

Aus der Universitätsklinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin
an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

(Direktor: Professor Dr. med. J. Radke)

Sicherheit und Effektivität einer intensivierten Insulintherapie nach herzchirurgischen Operationen

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Martin Schmale

geboren am 05. September 1971 in Hagen / Nordrhein-Westfalen

Gutachter:

- 1) Univ. Prof. Dr. med. Werner A. Scherbaum, Düsseldorf
- 2) Prof. Dr. med. Joachim Radke

Für meine Mutter.

Referat und bibliographische Beschreibung

Fragestellung: Postoperative Hyperglykämie und relative Insulinresistenz führen nach herzchirurgischen Operationen zu einer erhöhten Inzidenz verschiedener Komplikationen sowie zu einer gesteigerten Letalität. Intensivierte Insulintherapie in der postoperativen Phase soll die Letalität und Morbidität solcher Patienten senken. In unserer Studie wurde unter den Aspekten Sicherheit und Effektivität eine intensivierete Insulinbehandlung nach herzchirurgischen Operationen überprüft.

Methodik: Wir führten mit der Zustimmung der Ethikkommission innerhalb eines Zeitraums von zwei Jahren eine monozentrische, prospektive, randomisierte, klinische, offene Parallelgruppenstudie durch. Therapieziel in der Behandlungsgruppe(BG): 4,4-6,1 mmol/l, in der Kontrollgruppe(KG): 10,0-11,1 mmol/l. Primärer Endpunkt war die Sicherheit dieser Behandlung. Hierzu wurde das relative Risiko einer Hypoglykämie (Werte unter 2.2 mmol/l) ermittelt und die Rate von Unterschreitungen der unteren Normwertgrenze (Werte unter 4.4 mmol/l) in beiden Gruppen verglichen. Die Effektivität wurde primär gemessen an dem Erreichen des gewünschten Zielwertbereiches des Blutzuckerspiegels innerhalb der ersten sechs Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation, spätestens am Morgen des ersten postoperativen Tages (Fünf-Uhr-Wert). Die Beatmungszeit und Liegedauer, Krankenhausletalität sowie die Inzidenz von dialysepflichtigem Nierenversagen wurden als sekundäre Parameter analysiert. *Ergebnisse:* Aus den vorliegenden Daten ergab sich kein signifikanter Unterschied in der Sicherheit für die Patienten. Die Rate der Hypoglykämien war in beiden Gruppen gleich. Unterschreitungen der unteren Normwertgrenze (4,4 mmol/l): in der BG wurden bei 80 von 155 Patienten (51,6%) und bei 15 von 150 Patienten (10%) in der KG Werte unter 4,4 mmol/l aufgeführt, resultierend in einem relativen Risiko (RR) von 5.16, 95%-Konfidenzintervall (CI) [3.12, 8.54], $p < 0.0001$. Bewertung der Effektivität: In der BG lagen sechs Stunden postoperativ nur 29 von 155 Patienten (18,7%) im Zielwertbereich verglichen mit 89 von 150 Patienten (59,3%) in der KG, RR 0.31, 95%-CI [0.22, 0.45], $p < 0.0001$. In den sekundären Parametern gab es keine signifikanten Unterschiede.

Fazit: Intensivierte Insulintherapie ist eine sichere Methode zur Behandlung der postoperativen, posttraumatischen Hyperglykämie. Vorteile aus einer solchen Behandlung konnten durch diese Studie nicht herausgearbeitet werden. *Schlüsselwörter:* Intensivierte Insulintherapie - postoperative Hyperglykämie - Sicherheit und Effektivität - herzchirurgische Operationen

Schmale, Martin: Sicherheit und Effektivität einer intensivierten Insulintherapie nach herzchirurgischen Operationen. Halle, Univ., Med. Fak., Diss., 47 Seiten, 2008

Inhaltsverzeichnis	A/B
Abkürzungsverzeichnis	C
Tabellenverzeichnis	D
Abbildungsverzeichnis	E

	Seite
1 EINLEITUNG	1
1.1 Postoperative Phase nach herzchirurgischen Operationen	1
1.2 Hyperglykämie als postoperativer Risikofaktor	1
1.2.1 Pathophysiologie der postoperativen Hyperglykämie	2
1.2.2 Einfluss der Hyperglykämie auf Inflammation, Morbidity und Letalität	2
1.3 Intensivierte Insulintherapie	3
2 Zielstellung	6
3 PATIENTEN, MATERIAL UND METHODEN	7
3.1 Patienten	7
3.2 Studienablauf	7
3.2.1 Behandlungsprotokoll	8
3.2.2 Erklärung zu Datenaufnahme, Beobachtungszeitraum, Endpunkt	9
3.3 Monitoring	10
3.3.1 Serumglukose	10
3.3.2 Insulinverbrauch	11
3.3.3 Parameter Herz	11
3.3.4 Parameter Niere	11
3.3.5 Parameter Leber / Pankreas / Stoffwechsel	11
3.3.6 Entzündungsreaktion	12
3.3.7 Transfusionsbedarf	12
3.4 Statistische Verfahren	13
3.4.1 Fallzahlbestimmung und Randomisierung	13
3.4.2 Ein- und Ausschlusskriterien	14
3.4.3 Aufnahme / Rekrutierung	14
3.4.4 Statistische Methoden	15

	Seite	
4	ERGEBNISSE	16
4.1	Biometrische Daten	16
4.2	Sicherheit der intensivierten Insulintherapie	18
4.3	Bewertung der Ergebnisse zum primären Endpunkt	18
4.4	Effektivität der intensivierten Insulintherapie	20
4.4.1	Primäre Bewertung der Effektivität	20
4.4.2	Sekundäre Parameter zur Bewertung der Effektivität	21
4.5	Zusätzliche Parameter	23
4.5.1	Insulinverbrauch	23
4.5.2	Entzündungsreaktion	26
4.5.3	Transfusion	31
5	DISKUSSION	33
6	Schlussfolgerung	38
7	ZUSAMMENFASSUNG	39
8	LITERATURVERZEICHNIS	41
9	THESEN	47
10	TABELLARISCHER LEBENS LAUF	
	Selbständigkeitserklärung	
	Hinweis auf Publikationen dieser Arbeit	

ALAT	Alanin-Aminotransferase
AMP	Adenosinmonophosphat
APACHE	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
ARF	Acute Renal Failure
ASAT	Aspartat-Aminotransferase
BG	Behandlungsgruppe
BZ	Blutzuckerspiegel
bzw.	beziehungsweise
CI	Konfidenzintervall
CRP	C-reaktives Protein / Capsel-reaktives Protein
DM	Diabetes mellitus
EK	Erythrozytenkonzentrat
euroSCORE	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
et al.	et alii / et aliae (lateinisch für: und andere)
FFP	Fresh Frozen Plasma
g	Gramm
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
Gpt/l	Gigapartikel pro Liter
h	Stunde
Hb	Hämoglobinwert
Hk	Hämatokrit
ICU	Intensive Care Unit
IDDM	Insulin Dependent Diabetes Mellitus
I.E.	Internationale Einheit
I.E./h	Internationale Einheit pro Stunde
ITS	Intensivtherapiestation
KG	Kontrollgruppe
µg	Mikrogramm
µg/dl	Mikrogramm pro Deziliter
µmol/l	Mikromol pro Liter

mmol/l	Milimol pro Liter
MODS	Multiorgandysfunktions-Syndrom
MOV	Multiorganversagen
MW	Mittelwert
n	number = Anzahl Patienten
N	Number = Anzahl Patienten
nDM	nicht Diabetes mellitus
ng/ml	Nanogramm/Mililiter
NICE	Normoglycaemia in Intensive Care
NIDDM	Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus
no.	number
NO	Stickstoff-Monoxid
n.s.	nicht signifikant
PAF	platelet activating factor
Pat.	Patient
p-Wert	Signifikanzniveau, p-Wert
RR	Relatives Risiko
SD	Standardabweichung
SPRINT	Specialised Relative Insulin Nutrition Tables
SUGAR	Survival Using Glucose Algorithm Regulation
TK	Thrombozytenkonzentrat
WISEP	Volume Substitution and Insulin Therapy in Severe Sepsis

Tabellenverzeichnis

D

		Seite
Tabelle 1	Biometrische Daten	17
Tabelle 2	Endpunkte für Sicherheit und Effektivität	19
Tabelle 3	Sekundäre Parameter für Effektivität	22
Tabelle 4	Insulinverbrauch	24
Tabelle 5	Entzündungsreaktion	28
Tabelle 6	Transfusion	32

Abbildungsverzeichnis

E

		Seite
Diagramm 1	Insulinverbrauch	25
Diagramm 2	Entzündungsreaktion	29
Diagramm 3	Entzündungsreaktion	29
Diagramm 4	Entzündungsreaktion	30

1 Einleitung

1.1 Postoperative Phase nach herzchirurgischen Operationen

Eine herzchirurgische Operation bedeutet für den Patienten, sich einer Vielzahl von Faktoren auszusetzen, die den natürlichen Ablauf der Stoffwechsel- und Abwehrmechanismen des Körpers beeinträchtigen. Der Kontakt des Blutes mit den unphysiologischen Oberflächen der Herz-Lungen-Maschine, das chirurgische Trauma, die ischämische Reperfusion der Organe, wechselnde Körpertemperatur und die Freisetzung von Endotoxinen führen zu einer komplexen Entzündungsreaktion durch Komplementaktivierung, Freisetzung von Zytokinen und Leukozytenaktivierung mit Expression von Adhäsionsmolekülen. Die Produktion verschiedener Substanzen wie freier Sauerstoffradikale, 'platelet activating factor' (PAF), NO und Endothelinen begünstigt diese Entwicklung. Die Kaskade der Entzündungsreaktion trägt zu der Entwicklung von postoperativen Komplikationen wie Lungenfunktionsstörungen, Niereninsuffizienz, Gerinnungsstörungen, neurologischen Fehlfunktionen und einer veränderten Leberfunktion bei. Eine Zunahme der postoperativen Morbidität und Letalität ist die Konsequenz (2, 3, 9,15, 27, 61).

1.2 Hyperglykämie als postoperativer Risikofaktor

Ein wesentlicher Faktor für ein erhöhtes Risiko verschiedener Komplikationen (Wundheilungsstörungen, 'critical illness polyneuropathy', prolongierte Respiratortherapie, organbezogene Funktionseinschränkungen) ist eine unkontrollierte Hyperglykämie im Verlauf des Postaggressionsstoffwechsels. Hyperglykämische Episoden, hervorgerufen durch eine Insulinresistenz in Leber und Muskulatur, sind bei kritisch kranken Patienten und auch in der postoperativen Phase nach herzchirurgischen Eingriffen häufig anzutreffen, auch wenn kein vorbestehender Diabetes bekannt ist (10, 28, 45, 54).

Mehrere Autoren weisen darauf hin, dass eine ausgeprägte Hyperglykämie zu postoperativen Komplikationen führen kann. Eine mögliche Ursache für den Einfluss auf die Morbidität und Letalität ist ein Zusammenhang zwischen einer reduzierten

Immunkompetenz und dem Auftreten einer Hyperglykämie in der postoperativen Phase (19, 39, 43). Aus einer großen Kohortenstudie resultieren im Wesentlichen zwei Ergebnisse: zum einen konnte ein Anstieg der Infektionsrate unter den Diabetikern festgestellt werden, zum anderen wurde aus den Daten ein wirtschaftlicher Nachteil in Relation zu erhöhten Blutzuckerwerten gesetzt und hierbei eine signifikante Steigerung der Krankenhauskosten für die damit verbundenen längeren Liegezeiten dieser Patienten errechnet (18).

1.2.1 Pathophysiologie der postoperativen Hyperglykämie

Stress-induzierte Hyperglykämie ist das Ergebnis einer ansteigenden sympathomimetischen Aktivität und der zunehmenden Freisetzung gegenregulatorischer Hormone (Glukagon, Epinephrin, Kortisol, Wachstumshormon) und proinflammatorischer Zytokine. Diese Hormone führen über die Glykogenolyse in Leber und Skelettmuskulatur und der Glukoneogenese in den Nieren zu einer vermehrten Glukose-Produktion. Gleichzeitig sinkt die periphere Aufnahme der freigesetzten Glukose durch das Wachstumshormon (gesteigerte Serumspiegel, erhöhte Produktion). Proinflammatorische Zytokine fördern diese Entwicklung, indem sie zur Steigerung der Freisetzung von Glukagon und Kortisol beitragen und durch eine Hemmung der Insulinfreisetzung die Insulinresistenz begünstigen (34, 39, 42).

1.2.2 Einfluss der Hyperglykämie auf Inflammation, Morbidität und Letalität

Hyperglykämie beeinflusst das Gleichgewicht im Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt durch Glukosurie und Dehydratation. Sie kann darüber hinaus die Immunfunktion beeinträchtigen und den Prozess der Inflammation begünstigen. Untersuchungen in vitro und im Rahmen von Tierexperimenten haben gezeigt, dass eine Hyperglykämie mit einer Veränderung der Leukozytenfunktion einhergehen kann: Abnahme der Granulozytenadhäsion, Neutrophilenchemotaxis, Komplementfixation sowie verringerte Phagozytosefähigkeit und bakterizide Aktivität (23). Insgesamt belegen mehrere Autoren eine reduzierte Immunfunktion und damit verbunden eine in den

meisten Fällen erhöhte Morbidität und Letalität in Zusammenhang mit einer postoperativen Hyperglykämie (19, 39). Dies wird zum Einen verursacht durch eine höhere Rate an Wundheilungsstörungen und eine dadurch verzögerte Mobilisation der Patienten. Zum Anderen steigt mit der zunehmenden Anfälligkeit die Rate der nosokomialen Infektionen an (53). Umpierrez GE et al. konnten 2002 in einer retrospektiven Untersuchung von 2030 Patienten belegen, dass Hyperglykämie ein unabhängiger Risikomarker für die Letalität von Patienten ohne diabetische Vorgeschichte ist (56). Hierbei blieb der Grund für den Krankenhausaufenthalt unberücksichtigt. Doenst et al. bestätigten diese Aussage für Hyperglykämie als unabhängiger Risikofaktor anhand einer retrospektiven multivariaten Regressionsanalyse von insgesamt 1579 Diabetikern und 4701 Nicht-Diabetikern, bei denen bereits während der Herzoperation eine Hyperglykämie bestand (14). Die Ausprägung einer Hyperglykämie als Risikofaktor war hierbei unbeeinflusst durch das Vorliegen oder Fehlen der Diagnose Diabetes mellitus als Vorerkrankung. In einer anderen Studie wurden 16184 Patienten nach einem herzchirurgischen Eingriff eingeschlossen (8). Hierbei konnte Diabetes mellitus als unabhängiger Prädiktor für sieben Variablen identifiziert werden, die das postoperative Outcome kennzeichnen: verlängerter Aufenthalt auf der Intensivstation, Sternum-Instabilität und/oder - Infektion, Sternumrevision und Manifestation einer respiratorischen Insuffizienz, postoperatives Delirium, perioperativer Schlaganfall, Nierenfunktionsstörungen und postoperative Reintubation.

1.3 Intensivierte Insulintherapie

Bei diabetischen Patienten mit akutem Myokardinfarkt konnte erstmalig gezeigt werden, dass eine dauerhafte Reduktion der Blut-Glukosespiegel unter 215 mg/dl (11,9 mmol/l) die Langzeit-Überlebensrate signifikant verbessert (36-38). Lazar et al. konnten durch zwei Studien einerseits den positiven Einfluss von Insulin und andererseits Vorteile einer gezielten Blutzuckerkontrolle demonstrieren. In beiden Fällen verbesserte sich das perioperative Outcome der Diabetiker, die sich einer herzchirurgischen Operation unterzogen. Durch eine engmaschige Kontrolle zur Einstellung des Blutzuckerspiegels wurde eine Reduzierung wiederkehrender Myokardischämien erreicht (32, 33). Eine weitere Untersuchung konnte einen

Zusammenhang zwischen einer verbesserten Kontrolle des Blutzuckerspiegels und der Abnahme an Wundinfektionen bei Diabetikern nach herzchirurgischen Operationen feststellen. Hierbei lag der therapeutische Zielwertbereich der Serumglukose bei Werten unter 11,1 mmol/l (200 mg/dl) (62). Die exakte Einstellung des Blutzuckerspiegels kann auch nach herzchirurgischen Operationen zu einer Reduzierung tiefer Sternuminfektionen als auch zu einer Herabsenkung von Morbidität und Letalität führen (14, 21, 22).

Darüber hinaus konnte auch bei nicht-diabetischen Patienten gezeigt werden, dass hohe Serumspiegel des ‚insulin-like growth factor-binding protein 1‘ (Ausdruck einer fehlenden Ansprechbarkeit von Hepatozyten auf Insulin) als Prädiktor einer erhöhten Letalität angesehen werden können (41, 57).

Die Arbeitsgruppe um van den Berghe stellte die Hypothese auf, dass eine Hyperglykämie oder ein relativer Insulinmangel auf direktem oder indirektem Wege zur Prädisposition für Komplikationen im Rahmen einer intensivmedizinischen Behandlung führen und überprüfte diese These anhand einer prospektiven, randomisierten und kontrollierten Untersuchung an insgesamt 1548 Intensivpatienten. Mit einer intensivierten Insulintherapie, mit der die Serumglukosespiegel innerhalb der ersten sechs intensivmedizinischen Behandlungsstunden auf Werte unterhalb 6,1 mmol/l (110 md/dl) gesenkt wurde, gelang es, die Letalität der so behandelten kritisch kranken Patienten einer chirurgischen Intensivstation signifikant zu senken (58). Die Analyse der Daten zeigt, dass hauptsächlich die Patienten von der Therapie profitierten, die länger als fünf Tage auf der Intensivstation behandelt werden mussten und bei denen ein septischer Fokus als Ursache eines Multiorganversagens nachgewiesen werden konnte. Dabei war es ohne Belang, ob die Patienten einen vorbestehenden Diabetes hatten oder nicht.

Zusätzlich wurde gezeigt, dass auch die Inzidenz schwerer Komplikationen deutlich gesenkt werden konnte. So waren die Beatmungszeit, die Rate der Nierenersatzverfahren, der Transfusionsbedarf und der Verbrauch antiinfektiver Substanzen in der Gruppe der Patienten mit intensivierter Insulintherapie signifikant geringer (58).

Die exakten pathophysiologischen Mechanismen, die der nachhaltigen Reduktion von Letalität und Morbidität zugrunde liegen, wurden nicht erklärt; insbesondere kann zwischen den Effekten erniedrigter Serumglukosespiegel oder erhöhter

Insulinspiegel nicht unterschieden werden. Als mögliche Ursachen müssen Einflüsse auf die Funktion immunkompetenter Zellpopulationen und des Endothels sowie der zellulären Integrität (Sepsis, Nierenversagen, Antibiotikaverbrauch) ebenso diskutiert werden, wie die Vermeidung von Polyneuropathien (Beatmungszeit) (5, 23, 49).

Ergebnisse der intensivierten Insulintherapie (van den Berghe 2001) (58)

Letalität	Konventionelle Insulintherapie (n=783)	Intensivierte Insulintherapie (n=765)	p-Wert
Gesamt ICU	63/783 (8,0%)	35/765 (4,6%)	0,005
ICU-Dauer < 5 Tage	14/783 (1,8%)	13/765 (1,7%)	0,9
ICU-Dauer > 5 Tage	49/243 (20,2%)	22/208 (10,6%)	0,005
MOV mit Sepsis	33	8	0,02

Zu der molekularen Wirkungsweise einer intensivierten Insulintherapie gibt es wenige tierexperimentelle Untersuchungen und ein Review aus dem Jahr 2006 von Andreelli. Es werden Hinweise für die positive Wirkungsweise auf verschiedenen Wegen gefunden: a) Reduktion der Inflammation, die durch einen Anstieg freier Fettsäuren entsteht; b) Reduktion der Sauerstoffradikale, welche durch eine Hyperglykämie entstehen (das bedeutet: durch Insulin wird die mitochondriale Funktion bewahrt, die Adiponectin-Sekretion gesteigert und es findet evtl. eine Modulation der AMP-aktivierten Proteinkinase-Aktivität statt, welche die Fettdepots in Zellen entleert und Glukoseaufnahme und Oxidation wiederherstellt); c) Verbesserung/Erhaltung der Mikrozirkulation: Insulin reduziert die endothelständige NO-Synthase-Expression und deren Aktivität (1, 16, 31).

2 Zielstellung

Ziel dieser Untersuchung war es, eine intensivierete Insulintherapie nach herzchirurgischen Operationen unter dem Aspekt der Sicherheit und Effektivität zu prüfen. Die Therapie sollte nach einem festgelegten Protokoll durchgeführt werden. Zur Dokumentation der beiden Endpunkte sollten die entsprechenden Parameter nach der Aufnahme auf die Intensivstation erhoben und ausgewertet werden.

3 Patienten, Material und Methoden

3.1 Patienten

Die monozentrische, prospektive, randomisierte, klinische, offene Parallelgruppenstudie wurde durch die örtliche Ethikkommission befürwortet. Alle Patienten wurden nach eingehender Aufklärung mit einer schriftlichen Einwilligungserklärung für die Untersuchung vorbereitet.

Einschlusskriterien waren eine geplante herzchirurgische Operation mit und ohne Einsatz der Herz-Lungen-Maschine und mit postoperativer Intensivüberwachung. Alle Patienten waren zum Zeitpunkt der Einwilligung älter als 18 Jahre. Ausschlusskriterien waren eine Nichteinwilligung in die Studienteilnahme, das Vorliegen einer malignen Grunderkrankung mit einer eingeschränkten Lebenserwartung unter 3 Monaten, Schwangerschaft und Stillzeit sowie unbehandelte Drogen- und/oder Alkoholkrankheit. Patienten im kardiogenen Schock bei Aufnahme auf die Intensivstation (bis zwei Stunden postoperativ) wurden ebenfalls ausgeschlossen.

3.2 Studienablauf

Die Durchführung der Insulintherapie wurde von einem nicht auf der Station tätigen Arzt überwacht und in Kooperation mit dem stationären Pflegepersonal und einer ausgebildeten Studienschwester vorgenommen. Der Zielwert des Blutzuckerspiegels in der Behandlungsgruppe lag zwischen 4,4 und 6,1 mmol/l (79-110 mg/dl), in der Kontrollgruppe zwischen 10,0 und 11,1 mmol/l (180-200 mg/dl). Zum Erreichen des Zielwertes wurde Insulin (50 IE Actrapid [Novo Nordisc, Kopenhagen, Dänemark] in 50 ml 0,9 Prozent Natriumchlorid) kontinuierlich intravenös über eine Spritzenpumpe verabreicht. Mengen von 50 IE Insulin pro Stunde wurden nicht überschritten. Regelmäßige Kontrollen des Blutzuckerspiegels erfolgten in den ersten sechs Stunden stündlich, im weiteren Verlauf im Abstand von zwei bis vier Stunden. Der individuelle Insulinverbrauch wurde jeweils für 24 Stunden für jeden Tag auf der Intensivstation festgehalten. Zur Darstellung eines Blutzucker-Tagesprofils wurden

die Serumglukosewerte an fünf Messzeitpunkten pro Tag erfasst (5:00, 7:00, 13:00, 17:00, 23:00Uhr).

3.2.1 Behandlungsprotokoll

Die Einleitung der Insulintherapie bezogen auf die jeweilige Gruppenzugehörigkeit erfolgte durch den Studienarzt. Die Anfangsdosierung der Insulintherapie wurde entsprechend den ersten gemessenen Blutzuckerwerten angepasst. Die weitere Therapie konnte arztunabhängig von der jeweiligen Schwester auf der Grundlage eines Behandlungsprotokolls selbständig durchgeführt werden. Das Behandlungsprotokoll für die **Kontrollgruppe** sah folgendermaßen aus:

WENN...

- a) **BZ < 10,0 mmol/l**
Kein Insulin, weiter 2-stdl. BZ-Kontrolle.
- b) **BZ 11,1-12,0 mmol/l**
-Beginn mit **1 IE/h** über Perfusor, 2-stdl. BZ-Kontrolle.
-falls weiterhin **BZ > 11,1 mmol/l**, Erhöhung der Insulingabe **um 1 IE/h** bis Zielwert 10,0-11,1 mmol/l erreicht.
- c) **BZ > 12,0 mmol/l**
-Beginn mit **2 IE/h** über Perfusor, stdl. BZ-Kontrolle
-falls weiterhin **BZ > 11,1 mmol/l**, Erhöhung der Insulingabe **um 1-2 IE/h** bis Zielwert 10,0-11,1 mmol/l erreicht.

Entsprechend ergab sich das Behandlungsprotokoll für die **Behandlungsgruppe**:

WENN...

- a) **BZ < 4,1 mmol/l**
Kein Insulin, 4-stdl. BZ-Kontrolle
- b) **BZ 6,1-12,2 mmol/l**
-Beginn mit **1-2 IE/h** über Perfusor, 2-stdl. BZ-Kontrolle
-falls weiterhin **BZ > 7,8 mmol/l**, Erhöhung der Insulingabe **um 2 IE/h** bis Normoglykämie
-falls weiterhin **BZ 6,1-7,8 mmol/l**, Erhöhung der Insulingabe **um 1 IE/h** bis Normoglykämie

c) **BZ > 12,2 mmol/l**

-Beginn mit **2-4 IE/h** über Perfusor, stdl. BZ-Kontrolle

-falls weiterhin **BZ > 7,8 mmol/l**, Erhöhung der Insulingabe **um 2 IE/h** bis Normoglykämie

-falls weiterhin **BZ 6,1-7,8 mmol/l**, Erhöhung der Insulingabe **um 1 IE/h** bis Normoglykämie

Die Anpassung der jeweiligen Dosis durch die Schwestern wurde in regelmäßigen Zeitintervallen durch den Studienarzt kontrolliert und bei nicht ausreichender Therapie durch eine Dosisanpassung optimiert. Die Applikation von mehreren Einheiten Insulin bolusweise subkutan war nicht vorgesehen und wurde nicht angewendet.

3.2.2 Erklärung zu Datenaufnahme, Beobachtungszeitraum, Endpunkt

Alle Patienten wurden nach einem standardisierten Konzept ernährt. Vollständig parenterale, kombinierte parenterale und enterale, oder eine vollständig enterale Ernährung erfolgten gemäß eines standardisierten Ernährungsplans mit 20-30 Non-Protein Kilokalorien pro Kilogramm Körpergewicht pro 24 Stunden und einer balancierten Mischung (0,13-0,26 g Aminosäuren pro Kilogramm Körpergewicht pro 24 Stunden und 20-40 Prozent aus Non-Protein Kalorien in Form von Lipiden) (52). Eine enterale Ernährung wurde so früh wie möglich begonnen.

Zur Abschätzung der Inzidenz verschiedener Komplikationen wurden einmal täglich Parameter der Organsysteme Herz, Leber und Niere sowie Entzündungswerte registriert. Diese Werte wurden aus den Ergebnissen der laborchemischen Routineuntersuchungen der aus arteriellem Blut entnommenen Blutproben übernommen. Zusätzlich wurde der Verbrauch von Katecholaminen, Antibiotika und Blutprodukten aufgenommen. Zur Feststellung einer Pneumonie wurden die täglich angefertigten Röntgen-Thorax-Aufnahmen bei den täglichen Visiten durch einen Radiologen ausgewertet. Weiterhin wurden die in regelmäßigen Intervallen erhobenen mikrobiologischen Befunde aus Trachealsekret zur Bestimmung einer Infektion der Atemwege und aus Urin zur Bestimmung einer Infektion der Harnblase/-wege beurteilt. Der primäre Beobachtungszeitraum erstreckte sich über die Dauer

des Aufenthaltes auf der Intensivstation, längstens jedoch 28 Tage. Eine weitere Kontaktaufnahme fand nach 90 Tagen in Form eines telefonischen Interviews statt.

Primärer Endpunkt sollte die Sicherheit einer intensivierten Insulintherapie sein. Zur Überprüfung der Sicherheit der intensivierten Insulintherapie wurde festgelegt, dass die Patienten in der Behandlungsgruppe durch die Therapie nicht schlechter behandelt werden als Patienten in der Kontrollgruppe. Das relative Risiko einer Hypoglykämie (Werte unter 2,2 mmol/l) durfte durch die Behandlung in der Gruppe der intensivierten Insulintherapie nicht größer sein als in der Kontrollgruppe. Zur erweiterten Darstellung der Unterschreitung des Zielwertbereichs verglichen wir die Häufigkeit von Blutzuckerwerten unterhalb der unteren Normalwertgrenze (Werte kleiner als 4,4 mmol/l).

An zweiter Stelle der Untersuchung stand die Effektivität der intensivierten Insulintherapie nach herzchirurgischen Operationen. Die Effektivität wurde primär gemessen an dem Erreichen des gewünschten Zielwertbereiches des Blutzuckerspiegels innerhalb der ersten sechs Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation, spätestens am Morgen des ersten postoperativen Tages (Fünf-Uhr-Wert). Die Beatmungszeit und Liegedauer, Krankenhausmortalität sowie die Inzidenz von dialysepflichtigem Nierenversagen wurden als sekundäre Parameter analysiert.

3.3 Monitoring

3.3.1 Serumglukose

Zur Bestimmung der Serumglukosewerte wurden am Tag der Operation und Aufnahme auf die Intensivstation in den ersten sechs Stunden stündliche und im weiteren Verlauf zwei bis vierstündliche Kontrollen durchgeführt. Auf diese Weise entstand eine engmaschige Überwachung des Blutzuckerspiegels. Aus den vorliegenden Werten wurde für jeden weiteren postoperativen Tag an fünf definierten Messzeitpunkten der Serumglukosewert für die weitere Auswertung und Erstellung eines Blutzuckertagesprofils aufgezeichnet (5:00, 7:00, 13:00, 17:00, 23:00Uhr).

3.3.2 Insulinverbrauch

Für jeden Patienten wurde täglich der Verbrauch von Insulin erfasst, der zur Behandlung notwendig war (als Summe der IE in 24 Stunden).

3.3.3 Parameter Herz

Zur Überwachung der Organfunktion Herz wurde aus dem hämodynamischen Monitoring täglich der jeweils höchste und niedrigste Wert des Herzindex [l/min Herzzeitvolumen je Körperoberfläche], die Dauer der notwendigen Katecholamintherapie [Stunden pro Tag] und der Troponin I-Wert [ng/ml] erfasst. Die hämodynamischen Messungen erfolgten regelmäßig (zwei bis vierstündlich) über einen Pulmonalarterienkatheter.

3.3.4 Parameter Niere

Zur Überwachung der Organfunktion Niere wurden täglich das Creatinin im Serum [$\mu\text{mol/l}$] und der Harnstoff im Serum [mmol/l] bestimmt. Zusätzlich wurde bei Verlegung ein dialysepflichtiges akutes Nierenversagen notiert, welches sich bei dem Aufenthalt auf der Intensivstation ergeben hat.

3.3.5 Parameter Leber / Pankreas / Stoffwechsel

Zur Überwachung der Organfunktion Leber wurden aus der täglichen Laborroutine die Werte für ASAT(Aspartat-Aminotransferase), ALAT(Alanin-Aminotransferase), GGT(Gamma-Glutamyl-Transferase), Lipase und Bilirubin (jeweils [$\mu\text{mol/l}$]) übernommen.

3.3.6 Entzündung

Hierzu wurden täglich CRP(C-reaktives Protein [mg/l]), Leukozytenzahl[Gpt/l] und der höchste und niedrigste Laktat-Wert [mmol/l] bestimmt. Tägliche Röntgen-Thorax-Aufnahmen wurden bei den täglichen Visiten durch einen Radiologen hinsichtlich der Diagnose Pneumonie ausgewertet. Der Verbrauch antibiotischer Substanzen wurde unterschieden in perioperative Prophylaxe und notwendige Therapie bei Vorliegen eines entzündlichen Prozesses. Es wurde die Anzahl der Therapietage gezählt. Die Bewertung der Entzündungslage innerhalb der Gruppen wurde in der Häufigkeit und Dauer einer Behandlung mit einem Antibiotikum dargestellt. Patienten, die perioperativ prophylaktisch ein Antibiotikum erhielten, wurden nicht mit einbezogen. Zur Bewertung kamen nur Patienten, die auf dem Boden einer neu aufgetretenen Entzündungsreaktion mit einem Antibiotikum therapiert wurden. Die Art des Wirkstoffs und eine Kombination verschiedener Wirkstoffe blieben hierbei unberücksichtigt. Bezogen auf die Dauer einer Behandlung wurden die Patienten in Gruppen bewertet: Behandlung bis drei Tage, drei bis acht Tage, länger als acht Tage. Des Weiteren wurde die Art der Infektion und die Häufigkeit ihres Auftretens oder die Häufigkeit eines Auftretens einer Kombination aus verschiedenen Infektionen registriert.

3.3.7 Transfusionsbedarf

Zur Abschätzung des Transfusionsbedarfs wurden aus täglich zwei bis vierstündlich entnommenen Blutproben die höchsten und niedrigsten Werte für Hämoglobin (Hb[mmol/l]) und Hämatokrit (Hk[%]) ermittelt. Der Transfusionsbedarf wurde bei Verlegung als Summe für den Aufenthalt auf der Intensivstation pro Patient für die Anzahl der transfundierten Blutprodukte Erythrozytenkonzentrate (EK), Frischplasma (FFP) und Thrombozytenkonzentrate (TK) dokumentiert.

Alle Blutentnahmen erfolgten ordnungsgemäß über einen arteriell liegenden Katheter. Die Messungen der Laborwerte Hämoglobin, Hämatokrit, Laktat und Serumglukose wurden durch das Pflegepersonal an dem stationsständigen Laborgerät zur Blutgasanalyse (ABL800, Radiometer Medical ApS, Kopenhagen,

Dänemark) durchgeführt. Die übrigen Laborparameter wurden aus der täglichen Laborroutine durch das Zentrallabor der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg regelmäßig täglich um sechs Uhr bestimmt.

3.4 Statistische Verfahren

3.4.1 Fallzahlbestimmung und Randomisierung

Zur Abschätzung des Stichprobenumfangs für die Anwendung des exakten Tests von Fisher wurde zunächst der Gruppenumfang für den approximativen Chi-Quadrat-Test mit der Stetigkeitskorrektur nach Schouten berechnet [y]. Dies lieferte einen Teilstichprobenumfang je Gruppe von N=189. Auf der Grundlage dieses Teilstichprobenumfangs ergab sich der nach der Approximationsformel von Casagrand, Pike und Smith [x] korrigierte Teilstichprobenumfang von N=218. Daraus ergab sich ein Gesamtumfang von N=436. Alle Patienten wurden in einem Zeitraum von Juni 2003 bis März 2005 für die Studie eingeschlossen. Eine Randomisierung und Zuteilung zu einer der beiden Untersuchungsgruppen erfolgte unmittelbar postoperativ zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation. Die Durchführung der Zuteilung erfolgte durch einen unabhängigen ärztlichen Kollegen zumeist telefonisch an die zuständige Studienschwester anhand einer computergenerierten Randomisierungsliste.

3.4.2 Ein- und Ausschlusskriterien

<u>Planung</u>	Gesamtumfang Fallzahl N = 436	
	Behandlungsgruppe N = 218	Kontrollgruppe N = 218
<u>Einschluss</u>	Gesamtumfang Fallzahl n = 315	
	Behandlungsgruppe n = 165	Kontrollgruppe n = 150
<u>Auswertung</u>	Gesamtumfang Fallzahl n = 305	
	Behandlungsgruppe n = 155	Kontrollgruppe n = 150

Ein Gesamtumfang von 315 Patienten wurde für die Studie aufgenommen und randomisiert. Aus der Behandlungsgruppe wurden insgesamt zehn Patienten ausgeschlossen. Gründe hierfür waren zum einen das Vorliegen von Ausschlusskriterien bei vier Patienten (kardiogener Schock bei Aufnahme auf die Intensivstation), zum anderen das Fehlen von notwendigen Daten zur Auswertung bei den übrigen Patienten.

3.4.3 Aufnahme / Rekrutierung

Alle Patienten wurden aus dem geplanten Operationsprogramm für den folgenden Tag ausgewählt und nach Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien in die Liste der in Frage kommenden Kandidaten aufgenommen. Nach ausführlicher Aufklärung und schriftlicher Einwilligung wurden die Patienten für die Studie eingeschlossen. In Abhängigkeit vom Aufnahmezeitpunkt auf die Intensivstation entstand eine Liste für die Reihenfolge der Patienten. Die Patienten wurden anhand einer computergenerierten Randomisierung einer entsprechenden Studiengruppe (Behandlungs- bzw. Kontrollgruppe) zugeordnet. Die Daten aller Patienten wurden

über den gesamten Aufenthalt auf der Intensivstation in anonymisierter Form gesammelt, längstens jedoch für eine Dauer von 28 Tagen. Eine weitere Kontaktaufnahme mit den Patienten erfolgte telefonisch durch die Studienschwester zur Erhebung der jeweiligen Lebenserwartung.

3.4.4 Statistische Methoden

Die deskriptive Darstellung der Ergebnisse erfolgt tabellarisch mit der Darstellung des arithmetischen Mittelwertes, der Standardabweichung und dem Signifikanzniveau bezüglich des jeweiligen Ausgangswertes. Für kontinuierliche Daten werden Mittelwerte \pm Standardabweichung, Minimum und Maximum angegeben. Zur statistischen Analyse wurde der Student-t-Test für gepaarte Daten verwendet. Für die statistischen Vergleiche der Variablen zwischen den Patienten aus der Kontrollgruppe und aus der Behandlungsgruppe wurden der Student-t-Test für ungepaarte Daten für kontinuierliche Daten und der exakte Fischer-Test für Häufigkeitsdaten verwendet. Die Variablen, die sich zwischen den beiden Patientengruppen nicht statistisch signifikant unterscheiden, werden in Mittelwerten mit ihren Standardabweichungen gemeinsam dargestellt.

$P < 0,05$ wurde statistisch signifikant angenommen.

4 Ergebnisse

Insgesamt wurden 315 Patienten für die Studie vorbereitet. Nach der Aufnahme auf die Intensivstation mussten 10 Patienten nachträglich ausgeschlossen werden: vier Patienten entwickelten innerhalb der ersten zwei Stunden nach Aufnahme einen kardiogenen Schock, für sechs weitere Patienten lag ein unzureichender Datensatz vor, der eine sinnvolle Auswertung unmöglich machte. Alle ausgeschlossenen Patienten waren zuvor für die Behandlungsgruppe randomisiert worden. Insgesamt wurden also die Daten von 305 Patienten ausgewertet: 155 Patienten in der Behandlungsgruppe und 150 Patienten in der Kontrollgruppe.

4.1 Biometrische Daten

Zum Zeitpunkt der Randomisierung waren die grundlegenden biometrischen und klinischen Charakteristika der beiden Gruppen vergleichbar. Es gab keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf die Art der herzchirurgischen Operation, das Vorliegen einer Niereninsuffizienz oder die Prävalenz eines Diabetes mellitus (Tabelle 1).

Tabelle 1. Biometrische Daten.*

Variable		Behandlungsgruppe	Kontrollgruppe
Patienten	n	155	150
Männlich	no. (%)	107 (69)	114 (76)
Alter	Jahre	65.9±7.8	65.3±8.3
Body-Mass Index†		28.6±3.5	28.5±4.6
Cardiac output	%	61±12	60±13
Operation	no. (%)	155 (100)	150 (100)
	Aortokoronarer Bypass (a)	117 (75.5)	108 (72)
	Valvuloplastie (b)	15 (9.7)	20 (13.3)
	Kombination (a+b)	23 (14.8)	22 (14.7)
euroSCORE‡		4.7±2.8	4.6±2.6
APACHE II△	24Stunden nach Aufnahme	11±3.3	12±4.1
Niereninsuffizienz	Vor Operation no. (%)	14 (9)	12 (8)
Diabetes mellitus (DM)	no. / total no. (%)	56 / 155 (36.1)	61 / 150 (40.7)
	□ NIDDM no. (%)	30 / 56 (53.6)	30 / 61 (49.2)
	■ IDDM no. (%)	26 / 56 (46.4)	31 / 61 (50.8)
Serumglukose (postoperativ)	no. (%) [no. DM]		
	> 6.1 mmol/l (110 mg/dl)	84 (54) [12]	81 (54) [20]
	> 11.1 mmol/l (200 mg/dl)	67 (43) [44]	63 (42) [41]

*Plus-minus Werte sind Mittelwerte±Standardabweichung.

†Der Body-mass Index ist das Körpergewicht in Kilogramm dividiert durch das Quadrat der Körpergröße in Metern (kg/m²).

‡euroSCORE: European System for Cardiac Operative Risk Evaluation

△APACHEII bezeichnet Acute Physiology and Chronic Health Evaluation.

□NIDDM Patienten mit Nicht-Insulin-abhängigem Diabetes mellitus (Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus)

■IDDM Patienten mit insulin-abhängigem Diabetes mellitus (Insulin-Dependent Diabetes Mellitus)

4.2 Sicherheit einer intensivierten Insulintherapie

Die Sicherheit der intensivierten Insulintherapie wurde durch einen Vergleich der Häufigkeiten von Hypoglykämien (Werte unter 2,2 mmol/l [40 mg/dl]) erfasst. Werte in diesem Bereich traten in beiden Gruppen mit gleicher Häufigkeit auf: nur ein Ereignis (ein Patient) aus jeder Gruppe (0,6%, $p=1.0$). Allerdings kam es unter dieser Behandlung zu einer größeren Anzahl von Unterschreitungen der unteren Normwertgrenze (4,4 mmol/l [79 mg/dl]) in der Behandlungsgruppe. Hier wurden bei 80 von 155 Patienten (51,6%) und bei 15 von 150 Patienten (10%) in der Kontrollgruppe Werte unter 4,4 mmol/l (79mg/dl) aufgeführt, resultierend in einem relativen Risiko (RR) von 5.16, 95%-Konfidenzintervall (CI) [3.12, 8.54], $p<0.0001$ (Tabelle 2). Solche Ereignisse mit Werten unter 4,4 mmol/l (79 mg/dl) traten vorwiegend bei Patienten auf, die länger als zwei Tage auf der Intensivstation behandelt werden mussten (etwa 76% in der Behandlungsgruppe und 87% in der Kontrollgruppe).

4.3 Bewertung der Ergebnisse zum primären Endpunkt

Jeder Blutzuckerwert unter 2,22 mmol/l (40 mg/dl) ist eine Hypoglykämie, unabhängig davon, ob Symptome auftreten oder nicht. Blutzuckerwerte zwischen 2,22 und 2,78 mmol/l (40-50 mg/dl) werden bei gleichzeitig nachweisbaren zerebralen Symptomen der Hypoglykämie als solche bezeichnet. Als ‚Grauzone‘ gelten niedrig-normale Blutzuckerwerte zwischen 2,78 und 3,33 mmol/l (50-60 mg/dl). Diese Werte treten auch gelegentlich bei gesunden Menschen auf und kommen bei länger als 24 Stunden andauerndem Fasten regelmäßig vor. Blutzuckerwerte über 3,33 mmol/l (60 mg/dl) schließen eine akute Hypoglykämie aus, nicht jedoch eine Unterzuckerung, da der Glukosespiegel im Interstitium z.B. bei sportlicher Aktivität niedriger sein kann als der im Blut. Allerdings reagiert der Hypothalamus durch Ausschüttung der Katecholamine in erster Linie auf die Geschwindigkeit des Blutzuckerabfalls.

Tabelle 2. Endpunkte für Sicherheit und Effektivität.

Variable		Behandlungsgruppe n = 155	Kontrollgruppe n = 150	P-Wert	Relatives Risiko (RR)
Ereignisse < 4.4 mmol/l (79 mg/dl)	no. (%)	80 / 155 (51.6)	15 / 150 (10)	<0.0001	5.16, 95%-CI(3.12, 8.54)
Schwere Hypoglykämie ≤ 2.2 mmol/l (40 mg/dl)		1 / 155 (0.6)	1 / 150 (0.6)	1.0	
Ereignisse < 4.4 mmol/l (79 mg/dl) bezogen auf die Liegedauer (ITS)	no. / total (%)				
≤ 2 Tage		19 / 80 (23.75)	2 / 15 (13.3)		
> 2 Tage		61 / 80 (76.25)	13 / 15 (86.7)		
Zielwert des Blutzuckerspiegels erreicht:					
Sechs Stunden nach Aufnahme	no. (%)	29 (18.7)	89 (59.3)	<0.0001	0.31, 95%-CI(0.22, 0.45)
Fünf-Uhr-Wert	no. (%)	54 (34.8)	115 (76.7)	<0.0001	0.45, 95%-CI(0.36, 0.57)

CI = Konfidenzintervall
ITS = Intensivtherapiestation

4.4 Effektivität der intensivierten Insulintherapie

4.4.1 Primäre Bewertung der Effektivität

Zur Bewertung der Effektivität der intensivierten Insulintherapie wurde primär das Erreichen des Zielwertbereiches des Blutzuckerspiegels in der jeweiligen Gruppe sechs Stunden postoperativ und im Fünf-Uhr-Wert am ersten postoperativen Tag verglichen.

Sechs Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation erreichten nur 29 von 155 Patienten (18,7%) in der Behandlungsgruppe den Zielwertbereich, im Vergleich hierzu lagen die Serumglukosewerte bei 89 von 150 Patienten (59,3%) in der Kontrollgruppe im Zielwertbereich, resultierend in einem relativen Risiko von 0.31, 95%-Konfidenzintervall [0.22, 0.45], $p < 0,0001$. In den Fünf-Uhr-Werten lässt sich eine Zunahme einer erfolgreichen Behandlung in beiden Gruppen verzeichnen: 54 von 155 Patienten (34,8%) in der Behandlungsgruppe verglichen mit 115 von 150 Patienten (76,7%) in der Kontrollgruppe erreichten den Zielwertbereich, resultierend in einem vergleichbaren relativen Risiko (RR= 0.45, 95%-Konfidenzintervall [0.36, 0.57], $p < 0,0001$) (Tabelle 2).

4.4.2 Sekundäre Parameter zur Bewertung der Effektivität

Sekundäre Parameter für die Effektivität der intensivierten Insulintherapie waren Beatmungszeit, Liegedauer auf der Intensivstation, Krankenhausmortalität und das Auftreten eines akuten Nierenversagens. Zur Untersuchung beider Gruppen bezogen auf diese Parameter wurden jeweils die Mittelwerte und Standardabweichungen (SD) oder die Häufigkeit aller Fälle innerhalb einer Gruppe miteinander verglichen. Patienten in der Kontrollgruppe benötigten mit 41,63 Stunden \pm 116,14 eine kürzere Beatmungszeit als Patienten in der Behandlungsgruppe (Mittelwert=46,39; SD: 133,41), $p=0,74$. Die Liegedauer lag für Patienten in der Kontrollgruppe im Mittel bei 4,47 Tagen (SD: 5,38) verglichen mit 5,03 Tagen in der Behandlungsgruppe (SD: 6,67), $p=0,43$. Die Krankenhausletalität war beinahe gleich in den beiden Gruppen: 9 von 155 Patienten (5,8%) starben in der Behandlungsgruppe und 8 von 150 Patienten (5,3%) starben in der Kontrollgruppe (RR=1.15, 95%-Konfidenzintervall [0.45, 2.90], $p=0,77$). Lediglich ein Patient in der Kontrollgruppe benötigte eine Nierenersatztherapie bei akutem Nierenversagen (1 von 150 Patienten; 0,7%) verglichen mit 9 von 155 Patienten (5,8%) in der Behandlungsgruppe (RR= 8.71, 95%-Konfidenzintervall [1.11, 67.91], $p=0,01$) (Tabelle 3).

Tabelle 3. Sekundäre Parameter für Effektivität.*

Variable		Behandlungsgruppe n = 155	Kontrollgruppe n = 150	P-Wert	Relatives Risiko (RR)
Beatmungszeit	(Stunden)	46.39±133.41	41.63±116.14	0.74	--
Liegedauer (ITS)	(Tage)				
Alle Patienten		5.03±6.67	4.47±5.38	0.43	--
≤ 5 Tage	no. (%)	123 (79.4)	124 (82.7)	n.s.	--
> 5 Tage	no. (%)	32 (20.6)	26 (17.3)	n.s.	--
ARF	no. (%)	9 (5.8)	1 (0.7)	0.01	8.71, 95%-CI(1.11, 67.91)
Krankenhaus-Letalität	no. (%)	9 (5.8)	8 (5.3)	0.77 (n.s.)	1.15, 95%-CI(0.45, 2.90)

*Plus-minus Werte sind Mittelwerte±Standardabweichung

ARF (acute renal failure) bedeutet akutes Nierenversagen mit Dialysetherapie nach Operation

-- keine Werte

n.s. steht für nicht signifikant

CI = Konfidenzintervall

4.5 Zusätzliche Parameter

4.5.1 Insulinverbrauch

Der Insulinverbrauch wurde an den ersten beiden Tagen für alle Patienten zum Vergleich im Mittelwert und Standardabweichung (SD) abgebildet. Am ersten Tag lag der Insulinbedarf je Patient in der Kontrollgruppe im Mittel bei 18,03 IE (SD: 25,59) und damit niedriger als in der Behandlungsgruppe (Mittelwert=42,57 IE; SD: 33,28). Am zweiten Tag ergab sich für beide Gruppen ein Anstieg des Insulinverbrauchs bezogen auf 24 Stunden. Der Insulinbedarf je Patient lag in der Kontrollgruppe weiterhin im Mittel mit 33,98 IE (SD: 70,06) unter dem Verbrauch in der Behandlungsgruppe (Mittelwert=54,18 IE; SD: 49,82) (Tabelle 4, Diagramm 1).

Tabelle 4. Insulinverbrauch.*

Variable		Behandlungsgruppe n = 155	Kontrollgruppe n = 150
Insulintherapie	n / total (%)	151 / 155 (97.4)	106 / 150 (70.7)
Pat. ohne Diabetes mellitus		95 / 99 (95.9)	48 / 89 (53.9)
Pat. mit Diabetes mellitus		56 / 56 (100)	58 / 61 (95.1)
Insulinverbrauch	I.E. / 24h		
1. Tag (=OP-Tag)		42.6 ± 33.3	18.03 ± 25.6
2. Tag		54.2 ± 49.8	33.9 ± 70.1

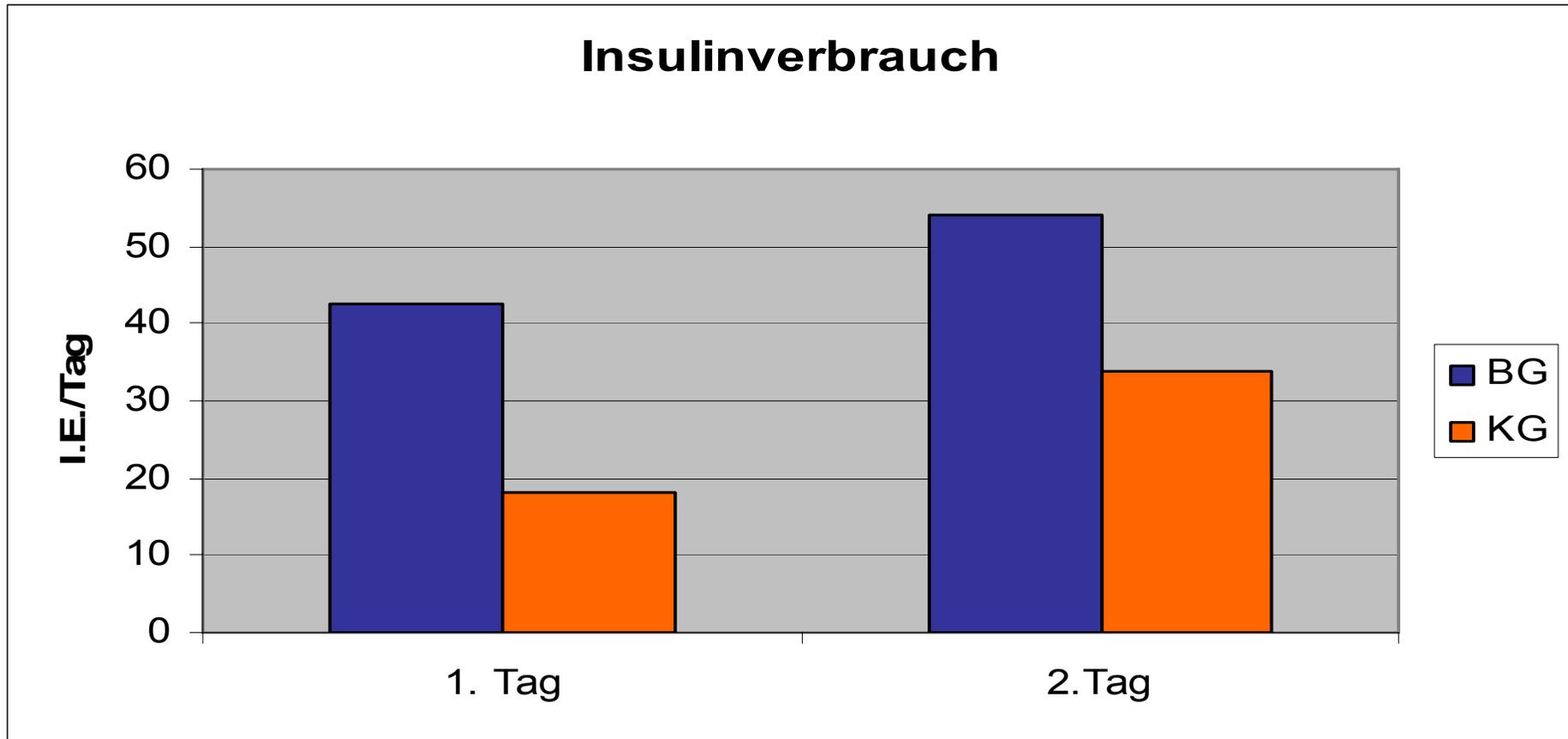
*Plus-minus Werte sind Mittelwerte±Standardabweichung.

I.E./24h bedeutet Internationale Einheiten in 24 Stunden.

1 IE Insulin \triangleq 41,67 μ g Insulin (hochrein) \triangleq 35 μ g Insulin (wasserfrei).

n = Patienten

Diagramm 1)



BG = Behandlungsgruppe
KG = Kontrollgruppe

4.5.2 Entzündung

Der Vergleich der Entzündungslage zwischen den Gruppen ergab keinen signifikanten Unterschied. In der Behandlungsgruppe bekamen 33 von 155 Patienten (21,3%) eine antibiotische Therapie verglichen mit 30 von 150 Patienten (20%) in der Kontrollgruppe. Die Dauer der antibiotischen Therapie war in der Behandlungsgruppe bezogen auf die drei Gruppen zu je einem Drittel nahezu gleich verteilt: 'bis drei Tage' wurden 13 von 33 Patienten (39,4%) behandelt, 'drei bis acht Tage' und 'länger als acht Tage' dauerte jeweils die Therapie bei 10 von 33 Patienten (30,3%). In der Kontrollgruppe gab es eine geringe Mehrheit in der Kategorie 'drei bis acht Tage' antibiotische Therapie mit 14 von 30 Patienten (46,7%). In den Kategorien 'bis drei Tage' und 'länger als acht Tage' Behandlung mit einem Antibiotikum waren jeweils 8 von 30 Patienten (26,7%) zu verzeichnen. Die Verteilung der Art der Infektion wurde wie folgt klassifiziert: (1) Pneumonie, (2) Urogenital, (3) Andere (Wundinfektion durch positiven Befund aus einem Wundabstrich und/oder positive Blutkultur bei unklarem Fieber ohne Infektlokalisation), (4) Sepsis / MODS (MODS = Multiorgandysfunktionssyndrom), (5) ARDS (ARDS = Acute Respiratory Distress Syndrome). Es wurden folgende Kombinationen und das Auftreten einer einzelnen Infektion unterschieden: (1) bis (5) heißt bei diesem Patienten traten alle genannten Formen von Entzündung auf; (1)+(3)+(4) bedeutet entsprechend ein Patient mit Pneumonie, Wundinfektion und Sepsis / MODS; (1)+(3) Patient mit Pneumonie und Wundinfektion; (1)+(4) Patient mit Pneumonie und Sepsis; (3)+(4) Patient mit Wundinfektion / positiver Blutkultur und Sepsis; nur (3) Patient mit einer lokalen Wundinfektion und/oder positiven Blutkultur; nur (2) Patient ausschließlich mit einer urogenitalen Infektion; nur (1) Patient mit einer Pneumonie ohne systemische Beteiligung; (1)+(5) Patient mit einem ARDS auf dem Boden einer Pneumonie. Im Vergleich der Ergebnisse der beiden Gruppen liegen die Häufigkeiten für Pneumonie, Wundinfektion und Sepsis sehr nah bei einander: in der Behandlungsgruppe trat eine Pneumonie (einzeln oder in Verbindung mit anderen oben genannten Klassen ((2)-(5)) bei 17 von 33 Patienten (51,5%) ebenso wie bei 17 von 30 Patienten (56,7%) in der Kontrollgruppe auf. Hieraus ergibt sich eine Häufigkeit von 10,97% (17 von 155 Patienten) für das Auftreten einer Pneumonie in der Behandlungsgruppe; in der Kontrollgruppe waren es entsprechend 11,3% (17 von 150 Patienten) Pneumonien. Eine Wundinfektion

und/oder eine positive Blutkultur wurden in der Behandlungsgruppe bei 23 Patienten und in der Kontrollgruppe bei 22 Patienten registriert. Bezogen auf die Gruppe der Patienten, die mit einem Antibiotikum behandelt wurden, bedeutet das 23 von 33 Patienten (69,7%) in der Behandlungsgruppe und 22 von 30 Patienten (73,3%) in der Kontrollgruppe. Auf die gesamte Population in jeder Gruppe bezogen traten 14,8% Wundinfektionen in der Behandlungsgruppe und 14,7% in der Kontrollgruppe auf. Eine Sepsis lag bei 8 von 155 Patienten (5,16%) in der Behandlungsgruppe und bei 6 von 150 Patienten (4,0%) in der Kontrollgruppe vor. Eine weitere Unterteilung ist aus den Tabellen und Diagrammen zu ‚Entzündung‘ ersichtlich. Hierbei zeigt sich in der Darstellung der Infektionshäufigkeit bezogen auf das Vorliegen eines Diabetes mellitus (NIDDM = Nicht-insulinpflichtiger Diabetes mellitus; IDDM = Insulinpflichtiger Diabetes mellitus) kein erhöhtes Auftreten im Vergleich zu den Patienten ohne Diabetes mellitus (nDM = nicht Diabetes mellitus) (Tabelle 5, Diagramm 2 bis 4).

Tabelle 5. Entzündung.

Variable	Behandlungsgruppe n = 155		Kontrollgruppe n = 150	
Behandlung	n / total (%)		n / total (%)	
kein Antibiotikum		122 / 155 (78,7)		120 / 150 (80,0)
Antibiotikum		33 / 155 (21,3)		30 / 150 (20,0)
Dauer der Behandlung:	n / total (%)	nDM / NIDDM / IDDM	n / total (%)	nDM / NIDDM / IDDM
bis 3 Tage	13 / 33 (39,4)	8 / 3 / 2	8 / 30 (26,7)	4 / 2 / 2
>3 bis 8 Tage	10 / 33 (30,3)	8 / 1 / 1	14 / 30 (46,7)	8 / 1 / 5
>8 Tage	10 / 33 (30,3)	5 / 1 / 4	8 / 30 (26,7)	6 / 0 / 2
Art der Infektion	Kombination:	nDM / NIDDM / IDDM (=Σ)	Kombination:	nDM / NIDDM / IDDM (=Σ)
(1) Pneumonie	(1)bis(5)	2 / 0 / 2 (=4)	(1)bis(5)	2 / 0 / 0 (=2)
(2) Urogenital	(1)+(3)+(4)	1 / 0 / 1 (=2)	(1)+(3)+(4)	1 / 0 / 2 (=3)
(3) Andere*	(1)+(3)	4 / 1 / 2 (=7)	(1)+(3)	4 / 0 / 2 (=6)
(4) Sepsis / MODS**	(1)+(4)	1 / 0 / 0 (=1)	(1)+(4)	0 / 1 / 0 (=1)
(5) ARDS***	(3)+(4)	1 / 0 / 0 (=1)	(3)+(4)	0
	(3)	9 / 4 / 0 (=13)	(3)	8 / 2 / 3 (=13)
	(2)	0 / 0 / 2 (=2)	(2)	0
	(1)	3 / 0 / 0 (=3)	(1)	2 / 0 / 2 (=4)
	(1)+(5)	0	(1)+(5)	1 / 0 / 0 (=1)

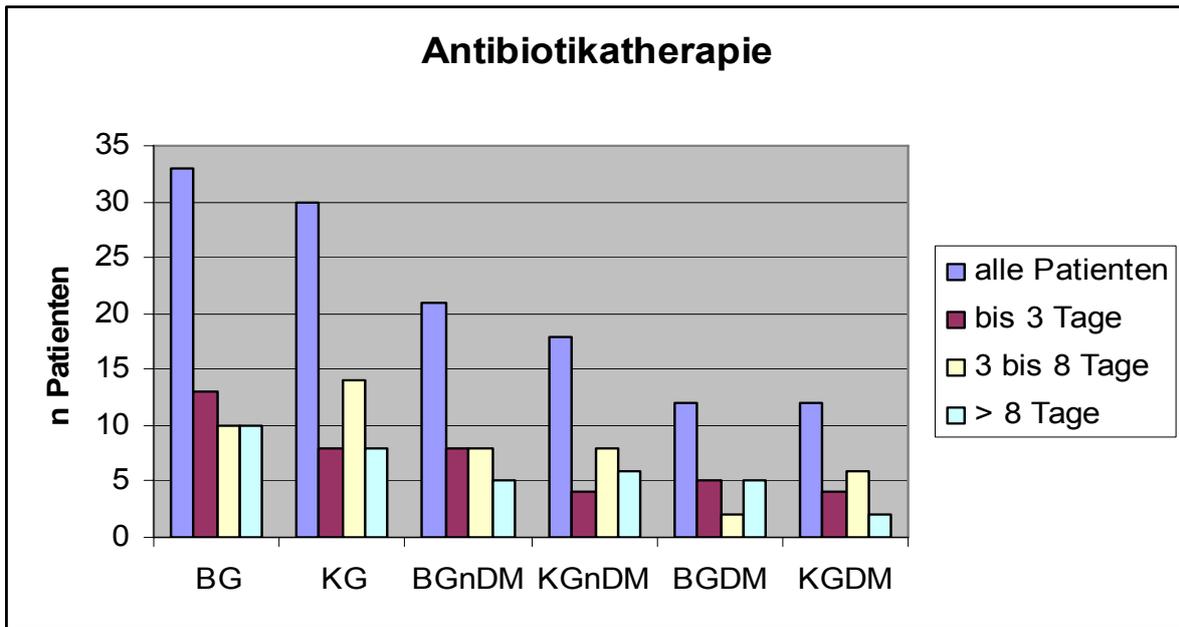
*Andere = Wundinfektion,
positive Blutkultur

**MODS =Multiorgan-
dysfunktions-Syndrom

***ARDS = Acute Respiratory
Distress Syndrome

nDM = nicht Diabetes mellitus
NIDDM = Nicht-insulinpflichtiger
Diabetes mellitus
IDDM = Insulinpflichtiger
Diabetes mellitus
(=Σ) = Summe der Patienten

Diagramm 2)



n Patienten = alle Patienten mit Antibiotikatherapie

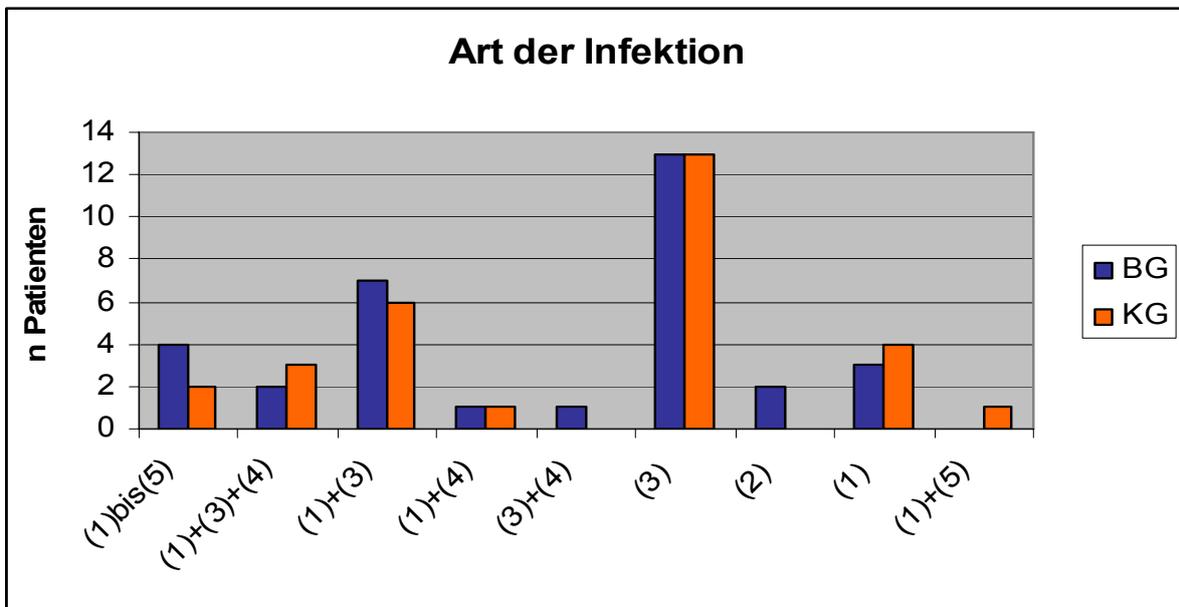
BG = Behandlungsgruppe

KG = Kontrollgruppe

nDM = nicht Diabetes mellitus

DM = Diabetes mellitus

Diagramm 3)



n Patienten = alle Patienten in der Gruppe der Infektion

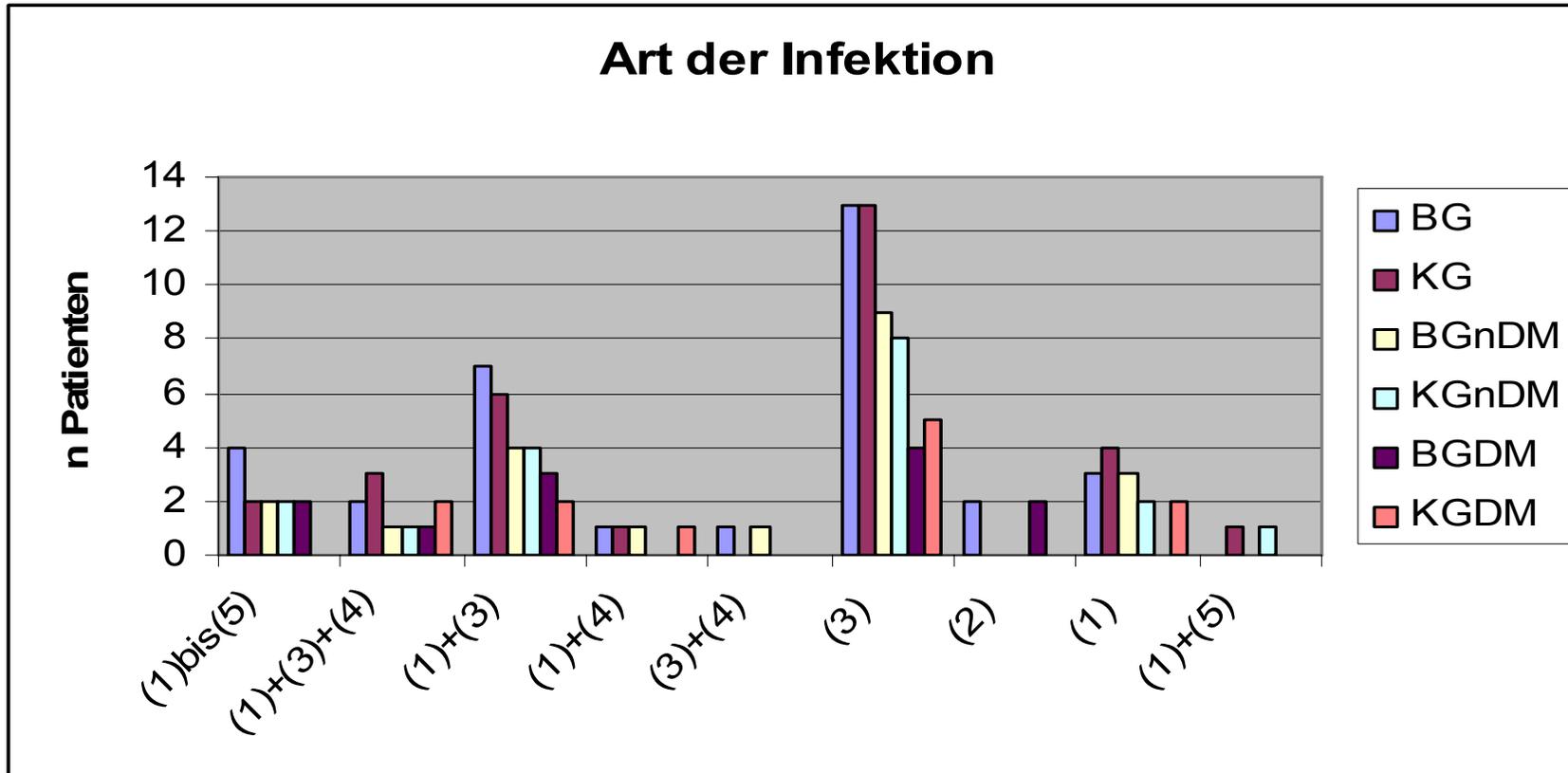
(1) = Pneumonie (2) = Urogenital (3) = Wundinfektion/positive Blutkultur

(4) = Sepsis/MODS* (5) = ARDS**

*MODS = Multiorgan-Dysfunktions-Syndrom

**ARDS = Acute Respiratory Distress Syndrome

Diagramm 4)



n Patienten = alle Patienten in einer Infektionsgruppe

BG = Behandlungsgruppe KG = Kontrollgruppe

nDM = nicht Diabetes mellitus DM = Diabetes mellitus

(1) = Pneumonie (2) = Urogenital (3) = Wundinfektion/positive Blutkultur

(4) = Sepsis/MODS* (5) = ARDS**

*MODS = Multiorgan-Dysfunktions-Syndrom

**ARDS = Acute Respiratory Distress Syndrom

4.5.3 Transfusion

Eine Zusammenfassung der Transfusionen in jeder Gruppe zeigt keinen Unterschied zwischen einer intensivierten Insulintherapie und den Patienten in der Kontrollgruppe. In der Behandlungsgruppe wurden 108 von 155 Patienten (69,7%) transfusionspflichtig; unter den Patienten der Kontrollgruppe waren es 106 von 150 Patienten (70,7%). Insgesamt wurden in der Behandlungsgruppe 466 Erythrozytenkonzentrate transfundiert und in der Kontrollgruppe 458 Erythrozytenkonzentrate. Hieraus ergibt sich im Mittel eine Transfusionsrate von 4,31 Blutkonserven je transfundierter Patient in der Behandlungsgruppe (466 Erythrozytenkonzentrate auf 108 Patienten) und eine mittlere Transfusionsrate von 4,32 Blutkonserven je transfundierter Patient in der Kontrollgruppe (458 Erythrozytenkonzentrate auf 106 Patienten) (Tabelle 6).

Die Daten aus ‚Parameter Herz‘ und aus ‚Parameter Leber / Pankreas / Stoffwechsel‘ wurden für jeden Patienten in beiden Gruppen erhoben. Eine Auswertung wurde für die vorliegende Dissertation nicht vorgenommen.

Tabelle 6. Transfusion.

Variable		Behandlungsgruppe n = 155	Kontrollgruppe n = 150
Patienten mit Transfusion (EK)*	n / total n (%)	108 / 155 (69,7)	106 / 150 (70,7)
Anzahl Transfusionen je Patient	nEK / nPat. (MW)**	466 / 108 (4,31)	458 / 106 (4,32)

(EK)* = Erythrozytenkonzentrat

(MW) = Mittelwert**

5 Diskussion

Die vorliegende Studie zeigt, dass eine intensivierete Insulintherapie eine Behandlungsmethode ohne eine signifikante Einschränkung in der Sicherheit des Patienten ist. Das Risiko für hypoglykämische Episoden ist für die Patienten unter dem Einfluss einer intensivierten Insulintherapie ebenso groß wie für die Patienten in unserer Kontrollgruppe. Auf der anderen Seite ist die Inzidenz einer Unterschreitung der unteren Normalwertgrenze (Werte unter 4,4 mmol/l [79 mg/dl]) signifikant erhöht. Diese Werte allein bedeuten jedoch für den einzelnen Patienten weder einen Nachteil noch eine gesundheitliche Gefährdung.

Der Zielwertbereich für Serumglukose konnte in der Kontrollgruppe erwartungsgemäß häufiger und schneller erreicht werden als in der Behandlungsgruppe. Der Grund dafür waren die höheren Zielwerte. In der Behandlungsgruppe wurde der Zielwertbereich nur bei weniger als einem Fünftel der Patienten sechs Stunden nach der Operation erreicht. Nicht einmal die Hälfte der Patienten lag am ersten postoperativen Tag im Bereich der angestrebten Serumglukosewerte. Eine mögliche Ursache hierfür ist in dem höheren Anteil an Diabetes mellitus vorerkrankten Patienten zu sehen (im Vergleich zu anderen Studien). Aber auch der spezielle Eingriff, die Operation unter Zuhilfenahme der Herz-Lungen-Maschine als besonders ausgeprägtes Trauma, kann zu einer schwerer wiegenden Störung des Kohlenhydratstoffwechsels geführt haben. Ein weiterer Aspekt ist der Einfluss auf den Serumkaliumspiegel durch die Insulintherapie. Bei der untersuchten Patientenpopulation handelte es sich ausschließlich um Patienten mit einer kardialen Grunderkrankung. Veränderungen des Serumkaliumspiegels wurden häufig mit Herzrhythmusstörungen beantwortet. Dadurch war die Intensität der Insulintherapie teilweise nur mit Einschränkungen durchführbar. Auch in den anderen Bereichen wie Beatmungszeit, Liegedauer, Letalität und akutem Nierenversagen können die Ergebnisse der Behandlungsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe nicht überzeugen.

Die Studie wurde als monozentrische, prospektive, randomisierte, kontrollierte, offene klinische Parallelgruppenstudie mit Patienten nach elektiven herzchirurgischen Operationen auf unserer operativen Intensivstation verwirklicht. In der Durchführung der Studie gab es Grenzen. Zum Einen war es nicht möglich, die Behandlung in einer sinnvollen Weise zu verblinden, da die Anpassung der Insulindosierung eine

Überwachung des Blutzuckerspiegels erfordert. Die Behandlung der Patienten und die Erhebung der Daten wurde durch einen von der Intensivstation unabhängigen Arzt in Zusammenarbeit mit erfahrenen Studienschwestern durchgeführt, um das Auftreten systematischer Fehler so klein wie möglich ausfallen zu lassen. Zum Anderen wurden in der vorliegenden Studie ausschließlich kardiochirurgische Patienten untersucht. Die Ergebnisse sind nur eingeschränkt übertragbar auf Patienten anderer chirurgischer Fachrichtungen. Sie lassen sich in keinem Fall auf schwerkranke Patienten auf einer nicht-chirurgischen Intensivstation übertragen. Eine andere Studie zeigt für Patienten einer chirurgischen Intensivstation eine signifikante Reduzierung der Krankenhausmortalität von 11% auf 7% in der gesamten Studienpopulation durch eine genaue Kontrolle des Blutzuckerspiegels. Dieser Vorteil konnte für die Patienten, die länger als drei Tage intensivmedizinisch behandelt wurden, noch deutlicher herausgearbeitet werden: die Letalität sank von 21% auf 14% bei Patienten mit einer Liegedauer von drei Tagen und von 26% auf 17% bei Patienten, die länger als fünf Tage auf der Intensivstation verbrachten. Komplikationen wie schwere Infektionen und Organversagen wurden ebenfalls reduziert (59). Diese Vorteile können möglicherweise durch einige Mechanismen erklärt werden: Prävention einer Immundysfunktion, Reduktion einer systemischen Inflammation und Schutz sowohl der Endothelzellen als auch der Ultrastruktur und Funktion der Mitochondrien (1, 16, 23, 31). Mit einer weiteren großen, prospektiven, randomisierten Studie wollten van den Berghe und Kollegen zeigen, ob eine intensivierete Insulintherapie auch die Prognose für Patienten einer internistischen Intensivstation verbessern kann (60). Unabhängig von einer Abnahme der Morbidität konnte keine Reduzierung der Letalität durch eine genaue Blutzuckereinstellung erreicht werden, mit Ausnahme von den Patienten, die mehr als drei Tage auf der Intensivstation verbrachten. Im Vergleich zu den Ergebnissen der größeren Studie von van den Berghe et al. (58) bezogen auf Patienten, die nach chirurgischen Eingriffen beatmet werden mussten, bleibt eine Reduktion von Letalität und Morbidität in unserer Studienpopulation aus. Eine größere Patientenzahl könnte möglicherweise zu mehr Vorteilen in unserer Behandlungsgruppe geführt haben. Für die in diesem Vergleich notwendige Hauptzielgröße Letalität wäre ein Teilstichprobenumfang von $N = 654$, also eine Gesamtpopulation von 1308 Patienten notwendig gewesen. Van den Berghe beschreibt in der Studie mit Patienten einer chirurgischen Intensivstation eine Risikozunahme von etwa 60% für das Auftreten

einer Hypoglykämie (definiert als Blutzuckerwerte unter 2,2 mmol/l [40 mg/dl]; es wird jedoch von keinen klinisch ungünstigen Konsequenzen aus solchen Episoden berichtet (58). Das Problem der Hypoglykämie ist in Interventionsstudien zur Analyse der Effekte einer intensivierten Insulintherapie gut dokumentiert. In einer großen, randomisierten, kontrollierten Multicenter-Studie wurde eine intensivierte Insulintherapie bei Patienten mit schwerer Sepsis angewendet (VISEP) (7). Die Untersuchung in der Studiengruppe mit der intensivierten Insulintherapie wurde hierbei vorzeitig beendet. Es war zu einem Anstieg schwerer hypoglykämischer Episoden (Werte unter 2,2 mmol/l [40 mg/dl]) gekommen. In einer entsprechenden Studie zur intensivierten Insulintherapie (Zielwert 4 bis 7 mmol/l [72-126 mg/dl]) bei Patienten nach einem Schlaganfall kam es in keinem Fall zu solchen hypoglykämischen Ereignissen (51). Auch wenn sich diese Ergebnisse auf spezifische Patientenkollektive beziehen, so stellt sich die Frage nach einer sicheren Methode zur Durchführung einer intensivierten Insulintherapie. Die Toleranz eines größeren Zielwertbereichs in der Therapie mit Insulin, also ein oberer Grenzwert von 8,0 mmol/l (144 mg/dl) anstatt 6,1 mmol/l (110 mg/dl) bietet die Möglichkeit, therapeutische Vorteile zu erhalten und gleichzeitig das Risiko unerwünschter Hypoglykämien zu senken (20).

Krinsley (29) beschreibt in einer monozentrischen Untersuchung von Patienten einer interdisziplinären Intensivstation lediglich 0,35% schwere (Werte unter 2,2 mmol/l [40 mg/dl]) und 1,02% milde Hypoglykämien (Werte unter 3,3 mmol/l [60 mg/dl]). Hierbei wurden 800 Patienten in einer Behandlungsgruppe mit 800 Patienten einer „baseline group“ verglichen. Der Zielwert des Blutzuckerspiegels lag in der Behandlungsgruppe unter 7,7 mmol/l (140 mg/dl). Neben dem geringen Risiko für eine Hypoglykämie, vergleichbar mit unseren Ergebnissen, konnte gleichzeitig eine signifikante Reduktion von Letalität, Behandlungsdauer, Nierenfunktionsstörungen und Transfusionsbedarf erreicht werden.

Auf der einen Seite können wir mit den vorliegenden Ergebnissen nicht überzeugend darstellen, ob die intensivierte Insulintherapie einen Vorteil für Letalität und Morbidität für herzchirurgische Patienten aufweist. Auch wenn der Anteil der herzchirurgischen Patienten in der belgischen Studie (58) mit ca. 75% sehr hoch ist (100% bei uns), so ist doch der Anteil der Diabetiker weitaus niedriger als in der vorliegenden Studie (ca. 13% in der belgischen Studie; ca. 38% in unserer Studie). Diese Zahlen zur Häufigkeit von Diabetes mellitus werden in einem Ergebnis einer repräsentativen

Studie bestätigt: die Prävalenz für Diabetes mellitus lag bei 33,3% von 16.184 Patienten, die einer herzchirurgischen Operation unterzogen wurden (8). In der Behandlung von Patienten mit bekanntem oder unentdecktem Diabetes im Vergleich zu Patienten mit einem gesunden Kohlenhydratstoffwechsel scheint es Unterschiede zu geben, unabhängig von einer relativen Insulinresistenz nach dem Trauma eines chirurgischen Eingriffs.

Auf der anderen Seite bleiben verschiedene Aspekte unberücksichtigt. Die Art und Weise der Operation ist wichtig; je schwerer und länger die chirurgische Prozedur, desto größer ist der Grad der Insulinresistenz (54). Eine bessere Kontrolle der Schmerzen kann die postoperative Insulinresistenz reduzieren. Das konnte bei Patienten mit mittelschweren chirurgischen Eingriffen des oberen Abdomens gezeigt werden. Es wurden hierbei Epiduralanästhesie und die systemische Gabe von analgetischen Substanzen miteinander verglichen (55). Die allgemeine Praxis der präoperativen Nüchternheit ist ebenfalls mit einer postoperativen Insulinresistenz assoziiert und stellt somit die historische Praxis in Frage. Eine sichere und effektive Methode zur Reduzierung des postoperativen Insulinbedarfs scheint durch einen großzügigeren Umgang mit der Zufuhr von Kohlenhydraten und einer Flüssigkeitsaufnahme nach einem festen Plan (bis zu zwei Stunden vor einer geplanten Operation) gewährleistet zu werden (35, 46).

Im Hinblick auf diese Erkenntnisse und zusätzliche Untersuchungen zur Optimierung in 'Point-of-care' und einem kontinuierlichen Glukose-Monitoring (12, 17, 40) gibt es somit eine Perspektive zur Verbesserung der Ergebnisse unserer Methoden in der Kontrolle der postoperativen Hyperglykämie.

In einem Review-Artikel (44) wird die Hyperglykämie als ein Prädiktor für Letalität und Komplikationen bei kritisch kranken Patienten dargestellt. Dies gilt sowohl für chirurgische als auch für internistische Patienten. Auf die Zukunft blickend zeichnen die Autoren das Bild einer kontinuierlichen Blutzucker-Überwachung als integrierter Baustein der Routinepraxis. Sie vergleichen diese Maßnahme mit den uns heute schon vertrauten kontinuierlichen Überwachungen mittels EKG und Pulsoxymetrie als zukünftiger Standard einer Intensivstation. Mehr noch als unsere Ergebnisse kommen viele andere Untersuchungen zu der Schlussfolgerung, dass die Einführung eines Programms zur intensivierten Insulintherapie unvermeidbar ist (11, 48). Read und Cheng (50) haben eine Zusammenfassung wichtiger Argumente für die Notwendigkeit der Entwicklung eines solchen Programms vorgelegt. Ökonomische

Gründe ebenso wie Vorteile für die medizinische Behandlung kritisch kranker Patienten werden hier genannt. Die positiven Effekte von endogenem und exogenem Insulin werden den anabolen und antiinflammatorischen Eigenschaften zugeordnet (25, 47). Krinsley et al. (30) vollzogen eine ökonomische Analyse einer heterogenen Population aus 1600 kritisch kranken Erwachsenen. Sie konnten zeigen, dass die Behandlung der Hyperglykämie in einer Senkung der Krankenhauskosten resultiert. Die Einsparungen durch das intensivierete Glukose-Management-Programm waren nicht gleichmäßig auf die verschiedenen Gruppen der Patienten verteilt. Die größten Kostenersparnisse (gerechnet auf ein Jahr) wurden für die chirurgische (\$4312 je Patient), gastrointestinale (\$1897 je Patient) und kardiale (\$1523 je Patient) Patientenpopulation aufgeführt. Das größte Defizit (\$2890 je Patient) trat innerhalb der kleinen Gruppe von Patienten mit septischem Schock auf. Die Einführung eines Programms zur Behandlung der Hyperglykämie bei Patienten auf der Intensivstation erfordert neben einem gut abgestimmten Protokoll (6, 26) ein intensives Schulungsprogramm sowohl für Ärzte/-innen als auch für Pflegepersonal. Beispielhaft hierfür sind die Ergebnisse der Untersuchung eines Insulin-Infusions-Protokolls auf einer internistischen Intensivstation (24). In diesem Zusammenhang wurde eine weitere Behandlungsstrategie durch Kombination aus einem festen Algorithmus von Insulintherapie und Ernährung nach einem einfachen Schema erfolgreich getestet: SPRINT (Specialised Relative Insulin Nutrition Tables) (11). Die große Vielfalt unterschiedlicher Behandlungsprotokolle in der Insulintherapie erschwert den notwendigen Vergleich der Ergebnisse und führt zu der Forderung nach einem standardisierten Konzept für eine intensivierete Insulintherapie (13). NICE (Normoglycaemia in Intensive Care), eine aktuell laufende Studie mit 4000 Patienten in Neuseeland und Australien; und SUGAR (Survival Using Glucose Algorithm Regulation), auch eine noch nicht abgeschlossene Studie mit 5000 Patienten in Kanada: zwei große, prospektive, randomisierte, kontrollierte Multicenter-Studien werden möglicherweise verbleibende Fragen beantworten (4).

6 Schlussfolgerung

Die intensivierete Insulintherapie ist eine sichere Methode zur Behandlung der postoperativen, posttraumatischen oder auch in der Sepsis auftretenden Hyperglykämie. Vorteile aus einer solchen Behandlung wurden in verschiedenen Studien gezeigt. Unsere Ergebnisse bezogen auf die Effektivität der Behandlung lassen auf Mängel in der Durchführung des Behandlungsprotokolls schließen. Andere Autoren vermitteln den Eindruck möglicher Vorteile neben einer Reduzierung von Letalität und Morbidität sogar in einer Verbesserung der Kosten-Effektivität. Es bleibt weiterhin offen, in welchen Grenzen der optimale Blutzuckerwert für kritisch kranke Patienten auf einer Intensivstation liegt, sei es chirurgisch oder internistisch oder bei Patienten mit schwerer Sepsis. Für eine größere Sicherheit und Effektivität einer intensivierten Insulintherapie bleibt die Chance einer exakten Blutzuckereinstellung in der Entwicklung neuer Methoden zur kontinuierlichen Messung der Glukosewerte bei kritisch kranken Patienten und in einem entsprechenden Schulungsprogramm in Verbindung mit einem standardisierten Behandlungsprotokoll.

Fragestellung: Postoperative Hyperglykämie und relative Insulinresistenz führen nach herzchirurgischen Operationen zu einer erhöhten Inzidenz verschiedener Komplikationen sowie zu einer gesteigerten Mortalität. Intensivierte Insulintherapie in der postoperativen Phase soll die Mortalität und Morbidität solcher Patienten senken.

Methodik: Innerhalb eines Zeitraums von zwei Jahren wurden 305 Patienten nach herzchirurgischen Operationen in eine monozentrische, prospektive, randomisierte, klinische, offene Parallelgruppenstudie eingeschlossen. Alle Patienten wurden einer der beiden Gruppen zugeordnet und nach einem Studienprotokoll mit intensivierter Insulintherapie oder konventionell behandelt. Primärer Endpunkt war die Sicherheit dieser Behandlung. Hierzu wurde das relative Risiko einer Hypoglykämie (Werte unter 40 mg/dl [2.2 mmol/l]) ermittelt und die Rate von Unterschreitungen der unteren Normwertgrenze (Werte unter 79 mg/dl [4.4 mmol/l]) in beiden Gruppen verglichen. An zweiter Stelle der Untersuchung stand die Effektivität der Behandlung. Die Effektivität wurde primär gemessen an dem Erreichen des gewünschten Zielwertbereiches des Blutzuckerspiegels innerhalb der ersten sechs Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation, spätestens am Morgen des ersten postoperativen Tages (Fünf-Uhr-Wert). Die Beatmungszeit und Liegedauer, Krankenhausmortalität sowie die Inzidenz von dialysepflichtigem Nierenversagen wurden als sekundäre Parameter analysiert.

Ergebnisse: Aus den vorliegenden Daten ergab sich kein signifikanter Unterschied in der Sicherheit für die Patienten. Die Rate der Hypoglykämien (Werte unter 40 mg/dl [2,2 mmol/l]) war in beiden Gruppen gleich: nur ein Ereignis (ein Patient) aus jeder Gruppe (0,6%, $p=1.0$). Allerdings kam es unter dieser Behandlung zu einer größeren Anzahl von Unterschreitungen der unteren Normwertgrenze (79 mg/dl [4,4 mmol/l]) in der Behandlungsgruppe. Hier wurden bei 80 von 155 Patienten (51,6%) und bei 15 von 150 Patienten (10%) in der Kontrollgruppe Werte unter 79 mg/dl (4,4 mmol/l) aufgeführt, resultierend in einem relativen Risiko (RR) von 5.16, 95%-Konfidenzintervall (CI) [3.12, 8.54], $p<0.0001$. Zur Bewertung der Effektivität wurde primär das Erreichen des Zielwertbereiches in der jeweiligen Gruppe sechs Stunden postoperativ und im Fünf-Uhr-Wert am ersten postoperativen Tag verglichen. In der Behandlungsgruppe lagen sechs Stunden postoperativ nur 29 von 155 Patienten (18,7%) im Zielwertbereich verglichen mit 89 von 150 Patienten (59,3%) in der

Kontrollgruppe, RR 0.31, 95%-CI [0.22, 0.45], $p < 0.0001$. In beiden Gruppen ergab sich in den Fünf-Uhr-Werten insgesamt eine Steigerung für eine erfolgreiche Behandlung: 54 von 155 Patienten (34,8%) in der Behandlungsgruppe im Vergleich zu 115 von 150 Patienten in der Kontrollgruppe, resultierend in einem ähnlichen relativen Risiko (RR= 0.45, 95%-CI [0.36, 0.57], $p < 0.0001$).

Sekundär kamen zur Auswertung: Beatmungszeit, Liegedauer, Mortalität und akutes Nierenversagen / Dialyse. Hierbei wurden Mittelwerte und Standardabweichungen miteinander verglichen (Mittelwert \pm Standardabweichung). Hinsichtlich der sekundären Parameter konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

Literaturverzeichnis

1. Andreelli F, Jacquier D, Troy S: Molecular aspects of insulin therapy in critically ill patients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 9 (2006) 124-130.
2. Ascione R, Lloyd CT, Underwood MJ, Lotto AA, Pitsis AA, Angelini GD: Inflammatory response after coronary revascularization with or without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 69 (2000) 1198-1204.
3. Asimakopoulos G, Taylor KM: Effects of cardiopulmonary bypass on leukocyte and endothelial adhesion molecules. *Ann Thorac Surg* 66 (1998) 2135-2144.
4. Bellomo R, Egi M: Glycemic control in the intensive care unit: why we should wait for NICE-SUGAR. *Mayo Clinic Proc* 80 (2005) 1546-1548.
5. Bolton CF: Sepsis and the systemic inflammatory response syndrome: neuromuscular manifestations. *Crit Care Med* 24 (1996) 1408-1416.
6. Brown G, Dodek P: Intravenous insulin nomogram improves blood glucose control in the critically ill. *Crit Care Med* 29 (2001) 1714-1719.
7. 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, Roissant 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* 358 (2008) 125-139.
8. Bucerius J, Gummert JF, Walther T, Doll N, Falk V, Onnasch JF, Barten MJ, Mohr FW: Impact of diabetes mellitus on cardiac surgery outcome. *Thorac Cardiovasc Surg* 51 (2003) 11-16.
9. Butler J, Rocker GM, Westaby S: Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 55 (1993) 552-559.
10. 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 systemic overview. *Lancet* 355 (2000) 773-778.
11. Chase JG, LeCompte A, Lonergan T, Willacy M, Wong XW, Lin J, Lotz T, Lee D, Hann C: Implementation and evaluation of the SPRINT protocol for tight glycaemic control in critically ill patients: a clinical practice change. *Crit Care* 12 (2008) R49.
12. Corstjens AM, Ligtenberg JJ, van der Horst IC, Spanjersberg R, Lind JSW, Tulleken JE, Meertens JHJM, Zijlstra JG: Accuracy and feasibility of point-of-care

- and continuous blood glucose analysis in critically ill ICU patients. *Crit Care* 10 (2006) R135.
13. Doenst T, Bothe W, Beyersdorf F: Therapy with insulin in cardiac surgery: controversies and possible solutions. *Ann Thorac Surg* 75 (2003) S721-728.
 14. Doenst T, Wijeyesundera D, Karkouti K, Zechner C, Maganti M, Rao V, Borger MA: Hyperglycemia during cardiopulmonary bypass is an independent risk factor for mortality in patients undergoing cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 130 (2005) 1144.e1-1144.e8.
 15. Edmunds LH, Jr: Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 66 (1998) S12-6.
 16. Ellger B, Debaveye Y, Vanhorebeek I, Langouche L, Giulietti A, Van Etten E, Herijgers P, Mathieu C, Van den Berghe G: Survival benefits of intensive insulin therapy in critical illness. *Diabetes* 55(4) (2006) 1096-1105.
 17. Ellmerer M, Haluzik M, Blaha J, Kremen J, Svacina S, Toller W, Mader J, Schaupp L, Plank J, Pieber T: Clinical evaluation of alternative-site glucose measurements in patients after major cardiac surgery. *Diabetes Care* 29 (2006) 1275-1281.
 18. Estrada CA, Young JA, Nifong LW, Chitwood WR: Outcomes and perioperative hyperglycemia in patients with or without diabetes mellitus undergoing coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 75 (2003) 1392-1399.
 19. Fietsam R Jr, Bassett J, Glover JL: Complications of coronary artery surgery in diabetic patients. *Am Surg* 57 (1991) 551-557.
 20. Finney SJ, Zekveld C, Elia A, Evans TW: Glucose control and mortality in critically ill patients. *JAMA* 290 (2003) 2041-2047.
 21. 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* 67 (1999) 352-362.
 22. 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* 125 (2003) 1007-1021.
 23. Geerlings SE, Hoepelman AI: Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus (DM). *FEMS Immunol Med Microbiol* 26 (1999) 259-265.

24. 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* 27 (2004) 461-467.
25. Groeneveld AB, Beishuizen A, Visser FC: Insulin: a wonder drug in the critically ill? *Crit Care* 6 (2002) 102-105.
26. Kanji S, Singh A, Tierney M, Meggison H, McIntyre L, Hebert PC: Standardization of intravenous insulin therapy improves the efficiency and safety of blood glucose control in critically ill adults. *Intensive Care Med* 30 (2004) 804-810.
27. Kirklin JK, Westaby S, Blackstone EH, Kirklin JW, Chenoweth DE, Pacifico AD: Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 86 (1983) 845-885.
28. Krinsley JS: Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population of critically ill patients. *Mayo Clin Proc* 78 (2003) 1471-1478.
29. Krinsley JS: Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients. *Mayo Clin Proc* 79 (2004) 992-1000.
30. Krinsley JS, Jones RL: Cost analysis of intensive glyceemic control in critically ill adult patients. *Chest* 129 (2006) 644-650.
31. Langouche L, Vanhorebeek I, Vlasselaers D: Intensive insulin therapy protects the endothelium of critically ill patients. *J Clin Invest* 115 (2005) 2277-2286.
32. Lazar HL, Chipkin SR, Philippides G, Bao Y, Apstein C: Glucose-insulin-potassium solutions improve outcomes in diabetics who have coronary artery operations. *Ann Thorac Surg* 70 (2000) 145-150.
33. Lazar HL, Chipkin SR, Fitzgerald CA, Bao Y, Cabral H, Apstein CS: Tight glyceemic control in diabetic coronary artery bypass graft patients improves perioperative outcomes and decreases recurrent ischemic events. *Circulation* 109 (2004) 1497-1502.
34. Ljungqvist O, Nygren J, Thorell A: Insulin resistance and elective surgery. *Surgery* 128 (2000) 757-760.
35. Ljungqvist O, Soreide E: Preoperative fasting. *Br J Surg* 90 (2003) 400-406.
36. Malmberg K, Rydén L, Efendic S, Herlitz J, Nicol P, Waldenström A, Wedel H, Welin L: Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects of mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol* 26 (1995) 57-65.

37. Malmberg K: Prospective randomized study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. *BMJ* 314 (1997) 1512-1515.
38. Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Rydén L: Glycometabolic state at admission: Important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction: long-term results from the diabetes and insulin-glucose infusion in acute myocardial infarction (DIGAMI) study. *Circulation* 99 (1999) 2626-2632.
39. McCowen KC, Malhotra A, Bistrian BR: Stress-induced hyperglycemia. *Crit Care Clin* 17 (2001) 107-124.
40. Meijering S, Corstjens AM, Tulleken JE, Meertens JHJM, Zijlstra JG, Ligtenberg JJM: Towards a feasible algorithm for tight glycaemic control in critically ill patients: a systematic review of the literature. *Crit Care* 10 (2006) R19.
41. Mesotten D, Delhanty PJD, Vanderhoydonc F, Hardman KV, Weekers F, Baxter RC, Van den Berghe G: Regulation of insulin-like growth factor binding protein-1 during protracted critical illness. *J Clin Endocrinol Metab* 87 (2002) 5516-5523.
42. Mizock BA: Alterations in carbohydrate metabolism during stress: a review of the literature. *Am J Med* 98 (1995) 75-84.
43. Montori VM, Bistrian BR, McMahon MM: Hyperglycemia in acutely ill patients. *JAMA* 288 (2002) 2167-2169.
44. Nasraway SA: Hyperglycemia during critical illness. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 30 (2006) 254-258.
45. Norhammar A, Tenerz Å, Nilsson G, Hamsten A, Efendíc S, Rydén L, Malmberg K: Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *Lancet* 359 (2002) 2140-2144.
46. Nygren J, Thorell A, Ljungqvist O: Preoperative oral carbohydrate nutrition: an update. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 4 (2001) 255-259.
47. Pause A, Besham GJ, Gingras AC, Donzé O, Lin T, Lawrence JC, Sonenberg N: Insulin-dependent stimulation of protein synthesis by phosphorylation of a regulator of 5'-cap function. *Nature* 371 (1994) 762-767.
48. 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* 29(2) (2006) 271-276.
49. Rassias AJ, Marrin CA, Arruda J, Whalen PK, Beach M, Yeager MP: Insulin infusion improves neutrophil function in diabetic cardiac surgery patients. *Anesth Analg* 88 (1999) 1011-1016.
 50. Read JL, Cheng EY: Intensive insulin therapy for acute hyperglycemia. *Adv Crit Care* 18 (2007) 200-212.
 51. Scott JF, Robinson GM, French JM, O'Connell JE, Alberty KG, Gray CS: Glucose potassium insulin infusions in the treatment of acute stroke patients with mild to moderate hyperglycemia: The glucose insulin in stroke trial (GIST) *Stroke* 30 (1999) 793-799.
 52. Souba WW: Nutritional support. *N Engl J Med*. 336 (1997) 41-48.
 53. Szabó Z, Håkanson E, Svedjeholm R: Early postoperative outcome and medium-term survival in 540 diabetic and 2239 nondiabetic patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 74 (2002) 712-719.
 54. Thorell A, Nygren J, Ljungqvist O: Insulin resistance: a marker of surgical stress. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2 (1999) 69-78.
 55. Uchida I, Asoh T, Shirasaka C, Tsuji H: Effect of epidural analgesia on postoperative insulin resistance as evaluated by insulin clamp technique. *Br J Surg* 75 (1988) 557-562.
 56. Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE: Hyperglycemia: An independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 87 (2002) 978-982.
 57. Van den Berghe G, Baxter RC, Weekers F, Wouters P, Bowers CY, Veldhuis JD: A paradoxical gender dissociation within the growth hormone/insulin-like growth factor 1 axis during protracted critical illness. *J Clin Endocrinol Metab* 85 (2000) 183-192.
 58. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P, Bouillon R: Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 345 (2001) 1359-1367.
 59. Van den Berghe G, Wouters PJ, Bouillon R, Weekers F, Verwaest C, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P: Outcome benefit of intensive insulin

therapy in the critically ill: insulin dose versus glycemic control. *Crit Care Med* 31 (2003) 359-366.

60. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, Van Wijngaerden E, Bobbaers H, Bouillon R: Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 54 (2006) 449-461.
61. Wan S, LeClerc JL, Vincent JL: Inflammatory response to cardiopulmonary bypass: mechanisms involved and possible therapeutic strategies. *Chest* 112 (1997) 676-692.
62. Zerr KJ, Furnary AP, Grunkemeier GL, Bookin S, Kanhere V, Starr A: Glucose control lowers the risk of wound infection in diabetics after open heart operations. *Ann Thorac Surg* 63 (1997) 356-361.

Thesen der Dissertation

1. Intensivierte Insulintherapie nimmt Einfluss auf das Behandlungsergebnis bezogen auf Morbidität und Letalität nach herzchirurgischen Operationen.
2. Durch eine intensivierete Insulintherapie nach herzchirurgischen Operationen können die perioperative Morbidität und Letalität reduziert werden.
3. Die Methode der intensivierten Insulintherapie ist eine sichere Maßnahme zur Kontrolle und Sicherstellung eines normoglykämischen Stoffwechsels nach herzchirurgischen Operationen.
4. Das Auftreten von Hypoglykämien (Werte kleiner als 2,2 mmol/l) ist ein Risiko unter der Behandlung mit intensivierter Insulintherapie.
5. Das Risiko einer Hypoglykämie ist selten und kann durch regelmäßige Kontrollen in kurzen Zeitintervallen aufgedeckt und rechtzeitig behandelt werden.
6. Das Erreichen des Blutzuckerspiegels im Zielwertbereich von 4,4 bis 6,1 mmol/l ist innerhalb von sechs Stunden postoperativ möglich.
7. Die Einführung eines standardisierten Behandlungsprotokolls zur intensivierten Insulintherapie und eine kontinuierliche Kontrolle des Blutzuckerspiegels können die Therapie in Sicherheit und Effektivität verbessern.
8. Die Toleranz eines größeren Zielwertbereichs in der Therapie mit Insulin, also ein oberer Grenzwert von 8,0 mmol/l (144 mg/dl) anstatt 6,1 mmol/l (110 mg/dl) bietet die Möglichkeit therapeutische Vorteile zu erhalten und gleichzeitig das Risiko unerwünschter Hypoglykämien zu senken.

Martin Schmale

Felsenstrasse 20a
06114 Halle / Saale
Tel. 0345 / 2265698

LEBENS LAUF

Persönliche Daten

Geburtsdatum: 05. 09. 1971
Geburtsort: Hagen (Nordrhein-Westfalen)
Familienstand: geschieden

Schulische Ausbildung

Grundschule	Henry-van-de-Felde Schule, Hagen	1978 - 1982
Gymnasium	Albrecht-Dürer-Gymnasium, Altsprachlich-Humanistisches Gymnasium Hagen	1982 - 1991
Allgemeine Hochschulreife		18.06.1991

Bundeswehr

Grundwehrdienst

Marineortungsschule, MOS Bremerhafen; Ausbildung zum
Krankenpflegerhelfer und Zuerkennung der Grundausbildung im
Marinesanitätsdienst 07/1991 - 06/1992

Marinesanitätsdienst mit Schwerpunkt zahnärztliche Versorgung 07/1992 -
06/1993

Übernahme in die Laufbahn der Sanitätsoffiziere, Offizierausbildung an der
Sanitätsakademie der Bundeswehr, München 07/1993 -
08/1994

Freistellung zum Studium der Zahnmedizin 09/1994

Studium der Zahnmedizin,
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg 10/1994 -
03/1996

Wechsel zum Medizinstudium, Entlassung aus der Bundeswehr 06/1996

Berufsausbildung

Ärztliche Vorprüfung 23.03.1998

Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung 20.09.2000

Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung 09.04.2001

Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung 06.05.2002

Praktisches Jahr

Chirurgie, Krankenhaus St. Elisabeth und St. Barbara, Halle

16.04.-05.08.2001

bei Herrn Chefarzt Dr. med. Asberger und Herrn Chefarzt Dr. med. Langer

Anästhesie, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

06.08.-25.11.2001

bei Herrn Prof. Dr. med. J. Radke

Innere Medizin, Klinik in Valens, Lehrkrankenhaus der Universität Bern, Schweiz

bei Herrn Chefarzt Dr. med. S. Bachmann

26.11.2001-17.03.2002

Tätigkeit als ‚Arzt im Praktikum‘ in der Universitätsklinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin der Martin-Luther-Universität, Halle-Wittenberg

01.06.2002-31.11.2003

Approbation als Arzt

01.12.2003

Tätigkeit als Weiterbildungsassistent in der Universitätsklinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin der Martin-Luther-Universität, Halle-Wittenberg

01.12.2003-24.09.2007

Facharzt für Anästhesiologie, Landesärztekammer Sachsen-Anhalt 24.09.2007

Qualifikationen / Zusätzliche Fortbildung

Regionalanästhesie, Theorie und Praxis, Prof. Dr. med. Wiedemann

Krankenhaus St. Georg, Leipzig

04/2003

Qualifikation Arzt für Tauchmedizin, A+B

10/2003

Sonographie Abdomen, Retroperitoneum, Thorax und Schilddrüse

Grundkurs

11.-14.11.2004

Aufbaukurs

20.-23.01.2005

Abschlusskurs (DEGUM)

07.-08.10.2005

Fachkunde Arzt im Rettungsdienst

04.11.2005

Luftrettung ‚Christoph Sachsen-Anhalt‘ und ‚Christoph Halle‘

seit 12/2006

Grundlagen und Praxis Klinischer Prüfungen, Zertifikat Prüfarzt,

Koordinierungszentrum Klinische Studien, kks Halle

11/2007

Erwerb der Sachkunde ‚Tierschutz / Versuchstierkunde‘ bei der Tierschutzkommission, Martin-Luther-Universität, Halle-Wittenberg

(17.04.2008)

02-04/2008

Selbständigkeitserklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Es liegen keine früheren Promotionsversuche vor.

Die Ergebnisse dieser Arbeit sind bisher noch nicht veröffentlicht worden.

Halle, den

Martin Schmale