

Aus dem
CharitéCentrum 7 für Anästhesiologie, Intensivmedizin und OP-
Management
Kliniken für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin
Campus Charité Mitte und Campus Virchow-Klinikum der Medizinischen
Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Prüfung zweier Behandlungsprotokolle zur intensivierten
Insulintherapie bei kardiochirurgischen Patienten

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Markus Griesbach
aus Beckendorf/Neindorf

Gutachter/in: 1. Prof. Dr. med. C. Spies
 2. Prof. Dr. med. Th. Volk
 3. Prof. Dr. med. V. Regitz-Zagrosek

Datum der Promotion: 3. September 2010

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
1. Einleitung	6
1.1 Postoperative Hyperglykämie	6
1.2 Kardiochirurgischer Eingriff	6
1.3 Blutzuckereinstellung	7
1.4 Fragestellung	8
2. Methodik	9
2.1 Studiendesign	9
2.2 Studienpopulation.....	9
2.3 Studienaufnahme	9
2.3.1 Einschlusskriterien	10
2.3.2 Ausschlusskriterien	10
2.3.3 Abbruchkriterien	10
2.3.4 Aufklärung und Einwilligung.....	10
2.4 Einteilung und Protokollaufbau	10
2.4.1 Protokoll 1	11
2.4.2 Protokoll 2	12
2.4.3 Unterschiede zwischen den Protokollen.....	14
2.5 Datenerhebung	15
2.5.1 Messung des Blutzuckers	16
2.5.2 Protokollabweichungen	16
2.6 Statistik.....	17
2.6.1 Statistische Methodik	17
3. Ergebnisse	18
3.1 Patientenkollektiv	18
3.1.1 Anthropometrische Daten	18
3.1.2 KHK-Risikofaktoren 1. und 2. Ordnung.....	18
3.1.3 Blutzuckerrelevante präoperative Dauermedikation.....	19
3.1.5 Präoperatives Labor.....	20
3.1.6 Intraoperative Daten	21
3.2 Blutzuckereinstellung	23
3.2.1 Blutzucker-Verlauf.....	24
3.2.2 Effektivität.....	26

3.3 Praktikabilität	27
3.4 Behandlungszeit	28
4. Diskussion	30
4.1 Effektivität der Blutzuckereinstellung	30
4.2 Praktikabilität	33
4.3 ITS- bzw. KH-Behandlungszeit	34
5. Schlussfolgerung	36
6. Zusammenfassung	37
7. Literaturverzeichnis	38
8. Lebenslauf	42
9. Danksagung	43
10. An Eides Statt	45

Abkürzungen

ACE	Angiotensin-converting-enzyme
AST	Aspartat-amino-transferase
AT III	Antithrombin III
BGA	Blutgasanalyse
BMI	Body mass index
BZ	Blutzucker
CABG	Coronary artery bypass graft
CPB	Cardio-pulmonary bypass
CVVH	Continuous veno-venose hemofiltration (kontinuierliche veno-venöse Hämofiltration)
EF	Ejektionsfraktion
GGT	Gamma-glutamate-transferase
HLP	Hyperlipoproteinämie
IU	International units
LpA	Lipoprotein A
MCH	Mean corpuscular hemoglobin
MCHC	Mean corpuscular hemoglobin concentration
MCV	Mean corpuscular volume
PTT	Partial thromboplastin time

1. Einleitung

1.1 Postoperative Hyperglykämie

Patienten, die sich schweren Eingriffen wie kardiochirurgischen Operationen unter Verwendung einer Herz-Lungen-Maschine unterziehen, entwickeln perioperativ eine Hyperglykämie^{3;23}. Die Ursache dafür ist eine temporäre Insulinresistenz durch Downregulation der Insulinrezeptoren auf den Zellen, die daraus resultierenden pathophysiologischen Veränderungen führen zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität^{9;26}. So konnte in mehreren klinischen sowie experimentellen Studien nachgewiesen werden, dass eine Hyperglykämie unter anderem die Immunfunktion herabsetzt und einen signifikanten Risikofaktor für nosokomiale Infektionen darstellt^{23;35}. Die damit verbundene längere Krankenhausverweildauer stellt einer weiteren Belastung für Patient und Krankenhaus dar¹². Eine intensivierete Insulintherapie, die einer Hyperglykämie entgegenwirkt, senkt die Inzidenz und Prävalenz möglicher Komplikationen bei kritisch kranken Intensivpatienten³⁵.

1.2 Kardiochirurgischer Eingriff

Neben dem operativen Stress bei schweren Eingriffen stellt die extrakorporale Zirkulation (EKZ) mittels Kardiopulmonalem Bypass (CPB) einen weiteren enormen Stressor dar. Häufig kommt es bei Patienten, die sich einer herzchirurgischen Operation unter Verwendung eines solchen Bypasses unterziehen, zu hämodynamischen und systemisch-inflammatorischen Veränderungen, zu dem auf Englisch sogenannten Systemic Inflammatory Response Syndrom, (SIRS)²¹. Patienten, die sich herzchirurgischen operativen Eingriffen unterziehen, entwickeln nach derzeitiger Studienlage zu 66 – 93% peri- bzw. postoperativ ein (SIRS)²⁰. Im Rahmen der damit verbundenen Änderungen im Kohlenhydratstoffwechsel kann eine Erhöhung des Blutzuckers über die vermehrte Ausschüttung von Glukagon, Adrenalin, und Kortisol beobachtet werden. Die hieraus resultierende zentrale Insulinresistenz führt über die reaktive Erhöhung der hepatischen Glukoseproduktion zu einer peripheren Insulinresistenz, was die ohnehin schon erhöhte Glukosekonzentration im Blut weiter steigert²³.

1.3 Blutzuckereinstellung

An kardiochirurgischen Patienten nach Operation mit CPB konnte gezeigt werden, dass bei Kontrolle des Blutzuckerspiegels durch perioperative Insulingabe die immunologische Abwehrfunktion (erhöhte phagozytäre Kapazität neutrophiler Lymphozyten) verbessert war³². Eine Vielzahl anderer klinischer und experimenteller Untersuchungen der vergangenen Jahre konnte nachweisen, dass eine standardisierte kontinuierliche Insulinzufuhr zu einer kontrollierbaren Senkung des peri- und postoperativen Blutzuckers führt^{22;31;36}. In der viel beachteten Studie von van den Berghe et al. konnte bei einem relativ heterogenen Kollektiv von internistisch-, neurologisch- und chirurgisch kritisch Kranken Patienten durch eine intensivierete Insulintherapie im Vergleich zu konventioneller Bolustherapie Morbidität wie Mortalität in beachtlichem Maße gesenkt werden³⁵. Seitdem haben zahlreiche andere Arbeitsgruppen von Klinikern und Wissenschaftlern nach ähnlichen Therapieerfolgen bei ihren Patienten gestrebt. Allerdings liefert die daraus generierte Datenlage kein einheitliches Bild. Entweder erscheinen vergleichbar strenge Insulintherapiekonzepte wegen zu hoher Raten an Hypoglykämien nicht praktikabel^{1;4;8;13} oder führten bei kardiochirurgischen Patienten gar zu einer postoperativen Outcome-Verschlechterung in Form von höheren Schlaganfall- und Todesraten¹⁶. Solche Daten deuten darauf hin, dass zum einen womöglich von einer allzu strengen Einstellung des Blutzuckers (in Bereiche von 4,4-6,1 mmol/l) abzusehen ist^{1;16} und zum anderen die jeweiligen Unterschiede in den einzelnen fachspezifischen Eingriffen berücksichtigt und somit in die Entscheidung zur intensiven Insulintherapie mit einbezogen werden müssen^{19;41;42}.

Vor den dargestellten Hintergründen scheint insbesondere auf dem Gebiet der Kardiochirurgie die Suche nach der optimalen perioperativen Blutzuckereinstellung nicht gänzlich abgeschlossen.

1.4 Fragestellung

Ziel der vorliegenden Studie war es daher, zwei für die Behandlung von kardiochirurgischen Patienten konzipierte und standardisierte Insulintherapieprotokolle in ihrer Funktion zu prüfen.

Dabei war das gemäß Standard Operating Procedures (SOP) definierte Maß eine Blutzuckereinstellung von mindestens $<10\text{mmol/l}$ bei 95% der gemessenen Werte jedes Patienten in dem Zeitraum der ersten 24 postoperativen Stunden (Primärer Endpunkt).

Weiterhin sollten beide Therapieprotokolle hinsichtlich ihrer Praktikabilität gemessen anhand des Auftretens von Protokollabweichungen geprüft werden (sekundärer Endpunkt).

Schließlich wurden die Unterschiede im klinischen Outcome bezüglich der Dauer der ITS-Behandlungszeit und des KH-Aufenthaltes geprüft (tertiärer Endpunkt).

2. Methodik

2.1 Studiendesign

Die vorliegende Untersuchung wurde als Pilotstudie unizentrisch und prospektiv in zwei Gruppen bei Patienten, die sich zur elektiven Herzchirurgie vorstellten, durchgeführt.

Die Behandlung der Patienten aller beiden Gruppen, in Bezug auf die Blutzuckereinstellung, erfolgte nach standardisierter kontinuierlicher Insulininfusion. In einer ersten Phase wurden zunächst 28 Patienten nach Protokoll 1 behandelt. Die in dieser Phase gewonnenen klinischen Erfahrungen führten zu den Modifikationen, nach denen Protokoll 2 entwickelt wurde. Mit diesem wurden 132 Patienten behandelt, von denen 28 gematcht (nach Diabetiker ja/nein, Alter und Geschlecht) und den 28 Protokoll-1-Patienten zum Vergleich zugeteilt wurden.

I Protokoll 1 (28 Patienten)

II Protokoll 2 (28 Patienten)

Auf die methodischen Unterschiede zwischen beiden Protokollen wird unter „Einteilung/Protokollaufbau“ eingegangen.

2.2 Studienpopulation

In die Pilotstudie wurden 56 Patienten eingeschlossen, die sich entweder einer elektiven aorto-coronaren Venenbypass (ACVB)-Operation, einem elektiven Aorten- (AKE) oder Mitralklappenersatz (MKE) oder einer kombinierten elektiven Aorten- und Mitralklappenersatz-Operation (ROSS-OP) unterzogen.

2.3 Studienaufnahme

Die Aufnahme der Patienten auf die kardiochirurgische Normalstation erfolgte in der Regel einen Tag präoperativ. In dieser Zeit wurden das Routinelabor für die Aufnahme (großes Blutbild, klinische Chemie, Gerinnung) abgenommen und die noch ausstehenden Untersuchungen (z.B. Röntgen Thorax, EKG etc.) durchgeführt. Danach wurden, durch einen Doktoranden (M.G.) die Patienten nach folgenden Kriterien für die Studie vorgemerkt und dem Studienarzt zur Aufklärung und endgültigem Einschluss angezeigt.

2.3.1 Einschlusskriterien

In die Studie wurden nur Patienten eingeschlossen, die sich einer der oben genannten Operationen unterzogen, mindestens 18 Jahre alt waren, bei denen kein insulinpflichtiger Diabetes mellitus vorlag, und die das schriftliche Einverständnis für die Studie gaben.

2.3.2 Ausschlusskriterien

Sofern bei einem Patienten ein insulinpflichtiger Diabetes mellitus (Typ 1 oder 2), oder eine aktuelle Schwangerschaft oder Infektion (klinisch oder laborchemisch) vorlag, der Patient sein Einverständnis nicht gab oder die Einschlusskriterien nicht erfüllte, wurde er aus der Studie ausgeschlossen.

2.3.3 Abbruchkriterien

Die Ablehnung des Patienten, der Widerruf der Einverständniserklärung oder jeder medizinische Umstand, der nach Einschätzung des Studienarztes ein inakzeptables Risiko für die weitere Teilnahme des Patienten an der Studie darstellte oder die Auswertung der Daten beeinträchtigte, wurde als Abbruchkriterium angesehen und die Studie umgehend beendet.

2.3.4 Aufklärung und Einwilligung

Nach Vorabsichtung der Patienten wurde durch den verantwortlichen Studienarzt die Aufklärung über die Studie vorgenommen und das schriftliche Einverständnis des Patienten eingeholt. Die gesamte Datenerfassung erfolgte nach den Vorschriften des örtlichen Datenschutzbeauftragten.

2.4 Einteilung und Protokollaufbau

Die ersten 28 Patienten wurden der Protokoll-1-Gruppe und die gematchten 28 Studienteilnehmer der Protokoll-2-Gruppe zugeteilt.

2.4.1 Matchingverfahren

Mittels der drei Matchingvariablen Diabetiker ja/nein, Alter und Geschlecht wurde jedem einzelnen Patienten eine Matchnummer mit Hilfe des Statistikprogrammes Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), Version 12, Copyright® SPSS, Inc., Chicago, Illinois 60606, USA, zugeteilt. Aus den so gewonnen 28 Nummern der Protokoll-2-Gruppe wurde eine Referenzliste erstellt, anhand der aus 132 Patienten 28 Patienten herausgenommen werden konnten, die mit den Nummern der Referenzliste übereinstimmten. So ergaben sich hinsichtlich der Matching-Kriterien Diabetiker/Nichtdiabetiker, Alter und Geschlecht in beiden Protokollgruppen homogene Studienkollektive ohne signifikanten Unterschied.

Das angestrebte ‚Mindest-Ziel‘ lag, nach den für unsere Klinik verbindlichen SOPs bei beiden Protokollen unter 10mmol/l (<180mg/dl). Darüber hinaus wurde ein sogenannter ‚primärer Zielbereich‘ zur präziseren Steuerung des Blutzuckers festgelegt, der im Bereich von 4,4-6,1mmol/l (80-110mg/dl)³⁵ lag.

2.4.2 Protokoll 1

Nachfolgende Nennung des Zielbereiches im Protokollaufbau bezieht sich auf den ‚primären Zielbereich‘.

2.4.2.1 Protokollaufbau

1. Insulininfusion:

- Insulingabe ausschließlich durch kontinuierliche i.v. Infusion über zentral venösen Zugang
- Standardkonzentration: 40I.E. in 40 ml NaCl-0.9%

2. Blutzuckerbestimmung

- während der OP halbstündlich
- nach ITS-Aufnahme in den ersten 6 Stunden stündlich bis zum Erreichen des primären Zielbereiches, danach mindestens alle 4 Stunden bis Stunde 24 nach ITS-Aufnahme

3. Titrierungsanleitung

3.1 Starten der Insulininfusion

Blutzucker (mmol/l)	Blutzucker (mg/dl)	Insulindosis (Einheiten/h)*
≤ 8	≤ 144	0
8,1-10	145-180	2
10,1-12	181-216	4
12,1-16	217-288	6
16,1-20	289-360	8
20,1-24	361-432	10
24,1-28	433-504	12
≥ 28,1	≥ 505	12-20

*CAVE: Maximaldosis = 20 Einheiten/h

3.2 Initiale Stabilisierung der BZ-Spiegels

BZ-Spiegel (mmol/l) bei nächster Messung	Erhöhung der Insulindosis (Einheiten/h)*
>8	+ 2
>10	+ 4
>12	+ 6

*CAVE: Maximaldosis = 20 Einheiten/h

3.3 Anpassungen nach initialer Stabilisierung

- bei sinkender Tendenz des BZ-Spiegels und/oder des Laktatspiegels grundsätzlich proportionale Reduzierung der Insulindosis
- bei Erreichen des Zielbereiches:

Insulininfusionsrate auf **2** (bis max. 4 Einheiten/Stunde) bei **Nicht-Diabetikern**

Insulininfusionsrate auf **4** (bis max. 8 Einheiten/Stunde) bei **Diabetikern**

- wenn starker BZ-Abfall (>50%) nach letzter Dosisänderung: Dosis halbieren + stündliche BZ-Kontrollen
- wenn BZ < 4,4mmol/l: Stopp Insulininfusion + BZ-Kontrolle alle 30 Minuten bis primärem BZ-Zielbereich
- wenn BZ < 3,5mmol/l: Stopp Insulininfusion + 10g Glukose-Bolus + BZ-Kontrolle alle 30 Minuten bis BZ 2x hintereinander im primären Zielbereich

2.4.3 Protokoll 2

Das Mindestziel des Blutzuckers bei diesem Protokoll lag ebenfalls unter 10 mmol/l (< 180mg/dl). Auch lag hier der primäre Zielbereich der präzisen Steuerung bei allen Patienten bei 4,4 – 6,1mmol/l (80 – 110mg/dl).

2.4.3.1 Protokollaufbau

1. Insulininfusion:

- Insulingabe ausschließlich durch kontinuierliche i.v. Infusion über zentral venösen Zugang
- Standardkonzentration (für Studienzeitraum beibehalten): 40I.E. in 40 ml NaCl-0.9%
- Maximale Infusionsrate: 20IE/h

Start der Insulininfusion

Blutzucker (mmol/l)	Blutzucker (mg/dl)	Insulindosis (Einheiten/h)*
≤ 8	≤ 144	0
8,1-10	145-180	2
10,1-12	181-216	4
12,1-16	217-288	6

2. Messung des BZ **nach einer Stunde**

3. Vergleich mit vorherigem Wert: gleich bleibend bzw. gestiegen oder gesunken ?

3.1 Falls BZ gesunken*: BZ über, im oder unter primärem Zielbereich (4,4 – 6,1mmol/l)?

3.1.1 BZ > primärem Zielbereich*:

- BZ > 8,0mmol/l: keine Änderung der Insulininfusionsrate
- BZ zwischen 6,1 – 8,0mmol/l: Umstellen der Infusionsrate auf 1,5IE/h

3.1.2 BZ im primären Zielbereich*:

- BZ zwischen 5,3 – 6,1mmol/l: Umstellen der Infusionsrate auf 1,5IE/h
- BZ das erste Mal < 5,3mmol/l: reduzieren der Infusionsrate auf 1 IE/h, falls aktuelle Laufrate ≥ 2IE/h, oder auf 0,5IE/h, falls aktuelle Laufrate < 2IE/h
- BZ das zweite Mal < 5,3mmol/l: Stoppen der Insulininfusion

3.1.3 BZ < primärem Zielbereich**: Stoppen der Insulininfusion

3.2 Falls BZ gleich bleibend oder gestiegen: BZ im oder über Zielbereich

3.2.1 BZ im primären Zielbereich: keine Änderung der Infusionsrate

3.2.2 BZ > primärem Zielbereich:

- BZ > 6,1mmol/l (110mg/dl): Erhöhung um 0,5IE/h
- BZ > 7,0mmol/l (126mg/dl): Erhöhung um 1IE/h
- BZ > 8,0mmol/l (144mg/dl): Erhöhung um 2IE/h
- BZ > 10,0mmol/l (180mg/dl): Erhöhung um 4IE/h
- BZ > 12,0mmol/l (216mg/dl): Erhöhung um 6IE/h

- * Starker BZ-Abfall (>50%) oder starker Laktatabfall nach letzter Dosisänderung: Halbierung der aktuellen Infusionsrate
- * Sinken des BZ um > 1mmol/l nach letzter Messung (geltend für BZ < 10mmol/l): Halbierung der aktuellen Infusionsrate
- ** BZ < 4,4mmol/l (79,2mg/dl): Stopp der Insulininfusion + BZ-Kontrollen alle 30 Minuten
- ** BZ < 3,5mmol/l (63,0mg/dl): Stopp der Insulininfusion + 10g Glukose-Bolus + BZ-Kontrollen alle 30 Minuten bis BZ 2x normal (> 4,4mmol/l)
- *** falls Insulininfusionsrate < 1,5IE/h: keine Infusionsratenänderung

2.4.4 Unterschiede zwischen den Protokollen

Im Verlauf der ersten Phase der Studie (Protokoll-1-Gruppe) stellte sich heraus, dass die Patienten nie mit einem Blutzucker über 16 mmol/l (> 288mg/dl) in die Therapie starteten. Insofern konnte das Startschema von Protokoll 1 diesbezüglich verkürzt werden.

In Protokoll 1 war als Nächstes das erste Entscheidungskriterium: Ist der aktuell gemessene Blutzucker über, im oder unter dem primären Zielbereich, unabhängig ob gestiegen oder gefallen? Hierbei erschien, als wäre die Frage, ob der Blutzucker seit der letzten Messung gefallen oder gestiegen ist, als wesentlich relevanter und vordringlicher als die Frage, ob der Blutzucker im, über oder unter dem Zielbereich liegt. Im nächsten Schritt wurde dann erst verifiziert, in welchem Bereich genau der Blutzucker aktuell lag (über, im oder unter dem Zielbereich).

Im Verlauf der Therapie mit Protokoll 1 kam es bei einem Patienten zweimal zu einer klinisch relevanten Hypoglykämie (2,9mmol/l, 3,2mmol/l). Die 4 möglichen Algorithmusenden in Protokoll 1 sahen eine zu pauschale Intervention vor, die der Dynamik des postoperativen Blutzuckerverlaufs keine Rechnung trug und den Handlungsrahmen des Therapeuten einschränkte. Daher wurde Protokoll 2 dahingehend revidiert, dass bei Änderung der Infusionsraten des Insulins auch der Blutzuckerwert an sich und nicht nur die Tatsache ob gefallen oder gestiegen mit in die Beurteilung einfluss. Somit ergab sich eine differenziertere und dynamischere Behandlungsmöglichkeit.

Um einen rascheren Therapiestart zu erreichen, wurde in Protokoll 2 auf die initiale Stabilisierungsphase verzichtet. Weiterhin waren bei Protokoll 2 also drei Schritte bis zum Erreichen eines Algorithmusendes nötig, gegenüber 2 Schritten in Protokoll 1.

2.5 Datenerhebung

Nach Patientenaufklärung durch den Studienarzt und Unterscheiden der Einverständniserklärung des Patienten zur Teilnahme am Tage vor der Operation erfolgte der Studieneinschluss. Fortan wurden alle individuellen Patientendaten (Befunde, Messergebnisse, Begleiterscheine und alle übrigen gemäß Studienprotokoll erhobenen Daten) bettseitig in Case Related Folds (CRF) erfasst. Die elektronische Dokumentation, Datenpflege sowie Plausibilitätsprüfungen erfolgten mittels einer Datenbank (Microsoft® ACCESS 97). Die zur Datenspeicherung, zum Datenmanagement, für Plausibilitätsprüfungen und zur statistischen Auswertung notwendige Datenbank wurde mit dem System Microsoft Access unter Windows® erstellt.

Das anästhesistisches Narkose-, OP- wie postoperativ-intensivmedizinische Management erfolgte nach den SOPs der Klinik. Die Prämedikation wurde standardisiert mit Flunitrazepam (1-2mg per os) durchgeführt. Die Narkoseeinleitung erfolgte i.v mit Midazolam (0.04-0.08mg/kg), Fentanyl (1-4µg/kg) und Etomidate (0.2-0.3mg/kg). Zur Muskelrelaxation wurde Pancuronium (0.1mg/kg) verabreicht und die Anästhesie mit Fentanyl (0.5-1.0mg/h), Isoflurane (0.5-1.5vol.%) und stündlich wiederholten Midazolamboli aufrechterhalten. Zur Kreislaufkontrolle wurden Dopamin (1.5µg/kg/min) und Nitroglycerin (0.1-0.5µg/kg/min) infundiert. Inotropische Unterstützung war definiert als Adrenalin und Enoximone per se und Dopamin >5-10µg/kg/min. Vasopressorbehandlung war definiert als Noradrenalin per se und Dopamin >10µg/kg/min.

Während der CPB wurden standardisiert Cortisol (1g), Hydroxyethylstärke (500ml HAES steril 6%) und Mannitol (250ml) verabreicht. Es erfolgten keine glukosehaltigen Infusionen vor OP.

Für die Basischarakteristik wurden alle demographischen und klinischen Daten dokumentiert, inklusive Grunderkrankungen wie Diabetes mellitus. Während der postoperativen Nachbehandlung wurden zur Abschätzung des Krankheitszustandes sowie der notwendigen intensivmedizinischen Behandlungen der Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE II)-Score²⁴ bzw. das Therapeutische Interventions-Score System (TISS-28) angewandt²⁸. Hinsichtlich des TISS-28 erlangte jede intensivtherapeutische Intervention zwischen 1 und 4 Punkte, die täglich aufsummiert den Gesamt-Score ergab.

Die erste Blutabnahme erfolgte bei Aufnahme und darauf folgend nach internem ITS-Standard (bei ITS-Aufnahme, 6h später, am nächsten Tag um 6 Uhr morgens, 18 Uhr nachmittags) bis einschließlich zum 1. postoperativen Tag. Der Blutglukosespiegel wurde im Rahmen der Blutgasanalysen stündlich erhoben. Zusätzlich wurden die täglichen Maximal- und Minimalblutzuckerspiegel dokumentiert. Die zum Regulieren des BZ-Spiegels nötige Insulinmenge wurde stündlich erhoben. Da die meisten Patienten nicht länger als 24 Stunden

postoperativ auf der ITS überwacht wurden, wurden hinsichtlich der Auswertung primär der Insulinverbrauch sowie der Blutzuckerlauf am 1. postoperativen Tag unter den beiden Gruppen verglichen.

Die während der Operation und der postoperativen Behandlung nötige Gabe von Medikamenten, die den Blutzuckerstoffwechsel beeinflussen, wurde dokumentiert (u.a. Katecholamine, β -Blocker, Kortikoide).

Hämodynamische Parameter, tägliches Routinelabor sowie interkurrente Komplikationen inklusive Todesfälle wurden ermittelt. Die Ursachen für eine verlängerte intensivmedizinische Behandlungszeit (metabolische Entgleisungen, SIRS, Sepsis, MODS) und nötige ITS-Wiederaufnahmen wurden ebenfalls registriert und die Beatmungszeit, Nierenersatzverfahren, Entzündungsmarker (CRP, Leukozyten, Körpertemperatur), Antibiotika und die Zahl an Bluttransfusionen dokumentiert. Blutkulturen waren bei unklarem Temperaturanstieg über 38.5°C abzunehmen^{27;38;39}.

Die Diagnose eines SIRS erfolgte nach Bone², das Monitoring anhand regelmäßig gemessener Laktatspiegel, die Diagnose einer Pneumonie und anderer nosokomialer Infektionen nach den Kriterien der Centers for Disease Control (CDC). Schwere Sepsis bzw. septischer Schock wurden in Anlehnung an die Consensus Conference of the American College of Chest Physicians and the Society of Critical Care Medicine (ACCP/SCCM-Konsensus-Konferenz) diagnostiziert und das MODS nach dem Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA)-Score erhoben.

2.5.1 Messung des Blutzuckers

Die Blutzuckermessung erfolgte im OP, auf ITS und der kardiochirurgischen Wachstation) aus dem arteriellen Zugang. Das Blut wurde, nach Desinfektion des Abnahmestutzens und Entnahme von 5ml Blut und Spülflüssigkeit aus der arteriellen Leine, mittels einer heparinisierten Monovette (Pico™50) entnommen und die Blutgasanalyse (BGA) im Radiometer Copenhagen der ABL™ 700 Serie durchgeführt. Die gemessenen Werte wurden in das CRF übertragen.

2.5.2 Protokollabweichungen

Jeder Fehler beim Befolgen des Protokollablaufes wurde als Protokollabweichung definiert. Zur Identifizierung der Fehler wurde retrospektiv bei jedem Patienten die protokollgeführte Insulintherapie anhand der dokumentierten Blutzuckerwerte und entsprechend infundierten Insulinmengen kontrolliert. Da bei den einzelnen Patienten unterschiedlich viele Blutgasanalysen vorgenommen wurden, wurde die jeweilige Fehlerquote aus dem ein Quotienten von Anzahl der Fehler zu Anzahl der durchgeführten Blutzuckermessungen berechnet.

2.6 Statistik

2.6.1 Statistische Methodik

Alle Zielgrößen (primäre und sekundäre) wurden zunächst mit Methoden der explorativen Datenanalyse untersucht und deskriptiv ausgewertet⁴⁰. In diesem Rahmen erfolgte ebenfalls die Überprüfung der Strukturgleichheit (Homogenität) der Behandlungsgruppen. Ein eventueller Unterschied wurde mit dafür adäquaten statistischen Verfahren je nach Verteilung der Beobachtungswerte parametrisch oder nichtparametrisch (t-Test oder adäquater nicht-parametrischer Zweistichprobentest wie Mann-Whitney-Test oder Kolmogorov-Smirnov-Test) getestet¹⁸. Da sich die Studie über einen längeren Zeitraum erstreckte und in dieser Zeit mehrfach Messungen an den Patienten vorgenommen wurden, war es notwendig, den Verlauf des primären Endpunktes und weiterer klinischer Parameter auch über die gesamte Studienzeit zu analysieren. Dazu wurden je nach Verteilung der Beobachtungswerte entweder die parametrische³⁴ oder eine nicht-parametrische Varianzanalyse⁶ für wiederholte Messungen eingesetzt. Sämtliche Tests wurden zweiseitig, mit einem Fehler 1. Art $\alpha = 5\%$ durchgeführt.

Die Datenverarbeitung sowie die biostatistische Betreuung und Überwachung der Studie erfolgte im Institut für Medizinische Biometrie der Charité, Prof. Wernecke, in Kooperation mit dem Studienzentrum. Für die Auswertung wurden die statistischen Programmsysteme SPSS 12.0 und SAS eingesetzt.

3. Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

3.1.1 Anthropometrische Daten

Hinsichtlich ihrer Basischarakteristika unterschieden sich die beiden untersuchten Gruppen nicht signifikant voneinander (Tabelle 1).

Tabelle 1: Anthropometrische Daten

	Protokoll 1 (n = 28)	Protokoll 2 (n = 28)	p
Geschlecht m / w no. (%)	21 (75) / 7 (25)	23 (82,1) / 5 (17,9)	0,75
Alter Jahre	62 (43 – 82)	64 (48 – 78)	0,74
Gewicht kg	77,5 (48 – 120)	81,5 (59 – 105)	0,56
Größe cm	172 (155 – 184)	175 (158 – 188)	0,12
BMI kg/m ²	26,8 (20 – 39,6)	26,4 (19,1 – 38,1)	0,80
Diabetiker Typ II no. (%)	4 (14,3)	3 (10,7)	> 0,99

Werte in Median (Minimum – Maximum) oder Anzahl (%), no.=Anzahl, m=männlich, w=weiblich

3.1.2 KHK-Risikofaktoren 1. und 2. Ordnung

In Bezug auf die Risikofaktoren erster und zweiter Ordnung bezüglich Arteriosklerose zeigten sich zwischen den Gruppen ebenfalls keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 2).

Tabelle 2: Risikofaktoren

	Protokoll 1 (n = 28)	Protokoll 2 (n = 28)	p
Hypertonie no. (%)	26 (92,9)	22 (78,6)	0,25
Familiäre Disposition no. (%)	11 (39,3)	15 (53,6)	0,42
HLP no. (%)	21 (75)	16 (57,1)	0,26
Raucher no. (%)	10 (35,7)	9 (32,1)	> 0,99
Adipositas no. (%)	5 (17,9)	5 (17,9)	> 0,99
Hyperurikämie no. (%)	5 (17,9)	3 (10,7)	0,71
Stress no. (%)	0	0	-
Serum-LpA no. (%)	0	0	-

Werte in Anzahl (%), no.=Anzahl, HLP=Hyperlipoproteinämie, LpA=Lipoprotein A

3.1.3 Blutzuckerrelevante präoperative Dauermedikation

Im Hinblick auf präoperativ dauerhaft eingenommene und den Blutzuckerstoffwechsel beeinflussende Medikamente unterschieden sich die Vergleichsgruppen nicht signifikant voneinander (Tabelle 3).

Tabelle 3: Blutzucker-relevante Dauermedikation

	Protokoll 1 (n = 28)	Protokoll 2 (n = 28)	p
β-Blocker no (%)	22 (78,6)	23 (82,1)	> 0,99
Diuretika no. (%)	7 (25)	10 (35,7)	0,56
ACE-Hemmer no. (%)	19 (67,9)	16 (57,1)	0,58
Angiotensin-2-rezeptor-blocker no. (%)	2 (7,1)	4 (14,3)	0,67
Antidiabetika no. (%)	4 (14,3)	3 (10,7)	> 0,99

Werte in Anzahl (%), no.=Anzahl, ACE=Angiotensin converting enzyme

3.1.4 Kardialer Status

Hinsichtlich der kardialen Vorgeschichte und Erkrankungen ergaben sich zwischen den beiden verglichenen Gruppen keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 4).

Tabelle 4: Kardialer Status

	Protokoll 1 (n = 28)	Protokoll 2 (n = 28)	p
pAVK no. (%)	3 (10,7)	4 (14,3)	> 0,99
AP-Beschwerden in Ruhe no. (%)	7 (25)	10 (35,7)	0,56
AP-Beschwerden bei Belastung no. (%)	19 (67,9)	19 (67,9)	> 0,99
Myokardinfarkt no. (%)	9 (32,1)	11 (39,3)	0,78
ASA III / IV no. (%)	27 (96,4) / 1 (3,6)	26 (92,9) / 2 (7,1)	> 0,99
EF %	61 (21 – 80)	60 (15 – 82)	0,44

Werte in Median (Minimum – Maximum), no.=Anzahl, pAVK=periphere arterielle Verschlusskrankheit, AP=Angina pectoris, ASA=American Society of Anesthesiologists, EF=Ejektionsfraktion

3.1.5 Präoperatives Labor

Das routinemäßig präoperativ stationär abgenommene Aufnahmelabor zeigte bezüglich seiner Parameter keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Protokollgruppen (Tabelle 5).

Tabelle 5: Präoperatives Labor

	Protokoll 1 (n = 28)	Protokoll 2 (n = 28)	p
Kreatinin mg/dl	0,96 (0,57 – 1,48)	0,92 (0,57 – 2,43)	0,74
Harnstoff mg/dl	36 (17 – 69)	37 (18 – 103)	0,52
Leukozyten /nl	8,01 (5,48 – 13,58)	7,04 (4,65 – 18,76)	0,08
Erythrozyten /pl	4,51 (3,76 – 5,07)	4,63 (3,95 – 5,38)	0,22
MCH pg	31,1 (21,4 – 33,9)	30,9 (27,2 – 36,1)	0,62
MCHC g/dl	34 (32 – 35)	34 (32 – 35)	0,75
MCV fl	92 (83 – 100)	92 (83 – 104)	0,42
Thrombozyten /nl	233 (169 – 506)	229 (158 – 361)	0,62
TPZ %	96 (80 – 116)	96 (69 – 116)	0,96
TPZ-INR	1,03 (0,94 – 1,11)	1,02 (0,94 – 1,20)	0,68
PTT sec	29,1 (25,2 – 36,9)	28,2 (24,6 – 40,4)	0,34
AT III %	107 (80 – 131)	104 (71 – 139)	0,27
GGT U/l	20 (12 – 163)	29 (17 – 213)	0,19

Werte in Median (Minimum – Maximum)

3.1.6 Intraoperative Daten

Die intraoperativen Daten unterschieden sich nicht signifikant voneinander.

Tabelle 6: Intraoperative Daten

	Protokoll 1	Protokoll 2	p
CABG-OP no. (%)	27 (96,4)	26 (92,9)	> 0,99
Aortenklappenersatz no (%)	1 (3,6)	2 (7,1)	> 0,99
OP-Dauer min.	190 (105 - 265)	185 (155 – 435)	0,57
Erneuter Anschluss an CPB no. (%)	1 (3,6)	2 (7,1)	> 0,99
Maschinelle Perfusionszeit min.	73 (38 – 104)	78 (40 – 294)	0,23
Kardiale Ischämiezeit min.	40 (17 – 78)	48 (22 – 232)	0,22

Werte in Median (Minimum – Maximum) oder Anzahl (%), no.=Anzahl, CABG=Coronary artery bypass graft, OP=Operation, CPB=Cardio-pulmonary bypass

3.1.7 Intensivmedizinische Verlaufsparemeter

In den intensivmedizinischen Verlaufsparemetern ergaben sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Tabelle 7: Intensivmedizinische Verlaufsparemeter

	Protokoll 1	Protokoll 2	p
ITS-Behandlungszeit h	21,8 (2,0 – 115,4)	20,0 (6,3 – 143,2)	0,24
KH-Aufenthaltsdauer d	16 (7 – 187)	16 (7 – 39)	0,99
APACHE II	13 (5 – 23)	15 (6 – 24)	0,56
SOFA	5 (1 – 7)	5 (2 – 7)	0,46
TISS	68 (54 – 82)	64 (37 – 84)	0,19
Bluttransfusionen no. (%)	8 (28,6)	4 (14,3)	0,33
Anzahl der EK	2 (1 – 4)	3 (2 – 4)	0,38
Beatmungsentwöhnung min	90 (10 – 360)	140 (0 – 300)	0,27

Werte in Median (Minimum – Maximum) oder Anzahl (%); no.=Anzahl, ITS=Intensivstation, KH=Krankenhaus, APACHE= Acute Physiology And Chronic Health Evaluation, SOFA= Sepsis-related Organ Failure Assessment, TISS= Therapeutic Intervention Scoring System, EK=Erythrozytenkonzentrate

In Bezug auf die perioperativen Komplikationen waren zwischen beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede zu verzeichnen.

Tabelle 8: Perioperative Komplikationen

	Protokoll 1	Protokoll 2	p
Blutungskomplikation no. (%)	4 (14,3)	3 (10,7)	0,99
Kardiale Arrhythmie no (%)	4 (14,3)	8 (28,6)	0,33
Akute Herzinsuffizienz no. (%)	1 (3,6)	2 (7,1)	0,99
Wundheilungsstörung no. (%)	0	0	0,99
Pneumothorax no. (%)	2 (7,1)	2 (7,1)	0,99

Pleuraerguß no. (%)	2 (7,1)	5 (17,9)	0,42
SIRS no. (%)	23 (82,1)	22 (78,6)	0,99

Werte in Anzahl (%), no.=Anzahl, SIRS=Systemic inflammatory response syndrome

3.2 Blutzuckereinstellung

Alle untersuchten Patienten benötigten zur Einstellung der Blutglukose Insulin. Tabelle 9 bzw. Abbildung 1 und 2 zeigen die kumulative Insulinmenge über die gesamte Studienzeit, die maximale Dosis, die während der Behandlung mit Insulin eingestellt war sowie stattgehabte Hypoglykämien.

Tabelle 9: Blutzucker-Parameter

	Protokoll 1 (n = 28)	Protokoll 2 (n = 28)	p
Morgendlicher BZ mmol/l	5,8 (4,1 – 7,3)	5,7 (4,7 – 9,7)	> 0,99
Insulingabe no. (%)	28 (100)	28 (100)	> 0,99
Intraoperative Insulingabe no. (%)	28 (100)	28 (100)	> 0,99
Maximale Insulindosis IU/h	6,0 (2 – 16)	5,8 (2,5 – 10)	0,95
Hypoglykämien no. (%)	2 (7,1)	0	0,24

Werte in Median (Minimum – Maximum) bzw. Anzahl (%), no.=Anzahl, BZ=Blutzucker, IU=International Units

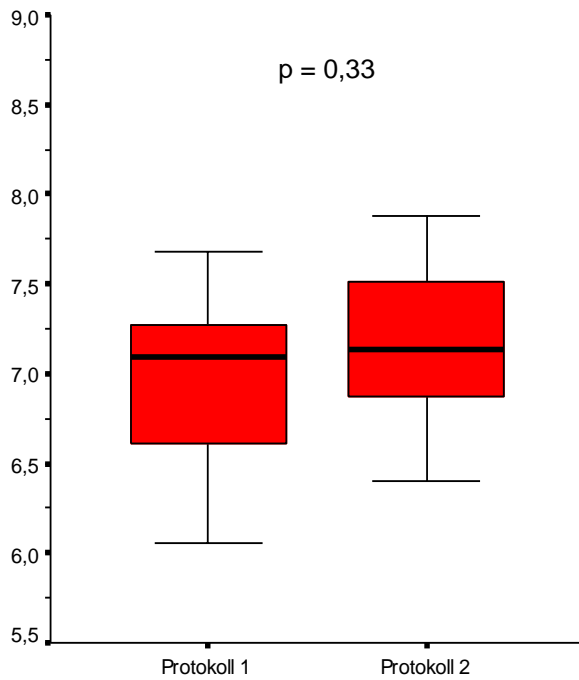


Abbildung 1: BZ-Mittelwerte in mmol/l; Begrenzung der Boxplots durch die 75er bzw. 25er Perzentile, Wiskerplots 90er bzw. 10er Perzentile

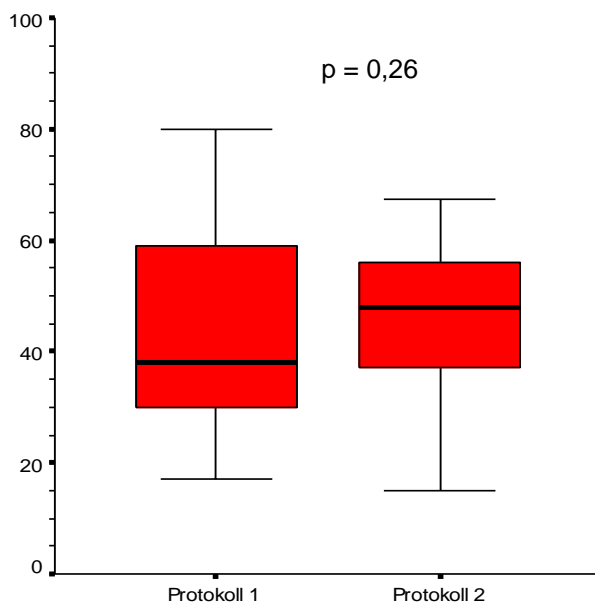


Abbildung 2: Kumulative Insulininfusionsrate im Mittel in IU; Begrenzung der Boxplots durch die 75er bzw. 25er Perzentile, Wiskerplots 90er bzw. 10er Perzentile

3.2.1 Blutzucker-Verlauf

Mit der Insulintherapie wurde laut den Protokollen erst ab einem Blutzucker von $> 8\text{mmol/l}$ begonnen. Wie aus der Abbildung 3 ersichtlich, zeigen beide Protokollgruppen ab Zeitpunkt 12 im

Median einen Abwärtstrend in ihren Blutzuckerwerten, nachdem die Insulintherapie begonnen wurde.

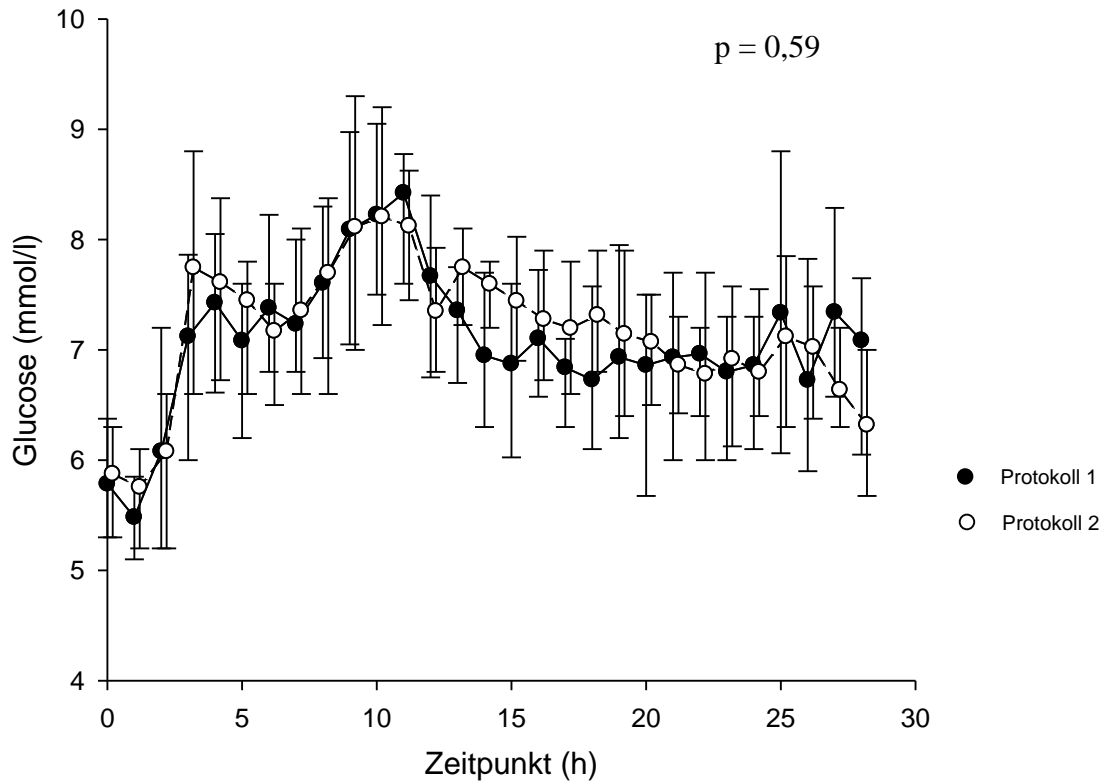


Abbildung 3: Blutzuckerverlauf über den Studienzeitraum

Dies korreliert in beiden Gruppen mit einer Zunahme der Insulininfusionsraten ab Zeitpunkt 4 und einem Abwärtstrend ab Zeitpunkt 14 (Abbildung 4). Weder im Verlauf der Blutzuckerwerte noch der Insulininfusionsraten unterscheiden sich die Gruppen signifikant voneinander (Abbildungen 3 und 4).

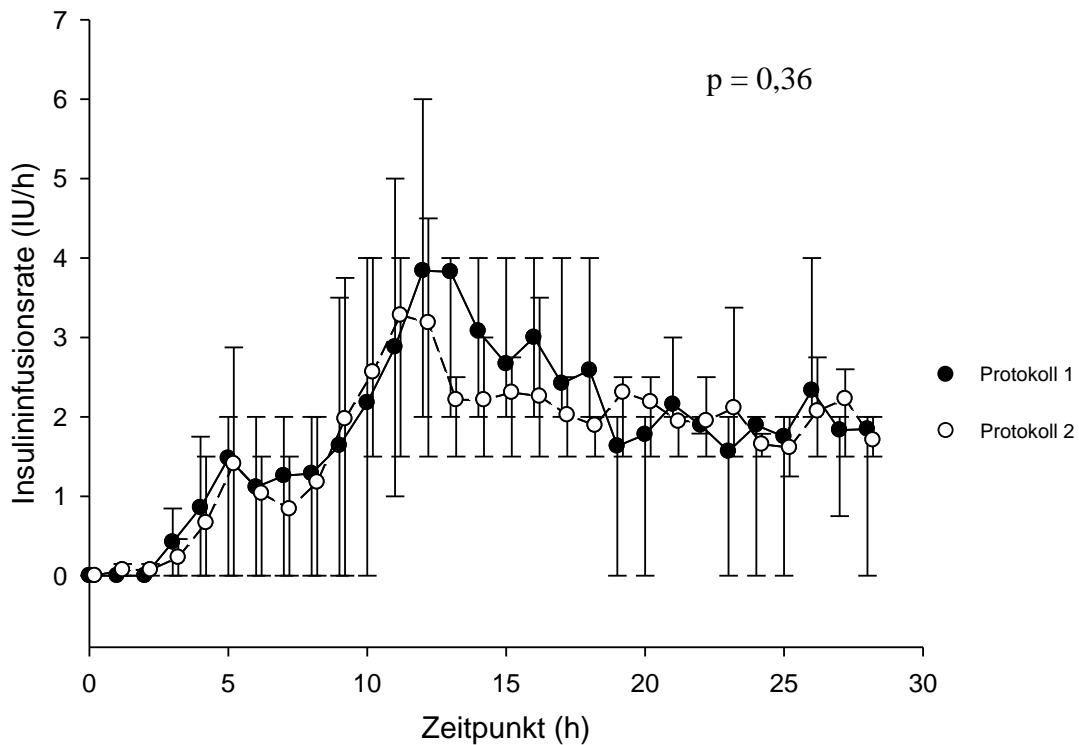


Abbildung 4: Insulininfusionsrate über den gesamten Studienzeitraum

3.2.2 Effektivität

Als Maß der Effektivität beider Protokolle galt ein Blutzuckerzielwert von mindestens 95% der gemessenen Blutzuckerwerte unter 10mmol/l (primärer Endpunkt der Studie).

Abbildung 5 zeigt das Ergebnis der Umsetzung des gesetzten Zieles: 24 (85,7%) Patienten der Protokoll-1-Gruppe lagen mit 95% ihrer gemessenen Werte unter 10mmol/l versus 23 (82,1%; $p > 0,99$) Patienten der Protokoll-2-Gruppe.

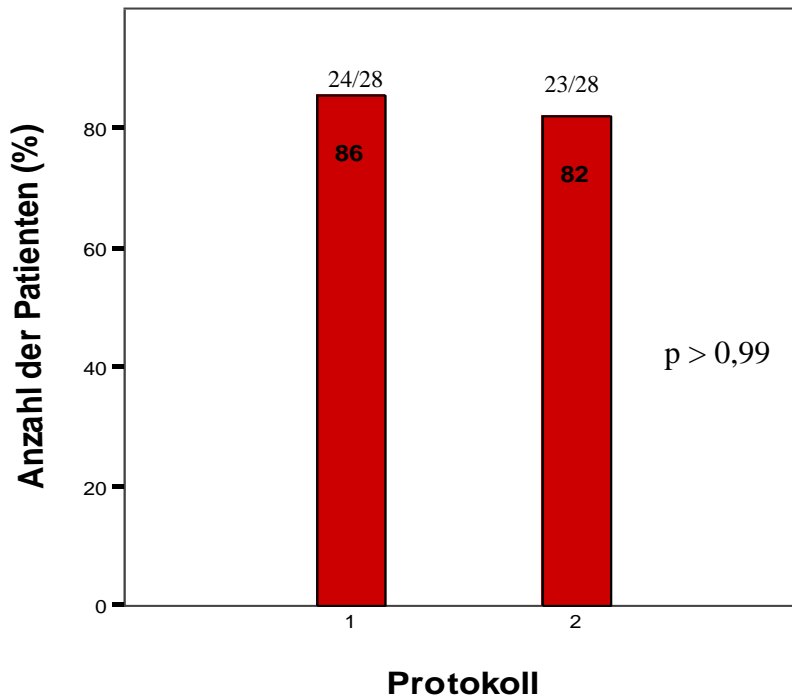


Abbildung 5: Anzahl der Patienten mit $\geq 95\%$ ihrer BZ-Werte unter 10mmol/l während der gesamten Studie

3.3 Praktikabilität

Bei der Fehlerquote, die sich beim Befolgen der beiden Protokolle ergab, zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen der Protokoll-1-Gruppe und der Protokoll-2-Gruppe. Im Durchschnitt wurden mit Protokoll 1 bei jedem Patienten 7,5% (0% - 18,5%) der gemessene Blutzuckerwerte inkorrekt laut Protokoll therapiert versus 4% (0% - 13,5%) mit Protokoll 2 (Abbildung 6).

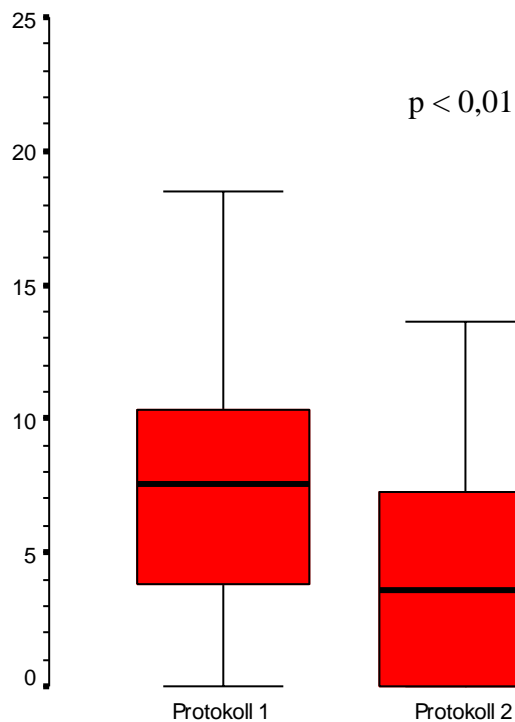


Abbildung 6: Fehlerquote im Mittel pro Patient beim Befolgen des Protokolls (errechnet durch Anzahl der Fehler / Anzahl der durchgeführten BGAs)

3.4 Behandlungszeit

Die postoperativen Behandlungszeiten zeigten zwischen den beiden Gruppen keinerlei signifikanten Unterschiede (Abbildung 7 und 8)

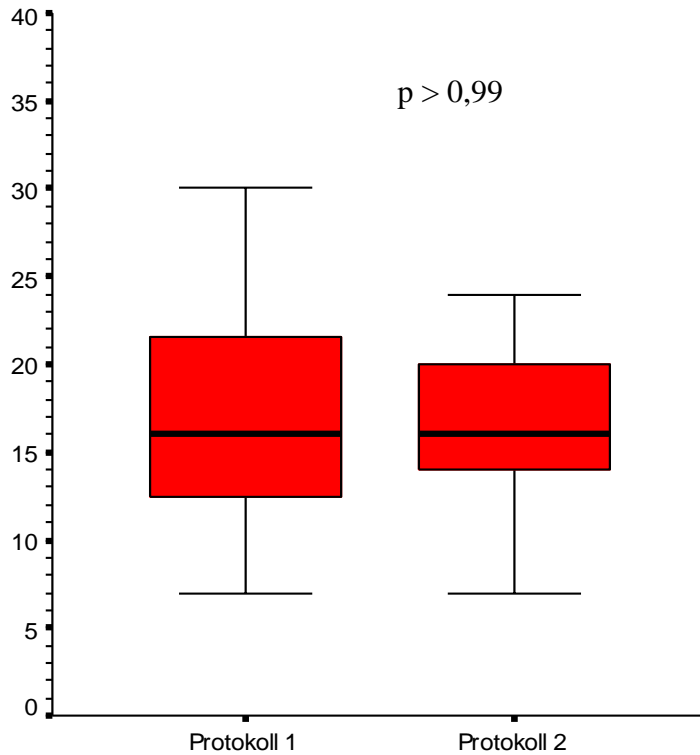


Abbildung 7: KH-Aufenthalt (Mittel) in Tagen, Begrenzung der Boxplots durch die 75er bzw. 25er Perzentile, Wiskerplots 90er bzw. 10er Perzentile

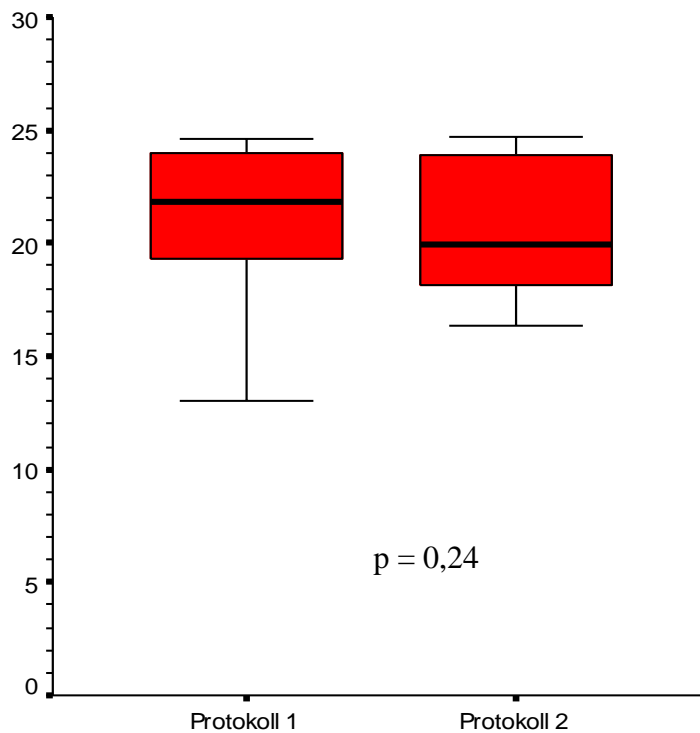


Abbildung 8: ITS-Behandlungsdauer (Mittel) in Stunden, Begrenzung der Boxplots durch die 75er bzw. 25er Perzentile, Wiskerplots 90er bzw. 10er Perzentile

4. Diskussion

Die wesentlichen Ergebnisse dieser Studie waren:

1. Die beiden untersuchten Insulintherapieprotokolle unterschieden sich nicht signifikant voneinander hinsichtlich der Effektivität der BZ-Einstellung.
2. Beide Protokolle erfüllten in über 80% der Fälle das definierte Effektivitätsziel.
3. In der Protokoll-2-Gruppe traten signifikant weniger Fehler auf als in der anderen Gruppe.
4. In der ITS- und Krankenhaus-Behandlungszeit ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

4.1 Effektivität der Blutzuckereinstellung

In der gegenwärtigen Untersuchung, in der mit einer kontinuierlichen Insulininfusionstherapie gearbeitet wurde, unterschieden sich beide Gruppen nicht signifikant voneinander hinsichtlich der BZ-Einstellung. Nach Meinung zahlreicher Autoren hat eine **kontinuierliche Insulininfusion** im Gegensatz zum Bolus-Prinzip Vorteile.^{1;10;15;25;35;36} Carvalho et al.¹⁰ konnte nachweisen, dass eine möglichst frühe und kontinuierliche Insulininfusion bei kardiochirurgischen Patienten den Blutzucker in normoglykämie Bereiche stabilisieren kann. Diese Autoren behandelten 30 kardiochirurgische Patienten während und nach der OP mit einem Insulinprotokoll und 17 Patienten nach konventioneller Insulin-Bolus-Technik. Hier zeigte sich eine deutliche Reduktion der postoperativen Hyperglykämie in der Protokollgruppe gegenüber der Kontrollgruppe ($p < 0,05$). Furnary et al.¹⁵ zeigte bei Diabetikern mit einer Operation am offenen Herzen ebenfalls, dass die kontinuierliche intravenöse Insulininfusion im Vergleich zum subkutanen Bolusprinzip zu einer signifikant besseren Blutzuckereinstellung führte. Die Arbeitsgruppe untersuchte 2467 Patienten, wovon sie 968 Probanden mit intermittierender subkutaner Insulininjektion und 1499 Patienten mit einem kontinuierlichen intravenösen Insulininfusionsschema behandelten. Hierbei konnte die Inzidenz von tiefen Sternalwundinfektionen signifikant reduziert werden [0,8% (12/1499) versus 2,0 % (19/968), $p = 0,01$]. In einer weiteren Studie an Diabetikern mit Bypassoperation zeigte dieselbe Arbeitsgruppe erneut den Vorteil der kontinuierlichen Insulintherapie hinsichtlich der Effektivität der BZ-Einstellung im Vergleich zur subkutanen Bolusgabe (177 +/- 30mg/dL vs 213 +/- 41mg/dL, $P < .0001$)¹⁴. Dies führte weiterhin zu einer signifikanten Reduktion der Mortalität in der Studiengruppe (2.5%, $n = 65/2612$ versus 5.3%, $n = 50/942$; $p < 0001$). Die gegenwärtigen Daten können das Prinzip der kontinuierlichen Insulintherapie nur mittelbar favorisieren, da kein Vergleich mit dem Bolus-Prinzip angestellt wurde. Ein Grund für die Tatsache, dass bei einem Teil der Patienten die gesetzten Vorgaben nicht erreicht wurden (6 Patienten in Gruppe 1 versus 7 bei

Gruppe 2), könnte die gesetzte maximale Insulininfusionsrate von 20U/h gegenüber den 50U/h bei der Arbeitsgruppe von van den Berghe et. al darstellen³⁵ wenngleich in früheren Studien nachgewiesen wurde, dass Infusionsraten von Insulin über 20U/h in glukoseabhängigem Gewebe keine signifikante Steigerung der Glukoseaufnahme erreichen, weder bei Diabetikern^{7;8} noch bei Nichtdiabetikern³³.

Allerdings zeigen die Daten, dass beide untersuchten Protokolle im vergleichbar hohem Maße (> 80% der Fälle) das definierte Effektivitätsziel erreichen konnten. Von den Kurvenverläufen (Abbildungen 3 und 4) lässt sich ebenfalls ablesen, dass offenbar grundsätzlich beide Protokolle adäquat greifen. Entscheidend dafür könnte die protokollgemäße Möglichkeit der **frühen Insulinzufuhr** sein. So wurde bereits **intraoperativ** mit der Insulintherapie begonnen sofern die BZ-Bestimmung Werte von **>8mmol/l** ergab. Carvalho et al.¹⁰ zeigten in ihrer Studie den positiven Effekt einer frühen Insulinzufuhr, möglichst vor Beginn der Herz-Lungen-Maschine (HLM), da die frühe Vermeidung einer Insulinresistenz und einer metabolischen Entgleisung noch vor Initiation der HLM eine grundlegende Bedeutung bei dem Erreichen einer normoglykämien Stoffwechsellage hat¹⁰. Miriam et al.²⁹ gingen sogar noch weiter und begannen ihre Insulintherapie schon präoperativ auf Station. Sie untersuchten 204 Diabetiker, die sich elektiven Eingriffen unterzogen und randomisierten sie in zwei Studienarme: Studiengruppe (n=98) und Kontrollgruppe (n=106). Die Studiengruppe erhielt bereits präoperativ bei einem BZ-Wert von >100mg/dl eine Insulininfusion gemäß eines standardisierten Protokolls. In der Kontrollgruppe wurde die Blutzuckerkontrolle dem zuständigen Anästhesisten überlassen. Es ergaben sich signifikante Unterschiede im durchschnittlichen BZ-Wert von 156 +/- 36mg/dL (Studiengruppe) versus 189 +/- 63mg/dL (Kontrollgruppe), p = 0.003. Die Arbeitsgruppe untersuchte ebenfalls die Anzahl der Patienten, die präoperativ und intraoperativ mit ihrem BZ-Spiegel außerhalb eines Bereiches von 100 bis 200mg/dl lagen. Hierbei fanden sie in der Studiengruppe eine Reduktion von 51% auf 28% [kein Patient unter 60mg/dl = Hypoglykämie] versus einer Steigerung in der Kontrollgruppe von 49% auf 72% [10 Patienten unter 60mg/dL], p = 0.0013²⁹. Dagegen begannen van den Berghe et al. mit der intensivierten Insulintherapie erst postoperativ bei Aufnahme auf die Intensivstation. Allerdings war der Trigger für den Start der Insulininfusion bereits ein BZ-Wert >6,1mmol/l. Vergleichbar mit der gegenwärtigen Studie begannen Carvalho et al.¹⁰ zwar auch erst ab BZ-Werten über 8mmol/l mit ihrem Insulintherapieschema, schalteten aber eine 60minütige Equilibrierungsphase vor, in der sie die Patienten mit intravenösen Insulin-Bolusgaben behandelten. Diese Daten lassen vermuten dass die Effektivität der BZ-Einstellung der gegenwärtigen Protokolle gesteigert werden könnte, 1. durch einen früheren Beginn der Insulinzufuhr innerhalb der operativen Behandlung und 2. durch Beginn der Insulinzufuhr bei niedrigeren hyperglykämien Werten.

Allerdings ist damit die **Gefahr** höherer Inzidenzen an **Hypoglykämien** zu bedenken. Denn obwohl das gegenwärtigen Protokoll-1 deutlich gemäßigter ist als beispielsweise das von van den Berghe et al. ergeben sich vergleichbare Inzidenzen an Hypoglykämien (2/28; 7,1% versus 39/765; 5%). Diese Problematik erlangte kürzlich an Bedeutung als eine Studie des SeptNet-Netzwerkes abgebrochen werden musste, da bei Sepsispatienten, die mit einer intensivierten Insulintherapie behandelt wurden das Risiko für hypoglykämie-assoziierte schwere Nebenwirkungen überdurchschnittlich stieg^{4;5}. Unter Protokoll-2 dagegen trat keine Hypoglykämie auf. Wenngleich sich die beiden Protokolle in dieser Hinsicht nicht signifikant voneinander unterschieden, ließe sich auf Grundlage dieses Ergebnisses für den klinischen Alltag Protokoll-2 möglicherweise eher favorisieren.

Beide Protokolle waren mit einem **Zielbereich** von $<10\text{mmol/l}$ deutlich liberaler konzipiert als in anderen Studien, in denen Grenzen mit $4,4 - 6,1\text{mmol/l}$ ³⁵ bzw. $4,0 - 6,0\text{mmol/l}$ ¹¹ strenger definiert wurden. Die grundsätzliche Diskussion über die Bedeutung eines streng einzustellenden relativ niedrigen Blutzuckerzielbereiches bei kritisch Kranken wurde erstmals von van den Berghe et al. angeregt³⁵. In dieser groß angelegten, prospektiven, randomisierten, kontrollierten Untersuchung an 1548 postoperativen Intensivpatienten führte die Behandlung der Insulinresistenz durch intensivierte Insulintherapie mit dem Ziel eines normalen Blutzuckerzielbereichs von $80-110\text{mg/dl}$ ($4,4-6,1\text{mmol/l}$) zu einer beachtlichen Outcomeverbesserung in der Behandlungsgruppe. Mit diesem strengeren Vorgehen konnte im Vergleich zu den Patienten der Kontrollgruppe, in der erst ab einem Blutzuckerwert von über 215mg/dl ($11,9\text{mmol/l}$) Insulin verabreicht wurde, eine Reduktion der Gesamt-Morbidität von 30 % erreicht werden (Katheterassoziierte Infektionen – 46%, dialysepflichtiges akutes Nierenversagen – 41%, Criticall-illness Polyneuropathie – 44%). Überdies zeigte sich eine Reduktion der Mortalitätsrate auf der Intensivstation von 34%. Allerdings wandten die Autoren ihr Insulinprotokoll bei einem sehr heterogenem Patientenkollektiv an - kardiochirurgisch, neuro-, thorax- und allgemeinchirurgisch sowie neurologisch und internistisch³⁵. Das Patientenkollektiv der gegenwärtigen Studie bestand dagegen ausschließlich aus kardiochirurgischen Patienten mit einer ASA-Klassifikation von III und IV. Kardiochirurgische Patienten haben durch die Verwendung eines kardiopulmonalen Bypasses eine deutlich erhöhte Stressbelastung gegenüber Patienten, die sich anderweitigen Eingriffen unterziehen^{20;21}. Die Arbeitsgruppe um Gandhi et al.¹⁶ hat in einem größerem Setting ebenfalls ausschließlich kardiochirurgische Patienten mit einer intensivierten Insulintherapie behandelt und konnte zeigen, dass ein strenger BZ-Bereich von $4,4-6,1\text{mmol/l}$ mit einer erhöhten Schlaganfall- und Todesrate assoziiert war im Vergleich zur konventionellen Gruppe¹⁶. Auch Arabi et al.¹ verwendeten bei internistischen und chirurgischen Intensivpatienten dieselben BZ-Zielbereiche wie van den Berghe et al.³⁵. Die Autoren fanden keinerlei Unterschiede in Mortalität und Morbidität

zwischen den Vergleichsgruppen. Allerdings wies die Gruppe der intensivierten Insulintherapie (Blutzuckerzielbereich 4,4 bis 6,1mmol/l) eine erhöhte Inzidenz an Hypoglykämien auf, woraus die Autoren schlussfolgerten, von einer grundsätzlichen intensivierten Insulintherapie bei allen Intensivpatienten abzusehen. Eine weitere kürzlich publizierte Studie an kritisch kranken Erwachsenen lässt ebenfalls an der Reproduzierbarkeit der Therapieerfolge von van den Berghe et al. zweifeln. Die Arbeitsgruppe um Finfer et al.¹³ untersuchte ein Patientenkollektiv von 6104 Patienten, wovon 3016 der intensivierten Insulintherapiegruppe (Blutzuckerzielbereich 4,5 bis 6,0mmol/l) und 3014 der konventionellen Blutzuckergruppe (Zielbereich unter 10 mmol/l) zugeordnet wurden. Die Autoren fanden keine signifikanten Unterschiede bezüglich Länge der ITS-Behandlungsdauer bzw. Krankenhausbehandlungszeit, jedoch ebenfalls eine signifikant höhere Inzidenz von Hypoglykämien in der intensivierten Insulintherapiegruppe (6,8% versus 0,5%, $p < 0,001$)¹³. Nichtsdestotrotz konnte die Arbeitsgruppe um van den Berghe kürzlich bei Neugeborenen und Kindern durch strenge BZ-Einstellung erneut eine Outcomeverbesserung belegen³⁷. Von den 700 kritisch kranken Kindern (317 Säuglinge < 1 Jahr und 383 Kleinkinder > 1Jahr alt) wurde 349 in eine Gruppe mit einem Blutzuckerzielbereich von 2,8 – 4,4mmol/l (bei Säuglingen) und 3,9 – 5,6mmol/l (bei Kleinkindern) eingeschlossen (= intensivierte Behandlungsgruppe) sowie 351 in die Gruppe mit einem Zielbereich von < 11,9mmol/l (= konventionelle Behandlungsgruppe). Es ergaben sich signifikante Unterschiede, in der Länge der pädiatrischen ITS-Behandlungszeit [5,51 Tage (95% CI 4,65-6,37) versus 6,15 Tage (95% CI 5,25-7,05), $p = 0,017$] sowie im Auftreten einer Infektion [gemessen anhand der Konzentration des c-reaktiven Proteins: 9,75mg/l (95% CI -19,93 bis 0,43) versus 8,97mg/l (95% CI -0,9 bis 18,84) $p = 0,007$]³⁷. Allerdings zeigt sich auch hier ein beachtlicher Unterschied in der Inzidenz von Hypoglykämien (25% in der intensivierten Behandlungsgruppe versus 1% in der konventionellen Behandlungsgruppe, $p < 0,0001$). Schlussendlich deutet der derzeitige Stand der Forschung darauf hin, dass der optimale Bereich der Blutzuckereinstellung stark von der jeweiligen Patientengruppe abhängt und weitere Arbeiten notwendig sind, um entsprechend Patientenkollektiv-angepasste Insulinprotokolle zu konzipieren.

4.2 Praktikabilität

In der Protokoll-2-Gruppe ergaben sich signifikant weniger Protokollverletzungen im Sinne von Bedienungsfehlern als in der Protokoll-1-Gruppe. Im Durchschnitt wurden mit Protokoll 1 bei jedem Patienten 7,5% (0% - 18,5%) der gemessene Blutzuckerwerte inkorrekt laut Protokoll therapiert versus 4% (0% - 13,5%) mit Protokoll 2 ($p < 0,01$). Diese Ergebnisse lassen vermuten, das Protokoll 2 einfacher zu handhaben ist bzw. praktikabler zu sein scheint. Nach bestem Wissen

existieren bislang nur wenige Studien, die anhand dokumentierter Bedienungsfehler auf die Praktikabilität eines angewandten Insulintherapie-Algorithmus schließen lassen. Oeyen et al.³⁰ untersuchten unter anderem das Einhalten eines definierten Insulintherapieprotokolls an insgesamt 30 behandelten kritisch-kranken Patienten. Dazu analysierten sie anhand der insgesamt 6016 erfolgten Blutzuckermessungen den Anteil der korrekten Anpassung der Insulininfusion bzw. der fälschlich erfolgten Therapieeinstellungen. Ergebnis war, dass auf 4276 (71%) Blutzuckermessungen mit der protokollgemäß korrekten Insulininfusion reagiert worden war. Damit liefern die Autoren jedoch keiner Information über die durchschnittliche Fehlerquote pro Patient. Daher kann nicht ausgeschlossen werden, dass gewisse Extremwerte bei bestimmten Patienten das Gesamtergebnis verzerrt haben. Daher sind diese Ergebnisse nur bedingt mit denen der gegenwärtigen Studie vergleichbar. Andere Autoren untersuchten den zeitlichen Aufwand bis zum Erreichen des gesetzten Blutzuckerziels. Goldberg et al.¹⁷ zeigte mittels eines durch das Personal implementierten Insulinprotokolls an 52 internistischen Intensivpatienten, dass eine sichere und effektive Blutzuckersenkung erreicht werden kann. Hierbei war der Blutzuckerspiegel der primäre Outcome-Messpunkt. Das Personal sollte am Ende seine Erfahrungen mit dem Protokoll reflektieren. Ergebnis dieser Studie war unter anderem, dass zum Erreichen des Zielwertes (100-139mg/dl) im Median 9 Stunden nötig waren, 52% der Werte lagen innerhalb des Zielbereiches und 93% der gemessenen BZ-Werte (Gesamtanzahl 5808 Messungen) lagen in einem klinisch „akzeptablen“ Bereich von 80-199mg/dl¹⁷.

In diesem Zusammenhang zeigen die eigenen Ergebnisse eine Limitierung auf. Die Blutgasanalysen der vorliegenden Studie wurden von einem Team von Doktoranden durchgeführt, die nicht vollständig in den alltäglichen Arbeitsablauf eingebunden waren. Hierdurch lagen die optimalen Ablauf- und Überwachungsbedingungen für die Insulintherapieprotokolle vor, die im klinischen Alltag in dem Umfang vorhanden sind. Weiterhin war bei Protokoll 2 dasselbe Team involviert wie bei Protokoll 1, sodass das Ergebnis zum Teil durch einen Übungseffekt erklärbar ist. Andererseits ist Protokoll 2 wegen seines beschriebenen Mehraufwandes das objektiv Schwierigere, so dass der mutmaßliche Übungseffekt auch im klinischen Alltag zum Beispiel bei der Therapieführung durch das Pflegepersonal zu erwarten sein dürfte.

4.3 ITS- bzw. KH-Behandlungszeit

Die beiden in dieser Pilotstudie verwendeten Protokolle zur intensivierten Insulintherapie unterschieden sich hinsichtlich ihres Einflusses auf die vorher festgelegten Outcome-Daten (ITS- und Krankenhaus-Behandlungszeit) nicht signifikant voneinander. Dies konnte erstmal durch van

den Berge et al³⁵ eindrucksvoll erreicht werden. Hier sank die ITS-Behandlungszeit bei den Patienten, die mehr als 5 Tage auf einer ITS lagen signifikant: Kontrollgruppe 15 Tage (interquartile range 9-27 Tage) versus Studiengruppe 12 Tage (8-20 Tage); $p = 0,003$. Obgleich Folgestudien bis dato diesen Therapieerfolg nicht nachvollziehen konnten. So betrug bei Gandhi et al¹⁶ die durchschnittliche ITS-Behandlungszeit in der Kontrollgruppe 2 Tage versus in der Studiengruppe ebenfalls 2 Tage ($p = 0,37$), die durchschnittliche Krankenhausbehandlungszeit war in der Kontrollgruppe 8 Tage lang versus 8 Tage in der Studiengruppe, $p = 0,66$. Arabi et al¹ fanden ebenfalls keine signifikanten Unterschiede in der ITS- bzw. Krankenhausbehandlungszeit zwischen der Kontroll- und der intensivierten Insulintherapie-Gruppe. Die gegenwärtige Pilotstudie weist sicher eine zu geringe Fallzahl auf für eine fundierten Aussage zum klinischen Outcome der beiden untersuchten Gruppen.

5. Schlussfolgerung

Nach den vorliegenden Ergebnissen konnten beide Therapieprotokolle die SOP-konforme Mindestanforderung (95% der BZ-Werte $<10\text{mmol/l}$) in hohem Maße erreichen.

Hinsichtlich der Implementierung standardisierter Behandlungsabläufe und des objektiv aufwendigeren zweiten Protokolls weisen die Daten darauf hin, dass selbst kompliziertere Algorithmen nach einer Schulungsphase realisierbar sind.

Rein statistisch sind beide Protokolle vergleichbar sicher. Der Umstand, dass es unter Protokoll-2 keine Fälle von Hypoglykämien gab, lässt dieses Protokoll möglicherweise trotzdem für den klinischen Alltag attraktiver erscheinen.

Die Fallzahl dieser durchgeführten Pilotstudie war zu gering, um einen Einfluss eines der beiden Protokoll auf das klinische Outcome zu zeigen.

6. Zusammenfassung

Nach größeren Operationen, wie beispielsweise einem kardiochirurgischen Eingriff entwickeln die Patienten eine postoperative Hyperglykämie, die mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität einhergeht. Eine intensivierete Insulintherapie senkt signifikant die postoperativen Blutzucker und die Inzidenz schwerer Infektionen.

Ziel dieser Studie war es, 2 unterschiedliche Insulintherapieprotokolle hinsichtlich ihrer Effektivität ($> 95\%$ der Blutzuckerwerte jedes Patienten unter 10mmol/l), Praktikabilität sowie ihres Einflusses auf das klinische Outcome zu untersuchen und zu vergleichen.

Innerhalb einer ersten Phase wurden 28 Patienten mit Protokoll 1 behandelt. Nach Auswertung der klinischen Erfahrungen wurde Protokoll 2 entwickelt, womit ebenfalls 28 Patienten behandelt wurden. Es erfolgten während der OP und 24 Stunden postoperativ stündliche Blutzuckerkontrollen und die Erhebung verschiedener Vitalparameter.

24 Patienten der Protokoll-1-Gruppe ($85,7\%$) lagen mit 95% ihrer gemessenen Werte unter 10mmol/l versus 23 Patienten der Protokoll-2-Gruppe ($82,1\%$), $p>0,99$. Im Durchschnitt wurden mit Protokoll 1 bei jedem Patienten $7,5\%$ ($0-18,5$) der gemessene Blutzuckerwerte inkorrekt laut Protokoll therapiert versus 4% ($0-13,5$) mit Protokoll 2, $p<0,01$. Die ITS-Behandlungszeit betrug bei den Patienten aus Gruppe 1 22 Stunden ($2-115$) gegenüber 20 Stunden ($6-143$) in Gruppe 2; $p=0,24$. Die Krankenhausverweildauer betrug durchschnittlich 16d ($7-187$) versus 16d ($7-39$); $p>0,99$.

Beide Therapieprotokolle konnten die SOP-konforme Mindestanforderung (95% der BZ-Werte $<10\text{mmol/l}$) in hohem Maße erreichen. Die Fallzahl dieser durchgeführten Pilotstudie war zu gering, um einen Einfluss eines der beiden Protokolle auf das klinische Outcome zu zeigen. Schlussendlich kann keines der beiden Protokolle klar favorisiert werden. Allerdings scheint Protokoll-2 wegen einer - wenn auch nicht signifikant - geringeren Inzidenz an Hypoglykämien für den klinischen Alltag favorisierbarer zu sein.

7. Literaturverzeichnis

1. Arabi YM, Dabbagh OC, Tamim HM, Al-Shimemeri AA, Memish ZA, Haddad SH, Syed SJ, Giridhar HR, Rishu AH, Al-Daker MO, Kahoul SH, Britts RJ, Sakkijha MH: Intensive versus conventional insulin therapy: a randomized controlled trial in medical and surgical critically ill patients. *Crit Care Med.* 2008; 36: 3190-7
2. Bone RC: Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS. *Crit Care Med.* 1996; 24: 1125-8
3. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, Dellamonica P, Gouin F, Lepoutre A, Mercier JC, Offenstadt G, Regnier B: Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. French ICU Group for Severe Sepsis. *JAMA* 1995; 274: 968-74
4. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, Moerer O, Gruendling M, Opper M, Grond S, Olthoff D, Jaschinski U, John S, Rossaint R, Welte T, Schaefer M, Kern P, Kuhnt E, Kiehntopf M, Hartog C, Natanson C, Loeffler M, Reinhart K: Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N.Engl.J.Med.* 2008; 358: 125-39
5. Brunkhorst FM, Reinhart K: [Sepsis therapy -- how effective are the therapy strategies?]. *Chirurg* 2008; 79: 877-8
6. Brunner E., Domhoff S., Langer F.: *Nonparametric Analysis of Longitudinal Data in Factorial Experiments.* New York, 2002,
7. Campbell PJ, Carlson MG: Impact of obesity on insulin action in NIDDM. *Diabetes* 1993; 42: 405-10
8. Campbell PJ, Mandarino LJ, Gerich JE: Quantification of the relative impairment in actions of insulin on hepatic glucose production and peripheral glucose uptake in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism* 1988; 37: 15-21
9. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC: Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet* 2000; 355: 773-8
10. Carvalho G, Moore A, Qizilbash B, Lachapelle K, Schricker T: Maintenance of normoglycemia during cardiac surgery. *Anesth.Analg.* 2004; 99: 319-24, table
11. Chase JG, Shaw G, Le CA, Lonergan T, Willacy M, Wong XW, Lin J, Lotz T, Lee D, Hann C: Implementation and evaluation of the SPRINT protocol for tight glycaemic control in critically ill patients: a clinical practice change. *Crit Care* 2008; 12: R49
12. De BC, Keenoy B, Rogiers P, Jorens P, Van GL: Glucose control and use of continuous glucose monitoring in the intensive care unit: a critical review. *Curr.Diabetes Rev.* 2008; 4: 234-44
13. Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, Bellomo R, Cook D, Dodek P, Henderson WR, Hebert PC, Heritier S, Heyland DK, McArthur C, McDonald E, Mitchell I, Myburgh JA, Norton R, Potter J, Robinson BG, Ronco JJ: Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N.Engl.J.Med.* 2009; 360: 1283-97

14. Furnary AP, Gao G, Grunkemeier GL, Wu Y, Zerr KJ, Bookin SO, Floten HS, Starr A: Continuous insulin infusion reduces mortality in patients with diabetes undergoing coronary artery bypass grafting. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.* 2003; 125: 1007-21
15. Furnary AP, Zerr KJ, Grunkemeier GL, Starr A: Continuous intravenous insulin infusion reduces the incidence of deep sternal wound infection in diabetic patients after cardiac surgical procedures. *Ann.Thorac.Surg.* 1999; 67: 352-60
16. Gandhi GY, Nuttall GA, Abel MD, Mullany CJ, Schaff HV, O'Brien PC, Johnson MG, Williams AR, Cutshall SM, Mundy LM, Rizza RA, McMahon MM: Intensive intraoperative insulin therapy versus conventional glucose management during cardiac surgery: a randomized trial. *Ann.Intern.Med.* 2007; 146: 233-43
17. Goldberg PA, Siegel MD, Sherwin RS, Halickman JI, Lee M, Bailey VA, Lee SL, Dziura JD, Inzucchi SE: Implementation of a safe and effective insulin infusion protocol in a medical intensive care unit. *Diabetes Care* 2004; 27: 461-7
18. Hartung J.: Statistik - Lehr- und Handbuch der angewandten Statistik. Oldenbourg, München, Wien. 1993,
19. Hovorka R, Kremen J, Blaha J, Matias M, Anderlova K, Bosanska L, Roubicek T, Wilinska ME, Chassin LJ, Svacina S, Haluzik M: Blood glucose control by a model predictive control algorithm with variable sampling rate versus a routine glucose management protocol in cardiac surgery patients: a randomized controlled trial. *J.Clin.Endocrinol.Metab* 2007; 92: 2960-4
20. Jakob SM, Ensinger H, Takala J: Metabolic changes after cardiac surgery. *Curr.Opin.Clin.Nutr.Metab Care* 2001; 4: 149-55
21. Johnson MR: Low systemic vascular resistance after cardiopulmonary bypass: are we any closer to understanding the enigma? *Crit Care Med.* 1999; 27: 1048-50
22. Juneja R, Roudebush C, Kumar N, Macy A, Golas A, Wall D, Wolverton C, Nelson D, Carroll J, Flanders SJ: Utilization of a computerized intravenous insulin infusion program to control blood glucose in the intensive care unit. *Diabetes Technol.Ther.* 2007; 9: 232-40
23. Khaodhiar L, McCowen K, Bistrrian B: Perioperative hyperglycemia, infection or risk? *Curr.Opin.Clin.Nutr.Metab Care* 1999; 2: 79-82
24. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE: APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985; 13: 818-29
25. Krinsley JS: Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients. *Mayo Clin.Proc.* 2004; 79: 992-1000
26. Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Ryden L: Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction: long-term results from the Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) study. *Circulation* 1999; 99: 2626-32
27. Meyers EF, Alberts D, Gordon MO: Perioperative control of blood glucose in diabetic patients: a two-step protocol. *Diabetes Care* 1986; 9: 40-5

28. Miranda DR, de RA, Schaufeli W: Simplified Therapeutic Intervention Scoring System: the TISS-28 items--results from a multicenter study. *Crit Care Med.* 1996; 24: 64-73
29. Miriam A, Korula G: A simple glucose insulin regimen for perioperative blood glucose control: the Vellore regimen. *Anesth.Analg.* 2004; 99: 598-602, table
30. Oeyen SG, Hoste EA, Roosens CD, Decruyenaere JM, Blot SI: Adherence to and efficacy and safety of an insulin protocol in the critically ill: a prospective observational study. *Am.J.Crit Care* 2007; 16: 599-608
31. Plank J, Blaha J, Cordingley J, Wilinska ME, Chassin LJ, Morgan C, Squire S, Haluzik M, Kremen J, Svacina S, Toller W, Plasnik A, Ellmerer M, Hovorka R, Pieber TR: Multicentric, randomized, controlled trial to evaluate blood glucose control by the model predictive control algorithm versus routine glucose management protocols in intensive care unit patients. *Diabetes Care* 2006; 29: 271-6
32. Rassias AJ, Givan AL, Marrin CA, Whalen K, Pahl J, Yeager MP: Insulin increases neutrophil count and phagocytic capacity after cardiac surgery. *Anesth.Analg.* 2002; 94: 1113-9, table
33. Rizza RA, Mandarino LJ, Gerich JE: Dose-response characteristics for effects of insulin on production and utilization of glucose in man. *Am.J.Physiol* 1981; 240: E630-E639
34. Timm N.H.: *Multivariate Analysis of Repeated Measurements.* Amsterdam, North Holland, 2003,
35. Van den BG, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P, Bouillon R: Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N.Engl.J.Med.* 2001; 345: 1359-67
36. Vanhorebeek I, Langouche L, Van den BG: Intensive insulin therapy in the intensive care unit: update on clinical impact and mechanisms of action. *Endocr.Pract.* 2006; 12 Suppl 3: 14-22
37. Vlasselaers D, Milants I, Desmet L, Wouters PJ, Vanhorebeek I, van dH, I, Mesotten D, Casaer MP, Meyfroidt G, Ingels C, Muller J, Van CS, Schetz M, Van den BG: Intensive insulin therapy for patients in paediatric intensive care: a prospective, randomised controlled study. *Lancet* 2009; 373: 547-56
38. Weinstein MP, Mirrett S, Van PL, McKinnon M, Zimmer BL, Kloos W, Reller LB: Clinical importance of identifying coagulase-negative staphylococci isolated from blood cultures: evaluation of MicroScan Rapid and Dried Overnight Gram-Positive panels versus a conventional reference method. *J.Clin.Microbiol.* 1998; 36: 2089-92
39. Weinstein MP, Towns ML, Quartey SM, Mirrett S, Reimer LG, Parmigiani G, Reller LB: The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s: a prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology, and outcome of bacteremia and fungemia in adults. *Clin.Infect.Dis.* 1997; 24: 584-602
40. Wernecke K.D.: *Angewandte Statistik für die Praxis.* Addison-Wesley, 1995,
41. Wintergerst KA, Deiss D, Buckingham B, Cantwell M, Kache S, Agarwal S, Wilson DM, Steil G: Glucose control in pediatric intensive care unit patients using an insulin-glucose algorithm. *Diabetes Technol.Ther.* 2007; 9: 211-22

42. Zimmerman CR, Mlynarek ME, Jordan JA, Rajda CA, Horst HM: An insulin infusion protocol in critically ill cardiothoracic surgery patients. *Ann.Pharmacother.* 2004; 38: 1123-9

8. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

9. Danksagung

Nach dem Abschluss der Untersuchung und der Auswertungen sowie Fertigstellung der Dissertation ist es mir ein besonderes Bedürfnis, mich bei den nachfolgend aufgeführten Personen zu bedanken.

Ein Erster und besonderer Dank geht an dieser Stelle an meine Doktormutter, Frau Universitätsprofessorin Dr. med. Claudia Spies, Klinikdirektorin der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité-Mitte, Campus Virchow-Klinikum. Das gilt sowohl für die Überlassung des Dissertationsthemas, die uneingeschränkt engagierte Betreuung und gute Beratung als auch für die kritische Durchsicht des Manuskripts.

Ferner mein allerherzlichster Dank für die stets motivierende und unermüdliche Betreuung und Beratung bei der Durchführung meiner Arbeit an Herrn Dr. Jan-Philipp Breuer, Wissenschaftlicher Mitarbeiter der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité-Mitte, als auch an alle Doktoranden, die an diesem Projekt mitgewirkt haben.

Ebenfalls zu großem Dank bin ich Herrn Prof. Dr. Christian von Heymann, stellv. Direktor der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum, und Frau Dr. Vera von Dossow, Oberärztin der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum, verpflichtet, die bei der Ausführung der Studie sowie bei der Patientenaufklärung sehr engagiert tätig waren und stets beratend zur Seite standen.

Ich bedanke mich weiter bei dem ärztlich und pflegerisch tätigen Personal der Stationen 101i, 103i, 114i sowie 115 für die Kooperation und Unterstützung bei der Durchführung der Untersuchungen bzw. der Patientenrekrutierung, sowie bei Frau Wolter, MTA der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité-Mitte, für die hervorragende Unterstützung im Umgang mit dem BGA-Gerät.

Desweiteren gilt mein Dank dem ärztlichen, pflegerischen sowie technischen Personal der Klinik für Kardiochirurgie der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité-Mitte, sowie dem pflegerischen und ärztlichen Personal der Klinik für Anästhesiologie und operative

Intensivmedizin der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité-Mitte, für die wertvolle Unterstützung und Hilfestellung bei der Durchführung der Studie im OP.

Herr Dipl.-Math. G. Kalb und Frau Dipl.-Math. G. Siebert, Wissenschaftliche Mitarbeiter des Instituts für Biomedizin (Leiter: Prof. Dr. K.-D. Wernecke) der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum, danke ich für die Beratung der statistischen Analyse der Ergebnisse.

Abschließend bedanke ich mich noch bei allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der aufgeführten Kliniken und Institute, die mir in irgendeiner Art und Weise geholfen haben, ohne dass ich sie persönlich namentlich auführen kann.

Zuallerletzt danke ich meinem Eltern für die verständnisvolle Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit.

Mein ganz besonderer Dank und meine Widmung gehen an meine Freundin und meine Kinder für ihre unermüdliche und liebevolle Hilfe sowie für ihr Verständnis und ihre aufmunternden Worte beim Anfertigen der Dissertation.

10. An Eides Statt

Hiermit erkläre ich eidesstattlich, dass die Dissertation von mir, Markus Griesbach, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst wurde, auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten darstellt und die benutzten Hilfsmittel sowie die Literatur vollständig angegeben sind.

Berlin, den 10. April 2010