

Aus der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Assoziation von Blutzuckerwerten mit der Mortalität intensivpflichtiger Patienten
unter Einhaltung einer adäquaten Antibiotikatherapie**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Jack Poul Luengas Burgos
aus
Bogota – Kolumbien

Datum der Promotion: 12.09.2014

Teilergebnisse dieser Promotion wurden vor Abschluss des Promotionsverfahrens mit Genehmigung des Promotionsausschusses der Charité Universitätsmedizin Berlin in folgender Originalarbeit veröffentlicht

Blood sugar levels of 80 to 150mg/dl reduces mortality on ICU.

Anästh Intensivmed 2012; 53:S533. Sept. 2012 HAI.

Irit Nachtigall, Andreas Rothbart, Sascha Tafelski, Jack Poul Luengas Burgos
Klaus Wernecke, Claudia Spies

Ergebnisse dieser Promotion sollen vor Abschluss des Promotionsverfahrens mit Genehmigung des Promotionsausschusses der Charité Universitätsmedizin Berlin in folgender Originalarbeit publiziert werden:

Effect of blood sugar limitation on Intensive care mortality - rethinking blood sugar control for randomized controlled trials

Irit Nachtigall MD, Sascha Tafelski MD, Andreas Rothbart MD, Martin Lange cand med, Felix Wegener cand med , Stefan Angermair MD, Felix Balzer MD, Jack Poul Luengas Burgos MD, Klaus- Dieter Wernecke MD, Claudia Spies MD
under review im Journal Critical Care and Resuscitation.

Inhaltsverzeichnis

1.	Abstrakt.....	4
1.1	Abkürzungsverzeichnis.....	8
2.	Einleitung.....	9
2.1	Antibiotika Therapie auf der Intensivstation.....	9
2.2	Blutzuckermanagement auf der Intensivstation.....	9
2.3	Aktuelle Empfehlungen der Fachgesellschaften zur Blutzuckerkontrolle..	11
2.4	Ziel- und Fragestellung.....	11
3.	Methoden.....	13
3.1.	Studienbeschreibung und Erhebungszeitraum.....	13
3.2.	Ethik- und Datenschutzvotum.....	13
3.3.	Studienlokalisierung.....	13
3.4.	Ein- und Ausschlusskriterien.....	14
3.4.1	Studienpopulationen.....	15
3.5	Datenerhebungen.....	15
3.6.	Ziele der Untersuchung.....	17
3.7.	Statistik.....	18
4.	Ergebnisse.....	20
4.1	Eingeschlossene Patienten und Basischarakteristika.....	20
4.2	Primärer Endpunkt Intensivstationäre Sterblichkeit.....	22
4.2.1	Vergleich der intensivstationären Sterblichkeit.....	23
4.2.2.	Multivariate Analyse.....	24
4.3.	Sekundäre Endpunkte:.....	27
4.3.1.	Beatmungsdauer.....	27
4.3.2.	Intensivstationäre Verweildauer.....	28
4.3.3.	Infektionen.....	28
4.3.4.	Sicherheitsanalyse - Auftreten von Hypoglykämien.....	29

5.	Diskussion.....	31
5.1.	Hauptergebnis: intensivstationäre Sterblichkeit.....	31
5.2.	Sekundäre Ergebnisse.....	33
5.2.1.	Beatmungsdauer.....	33
5.2.2.	Intensivstationäre Verweildauer.....	34
5.2.3.	Infektionen.....	35
5.2.4.	Sicherheitsanalyse.....	35
5.3.	Methodenkritik und Limitationen.....	36
5.4.	Perspektiven.....	37
6.	Zusammenfassung.....	38
7.	Literaturverzeichnis.....	40
8.	Danksagung.....	47
9.	Erklärung an Eides Statt.....	48
10.	Lebenslauf.....	49

1. Abstrakt

Einleitung

Die zentrale Stellung des Blutzuckermanagements auf der Intensivstation ist heutzutage durch zahlreiche Studien als einer der bedeutsamsten Faktoren in der Therapie von intensivpflichtigen Patienten belegt. Die Einstellung einer Normoglykämie gilt demnach als protektiv. Das Auftreten von Hypoglykämien und Hyperglykämien wird mit einer erhöhten intensivstationären Sterblichkeit in Verbindung gebracht. In dieser Fragestellung gibt es bisher keinen Konsens darüber, wie und welche Zielwerte in der Glukoseführung für Patienten auf einer Intensivstation als erstrebenswert zu definieren sind.

Mit der folgenden Arbeit wird der Einfluss des Glukosespiegels bei intensivpflichtigen Patienten, die mit einer leitliniengerechten Antibiotikatherapie behandelt wurden, untersucht. Dabei wurden als wichtige Indikatoren der Behandlungsergebnisse die intensivstationäre Mortalität, die Beatmungsdauer, die Infektionen auf der Intensivstation und die Dauer der intensivmedizinischen Behandlung gemessen.

Methodik

Die vorliegende Arbeit stellt eine sekundäre Analyse prospektiv erhobener Daten einer infektiologisch orientierten Datenbank zwischen Januar 2006 und März 2010 dar. Studienlokalisierung sind drei postoperative Intensivstationen in der Charité Universitätsmedizin Berlin. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit einer Konformität der Antibiotikabehandlung von mindestens 65% aller Behandlungstage in Bezug auf vordefinierte Therapiestandards und einer intensivstationären Verweildauer von mindestens 36 Stunden.

Ergebnisse

Es konnte gezeigt werden, dass das Erreichen einer euglykämischen Stoffwechsellage signifikant mit einer verminderten intensivstationären Sterblichkeit assoziiert ist. Hypoglykämien und Hyperglykämien sind demnach mit einer erhöhten Mortalität verbunden. Dementsprechend gilt es einen Blutzuckerzielbereich zu finden, der

Hyperglykämien vermeidet ohne wiederum das Hypoglykämierisiko zu steigern. Diese Studie liefert Hinweise darauf, dass 80-150 mg/dl einen solchen Blutzuckerbereich darstellen kann. So weisen Patienten, bei denen dieser Zielbereich ohne Auftreten von relevanten Hyper- oder Hypoglykämien erreicht werden konnte, ein ca. auf ein Drittel reduziertes Mortalitätsrisiko im Vergleich zu den dysglykämischen Patienten auf. Demgegenüber zeigte sich beim Erreichen eines Zielbereiches von 80-180 mg/dl lediglich ein weniger deutlich reduziertes Mortalitätsrisiko im Vergleich zu Patienten mit relevanten Dysglykämien. Gleichzeitig konnte gezeigt werden, dass der etwas enger gefasste Zielwertebereich von 80-150 mg/dl zu keinem signifikant gehäuften Auftreten von Hypoglykämien geführt hat.

Schlussfolgerung

Zusammengefasst scheint ein Blutzuckerintervall von 80 – 150 mg/dl ein für die klinische Arbeit auf Intensivstationen sicherer und für den Patienten günstiger Zielbereich zu sein.

Abstract

Introduction

The central role of blood glucose management in the ICU is nowadays supported by numerous studies as one of the most important factors in the treatment of critically ill patients. The setting of normoglycemia is taken to be protective. The occurrence of hypoglycaemia and hyperglycaemia is associated with increased intensive inpatient mortality. In this issue there has been no consensus on how and what objective values in glucose management for patients in ICU have to be defined as desirable.

With the following work, the influence of the glucose level in critically ill patients who were treated with guideline-based antibiotic therapy was studied. The ICU mortality, the duration of ventilation, the infections in the ICU and the duration of intensive care treatment were measured as important indicators of treatment outcome.

Methodology

This paper presents a secondary analysis of prospectively collected data of an infectiology oriented database between January 2006 and March 2010. Study localization are three postoperative ICU at the Charité Universitätsmedizin Berlin. Adult patients were included with a conformity of antibiotic treatment of at least 65% of all treatment days in relation to predefined standards of therapy and intensive hospital stay of at least 36 hours.

Results

It was shown that the achievement of a euglycemic metabolic status is significantly associated with a decreased intensive patient mortality. Hypoglycemia and hyperglycemia are therefore associated with an increased mortality. Accordingly, it is important to find a target blood glucose range that avoids hyperglycemia without in turn increase the risk of hypoglycemia. This study provides evidence that 80-150 mg / dl may represent such a blood sugar range. Thus, patients in whom this target area could be achieved without the occurrence of relevant hyper- or hypoglycemia, show an approximately one-third reduced mortality risk compared to patients with dysglycemia. In contrast only a less marked reduction in mortality risk compared to patients with relevant dysglycemia was proofed in reaching a target area of 80-180 mg / dl. At the same time it could be demonstrated that the slightly narrower target range of 80-150 mg / dl did not produce a significantly increased incidence of hypoglycemia.

Conclusion

In summary, a blood glucose interval of 80-150 mg / dl seems to be a safer and cheaper target area for clinical work in ICU and more favorable for the patients in these units.

1.1 Abkürzungsverzeichnis

ABx	webbasiertes Programm zur kalkulierten antibiotischen Therapie auf der Intensivstation
SOP	Standard Operating Procedure (standardisierte Verfahrensanweisung)
IIT	intensivierte Insulintherapie
WISEP	Studie zu Volumen- und Insulintherapie bei schwerer Sepsis und septischem Schock
NICE SUGAR	Studie "Normoglycemia in Intensive Care Evaluation Survival using Glucose Algorithm Regulation"
BZ	Blutzucker
STS	Society of Thoracic Surgeons
DDG	Deutsche Diabetesgesellschaft
ADA	American Diabetes Association
SSC	Surviving Sepsis Campaign
IDF	International Diabetes Federation
ITS	Intensivstation
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome (Atemnotsyndrom des Erwachsenen)
COPRA	Computer Organized Patient Report Assistant
OR	Odds - Ratio
SAPS II	Simplified Acute Physiology Score – II
GCS	Glasgow Coma Scale
CGM	Continuous Glucose Monitoring (kontinuierliche Glukosemonitoring)
ACCORD	Studie "Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes"
VADT	Studie "Veterans Affairs Diabetes Trial"
ADVANCE	Studie "Action in Diabetes and Vascular Disease"

2. Einleitung

2.1. Auftreten von Infektionen auf der Intensivstation

Patienten auf Intensivstationen sind einem deutlich höheren Risiko ausgesetzt, eine schwere Infektion oder andere lebensbedrohliche Komplikationen zu erleiden, die mit einer hohen Morbidität und Mortalität sowie einem großen sozioökonomischen Schaden für die Gesellschaft verbunden sind [1-3]. Aus diesem Grund wird ständig versucht, die Therapiekonzepte für diese Patientengruppe weiterzuentwickeln.

2.2. Blutzuckermanagement auf der Intensivstation

Blutzuckermanagement und Insulintherapie auf Intensivstationen sind in den vergangenen Jahren in der Fachliteratur ausführlich thematisiert worden. Ein Konsens konnte jedoch über lange Zeit nicht gefunden werden. Des Weiteren fehlten evidenzbasierte Daten zur Blutzuckereinstellung auf Intensivstationen. Diese Situation änderte sich 2001 mit der Publikation einer umfangreichen prospektiven, randomisierten kontrollierten Studie von van den Berghe et al. im New England Journal of Medicine [4]. Die Arbeitsgruppe aus Leuven wies nach, dass bei der Einhaltung der Normoglykämie im engen Rahmen (80-110 mg/dl) die Letalität um fast ein Drittel gesenkt und die Inzidenz der postoperativen Sepsis und des Multiorganversagens reduziert werden konnte. Bei der konventionell behandelten Vergleichsgruppe wurde erst bei einem Blutzucker von über 215 mg/dl (11,9 mmol/l) eingegriffen. Die Studie wurde auf einer chirurgischen Intensivstation durchgeführt und gilt heute als Meilenstein der intensiven Blutzuckereinstellung. Nachdem andere Analysen [5-8] den günstigen Effekt einer auf eine Normoglykämie zielenden Blutzuckereinstellung bestätigt hatten, fand diese Therapieform Eingang in die Intensivmedizin und wurde weltweit eingesetzt.

Hierzu wurden Algorithmen für die Blutzuckerkontrollen intensivpflichtiger Patienten entwickelt und die Strategie der intensivierten Insulintherapie übernommen. Der Versuch der Arbeitsgruppe aus Leuven, die positiven Ergebnisse 5 Jahre später auch auf internistischen Intensivstationen zu reproduzieren, gelang jedoch nicht. Die breitere Anwendung und Überprüfung verursachte bei fehlendem Nutzen eine gesteigerte Rate an Hypoglykämien, die teilweise mit einer erhöhten Letalität einherging [9-11].

Auch die VISEP-Studie [12] konnte keine günstigen Effekte einer intensivierten Insulintherapie [IIT] auf die Morbidität und Mortalität von Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock nachweisen. Dagegen war die Rate an schweren Hypoglykämien unter intensivierter Insulintherapie sechsfach erhöht [13].

Die bislang größte prospektiv durchgeführte Studie zur Blutzuckerkontrolle auf Intensivstationen [NICE SUGAR: **N**ormoglycemia in **I**ntensive **C**are **E**valuation **S**urvival **U**sing **G**lucose **A**lgorithmus **R**egulation] [14-16] untersuchte an über 6000 Patienten mit einer erwarteten Intensivtherapiedauer von mehr als 2 Tagen die Unterschiede der Mortalität bei einer Blutzuckereinstellung in einem Bereich von 81 bis 108 mg/dl (4,5 - 6 mmol/l) (Gruppe 1) und einem Zielbereich kleiner gleich 180 mg/dl (10 mmol/l) (Gruppe 2). Die Sterblichkeit bei einer strengeren Blutzuckereinstellung (Gruppe 1) war 2,6% höher als bei einer eher liberalen Einstellung des Blutzuckers. Ebenso zeigte sich ein annähernd 14-fach erhöhtes Risiko einer Hypoglykämie bei intensivierter Insulintherapie. Die Hypoglykämie stellt das Kernproblem im Konzept der IIT dar. Die Einstellung der normoglykämien Stoffwechsellage ist offensichtlich mit einer hohen Rate an relevanten, durch Hypoglykämie bedingten, Nebenwirkungen assoziiert. Ein Einfluss auf andere Kenngrößen der Intensivtherapie wie zum Beispiel auf die intensivstationäre Aufenthaltsdauer war in dieser Untersuchung nicht festzustellen. Die Forscher kamen zu dem Fazit, dass intensive Blutzuckereinstellungen die Mortalität bei Erwachsenen auf der Intensivstation erhöhen.

Hyperglykämien sind bei Intensivpatienten sehr häufig zu beobachten [7, 17-20]. Viele Faktoren tragen hierzu bei, z.B. Hormone, die zu einer vermehrten Glukoseausschüttung führen (Katecholamine, Kortisol, Wachstumshormone, Glukagon), oder Zytokine, die die Insulinresistenz des Gewebes erhöhen. Ebenso spielen iatrogene Faktoren wie Medikamente oder zuckerhaltige Lösungen eine Rolle. Bisher war es ein naheliegender Gedanke, die gesteigerte Versorgung der lebenswichtigen Organe und Gewebe mit Glukose als angemessene Stressantwort gewähren zu lassen. Daher wurden Hyperglykämien traditionell nicht behandelt, wenn sie nicht übermäßig schwer waren (in der Regel Werte über 200 mg/dl). Generell jedoch kann die Hyperglykämie während eines stationären Aufenthaltes als Prädiktor für die Mortalität gesehen werden, wie Studien bereits vor Jahrzehnten gezeigt haben [21-25]. Ist der Blutzucker beispielsweise >300 mg/dl, so liegt die Mortalitätsrate bei etwa 40%, verglichen mit unter 10% bei Patienten mit Blutzuckerwerten zwischen 80 und 99 mg/dl[19]. Tritt die Hyperglykämie während des stationären Aufenthaltes erstmalig auf,

ist also kein bestehender Diabetes mellitus bekannt, so ist dies mit einer signifikant höheren Mortalitätsrate verbunden. Dies zeigte eine Arbeit von Umpierrez [21], bei der eine neu aufgetretene Hyperglykämie mit einer Mortalitätsrate von 31% im Gegensatz zu Mortalitätsraten von 10% bei Patienten mit Normoglykämie und von 11% bei Patienten mit bekanntem Diabetes Mellitus vergesellschaftet war.

2.3. Aktuelle Empfehlungen der Fachgesellschaften zur Blutzuckerkontrolle

Die Empfehlungen der Surviving Sepsis Campaign und der deutschen Sepsis-Gesellschaft verlassen die „tight glucose control“ mit Einstellung einer Normoglykämie zugunsten einer moderaten Insulintherapie mit einem Schwellenwert von 150 mg/dl, maximal aber von 180 mg/dl [26].

Die Society of Thoracic Surgeons (STS) empfiehlt, generell für herzchirurgische Operationen den BZ perioperativ für 24 Stunden unter 180 mg/dl zu halten [27].

Die Deutsche Diabetesgesellschaft (DDG) rät für Typ-I-Diabetiker, präoperativ den Nüchternblutzucker <180 mg/dl zu halten [28].

Die American Diabetes Association (ADA) schlägt einen BZ von maximal 126 mg/dl (7 mmol/l) bei nüchternen Patienten vor, intraoperativ und nicht-nüchtern darf er 200 mg/dl nicht überschreiten. Für Intensivpatienten gilt weiterhin nach ADA ein BZ zwischen 140 und 180 mg/dl als empfohlen [29, 30].

Die IDF (International Diabetes Federation) empfiehlt, intraoperativ den BZ zwischen 5,0 und 11,0 mmol/L (also ca. 90 – 200 mg/dl) einzustellen. Bei Intensivpatienten sollte der BZ enger eingestellt werden (4,5 – 6 mmol/L, entsprechend 80 – 110 mg/dl). Ein moderaterer Referenzbereich mit Werten von 6,0 – 10,0 mmol/l (110 – 180 mg/dl) wird momentan als besser und einfacher betrachtet und ist damit sicherer durchzuführen [31-33].

2.4. Ziel- und Fragestellung

Die primäre Zielgröße dieser Arbeit stellt die intensivstationäre Sterblichkeit von Patienten dar, wobei die Blutzuckereinstellung in den Bereichen 80-150mg/dl und 80-180mg/dl verglichen wird. Vor dem Hintergrund, dass in der Literatur unterschiedliche

Empfehlungen für einen optimierten Blutzuckerzielbereich zu finden sind, soll in dieser Studie der Effekt auf die intensivstationäre Sterblichkeit einer Blutzuckereinstellung in den genannten Zielbereichen herausgearbeitet werden. Für diese Analyse wurden weiterhin nur Patienten eingeschlossen, die mit einer leitliniengerechten Antibiotikatherapie nach Standard Operating Procedures (SOP) behandelt wurden. Zu den sekundären Zielen dieser Untersuchung gehören als wichtige Indikatoren der Behandlungsergebnisse die intensivstationäre Beatmungsdauer, das Auftreten von Infektionen auf der Intensivstation und die Dauer der intensivmedizinischen Behandlung. Zusätzlich wird vor dem Hintergrund der Therapiesicherheit untersucht, inwiefern bei Patienten mit erreichter Stoffwechselkontrolle innerhalb des definierten Blutzuckerintervalls Hypoglykämien aufgetreten sind. Als Definition für schwere Hypoglykämien wurde hierfür der Grenzwert von <50 mg/dl festgelegt. Ausgehend von den erhobenen Daten soll dabei eine Schlussfolgerung abgeleitet werden, welcher Blutzuckerzielbereich sich auf Grund einer guten Balance zwischen adäquater Blutzuckereinstellung und dem aus der Insulintherapie entstehenden erhöhten Risiko für Hypoglykämien als für die klinische Versorgung am geeignetsten erweist.

3. Methoden

3.1. Studienbeschreibung und Erhebungszeitraum

Bei der vorliegenden Untersuchung handelt es sich um die sekundäre Auswertung prospektive erhobener Studiendaten, die im Rahmen des ABx-Projektes der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin der Charité Universitätsmedizin Berlin erhoben wurden. Hierbei wurden über eine Gesamtstudiedauer von 250 Tagen in drei zeitlichen Abschnitten von Januar bis März 2006, Februar bis April 2007 und Februar bis März 2010 Patientendaten in eine Datenbank eingepflegt.

3.2 Ethik- und Datenschutzvotum

Der Aufnahme von Patientendaten in die Studiendatenbank wurde durch den behördlichen Datenschutz der Charité zugestimmt. Das Projekt ist der Ethikkommission der Charité vorgelegt worden und wurde genehmigt (EA 1/117/06) sowie im Deutschen Register der klinischen Studien unter der Nummer DRKS00003171 registriert.

3.3. Studienlokalisierung

Die Erhebung fand auf den anästhesiologisch geführten Intensivstationen des Universitätsklinikums Charité Campus Mitte und Campus Virchow-Klinikum statt. Die Stationen 101i und 103i am Campus Charité Mitte mit 22 Intensivbetten versorgen schwerpunktmäßig Patienten nach kardiochirurgischen, allgemeinchirurgischen, urologischen, gynäkologischen, orthopädischen und unfallchirurgischen Eingriffen. Am Campus Virchow-Klinikum werden auf der Station K1 mit 15 Betten Patienten mit neurologischen und neurochirurgischen Schwerpunkt behandelt. Die Stationen 8i und 14i bieten 24 Intensivplätze für Patienten nach operativen Eingriffen aus allen chirurgischen Fachdisziplinen des Klinikums inklusive Polytraumaversorgung und sind zudem ein überregionales Zentrum für Patienten mit ARDS.

3.4. Ein- und Ausschlusskriterien

In die primäre Studiendatenbank wurden Patienten aufgenommen, die mindestens 18 Jahre alt waren und sich über wenigstens 36 Stunden in der intensivmedizinischen Behandlung befanden. Aufgrund von vorherigen Publikationen der Arbeitsgruppen von Nachtigall et al., Ferrer et al. sowie anderer Autoren [34-37] existieren gute Hinweise, dass die Qualität der Antibiotikatherapie einen klaren Einfluss auf die intensivstationäre Sterblichkeit hat. Vor diesem Hintergrund werden, ausgehend von der primären Studiendatenbank, nur solche Patienten in diese Untersuchung zum intensivmedizinischen Blutzuckermanagement aufgenommen, bei denen eine hohe Konformität der Antibiotikabehandlung festgestellt werden konnte. Dies bedeutet, dass alle eingeschlossenen Patienten eine Antibiotikatherapie zu mehr als 65% aller Behandlungstage, entsprechend den standardisierten Verfahrensanweisungen (SOP), erhalten haben. Grundlage für diese Standards war zum einen das Fachbuch *Check-up Anästhesiologie. Standards: Anästhesie, Intensivmedizin, Schmerztherapie, Notfallmedizin*. Berlin: Springer Verlag, 2003 (1. Auflage). ISBN 3-540-43651-0. (2., erw. und aktualisierte Aufl., 2005), welches auf allen Studienstationen stets zur Verfügung stand. Diese papierbasierten standardisierten Verfahrensanweisungen wurden 2007 durch ein auf allen Stationen verfügbares elektronisches System ersetzt (ABx-Programm der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin der Charité Universitätsmedizin Berlin). Das ABx-Programm wurde auf allen Stationen als Wegweiser und zur Wahl der richtigen Antibiotikatherapie für intensivpflichtige Patienten genutzt. Dieses web-basierte Programm wird regelmäßig aktualisiert und steht unter <http://www.dgai-abx.de/> an jedem Arbeitsplatz mit Internetzugang zur Verfügung. Eine detaillierte Beschreibung ist auch in der Publikation von Tafelski et al. zu finden [38].

Zusätzlich waren solche Patienten von der Analyse ausgeschlossen, bei denen Daten zur Blutzuckertherapie fehlten, die weniger als drei Blutzuckermessungen während des Aufenthaltes erhielten oder beim Auftreten von unvollständigen Datensätzen.

3.4.1. Studienpopulationen

Jeder Patient wurde anhand der relativen Häufigkeiten der gemessenen BZ-Werte während des ITS-Aufenthalts in jeweils eine der nachfolgend definierten BZ-Subgruppen eingeordnet. Ziel war es, die betrachtete Population hinsichtlich der möglichen Abweichungen (Hypoglykämie, Hyperglykämie und deren Kombinationen) zu differenzieren und gegenüberzustellen. Eine relevante Hypoglykämie liegt vor, wenn mehr als 5% aller BZ-Messungen während des ITS-Aufenthaltes unter 80mg/dl liegen. Das Auftreten von mehr als 10% aller BZ-Werte über 150 mg/dl bzw. 180 mg/dl wird als relevante Hyperglykämie definiert. Aus dieser Einteilung resultieren folgende Patientengruppen:

1. **„Low sugar“:** Patienten mit einer relevanten Hypoglykämie ohne relevante Hyperglykämie.
2. **„Good sugar“:** Patienten ohne relevante Hypo- oder Hyperglykämie.
3. **„High sugar“:** Patienten mit einer relevanten Hyperglykämie ohne relevante Hypoglykämie
4. **„Both“:** In dieser Gruppe sind Patienten zusammengefasst, bei denen sowohl eine relevante Hypoglykämie als auch eine relevante Hyperglykämie kombiniert vorlagen.

Für die Auswertung wurden abhängig von der Fragestellung Subpopulationen gebildet. Patienten aus den Gruppen „Low sugar“, „High sugar“ bzw. „Both“ wurden für die statistische Auswertung als dysglykämie Population den euglykämien Patienten der Gruppe „Good“ gegenübergestellt und als Subpopulation „Others“ definiert.

3.5. Datenerhebung

Ausgehend von den primär existierenden Datenbanken wurde eine erweiterte Studiendatenbank mit zusätzlichen Variablen als Grundlage für die Auswertung dieser Untersuchung erstellt. Die zusammengestellten Patientendaten wurden der schriftlichen und elektronischen Dokumentation entnommen. Diese umfasste anamnestische

Angaben wie Vorerkrankungen, Medikation, Nikotin-, Alkohol- oder Drogenabusus sowie Operationen.

Abbildung 1: Flussdiagramm zum Studieneinschluss mit Blutzuckergrenzwerten 80 - 150 mg/dl

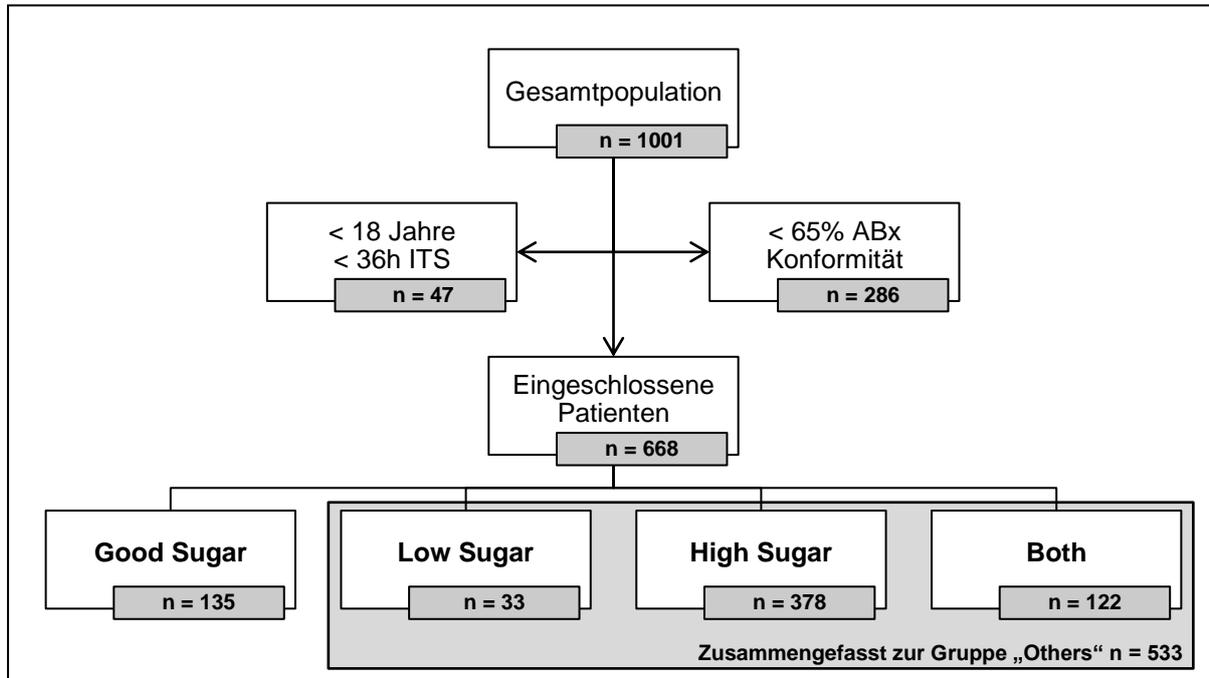
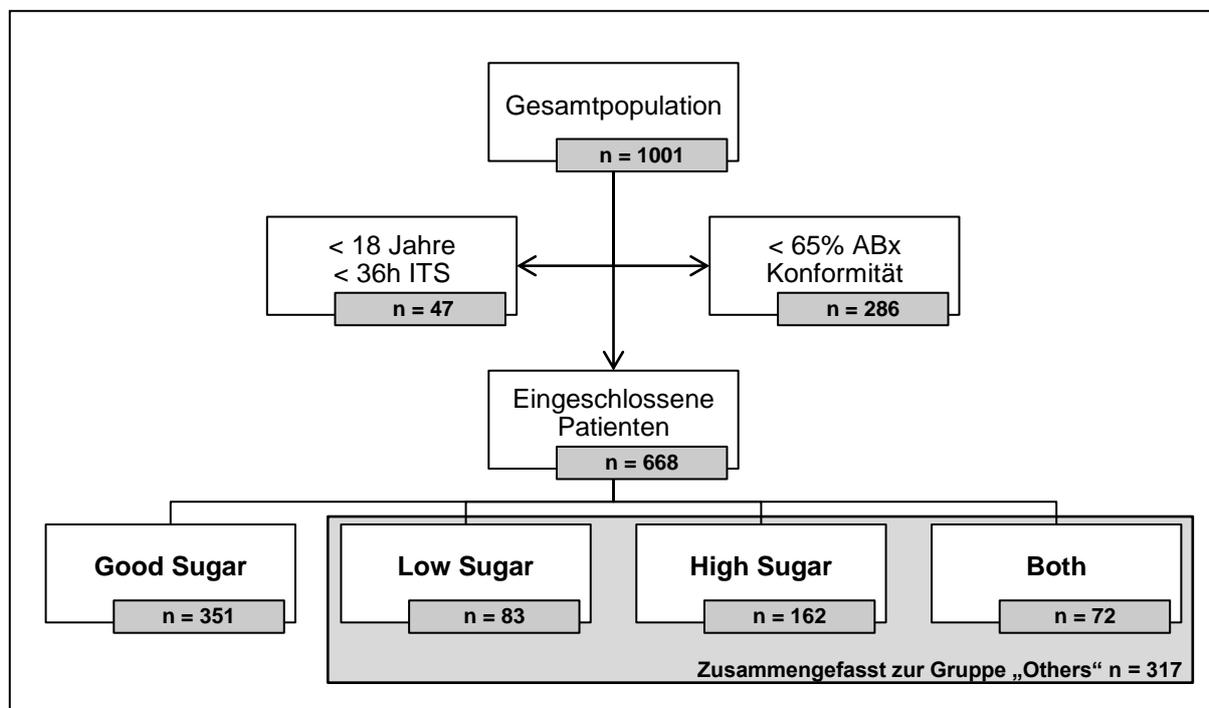


Abbildung 2: Flussdiagramm zum Studieneinschluss mit Blutzuckergrenzwerten 80 - 180 mg/dl



Die elektronische Dokumentation erfolgte mithilfe der Programme COPRA [Computer Organized Patient Report Assistant; COPRA-System GmbH, Sasbachwalden,

Deutschland] und MedVision. Hier wurden Vitalparameter, Medikamentengaben, Laborwerte, radiologische Befunde, mikrobiologische Daten, Blutgasanalysen, Daten zum Volumenmanagement und invasive Maßnahmen erfasst. Die vorliegende Dokumentation berücksichtigt vollständig den gesamten Aufenthalt jedes in der Studie aufgenommenen Patienten. Außerdem waren Parameter wie das Auftreten von Infektionen, die Beatmungs- und Verweildauer auf der Intensivstation und auch die intensivstationäre Mortalität in der Datenbank enthalten.

Als Aufnahmescore für die Auswertung diente der erstgemessene SAPS II (Simplified Acute Physiology Score) ohne GCS (Glasgow Coma Scale) als Surrogatparameter für die Krankheitsschwere (Le Gall et al. 1993).

Die Bewertung der Antibiotikatherapie hinsichtlich der Konformität mit den standardisierten Verfahrensanweisungen (SOP) erfolgte in einem Expertenaudit zu jedem individuellen Patienten und jedem intensivmedizinischen Tag des Aufenthaltes im Anschluss an die genannten Studienperioden. Für jeden Patienten ergab sich so die Anzahl von Tagen, an denen die Therapie entsprechend den standardisierten Verfahrensanweisungen durchgeführt worden war. Dies wurde ins Verhältnis zum intensivstationären Aufenthalt gesetzt. Die sich so ergebende Konformität zu den Standards in Prozent diente, wie bereits beschrieben, als Einschlusskriterium. Eine Darstellung dieses Audits ist bei Nachtigall et al. zu finden [34].

Für die Diagnostik und Therapie des Blutzuckerspiegels auf den Studienstationen galten vordefinierte Empfehlungen. Vorwiegend erfolgten die Blutzuckerbestimmungen bei den Studienpatienten mittels arterieller Blutgasanalyse mit einem point-of-care Blutgasanalysesystem Typ Radiometer ABL800 FLEX. Für das Blutzuckermonitoring ist in den internen SOPs ein zeitlicher Abstand von zwei Stunden für alle intensivstationären Patienten der Abteilung festgelegt. Ist kein arterieller Zugang vorhanden, kann dementsprechend auch kapillares oder venöses Blut verwendet werden.

3.6. Ziele der Untersuchung

Die primäre Zielgröße war die intensivstationäre Mortalität. Als sekundäre Zielgrößen wurden die Beatmungszeit, die Dauer der Therapie auf der Intensivstation und das dortige Auftreten von Infektionen definiert.

Die invasive Beatmungszeit wurde als Zeitraum der maschinellen Beatmung mittels Tubus oder via Tracheostoma auf der Intensivstation festgelegt.

3.7. Statistik

Alle kategorialen Variablen wurden mit absoluter und relativer Häufigkeit angegeben. Zur Darstellung von stetigen Variablen wurden in Abhängigkeit von der Prüfung auf Normalverteilung Mittelwerte mit Standardabweichungen oder Median und Quartile genutzt.

Variablen wie Alter, Geschlecht, initialer SAPS, Vorerkrankungen, stattgehabte Operationen, Infektionen, die intensivstationäre Sterblichkeit, Verweildauer und Beatmungsdauer wurden zunächst mittels deskriptiver Statistiken untersucht und univariate Analysen zur Signifikanzprüfung auf Unterschiede zwischen den unabhängigen Blutzuckergruppen durchgeführt. Ziel der Untersuchung war es zunächst, die definierten Subpopulationen (good, low, high, others) zu charakterisieren. Die statistische Auswertung wurde weiterhin für die gesamte Studienpopulation von 668 Patienten zweifach ausgeführt, wobei zunächst der BZ-Zielbereich 80 – 150 mg/dl und anschließend der BZ-Bereich 80 – 180 mg/dl analysiert wurde.

Die Grundlage für die genannten Referenzwerte von <150 mg/dl bzw. <180 mg/dl sind aus den aktuellen Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft [26, 39, 40] und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin [40-42] abgeleitet.

Bei binären Parametern wurde für die univariate Analyse ein exakter χ^2 -Test durchgeführt. Für stetige Variablen kam bei Normalverteilung ein t-Test oder bei ordinalen beziehungsweise nicht-normalverteilten Größen der Mann-Whitney-Test zur Anwendung. Weiterhin wurden für die primäre Zielgröße dieser Studie univariate logistische Regressionsanalysen zu den Basischarakteristika durchgeführt. Die sich aus dieser Auswertung als signifikante Einflussgrößen auf die Sterblichkeit ergebenden Parameter und die Blutzuckergruppen wurden in einer multivariaten binären Regressionsanalyse weiter untersucht, um einen unabhängigen Effekt der Blutzuckergruppe auf die intensivstationäre Sterblichkeit zu ermitteln. Die Darstellung der Ergebnisse der Regressionsanalysen erfolgte stets mittels Odds Ratio,

zugehörigem 95%-Konfidenzintervall und p-Wert. Die Güte der Modellanpassung wurde jeweils mit dem Hosmer-Lemeshow-Test geprüft.

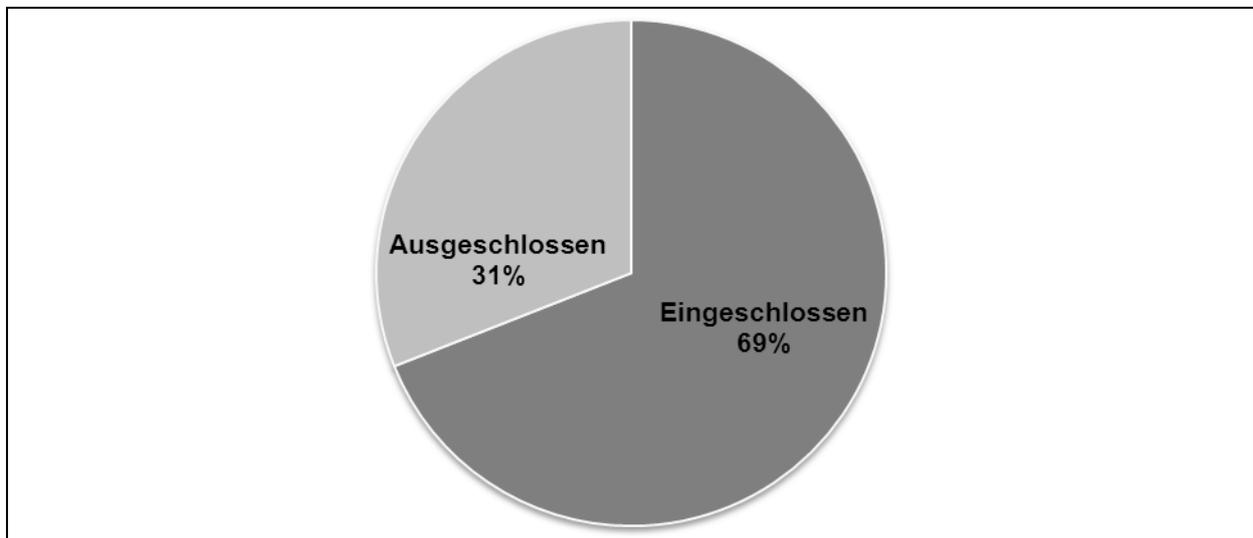
Aufgrund der beiden untersuchten Blutzuckergrenzwerte innerhalb der gleichen Studienpopulation sind die aufgeführten explorativen statistischen Analysen nur innerhalb der Subpopulationen in den jeweiligen Intervallen separat möglich. Für die Sicherheitsanalyse wird das Auftreten von einzelnen Hypoglykämien innerhalb der euglykämien Studienpopulation gegeneinander geprüft. Für den hierfür durchzuführenden exakten χ^2 -Test werden jene Patienten verglichen, deren Stoffwechseleinstellung den Zielbereich 80 – 150 mg/dl erreichte versus jene Patienten, deren Stoffwechseleinstellung den Zielbereich 80 – 180 mg/dl erreichte und die nicht in der Vergleichspopulation enthalten waren. Die Prüfungen auf statistische Signifikanz erfolgten stets zweiseitig mit einem Fehler erster Art von $\alpha = 0,05$. Die Auswertung der gesamten Daten hatte explorativen, hypothesengenerierenden Charakter, so dass eine alpha-Adjustierung nicht vorgenommen wurde. Die numerischen Auswertungen erfolgten mit dem Statistikprogramm SPSS 19.0 für Windows (SPSS Inc. 1998-2010, Chicago, Illinois 60606, USA).

4. Ergebnisse

4.1. Eingeschlossene Patienten und Basischarakteristika

Von insgesamt 1001 intensivpflichtigen Patienten aus der primären Studiendatenbank haben 668 sowohl eine Konformität mit den SOP-Leitlinien von über 65% erreicht als auch die restlichen Einschlusskriterien erfüllt. Insgesamt wurden 333 Patienten ausgeschlossen. Ein Kreisdiagramm zum Patienteneinschluss ist in Abbildung 3 zu finden.

Abbildung 3: Verteilung des Studieneinschlusses ausgehend von der primären Studiendatenbank (N = 1001) mit eingeschlossenen Patienten (N = 668) und ausgeschlossenen Patienten (N = 333).



Die Tabellen 1 und 2 enthalten die Basischarakteristika, aufgeschlüsselt nach den jeweiligen Subpopulationen. Auffällig ist ein signifikant niedrigeres Lebensalter in der euglykämigen Population im Vergleich zu den dysglykämigen Patienten. Dies traf auf beide Blutzuckerzielbereiche zu. Die Patienten mit relevanter Hypoglykämie waren insgesamt am ältesten. Hinsichtlich des Geschlechtes zeigte sich eine relativ ausgeglichene Verteilung. Lediglich im Blutzuckerzielbereich 80 – 180 mg/dl gehörten weniger Frauen der euglykämigen Population an. Für den SAPS bei der Untersuchung des Zielbereiches 80 – 150 mg/dl erreichten alle Signifikanzprüfungen von euglykämigen versus dysglykämigen Subpopulationen das Signifikanzniveau. Interessanterweise war dies beim Zielbereich von 80 – 180 mg/dl nicht der Fall, hier war lediglich der Vergleich euglykämig versus hyperglykämig sowie hyperglykämig versus hypoglykämig Patienten statistisch

signifikant unterschiedlich. Weiterhin zeigt sich, dass Patienten mit vorbestehender Stoffwechselerkrankung im Sinne eines Diabetes Mellitus signifikant häufiger in einer der dysglykämischen Subpopulationen zu finden waren. Dies galt allerdings nur für den Zielbereich 80 – 150 mg/dl, im liberaleren Zielbereich 80 – 180 mg/dl war der Unterschied nicht signifikant. Hinsichtlich der Infektionsverteilung findet sich eine höhere Rate an Patienten mit Infektionen im intensivstationären Verlauf bei Patienten mit Dysglykämie versus Euglykämie, allerdings war dieser Unterschied nur in der engeren Grenze von 80 – 150 mg/dl zu beobachten.

Tabelle 1: Basischarakteristika in den Gruppen mit Blutzuckerzielwert 80 – 150 mg/dl

Variable	Good sugar N = 135	Low sugar N = 33	High sugar N = 378	Others (Low + High + Both) N = 533	P-Werte: P1 = good vs. others P2 = good vs. low P3 = good vs. high P4 = low vs. high
Alter (min-max)	62 (48-71)	69 (51-80)	67 (56-73)	68 (58-75)	P1<0,001 P2=0,052 P3=0,005 P4=0,343
Weibliches Geschlecht	50 (37%)	17 (52%)	171 (45%)	246 (46%)	P1=0,065 P2=0,165 P3=0,106 P4=0,585
SAPS (min-max)	31 (22-43)	38 (28-51)	34 (27-46)	35 (28-47)	P1=0,001 P2=0,042 P3=0,018 P4=0,337
OP	103 (76%)	31 (94%)	291 (77%)	418 (78%)	P1=0,642 P2=0,028 P3=0,906 P4=0,025
Vorerkrankung Stoffwechsel	22 (16%)	12 (36%)	12 (36%)	209 (39%)	P1<0,001 P2=0,015 P3<0,001 P4>0,999
Infektion	50 (37%)	18 (55%)	173 (46%)	253 (48%)	P1=0,033 P2=0,077 P3=0,086 P4=0,366

Tabelle 2: Basischarakteristika in den Gruppen mit Blutzuckerzielwert 80 – 180 mg/dl

Variable	Good sugar N = 351	Low sugar N = 83	High sugar N = 162	Others (Low + High + Both) N = 317	P-Werte: P1 = good vs. others P2 = good vs. low P3 = good vs. high P4 = low vs. high
Alter (min-max)	66 (52-73)	71 (63-80)	66 (58-73)	68 (59-76)	P1 = 0,001 P2 < 0,001 P3 = 0,382 P4 = 0,001
Weibliches Geschlecht	142 (41%)	38 (46%)	79 (49%)	154 (49%)	P1 = 0,036 P2 = 0,388 P3 = 0,085 P4 = 0,687
SAPS (min-max)	34 (25-45)	38 (29-50)	32 (25-45)	36 (27-48)	P1 = 0,085 P2 = 0,023 P3 = 0,518 P4 = 0,011
OP	266 (76%)	74 (89%)	128 (79%)	255 (80%)	P1 = 0,161 P2 = 0,007 P3 = 0,434 P4 = 0,052
Vorerkrankung Stoffwechsel	79 (23%)	30 (36%)	79 (49%)	152 (48%)	P1 > 0,999 P2 = 0,328 P3 = 0,250 P4 = 0,077
Infektion	159 (45%)	43 (52%)	64 (40%)	144 (45%)	P1 > 0,999 P2 = 0,328 P3 = 0,250 P4 = 0,077

4.2. Primärer Endpunkt: intensivstationäre Sterblichkeit

Von insgesamt 668 Patienten verstarben 58 Patienten (8,7%). In der euglykämien BZ-Gruppe 80 – 150 mg/dl starben 4 von 135 (3%) Patienten. Im Vergleich dazu sind in der euglykämien BZ-Gruppe 80 – 180 mg/dl insgesamt 21 von 351 Patienten (6%) verstorben. Die höchste intensivstationäre Sterblichkeit ergab sich bei Patienten mit Hypoglykämien, die niedrigste Rate bei Patienten mit Euglykämie.

Die univariate Analyse zeigt eine 2- bis 3-fach erhöhte intensivstationäre Mortalitätsrate der dysglykämien Gruppe im Vergleich zur euglykämien Population, was in den folgenden Tabellen 3 und 4 gezeigt wird.

Die Signifikanzprüfungen bei der intensivstationären Sterblichkeit für den Blutzuckergrenzwert 80 – 150 mg/dl erreichten für alle Vergleiche der euglykämien Population gegen Patienten mit Dysglykämie, Hypoglykämie und Hyperglykämie das Signifikanzniveau. Die korrespondierenden Odds Ratios sind im folgenden Unterkapitel dargestellt.

Tabelle 3: Intensivstationäre Sterblichkeit in der Blutzuckergrenze 80 – 150 mg/dl

Variable	„Good sugar“ N = 135	„Low sugar“ N = 33	„High sugar“ N = 378	„Others“ (Low + High + Both) N = 533
Sterblichkeit N	4 (3,0%)	9 (27,3%)	30 (7,9%)	54 (10,1%)

Signifikanzprüfungen: good versus others $p = 0,006$; good versus low $p = <0,001$;
good versus high $p = 0,046$; low versus high $p = 0,002$

Tabelle 4: Intensivstationäre Sterblichkeit in der Blutzuckergrenze 80 – 180 mg/dl

Variable	„Good sugar“ N = 351	„Low sugar“ N = 83	„High sugar“ N = 162	„Others“ (Low + High + Both) N = 317
Sterblichkeit N	21 (6%)	13 (15,7%)	13 (8%)	37 (11,7%)

Signifikanzprüfungen: good versus others $p = 0,013$; good versus low $p = 0,006$;
good versus high $p = 0,445$; low versus high $p = 0,080$

4.2.1. Vergleich der intensivstationären Sterblichkeit

Der direkte Vergleich mittels univariater logistischer Regressionsanalyse von euglykämien Patienten zeigt in beiden betrachteten Blutzuckerintervallen 80 – 150 mg/dl und 80 – 180 mg/dl ein höheres Sterblichkeitsrisiko für Patienten, bei denen eine relevante Hypoglykämie, Hyperglykämie oder beide Abweichungen aufgetreten sind. Besonders hoch ist demnach das Risiko in der Population mit Hypoglykämien.

Aus Tabelle 5 wird deutlich, dass das Sterblichkeitsrisiko in der euglykämien Gruppe versus Patienten mit Dysglykämie oder Hypoglykämie signifikant unterschiedlich war. Dagegen erreichte der Vergleich mit hyperglykämien Patienten nicht das Signifikanzniveau.

In Tabelle 6 zeigte sich ein vergleichbares Bild. Patienten mit Hypoglykämie haben das größte Sterblichkeitsrisiko im Vergleich zu euglykämien Patienten.

Tabelle 5: Odds Ratio der intensivstationären Sterblichkeit im Vergleich von euglykämigen Patienten („Good“) gegenüber dysglykämigen Patienten mit relevanter Hypoglykämie, Hyperglykämie oder beiden Abweichungen

BZ-Gruppe 80 – 150 mg/dl	OR (95,0% C.I. for EXP(B))	
Patienten mit Dysglykämie versus Euglykämie	3,692	(1,313 – 10,382)
Patienten mit Hypoglykämie versus Euglykämie	12,281	(3,499 – 43,107)
Patienten mit Hyperglykämie versus Euglykämie	2,823	(0,976 – 8,169)
Patienten mit Hyperglykämie versus Patienten mit Hypoglykämie	0,230	(0,098 – 0,539)

Tabelle 6: Odds Ratio der intensivstationären Sterblichkeit im Vergleich von euglykämigen Patienten („Good“) gegenüber dysglykämigen Patienten mit relevanter Hypoglykämie, Hyperglykämie oder beiden Abweichungen

BZ-Gruppe 80 – 180 mg/dl	OR (95,0% C.I. for EXP(B))	
Patienten mit Dysglykämie versus Euglykämie	2,077	(1,188 – 3,630)
Patienten mit Hypoglykämie versus Euglykämie	2,918	(1,395 – 6,106)
Patienten mit Hyperglykämie versus Euglykämie	1,371	(0,669 – 2,812)
Patienten mit Hyperglykämie versus Patienten mit Hypoglykämie	0,470	(0,207 – 1,066)

4.2.2. Multivariate Analyse

Der Einfluss der BZ-Einstellung auf die Mortalität wurde zudem in einer erweiterten multivariaten logistischen Regression unter Einbeziehung aller relevanten Variablen wie Alter, Geschlecht, SAPS, Stoffwechsel-Vorerkrankung, Infektion und Blutzuckergruppen analysiert und, wie nachfolgend dargestellt, die euglykämigen BZ-Gruppen (80 – 150 mg/dl bzw. 80 – 180 mg/dl) wurden mit den dysglykämigen Patienten verglichen.

In der multivariaten Analyse im Blutzuckerintervall 80 – 150 mg/dl zeigten sich die Variablen SAPS und Infektion als signifikante Einflussgrößen auf die intensivstationäre Sterblichkeit (Tabelle 7). Die Zugehörigkeit zur dysglykämigen Population bei Betrachtung der Blutzuckergrenze 80 – 150 mg/dl war mit einer mehr als 2-fachen Sterblichkeit assoziiert, erreichte das Signifikanzniveau jedoch knapp nicht.

Tabelle 7: Multivariate logistische Regressionsanalyse zum Einfluss der verschiedenen Variablen auf die Mortalität im Blutzuckerintervall 80 – 150 mg/dl bei euglykämien versus dysglykämien Patienten (suffiziente Modellgüte: Hosmer-Lemeshow-Test $\chi^2 = 8,061$, $p = 0,428$)

Variable	p-Wert	OR (95% Konfidenzintervall)
Dysglykämie	0,062	2,847 (0,950 – 8,530)
Alter	0,762	1,004 (0,981 – 1,027)
SAPS	<0,001	1,060 (1,039 – 1,080)
Stoffwechsel-Vorerkrankung	0,694	1,131 (0,614 – 2,083)
Infektion	0,001	2,996 (1,544 – 5,811)
Geschlecht (weiblich)	0,362	1,315 (0,730 – 2,371)

Dem gegenüber wird bei der multivariaten Analyse im Intervall 80 – 180 mg/dl deutlich, dass sowohl die Blutzuckergruppe als auch die Variablen Infektion und SAPS signifikant mit der ITS-Mortalität assoziiert waren (Tabelle 8).

Tabelle 8: Multivariate logistischen Regressionsanalyse zum Einfluss der verschiedenen Variablen auf die Mortalität im Blutzuckerintervall 80 – 180mg/dl bei euglykämien versus dysglykämien Patienten (suffiziente Modellgüte: Hosmer-Lemeshow-Test $\chi^2 = 7,897$, $p = 0,444$)

Variable	p-Wert	OR (CI 95%)
Dysglykämie	0,023	2,073 (1,104 – 3,895)
Alter	0,840	1,002 (0,980 – 1,026)
SAPS	<0,001	1,059 (1,039 – 1,080)
Stoffwechsel-Vorerkrankung	0,982	1,007 (0,535 – 1,896)
Infektion	<0,001	3,264 (1,685 – 6,322)
Geschlecht (weiblich)	0,380	1,303 (0,722 – 2,354)

Diese Ergebnisse wurden zusätzlich in einem weiteren Regressionsmodell mittels Rückwärtselimination geprüft, um jene Variablen zu identifizieren, die in der Merkmalsreduktion einen signifikanten Einfluss auf die Sterblichkeit haben. Dabei

wurde deutlich, dass die Blutzuckereinstellung eine relevante Größe in diesem Zusammenhang darstellt. Die Ergebnisse dieser Untersuchung sind in Tabelle 9 zusammengefasst.

Tabelle 9: Multivariate logistische Regressionsanalyse zum Einfluss der verschiedenen Variablen auf die Mortalität im Blutzuckerintervall 80 – 150 mg/dl bei euglykämien versus dysglykämien Patienten. Dargestellt sind der erste sowie der letzte Schritt aus der Rückwärtselimination (suffiziente Modellgüte: im letzten Schritt $\chi^2 = 12,336$, $p = 0,137$).

	Variable	p-Wert	OR (CI 95%)
Schritt 1	Dysglykämie	0,062	2,847 (0,950 – 8,530)
	Alter	0,762	1,004 (0,981 – 1,027)
	Geschlecht	0,362	0,760 (0,422 – 1,370)
	SAPS	<0,001	1,060 (1,039 – 1,080)
	Stoffwechsellorerkrankung	0,694	1,131 (0,614 – 2,083)
	Infektion	0,001	2,951 (1,529 – 5,697)
Schritt 4	Dysglykämie	0,047	2,997 (1,013 – 8,869)
	SAPS	<0,001	1,060 (1,040 – 1,080)
	Infektion	0,002	2,859 (1,489 – 5,487)

Tabelle 10: Multivariate logistische Regressionsanalyse zum Einfluss der verschiedenen Variablen auf die Mortalität im Blutzuckerintervall 80 – 180 mg/dl bei euglykämien versus dysglykämien Patienten. Dargestellt sind der erste sowie der letzte Schritt aus der Rückwärtselimination (suffiziente Modellgüte: im letzten Schritt $\chi^2 = 5,958$, $p = 0,652$).

	Variable	p-Wert	OR (CI 95%)
Schritt 1	Dysglykämie	0,023	2,073 (1,104 – 3,895)
	Alter	0,840	1,002 (0,980 – 1,026)
	Geschlecht (weiblich)	0,380	0,767 (0,425 – 1,386)
	SAPS	<0,001	1,059 (1,039 – 1,080)
	Stoffwechsellorerkrankung	0,982	1,007 (0,535 – 1,896)
	Infektion	0,001	3,215 (1,665 – 6,210)
Schritt 4	Dysglykämie	0,014	2,120 (1,162 – 3,867)
	SAPS	<0,001	1,060 (1,040 – 1,080)
	Infektion	<0,001	3,155 (1,639 – 6,073)

Im Regressionsmodell der Rückwärtselimination kann für beide Blutzuckerintervalle eine signifikante Assoziation zur Sterblichkeit für die Variablen Dysglykämie, Infektion und SAPS bestätigt werden (Tabellen 9 und 10).

4.3. Sekundäre Endpunkte

4.3.1. Beatmungsdauer

Die Beatmungsdauer wurde in den Gruppen mit einem Blutzuckerzielwert 80 – 150 mg/dl und 80 – 180 mg/dl für euglykämie versus dysglykämie Patienten mit relevanter Hypoglykämie, Hyperglykämie oder beiden Abweichungen ausgewertet (vergleiche Tabelle 11 und 12).

Die Ventilationsdauer der beiden Blutzucker-Gruppen (BZ 80 – 150 mg/dl und 80 – 180 mg/dl) war ähnlich lang. In der Blutzuckerpopulation 80 – 150 mg/dl erreichten die Signifikanzprüfungen der Variablen Euglykämie gegen Dysglykämie und Hyperglykämie das Signifikanzniveau.

Tabelle 11: Beatmungsdauer in den Gruppen mit Blutzuckerzielwert 80 – 150 mg/dl

Variable	Good sugar N = 135	Low sugar N = 33	High sugar N = 378	Others (Low + High + Both) N = 533
Beatmungsdauer in Stunden	16 (8-34)	20 (7-141)	24 (9-118)	25 (10-110)

Signifikanzprüfungen: good versus others p = 0,006; good versus low p = 0,200;
good versus high p = 0,020; low versus high p = 0,788

Tabelle 12: Beatmungsdauer in den Gruppen mit Blutzuckerzielwert 80 – 180 mg/dl

Variable	„Good sugar“ N = 351	„Low sugar“ N = 83	„High sugar“ N = 162	„Others“ (Low + High + Both) N = 317
Beatmungsdauer in Stunden	21 (9-94)	21 (11-110)	22 (7-97)	25 (11-102)

Signifikanzprüfungen: good versus others p = 0,733; good versus low p = 0,641;
good versus high p = 0,425; low versus high p = 0,399

4.3.2. Intensivstationäre Verweildauer

Die intensivstationäre Verweildauer wurde in den Gruppen BZ 80 – 150 mg/dl und 80 – 180 mg/dl für euglykämie versus dysglykämie Patienten ausgewertet. Die intensivstationäre Verweildauer im Vergleich zwischen den beiden Blutzucker-Gruppen (80 – 150 mg/dl und 80 – 180 mg/dl) zeigt ähnliche Werte für die untersuchten Subgruppen. Für die Blutzuckergrenzwerte 80 – 150 mg/dl erreichten die statistischen Testungen der euglykämien Population versus Patienten mit Dysglykämie oder Hyperglykämie das Signifikanzniveau.

Tabelle 13: Gesamtintensivstationäre Verweildauer in den Gruppen mit einem Blutzuckerzielwert 80 – 150 mg/dl

Variable	„Good sugar“ N = 135	„Low sugar“ N = 33	„High sugar“ N = 378	„Others“ (Low + High + Both) N = 533
ITS-Verweildauer – Median (25%-75% Perzentile)	3 (2-6)	5 (2-9)	4 (2-9)	4 (2-9)

Signifikanzprüfungen: good versus others p = 0,002; good versus low p = 0,128; good versus high p = 0,014; low versus high p = 0,721

Tabelle 14: Gesamtintensivstationäre Verweildauer in den Gruppen mit einem Blutzuckerzielwert 80 – 180 mg/dl

Variable	„Good sugar“ N = 351	„Low sugar“ N = 83	„High sugar“ N = 162	„Others“ (Low + High + Both) N = 317
ITS-Verweildauer – Median (25%-75% Perzentile)	3 (2-9)	5 (2-9)	4 (2-9)	4 (2-9)

Signifikanzprüfungen: good versus others p = 0,234; good versus low p = 0,090; good versus high p = 0,68; low versus high p = 0,073

4.3.3. Infektionen

Das Auftreten von Infektionen im intensivstationären Verlauf wurde in den Gruppen mit einem Blutzuckerzielwert 80 – 150 mg/dl und 80 – 180 mg/dl für euglykämie versus dysglykämie Patienten mit relevanter Hypoglykämie, Hyperglykämie oder beiden Abweichungen ausgewertet.

Infektionen waren am häufigsten in der Subpopulation von Patienten mit Hypoglykämie zu beobachten. Dies war in beiden Blutzuckergruppen 80 – 150 mg/dl (55%) und 80 – 180 mg/dl (52%) gleichermaßen der Fall.

Bei der Blutzuckergrenze 80 – 150 mg/dl war die Infektionshäufigkeit bei Patienten mit Euglykämie gegenüber den Patienten mit Dysglykämie statistisch signifikant niedriger. In der Blutzuckergruppe 80 – 180 mg/dl waren demgegenüber keine Unterschiede feststellbar.

Tabelle 15: Auftreten von Infektionen im intensivstationären Verlauf in den Gruppen mit Blutzuckerzielwert 80 – 150 mg/dl

Variable	„Good sugar“ N = 135	„Low sugar“ N = 33	„High sugar“ N = 378	„Others“ (Low + High + Both) N = 533
Infektion	50 (37%)	18 (55%)	173 (46%)	253 (48%)

Signifikanzprüfungen: good versus others $p = 0,033$; good versus low $p = 0,077$;
good versus high $p = 0,086$; low versus high $p = 0,366$

Tabelle 16: Auftreten von Infektionen im intensivstationären Verlauf in den Gruppen mit Blutzuckerzielwert 80 – 180 mg/dl

Variable	„Good sugar“ N = 351	„Low sugar“ N = 83	„High sugar“ N = 162	„Others“ (Low + High + Both) N = 317
Infektion	159 (45%)	43 (52%)	64 (40%)	144 (45%)

Signifikanzprüfungen: good versus others $p < 0,999$; good versus low $p = 0,328$;
good versus high $p = 0,250$; low versus high $p = 0,077$

4.3.4. Sicherheitsanalyse – Auftreten von Hypoglykämien

Die Patienten mit euglykämischer Stoffwechseleinstellung wurden dahingehend untersucht, wie häufig Hypoglykämien <50 mg/dl aufgetreten sind. Aus Tabelle 17 ist zu entnehmen, dass in beiden verglichenen Populationen Patienten einzelne oder mehrere Hypoglykämien aufwiesen, es jedoch keinen statistisch signifikanten Unterschied gab.

Tabelle 17: Auftreten von Hypoglykämien <50 mg/dl im intensivstationären Verlauf bei Patienten mit erreichter Blutzuckereinstellung

Variable	„Good sugar“ 80 – 150 mg/dl N = 135	„Good sugar“ 80 – 180 mg/dl N = 216*	P-Wert
Hypoglykämien <50 mg/dl [Anzahl Patienten, (%)]	5 (3,7%)	15 (6,9%)	0,243

* Hier betrachtet werden Patienten, bei denen der Therapierahmen von 80 – 180 mg/dl erreicht wurde, die jedoch nicht in der gemeinsamen Schnittmenge 80 – 150 mg/dl enthalten sind.

5. Diskussion

5.1. Hauptergebnis: intensivstationäre Sterblichkeit

In der hier vorliegenden Studie zeigte sich eine signifikante Assoziation der intensivstationären Mortalität mit dem Bereich der Blutzuckereinstellung in einer überwiegend postoperativen Population, die eine Antibiotikatherapie konform den SOPs erhielt.

Der Vergleich zwischen den untersuchten Blutzuckerzielbereichen ergab eine unterschiedliche Mortalität je nach Blutzuckergrenzbereich. Während Patienten, deren Blutzucker überwiegend im Bereich von 80 – 180 mg/dl lag, eine Sterblichkeit von 6,0% (21 von 351 Patienten) aufwiesen, wurde bei Patienten mit Blutzuckerwerten von größtenteils 80 – 150 mg/dl eine Sterblichkeit von 3,0% (4 von 135 Patienten) beobachtet. Für beide Zielbereiche der Blutzuckereinstellung konnte in den Regressionsanalyse gezeigt werden, dass das Auftreten von Dysglykämie mit einer erhöhten intensivstationären Sterblichkeit assoziiert zu sein scheint. Bemerkenswert ist dabei im Besonderen, dass in der multivariaten Regressionsanalyse in beiden Blutzuckerintervallen die Stoffwechseleinstellung einen signifikanten Einflussfaktor darstellte. Für die Dysglykämie außerhalb des engeren Stoffwechselbereich von 80 – 150 mg/dl erreichte die Steigerung der Sterblichkeit ein Odds Ratio von nahezu 3, während für den Bereich von 80-180mg/dl eine Risikoerhöhung um den Faktor 2 demonstriert werden konnte. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass intensivpflichtige Patienten von einer niedrigeren Obergrenze bei der Blutzuckereinstellung (150 mg/dl) während des Aufenthalts auf einer Intensivstation profitieren, wenn es gleichzeitig gelingt, relevante Hypoglykämien zu vermeiden. Dieser Befund stimmt mit vorangehenden Studien überein, die eine engere Blutzuckerführung auf Intensivstationen befürworten [43-46]. In der Arbeit von van den Berghe, publiziert in *Endocrinology* 2012, wurde gezeigt, dass die Hyperglykämie für intensivpflichtige Patienten eindeutig mit einem negativen Behandlungsergebnis korreliert [40]. In einer Studie von Krinsley aus dem Jahre 2004 [47] wurde die Sterblichkeit bei intensivpflichtigen Patienten mit Diabetes Mellitus um 29% reduziert. Dieses Ergebnis wurde unter der Anwendung einer IIT auf einer interdisziplinären ICU (postoperativ und internistisch) erzielt. Eine Reduktion der Mortalität wurde ebenso unter Einhaltung einer

IIT versus konventioneller Therapie bei kardiochirurgischen Patienten mit Diabetes Mellitus im Rahmen des Portland Diabetic Project erreicht [48]. Brunkhorst et al. [49] wiesen eine erhöhte Gefahr für Hypoglykämien unter 40 mg/dl nach, weshalb die Studie abgebrochen und die IIT als nicht vorteilhaft für die Sepsis-Therapie angesehen wurde. Beachtenswert war, dass nur wenige Patienten, lediglich 8,8%, das Therapieziel eines BZ von 80 – 110 mg/dl dauerhaft erreichten. Der Großteil hatte einen BZ von durchschnittlich 200 mg/dl. Auf Grund der geringen Anzahl an euglykämischen Patienten ist es kaum möglich, eine verlässliche Aussage über die Mortalität unter IIT zu treffen. Scheinbar offenbart sich hier eine bestehende Befürchtung vor schweren Hypoglykämien und dem damit verbundenen schlechteren Behandlungsergebnis. Andererseits war das Ziel der strengen Normoglykämie bei Intensivpatienten nur schwer zu erreichen.

Laut der vorliegenden Resultate wären die aktuellen Leitlinien und Empfehlungen der verschiedenen Fachgesellschaften hinsichtlich der Glukoseführung sehr liberal und könnten bei Patienten mit Hyperglykämie über 150 mg/dl auf der ITS mit einer erhöhten Sterblichkeit verbunden sein. Diese in der vorliegenden Studie genannte Assoziation bedarf zwar einer weiteren Überprüfung in einem prospektiven randomisierten Studienprotokoll, stellt jedoch einen interessanten Ansatz für die Einteilung der Patientenpopulationen dar.

Die Ergebnisse zeigen weiterhin für die intensivstationäre Sterblichkeit in beiden Blutzuckerintervallen im Vergleich der euglykämischen Patienten mit den Patienten mit häufig auftretenden Dysglykämien relevante Unterschiede. Die höchste Mortalität wurde bei den Patienten beobachtet, bei denen der Blutzuckerspiegel häufig in eine Hypoglykämie abgewichen ist. Bei Patienten mit beiden Dysregulationen, bei denen sowohl Hypo- als auch Hyperglykämien auftraten, zeigte sich die zweitschlechteste Mortalität. Die häufigen Blutzuckerschwankungen sind demnach mit einem gesteigerten Mortalitätsrisiko bei kritisch kranken Patienten assoziiert. Diese Ergebnisse finden sich auch bei anderen Untersuchungen [50-53]. So bestätigt eine vor kurzem im Journal of Critical Care publizierte multizentrische prospektive Studie aus den Niederlanden [52], dass die Blutglukosevariabilität mit einer erhöhten Krankenhausmortalität verbunden ist. Auch die Regressionsanalyse, basierend auf einem Vergleich von erreichter Euglykämie mit einer Hypoglykämie hinsichtlich der intensivstationären Sterblichkeit, zeigt signifikante Unterschiede. In beiden betrachteten Blutzuckerintervallen (80 – 150 und 80 – 180 mg/dl) weist die Hypoglykämie ein höheres Mortalitätsrisiko auf (Tabellen

5 und 6). Diese Ergebnisse überschneiden sich mit denen der NICE SUGAR Studie, deren statistische Aussagekraft aufgrund der großen beobachteten Fallzahlen und dem randomisierten Studiendesign außerordentlich hoch ist. Die höhere Zahl an Herz-Kreislaufversagen mit Todesfolge in der intention-to-treat-Gruppe ist möglicherweise auf die niedrigeren Blutzuckerwerte zurückzuführen. Dass eine erhöhte Hypoglykämierate mit einem schlechten Behandlungsergebnis assoziiert ist, konnte auch in anderen Untersuchungen nachgewiesen werden [9, 20, 54-57]. In diesem Kontext ist zudem erwähnenswert, dass drei große Studien des letzten Jahres, die nicht primär mit der Blutzuckereinstellung beschäftigt waren, (ACCORD, VADT und ADVANCE), hinsichtlich der Blutzuckereinstellung keine grundsätzlich neuen Erkenntnisse gewinnen konnten. Allerdings wird jeweils die Problematik Hypoglykämie thematisiert und die damit verbundene Gefahr lebensbedrohlicher Arrhythmien diskutiert.

Ausgehend von multiplen Einflussgrößen, die auf die Mortalität im Vergleich euglykämischer mit dysglykämischen Patienten wirken, lässt sich mittels Regressionsanalyse eine Darstellung der isolierten Effekte vornehmen. Das Auftreten von Infektionen im intensivmedizinischen Verlauf wurde für beide Blutzuckerintervalle in Regressionsmodellen der Rückwärtselimination als signifikanter Einflussfaktor bewertet. Dieser Effekt ist auch für den bei Aufnahme erhobenen SAPS euglykämischer mit dysglykämischen Patienten zu beobachten (Tabellen 9 und 10). Diese beiden Faktoren sind laut aktueller Literatur mit einer hohen Sterblichkeit auf der Intensivstation verbunden [58-62].

5.2. Sekundäre Ergebnisse

5.2.1. Beatmungsdauer

Welcher der beiden untersuchten Blutzuckerzielbereiche für die Glukoseeinstellung auf Intensivstationen den größeren Nutzen für den Patienten hat, lässt sich nicht nur durch die Betrachtung der unterschiedlichen Mortalitätsraten ermitteln. So wurde in dieser Studie auch der Effekt der Blutzuckergruppen auf die Beatmungsdauer evaluiert. Der Vergleich der verschiedenen Subgruppen, die auf Grundlage des Zielbereiches 80-180 mg/dl erstellt wurden, ergab keinerlei signifikant unterschiedliche Ventilationszeiten. Betrachtet man jedoch den Zielbereich 80-150 mg/dl so ist die Beatmungsdauer bei Patienten, bei denen diese Blutzuckerwerte ohne relevante Hyper- oder Hypoglykämien

erreicht werden konnten, im Gegensatz zu Patienten mit Dysglykämien signifikant reduziert (siehe Tabelle 11 und 12). Die randomisierte kontrollierte NICE SUGAR Studie [63] jedoch ergab keine unterschiedlichen Ventilationszeiten im Vergleich zwischen den dort betrachteten Blutzuckerintervallen. Beachtet man, dass diese Studie die intensivierete Insulintherapie mit einem angestrebten Zielbereich von 81 – 108 mg/dl mit konventioneller Therapie vergleicht, bei der man erst ab einer Obergrenze von 180 mg/dl den Blutzucker senkt, so kann man mutmaßen, dass der positive Effekt auf die Beatmungsdauer bei einer sehr niedrigen Obergrenze wieder verloren geht. Unklar bleibt, ob die erhöhte Rate an schweren Hypoglykämien in der intensivierten Insulintherapie-Gruppe dafür mitverantwortlich sein könnte.

Insgesamt könnte auch die Betrachtung des Effektes der unterschiedlichen Blutzuckereinstellungen auf die Beatmungszeiten als Hinweis gedeutet werden, dass eine Obergrenze von 150 mg/dl des Blutzuckerzielbereiches günstiger sein könnte.

5.2.2. Intensivstationäre Verweildauer

Die Untersuchung des Einflusses der Blutzuckereinstellung auf die intensivstationäre Verweildauer ergab für die Subgruppe von Patienten mit Euglykämie für beide Blutzuckerintervalle einen Median von drei Tagen. Alle anderen Subpopulationen verzeichnen einen längeren intensivstationären Aufenthalt (Tabellen 13 und 14). Euglykämie Patienten bei Betrachtung eines Zielbereiches von 80 – 150 mg/dl zeigen eine statistisch signifikant kürzere ITS-Liegedauer. Allerdings macht die Spannweite zwischen den Medianen 3 (euglykäm) und 4 (dysglykäm) Tagen ITS-Verweildauer deutlich, dass aus klinischer Sicht die beobachteten Unterschiede in den Hintergrund treten dürften.

Der Einfluss unterschiedlicher Blutzuckerspiegel von Patienten wurde größtenteils in Abhängigkeit von Blutzuckerentgleisungen untersucht. Die Studien [64-66] zeigen, dass das Auftreten von Hypoglykämien und vor allem schweren Hypoglykämien (< 50 mg/dl) den gesamten Krankenhausaufenthalt verlängert. Doch auch die intensivstationäre Verweildauer wird, wie durch die Untersuchung von Badawi et al. [67] gezeigt, durch das Auftreten von hypoglykämischen Episoden relevant verlängert. Die gleiche Studie macht ebenso deutlich, dass auch Hyperglykämien die intensivstationäre Verweildauer erhöhen.

Es ist auch in Hinblick auf die Länge des ITS-Aufenthaltes mit der daraus resultierenden erhöhten Sterblichkeit [68-73], von großer Bedeutung, einen Zielbereich zu formulieren, der es in der klinischen Versorgung ermöglicht, sowohl Hyper- als auch Hypoglykämien zu vermeiden.

5.2.3. Infektionen

Die Auswertung der Infektionsrate zeigte deutliche Unterschiede in den verschiedenen Blutzuckergruppen und Subpopulationen. Wie in den Tabellen 15 und 16 zu beachten, weisen die Subpopulationen mit Hypoglykämien eine höhere Anzahl an Infektionen als die anderen Subpopulationen auf.

Der Zusammenhang zwischen Hypoglykämien und der dadurch erhöhten Anzahl an Infektionen wurde auch in anderen Studien [9, 74] nachgewiesen. Diese Arbeiten zeigten des Weiteren ein vermehrtes Auftreten von infektionsbedingten Todesfällen bei hypoglykämischen Patienten. Zwar wies die hypoglykämische Gruppe in der hier vorliegenden Arbeit eine erhöhte Mortalität und Infektionsrate auf. Es ist aber mit den erhobenen Daten nicht möglich darzustellen, ob eine direkte Assoziation besteht oder nicht.

Für Patienten mit relevanten Hyperglykämien ließ sich in der Gruppe mit den Blutzuckerzielwerten von 80 – 150 mg/dl eine Tendenz in Richtung erhöhte Infektionsrate erkennen, eine statistische Signifikanz wurde jedoch nicht erreicht. Dieses Ergebnis spiegelt keine so deutliche Assoziation zwischen Hyperglykämien und Infektionen wider, wie in der Literatur angegeben [75-80]. Da in der hier vorliegenden Studie aber die Einhaltung von SOPs bezüglich der Antibiotikatherapie ein Einschlusskriterium darstellt, ist es denkbar, dass die adäquate Antibiotikatherapie als Schutzfaktor vor Infektionen eine Rolle spielt. Dieser Frage nachzugehen, wäre ein interessantes Thema für eine weitere Untersuchung.

5.2.4. Sicherheitsanalyse

Mehrere Metaanalysen aus den Jahren zwischen 2008 und 2011 zeigten, dass eine IIT mit einem Zielbereich von 80 -110 mg/dl zu einer vermehrten Anzahl an Hypoglykämien führte [16, 81-84].

Beim Vergleich von Patienten mit mindestens einmalig aufgetretenen Hypoglykämien im Verlauf ihres intensivstationären Aufenthaltes zeigt sich, dass in der vorliegenden

Population die striktere metabolische Kontrolle zu keiner erhöhten Rate an Patienten mit Hypoglykämien führte. Eine mögliche Erklärung dafür ist die Tatsache, dass der in dieser Studie gewählte striktere Zielbereich (80 – 150 mg/dl) höher angesetzt war als die der verglichenen Arbeiten in den Metaanalysen. Ein Blutzucker-Zielwert von 80 – 150 mg/dl stellt vor diesem Hintergrund eine günstige Möglichkeit dar, den Blutzucker einzustellen, ohne dabei zu einer höheren Hypoglykämie-Rate zu führen. Zur weiteren Verbesserung des Schutzes vor Hypoglykämien empfehlen mehrere Studien den Einsatz von Kontrollalgorithmen und Leitlinien zur Insulintherapie [47, 85]. Da diese Verfahren in dieser Studie nicht zur Anwendung kamen und sich die Hypoglykämierate auch bei einer Obergrenze von 150 mg/dl nicht erhöht hat, könnte von einem guten Sicherheitsprofil dieses Zielbereiches ausgegangen werden.

5.3. Methodenkritik und Limitationen

Alle Ergebnisse dieser Studie sind auf Grund des nicht randomisierten Studienprotokolls zunächst als assoziativ und hypothesengenerierend zu betrachten. Die sorgfältig und umfangreich durchgeführten Regressionsanalysen zur Reduktion von möglichen Störgrößen bleiben auf eine definierte Anzahl von Variablen begrenzt, sodass verbliebene Confounder nicht auszuschließen sind. Als Limitation ist zudem die geringe Anzahl an Patienten, die während des intensivstationären Aufenthaltes verstorben sind, zu nennen, sodass für die Betrachtung des primären Endpunktes nur eine begrenzte Fallzahl zur Verfügung stand. Auch ist die Ursache des Todes nicht mituntersucht worden.

Die gesammelten Daten für die vorliegende Studie beziehen sich auf drei verschiedene Zeiträume, sodass jahreszeitliche und therapeutenabhängige Einflüsse nicht auszuschließen sind. Zusätzlich wurden Patienten von 3 verschiedenen operativen Intensivstationen mit unterschiedlichen Schwerpunkten eingeschlossen, sodass eine große Heterogenität der Krankheitsbilder der Patienten besteht.

Die in dieser Studie verwendeten Glukosekonzentrationen stammen aus intermittierenden Blutanalysen während des intensivstationären Verlaufes. Aussagen über die Blutzuckerspiegel mit evtl. aufgetretenen Hyper- und Hypoglykämien in der Zeit zwischen den Messungen lassen sich somit nicht treffen. Ein kontinuierliches Glukosemonitoring (CGM) ist laut kürzlich publizierter Studien ein zuverlässiges

Werkzeug, das es ermöglicht diese Lücken zu schließen [86-89]. Weitgasser et al. [90] wiesen auf die Wichtigkeit verlässlicher Systeme hin, da je nach Gerät substantielle Abweichungen auftreten können. Mit kontinuierlichem Glukosemonitoring werden ungefähr doppelt so viele Hypoglykämien entdeckt wie mit Punktmessungen. Ein solches intensives Monitoring stand für diese Auswertung nicht zur Verfügung.

Die Blutglukosemessungen erfolgten in dieser Studie mit Hilfe eines Blutgasanalysesystems. Als Goldstandard gilt jedoch die Plasmaglukosebestimmung. Arias-Rivera et al. [91] beschreiben keine signifikant unterschiedlichen Messergebnisse im Vergleich zwischen Plasmaglukose und der in der vorliegenden Studie vorrangig benutzten arteriellen Blutgasanalyse. Stammen die Proben für die BGA jedoch aus kapillärem Blut, so wurde eine signifikante Abweichung zum Goldstandard nachgewiesen. Als Einflussfaktoren für die Reliabilität der Blutzuckerbestimmung mittels BGA wurden vasoaktive Medikamente, Anämie und Hypoxie genannt.

5.4. Perspektiven

Die Perspektive des Blutzuckermanagements in der Intensivmedizin wird sicher das Erreichen von physiologischen Blutglukosekonzentrationen und –schwankungen sein. Nach dem derzeitigen Stand lässt sich eine Blutzuckereinstellung im Rahmen der Routineversorgung auf der Intensivstation nicht ohne ein prinzipielles Hypoglykämierisiko mit all seinen assoziierten negativen Auswirkungen erreichen [92]. Ziel dieser Studie ist es deshalb einen Blutzuckerbereich zu ermitteln, der einen guten Kompromiss zwischen theoretischem Idealwertebereich und praktischer Umsetzung ermöglicht. Die vorliegende Studie liefert Hinweise, dass ein Zielbereich von 80-150 mg/dl einen solchen darstellt und die Zeit bis zur Etablierung sicherer und überall durchführbarer kontinuierlicher Blutglukosemessverfahren überbrücken und dabei einen hohen Qualitätsstandard aufrecht erhalten kann. Eben solche Messverfahren werden nötig sein, um die intensivierete Insulintherapie für den klinischen Alltag praktikabel zu machen und die Möglichkeit zu bieten, frühzeitig auf Hypo- und Hyperglykämien reagieren zu können.

6. Zusammenfassung

Die zentrale Stellung des Blutzuckermanagements auf der Intensivstation ist heutzutage durch zahlreiche Studien als einer der bedeutsamsten Faktoren in der Therapie von intensivpflichtigen Patienten belegt. Die Einstellung einer Normoglykämie gilt demnach als protektiv. Das Auftreten von Hypoglykämien und Hyperglykämien wird mit einer erhöhten intensivstationären Sterblichkeit in Verbindung gebracht. In dieser Fragestellung gibt es bisher keinen Konsens darüber, wie und welche Zielwerte in der Glukoseführung für Patienten auf einer Intensivstation als erstrebenswert zu definieren sind.

Mit der folgenden Arbeit wird der Einfluss des Glukosespiegels bei intensivpflichtigen Patienten, die mit einer leitliniengerechten Antibiotikatherapie behandelt wurden, untersucht. Dabei wurden als wichtige Indikatoren der Behandlungsergebnisse die intensivstationäre Mortalität, die Beatmungsdauer, die Infektionen auf der Intensivstation und die Dauer der intensivmedizinischen Behandlung gemessen.

Die vorliegende Arbeit stellt eine sekundäre Analyse prospektiv erhobener Daten einer infektiologisch orientierten Datenbank zwischen Januar 2006 und März 2010 dar. Studienlokalisierung sind drei postoperative Intensivstationen in der Charité Universitätsmedizin Berlin. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit einer Konformität der Antibiotikabehandlung von mindestens 65% aller Behandlungstage in Bezug auf vordefinierte Therapiestandards und einer intensivstationären Verweildauer von mindestens 36 Stunden. Es konnte gezeigt werden, dass das Erreichen einer euglykämischen Stoffwechsellage signifikant mit einer verminderten intensivstationären Sterblichkeit assoziiert ist. Hypoglykämien und Hyperglykämien sind demnach mit einer erhöhten Mortalität verbunden. Dementsprechend gilt es einen Blutzuckerzielbereich zu finden, der Hyperglykämien vermeidet ohne wiederum das Hypoglykämierisiko zu steigern. Diese Studie liefert Hinweise darauf, dass 80-150 mg/dl einen solchen Blutzuckerbereich darstellen kann. So weisen Patienten, bei denen dieser Zielbereich ohne Auftreten von relevanten Hyper- oder Hypoglykämien erreicht werden konnte, ein ca. auf ein Drittel reduziertes Mortalitätsrisiko im Vergleich zu den dysglykämischen Patienten auf. Demgegenüber zeigte sich beim Erreichen eines Zielbereiches von 80-180 mg/dl lediglich ein weniger deutlich reduziertes Mortalitätsrisiko im Vergleich zu Patienten mit relevanten Dysglykämien. Gleichzeitig konnte gezeigt werden, dass der etwas enger gefasste Zielwertebereich von 80-150 mg/dl zu keinem signifikant

gehäuften Auftreten von Hypoglykämien geführt hat. Zusammengefasst scheint ein Blutzuckerintervall von 80 – 150 mg/dl ein für die klinische Arbeit auf Intensivstationen sicherer und für den Patienten günstiger Zielbereich zu sein.

7. Literaturverzeichnis

1. Zuschneid, I., et al., *Representativeness of the surveillance data in the intensive care unit component of the German nosocomial infections surveillance system.* Infect Control Hosp Epidemiol, 2010. 31(9): p. 934-8.
2. Aranaz-Andres, J.M., et al., *Incidence of adverse events related to health care in Spain: results of the Spanish National Study of Adverse Events.* J Epidemiol Community Health, 2008. 62(12): p. 1022-9.
3. Gastmeier, P., et al., *Early- and late-onset pneumonia: is this still a useful classification?* Antimicrob Agents Chemother, 2009. 53(7): p. 2714-8.
4. van den Berghe, G., et al., *Intensive insulin therapy in critically ill patients.* N Engl J Med, 2001. 345(19): p. 1359-67.
5. Schernthaner, G., *Cardiovascular mortality and morbidity in type-2 diabetes mellitus.* Diabetes Res Clin Pract, 1996. 31 Suppl: p. S3-13.
6. Pham, T.N., et al., *Impact of tight glycemic control in severely burned children.* J Trauma, 2005. 59(5): p. 1148-54.
7. Langouche, L. and G. Van den Berghe, *Glucose metabolism and insulin therapy.* Crit Care Clin, 2006. 22(1): p. 119-29, vii.
8. Ligtenberg, J.J., et al., *Relationship of baseline glucose and mortality during medical critical illness?* Chest, 2005. 127(6): p. 2283.
9. Egi, M., et al., *Hypoglycemia and outcome in critically ill patients.* Mayo Clin Proc, 2010. 85(3): p. 217-24.
10. Zoungas, S., et al., *Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death.* N Engl J Med, 2010. 363(15): p. 1410-8.
11. Krinsley, J.S. and A. Grover, *Severe hypoglycemia in critically ill patients: risk factors and outcomes.* Crit Care Med, 2007. 35(10): p. 2262-7.
12. Mesotten, D. and G. Van den Berghe, *Clinical benefits of tight glycaemic control: focus on the intensive care unit.* Best Pract Res Clin Anaesthesiol, 2009. 23(4): p. 421-9.
13. Brunkhorst, F.M., et al., *Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis.* N Engl J Med, 2008. 358(2): p. 125-39.
14. Bellomo, R. and M. Egi, *What is a NICE-SUGAR for patients in the intensive care unit?* Mayo Clin Proc, 2009. 84(5): p. 400-2.
15. Finfer, S., et al., *The NICE-SUGAR (Normoglycaemia in Intensive Care Evaluation and Survival Using Glucose Algorithm Regulation) Study: statistical analysis plan.* Crit Care Resusc, 2009. 11(1): p. 46-57.

16. Griesdale, D.E., et al., *Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data*. CMAJ, 2009. 180(8): p. 821-7.
17. Finney, S.J., et al., *Glucose control and mortality in critically ill patients*. JAMA, 2003. 290(15): p. 2041-7.
18. Jeandidier, N. and S. Boullu-Sanchis, [*Hyperglycemia and acute illness*]. Ann Endocrinol (Paris), 2006. 67(3): p. 224-32.
19. Taylor, J.H. and G.J. Beilman, *Hyperglycemia in the intensive care unit: no longer just a marker of illness severity*. Surg Infect (Larchmt), 2005. 6(2): p. 233-45.
20. Ellger, B., et al., [*Glycemic control in sepsis and septic shock: friend or foe?*]. Anaesthesist, 2008. 57(1): p. 43-8.
21. Umpierrez, G.E., et al., *Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes*. J Clin Endocrinol Metab, 2002. 87(3): p. 978-82.
22. Van den Berghe, G., *Insulin therapy for the critically ill patient*. Clin Cornerstone, 2003. 5(2): p. 56-63.
23. Tiruvoipati, R., et al., *Stress hyperglycemia may not be harmful in critically ill patients with sepsis*. J Crit Care, 2012. 27(2): p. 153-8.
24. Kirk, J.K. and E.C. Oldham, *Hyperglycemia management using insulin in the acute care setting: therapies and strategies for care in the non-critically ill patient*. Ann Pharmacother, 2010. 44(7-8): p. 1222-30.
25. Mekitarian Filho, E., W.B. Carvalho, and E.J. Troster, [*Hyperglycemia, morbidity and mortality in critically ill children: critical analysis based on a systematic review*]. Rev Assoc Med Bras, 2009. 55(4): p. 475-83.
26. Reinhart, K., et al., *Prevention, diagnosis, therapy and follow-up care of sepsis: 1st revision of S-2k guidelines of the German Sepsis Society (Deutsche Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG)) and the German Interdisciplinary Association of Intensive Care and Emergency Medicine (Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI))*. Ger Med Sci, 2010. 8: p. Doc14.
27. Lazar, H.L., et al., *The Society of Thoracic Surgeons practice guideline series: Blood glucose management during adult cardiac surgery*. Ann Thorac Surg, 2009. 87(2): p. 663-9.
28. Matthaei, S., et al., *Medical antihyperglycaemic treatment of type 2 diabetes mellitus: update of the evidence-based guideline of the German Diabetes Association*. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2009. 117(9): p. 522-57.

29. Moghissi, E.S., et al., *American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control*. *Endocr Pract*, 2009. 15(4): p. 353-69.
30. Clement, S., et al., *Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals*. *Diabetes Care*, 2004. 27(2): p. 553-91.
31. Meltzer, S., et al., *1998 clinical practice guidelines for the management of diabetes in Canada*. *Canadian Diabetes Association*. *CMAJ*, 1998. 159 Suppl 8: p. S1-29.
32. Haupt, A., H.U. Haring, and S. Matthaei, [*National practice guidelines. New aspects in therapy of type 2 diabetes mellitus*]. *MMW Fortschr Med*, 2003. 145(26): p. 41-6.
33. Peters, J., A. McIntosh, and A. Hutchinson, *Managing care in the community for patients with type 2 diabetes*. *Nurs Times*, 2003. 99(15): p. 59.
34. Nachtigall, I., et al., *Adherence to standard operating procedures is crucial for intensive care unit survival of elderly patients*. *J Int Med Res*, 2008. 36(3): p. 438-59.
35. Ferrer, M., et al., *The impact of guidelines on the outcomes of community-acquired and ventilator-associated pneumonia*. *Clin Chest Med*, 2011. 32(3): p. 491-505.
36. Stoneking, L., et al., *Sepsis bundles and compliance with clinical guidelines*. *J Intensive Care Med*, 2011. 26(3): p. 172-82.
37. Wilke, M., R.F. Grube, and K.F. Bodmann, *Guideline-adherent initial intravenous antibiotic therapy for hospital-acquired/ventilator-associated pneumonia is clinically superior, saves lives and is cheaper than non guideline adherent therapy*. *Eur J Med Res*, 2011. 16(7): p. 315-23.
38. Tafelski, S., et al., [*Evidence-based anti-infective program "ABx" - Online-program for anti-infective therapy broadens functions for local adaptations*]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 2009. 44(7-8): p. 500-1.
39. Reinhart, K., et al., [*Prevention, diagnosis, treatment, and follow-up care of sepsis. First revision of the S2k Guidelines of the German Sepsis Society (DSG) and the German Interdisciplinary Association for Intensive and Emergency Care Medicine (DIVI)*]. *Anaesthesist*, 2010. 59(4): p. 347-70.
40. Brunkhorst, F.M. and K. Reinhart, [*Supportive and adjunctive sepsis therapy*]. *Internist (Berl)*, 2009. 50(7): p. 817-24, 826-7.

41. Brunkhorst, F.M., et al., *[Prevention and follow-up care of sepsis. 1st revision of S2k guidelines of the German Sepsis Society (Deutsche Sepsis-Gesellschaft e.V., DSG) and the German Interdisciplinary Association of Intensive Care and Emergency Medicine (Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin, DIVI)]*. Internist (Berl), 2010. 51(7): p. 925-32.
42. Brunkhorst, F.M. and K. Reinhart, *[Sepsis therapy: present guidelines and their application]*. Chirurg, 2008. 79(4): p. 306-14.
43. Van den Berghe, G., *Intensive insulin therapy in the ICU--reconciling the evidence*. Nat Rev Endocrinol, 2012. 8(6): p. 374-8.
44. Bilotta, F. and G. Rosa, *Glycemia management in critical care patients*. World J Diabetes, 2012. 3(7): p. 130-4.
45. Cammu, G., et al., *Perioperative blood glucose management in patients undergoing tumor hepatectomy*. J Clin Anesth, 2009. 21(5): p. 329-35.
46. Hemmila, M.R., et al., *Intensive insulin therapy is associated with reduced infectious complications in burn patients*. Surgery, 2008. 144(4): p. 629-35; discussion 635-7.
47. Krinsley, J.S., *Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients*. Mayo Clin Proc, 2004. 79(8): p. 992-1000.
48. Furnary, A.P., Y. Wu, and S.O. Bookin, *Effect of hyperglycemia and continuous intravenous insulin infusions on outcomes of cardiac surgical procedures: the Portland Diabetic Project*. Endocr Pract, 2004. 10 Suppl 2: p. 21-33.
49. Marx, G., F.M. Brunkhorst, and K. Reinhart, *[Intensive insulin therapy in critically ill patients--contra]*. Dtsch Med Wochenschr, 2006. 131(44): p. 2481.
50. Rake, A.J., et al., *Glucose variability and survival in critically ill children: allostasis or harm?* Pediatr Crit Care Med, 2010. 11(6): p. 707-12.
51. Matsushima, K., et al., *Glucose variability negatively impacts long-term functional outcome in patients with traumatic brain injury*. J Crit Care, 2012. 27(2): p. 125-31.
52. Meynaar, I.A., et al., *Blood glucose amplitude variability as predictor for mortality in surgical and medical intensive care unit patients: a multicenter cohort study*. J Crit Care, 2012. 27(2): p. 119-24.
53. Nayak, P.P., et al., *Early change in blood glucose concentration is an indicator of mortality in critically ill children*. Intensive Care Med, 2012.
54. Faustino, E.V., E.L. Hirshberg, and C.W. Bogue, *Hypoglycemia in critically ill children*. J Diabetes Sci Technol, 2012. 6(1): p. 48-57.

55. Lipska, K.J. and M. Kosiborod, *Hypoglycemia and adverse outcomes: marker or mediator?* Rev Cardiovasc Med, 2011. 12(3): p. 132-5.
56. Krinsley, J.S., et al., *Mild hypoglycemia is independently associated with increased mortality in the critically ill.* Crit Care, 2011. 15(4): p. R173.
57. Chi, A., et al., *Effect of glycemic state on hospital mortality in critically ill surgical patients.* Am Surg, 2011. 77(11): p. 1483-9.
58. Kong, M.Y., J. Alten, and N. Tofil, *Is hyperglycemia really harmful? A critical appraisal of "Persistent hyperglycemia in critically ill children" by Faustino and Apkon (J Pediatr 2005; 146:30-34).* Pediatr Crit Care Med, 2007. 8(5): p. 482-5.
59. Ali, N.A., et al., *Glucose variability and mortality in patients with sepsis.* Crit Care Med, 2008. 36(8): p. 2316-21.
60. Hirshberg, E., G. Larsen, and H. Van Duker, *Alterations in glucose homeostasis in the pediatric intensive care unit: Hyperglycemia and glucose variability are associated with increased mortality and morbidity.* Pediatr Crit Care Med, 2008. 9(4): p. 361-6.
61. Pidcoke, H.F., et al., *Glucose variability is associated with high mortality after severe burn.* J Trauma, 2009. 67(5): p. 990-5.
62. Waeschle, R.M., et al., *The impact of the severity of sepsis on the risk of hypoglycaemia and glycaemic variability.* Crit Care, 2008. 12(5): p. R129.
63. Investigators, N.-S.S., et al., *Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients.* N Engl J Med, 2009. 360(13): p. 1283-97.
64. Brodovicz, K.G., et al., *Association between hypoglycemia and inpatient mortality and length of hospital stay in hospitalized, insulin-treated patients.* Curr Med Res Opin, 2013. 29(2): p. 101-7.
65. Nirantharakumar, K., et al., *Hypoglycaemia is associated with increased length of stay and mortality in people with diabetes who are hospitalized.* Diabet Med, 2012. 29(12): p. e445-8.
66. Krinsley, J., et al., *Mild hypoglycemia is strongly associated with increased intensive care unit length of stay.* Ann Intensive Care, 2011. 1: p. 49.
67. Badawi, O., et al., *Association between intensive care unit-acquired dysglycemia and in-hospital mortality.* Crit Care Med, 2012. 40(12): p. 3180-8.
68. Wesselink, R.M., R.F. van Staden, and J.A. Leusink, *[Results of long-term intensive care in 223 patients].* Ned Tijdschr Geneeskd, 1994. 138(45): p. 2247-51.
69. Isgro, F., et al., *Survival and quality of life after a long-term intensive care stay.* Thorac Cardiovasc Surg, 2002. 50(2): p. 95-9.

70. Ranes, J.L., et al., *Predictors of long-term mortality in patients with ventilator-associated pneumonia*. Am J Med, 2006. 119(10): p. 897 e13-9.
71. Heimrath, O.P., K.J. Buth, and J.F. Legare, *Long-term outcomes in patients requiring stay of more than 48 hours in the intensive care unit following coronary bypass surgery*. J Crit Care, 2007. 22(2): p. 153-8.
72. Schneider, C.P., et al., *Long-term survival after surgical critical illness: the impact of prolonged preceding organ support therapy*. Ann Surg, 2010. 251(6): p. 1145-53.
73. Hall, W.B., et al., *The implications of long-term acute care hospital transfer practices for measures of in-hospital mortality and length of stay*. Am J Respir Crit Care Med, 2012. 185(1): p. 53-7.
74. Shilo, S., et al., *Hypoglycemia in hospitalized nondiabetic older patients*. J Am Geriatr Soc, 1998. 46(8): p. 978-82.
75. Christiansen, C., et al., *Hyperglycaemia and mortality in critically ill patients. A prospective study*. Intensive Care Med, 2004. 30(8): p. 1685-8.
76. Bochicchio, G.V., et al., *Persistent hyperglycemia is predictive of outcome in critically ill trauma patients*. J Trauma, 2005. 58(5): p. 921-4.
77. Krinsley, J., *Perioperative glucose control*. Curr Opin Anaesthesiol, 2006. 19(2): p. 111-6.
78. Yates, A.R., et al., *Hyperglycemia is a marker for poor outcome in the postoperative pediatric cardiac patient*. Pediatr Crit Care Med, 2006. 7(4): p. 351-5.
79. Brealey, D. and M. Singer, *Hyperglycemia in critical illness: a review*. J Diabetes Sci Technol, 2009. 3(6): p. 1250-60.
80. Park, C., et al., *Severe intraoperative hyperglycemia is independently associated with surgical site infection after liver transplantation*. Transplantation, 2009. 87(7): p. 1031-6.
81. Wiener, R.S., D.C. Wiener, and R.J. Larson, *Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis*. JAMA, 2008. 300(8): p. 933-44.
82. Marik, P.E. and J.C. Preiser, *Toward understanding tight glycemic control in the ICU: a systematic review and metaanalysis*. Chest, 2010. 137(3): p. 544-51.
83. Friedrich, J.O., C. Chant, and N.K. Adhikari, *Does intensive insulin therapy really reduce mortality in critically ill surgical patients? A reanalysis of meta-analytic data*. Crit Care, 2010. 14(5): p. 324.
84. Kansagara, D., et al., *Intensive insulin therapy in hospitalized patients: a systematic review*. Ann Intern Med, 2011. 154(4): p. 268-82.

85. Eslami, S., et al., *Implementing glucose control in intensive care: a multicenter trial using statistical process control*. *Intensive Care Med*, 2010. 36(9): p. 1556-65.
86. Vazeou, A., *Continuous blood glucose monitoring in diabetes treatment*. *Diabetes Res Clin Pract*, 2011. 93 Suppl 1: p. S125-30.
87. Unger, J. and C. Parkin, *Recognition, prevention, and proactive management of hypoglycemia in patients with type 1 diabetes mellitus*. *Postgrad Med*, 2011. 123(4): p. 71-80.
88. Inzucchi, S.E. and M. Kosiborod, *Continuous glucose monitoring during critical care*. *Anesthesiology*, 2011. 114(1): p. 18-9.
89. Hoeks, L.B., W.L. Greven, and H.W. de Valk, *Real-time continuous glucose monitoring system for treatment of diabetes: a systematic review*. *Diabet Med*, 2011. 28(4): p. 386-94.
90. Stechemesser, L., et al., *Intraindividual differences between two simultaneous glucose measurement systems in type 2 diabetic patients*. *Wien Klin Wochenschr*, 2012. 124(13-14): p. 453-60.
91. Arias-Rivera, S., et al., *[Reliability of the measurement of glucose at the bedside of critical patients]*. *Enferm Intensiva*, 2007. 18(1): p. 15-24.
92. Brunkhorst, F.M., *[Tight glucose control in intensive care patients--contra]*. *Dtsch Med Wochenschr*, 2010. 135(14): p. 705.

8. Danksagung

An erster Stelle möchte ich Frau Prof. Dr. Claudia Spies dafür danken, dass sie mir dieses interessante und aufschlussreiche Thema zur Bearbeitung zur Verfügung gestellt hat. Während der Bearbeitungszeit war sie stets bereit, unserer Arbeitsgruppe mit Rat und Tat zur Seite zu stehen. Dank ihrer impulsgebenden Anmerkungen unterstützte sie die Konzeption der Fragestellung, belebte den Prozess der Datenerhebung sowie die abschließende Korrektur der Veröffentlichung und der Dissertationsarbeit in beträchtlichem Umfang. Bei ihr möchte ich mich weiterhin herzlichst bedanken für die hervorragende Ausbildung, die ich an ihrer Klinik erfuhr und die das Fundament für die Bearbeitung der Fragestellung lieferte.

An dieser Stelle möchte ich auch meine Wertschätzung für Herrn Prof. Klaus Wernecke von der Sostana GmbH zu Ausdruck bringen, dem ich besonders für die Ausführung statistischer Analysen und die anregenden Hinweise bezüglich des Inhalts dankbar bin.

Frau Dr. Irit Nachtigall gilt mein spezieller Dank für die Mitarbeit bei der Konzeption des Themas, ihre hilfreiche Betreuung verbunden mit konstruktiver Kritik und nicht zuletzt auch das zeitnahe Korrekturlesen des Manuskripts.

Bei Dr. med. Sascha Tafelski möchte ich mich aufrichtig für die Mitarbeit während der Konzeption der Arbeit bedanken, vor allem aber möchte ich nicht seine Unterstützung bei der statistischen Auswertung und seine inspirierenden inhaltlichen Diskussionspunkte unerwähnt lassen, die mir bei der Erstellung des vorliegenden Textes von großem Wert waren.

Mein Dank gilt ebenfalls Dr. med. Andreas Rothbart und Dr. med. Felix Balzer für ihre hilfreichen Ideen in Bezug auf die Aufbereitung der statistischen Daten und die Zeit, die sie mir für eine ausführliche Beratung geopfert haben.

Für die Hilfe bei der Überwindung manch sprachlicher Barriere möchte ich mich bei Felix Wegener und Martin Lange bedanken, die mich somit bei der Fertigstellung dieses Manuskriptes in hohem Maße unterstützt haben.

Darüber hinaus danke ich den Kollegen und Doktoranden, die die Datenerhebung maßgeblich unterstützt haben. Hier alle Namen zu nennen, würde den Rahmen sprengen, mein tiefer Dank sei ihnen jedoch sicher.

Nicht zuletzt gehört meiner Frau ein Dankeschön für ihre unverdrossene Motivation und geduldige Unterstützung.

9. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Jack Poul Luengas Burgos, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Einfluss der Blutzuckerwerte auf die Mortalität intensivpflichtiger Patienten unter Einhaltung einer adäquaten Antibiotikatherapie“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit der Betreuerin, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum 19.12.2013

Unterschrift

Jack Poul Luengas Burgos

10. Lebenslauf

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