

Aus der Klinik für Kardiovaskuläre Chirurgie  
der Heinrich-Heine-Universität  
Düsseldorf

Direktor: Prof. Dr. A. Lichtenberg

Metformineinnahme  
vor einem herzchirurgischen Eingriff unter  
Verwendung der Herz-Lungenmaschine –  
Risiko einer Laktatazidose ?

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der  
Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität  
Düsseldorf

vorgelegt von  
Philipp Schalis

2010

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.: Univ.- Prof. Dr. med. Joachim Windolf

Dekan

Referent: Prof. Dr. Hans-Michael Klein

Korreferent: Prof. Dr. Ulrich Germing

**Meinen Eltern**

# 1 Zusammenfassung

Die Laktatazidose (LA) ist eine seltene und aufgrund ihrer hohen Letalität gefürchtete Entgleisung des Säure-Basen-Haushaltes. Metformin, ein orales Antidiabetikum aus der Gruppe der Biguanide, steht seit seiner Markteinführung im Verdacht, die Entwicklung einer LA zu begünstigen. Diese Annahme beruht auf Erkenntnissen über ältere Biguanide wie Phenformin und Buformin. Der Nutzen von Metformin ist insbesondere beim adipösen Typ II Diabetiker unumstritten. Der Einfluss von Metformin auf den Laktathaushalt und das Risiko zur Entwicklung einer LA konnten nie abschließend nachgewiesen werden, weshalb diese Problematik bis heute kontrovers diskutiert wird. Die Leitlinien empfehlen eine Beendigung der Metformineinnahme 48 Stunden vor einem operativen Eingriff oder anderen Prozeduren, die einen Laktatanstieg begünstigen können. Diese Arbeit untersucht den Einfluss einer kontraindizierten Metformineinnahme innerhalb von 48 Stunden vor einer koronaren Bypass- oder Herzklappenersatz-OP unter Verwendung einer Herz-Lungen-Maschine (HLM) auf den postoperativen Laktathaushalt. Hierzu wurden die postoperativen Laktat- und pH-Werte von 30 Metformin-Patienten untersucht, und mit den Werten von 149 Typ II-Diabetikern ohne praeoperative Metformineinnahme einerseits, sowie 751 Patienten, die nicht an DM Typ II erkrankt sind andererseits, verglichen. Es lässt sich feststellen, dass die Einnahme von Metformin innerhalb von 48 Stunden vor einer HLM-OP keine messbaren Auswirkungen auf den Verlauf der arteriellen Blutlaktat- und pH-Werte in den ersten 24 Stunden nach dem Eingriff hat. Des Weiteren kann in dem untersuchten Zeitraum kein erhöhtes Vorkommen von manifesten LA bei Patienten unter Metformintherapie beobachtet werden. Die Liegezeit auf der Intensivstation nach dem Eingriff war bei Metforminpatienten signifikant kürzer als bei Diabetikern ohne Metformineinnahme und bei Patienten ohne Diabetes mellitus. Negative Auswirkungen auf die Gesamtliegezeit nach praeoperativer Metformineinnahme konnten nicht nachgewiesen werden. Somit stützen die Ergebnisse dieser Arbeit die Annahme einer reduzierten postoperativen Morbidität und Mortalität unter Metforminpatienten mit daraus resultierender Verkürzung der Intensivliegezeit und unterstreichen erneut die Notwendigkeit einer Leitlinienanpassung in Bezug auf eine generelle praeoperative Einnahmekarenz von Metformin.

## 2 Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung .....	1
2	Inhaltsverzeichnis .....	2
2.1	Abbildungsverzeichnis.....	4
2.2	Tabellenverzeichnis.....	5
3	Abkürzungen.....	6
4	Einleitung .....	7
4.1	Physiologie des Herzens .....	9
4.1.1	Das Herz .....	9
4.1.2	Herzklappen .....	10
4.1.3	Herzaktion .....	11
4.2	Erkrankungen des Herzens .....	12
4.2.1	KHK.....	12
4.2.2	Herzinsuffizienz .....	14
4.3	Operative Therapie bei Herzerkrankungen.....	15
4.3.1	Extrakorporale Zirkulation (EKZ) .....	15
4.3.2	Der koronare Bypass.....	16
4.3.3	Herzklappenersatz .....	17
4.4	Diabetes mellitus .....	18
4.4.1	Ätiologie .....	18
4.4.2	Symptome und Komplikationen .....	19
4.4.3	Diagnose .....	21
4.4.4	Insulin.....	22
4.4.5	Orale Antidiabetika .....	23
4.4.6	Metformin .....	25
4.5	Laktatazidose .....	27
4.6	Ziel der Arbeit.....	28
5	Material & Methoden.....	30
5.1	Datenerfassung .....	30
5.2	Statistische Auswertung .....	31
6	Ergebnisse.....	33
6.1	Charakterisierung der Untersuchungsgruppen .....	33
6.2	Praeoperative Blutdruckwerte .....	34

6.3	Praeoperative Laborwerte .....	35
6.4	Einnahme von Metformin vor Eingriffen mit EKZ .....	37
6.5	Art des Eingriffs .....	37
6.6	Aortenabklemmung und OP-Dauer .....	38
6.7	Intensivliegezeit und Gesamtdauer der Behandlung.....	39
6.8	Verlauf der postoperativen Laktatwerte .....	41
6.9	Verlauf der postoperativen pH-Werte .....	44
6.10	Postoperative Laktatazidosen .....	48
6.11	Analyse postoperativer Laktatazidosen .....	52
6.11.1	Praeoperative Blutdruckwerte bei LA-Patienten .....	52
6.11.2	Praeoperative Laborwerte bei LA-Patienten .....	53
6.11.3	Art des Eingriffs bei LA-Patienten .....	54
6.11.4	Aortenklemmzeit und OP-Dauer bei LA-Patienten.....	55
6.11.5	Intensiv- und Gesamtliegezeit bei LA-Patienten .....	56
6.11.6	Verlauf der postoperativen Laktat- und pH-Werte bei LA-Patienten .....	57
6.12	Krankenhausletalität.....	58
7	Diskussion .....	61
8	Referenzen .....	68
9	Curriculum vitae.....	73
10	Danksagung.....	75

## 2.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Zeitpunkt der letzten Metformineinnahme vor OP.....	37
Abbildung 2:	Art des Eingriffs.....	38
Abbildung 3:	Aortenklammzeit und gesamte OP-Dauer .....	39
Abbildung 4:	Intensivliegezeit und stationäre Gesamt liegezeit.....	40
Abbildung 5:	Laktatwerte post OP.....	43
Abbildung 6:	Verlauf der Laktatwerte über 24 Stunden nach dem Eingriff.....	44
Abbildung 7:	pH-Werte post OP.....	45
Abbildung 8:	Verlauf der pH-Werte über 24 Stunden nach dem Eingriff.....	46
Abbildung 9:	Fälle von Laktatazidosen zu den einzelnen Messzeitpunkten.....	49
Abbildung 10:	Laktat-/pH-Wert-Kombinationen .....	51
Abbildung 11:	Verteilung der HLM-Eingriffe bei Patienten mit und ohne LA.....	55
Abbildung 12:	Aortenklammzeit und OP-Dauer.....	56
Abbildung 13:	Vergleich der Intensiv- und Gesamt liegezeiten bei Patienten mit und ohne LA.....	56

## 2.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Charakteristika der drei Untersuchungsgruppen vor dem Eingriff sowie Messwerte zur kardialen Leistungsfähigkeit .....	34
Tabelle 2:	p-Werte bei Vergleich der Messwerte aus Tabelle 1.....	34
Tabelle 3:	Praeoperative Laborwerte in den drei Untersuchungsgruppen .....	36
Tabelle 4:	p-Werte bei Vergleich der praeoperativen Laborwerte.....	36
Tabelle 5:	Aortenklemmzeit, OP-Dauer sowie Liegezeiten im Überblick .....	40
Tabelle 6:	p-Werte bei Vergleich von Aortenklemmzeit, OP-Dauer sowie Liegezeiten.....	40
Tabelle 7:	Laktat- und pH-Werte der drei Untersuchungsgruppen zu den vier Messzeitpunkten.....	47
Tabelle 8:	p-Werte bei Vergleich der Laktat- und pH-Werte post OP .....	47
Tabelle 9:	Charakteristika der Patienten mit postoperativer LA sowie ohne LA vor dem Eingriff sowie Messwerte zur kardialen Leistungsfähigkeit.....	52
Tabelle 10:	Vergleich der praeoperativen Laborwerte zwischen Patienten mit und ohne postoperative LA.....	54
Tabelle 11:	Vergleich der OP- und Liegezeiten bei Patienten mit und ohne LA.....	57
Tabelle 12:	Vergleich der postoperativen Laktat- und pH-Werte bei Patienten mit und ohne LA .....	58
Tabelle 13:	Vergleich der Todesfälle post OP .....	59
Tabelle 14:	Postoperative Todesfälle .....	60



### 3 Abkürzungen

AA	absolute Arrhythmie
BZ	Blutzucker
caVk	cerebrale arterielle Verschlusskrankheit
DM	Diabetes mellitus
EF	Ejektionsfraktion
EKZ	extrakorporale Zirkulation
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HLM	Herz-Lungenmaschine
HWZ	Halbwertszeit
IFG	impaired fasting glucose
IGT	impaired glucose tolerance
IMA	internal mammary arteria (Arteria thoracica interna)
ITS	Intensivstation
KHK	koronare Herzkrankheit
LA	Laktatazidose(n)
LCA	linke Koronararterie
LDH	Laktat-Dehydrogenase
LJ	Lebensjahr
MW	Mittelwert
n	Anzahl
NBZ	Nüchternblutzucker
NYHA	New York Heart Association
OGTT	oraler Glukosetoleranztest
paVk	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PDH	Pyruvat-Dehydrogenase
PTCA	perkutane transluminale koronare Angioplastie
RCX	Ramus circumflexus
RIVA	Ramus interventricularis anterior
RIVP	Ramus interventricularis posterior
UKD	Universitätsklinikum Düsseldorf
VHF	Vorhofflimmern

## 4 Einleitung

Das orale Antidiabetikum Metformin ist ein häufig verordnetes Präparat in der Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 (DM Typ 2). Der Nutzen des zur Gruppe der Biguanide gehörenden Präparates ist insbesondere beim adipösen Typ 2 Diabetiker unumstritten. Es zeigte sich eine geringere Sterblichkeit bei übergewichtigen Typ 2 Diabetikern unter Metformintherapie, verglichen mit Patienten, die mit Sulfonylharnstoffen oder Insulin behandelt wurden (UKPDS-34, 1998).

Zugleich steht Metformin jedoch im Verdacht, Einfluss auf den Laktatstoffwechsel des Patienten zu nehmen und so die Entwicklung einer lebensbedrohlichen Laktatazidose (LA) zu begünstigen (Luft, 2001). Die LA ist mit einer Letalität von bis zu 50% eine gefürchtete Erkrankung, gekennzeichnet durch Abfall des Plasma-pH-Wertes bei gleichzeitigem Anstieg der Laktatkonzentration im Serum (Roberts and Ryan, 2007).

Nachdem das Vorgängerpräparat Phenformin wegen derartiger unerwünschter Nebenwirkungen im Jahre 1978 vom Markt genommen wurde, wurden ähnliche Komplikationen auch für Metformin angenommen (Tahrani et al., 2007). Der Einfluss von Metformin auf den Laktathaushalt und das Risiko zur Entwicklung einer LA konnten jedoch nie abschließend nachgewiesen werden, weshalb diese Problematik bis heute kontrovers diskutiert wird (Brown et al., 1998; Khurana and Malik, 2009; Prikis et al., 2007). Zahlreiche lebensbedrohliche LA, die bis 1978 durch das Vorgängerpräparat Phenformin verursacht wurden, haben so zu großer Vorsicht bei der Verordnung von Metformin geführt (Brach et al., 1975; Payne, 1966). Die Inzidenz der Phenformin-assoziierten LA betrug 1/1000 Patientenjahre (Tahrani et al., 2007). Für Metformin wird sie mit lediglich 0-0,03/1000 Patientenjahren angegeben (Holstein et al., 1999). Andere Studien bezeichnen das Risiko einer Metformin-assoziierten LA mit 0,063/1000 Patientenjahren als geringer, verglichen mit einem Risiko von 0,078/1000 Patientenjahren unter Patienten ohne Metformineinnahme (Salpeter et al., 2006).

Heute ist Metformin das einzige zugelassene Biguanid zur oralen Therapie des DM Typ 2. Aufgrund der Komplikationen nach Phenformineinnahme in der Vergangenheit und wegen Einzelfallberichten über Metformin-assoziierte LA gelten heute eine Vielzahl von absoluten und relativen Kontraindikationen für die Verordnung von Metformin (Prikis et al., 2007). Zu den absoluten Kontraindikationen zählen

eingeschränkte Nierenfunktion, eingeschränkte Leberfunktion, angeborene Herzfehler, Metforminunverträglichkeiten sowie eine chronische oder akute metabolische Azidose. Akuter Myokardinfarkt, Alter >80 Jahre, Alkoholkonsum, Kontrastmitteluntersuchungen sowie operative Eingriffe zählen zu den relativen Kontraindikationen (Tahrani et al., 2007). Im Falle eines operativen Eingriffes ist eine Medikamentenkarenz von 48 Stunden vor der OP vorgesehen. Die Vielzahl an Kontraindikationen verhindert bei 50% der adipösen Typ 2 Diabetiker eine Therapie mit Metformin und damit einen möglichen Nutzen (Sulkin et al., 1997). Zahlreiche Studien belegen die häufige Missachtung der Kontraindikationen bei gleichzeitigem Ausbleiben einer erhöhten Zahl an LA (Calabrese et al., 2002; Horlen et al., 2002).

In Deutschland sind über 2,5 Millionen Menschen an Diabetes mellitus erkrankt. Mit einem steigenden Maß an Überernährung wird sich die Zahl der Typ 2 Diabetiker bis 2030 weltweit verdoppeln (WHO, 2009). Eine dementsprechend große Zahl an Typ 2 Diabetikern befindet sich schon heute unter den Patienten einer herzchirurgischen Klinik. Bedingt durch die diabetesspezifische Makroangiopathie und die daraus resultierende koronare Herzkrankheit (KHK) sind Typ 2 Diabetiker insbesondere für die koronare Bypass-Operation prädisponiert (Alberti, 1989; Gartner and Eigentler, 2008). Werden Typ 2 Diabetiker unter laufender Metformintherapie zur dringlichen oder notfallmäßigen OP in einer herzchirurgischen Klinik vorgestellt, ist bei raschem Handeln eine Metforminkarenz von 48 Stunden vor dem Eingriff häufig nicht einzuhalten. Liegt eine Notfallindikation vor, wird die Entscheidung zwangsläufig für den Eingriff getroffen. Liegt jedoch eine dringliche OP-Indikation vor, muss der Operateur die Risiken abwägen. Hier stehen 48 Stunden Wartezeit zum Absetzen des Metformins, in denen es unter Umständen zu einer Verschlechterung des Patientenzustandes kommt, gegen eine sofortige OP, die im Falle einer Metformin-assoziierten LA zu 50% letal endet.

Die Rate von LA nach HLM-Operationen wird mit bis zu 14% beschrieben (Raper et al., 1997). Diabetiker unter Metformintherapie sind herzchirurgische Problempatienten, da hier die LA-Risikofaktoren HLM-OP und praeoperative Metformineinnahme aufeinander treffen. Klare Aussagen, welche Patienten nach kurzfristiger Metformineinnahme vor der OP potentiell gefährdet sind, postoperativ eine lebensbedrohliche LA zu entwickeln, fehlen bisher.

Duncan et al. haben diesbezüglich 524 Patienten unter Metformintherapie mit Patienten ohne Metformineinnahme verglichen und das LA-Risiko nach HLM-

Eingriffen untersucht (Duncan et al., 2007). Hier ergab sich kein Anhalt für ein vermehrtes Vorkommen von LA nach praeoperativer Metformineinnahme. Aussagen über den postoperativen Verlauf der Laktatwerte nach Metformineinnahme konnten jedoch nicht gemacht werden, da lediglich die Laktatwerte der Patienten mit manifester LA bestimmt wurden. Somit gibt es zwar Erkenntnisse über die Inzidenz der LA nach Metformineinnahme vor HLM-Eingriffen, nicht jedoch über die Auswirkungen von Metformin auf die Laktatwerte nach HLM-Eingriffen.

## **4.1 Physiologie des Herzens**

### **4.1.1 Das Herz**

Das menschliche Herz ist ein muskuläres Hohlorgan mit einem Normalgewicht von etwa 300g – 350g (ca. 0,5% des KG). Es ist kegelförmig und zeigt mit seiner Spitze (Apex cordis) nach links, unten, vorne, während die abgeflachte Herzbasis nach rechts, oben, hinten zeigt. Der Längsdurchmesser beträgt im Mittel 15 cm.

Das Herz liegt im vorderen und mittleren Mediastinum und wird vom Herzbeutel (Perikard) umgeben. Die bindegewebige Außenschicht des Herzbeutels (Pericardium fibrosum) ist an der Unterseite mit dem Zwerchfell verwachsen. Die innerste Schicht des Perikards schlägt an den Abgängen der großen Gefäße in das Epikard um. Das Epikard ist eine dünne seröse Haut, die dem Herzmuskel (Myokard) unmittelbar aufliegt, und die gesamte Herzoberfläche bedeckt. Zwischen Perikard und Epikard befindet sich ein flüssigkeitsgefüllter kapillärer Spalt, der es dem Herzen ermöglicht, sich reibungsarm im Herzbeutel zu bewegen (Müller, 2008).

Das Myokard formt die Vorhöfe und Herzkammern (Ventrikel) und wird an seinen Innenflächen von Endokard ausgekleidet. Die Herzklappen werden ebenfalls von Endokard bedeckt. Im Bereich der Herzbasis verlassen Aorta und Pulmonalarterie den linken bzw. rechten Ventrikel. Die obere und untere Hohlvene sowie die Pulmonalvenen münden hier in den rechten bzw. linken Vorhof. Eine Längsfurche (Sulcus interventricularis anterior), die an der Herzspitze ausläuft, grenzt den rechten vom linken Ventrikel ab. Eine umlaufende Querfurche (Sulcus coronarius) grenzt die Vorhöfe von den Herzkammern ab, und markiert die Ebene der Herzklappen (Anderson et al., 2004; Müller, 2008).

### 4.1.2 Herzklappen

Das menschliche Herz verfügt über vier Herzklappen. Die Trikuspidalklappe trennt den rechten Vorhof vom rechten Ventrikel. Sie verhindert durch Schluss in der Systole einen Rückfluss von Blut in den rechten Vorhof, und erzeugt so einen gerichteten Blutstrom in die Lunge. Sie ist wie ein dreizipfliges Segel vom Klappenansatz aus in den Ventrikel aufgespannt (tri = drei, Cuspes = Segel). Sehnenfäden (Chordae tendineae) verbinden die Spitzen der drei Klappensegel mit den Papillarmuskeln, und verhindern so in der Systole ein Umschlagen der Segel in den rechten Vorhof. In der ventrikulären Füllungsphase ist die Trikuspidalklappe geöffnet.

Die Bikuspidalklappe trennt den linken Vorhof vom linken Ventrikel. Sie ist wie die Trikuspidalklappe als Segelklappe aufgebaut, besteht aber in der Regel nur aus zwei segelförmigen Klappenanteilen. Deshalb wird sie auch als Mitralklappe bezeichnet (Mitra = zweizipflige Mütze von Äbten und Bischöfen). Analog zur Trikuspidalklappe schließt auch die Mitralklappe in der Systole, und verhindert so einen Rückfluss von Blut aus dem linken Ventrikel in den linken Vorhof und den Lungenkreislauf. So fließt das Blut gerichtet in die Aorta. In der ventrikulären Füllungsphase ist die Mitralklappe geöffnet.

Die Pulmonalklappe trennt den rechten Ventrikel vom Truncus pulmonalis, der die beiden Lungenarterien versorgt. Sie besteht aus drei halbmondförmigen Taschen, den Valvulae semilunares. Sie verhindert durch Schluss in der Diastole einen Rückfluss von Blut aus dem Lungenkreislauf in den rechten Ventrikel.

Auch die Aortenklappe ist als Taschenklappe aufgebaut. Sie trennt den linken Ventrikel von der Aorta. In der Diastole schließen sich die drei taschenförmigen Klappenanteile, und verhindern so einen Rückfluss von Blut aus der Aorta in den linken Ventrikel (Misfeld and Sievers, 2007). Dieser Mechanismus ist von großer Bedeutung für die Koronarperfusion, da die Koronargefäße ihren Ursprung unmittelbar distal der Aortenklappe in der Aorta ascendens haben und vorwiegend in der Diastole durchblutet werden. Bleibt der Schluss der Aortenklappe in der Diastole aus, kommt es zum diastolischen Druckabfall in der Aorta ascendens mit konsekutivem Rückgang des koronaren Perfusionsdruckes.

Aufgrund des höheren Druckgradienten über der Aortenklappe ist diese deutlich dicker als die Pulmonalklappe. Bedingt durch die größeren Druckgradienten und die höheren absoluten Drücke im linken Herzen, sind die Klappen hier deutlich höheren

mechanischen Beanspruchungen ausgesetzt als im rechten Herzen. Hierdurch erklärt sich, warum nahezu ausschließlich die Klappen des linken Herzens von erworbenen Klappenfehlern betroffen sind (Müller, 2008).

### 4.1.3 Herzaktion

Das venöse, sauerstoffarme Blut der oberen und unteren Körperhälfte wird über die obere und untere Hohlvene dem rechten Vorhof zugeführt. Durch vier Aktionsphasen wird das Blut nun vom Herzen weiterbefördert. Entspannungs-, Füllungs-, Anspannungs- und Austreibungsphase.

In der Entspannungsphase entsteht durch Entspannung der Myokardfasern ein Unterdruck in den beiden Herzkammern. Unterschreitet der Druck in den Herzkammern den Druck in Vorhöfen, öffnen sich die Segelklappen. Die Füllungsphase beginnt mit dem Einstrom des Blutes in die Ventrikel.

Am Ende der Ventrikelfüllung beginnt die Anspannungsphase mit der Kontraktion der Vorhöfe. So optimiert der Vorhof aktiv die Ventrikelfüllung. Mit Kontraktion der Ventrikelmuskulatur steigt der Druck in den Ventrikeln an, und die Segelklappen schließen sich bei Überschreiten der Vorhofdrücke. Nach Überschreiten der Drücke in Aorta bzw. Pulmonalarterie öffnen sich die Taschenklappen und die Austreibungsphase beginnt. Das Blut wird in Lunge und Körper befördert bis mit der Entspannung des Kammermyokards ein neuer Herzzyklus beginnt.

Anspannungs- und Austreibungsphase werden zusammenfassend als Systole bezeichnet, Entspannungs- und Füllungsphase als Diastole.

Das venöse Blut des rechten Herzens wird zur Abgabe von CO<sub>2</sub> und zur Aufnahme von Sauerstoff über den Truncus pulmonalis in die rechte und linke Pulmonalarterie zu den Lungen gepumpt. Das arterialisierte Blut des linken Herzens wird über die Aorta in den Körperkreislauf befördert (Fukuta and Little, 2008).

Da im Lungenkreislauf deutlich geringere Drücke herrschen, bezeichnet man ihn auch als Niederdruckkreislauf, im Gegensatz zum Körperkreislauf, der als Hochdruckkreislauf bezeichnet wird. In der Pulmonalarterie herrschen Drücke von etwa 15-30/10-12 mmHg (Syst./Diast.), in der Aorta dagegen etwa 130/75 mmHg. Somit muss der linke Ventrikel deutliche höhere Drücke aufbringen, um das Blut zu befördern. Pro Schlag befördert das Herz etwa 60 – 70 ml Blut. Das entspricht 60 – 75 % des Ventrikelvolumens am Ende der Füllungsphase. Dieser Anteil wird als

Ejektionsfraktion (EF) bezeichnet. Bei einer normalen Herzfrequenz von 60 – 90 Schlägen pro Minute ergibt sich so ein befördertes Herzminutenvolumen von ca. 4 – 6,5 Liter/Minute (Müller, 2008).

## 4.2 Erkrankungen des Herzens

### 4.2.1 KHK

Die koronare Herzkrankheit (KHK) ist die häufigste Todesursache in den westlichen Industrieländern. In Deutschland verursacht sie etwa 20% aller Todesfälle.

Die KHK ist bedingt durch Arteriosklerose in den Herzkranzarterien. Durch Verengung der Koronararterien kommt es zu einem reduzierten Blutfluss durch den Herzmuskel und es entsteht ein Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und -angebot. Die daraus resultierende Myokardischämie kann sich in unterschiedlichen Formen manifestieren.

Bei der Angina pectoris kommt es zu thorakalen Schmerzereignissen, ausgelöst durch eine reversible Myokardischämie.

Bilden sich irreversible ischämische Myokardnekrosen aus, so spricht man von einem Myokardinfarkt. Durch ischämische Myokardschäden kann es zur Herzinsuffizienz kommen. Des Weiteren kann eine KHK Herzrhythmusstörungen auslösen, und zum plötzlichen Herztod führen (Van de Werf et al., 2009).

Bleiben Symptome aus, spricht man von einer stummen Ischämie. Diabetiker, die unter einer diabetischen Neuropathie leiden, sind hiervon besonders häufig betroffen (Falcone et al., 2003). Ursache hierfür sind vermutlich Mikrozirkulationsstörungen der Vasa nervorum. Am Herzen führt dies durch Schädigung vegetativer Nerven zum Ausbleiben ischämiebedingter Schmerzen, sowie zu einer Abnahme der Herzfrequenzvariabilität (Vinik et al., 2003).

Die Risikofaktoren einer KHK entsprechen denen der Arteriosklerose. Neben einer manifesten peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (paVka), einer Carotisstenose, sowie einem erlittenen ischämischen Schlaganfall, zählt der Diabetes mellitus zu den Hochrisikofaktoren, sofern er in Kombination mit weiteren Risikofaktoren auftritt. Weitere Risikofaktoren sind Zigarettenrauchen, insbesondere in Kombination mit östrogenhaltigen Kontrazeptiva, arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie,

Lebensalter (m  $\geq$  45 J.; w  $\geq$  55 J.), sowie eine KHK bei einem erstgradig Verwandten vor dem 55. LJ (m) bzw. 65. LJ (w) (Kannel, 1997).

Die Durchblutung des Myokards erfolgt in etwa 80% aller Fälle zu ähnlich großen Anteilen aus der linken und der rechten Koronararterie und deren Ästen. Hierbei versorgt die linke Koronararterie (LCA) die Vorderwand des linken Ventrikels und den Großteil des Kammerseptums. Aus ihr entspringen der Ramus interventricularis anterior (RIVA), Ramus diagonalis 1 und 2 (D1/D2), Ramus circumflexus (RCX), Ramus marginalis sinister und der Ramus posterolateralis sinister. Die rechte Koronararterie versorgt den rechten Ventrikel, die Hinterwand, den Sinus- und den AV-Knoten. Aus der rechten Koronararterie (RCA) entspringen der Ramus marginalis dexter und der Ramus interventricularis posterior (RIVP) (Allwork, 1987; Loukas et al., 2009). Die Gefäßverläufe variieren insgesamt sehr stark. Abhängig davon, welcher Hauptast die Hinterwand und Ventrikelseptum durchblutet, spricht man von einem Links- oder Rechtsversorgungstyp (Raphael et al., 1980).

Bei Stenosierung einer Koronararterie kommt es ab einer Strömungseinschränkung von etwa 70-75% zur Ausbildung von klinischen Symptomen. Je nach Anzahl der betroffenen Gefäßstämme bzw. Äste, spricht man von einer koronaren Ein-, Zwei- oder Drei-Gefäßerkrankung. Neben dem Grad der Stenosierung spielt der Versorgungstyp des Herzens bei der KHK eine wichtige Rolle. Ist ein Gefäß betroffen, das einen überwiegenden Anteil der Versorgung leistet, so fallen die Symptome entsprechend schwerwiegender aus als wäre beispielsweise bei einem Linksversorgungstyp ein Ast des rechten Herzens betroffen.

Anamnese, Untersuchung und EKG sind bei der Diagnosefindung einer KHK wegweisend. Goldstandard zum Nachweis einer KHK ist die Koronarangiographie. Neben Lokalisation und Vermessung der Stenose ermöglicht sie eine präzise Bestimmung der linksventrikulären Funktion mittels Laevokardiographie. Außerdem kann über den Herzkatheter direkt therapeutisch eingegriffen werden, z.B. mittels Ballondilatation (PTCA), oder durch Einbringen eines Stent.

Beim akuten Myokardinfarkt ist die Revaskularisierung mittels PTCA und Stent Verfahren der Wahl. Alternativ kann eine medikamentöse Revaskularisierung mit Thrombolytika durchgeführt werden, falls eine Katheterintervention innerhalb von 60 Minuten nicht durchgeführt werden kann. Bei schweren Hauptstammstenosen, einer Drei-Gefäß KHK oder etwa einem RIVA-Verschluss bei einem Linksversorgungstyp



bleibt häufig nur der Weg der operativen Revaskularisierung (Van de Werf et al., 2009).

#### **4.2.2 Herzinsuffizienz**

Die Herzinsuffizienz ist ein klinisches Syndrom dem verschiedene Ursachen zugrunde liegen können. Es beschreibt die Unfähigkeit des Herzens, ein adäquates Herzzeitvolumen bei normalen enddiastolischen Ventrikeldrücken zu fördern. Die WHO definiert die Herzinsuffizienz als verminderte körperliche Belastbarkeit, bedingt durch eine ventrikuläre Funktionsstörung. Nach der bevorzugt betroffenen Kammer unterscheidet man Linksherz-, Rechtsherz- sowie Globalinsuffizienz. Ferner unterscheidet man die akute Herzinsuffizienz, die sich innerhalb von Stunden bis Tagen entwickelt, von der chronischen Verlaufsform (Hoppe et al., 2005). Die häufigsten Ursachen einer Herzinsuffizienz sind arterielle Hypertonie, KHK, Myokardinfarkt und Diabetes mellitus, wobei die arterielle Hypertonie in 50% aller Fälle die primäre Ursache darstellt (Framingham-Offspring study). 20% aller Herzinsuffizienz-Patienten sind Diabetiker (Reiss et al., 2008). Eine verminderte kardiale Auswurfleistung kann durch eine systolische oder eine diastolische Ventrikelfunktionsstörung bedingt sein. Systolische Ventrikelfunktionsstörungen entstehen durch eine myokardiale Kontraktionsschwäche, z.B. nach KHK, Myokardinfarkt oder Myokarditis, oder eine erhöhte Ventrikelspannung, z.B. bei arterieller Hypertonie, pulmonaler Hypertonie oder einem Herzklappenfehler. Dadurch vermindert sich die ventrikuläre EF, während das enddiastolische Volumen erhöht ist (Hoppe et al., 2005). Diastolische Ventrikelfunktionsstörungen sind bedingt durch eine Behinderung der Ventrikelfüllung in der Diastole. Hierbei ist die EF regelhaft, jedoch das Schlagvolumen verringert. Ursachen sind arterielle Hypertonie, konstriktive Perikarditis, restriktive Kardiomyopathie sowie eine Perikardtampnade (Shammas et al., 2007). Diabetiker haben im Vergleich zur Normalbevölkerung ein doppelt erhöhtes Risiko, eine Herzinsuffizienz zu erleiden (Roberts and Ryan, 2007). Außerdem begünstigt eine Herzinsuffizienz die Entstehung einer LA durch ein verringertes Sauerstoffangebot im Gewebe bei reduzierter Herzauswurfleistung.

## 4.3 Operative Therapie bei Herzerkrankungen

### 4.3.1 Extrakorporale Zirkulation (EKZ)

In der BRD werden jährlich etwa 150.000 kardiochirurgische Operationen durchgeführt. Mit 65.000 Eingriffen ist der koronare Bypass mit Abstand am häufigsten vertreten, gefolgt von den Herzklappenoperationen mit etwa 20.000 Eingriffen pro Jahr.

Über 90% der Bypass- und Klappenoperationen werden bei EKZ mittels Herz-Lungenmaschine (HLM) am stehenden Herz durchgeführt (IDW, 2006). Hierbei wird durch Injektion gekühlter, kardioplegischer Kalium- oder Magnesiumlösung in die Koronararterien eine Asystolie herbeigeführt (Müller, 2008).

Das venöse Blut aus dem großen Kreislauf wird über zwei Kanülen aus der oberen und unteren Hohlvene entnommen. Eine Rollerpumpe übernimmt die Pumpfunktion des Herzens und leitet das desoxygenierte Blut über eine Oxygenierungsmembran in der HLM. Hier erfolgt der Gasaustausch (Daly et al., 2005).

Anschließend wird das reoxygenierte Blut distal der Koronarostien über eine Kanüle in die Aorta ascendens reinfundiert. Proximal dieser Punktionsstelle und distal der Koronarostien wird die Aorta mit einer Aortenklemme verschlossen. So entsteht am Herz ein nahezu blutfreies Operationsfeld, in dem der Eingriff erfolgt (Edmunds, 2003; Gibbon, 1978).

Während der Operation wird das Blut des Patienten über ein Temperaturmodul der Herz-Lungenmaschine gekühlt. Durch die so entstehende Hypothermie steigt die Ischämietoleranz der minderperfundierten Gewebe und ermöglicht so längere OP-Zeiten (Campos and Paniagua, 2008).

Am Ende der Operation wird die Aortenklemme entfernt und das Blut wiedererwärmt. Mit Reperfusion der Koronarien beginnt das Herz wieder zu schlagen und seine Pumpfunktion aufzunehmen. Die Pumpleistung der HLM wird mit zunehmender Auswurfleistung des Herzens sukzessive reduziert, bis das Herz wieder die gesamte Pumpfunktion übernimmt. Zuletzt werden die Kanülen entfernt und die Punktionsstellen mittels Naht verschlossen.

Da das Blut während des gesamten Prozesses Kontakt zu verschiedenen Fremdoberflächen hat, sowie zahlreichen mechanischen Beanspruchungen ausgesetzt ist, besteht die große Gefahr iatrogenen embolischer Ereignisse. Um dies zu vermeiden, muss der Patient an der HLM effektiv mit Antikoagulantien behandelt

werden (Courtney and Forbes, 1994). Hierzu wird der Patient während der OP vollheparinisiert. Heparin kann unmittelbar nach Entfernen der HLM mit dem Medikament Protamin antagonisiert werden. So kann eine akzeptable Gerinnungssituation zur abschließenden Blutungsstillung hergestellt werden.

### **4.3.2 Der koronare Bypass**

Bei der aortokoronaren Bypassoperation wird mittels körpereigener Arterie oder Vene ein Umgehungskreislauf um eine stenosierte Koronararterie geschaffen.

Nach medianer Sternotomie werden Herz und herznahe Gefäße freipräpariert und für den Anschluss an die HLM vorbereitet. Hat die HLM die Herz-/Lungenfunktion übernommen, wird das Herz zum Stillstand gebracht (Pifarre et al., 1970).

Nun stehen verschiedene Techniken für das weitere Vorgehen zur Verfügung. Die linke oder rechte Arteria thoracica interna (IMA) kann von distal bis zu ihrem Ursprung aus der A. subclavia freipräpariert werden. Das freigelegte distale Ende wird mit einer Koronararterie anastomosiert. So erhält die Koronararterie Blut aus der A. subclavia über die IMA. Bevorzugt wird die linke IMA verwendet (Pifarre et al., 1970; Spencer and Glassman, 1972). Diese Technik ist mit einer 5-Jahres-Offenheitsrate von 80% - 95% der alternativen Venentransplantation überlegen (60% - 80%).

Bei der autologen Venentransplantation wird ein Stück körpereigene Vene, bevorzugt aus der Vena saphena magna, entnommen. Dies geschieht durch einen zweiten Operateur, gleichzeitig mit dem Eingriff am Thorax. Mit dem entnommenen Venentransplantat kann anschließend ein Bypass zwischen der Koronararterie und der Aorta ascendens geschaffen werden.

Die Anastomosen können als End-zu-Seit oder als Seit-zu-Seit Anastomosen angelegt werden. Außerdem kann ein transplantiertes Gefäß einfach oder sequentiell, d.h. an mehreren Stellen einer Koronararterie anastomosiert werden (Spencer and Glassman, 1972). Für die Anastomosen werden Fadenstärken um 7/0 verwendet (= ca. 0,05 mm).

Da bei den meisten Patienten Mehrgefäßerkrankungen vorliegen, kommen in der Regel Kombinationen beider Techniken zum Einsatz. Am Ende der Operation wird das Sternum mittels Drahtcerclage verschlossen. Die Drähte verbleiben dauerhaft im Patienten (Müller, 2008). Postoperativ ist eine 24-stündige Überwachung auf der

Intensivstation obligat, da das Risiko zur Entwicklung von Herzrhythmusstörungen und eines Myokardinfarkts erhöht ist.

### 4.3.3 Herzklappenersatz

Neben der rheumatischen Endokarditis zählen atherosklerotische Veränderungen, Myokardinfarkt mit Papillarmuskelbeteiligung, sowie diverse systemische Autoimmunerkrankungen (Marfan, Ehler-Danlos, Löffler II u.a.) zu den häufigsten Ursachen erworbener Herzklappenfehler (Soler-Soler and Galve, 2000). Eine OP-Indikation ist meist ab Herzinsuffizienzstadium NYHA III gegeben, ebenso bei auftreten bedrohlicher Herzrhythmusstörungen (z.B. AA bei VHF) oder einer manifesten pulmonalen Hypertonie (Vahanian et al., 2007).

Das Vorgehen beim operativen Herzklappenersatz ist bis zum Stillstand des Herzens analog zum Vorgehen bei der koronaren Bypassoperation. Das stillstehende Herz wird nun eröffnet und die erkrankte Klappe entfernt. Zum Ersatz stehen künstliche oder biologische Klappen zur Verfügung (McClung et al., 1983). Eine künstliche bzw. mechanische Klappe wurde erstmals 1961 in Form einer Kugelprothese von Starr und Edwards implantiert. Hier bewegte sich eine Kugel mit Ventilfunktion in einem Käfig im Blutstrom hin und her (Starr and Edwards, 1961). Moderne künstliche Herzklappen sind heutzutage als ein- oder mehrteilige Flügelklappen mit seitlichem oder zentralem Durchfluss konstruiert. Aufgrund ihrer leichteren Bauart mit geringer mechanischer Hämolyse haben sie die Kugelprothesen abgelöst. Der Vorteil einer künstlichen Herzklappe ist die lange Haltbarkeit von 25 Jahren und mehr (Vahanian et al., 2007). Von Nachteil ist die lebenslange orale Antikoagulation mit Kumarinen, welche die Patienten strikt einhalten müssen, um eine Thrombenbildung auf den künstlichen Oberflächen zu verhindern (Courtney and Forbes, 1994). Ansonsten besteht die Gefahr einer Hirn- oder Lungenembolie. Des Weiteren erzeugen Kunstklappen bei ihren Bewegungen Click-Geräusche, die vom Patienten unter Umständen als sehr belastend empfunden werden.

Biologische Klappen sind als Rinder- oder Schweineklappen verfügbar sowie als menschliche Klappen von nicht transplantierten Spenderherzen. Eine biologische Klappe erzeugt nahezu physiologische Flussverhältnisse. Eine lebenslange Antikoagulation ist daher nicht erforderlich. Nachteil ist die begrenzte Haltbarkeit aufgrund beschleunigter Degeneration. Eine progrediente Verkalkung kann die

Beweglichkeit der Klappe einschränken, die Öffnungsfläche reduzieren oder zu Rissen in der Prothese führen (Vahanian et al., 2007). Daher ist die Lebensdauer einer biologischen Klappenprothese je nach Patient individuell sehr unterschiedlich, beträgt jedoch selten über 10 bis 15 Jahre (McClung et al., 1983). Biologische Klappen werden vorwiegend bei älteren Patienten eingesetzt, oder wenn eine absolute Kontraindikation zur Einnahme von Antikoagulantien besteht, wie z.B. in der Schwangerschaft (Flachskampf, 2009).

Ein Patient mit Klappenprothese braucht, unabhängig vom Prothesentyp, zukünftig bei jedem Eingriff oder Infekt, der mit einer Bakteriämie einhergehen könnte, eine antibiotische Endokarditisprophylaxe, da die Gefahr einer Endokarditis stark erhöht ist (Vahanian et al., 2007).

## **4.4 Diabetes mellitus**

### **4.4.1 Ätiologie**

Der Diabetes mellitus ist eine chronische Stoffwechselerkrankung, die auf einem absoluten oder relativen Mangel an Insulin beruht. Nach Ätiologie lassen sich Typ 1 und Typ 2 unterscheiden.

Der DM Typ 1 ist immunologisch bedingt und macht etwa 10% aller Fälle aus. Im Rahmen einer Autoimmunreaktion kommt es zur Zerstörung der B-Zellen der Langerhans Inseln. Gehen mehr als 80% der B-Zellen zugrunde, kommt es aufgrund eines absoluten Insulinmangels zu einem Anstieg des Blutzuckerspiegels (Turner et al., 1979). Dem Typ 1 Diabetiker muss daher künstlich Insulin appliziert werden, da das Pankreas nicht mehr in der Lage ist, Insulin auszuschütten. Die Mehrzahl der Patienten sind bei Diagnose zwischen 25 und 40 Jahre alt (Herold, 2008).

Der DM Typ 2 ist bedingt durch eine periphere Insulinresistenz mit möglicher nachfolgender Erschöpfung der B-Zell Funktion im Pankreas. Der Typ 2 macht über 90% aller Diabetes-Erkrankungen aus. Die Mehrzahl der Fälle entwickelt sich auf der Grundlage eines metabolischen Syndroms mit stammbetonter Adipositas, Dyslipoproteinämie und arterieller Hypertonie. Etwa 80% der Typ 2 Diabetiker sind übergewichtig. Die stetige Hyperalimentation führt durch eine anhaltende Hyperinsulinämie zur Abnahme der Insulinrezeptordichte auf den Zielzellen. Die Zelle wird Insulinresistent. Das Pankreas muss nun größere Mengen Insulin ausschütten,

um die Glukoseverwertung der downregulierten Zielzelle aufrecht zu erhalten. Es herrscht also nur ein relativer Insulinmangel. Die erhöhten Insulinspiegel steigern jedoch neben der Glukoseverwertung auch das Hungergefühl. So kann die Hyperinsulinämie wiederum zu verstärkter Nahrungsaufnahme führen und dem metabolischen Syndrom weiter Vorschub leisten (Mahler and Adler, 1999).

Wichtigstes therapeutisches Prinzip beim DM Typ 2 ist daher die Beseitigung der Hyperalimentation durch diätetische Maßnahmen. Durch reduzierte Nahrungsaufnahme und sinkende Insulinspiegel kommt es zu einer Zunahme der Insulinrezeptordichte auf den Zielzellen und zur Abnahme des Hungergefühls. So kann der Teufelskreis aus stetiger Nahrungsaufnahme und steigenden Insulinspiegeln durchbrochen werden (Pi-Sunyer et al., 2007). Lässt sich die Stoffwechsellage durch eine Umstellung der Ernährung nicht beherrschen, kommen orale Antidiabetika zum Einsatz. Je nach Wirkstoffgruppe beeinflussen diese den Kohlenhydratstoffwechsel über Wirkmechanismen an Pankreas, Leber, Dünndarm, Muskel oder Fettgewebe. Ihr Einsatz setzt jedoch stets eine Restfunktion der B-Zellen voraus. Ist die B-Zell-Funktion des Typ 2 Diabetikers vollständig erschöpft, so stellt sich ein absoluter Insulinmangel ein. In diesem Fall muss auch der Typ 2 Diabetiker mit Insulin therapiert werden (Mahler and Adler, 1999).

Der Manifestationsgipfel des DM Typ 2 liegt in Europa derzeit jenseits des 40. Lebensjahres. Die Zahl der Typ 2 Diabetiker in einer Population korreliert jedoch hoch mit dem Grad der Überernährung, so dass in den USA bereits 4% aller adipösen Jugendlichen an einem DM Typ 2 leiden (WHO, 2009).

#### **4.4.2 Symptome und Komplikationen**

Ein Diabetes mellitus manifestiert sich häufig durch unspezifische Allgemeinsymptome wie anhaltende Müdigkeit und Leistungsminderung.

Infolge der Hyperglykämie kommt es bei Blutzuckerwerten über 180 mg/dl zur Glukoseausscheidung über die Nieren. Dies führt zur osmotischen Diurese mit Polyurie, Durst, Polydipsie und Gewichtsverlust. Es kann zu Störungen des Wasser-Elektrolythaushalts kommen, die sich in nächtlichen Wadenkrämpfen oder Sehstörungen äußern. Häufig werden beim Diabetiker Hauterscheinungen wie Furunkel, Candidamykosen, ano-genitaler Juckreiz oder Fettgewebsulzerationen der

Unterschenkel gefunden. Auch treten gehäuft Potenz- und Zyklusstörungen auf (Herold, 2008).

Ein anhaltender Insulinmangel führt unbehandelt letztendlich zur Ausbildung eines diabetischen Komas (Alberti, 1989). Etwa 25% der Erstdiagnosen Diabetes mellitus werden bei Patienten im Coma Diabeticum gestellt. Die Pathogenese ist hier bei den Diabetes-Typen 1 und 2 grundlegend verschieden (Chiasson et al., 2003).

Der Typ 1 Diabetiker befindet sich in einem Zustand des absoluten Insulinmangels bei Blutzuckerspiegeln über 350 mg/dl. Durch den intrazellulären Energiemangel kommt es zu einer gesteigerten Lipolyse und Ketonkörperproduktion. Die sauren Ketonkörper kumulieren im Körper und senken den pH-Wert. Gleichzeitig entwickelt sich durch osmotische Diurese ein Volumenmangel. Es kommt zum ketoazidotischen Koma mit Volumenmangelschock und metabolischer Azidose. Die Symptome entwickeln sich in der Regel rasch, häufig begleitet durch Pseudoperitonitis, kompensatorische Hyperventilation und einen azetonartigen Foetor ex ore (English and Williams, 2004).

Beim Typ 2 Diabetiker wird durch eine Restproduktion von endogenem Insulin eine exzessive Ketonkörperproduktion unterdrückt. Somit bleibt eine Ketonämie mit raschem pH-Wert-Abfall aus. Durch stetig steigende Blutzuckerspiegel und osmotische Diurese kommt es jedoch zu einer schleichenden Dehydratation bei steigender Plasmaosmolarität mit dem Vollbild des hyperosmolaren Komas. Es unterscheidet sich vom ketoazidotischen Koma durch den schleichenden Beginn bei Blutzuckerspiegeln über 600 mg/dl und fehlendem Azetonfoetor (Chiasson et al., 2003).

Therapeutisch steht beim Coma Diabeticum, unabhängig von der Pathogenese, die Korrektur der Wasser-/Elektrolytverluste im Vordergrund. Des Weiteren wird der Blutzuckerspiegel mit Altinsulin kontrolliert gesenkt (max. 100 mg/dl/h). Bei manifester Azidose kann außerdem eine Pufferung erwogen werden (English and Williams, 2004).

Die Langzeitkomplikationen des Diabetes mellitus betreffen in erster Linie Gefäß- und Nervensystem in Form der diabetischen Mikro- und Makroangiopathie (Gartner and Eigentler, 2008). Die diabetische Makroangiopathie manifestiert sich als KHK, paVk oder caVk. Die diabetische Mikroangiopathie manifestiert sich als Retinopathie, Nephropathie oder Neuropathie (ADA, 2003; WHO, 2009). Weltweit ist der Diabetes

mellitus mit seinen Komplikationen die 5. häufigste Todesursache (Roglic et al., 2005).

#### 4.4.3 Diagnose

Wegweisend bei der Diagnose eines Diabetes mellitus ist neben der klinischen Symptomatik die Höhe des Nüchtern-Plasma-Glukosespiegels (NBZ). Dieser beträgt regulär zwischen 70 und 99 mg/dl. Nüchtern ist definiert als Nahrungskarenz 8 Stunden.

Ein NBZ über 125 mg/dl gilt ebenso als beweisend für einen Diabetes mellitus wie ein Gelegenheitsblutzucker über 199 mg/dl in Verbindung mit klinischen Symptomen eines Diabetes (Polyurie, Polydipsie, Gewichtsverlust) (ADA, 2003).

Bei NBZ-Werten zwischen 99 mg/dl und 125 mg/dl spricht man von einer abnormen Nüchternglukose („impaired fasting glucose“ = IFG). Patienten mit abnormen Nüchternglukosespiegeln haben ein erhöhtes Risiko zur Entwicklung eines Diabetes mellitus (Genuth et al., 2003).

Erfolgt die Glukosebestimmung aus einer kapillären Vollblutprobe anstelle einer Plasmaprobe, liegen die Grenzwerte niedriger, da der Glukosegehalt im Kapillarblut etwa 10% niedriger ist als im Plasma. Ein Wert über 109 mg/dl gilt hier bereits als diabetisch (ADA, 2003).

Bei unklaren Fällen, in denen eine Blutzuckerbestimmung nicht zur eindeutigen Diagnose führt, kann ein oraler Glukosetoleranztest (OGTT) die Verdachtsdiagnose bestätigen. Hierbei wird dem nüchternen Patienten nach Bestimmung des NBZ eine Testlösung mit 75 g Glukose oral verabreicht. Nach 2 Stunden wird der Plasmaglukosespiegel gemessen. Normalerweise liegt der 2h-Wert unter 140 mg/dl. 2h-Werte zwischen 140 mg/dl und 199 mg/dl sprechen für eine gestörte Glukosetoleranz („impaired glucose tolerance“ = IGT). Analog zur IFG handelt es sich auch bei der IGT um einen Risikofaktor zur Entwicklung eines Diabetes mellitus. 2h-Werte über 199 mg/dl gelten als beweisend für einen Diabetes mellitus (WHO, 2006).

Die Bestimmung der Glukose im Urin zur Diagnose hat heutzutage nur noch einen untergeordneten Stellenwert. Im Regelfall kann die Niere Glukose bis zu einem Plasmaspiegel von 180 mg/dl retinieren. Oberhalb dieser „Nierenschwelle“ kommt es zur Ausscheidung von Glukose über den Urin. Eine Glukosurie bis 15 mg/dl ist



physiologisch. Wird wiederholt mehr als 30 mg/dl Glukose im Urin nachgewiesen, dies entspricht der Nachweisgrenze konventioneller Urinteststreifen, liegt mit hoher Wahrscheinlichkeit ein Diabetes mellitus vor. Ausnahmen sind renal-tubuläre Funktionsstörungen und Schwangerschaft, die ebenfalls mit einer Glukosurie einhergehen können. Das Fehlen einer Glukosurie schließt einen Diabetes mellitus jedoch keinesfalls aus, da sich bei Vorliegen einer diabetischen Nephropathie die Nierenschwelle für Glukose erhöhen kann. So bleibt eine Glukosurie trotz manifestem Diabetes aus (Miedema, 2003).

#### 4.4.4 Insulin

Insulin ist eines der wichtigsten Hormone des Intermediärstoffwechsels. Es steuert vorwiegend die Aufnahme von Glukose, Fett- und Aminosäuren in Muskel und Fettgewebe

Das körpereigene Insulin wird von den B-Zellen der Langerhans Inseln im Pankreas produziert. Aus den Vorstufen Präproinsulin und Proinsulin entsteht Insulin. Hierbei wird aus der Molekülkette des Proinsulins ein Bindungspeptid abgespalten, das C-Peptid. Es wird äquimolar und zeitgleich mit Insulin ins Blut sezerniert (Mahler and Adler, 1999). Das C-Peptid hat jedoch mit 25 Minuten eine 5mal längere HWZ als endogenes Insulin. Außerdem entzieht es sich der Spaltung durch Insulinantikörper und bleibt auch von einer exogenen Insulingabe unbeeinflusst. Die Messung erlaubt daher eine Beurteilung der B-Zellfunktion im Pankreas. Bei Patienten mit einem Insulinmangeldiabetes ist das C-Peptid erniedrigt.

An der Zielzelle bindet Insulin an einen Transmembranrezeptor mit Tyrosinkinaseaktivität. Nahezu jede Zelle des Körpers exprimiert Insulinrezeptoren, Anzahl und Dichte variieren jedoch je nach Zelltyp sehr stark (Ottensmeyer et al., 2000).

In Fett- und Muskelgewebe steigert Insulin die Aufnahme von Glukose, Kalium und Aminosäuren (Membraneffekt). Des Weiteren stimuliert es die Glykogen-, Lipid- und Proteinsynthese in Leber, Muskel- und Fettzelle, bei gleichzeitiger Hemmung von Glyko-, Lipo- und Proteolyse (metabolischer Effekt).

Beim DM Typ 2 kommt Insulin vorwiegend nach Versagen der oralen Antidiabetika zum Einsatz, des Weiteren in Stresssituationen mit erhöhtem Insulinbedarf, wie z.B. Trauma, OP, schwere Infektionen etc. (Mahler and Adler, 1999).

Derzeit sind eine Vielzahl verschiedener Insulinpräparate auf dem Markt erhältlich, die sich hinsichtlich Herstellungsart, Wirkdauer und Applikationsform unterscheiden. Neben Humaninsulin gibt es Rinderinsulin, Schweineinsulin und gentechnologisch hergestellte Humaninsulinanaloga (Lang-Roth, 2007).

Nach der Wirkdauer unterteilt man die Insuline in Kurzwirksame-, Verzögerungs- und Kombinationsinsuline.

Zu den Kurzwirksamen Insulinen zählen Normalinsulin und die kurzwirkenden Insulinanaloga. Sie zeichnen sich durch einen raschen Wirkungseintritt bei kurzer Wirkdauer aus und eignen sich daher gut zur Gabe vor den Mahlzeiten oder zur kurzfristigen Bedarfsapplikation. Bei einer Dauer von etwa 15 Minuten bis zum vollen Wirkungseintritt ist der Spritz-Ess-Abstand bei den Insulinanaloga zu vernachlässigen. Bei Mahlzeiten mit langsam resorbierbaren Kohlenhydraten kann die effektive Wirkdauer von 1 bis 3 Stunden jedoch zu kurz sein. Normalinsulin lässt sich als einziges Insulinpräparat intravenös verabreichen.

Die Verzögerungsinsuline sind Verbindungen von Insulin mit einer schwer löslichen Substanz wie Protamin oder Zink. Nach subkutaner Applikation wird das Insulin aus dem Hautdepot verzögert freigesetzt. Somit erzielt man eine Wirkdauer von 6 bis 20 Stunden und länger. Nachteil der Verzögerungsinsuline ist der langsame Wirkungseintritt von 30 bis 90 Minuten, der einen Spritz-Ess-Abstand notwendig macht.

Die Kombinationsinsuline sind Mischungen aus Normalinsulin und einem Verzögerungsinsulin. Sie haben einen schnellen Initialeffekt bei langer Wirkdauer und kombinieren so die Vorzüge beider Präparate. Je nach Bedarf stehen verschiedene Mischverhältnisse von Normal- zu Verzögerungsinsulin zur Verfügung (Wright, 2009).

Seit 2006 ist ein Humaninsulinpulver zur Inhalation auf dem Markt. Es wird mit einem speziellen Inhalator in die Nase appliziert und wirkt nach etwa 10 Minuten. Eine Injektion mittels Spritze entfällt. Welchen Stellenwert dieser neue Präparatetyp in der Therapie einnehmen wird, bleibt abzuwarten (Royle et al., 2009).

#### **4.4.5 Orale Antidiabetika**

Für die orale medikamentöse Therapie des DM Typ2 stehen derzeit fünf verschiedene Wirkstoffe bzw. Wirkstoffgruppen zur Verfügung, die Alpha-

Glukosidase-Hemmer, Sulfonylharnstoffe, Glinide, Insulinsensitizer, sowie die Biguanide (Fisman et al., 2008). Die Wirkmechanismen sind in den Wirkstoffgruppen ebenso unterschiedlich wie die Wirksamkeit und die zu erwartenden Nebenwirkungen.

Alpha-Glukosidase-Hemmer wie Acarbose verzögern die intestinale Aufspaltung von Kohlenhydraten nach den Mahlzeiten. So können sprunghafte postprandiale Blutzuckeranstiege reduziert werden. Alpha-Glukosidase-Hemmer haben keinen direkten Einfluss auf die Insulinfreisetzung und können so keine Hypoglykämien verursachen. Sie sind daher in der Anwendung sehr sicher, jedoch sind Meteorismus und Flatulenz als häufige Nebenwirkung oft therapielimitierend. Eine Risikoreduktion für kardiovaskuläre Ereignisse bei Langzeittherapie konnte nicht nachgewiesen werden (Chiasson et al., 2002). Alpha-Glukosidase-Hemmer lassen sich mit den übrigen oralen Antidiabetika frei kombinieren.

Sulfonylharnstoffe wirken auf zwei unterschiedlichen Ebenen. Zum einen blockieren sie in den Beta-Zellen des endokrinen Pankreas ATP-gesteuerte Kalium-Kanäle. Hierdurch kommt es zur Öffnung von Kalzium-Kanälen mit nachfolgender Insulinfreisetzung. Zum anderen vermindern sie die extrapankreatische Insulinrezeptor-Downregulation und die hepatische Glukoneogenese (Peter et al., 2008).

Durch die direkte betazytotrope Wirkung senken Sulfonylharnstoffe den Blutzuckerspiegel sehr effektiv. Bei Einnahme überhöhter Dosen oder bei reduzierter hepatorener Elimination könne sie jedoch schwere Hypoglykämien verursachen. Beim adipösen Typ 2 Diabetiker sind Sulfonylharnstoffe nicht Mittel der Wahl, da die gesteigerte Insulinfreisetzung die bereits bestehende Insulinresistenz der Zielzellen verstärken kann (Krentz and Bailey, 2005). Außerdem kann es durch eine verstärkte Insulinwirkung zu einer weiteren Gewichtszunahme kommen. Beim normalgewichtigen Typ 2-Diabetiker konnte eine Risikoreduktion für kardiovaskuläre Ereignisse nachgewiesen werden (UKPDS-34, 1998). Daher sind sie hier Mittel der 1. Wahl. Sulfonylharnstoffe lassen sich mit Alpha-Glukosidase-Hemmern, Glitazonen und Insulin kombinieren. Die Kombination mit Metformin wird neuerlich kritisch betrachtet, da Hinweise für eine erhöhte Sterblichkeit vorliegen (Fisman et al., 2008). Glinide wirken ebenfalls über eine Blockade ATP-gesteuerter Kalium-Kanäle, jedoch an einer anderen Bindungsstelle als die Sulfonylharnstoffe. Sie zeichnen sich durch einen raschen Wirkungseintritt und eine kurze Halbwertszeit aus, weshalb sie sich

besonders zur Senkung postprandialer BZ-Spitzen eignen. Die Nebenwirkungen entsprechen denen der Sulfonylharnstoffe (Fisman et al., 2008).

Insulinsensitizer, auch Glitazone genannt, greifen in die Genexpression von Insulinrezeptor-besetzten Zellen ein. Sie vermindern die Insulinresistenz und verbessern die Insulinwirkung im Muskel-, Fett- und Lebergewebe. Die Wirkung tritt erst Wochen bis Monate nach Therapiebeginn ein. Durch die verstärkte Insulinwirkung kann es auch hier zu Hypoglykämien und unerwünschter Gewichtszunahme kommen (Peter et al., 2008). Glitazone sind zugelassen in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoffen. Da es sich hier um eine relativ junge Wirkstoffgruppe handelt, ist der therapeutische Stellenwert noch offen. Unter Glitazon-Therapie wurden Einzelfälle von Leberzellschäden beschrieben (Krentz and Bailey, 2005).

#### **4.4.6 Metformin**

In der Gruppe der Biguanide ist Metformin das einzige noch erhältliche Präparat. Seit seiner Markteinführung im Jahre 1957 ist das Antihyperglykämikum Metformin weit verbreitet in der oralen Therapie des DM Typ 2.

Insbesondere beim adipösen Typ 2 Diabetiker stellt das zur Gruppe der Biguanide gehörende Metformin nach frustraner diätetischer Stoffwechseleoptimierung die Therapie erster Wahl dar (Anfossi et al., 2010). Dies erklärt sich vorwiegend durch die Lipolyse-stimulierende Wirkung des Metformins und die hiermit einhergehende Gewichtsreduktion (Peter et al., 2008).

Des Weiteren reduziert Metformin die intestinale Glucoseaufnahme und steigert zugleich die Insulinsensitivität in Leber und Skelettmuskel. Die Folge ist eine Hemmung von hepatischer Glucoseproduktion und Gluconeogenese mit erniedrigten postprandialen und Nüchtern-Blutzuckerspiegeln (Roberts and Ryan, 2007).

Metformin hat keinen Einfluss auf die  $\beta$ -Zellen des Pankreas, dadurch besteht keine Hypoglykämiegefahr. Hierdurch erklärt sich zugleich die Wirkungslosigkeit bei absolutem Insulinmangel.

Neuerlich konnte des Weiteren eine begünstigende Wirkung auf das Plasmalipidprofil und das fibrinolytische System nachgewiesen werden. Insgesamt konnte Metformin als einziges orales Antihyperglykämikum das Risiko eines kardiovaskulär bedingten Todes bei Typ 2 Diabetikern reduzieren.

Bei einer Halbwertszeit von 1 - 4,5 Stunden wird Metformin renal-tubulär sezerniert und ausgeschieden (English and Williams, 2004). Aus diesem Grund ist die Verordnung bei einem Serumkreatininspiegel über 1,2 mg/dl kontraindiziert. Weitere Kontraindikationen sind Schwangerschaft, Alkoholismus, Leberfunktionsstörung, eine Allgemeinanästhesie oder Kontrastmitteluntersuchung innerhalb der folgenden 48 Stunden, sowie sämtliche Erkrankungen, die zu einer Stoffwechsellage mit Gefahr einer konsekutiven LA prädisponieren.

Die Metformin-assoziierte LA ist mit einer Letalität von bis zu 50% die meistgefürchtetste Nebenwirkung bei der Therapie mit Metformin (Roberts and Ryan, 2007). Der genaue Pathomechanismus ist bislang nicht geklärt. Vermutlich beeinflusst Metformin das intrazelluläre Redoxpotential und steigert so den anaeroben Metabolismus. Das hierbei entstehende Laktat wird beim Gesunden in die Leberzelle aufgenommen, mittels Pyruvatcarboxylase zu Pyruvat oxidiert und der Gluconeogenese zugeführt. Sind nun Laktatuptake oder -clearance der Leber oder die Nierenfunktion durch die als Kontraindikationen genannten Erkrankungen oder Eingriffe eingeschränkt, können Laktat und Metformin im Plasma kumulieren und die Entwicklung einer lebensbedrohlichen LA begünstigen.

Die älteren Biguanide Phenformin und Buformin wurden aus diesem Grund vom Markt genommen, nachdem es allein in den USA bis 1976 zu mindestens 306 LA nach Phenformineinnahme kam (Eurich et al., 2005). Aufgrund ihrer hohen Lipophilie hatten Phenformin und Buformin eine hohe Affinität zu den Mitochondrienmembranen der Hepatozyten und hemmten so die Laktatoxidation und den Elektronentransport. Metformin besitzt aufgrund von zwei angefügten Seitenketten eine geringere Lipophilie, hat somit eine geringere Affinität zur Mitochondrienmembran und beeinflusst Glukoseoxidation und Elektronentransport offenbar in geringerem Maße (Tahrani et al., 2007). Wurde für die Phenformin-assoziierte LA noch ein Inzidenz von 0,25-1 Fall/1000 Patientenjahre beschrieben, so liegt sie für die Metformin-assoziierte LA bei 0-0,09 Fälle/1000 Patientenjahre (Brown et al., 1998). Weitere Nebenwirkungen von Metformin sind Übelkeit und Durchfall, sowie ein daraus resultierender Vitamin-B-Mangel bei Langzeitanwendung (Fisman et al., 2008).

## 4.5 Laktatazidose

Die LA ist nicht nur in der Herzchirurgie eine gefürchtete Erkrankung, denn eine Vielzahl von Erkrankungen und Substanzen kann eine LA auslösen, oder deren Entstehung begünstigen.

Der menschliche Körper produziert täglich etwa 1400 mmol Laktat. Das Laktat entsteht zum größten Teil durch die Reduktion von Pyruvat im Rahmen der anaeroben Glykolyse. Sämtliche Gewebe des Körpers sind in der Lage, Laktat zu produzieren (Luft, 2001). Die Reaktion wird durch die Laktatdehydrogenase (LDH) katalysiert. Hierbei wird der Cofaktor  $\text{NADH} + \text{H}^+$  benötigt. Es entstehen Laktat und  $\text{NAD}^+$ .

Der Körper kann Laktat nicht weiter metabolisieren. Daher wird das freie Laktat an eine äquimolare Menge  $\text{HCO}_3^-$  gebunden, und in die Leber transportiert. Hier wird Laktat wieder zu Pyruvat reduziert und  $\text{HCO}_3^-$  wieder ins Blut abgegeben.

Pyruvat kann nun entweder zur Gluconeogenese verwendet werden, oder mittels Pyruvatdehydrogenase (PDH) zu Acetyl-CoA umgewandelt werden. Acetyl-CoA kann im Citratzyklus verwertet werden (Kreisberg, 1984). Die Laktatelimination ist nicht allein von der Leber abhängig. Auch alle anderen Körperzellen außerhalb der Leber, ausgenommen die Erythrozyten, besitzen LDH und PDH. Auch sie sind somit in der Lage, Laktat zu verwerten. Dies erklärt, warum selbst bei totalem Versagen der Leberfunktion die Entstehung einer LA nicht obligat ist. Des Weiteren ist die Niere in der Lage, bis zu 20% des täglich anfallenden Laktats über den Harn zu eliminieren (Luft, 2001).

Laktatproduktion und Elimination befinden sich in einem ständigen Gleichgewicht, so dass sich ein physiologischer Laktatplasmaspiegel von 0,6 bis 2,4 mmol/l ergibt.

Kommt es nun zu einer starken Überproduktion von Laktat, oder zu einer Abnahme der Laktatbeseitigung, kumuliert Laktat im Plasma.

Laktat ist eine starke organische Säure, die bei Körper-pH vollständig dissoziiert und  $\text{H}^+$ -Ionen freisetzt. Zur Pufferung der freien  $\text{H}^+$ -Ionen verbraucht der Körper  $\text{HCO}_3^-$  Ionen. Kommt es nun zu einem Versagen der Puffersysteme, z.B. durch Erschöpfen der  $\text{HCO}_3^-$ -Kapazitäten, fällt der Plasma-pH (Kreisberg, 1984).

Dieses Vollbild von dekompensierter, metabolischer Azidose und Hyperlaktatämie wird als LA bezeichnet. Ein schwere Azidose führt zu negativer Inotropie, peripherer Vasodilatation und Blutdruckabfall (Alberti, 1989). Klinische Symptome der LA sind Übelkeit, Erbrechen, Bewusstseinsstörungen, Bauchschmerzen und Durst (Roberts

and Ryan, 2007). Häufige Ursachen einer LA sind Sepsis, Hypoxie und Herzinsuffizienz (Brown et al., 1998). Auch exzessiver Alkoholkonsum bei Diabetikern ist ein häufiger Auslöser (Kawanishi et al., 1998). Die Metformin-assoziierte LA entwickelt sich innerhalb von 4 bis 8 Stunden nach einem auslösenden Ereignis wie z.B. einer Operation (Heaney et al., 1997). Die Literaturangaben zu pH- und Laktatgrenzwerten bei der LA schwanken sehr stark. In dieser Studie wird in Anlehnung an Kreisberg et al. sowie Raper et al. mit den Diagnosekriterien  $\text{pH} \leq 7,25$  sowie Laktat i.S.  $\geq 5 \text{ mmol/l}$  gearbeitet (Kreisberg, 1984; Raper et al., 1997). Die Therapiemöglichkeiten bei LA beschränken sich auf die Beseitigung der Ursachen sowie die Substitution von Volumen und Elektrolyten. Es fehlen gesicherte Erkenntnisse über die Wirksamkeit von Nierenersatzverfahren bei LA-Patienten. Die Korrektur von pH-Wert-Störungen mit Natriumbicarbonat wird wegen fehlender Wirksamkeit nicht mehr empfohlen (Luft, 2001).

## 4.6 Ziel der Arbeit

Nach wie vor wird eine Metformineinnahme innerhalb von 48 Stunden vor einem großen operativen Eingriff wegen eines mutmaßlich erhöhten Risikos zur Entwicklung einer postoperativen LA als relative Kontraindikation angesehen.

Diese Arbeit untersucht die Risiken zur Entwicklung einer LA nach Eingriffen mit HLM und im Speziellen den Stellenwert einer Einnahme des Biguanids Metformin innerhalb von 48 Stunden vor Beginn des Eingriffs. Ziel der Arbeit ist die Identifikation von Faktoren, die die Entstehung einer LA nach großen thoraxchirurgischen Eingriffen maßgeblich begünstigen, sowie die Einordnung des Biguanids Metformin in diesen Zusammenhang.

Als erstes Ziel soll geklärt werden, ob ein nachweisbarer Zusammenhang zwischen einer Metformineinnahme innerhalb von 48 Stunden vor einer HLM-OP und erhöhten postoperativen Laktatwerten oder dem Vorkommen von LA innerhalb von 24 Stunden nach der OP besteht. Die Metformin-assoziierte LA entwickelt sich innerhalb von 4 bis 8 Stunden nach einem auslösenden Ereignis, in diesem Fall der Operation (Heaney et al., 1997). Daher werden die Laktat- und pH-Werte der ersten 24 Stunden nach dem Eingriff untersucht. Das Auftreten manifester LA in dieser Zeitspanne wird zu vier Messzeitpunkten untersucht und geprüft, ob eine zeitnahe praeoperative Metformineinnahme einen Einfluss auf das Risiko zur Entwicklung einer LA hat.

Ferner wird der Einfluss einer praeoperativen Metformineinnahme auf die postoperative Liegezeit auf der Intensivstation, die Gesamtliegezeit in der Klinik, sowie die postoperative Sterblichkeit untersucht.

Zweites Ziel dieser Arbeit ist die Beantwortung der Frage, welchen Stellenwert die praeoperative Funktionsfähigkeit von Herz-/Kreislaufsystem, Niere und Leber für den postoperativen Laktat- und pH-Verlauf haben, da diese Organe/Organsysteme nachweislich am Laktatstoffwechsel beteiligt sind (Alberti, 1989; Luft, 2001). Hier wird geprüft, ob die Laborparameter GOT/GPT, Kreatinin/Harnstoff, Quick/Gesamteiweiss sowie der Blutdruck, die routinemäßig vor dem Eingriff bestimmt werden, ein erhöhtes postoperatives LA-Risiko vorhersagen können.

Als drittes Ziel dieser Arbeit soll geklärt werden, welche Patienten mit nur geringer Wahrscheinlichkeit eine LA entwickeln und welche Patienten als LA-Hochrisikopatienten einzustufen sind. Anhand der Ergebnisse dieser Arbeit erfolgt eine differenzierte Beurteilung der Risiken zur Entwicklung einer LA nach Metformineinnahme vor einer HLM-OP unter Berücksichtigung von praeoperativer Leber- und Nierenfunktion, kardialer Leistungsfähigkeit sowie Dauer der OP und Dauer der Aortenabklemmung. So soll eine modifizierte Aussage zur zulässigen letztmaligen Metformineinnahme vor HLM-OPs getroffen werden, anhand derer zukünftig praeoperativ eine verbesserte LA-Risikoeinschätzung erfolgen kann.



## 5 Material & Methoden

### 5.1 Datenerfassung

Es handelt sich um eine retrospektive Kohortenstudie mit Patienten der Klinik für Thorax- und Kardiovaskuläre Chirurgie am Universitätsklinikum Düsseldorf (UKD). Die Datenerfassung erfolgte aus den Patientenakten des Jahres 2001 im Zentralarchiv der chirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Düsseldorf. Erfasst wurden alle Patienten, die sich im Jahre 2001 einer koronaren Bypass-Operation, einer Herzklappenersatz-Operation oder einem Kombinationseingriff beider zuvor genannten OPs unterzogen. Sämtliche Eingriffe wurden unter Verwendung einer HLM durchgeführt.

Persönliche Daten wie Alter, Größe, Gewicht und Geschlecht wurden den Anamnesebögen der chirurgischen Aufnahmestation entnommen und durch Abgleich mit den Fragebögen zur anästhesiologischen Aufklärung auf Plausibilität geprüft.

Die Intensivliegezeit, sowie die stationäre Gesamtliegezeit ergaben sich durch Sichtung der Intensiv-, sowie der Normalstation-Dokumentationskurven.

Die OP Indikation bzw. kardiale Grunderkrankung, sowie mögliche Voroperationen waren in den Anamnesebögen der aufnehmenden Station dokumentiert. Auch hier erfolgte nach Erfassung eine Plausibilitätsprüfung durch Abgleich mit den Daten aus dem anästhesiologischen Aufklärungsprotokoll, dem Narkoseprotokoll, sowie früheren Arztbriefen, Befunden und der Klinikeinweisung. Die gleichen Dokumente wurden zur Identifikation der Typ 2 Diabetiker gesichtet. War ein Patient an einem DM Typ 2 erkrankt, wurde zur Erfassung der Diabetes-Medikation der ärztliche Medikamentenanordnungsbogen, erstellt bei Patientenaufnahme, herangezogen. Die hier dokumentierte praeoperative Diabetes-Medikation entspricht der Dauermedikation des Patienten vor Aufnahme in die Klinik. Der Applikationszeitpunkt der verordneten Antidiabetika wurde der Dokumentation der ausführenden Kraft in der Pflegekurve entnommen.

Die praeoperativen Blutwerte entstammen aus den Blutproben, die im Rahmen der Aufnahmeuntersuchung entnommen, und durch das Zentrallabor des UKD am Tag der Aufnahme analysiert wurden. Die erfassten praeoperativen Blutdruckwerte entsprechen dem dokumentierten Blutdruckwert im Rahmen der

Aufnahmeuntersuchung. Art und Dauer der Eingriffe wurden den OP-Protokollen entnommen, die Aortenklemmzeit wurde dem HLM-Protokoll entnommen.

Die postoperativen Blutgasanalysen erfolgten auf der interdisziplinären Intensivstation der chirurgischen Klinik des UKD mit Analysegeräten der Firma Radiometer. Hierbei wurden arterielle Blutproben der invasiv nachbeatmeten Patienten untersucht. Die Entnahme der Proben erfolgte in den Stunden 1, 6, 12 und 24 nach Ende des Eingriffs.

Verstarb ein Patient im UKD, so wurde der Tag des Todes post OP der Todesbescheinigung entnommen.

## **5.2 Statistische Auswertung**

Nach Sichtung der Akten wurden sämtliche Daten per PC in eine benutzerdefinierte Access-Datenbank eingegeben und archiviert. Nach Abschluss der Datenerfassung erfolgte in Access mittels Datenbank-Filterfunktion die Aufteilung der Datensätze in die Untersuchungsgruppen. Zur weiteren Untersuchung wurden die Datensätze der Untersuchungsgruppen in die entsprechenden Analyse-Programme exportiert.

Statistische Berechnungen wurden mittels R 2.9.2 durchgeführt. R ist eine Programmiersprache zur statistischen Datenanalyse, die mittels frei erhältlicher Software-Pakete umfangreiche statistische Berechnungen ermöglicht. So wurden für die Signifikanztests sämtliche zu prüfenden Datensätze als Textdatei in R importiert und mittels Shapiro-Test auf das Vorliegen einer Normalverteilung der Messwerte überprüft. War in zwei zu vergleichenden Datensätzen eine Normalverteilung gegeben, wurde zur weiteren Signifikanzprüfung bei Annahme ungleicher Varianz ein zweiseitiger, ungepaarter t-Test durchgeführt. Lag bei mindestens einem von zwei zu vergleichenden Datensätzen keine Normalverteilung vor, wurden nachfolgende Signifikanzprüfungen mittels Wilcoxon-Test durchgeführt. Häufigkeitsverteilungen zwischen Untersuchungsgruppen wurden bei Fallzahlen über 25 mittels Chi-Quadrat-Test auf Signifikanz überprüft. Bei Fallzahlen unter 25 wurde Fishers-Exakt-Test angewandt.

Sämtliche Abbildungen wurden mit SigmaPlot 10.0 erstellt, einer Software für Analyse und Präsentation wissenschaftlicher Daten. Da SigmaPlot 10.0 nur mit MS-Excel integriert ist, mussten die Datensätze zunächst aus der Access-Datenbank in

MS-Excel importiert werden. Von hier erfolgte die weitere Bearbeitung mit SigmaPlot 10.0.

Die Nachbearbeitung der Abbildungen und Legenden erfolgte mit Corel Draw X3, einer vektorbasierten Grafiksoftware, die eine freie Bearbeitung sowie Speicherung der Abbildungen in verschiedenen Dateiformaten ermöglicht.

Die Literaturrecherche wurde mit Pub-Med durchgeführt. Eingefügte Literaturverweise sowie die Referenzliste wurden mit Endnote X2 erstellt.

## 6 Ergebnisse

### 6.1 Charakterisierung der Untersuchungsgruppen

Erfasst wurden 930 Patienten, die sich im Jahre 2001 im Universitätsklinikum Düsseldorf einer koronaren Bypass-OP, einer Herzklappenersatz-OP oder einer Kombinations-OP beider zuvor genannten Eingriffe unterzogen haben. Sämtliche Eingriffe fanden unter EKZ durch Verwendung einer HLM statt.

Bei 179 Patienten wurde vor dem Eingriff die Diagnose DM Typ 2 gestellt. 34 Patienten aus der Gruppe der Typ 2 Diabetiker nahmen vor dem Eingriff das Biguanid Metformin ein, 30 hiervon innerhalb von 48 Stunden vor Beginn der OP. 751 Patienten waren nicht an Diabetes mellitus erkrankt. Nachfolgend werden die 30 Patienten, die Metformin innerhalb von 48 Stunden vor der OP eingenommen haben als „Metformingruppe“ bezeichnet. Die 149 Patienten, die an DM Typ 2 erkrankt sind, jedoch kein Metformin innerhalb von 48 Stunden vor der OP eingenommen haben, werden als „Diabetiker ohne Metformin“ bezeichnet. Als „Nicht-Diabetiker“ werden die verbleibenden 751 Patienten bezeichnet, die nicht an DM Typ 2 erkrankt sind.

Das Durchschnittsalter betrug in der Metformingruppe 67 Jahre, in der Gruppe der Diabetiker ohne Metformineinnahme 68 Jahre und bei den Nicht-Diabetikern 66 Jahre. Das Patientenalter in der Gruppe der Nicht-Diabetiker ist mit  $p < 0,05$  signifikant niedriger als in der Gruppe der Diabetiker ohne Metformin.

Das Körpergewicht der Patienten in der Metformingruppe war mit 84 kg im Mittel 3 kg höher, als in der Gruppe ohne Metformineinnahme (MW 81 kg). In der Gruppe der Nicht-Diabetiker betrug das mittlere Körpergewicht lediglich 78 kg. Mit  $p$ -Werten  $< 0,05$  ist das Patientengewicht in beiden Diabetikergruppen signifikant höher, als bei den Patienten ohne Diabetes mellitus. Der Gewichtsunterschied zwischen Metformingruppe und Diabetikern ohne Metformin erwies sich dagegen als nicht signifikant.

Die durchschnittliche Körperlänge betrug in der Metformingruppe 172 cm, in der Gruppe ohne Metformin 170 cm und bei den Nicht-Diabetikern 171 cm. Hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

## 6.2 Praeoperative Blutdruckwerte

Um eine ähnliche kardiale Belastbarkeit der Patienten in den drei Untersuchungsgruppen voraussetzen zu können, wurde von jedem Patienten vor dem Eingriff der Blutdruckwert nach Riva-Rocci erfasst und untersucht.

In der Verteilung der praeoperativ gemessenen Blutdruckwerte zeigten sich zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Tabelle 1 zeigt für die drei Untersuchungsgruppen die Mittelwerte der erfassten Parameter mit Standardabweichung. Tabelle 2 zeigt die zugehörigen p-Werte für die Vergleiche zwischen je zwei der drei Untersuchungsgruppen in den drei möglichen Vergleichskombinationen.

	<b>Metformingruppe (n=30) <u>MW</u></b>	<b>Diabetiker ohne Metformin (n=149) <u>MW</u></b>	<b>Nicht-Diabetiker (n=751) <u>MW</u></b>
<b>Alter (Jahre)</b>	67 ± 7,3	68 ± 8,3	66 ± 10,4
<b>Gewicht (kg)</b>	84 ± 14,8	81 ± 14,8	78 ± 14,0
<b>Größe (cm)</b>	172 ± 7,3	170 ± 8,1	171 ± 8,2
<b>Blutdruck praeoperativ (mmHg)</b>	127/73 ± 18,9/8,7	126/73 ± 19,6/9,8	126/74 ± 19,4/10,8

**Tabelle 1: Charakteristika der drei Untersuchungsgruppen vor dem Eingriff sowie Messwerte zur kardialen Leistungsfähigkeit**

Alle Angaben als Mittelwerte ± Standardabweichung.

	<b>Metformingruppe vs. Diabetiker ohne Metformin</b>	<b>Metformingruppe vs. Nicht-Diabetiker</b>	<b>Diabetiker ohne Metformin vs. Nicht-Diabetiker</b>
<b>Alter</b>	p = 0,56	p = 0,7	<b>p = 0,02472</b>
<b>Gewicht</b>	p = 0,17	<b>p = 0,01889</b>	<b>p = 0,0476</b>
<b>Größe</b>	p = 0,13	p = 0,42	p = 0,11
<b>Blutdruck praeoperativ</b>	p = 0,91/0,68	p = 0,79/0,31	p = 0,77/0,31

**Tabelle 2: p-Werte bei Vergleich der Messwerte aus Tabelle 1**

p-Werte < 0,05 gelten als signifikant. Signifikante Unterschiede wurden fett markiert.

### 6.3 Praeoperative Laborwerte

In beiden Diabetiker-Gruppen waren die praeoperativen Blutzuckerwerte signifikant höher als in der Gruppe der Nicht-Diabetiker. Zwischen den beiden Diabetikergruppen mit und ohne Metformineinnahme zeigten sich keine Unterschiede in der Verteilung der Blutzuckerwerte.

Um den Einfluss der Nierenfunktion auf die Laktatelimination und den Säure-Basen Haushalt berücksichtigen zu können, wurden die praeoperativen Kreatinin- und Harnstoffkonzentrationen aller Patienten erfasst und untersucht. Bei Auswertung der Daten zeigten sich in der Gruppe der Nicht-Diabetiker mit einem Mittelwert von 1,22 mg/dl signifikant höhere Kreatininwerte im Vergleich zur Metformingruppe mit nur 1,04 mg/dl. Bei Annahme eines für Mann und Frau einheitlichen Kreatiniegrenzwertes von 1,0 mg/dl lagen die mittleren Kreatininwerte vor Beginn des Eingriffs somit in allen drei Untersuchungsgruppen oberhalb des Grenzwertes.

Im Gegensatz zu den mittleren Kreatininkonzentrationen lagen die mittleren Harnstoffkonzentrationen praeoperativ in allen drei Gruppen innerhalb der Norm von <50 mg/dl. In der Gruppe der Diabetiker ohne Metformin war sie mit einem Mittelwert von 47 mg/dl jedoch gegenüber den beiden anderen Gruppen signifikant erhöht.

Um den Einfluss der Leberfunktion auf die Laktatclearance berücksichtigen zu können, wurden die praeoperativ bestimmten GOT-, GPT-, Gesamteiweiss- und Quick-Werte aller Patienten erfasst und untersucht. Hierbei dienten GOT- und GPT-Wert als Anhalt für etwaige Leberzellschäden, Gesamteiweiss und Quick als Anhalt für die Syntheseleistung der Leber.

Ein Vergleich der GOT- und GPT-Werte zeigte signifikant niedrigere GOT-Werte in der Metformingruppe im Gegensatz zur Gruppe der Nicht-Diabetiker. Im Mittel lagen die praeoperativ bestimmten GOT- und GPT-Werte jedoch in allen drei Gruppen im Bereich der Norm. Das praeoperativ bestimmte Gesamteiweiß im Serum war sowohl in der Gruppe der Diabetiker ohne Metformin als auch in der Gruppe der Nicht-Diabetiker signifikant niedriger als in der Metformingruppe. Dennoch lagen die Werte in beiden Gruppen, wie auch in der Metformingruppe, im Mittel innerhalb des Normbereichs von 6,6-8,3 g/dl.

Bei der Verteilung der praeoperativ bestimmten Quick-Werte zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen. Die Mittelwerte lagen hier in allen drei Gruppen im Bereich der Norm.

Tabelle 3 zeigt die Mittelwerte der untersuchten praeoperativen Laborwerte mit Standardabweichung für die drei Untersuchungsgruppen. Tabelle 4 zeigt die zugehörigen p-Werte für die Vergleiche zwischen je zwei der drei Untersuchungsgruppen in den drei möglichen Vergleichskombinationen.

	<b>Metformingruppe (n=30) <u>MW</u></b>	<b>Diabetiker ohne Metformin (n=149) <u>MW</u></b>	<b>Nicht- Diabetiker (n=751) <u>MW</u></b>
<b>Blutzucker (mg/dl)</b>	130 ± 40	144 ± 54	103 ± 23
<b>Kreatinin (mg/dl)</b>	1,04 ± 0,35	1,2 ± 0,74	1,22 ± 1,31
<b>Harnstoff (mg/dl)</b>	39 ± 11,9	47 ± 24,4	40 ± 21,2
<b>GOT (U/l)</b>	8,7 ± 2,5	11,9 ± 12,2	13,2 ± 19,7
<b>GPT (U/l)</b>	15,5 ± 6,2	18,9 ± 13,7	20 ± 20,4
<b>Gesamteiweiß (g/dl)</b>	7,3 ± 0,5	6,9 ± 1	6,9 ± 0,7
<b>Quick (%)</b>	104 ± 19,7	103 ± 15	101 ± 20,6

**Tabelle 3: Praeoperative Laborwerte in den drei Untersuchungsgruppen**

Angabe als Mittelwert ± Standardabweichung.

	<b>Metformingruppe vs. Diabetiker ohne Metformin</b>	<b>Metformingruppe vs. Nicht- Diabetiker</b>	<b>Diabetiker ohne Metformin vs. Nicht-Diabetiker</b>
<b>Blutzucker</b>	p=0,089	<b>p=0,00047</b>	<b>p=6,9 x 10<sup>-13</sup></b>
<b>Kreatinin</b>	p=0,061	<b>p=0,0202</b>	p=0,799
<b>Harnstoff</b>	<b>p=0,0105</b>	p=0,616	<b>p=0,00346</b>
<b>GOT</b>	p=0,0766	<b>p=0,001869</b>	p=0,2941
<b>GPT</b>	p=0,4324	p=0,3032	p=0,3897
<b>Gesamteiweiß</b>	<b>p=0,003709</b>	<b>p=0,00043</b>	p=0,6134
<b>Quick</b>	p=0,828	p=0,38	p=0,1143

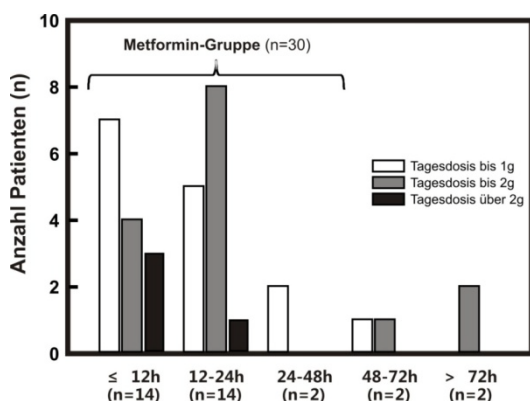
**Tabelle 4: p-Werte bei Vergleich der praeoperativen Laborwerte**

p-Werte < 0,05 gelten als signifikant. Signifikante Unterschiede wurden fett markiert.

## 6.4 Einnahme von Metformin vor Eingriffen mit EKZ

Bei 14 der 34 Metforminpatienten erfolgte die letzte Medikamenteneinnahme innerhalb von 12 Stunden vor dem Eingriff (Tagesdosis 750 mg – 2250 mg), bei weiteren 14 Patienten innerhalb von 12 bis 24 Stunden vor dem Eingriff (Tagesdosis 500 mg – 2500 mg). Bei 2 Patienten erfolgte die letzte Einnahme 24 bis 48 Stunden vor dem Eingriff (Tagesdosis 850 mg), bei 2 Patienten erfolgte sie zwischen 48 und 72 Stunden vor dem Eingriff (Tagesdosis 500 mg – 1700 mg).

2 Patienten setzten das Metformin mindestens 72 Stunden vor der OP ab (Tagesdosis 1275 mg – 1700 mg). Somit nahmen 30 Patienten das Metformin innerhalb von 48 Stunden vor der OP ein. Die 4 Patienten, welche die Metformineinnahme mehr als 48 Stunden vor dem Eingriff beendet haben, wurden als Diabetiker ohne Metformineinnahme erfasst. In Abbildung 1 wird die Verteilung der letztmaligen Einnahmezeitpunkte von Metformin vor der OP gezeigt, des Weiteren die eingenommenen Tagesdosen. Die Klammer markiert die Werte der 30 Patienten, die nachfolgend als Metformingruppe bezeichnet werden. Hier wird deutlich, dass mit 28 von insgesamt 30 Patienten ein überwiegender Teil der Probanden aus der Metformingruppe nicht nur die 48h-Marke, sondern bereits die 24h - Marke vor Beginn des Eingriffs unterschritten hat.



**Abbildung 1: Zeitpunkt der letzten Metformineinnahme vor OP**

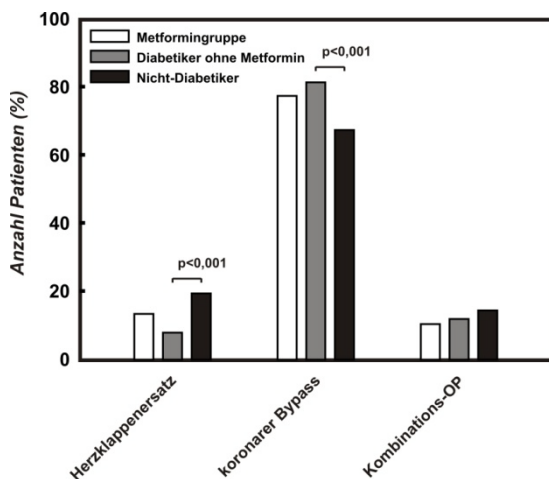
Gezeigt werden die Anzahl der Patienten sowie die Zeitintervalle der letztmaligen Einnahme vor der OP. Die Höhe der jeweils eingenommenen Tagesdosen wurde durch Graustufen dargestellt. Die Klammer markiert die Untersuchungsgruppe der Metforminpatienten.

## 6.5 Art des Eingriffs

In der Metformingruppe (n=30) unterzogen sich 23 Patienten einer koronaren Bypass-Operation, 4 Patienten erhielten eine neue Herzklappe, 3 Patienten mussten sich einem Kombinationseingriff aus Bypass- und Klappen-OP unterziehen (Dies entspricht einer prozentualen Verteilung von 77 %/13 %/10 %). Von den Typ 2



Diabetikern ohne Metformineinnahme (n=149) unterzogen sich 121 Patienten einer Bypass-OP, 11 einer Klappen-OP, sowie 17 einem Kombinationseingriff (entspricht 81 %/7 %/11 %). Bei den Nicht-Diabetikern waren es 505 Bypass-Operationen, 142 Herzklappeneingriffe, sowie 104 Kombinationseingriffe (entspricht 67 %/19 %/14%). Abbildung 2 zeigt die prozentuale Verteilung der Eingriffe in den drei Untersuchungsgruppen.



**Abbildung 2: Art des Eingriffs**

Gezeigt wird die prozentuale Verteilung der Bypass-, Klappenersatz- und Kombinations-Operationen in den drei Gruppen. Signifikante Unterschiede wurden durch eine Klammer markiert.

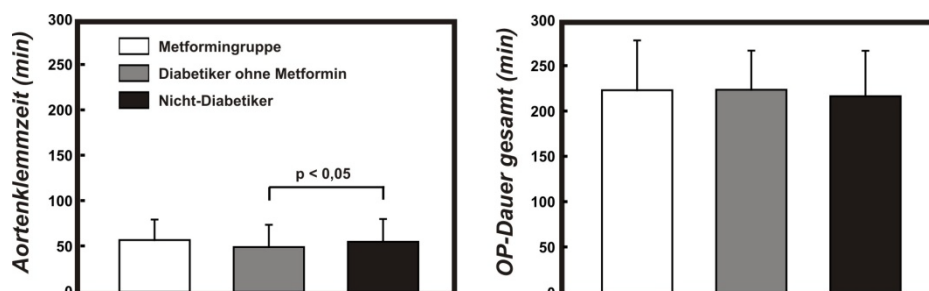
## 6.6 Aortenabklemmung und OP-Dauer

Um den Einfluss von OP-Dauer und reduziertem Blutfluss bei EKZ auf den Laktathaushalt zu berücksichtigen, wurde die Gesamtdauer jedes Eingriffes sowie die dazugehörige Dauer der Aortenabklemmung erfasst und untersucht.

Die durchschnittliche OP-Dauer betrug in der Metformin-Gruppe wie auch bei den Diabetikern ohne Metformin 222 Minuten. Bei den Nicht-Diabetikern dauerte eine OP im Mittel 215 Minuten. Die Aortenklemmzeit betrug in der Metformin-Gruppe im Mittel 55 Minuten, in der Gruppe der Diabetiker ohne Metformin 48 Minuten und bei den Nicht-Diabetikern 54 Minuten.

Mit einem p-Wert < 0,05 ist die Aortenklemmzeit in der Gruppe der Diabetiker ohne Metformin signifikant niedriger als bei den Nicht-Diabetikern. Abbildung 3 zeigt die mittlere Dauer der Aortenabklemmung sowie die Gesamtdauer des Eingriffes in den drei Untersuchungsgruppen. Die Säulen markieren die Mittelwerte in den Untersuchungsgruppen. Das waagerechte Ende der Striche oberhalb der Säulen

markiert die Standardabweichung. Signifikante Unterschiede wurden mit einer Klammer markiert.



**Abbildung 3: Aortenklammzeit und gesamte OP-Dauer**

Gezeigt wird die mittlere Dauer der Aortenabklemmung sowie der Operation insgesamt mit Standardabweichung. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen wurden durch eine Klammer markiert.

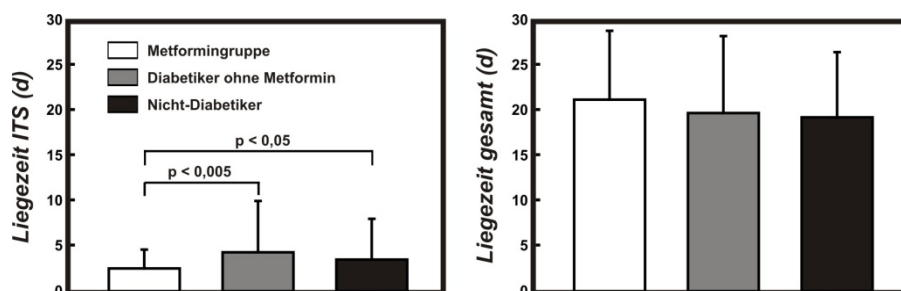
## 6.7 Intensivliegezeit und Gesamtdauer der Behandlung

Um mögliche Auswirkungen der Metformineinnahme auf die Liegezeit auf der Intensivstation oder in der Klinik insgesamt zu erfassen, wurden die Liegezeiten aller Patienten erfasst und untersucht.

Postoperativ verbrachten die Patienten aus der Metformin-Gruppe durchschnittlich 2 Tage auf der Intensivstation. In der Gruppe der Diabetiker ohne Metformin waren es durchschnittlich 4 Tage, bei den Nicht-Diabetikern 3 Tage. Damit war die Liegezeit auf der Intensivstation in der Metformin-Gruppe signifikant kürzer, als in den beiden anderen Untersuchungsgruppen.

Die Gesamtzeit der stationären Behandlung war in der Metformin-Gruppe mit 21 Tagen im Durchschnitt 1 Tag länger, als in der Gruppe ohne Metformin (MW 20 Tage). In der Gruppe der Nicht-Diabetiker betrug die Gesamtliegezeit im Mittel 19 Tage. Hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Abbildung 4 zeigt die Mittelwerte der Intensiv- sowie der Gesamtliegezeit in den drei Untersuchungsgruppen. Die Säulen markieren die Mittelwerte in den Untersuchungsgruppen. Das waagerechte Ende der Striche oberhalb der Säulen markiert die Standardabweichung. Signifikante Unterschiede wurden mit einer Klammer markiert. Ergänzend zur graphischen Darstellung in Abbildung 3 und 4 zeigt

Tabelle 5 alle zugehörigen Mittelwerte mit Standardabweichung. Tabelle 6 zeigt die zugehörigen p-Werte aller durchgeführten Berechnungen.



**Abbildung 4: Intensivliegezeit und stationäre Gesamt liegezeit**

Gezeigt wird die mittlere postoperative Liegedauer auf der Intensivstation (ITS) sowie die mittlere Gesamt liegezeit in Tagen mit Standardabweichung. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen wurden durch eine Klammer markiert.

	<b>Metformingruppe (n=30) <u>MW</u></b>	<b>Diabetiker ohne Metformin (n=149) <u>MW</u></b>	<b>Nicht-Diabetiker (n=751) <u>MW</u></b>
<b>OP-Dauer (min)</b>	222 ± 56,0	222 ± 44,0	215 ± 51,0
<b>Aortenklammzeit (min)</b>	55 ± 23,6	48 ± 25,6	54 ± 26,2
<b>Intensivliegezeit (d)</b>	2,3 ± 2,2	4,1 ± 5,9	3,3 ± 4,7
<b>Liegezeit gesamt (d)</b>	21 ± 7,8	20 ± 8,7	19 ± 7,4

**Tabelle 5: Aortenklammzeit, OP-Dauer sowie Liegezeiten im Überblick**

Angabe von Mittelwerten mit Standardabweichung.

	<b>Metformingruppe vs. Diabetiker ohne Metformin</b>	<b>Metformingruppe vs. Nicht-Diabetiker</b>	<b>Diabetiker ohne Metformin vs. Nicht-Diabetiker</b>
<b>OP-Dauer</b>	p=0,9612	p=0,5047	p=0,08377
<b>Aortenklammzeit</b>	p=0,05285	p=0,4982	<b>p=0,01241</b>
<b>Intensivliegezeit</b>	<b>p=0,004395</b>	<b>p=0,02365</b>	p=0,1184
<b>Liegezeit gesamt</b>	p=0,3318	p=0,1589	p=0,5309

**Tabelle 6: p-Werte bei Vergleich von Aortenklammzeit, OP-Dauer sowie Liegezeiten**

Signifikante Unterschiede wurden fett markiert.

## 6.8 Verlauf der postoperativen Laktatwerte

Erfasst und untersucht wurden die arteriellen Laktat- und pH-Werte der 1., 6., 12. und 24. Stunde post OP. In der ersten postoperativen Stunde lagen die mittleren Laktatwerte in allen drei Untersuchungsgruppen oberhalb des physiologischen Grenzwertes von 2,4 mmol/l. Die höchsten Laktatkonzentrationen in Stunde 1 wurden mit einem Mittelwert von 2,92 mmol/l in der Gruppe der Typ 2 Diabetiker ohne Metformineinnahme gemessen, die niedrigsten Laktatkonzentrationen mit einem Mittelwert von 2,58 mmol/l in der Gruppe der Metforminpatienten. Bei den Nicht-Diabetikern betrug die mittlere Laktatkonzentration in Stunde 1 post OP 2,74 mmol/l. Die Wertedifferenzen zwischen den drei Untersuchungsgruppen in Stunde 1 nach der OP erwiesen sich alle als nicht signifikant. Im weiteren postoperativen Verlauf zeigte sich in allen drei Untersuchungsgruppen ein Rückgang der mittleren Laktatkonzentration.

In der 6. postoperativen Stunde befanden sich die mittleren Laktatwerte in der Metformingruppe wie auch bei den Nicht-Diabetikern mit 2,05 bzw. 2,39 mmol/l wieder im Bereich der Norm. Die höchsten Laktatkonzentrationen in Stunde 6 post OP wurden, wie schon in Stunde 1, bei den Diabetikern ohne Metformineinnahme gemessen. Hier lag die mittlere Laktatkonzentration mit 2,47 mmol/l nach wie vor oberhalb des Grenzwertes. Die Differenzen in der Werteverteilung zwischen den drei Gruppen in Stunde 6 post OP erwiesen sich jedoch, wie bereits in Stunde 1, alle als nicht signifikant.

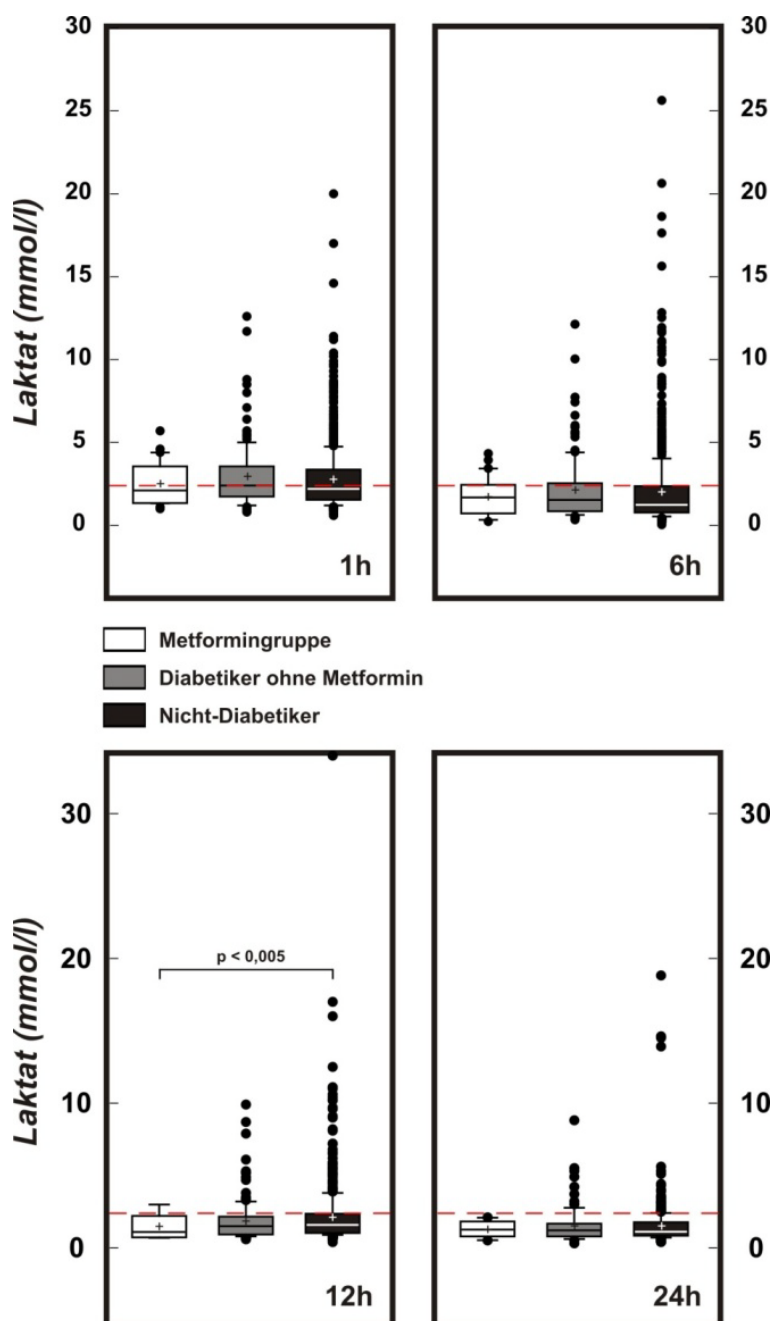
In Stunde 12 post OP zeigten die Nicht-Diabetiker mit einer mittleren Laktatkonzentration von 2,12 mmol/l die höchsten Werte der untersuchten Gruppen. Der Unterschied zur Laktatkonzentration in der Metformingruppe (MW 1,53 mmol/l) ist mit einem p-Wert  $< 0,005$  hochsignifikant. Zu diesem Zeitpunkt lagen die mittleren Laktatkonzentrationen in allen drei Untersuchungsgruppen wieder im Bereich der Norm. In der 24. Stunde post OP wurden erneut in der Gruppe der Diabetiker ohne Metformineinnahme die höchsten Laktatkonzentrationen gemessen. Zu diesem Zeitpunkt lagen die mittleren Konzentrationen in allen drei Gruppen wieder im Bereich der Norm und es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

In der Gruppe der Metformin-Patienten wurden somit zu allen vier Messzeitpunkten, die niedrigsten mittleren Laktatkonzentrationen der drei untersuchten Gruppen gemessen. Eine gesonderte Betrachtung der Metforminpatienten mit einem

Einnahmeintervall geringer als 24 Stunden vor dem Eingriff (n=28) ergab ebenfalls zu allen vier Messzeitpunkten die geringsten Laktat-Mittelwerte der drei Untersuchungsgruppen.

Abbildung 5 zeigt Laktatwerte der 1., 6., 12. und 24. postoperativen Stunde als Box-Plot. Die rechteckige Box markiert den Konzentrationsbereich, in dem sich 50 % der Messwerte aus einer Gruppe befinden. Das Kreuz in der Box markiert den Mittelwert, die waagerechte Linie in der Box den Median. Die waagerechten Enden der Linien oberhalb und unterhalb der Box stellen die 25. bzw. 75. Perzentile dar. Jeder Punkt außerhalb der Box symbolisiert einen Ausreißerwert. Die rote Linie markiert den oberen physiologischen Laktatgrenzwert von 2,4 mmol/l. Signifikante Unterschiede zwischen zwei Gruppen wurden mit einer Klammer markiert.

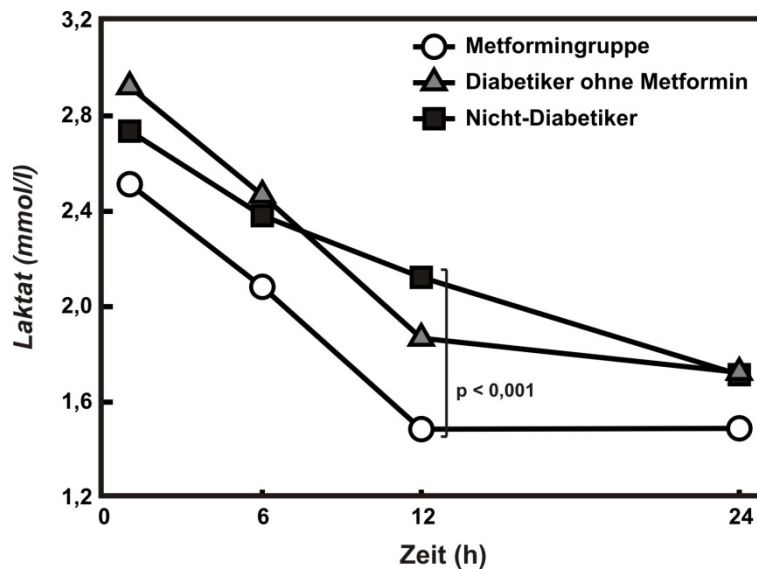
Hier zeigt sich in Stunde 1 post OP eine deutliche Erhöhung der Laktatwerte in allen drei Untersuchungsgruppen. Etwa 50 % der Messwerte liegen hier oberhalb des Grenzwertes. Ab Stunde 6 post OP liegen in allen drei Gruppen mehr als 50 % der Messwerte wieder im Bereich der Norm. Die Darstellungsweise wurde gewählt, um einerseits die gleichmäßige mittlere Messwerteverteilung zwischen den Gruppen darzustellen, und zugleich die geringere Anzahl an Extremwerten zu berücksichtigen.



**Abbildung 5: Laktatwerte post OP**

Laktatwerte der 1., 6., 12. und 24. postoperativen Stunde als Box-Plot. Die rechteckige Box markiert den Konzentrations-Bereich, in dem sich 50 % der Messwerte aus einer Gruppe befinden. Das Kreuz in der Box markiert den Mittelwert, die waagerechte Linie in der Box den Median. Die waagerechten Enden der Linien oberhalb und unterhalb der Box stellen die 25. bzw. 75. Perzentile dar. Jeder Punkt außerhalb der Box symbolisiert einen Ausreißerwert. Die rote Linie markiert den oberen physiologischen Laktatgrenzwert von 2,4 mmol/l. Signifikante Unterschiede zwischen zwei Gruppen wurden mit einer Klammer markiert.

Abbildung 6 vergleicht die postoperativen Laktatwerte in den drei Untersuchungsgruppen im Verlauf. Dargestellt werden die Mittelwerte zu den vier Untersuchungszeitpunkten post OP. Die Kurve mit den niedrigsten Werten repräsentiert die Gruppe der Metforminpatienten. Der signifikante Unterschied zur Gruppe der Nicht-Diabetiker in Stunde 12 post OP wurde mit einer Klammer markiert.



**Abbildung 6: Verlauf der Laktatwerte über 24 Stunden nach dem Eingriff**

Die Symbole der jeweiligen Untersuchungsgruppen markieren die Mittelwerte zu den vier Untersuchungszeitpunkten. Signifikante Unterschiede wurden durch eine Klammer markiert.

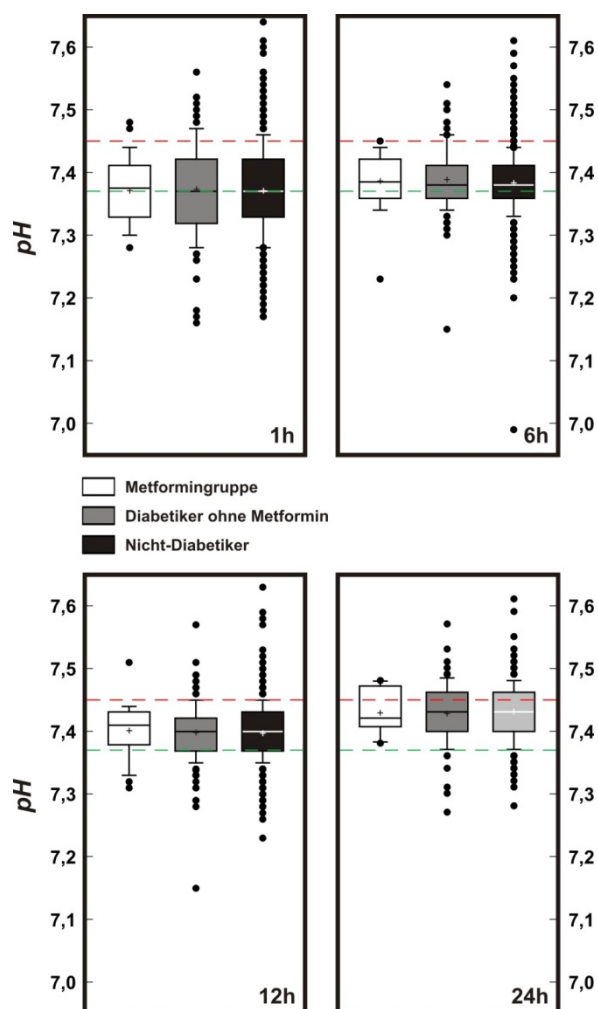
## 6.9 Verlauf der postoperativen pH-Werte

Die postoperativen pH-Werte waren in den drei Untersuchungsgruppen zu allen vier Messzeitpunkten im Mittel nahezu identisch und jederzeit im Bereich der Norm. Es zeigte sich im Verlauf ein Anstieg des Mittelwertes von 7,37 in der ersten postoperativen Stunde bis 7,43 in Stunde 24 post OP in allen drei Untersuchungsgruppen.

Zu keinem der vier Messzeitpunkte zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den drei Untersuchungsgruppen. Dennoch zeigten sich insbesondere in Stunde 1 post OP in allen drei Untersuchungsgruppen eine Vielzahl von Patienten mit pathologisch erniedrigten pH-Werten. Abbildung 7 zeigt die pH-Werte in den drei Untersuchungsgruppen zu den vier Messzeitpunkten als Box-Plot. Die rechteckige Box markiert den Wertebereich, in dem sich 50 % der Messwerte aus einer Gruppe befinden. Das Kreuz in der Box markiert den Mittelwert, die waagerechte Linie in der Box den Median. Die waagerechten Enden der Linien oberhalb und unterhalb der

Box stellen die 25. bzw. 75. Perzentile dar. Jeder Punkt außerhalb der Box symbolisiert einen Ausreißerwert. Die rote Linie markiert den unteren physiologischen pH-Grenzwert von 7,37, die grüne Linie markiert den oberen Grenzwert von 7,45.

Hier wird die Vielzahl erniedrigter Messwerte in Stunde 1 deutlich, die in allen drei Untersuchungsgruppen zu beobachten ist. Des Weiteren kommt es im Verlauf zu einem deutlichen Anstieg der pH-Werte in den hochnormalen Bereich. Signifikante Unterschiede zwischen zwei Gruppen konnten nicht nachgewiesen werden.

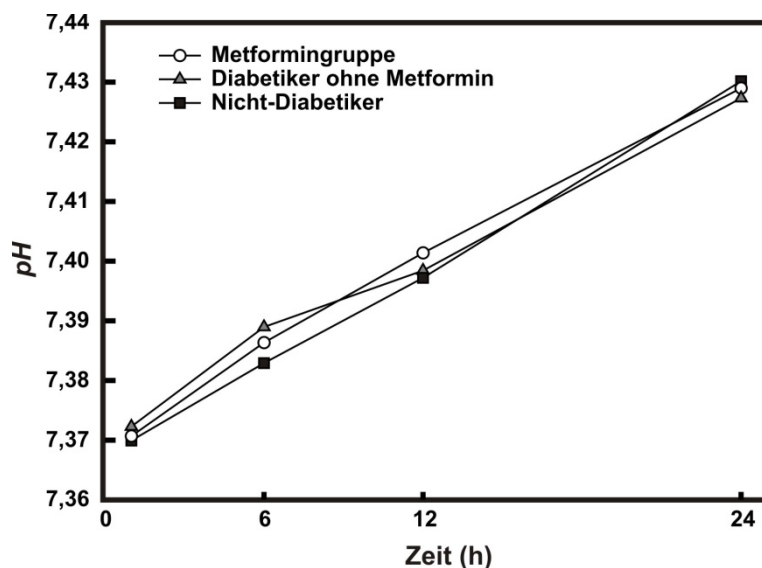


**Abbildung 7: pH-Werte post OP**

pH-Werte in den drei Untersuchungsgruppen zu den vier Messzeitpunkten als Box-Plot. Die rechteckige Box markiert den Wertebereich, in dem sich 50 % der Messwerte aus einer Gruppe befinden. Das Kreuz in der Box markiert den Mittelwert, die waagerechte Linie in der Box den Median. Die waagerechten Enden der Linien oberhalb und unterhalb der Box stellen die 25. bzw. 75. Perzentile dar. Jeder Punkt außerhalb der Box symbolisiert einen Ausreißerwert. Die rote Linie markiert den unteren physiologischen pH-Grenzwert von 7,37, die grüne Linie markiert den oberen Grenzwert von 7,45.



Abbildung 8 zeigt die postoperativen pH-Mittelwerte in den drei Untersuchungsgruppen im Verlauf. Hier zeigt sich ein nahezu deckungsgleicher Verlauf.



**Abbildung 8: Verlauf der pH-Werte über 24 Stunden nach dem Eingriff**

Die Symbole der jeweiligen Untersuchungsgruppen markieren die Mittelwerte zu den vier Untersuchungszeitpunkten.

Tabelle 7 zeigt zusammenfassend die mittleren Laktat- und pH-Werte der drei Untersuchungsgruppen zu den vier Messzeitpunkten mit Standardabweichung. Zusätzlich wurde die Gruppe der Patienten, die Metformin innerhalb von 24 Stunden vor dem Eingriff eingenommen haben (n=28) gesondert dargestellt, um einen möglichen Laktatanstieg bzw. pH-Abfall bei noch zeitnäherer Metformineinnahme vor der OP zu erfassen. Hier ergibt sich kein Anhalt für erhöhte Laktat- oder erniedrigte pH-Werte zu allen vier Messzeitpunkten.

Tabelle 8 zeigt die zugehörigen p-Werte aller durchgeführten Signifikanzprüfungen. p-Werte < 0,05 wurden fett hervorgehoben.

	Metformingruppe (n=30) MW	Diabetiker ohne Metformin (n=149) MW	Nicht- Diabetiker (n=751) MW	Metformin ≤ 24h prae (n=28)
Laktat Stunde 1	2,58 ± 1,32	2,92 ± 1,86	2,74 ± 1,92	2,52 ± 1,29
Laktat Stunde 6	2,05 ± 1,1	2,47 ± 1,88	2,39 ± 2,42	2,11 ± 1,18
Laktat Stunde 12	1,53 ± 0,82	1,87 ± 1,48	2,12 ± 2,16	1,50 ± 0,83
Laktat Stunde 24	1,42 ± 0,49	1,73 ± 1,29	1,72 ± 1,66	1,49 ± 0,51
pH Stunde 1	7,37 ± 0,05	7,37 ± 0,07	7,37 ± 0,07	7,37 ± 0,05
pH Stunde 6	7,39 ± 0,05	7,39 ± 0,05	7,38 ± 0,05	7,39 ± 0,04
pH Stunde 12	7,4 ± 0,05	7,4 ± 0,05	7,4 ± 0,04	7,4 ± 0,04
pH Stunde 24	7,43 ± 0,03	7,43 ± 0,05	7,43 ± 0,04	7,43 ± 0,03

**Tabelle 7: Laktat- und pH-Werte der drei Untersuchungsgruppen zu den vier Messzeitpunkten** Mittelwerte mit Standardabweichung. Die rechte Spalte zeigt zusätzlich die Patienten, die Metformin innerhalb von 24 Stunden vor dem Eingriff einnahmen (statt 48 Stunden), um eventuelle Veränderungen zu zeigen. Laktatwerte wurden in mmol/l angegeben.

	Metformingruppe vs. Diabetiker ohne Metformin	Metformingruppe vs. Nicht-Diabetiker	Diabetiker ohne Metformin vs. Nicht-Diabetiker
Laktat Stunde 1	p=0,2125	p=0,5107	p=0,2706
Laktat Stunde 6	p=0,09224	p=0,1192	p=0,6326
Laktat Stunde 12	p=0,07614	<b>p=6,83x10<sup>-4</sup></b>	p=0,09045
Laktat Stunde 24	p=0,7567	p=0,7969	p=0,952
pH Stunde 1	p=0,8532	p=0,8597	p=0,541
pH Stunde 6	p=0,7621	p=0,3025	p=0,1868
pH Stunde 12	p=0,6792	p=0,4549	p=0,7846
pH Stunde 24	p=0,8417	p=0,9345	p=0,5896

**Tabelle 8: p-Werte bei Vergleich der Laktat- und pH-Werte post OP**

Signifikante p-Werte wurden fett gedruckt.

## 6.10 Postoperative Laktatazidosen

In der ersten postoperativen Stunde wurde bei insgesamt 14 Patienten eine LA mit einem pH-Wert  $\leq 7,25$  bei gleichzeitigem Laktatwert  $\geq 5$  mmol/l diagnostiziert.

11 der 14 betroffenen Patienten stammten aus der Untersuchungsgruppe der Nicht-Diabetiker. 3 der 14 betroffenen Patienten stammten aus der Untersuchungsgruppe der Diabetiker ohne Metformineinnahme. In der Untersuchungsgruppe der Metforminpatienten traten in der ersten postoperativen Stunde keine LA auf. 2 der insgesamt 14 betroffenen Patienten verstarben innerhalb von 48 Stunden postoperativ, beide stammten aus der Gruppe der Nicht-Diabetiker. Alle Patienten, bei denen in Stunde 1 post OP eine LA diagnostiziert wurde, wiesen in Stunde 6 post OP rückläufige Laktat- oder steigende pH-Werte auf, so dass in Stunde 6 bei keinem der betroffenen Patienten aus Stunde 1 erneut die Diagnose LA gestellt werden konnte.

Abbildung 9/1h zeigt Laktat- und pH-Werte eines jeden betroffenen Patienten aus der ersten postoperativen Stunde sowie die Gruppenzugehörigkeit. Die Darstellung verdeutlicht eine relativ breite Streuung der Laktatwerte (bis 15 mmol/l) bei zugleich geringen pH-Wert-Differenzen zwischen den betroffenen Patienten (7,16-7,25).

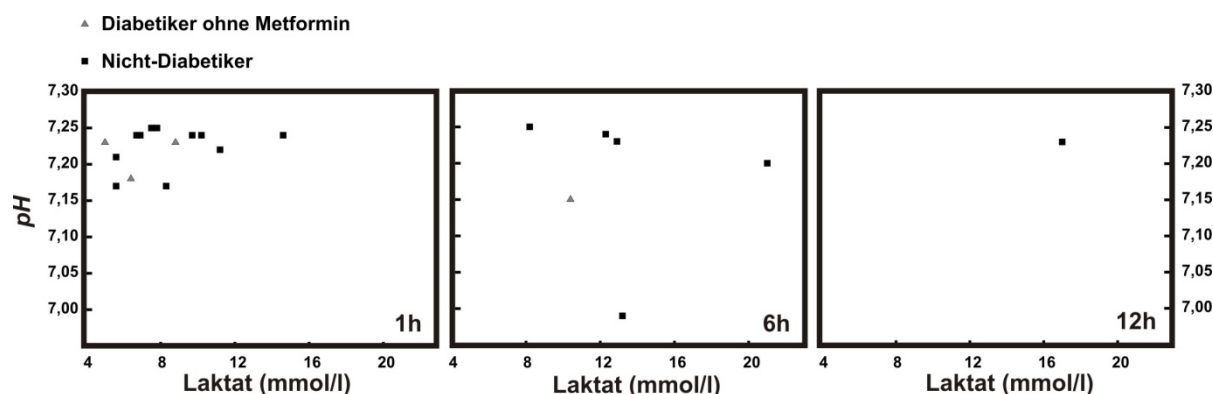
In Stunde 6 post OP traten insgesamt sechs LA auf. 5 der 6 betroffenen Patienten stammten aus der Gruppe der Nicht-Diabetiker. 1 betroffener Patient stammte aus der Gruppe der Diabetiker ohne Metformineinnahme.

Auch in Stunde 6 nach dem Eingriff traten in der Gruppe der Metforminpatienten keine LA auf. 3 der insgesamt 6 betroffenen Patienten aus Stunde 6 post OP verstarben innerhalb von 48 Stunden nach dem Eingriff. Sie stammten alle aus der Gruppe der Nicht-Diabetiker. Abbildung 9/6h zeigt Laktat- und pH-Werte eines jeden betroffenen Patienten aus der 6. postoperativen Stunde sowie die Gruppenzugehörigkeit. Im Vergleich zu Abbildung 6 zeigt sich hier eine breitere Streuung der Messwerte mit höheren Extremwerten bei insgesamt weniger betroffenen Patienten.

In Stunde 12 post OP wurde nur eine LA bei einem Patienten aus der Gruppe der Nicht-Diabetiker diagnostiziert. Dieser Patient war bereits in der ersten Stunde post OP betroffen und innerhalb von 48 Stunden nach dem Eingriff verstorben. Dies wurde bereits bei den 2 verstorbenen Patienten der ersten postoperativen Stunde

berücksichtigt. In Stunde 6 post OP erfüllte der betroffene Patient die Diagnosekriterien zur LA nicht. Abbildung 9/12h zeigt Laktat- und pH-Wert des betroffenen Patienten, sowie seine Gruppenzugehörigkeit, aus der zwölften postoperativen Stunde.

In Stunde 24 post OP trat bei keinem der untersuchten Patienten eine LA auf.



**Abbildung 9: Fälle von Laktatazidosen zu den einzelnen Messzeitpunkten**

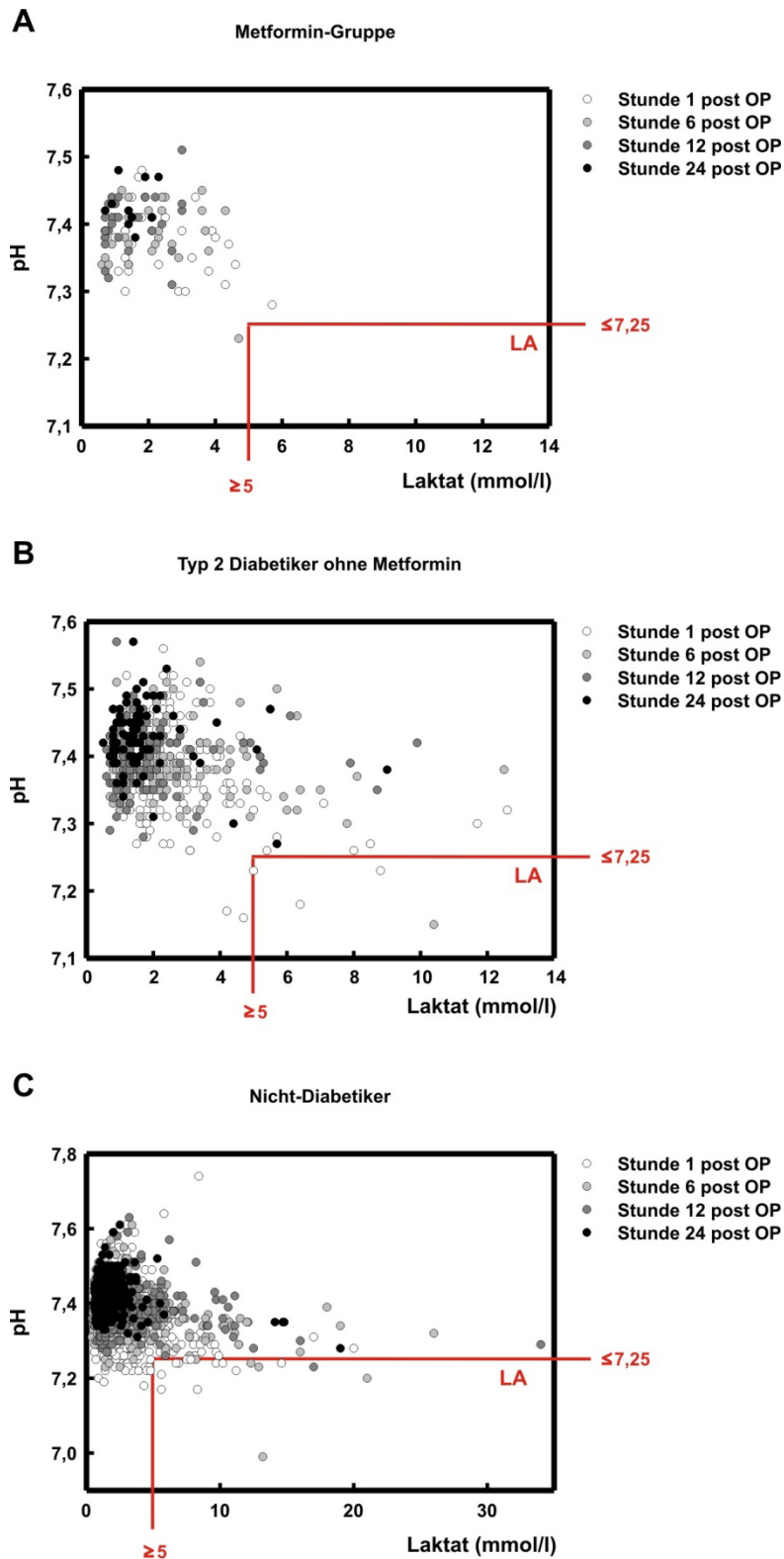
Jedes Symbol markiert die Laktat-/pH-Wert-Kombination eines betroffenen Patienten zum entsprechenden Zeitpunkt. Die Gruppenzugehörigkeit des Patienten kann in der Legende abgelesen werden.

Somit wurde bei insgesamt 20 von 930 Patienten (=2,15 %) innerhalb der ersten 24 Stunden post OP eine LA diagnostiziert. In der Gruppe der Metformindiabetiker wurde bei keinem Patienten zu keinem Zeitpunkt eine LA diagnostiziert. Bei den Diabetikern ohne Metformineinnahme wurde insgesamt 4-mal die Diagnose LA gestellt. Aus der Gruppe der Nicht-Diabetiker waren insgesamt 16 Patienten betroffen. Das entspricht einer Inzidenz von 2,7 % in der Gruppe der Diabetiker ohne Metformineinnahme. In der Gruppe der Nicht-Diabetiker beträgt die Inzidenz für die LA 2,1 % und unterscheidet sich damit nicht signifikant von der Gruppe der Diabetiker ohne Metformin.

Von den 20 betroffenen Patienten verstarben insgesamt 9 postoperativ im UKD (=45 %). 5 Patienten verstarben innerhalb von 48 Stunden post OP, weitere 4 Patienten verstarben zu einem späteren Zeitpunkt im Krankenhaus. Abbildung 10 zeigt die Verteilung aller Laktat- und pH-Werte in den drei Untersuchungsgruppen zu den vier

Messzeitpunkten. Der Wertebereich, in dem die Diagnose LA gestellt wurde, ist farbig hervorgehoben.

Die Darstellung als Punktwolke veranschaulicht die Einzelmesswerte jedes Patienten und verdeutlicht die Schwachstellen eines strikten Grenzwertes zur Diagnose. Hier zeigt sich, dass zwei Patienten der Metformingruppe deutlich erhöhte Laktat- bzw. erniedrigte pH-Werte aufweisen, jedoch nicht in das Diagnosefenster der LA fallen. Derartige Wertekonstellationen kommen in den zwei weiteren Untersuchungsgruppen ebenfalls vor. Ebenso wird deutlich, dass in Stunde 24 post OP je 1 Patient aus der Gruppe der Diabetiker ohne Metformin und der Gruppe der Nicht-Diabetiker die Diagnosekriterien nur knapp verfehlen. Es ist zu beachten, dass in Abbildung 10C aufgrund der Extremwerte eine andere Achsenskalierung gewählt wurde.



### Abbildung 10: Laktat-/pH-Wert-Kombinationen

Laktat und pH-Werte aller Patienten aus der Metformin-Gruppe (A), der Gruppe der Diabetiker ohne Metformineinnahme (B) sowie der Gruppe der Nicht-Diabetiker (C) als Punktediagramm. pH- und Laktatwerte der einzelnen Patienten wurden zu vier Zeitpunkten post OP gemessen (weiß: Stunde 1 post OP, hellgrau: Stunde 6 post OP, dunkelgrau: Stunde 12 post OP, schwarz: Stunde 24 post OP). Grenzwerte zur Diagnosestellung einer Laktatazidose sind farblich hervorgehoben. In Abbildung 10C wurde aufgrund der Extremwerte eine andere Achsenskalierung gewählt.

## 6.11 Analyse postoperativer Laktatazidosen

Im Folgenden erfolgt eine gesonderte Untersuchung der 20 Fälle von LA im Vergleich zu den 910 Patienten, die zu keinem Zeitpunkt der Untersuchung eine LA erlitten. Die Vorgehensweise erfolgt analog zur vorherigen Untersuchung der drei Untersuchungsgruppen.

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Verteilung von Patientenalter und Gewicht, jedoch waren die Patienten, die eine LA erlitten signifikant größer, als die nicht betroffenen Patienten.

### 6.11.1 Praeoperative Blutdruckwerte bei LA-Patienten

Als Anhalt für die praeoperative kardiale Leistungsfähigkeit der Patienten wurden die Blutdruckwerte vor dem Eingriff miteinander verglichen. Die systolischen Blutdruckwerte vor dem Eingriff waren bei den Patienten mit LA mit einem Mittelwert von 117 mmHg signifikant niedriger, als in der Vergleichsgruppe (MW 126 mmHg). Tabelle 9 zeigt die Mittelwerte der erfassten Parameter mit Standardabweichung für die 20 Patienten mit Diagnose LA im Vergleich zu 910 Patienten ohne Diagnose LA. Die rechte Spalte zeigt die zugehörigen p-Werte. Signifikante Werte wurden fett markiert.

	Pat. mit LA (n=20)	Pat. ohne LA (n=910)	p-Wert
<b>Alter</b>	67,15	66,41	0,742364085
<b>Gewicht</b>	83,75	78,55	0,10663615
<b>Größe</b>	174,55	170,77	<b>0,041237724</b>
<b>RR sys prae</b>	116,75	126,15	0,031615149
<b>RR dia prae</b>	69,75	73,96	0,078823621

**Tabelle 9: Charakteristika der Patienten mit postoperativer LA sowie ohne LA vor dem Eingriff sowie Messwerte zur kardialen Leistungsfähigkeit**

Alle Angaben als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung. Die rechte Spalte zeigt die p-Werte bei Vergleich der zwei Gruppen. Signifikante Unterschiede wurden fett markiert.

### 6.11.2 Praeoperative Laborwerte bei LA-Patienten

Bei der Verteilung der praeoperativen Blutzuckerwerte zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. In beiden Gruppen lagen die Mittelwerte oberhalb 100 mg/dl.

Als Anhalt für die Funktionsfähigkeit der Niere wurden die praeoperativ bestimmten Kreatinin- und Harnstoffwerte der zwei Gruppen verglichen. Hier zeigten sich in beiden Gruppen im Mittel erhöhte Kreatininwerte, in der Gruppe der LA-Patienten mit 1,59 mg/dl deutlicher als in der Vergleichsgruppe (MW 1,2 mg/dl). Die Messwerte in der Gruppe der LA-Patienten erwiesen sich jedoch nicht als signifikant höher. Gleiches gilt für die Harnstoffwerte. Zwar zeigen sich in der Gruppe der LA-Patienten mit einem Mittelwert von 53 mg/dl deutlich überhöhte Harnstoffwerte, jedoch ergibt sich auch hier kein signifikanter Unterschied zur Vergleichsgruppe (MW 41 mg/dl).

Als Hinweis auf bestehende Leberzellschäden wurden die praeoperativ bestimmten GOT- und GPT-Werte der Patienten miteinander verglichen. Signifikante Unterschiede ergaben sich hier nicht, jedoch waren die Werte in der Gruppe der nicht betroffenen Patienten im Mittel deutlich normwertig (GOT 12/GPT 19), während in der Gruppe der LA-Patienten mit GOT 34 U/l und GPT 40 U/l deutlich überhöhte Mittelwerte gemessen wurden. Das Gesamteiweiß als Anhalt für die Syntheseleistung der Leber lag in der Gruppe der LA-Patienten mit einem MW von 6,25 g/dl deutlich unterhalb des Grenzwerts von 6,6 g/dl. In der Gruppe der nicht betroffenen Patienten war das Gesamteiweiß mit 6,97 g/dl im Mittel normwertig. Mit einem p-Wert  $< 0,05$  war das praeoperative Gesamteiweiß in der Gruppe der LA-Patienten signifikant niedriger als in der Vergleichsgruppe der Patienten ohne LA. Die Quickwerte vor Beginn der OP, ebenfalls als Parameter zur Erfassung der Lebersyntheseleistung, waren bei den LA-Patienten mit 92 % im Mittel 9 % niedriger, als in der Vergleichsgruppe (101 %). Beide Gruppen lagen innerhalb des Normbereichs von  $> 70$  %. Signifikante Unterschiede ergaben sich nicht. Tabelle 10 zeigt die Mittelwerte aller erfassten Laborparameter mit Standardabweichung für die zwei Untersuchungsgruppen. Die rechte Spalte zeigt die zugehörigen p-Werte. Signifikante Werte wurden fett markiert.



	Pat. mit LA (n=20)	Pat. ohne LA (n=910)	p-Wert
Blutzucker (mg/dl)	120,7368 ± 31,60	110,14 ± 34,64	0,1655
Kreatinin (mg/dl)	1,59 ± 1,995	1,20 ± 1,19	0,4019
Harnstoff (mg/dl)	53,25 ± 46,05	40,85 ± 20,74	0,2442
GOT (U/l)	34,2 ± 92,61	12,36 ± 12,41	0,3049
GPT (U/l)	40,25 ± 92,77	19,24 ± 13,65	0,3241
Gesamteiweiß (g/dl)	6,25 ± 1,43	6,97 ± 0,74	<b>0,0356</b>
Quick (%)	92,05 ± 27,45	101,23 ± 19,56	0,1528

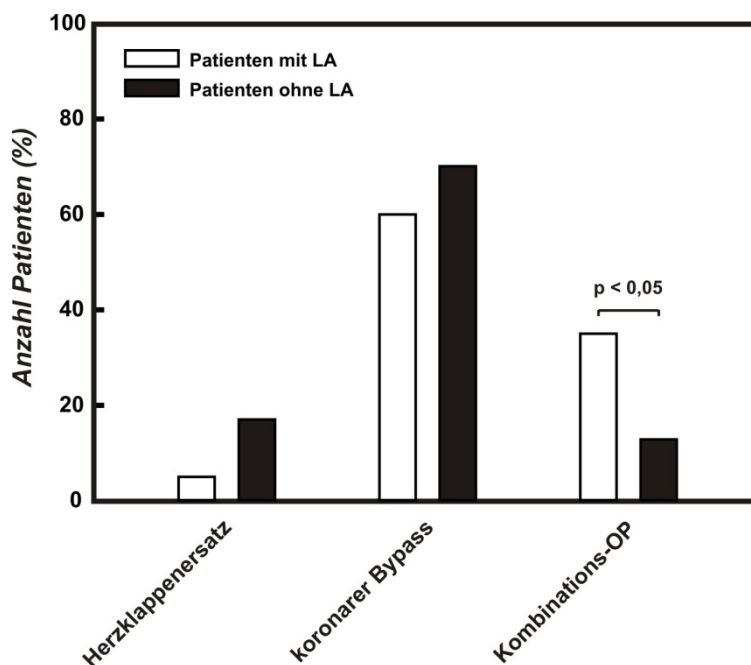
**Tabelle 10: Vergleich der praeoperativen Laborwerte zwischen Patienten mit und ohne postoperative LA**

Die rechte Spalte zeigt die p-Werte bei Vergleich der zwei Gruppen. Signifikante Unterschiede wurden fett markiert.

### 6.11.3 Art des Eingriffs bei LA-Patienten

Von den 20 Patienten, bei denen in den ersten 24 Stunden nach dem Eingriff eine LA diagnostiziert wurde, unterzogen sich 12 Patienten einer koronaren Bypass-Operation, 1 Patient erhielt eine neue Herzklappe, 7 Patienten mussten sich einem Kombinationseingriff aus Bypass- und Klappen-OP unterziehen (Dies entspricht einer prozentualen Verteilung von 60 %/5 %/35 %).

Von den 910 Patienten, bei denen keine LA diagnostiziert wurde, unterzogen sich 638 Patienten einer Bypass-OP, 155 einer Klappen-OP, sowie 117 einem Kombinationseingriff (entspricht 70 %/17 %/13 %). Abbildung 11 zeigt die prozentuale Verteilung der Eingriffe als Säulendiagramm. Der Anteil der Kombinationseingriffe war mit 35 % (bei einem p-Wert < 0,05) bei Patienten mit postoperativer LA signifikant höher, als bei Patienten ohne postoperative LA (13 % Kombinationseingriffe).



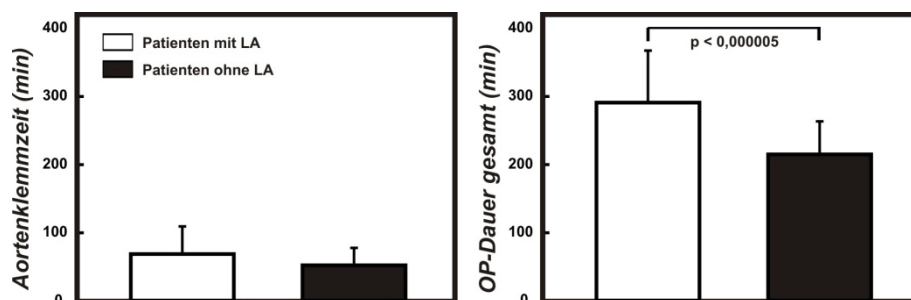
**Abbildung 11: Verteilung der HLM-Eingriffe bei Patienten mit und ohne LA**

Dargestellt werden der prozentuale Anteil von Herzklappenersatz- koronarer Bypass- und Kombinations-OP bei Patienten mit und ohne Laktatazidose. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen wurden mit einer Klammer markiert.

#### 6.11.4 Aortenklemmzeit und OP-Dauer bei LA-Patienten

Um den Einfluss von OP-Dauer und reduziertem Blutfluss bei EKZ auf den Laktathaushalt zu berücksichtigen, wurde die Gesamtdauer jedes Eingriffes sowie die dazugehörige Dauer der Aortenabklemmung erfasst und untersucht. Hier zeigte sich bei den Patienten mit LA eine hochsignifikant längere Gesamt-OP-Dauer mit einem Mittelwert von 291 Minuten, gegenüber einer mittleren OP-Dauer von nur 215 Minuten in der Gruppe der Patienten ohne LA (Abb. 12).

Die Dauer der Aortenabklemmung war in der Gruppe der LA-Patienten mit 69 Minuten im Mittel zwar 17 Minuten länger, als in der Vergleichsgruppe (MW 52 Minuten), erreichte mit einem p-Wert von 0,084 jedoch noch kein signifikantes Niveau.

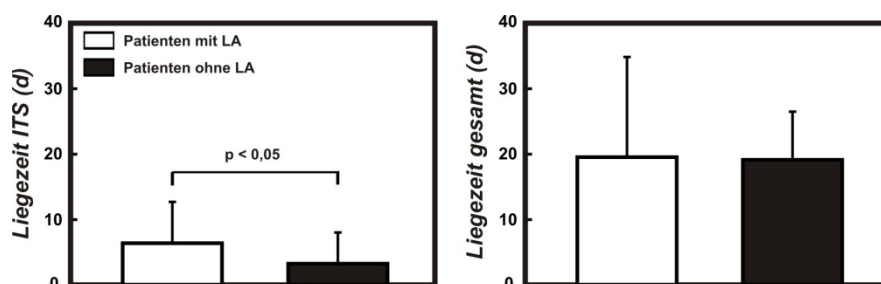


**Abbildung 12: Aortenklammzeit und OP-Dauer**

Darstellung der Mittelwerte von Aortenklammzeit und gesamter OP-Dauer mit Standardabweichung von Patienten mit LA gegen Patienten ohne LA. Signifikante Unterschiede wurden mit einer Klammer markiert.

### 6.11.5 Intensiv- und Gesamtliegezeit bei LA-Patienten

Mit einer mittleren Liegezeit auf der Intensivstation von 6,4 Tagen lagen die LA-Patienten annähernd doppelt so lange auf der Intensivstation wie die Patienten ohne LA (MW 3,3 Tage). Die Intensivliegezeit ist bei den Patienten mit LA mit  $p < 0,05$  signifikant länger. Bei Vergleich der Gesamtliegezeit ergaben sich zwischen den zwei Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Die LA-Patienten lagen mit 20 Tagen im Mittel einen Tag länger in der Klinik als die Patienten ohne LA (MW 19 Tage).



**Abbildung 13: Vergleich der Intensiv- und Gesamtliegezeiten bei Patienten mit und ohne LA**

Angabe der Intensiv- und Gesamtliegezeit als Mittelwert mit Standardabweichung in Tagen. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen wurden mit einer Klammer markiert.

Tabelle 11 zeigt zusammenfassend die Mittelwerte der untersuchten OP- und Liegezeiten mit Standardabweichung für die Patienten mit sowie ohne LA. Die rechte Spalte zeigt die zugehörigen p-Werte. Signifikante Werte wurden fett markiert.

	Pat. mit LA (n=20)	Pat. ohne LA (n=910)	p-Wert
<b>OP-Dauer (min)</b>	291 ± 76,26	214,96 ± 48,49	<b>1,13 x 10<sup>-6</sup></b>
<b>Aortenklemmzeit (min)</b>	68,85 ± 40,52	52,30 ± 25,60	0,0844
<b>Intensivliegezeit (d)</b>	6,4 ± 6,31	3,27 ± 4,76	<b>0,0398</b>
<b>Liegezeit gesamt (d)</b>	19,55 ± 15,30	19,14 ± 7,36	0,906

**Tabelle 11: Vergleich der OP- und Liegezeiten bei Patienten mit und ohne LA**

Die rechte Spalte zeigt die p-Werte bei Vergleich der zwei Gruppen. Signifikante Unterschiede wurden fett markiert.

### 6.11.6 Verlauf der postoperativen Laktat- und pH-Werte bei LA-Patienten

In der Gruppe der Patienten ohne LA zeigten sich in der 1. postoperativen Stunde grenzwertig erhöhte Laktatwerte mit einem MW von 2,64 mmol/l (Normwert < 2,4 mmol/l). In der 6. postoperativen Stunde lagen die mittleren Laktatwerte in dieser Gruppe mit einem MW von 2,22 mmol/l bereits wieder im Bereich der Norm. Bis Stunde 24 post OP fielen die mittleren Laktatwerte weiter bis auf 1,64 mmol/l in Stunde 24 post OP.

In der Gruppe der Patienten mit LA zeigten sich in Stunde 1, 6 und 12 post OP signifikant erhöhte Laktatwerte mit einem mittleren Spitzenwert von 9,56 mmol/l in Stunde 6 post OP. In Stunde 24 nach dem Eingriff waren die Laktatwerte in der Gruppe der LA-Patienten mit einem MW von 4,16 mmol/l zwar immer noch deutlich erhöht, jedoch nicht signifikant im Vergleich zur Gruppe der nicht betroffenen Patienten. Signifikante pH-Wert-Veränderungen konnten in Stunde 1 und Stunde 6 nach dem Eingriff nachgewiesen werden. In der Gruppe der Patienten ohne LA wurde in Stunde 1 post OP ein mittlerer pH-Wert von 7,37 gemessen, der im weiteren Verlauf bis Stunde 24 auf einen Mittelwert von 7,43 anstieg. Somit befand

sich der mittlere pH-Wert in der Gruppe der Patienten ohne LA zu jeder Zeit im Normbereich von 7,37-7,45.

In der Gruppe der LA-Patienten lag der mittlere pH-Wert in Stunde 1 mit 7,24 deutlich unter dem Normwert. Ebenso in Stunde 6 post OP mit 7,32. In Stunde 12 und 24 post OP lagen die mittleren pH-Werte mit 7,39 bzw. 7,43 auch in der Gruppe der LA-Patienten wieder im Normbereich. Tabelle 12 zeigt die Mittelwerte der Laktat- und pH-Messungen zu den vier Messzeitpunkten post OP für die Gruppe der Patienten mit LA, sowie die Vergleichsgruppe ohne LA inklusive Standardabweichung. Die rechte Spalte zeigt die zugehörigen p-Werte. Signifikante Werte wurden fett markiert.

	Pat. mit LA (n=20)	Pat. ohne LA (n=910)	p-Wert
<b>Laktat Stunde 1</b>	7,99 ± 3,40	2,64 ± 1,67	<b>2,82 x 10<sup>-9</sup></b>
<b>Laktat Stunde 6</b>	9,56 ± 6,41	2,22 ± 1,83	<b>8,02 x 10<sup>-8</sup></b>
<b>Laktat Stunde 12</b>	7,57 ± 8,30	1,95 ± 1,52	<b>0,01307</b>
<b>Laktat Stunde 24</b>	4,16 ± 5,53	1,64 ± 1,22	0,1122
<b>pH Stunde 1</b>	7,24 ± 0,05	7,37 ± 0,07	<b>5,88 x 10<sup>-9</sup></b>
<b>pH Stunde 6</b>	7,32 ± 0,12	7,39 ± 0,05	<b>0,00425</b>
<b>pH Stunde 12</b>	7,39 ± 0,10	7,40 ± 0,04	0,8738
<b>pH Stunde 24</b>	7,43 ± 0,09	7,43 ± 0,04	0,5396

**Tabelle 12: Vergleich der postoperativen Laktat- und pH-Werte bei Patienten mit und ohne LA**

Dargestellt sind die Mittelwerte der Patienten mit LA gegen die Patienten ohne LA einschließlich Standardabweichung. Die rechte Spalte zeigt die zugehörigen p-Werte bei Vergleich der zwei Gruppen. Signifikante p-Werte wurden fett gedruckt.

## 6.12 Krankenhausletalität

Von 930 erfassten Patienten verstarben insgesamt 49 postoperativ im Verlauf ihres Klinikaufenthaltes. Das entspricht einer Gesamtlealität von 5,3 %.

Aus der Gruppe der 751 Nicht-Diabetiker verstarben insgesamt 38 Patienten postoperativ im Verlauf ihres Klinikaufenthaltes (=5,06 %). 16 Patienten verstarben

innerhalb von 48 Stunden post OP, 22 verstarben zu einem späteren Zeitpunkt. Bei 8 der insgesamt 38 verstorbenen Patienten wurde zuvor die Diagnose LA gestellt. Das heißt 21% aller Verstorbenen in dieser Gruppe hatten zuvor eine LA.

In der Gruppe der Diabetiker ohne Metformineinnahme (n=149) verstarben insgesamt 11 Patienten (=7,38 %), hiervon 3 innerhalb von 48 Stunden nach dem Eingriff, 8 zu einem späteren Zeitpunkt. Bei einem der 8 Patienten, die zu einem späteren Zeitpunkt verstarben, wurde zuvor die Diagnose LA gestellt, das heißt 12,5 % der Verstorbenen in der Gruppe hatten zuvor eine LA.

In der Gruppe der Metformindiabetiker gab es keine Todesfälle während des Klinikaufenthaltes. Die Sterblichkeitsraten in der Gruppe der Diabetiker ohne Metformineinnahme (7,38 %) und der Gruppe der Nicht-Diabetiker (5,06 %) erwiesen sich als nicht signifikant unterschiedlich. Tabelle 13 zeigt die Anzahl der postoperativen Todesfälle in den drei Gruppen innerhalb von 48 Stunden nach dem Eingriff sowie später als 48 Stunden nach dem Eingriff. Die Zahl vor der Klammer bezeichnet die Gesamtzahl der Todesfälle, die Zahl in der Klammer die Anzahl der Patienten, bei denen zuvor die Diagnose LA gestellt wurde. In der letzten Zeile wurde die Gesamtsterblichkeit in Prozent für die drei Untersuchungsgruppen dargestellt.

	<b>Metforminpatienten (n=30)</b>	<b>Diabetiker ohne Metformin (n=149)</b>	<b>Patienten ohne Diabetes (n=751)</b>
<b>Todesfälle innerhalb 48h post OP / (mit LA)</b>	- / (-)	3 / (-)	16 / (5)
<b>Todesfälle später als 48h post OP / (mit LA)</b>	- / (-)	8 / (1)	22 / (3)
<b>Total / (mit LA)</b>	- / (-)	11 / (1)	38 / (8)
<b>Letalität</b>	-	7,38 %	5,06 %

**Tabelle 13: Vergleich der Todesfälle post OP**

Dargestellt wird die Sterblichkeit in den drei Gruppen innerhalb von 48 Stunden sowie später als 48 Stunden nach dem Eingriff. Die Zahl vor der Klammer bezeichnet die Gesamtzahl der Todesfälle, die Zahl in der Klammer bezeichnet die Anzahl der Patienten, bei denen zuvor die Diagnose LA gestellt wurde. In der letzten Zeile wird die prozentuale Gesamtsterblichkeit für die drei Untersuchungsgruppen dargestellt.

Von den 20 Patienten, die eine LA erlitten, starben 9, das entspricht einer Letalität von 45 %, verglichen mit einer Letalität von 4,4 % bei Betrachtung der 910 Patienten ohne LA. Die Todesfälle der Patienten mit LA machen 18,4 % aller Todesfälle aus, bei einer Inzidenz von lediglich 2,2 %. Tabelle 14 zeigt abschließend die Inzidenz der LA mit Letalität, sowie die Letalität unter Patienten ohne LA nach HLM-Eingriff. Des Weiteren wird die Sterblichkeit im ungefilterten Patientenkollektiv gezeigt.

	<b>Pat. mit LA (n=20)</b>	<b>Pat. ohne LA (n=910)</b>	<b>Alle Patienten (n=930)</b>
<b>Inzidenz</b>	2,2 %	-	-
<b>Todesfälle</b>	9	40	49
<b>Letalität</b>	45 %	4,4 %	5,3 %
<b>Anteil an Gesamtletalität</b>	18,4 %	81,6 %	100 %

**Tabelle 14: Postoperative Todesfälle**

Die Tabelle zeigt die Inzidenz und Letalität der LA sowie die Letalität unter Patienten ohne LA nach HLM-Eingriff. Die rechte Spalte zeigt die Gesamtsterblichkeit aller untersuchten Patienten nach HLM-OP.

## 7 Diskussion

Die Prävalenz manifester Diabetiker in der Normalbevölkerung beträgt ab einem Alter von 60 Jahren etwa 10 % (Herold, 2008). Unter den untersuchten 930 Patienten, die eine vergleichbare Altersverteilung (> 60 Jahre) zeigten, befanden sich mit insgesamt 179 Diabetikern (=19,3 %) etwa doppelt so viele als in der Normalbevölkerung diesen Alters zu erwarten wäre. Diese Ergebnisse decken sich mit früheren Studien, die von 11-27 % Diabetikern unter Bypass-Patienten ausgehen (Tutun et al., 2007).

Bei der Gewichtsverteilung innerhalb der Untersuchungsgruppen zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Diabetikern einerseits und den Nicht-Diabetikern andererseits. Sowohl bei den Metforminpatienten als auch bei den Diabetikern ohne Metformin wurden signifikant höhere Körpergewichte gemessen als in der Gruppe der Nicht-Diabetiker. Im Falle der Metforminpatienten deckt sich dieses Erkenntnis mit der Indikationsstellung adipöser Typ 2 Diabetiker (Anfossi et al., 2010). Bei beiden Untersuchungsgruppen gibt das Übergewicht einen Hinweis auf den Stellenwert der Adipositas bei der Entstehung der DM Typ 2.

Bei Analyse der praeoperativen Laborwerte zeigten sich signifikant erhöhte Blutzuckerspiegel in beiden Diabetikergruppen, verglichen mit den Patienten ohne DM Typ 2. Mit Mittelwerten von 130 mg/dl in der Metforminpatienten-Gruppe sowie 144 mg/dl in der Gruppe der Diabetiker ohne Metformineinnahme wurden hier in beiden Gruppen im Mittel deutliche Überschreitungen des oberen Blutzucker-Grenzwertes von 125 mg/dl gemessen. Erklärt werden kann dies sicherlich durch die Natur der Erkrankung, derart hohe Blutzuckerwerte sprechen jedoch nicht für eine optimale BZ-Einstellung der Patienten bei Aufnahme und lassen sicherlich Fragen nach den Gründen offen. Erhöhtes Körpergewicht sowie schlecht kontrollierte BZ-Werte können unter anderem die erhöhte Anzahl an Diabetikern unter den operierten Patienten erklären, da erhöhtes Körpergewicht und schlecht eingestellte Blutzuckerspiegel nachweislich die Entwicklung einer Herzinsuffizienz oder KHK begünstigen (Nichols et al., 2004). Die geringeren Blutzuckerkonzentrationen in der Gruppe der Metforminpatienten deuten zugleich auf eine bessere Kontrolle der BZ-Spiegel im Vergleich zu den Diabetikern ohne Metformineinnahme hin.

In der Untersuchungsgruppe der Metforminpatienten erfolgte die letzte Einnahme des Präparates nachweislich innerhalb von 48 Stunden vor der OP, bei 93 % der Patienten gar innerhalb von 24 Stunden vor der OP und somit deutlich innerhalb des



Zeitfensters von 48 Stunden vor dem Eingriff. Im Gegensatz zu den meisten Einzelfallberichten über Metformin-assoziierte LA, in denen Dosen jenseits des therapeutischen Bereichs eingenommen wurden (Dell'aglio et al., 2009), nahmen die Patienten in dieser Studie Maximaldosen von 2550 mg/Tag ein (850 mg, 3x/d). Trotz kontraindizierter zeitnaher Einnahme des Präparates (Duncan et al., 2007) bei nachfolgender OP unter Verwendung einer HLM konnte bei den Metforminpatienten keine LA (Laktat > 5mmol/l, pH < 7,25) im Verlauf der ersten 24 Stunden nach dem Eingriff nachgewiesen werden. 2 Patienten zeigten nach praeoperativer Metformineinnahme grenzwertig veränderte Laktat- bzw. pH-Werte in Stunde 1 bzw. Stunde 6 nach der OP. Die Wertekonstellationen erfüllten jedoch nicht die gesetzten Kriterien zur Diagnose einer LA.

Somit ergibt sich kein Anhalt für eine erhöhte Inzidenz von LA nach HLM-Eingriffen bei Einnahme von Metformin innerhalb von 48 Stunden vor dem Eingriff. Gleiches gilt bei Metformineinnahme innerhalb von 24 Stunden vor dem Eingriff. Auch hier konnte keine erhöhte Inzidenz von LA nachgewiesen werden.

In den Vergleichsgruppen der Diabetiker ohne Metformineinnahme und der Nicht-Diabetiker war die Inzidenz der LA nach HLM-Eingriffen mit 2,7 % bzw. 2,2 % deutlich höher als die Inzidenz in der Normalbevölkerung mit 0,09/1000 Patientenjahre. Eine signifikant höhere Inzidenz konnte für die Gruppe der Diabetiker ohne Metformineinnahme gegenüber den Nicht-Diabetikern jedoch nicht nachgewiesen werden. Demnach ist das Risiko zur Entwicklung einer LA bei Herzchirurgiepatienten, die sich einer OP unter Verwendung einer HLM unterziehen, gegenüber der Normalbevölkerung deutlich erhöht, wird durch unmittelbare praeoperative Metformineinnahme in therapeutischer Dosierung aber nicht weiter gesteigert. Des Weiteren kann kein erhöhtes LA-Vorkommen unter Typ 2 Diabetikern im Vergleich zu Patienten ohne Diabetes mellitus nachgewiesen werden.

Duncan et. al. kamen ebenfalls zu der Erkenntnis, dass kein erhöhtes LA Risiko für Metforminpatienten nach HLM-OP besteht (Duncan et al., 2007). Hier wurden jedoch nur Laktatwerte der Patienten untersucht, die postoperativ unter einer manifesten Störung des Säure-/Basenhaushaltes litten. So konnten zwar mögliche LA identifiziert werden, die Laktatwerte von Metforminpatienten ohne LA wurden jedoch nicht erfasst. Folglich konnte keine Aussage zum Einfluss von Metformin auf die Laktatspiegel in den ersten 24 Stunden nach dem Eingriff gemacht werden, in denen

es nach Heaney et. al. (4-8 h nach OP) zu einer Metformin-assoziierten LA kommen könnte.

Diesbezüglich konnte diese Arbeit nachweisen, dass eine unmittelbare praeoperative Metformineinnahme keine signifikante Erhöhung der Laktatspiegel in den ersten 24 Stunden nach einer HLM-OP auslöst. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen in den Stunden 1, 6, 12 und 24 post OP, also zu allen vier Untersuchungszeitpunkten, in der Gruppe der Metforminpatienten die im Mittel niedrigsten Laktatspiegel der drei Untersuchungsgruppen. In Stunde 12 nach dem Eingriff wurden in der Gruppe der Nicht-Diabetiker signifikant höhere Laktatwerte gemessen, als in der Gruppe der Metforminpatienten ( $p < 0,005$ ). Ansonsten ergaben sich zwischen Metforminpatienten, Diabetikern ohne Metformineinnahme und Nicht-Diabetikern zu keinem der vier Messzeitpunkte signifikante Unterschiede bei der postoperativen Blutlaktatkonzentration.

In der ersten Stunde nach dem Eingriff zeigten sich in allen Untersuchungsgruppen überhöhte Laktatwerte, die sich jedoch im Verlauf der Untersuchung bis Stunde 24 wieder bis in den Normbereich reduzierten. Demnach kommt es offenbar unabhängig von einer praeoperativen Metformineinnahme bei einem Großteil der Patienten zu einem postoperativen Laktatanstieg, vermutlich in erster Linie bedingt durch den hypoxischen Stress der HLM-Operation (Inoue et al., 2001). Shinde et al. machten 2005 ähnliche Beobachtungen bei jungen Patienten nach Herzklappenersatz-OP, führten jedoch keine zeitgleiche pH-Wert-Messung durch (Shinde et al., 2005). Eine signifikant längere mittlere OP-Dauer bei den Patienten, die eine manifeste LA erlitten, erhärtet den Verdacht, dass ein maßgeblicher Zusammenhang zwischen OP-Dauer, Aortenklemmzeit und dem Auftreten von LA besteht. Raper et. al. konnten diesbezüglich schon früher eine signifikant längere Gesamt-Bypass-Dauer bei HLM-Patienten nachweisen, die postoperativ eine LA erlitten. In einer prospektiven Studie waren die LA-Patienten dort im Mittel 40 Minuten länger an die HLM angeschlossen, als die Patienten ohne LA. Da Raper et al. die Gesamt-Bypass-Dauer erfasst haben, ist ein direkter Vergleich mit der von uns erfassten Dauer der Aortenabklemmung nicht möglich (Raper et al., 1997). Auch Ahmadi et al. konnten nachweisen, dass die Gesamt-HLM-Zeit maßgeblichen Einfluss auf die Sterblichkeit in den ersten 24 Stunden nach einer Bypass-OP hat (Ahmadi et al., 2007). Wir konnten eine im Mittel etwa 17 Minuten längere Aortenklemmzeit bei den Patienten nachweisen, die eine

postoperative LA erlitten, jedoch erreichte die Differenz zu den Patienten ohne LA mit einem p-Wert von 0,08 kein signifikantes Niveau.

Eine Untersuchung der postoperativen pH-Werte zu den vier Messzeitpunkten ergab kein signifikantes Absinken des pH-Wertes durch Einnahme von Metformin vor einem HLM-Eingriff. In der ersten postoperativen Stunde zeigten sich in allen Gruppen gleichermaßen erniedrigte pH-Werte, die sich im weiteren Verlauf bis Stunde 24 in allen drei Gruppen in den hochnormalen Bereich normalisierten. Sämtliche Unterschiede zwischen den Werteverteilungen stellten sich als nicht signifikant heraus. Es ergibt sich also kein Anhalt für einen postoperativen pH-Wert-Abfall durch praeoperative Metformineinnahme.

Die Auswertung der Liegedauer auf der Intensivstation sowie der Gesamtdauer des Klinikaufenthaltes zeigte, dass Metforminpatienten nach einem HLM-Eingriff im Mittel kürzere Zeit auf der Intensivstation verbringen als Patienten, die kein Metformin eingenommen haben. Mit einer mittleren Intensivliegezeit von 2,3 Tagen verbrachten die Metforminpatienten signifikant weniger Zeit auf der Intensivstation als die Patienten ohne Diabetes mellitus (MW 3,3 Tage). Im Vergleich zur Gruppe der Diabetiker ohne Metformineinnahme, in welcher die Patienten im Mittel 4,1 Tage auf der Intensivstation lagen, verbrachten die Metforminpatienten mit einem p-Wert < 0,005 sogar hochsignifikant weniger Zeit auf der Intensivstation. Somit ergibt sich kein Anhalt für einen negativen Einfluss einer praeoperativen Metformineinnahme auf die Intensivliegezeit. Vielmehr lässt die kürzere Dauer der Intensivpflichtigkeit unter Metforminpatienten auf einen unkomplizierteren postoperativen Verlauf nach praeoperativer Metformineinnahme schließen. Dies bestätigt frühere Studien, die bereits eine reduzierte Gesamtmorbidität, kürzere Nachbeatmung und geringere Infektionsrate unter Metforminpatienten nachweisen konnten (Duncan et al., 2007; Eurich et al., 2005). Bei der Gesamtdauer des Klinikaufenthaltes zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen.

Die vor dem Eingriff bestimmten Laborwerte zur Kontrolle der Nierenfunktion zeigten in allen drei Untersuchungsgruppen grenzwertig erhöhte Kreatinin- und Harnstoffwerte. Es muss daher befürchtet werden, dass ein Teil der Metforminpatienten trotz bestehender eingeschränkter Nierenfunktion, die eine klare Kontraindikation darstellt, mit dem Präparat behandelt wurde. Zusätzlich kann man erwarten, dass sich ein großer Anteil der Metforminpatienten kurz vor dem Eingriff in

einem Stadium schwerer Herzinsuffizienz, einer weiteren Kontraindikation für die Einnahme von Metformin, befand, aufgrund dessen die OP-Indikation schließlich gestellt wurde.

Diese Erkenntnis zur häufigen Missachtung der Kontraindikationen bei Verordnung von Metformin deckt sich mit den Erkenntnissen zahlreicher anderer Studien (Calabrese et al., 2002; Horlen et al., 2002; Rakovac et al., 2005). Diese wiesen darauf hin, dass zwischen 18 % und 94 % aller Metforminpatienten das Präparat trotz bestehender Kontraindikation erhalten (Yap et al., 1998).

Mit einer Sterblichkeit von 45 % der LA-Patienten decken sich die gewonnenen Erkenntnisse dieser Arbeit in etwa mit den Ergebnissen früherer Arbeiten, die von 50 % Sterblichkeit im Falle einer LA berichten (Bailey and Turner, 1996; Roberts and Ryan, 2007). Widersprüche ergeben sich zu den Ergebnissen von Raper et al., die Vorkommen und Verlauf von LA nach HLM-Eingriffen bei 112 Herzchirurgie-Patienten untersucht haben. Hier waren mit 16 von 112 Patienten (=14,3 %) deutlich mehr Patienten von einer postoperativen LA betroffen, als in dieser Studie (=2,2 %). Zugleich konnten sich bei der Studie von Raper et al. alle betroffenen Patienten von der LA erholen und das Krankenhaus lebend verlassen. Daraufhin wurde die Aussage getroffen, dass die Prognose einer LA nach einem HLM-Eingriff nicht mit der schlechten Prognose der LA im Allgemeinen gleichzusetzen sei (Raper et al., 1997). Dies deckt sich nicht mit den Ergebnissen dieser Arbeit, in der 45 % der LA-Patienten postoperativ verstarben. Eine mögliche Erklärung für diese Diskrepanz ist die Tatsache, dass Raper et al. nur Laktatwerte über 5 mmol/l zur Diagnosestellung der LA verwandt hat, unabhängig davon, ob ein gleichzeitiger pH-Wert-Abfall vorlag. So wurde in ihrer Studie eine deutlich größere Patientenzahl als LA-Patienten eingestuft, als dies bei dieser Studie der Fall war. In jedem Fall unterstreicht die von uns festgestellte hohe Inzidenz bei zugleich hoher Letalität den großen Stellenwert der LA als Komplikation nach HLM-Eingriffen.

Obwohl die 20 LA-Patienten vor dem Eingriff deutlich überhöhte Kreatinin und Harnstoffwerte zeigten, konnte keine signifikante Erhöhung im Vergleich zu den Patienten ohne LA nachgewiesen werden. Auch bei den Patienten ohne LA zeigten sich mit einem Mittelwert von 1,2 mg/dl überhöhte Kreatininwerte, so dass man nicht von einer maßgeblich schlechteren Nierenfunktion in der Gruppe der LA-Patienten ausgehen kann. Gleiches gilt für GOT-, GPT- und Quick-Werte vor dem Eingriff.

Auch hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten mit und ohne LA. Lediglich die Gesamteiweißkonzentration war präoperativ bei den LA-Patienten signifikant geringer als bei den nicht betroffenen Patienten. Mit einem Mittelwert von 6,25 g/dl lag die Gesamteiweißkonzentration deutlich unter dem Grenzwert von 6,6 g/dl, was auf eine reduzierte Syntheseleistung der Leber bei den LA-Patienten hindeutet.

Eine signifikant längere Gesamt-OP-Dauer bei den Patienten mit postoperativer LA unterstreicht indes, in Verbindung mit früheren Erkenntnissen (Raper et al., 1997), den Einfluss einer überdurchschnittlichen OP-Dauer bzw. HLM-Zeit auf das Vorkommen postoperativer LA. Ob die verlängerte OP-Zeit die Ursache für die Entstehung einer LA ist, oder aber schwerer erkrankte Patienten länger operiert werden und aufgrund der Schwere ihrer Erkrankung eine LA entwickeln, lässt sich hier nicht abschließend klären. Signifikant geringere systolische Blutdruckwerte vor dem Eingriff in der Gruppe der LA-Patienten lassen darauf schließen, dass die Patienten bereits vor dem Eingriff in Bezug auf die kardiale Leistungsfähigkeit deutlich eingeschränkt waren. Gestützt wird diese Annahme durch die Tatsache, dass sich die LA-Patienten signifikant häufiger einem Kombinationseingriff unterziehen mussten.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Einnahme von Metformin innerhalb von 48 Stunden vor einer HLM-OP keine messbaren Auswirkungen auf den Verlauf der arteriellen Blutlaktatwerte in den ersten 24 Stunden nach dem Eingriff hat. Des Weiteren kann in dem untersuchten Zeitraum kein erhöhtes Vorkommen von manifesten LA bei Patienten unter Metformintherapie beobachtet werden. Die Liegezeit auf der Intensivstation nach dem Eingriff war bei Metforminpatienten signifikant kürzer als bei Diabetikern ohne Metformineinnahme und bei Patienten ohne Diabetes mellitus. Negative Auswirkungen auf die Gesamtliegezeit nach präoperativer Metformineinnahme konnten nicht nachgewiesen werden. Somit stützen die Ergebnisse dieser Arbeit die Erkenntnis einer reduzierten postoperativen Morbidität und Mortalität unter Metforminpatienten mit daraus resultierender Verkürzung der Intensivliegezeit.

Die Rate an LA ist unter allen untersuchten herzchirurgischen Patienten mit 2,2 % insgesamt sehr hoch. Die Sterblichkeit von 45 % unter den betroffenen Patienten

deckt sich mit den Erkenntnissen früherer Untersuchungen. Patienten mit eingeschränkter Herz- und Leberfunktion scheinen vorrangig von einer LA innerhalb von 24 h post OP betroffen zu sein. Der Einfluss einer überdurchschnittlich langen OP-Dauer oder Aortenklemmzeit kann nicht abschließend beurteilt werden, scheint aber vorhanden zu sein.

Auf Grundlage dieser Ergebnisse muss die Einordnung einer zeitnahen Metformineinnahme als Kontraindikation für eine HLM-OP neu überdacht werden. Bislang wurde kein Beweis dafür erbracht, dass Metformin die Entwicklung einer LA begünstigt wie dies für das Vorgänger-Präparat Phenformin gezeigt wurde. Allein aufgrund der Zugehörigkeit zur gleichen Wirkstoff-Gruppe der Biguanide wurde angenommen, dass Metformin ebenfalls eine LA verursachen kann. Erkenntnisse über LA nach Metformineinnahme stützen sich fast ausschließlich auf Einzelfallberichte nach Überdosierung oder Organversagen. Bei Einhalten der vorgeschriebenen Dosierung des Medikaments konnte jedoch bisher die Entstehung einer LA nicht eindeutig auf Metformin zurückgeführt werden. Weiterhin sprechen die bereits erwähnten deutlichen Vorteile von Metformin in der Behandlung des DM Typ 2 und mögliche Komplikationen durch das Absetzen des Medikamentes gegen eine undifferenzierte Beendigung der Metformintherapie vor jedem HLM-Eingriff.

Vielmehr muss es zukünftig das Ziel sein, durch kritische Betrachtung eines jeden Metforminpatienten die geringe Zahl an LA-Risikopatienten zu identifizieren, um dann in Einzelfällen eine Einnahmekarenz von 48 Stunden vor OP anzustreben.

## 8 Referenzen

ADA (2003). American Diabetes Association; Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 26 Suppl 1, S5-20.

Ahmadi, H., Karimi, A., Davoodi, S., Marzban, M., Movahedi, N., Abbasi, K., Omran, A.S., Sadeghian, S., Abbasi, S.H., Yazdanifard, P., and Ardabili, M.S. (2007). 24-hour in-hospital mortality predictions in coronary artery bypass grafting patients. *Arch Med Res* 38, 417-423.

Alberti, K.G. (1989). Diabetic emergencies. *Br Med Bull* 45, 242-263.

Allwork, S.P. (1987). The applied anatomy of the arterial blood supply to the heart in man. *J Anat* 153, 1-16.

Anderson, R.H., Razavi, R., and Taylor, A.M. (2004). Cardiac anatomy revisited. *J Anat* 205, 159-177.

Anfossi, G., Russo, I., Bonomo, K., and Trovati, M. (2010). The Cardiovascular Effects of Metformin: Further Reasons to Consider an Old Drug as a Cornerstone in the Therapy of Type 2 Diabetes Mellitus. *Curr Vasc Pharmacol*.

Bailey, C.J., and Turner, R.C. (1996). Metformin. *N Engl J Med* 334, 574-579.

Brach, B.B., Blackard, W., and Rothschild, H. (1975). A review of deaths due to suspected lactic acidosis at a large metropolitan hospital. *South Med J* 68, 202-205.

Brown, J.B., Pedula, K., Barzilay, J., Herson, M.K., and Latare, P. (1998). Lactic acidosis rates in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 21, 1659-1663.

Calabrese, A.T., Coley, K.C., DaPos, S.V., Swanson, D., and Rao, R.H. (2002). Evaluation of prescribing practices: risk of lactic acidosis with metformin therapy. *Arch Intern Med* 162, 434-437.

Campos, J.M., and Paniagua, P. (2008). Hypothermia during cardiac surgery. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 22, 695-709.

Chiasson, J.L., Aris-Jilwan, N., Belanger, R., Bertrand, S., Beaugard, H., Ekoe, J.M., Fournier, H., and Havrankova, J. (2003). Diagnosis and treatment of diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *CMAJ* 168, 859-866.

Chiasson, J.L., Josse, R.G., Gomis, R., Hanefeld, M., Karasik, A., and Laakso, M. (2002). Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 359, 2072-2077.

Courtney, J.M., and Forbes, C.D. (1994). Thrombosis on foreign surfaces. *Br Med Bull* 50, 966-981.

Daly, R.C., Dearani, J.A., McGregor, C.G., Mullany, C.J., Orszulak, T.A., Puga, F.J., Schaff, H.V., Sundt, T.M., 3rd, and Zehr, K.J. (2005). Fifty years of open heart surgery at the Mayo Clinic. *Mayo Clin Proc* 80, 636-640.

Dell'aglio, D.M., Perino, L.J., Kazzi, Z., Abramson, J., Schwartz, M.D., and Morgan, B.W. (2009). Acute Metformin Overdose: Examining Serum pH, Lactate Level, and Metformin Concentrations in Survivors Versus Nonsurvivors: A Systematic Review of the Literature. *Ann Emerg Med*.

- Duncan, A.I., Koch, C.G., Xu, M., Manlapaz, M., Batdorf, B., Pitas, G., and Starr, N. (2007). Recent metformin ingestion does not increase in-hospital morbidity or mortality after cardiac surgery. *Anesth Analg* 104, 42-50.
- Edmunds, L.H., Jr. (2003). Advances in the heart-lung machine after John and Mary Gibbon. *Ann Thorac Surg* 76, S2220-2223.
- English, P., and Williams, G. (2004). Hyperglycaemic crises and lactic acidosis in diabetes mellitus. *Postgrad Med J* 80, 253-261.
- Eurich, D.T., Majumdar, S.R., McAlister, F.A., Tsuyuki, R.T., and Johnson, J.A. (2005). Improved clinical outcomes associated with metformin in patients with diabetes and heart failure. *Diabetes Care* 28, 2345-2351.
- Falcone, C., Nespoli, L., Geroldi, D., Gazzaruso, C., Buzzi, M.P., Auguadro, C., Tavazzi, L., and Schwartz, P.J. (2003). Silent myocardial ischemia in diabetic and nondiabetic patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol* 90, 219-227.
- Fisman, E.Z., Motro, M., and Tenenbaum, A. (2008). Non-insulin antidiabetic therapy in cardiac patients: current problems and future prospects. *Adv Cardiol* 45, 154-170.
- Flachskampf, F.A. (2009). Kommentar zur Europäischen Leitlinie Herzklappenerkrankungen. *Kardiologie* 2009 DOI 10.1007/s12181-008-0133-6.
- Fukuta, H., and Little, W.C. (2008). The cardiac cycle and the physiologic basis of left ventricular contraction, ejection, relaxation, and filling. *Heart Fail Clin* 4, 1-11.
- Gartner, V., and Eigentler, T.K. (2008). Pathogenesis of diabetic macro- and microangiopathy. *Clin Nephrol* 70, 1-9.
- Genuth, S., Alberti, K.G., Bennett, P., Buse, J., Defronzo, R., Kahn, R., Kitzmiller, J., Knowler, W.C., Lebovitz, H., Lernmark, A., *et al.* (2003). Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 26, 3160-3167.
- Gibbon, J.H., Jr. (1978). The development of the heart-lung apparatus. *Am J Surg* 135, 608-619.
- Heaney, D., Majid, A., and Junor, B. (1997). Bicarbonate haemodialysis as a treatment of metformin overdose. *Nephrol Dial Transplant* 12, 1046-1047.
- Herold (2008). Lehrbuch Innere Medizin; Kapitel Endokrinologie; Diabetes mellitus. 658 - 683.
- Holstein, A., Nahrwold, D., Hinze, S., and Egberts, E.H. (1999). Contra-indications to metformin therapy are largely disregarded. *Diabet Med* 16, 692-696.
- Hoppe, U.C., Bohm, M., Dietz, R., Hanrath, P., Kroemer, H.K., Osterspey, A., Schmaltz, A.A., and Erdmann, E. (2005). [Guidelines for therapy of chronic heart failure]. *Z Kardiol* 94, 488-509.
- Horlen, C., Malone, R., Bryant, B., Dennis, B., Carey, T., Pignone, M., and Rothman, R. (2002). Frequency of inappropriate metformin prescriptions. *JAMA* 287, 2504-2505.
- IDW (2006). Deutscher Herzbericht; Deutsche Gesellschaft für Kardiologie- Herz- und Kreislaufforschung. Informationsdienst Wissenschaft *accessible at* <http://idw-online.de/pages/de/news228818>.



- Inoue, S., Kuro, M., and Furuya, H. (2001). What factors are associated with hyperlactatemia after cardiac surgery characterized by well-maintained oxygen delivery and a normal postoperative course? A retrospective study. *Eur J Anaesthesiol* 18, 576-584.
- Kannel, W.B. (1997). Hazards, risks, and threats of heart disease from the early stages to symptomatic coronary heart disease and cardiac failure. *Cardiovasc Drugs Ther* 11 Suppl 1, 199-212.
- Kawanishi, K., Tada, S., Kajikawa, T., and Ishida, T. (1998). [Lactate metabolism and lactic acidosis]. *Rinsho Byori* 46, 804-812.
- Khurana, R., and Malik, I.S. (2009). Metformin: not the bad guy. *Heart*.
- Kreisberg, R.A. (1984). Pathogenesis and management of lactic acidosis. *Annu Rev Med* 35, 181-193.
- Krentz, A.J., and Bailey, C.J. (2005). Oral antidiabetic agents: current role in type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 65, 385-411.
- Lang-Roth, K. (2007). *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 15, 604 - 626.
- Loukas, M., Groat, C., Khangura, R., Owens, D.G., and Anderson, R.H. (2009). The normal and abnormal anatomy of the coronary arteries. *Clin Anat* 22, 114-128.
- Luft, F.C. (2001). Lactic acidosis update for critical care clinicians. *J Am Soc Nephrol* 12 Suppl 17, S15-19.
- Mahler, R.J., and Adler, M.L. (1999). Clinical review 102: Type 2 diabetes mellitus: update on diagnosis, pathophysiology, and treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 84, 1165-1171.
- McClung, J.A., Stein, J.H., Ambrose, J.A., Herman, M.V., and Reed, G.E. (1983). Prosthetic heart valves: a review. *Prog Cardiovasc Dis* 26, 237-270.
- Miedema, K. (2003). Laboratory tests in diagnosis and management of diabetes mellitus. Practical considerations. *Clin Chem Lab Med* 41, 1259-1265.
- Misfeld, M., and Sievers, H.H. (2007). Heart valve macro- and microstructure. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 362, 1421-1436.
- Müller (2008). *Chirurgie; Herzchirurgie*. 9, 114 - 134.
- Nichols, G.A., Gullion, C.M., Koro, C.E., Ephross, S.A., and Brown, J.B. (2004). The incidence of congestive heart failure in type 2 diabetes: an update. *Diabetes Care* 27, 1879-1884.
- Ottensmeyer, F.P., Beniac, D.R., Luo, R.Z., and Yip, C.C. (2000). Mechanism of transmembrane signaling: insulin binding and the insulin receptor. *Biochemistry* 39, 12103-12112.
- Payne, J.R. (1966). Clinically severe lactic acidosis with coma. *Calif Med* 105, 281-284.
- Peter, R., Cox, A., and Evans, M. (2008). Management of diabetes in cardiovascular patients: diabetic heart disease. *Heart* 94, 369-375.
- Pi-Sunyer, X., Blackburn, G., Brancati, F.L., Bray, G.A., Bright, R., Clark, J.M., Curtis, J.M., Espeland, M.A., Foreyt, J.P., Graves, K., *et al.* (2007). Reduction in weight and

cardiovascular disease risk factors in individuals with type 2 diabetes: one-year results of the look AHEAD trial. *Diabetes Care* 30, 1374-1383.

Pifarre, R., Neville, W.E., Patel, K.E., Lynch, R.D., and Raghunath, T.K. (1970). Myocardial revascularization: a combined approach. *Chest* 58, 338-341.

Prikis, M., Mesler, E.L., Hood, V.L., and Weise, W.J. (2007). When a friend can become an enemy! Recognition and management of metformin-associated lactic acidosis. *Kidney Int* 72, 1157-1160.

Rakovac, I., Jeitler, K., Gfrerer, R.J., Habacher, W., Seereiner, S., Mrak, P., and Pieber, T.R. (2005). Patients with Type 2 diabetes treated with metformin: prevalence of contraindications and their correlation with discontinuation. *Diabet Med* 22, 662-664.

Raper, R.F., Cameron, G., Walker, D., and Bowey, C.J. (1997). Type B lactic acidosis following cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med* 25, 46-51.

Raphael, M.J., Hawtin, D.R., and Allwork, S.P. (1980). The angiographic anatomy of the coronary arteries. *Br J Surg* 67, 181-187.

Reiss, N., Kleikamp, G., Tenderich, G., Tschöpe, D., and Korfer, R. (2008). [Diabetes mellitus and heart failure - incidence and surgical therapy options]. *Herz* 33, 206-210.

Roberts, F., and Ryan, G.J. (2007). The safety of metformin in heart failure. *Ann Pharmacother* 41, 642-646.

Roglic, G., Unwin, N., Bennett, P.H., Mathers, C., Tuomilehto, J., Nag, S., Connolly, V., and King, H. (2005). The burden of mortality attributable to diabetes: realistic estimates for the year 2000. *Diabetes Care* 28, 2130-2135.

Royle, P., Waugh, N., Deakin, M., and Philip, S. (2009). WITHDRAWN: Inhaled insulin in diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*, CD003890.

Salpeter, S., Greyber, E., Pasternak, G., and Salpeter, E. (2006). Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*, CD002967.

Shammas, R.L., Khan, N.U., Nekkanti, R., and Movahed, A. (2007). Diastolic heart failure and left ventricular diastolic dysfunction: what we know, and what we don't know! *Int J Cardiol* 115, 284-292.

Shinde, S.B., Golam, K.K., Kumar, P., and Patil, N.D. (2005). Blood lactate levels during cardiopulmonary bypass for valvular heart surgery. *Ann Card Anaesth* 8, 39-44.

Soler-Soler, J., and Galve, E. (2000). Worldwide perspective of valve disease. *Heart* 83, 721-725.

Spencer, F.C., and Glassman, E. (1972). Surgical procedures for coronary artery disease. *Annu Rev Med* 23, 229-244.

Starr, A., and Edwards, M.L. (1961). Mitral replacement: clinical experience with a ball-valve prosthesis. *Ann Surg* 154, 726-740.

Sulkin, T.V., Bosman, D., and Krentz, A.J. (1997). Contraindications to metformin therapy in patients with NIDDM. *Diabetes Care* 20, 925-928.

Tahrani, A.A., Varughese, G.I., Scarpello, J.H., and Hanna, F.W. (2007). Metformin, heart failure, and lactic acidosis: is metformin absolutely contraindicated? *BMJ* 335, 508-512.

Turner, R.C., Holman, R.R., Matthews, D., Hockaday, T.D., and Peto, J. (1979). Insulin deficiency and insulin resistance interaction in diabetes: estimation of their relative contribution by feedback analysis from basal plasma insulin and glucose concentrations. *Metabolism* 28, 1086-1096.

Tutun, U., Cicekcioglu, F., Budak, B., Temurturkan, M., Parlar, A.I., Seren, M., Ulus, A.T., and Katircioglu, S.F. (2007). Coronary atherosclerosis distribution and the effect of blood glucose level on operative mortality/morbidity in diabetic patients undergoing coronary artery bypass grafting surgery: a single center experience. *Anadolu Kardiyol Derg* 7, 158-163.

UKPDS-34 (1998). Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 352, 854-865.

Vahanian, A., Baumgartner, H., Bax, J., Butchart, E., Dion, R., Filippatos, G., Flachskampf, F., Hall, R., Jung, B., Kasprzak, J., *et al.* (2007). Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 28, 230-268.

Van de Werf, F., Bax, J., Betriu, A., Blomstrom-Lundqvist, C., Crea, F., Falk, V., Filippatos, G., Fox, K., Huber, K., Kastrati, A., *et al.* (2009). ESC guidelines on management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. *Rev Esp Cardiol* 62, 293.

Vinik, A.I., Freeman, R., and Erbas, T. (2003). Diabetic autonomic neuropathy. *Semin Neurol* 23, 365-372.

WHO (2006). Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data *ISBN 92 4 159 493 4*.

WHO (2009). Diabetes Programme, Facts and Figures; accessible on <http://www.who.int/diabetes/facts/en/>.

Wright, E.E., Jr. (2009). Overview of insulin replacement therapy. *J Fam Pract* 58, S3-9.

Yap, W.S., Peterson, G.M., Vial, J.H., Randall, C.T., and Greenaway, T.M. (1998). Review of management of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Pharm Ther* 23, 457-465.

## 9 Curriculum vitae

### Zur Person

Name Philipp Schalis  
Geburtsdatum /-ort 11. Mai 1979 in Neuss am Rhein

### Schule

Mai 1998 Abitur

### Ausbildung

Okt. 1995 Ausbildung zum Rettungshelfer  
Aug. 1996 – Sept. 1996 Ausbildung zum Rettungssanitäter  
Jan. 1999 – Juni 1999 Berufsausbildung zum Rettungsassistenten

### Tätigkeiten

Juni 1998 – Juli 1999 Zivildienst  
Aug. 1999 – Sept. 2001 Hauptamtliche Tätigkeit als Rettungsassistent  
Okt. 2001 – Dez. 2006 Hauptamtliche Tätigkeit im städtischen Rettungsdienst, begleitend zum Medizinstudium

### Studium

Okt. 2001 – Dez. 2008 Studium der Humanmedizin an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
März 2003 1. Ärztliche Prüfung / Physikum  
Jan. 2007 – Jan. 2008 Praktisches Jahr  
Chirurgie / Innere Medizin / Anästhesie  
Universitätsklinikum Düsseldorf  
Okt. 2008 – Nov. 2008 2. Ärztliche Prüfung  
19. Dezember 2008 Erteilung der Approbation als Arzt durch die Bezirksregierung Düsseldorf

**Berufstätigkeit**

März 2009 – Juni 2010

Assistenzarzt der Abteilung für Anästhesie  
und Intensivmedizin am Marienhospital Brühl

seit Juli 2010

Assistenzarzt der Abteilung für Anästhesie  
und Intensivmedizin am Gemeinschafts-  
krankenhaus Bonn

## 10 Danksagung

Ich danke meinem Doktorvater Prof. Dr. H. M. Klein für die Überlassung des Themas, die ständige Ansprechbarkeit bei Problemstellungen, sowie die zahlreichen wertvollen Anregungen bei der Ausfertigung der Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer, Motivator, Ideengeber und mittlerweile gutem Freund Dr. Bujar Maxhera. Als geistiger Vater dieser Arbeit hat er das Ziel zu keiner Zeit aus den Augen verloren und es immer wieder verstanden, mich von neuem für die Materie zu begeistern. Auch in schwierigen Phasen hat er immer an den Erfolg dieses Projektes geglaubt. Seine selbstlose und ehrenwerte Art sucht in der Hektik des universitären Klinikalltags sicherlich Ihresgleichen.

Ich danke meiner Kollegin und guten Freundin Sabrina für die unzähligen Stunden netter Gesellschaft bei der Archivarbeit, die uns durch die uneingeschränkte Unterstützung der liebenswerten Archivmitarbeiter des UKD enorm erleichtert wurde.

Ferner danke ich den Biomathematikern am LIMES-Institut der Universität Bonn für die Einführung in die Materie der Biometrie und Statistik.

Meinen Eltern danke ich für das, was sie aus mir gemacht haben, für die bedingungslose Unterstützung und all die Möglichkeiten, die sie mir in meinem Leben eröffnet haben. Viele Jahre haben sie sich in Geduld geübt und mit einem grenzenlosen Vertrauen immer an die Fähigkeiten ihrer 3 Kinder geglaubt, die es ihnen für immer danken werden.

Zu guter letzt danke ich Julia, die selbst am besten weiß, welchen unermesslichen Anteil sie an all dem hat. Du machst mich glücklich.