
1.7. <i>Glukose-Insulin-Kalium (GIK) - Erklärung des GIK-Konzeptes</i>	20
1.8. <i>Bedeutung der intraoperativen Blutzuckereinstellung</i>	25
1.9. <i>Risiken der intensivierten Insulintherapie</i>	27
2. ARBEITSHYPOTHESE UND FRAGESTELLUNG	28
3. MATERIAL UND METHODEN	29
3.1. <i>Studiendesign</i>	29
3.2. <i>Ausschlusskriterien</i>	29
3.3. <i>Untersuchungsablauf</i>	29
3.4. <i>Extrakorporale Zirkulation</i>	33
3.5. <i>Definitionen</i>	35
3.6. <i>Eingesetzte Messgeräte</i>	36
3.7. <i>Patienteneinwilligung</i>	36
3.8. <i>Statistische Analyse</i>	36

4.	ERGEBNISSE	37
4.1.	<i>Ausgangswerte</i>	37
4.2.	<i>Demographische Daten der Patientenkollektive</i>	39
4.3.	<i>Charakteristika der Patientengruppen</i>	40
4.4.	<i>Vergleichsgruppe</i>	61
4.5.	<i>Vergleiche der intraoperativen Werte</i>	62
4.6.	<i>Vergleiche der postoperativen Werte</i>	63
4.7.	<i>Vergleiche zwischen intra- und postoperativen Werten</i>	68
4.8.	<i>Vergleiche der Insulin- und Kaliumgaben</i>	69
4.9.	<i>Vergleiche der Zeitintervalle zwischen den Abnahmen</i>	73
4.10.	<i>Vergleiche der Liegezeiten</i>	74
5.	DISKUSSION	75
5.1.	<i>Retrospektive Betrachtung</i>	75
5.2.	<i>Prospektive Studie</i>	75
5.3.	<i>Normnahe intraoperative Blutzuckerwerte</i>	76
5.4.	<i>Normnahe postoperative Blutzuckerwerte</i>	81
5.5.	<i>Vergleich zwischen intra- und postoperativen Werten</i>	86
5.6.	<i>Minimierung von Komplikationen</i>	86
5.7.	<i>Liegezeiten</i>	90
5.8.	<i>Kosten und Anwendung</i>	91
5.9.	<i>Schlussfolgerung und Ausblick</i>	91
5.10.	<i>Hypothesen für zukünftige Studien</i>	92
6.	ZUSAMMENFASSUNG	94

7. LITERATURVERZEICHNIS	96
8. DANKSAGUNG	103
9. LEBENSLAUF	104
10. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	106

1. Einleitung

1.1. *Diabetes mellitus*

Diabetes mellitus ist eine Erkrankung, die gerade in unserer Wohlstandsgesellschaft in den letzten Jahren kontinuierlich zugenommen hat. Laut Weltgesundheitsorganisation (WHO) waren im Jahr 2005 weltweit 171 Millionen Menschen hieran erkrankt. Es wird prognostiziert, dass sich diese Zahl bis zum Jahre 2030 auf ca. 366 Millionen Diabetiker mehr als verdoppeln wird. Die Krankheit hat schwerwiegende Komplikationen, unter denen Millionen von Patienten leiden [110]. In den USA ist der Diabetes mellitus die sechsthäufigste Todesursache und zudem mit ursächlich für andere Todesursachen wie Herzerkrankungen und Schlaganfall [16]. Diese Zahlen machen deutlich, wie wichtig das Wissen über diese Risikoerhöhung einerseits und optimale Behandlungsstrategien für Diabetiker andererseits ist. Gerade für Anästhesiologen, Intensivmediziner und Chirurgen ist dieses Wissen und Verständnis von großer Bedeutung, da immer mehr Menschen (und damit auch Patienten) eine gestörte Glukosetoleranz aufweisen. Speziell vor kardiochirurgischen Eingriffen stellen Diabetiker eine besondere Herausforderung in der anästhesiologischen Betreuung dar. Besonders in der Kardiochirurgie wo sich häufig lange operations- und intensivmedizinische Liegezeiten sowie zahlreiche Begleit- bzw. Systemerkrankungen bei Patienten finden, ist eine optimale Einstellung von Diabetikern notwendig.

Die WHO spricht beim Diabetes mellitus von einem chronischen Zustand der Hyperglykämie aufgrund einer Regulationsstörung des Stoffwechsels. Das Pankreas ist entweder nicht mehr in der Lage, ausreichend Insulin zu produzieren, oder der Körper kann dieses Insulin nicht produktiv nutzen [124]. Die Erkrankung wird in vier Gruppen unterteilt:

Beim *Diabetes Typ 1* handelt es sich um eine Autoimmunerkrankung. Bei diesem Prozess, der über mehrere Jahre andauert, handelt es sich um eine immunologische Zerstörung der β -Zellen. Nachdem eine bestimmte Masse an β -Zellen zerstört wurde, kann keine ausreichende Insulinsekretion mehr aufrechterhalten werden, mit der Folge einer gestörten Glukosehomöostase. Die Ätiologie des Diabetes mellitus Typ 1 konnte trotz verbessertem Verständnis noch nicht vollständig erklärt werden. Es ist noch unklar, welcher

Mechanismus den Autoimmunprozess in Gang setzt, der zur Zerstörung der β -Zellen führt. Es werden unter anderem Umweltfaktoren als Trigger für diese Autoimmunprozesse verantwortlich gemacht, so beispielsweise Infektionen durch Viren oder Mikroorganismen oder auch eine frühe Exposition mit in Verdacht stehenden Nahrungsmittelproteinen. Dabei kann es zur Kreuzreaktion mit körpereigenem Gewebe und somit zur organspezifischen Autoimmunität kommen [118]. Eine familiäre Häufung findet sich beim Typ 1 Diabetes nur selten [120].

Typ 2 des Diabetes mellitus stellt eine chronischen Erkrankung dar, bei der kein absoluter Insulinmangel besteht. Die Wirksamkeit des Insulins am Gewebe kann eingeschränkt oder die Funktion der β -Zellen kann gestört sein. Die Manifestation liegt meistens jenseits des vierzigsten Lebensjahres und nimmt ab dem fünfzigsten Lebensjahr drastisch zu. Durch die Zunahme von Adipositas im Jugendalter hat die Häufigkeit der Erkrankungen an Diabetes mellitus Typ 2 bei Jugendlichen ebenfalls zugenommen. Bei diesem Typ gibt es eine genetische Disposition [47]. Bisher sind zwar noch keine praxisrelevanten genetischen Marker gefunden worden, doch sowohl die Insulinresistenz als auch die Insulinsekretionsstörung unterliegen genetischen Einflüssen. In den meisten Fällen ist der Diabetes mellitus Typ 2 mit zentraler Adipositas, arterieller Hypertonie, Dyslipidämie und anderen Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen gekoppelt [47]. Man spricht hierbei auch vom metabolischen Syndrom. Als solches bezeichnet man das gemeinsame Auftreten von Risikofaktoren mit oder ohne manifestem Diabetes mellitus Typ 2. Diese multifaktorielle Stoffwechselerkrankung gilt als Risiko für Mikro- und Makroangiopathien und ist das Ergebnis einer jahrelangen Stoffwechselerkrankung, die schließlich zur Diagnose des Diabetes mellitus Typ 2 führt [47]. Dabei findet sich eine Insulinresistenz der wichtigen Zielgewebe (Skelettmuskel, Leber, Fettgewebe). Gleichzeitig ist die β -Zellmasse verringert. Eine ausreichende Insulinproduktion findet nicht statt. Diese beiden Störungen beeinflussen sich gegenseitig und führen zu einem Circulus vitiosus zwischen der β -Zelldysfunktion und der Insulinresistenz. Der Diabetes mellitus Typ 2 beruht nicht allein auf der genetischen Mutation von Insulinsignalmolekülen sondern auch auf Mutationen unterschiedlicher Signalmoleküle und auf sekundären Faktoren wie Übergewicht und Bewegungsmangel. Die genauen molekularen Zusammenhänge von Adipositas und Diabetes mellitus Typ 2 sind noch nicht bekannt, doch haben mehrere Studien schon früh gezeigt (Bouchardat 1870/71), dass ein enger Zusammenhang zwischen Kalorien und Fettzufuhr einerseits sowie Adipositas und Diabetes mellitus Typ 2 andererseits

besteht [7]. Auch dass 80 % der unter Diabetes mellitus Typ 2 leidenden Patienten übergewichtig sind, ist ein starker Hinweis darauf [47]. Hyperglykämien oder andere Dysbalancen im Metabolismus führen zu ernsthaften Schäden in verschiedenen Stoffwechselsystemen, besonders aber zu Schäden an den Nerven und Blutgefäßen [124].

In der 3. *Gruppe* werden spezifische Formen des Diabetes zusammengefasst. Diese Gruppe unterteilt sich in folgende Typen [120]:

- 3 A: Genetische Schädigung der β -Zellen
- 3 B: Genetische Schädigung der Insulin-Wirkung
- 3 C: Krankheiten der exokrinen Bauchspeicheldrüse
- 3 D: Endokrinopathien
- 3 E: Diabetes infolge der Wirkungen von Drogen oder Chemikalien
- 3 F: Diabetes infolge von Infektionen
- 3 G: Seltene Formen von Diabetes, die immunologisch vermittelt wurden
- 3 H: Andere genetische Syndrome, die gelegentlich zusammen mit Diabetes auftreten.

Eine 4. *Gruppe* beinhaltet den Gestationsdiabetes (GDM) oder Schwangerschaftsdiabetes. Ein Gestationsdiabetes ist laut der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) definiert als eine erstmals in der Schwangerschaft aufgetretene oder diagnostizierte Glukose-Toleranzstörung. Auch die Erstmanifestation eines Typ 1 oder Typ 2 Diabetes während der Schwangerschaft schließt die Diagnose Gestationsdiabetes mit ein [120]. In der 2009 bestätigten Klassifikation der Amerikanischen Diabetes-Gesellschaft (ADA) wird ausdrücklich auf die Begriffe insulinabhängiger Diabetes mellitus (IDDM) und nicht-insulinabhängiger Diabetes mellitus (NIDDM) verzichtet, da diese primär nur die verschiedenen Strategien aufzeigen und nicht die eigentlich zugrunde liegenden pathogenetischen Mechanismen [126].

Die Diagnosestellung des Diabetes mellitus hat sich in den vergangenen Jahren regelmäßig verändert und wird seit einiger Zeit nicht mehr routinemäßig über einen oralen Glukosetoleranztest (oGTT) gesichert. Die WHO hat in jüngster Vergangenheit neue Kriterien festgelegt [77], nach denen die Diagnose des Diabetes mellitus gestellt wird:

- *Nüchternblutzucker über 126 mg/dl* im venösen Vollblut oder kapillaren Blut
- *Gelegenheitsblutzucker über 200 mg/dl* im venösen Vollblut oder kapillaren Blut im Zusammenhang mit den klassischen Symptomen wie Polyurie, Polydipsie und Gewichtsverlust
- OGTT-2-Stundenwert im venösen Plasma oder kapillaren Vollblut > 200 mg/dl [77].

Die Komplikationen des Diabetes mellitus können in akute und chronische Komplikationen unterschieden werden. Zu den akuten Komplikationen gehören die diabetische Ketoazidose und der nonketotische hyperosmolare Zustand. In beiden Fällen liegt ein absoluter Insulinmangel infolge der Zerstörung der β -Zellen im Pankreas oder ein relativer Insulinmangel aufgrund unzureichender Insulinproduktion bei vermehrtem Verbrauch sowie ein Volumenmangel mit Bewusstseinsstörungen vor. Beide Komplikationen können sich aus einer anhaltenden Hyperglykämie entwickeln [125].

Die chronischen Komplikationen des Diabetes mellitus sind vielfältig und im gesamten Organismus zu finden. Ursachen dieser Störungen sind Mikro- und Makroangiopathien, die langfristig zu folgenden Schädigungen führen [125]:

- **Schäden am Auge**

- Diabetische Retinopathie
- Makula-Ödem
- Linsentrübung/Glaukom

Eine Studie der WHO hat ergeben, dass nach 15 Jahren 2 % der Diabetiker erblindet sind und 10 % unter schweren Seheinschränkungen leiden [125].

- **Nierenschädigungen**

In den westlichen Industrieländern ist die Zahl der Diabetiker, die unter einer diabetischen Nephropathie leiden, in der Zeit von 1990 bis 1995 von 36 % auf 59 % gestiegen. Diese Erkrankung kann zum terminalen Nierenversagen führen und ist damit an der steigenden Morbidität und Mortalität beteiligt. Ursächlich ist

wahrscheinlich eine chronische Hyperglykämie. Die genauen Mechanismen sind noch nicht bekannt. Es sind allerdings folgende Faktoren beteiligt:

- Interaktion löslicher Faktoren (Wachstumsfaktoren, Angiotensin, Endothelin)
- Hämodynamische Veränderungen der renalen Mikrozirkulation (glomeruläre Hyperfiltration und Erhöhung des glomerulären Kapillardrucks)
- Strukturelle Veränderung des Glomerulums (Zunahme der extrazellulären Matrix, Verdickung der Basalmembran, Proliferation und Fibrose des Mesangiums).

Risikofaktoren wie ein arterieller Hypertonus, Rauchen und eine erhöhte Eiweißzufuhr verschlechtern die Prognose zusätzlich [79].

▪ **Herz- und Gefäßerkrankungen**

Die durch Diabetes mellitus entstehenden Makroangiopathien können zu folgenden Komplikationen führen:

- Koronare Herzkrankheit
- Periphere arterielle Verschlusskrankheit
- Zerebrale Durchblutungsstörungen [78].

▪ **Neuropathien**

Durch chronisch erhöhte Blutzuckerwerte kommt es zu einer Glukoronisierung, die als Folge zuerst zu einer Nervenzellfunktionsstörung und später zum unwiederbringlichen Verlust der Nervenfunktion führt. Bei Diabetikern zeigen sich verschiedene Formen der Neuropathie:

- sensorische Mono- und Polyneuropathie
- motorische Mono- und Polyneuropathie
- autonome Neuropathie [78].

▪ **Diabetisches Fußsyndrom**

Diabetiker sind besonders gefährdet, an Ulzerationen und Infektionen der unteren Extremitäten zu erkranken. Die Ursachen sind komplex und liegen in der

diabetischen Neuropathie, einer veränderten Biomechanik des Fußes, peripherer arterieller Durchblutungsstörungen und Wundheilungsstörungen begründet [80].

Die Therapie des Diabetes mellitus muss individuell für jeden einzelnen Patienten erstellt werden und basiert auf folgenden Säulen:

Basistherapie: Schulung + Ernährung + körperliche Bewegung + Nichtrauchen

Medikamentöse Maßnahmen: orale Antidiabetika bzw. Insulin [69].

Während früher für Diabetespatienten strenge und generelle Diätvorschriften galten, ist die Diät heute nach der Amerikanischen Diabetes-Gesellschaft (ADA) individuell abzustimmen [122]. Jeder Diabetiker soll seine Ernährungsgewohnheiten und Lebensumstände berücksichtigen. Außerdem sollen Diabetiker und ihre Familien flexibel mit normalen Nahrungsmitteln umgehen. Kalorienempfehlungen und Nahrungszusammensetzungen sollen berücksichtigt werden, um eine sinnvolle Diät zusammenzustellen. Ein Erwachsener mit durchschnittlicher Aktivität sollte abhängig vom Alter und Geschlecht zwischen 175 kJ/kg Körpergewicht (42 kcal/kg Körpergewicht) und 140 kJ/kg Körpergewicht (33 kcal/kg Körpergewicht) zu sich nehmen. Die Nahrung sollte sich folgendermaßen zusammensetzen: Proteine sind an der Entstehung von Nephropathien beteiligt, weshalb der Proteinanteil 10 % der täglichen Nahrungszufuhr nicht überschreiten sollte. Die Aufteilung der Kalorien in Fett und Kohlenhydrate muss ebenfalls individuell entschieden werden. Generell sollte der Fettanteil 30 % nicht überschreiten, gesättigte Fettsäuren dürfen max. 10 % betragen und die Cholesterinzufuhr sollte unter 200 mg/d liegen. Wichtig ist, dass die Patienten umfassend geschult sind und ihnen kleine Diätfehler erlaubt werden, wenn ihnen klar gemacht wurde, dass eine Diät nur langfristig Erfolge zeigt [122].

Der individuelle Insulinbedarf leitet sich von der physiologischen Insulinausschüttung ab. Insulin wird im Fastenzustand ausgeschüttet. Man spricht dabei von basaler Insulinausschüttung, die ungefähr 1,0 IE/h beträgt. Zusätzlich wird diskontinuierlich Insulin nach der Nahrungsaufnahme ausgeschüttet und zwar ungefähr 1,5 IE/10 g Kohlenhydrate. Die basale Insulinrate entspricht 40 - 50 % des Insulin-Tagesbedarfs [120]. Es gibt verschiedene Therapiekonzepte zur Insulinapplikation:

- **Konventionelle Insulintherapie:**

Bei der konventionellen Insulintherapie sind sowohl die Insulindosis als auch Größe und Abfolge der Mahlzeiten vorgegeben. Der Blutglukosespiegel wird 1- bis 2-mal täglich vom Patienten selbst kontrolliert. Die fixen Insulinmischungen werden hierbei an das individuelle Essverhalten des Patienten angepasst [120].

- **Intensivierte Insulintherapien:**

- *Starre Insulindosierung.* Bei dieser Therapieform werden 3 oder mehr Insulingaben bei verbindlicher Vorgabe von Insulindosis und Mahlzeitenabfolge mit zusätzlicher präprandialer Insulindosierung nach Glukosemessung kombiniert.

- *Insulinpumpentherapie.* Hierbei werden Insulinpumpen detailliert programmiert und gewährleisten damit die basale Insulinversorgung. Es werden hauptsächlich Normalinsulin sowie rasch wirkende Analoga verwendet.

- *Intensivierte Insulintherapie mit mahlzeitenbezogener Insulindosierung (= Basis-Bolus-Therapie).* Im Rahmen dieser Therapie reguliert der Patient den Blutzuckerspiegel nach definierten Kennwerten, individueller Mahlzeitengröße und Zeitpunkt der Einnahme selbst. Die Substitution von basalem und prandialem Insulin wird streng getrennt.

- *Prandiale Insulingabe.* Hierbei erfolgt die Insulingabe nach einem zuvor festgelegten Schema mit einer Anpassung an die zirkadiane Rhythmik [120].

Zusätzlich zu diesen Kriterien sind bei der individuellen Insulindosierung die Insulinempfindlichkeit sowie die Compliance der Patienten zu berücksichtigen.

Bei der Erstellung eines Insulinschemas müssen folgende Faktoren beachtet werden:

- Ausmaß des Insulindefizits
- Insulinempfindlichkeit
- Pharmakokinetik und -dynamik der Insulinpräparate
- Nahrungszufuhr
- körperliche Aktivität [120].

Nach der nationalen Versorgungsleitlinie sollen orale Antidiabetika verwendet werden, wenn nach 12 Wochen intensiver Basistherapie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 das Therapieziel nicht erreicht wurde. Es gibt verschiedene Wirkstoffe, die als orale Antidiabetika eingesetzt werden:

- Metformin
- Glibenclamid
- α -Glukosidasehemmer
- Glitazone
- Sonstige Sulfanylharnstoffe
- Glinide [120].

Seit 2004 gibt es zudem eine Zulassung für Insulinpulver, das die Patienten mittels eines mechanisch arbeitenden Inhalators vor der Mahlzeit inhalieren. Das Insulin wird über das Alveolarepithel resorbiert und hat eine kurze Wirkungsdauer, wodurch es sich besonders als prandiales Insulin auszeichnet. In klinischen Studien hat sich gezeigt, dass dieses Insulin das Glykohämoglobin HbA1c genauso effektiv senkt wie subkutan appliziertes Insulin [119]. Allerdings fehlen noch Ergebnisse von Langzeitstudien.

1.2. Diabetiker als chirurgische Patienten

Jeder chirurgische Eingriff bringt Risiken mit sich. Bis vor einigen Jahren galt der Diabetes mellitus noch unmittelbar als ein Faktor, der das perioperative Risiko erhöht [26]. Neuere Untersuchungen zeigten jedoch, dass vor allem die Folgeerkrankungen mit ihren Organveränderungen für Komplikationen verantwortlich sind und abgeschätzt werden müssen. Zusätzlich muss die metabolische Situation stabilisiert werden [25, 41]. In der Anästhesiologie sind diese Zusammenhänge für eine optimale Planung und Betreuung von Eingriffen bei Diabetikern in Bezug sowohl auf die akute als auch die chronische Situation zu berücksichtigen. Die akute Situation kann mittels HbA1c erfasst werden. Ein hoher HbA1c-Wert weist auf eine Glykosylierung von immunkompetenten und festen Blutbestandteilen hin und ist ein Indiz für eine immunsupprimierte Gesamtsituation und Gerinnungsproblematik [116]. Als chronische Störungen kommen in Betracht:

Makroangiopathien als Ursache von Gefäßoperationen sind besonders häufig bei Patienten mit Diabetes mellitus. Bei der koronaren Herzkrankheit (KHK) ist die Prävalenz

von Makroangiopathien 4- bis 5-mal höher als bei Stoffwechselgesunden, wodurch sich das Risiko vergrößert, einen Myokardinfarkt oder Herzrhythmusstörungen zu erleiden [17]. Weiterhin erhöht sich die Gefahr, an einer Kardiomyopathie zu erkranken, um das Doppelte. Auch die Prävalenz der zerebrovaskulären Sklerose und der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit ist gesteigert. Zudem wurde bewiesen, dass das makrovaskuläre Erkrankungsrisiko mit Erhöhung der Blutzuckerwerte und der HbA1c-Konzentration ansteigt [37].

Mikroangiopathien, Nephropathien [75] sowie die bereits oben erwähnte **autonome Neuropathie** [67] mit der Gefahr des plötzlichen Herztodes beeinflussen die präoperativen Überlegungen und machen eine intensive intraoperative Beobachtung des Patienten notwendig. Als Spätfolge wurde die **diabetische Gastroparese** beschrieben, die als Folge einer autonomen Neuropathie zu einer verzögerten Magenentleerung führt und im Rahmen einer Anästhesie ein geringgradig erhöhtes Risiko der Aspiration von Mageninhalt birgt [73]. Aufgrund der Glykosilierung von Kollagen der Halswirbelgelenke, die in wenigen Fällen zu einer massiven Einschränkung der Beweglichkeit führte [88], findet sich zudem ein signifikanter Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus und der Inzidenz von **schwierigen Laryngoskopien** und/oder Intubationen [86].

Um eine umfassende optimale anästhesiologische Betreuung zu gewährleisten, sind die vorgenannten Überlegungen während der Narkoseeinleitung und intraoperativ vom Anästhesiologen zu berücksichtigen. Perioperativ zeigen Diabetiker Besonderheiten, die erkannt und reguliert werden müssen [51]. Dazu gehört die durch den Operationsstress ausgelöste Gefahr der Stoffwechsellentgleisung. Weitere Komplikationen sind ein labiler Blutdruck aufgrund einer autonomen Neuropathie während der Operation, orthostatische Hypotensionen bei Lagerungswechsel, ein verminderter Atemtrieb bei Hypoxie, Blasenentleerungsstörungen, Fehlen der hormonellen Gegenregulation und eine veränderte Hypoglykämiesymptomatik. Durch die Erkrankung des Diabetes mellitus kann es zudem zu Veränderungen der Blutgerinnung kommen, die sich zum Teil in Form von Thrombosen zeigen [9].

Um ideale Ausgangsbedingungen zu schaffen, sollten die präoperativen Blutzuckerwerte nicht unter 60 mg/dl und nicht über 300 mg/dl liegen. Die Patienten dürfen keine Glukosurie und Ketonurie zeigen. Elektive Eingriffe müssen bei Patienten mit diesen präoperativen Werten verschoben werden [56]. Es hat sich gezeigt, dass intraoperative Hyperglykämien unabhängig von einer Diabetesanamnese für alle Patienten mit den gleichen Komplikationen einhergehen. Ebenso ist eine Hypoglykämie gefährlich.

Intraoperativ ist deshalb eine Blutzuckereinstellung zwischen 80 - 160 mg/dl anzustreben. Dies macht deutlich, wie schmal der Grat zwischen optimaler Blutzuckereinstellung und Hyper- bzw. Hypoglykämie ist und wie notwendig engmaschige Kontrollen des Blutzuckerspiegels sind [99].

1.3. Risikoklassifizierung herzchirurgischer Patienten mit Diabetes mellitus

Patienten, die sich einem herzchirurgischen Eingriff unterziehen müssen, sind schwer erkrankt und leiden oft unter Systemerkrankungen, die den gesamten Organismus betreffen. Die zusätzliche Diagnose „Diabetes mellitus“ bringt weitere Komplikationen mit sich:

- **Insulinresistenz/Hyperinsulinämie**

Hyperinsulinämie entsteht häufig bei Typ 2 Diabetikern, oftmals gekoppelt mit Risikofaktoren wie Hypertonie, Übergewicht, Hyperkoagulabilität und Fettstoffwechselstörungen. Ursache der Hyperinsulinämie ist die Insulinresistenz. Allerdings sind nicht nur Typ 2 Diabetiker betroffen sondern auch Patienten mit gestörter Glukosetoleranz [89].

- **Lipidstoffwechselstörungen**

Auch Veränderungen im Lipidstoffwechsel haben Auswirkungen auf die Mortalität und die kardiovaskulären Komplikationen. Gerade für Diabetiker ist es obligat, einen normnahen Lipidstoffwechsel aufrechtzuhalten [89].

- **Hypertonie**

Chronische Blutdruckwerte über 140/80 mmHg erhöhen das Mortalitätsrisiko sowie das Morbiditätsrisiko um etwa das Vierfache [9].

- **Hyperkoagulabilität**

Diabetiker sind zusätzlich durch eine Hyperkoagulabilität gefährdet. Physiologisch wandelt der Gewebepasminogenaktivator (tPA) Plasminogen in Plasmin um. Plasmin wiederum löst Fibrinthromben auf. Gegenspieler dieser Reaktion ist der Plasminogenaktivator-Inhibitor-1 (PAI-1). Ob sich ein Blutgerinnsel bildet, wird

durch das Gleichgewicht zwischen tPA und PAI-1 bestimmt. Erhöhte Plasmakonzentrationen von PAI-1 erhöhen die Thrombosegefahr und finden sich vor allem bei Patienten mit metabolischem Syndrom [15]. Darüber hinaus liegt bei Diabetikern ein weiterer Risikofaktor für das Entstehen einer Hyperkoagulabilität vor. Die Thrombozytenaggregation wird durch den von-Willebrand-Faktor reguliert. Ingerslev hat gezeigt, dass eine vermehrte Expression des Oberflächenmerkmals CD 62 (cluster of differentiation), die sich oft bei Diabetikern findet, ein steigendes Zirkulationsniveau dieses von-Willebrand-Faktors auslöst [42]. Aufgrund dieser diabetischen Thrombozytopathie kann es zu dem komplexen Vorgang der Thrombozytenaggregation kommen. Damit sinkt die Auslöseschwelle des Gerinnungssystems und die Gefahr einer Thrombose steigt [74].

- **Endotheliale Dysfunktion und koronare Herzerkrankung**

Bei Patienten mit Diabetes mellitus findet man besonders häufig arteriosklerotische Veränderungen. Ursache dafür ist eine Störung der funktionellen Integrität des Gefäßendothels. Hauptmanifestationsort sind dabei die distalen Koronargefäße und der Hauptstamm. Es finden sich ein diffuses Verteilungsmuster sowie spezifische Veränderungen der Mikrostrombahn, die mit Verdickungen der Basalmembran im Kapillarbereich einhergehen [94]. Besonders ungünstig ist die Kombination von ischämischen Herzerkrankungen und zusätzlicher kardiovaskulärer autonomer diabetischer Neuropathie. Sie zeichnet sich unter anderem durch stumme Ischämien und asymptomatische Myokardinfarkte aus, weshalb die Symptome vom Patienten nicht sofort erkannt und die Therapien erst spät eingeleitet werden [97].

- **Verschlechtertes Outcome**

Szabo et al. haben 2002 in einer ihrer Studien eine Vielzahl von Komplikationen herausgearbeitet, von denen besonders Diabetiker in der postoperativen Phase betroffen sind. Dazu gehört zum einen eine erhöhte 30-Tage Mortalität sowie eine insgesamt erhöhte Mortalität. Des Weiteren werden Schlaganfälle, Dialysebehandlungen und renale Ausfälle beschrieben. Szabo et al. berichten weiter über eine besondere Neigung zu sternalen Wundinfektionen. Auch perioperative Herzinfarkte sind bei Diabetikern häufiger zu beobachten. Diabetiker benötigen

mehr Bluttransfusionen und haben häufiger eine Sepsis. Außerdem erhalten sie häufiger inotrope Medikamente [97].

Lazar et al. haben allerdings gezeigt, dass das postoperative Outcome bei Patienten, die während des Anschlusses an die Herz-Lungenmaschine einer intensiven Blutzuckerüberwachung mit konstanter Blutzuckereinstellung (zwischen 4,4 mmol/l bis 6,1 mmol/l) unterlagen, deutlich verbessert ist. Als verschlechtertes Outcome beschrieben sie hierbei Tod, Myokardinfarkt, Hirninfarkt und septische Komplikationen. Wegen weiterer Einzelheiten wird auch auf Kapitel 1.7 verwiesen. Die Patienten dieser Studie mit enger Blutzuckerüberwachung hatten 46 % weniger septische Komplikationen und die Mortalität war um 43 % geringer als bei Patienten in der Kontrollstudie [53]. Diese Zahlen machen deutlich, wie wichtig eine kontinuierliche Blutzuckerüberwachung und ein qualitätsgesichertes Betreuungsmanagement von kardiochirurgischen Patienten sind. Allein durch die normnahe Blutzuckereinstellung kann nachweislich der Myokardmetabolismus verbessert, das Auftreten von Ischämien verringert und die Anzahl von Wundinfektionen verkleinert werden [121].

1.4. Blutkardioplegie

Die Blutkardioplegie wird als sichere und effektive Methode zum Herbeiführen eines Herzstillstandes bei Herzoperationen benutzt. Sie hat die Aufgabe, die metabolischen Anforderungen des Myokards während des Herzstillstandes zu decken. Einige Inhaltstoffe der Kardioplegielösungen, vor allem Glukose und Kaliumchlorid, beeinflussen jedoch nicht nur das Myokard sondern haben zusätzlich einen direkten Einfluss auf den bereits gestörten Stoffwechsel des Diabetikers.

1.5. Perioperatives Blutzuckermanagement

Eine Operation bedeutet immer eine Unterbrechung der Routine der Insulintherapie. Der Patient entwickelt einen Postaggressionsstoffwechsel. Hierbei handelt es sich um eine katabole Stoffwechselsituation, die zum Anstieg der kontrainsulinären Hormone führt. Es entsteht eine Insulinresistenz, die im weiteren Verlauf zu Akutkomplikationen wie hyperglykämisch-hyperosmolaren Entgleisungen, Ketoazidosen oder Hypoglykämien

führen kann. Dieser Postaggressionsstoffwechsel erhöht die Gefahr peri- und postoperativer Komplikationen und kann ein erhöhtes Infektionsrisiko bedingen [58].

Die evidenzbasierten Leitlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) [121] empfehlen folgendes Blutzuckermanagement: Grundsätzlich soll die übliche Ernährung und Insulintherapie bis einen Tag vor der Operation beibehalten werden. Die Insulintherapie soll sich intraoperativ nach der Schwere der Operation richten. Bei leichten Eingriffen wird bei einer Basis-Bolus-Therapie (s.o.) empfohlen, nur die Basalinsulindosis zu injizieren, und bei konventioneller Therapie (s.o.), nur 50 % der üblichen Dosis als Verzögerungsinsulin zu geben. Bei lang andauernden, komplizierten Operationen mit anschließender parenteraler Ernährung wird am Operationstag eine Glukose-Insulin-Kalium (GIK) - Infusion empfohlen. Die Infusion soll wie folgt zusammengesetzt sein: 500 ml Glukose 10 %, 10 mmol KCl, 16 IE Normalinsulin. Bei einem BMI über 30 kg/m² werden 20 IE Insulin empfohlen. Diese Infusion soll mit 84 ml/h verabreicht werden. Bei einem Blutzuckeranstieg um mehr als 50 mg/dl oder bei Blutzuckerkonzentrationen über 200 mg/dl soll die Infusionsrate um 20 % gesteigert werden. Bei einem Glukoseabfall unter 100 mg/dl soll eine Reduzierung der Insulinmenge um 20 % erfolgen. Die Blutglukosekontrollen sollen intraoperativ stündlich und postoperativ 2- bis 4-stündlich stattfinden. Begleitend werden engmaschige Kontrollen von Natrium und Kalium empfohlen. Fortsetzung der Therapie bis eine Stunde nach der ersten regulären Mahlzeit, zuvor Wiederaufnahme der subkutanen Insulintherapie, um das Insulindepot wieder aufzufüllen und damit einen raschen Blutzuckeranstieg zu verhindern.

1.6. Intensivierte Insulintherapie

Die intensivierete Insulintherapie (ITT) hat das Ziel, den Blutzucker im normoglykämischen Bereich zwischen 80 – 110 mg/dl zu halten. Zahlreiche Studien konnten beweisen, dass durch eine normnahe Blutzuckereinstellung die Morbidität und Mortalität kritisch kranker Patienten reduziert werden konnte [20, 28, 29, 35, 49, 53, 76, 103, 105]. Gerade bei längerer Intensivpflichtigkeit konnte durch die Anwendung der intensivierten Insulintherapie das Auftreten von intensivmedizinischen Komplikationen und Organdysfunktionen vermindert werden [103]. In der ersten Studie von van den Berghe et al. [105] aus dem Jahre 2001 zeigte sich beispielsweise eine deutlich geringere Mortalitätsrate kardiochirurgischer Intensivpatienten bei Anwendung einer intensivierten Insulintherapie.

In der vorliegenden Studie werden verschiedene am Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf angewandte und an der intensivierten Insulintherapie orientierte Methoden untersucht. Dabei handelt es sich um die im Folgenden näher dargestellten Methoden der konventionellen Therapie (KONV 1 und KONV 2), der GIK-Therapie und der Therapie mittels eines Insulinschemas (IS).

1.7. Glukose-Insulin-Kalium (GIK) - Erklärung des GIK-Konzeptes

1895 untersuchte Locke die Wirkung von Glukose auf das Herz. Durch experimentelle Versuche am Froschherz konnte er bei Glukosegaben eine Erhöhung der Schlagkraft und eine Verlängerung der maximal möglichen Perfusionsdauer um mehr als das fünffache nachweisen [58]. Nach weiteren Untersuchungen und der Entdeckung des Insulins 1921 war es 1962 Sodi-Pallares mit seiner Arbeitsgruppe, der erstmals eine Kombination von Glukose, Insulin und Kalium verabreichte. Es wurde damals zur frühen Behandlung von Patienten mit akutem Myokardinfarkt eingesetzt. Sodi-Pallares beobachtete, dass die systemische Applikation von GIK sowohl die elektrokardiographischen Hebungen beim akuten Myokardinfarkt als auch das Auftreten ventrikulärer Ektopien reduziert [93]. Bei GIK handelt es sich um eine so genannte „polarizing solution“ bestehend aus Glukose, Insulin und Kalium. Sodi-Pallares et al. hatten erkannt, dass bei einer Ischämie erhebliche Verluste von Kalium aus dem Intrazellularraum entstehen und diese durch die GIK-Therapie ersetzt und die diastolische Repolarisation der Myokardzellen verbessert werden. Auch wenn ihnen zu Beginn der Entwicklung der GIK-Therapie noch nicht alle Einzelheiten bekannt waren, erkannte Sodi-Pallares gemeinsam mit seinen Mitarbeitern eine Reduktion der Morbidität und eine Verbesserung des Outcome [93]. Die anfängliche Begeisterung und die Verbreitung dieses Konzeptes sanken zunächst nach einer randomisierten Studie in den 60er Jahren. Die Medical Research Council Working Party konnte keinen positiven Einfluss auf die Letalität oder sonstige Risikofaktoren feststellen [65]. In den darauf folgenden Jahren wurden GIK-Kombinationen jedoch immer wieder unterschiedlichen Patientengruppen in verschiedensten Dosierungen und in Kombination mit anderen Medikamenten verabreicht. In der Zeit zwischen 1970 und 2002 wurden insgesamt 35 Studien mit GIK bei kardiochirurgischen Patienten durchgeführt. In einer randomisierten Untersuchung wurden die Ergebnisse dieser Studien miteinander

verglichen und ausgewertet. Von 35 Studienprojekten wurden 24 Studien ausgeschlossen, da die Ausgangsbedingungen, der Ablauf, die Studienpopulation, das Protokoll oder die Vergleichsgruppe abweichend vom ursprünglichen Protokoll waren. Tabelle 1 zeigt die 11 Studien mit GIK die hinsichtlich ihrer Anwendung und Wirksamkeit verglichen wurden [6]:

Studie	Kombination	Gabe
Svensson S et al. 1984 [95]	<ul style="list-style-type: none"> • 1000 ml Glukose 40 % • 1,5 IE Insulin/kg Körpergewicht • 100 mmval K+/l 	Postoperativ, Insulin als Bolus
Lolley DM 1985 [60]	<ul style="list-style-type: none"> • 1000 ml Glukose 5 % • 20 IE Insulin • 20 mmval K+ 	Perioperative Gabe als kalte Lösung mit 1200 ml/h in die Aorta, während der Abklemmung
Girard C et al. 1992 [32]	<ul style="list-style-type: none"> • 1000 ml Glukose 50 % • 80 IE Insulin • 100 mmval K+ 	Perioperative Gabe vom Beginn der Anästhesie bis zur Abklemmung der Aorta
Wistbacka JO et al. 1992 [112]	<ul style="list-style-type: none"> • 0,6 g Glukose/kg Körpergewicht • 0,12 IE Insulin/kg Körpergewicht • 0,1 mmval K+/kg Körpergewicht 	Peri- und postoperative Gabe vom Beginn der Anästhesie bis zum kardiopulmonalen Bypass
Brodin LA et al. 1993 [10]	<ul style="list-style-type: none"> • 0,5 g Glukose/kg/ Körpergewicht • 1,35 IE Insulin/kg/ Körpergewicht • 0,25 mval K+/kg/ Körpergewicht 	Perioperative Gabe vom Beginn der Anästhesie bis zur Abklemmung der Aorta
Wistbacka JO et al. 1994 [113]	<ul style="list-style-type: none"> • 2 g Glukose/kg/ Körpergewicht • 0,12 IE Insulin/kg/ Körpergewicht • 0,15 mval K+/kg/K 	Peri- und postoperative Gabe von Aortenkanalisation bis zum kardiopulmonalen Bypass. Ab diesem Zeitpunkt Reduktion um 30 %, weiter bis zum nächsten Morgen
Lazar HL et al. 1997 [55]	<ul style="list-style-type: none"> • 1000 ml Glukose 30 % • 50 IE Insulin • 80 mval K+ 	Peri- und postoperativ vom Beginn der Anästhesie bis zum kardiopulmonaren Bypass und dann vom Ende der OP an weitere 12 h mit 1 ml/kg/h
Besogul Y et al. 1999 [4]	<ul style="list-style-type: none"> • 1000 ml Glukose 20 % • 10 IE Insulin • 45 mval K+ 	<ul style="list-style-type: none"> • 12 h präoperativ verabreicht
Rao V et al. 2000 [83]	<ul style="list-style-type: none"> • 7,56 g Glukose/L • 10 IE Insulin/L • K+ (keine Mengenangaben) 	<ul style="list-style-type: none"> • Perioperative Gabe
Lazar HL et al. 2000 [54]	<ul style="list-style-type: none"> • 5 % Glukose (500 ml) • 80 IE Insulin • 40 mEq KCl • 30 ml/h 	<ul style="list-style-type: none"> • Beginn: vor der Einleitung • Weiter während HLM • Pause: während Aorta abgeklemmt ist • 12 h postoperativ mit 30 ml/h
Szabo Z et al. 2001 [96]	<ul style="list-style-type: none"> • Glukose 30 % • 25 IE Insulin /L/KG/h • K+ (keine Mengenangaben) 	Postoperative Gabe, Insulin wird bis 6 h nach OP verabreicht

Tabelle 1: 11 GIK-Studien mit kardiochirurgischen Patienten, durchgeführt in der Zeit von 1979 - 2001

Zusammenfassend zeigt die Auswertung dieser Meta-Analyse, dass die Anwendung von GIK zu einer beträchtlichen Verbesserung der kontraktile Funktion nach kardiochirurgischen Eingriffen führt und gleichzeitig das Auftreten von postoperativem

Kammerflimmern reduziert. Auch bei Diabetikern wurden unabhängig von Hyperglykämien positive Effekte der kontraktilen Funktion beschrieben. Allerdings unterscheiden sich die einzelnen Studien hinsichtlich der Größe, des Protokolls und der Patientengruppen, so dass ein unmittelbarer Vergleich nicht möglich ist [6].

Im Jahre 2006 veröffentlichten Schipke et al. eine weitere Metaanalyse über die Anwendung von GIK bei kardiochirurgischen Patienten der letzten 40 Jahre. In dieser Metaanalyse wurden 38 Studien im Zeitraum von 1965 bis 2004 ausgewertet. Bewertet wurden folgende Kriterien: Membranstabilisierende- und antiarrhythmische Effekte, Verbesserungen des myokardialen Glykogengehalts, postoperative Insulinresistenzen, Reduktionen von freien Fettsäuren sowie Verbesserungen der Glukosekapazität und der kontraktilen Funktion. Hierbei konnte bei 25 Studien ein positiver Effekt durch die Anwendung von GIK-Infusionen bei den genannten Kriterien nachgewiesen werden. 11 Studien berichteten von neutralen bzw. negativen Ergebnissen und zwei Studien sprachen weder für noch gegen die Anwendung von GIK [91].

2009 veröffentlichten Puskarich et al. eine Metaanalyse über die Effekte der GIK-Therapie bei intensivpflichtigen Patienten im Zeitraum von 1965 - 2008. Untersucht wurden 23 randomisierte Studien mit insgesamt 22525 Patienten. Endpunkt der Studien war die Mortalität der Patienten. Statistisch fand sich keine Heterogenität der Studiendesigns. Klinisch unterschieden sich die Studien jedoch hinsichtlich einzelner Kriterien wie etwa des Protokolls und der Patientenzusammensetzung. Insgesamt wurde kein signifikanter Effekt auf die Mortalität gefunden. Als Nebenwirkungen wurden Hyperkaliämien häufiger als Hypoglykämien beschrieben, insgesamt traten beide Nebenwirkungen jedoch selten auf [81].

Ebenfalls im Jahr 2009 veröffentlichten Kang et al. eine Arbeit, in der intraoperativ Typ 2 Diabetiker beobachtet wurden. Eine Gruppe dieser Patienten wurde intraoperativ mit Insulin Glargin in 5 % - Glukoselösung therapiert, die andere Gruppe mit einer GIK-Infusion. Bei dieser Arbeit fanden sich keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Blutzuckerwerte zwischen den beiden Gruppen ($p > 0,05$) [46].

Bei den Komponenten der GIK-Infusion handelt es sich um die folgenden:

Glukose ist ein wichtiger Energielieferant und wird zur Glykolyse benötigt. In erster Linie verbessert es vor allem in den Myozyten die glykolytische Energiegewinnung. Durch die Glukose wird den Zellen die benötigte Energie bereitgestellt. Für die Myokardzellen bedeutet dies eine uneingeschränkte Energielieferung zur Aufrechterhaltung der

Kontraktilität [59]. Die gleichzeitige Gabe von Insulin und Glukose führt zunächst zu einer verbesserten Aufnahme von Glukose in die Muskel- und Fettzellen durch insulinabhängige Glukose-Transporter (Glukose-Transporter 4) und zur Induktion der Schlüsselenzyme der Glykolyse. Damit wird gleichzeitig die maximale Umsatzgeschwindigkeit erhöht [108]. Für den myokardialen Stoffwechsel bedeutet die GIK-Gabe eine Umschaltung von Lipolyse auf Glykolyse [14]. Dies dient damit der Herstellung von ATP. Die Verabreichung von Insulin und Glukose schont und erneuert zugleich die Glykogenspeicher in den Muskelzellen. Gerade in Ischämiephasen, wie sie während eines Herzinfarktes oder eines kardiochirurgischen Eingriffs vorkommen, werden diese Glykogenspeicher schneller mobilisiert und aufgebraucht. Ist die Glykogenkonzentration in den Zellen verringert, führt das zu einer verminderten Kontraktionsfähigkeit und geringerer Kraftentwicklung [71].

Kalium (K⁺) ist ein positiv geladenes Ion, das im Körper für die Funktionsfähigkeit aller Zellen verantwortlich ist, besonders aber für Herz- und Muskelzellen. Der menschliche Körper enthält ca. 50 mmol/kg Kalium. Kalium wird verabreicht, um den erheblichen Kaliumverlusten bei kardiochirurgischen Eingriffen entgegen zu wirken. Dieses Prinzip der „polarizing solution“ ist nach Sodi-Pallares (1962) ein häufig angewendetes Prinzip in der Kardiochirurgie [93].

Insulin, ein Hormon das im Pankreas gebildet wird, wirkt in erster Linie anabol durch die Stimulation der Proteinbiosynthese, der Glykogensynthese sowie der Fettsäuresynthese. Gleichzeitig hat Insulin eine katabole Wirkung auf den Stoffwechsel durch Hemmung der Lipolyse, Proteolyse und Glukoneogenese. Bei kardiochirurgischen Eingriffen wird Heparin in hohen Dosen verabreicht, was zu einer Lipolyse mit Freisetzung von Triglyceriden führt. Auch Katecholamine aktivieren die Lipoproteinlipase [114]. Durch erhöhte freie Fettsäurespiegel kann es zu Membranschäden, Arrhythmien und einer Verschlechterung der Herzfunktion kommen. Insulin dagegen hemmt diese Lipase und verhindert so einen Anstieg von freien Fettsäuren [61]. Dadurch wird die Effizienz der Energieproduktion gesteigert, was während der Reperfusion von ischämischem Gewebe notwendig ist [54]. Diabetiker leiden zusätzlich unter Gerinnungsstörungen, ausgelöst durch eine gestörte Plättchenfunktion. Die Thromboxan-A-Produktion und die Plättchen-Aggregationsfähigkeit sind bei Diabetikern verringert, was zu einer Prädisposition für koronare Thrombosen führt. Insulin verbessert die Plättchenfunktion und verlangsamt die Aktivität von Plasminogen-Aktivator-Inhibitoren und verbessert damit den Gerinnungsstatus [90]. Insulin hat zusätzlich eine vasodilatorische Wirkung, was sich

positiv auf die Herzleistung auswirkt. Durch Stimulation der NO-Synthese kommt es zur Vasodilatation, was zu einer Nachlastverringering führt [1]. Durch diesen verringerten peripheren Widerstand kommt es zur Erhöhung der Auswurfleistung. Diese Erkenntnis wurde bereits in den 30er Jahren durch Abramson gewonnen [1]. Andere Autoren bestätigten durch verschiedene klinische Studien seine Ergebnisse [70].

Während der verschiedenen Studien mit GIK kam es allerdings immer wieder zu unerwünschten Nebenwirkungen. Unter besonderen Bedingungen, wie lang anhaltenden Ischämien mit geringer bis fehlender Reperfusion, erhöht GIK die Ansammlung von Laktat. Dies führt zu einer Azidose, was unter anderem durch eine Verschlechterung der Zellfunktion eine abgeschwächte Ventrikelfunktion bedingt [70]. Auch aufgrund der vorgenannten Studie der British Medical Research Council Working Party aus dem Jahr 1968 [65], die keine Vorteile durch eine GIK-Behandlung für Patienten mit akutem Myokardinfarkt fand, nahm die Begeisterung für die Behandlung mit GIK zunächst schnell ab [54]. In einigen Studien, wie von Bruemmer-Smith 2002, wurde über ein vermehrtes Auftreten von Hyperglykämien berichtet und auf die Gefahr eines verschlechterten neurologischen Outcomes hingewiesen [11]. Außerdem werden von Rogers und seinen Mitarbeitern Arrhythmien und Hyperkaliämien [87] beschrieben. Diese Veröffentlichungen waren mit daran beteiligt, dass sich das Prinzip der GIK-Behandlung nicht durchsetzen konnte. Erst in den letzten Jahren erfuhr die GIK-Therapie ein Comeback [63].

Durch die zahlreichen zum Teil widersprüchlichen und unübersichtlichen klinischen Studien hat sich die GIK-Behandlung noch nicht übergreifend verbreitet. Dabei hat die Behandlung von kardiologischen und kardiochirurgischen Diabetikern mit einer Glukose-Insulin-Kalium Infusion – wie dargelegt – eine Vielzahl positiver Effekte. Wenn es gelänge, die Nebenwirkungen zu kalkulieren und die Risikofaktoren auszuschalten, insbesondere die Risiken einer Hypoglykämie bzw. einer Hyperkaliämie zu minimieren, wäre diese Behandlungsmethode möglicherweise eine einfache und kostengünstige Möglichkeit, um die Morbidität und Mortalität zu verringern.

1.8. Bedeutung der intraoperativen

Blutzuckereinstellung

Die normnahe intraoperative Blutzuckereinstellung hat einen hohen Stellenwert für das Outcome von Diabetikern nach Operationen. Zu Beginn der 80er Jahre beschrieben Fowkes et al. eine Steigerung der operativen Letalität um das fünffache vor allem aufgrund von diabetesassoziierten Spätfolgen [26]. Die Gründe dieser Komplikationen liegen in der Beeinflussung der Pathophysiologie durch eine akute intraoperative Hyperglykämie. Diese verändert vor allem die Funktionen der Leukozyten, Monozyten, Thrombozyten und Immunglobuline. Dies kann ausgeprägte Wundheilungsstörungen und eine verminderte mikrovaskuläre Perfusion zur Folge haben. Ebenso zeigten sich nach akuten intraoperativen Hyperglykämien vergrößerte Infarktgebiete und ein verschlechtertes Outcome nach cerebralen Ischämien sowie eine eingeschränkte gastro- und intestinale Motilität. [40]. Weiter wurden Störungen der Nierenfunktion, cerebrale Komplikationen und Infektionen nach intraoperativen Hyperglykämien von Szabo et al. beschrieben [97]. Estrada et al. konnten eine verlängerte Hospitalisation nachweisen [22].

Van den Berghe et al. beschrieben 2001 eine signifikante Reduktion der Mortalität auf der Intensivstation von 8,0 % auf 4,6 % sowie eine Reduktion von Organdysfunktionen [105]. Latham [52] und Hiesmayr [40] beschrieben weiter eine signifikante Reduktion der Inzidenz von Wundinfekten. 2003 untersuchte Krinsley 1826 Patienten einer medizinisch-chirurgischen Intensivstation und fand einen Zusammenhang zwischen erhöhten Blutzuckerwerten während des Intensivaufenthalts und dem Mortalitätsrisiko [48]. Er beschrieb einen Anstieg der Krankenhausmortalität für jede Blutzuckererhöhung von 20 mg/dl über dem normalen Niveau. Andere Studien beschrieben ein verbessertes Outcome durch ein intensiviertes Blutzuckermanagement während der Akutbehandlung [30, 28, 105, 49]. 2006 veröffentlichten van den Berghe et al. eine weitere Studie, in der die Krankenhausmorbidity von 1200 internistischen Intensivpatienten durch ein solches Blutzuckermanagement gesenkt werden konnte, nicht jedoch die Mortalität [102].

Im gleichen Jahr beschrieben Ellger et al. den additiven Effekt einer Normoglykämie (verringerte Mortalität, Prävention vor Leber-, Nieren- und Endotheldysfunktionen) und einer Hochdosis-Insulintherapie (anti-inflammatorische, kardioprotektive und inotrope Effekte) für chirurgische und besonders für kardiochirurgische Patienten [20]. Ebenfalls von van den Berghe et al. wurde 2007 eine prospektive randomisierte Multicenter-Studie

veröffentlicht. Dabei handelte es sich um eine vierarmige Studie, bei der die Effekte der Volumen- und der Insulintherapie bei schwerer Sepsis untersucht wurden. Die Untersuchung der Insulintherapie musste allerdings abgebrochen werden, da die Rate der Hypoglykämien unannehmbar hoch war [101].

Eine andere retrospektive Studie wurde 2008 von Ascione et al. veröffentlicht. Untersucht wurden 8727 kardiochirurgische Patienten in den ersten 60 postoperativen Stunden. Es konnte eine positive Korrelation von erhöhten Blutzuckerwerten und der Krankenhausmortalität nachgewiesen werden. Zusätzlich wurde ein lockeres Blutzuckermanagement mit Herzinfarkten, pulmonalen und renalen Komplikationen assoziiert [2]. Jones et al. veröffentlichten im gleichen Jahr eine Studie, in der 2297 Patienten untersucht wurden. Sie betrachteten die Aussagekraft des ersten postoperativ gemessenen Blutzuckerwerts als Prädiktor für das Outcome. Dabei wurde eine steigende 30-Tage-Mortalität bei Patienten mit Blutzuckerwerten von mehr als 200 mg/dl beschrieben. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen in Bezug auf Schlaganfälle, sternale Wundinfektionen und Nierenversagen konnten aufgrund des geringen Auftretens dieser Komplikationen nicht ausgemacht werden [45]. 2009 veröffentlichten Chan et al. eine Studie, in der 109 kardiochirurgische Patienten untersucht wurden. Sie unterteilten die Patienten in zwei Gruppen mit unterschiedlichen Zielblutzuckern von 80 - 130 mg/dl sowie 160 – 200 mg/dl. Diese Werte wurden intraoperativ und in den ersten 36 h postoperativ mittels eines intensivierten Blutzuckermanagements angestrebt. Folgende Parameter wurden ausgewertet: Klinisches Outcome, Beatmungszeit, Intensivstation-Liegezeit, Infektionen, Hypoglykämien, renale oder neurologische Dysfunktionen, Bluttransfusionen, Krankenhausliegedauer und 30-Tage-Mortalität. In der Auswertung fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen [13].

Diese Studien können nicht ohne weiteres verglichen werden, da es große Unterschiede zwischen den Studiendesigns, den Studiengrößen und den Patientenkollektiven gibt. In vielen Studien konnte durch ein intensiviertes Blutzuckermanagement eine Verbesserung des Outcomes chirurgischer Patienten nachgewiesen werden. Dabei war es unerheblich ob die Patienten an einem Diabetes mellitus erkrankt waren oder nicht. In verschiedenen Studien wurden allerdings auch Gefahren der intensivierten Insulintherapie insbesondere hinsichtlich der Auswirkungen von Hypoglykämien und Hochdosis-Insulingaben beschrieben [107, 103, 31, 12].

1.9. Risiken der intensivierten Insulintherapie

Die intensivierte Insulintherapie wurde in den letzten Jahren allerdings wiederholt kontrovers diskutiert. Van den Berghe et al. publizierten 2006 selbst eine Studie, in der kein deutlicher Benefit durch eine intensivierte Insulintherapie bei Patienten auf einer medizinischen Intensivstation nachgewiesen werden konnte [103]. Zudem gibt es verschiedene Warnungen vor gefährlichen Hypoglykämien als unerwünschten Nebenwirkungen [12, 109].

Im Jahre 2008 wurde in einer großen multizentrisch, prospektiv angelegten Studie die Wirksamkeit der intensivierten Insulintherapie bei Patienten mit Sepsis oder septischem Schock untersucht (Volumen and Insulin Therapy in Severe Sepsis, VISEP). Die Studie wurde aufgrund vermehrt aufgetretener ernster Hypoglykämien (Blutzucker < 40 mg/dl) abgebrochen. Es zeigte sich jedoch keine signifikante Differenz zwischen der intensivierten und der konventionellen Blutzuckereinstellung in Bezug auf die Mortalität. Lediglich ein Trend zu einem verlängerten Aufenthalt auf der Intensivstation war zu erkennen [12].

Die Anfang 2009 veröffentlichte NICE-SUGAR-Studie (The Normoglycemia in Intensive Care Evaluation-Survival Using Glucose Algorithm Regulation) [24] untersuchte die Unterschiede zwischen der intensivierten Insulintherapie und der konventionellen Blutzuckereinstellung bei insgesamt 6104 Patienten von medizinischen und chirurgischen Intensivstationen. Beobachtet wurden unter anderem das 90-Tage-Outcome und das Auftreten von Hypoglykämien. Abschließend beschrieb diese Studie keinen Benefit für die Normoglykämie bei intensivpflichtigen Patienten. Vielmehr zeigte sie eine höhere Mortalität bei Patienten mit intensivierter Blutzuckereinstellung (Zielblutzucker 81 - 108 mg/dl) als bei solchen mit konventioneller Blutzuckereinstellung (Zielblutzucker < 180 mg/dl). Auch ernste Hypoglykämien mit Blutzuckerwerten unter 40 mg/dl wurden vermehrt in der Patientengruppe mit intensiviertem Blutzuckermanagement beschrieben. Im Gegensatz zu der Studie von van den Berghe et al. [105] empfiehlt diese Untersuchung keine Normoglykämie bei kritisch kranken Patienten.

2. Arbeitshypothese und Fragestellung

Mit dieser Arbeit soll die perioperative Blutzuckertherapie von kardiochirurgischen Patienten im Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf erstmals im Detail analysiert werden. Bis zu Beginn dieser Studie war keine Aussage über die Art, Struktur und Qualität des Blutzuckermanagements möglich. Im anästhesiologisch-operativen Management von kardiochirurgischen Patienten gab es kein allgemein gültiges Schema zur Kontrolle und Regulation des Blutzuckerspiegels während der intraoperativen Versorgung. Die Ergebnisse der Beobachtungen dieser Arbeit sollen eine rationale Grundlage für die Optimierung der bisherigen Behandlungsmethoden darstellen und insbesondere Schwachstellen und Gefährdungsmomente der bisherigen perioperativen Glukosetherapie aufzeigen. Dies ist eine wesentliche Grundlage zur Entwicklung eines Therapieschemas, das einfach und sicher ist, um damit in Zukunft Komplikationen abzuwenden, die Lebensqualität der Patienten zu verbessern und die Lebensprognose zu optimieren. Hierfür ist zunächst die Ist-Situation im Vergleich zwischen diabetischen und nicht-diabetischen kardiochirurgischen Patienten zu analysieren. Insbesondere sollen folgende Fragen beantwortet werden:

- Liegen bei Patienten mit einem Diabetes mellitus mehr Blutzuckerwerte außerhalb des angestrebten Normbereichs?
- Erhöht die Anwendung von bereits anerkannten Blutzuckertherapieschemata die Anzahl der Blutzuckerwerte im angestrebten Normbereich?
- Sind die anerkannten Blutzuckerschemata in der allgemeinen OP-Routine anzuwenden?
- Finden sich bei kardiochirurgischen Patienten mit Diabetes mellitus mehr Blutzuckerwerte außerhalb des angestrebten Normbereichs als bei allgemeinchirurgischen Patienten?

3. Material und Methoden

3.1. Studiendesign

Anhand der vorliegenden Untersuchung sollten nach Konsultation der Ethikkommission mittels einer retrospektiven Analyse die perioperativen Blutzuckerwerte im kardiochirurgischen OP während eines definierten Zeitraumes (29.09.2003 - 18.05.2004) ausgewertet werden. Daran anschließen sollte bei Bestätigung der Annahme, dass Patienten mit einem Diabetes mellitus häufig Blutzuckerwerte oberhalb des definierten Blutzuckerbereichs aufzeigen, aufgrund deren erhöhten Risikoprofils der Schwerpunkt auf die Analyse der perioperativen Blutzuckerwerte bei kardiochirurgischen Patienten mit einem Diabetes mellitus gelegt werden. Beobachtet und beurteilt werden sollten daher die perioperative Blutzuckersteuerung und das postoperative Blutzuckerhalten von mindestens 140 Diabetikern, die schwere Einschränkungen in der kardialen Funktion aufwiesen und sich einem elektiven operativen Eingriff mit kardioplegischem Herzstillstand unterziehen mussten, der den Einsatz einer Herz-Lungenmaschine erforderlich machte. Bei den Eingriffen sollte es sich um aortokoronare Bypass- oder Herzklappenoperationen handeln. Es sollte anhand einer retro- und prospektiven Analyse festgestellt werden, ob Diabetiker in besonderer Weise von hohen Blutzuckerwerten betroffen sind. Hierbei sollte insbesondere die Häufigkeit von Hyperglykämien und Hyperkaliämien bewertet werden.

3.2. Ausschlusskriterien

Patienten mit einer bekannten schwere Nierenerkrankung und einem Serumkreatininwert über 2 mg/dl sollten nicht analysiert werden. Der Serumkreatininwert wurde der Laborroutine entnommen.

3.3. Untersuchungsablauf

Die präoperative Vorbereitung der Patienten sollte nach dem stationsüblichen Schema durchgeführt werden. Bei Patienten, die mit oralen Antidiabetika eingestellt waren, sollten diese am Vortag abgesetzt und der Blutzuckerspiegel mittels Insulin reguliert werden. Patienten, die mit Insulin therapiert wurden, sollten diese Therapie bis zum Tag der

Operation wie gewohnt beibehalten. Am Operationstag sollte der Glukosespiegel bis zur Verlegung des Patienten in den OP engmaschig (2-stündlich) kontrolliert und gegebenenfalls mit Insulin nach dem stationsüblichen Schema reguliert werden. Direkt nach Ankunft in dem OP sollte der aktuelle Blutzucker vom Anästhesiologen bestimmt und entsprechend des vorher festgelegten Therapieschemas reguliert werden. Die Einleitung der Anästhesie sollte nach den üblichen Standards durchgeführt werden. Das Blutzuckermanagement selbst sollte nach drei verschiedenen Methoden durchgeführt werden. Zunächst sollte eine Behandlung nach der bis dahin üblichen konventionellen Therapie (KONV) erfolgen (dazu weiter 3.3.1). Anschließend sollte in der Folgezeit eine GIK-Therapie (dazu unter 3.3.2) und wiederum später ein Insulinschema (IS) (dazu unter 3.3.3) als Standardverfahren eingeführt werden. Es sollte weiterhin keine vorherige Selektion der Patienten durchgeführt werden. Alle Patienten sollten vielmehr nach den jeweils zum Operationszeitpunkt geltenden Standardverfahren zur Blutzuckerregulation am Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf behandelt werden.

3.3.1. Konventionelle Therapie (KONV)

Die Patienten der Gruppen KONV 1 und KONV 2 sollten nach dem bisher üblichen Standardverfahren (Konventionelle Therapie = KONV) der anästhesiologischen Abteilung des Universitätsklinikums Hamburg Eppendorf behandelt werden:

- **KONV 1:** Es sollten 15 Diabetiker im OP wie auch in der postoperativen Versorgung durch ein nicht standardisiertes Blutzuckermanagement versorgt werden. Das heißt, dass Blutzuckerentnahmepunkte wie auch Insulinbolusgaben bis zu dieser Untersuchung individuell vom jeweiligen Anästhesiologen festgelegt wurden. Zu diesem Zeitpunkt existierte kein einheitliches Blutzuckermanagement in der anästhesiologischen Abteilung.
- **KONV 2:** Im Anschluss hieran sollten mindestens 25 Patienten mit einem Diabetes mellitus intraoperativ durch das gleiche nicht standardisierte Blutzuckermanagement wie die Patienten der Gruppe KONV 1 versorgt werden. Die Blutzuckerentnahme wie auch die Insulinbolusgabe erfolgten individuell. Die Unterscheidung zur Gruppe KONV 1 findet sich in der postoperativen Versorgung. Während der Studie wurde unabhängig hiervon dort ein einheitliches Standardverfahren zur

Blutzuckerregulation eingeführt. Bei diesem Schema handelte es sich um eine Anlehnung an das Konzept der Arbeitsgruppe von van den Berghe [105]. Der Zielwert des Blutglukosespiegels lag zwischen 80 - 110 mg/dl. Der Glukosespiegel wurde 1- bis 2-stündlich kontrolliert und reguliert.

3.3.2. GIK-Therapie (GIK)

Anschließend sollte intraoperativ ein standardisiertes Verfahren eingeführt werden. Es sollten mindestens 25 Patienten nach diesem Standard therapiert werden. Die präoperative Vorbereitung sollte identisch mit der präoperativen Vorbereitung der Patientengruppen KONV 1 und KONV 2 sein. Die Infusion sollte zu Beginn der Anästhesieeinleitung über einen zentral-venösen Zugang begonnen und intraoperativ weiter verabreicht werden. Keiner der Patienten sollte eine GIK-Infusion in der postoperativen Phase erhalten. Unter den vielen beschriebenen GIK-Schemata sollte das Schema, das 2000 von Lazar et al. publiziert wurde, angewandt werden.

Die Infusion des GIK-Schemas sollte sich danach wie folgt zusammensetzen:

- 500 ml Glukose 5 %
- 80 IE Insulin
- 40 mval KCl.

Die Basis-Infusionsrate sollte 30 ml/h betragen und sodann individuell nach folgendem Schema an den halbstündlich zu kontrollierenden Blutzucker des Patienten angepasst werden:

BZ-Wert	Insulin	GIK-Infusions-Rate
> 270 mg/dl	12 IE Insulin i.v.	Erhöhung um 9 ml/h
201 - 270 mg/dl	8 IE Insulin i.v.	Erhöhung um 6 ml/h
151 - 200 mg/dl	-	Erhöhung um 3 ml/h
100 - 150 mg/dl	-	Keine Veränderung
75 - 99 mg/dl	-	Erniedrigung um 6 ml/h
< 75 mg/dl	-	Unterbrechung der GIK-Infusion; Kontrolle des BZ bis > 100 mg/dl, danach 6 ml/h weniger als vorher, ggf. Glukose 40 %

Tabelle 2: Anpassung des GIK-Schemas nach aktuell ermitteltem Blutzuckerspiegel

Im Anschluss an den chirurgischen Eingriff sollten alle Patienten auf die Thorax-Herz-Gefäß-Intensivstation (THG) verlegt werden. Die Therapie auf der Intensivstation sollte von dieser Untersuchung unberührt bleiben.

Bei 5 Patienten sollte für einen Zeitraum von 6 Stunden postoperativ der Blutzucker in einem Abstand von 30 Minuten kontrolliert werden. Diese Kontrolle sollte mit einem Blutgasanalysegerät ABL 700 series der Firma Radiometer GmbH, Willich, Deutschland, erfolgen.

Bei den restlichen 25 Patienten sollten die postoperativen Blutzucker- und Kaliumwerte retrospektiv aus der normalen intensivmedizinischen Stationsroutine ausgewertet werden. Ebenso sollten die Insulin- und Kaliumgaben protokolliert werden.

3.3.3. Patientengruppe mit Therapie nach Insulinschema (IS)

Bei mindestens 25 Patienten sollte das peri- und postoperative Therapieschema weiter verändert und der Glukosespiegel mittels eines Insulinschemas reguliert werden. Die Vorbereitung der Patienten sollte identisch mit den Patienten der anderen Gruppen sein. Nach Ankunft in dem OP sollten auch hier der Blutzucker kontrolliert und dann durch ein festgelegtes Schema mit standardisierten Insulinbolusgaben reguliert werden.

BZ-Wert	Insulin
> 270 mg/dl	12 IE Insulin i.v.
201 - 270 mg/dl	8 IE Insulin i.v.
151 - 200 mg/dl	4 IE Insulin i.v.
100 - 150 mg/dl	Kein Insulin
75 - 99 mg/dl	BZ-Kontrolle
< 75 mg/dl	5 - 10 ml Glukose 40 %

Tabelle 3: Insulinschema nach aktuell ermitteltem Blutzuckerspiegel

Auch bei dieser Gruppe sollten halbstündliche Blutzuckerbestimmungen erfolgen.

3.3.4. Vergleichsgruppe (VG)

Als Vergleichsgruppe sollten postoperative Daten von Patienten einer allgemeinchirurgischen Intensivstation analysiert werden. In dieser Vergleichsgruppe befanden sich insgesamt 97 Patienten. Dabei handelte es sich um 87 Nicht-Diabetiker und 10 Diabetiker. Da sich die Probleme der Blutzuckereinstellung vorwiegend bei Diabetikern fanden, sollte ein Vergleich der kardiochirurgischen Patienten ausschließlich mit den Diabetikern der Vergleichsgruppe erfolgen. Die Behandlung der Patienten der Vergleichsgruppe erfolgte nicht nach dem GIK-Schema sondern vielmehr nach dem stationsüblichen Schema. Dieses Schema zur Blutzuckerkontrolle auf dieser Intensivstation war ebenfalls an das Konzept der Arbeitsgruppe von van den Berghe [105] angelehnt. Nach diesem Schema wurden einstündliche bis maximal zweistündliche Blutzuckerkontrollen durchgeführt. Der Zielwert wurde zwischen 80 - 110 mg/dl festgelegt. In der postoperativen Phase erhielten Diabetiker, deren Blutzucker nicht im angestrebten Bereich lag, einen Insulin-Perfusor. Die Insulin-Perfusor Rate wurde individuell dem Blutzucker der Patienten angepasst. Allerdings durfte der Perfusor um nicht mehr als 1 ml/h reguliert werden und die Patienten durften insgesamt nicht mehr als 50 IE Insulin pro Stunde erhalten. Jede Veränderung am Insulin-Perfusor zog eine weitere Blutzuckerkontrolle nach 30 Minuten nach sich.

3.4. Extrakorporale Zirkulation

Sämtliche kardiochirurgische Operationen wurden mit Hilfe einer Herz-Lungenmaschine durchgeführt. Es handelte sich dabei um Maschinen des Typs Stöckert S3 und S5 der Firma Sorin Group Deutschland GmbH, München.

Während der extrakorporalen Zirkulation wurden zwei verschiedenen Blutkardioplegielösungen benutzt. Dabei handelte es sich um die Blutkardioplegielösung nach Bretschneider und um diejenige nach Buckberg/Beyersdorf (beide: Custodiol, Dr. Franz Köhler Chemie GmbH, Alsbach-Hähnlein). Bei Patienten mit einer schweren systolischen Ventrikelfunktionsstörung und einer linksventrikulären Auswurffraktion (EF) unter 30 % wurde die Blutkardioplegielösung nach Buckberg/Beyersdorf verabreicht. Sie wurde in drei Teilen entsprechend der nachfolgenden Tabelle appliziert. Die kalte Induktion initiierte die Asystolie. Die Re-Infusionen wurden alle 20 Minuten durchgeführt, um die Asystolie aufrechtzuhalten, Stoffwechselprodukte auszuwaschen, die Azidose zu puffern, Phosphate zu erneuern und Substrate zu ersetzen. Beim sog. „Hot Shot“ handelt es sich

um eine warme Reperfusion zur Verhinderung von Reperfusionsschäden. Die Inhaltsstoffe beider Lösungen ermöglichen einen längeren Eingriff während der Asystolie. Dabei wird der Sauerstoffbedarf des Herzens reduziert und es werden Substrate ersetzt, die während der Ischämie abgebaut wurden. Die Zusammensetzung der Lösungen unterscheidet sich wie unten aufgeführt [18]. Zur Wirkung der Kardioplegielösungen auf den diabetischen Stoffwechsel gibt es bisher keine aussagekräftigen Studienergebnisse.

Blutkardioplegie nach Custodiol- Bretschneider (1000 ml)	Blutkardioplegie nach Buckberg/Beyersdorf																																																																
<table> <tr><td>NaCl</td><td>15,0 mmol</td></tr> <tr><td>KCl</td><td>9,0 mmol</td></tr> <tr><td>Magnesiumchlorid</td><td>4,0 mmol x 6 H₂O</td></tr> <tr><td>Histidinhydrochlorid- monohydrat</td><td>18,0 mmol</td></tr> <tr><td>Histidin</td><td>180 mmol</td></tr> <tr><td>Tryptophan</td><td>2,0 mmol</td></tr> <tr><td>Mannitol</td><td>30,0 mmol</td></tr> <tr><td>Calciumchlorid</td><td>0,015 mmol x 2 H₂O</td></tr> <tr><td>Kalium-hydrogen- 2-Oxopentandiat + Wasser Kaliumhydroxidlösung</td><td>1,0 mmol</td></tr> </table>	NaCl	15,0 mmol	KCl	9,0 mmol	Magnesiumchlorid	4,0 mmol x 6 H ₂ O	Histidinhydrochlorid- monohydrat	18,0 mmol	Histidin	180 mmol	Tryptophan	2,0 mmol	Mannitol	30,0 mmol	Calciumchlorid	0,015 mmol x 2 H ₂ O	Kalium-hydrogen- 2-Oxopentandiat + Wasser Kaliumhydroxidlösung	1,0 mmol	<p><i>Kalte Induktion (500 ml)</i></p> <table> <tr><td>Kaliumchlorid</td><td>34,91 mmol</td></tr> <tr><td>Natriumchlorid</td><td>16,12 mmol</td></tr> <tr><td>Trometamol</td><td>17,45 mmol</td></tr> <tr><td>Citronensäure</td><td>0,45 mmol x H₂O</td></tr> <tr><td>Natriumcitrat</td><td>2,6 mmol x H₂O</td></tr> <tr><td>Natriumdihydrogenphosphat</td><td>0,47 mmol x H₂O</td></tr> <tr><td>Glukose</td><td>92,42 mmol</td></tr> </table> <p><i>Kalte Reinfusion (500 ml)</i></p> <table> <tr><td>Kaliumchlorid</td><td>12,21 mmol</td></tr> <tr><td>Natriumchlorid</td><td>16,90 mmol</td></tr> <tr><td>Trometamol</td><td>18,30 mmol</td></tr> <tr><td>Citronensäure</td><td>0,48 mmol x H₂O</td></tr> <tr><td>Natriumcitrat</td><td>2,73 mmol x H₂O</td></tr> <tr><td>Natriumdihydrogenphosphat</td><td>0,49 mmol x H₂O</td></tr> <tr><td>Glukose</td><td>96,93 mmol</td></tr> </table> <p><i>“Hot Shot” (500 ml)</i></p> <table> <tr><td>Kaliumchlorid</td><td>14,79 mmol</td></tr> <tr><td>Natriumchlorid</td><td>15,55 mmol</td></tr> <tr><td>Trometamol</td><td>26,61 mmol</td></tr> <tr><td>Natriumglutamat</td><td>28,14 mmol x H₂O</td></tr> <tr><td>Natriumaspartat</td><td>27,92 mmol x H₂O</td></tr> <tr><td>Citronensäure</td><td>1,73 mmol x H₂O</td></tr> <tr><td>Natriumcitrat</td><td>9,91 mmol x H₂O</td></tr> <tr><td>Natriumdihydrogenphosphat</td><td>1,78 mmol x H₂O</td></tr> <tr><td>Glukose</td><td>102,26 mmol</td></tr> </table>	Kaliumchlorid	34,91 mmol	Natriumchlorid	16,12 mmol	Trometamol	17,45 mmol	Citronensäure	0,45 mmol x H ₂ O	Natriumcitrat	2,6 mmol x H ₂ O	Natriumdihydrogenphosphat	0,47 mmol x H ₂ O	Glukose	92,42 mmol	Kaliumchlorid	12,21 mmol	Natriumchlorid	16,90 mmol	Trometamol	18,30 mmol	Citronensäure	0,48 mmol x H ₂ O	Natriumcitrat	2,73 mmol x H ₂ O	Natriumdihydrogenphosphat	0,49 mmol x H ₂ O	Glukose	96,93 mmol	Kaliumchlorid	14,79 mmol	Natriumchlorid	15,55 mmol	Trometamol	26,61 mmol	Natriumglutamat	28,14 mmol x H ₂ O	Natriumaspartat	27,92 mmol x H ₂ O	Citronensäure	1,73 mmol x H ₂ O	Natriumcitrat	9,91 mmol x H ₂ O	Natriumdihydrogenphosphat	1,78 mmol x H ₂ O	Glukose	102,26 mmol
NaCl	15,0 mmol																																																																
KCl	9,0 mmol																																																																
Magnesiumchlorid	4,0 mmol x 6 H ₂ O																																																																
Histidinhydrochlorid- monohydrat	18,0 mmol																																																																
Histidin	180 mmol																																																																
Tryptophan	2,0 mmol																																																																
Mannitol	30,0 mmol																																																																
Calciumchlorid	0,015 mmol x 2 H ₂ O																																																																
Kalium-hydrogen- 2-Oxopentandiat + Wasser Kaliumhydroxidlösung	1,0 mmol																																																																
Kaliumchlorid	34,91 mmol																																																																
Natriumchlorid	16,12 mmol																																																																
Trometamol	17,45 mmol																																																																
Citronensäure	0,45 mmol x H ₂ O																																																																
Natriumcitrat	2,6 mmol x H ₂ O																																																																
Natriumdihydrogenphosphat	0,47 mmol x H ₂ O																																																																
Glukose	92,42 mmol																																																																
Kaliumchlorid	12,21 mmol																																																																
Natriumchlorid	16,90 mmol																																																																
Trometamol	18,30 mmol																																																																
Citronensäure	0,48 mmol x H ₂ O																																																																
Natriumcitrat	2,73 mmol x H ₂ O																																																																
Natriumdihydrogenphosphat	0,49 mmol x H ₂ O																																																																
Glukose	96,93 mmol																																																																
Kaliumchlorid	14,79 mmol																																																																
Natriumchlorid	15,55 mmol																																																																
Trometamol	26,61 mmol																																																																
Natriumglutamat	28,14 mmol x H ₂ O																																																																
Natriumaspartat	27,92 mmol x H ₂ O																																																																
Citronensäure	1,73 mmol x H ₂ O																																																																
Natriumcitrat	9,91 mmol x H ₂ O																																																																
Natriumdihydrogenphosphat	1,78 mmol x H ₂ O																																																																
Glukose	102,26 mmol																																																																

Tabelle 4: Übersicht Inhaltsstoffe Kardioplegielösungen

3.5. Definitionen

Der vorliegenden Studie liegen folgende Definitionen zugrunde:

- **Blutzuckernormbereich:** Der anzustrebende Blutzuckernormbereich wurde mit 80 - 150 mg/dl definiert. Maßgeblich dafür war die Studie von van den Berghe et al. [105]. Der dort genannte Normbereich von 80 - 110 mg/dl wurde allerdings aus Gründen der praktikableren Anwendung erweitert. Es sollte überprüft werden, ob überwiegend Blutzuckerwerte von Diabetikern außerhalb des definierten Bereichs liegen.
- **Optimale Kaliumwerte:** Für die Kaliumwerte wurde ein Zielbereich von 3,5 - 5,5 mmol/l definiert.
- **Diabetiker:** Als Diabetiker sollten alle Patienten eingeschlossen werden, die einen vordiagnostizierten Diabetes mellitus hatten. Der Typ des Diabetes mellitus war kein Auswahlkriterium. Die Dauer der Erkrankung oder die Behandlungsmethode des Diabetes mellitus wurden ebenfalls nicht als Ausschlusskriterium festgelegt.
- **Kardiochirurgische Operationen:** Die Patienten sollten nicht nach bestimmten Krankheitsbildern ausgewählt werden. Grundlegend sollte eine elektive kardiochirurgische Operation, die den Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine notwendig machte, sein. Häufige *Hauptdiagnosen* der Patienten waren:
 - Koronare Herzerkrankung (KHK)
 - Mitralklappenitien (MKV)
 - Aortenklappenitien (AKV).

Als häufigste *Begleiterkrankungen* wurden genannt:

- Hypertonie
- Adipositas.

Bei den meisten *Eingriffen*, die durchgeführt wurden, handelte es sich um:

- Aorto-Koronarer Bypass (ACB)
- Aortenklappenersatz (AKE)
- Mitralklappenrekonstruktion oder -ersatz (MKR)

oder um eine Kombinationen diesen Operationsverfahren.

3.6. Eingesetzte Messgeräte

Die Messung der Blutzucker- und Kaliumwerte sollte mit folgendem Blutgasanalysegerät erfolgen:

- ABL 700 series der Firma Radiometer GmbH, Willich, Deutschland

Die Blutzuckerwerte sollten zusätzlich mit folgenden Geräten kontrolliert werden:

- Glucometer Elite Gerät der Firma Bayer, Leverkusen, Deutschland
- B-Glukose Analyzer der Firma Hemocue, Großostheim, Deutschland

Hinsichtlich der Genauigkeit der Geräte wird auf die europäische Zulassungsbehörde (EMA) [123] Bezug genommen.

3.7. Patienteneinwilligung

Alle Patienten der Studiengruppen wurden nach Konsultation der Ethikkommission im Rahmen der regulären Prämedikationsvisite vom behandelnden Anästhesiologen über das Blutzuckermanagement, die Aufzeichnung der Daten und die Auswertungen aufgeklärt. Zusätzlich wurde ihnen die Möglichkeit zum Widerruf der Einwilligung, jederzeit und ohne Angabe von Gründen, dargeboten. Es wurde eine schriftliche Einverständniserklärung zur postoperativen anonymisierten Datenanalyse eingeholt.

3.8. Statistische Analyse

Die Ergebnisse sind als Mittelwerte mit Standardabweichung bzw. als Mediane mit Maximum- und Minimumwerten dargestellt. Die dargestellten Whisker-Boxplots bilden, soweit nicht anders angegeben, den Median, die Minimum- und Maximumwerte sowie die 50 % Perzentile mit Interquartils-Range (IQR) ab.

Die Daten wurden mittels Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung getestet. Parametrische Daten wurden mittels t-Test, nicht-parametrische Daten mittels Mann-Whitney-U-Test auf statistische Signifikanz getestet, zur Minimierung des α -Fehlers wurde eine post-hoc Analyse mittels Dunn's Korrektur durchgeführt [27, 72, 111]. Als Signifikanzniveau wurde ein Vertrauensbereich von 95 % gewählt ($p < 0,05$). Die Analyse der Ausgangswerte erfolgte mittels des Chi-Square-Signifikanztests [111]. Für die Zeitintervalle zwischen den Abnahmen wurde eine Überlebensanalyse mit Kaplan-Meier-Statistik [62] durchgeführt.

4. Ergebnisse

4.1. Ausgangswerte

Die Ergebnisse der ersten orientierenden retrospektiven Untersuchung sind in Abb. 1 dargestellt. Aufgeführt sind alle Blutzuckerwerte, die innerhalb von 7 Monaten im kardiochirurgischen OP im Rahmen der perioperativen Routinemessungen bestimmt wurden. Es wurde vorerst keine Trennung von Diabetikern und Nicht-Diabetikern vorgenommen. Der markierte Bereich zeigt den vorher definierten Bereich der optimalen Blutzuckerwerte (80 - 150 mg/dl) an. Insgesamt wurden bei 495 Patienten 3971 Blutzuckerwerte bestimmt. Hiervon lagen 2603 Werte innerhalb und 1368 Werte außerhalb des festgelegten Referenzbereichs.

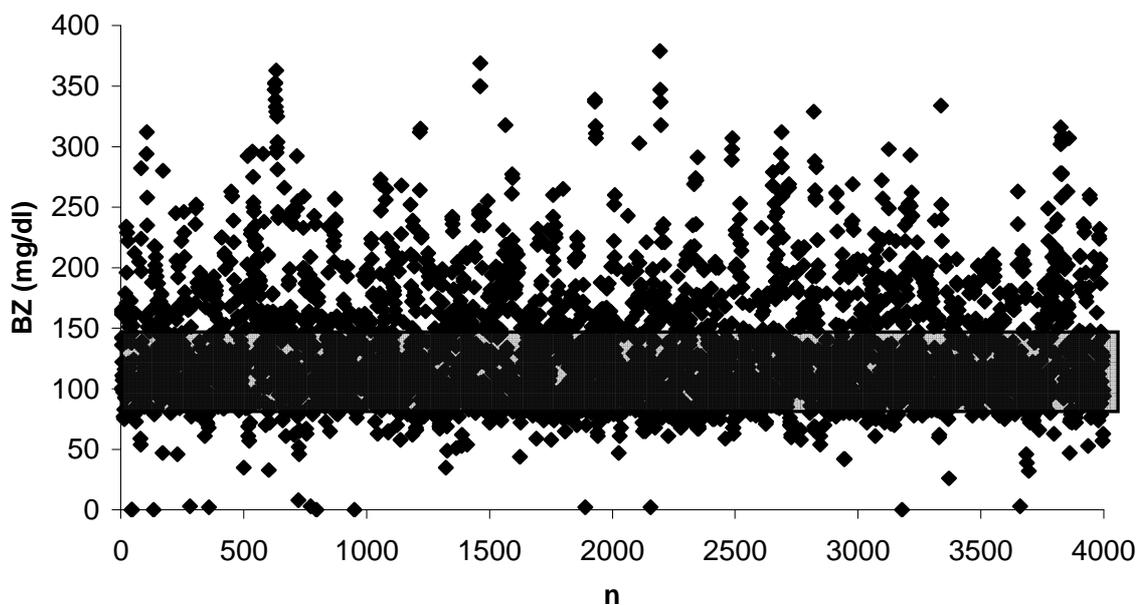


Abb. 1: Darstellung der im kardiochirurgischen OP gemessenen Blutzuckerwerte. Die Werte wurden im Zeitraum vom 29.09.2003 bis 18.05.2004 gemessen. Sie stammen von insgesamt 595 Patienten, Diabetikern und Nicht-Diabetikern. (n = 3971). Der markierte Bereich stellt den angestrebten Normbereich (80 - 150 mg/dl) dar.

Abb. 2 zeigt demgegenüber nur die 829 gemessenen Blutzuckerwerte der 123 Patienten, die zum Zeitpunkt der Operation an einem Diabetes mellitus erkrankt waren. Hiervon lagen 577 im angestrebten Normbereich und 252 außerhalb dieses Bereiches.

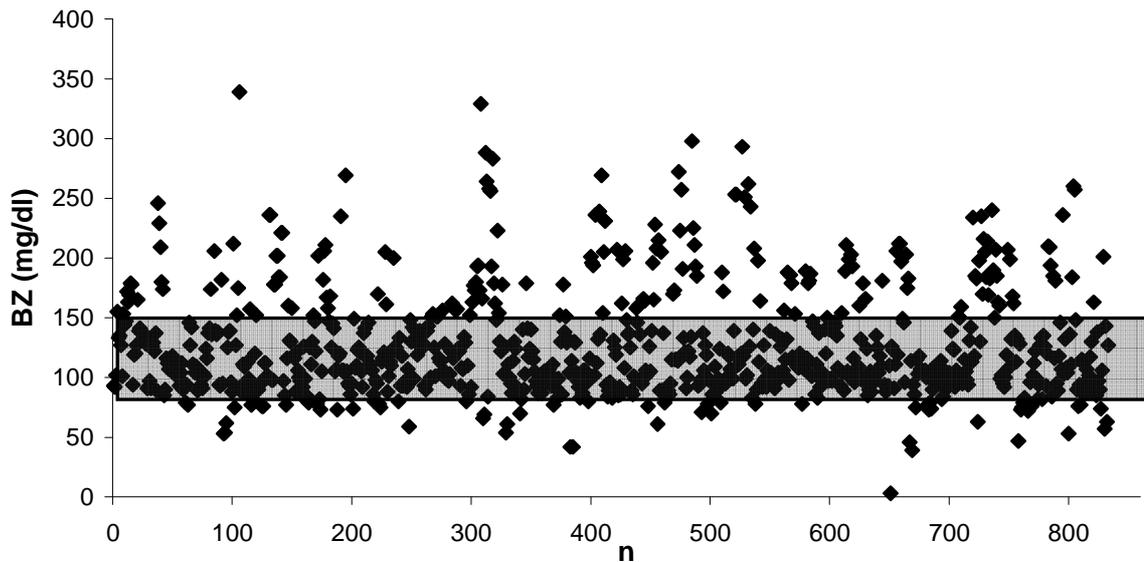


Abb. 2: Darstellung der im kardiochirurgischen OP gemessenen Blutzuckerwerte. Die Werte wurden im Zeitraum vom 29.09.2003 bis 18.05.2004 gemessen. Sie stammen von 123 Patienten mit Diabetes mellitus (n = 829). Der markierte Bereich stellt den angestrebten Normbereich (80 - 150 mg/dl) dar.

In Tabelle 5 sind die Ausgangsblutzuckerwerte mittels eines Chi-Square-Tests verglichen worden. Es zeigt sich ein signifikanter Unterschied für die Anzahl der Blutzuckerwerte oberhalb des angestrebten Normbereichs. Der Anteil der Blutzuckerwerte oberhalb von 150 mg/dl ist bei den Nicht-Diabetikern signifikant erhöht. Unterhalb des Zielbereichs zeigt sich kein signifikanter Unterschied bei der Verteilung der Werte zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern. Auch bei Betrachtung der insgesamt außerhalb des Zielbereichs liegenden Blutzuckerwerte finden sich signifikante Unterschiede zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern.

	Σ	< Zielbereich (%)	im Zielbereich (%)	> Zielbereich (%)	außerhalb Zielbereich (%)
Alle BZ Werte	3971	243 (6,1)	2603 (65,6)	1125 (28,3)	1368 (34,4)
Diabetiker Werte	829	58 (7,0) [#]	577 (69,6)	194 (23,4) [*]	252 (30,4) ⁺
Nicht-Diabetiker Werte	3142	185 (5,9) [#]	2026 (64,5)	931 (29,6) [*]	1116 (35,5) ⁺

Tabelle 5: Chi-Square-Signifikanztest der retrospektiv im kardiochirurgischen OP analysierten Blutzuckerwerte. Der Zielbereich entspricht dem angestrebten Normbereich von 80 – 150 mg/dl. [#] = Unterschied nicht signifikant ($p > 0,5$). ^{*} = Unterschied signifikant ($p < 0,0007$), ⁺ = Unterschied signifikant ($p < 0,006$).

4.2. Demographische Daten der Patientenkollektive

Die Patientengruppen KONV 1, KONV 2, GIK und IS setzten sich wie aus Tabelle 6 ersichtlich zusammen. Die Gruppen unterscheiden sich nicht in Bezug auf das Alter der Patienten. Alle Patienten waren Diabetiker und litten unter einer koronaren Herzkrankheit, Klappenvitien oder einer Kombination von beidem, weshalb ein kardiochirurgischer Eingriff erforderlich wurde.

	KONV 1 (n = 15)	KONV 2 (n = 27)	GIK (n = 31)	IS (n = 39)	p
Geschlecht (m / w)	10 / 5	20 / 7	19 / 12	25 / 14	
Alter (Jahre)	71 ± 7	68 ± 11	67 ± 13	69 ± 8	n.s.
Diabetes					< 0,05 ^A
Typ 1	0	2	0	1	
Typ 2	15	25	31	38	
Therapie					n.s.
Diät	7	9	5	15	
Insulin	5	12	8	18	
Orale Antidiabetika	3	6	17	4	
Orale Antidiabetika +Insulin	0	0	1	2	
Diagnose					n.s.
KHK	9	18	23	22	
AKV	1	4	2	5	
MKV	0	0	0	2	
KHK/MKV	2	2	1	4	
KHK/AKV	2	2	4	5	
AKV/MKV/KHK	1	1	0	1	
MKV/AKV	0	0	1	0	
Kardioplegielösung					n.s.
Custodiol / Bretschneider	13	26	30	38	
Blutkardioplegie	2	1	1	1	
Buckberg/Beyersdorf					
OP Dauer (Minuten)	98 ± 91,2	384,2 ± 92,6	403 ± 115	371 ± 91	n.s.
Intraop. Insulingabe (IE)	22,8 ± 36,7	11,04 ± 12,5	47,13 ± 25,33	21,79 ± 19,9	< 0,0001 ^B
Postop. Insulingabe (IE)	11,9 ± 15,2	42 ± 43,3	15,5 ± 15,5	26,48 ± 16,85	< 0,004 ^C
Insulingabe insgesamt (IE)	11,57 ± 24,07	26,37 ± 34,51	30,73 ± 25,05	22,1 ± 17,96	< 0,0001 ^D
Aufenthaltsdauer THG (Tage)	3,6 ± 3,2	3,8 ± 5,3	3,3 ± 2,4	4,5 ± 5,9	n.s.
Aufenthaltsdauer IMC (Tage)	0,75 ± 1,2	1,3 ± 1,8	0,6 ± 1,1	1,4 ± 1,2	n.s.
Aufenthaltsdauer Gesamt (Tage)	11,8 ± 5,2	10,2 ± 4,9	11,1 ± 4,7	12 ± 7,7	n.s.

Tabelle 6: Demographische Daten. KONV 1 = Gruppe KONV 1, KONV 2 = Gruppe KONV 2, GIK = Gruppe GIK, IS = Gruppe IS. Werte sind Mittelwerte ± Standardabweichung. N.s. = keine signifikante Unterscheidung zwischen den Gruppen (p > 0,05).

^A = Die Gruppe KONV 2 enthält signifikant mehr Typ 1 Diabetiker als alle anderen Gruppen.

^B = Bei der GIK-Gruppe findet sich ein signifikant erhöhter Verbrauch von intraoperativ appliziertem Insulin gegenüber allen anderen Gruppen.

^C = Postoperativ war die Insulingabe bei der Gruppe KONV 1 signifikant niedriger als bei den Gruppen KONV 2 und IS sowie bei der Gruppe GIK signifikant niedriger als bei der Gruppe KONV 2.

^D = Insgesamt war die Insulingabe bei der Gruppe KONV 1 signifikant niedriger als bei allen anderen Gruppen.

4.3. Charakteristika der Patientengruppen

Im Folgenden werden die Ergebnisse der unterschiedlichen Patientengruppen vorgestellt. Die Graphen geben einen Überblick über die Verteilung der Messwerte.

4.3.1. Diagnosen

Bei den Patienten der vorliegenden Arbeit handelte es sich bei mehr als der Hälfte (64,3 %) um Patienten mit der Diagnose einer koronaren Herzerkrankung. Diese Patienten erhielten einen koronaren Bypass. Die restlichen Patienten unterzogen sich einer Herzklappenoperation von einer oder mehreren Klappen, zum Teil in Kombination mit der Diagnose einer koronaren Herzerkrankung. Bei der Verteilung der Diagnosen zwischen den Therapiegruppen (KONV 1, KONV 2, GIK, IS) finden sich keine signifikanten Unterschiede ($p > 0,05$).

4.3.2. Operationsdauer

Die Spanne der Operationsdauer betrug im Mittel zwischen 98 Minuten und 403 Minuten. Diese Unterschiede sind jedoch zwischen keiner der einzelnen Therapiegruppen (KONV 1, KONV 2, GIK, IS) statistisch signifikant ($p > 0,05$).

4.3.3. Charakteristika der Gruppe KONV 1

▪ Blutzuckerwerte

Abb. 3 zeigt die intra- und postoperativ gemessenen Blutzuckerwerte der Patientengruppe KONV 1. In der intraoperativen Phase zeigte kein Patient einen Blutzuckerwert, der kleiner als 80 mg/dl war. 47 % der Messwerte lagen im angestrebten Bereich zwischen 80 - 150 mg/dl. 25 % der Werte lagen zwischen 151 - 200 mg/dl. Über 200 mg/dl lagen 28 % der gemessenen Werte.

Im postoperativen Verlauf zeigte keiner der Patienten Blutzuckerwerte unter 60 mg/dl, 1 % der Werte lagen im Bereich zwischen 60 - 79 mg/dl, 37 % im Bereich zwischen 80 - 150 mg/dl und 34 % zwischen 151 - 200 mg/dl. Über 200 mg/dl lagen 27 % der Messwerte.

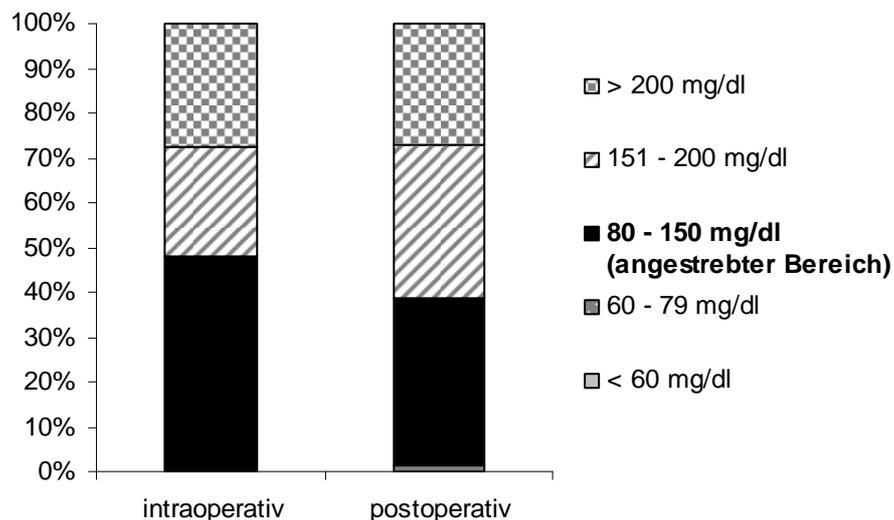


Abb. 3: Prozentuale Verteilung der Blutzuckerwerte der Patientengruppe KONV 1 (n = 15). Dargestellt sind intra- und postoperative Werte.

▪ Postoperative Blutzuckerwerte versus Abnahmezeitpunkte

Die Beziehung der postoperativen Blutzuckerwerte zum Abnahmezeitpunkt ist in Abb. 4 dargestellt. Der mediane Blutzuckerwert lag bei der ersten Abnahme in der postoperativen Phase, die im Schnitt 50 Minuten nach der letzten Bestimmung im OP erfolgte, bei 138 mg/dl. In den ersten 4 Stunden nach Verlegung auf die Intensivstation, in denen im Mittel 3 Bestimmungen durchgeführt wurden, ist eine Abnahme des Blutzuckers zu beobachten. Ab der fünften Messung, im Schnitt 7 Stunden und 45 Minuten nach der letzten Bestimmung im OP, wird der angestrebte Blutzuckerbereich von 80 - 150 mg/dl im

Mittel dauerhaft überschritten. Die letzte Messung fand durchschnittlich nach 22 Stunden und 7 Minuten statt und ergab einen mittleren Blutzucker von 229,5 mg/dl.

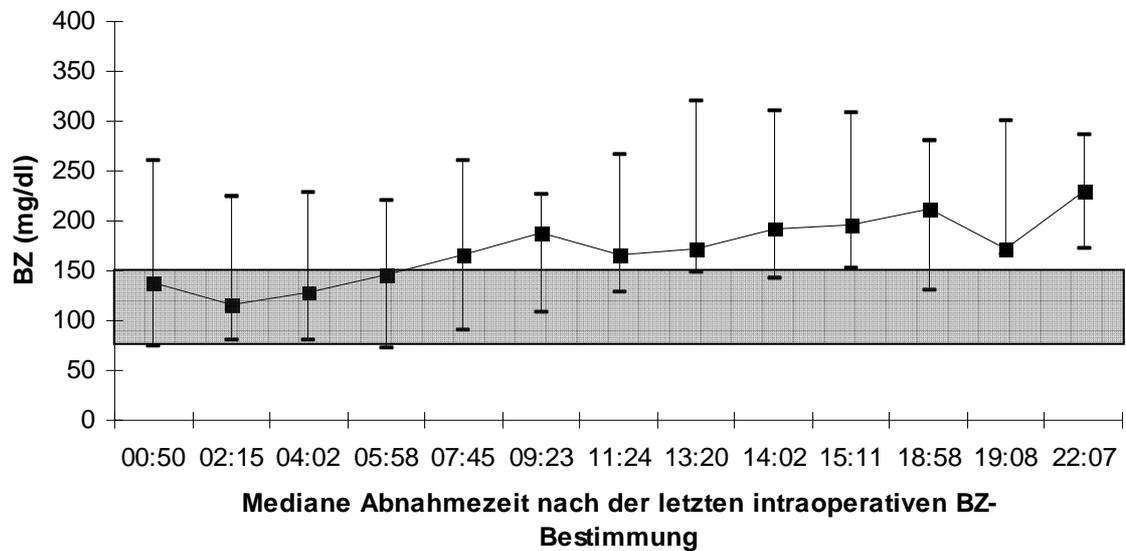


Abb. 4: Mediane Abnahmezeitpunkte (in Stunden) versus mediane Blutzuckerwerte. Dargestellt sind die Daten der Patientengruppe KONV 1 (n = 15) über 24 Stunden postoperativ. Der markierte Bereich stellt den angestrebten Normbereich (80 - 150 mg/dl) dar. Alle Werte sind Mittelwerte \pm Max/Min.

- **Kaliumwerte**

In der folgenden Abb. 5 sind die intra- und postoperativ gemessenen Kaliumwerte der Patienten der Gruppe KONV 1 dargestellt. Intraoperativ liegen 4 % der Kaliumwerte im Bereich unter 3,5 mmol/l, postoperativ sind das 1 % der Messwerte. Im Bereich zwischen 3,5 - 4,5 mmol/l liegen intraoperativ 63 % und postoperativ 50 % der Werte. 18 % der Werte finden sich intraoperativ im Bereich zwischen 4,6 - 5,5 mmol/l, postoperativ liegen hier 45 % der Werte. Über 5,5 mmol/l liegen intraoperativ 15 % der Werte, postoperativ finden sich dort 5 %.

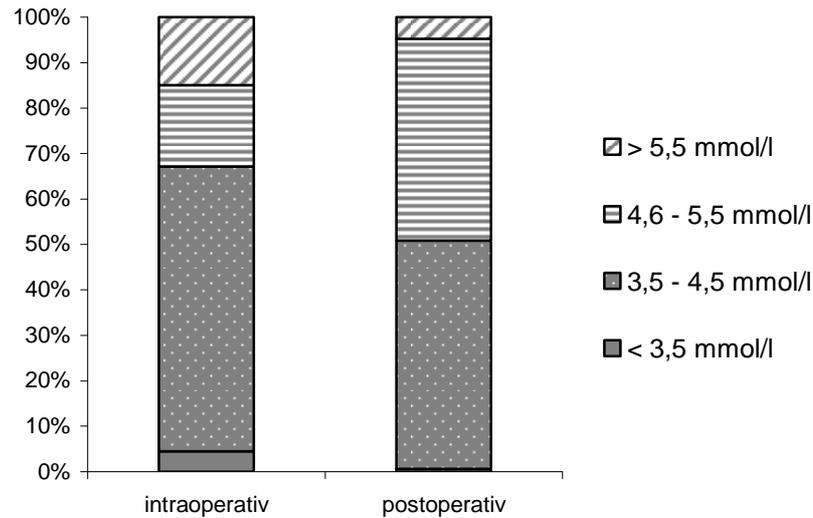


Abb. 5: Prozentuale Verteilung der Kaliumwerte der Patientengruppe KONV 1 (n = 15). Dargestellt sind intra- und postoperative Werte.

▪ **Postoperative Kaliumwerte versus Abnahmezeitpunkte**

Abb. 6 beschreibt die Höhe der Kaliumwerte in Bezug auf die Abnahmezeit. Bei der ersten Abnahme nach Verlegung auf die Intensivstation beträgt der Kaliumwert durchschnittlich 4,28 mmol/l. Im weiteren Verlauf halten sich die Werte zwischen 4,28 mmol/l und 4,8 mmol/l. Die einzelnen Messzeitpunkte zeigen deutliche Abweichungen.

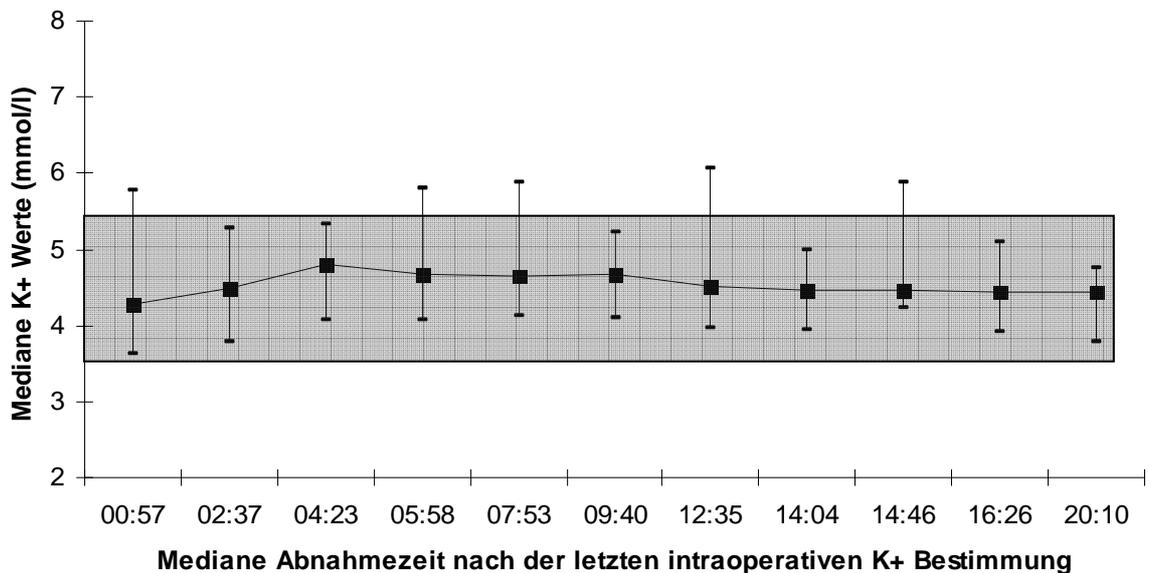


Abb. 6: Mediane Abnahmezeitpunkte (in Stunden) versus mediane Kaliumwerte. Dargestellt sind die Daten der Patientengruppe KONV 1 (n = 15) über 24 Stunden postoperativ. Der markierte Bereich stellt den angestrebten Normbereich (3,5 - 5,5 mmol/l) dar. K+ = Kalium. Alle Werte sind Mittelwerte \pm Max/Min.

- **Mediane Abnahmezeitpunkte der Blutzucker- und Kaliumwerte**

Die medianen Abnahmezeitpunkte der Blutzucker- und Kaliumwerte der Patienten aus der Gruppe KONV 1 sind in Abb. 7 dargestellt. Innerhalb von 24 Stunden wurden bei dieser Patientengruppe postoperativ durchschnittlich 13 Bestimmungen durchgeführt. Die Abstände der Blutzucker- und Kaliumbestimmungen nach der letzten Bestimmung im OP sind nicht konstant. Die erste Messung nach Verlegung auf die Intensivstation hat im Mittel nach 57 Minuten stattgefunden. Der geringste Zeitabstand lag dabei bei 21 Minuten. Der größte Abstand zur ersten Messung nach Verlegung aus dem OP lag bei 04:01 Stunden. Die 13. Messung wurde im Mittel nach 22 Stunden und 7 Minuten durchgeführt.

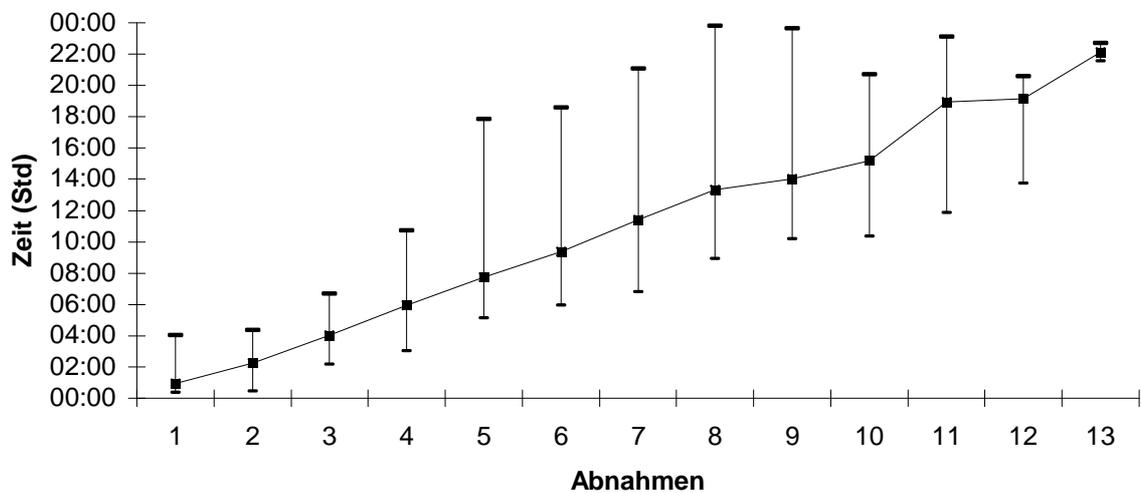


Abb. 7: Mediane Abnahmezeitpunkte der Blutzuckerbestimmungen der Patientengruppe KONV 1 (n = 15), über 24 Stunden nach der letzten intraoperativen Blutzuckerbestimmung. Alle Werte sind Mittelwerte \pm Max/Min.

- **Zeitintervalle zwischen den Abnahmen**

Die Zeitintervalle zwischen den einzelnen postoperativen Abnahmen wurden bestimmt und sind in Abb. 8 dargestellt. Diese Intervalle zwischen den einzelnen Blutzucker- und Kaliumbestimmungen sind nicht standardisiert und zeigen keine signifikanten Unterschiede. Nach 6 Stunden wird eine Vergrößerung der Intervalle sichtbar. Außerdem zeigen sich bei den einzelnen Messzeitpunkten unterschiedliche Spannbreiten zwischen Minimal- und Maximalwert.

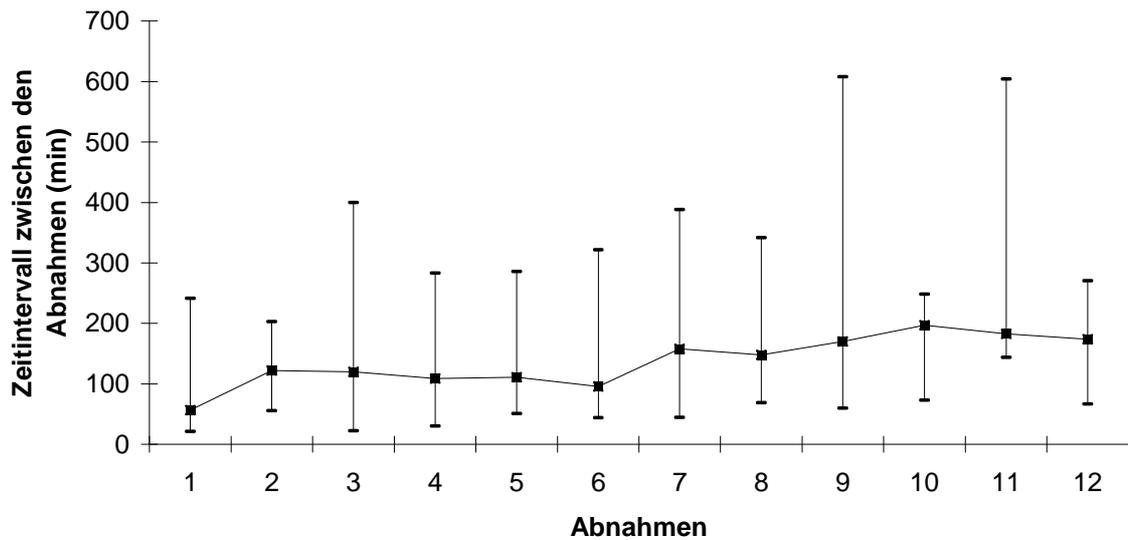


Abb. 8: Zeitintervalle zwischen den einzelnen postoperativen Blutzucker- und Kaliumbestimmungen der ersten 24 Stunden. Bezugswert ist der jeweils vorherige Abnahmezeitpunkt. Der Ausgangswert (0) ist der letzte intraoperative Wert bei den Patienten der Gruppe KONV 1 (n = 15). Alle Werte sind Mittelwerte \pm Max/Min.

4.3.4. Charakteristika der Gruppe KONV 2

- **Blutzuckerwerte**

Die Verteilung der intra- und postoperativen Blutzuckerwerte der Patienten der Gruppe KONV 2 ist in Abb. 9 dargestellt. Bei ihnen liegen 45 % der intraoperativen Werte im angestrebten Normbereich von 80 - 150 mg/dl, postoperativ finden sich in diesem Bereich 35 % der Werte. Über 200 mg/dl lagen in der intraoperativen Phase 14 % der Werte, postoperativ waren es 24 % der Werte.

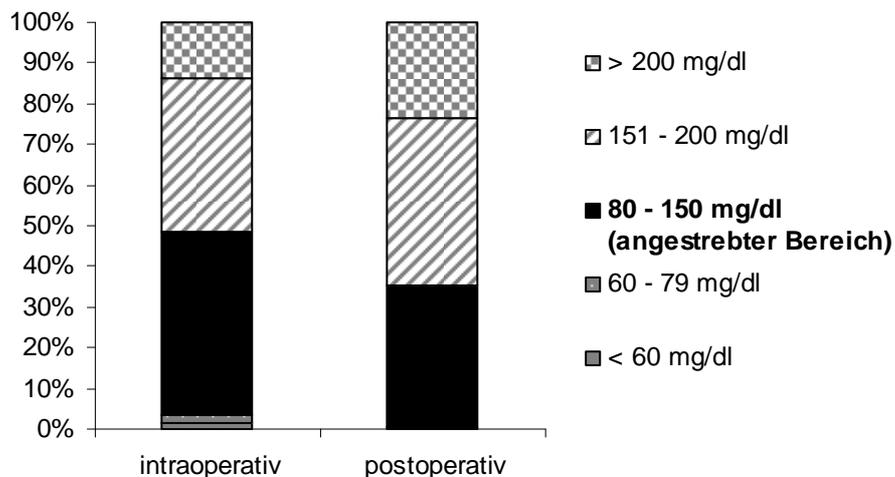


Abb. 9: Prozentuale Verteilung der Blutzuckerwerte der Patientengruppe KONV 2 (n = 27). Dargestellt sind intra- und postoperative Werte.

- **Postoperative Blutzuckerwerte versus Abnahmezeitpunkte**

Stellt man die Bestimmung der Blutzuckerwerte gegen die Zeit dar, wird wie in Abb. 10 ersichtlich, dass die erste Blutzuckerbestimmung postoperativ bei Patienten aus der Gruppe KONV 2 nach 50 Minuten stattfand und median 140 mg/dl ergab. Im weiteren Verlauf wird ein geringer Anstieg der Blutzuckerwerte sichtbar. Der maximale Wert wurde nach 16 Stunden und 50 Minuten gemessen und betrug median 186 mg/dl.

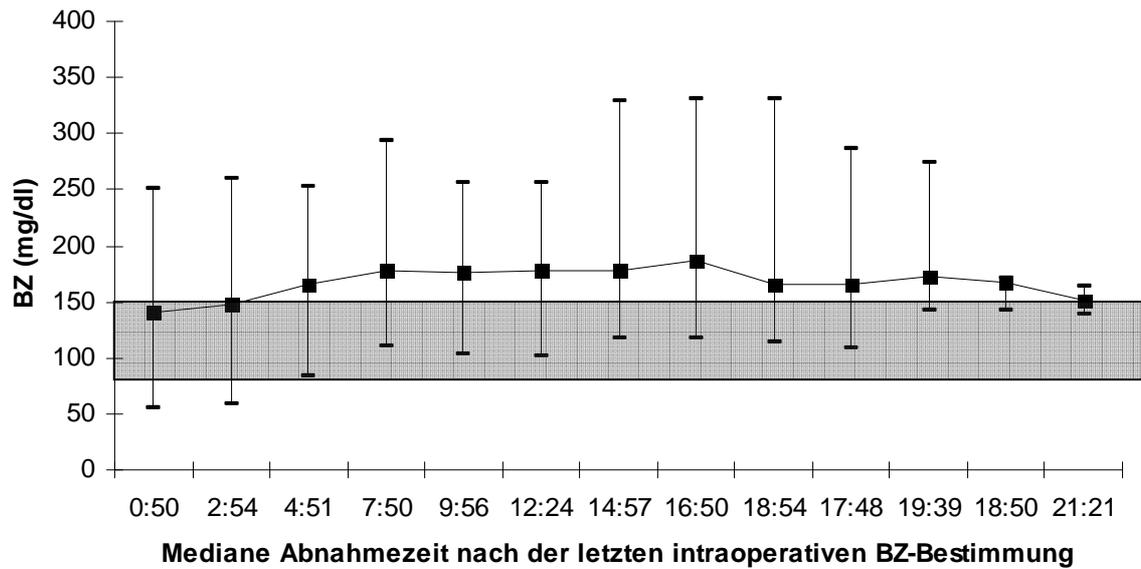


Abb. 10: Mediane Abnahmezeitpunkte (in Stunden) versus mediane Blutzuckerwerte. Dargestellt sind die Daten der Patientengruppe KONV 2 (n = 27) über 24 Stunden postoperativ. Der markierte Bereich stellt den angestrebten Normbereich (80 - 150 mg/dl) dar. Alle Werte sind Mittelwerte \pm Max/Min.

- **Kaliumwerte**

Die gemessenen Kaliumwerte in dieser Gruppe stellen sich wie in Abb. 11 sichtbar dar. Intraoperativ befinden sich 72 % der Werte im Bereich zwischen 3,5 - 4,5 mmol/l. 20 % der Messwerte liegen zwischen 4,6 und 5,5 mmol/l und 1 % der Werte überschreiten einen Wert > 5,5 mmol/l.

Postoperativ liegen 51 % der Messwerte im Bereich zwischen 3,5 - 4,5 mmol/l. 44 % der Werte liegen im Bereich zwischen 4,6 - 5,5 mmol/l und 4 % der Werte liegen oberhalb der 5,5 mmol/l.

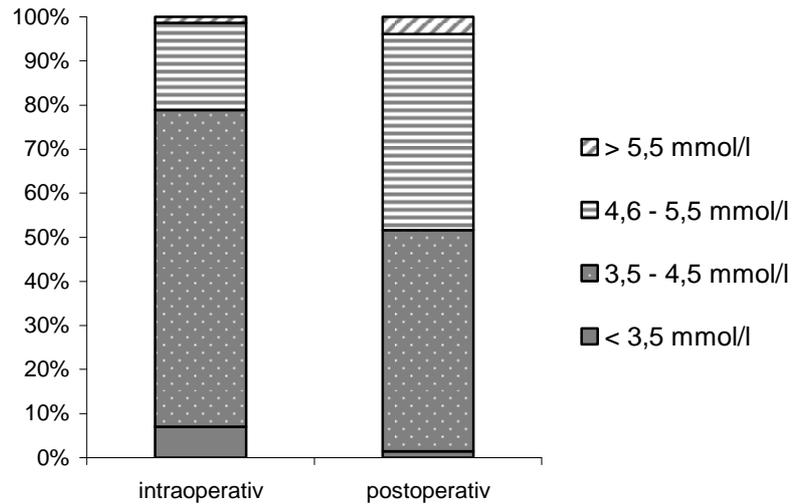


Abb. 11: Prozentuale Verteilung der Kaliumwerte der Patientengruppe KONV 2 (n = 27). Dargestellt sind intra- und postoperative Werte.

▪ **Postoperative Kaliumwerte versus Abnahmezeitpunkte**

Die Kaliumwerte in der Gruppe KONV 2 verteilen sich mit den Mittelwerten innerhalb der ersten 24 Stunden konstant in einem Bereich zwischen 4 - 5 mmol/l. Dies ist in Abb. 12 dargestellt. Die größten Spannweiten finden sich bei der zweiten Messung (2 Stunden 57 Minuten) mit Werten zwischen 3,83 mmol/l - 6,63 mmol/l und der dritten Messung (4 Stunden 54 Minuten) mit einer Spannweite von 3,2 mmol/l - 6,63 mmol/l.

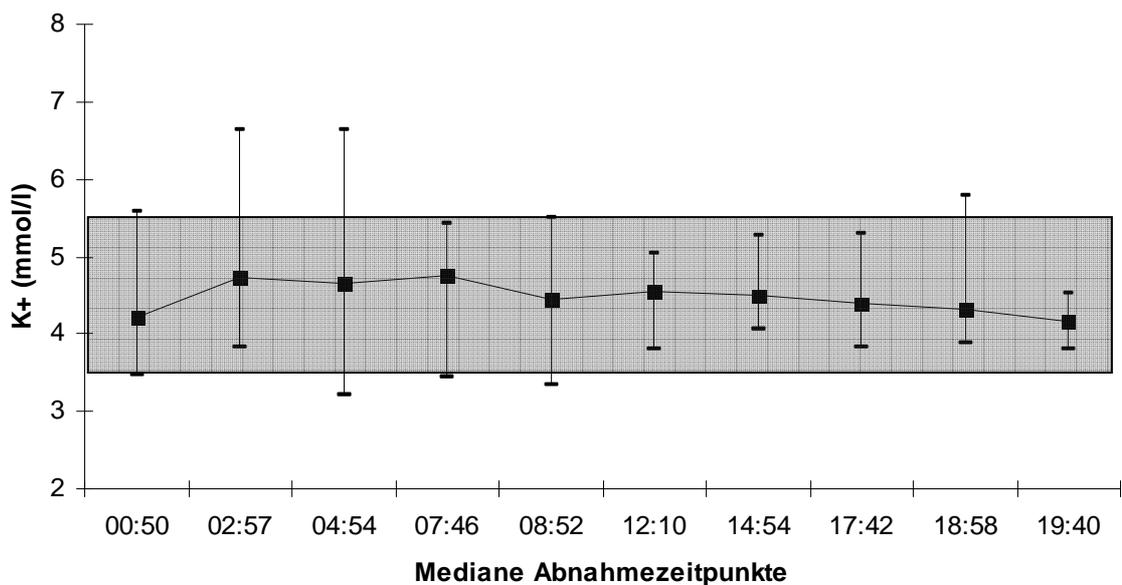


Abb. 12: Mediane Abnahmezeitpunkte (in Stunden) versus mediane Kaliumwerte. Dargestellt sind die Daten der Patientengruppe KONV 2 (n = 27) über 24 Stunden postoperativ. Der markierte Bereich stellt den angestrebten Normbereich (3,5 - 5,5 mmol/l) dar. K+ = Kalium. Alle Werte sind Mittelwerte \pm Max/Min.

- **Mediane Abnahmezeitpunkte der Blutzucker- und Kaliumwerte**

Stellt man den medianen Abnahmezeitpunkten die Blutzucker- und Kaliumwerte gegenüber, zeigt sich eine Beziehung, wie sie in Abb. 13 sichtbar wird. Innerhalb der ersten 24 Stunden postoperativ wurden 12 Blutzucker- und Kaliumbestimmungen durchgeführt. Nur bei einem Patienten fand eine 13. Messung statt, daher fehlen die Maximal- und Minimalwerte für die 13. Messung. Die erste Abnahme nach der Verlegung auf die Intensivstation erfolgte im Mittel nach 50 Minuten.

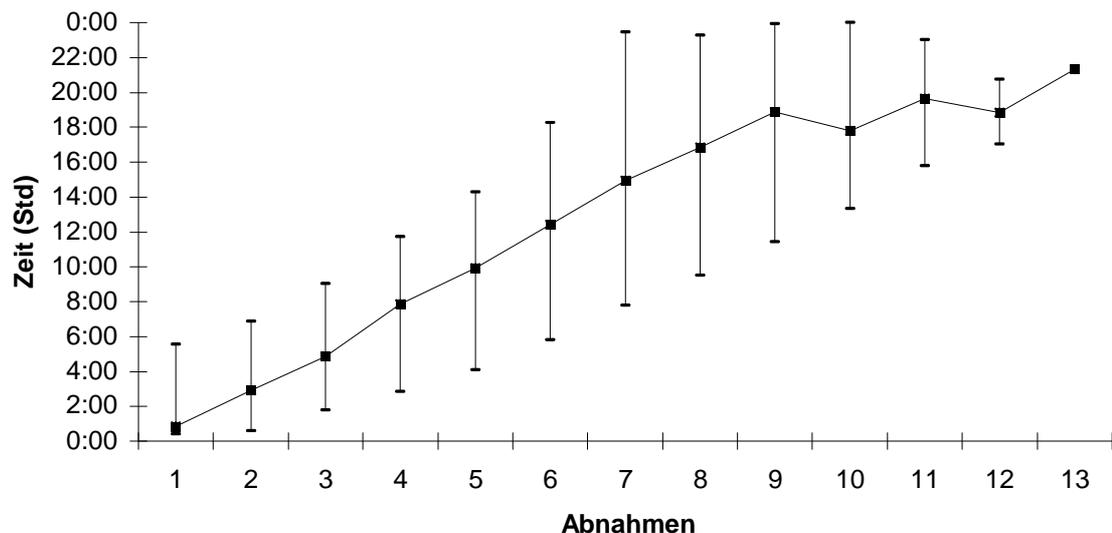


Abb. 13: Mediane Abnahmezeitpunkte der Blutzuckerbestimmungen der Patientengruppe KONV 2 (n = 27) über 24 Stunden nach der letzten intraoperativen Blutzuckerbestimmung. Nur bei einem Patienten fand eine 13. Abnahme statt, daher fehlen Max/Min Werte für den 13. Messpunkt. Alle Werte sind Mittelwerte \pm Max/Min.

- **Zeitintervalle zwischen den Abnahmen**

Bei der Patientengruppe KONV 2 wurden ebenfalls die Zeitintervalle zwischen den Abnahmen gemessen und in Abb. 14 dargestellt. Das Intervall zwischen den einzelnen Abnahmen war bei der ersten Messung am geringsten und betrug durchschnittlich 50,5 Minuten. Die folgenden 5 Messungen waren in ihren Abständen im Mittelwert konstant zwischen 116 und 122 Minuten. Ab der 7. Messung vergrößern sich die Abstände zwischen den Messungen und werden anschließend wieder geringer.

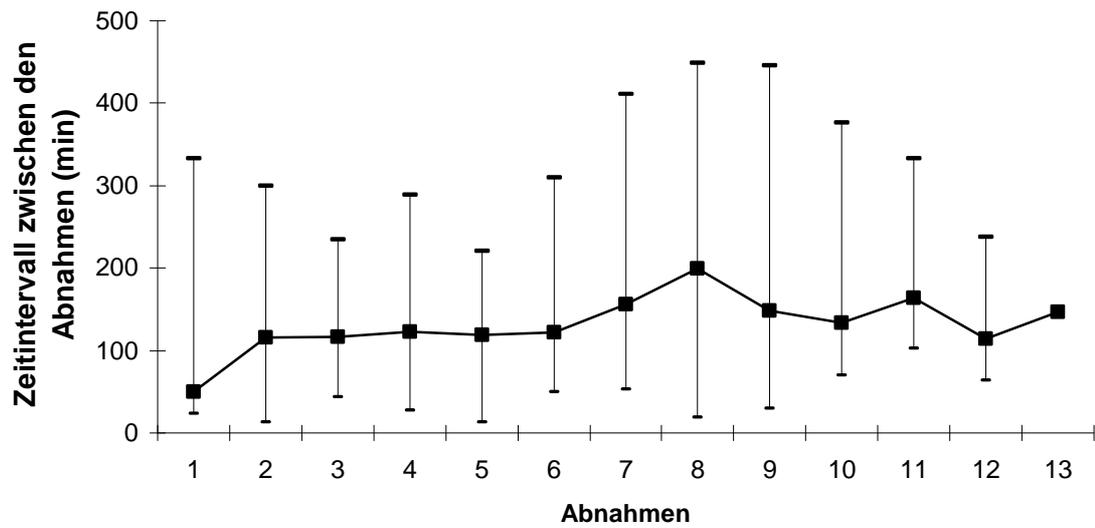


Abb. 14: Zeitintervalle zwischen den einzelnen postoperativen Blutzucker- und Kaliumbestimmungen der ersten 24 Stunden. Bezugswert ist der jeweils vorherige Abnahmezeitpunkt. Nur bei einem Patienten fand eine 13. Abnahme statt, daher fehlen Max/Min Werte für den 13. Messpunkt. Der Ausgangswert (0) ist der letzte intraoperative Wert bei den Patienten der Gruppe KONV 2 (n = 27). Alle Werte sind Mittelwerte \pm Max/Min.

4.3.5. Charakteristika der GIK-Gruppe

▪ Blutzuckerwerte

Die Auswertung der Blutzuckerwerte der GIK-Patientengruppe wird in Abb. 15 dargestellt. Bei dieser Gruppe lagen intraoperativ 66 % der Werte im angestrebten Bereich von 80 - 150 mg/dl. 1 % der Werte waren niedriger als 60 mg/dl, zwischen 60 – 79 mg/dl lagen 4 % der gemessenen Werte, 24 % lagen zwischen 151 – 200 mg/dl und 6 % der Werte lagen über 200 mg/dl. Postoperativ gab es keinen Wert unter 60 mg/dl, 3 % der Werte lagen im Bereich zwischen 60 - 79 mg/dl, 35 % im angestrebten Bereich zwischen 80 - 150 mg/dl und 37 % der Werte lagen zwischen 151 - 200 mg/dl. 25 % der Werte waren größer als 200 mg/dl.

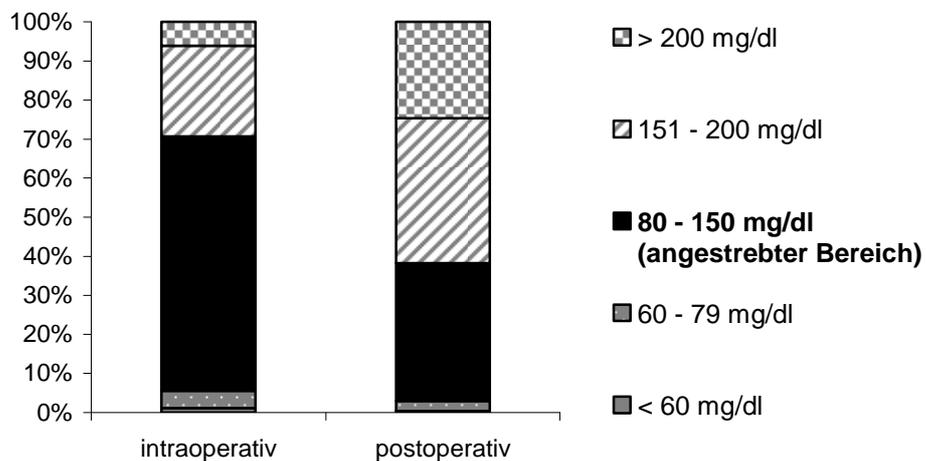


Abb. 15: Prozentuale Verteilung der Blutzuckerwerte der GIK-Patientengruppe (n = 31). Dargestellt sind intra- und postoperative Werte.

▪ Postoperative Blutzuckerwerte versus Abnahmezeitpunkte

Die Blutzuckerwerte der GIK-Patientengruppe wurden ebenfalls in Bezug auf ihre Abnahmezeitpunkte betrachtet und sind in Abb. 16 dargestellt. Im Verlauf der ersten 24 Stunden stiegen die Blutzuckerwerte nach der Verlegung auf die Intensivstation an. Der mediane Blutzuckerwert bei der ersten Blutzuckerbestimmung lag bei 104 mg/dl. Nach durchschnittlich 12 Stunden und 19 Minuten lag der mediane Blutzuckerwert bei 197 mg/dl. Der letzte Messwert innerhalb des 24-stündigen Beobachtungszeitraums wurde nach 17 Stunden und 45 Minuten bestimmt und lag bei 163 mg/dl.

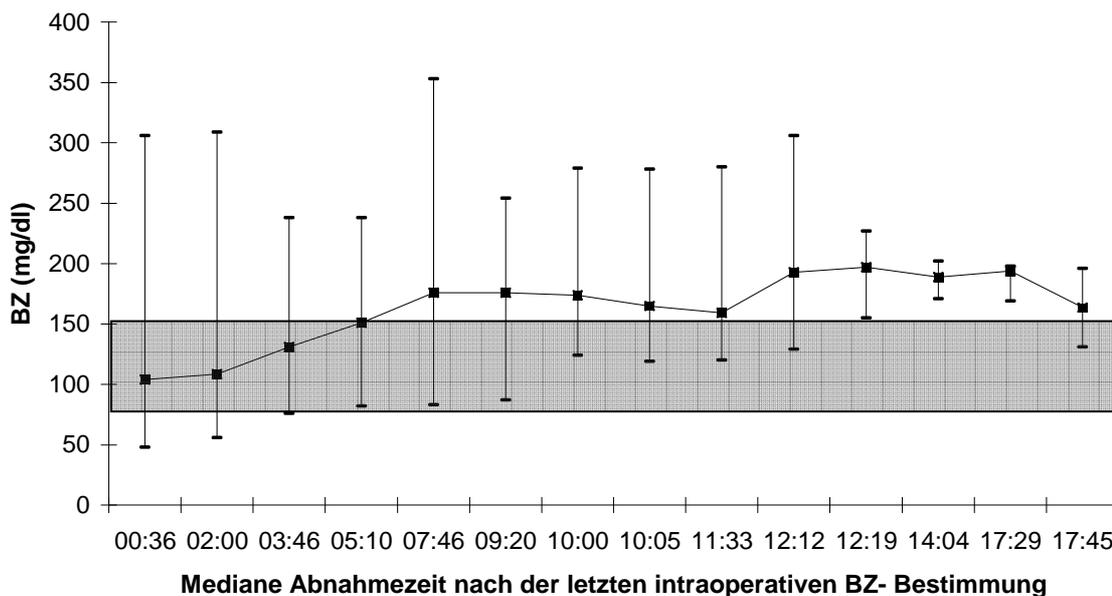


Abb. 16: Mediane Abnahmezeitpunkte (in Stunden) versus mediane Blutzuckerwerte. Dargestellt sind die Daten der GIK-Gruppe (n = 31) über 24 Stunden postoperativ. Der markierte Bereich stellt den angestrebten Normbereich (80 - 150 mg/dl) dar. Alle Werte sind Mittelwerte \pm Max/Min.

▪ **Kaliumwerte**

Die Verteilung der Kaliumwerte bei den Patienten der GIK-Gruppe ist in Abb. 17 dargestellt. Intraoperativ lagen 12 % der Werte unter 3,5 mmol/l. 51 % der Werte lagen im Bereich zwischen 3,5 - 4,5 mmol/l, 46 % der Werte im Bereich von 4,6 - 5,5 mmol/l und 4 % der Werte über 5,5 mmol/l. In der postoperativen Phase lagen 44 % der Werte im Bereich zwischen 3,5 - 4,5 mmol/l und annähernd gleich viele Werte (46 %) im Bereich zwischen 4,6 - 5,5 mmol/l. Im Bereich über 5,5 mmol/l lagen 10 % der Werte.

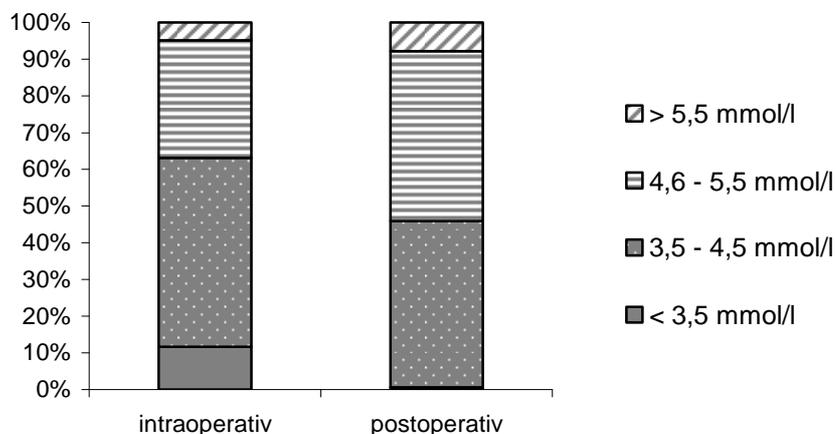


Abb. 17: Prozentuale Verteilung der Kaliumwerte der GIK-Patientengruppe (n = 31). Dargestellt sind intra- und postoperative Werte.

- **Postoperative Kaliumwerte versus Abnahmezeitpunkte**

Der Bezug der gemessenen Kaliumwerte zu den Abnahmezeitpunkten ist in Abb. 18 dargestellt. Die medianen Kaliumwerte bewegten sich innerhalb der ersten 24 Stunden in einem Bereich zwischen 4,07 mmol/l, gemessen nach 17 Stunden und 45 Minuten, und einem Höchstwert von 5,14 mmol/l, gemessen nach 7 Stunden 46 Minuten. Innerhalb der ersten 5 Messungen kam es zu einem kontinuierlichen Anstieg der Kaliumwerte bis zum Höchstwert. Anschließend war die Tendenz abnehmend. Vor allem innerhalb der ersten Stunden nach der Verlegung zeigten sich große Spannweiten zwischen den einzelnen Bestimmungen.

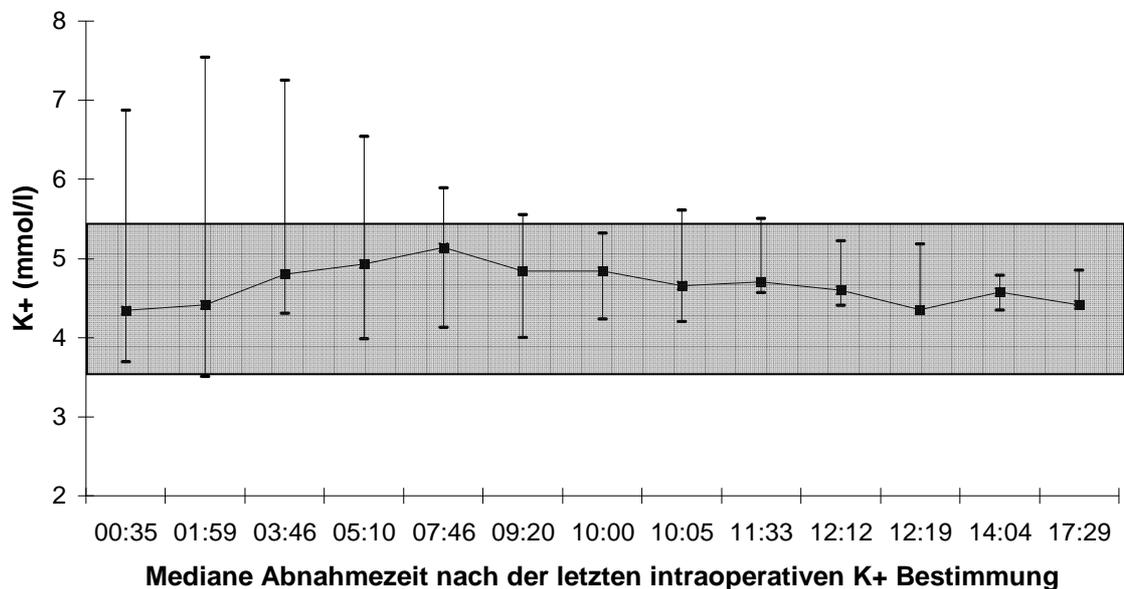


Abb. 18: Mediane Abnahmezeitpunkte (in Stunden) versus mediane Kaliumwerte. Dargestellt sind die Daten der GIK-Patientengruppe (n = 31) über 24 Stunden postoperativ. Der markierte Bereich stellt den angestrebten Normbereich (3,5 - 5,5 mmol/l) dar. K+ = Kalium. Alle Werte sind Mittelwerte ± Max/Min.

- **Mediane Abnahmezeit der Blutzucker- und Kaliumwerte**

In Abb. 19 sind die medianen Abnahmezeiten der Blutzucker- und Kaliumbestimmungen dargestellt. Bei Patienten der GIK-Gruppe wurde durchschnittlich 13-mal innerhalb der ersten 24 Stunden eine Blutzucker- und Kaliumbestimmung durchgeführt. Die erste Bestimmung fand im Durchschnitt nach 35 Minuten statt, die letzte durchschnittlich nach 17 Stunden 45 Minuten. Bei allen Abnahmezeitpunkten gab es unterschiedliche Spannweiten.

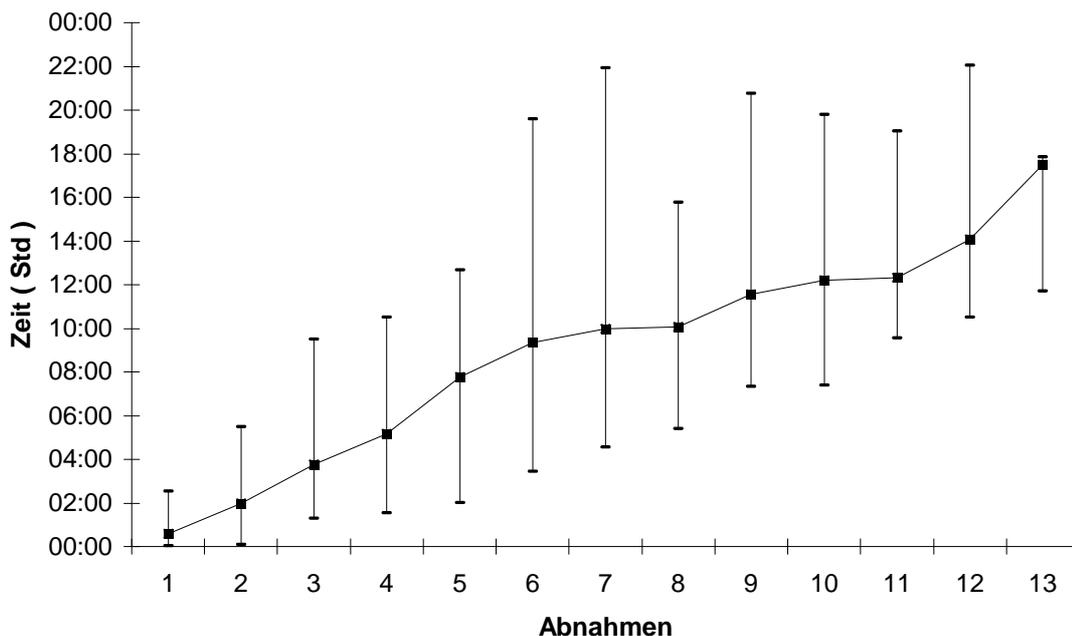


Abb. 19: Mediane Abnahmezeitpunkte der Blutzuckerbestimmungen der GIK-Patientengruppe (n = 31) über 24 Stunden nach der letzten intraoperativen Blutzuckerbestimmung. Alle Werte sind Mittelwerte \pm Max/Min.

▪ **Zeitintervalle zwischen den Abnahmen**

Bei der GIK-Patientengruppe wurden ebenfalls die Zeitintervalle zwischen den Abnahmen bestimmt und in Abb. 20 dargestellt. Die Zeitintervalle zwischen den einzelnen Blutzucker- und Kaliumbestimmungen sind nicht standardisiert und zeigen keine signifikanten Unterschiede. Durchschnittlich wurde die erste Messung nach 31,5 Minuten durchgeführt. Danach vergrößerten sich die Zeitintervalle auf 96,5 Minuten und stiegen langsam auf 126,5 Minuten (6. Messung). Bei der 7. Messung kam es zu einem Abfall auf 100 Minuten. Gleichzeitig zeigte sich bei der 7. Messung auch die größte Spannbreite der Messungen. Das größte Zeitintervall betrug 538 Minuten und das geringste 30 Minuten. Bei der 8. Messung zeigten sich ein Anstieg auf 151,5 Minuten und danach ein Abfall auf jeweils 30 Minuten bei der 11. und 12. Messung. Durchschnittlich wurden 13 Messungen in 24 Stunden durchgeführt.

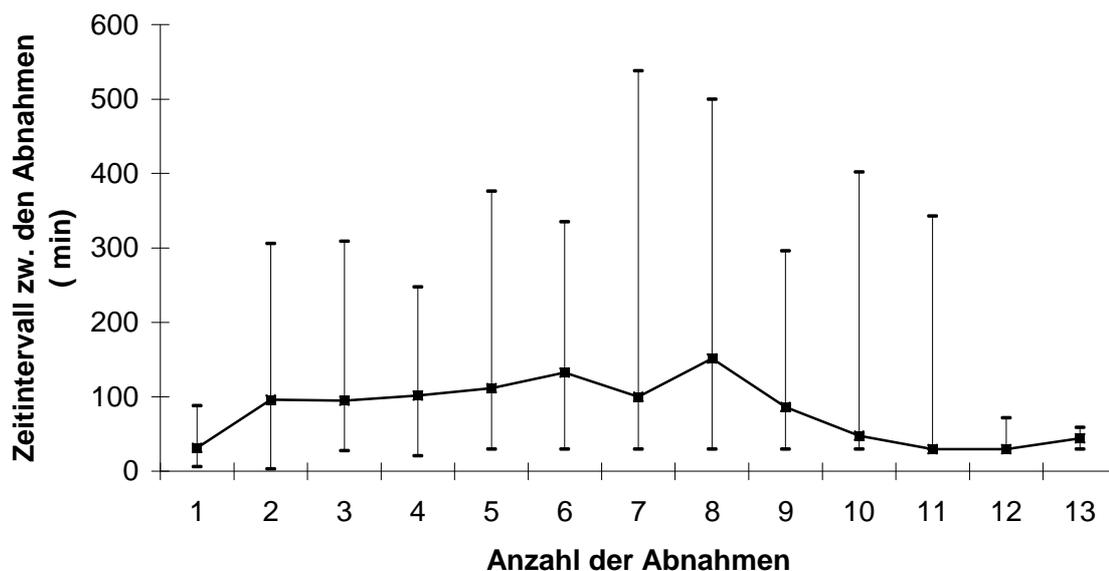


Abb. 20: Zeitintervalle zwischen den einzelnen postoperativen Blutzucker- und Kaliumbestimmungen der ersten 24 Stunden. Bezugswert ist der jeweils vorherige Abnahmezeitpunkt. Der Ausgangswert (0) ist der letzte intraoperative Wert bei den Patienten der GIK-Gruppe (n = 31). Alle Werte sind Mittelwerte \pm Max/Min.

4.3.5.1. Intensiv überwachte Patienten

- **Blutzuckerwerte**

Bei fünf Patienten der GIK-Gruppe wurden nach der Entlassung aus dem OP und der Verlegung auf die Intensivstation standardisierte engmaschige Blutzucker- und Kaliumbestimmungen durchgeführt, dargestellt in Abb. 21. Bei der ersten Messung, 30 Minuten nach der Verlegung auf die Intensivstation, lagen drei der Patienten mit ihren Blutzuckerwerten im angestrebten Bereich zwischen 80 – 150 mg/dl. Einer der Patienten zeigte einen Blutzuckerwert von 154 mg/dl. Bei einem weiteren Patienten wurde ein Wert von 70 mg/dl gemessen. Innerhalb der ersten 4,5 Stunden zeigten alle Patienten einen Anstieg der Blutzuckerwerte, der höchste Wert lag dabei bei 246 mg/dl (Patient 1). Nach diesem ersten Anstieg zeigte sich bei vier der Patienten in den darauf folgenden zwei Stunden ein Abfall der Blutzuckerwerte. Bei einem Patienten (Patient 5) wurden nahezu gleich bleibende Werte gemessen. Vier der Patienten zeigten innerhalb dieser sechs Stunden keinen Rückgang der Werte in den angestrebten Normbereich. Ein Patient zeigte als Endwert 150 mg/dl (Patient 2) die anderen der vier lagen nach sechs Stunden zwischen 176 mg/dl und 210 mg/dl.

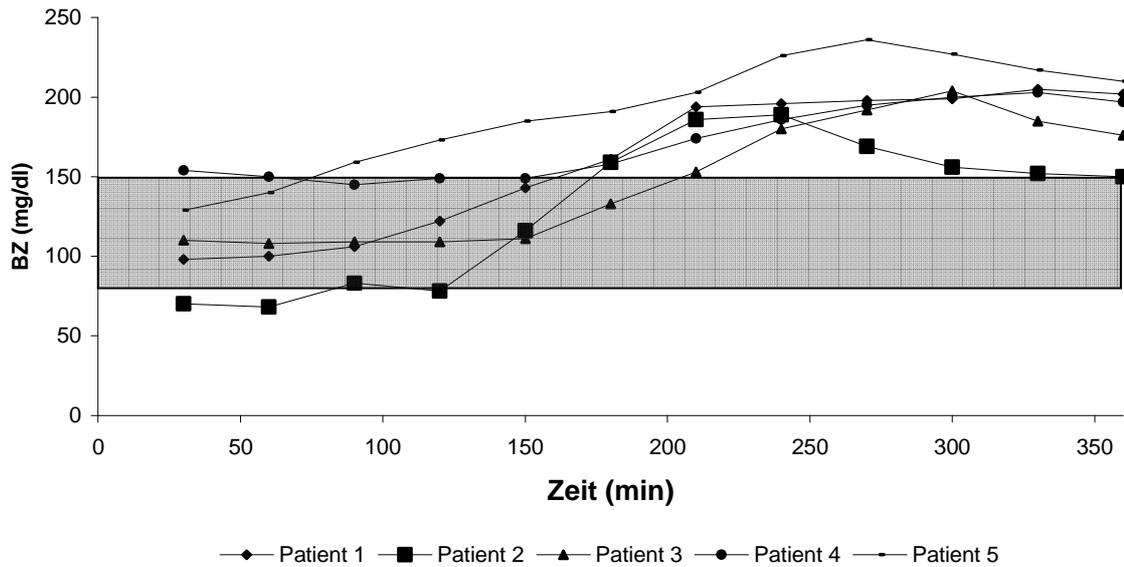


Abb. 21: Blutzuckerverlauf der intensiv überwachten Patienten (n = 5). Der Ausgangswert (0) auf der x-Achse bezeichnet die Verlegung auf die Intensivstation. Die Blutzuckerwerte wurden im Abstand von 30 Minuten gemessen. Der markierte Bereich stellt den angestrebten Normbereich (80 - 150 mg/dl) dar.

▪ Kaliumwerte

Auch die Kaliumwerte wurden bei den 5 intensiv überwachten Patienten engmaschig beobachtet und in Abb. 22 dargestellt. Keiner der Patienten hat den Normbereich von 3,5 mmol/l bis 5,5 mmol/l überschritten. Ein Patient zeigte eine Stunde nach Verlassen des OPs einen Kaliumwert von 3,41 mmol/l.

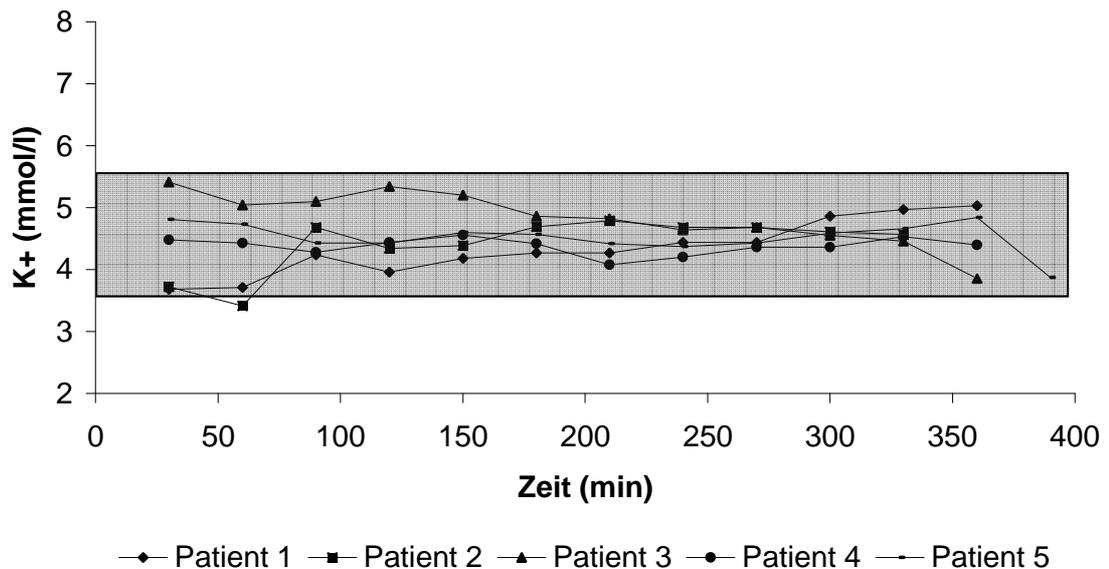


Abb. 22: Kaliumverlauf der intensiv überwachten Patienten (n = 5). Der Ausgangswert (0) auf der x-Achse bezeichnet die Verlegung auf die Intensivstation. Die Kaliumwerte wurden im Abstand von 30 Minuten bestimmt. Der markierte Bereich stellt den angestrebten Normbereich (3,5 - 5,5 mmol/l) dar.

4.3.6. Charakteristika der IS-Gruppe

▪ Blutzuckerwerte

Bei der Patientengruppe, die nach dem IS behandelt wurde, wurden ebenfalls die gemessenen Blutzuckerwerte ausgewertet und graphisch in Abb. 23 dargestellt. Bei dieser Patientengruppe lagen 38 % der intraoperativen Werte im angestrebten Bereich zwischen 80 - 150 mg/dl. 41 % der Werte lagen zwischen 151 - 200 mg/dl. Im Bereich über 200 mg/dl lagen während des Eingriffs 18 % der Werte. In der postoperativen Phase lagen 26 % der Werte im angestrebten Bereich zwischen 80 - 150 mg/dl, 41 % der Werte zwischen 151 - 200 mg/dl und 30 % der Werte lagen über 200 mg/dl.

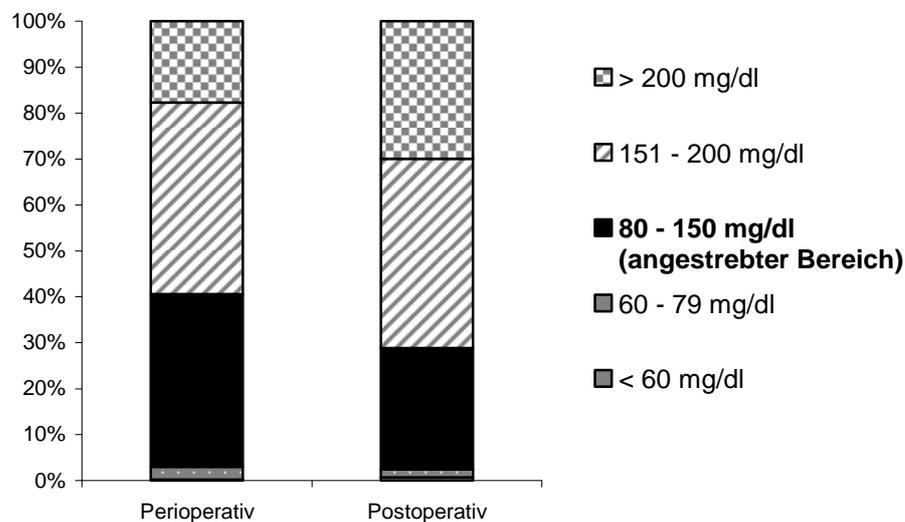


Abb. 23: Prozentuale Verteilung der Blutzuckerwerte der IS-Patientengruppe (n = 39). Dargestellt sind intra- und postoperative Werte.

▪ Postoperative Blutzuckerwerte versus Abnahmezeitpunkte

Auch bei dieser Patientengruppe wurden die Blutzuckerwerte gegen den Abnahmezeitpunkt ausgewertet und in Abb. 24 dargestellt. Betrachtet man die medianen Blutzuckerwerte, wird deutlich, dass diese sich in einem Bereich zwischen 120 mg/dl und 210 mg/dl bewegen. Nach der fünften Messung, durchschnittlich nach 6 Stunden, lagen die medianen Blutzuckerwerte außerhalb des angestrebten Normbereichs (80 - 150 mg/dl). Die Spannweiten der einzelnen Messungen sind groß und reichen von 21 mg/dl bis 311 mg/dl.

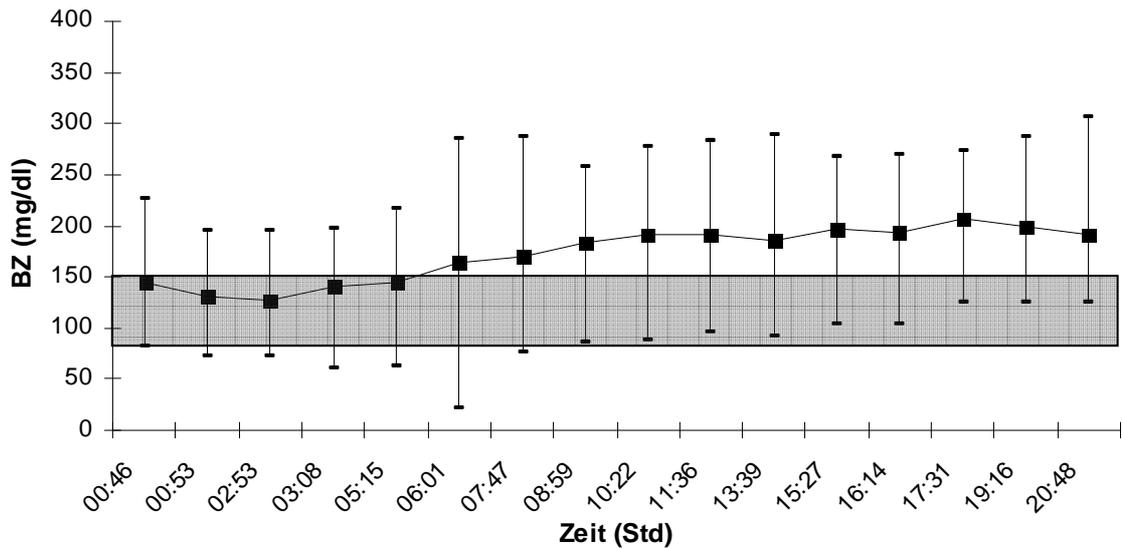


Abb. 24: Mediane Abnahmezeitpunkte (in Stunden) versus mediane Blutzuckerwerte. Dargestellt sind die Daten der IS-Patientengruppe (n = 39) über 24 Stunden postoperativ. Der markierte Bereich stellt den angestrebten Normbereich (80 - 150 mg/dl) dar. BZ = Blutzucker. Alle Werte sind Mittelwerte \pm Max/Min.

▪ **Kaliumwerte**

Die Auswertung der gemessenen Kaliumwerte der IS-Gruppe ist in Abb. 25 dargestellt. Bei diesen Patienten lagen intraoperativ 68 % der Werte zwischen 3,5 - 4,5 mmol/l. 3 % der Werte lagen unter 3,5 mmol/l und 26 % liegen im Bereich zwischen 4,6 - 5,5 mmol/l. Darüber lagen ebenfalls 3 % der Werte. Postoperativ verteilten sich die Werte folgendermaßen: 1 % der Werte lag unterhalb von 3,5 mmol/l. Im Bereich zwischen 3,5 - 4,5 mmol/l lagen 47 % der Werte. 43 % der gemessenen Werte lagen in einem Bereich zwischen 4,6 - 5,5 mmol/l. Darüber fanden sich 8 % der Werte.

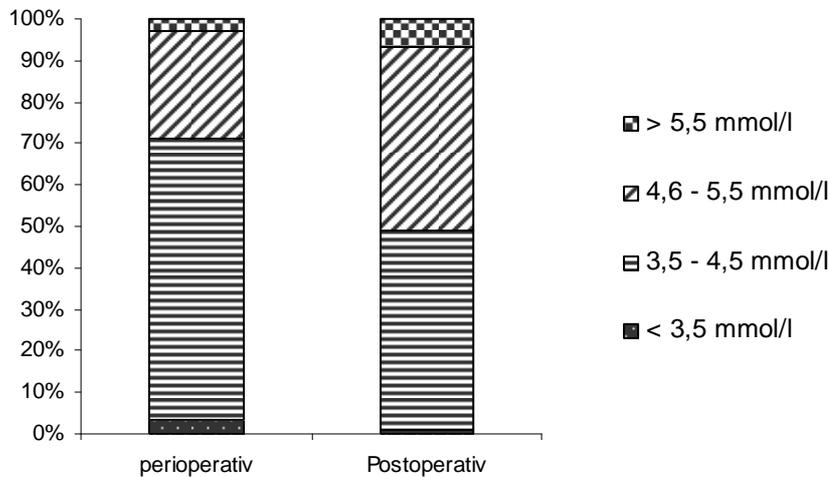


Abb. 25: Prozentuale Verteilung der Kaliumwerte der IS-Patientengruppe (n = 39). Dargestellt sind intra- und postoperative Werte.

- **Postoperative Kaliumwerte versus Abnahmezeitpunkte**

In Abb. 26 wurden die gemessenen Kaliumwerte der Abnahmezeit gegenübergestellt. Der mediane Kaliumwert blieb in der postoperativen Phase in einem konstanten Bereich zwischen 4 - 5 mmol/l. Nach der zweiten und dritten Kaliumbestimmung, die im Mittel nach 53 Minuten bzw. 2 Stunden und 55 Minuten stattfanden, finden sich die größten Abweichungen. Bei der dritten Entnahme findet sich ein Kaliumanstieg bis 8,4 mmol/l.

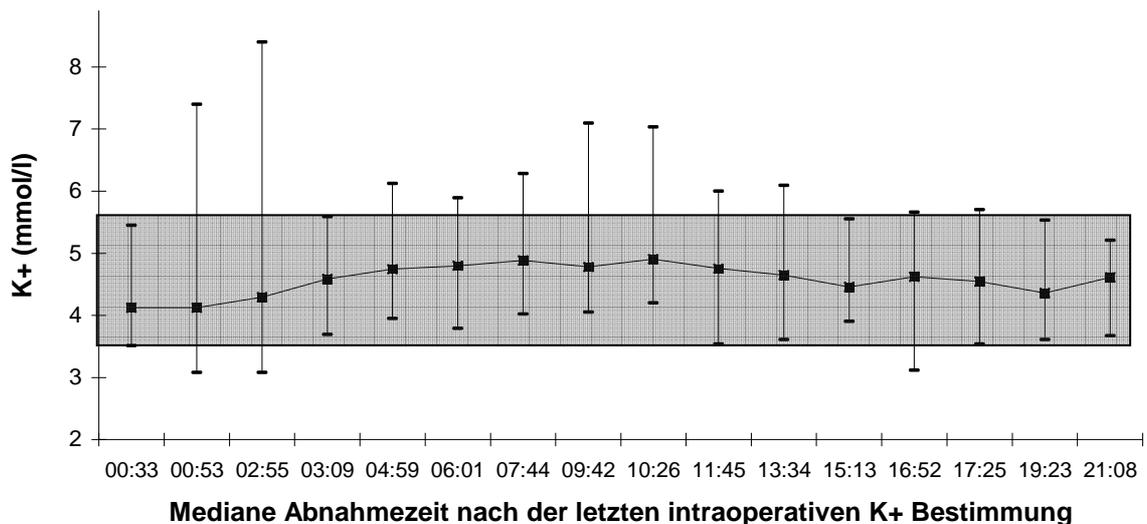


Abb. 26: Mediane Abnahmezeitpunkte (in Stunden) versus mediane Kaliumwerte. Dargestellt sind die Daten der IS-Patientengruppe (n = 39) über 24 Stunden postoperativ. Der markierte Bereich stellt den angestrebten Normbereich (3,5 - 5,5 mmol/l) dar. K+ = Kalium. Alle Werte sind Mittelwerte ± Max/Min.

- **Mediane Abnahmezeit der Blutzucker- und Kaliumwerte**

Die medianen Abnahmezeiten der Blutzucker- und Kaliumbestimmungen bei den Patienten der IS-Gruppe wurden in Abb. 27 dargestellt. Eine Abnahme fand durchschnittlich 12-mal innerhalb von 24 Stunden statt. Die erste Bestimmung wurde nach 46 Minuten die letzte nach 20 Stunden 48 Minuten durchgeführt. Alle Messwerte zeigen Spannbreiten.

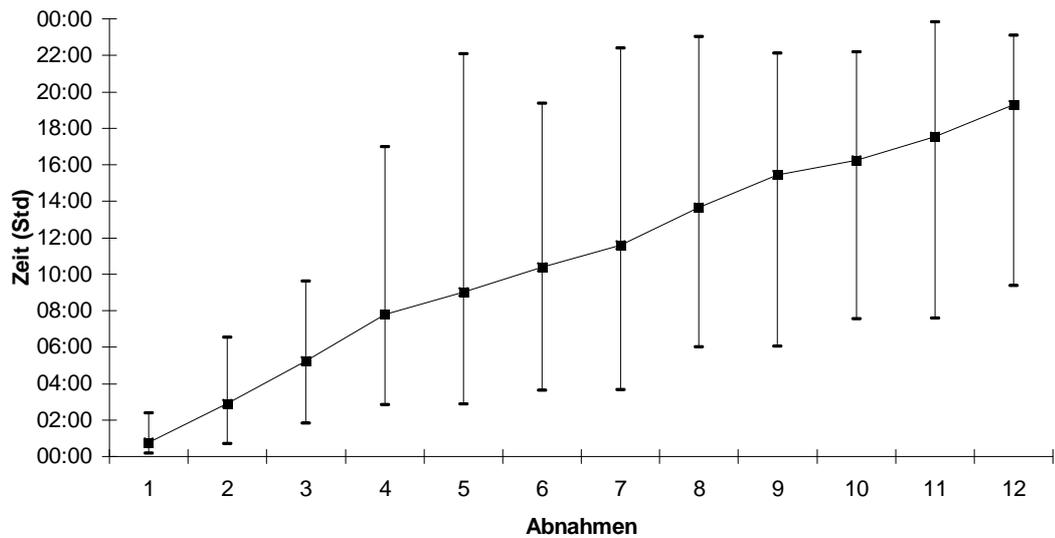


Abb. 27: Mediane Abnahmezeitpunkte der Blutzuckerbestimmungen der IS-Patientengruppe (n = 39) über 24 Stunden nach der letzten intraoperativen Blutzuckerbestimmung. Alle Werte sind Mittelwerte \pm Max/Min.

▪ **Zeitintervalle zwischen den Abnahmen**

Die graphische Darstellung der Zeitintervalle zwischen den einzelnen Abnahmen findet sich in Abb. 28. Die erste Abnahme bei der IS-Patientengruppe hat nach durchschnittlich 46 Minuten stattgefunden. Im weiteren Verlauf verlängerten sich die Abstände zwischen den Abnahmen. Die Abweichungen zwischen den einzelnen Messungen waren zwischen der fünften und sechsten Messung am größten und reichten von 40 bis 633 Minuten.

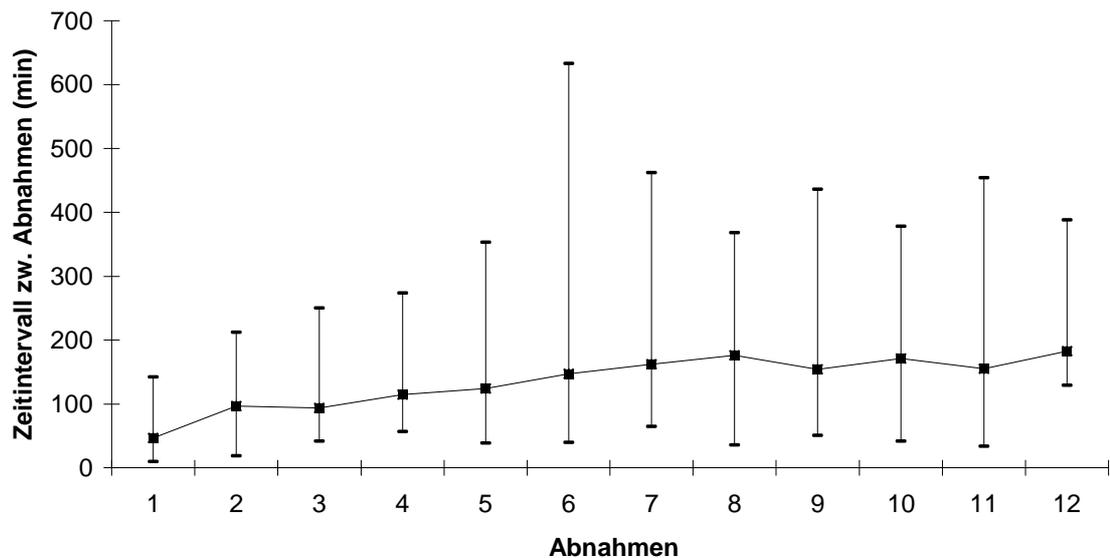


Abb. 28: Zeitintervall zwischen den einzelnen postoperativen Blutzucker- und Kaliumbestimmungen der ersten 24 Stunden der IS-Patientengruppe (n = 39). Bezugswert ist der jeweils vorherige Abnahmezeitpunkt. Der Ausgangswert (0) ist der letzte intraoperative Wert bei den Patienten der IS-Gruppe (n = 39). Alle Werte sind Mittelwerte \pm Max/Min.

4.4. Vergleichsgruppe

Bei der Vergleichsgruppe wurden nur die postoperativen Werte retrospektiv bestimmt. Bei den Diabetikern der Vergleichsgruppe lagen 15 % der Blutzuckerwerte unterhalb des Zielbereiches. Im Zielbereich zwischen 80 - 150 mg/dl lagen 53 % der Werte, 32 % befanden sich darüber.

Die postoperativen Kaliumwerte lagen zu 94 % im Normbereich zwischen 3,5 - 5,5 mmol/l. Oberhalb des Normbereiches lagen 5 % der Werte.

Die Zeitintervalle zwischen den Abnahmen verhielten sich bei den Diabetikern aus der Vergleichsgruppe wie in Abb. 29 dargestellt. Innerhalb der ersten postoperativen 24 Stunden wurden im Mittel 12 Blutzucker- bzw. Kaliumbestimmungen durchgeführt. Die Zeitintervalle zwischen den Abnahmen lagen zwischen 92 Minuten und 129 Minuten. Die größten Intervalle fanden sich bei der siebten Bestimmung und lagen zwischen 57 Minuten und 558 Minuten.

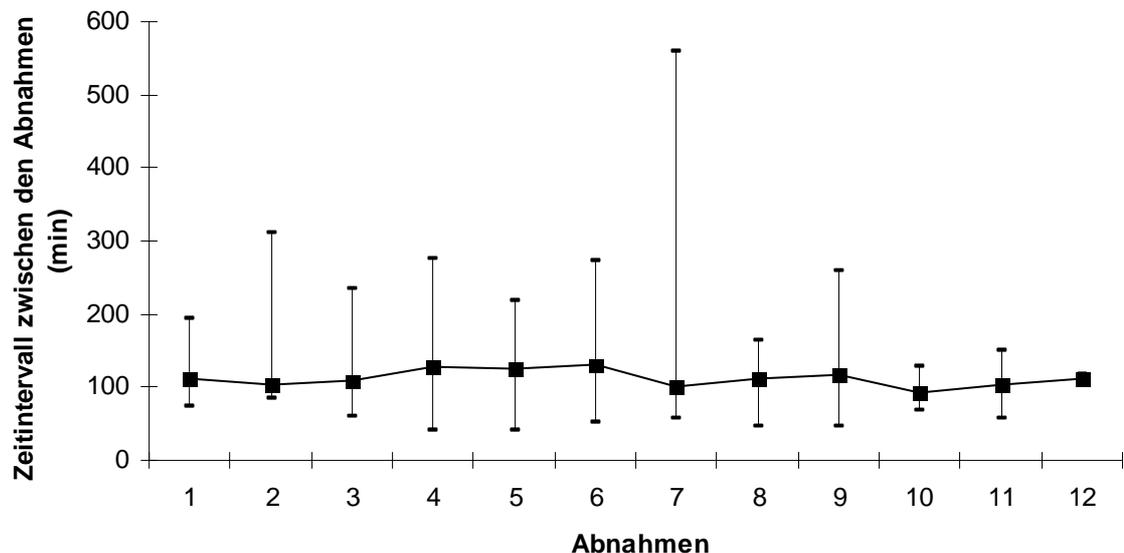


Abb. 29: Zeitintervalle zwischen den einzelnen postoperativen Blutzucker- und Kaliumbestimmungen der ersten 24 Stunden. Bezugswert ist der jeweils vorherige Abnahmezeitpunkt. Der Ausgangswert (0) ist der letzte intraoperative Wert bei den Diabetikern der Vergleichsgruppe (n = 10). Alle Werte sind Mittelwerte \pm Max/Min.

4.5. Vergleiche der intraoperativen Werte

Vergleicht man die intraoperativ gemessenen Blutzuckerwerte der vier Gruppen miteinander, so zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede, die in Tabelle 7 und Abb. 30 dargestellt sind. Die Blutzuckerwerte der Patienten aus der GIK-Gruppe sind intraoperativ signifikant niedriger als die Werte aller anderen Gruppen ($p < 0,05$). Die anderen drei Gruppen unterscheiden sich nicht signifikant in Bezug auf die Blutzuckerwerte ($p > 0,05$).

	KONV 1	KONV 2	GIK*	IS
Min	83	47	38	50
Median	151	150	131	155
Max	329	327	302	363

Tabelle 7: Dargestellt sind die intraoperativen Blutzuckerwerte (mg/dl) der Gruppen KONV 1 (n = 15), KONV 2 (n = 27), GIK (n = 31) und IS (n = 39). Min = Minimumwerte, Median = Medianwerte, Max = Maximumwerte, * = statistisch signifikante Änderung im Vergleich zu allen anderen Gruppen ($p < 0,05$).

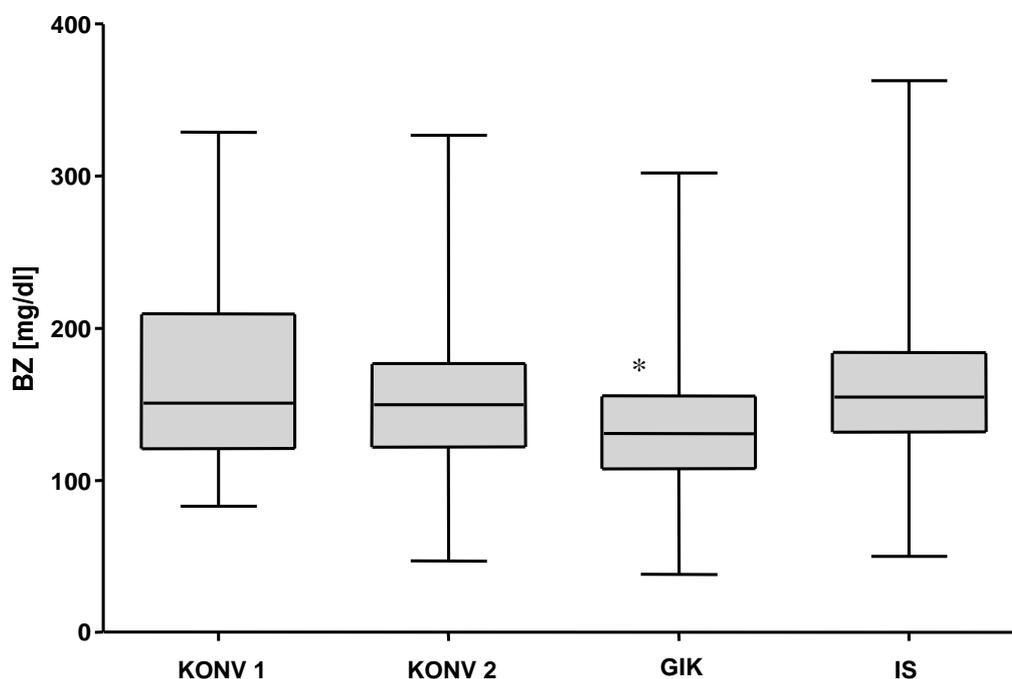


Abb. 30: Vergleich der intraoperativen Blutzuckerwerte aller Gruppen. Dargestellt sind Mediane mit 50 % Quartilen sowie Minimum- und Maximumwerte. KONV 1: Gruppe KONV 1 (n = 15), KONV 2: Gruppe KONV 2 (n = 27), GIK: Gruppe GIK (n = 31), IS: Gruppe IS (n = 39), BZ = Blutzucker. * = statistisch signifikante Änderung im Vergleich zu allen anderen Gruppen ($p < 0,05$).

Betrachtet man die intraoperativ gemessenen Kaliumwerte, so zeigen sich zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 8 und Abb. 31).

	KONV 1	KONV 2	GIK	IS
Min	3,36	3,13	1,25	3,05
Median	4,09	4,22	4,24	4,25
Max	6,38	5,56	5,93	7,18

Tabelle 8: Dargestellt sind die intraoperativen Kaliumwerte (mmol/l) der Gruppen KONV 1 (n = 15), KONV 2 (n = 27), GIK (n = 31), IS (n = 39). Min = Minimumwerte, Median = Medianwerte, Max = Maximumwerte.

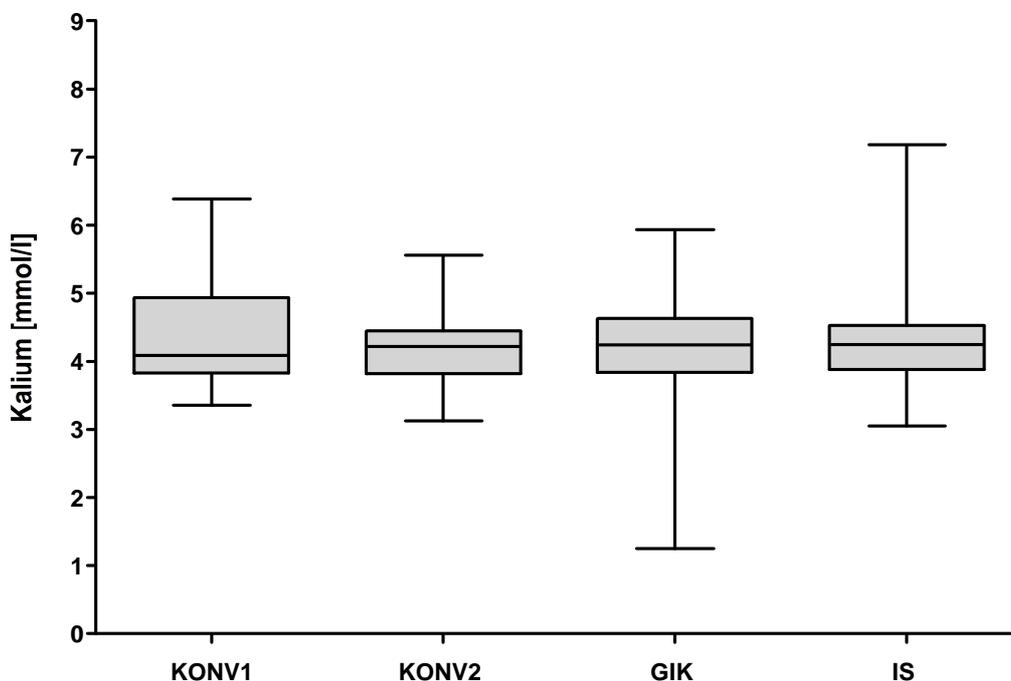


Abb. 31: Vergleich der intraoperativen Kaliumwerte aller Gruppen. Dargestellt sind Mediane mit 50 % Quartilen sowie Minimum- und Maximumwerte. KONV 1: Gruppe KONV 1 (n = 15), KONV 2: Gruppe KONV 2 (n = 27), GIK: Gruppe GIK (n = 31), IS: Gruppe IS (n = 39). $p > 0,05$.

4.6. Vergleiche der postoperativen Werte

4.6.1. Blutzuckerwerte

Bei der Auswertung der postoperativen Blutzuckerwerte zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen der GIK- und der IS-Gruppe ($p < 0,001$). Bei einem Patienten der IS-Gruppe wurden Hypoglykämien mit Blutzuckerwerten von 21 bzw. 23 mg/dl gemessen. Insgesamt fanden sich in dieser Gruppe vier Blutzuckerwerte unter 50 mg/dl. Die Gruppen

KONV 1, KONV 2 und IS unterscheiden sich statistisch nicht signifikant. Vergleicht man die postoperativen Blutzuckerwerte der Gruppen mit den Diabetikern der nicht kardiochirurgischen Vergleichsgruppe, finden sich bei letzteren statistisch signifikant niedrigere Blutzuckerwerte ($p < 0,001$) (Tabelle 9 und Abb. 32). In dieser Gruppe finden sich insgesamt 11 Blutzuckerwerte unter 50 mg/dl. Diese Hypoglykämien traten unregelmäßig verteilt bei verschiedenen Patienten auf.

	KONV 1	KONV 2	GIK	IS	VG
Min	73	47	54	21	30
Median	163	150	159	169*	117 [#]
Max	320	327	371	392	371

Tabelle 9: Dargestellt sind die postoperativen Blutzuckerwerte (mg/dl) der Gruppen KONV 1 (n = 15), KONV 2 (n = 27), GIK (n = 31), IS (n = 39) und VG = Diabetikern der Vergleichsgruppe (n = 10). Min = Minimumwerte, Median = Medianwerte, Max = Maximumwerte, * = signifikanter Unterschied zur GIK-Gruppe, [#] = signifikanter Unterschied zu allen anderen Gruppen, ($p < 0,05$).

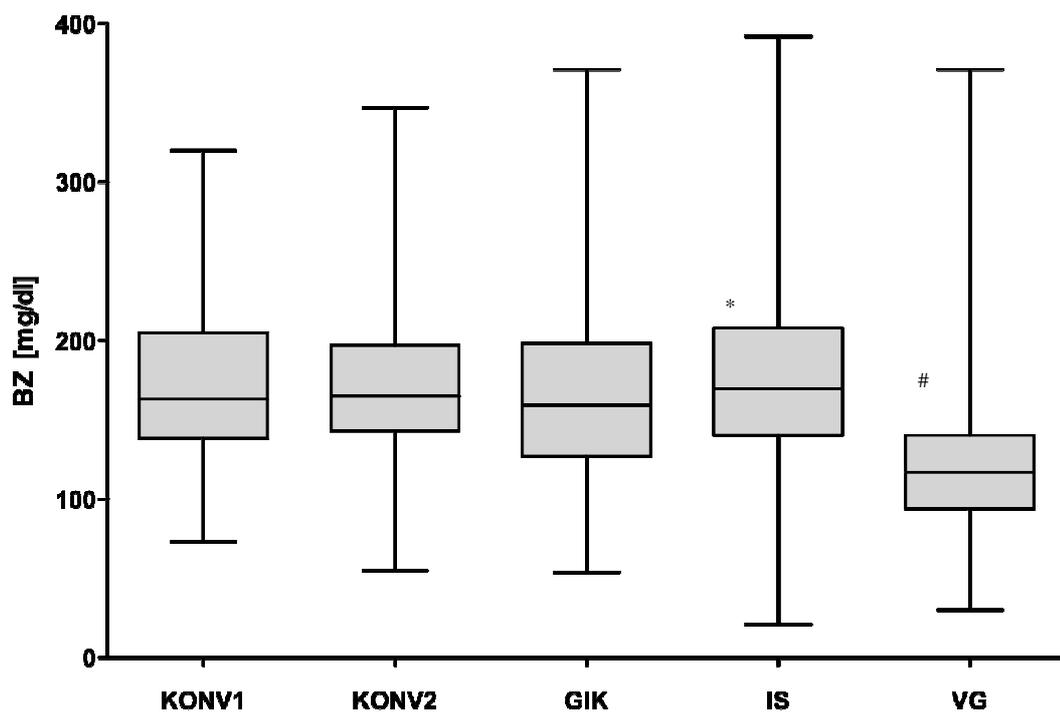


Abb. 32: Vergleich der postoperativen Blutzuckerwerte aller Gruppen. Dargestellt sind Mediane mit 50 % Quartilen sowie Minimum- und Maximumwerte. KONV 1: Gruppe KONV 1 (n = 15), KONV 2: Gruppe KONV 2 (n = 27), GIK: Gruppe GIK (n = 31), IS: Gruppe IS (n = 39), VG: Diabetiker der Vergleichsgruppe (n = 10), BZ = Blutzucker. * = signifikanter Unterschied zur GIK-Gruppe, [#] = signifikanter Unterschied zu allen anderen Gruppen, ($p < 0,05$).

Vergleicht man, welche Anteile der postoperativ bestimmten Blutzuckerwerte der Gruppen KONV 1, KONV 2, GIK, IS und der Diabetiker der Vergleichsgruppe sich innerhalb und welche sich außerhalb des Normbereiches befinden (Tabelle 10), so zeigen sich signifikante Unterschiede der Werte der Vergleichsgruppe zu allen Gruppen ($p < 0,05$). In der Vergleichsgruppe findet sich mit 52,9 % die größte Menge an Blutzuckerwerten im angestrebten Bereich zwischen 80-150 mg/dl. Gleichzeitig finden sich in dieser Gruppe auch die signifikant größte Menge an Blutzuckerwerten unterhalb (15,4%) sowie die signifikant kleinste Menge oberhalb (31,6 %) des Normbereichs.

	Σ	< Zielbereich (%)	im Zielbereich (%)	> Zielbereich (%)	außerhalb Zielbereich (%)
KONV 1	169	2 (1,2)	63 (37,3)	104 (61,5)	106 (62,7)
KONV 2	413	3 (0,7)	143 (34,6)	267 (64,6)	270 (65,4)
GIK	471	14 (3,0)	166 (35,2)	291 (61,8)	305 (64,8)
IS	857	21 (2,5)	226 (26,4)	610 (71,2)	631 (73,6)
Diabetiker VG	136	21 (15,4) *	72 (52,9) *	43 (31,6) *	64 (47,1) *

Tabelle 10: Chi-Square-Signifikanztest der postoperativ analysierten Blutzuckerwerte. KONV 1: Gruppe KONV 1 (n = 15), KONV 2: Gruppe KONV 2 (n = 27), GIK: Gruppe GIK (n = 31), IS: Gruppe IS (n = 39), VG: Diabetiker der Vergleichsgruppe (n = 10) Der Zielbereich entspricht dem angestrebten Normbereich von 80 – 150 mg/dl. * = Unterschied signifikant zu allen Gruppen ($p < 0,05$).

4.6.2. Kaliumwerte

Bei den postoperativen Kaliumwerten zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen KONV 1, KONV 2, GIK und IS.

Bei der Auswertung der postoperativ bestimmten Kaliumwerte der Gruppen in Bezug auf die Vergleichsgruppe wird eine signifikante Erhöhung der Kaliumwerte der Vergleichsgruppe gegenüber denjenigen der Gruppen KONV 2 ($p < 0,001$), GIK ($p < 0,01$) und IS ($p < 0,01$) festgestellt. Lediglich im Vergleich mit der Gruppe KONV 1 finden sich keine signifikanten Unterschiede ($p > 0,05$) (Tabelle 11 und Abb. 33).

	KONV 1	KONV 2	GIK	IS	VG
Min	3,46	3,2	3,34	3	3,47
Median	4,48	4,47	4,57	4,51	5,1 *
Max	6,06	6,63	8,25	8,63	8,47

Tabelle 11: Dargestellt sind die postoperativen Kaliumwerte (mmol/l) der Gruppen KONV 1 (n = 15), KONV 2 (n = 27), GIK (n = 31), IS (n = 39) und VG: Diabetiker der Vergleichsgruppe (n = 10). Min = Minimumwerte, Median = Medianwerte, Max = Maximumwerte, * = statistisch signifikante Änderung im Vergleich zu den Gruppen KONV 2, GIK und IS ($p < 0,05$).

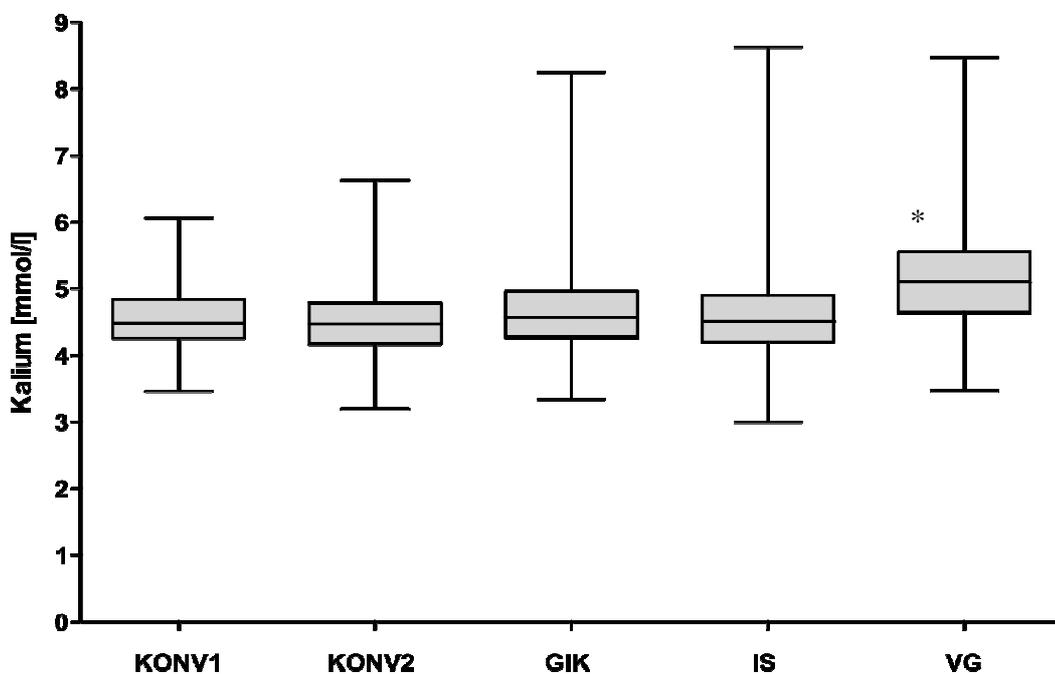


Abb. 33: Vergleich der postoperativen Kaliumwerte aller Gruppen. Dargestellt sind Mediane mit 50 % Quartilen sowie Minimum- und Maximumwerte. KONV 1: Gruppe KONV 1 (n = 15), KONV 2: Gruppe KONV 2 (n = 27), GIK: Gruppe GIK (n = 31), IS: Gruppe IS (n = 39), VG: Diabetiker der Vergleichsgruppe (n = 10), * = statistisch signifikante Änderung im Vergleich zu den Gruppen KONV2, GIK und IS ($p < 0,05$).

Vergleicht man, welche Anteile der postoperativ bestimmten Kaliumwerte der Gruppen KONV 1, KONV 2, GIK, IS und der Diabetiker der Vergleichsgruppe sich innerhalb und welche sich außerhalb des Normbereiches befinden (Tabelle 12), so zeigen sich keine signifikanten Unterschiede.

	Σ	< Zielbereich (%)	im Zielbereich (%)	> Zielbereich (%)	außerhalb Zielbereich (%)
KONV 1	167	1 (0,6)	158 (94,6)	8 (4,8)	9 (5,4)
KONV 2	407	6 (1,5)	385 (94,6)	16 (3,9)	22 (5,4)
GIK	266	1 (0,4)	238 (89,5)	27 (10,2)	28 (10,5)
IS	824	11 (1,3)	749 (90,1)	64 (7,8)	75 (9,1)
Diabetiker VG	136	1 (0,7)	128 (94,1)	7 (5,1)	8 (5,9)

Tabelle 12: Chi-Square-Signifikanztest der postoperativ analysierten Kaliumwerte. KONV 1: Gruppe KONV 1 (n = 15), KONV 2: Gruppe KONV 2 (n = 27), GIK: Gruppe GIK (n = 31), IS: Gruppe IS (n = 39), VG: Diabetiker der Vergleichsgruppe (n = 10) Der Zielbereich entspricht dem Normbereich von 3,5 – 5,5 mmol/l.

4.7. Vergleiche zwischen intra- und postoperativen Werten

4.7.1. Blutzuckerwerte

In Abb. 34 sind die intra- und postoperativ gemessenen Blutzuckerwerte aller Gruppen dargestellt. Bei der GIK-Gruppe steigen die postoperativen Blutzuckerwerte signifikant zu den intraoperativen Werten an ($p < 0,001$). Bei den anderen Gruppen zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den intra- und postoperativen Blutzuckerwerten.

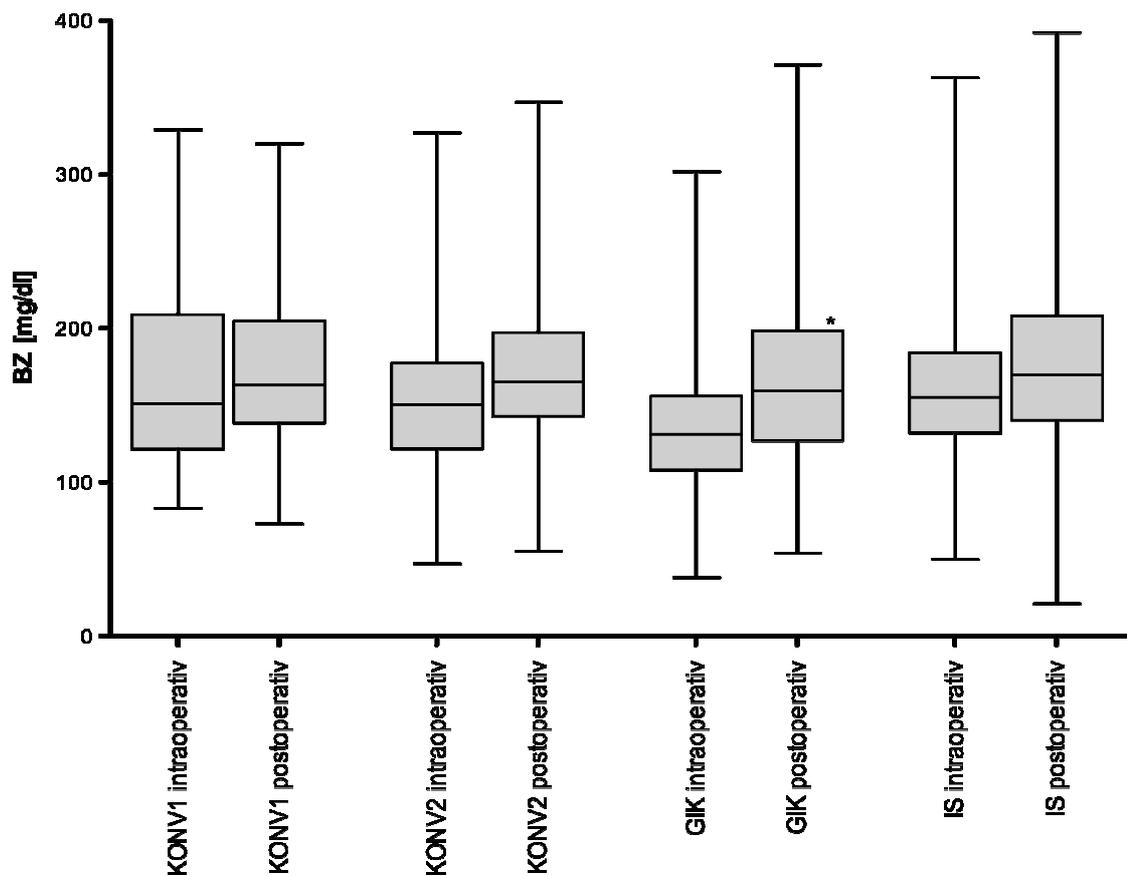


Abb. 34: Intra- und postoperative Blutzuckerwerte bei Patienten der Patientengruppen KONV 1 (n = 15), KONV 2 (n = 27), GIK (n = 31) und IS (n = 39). Dargestellt sind Mediane mit 50 % Quartilen sowie Minimum- und Maximumwerte. * = statistisch signifikanter Unterschied zu intraoperativen Werten der GIK-Gruppe.

4.7.2. Kaliumwerte

Zwischen den intraoperativ und den postoperativ gemessenen Kaliumwerten finden sich in keiner der Gruppen ein signifikanter Unterschied ($p > 0,05$) (Abb. 35).

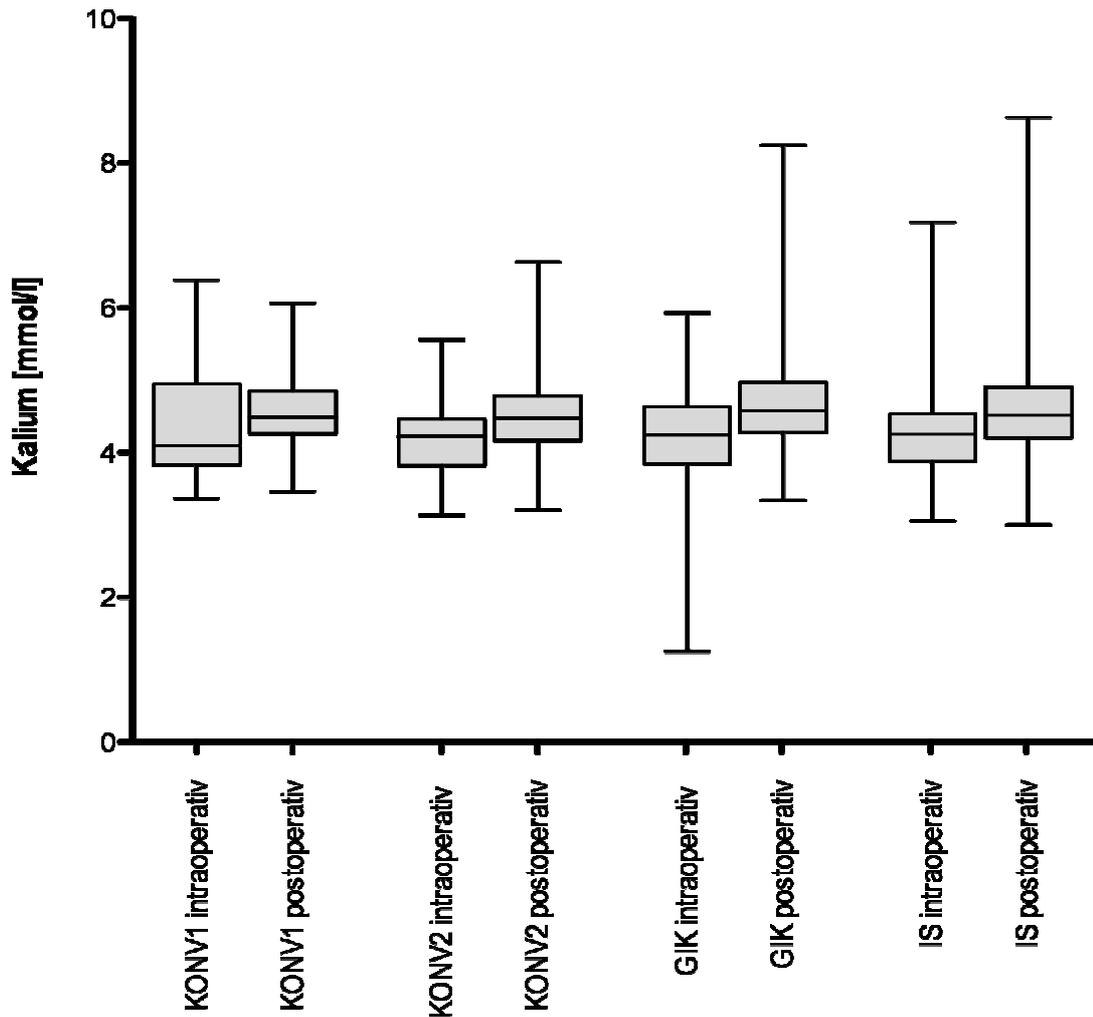


Abb. 35: Intra- und postoperative Kaliumwerte bei Patienten der Patientengruppen KONV 1 (n= 15), KONV 2 (n = 27), GIK (n = 31) und IS (n = 39). Dargestellt sind Mediane mit 50 % Quartilen sowie Minimum- und Maximumwerte.

4.8. Vergleiche der Insulin- und Kaliumgaben

4.8.1. Insulingaben

Die in den unterschiedlichen Gruppen intra- und postoperativ verabreichten Insulinmengen sind in Abb. 36 dargestellt. Patienten der Gruppe KONV 1 haben im Median kein Insulin während der intra- und postoperativen Phase erhalten. Patienten der Gruppe KONV 2 erhielten im Median 10 IE in der intraoperativen Phase und 30 IE zur postoperativen Versorgung. Bei der GIK-Patientengruppe wurden intraoperativ im Median 42 IE und postoperativ 16 IE Insulin injiziert. Intra- und postoperativ erhielten die Patienten der IS-Gruppe im Median jeweils 20 IE Insulin. Die Patienten der GIK-Gruppe zeigten intraoperativ gegenüber allen anderen Gruppen einen signifikant erhöhten Verbrauch von

Insulin ($p < 0,001$), während die anderen Gruppen sich hinsichtlich des intraoperativen Insulinverbrauchs nicht signifikant unterschieden ($p > 0,05$). Bei der postoperativen Insulingaben zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen KONV 1 und KONV 2 ($p < 0,001$) und zwischen den Gruppen KONV 1 und IS ($p < 0,05$) sowie KONV 2 und GIK ($p < 0,05$).

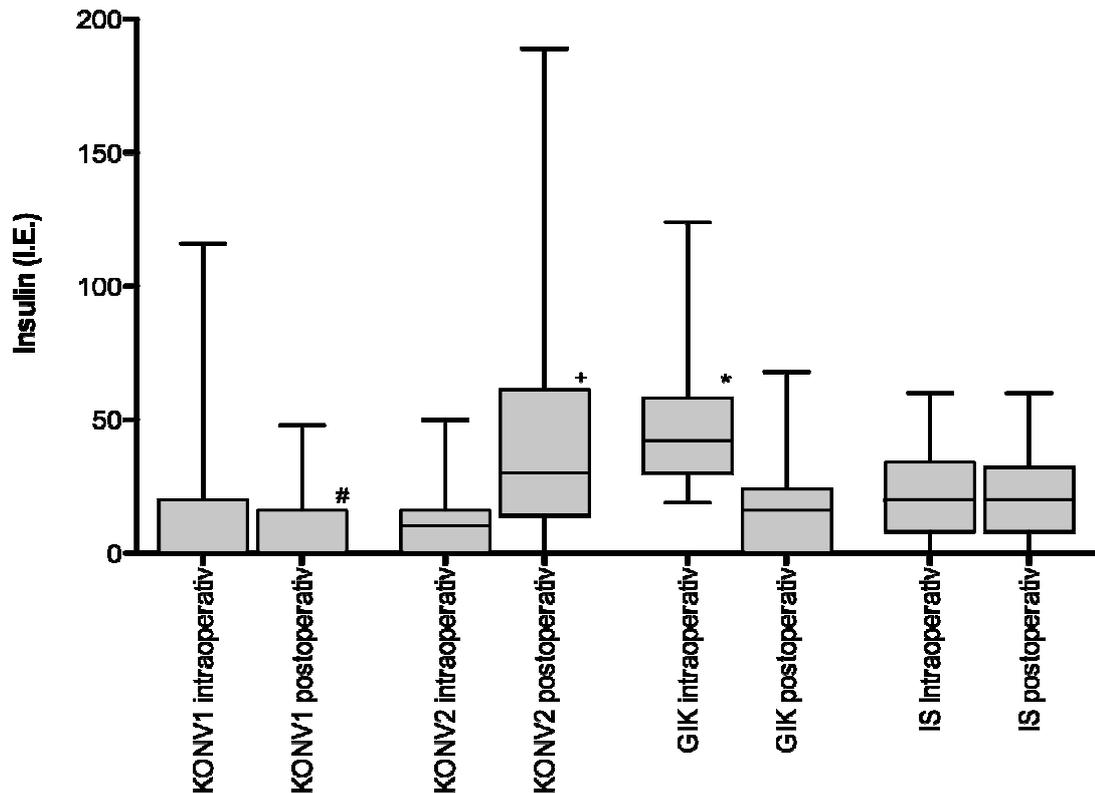


Abb. 36: Intra- und postoperative Insulingaben bei Patienten der Patientengruppen KONV 1 (n = 15), KONV 2 (n = 27), GIK (n = 31) und IS (n = 39). Dargestellt sind Mediane mit 50 % Quartilen sowie Minimum- und Maximumwerte. # = statistisch signifikante Unterschiede im Vergleich zu den Gruppen KONV 2 postoperativ und IS postoperativ, + = statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich zu den Gruppen KONV 1 und GIK postoperativ, * = statistisch signifikante Unterschiede im Vergleich zu allen Gruppen intraoperativ.

Bei Betrachtung der in Abb. 37 graphisch dargestellten Gesamtmengen des verabreichten Insulins zeigen sich signifikant geringere Insulingaben bei der Patientengruppe KONV 1 im Vergleich zu allen anderen Gruppen ($p < 0,0001$). Bei der Gruppe KONV 1 wurde im Median kein Insulin verabreicht. Die größte Menge an Insulin wurde bei den Patienten der GIK-Gruppe verabreicht, im Median 26 IE Insulin. Bei den Patientengruppen KONV 2 und IS waren es im Median 16 IE bzw. 20 IE Insulin.

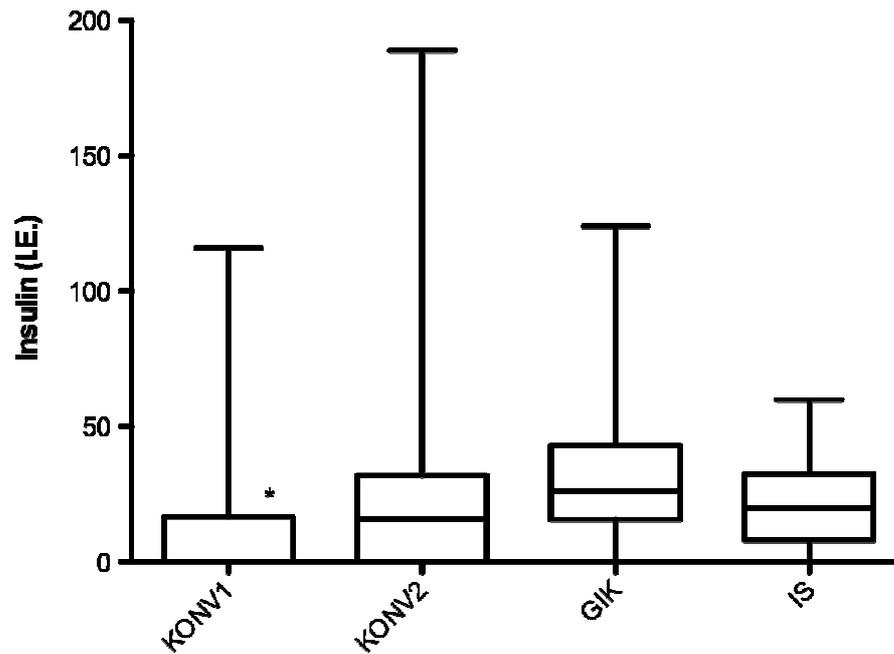


Abb. 37: Intra- und postoperative Insulingaben (Gesamtmenge) bei Patienten der Patientengruppen KONV 1 (n = 15), KONV 2 (n = 27), GIK (n = 31) und IS (n = 39). Dargestellt sind Mediane mit 50 % Quartilen sowie Minimum- und Maximumwerte. * = statistisch signifikante Unterschiede im Vergleich zu allen Gruppen.

4.8.2. Kaliumgaben

Kaliumgaben erfolgten nur postoperativ. Innerhalb der verschiedenen Gruppen verhalten sie sich wie in Abb. 38 dargestellt. Patienten der Gruppe KONV 1 erhielten durchschnittlich 132 mmol/l KCl innerhalb der ersten 24 Stunden postoperativ. In der Gruppe KONV 2 waren es 82 mmol/l KCl. Patienten der GIK-Gruppe erhielten durchschnittlich 110 mmol/l KCl und Patienten aus der IS-Gruppe bekamen durchschnittlich 117 mmol/l KCl während der ersten 24 Stunden nach Verlegung auf die Intensivstation. Es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die postoperativen Kaliumgaben zwischen den Gruppen ($p > 0,05$).

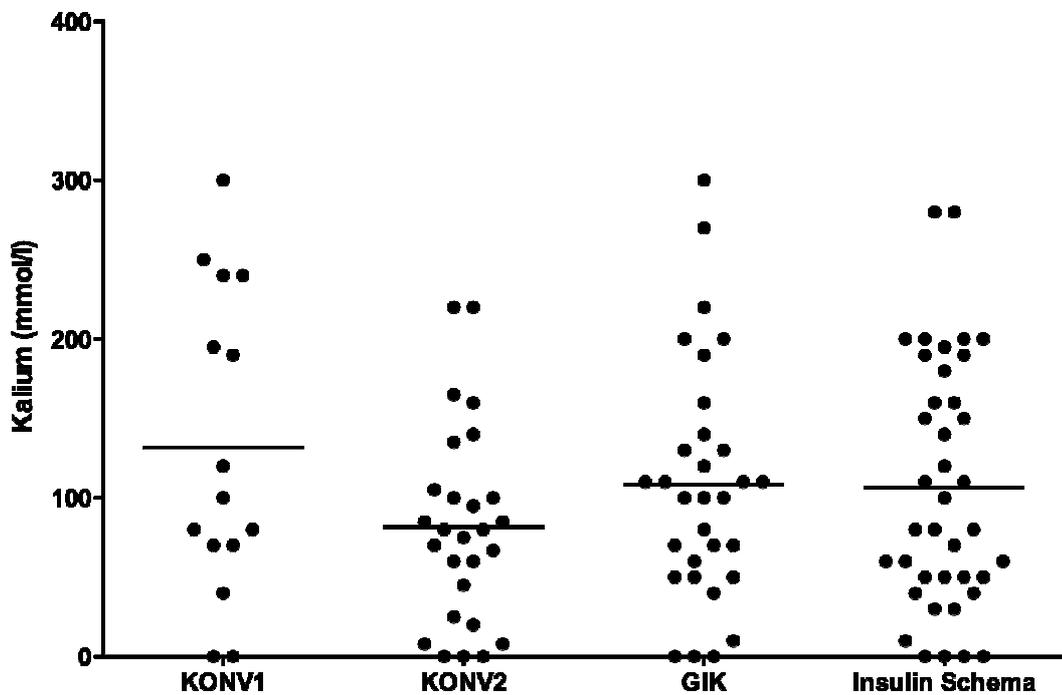


Abb. 38: Postoperative Kaliumgaben bei Patienten der Patientengruppen KONV 1 (n = 15), KONV 2 (n = 27), GIK (n = 31) und IS (n = 39). Angegeben sind Mediane und Streuwerte.

4.9. Vergleiche der Zeitintervalle zwischen den Abnahmen

Vergleicht man die Zeitintervalle zwischen den Abnahmezeitpunkten der Gruppen miteinander, so zeigen sich Unterschiede, die in Abb. 39 graphisch dargestellt sind. Die Zeitintervalle der GIK-Gruppe ohne die 5 intensiv überwachten Patienten unterscheiden sich signifikant zu allen anderen Gruppen ($p < 0,0001$). Nach knapp 8 Stunden sind bei den Patienten der GIK-Gruppe 60 % der Abnahmen getätigt, danach dünnen die Abnahmekontrollen stark aus. Die Gruppen KONV 1, KONV 2 und IS unterscheiden sich nicht signifikant untereinander. Die Zeitintervalle zwischen den Abnahmen verteilen sich dort homogener über die ersten 24 Stunden postoperativ. Die Vergleichsgruppe unterscheidet sich ebenfalls signifikant zu allen anderen Gruppen ($p < 0,0001$). Bei dieser Gruppe sind 60 % der Abnahmen bereits nach knapp 4 Stunden getätigt.

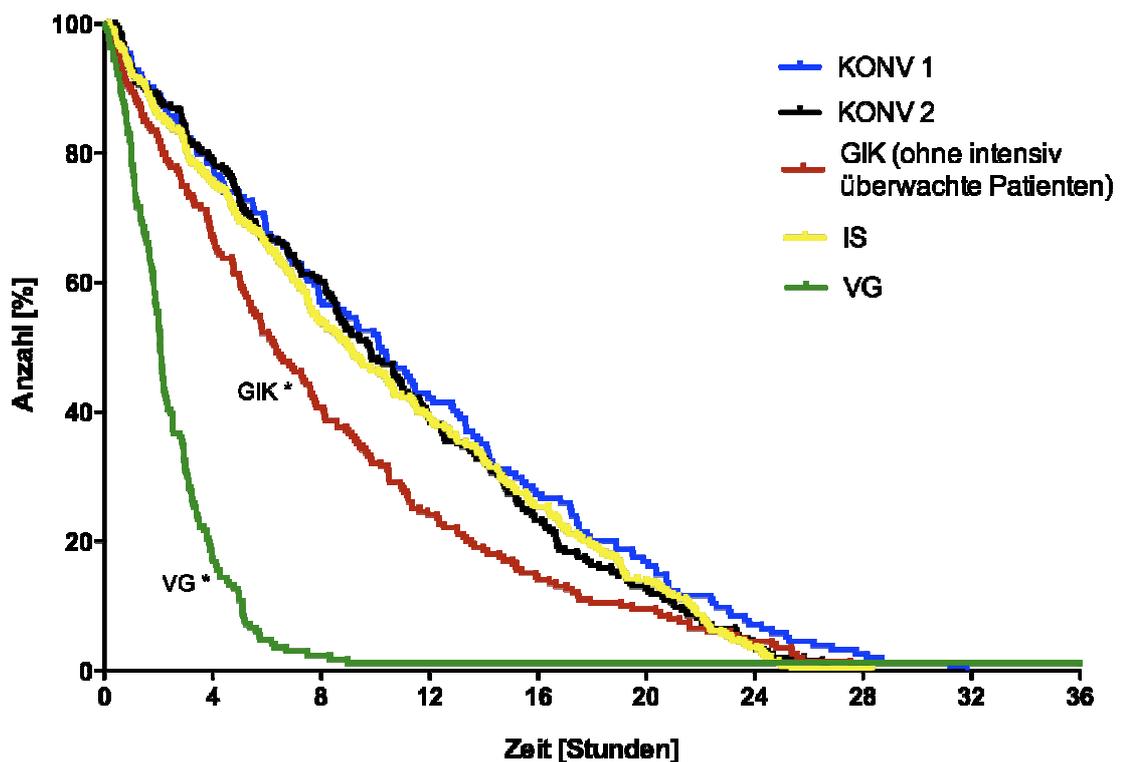


Abb. 39: Kaplan-Meier-Kurve für Zeitintervalle zwischen den Abnahmen. KONV 1: Gruppe KONV 1 (n = 15), KONV 2: Gruppe KONV 2 (n = 27), GIK: Gruppe GIK ohne intensiv überwachte Patienten (n = 26), IS: Gruppe IS (n = 39), VG: Diabetiker der Vergleichsgruppe (n = 10). * = statistisch signifikante Unterschiede im Vergleich zu allen Gruppen ($p < 0,0001$).

4.10. Vergleiche der Liegezeiten

Die Liegezeiten der einzelnen Gruppen sind in Abb. 40 dargestellt. Patienten aus der Gruppe KONV 1 waren im Durchschnitt 10 Tage stationär, davon 4 Tage auf der Intensivstation (THG), 1 Tag auf der Überwachungsstation (IMC) und 5 Tage auf einer peripheren Station (C7). Der Gesamtaufenthalt von 10 Tagen der Patienten aus der Gruppe KONV 2 teilt sich auf in 4 Tage Intensivstation, 1 Tag auf der Überwachungseinheit und durchschnittlich 6 Tage auf einer peripheren Station. Patienten aus der GIK-Gruppe hatten eine durchschnittliche Liegedauer von 10 Tagen. Davon waren die Patienten durchschnittlich 3 Tage auf der Intensivstation und 1 Tag auf der Überwachungsstation. Der durchschnittliche Aufenthalt auf einer peripheren Station betrug 7 Tage. Der Gesamtaufenthalt der Patienten der IS-Gruppe betrug durchschnittlich 10 Tage. Davon verbrachten die Patienten durchschnittlich 5 Tage auf der Intensivstation und 1 Tag auf der Überwachungsstation. Außerdem waren sie 5 Tage auf einer peripheren Station. Bei den gesamten Liegezeiten zeigen sich zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede ($p > 0,05$).

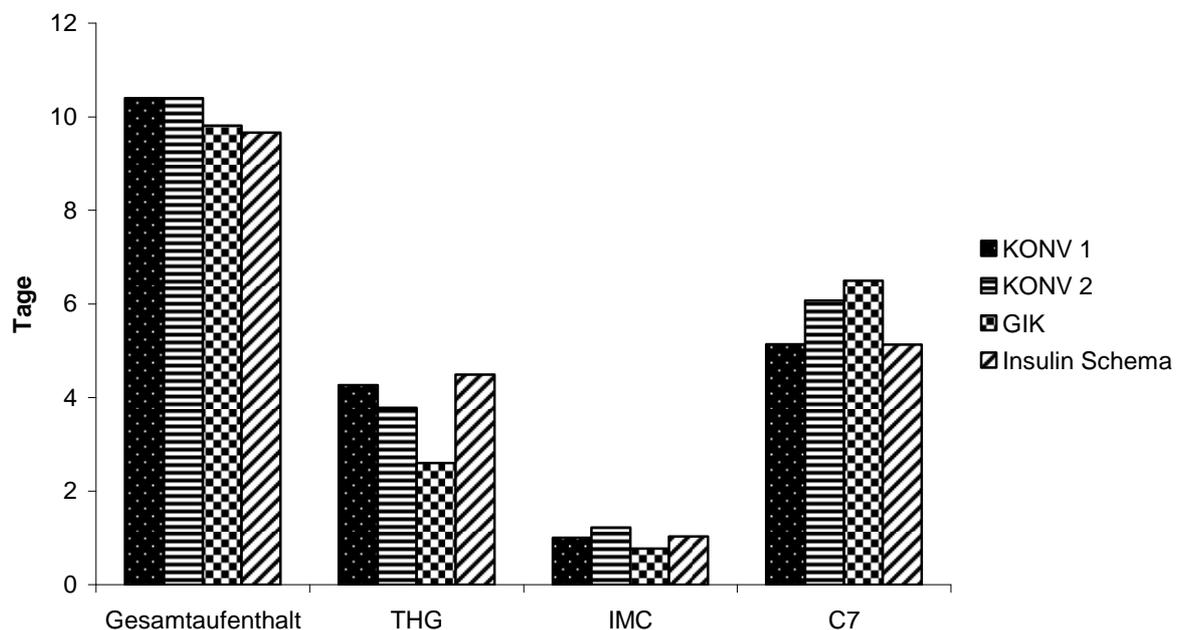


Abb. 40: Durchschnittlicher Krankenhausaufenthalt aller Patientengruppen: KONV 1 (n = 15), KONV 2 (n = 27), GIK (n = 31), IS (n = 39). Alle Werte sind Mittelwerte. THG = Intensivstation, IMC = Überwachungsstation, C7 = periphere Station

5. Diskussion

5.1. Retrospektive Betrachtung

Beginnend mit einer Qualitätserhebung wurden initial retrospektiv die Blutzuckerwerte der diabetischen und nicht-diabetischen Patienten aus dem kardiochirurgischen OP in der Zeit vom 29.09.2003 bis 18.05.2004 untersucht. Insgesamt lagen knapp 65 % der gemessenen Werte im angestrebten Normbereich. Die restlichen Werte befanden sich zu knapp 30 % oberhalb und im Übrigen unterhalb des Normbereichs. Dabei lagen bei den Diabetikern knapp 25 % der Blutzuckerwerte oberhalb des angestrebten Normbereichs, bei den Nicht-Diabetikern waren es knapp 30 %. Dieser Unterschied, der sich als signifikant erwies, könnte die spontan aufzustellende Vermutung in Zweifel ziehen, bei Diabetikern lägen grundsätzlich mehr Blutzuckerwerte oberhalb des angestrebten Normbereichs als bei Nicht-Diabetikern. Mögliche Ursachen für diesen Unterschied könnten allerdings auch eine unterschiedliche Kontrolldichte und unterschiedliche Reaktionen auf sich abzeichnende Entgleisungen sein, so dass aus diesem Unterschied allein letztlich keine Rückschlüsse gezogen werden können. Die Ursache für diese Verteilung konnte im Rahmen dieser Studie nicht ermittelt werden.

Die nach dieser retrospektiven Betrachtung normnäheren Blutzuckerwerte der Diabetiker stehen auch der Ausgangsthese einer besonderen Gefährdung der dieser Patientengruppe nicht entgegen. Aufgrund der diabetischen Folgeerkrankungen (siehe Kap. 1.2.) sind Diabetiker typischerweise einem erhöhten Operationsrisiko ausgesetzt, so dass sich Blutzuckerentgleisungen bei ihnen gravierender auswirken können und um so eher zu vermeiden sind.

5.2. Prospektive Studie

Inspiriert von der Arbeit von van den Berghe und Kollegen (2001) [105], die eine deutliche Verbesserung des Outcomes bei schwerkranken Patienten durch ein strenges Blutzuckermanagement nachwies, und der Tatsache, dass kardiochirurgische Patienten durch zum Teil ausgeprägte kardiale und vaskuläre Vorerkrankungen zu den Risikopatienten der Anästhesie gehören, wurde der Schwerpunkt dieser Arbeit auf Patienten mit einem Diabetes mellitus gelegt, die sich einem kardiochirurgischen Eingriff unterziehen mussten. Ziel dieser Untersuchung sollte die Optimierung des

Blutzuckermanagements bei kardiochirurgischen Patienten in der anästhesiologischen Klinik des Universitätsklinikums Hamburg Eppendorf sein. Dafür sind insbesondere die Normnähe der Blutzuckerwerte in den einzelnen Patientengruppen sowie deren mögliche Ursachen zu betrachten und aufgetretene Komplikationen auszuwerten.

5.3. Normnahe intraoperative Blutzuckerwerte

Bei Betrachtung der vier verglichenen Therapieformen bezüglich der Blutzuckerwerte, lagen bei den Patienten der GIK-Gruppe 66 % der gemessenen Blutzuckerwerte innerhalb des angestrebten Normbereichs. Bei den anderen Gruppen waren es demgegenüber weniger als 50 %. Die gemessenen Blutzuckerwerte der GIK-Gruppe waren statistisch signifikant niedriger ($p < 0,001$) als diejenigen der anderen Gruppen. Hierfür sind verschiedene Ursachen in Betracht zu ziehen:

5.3.1. Effekt der GIK-Infusion

Ein Grund für dieses Ergebnis dürfte in dem biochemischen Effekt der GIK-Infusion liegen. Intraoperativ ist der Patient einem erhöhtem Stress ausgesetzt, so dass mehr Glukose freigesetzt wird. Durch die gleichzeitige Gabe von Glukose und Insulin wird die maximale Umsatzgeschwindigkeit des Glukose-Transporters 4 erhöht, mehr Glukose in den Zellen aufgenommen und damit der Blutzuckerspiegel gesenkt [43]. Gerade in der Kardiochirurgie liefert das GIK-Therapieschema sehr gute Ergebnisse [6] und wird von der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) im Rahmen ihrer evidenzbasierten Leitlinie empfohlen [121].

In dieser Arbeit wurde das von Lazar et al. 2000 beschriebene GIK-Schema verwandt. Lazar et al. untersuchten zwei Gruppen von Patienten mit Operationen von Koronarbybässen. Eine Gruppe bekam intra- und 12 Stunden postoperativ die ebenfalls von uns angewandte GIK-Infusion (500 ml Glukose 5 %, 80 IE Insulin und 40 mval KCl 30 ml/h). Die andere Gruppe erhielt 500 ml Glukose 5 %, 30 ml/h [54]. Die Ergebnisse der damaligen Untersuchung zeigten eine deutliche Verbesserung des Outcomes der Patienten aus der GIK-Gruppe. Beschrieben wurde ein höherer postoperativer Herzindex, geringere Gewichtszunahmen, kürzere Beatmungszeiten, selteneres Auftreten von Kammerflimmern und kürzere Liegezeiten [54].

Begründet wurden diese Ergebnisse mit folgenden Aspekten: Während einer Ischämie entstehen freie Fettsäuren. Diese sind schädlich für das Myokardgewebe, da sie den Sauerstoffverbrauch erhöhen, die Glukosenutzung verringern, den Anteil freier Radikale erhöhen und prädisponierend für Arrhythmien sind [66]. Glukose verestert intrazellulär freie Fettsäuren und erhöht das Angebot von α -Glycerophosphaten, die die toxischen Metabolite von freien Fettsäuren verringern [39]. Insulin stimuliert, additiv zu den oben genannten Vorgängen, die Aktivität der Pyruvat-Dehydrogenase, was den aeroben Metabolismus und damit die Reperfusion verbessert [84]. Neben diesem positiven Ergebnis der Kardioprotektivität zeigten sich bei der Behandlung mit der GIK-Infusion nur geringe Nebenwirkungen. Keiner der Patienten zeigte Hypoglykämien. Die Kaliumwerte blieben ebenfalls konstant. In keiner der Gruppen gab es einen Todesfall [54].

Aufgrund dieser Ergebnisse wurde das beschriebene GIK-Schema in der vorliegenden Studie angewendet. Die Zusammensetzung der Infusion bedingt einen gerade bei kardiochirurgischen Patienten wichtigen kardioprotektiven Effekt, ohne den diabetischen Stoffwechsel aus dem Gleichgewicht zu bringen.

5.3.2. Engmaschige Kontrollen

Darüber hinaus wurden die Patienten der GIK-Gruppe jedoch auch besonders aufmerksam überwacht. Das Personal war gegenüber diesem Konzept aus Angst vor den beschriebenen Hyperglykämien und Hyperkaliämien kritisch eingestellt, kontrollierte diese Patienten besonders engmaschig und konnte so frühzeitig Veränderungen entgegenwirken. Zusätzlich war das Personal durch erste Ergebnisse dieser Studie bereits zu Beginn der GIK-Anwendung auf die Problematik der Behandlung von Diabetikern sensibilisiert. Auch diese engmaschigeren Kontrollen können mit eine Ursache für die normnäheren intraoperativen Blutzuckerwerte der GIK-Gruppe sein.

In der Literatur finden sich mehrfach Hinweise darauf, dass eine engmaschige Blutzuckerkontrolle nötig ist, um eine strikte Blutzuckereinstellung zu garantieren [105]. Dies deckt sich mit den hier beschriebenen Ergebnissen und den Ergebnissen der Vergleichsgruppe.

Gegenüber den Kontrollintervallen bei den Patienten der GIK-Gruppe waren die Zeitintervalle bei den Patienten der anderen Gruppen größer und unregelmäßiger. Allerdings gibt es in Deutschland keine einheitlichen Richtlinien, die feste Intervalle zwischen intra- und postoperativen Blutzuckerbestimmungen empfehlen. In der

vorliegenden Studie wurden ebenfalls die Zeitintervalle zwischen den einzelnen Abnahmen untersucht, was zu folgenden Beobachtungen führte: Bei den Patienten der Gruppen KONV 1 und KONV 2 wurden intraoperativ die Intervalle zwischen den Blutzucker- und Kaliumbestimmungen nicht vorgegeben. Die Abstände zwischen den einzelnen Messungen waren unregelmäßig. Der jeweils betreuende Anästhesiologe bestimmte die Abstände nach dem von ihm favorisierten Blutzuckermanagement selbst. Es erfolgte weder eine kontinuierliche Bestimmung des Blutzuckers noch eine regelmäßige Bestimmung nach Insulingaben. In der Literatur wird jedoch darauf hingewiesen, dass die Halbwertszeit des i.v. applizierten Insulins ca. 5 Minuten beträgt. Es sollte die Kontrolle des Blutzuckerspiegels nach 4 Halbwertszeiten, also 20 Minuten, erfolgen, um die Wirksamkeit der Insulingabe auf den Blutglukosespiegel zu überprüfen [8]. Bei den anderen Gruppen wurde daher ein Zeitintervall von 30 Minuten zwischen den Blutzuckerbestimmungen vorgegeben. Der Abstand zwischen den Messungen sollte sich in die OP-Routine einfügen und praxisgerecht durchführbar sein. In der Anwendung zeigten sich jedoch zum Teil Schwierigkeiten bei der Einhaltung dieser Abnahmezeiten. Abhängig von Faktoren wie dem allgemeinem Arbeitsaufkommen, der personellen Besetzung, den Bedingungen bei Routine- oder Notfalleinsätzen sowie der Stabilität des Patienten konnte es zu Verzögerungen bei den Bestimmungen kommen.

Bei Betrachtung der Blutzuckerwerte der anderen Gruppen ist festzustellen, dass es zwischen den intraoperativen Blutzuckerwerten der IS-Gruppe sowie der Patientengruppen KONV 1 und KONV 2 keinen wesentlichen Unterschied gab. Die gegenüber der GIK-Gruppe schlechteren Werte der Patientengruppen KONV 1 und KONV 2 dürften auch im individuellen Blutzuckermanagement begründet gewesen sein, welches nicht standardisiert war und von dem jeweiligen Anästhesiologen und der aktuellen Situation im OP abhängig war. Der behandelnde Anästhesiologe wandte jeweils das von ihm favorisierte Blutzuckermanagement an und kontrollierte die Blutzuckerwerte individuell. Die Gefahr dieses Vorgehen beruht vor allem auf den unregelmäßigen Abständen der Messungen der Blutzuckerwerte.

5.3.3. Intraoperative Insulingaben

Ein weiteres Beobachtungsmerkmal dieser Arbeit waren die Insulingaben. In der intraoperativen Phase erhielten die Patienten der GIK-Gruppe signifikant mehr Insulin ($p < 0,001$). Diese Ergebnisse lassen sich allerdings nicht exakt miteinander vergleichen,

da bei den Gruppen KONV 1 und KONV 2 sowie IS das Insulin in Einzeldosen verabreicht wurde und die GIK-Patienten die Grundinfusion gegebenenfalls zuzüglich zusätzlicher Insulingaben erhielten. Die Patienten der GIK-Gruppe zeigten dabei insgesamt die höchste Menge an intraoperativ verabreichtem Insulin und gleichzeitig die geringste Menge an postoperativ verabreichtem Insulin. Diese Beobachtung kann zum einen dadurch zu erklären sein, dass durch die engmaschigen Kontrollen der intraoperative Insulinbedarf eher entdeckt und therapiert wurde, dadurch die Stoffwechselsituation der Diabetiker bei Aufnahme auf die Intensivstation stabiler war und so kein vermehrter Insulinbedarf entstand. Eine andere Erklärung könnte die Skepsis gegenüber der GIK-Therapie bei den Mitarbeitern auf der Intensivstation sein, die häufigere Abnahmen bedingte und so Stoffwechselentgleisungen entgegenwirkte. Aus diesen Beobachtungen ist zu schließen, dass es bei intraoperativ engmaschiger Kontrolle und strenger Therapie zu einer ausgeglicheneren Blutzuckerhomöostase kommt und postoperative Blutzuckerentgleisungen eher vermieden werden können. Im postoperativen Vergleich zeigt sich bei der GIK-Gruppe ein signifikanter Unterschied der Insulingaben zur Gruppe KONV 2 ($p < 0,05$), der sich dadurch begründen könnte, dass die Patienten der Gruppe KONV 2 infolge der Einführung eines standardisierten Blutzuckerschemas auf der Intensivstation besonders engmaschig kontrolliert und therapiert wurden und mehr Insulin erhielten.

Positiv auf die Blutzuckerhomöostase bei der GIK-Gruppe könnte sich auch die Applikationsform des Insulins ausgewirkt haben. Dort wurden die Blutzuckerwerte durch kontinuierliche Gabe der GIK-Infusion mittels eines Perfusors reguliert, während das Insulin bei den anderen Gruppen intermittierend appliziert wurde. In Kombination mit den engen Blutzuckerkontrollen sollten so in der GIK-Gruppe Blutzuckerspitzen vermieden werden, die bei intermittierenden Insulin- und Glukosegaben auftreten könnten. Gerade im Hinblick auf den durch den Postaggressionsstoffwechsel kontinuierlich erhöhten Insulinbedarf erscheint eine kontinuierliche Insulingabe sinnvoll. In verschiedenen Studien konnte nachgewiesen werden, dass sich Blutzuckerspitzen negativ auf bereits bestehende Vorerkrankungen auswirken können. 2005 beschrieben Scognamiglio et al. einen unmittelbaren Zusammenhang zwischen postprandialen Blutzuckerspitzen und endothelialer Dysfunktion - ein Pathomechanismus, der unter anderem Einfluss auf die myokardiale Durchblutung hat [92]. Besteht bereits eine proliferative Retinopathie, so wird durch derartige Blutzuckerspitzen das Risiko einer Glaskörpereinblutung erhöht [85].

Monnier et al. beschrieben 2008 eine Zunahme von oxidativem Stress durch schwankende Blutzuckerspiegel und damit ein erhöhtes Risiko von kardiovaskulären Erkrankungen [68].

5.3.4. Intravenöse Applikation bei IS

Ursächlich für den geringeren Anteil an Blutzuckerwerten im angestrebten Normbereich bei der Gruppe IS könnte zudem die i.v. Applikation des Insulins sein. Eine Einheit Insulin senkt unter normalen Umständen den Blutzucker um 10 - 30 mg/dl [64]. Intraoperativ liegt jedoch eine bereits oben (Kap. 1.5.) beschriebene Insulinresistenz vor. Bisher liegen noch keine Studien zur Blutzuckersenkung pro Insulineinheit unter operativem Stress vor. Die bisher gesammelten Erfahrungen zeigen jedoch, dass intraoperativ die Einheit Insulin den Blutzuckerspiegel nur um etwa 5 - 20 mg/dl senkt [56]. Zusätzlich erfolgt noch eine Abschwächung der Insulinwirkung durch eine Insulinbindung an Plastikoberflächen von Infusionssystemen [64]. Es ist möglich, dass bei der Untersuchung die Bolus-Insulingaben zu niedrig bemessen waren und dadurch den Blutzucker nicht ausreichend senken konnten.

5.3.5. Restaktivität des Pankreas

Auch eine heterogene Zusammensetzung der Patientengruppen hinsichtlich der Restaktivität des Pankreas könnte eine Ursache für die im Vergleich zu den anderen Gruppen normnäheren Blutzuckerwerte der GIK-Gruppe sein. Bei den Gruppen IS und GIK findet sich eine heterogene Zusammensetzung der insulinabhängigen und insulinunabhängigen Diabetiker. In der GIK-Gruppe wurden nur etwa 26 % der Patienten mit Insulin behandelt. Bei der IS-Gruppe waren dies demgegenüber fast die Hälfte (46 %), bei der Gruppe KONV 2 waren es 44 % und bei der Gruppe KONV 1 immerhin noch 33 %. Dieser Faktor kann die Ergebnisse dieser Arbeit beeinflusst haben. Patienten, die lediglich mit oralen Antidiabetika oder mit diätetischen Maßnahmen eingestellt sind, verfügen noch über eine Restaktivität des Pankreas. Der Körper kann also noch selbst Insulin produzieren. Bei insulinpflichtigen Diabetikern fehlt dieser Mechanismus. Im Falle einer Stressreaktion (Operation) kann es bei Patienten mit nicht insulinpflichtigem Diabetes mellitus zusätzlich zur iatrogenen Insulintherapie zu einer endogenen Insulinfreisetzung und damit zu einer stabileren Situation des Stoffwechsels kommen.

5.3.6. Möglicher Einfluss von Katecholaminen

Grundsätzlich können die Ergebnisse dieser Untersuchung auch durch unterschiedliche Katecholamingaben und durch unterschiedliche Dauern der extrakorporalen Zirkulation und der Operation als solcher beeinflusst worden sein. Das Patientenkollektiv dieser Arbeit setzte sich ausschließlich aus Diabetikern zusammen. Gerade diese Patienten sind bereits durch die oben beschriebenen Begleiterkrankungen zusätzlich zum allgemeinen Operationsrisiko gefährdet. Bei langandauernden kardiochirurgischen Eingriffen unter Einsatz der Herzlungenmaschine und Katecholamingabe kommt es zur Beeinflussung des diabetischen Stoffwechsels. Aufgrund der chirurgischen Stimulation und der Manipulation durch die Herzlungenmaschine kommt es zur Freisetzung anti-insulinär wirkender Hormone wie Katecholamine, Cortisol, Wachstumshormone und Glukagon (sog. Stressdiabetes) [56]. Zusätzlich muss der Kreislauf des Patienten aufgrund des Eingriffes und der Begleiterkrankungen mit intravenösen Katecholamingaben unterstützt werden. Es kommt daher intraoperativ zur endo- und exogenen Katecholaminzufuhr, was zu einem verstärkten intra- und postoperativen Blutzuckeranstieg führt. Bei der Blutzuckertherapie sollten deshalb die Größe des Eingriffes (z.B. ein-, zwei- oder dreifach Bypässe mit oder ohne Herzklappenersatz), die Operationsdauer, die Dauer der extrakorporalen Zirkulation und die exogenen Katecholamingaben berücksichtigt werden, um die Glukosehomöostase aufrecht zu erhalten.

Die Dauer der extrakorporalen Zirkulation und die Katecholamingaben wurden in dieser Arbeit zwar nicht ausgewertet. Zwischen den einzelnen Gruppen gab es jedoch weder bei der Verteilung der Diagnosen noch bei der Operationsdauer signifikante Unterschiede ($p > 0,05$). Für die vorliegende Untersuchung dürfte deshalb eine hinreichende Vergleichbarkeit der Gruppen gegeben sein.

5.4. Normnahe postoperative Blutzuckerwerte

Zur Verbesserung des Outcomes eines kardiochirurgischen Patienten ist ebenfalls eine optimale postoperative Blutzuckerregulation notwendig. In der Literatur wurden vermehrt erhöhte Blutzuckerwerte als Ausdruck einer ausgeprägten postoperativen Glukoseverwertungsstörung beschrieben, die durch den chirurgischen Eingriff ausgelöst wurde. Als Ursache wurden eine vermehrte Ausschüttung kataboler Hormone, eine Störung der Glukoseaufnahme oder die Störung des Glukosetransports nach einer größeren Operation diskutiert [98, 57]. Aus vorangegangenen Studien ist bekannt, dass ein

längerfristiger Anstieg des Serumglukosespiegels nicht nur intraoperativ sondern auch in der postoperativen Phase nicht hingenommen werden darf, um das Outcome der Patienten nicht zu verschlechtern. In der Literatur werden vermehrt Wundheilungsstörungen beschrieben [52]. Zusätzlich kann eine Hyperglykämie die neurologischen Symptome bei Auftreten ischämischer Insulte, einer postoperativen Komplikation, unterdrücken [118]. Van den Berghe und Kollegen beschrieben eine deutliche Verbesserung der Morbidität und Mortalität von schwerkranken Patienten durch eine intensive Insulintherapie mit Blutzuckerwerten < 110 mg/dl [105]. Die Unterschiede des intraoperativen zum postoperativen Blutzuckermanagement liegen in den unterschiedlichen Bedingungen der Patientenversorgung begründet. Während einer Operation und besonders während eines kardiochirurgischen Eingriffes erfahren die Patienten im OP eine besonders intensive Betreuung. Blutzucker- und Kaliumwerte werden sowohl vom Anästhesiologen als auch vom Kardiotechniker überwacht. Beide kontrollieren den Patienten engmaschig. Der Personalschlüssel ist größer und die gesamte Aufmerksamkeit gilt einem Patienten. Auf der Intensivstation ist eine derart enge Überwachung teilweise nicht gewährleistet. Ärzte und Pflegepersonal versorgen gleichzeitig mehrere Patienten. Eine engmaschige Kontrolle der Blutzuckerwerte kann zum Teil nicht gewährleistet werden. Eine Reaktion auf pathologische Werte kann deshalb unter Umständen nur verzögert erfolgen. Hierdurch sind sehr wahrscheinlich beschriebene Hypoglykämien auf Intensivstationen mit intensiviertem Blutzuckerschema erklärbar [12, 31, 103, 107].

Bei der vorliegenden Studie ergaben sich ähnliche Beobachtungen. Auch die hiesigen Patienten zeigten in der postoperativen Phase zum Teil erhöhte Blutzuckerwerte. Nicht einmal die Hälfte der gemessenen Blutzuckerwerte befanden sich im angestrebten Bereich zwischen 80 - 150 mg/dl. Bei den Patienten der GIK-Gruppe lagen über 25 % der gemessenen Werte innerhalb der ersten 24 Stunden im Bereich über 200 mg/dl und nur 35 % im angestrebten Bereich. In der IS-Gruppe lagen sogar 30 % der Werte im Bereich über 200 mg/dl und nur 26 % im angestrebten Bereich. Die GIK-Gruppe unterscheidet sich signifikant zu allen anderen Gruppen in Bezug auf den Anstieg der Blutzuckerwerte nach Verlegung auf die Intensivstation. Bei den Patienten der GIK-Gruppe steigen die postoperativen Blutzuckerwerte relativ gesehen signifikant zu den intraoperativen Werten an. Diese Auswertung verdeutlicht die Schwachstelle dieses Blutzuckermanagements: Das GIK-Behandlungsschema wurde postoperativ nicht weitergeführt. Mit Ausnahme der Gruppe KONV 2 wurden nach der Verlegung aus dem OP zudem bei keiner Gruppe

Messabstände oder Blutzuckergrenzen vorgegeben. Der sprunghafte Anstieg der postoperativen Blutzuckerwerte bei den Patienten der GIK-Gruppe lässt darauf schließen, dass intraoperativ bei diesen Patienten unter Anwendung des GIK-Schemas nur eine geringe Entgleisung des Glukosestoffwechsels stattgefunden hat und dass es nach Beendigung der GIK-Infusion zu einem steileren Anstieg der Blutzuckerwerte kommt, was wiederum den Wert des GIK-Behandlungsschemas verdeutlicht.

In der Patientengruppe KONV 2 liegt der Anteil der Blutzuckerwerte im angestrebten Bereich ebenfalls unter 35 %. Dass der Anteil der normnahen Werte trotz des standardisierten Schemas im Vergleich zu den anderen Gruppen nicht deutlich höher lag, könnten mit anfänglichen Schwierigkeiten bei der Einführung und Umsetzung des neuen Behandlungsschemas zu erklären sein. Dies zeigt, dass ein Glukosemanagement streng von allen Mitarbeitern durchgeführt werden muss und eine engmaschige Kontrolle sowie eine frühzeitige Gegenregulation nötig sind, um eine verbesserte Blutzuckereinstellung zu erreichen und so das Outcome zu verbessern. Dies bestätigen auch die Werte der Vergleichsgruppe, von denen annähernd 53 % im Bereich zwischen 80 - 150 mg/dl lagen und sich damit signifikant zu allen anderen Gruppen unterscheiden ($p < 0,001$). In der betreffenden allgemeinchirurgischen Abteilung, in der die Vergleichsgruppe behandelt wurde, wurde schon längere Zeit nach dem Glukosemanagement von van den Berghe und Kollegen [105] gearbeitet. Dieses Prinzip war den dortigen Mitarbeitern bekannt und wurde einheitlich von dem Pflegepersonal und dem ärztlichen Personal angewandt. Allerdings ist bei diesem Vergleich zu berücksichtigen, dass es sich bei den Patienten der Vergleichsgruppe um allgemeinchirurgische Patienten handelte, d.h. um Patienten, die einem anderen divergenten Stimulus ausgesetzt waren.

5.4.1. Zeitintervalle zwischen den Abnahmen

In der postoperativen Versorgung gab es durch die vorliegende Studie keine Veränderungen des Blutzuckermanagements. Bei den Gruppen KONV 1, GIK und IS wurde kein standardisiertes Schema mit zeitlichen Vorgaben zur Blutzuckerbestimmung angewandt. Auf dem Verlegungsbericht aus dem OP wurden ein- bis zweistündige Blutzuckerkontrollen empfohlen. Bei der Gruppe KONV 2 wurde unabhängig von dieser Arbeit ein standardisiertes Blutzuckerschema eingeführt. Es handelte sich bei diesem Schema um eine Anlehnung an das Konzept der Arbeitsgruppe von van den Berghe [105].

Die Intervalle zur Blutzuckerbestimmung wurden mit ein bis zwei Stunden vorgegeben. Bei der Auswertung dieser Arbeit lassen die Zeitintervalle zwischen den einzelnen Abnahmen jedoch postoperativ in keiner Gruppe eine strenge Regelmäßigkeit erkennen. Die Zeitspannen zwischen den einzelnen Messpunkten divergieren von weniger als 50 Minuten bis zu mehr als 400 Minuten. Bei der IS-Gruppe findet sich am ehesten eine Kontinuität. Während der gesamten ersten postoperativen 24 Stunden liegen die medianen Zeitintervalle hier recht konstant bei etwa 100 Minuten. Ein Anstieg erfolgt nur geringfügig. Hierfür können verschiedene Ursachen in Betracht kommen. Die Patienten der IS-Gruppe wurden möglicherweise intensiver beobachtet, da es sich um die zuletzt untersuchte Patientengruppe handelte und mit der gestiegenen Bekanntheit dieser Untersuchung das Bewusstsein für das Glukosemanagement geschärft wurde.

Bei der Patientengruppe KONV 1 liegt das mediane Intervall innerhalb der ersten 6 Stunden konstant um 100 Minuten. Nach den ersten 6 Stunden ist eine Verlängerung der Intervalle zu erkennen. Auch bei der Patientengruppe KONV 2 verlängerten sich die Zeitintervalle nach ungefähr 6 Stunden.

Die Zeitintervalle bei der GIK-Patientengruppe verhalten sich ähnlich unregelmäßig. Allerdings sind sie im Mittel signifikant kürzer als bei allen anderen Gruppen. Nach knapp 8 Stunden sind 60 % der Abnahmen getätigt (vgl. 4.9.).

Bei der Vergleichsgruppe (VG) sind 60 % der Abnahmen bereits nach knapp 4 Stunden erfolgt. Nach gut 8 Stunden erfolgten keine weiteren Abnahmen mehr.

Betrachtet man in diesem Zusammenhang die Verteilung der Blutzuckerwerte, so zeigt sich, dass die postoperativen Blutzuckerwerte der Vergleichsgruppe signifikant niedriger sind als die Blutzuckerwerte aller anderen Gruppen. Als Ursachen könnten hier die unterschiedliche Zusammensetzung der Vergleichsgruppe mit weniger schwerkranken Patienten und die langjährige Anwendung eines etablierten Blutzuckerschemas auf der Allgemeinchirurgischen Intensivstation genannt werden. Bei der GIK-Gruppe finden sich ebenfalls signifikant kürzere Abnahmezeitpunkte. Auch bei den Patienten der GIK-Gruppe zeigten sich – abgesehen von der Vergleichsgruppe – im Mittel die niedrigsten Blutzuckerwerte aller Gruppen. Zwar ist dieser Unterschied nicht signifikant. Diese Beobachtungen lassen jedoch vermuten, dass kürzere Abnahmeintervalle zu niedrigeren Blutzuckerwerten führen.

Zwar kam es bei den Patienten der GIK-Gruppe nach der Verlegung auf die Intensivstation trotz der kürzeren Abnahmeintervalle zu einem sprunghaften Blutzuckeranstieg. Dies

widerlegt jedoch nicht zwingend einen Zusammenhang zwischen engmaschigeren Kontrollen und normnäheren Blutzuckerwerten. Vielmehr wurde bei der GIK-Patientengruppe die GIK-Therapie postoperativ nicht weitergeführt. Dieser Therapiewechsel mag die Verschlechterung der Blutzuckerwerte trotz der engeren Kontrollen bedingt haben.

Grimaud und Levraut weisen darauf hin, dass es in der postoperativen Versorgung sinnvoller ist, konkrete dokumentierte Anweisungen für den genauen Zeitpunkt der Blutzuckerkontrollen festzulegen, als die eher offene Anweisung von Blutzuckerkontrollen zu geben [36]. Praktisch könnte dies heißen, dass bereits auf dem Verlegungsbericht aus dem OP feste Abnahmezeiten zur Blutzuckerkontrolle auf der Intensivstation angeordnet werden und dadurch die Intervalle zwischen den Abnahmen deutlich verkürzt werden könnten. Bei der Gruppe KONV 2 kam es allerdings trotz vorgegebener Intervalle in der praktischen Umsetzung nicht zu regelmäßigen Abnahmen. Als Ursache kommt hierfür in Betracht, dass keine festen Zeiten angeordnet sondern nur Intervalle von 2 Stunden festgelegt wurden. Eine weitere Ursache könnte die recht neue Einführung des Blutzuckerschemas gewesen sein.

5.4.2. Intensiv überwachte Patienten

Fünf der Patienten aus der GIK-Gruppe wurden während der ersten 6 postoperativen Stunden besonders engmaschig überwacht. Bei der Auswertung der Daten wird sichtbar, dass bei allen Patienten nach den ersten zweieinhalb Stunden die Blutzuckerwerte nicht mehr im angestrebten Bereich lagen. Bei einem Patient war dies sogar schon nach anderthalb Stunden der Fall. Die Ursachen für diese postoperativen Hyperglykämien sind noch nicht vollständig geklärt. Wie bereits in der Einleitung (Kap. 1.5.) erörtert, wird in der Literatur gerade für die postoperative Phase eine Insulinresistenz beschrieben. Der Patient befindet sich dann in einer Stresssituation und bildet vermehrt gegenregulatorische Hormone wie Cortisol und Glukagon [105]. Auf der Intensivstation gab es während der Beobachtung dieser fünf Patienten kein standardisiertes Glukosemanagement. Bei diesen Patienten wurde der Blutzuckerwert vielmehr individuell gegenreguliert. Es fiel auf, dass die Reaktion auf eventuell erhöhte Blutzuckerwerte zum Teil nicht direkt im Anschluss an den gemessenen Wert sondern zeitlich verzögert erfolgte. Auch an dieser Stelle sei als Ursache erneut der Personalmangel bzw. das hohe Arbeitsaufkommen auf einer

Intensivstation zu berücksichtigen. Hinzu kommt, dass viele Mitarbeiter der Intensivstation eine Intervention erst bei Blutzuckerwerten von über 200 mg/dl für nötig hielten und aus Angst vor unbemerkten Hypoglykämien eher zurückhaltend mit der Insulingabe waren.

5.5. Vergleich zwischen intra- und postoperativen Werten

In der Literatur finden sich zahlreiche Hinweise auf die Notwendigkeit einer intraoperativen normnahen Blutzuckereinstellung [22, 40, 97] und einer postoperativen Weiterführung eines Blutzuckerregimes, gerade bei Patienten bei denen eine postoperative intensivmedizinische Behandlung notwendig wird [46, 105]. Beim Vergleich der in der vorliegenden Studie ermittelten intraoperativen Werte mit den postoperativen Werten zeigt sich bei den Gruppen KONV 1, KONV 2 und IS kein signifikanter Unterschied. Die intraoperativen Blutzuckerwerte der GIK-Gruppe sind signifikant ($p < 0,05$) niedriger als bei allen anderen Gruppen, steigen dann aber sprunghaft und signifikant ($p < 0,001$) an. In der postoperativen Beobachtung zeigt sich dann kein signifikanter Unterschied mehr zu den anderen Gruppen. Dieser Unterschied kann ein Hinweis auf die Wirksamkeit der GIK-Therapie sein. Die normnäheren intraoperativen Blutzuckerwerte könnten durch die aufgrund der GIK-Therapie stabilisierte Stoffwechselsituation zu erklären sein, die postoperativ nach Beendigung der GIK-Therapie wieder entgleiste und dort zu erhöhten Blutzuckerwerten führte.

Bei den Kaliumwerten findet sich kein signifikanter Unterschied im Vergleich der intra- und postoperativen Werte. Diese Beobachtung widerspricht den teilweise [81] beschriebenen Hyperkaliämien.

5.6. Minimierung von Komplikationen

Allgemein haben sich normnahe intraoperative Blutzuckerwerte als wesentlich für ein verbessertes Outcome bei kardiochirurgischen Patienten erwiesen [98]. Diabetiker profitieren aufgrund zusätzlicher Risiken in Folge ihrer systemischen Erkrankung zusätzlich von einer normnahen Blutzuckereinstellung. Die Anwendung von GIK-Infusionen ist eine Möglichkeit, dieses Ziel zu erreichen [94, 97]. Jedoch sind auch wiederholt Nebenwirkungen beschrieben worden.

5.6.1. Hyper- bzw. Hypoglykämien

Die in der Literatur häufig beschriebene Hyperglykämien von über 250 mg/dl nach der Gabe von GIK-Infusionen [38] traten in der vorliegenden Untersuchung nicht auf. Intraoperativ zeigten gerade die Patienten der GIK-Gruppe den geringsten Anteil an Blutzuckerwerten über 200 mg/dl (6 %). Gleichzeitig werden in der Literatur aber auch häufig Hypoglykämien nach der Gabe von GIK-Infusionen beschrieben. Druckworth benennt 1988 bereits als mögliche Erklärung dafür den verzögerten Abbau von Insulin nach GIK-Infusionen. Der physiologische Abbau von Insulin in Leber, Nieren und Muskel geschieht durch vesikuläre Aufnahme und proteolytische Spaltung. Nach GIK-Infusionen ist dieser Abbauweg vermutlich überlastet, Leberfunktionsstörungen oder eine Niereninsuffizienz können ebenfalls zu einem verzögerten Insulinabbau führen [19, 3, 82], was eine verstärkte Blutzuckersenkung bedingt. Auch in zwei aktuellen großen Studien, der VISEP- und der NICE-SUGAR-Studie (vgl. 1.9), wurden Hypoglykämien als ernste Komplikationen beschrieben [12, 24]. Derartige Nebenwirkungen konnten während dieser Studie insbesondere in der GIK-Gruppe nicht nachgewiesen werden. Lediglich bei einem Patienten aus der IS-Gruppe kam es zu einer ernsthaften Hypoglykämie. Diese Unterschiede können durch mehrere Umstände zu erklären sein:

Zunächst unterscheidet sich die vorliegende Studie von den genannten Untersuchungen abgesehen von den Studiengrößen insbesondere dadurch, dass der angestrebte Blutzuckernormbereich mit 80 – 150 mg/dl gegenüber den dort zugrunde gelegten Bereichen von etwa 80 – 110 mg/dl [12, 24] großzügiger angesetzt war.

Darüber hinaus werden unterschiedliche Patientengruppen untersucht. Die vorliegende Studie bezieht sich – wie etwa auch die Studie von van den Berghe et al. aus dem Jahre 2001 [105], in der eine deutliche Verringerung der Mortalität beschrieben wurde – ausschließlich auf kardiochirurgische Intensivpatienten. Um die Gefahr von Hypoglykämien so gering wie möglich zu halten, waren vorliegend zudem Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen und Niereninsuffizienz aus der Untersuchung ausgeschlossen. Demgegenüber betrachten die VISEP- und die NICE-SUGAR-Studie ein gemischtes (medizinisch/chirurgisches) Patientengut. Bei der VISEP-Studie handelt es sich zudem ausschließlich um Patienten mit Sepsis und septischem Schock. Diese Patientengruppen lassen sich schon alleine aufgrund der unterschiedlichen Grund- bzw. Vorerkrankungen nicht miteinander vergleichen. Ob sich die Wirksamkeit der

intensivierten Insulintherapie auf alle Patientengruppen im gleichen Maß übertragen lässt, ist noch nicht sicher bewiesen.

Weiter wurde in den VISEP- und NICE-SUGAR-Studien – wie allerdings auch in den Studien von van den Berghe et al. – die Kontrolle und Regulation des Blutzuckerspiegels an das Pflegepersonal delegiert [12, 24, 105]. Gerade auf Intensivstationen mit ständigem Personalmangel und chronischer Überbelastung ist die Einführung neuer Therapiekonzepte teilweise ein langwieriger Akzeptanz- und Lernprozess, so dass nicht ausgeschlossen werden kann, dass die Umsetzung der intensivierten Insulintherapie nicht immer mit der nötigen Konsequenz erfolgte. Schließlich wurde insbesondere die VISEP-Studie grundsätzlich kritisch hinsichtlich des Studiendesigns und der späteren Auswertung bewertet [21, 117].

Zwar sind die beschriebenen Hypoglykämien ein ernstzunehmendes Problem, da gerade bei sedierten Patienten die Frühsymptome nicht wahrgenommen werden können und langfristige Schäden durch Hypoglykämien noch nicht durch klinische Studien widerlegt wurden. In den Ergebnissen dieser Arbeit wird jedoch deutlich, dass derartige Hypoglykämien durch engmaschige Blutzuckerkontrollen frühzeitig erkannt und vermieden werden können. Deshalb sind jedenfalls die hier durchgeführten und an die intensivierten Blutzuckereinstellung angelehnten Methoden als gut anwendbare Therapien zu beurteilen, die die bereits nachgewiesenen Komplikationen durch intra- und postoperative Hyperglykämien [20, 28, 49, 53] reduzieren können.

Nach diesen Auswertungen waren das Mischungsverhältnis der verwendeten Infusion sowie die Infusionsrate optimal an die Bedürfnisse des diabetischen kardiochirurgischen Patienten angepasst. Da es insbesondere in der GIK-Gruppe weder zu Hyper- noch zu Hypoglykämien kam, war die Glukosemenge ausreichend. Die verabreichte Insulinmenge überlastete den Abbauweg des Insulins nicht. Auch die engmaschige halbstündige Kontrolle der Blutzuckerwerte begünstigte die Regulierung des Blutzuckerspiegels.

5.6.2. Intra- und postoperative Kaliumhomöostase

Die Aufrechterhaltung der Kaliumhomöostase ist vor allem für Patienten mit kardiovaskulären Vorschädigungen insbesondere während bzw. nach einem kardiochirurgischen Eingriff notwendig (siehe auch Kap. 1.7.). In der Literatur wurden

mehrmals Hyperkaliämien nach GIK-Infusionen beschrieben. Rogers et al. beschrieben diese Gefahr schon 1976 [87].

Vorliegend zeigten sich intraoperativ dagegen keine signifikanten Kaliumerhöhungen ($p > 0,05$). Die Anteile der intraoperativen Kaliumwerte $> 5,5$ mmol/l liegen bei allen untersuchten Gruppen unter 10 % und unterscheiden sich nicht signifikant ($p > 0,05$). Deshalb ist davon auszugehen, dass die Menge von 40 mval KCl, die der GIK-Lösung zugegeben wurde, ausreichte, um den intraoperativen Kaliumbedarf zu decken, aber noch nicht zu Hyperkaliämien führte, und gemeinsam mit der zugeführten Menge Insulin konstant normnahe Kaliumwerte ermöglichte. Die Menge der intraoperativen Kaliumgaben konnte nicht bestimmt werden, da eine exakte Auswertung der Kaliumapplikationen aufgrund des Einsatzes der Herz-Lungenmaschine nicht möglich war.

Bei allen Gruppen zeigte sich in der postoperativen Phase zum Teil eine Zunahme der Kaliumwerte im Bereich über 5,6 mmol/l. Die Patienten erhielten postoperativ einen Kaliumperfusor mit 0,5 mol KCl-Lösung, die stündliche Abgabemenge wurde den Kaliumwerten entsprechend reguliert. Dabei zeigte sich, dass die Patienten der Gruppe KONV 1 die höchste Kaliummenge und die Patienten der Gruppe KONV 2 die geringste Kaliummenge innerhalb der ersten 24 Stunden postoperativ verabreicht bekamen. Die Patienten der GIK-Gruppe und der IS-Gruppe waren in etwa vergleichbar. Insgesamt zeigen sich aber keine signifikanten Unterschiede zwischen allen Gruppen ($p > 0,05$). Durch das Trauma der Operation wird bei den Patienten durch vermehrte Adrenalinausschüttung mehr Kalium in die Zellen aufgenommen, so dass sie exogenes Kalium benötigen. In der postoperativen Auswertung wird deutlich, dass die Gruppe KONV 2 mit hoher postoperativer Insulingabe nur wenig exogen zugeführtes Kalium benötigte und die Patienten der Gruppe KONV 1, die durchschnittlich weniger Insulin appliziert bekamen, durchschnittlich mehr Kalium benötigten. Die Unterschiede zwischen den postoperativen Anteilen der Kaliumwerte von mehr als 5,6 mmol/l sind jedoch bei allen Gruppen nicht signifikant ($p > 0,05$). Diese Anteile lagen jeweils unter 10 %. Eine Erklärung für diese beobachtete Erhöhung kann jedenfalls bei den Gruppen KONV 1, GIK, IS die durch das nicht standardisierte Blutzuckermanagement bedingte, unregelmäßige und z.T. nicht ausreichende Menge an verabreichtem Insulin sein.

Bei den intensiv überwachten Patienten lagen alle Kaliumwerte während der ersten 6 postoperativen Stunden im Normbereich zwischen 3,5 - 5,5 mmol/l. Allerdings kam es während der Studie in der postoperativen Phase bei einer Patientin zu einem extremen Kaliumanstieg mit einem Wert von 7,54 mmol/l. Dieser Anstieg fand 2 Stunden nach der Verlegung auf die Intensivstation statt. Zu diesem Zeitpunkt erhielt die Patientin eine 0,5 mol KCl-Lösung über einen Perfusor, der auf 30 ml/h eingestellt war. Die Patientin erhielt 20 IE Insulin, woraufhin der Kaliumwert absank. In der Vorgeschichte der Patientin gab es keine Risikofaktoren, die diesen hohen Wert hätten begründen können. Prä- und intraoperativ waren die Kaliumwerte unauffällig. Der Ausgangswert des Kaliums bei Verlegung der Patientin aus dem OP lag bei 3,9 mmol/l. Es ist unwahrscheinlich, dass diese Hyperkaliämie in Zusammenhang mit der intraoperativen GIK-Infusionsgabe stand. Da es im weiteren Verlauf bei dieser Patientin nicht zu erneuten Störungen des Kalium-Metabolismus kam, ist am ehesten von einer zu hohen Menge Kalium in der postoperativen Infusion oder von einem Messfehler auszugehen.

5.7. Liegezeiten

Bereits van den Berghe und Kollegen beschrieben 2001 in ihrer Arbeit den Vorteil, dass sich die Anzahl der Patienten, die länger als 5 Tage auf der Intensivstation verbracht haben, bei den Patienten halbierte, deren Blutzucker durch ein engmaschiges Blutzuckermanagement unter 110 mg/dl gehalten wurde [105]. Auch Lazar und Kollegen beschrieben 2004 eine deutlich verkürzte Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation und gleichzeitig einen verkürzten Gesamtaufenthalt im Krankenhaus bei Patienten, die eine GIK-Therapie erhalten haben [53]. Bei der Auswertung der Daten wird im Hinblick auf den Gesamtaufenthalt kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen deutlich ($p > 0,05$). Ein signifikanter Unterschied ($p < 0,01$) findet sich allerdings zwischen der GIK-Gruppe und der IS-Gruppe hinsichtlich des Aufenthaltes auf der Intensivstation. Patienten der letzteren Gruppe hatten dort eine signifikant längere Liegezeit als die Patienten der GIK-Gruppe. Warum gerade die Patienten der IS-Gruppe eine längere Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation hatten, lässt sich nicht erklären. Die Blutzuckerwerte der IS-Gruppe unterschieden sich statistisch signifikant nur zu den Blutzuckerwerte der GIK-Gruppe ($p < 0,001$). Es ist jedoch auffällig, dass sich bei der IS-Gruppe postoperativ im Verhältnis die meisten Blutzuckerwerte im Bereich von über 200 mg/dl finden (30 %). Im Vergleich dazu sind es in der GIK-Gruppe nur 25 % der Werte. Intraoperativ liegen in der IS-Gruppe

dreimal so viele Blutzuckerwerte über 200 mg/dl (18 %) als in der GIK-Gruppe (6 %). Diese Ergebnisse sind jedoch statistisch nicht signifikant ($p > 0,05$) und könnten auch zufällig sein. In dieser Arbeit sollten keine postoperativen Komplikationen ausgewertet werden, so dass die Ursachen der längeren Liegezeiten hier ungeklärt bleiben müssen.

5.8. Kosten und Anwendung

Aufbauend auf den Ergebnissen von van den Berghe und Kollegen gibt es einige Studien, die sich mit der Reduktion der Kosten des Gesundheitssystem u.a. aufgrund einer möglichen Morbiditätsverbesserung durch eine optimale Blutzuckereinstellung beschäftigt haben. Van den Berghe und Mitarbeiter selbst veröffentlichten im Jahre 2006 Ergebnisse, die aufgrund der Auswertungen ihrer ersten Arbeit 2001 eine Kostenersparnis etwa durch den verkürzten Intensivaufenthalt von ca. 2600,- € pro Patient ergaben. Hierbei sind allerdings die Kosten für Folgebehandlungen und/oder Langzeitschäden noch nicht berücksichtigt [104]. Krinsley und Jones kommen zu einem ähnlichen Ergebnis. Die Autoren publizierten 2006 einen Artikel, in dem sie eine Kostenreduktion pro Patient von US\$ 1580,- beschrieben [50]. In der vorliegenden Studie wurden die Langzeitergebnisse der unterschiedlichen Therapieschemata nicht ausgewertet. Aufgrund der vorhandenen Publikationen ist jedoch davon auszugehen, dass ein konsequentes intraoperatives Blutzuckermanagement aufgrund der Verminderung der Morbidität kostendämpfende Auswirkungen hat, wenn ein Therapieschema angewandt wird, das sowohl intra- als auch postoperative Blutzuckerwerte im Normbereich hält.

Als problematisch zeigte sich in der Praxis die Zubereitung der GIK-Infusionslösung. Die Zusammenstellung der drei Inhaltsstoffe benötigte mehr Zeit und ließ sich teilweise nicht reibungslos in den Routineablauf integrieren, so dass es zu Verzögerungen bei der Anwendung der GIK-Infusion während der Narkose kam.

5.9. Schlussfolgerung und Ausblick

Die vorstehende Auswertung verdeutlicht mögliche Zusammenhänge zwischen der Art des Blutzuckermanagements, engmaschigen Blutzuckerkontrollen sowie der konsequenten Einhaltung strenger Blutzuckergrenzen auf der einen Seite und der intraoperativen normnahen Blutzuckereinstellung auf der anderen Seite. Bei den Patienten der GIK-

Gruppe zeigten sich signifikant kürzere Zeitintervalle zwischen den Blutzuckerabnahmen, ein signifikant höherer Insulinverbrauch bei gleichzeitig signifikant mehr Blutzuckerwerten im angestrebten Normbereich. Ob alle Faktoren gemeinsam oder ein einzelner Faktor für diese Beobachtungen verantwortlich ist, kann durch diese Arbeit nicht geklärt werden. Die vorliegende Analyse des perioperativen Blutzuckermanagements im Universitätsklinikum macht die Notwendigkeit eines sicheren, einheitlichen, einfach anwendbaren sowie kostengünstigen intraoperativen Blutzuckermanagements deutlich.

Sie hat gezeigt, dass möglicherweise sogar unabhängig vom angewandten Schema schon eine engmaschige Kontrolle der Blutzuckerwerte und eine frühzeitige ausreichende Gegenregulation eine optimale Blutzuckereinstellung von kardiochirurgischen Patienten mit Diabetes mellitus garantieren können. Hierfür ist es nötig, feste Abnahmezeiten zu bestimmen und Blutzuckergrenzen zu nennen, die allen Mitarbeitern bekannt sind und als Anweisung zur Verfügung stehen. Bei Betrachtung der postoperativen Auswertungen zeigt sich, dass eine enge Zusammenarbeit der operativen und intensivmedizinischen Abteilungen notwendig ist, um eine normnahe Blutzuckereinstellung zu gewährleisten. Die intra- und die postoperative Versorgung der Patienten mit einem gleich bleibenden Blutzuckermanagement würde die Blutzuckerregulation optimieren. Das GIK-Schema bietet eine gute Möglichkeit der intra- und postoperativen Versorgung von kardiochirurgischen Diabetikern. Die Kardioprotektivität der GIK-Infusion gilt in der Literatur als bewiesen. Die vorliegende Studie zeigt, dass hiermit eine gute Blutzuckereinstellung von Diabetikern möglich ist. Nach ausgiebiger Schulung und routinierter Anwendung des GIK-Schemas würde sich auch die Zubereitung der Infusion besser in den allgemeinen Ablauf integrieren lassen. Gemeinsam mit festen Abnahmezeiten und Blutzuckergrenzen sowie der Schulung aller Mitarbeiter erscheint die Anwendung des GIK-Schemas heute als eine sichere, einfach anwendbare und kostengünstige Therapie, die zu einer Verbesserung des Outcomes von Diabetikern nach einem kardiochirurgischen Eingriff führen dürfte.

5.10. Hypothesen für zukünftige Studien

Die Ergebnisse dieser Arbeit können durch weitere Studien verifiziert und weiter differenziert werden. Ansatzpunkte dabei können vor allem eine größere Homogenität der Studienbedingungen sowie eine verstärkte Kontrolle und Beurteilung der Auswirkungen

weiterer Einflussfaktoren, wie etwa der Anwendung der Herz-Lungen-Maschine und der Kardioplegielösung, der Applikation sonstiger stoffwechselrelevanter Medikamente (z.B. Katecholamine) sowie der Art und Größe des Traumas sein.

Anhand der vorliegenden Ergebnisse lassen sich für zukünftige Studien zum Vergleich verschiedener Therapieschemata des Blutzuckermanagements gezielte statistische Annahmen und Fallzahlschätzungen begründen. Darüber hinaus hat die vorliegende Studie im Wesentlichen die mögliche Relevanz zweier Faktoren zur Stabilisierung des Stoffwechsels erkennen lassen. Hierbei handelte es sich zum einen um die physiologische Wirkung der GIK-Infusion und zum anderen um den positiven Effekt engmaschiger Kontrollen der Blutzucker- und Kaliumwerte. Die Ergebnisse dieser Studie legen es nahe, beide Faktoren gezielt vertieft zu untersuchen. Dabei sollten auch Auswirkungen einer postoperativen Weiterführung der GIK-Therapie ermittelt werden.

6. Zusammenfassung

Hintergrund: Im Jahre 2004 gab es in der anästhesiologischen Abteilung des UKEs kein einheitliches Blutzuckermanagement. Initial zeigte vor allem die Risikopatientengruppe der kardiochirurgischen Diabetiker intraoperativ stark erhöhte Blutzuckerwerte. Die Verbesserung des Outcomes und die Verringerung von Komplikationen durch eine normnahe Glukosehomöostase wurden in der Literatur jedoch vielfach beschrieben.

Zielsetzung: Hauptziel dieser observierenden prospektiven Untersuchung war es, das perioperative Blutzuckermanagement wissenschaftlich zu analysieren, Schwachstellen zu identifizieren und eine Hypothese für weitergehende Studien zu generieren.

Material und Methoden: Nacheinander wurden drei etablierte Standardverfahren des Blutzuckermanagements bei Diabetikern während aortokoronarer Bypass- und/oder Herzklappenoperation angewandt. Intraoperativ wurde bei allen Patienten halbstündlich der Blutzucker kontrolliert, die postoperativen Werte wurden innerhalb der Stationsroutine erhoben. Bei der Gruppe KONV 1 (n = 15) wurde in der intra- und der postoperativen Phase der Blutzucker individuell durch den Anästhesiologen durch Insulinbolusgaben reguliert. In der Patientengruppe KONV 2 (n = 27) wurde das postoperative Blutzuckermanagement durch ein standardisiertes Verfahren ersetzt. Die Patienten aus der GIK-Gruppe (n = 31) erhielten intraoperativ eine Infusion aus 500 ml Glukose 5 %, 80 IE Insulin und 40 mval KCl (GIK). Diese wurde durch vorher festgelegte blutzuckerabhängige Infusionsraten reguliert. Aus der GIK-Patientengruppe wurden 5 Patienten auch postoperativ 6 Stunden lang engmaschig kontrolliert. In der IS-Gruppe (n = 39) wurde der Blutzucker mittels Insulinbolusgaben perioperativ reguliert.

Ergebnisse: Im Vergleich aller Gruppen ergab sich intraoperativ in der GIK-Gruppe der höchste Anteil von Blutzuckerwerten im Bereich zwischen 80 - 150 mg/dl. In der Gruppe KONV 1 fanden sich die meisten Werte > 200 mg/dl. Es zeigten sich in keiner Gruppe signifikante Kalium-Entgleisungen. Postoperativ fallen bei allen Gruppen die großen Spannweiten zwischen den Entnahmen und ein stetiger Anstieg der Blutzuckerwerte nach ca. 6 Stunden auf. Die Blutzuckerwerte waren postoperativ in allen Gruppen schlechter als in der nichtkardiochirurgischen Vergleichsgruppe. Im Bezug auf den Gesamtaufenthalt im Krankenhaus gab es keinen signifikanten Unterschied.

Schlussfolgerung: Für die intra- und postoperative Phase ist ein identisches Blutzuckermanagement zu empfehlen. Dabei sollte der Blutzucker engmaschig (halbstündlich) kontrolliert und sofort gegenreguliert werden. Für Diabetiker während eines kardiochirurgischen Eingriffs empfiehlt sich das

vorliegend angewandte GIK-Schema aufgrund der nachgewiesenen Kardioprotektivität, der sicheren Anwendung, der guten Steuerung des Blutzuckers, der geringen Nebenwirkungen und der einfachen Fortführung auf der Intensivstation. Der Effekt der GIK-Therapie sowie die Bedeutung engmaschiger Kontrollen sollten randomisiert, prospektiv und verblindet weiter evaluiert werden. Hierfür wird aufgrund der notwendigen Patientenzahlen eine Multizenterstudie notwendig sein.

7. Literaturverzeichnis

1. Abramson DI., Schkloven N, Margolis MN, Mirsky IA (1939) Influence of massive dose of insulin on peripheral blood flow in men. *Am J Physiol* 128:124-132.
2. Ascione R, Rogers CA, Rajakaruna C (2008) Inadequate blood glucose control is associated with in-hospital mortality and morbidity in diabetic and nondiabetic patients undergoing cardiac surgery. *Circulation* 118:113-123.
3. Berman ND, David TE, Lipton IH, Lenkei SC (1980) Surgical procedures involving cardiopulmonary bypass in patients aged 70 or older. *J Am Geriatr Soc* 28(1):29-32.
4. Besogul Y, Tünerir B, Aslan R, Isiksoy S, Colak Ö, Kural T (1999) Clinical, biochemical and histochemical assessment of pre-treatment with glucose-insulin-potassium for patients undergoing mitral valve replacement in the third and fourth functional groups of the New York Heart Association. *Cardiovas Surg* 7:645-650.
5. Böhler H, Fleischer F, Krier C (1988) Hyperkalemic cardiac arrest after cardiac surgery following high-dose glucose-insulin-potassium infusion for inotropic support. *Anesthesiology* 69(6):949-953.
6. Bothe W, Olschewski M, Beyersdorf F, Doenst T (2004) Glucose-insulin-potassium in cardiac surgery: A meta analysis. *Ann Thorac Surg* 78(5):1650-1657, discussion 1658.
7. Bouchardat A (1875) *De la glycosurie ou diabete sucre*. Germer & Belliere, Paris.
8. British Medical Assosiation RPSoGB (1999). *British National Fomulary London* 1999:302-306.
9. Bretzel RG, Landgraf R, Janka HU, Mann J, Merker L, Philipp T, Ritz E (2002) Hypertonie bei Diabetes mellitus. *Deutsche evidenz-basierte Diabetes-Leitlinie (DDG)*; <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/057-007k.pdf>.
10. Brodin LA, Dahlgren G, Ekestrom S, Settergren G, Ohqvist G (1993) Influence of glucose-insulin-potassium on left ventricular function during coronary artery bypass grafting. *Scand J Thor Cardiovasc Surg* 27:27-34.
11. Bruemmer-Smith S, Avidan MS, Harris B, Sudan S, Sherwood R, Desai JB, Sutherland F, Ponte J (2002) Glucose, insulin and potassium for heart protection during cardiac surgery. *Br J Anaesth* 88(4):489-495.
12. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, Moerer O, Gruendling M, Oppert M, Grond S, Olthoff D, Jaschinski U, John S, Rossaint R, Welte T, Schaefer N, Kern P, Kuhnt E, Kiehntopf M, Hartog C, Natanson C, Loeffler M, Reinhart K; German Competence Network Sepsis (SepNet) (2008) Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 358(2):125-39.
13. Chan RPC, Galas FRBG, Hajjar LA, Bello CN, Piccioni MA, Auler Jr JOC (2009) Intensive perioperative glucose control does not improve outcomes of patient submitted to open-heart surgery: A randomized controlled trial. *Clinics* 64(1):51-60.
14. Chin ER, Allen DG (1997) Effects of reduced muscle glycogen concentration on force, Ca²⁺ release and contractile protein function in intact mouse skeletal muscle. *J Physiol* 498 (Pt 1):17-29.
15. Colwell JA (2001) Treatment for the procoagulant state in type 2 diabetes. *Endocrinol Metab Clinics North Am* 30:1011-1030.
16. Coursin DB, Connery LE, Ketzler JT (2004) Perioperative diabetic and hyperglycemic management issues. *Critical Care Medicine* 32 (4) Supplement:116-125.

17. Currie CJ, Morgan CL, Peters JR (1997) Patterns and costs of hospital care for coronary heart disease related and not related to diabetes. *Heart* 78:544-549.
18. Dr. Franz Köhler Chemie GmbH (Hrsg). *Blutkardioplegie nach Buckberg/Beyersdorf*.
19. Duckworth WC (1988) Insulin degradation: mechanism, products, and significance. *Endocr Rev* 9(3):319-345.
20. Ellger B, Debaveye Y, Vanhorebeek I (2006) Survival benefits of intensive insulin therapy in critical illness: Impact of maintaining normoglycemia versus glycemia-independent actions of insulin. *Diabetes* 55:1096-1105.
21. Engelmann L (2008) Die VISEP-Studie: ein Schritt vorwärts, zwei Schritte zurück. *Intensivmed* 45:255-62.
22. Estrada CA, Young JA, Nifong LW, Chitwood WR Jr (2003) Outcomes and perioperative hyperglycemia in patients with or without diabetes mellitus undergoing coronary artery bypass grafting; *Ann Thorac Surg* 75:1392-1399.
23. Fath-Ordoubadi F, Beatt KJ (1997) Glucose-insulin-potassium therapy for treatment of acute myocardial infarction: an overview of randomized placebo-controlled trials. *Circulation* 96(4):1152-1156.
24. 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 (2009) Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 360(13):1283-97.
25. Finney SJ, Zekveld C, Elia A, Evans TW (2003) Glucose control and mortality in critically ill patients. *JAMA* 290:2041-2047.
26. Fowkes FG, Lunn JN, Farrow SC, Robertson IB, Samuel P (1982) Epidemiology in anaesthesia. III: Mortality risk in patients with coexisting physical disease. *Br J Anaesth* 54:819-825.
27. Fulgraff G (1965) [Sequential statistical test methods in pharmacology. Illustration of the method in question by examples] *Sequentielle statistische Prüfverfahren in der Pharmakologie. Darstellung der Methode an Hand von Beispielen: Arzneimittelforschung* 15(4):382-387.
28. Furnary AP, Gao G, Grunkemeier GL, Wu YX, Zerr KJ (2003) Continuous insulin infusion reduces mortality in patients with diabetes undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 125:1007-1021.
29. Furnary AP, Wu Y, Bookin SO (2004) Effect of hyperglycemia and continuous intravenous insulin infusion on outcomes of cardiac surgical procedures: the Portland Diabetic Project. *Endocr Pract* 2:21-33.
30. Furnary AP, Zerr KJ, Grunkemeier GL, Starr A (1999) Continuous intravenous insulin infusion reduces the incidence of deep sternal wound infection in diabetic patients after cardiac surgical procedures. *Ann Thorac Surg* 67:352-360.
31. Gandhi GY, Nuttall GA, Abel MD, Mullany CJ, Schaff HV, O'Brien PC et al. (2007) Intensive intraoperative insulin therapy versus conventional glucose management during cardiac surgery: A randomized trial. *Ann Intern Med* 146:233-243.
32. Girard C, Quentin P, Bouvier H et al. (1992) Glucose and insulin supply before cardiopulmonary bypass in cardiac surgery: a double-blind study. *Ann Thorac Surg* 54:259-263.
33. Gisselsson L, Smith ML, Siesjö BK (1999) Hyperglycemia and focal brain ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 19(3):288-297.

34. Gradinac S, Coleman GM, Taegtmeyer H, Sweeney S, Frazier OH (1989) Improved cardiac function with glucose-insulin-potassium after coronary bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 48:484-489.
35. Grey NJ, Perdrizet GA (2004) Reduction of nosocomial infection in the surgical intensive-care unit by strict glycemic control. *Endocr Pract* 2:46-52.
36. Grimaud D, Levraut J (2001) Acute postoperative metabolic complications of diabetes mellitus. *Minerva Anesthesiol* 67:263-270.
37. Hadden DR, Patterson CC, Atkinson AB, Kennedy L, Bell PM, McCance DR et al. (1997) Makrovascular disease and hyperglycemia: 10-years survival analysis in Type 2 diabetes mellitus: the Belfast Diet Study. *Diabetes med* 14(8):663-672.
38. Haider W, Benzer H, Coraim F, Khosropour R, Mohl W, Muller M (1981) Postoperative therapy by means of acute parenteral alimentation (APA) with high doses of insulin and glucose after open heart surgery [author's translation]. *Anaesthesist* 30 (7):350-354.
39. Hess ML, Okabe E, Poland J, Warner M, Steward GA, Greenfield LJ (1983) Glucose, insulin and potassium protection during the course of hypothermic global ischemia and reperfusion: Proposed mechanism by scavenging of free radicals. *J Cardiovasc Pharmacol* 5:35-43.
40. Hiesmayr M (2004) Perioperative Hyperglykämie. *Chir Gastroenterol* 20:192-195
41. Hjortrup A, Rasmussen BF, Kehlet H (1983) Morbidity in diabetic and nondiabetic patients after major vascular surgery. *BMJ* 287:1107.
42. Ingerslev J (1995) Research methodologies in measurement of platelet function, endothelial proteins, coagulation factors and fibrinolysis. In: Mogensen CE, Standl E (eds) *Research methodologies in human diabetes. Part 2.* De Gruyter, Berlin New York, 125-146.
43. James DE, Brown R, Navarro J, Pilch PF (1988) Insulin-regulatable tissues express a unique insulin-sensitive glucose transport protein. *Nature* 333:183-185.
44. Janiger JL, Cheng JW (2002) Glucose-insulin-potassium solution for acute myocardial infarction. *Ann Pharmacother* 36(6):1080-1084.
45. Jones KW, Cain AS, Mitchel JH (2008) Hyperglycemia predicts mortality after CABG: Postoperative hyperglycemia predicts dramatic increases in mortality after coronary artery bypass graft surgery. *J Diabetes Complications* 22:365-370.
46. Kang H, Ahn KJ, Choi JY, Park HJ, Lee SK (2009) Efficacy of insulin glargine in perioperative glucose control in type 2 diabetic patients. *Eur J Anaesthesiol* 26(8):666-670.
47. Kellerer M, Häring HU (2003) Epidemiologie, Klinik, Ätiologie und Pathogenese des Typ-2-Diabetes. In: Mehnert H, Standl E, Usadel KH, Häring HU (Hrsg.) *Diabetologie in Klinik und Praxis*, 5. Auflage. Thieme, Stuttgart, 68-77.
48. Krinsley JS (2003) Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population of critically ill patients. *Mayo Clin Proc* 78:1471-1478.
49. Krinsley JS (2004) Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients. *Mayo Clin Proc* 79:992-1000.
50. Krinsley JS, Jones RL (2006) Cost analysis of intensive glycemic control in critically ill adult patients. *Chest* 129:644-650.
51. Larsen (2001) *Anästhesie*, 7. Auflage. Urban und Fischer, 356.
52. Latham R, Lancaster AD, Covington JF, Pirolo JS, Thomas CS (2001) The association of diabetes and glucose control with surgical-site infections among cardiothoracic surgery patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 22(10):607-612.

53. Lazar HL, Chipkin SR, Fitzgerald CA, Bao Y, Cabral H, Apstein CS (2004) Tight glycemic control in diabetic coronary artery bypass graft patients improves perioperative outcomes and decreases recurrent ischemic events. *Circulation* 109(12):1497-1502. Epub 2004 Mar 08.
54. Lazar HL, Chipkin SR, Philippides G, Bao Y, Apstein CS (2000) Glucose-insulin-potassium solutions improve outcomes in diabetics who have coronary artery operations. *Ann Thorac Surg* 70(1):145-150.
55. Lazar HL, Philippides G, Fitzgerald C, Lancaster D, Shemin RJ, Apstein CS (1997) Glucose-insulin-potassium solutions enhance recovery after urgent coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 113:354-362.
56. Ley SC, Preckel B, Schlack W (2005) Perioperative Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 40:230-249.
57. Ljungqvist O, Nygren J, Thorell A (2000) Insulin resistance and elective surgery. *Surgery* 128(5):757-760.
58. Locke FS (1895) Towards the ideal artificial circulating fluid for the isolated frogs heart. *J Physiol-London* 18:332-333.
59. Löffler G, Petrides PE (2006) *Biochemie und Pathobiochemie*, 8. Auflage. Springer, Berlin, 414-415.
60. Lolley DM (1985) Preservation of human cardiac contractility during anoxic arrest with glucose-containing cardioplegia. *Am Surgeon* 51:256-261.
61. Lopaschuk GD, Wambold RB, Barr RL (1993) An imbalance between glycolysis and glucose oxidation is a possible explanation for the detrimental effects of high levels of fatty acids during aerobic reperfusion of ischemic hearts. *J Pharmacol Exp Ther* 264:135-144.
62. Makuch RW (1982) Adjusted survival curve estimation using covariates: *J Chronic Dis* 35(6):437-443.
63. McAlister FA, Man J, Bistriz L, Amad H, Tandon P (2003) Diabetes and coronary artery bypass surgery: an examination of perioperative glycemic control and outcomes. *Diabetes Care* 26(5):1518-1524.
64. McAnulty GR, Robertshaw HJ, Hall GM (2000) Anaesthetic management of patients with diabetes mellitus. *Br J Anaesth* 85:80-90.
65. Medical Research Council Working Party on the Treatment of Myocardial Infarction - no authors listed - (1968) Potassium, Glucose and Insulin treatment for acute myocardial infarction. *Lancet* 2 (7583):1355-1360.
66. Mjos OD (1971) Effects of free fatty acids on myocardial function and oxygen consumption in intact dogs. *J Clin Invest* 50:1386-1389.
67. Molgaard H, Christensen PD, Hermansen K, Sorensen KE, Christensen CK, Morgensen CE (1994) Early recognition of autonomic dysfunction in microalbuminuria: significance for cardiovascular mortality in diabetes mellitus? *Diabetologia* 37(8):788-796.
68. Monnier L, Mas E, Ginet C, Villon L, Cristol JP, Colette C (2008) Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *Med Sci Monit* 14(11):522-558.
69. Nationales Programm für Versorgungs-Leitlinien bei der Bundesärztekammer (2002) Nationale Versorgungs-Leitlinie Diabetes mellitus Typ 2, 1. Auflage – Mai 2002, korrigierte Version vom 01.04.2003.
70. Neely JR, Morgan HE (1974) Relationship between carbohydrate and lipid metabolism and the energy balance of heart muscle. *Ann Rev Physiol* 36:413-439.
71. Oliver MF, Opie LH (1994) Effects of glucose and fatty acids on myocardial ischaemia and arrhythmias. *Lancet* 343(8890):155-158.

72. Ong LD and LeClare PC (1968) The Kolmogorov-Smirnov test for the log-normality of sample cumulative frequency distributions: *Health Phys* 14(4):376.
73. Olsson GL, Hallen B, Hambræus-Jonzon K (1986) Aspiration during anaesthesia: a computer-aided study of 185.358 anaesthetics. *Acta Anaesthesiol Scand* 30:84-92.
74. Patrono C, Davi G (1993) Antiplatelet agents in the prevention of diabetic vascular complications. *Diabetes metab Rev* 9(3):177-188.
75. Pfeiffer A (1997) Mikrovaskuläre diabetische Komplikation: Nephropathie und Retinopathie. *Klinikerarzt* 16:246-252.
76. Pittas AG, Siegel RD, Lau J (2006) Insulin therapy and in-hospital mortality in critically ill patients: systemic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 30(2):164-72.
77. Powers AC (2003) Diabetes Mellitus. In: Dietel M, Dudenhausen J, Suttorp N (Hrsg) *Harrisons Innere Medizin* 2, 15. Auflage – Deutsche Ausgabe ABW Wissenschaftsverlag, Berlin, S 2309.
78. Powers AC (2003) Diabetes Mellitus. In: Dietel M, Dudenhausen J, Suttorp N (Hrsg) *Harrisons Innere Medizin* 2, 15. Auflage – Deutsche Ausgabe ABW Wissenschaftsverlag, Berlin, S 2317.
79. Powers AC (2003) Diabetes Mellitus. In: Dietel M, Dudenhausen J, Suttorp N (Hrsg) *Harrisons Innere Medizin* 2, 15. Auflage – Deutsche Ausgabe ABW Wissenschaftsverlag, Berlin, S 2319.
80. Powers AC (2003) Diabetes Mellitus. In: Dietel M, Dudenhausen J, Suttorp N (Hrsg) *Harrisons Innere Medizin* 2, 15. Auflage – Deutsche Ausgabe ABW Wissenschaftsverlag, Berlin, S 2324
81. Puskarich MA, Runyon MS, Trzeciak S, Kline JA, Jones AE (2009) Effects of glucose insulin potassium infusion on mortality in critical care settings: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Pharmacol* 49:758-767.
82. Rabkin R, Ryan MP, Duckworth WC (1984) The renal metabolism of insulin. *Diabetologia* 27(3):351-357.
83. Rao V, Borger MA, Weisel RD et al. (2000) Insulin cardioplegia for elective coronary bypass surgery. *J Thor Cardiovasc Surg* 119:1176-1184.
84. Rao V, Merante F, Weisel RD et al. (1998) Insulin stimulates pyruvate dehydrogenase and protects human ventricular cardiomyocytes from stimulated ischemia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 116:485-494.
85. Rehman H, Mohammed K (2003) Perioperative management of diabetic patients. *Curr Surg* 60:607-611.
86. Reissel E, Orko R, Maunuksela EL, Lindgren L (1990) Predictability of difficult laryngoscopy in patients with long-term diabetes mellitus. *Anaesthesia* 45:1024-1027.
87. Rogers WJ, Stanley AW Jr, Breinig JB, Prather JW, McDaniel HG, Moraski RE, Mantle JA, Russell RO Jr, Rackley CE (1976) Reduction of hospital mortality rate of acute myocardial infarction with glucose-insulin-potassium infusion. *Am Heart J* 92(4):441-454.
88. Salzarulo HH, Taylor LA (1986) Diabetic “Stiff joint syndrome” as a cause of difficult endotracheal intubation. *Anesthesiology* 64:366-368.
89. Scherbaum WA, Lauterbach KW, Renner R (2000) Evidenzbasierte Diabetes-Leitlinien DDG: Management der Hypertonie beim Patienten mit Diabetes mellitus. Deutsche Diabetes Gesellschaft Köln.
90. Scherrer U, Randin D, Vollenweider P, Vollenweider L, Nicod P (1994) Nitric oxide release accounts for insulin's vascular effects in humans. *J Clin Invest* 94:2511-2515.

91. Schipke JD, Friebe R, Bams E (2006) Forty years of glucose-insulin-potassium (GIK) in cardiac surgery: A review of randomized controlled trials. *Eur J Cardiothorac Surg* 29(4):479-485.
92. Scognamiglio R, Negut C, de Kreutzenberg SV, Tiengo A, Avogaro A (2005) Postprandial myocardial perfusion in healthy subjects and in type 2 diabetic patients. *Circulation* 112:179-184.
93. Sodi-Pallares D, Testelli MR, Fishleder BL et al. (1962) Effects of intravenous infusion of a potassium-glucose-insulin solution on the electrocardiographic signs of myocardial infarction. *Am J Cardiol* 9:166-181.
94. Standl E, Schnell O (2000) A new look at the heart in diabetic mellitus: from ailing to failing. *Diabetologia* 43:1455-1469.
95. Svensson S, Berglin W-O EE, Ekroth R, Milocco I, Nilsson F, William-Olsson G (1984) Hemodynamic effects of a single large dose of insulin in open heart surgery. *Cardiovas Res* 18:697-701.
96. Szabo Z, Arnqvist H, Hakanson E, Jorfeldt L, Svedjeholm R (2001) Effects of high-dose glucose-insulin-potassium on myocardial metabolism after coronary surgery in patients with type II diabetes. *Clin Sci* 101:37-43.
97. Szabo Z, Hakanson E, Svedjeholm R (2002) Early postoperative outcome and medium-term survival in 540 diabetic and 2239 nondiabetic patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 74(3):712-719.
98. Thorell A, Nygren J, Ljungqvist O (1999) Insulin resistance: a marker of surgical stress. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2(1):69-78.
99. Tikkanen MJ, Laakso M, Ilmonen M, Helve E, Kaarsalo E, Kilkki E, Saltevo J. (1998) Treatment of hypercholesterolemia and combined hyperlipidemia with simvastatin and gemfibrozil in patients with NIDDM. A multicenter comparison study. *Diabetes Care* 21(4):477-481.
100. van den Berghe G (2004) How does blood glucose control with insulin save lives in intensive care. *J Clin Invest* 114:1187-1195.
101. van den Berghe G (2007) Does tight blood glucose control during cardiac surgery improve outcome? *Ann Intern Med* 146:307-308.
102. van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Messerman W, Wouters PJ, Milans I (2006) Intensive insulin therapy in medical intensive care patients. *N Engl J Med* 354:449-461.
103. van den Berghe G, Wilmer A, Milants I, Wouters PJ, Bouckaert B, Bruyninckx F (2006) Intensive insulin therapy in mixed medical/surgical ICU: benefit vs harm. *Diabetes* 55:3151-3159.
104. van den Berghe G, Wouters PJ, Kesteloot K, Hilleman DE (2006) Analysis of healthcare resource utilization with intensive insulin therapy in critically ill patients. *Crit Care Med* 34(3):612-616.
105. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P, Bouillon R (2001) Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 345(19):1359-1367.
106. van der Horst IC, Zijlstra F, van't Hof AW, Doggen CJ, de Boer MJ, Suryapranata H, Hooftje JC, Dambrink JH, Gans RO, Bilo HJ (2003) Glucose-insulin-potassium infusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction: the glucose-insulin-potassium study: a randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 42(5):784-791.
107. Vanhorebeek I, Langouche L, van den Berghe G (2007) Tight blood glucose control: What the evidence? *Critical Care Med* 35(9):496-502.

108. Weessler AM, Altschuld RA, Gibb LE, Pollack ME, Kruger FA (1973) Effect of insulin on the performance and metabolism of the anoxic isolated perfused rat heart. *Circ Res* 32(1):108-116.
109. Wiener RS, Wiener DC, Larson RJ (2008) Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis. *JAMA* 300(8):933-44. Erratum in *JAMA* 2009; 301(9):936.
110. Wild SH, Roglic G, Green A, Sicree R, King H (2004) Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030: response to Rathman and Giani. *Diabetes Care* 27(10):2569-2570.
111. Wilson EB and Hilferty MM (1931) The Distribution of Chi-Square: *Proc Natl Acad Sci USA* 17(12):684-688.
112. Wistbacka JO, Kaukoranta PK, Nuutinen LS (1992) Prebypass glucose-insulin-potassium infusion in elective nondiabetic coronary artery surgery patients. *J Cardiothorac Vasc Anaesth* 6:521-527.
113. Wistbacka JO, Nuutinen LS, Lepojarvi MV, Nissinen J, Karlqvist KE, Ruokonen A (1994) Perioperative glucose-insulin-potassium infusion in elective coronary surgery: minor benefit in connection with blood cardioplegia? *Infusionsther Transfusionsmed* 21:160-166.
114. Wittnich C, Dewar ML, Chiu R (1984) Myocardial protection: heparin-induced free fatty acid elevation during cardiopulmonary bypass and its prevention. *J Surg Res* 36:527-531.
115. Woods AA, Taegtmeyer H (2004) Reversal of glucose-insulin-potassium-induced hyperglycemia by aggressive insulin treatment in postoperative heart failure. An observational study. *Cardiology* 102(2):82-88.
116. Zander JF, Risse A (2009) Perioperative Einstellung und Behandlung des Diabetes mellitus. *Orthopäde* 38:818-827.
117. Zander R, Boldt J, Engelmann L et al. (2007) Studienprotokoll der VISEP-Studie – Eine kritische Stellungnahme. *Anaesthesist* 56:71-77.
118. Ziegler AG, Hummel M, Scherbaum WA (2003) Epidemiologie, Ätiologie und Pathogenese des Typ-1-Diabetes. In: Mehnert H, Standl E, Usadel KH, Häring HU (Hrsg.) *Diabetologie in Klinik und Praxis*, 5. Auflage. Thieme, Stuttgart, 53-65.
119. www.aerztzeitung.de/docs/2004/05/24/095a/1203.asp?cat.
120. www.awmf-leitlinien.de/.
121. www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/Uebersicht_leitlinien_evidenzbasiert.
122. www.diabetes.org/nutrition-and-recipes/nutrition/overview.jsp.
123. www.emea.europa.eu/htms/aboutus/emeainfopoint.htm#certificates.
124. www.who.int/diabetes/actionnow/en/whatisdiabetes.pdf.
125. www.who.int/mediacentre/factsheets/fs138/en/.
126. www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/.

8. Danksagung

Herrn Priv.-Doz. Dr. P. Friederich möchte ich für die Überlassung des Themas der Dissertation und für die Betreuung während dieser Arbeit danken.

Auch möchte ich es nicht unterlassen, den Mitarbeitern der anästhesiologischen und operativen Abteilungen zu danken, die es mir ermöglicht haben, meine Arbeit umzusetzen, und mich vor allem während meiner praktischen Arbeit unterstützt haben.

Mein Dank gilt den Mitarbeiterinnen des Kardiochirurgischen Sekretariats, die mir jederzeit die Akteneinsicht ermöglichten.

9. Lebenslauf

Name: Katrin Korittke

Geb.: 24. Oktober 1977 in Hattingen

Adresse: Karolingerstr. 4
76137 Karlsruhe

Schulbildung:

1988 - 1994: Besuch der Hugo-Schulz-Realschule in Bochum
Abschluss: Fachoberschulreife

1994 - 1996: Besuch der Fachoberschule für Sozial- u. Gesundheitswesen in Hattingen
Schulabschluss mit Erwerb der Fachhochschulreife

Berufsbildung:

1996 – 1999: Berufsgenossenschaftliche Kliniken Bergmannsheil in Bochum
Ausbildung zur Krankenschwester

1999 - 2001: Berufsgenossenschaftliche Kliniken Bergmannsheil in Bochum
Anstellung als Krankenschwester in der neurologischen Klinik

2001 - 2005: Allgemeines Krankenhaus Altona
Anstellung als Krankenschwester in der neurologischen Klinik

2001: Eingangsprüfung zur Berechtigung zum Studium an der Universität Hamburg

SS 2002: Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Universität Hamburg

März 2004: Ärztliche Vorprüfung

Dezember 2008: 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung

2009 bis dato: Berufsgenossenschaftliche Unfallklinik Ludwigshafen
Anstellung als Assistenzärztin in der Klinik für Anästhesiologie, Intensiv- und Schmerzmedizin

Famulaturen

2004 Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf, Hamburg

- Klinik für Kinderherzchirurgie

2005 Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf, Hamburg

- Klinik für Anästhesiologie

2005 Singapore General Hospital, Singapur

- Department of General Surgery

2006 Berufsgenossenschaftliches Unfallklinikum Murnau, Murnau

- Chirurgische Notaufnahme

Praktisches Jahr:

April - Juli 2007 Asklepios Klinik Hamburg Wandsbek, Hamburg

- Klinik für Plastische Chirurgie

Juli - September 2007 Cairns Base Hospital, Cairns, Australien

- Department of General Surgery

September - November 2007 Westmead Hospital, Sydney,
Australien

- Department of Trauma

Dezember 2007 - März 2008 Limmattal Spital, Zürich, Schweiz

- Klinik für Innere Medizin

10. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Unterschrift:.....