

**Institut für Physiologie II
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster
-Direktor: Univ.-Prof. Dr. H. Oberleithner-**

**Die diabetische Ketoazidose
Ätiologie und Therapie in der Akutphase auf einer
internistischen Intensivstation**

eine prospektive Studie mit 120 Patienten zwischen 1994 und 2000

**Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des doctor medicinae
der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster**

**vorgelegt von
Patzelt, Andreas
aus Schwerte
2005**

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen
Wilhelm-Universität Münster.

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Heribert Jürgens

1. Berichtstatter: Univ.-Prof. Dr. E. Zimmermann
2. Berichtstatter: Univ.-Prof. Dr. P. Lunkenheimer

Tag der mündlichen Prüfung: 04.07.2005

**Aus dem Institut für Physiologie II
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster
-Direktor: Univ.-Prof. Dr. H. Oberleithner-
Referent: Univ. Prof. Dr. E. Zimmermann
Koreferent: Univ. Prof. Dr. P. Lunkenheimer**

Zusammenfassung

Andreas Patzelt

Die diabetische Ketoazidose

Ätiologie und Therapie in der Akutphase auf einer internistischen Intensivstation

Hintergrund und Ziele: Die Therapie der diabetischen Ketoazidose ist ein kontrovers diskutiertes Thema. Die Ätiologie, die Mortalität und die Therapie sind variabel. Ziel der Arbeit war es: 1. Ursachen und Auslöser der Ketoazidose herauszufinden, 2. Ergebnisse durch Strukturierung der Therapie nach den Maßgaben der intensivierten Insulintherapie zu verbessern, 3. durch eine an die physiologischen Parameter adaptierte Insulindosierung die Komplikationsrate weiter zu senken, 4. zu prüfen, inwieweit das Therapiekonzept auf eine schwere DKA anzuwenden ist.

Patienten und Methode: Die Analyse umfasst 120 Fälle mit diabetischer Ketoazidose bei Typ 1 Diabetes mellitus. Die Patienten wurden intravenös moderat mit Insulin, Flüssigkeits-, Kaliumsubstitution behandelt. Zur Prophylaxe eines thrombembolischen Geschehens wurde intravenös unfractioniertes Heparin verabreicht.

Ergebnisse: Die Studie zeigt eine Nullmortalität und keine thromboembolischen Ereignisse. Auslöser einer Ketoazidose sind fehlerhafte Insulintherapie, keine Blutzuckermessungen, Materialfehler (45,1 %), sowie Infektionen (25 %). In der Behandlung mit niedrigen Insulindosierungen, einem Insulin-Bolus bei Therapiebeginn, sowie ausreichender Flüssigkeits- und mäßigen Kaliumsubstitution findet sich ein sicheres Therapieschema.

Schlussfolgerung: Ursachen der DKA sind zumeist Infekte und fehlerhafte Eigentherapie oder Material. Für die Therapie der diabetischen Ketoazidose ist eine intensivmedizinische Betreuung notwendig. Hier kann eine einfach zu befolgende dreigleisige Therapie mittels sehr niedriger physiologischer Insulinsubstitution intravenös mit Bolusgaben, Kaliumgabe sowie ausreichende langsame Flüssigkeitssubstitution erfolgen. Eine Bikarbonatgabe ist nicht sinnvoll. Die Prophylaxe mittels Heparin zu Vermeidung eines thrombembolischen Ereignisses ist notwendig und senkt die Komorbidität.

Für Hanna und Rabea

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
1.1	Epidemiologie des Diabetes mellitus und der Ketoazidose	1
1.2	Pathophysiologie der Ketoazidose	2
1.3	Therapie der diabetischen Ketoazidose	5
1.4	Geschichte der Therapie der diabetischen Ketoazidose	6
	Fragestellung der Studie war:	8
2.	Patienten und Methode	9
2.1	Methode	9
2.1.1	Klinik und Personal	9
2.1.2	Aufnahmekriterien.	9
2.1.3	Therapiekonzept	10
2.1.3.1	Allgemeines Therapiekonzept	10
2.1.3.2	Flüssigkeitssubstitution	11
2.1.3.3	Insulinsubstitution	13
2.1.3.4	Kaliumsubstitution	14
2.1.4	Patientenkollektiv	14
2.1.5	Vorbehandlung	17
2.1.6	Statistik	17
2.1.7	Genese	17
2.1.8	Laborparameter	18
3.	Ergebnisse	20
3.1	Blutzucker- und Ketonkörpermessung vor der stationären Aufnahme	20
3.2	Strukturierte Diabetestherapie	23
3.3	Genese der diabetischen Ketoazidose	26
3.4	Intensivmedizinische Behandlungszeit	28
3.5	Labor	30
3.5.1	Labor bei Aufnahme	30
3.5.2	Labor im Verlauf	34
3.5.2.1	Blutzuckerwert	34
3.5.2.2	pH- Wert	36
3.5.2.3	Baseexzess und Bikarbonat	37
3.5.2.4	Ketonurie	39
3.5.2.5	Kalium und Natrium	40
3.6	Insulindosis während der intensivmedizinischen Behandlung	46
3.7	Kaliumdosis während der intensivmedizinischen Behandlung	48
3.8	Insulindosis im Vergleich zur Glukose 5% Lösung	52
3.9	Flüssigkeitssubstitution	54
3.10	Natriumbikarbonatsubstitution	55
3.11	Heparintherapie	57
3.12	Ergebnis	57

4.	Diskussion -----	58
4.1	Ursache und Auslöser der Ketoazidose-----	58
4.2	Therapeutische Optionen für den Verlauf einer Ketoazidose-----	63
4.2.1	Ausgleich des Flüssigkeitsdefizites -----	64
4.2.2	Behandlung des Insulindefizites-----	64
4.2.3	Ausgleich des Elektrolythaushaltes -----	67
4.2.4	Therapie mit Natriumbikarbonat -----	71
4.3	Ergebnisse und prognostische Faktoren -----	72
5.	Literaturverzeichnis -----	74
6.	Verzeichnis der Tabellen -----	83
7.	Verzeichnis der Graphiken -----	84
	Danksagung -----	86
	Lebenslauf -----	87

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie des Diabetes mellitus und der Ketoazidose

In der Bundesrepublik leben ca. 5 - 8,4% der Bevölkerung mit einem Diabetes mellitus (37,60,73). Nach den Kriterien der American Diabetes Association (39) muss sogar von einer Praevalenz von 8 - 10% ausgegangen werden. Von den ca. 4 - 5 Mio. Menschen mit Diabetes mellitus sind etwa 5% Typ 1 Diabetiker (37,60), das entspricht ca. 250 000 Menschen in Deutschland. Typ 1 Diabetiker sind aufgrund eines absoluten Insulinmangels durch eine autoimmun induzierte Zerstörung der Betazellen des Pankreas, bei fehlender oder nicht ausreichender externen Insulinapplikation, von einer diabetischen Ketoazidose bedroht.

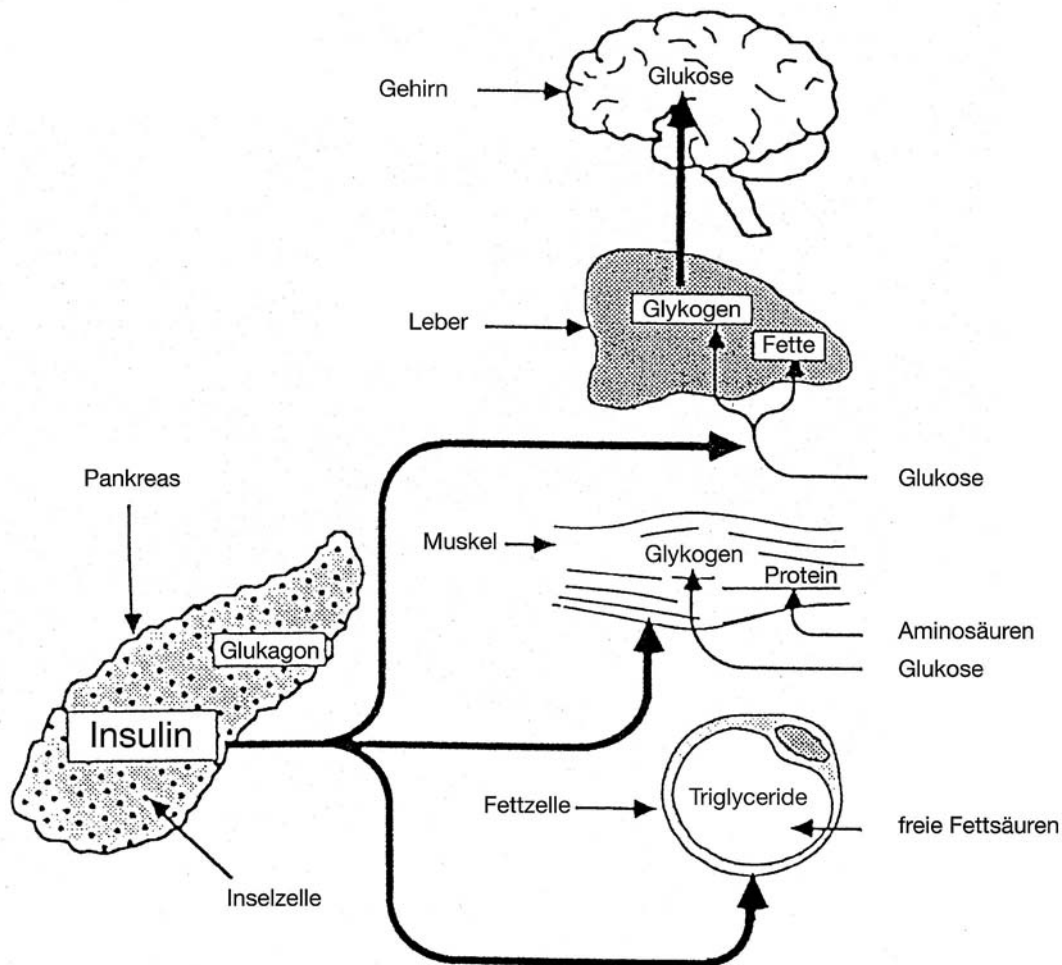
Die diabetische Ketoazidose (DKA) kann neben der schweren Hypoglykämie und der hyperosmolaren Stoffwechsellentgleisung eine lebensbedrohliche Situation in der Behandlung des Diabetes mellitus darstellen. Sie tritt nicht nur bei Typ 1 Diabetes mellitus auf, sondern gelegentlich im Rahmen des Typ 2 Diabetes mellitus (31,62,79). Die DKA führt bei 1- 14% der Patienten mit bekanntem Diabetes, bzw. 1,9- 2,03 Personen pro 100000 Einwohner zur stationären Aufnahme (6,7,12,13,21,23,24,25, 70,74,81). In den USA sind dies über 100 000 Patienten, die jährlich stationär behandelt werden (25,53). Davon starben 1993 viertausend Patienten (4%) (85).

Ursachen sind in verschiedenen Häufigkeiten: Infekte, chirurgische Eingriffe, Manifestation des Diabetes mellitus, schwere akute Erkrankungen (Myokardinfarkt, Encephalomalazie) (6,7,12,20,21,25,44,45,46,70,74,79,81,84,91). Insbesondere bei älteren Patienten stellen die schweren Begleiterkrankungen die Ursache der Stoffwechsellentgleisung dar (71) und gehen mit einer erhöhten Mortalität (2,1% bei Patienten unter 65 Jahren versus 22,2% bei Patienten älter als 65 Jahre) (47,55) einher. Zu seltene oder fehlende Selbstkontrolle, fehlende Dosisanpassung, Insulinfehlapplikation sowie ein Defekt der Insulinpumpe oder des Insulinpens werden ebenfalls als häufige Gründe für eine Ketoazidose angegeben (7,21,25,37,40,47,66,69, 70,81,84). Dies trifft häufiger für junge Diabetiker zu (22,86).

1.2 Pathophysiologie der Ketoazidose

Die pathophysiologische Ursache der DKA besteht in einer fehlenden oder geringen Insulinwirkung durch Mangel an extern zugeführtem Insulin (33,46,50,58,78,93).

Graphik 1: Glukosestoffwechsel unter ausreichender Insulinbereitstellung

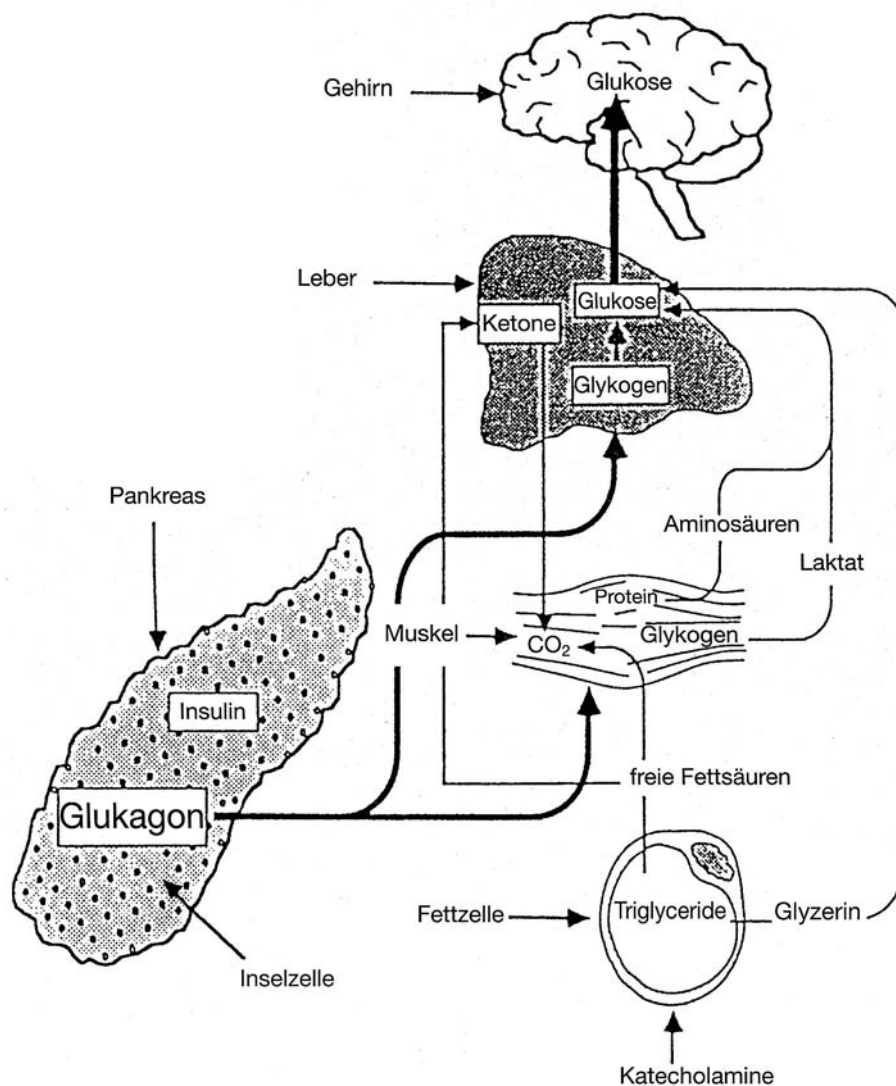


Die Glukose kann ohne genügende Insulinvermittlung nicht bedarfsgerecht in die Zelle gelangen, der Stoffwechsel wird zur Energiegewinnung auf Fettsäureoxidation umgestellt. Als Abbauprodukt entstehen u.a. Ketone (β - Hydroxybutyrat, Acetacetat). In der Leber kommt es zur vermehrten Glukoneogenese und Glykogenolyse bei einem gleichzeitigen Anstieg der freien Fettsäuren. Durch diese Änderung in der Energiegewinnung entwickelt sich eine metabolische Azidose, welche der Körper durch die respiratorische Gegenregulation mittels Hyperventilation auszugleichen versucht.

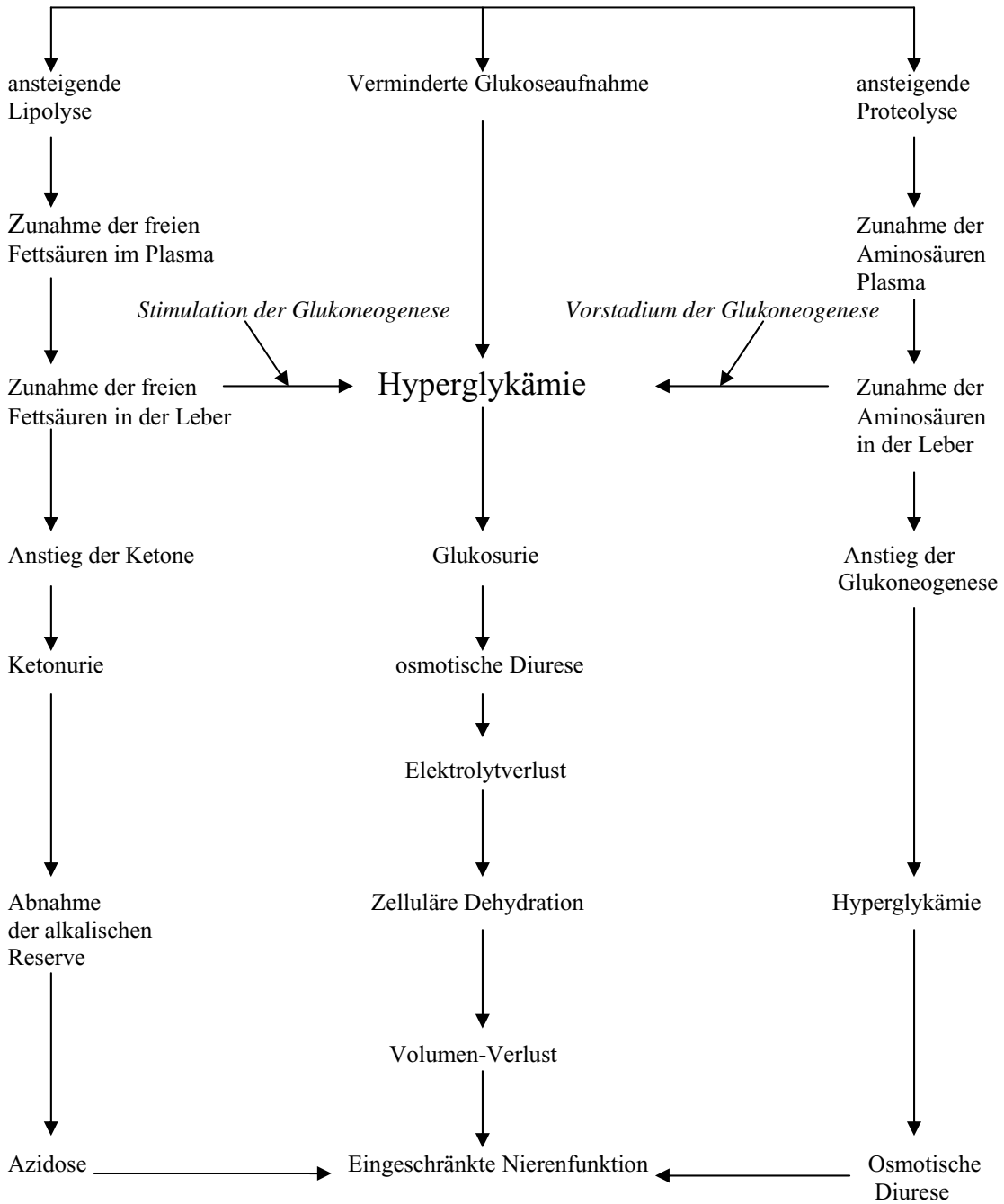
Zusätzlich kommt es durch ein Übergewicht der kontraregulativen Hormone (Glukagon, Kortisol, Wachstumshormone und Adrenalin) zur Glukoneogenese und Glykogenolyse in der Leber. Kontraregulative Hormone bewirken an peripherem Gewebe und den Muskeln zusätzlich eine Insulinresistenz (46,58,87,93) (Graphik 1 und 2).

Hoher Blutzucker durch gesteigerte Glukoneogenese und Glykogenolyse in der Leber ist verantwortlich für die Glukosurie mit konsekutiver Exsikkose und Hypovolämie, sowie Dyselektrolytämie. Kalium gelangt ohne die Insulinwirkung langsamer über den aktiven Transport in die Zelle (Graphik 3).

Graphik 2: Glukosestoffwechsel unter Insulinmangel



Graphik 3: Metabolische Veränderungen durch die diabetische Ketoazidose. Veränderung im Kohlenhydrat-, Protein- und Fettstoffwechsel mit dem Resultat der Veränderungen im Wasser- und Elektrolythaushalt, Einschränkung der Nierenfunktion und der Azidose.



Aus diesen pathophysiologischen Vorgängen lassen sich somit die typischen Symptome der Ketoazidose ableiten:

Polyurie und Polydypsie

Gewichtsverlust

Hypotonie

Kußmaulsche Atmung.

Neurologische Symptome (Lethargie, Aggressivität, Krämpfe, Bewusstlosigkeit),

welche alle Ausdruck der Änderung im Flüssigkeitshaushalt und dem pH-Wert des Blutes darstellen.

Erbrechen und abdominelle Beschwerden

lassen sich durch die Azidose und eine Veränderung des Elektrolythaushaltes erklären (21,33,44,45,47).

Die Abgrenzung zu Ketoazidosen anderer Ätiologie findet anhand der Anamnese, aber auch durch Laboruntersuchungen, wie Anionenlücke (25-35 mmol/l), Blutglukose, sowie Glukosurie und Ketonurie statt (21,44,50).

1.3 Therapie der diabetischen Ketoazidose

Aufgrund bestehender Gewebeazidose und Exsikkose (32) wird die Insulintherapie grundsätzlich intravenös durchgeführt, um eine bessere und kontinuierliche Verfügbarkeit des Insulins zu erreichen. Greenhalgh (32) stellte in seiner Untersuchung fest, dass es unter Stress und Gewebeazidose im subkutanen Gewebe sowohl zu einer erhöhten als auch zu einer verminderten Insulinaufnahme kommen kann. Die Therapie der intravenösen Insulintherapie darf nicht unterbrochen werden, da die DKA einen absoluten Insulinmangel darstellt, daher muss Insulin kontinuierlich intravenös verabreicht werden.

1.4 Geschichte der Therapie der diabetischen Ketoazidose

Um die akute Gefährdung des Patienten bei DKA zu verringern, haben sich in den letzten Jahrzehnten die Therapiemaßnahmen deutlich verändert. Patienten mit schwerer Ketoazidose oder gleichzeitig bestehenden schweren Begleiterkrankungen sollten auf einer Intensivstation (1,11,26,33,44,45,78) behandelt werden. Trotz des Wandels in der Akuttherapie der Ketoazidose liegt die Mortalität weiterhin bei 1- 15,6% (6,7,12,21,25, 70,79,81,91). Genuth (33) geht in seiner Evaluation von einer Mortalität auf Grund der Stoffwechsellentgleisung von 0,2% bei einer Gesamtsterblichkeit von 5% aus. Laut Snorgaard (81) ist die Mortalität in Zentren mit 4,3- 9,4% niedriger als in unspezialisierten Einrichtungen (9- 15%).

Bis 1923, als Banting und Best das Insulin in den klinischen Gebrauch einführten, verstarben Typ 1 Diabetiker im Rahmen der Manifestation des Diabetes mellitus an einer Ketoazidose. Ketoazidosen wurden nach 1923 (29) in den ersten zwölf Stunden mit ca. 180 IE Insulin behandelt. Aber schon Joslin (41) zeigte 1940, dass geringe Mengen Insulin über kurze Zeitintervalle gegeben, einen positiven Effekt verursachen. Von diesem Therapiekonzept wurde aber nach einer Arbeit von Root (77) im Jahre 1945, welcher 216 IE Insulin in den ersten 3 Stunden verabreichte und eine geringere Mortalität gegenüber einer Gruppe mit 81 IE Insulin hatte, abgerückt.

Es wurden bis in die siebziger Jahre des 20ten Jahrhunderts sehr hohe Dosen Insulin (50- 100 IE/h) sowohl initial als auch kontinuierlich appliziert (3,42,46,59,87). Zum Teil liegen Berichte von 2800- 3250 IE Insulin pro 24 Stunden vor (59). Die „Hoch-Dosis“ Therapie der Zeit vor 1970 ist niemals in Studien evaluiert worden, sondern entsprach der Erfahrungsmedizin.

Zusätzlich wurden Kalium, Bikarbonate und Flüssigkeit in sehr unterschiedlichen Mengen (6,13,21,25,33,42,44,46,62,91) substituiert. Dieses Therapieregime führte häufig zu Hypokaliämien, Hypoglykämien und Veränderungen in der Osmolarität des intra- und extrazellulären Gewebes (3).

In der Mitte der siebziger Jahre des vergangenen Jahrhunderts ging ein Teil der Behandler auf niedrigere Insulindosen pro Stunde (4 - 12 IE/h) (sogenannte "low-dose" Insulinapplikation) (6,7,12,44,45,46,76,87) über. Eine initiale Insulin- Bolusgabe, intravenös oder intramuskulär (6,7,12), war weiterhin obligat. Bei schneller Blutzuckersenkung traten jedoch weiterhin schwer beherrschbare Hypokaliämien auf. Die Frequenz zusätzlich auftretender schwerer Hypoglykämien nahmen hingegen ab (46,76,87).

Die erste Studie mit sehr niedriger Insulindosis bei schwerer DKA stellte Piters (76) 1977 vor. Dabei untersuchte er 26 Patienten mit drei verschiedenen Insulindosis-Schemata. („Very-low-dose, low-dose und high-dose insulin bolus“). Der durchschnittliche pH- Wert lag zwischen 7,14- 7,19. In keiner der Gruppen kam es zu einem Todesfall, einer Hypoglykämie oder einer Hypokaliämie. Dies war die erste randomisierte Studie bezüglich einer „very-low-dose“ Insulintherapie, d.h. Insulindosen unter 5 IE/ h.

Kitabchi (46) prüfte mit seiner Arbeitsgruppe Mitte der siebziger Jahre des Zwanzigsten Jahrhunderts in einer randomisierten Analyse eine „low-dose“ Insulintherapie gegenüber einer herkömmlichen Therapie. Es konnten eindeutig weniger Todesfälle, sowie Hypokaliämien und Hypoglykämien in der Gruppe der Patienten mit niedriger Insulindosis gezeigt werden. In diese Untersuchungen gingen auch erstmals Therapieschemata der Flüssigkeitssubstitution und des Elektrolytausgleiches ein.

1988 stellte Luzi (54) et al. in einer Untersuchung heraus, dass unter ketoazidotischer Stoffwechsellage eine Insulindosis von 5- 10 IE Insulin pro Stunde im hohen physiologischen und pharmakologischen Bereich liegt.

Die aktuellen Therapieschemata der 1990er Jahre umfassten somit 10 IE Insulin pro Stunde unter dem Begriff „low-dose“ Insulintherapie. Die Überlegungen zu dieser Arbeit sollten ein möglichst einfaches aber sicheres Therapieregime für eine

allgemeininternistische Klinik bringen. Die bisher überwiegend universitären Studien waren schlecht auf eine Klinik der Normalversorgung übertragbar.

Von großem Interesse war die Reduktion der Mortalität, bzw. der Komplikationen wie schwere Dyselektrolytämie und Hypoglykämie. Die Insulindosierung von 1 - 4 IE Insulin pro Stunde bei der intensivmedizinischen Therapie der Ketoazidose wurde initiiert. Sowie die „slow- motion“ Reequilibrierung der Exsikkose und der Dyselektrolytämie.

Fragestellung der Studie war:

1. Können Ergebnisse durch Strukturierung der Therapie nach den Maßgaben der intensivierten Insulintherapie verbessert werden ?
2. Kann durch eine an die physiologischen Parameter adaptierte weitere Absenkung der Insulindosierung die Komplikationsrate gesenkt werden ?
3. Sind die Behandlungsergebnisse auch auf die schwere DKA anwendbar ?
4. Welche Ursachen der DKA finden sich im Klientel eines allgemeinen Krankenhauses ?

2. Patienten und Methode

2.1 Methode

2.1.1 Klinik und Personal

Die vorliegende Studie wurde an der Medizinischen Klinik Nord der Städtischen Kliniken Dortmund durchgeführt. Die Medizinische Klinik ist eine allgemeininternistische Klinik mit 110 Betten, davon acht intensivmedizinische Betten. Sie hat einen Auftrag als Klinik der Maximalversorgung und Behandlung von Notfällen und der Erstversorgung von Patienten im nördlichen Stadtgebiet von Dortmund. Sie verfügt über einen angiologischen und diabetologischen Schwerpunkt (Diabetesschulungszentrum für Typ 1 und 2 Diabetiker).

Die primäre Behandlung von Patienten mit schwerer diabetischer Ketoazidose erfolgte auf der internistischen Intensivstation. Das Personal (ärztliches und Pflegepersonal) wurde bezüglich des Therapiekonzeptes und Folgen einer diabetischen Ketoazidose geschult. Der Wechsel im Bereich des ärztlichen Personals wurde durch intensive Einführung und Schulung durch erfahrene Kollegen und vor allem durch die zuständigen Oberärzte und den Chefarzt erreicht, sodass der Standard des Therapiekonzeptes über die Zeit der Untersuchung gehalten werden konnte.

2.1.2 Aufnahmekriterien.

Die Untersuchung wurde von Januar 1994 bis Dezember 2000 durchgeführt. Es wurden nur Patienten berücksichtigt, die auf der medizinischen Intensivstation behandelt wurden. Patienten mit einer leichten ketoazidotischen Stoffwechsellage wurden auf der diabetologischen Schwerpunktstation der Klinik primär versorgt.

Da die diabetische Ketoazidose in der Literatur nicht einheitlich definiert ist, wurden Aufnahmeparameter vor Durchführung der Studie aufgestellt. Die intensivmedizinische Behandlung wurde von folgenden Parametern abhängig gemacht (Tab1):

Tab 1: Aufnahmekriterien im Rahmen der Ketoazidose auf Intensivstation

Aufnahmekriterium Intensivstation	Kriterium für ambulante oder periphere stationäre Behandlung
pH- Wert < 7,20	pH- Wert \geq 7,20
Blutzuckerwert > 300 mg/dl	Blutzuckerwert \leq 300 mg/dl
Baseexzess < -12 mmol/l	Baseexzess \geq -12 mmol/l
pH > 7,20, BZ < 300 mg/ dl, Baseexzess > -12, jedoch schwere klinische Symptomatik	pH > 7,20, BZ < 300 mg/ dl, Baseexzess > -12, sowie keine schwere klinische Symptomatik

Unabhängig von weiteren Symptomen wurden Patienten mit einem pH- Wert unter 7,2 bzw. Baseexzess unter -12 mmol/l auf der Intensivstation behandelt. Zusätzliches Kriterium war ein Blutzuckerwert über 300 mg/dl. Bei Patienten mit ausgeprägter klinischer Symptomatik (ausgeprägte Exsikkose, Hypotonie, Schock, unstillbares Erbrechen, soporöse oder komatöse Bewusstseinslage oder zum Ausschluss bzw. Therapie internistischer Erkrankungen wie Myokardinfarkt, Encephalomalazie sowie Herz- oder Niereninsuffizienz) wurden die laborchemischen Aufnahmekriterien vernachlässigt, und es erfolgte eine intensivmedizinische Behandlung.

2.1.3 Therapiekonzept

2.1.3.1 Allgemeines Therapiekonzept

In der Aufnahmesituation wurden primäre diagnostische Maßnahmen durchgeführt (EKG, Notfalllabor, kapilläre Blutgasanalyse, Urinketone, fakultativ Durchführung einer Röntgenthoraxaufnahme). Das „Notfalllabor“ bestand aus einem Blutbild, Blutglukose, Elektrolyten (Natrium, Kalium, Chlorid). Diese Laborparameter stellen die minimalen diagnostischen Parameter bei der Diagnose und Behandlung einer Ketoazidose dar. Sie wurden bei Aufnahme, sowie nach einer, vier, acht und zwölf Stunden kontrolliert.

Auf die Bestimmung des Serumphosphates und $-$ magnesiums, welche in der Behandlung der DKA in der Literatur immer wieder angeführt werden, wurde aus labortechnischen Gründen (nicht routinemäßig innerhalb des Bereitschaftsdienstes des

Labor zu erhalten) verzichtet. Weitere Parameter waren Amylase, C- Reaktives Protein, sowie Leber-, Nieren- und Herzenzyme.

Triglyceride werden als Indikator für die Insulinresistenz angegeben. Diese Werte als auch weitere Laborparameter konnten auf spezielle Anforderung durch das Labor der Klinik sofort oder am folgenden Tag angefordert werden. Der Urin wurde im Rahmen der diagnostischen Maßnahmen und zur Therapiekontrolle regelmäßig auf Ketone untersucht, dabei konnte im Rahmen der Urinuntersuchung auch ein Harnwegsinfekt als vermeintlicher Auslöser der Ketoazidose ausgeschlossen oder bestätigt werden.

Es wurde ein EKG- und Blutdruckmonitoring, sowie eine Flüssigkeitsbilanzierung durchgeführt. Bei jedem Patienten wurde die Temperatur mittels einer Trommelfellmessung erhoben.

Zur Prophylaxe von thromboembolischen Ereignissen erhielten 119 Patienten intravenös unfraktioniertes Heparin. Patienten mit einer Ketoazidose (Exsikkose und evtl. Begleiterkrankungen) bilden ein Risikokollektiv für thromboembolische Geschehen. Hinzu tritt als externer Risikofaktor die Immobilisation durch die intensivmedizinische Betreuung.

Auf die Nierenretentionswerte wurde in unserer Studie nicht eingegangen, da zumindest der Kreatininwert trotz der teilweise ausgeprägten Exsikkose einen Wert von 2 mg/dl nicht überschritten hat. In der Literatur wird der Kreatininwert teilweise als falsch erhöht angegeben, da durch eine Interferenz mit den erhöhten Ketonen die Messmethode beeinflusst wird.

2.1.3.2 Flüssigkeitssubstitution

Adäquate Flüssigkeitssubstitution ist ein entscheidender Parameter in der Behandlung der diabetischen Ketoazidose sowie der assoziierten Exsikkose. Die Patienten erhielten über einen peripher-venösen Zugang bei Aufnahme Flüssigkeit nur in Form einer

Ringerlactat- oder physiologischer Kochsalzlösung. Diese Infusionen wurden im weiteren Verlauf der stationären Behandlung im Wechsel infundiert. Die initiale Flüssigkeitssubstitution erfolgte bei allen Patienten ohne Nieren- oder Herzinsuffizienz in der ersten Stunde mit 500 - 1000 ml Infusionslösung. Die minimale Dosis mit 125 ml in der ersten Stunden erhielt eine Patientin mit einer bekannten zwei-Gefäß-KHK und begleitender Herzinsuffizienz. Maximal erhielt ein 38 jähriger exsikkiertes Patient (Hämatokrit 47%) in der ersten Stunde 2000 ml Flüssigkeit.

Zusätzlich konnten die Patienten Mineralwasser oder Tee, wenn es aufgrund ihres Allgemeinzustandes und der Bewusstseinslage ohne Gefahr der Aspiration möglich war, trinken. Die orale und parenterale Flüssigkeitssubstitution wurde in die Flüssigkeitsbilanzierung einbezogen. War die ketoazidotische Stoffwechsellage kompensiert, wurden auch kalorische Infusionen zur Behandlung assoziierter Erkrankungen (Pneumonie, ausgeprägte gastrointestinale Symptomatik, Pankreatitis und andere) substituiert und erhielten Eingang in die Flüssigkeitsbilanz. Die hochkalorische Ernährung erfolgte erst nach Reequilibrierung der Stoffwechsellage. Die Dokumentation wurde zunächst bis zur vierten Stunde stündlich durchgeführt, danach wurde zur achten und zwölften Stunde in der Studie bilanziert und die Gesamtflüssigkeitsgabe berechnet.

Die Flüssigkeitsmenge richtete sich nach dem klinischen Bild der Exsikkose, der Ausscheidung und bei den Patienten (n=19), die mit einem zentralen Venenkatheter versorgt waren, nach dem zentral venösen Druck. Die Ausfuhr wurde intensivmedizinisch dokumentiert. Die Perspiratio insensibilis und andere Ausscheidungen (Erbrochenes, Schweiß oder Stuhlgang) fanden keine Berücksichtigung bei der Flüssigkeitsbilanzierung. Die zusätzlichen Kurzinfusionen (Antiemetika, Insulin- und Heparinperfusoren mit jeweils 50 ml Trägerlösung) wurden demgegenüber vernachlässigt.

Bei Patienten mit hohen Kaliumwerten (> 6 mmol/l) wurde vermehrt 0,9%ige NaCl Lösung verwendet. Bei Patienten mit hohen Serumnatriumwerten (> 150 mmol/l) wurde demgegenüber fast ausschließlich Ringerlactat zugeführt.

2.1.3.3 Insulinsubstitution

Insulinbolus- Gaben wurden, wenn nicht schon durch den Notarzt appliziert, erst auf der Intensivstation nach Kenntnis des aktuellen Blutzucker- und Serumkaliumspiegels verabreicht. Initial erhielten 50 Patienten (41,6%) vom Notarzt oder bei Aufnahme auf die Intensivstation einen Insulinbolus. In den Jahren 1998 - 2000 erhielten noch drei Patienten einen Insulinbolus bei Aufnahme durch das Personal der Klinik. Bei denjenigen Patienten, welche einen Insulinbolus auf der Intensivstation erhielten, war der Serumkaliumgehalt bekannt und hochnormal.

Es wurde mit sehr niedrigen Insulindosen kontinuierlich intravenös behandelt (0,5 - 4 IE Insulin pro Stunde). Die Insulinsubstitution wurde permanent über einen Insulinperfusor (50 IE Actrapid der Firma Novo Nordisk auf 50ml NaCl 0,9%) durchgeführt. Der Blutzucker sollte pro Stunde 50 mg/dl und in den ersten 24 Stunden nicht mehr als 600 mg/dl zur Vermeidung zu schneller Veränderungen des Flüssigkeitshaushaltes und der Serumosmolarität gesenkt werden. Wurden die Blutzuckerzielwerte unterschritten, wurde zusätzlich zur Insulinsubstitution eine Glukose 5%- Infusionslösung infundiert.

Auf eine Bolusapplikation von Insulin während des Verlaufes des intensivmedizinischen Aufenthaltes zur Blutzuckerkorrektur wurde verzichtet, stattdessen wurde die stündliche Rate des Insulinperfusors adaptiert. Die Insulinsubstitution wurde auch im Verlauf der Therapie nach Kenntnis des Blutzuckers nicht unterbrochen, sondern ggf. zielwertorientiert Glukose 5% intravenös substituiert. Anschließend erfolgte eine Korrektur durch eine geringe Änderung der stündlichen Insulinrate.

Waren die Patienten in der Lage, Nahrung via naturalis zu sich zunehmen (kein Vomitus oder Nausea, bewussteinstarker Patient), so wurde ihnen nach Ausgleich der Azidose auf Wunsch eine Mahlzeit angeboten. Die entsprechenden Kohlehydrate wurden dem jeweiligen Insulinbedarf pro Broteinheit und Patient ohne Korrekturfaktor mit Insulin zusätzlich behandelt.

Zur Sicherung der kontinuierlichen Insulinsubstitution und Optimierung der Therapie erhielten 40 Patienten bereits auf der Intensivstation Basalinsulin zur Verlegung auf die Normalstation. Durchschnittlich waren dies 16,77 IE Insulin. Das Minimum betrug 1 IE Insulin und das Maximum 40 IE Insulin.

2.1.3.4 Kaliumsubstitution

Die Kaliumsubstitution war der dritte Ansatzpunkt im Therapiekonzept. Waren die Patienten im Rahmen ihrer Bewusstseinslage in der Lage, oral Flüssigkeit aufzunehmen, wurde Kalium als Brausetablette (Kalinor Brause der Firma Knoll entsprechend 40 mmol/l Kaliumionen) substituiert. Bei Kaliumspiegeln unter 4 mmol/l oder bei Vomitus und Nausea wurde Kalium als Zugabe in eine Infusion appliziert. Dabei war die Anlage eines zentralvenösen Katheters nicht von der Kaliumsubstitution, sondern vom Allgemeinzustand bzw. der Komorbidität der Patienten abhängig. Die Kaliumgabe über einen Perfusor erfolgte per zentralen Venenkatheter.

Die Kaliumsubstitution erfolgte mittels Kaliumchlorid (Kaliumchlorid 7,45% der Firma Braun entsprechend 1 mmol/l Kaliumionen auf 1 ml Infusionslösung) als Zugabe auf eine Ringerlactatlösung (500 ml).

2.1.4 Patientenkollektiv

Es wurden ausschließlich Patienten mit einem Typ 1 Diabetes mellitus (nach ADA Klassifikation) berücksichtigt. Seltene Ereignisse wie die Manifestation eines Typ 2 Diabetes mellitus mit Ketoazidose (ein Fall mit negativen Autoantikörpern und Body Mass Index von 37), sowie pankreoprive Diabetiker (4 Fälle) wurden ausgeschlossen.

Die Patienten kamen bis auf eine Ausnahme (Übernahme aus der Unfallchirurgie nach Operation) über die Notfallaufnahme der Klinik zur stationären Behandlung. Wenige Patienten wurden direkt von einem behandelten Hausarzt oder Diabetologen eingewiesen (n=11). Die übrigen 109 Patienten kamen ohne primären hausärztlichen Kontakt

oder auf Zuweisung ihres Diabetologen zur Aufnahme. Die Patienten wurden entweder vom Notarzt zugewiesen oder sie stellten sich selbst mit oder ohne die Hilfe von dritten Personen in der Notfallambulanz vor.

In die Studie gingen 120 Fälle mit einer Ketoazidose von Typ 1 Diabetikern ein. Ein Teil der Patienten fand im Laufe der sechs Jahre mehrmals Berücksichtigung (max. 9 Aufnahmen durch eine Patientin). Das Alter des Patientenkollektivs lag zwischen 11 und 69 Jahren. Der Mittelwert war 31,54 Jahre. Es waren 68 Patienten 30 Jahre und jünger, 52 Patienten waren älter als 30 Jahre. 61 Frauen und 59 Männer wurden behandelt. Das Alter der Frauen lag zwischen 11 und 69 Jahren, sie waren im Durchschnitt 28,23 Jahre alt. Die männlichen Patienten waren zwischen 11 und 63 Jahren, das mittlere Alter betrug 34,97 Jahre. Die männlichen Patienten waren im Durchschnitt 6,74 Jahre älter.

Die Laufzeit des Diabetes mellitus bei den Patienten (n=109), welche mit einer Ketoazidose zur Aufnahme kamen, lag zwischen einem und 41 Jahren, der Mittelwert war 12,51 Jahre. Hierbei fanden die Patienten (n=11), die im Rahmen der Manifestation eines Diabetes mellitus zur Behandlung kamen, keine Berücksichtigung.

Sechzig Prozent (n=72) hatten bei Aufnahme keine bekannten oder nachweisbaren Folgekomplikationen. 14 Patienten (11,7%) hatten allein eine nachweisbare Polyneuropathie, bei 24 Patienten (20%) war zusätzlich mindestens eine weitere mikroangiopathische Folgekomplikation (Retino- oder/ und Nephropathie) bekannt. 14 Patienten (11,7%) hatten eine Nephropathie entsprechend Stadium III - V nach Mogensen und Hasslacher, bei 25 Patienten (20,8%) war eine Retinopathie vordiagnostiziert. Unter mikro- und makroangiopathischen Folgen litten 9 Patienten (7,5%). Bei einem Patienten war ausschließlich eine makroangiopathischen Erkrankung (cerebrale arterielle Verschlusskrankheit) bekannt.

Von 120 mit Ketoazidose stationär aufgenommenen Patienten hatten 31 Personen (25,8%) keine strukturierte Schulung durchlaufen. 58 Patienten (48,3%) hatten im Verlauf ihrer Krankheit in der Med. Klinik Nord der Städtischen Kliniken Dortmund an

einer strukturierten Diabetestherapie teilgenommen, 16 Patienten (13,3%) wurden in einer anderen Dortmunder Klinik strukturiert geschult, 12 Personen (10%) in anderen Fachkliniken wie Bad Oeynhausen, Bad Kissingen oder Mölln. Drei Patienten wurden ambulant in diabetologischen Schwerpunktpraxen unterwiesen.

46 Patienten von 120 (38,3%) zeigten einen auffälligen psychopathologischen Befund, bei 43 Patienten (35,8%) bestand eine Adoleszenten-Krise. Bei fünf der behandelten Personen (4,2%) war eine Alkoholkrankheit bekannt, bei neun Personen (7,5%) lag eine Polytoxikomanie vor. Bei sieben Patienten (5,8%) wurde eine intellektuelle Minderung als psychopathologische Besonderheit beschrieben. Bei drei Personen (2,5%) entstand die DKA im Rahmen eines Suizidversuches und wurde primär internistisch behandelt, um nach erfolgter Akuttherapie in einer psychiatrischen Klinik weitere Behandlungen durchzuführen. Sieben Personen (5,8%) hatten nach der Pubertät Akzeptanzprobleme bezüglich ihrer Erkrankung.

Die Zeit vom Symptombeginn bis zur Krankenhausaufnahme wurde zwischen vier und 360 Stunden angegeben (n=119). Mittelwert bei 49,73 Stunden, Median bei 24 Stunden. Als Symptome wurden die unter 1.2. in Pathophysiologie genannten Merkmale herangezogen (n= 76) (Tab. 2).

Tab 2: Zur Krankenhausaufnahme führende Symptome (n= 76)

Symptome	Häufigkeit absolut	Häufigkeit in %
Nausea, Vomitus	47	61,8
Polyurie, Polydypsie	7	9,2
Polyurie, Polydypsie, Erbrechen	6	7,9
Unspezifische Verschlechterung des Allgemeinzustandes	3	3,9
Dyspnoe	3	3,9
Pseudoperitonismus	10	13,2
Gesamt	76	100

2.1.5 Vorbehandlung

Bei 109 Patienten war der Diabetes mellitus Typ 1 vor der stationären Aufnahme bekannt, 107 führten eine Insulintherapie durch, zwei Patienten hatten aus nicht näher erklärten Gründen keine Insulintherapie erhalten. Elf Patienten kamen im Rahmen der Manifestation des Typ 1 Diabetes mit einer schweren Ketoazidose zur Aufnahme.

2.1.6 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS Windows 10.00 bzw. Statistica. Ein Teil der Werte wurde als Mittelwert oder bei besonderen Abweichungen zusätzlich als Median dargestellt und mit der Standardabweichung angegeben.

Die Berechnung der Korrelation erfolgte bei einer Normalverteilung nach Pearson, bei nicht bestehender Normalverteilung wurde eine Nullhypothese aufgestellt und der T-Test sowie eine statistische Berechnung nach Spearman angewandt. Bei kategorischen Prüfungen wurden der χ^2 Test angewandt. Die Tests wurden mit einer Wahrscheinlichkeit bei $p < 0,05$ bzw. $p < 0,01$ und Konfidenzintervallen von 95 und 99 Prozent als Signifikanz angesehen.

2.1.7 Genese

Bei Aufnahme sollte durch die Anamnese und laborchemisch erhobenen Laborparameter, sowie klinische und apparative Untersuchungen, die Genese der diabetischen Ketoazidose herausgestellt werden. Dabei wurde in der Anamnese auf Infekte und bisher durchgeführte Insulintherapie besonders Wert gelegt. Die Dauer der Symptome, welche zur Aufnahme führten, wurde erfragt, dabei wurde gezielt auf ketoazidotische bzw. hyperglykämische Symptome Wert gelegt. Je nach Bewusstseinslage der Patienten, wurden diese Interviews sowie Fragen zur Art der Insulintherapie, der Azetonmessung im Urin, Blutzuckermessungen pro Tag, strukturierten Diabetestherapie

und Schulung, sowie Laufzeit des Diabetes mellitus und bekannter Folgekomplikationen zu späteren Zeitpunkten gestellt.

2.1.8 Laborparameter

Bei Aufnahme wurden folgende Laborwerte gemessen: Blutgasanalyse (pH, Baseexzess, Bikarbonat), Blutbild (Hämoglobin, Hämatokrit, Leukozyten), Elektrolyte (Natrium, Kalium), Cholesterin und Triglyceride, Ketonurie. Die Laboruntersuchungen wurden nach einer, vier, acht und zwölf Stunden wiederholt. Zusätzlich erfolgte die laborchemische Kontrolle von Parametern, welche für den Patienten im Rahmen seiner neben der Ketoazidose bestehenden Erkrankungen notwendig waren. Diese Laborkontrollen unterlagen keinem starren Intervall, sondern konnten je nach Situation in kürzeren Abständen zusätzlich durchgeführt werden, bzw. wurden bei längerer Liegezeit der Patienten auf der Intensivstation zu späteren Zeitpunkten erhoben.

Im Folgenden werden die Messmethoden der laborchemischen Untersuchungen erläutert und als Normwerte nach Angaben des Geräteherstellers genannt. Alle Laboruntersuchungen unterliegen im Rahmen der Qualitätssicherung täglichen Kontrollen. Das Labor nimmt an externen Qualitätskontrollen in Ringuntersuchungen teil.

Die Blutgasanalyse wurde mit dem Analysesystem IL 1620 der Firma Instrumentation Laboratory durchgeführt. Dieses Gerät ist ein vollautomatisches, mikroprozessorgesteuertes Analysesystem zur Messung von Blutgasproben. Dabei wird der pH- Wert potentiometrisch gemessen (zwei Lösungen unterschiedlicher pH- Werte durch eine Glasmembran getrennt, dazwischen baut sich eine Potentialdifferenz auf, welche gemessen wird.) Die pCO₂ Messung erfolgte mittels Elektrodenprinzip nach Severinghaus. Die pO₂ Messung basiert auf dem von Clark beschriebenen Elektrodenprinzip.

Die Elektrolyte wurden in einem Hitachi 917 der Firma Roche an Elektroden durch Ionenselektive Einheiten bestimmt. Die Blutglucose wurde an dem gleichen Gerät photometrisch über eine Hexokinase-Reaktion gemessen.

Die Untersuchung des Urins wurde mittels Rapignost Total Screen durchgeführt. Die Ketonkörper-Untersuchung erfolgte hierbei durch eine Variante der Legal'schen Probe. Der basisch gepufferte Testbezirk enthält Glycin und Nitropussid- Natrium. Die Anwesenheit von Methylketonen führt zur violetten Verfärbung. Die Urinketonbestimmung ist eine semiquantitative Messmethode (41). Sie wurde initial bei 71 untersuchten Patienten durchgeführt, dabei wiesen alle Proben eine Ketonurie auf. Durch den Test konnte quantitativ der Ketonkörperanteil durch Ablesen in drei Kategorien eingeteilt werden. (40 - 79 mg/l, 80 -159 mg/l sowie >160 mg/l) Dabei wurden, entsprechend der drei Wertebereichen die Zuteilungen zu einer leichten, mäßigen und schweren Ketonurie durchgeführt. (Tab. 3)

Tab 3: Normwerte der Laborparameter (Referenz durch Gerätehersteller)

	Minimum	Maximum
Blutzucker (mg/dl)	55	100
pH- Wert	7,35	7,45
Baseexzess (mmol/l)	-3	+2
Bikarbonat (mmol/l)	21	26
Kalium (mmol/l)	3,5	5,1
Natrium (mmol/l)	135	145
Leukozyten (/ l)	4000	10000
Hämoglobin (g/dl)		
männlich	14	17,5
weiblich	12,3	15,3
Hämatokrit (%)		
männlich	38	49
weiblich	35	43
Cholesterin (mmol/l)	5	200
Triglyceride (mmol/l)	5	200
Temperatur °C	36,5	37,5

3. Ergebnisse

3.1 Blutzucker- und Ketonkörpermessung vor der stationären Aufnahme

Im Bezug auf die Blutzuckermessung zeigt die Untersuchung, dass von 109 Personen mit bekanntem Diabetes, 26 Patienten (23,9%) nie, bzw. sehr selten ihren Blutzucker kontrollierten. Der überwiegende Teil der Patienten (54,8%) führte 2 - 5 mal täglich eine Blutzuckermessung durch. Eine Person kontrollierte regelmäßig zehnmal pro Tag. Der Mittelwert lag bei 2,71 Messungen pro Tag, Median 3 Messungen (Tab. 4).

Tabelle 4: Anzahl der Blutzuckermessungen pro Tag vor Aufnahme bei bekanntem Diabetes (n= 109)

Anzahl der Messungen	Häufigkeit absolut	Häufigkeit prozentual
0	26	23,9
1	2	1,8
2	10	9,2
3	36	33
4	17	15,6
5	10	9,2
6	6	5,5
7	1	0,9
10	1	0,9
	109	100

Von den Patienten, die einen bekannten Diabetes mellitus (n=109) hatten, führten vor Aufnahme in das Krankenhaus 71 Patienten (66%) eine ICT (intensivierte Insulintherapie) durch, 20 Personen waren Insulinpumpenträger (18,3%), 15 Personen (13,7%) führten eine konventionelle Insulintherapie mit einem festen Insulinschema und festen Mahlzeiten durch. Zwei Patienten (1,8%) injizierten kein Insulin, wobei ein Patient von

seinem Hausarzt nach stationärer Therapie einer Ketoazidose auf ein Biguanid umgestellt und anschließend erneut mit einer Ketoazidose aufgenommen wurde. Eine Laktazidose wurde laborchemisch bei normwertigem Blutlaktat ausgeschlossen. Eine Patientin verzichtete aus suizidaler Absicht auf das Insulin (Tab. 5).

Elf Patienten (9,2%) wurden im Rahmen der Manifestation eines Typ 1 Diabetes mellitus aufgenommen.

Tabelle 5: Therapie vor der Aufnahme bei bekanntem Diabetes mellitus (n=109)

Therapieform	Häufigkeit absolut	Häufigkeit prozentual
ICT	71	66
CSII	20	18,3
CT	15	13,7
kein Insulin	2	1,8
	109	100

Bezüglich der Prophylaxe einer Ketoazidose, bzw. zur frühzeitigen Entdeckung einer Stoffwechsellentgleisung, führten von 109 Personen 73 Patienten (66,9%) keine Azetonmessung durch. 10 Personen (9,1%) bei Blutzuckerwerten über 300 mg/dl, fünf Personen (4,5%) bei Blutzuckerwerten über 250 mg/dl, welche die Patienten sich nicht erklären konnten. Ohne Angabe eines Wertes führten 21 Patienten (19,2%) regelmäßige Ketonkörpermessungen durch (Tab. 6).

Tabelle 6: Azetonmessung vor stationärer Behandlung (n= 109)

Azeton Messung	Häufigkeit absolut	Häufigkeit prozentual
Keine	73	66,9
> 300 mg/ dl	10	9,1
> 250 mg/dl	5	4,5
Messung ohne Angabe eines BZ Wertes	21	19,2
	109	100

In der Korrelationsanalyse zeigt sich, dass die Häufigkeit der Blutzuckermessung mit verschiedenen Laborparametern und der Verweildauer (3.4) in teilweise signifikantem Zusammenhang (Tab. 7) steht.

Tabelle 7: Korrelationen der Frequenz der Blutzuckermessungen und Ketonmessung mit ausgewählten Parametern nach Spearman

Korrelationen	Blutzuckermessung
Ketonmessung	-0,268**
Symptomenbeginn in h	-0,369*
Verweildauer auf der Intensivstation	-0,257**
Strukturierte Therapie	0,314**
Therapieform	0,199*
Alter der Patienten	-0,147
Blutzucker bei Aufnahme	0,176*
pH- Wert bei Aufnahme	-0,018
Bikarbonat bei Aufnahme	-0,008
Baseexzess bei Aufnahme	-0,034
Kalium bei Aufnahme	0,065
Natrium bei Aufnahme	0,180*

* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 signifikant

** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 signifikant

Die Tabelle 7 zeigt Zusammenhänge zwischen Aufnahmeparametern und der vorstationären Blutzuckereigenmessung durch die Patienten. Die Häufigkeit der Blutzuckermessung ($p < 0,05$) zeigt eine signifikant kürzere Symptomendauer bis zur stationären Aufnahme. Patienten, die an einer strukturierten Therapie teilgenommen hatten, führten signifikant häufiger Blutzuckermessungen durch ($p < 0,01$), dadurch kamen sie früher zur Aufnahme ($p < 0,05$) und mussten kürzer auf der Intensivstation behandelt werden ($p < 0,01$).

Je komplexer die Insulintherapie war, desto häufiger wurde der Blutzuckerspiegel bestimmt ($p < 0,05$).

Das Alter hat keinen Einfluss auf die Messhäufigkeit der Blutzuckerwerte ($p < 0,10$).

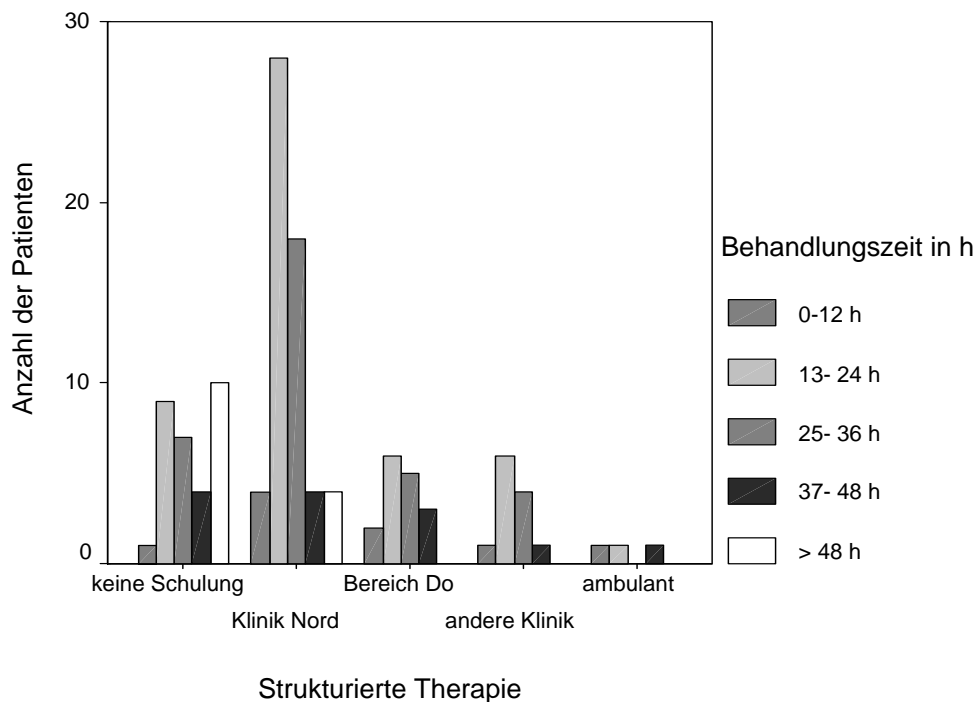
3.2 Strukturierte Diabetestherapie

Bezüglich der geschulten Patienten im Vergleich mit den nicht geschulten Patienten zeigt sich eine Signifikanz zur Höhe des Blutzuckers zum Messzeitpunkt bei der Aufnahme. Es besteht keine Signifikanz zum pH- Wert, dem Baseexzess oder zu den Bikarbonaten, also der Azidose. Die geschulten Patienten wurden signifikant kürzer auf der Intensivstation behandelt ($p < 0,008$) (Tab. 8 + Graphik 4).

Tabelle 8: Vergleich geschulter und nicht geschulter Patienten (n=120) Mittelwert (Minimum-Maximum) (T Test)

	Keine strukturierte Diabetestherapie	Strukturierte Diabetestherapie
Anzahl	31	89
Aufnahme Blutzucker in mg/dl	630 (244- 1191)	582 (86- 1306)
Aufnahme pH- Wert	7,14 (6,77- 7,36)	7,16 (6,92- 7,39)
Aufnahme Baseexzess	-18 (-32/ 4,7)	-18 (-29- -4,6)
Aufnahme Bikarbonat in mmol/l	8,5 (1,9- 19,7)	8,2 (1,9- 19,3)
Aufnahme Kalium in mmol/l	4,9 (3,2- 7,78)	5,1 (3,4- 7,5)
Aufnahme Natrium in mmol/l	133 (124- 149)	133 (120- 147)
Verweildauer Intensiv in h	46 (12- 219)	25 (8- 69)

Graphik 4. Behandlungszeit im Vergleich zur Schulung



Die Auswertung der Ergebnisse zeigt, dass 58 Patienten (48,3%) vor der stationären Aufnahme wegen Ketoazidose in der Medizinischen Klinik Nord strukturiert geschult worden waren, 31 Patienten erhielten vor der Aufnahme keinerlei strukturierte Einweisungen in die Behandlung des Typ 1 Diabetes mellitus. Es befanden sich darunter 11 Patienten mit Manifestation eines Typ 1 Diabetes mellitus. Daraus resultiert, dass 20 Patienten (16,6%) ihren bekannten Diabetes ohne hinreichende Kenntnis behandelten. Die übrigen Patienten wurden in anderen Kliniken Dortmunds oder bekannten Diabeteszentren wie Bad Oeynhausen, Bad Mergentheim oder Mölln geschult. Drei Patienten wurden ambulant in diabetologischen Schwerpunktpraxen geschult (Tab. 9).

Tabelle 9: Vorkenntnisse bezüglich der Diabetes Therapie (n= 120)

	Keine strukturierte Diabetestherapie	Strukturierte Diabetestherapie
Schulung	20 (16,6%)	89 (74,2%)
Manifestation	11 (9,1%)	
Klinik Nord		58 (48,3%)
Bereich Dortmund		16 (13,3%)
Andere Kliniken		12 (10%)
ambulant		3 (2,5%)

Das Durchschnittsalter der nicht geschulten Patienten lag bei 34,26 Jahren (Max: 69 Jahre, Min: 13 Jahre). Die geschulten Patienten waren im Durchschnitt 30,6 Jahre (Max: 67 Jahre, Min: 11 Jahre) alt.

Die Laufzeit des Diabetes lag bei den nicht geschulten 20 Patienten bei 8,7 Jahren (Max: 23 Jahre, Min: 1 Jahr), im Vergleich zu den geschulten Patienten 13,25 Jahre (Max: 41 Jahre, Min: 1 Jahr) nicht signifikant niedriger $p < 0,057$. Signifikante Unterschiede zwischen nicht geschulten Patienten und geschulten Patienten lassen sich bei Symptombeginn vor der Aufnahme finden ($p < 0,05$). Die Studie zeigt, dass die nicht geschulten Patienten weniger Blutzuckereigenmessungen ($p < 0,01$) und Azetonbestimmungen ($p < 0,01$) durchgeführten (Tab.10). In unserer Untersuchung führten die geschulten Patienten signifikant häufiger eine intensivierete Insulintherapie oder Insulinpumpentherapie durch ($p < 0,01$) (Tab. 11).

Tabelle 10: Vorbehandlung im Vergleich zur strukturierten Diabetestherapie (n=120/ *n=109) Mittelwert (Minimum/Maximum) (T Test)

	Keine strukturierte Diabetestherapie	Strukturierte Diabetestherapie
Anzahl	31	89
Alter der Patienten in Jahren	34,2 (13/69)	30,6 (11/67)
Laufzeit des Diabetes in Jahren*	8,70(1/23)	13,25 (1/41)
Beginn der Symptome in h	95,27 (7/360)	34,15 (4/93)
Azetonmessungen pro Tag	0,15 (0/3)	0,93 (0/3)
Blutzuckermessungen pro Tag	1,45 (0/4)	3,06 (0/10)

Tabelle 11: Vergleich der Therapieformen im Bezug zur strukturierten Diabetestherapie (n=109) Mittelwert (Minimum/Maximum)

	Keine strukturierte Diabetestherapie	Strukturierte Diabetestherapie
Anzahl	20	89
Intensivierte Insulintherapie	11 (55%)	61 (68,5%)
Konventionelle Insulintherapie	6 (30%)	9 (10,1%)
Insulinpumpentherapie	1 (5%)	19 (21,3)
Orale Therapie	2 (10%)	0

3.3 Genese der diabetischen Ketoazidose

30 Patienten (25,7%) hatten als auslösende Ursache einen Infekt. Im Rahmen einer Infektion kann es durch die Ausschüttung kontrainsulinäre Hormone und einem katabolen Stoffwechsel zu einer Insulinresistenz kommen, welche durch fehlende Insulinadaptation zur Lipolyse und konsekutiven Ketoazidose führt. Es ließen sich banale Harnwegsinfekte, Entzündungen der Geschlechtsorgane, Atemwegsinfektionen oder gastrointestinale Infekte genauso als Ursache finden, wie schwere Pneumonien und Urosepsis oder andere septische Erkrankungen. Als eine weitere Ursache führten 32 Patienten (26,7%) eine fehlerhafte Insulintherapie im Bezug auf basale und präprandiale Algorithmenmodifikation durch. Die Patienten passten wissentlich oder unwissentlich die Insulindosis nicht genügend den Lebensgewohnheiten und Essgewohnheiten an.

Als dritthäufigste Ursache fand sich ein Materialdefekt (Pen- oder Pumpendefekten, defekte Kartuschen) (14 Patienten, 11,7%), welcher nicht schnell genug entdeckt wurde.

Fehlende Messung von Blutzuckerwerten als Hauptursache der Ketoazidose ließ sich bei 8 Patienten (6,7%) determinieren. In der Regel gaben diese Patienten an, den Blutzucker zu schätzen und danach das Insulin zu applizieren. („Ich fühle ziemlich genau, wie hoch mein Blutzucker ist, danach lege ich dann die Insulineinheiten fest“).

Bei fünf Patienten (4,2%) ließen sich im Rahmen eines Wachstumsschubes ein veränderter, bzw. höherer Insulinbedarf als Auslöser der Stoffwechselentgleisung diagnostizieren. Sieben Patienten (5,8%) konnten bedingt durch ihre Alkohol- oder/ und Drogenabhängigkeit den Stoffwechsel nicht genügend beherrschen.

Weitere fünf Patienten wurden einer zusätzlichen Gruppe zugeordnet (obere gastrointestinale Blutung und Ulcus ventriculi, Nausea und Vomitus ohne erkennbare Ursache, Rezidivketoazidose (der Patient hatte sich frühzeitig selbst entlassen), postoperative Stoffwechselentgleisung).

Bei neun Patienten wurden durch die betreuenden Ärzte keine oder zu wenige Angaben gemacht, um eine eindeutige Aussage über die Genese der Azidose zu machen.

Somit fanden sich in unserer Untersuchung sowohl Infekte als Ursache für eine Ketoazidose, als auch eine fehlerhafte Therapie. Defektes Material lies sich häufig als externe Ursache der Stoffwechsellentgleisung festmachen. Patienten mit zusätzlichen psychopathologischen Auffälligkeiten waren ebenfalls durch eine Ketoazidose bedroht (Tab. 12).

Tabelle 12: Genese der DKA (n=120)

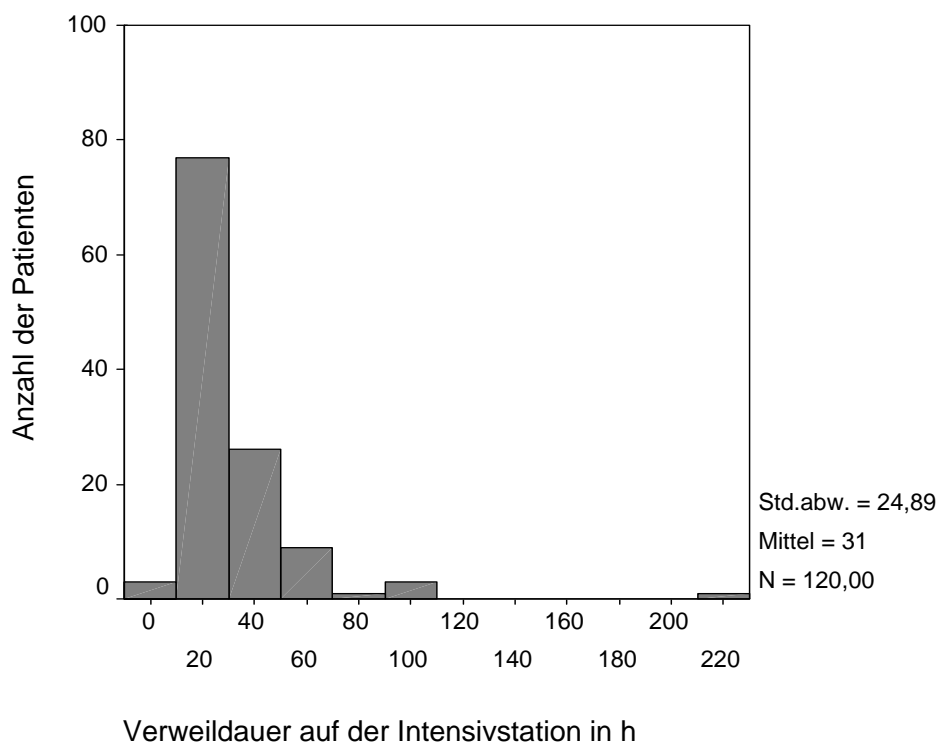
Ursache der Ketoazidose	absolute Häufigkeit	prozentuale Häufigkeit
Infekt	30	25
Manifestation des DM	11	9,2
Wachstumsschub/ Adoleszentenkrise	5	4,2
Pen-/ Pumpendefekt	14	11,7
Drogen-/ Alkoholexzess	7	5,8
Keine BZ Messungen	8	6,7
fehlerhafte Insulintherapie	32	26,7
andere Erkrankungen	5	4,2
Keine Angaben	8	6,7

3.4 Intensivmedizinische Behandlungszeit

Als Endpunkt der Untersuchung wurde der Tod oder die Verweildauer der Patienten auf der Intensivstation betrachtet. Es kam zu keinem Todesfall.

Die mittlere Verweildauer der Patienten auf der Intensivstation lag bei 30,7 Stunden (Median: 25,0 Stunden).

Graphik 5: Intensivmedizinische Behandlungszeit



Die kürzeste Verweildauer betrug acht Stunden bei einem 23-jährigen Patient mit Heroinabusus. Er wurde mit einem pH-Wert von 7,31 (Baseexzess -9,8 und Bikarbonat 14,8) bei einem Blutzucker von 251 mg/dl sowie Kalium von 4,81 mmol/l auf eigenen Wunsch entlassen. Grund für seine Aufnahme war das Auslassen der Insulininjektion bei gleichzeitigem Heroingebrauch und eingeschränkter Bewusstseinslage. Mit Abstand am längsten (219 Stunden) wurde ein ebenfalls Heroinabhängiger 30-jähriger Patient behandelt, welcher mit einer peritonitischen Symptomatik somnolent vom Rettungsdienst zur Aufnahme gebracht wurde.

Als eine weitere Ursache für eine kürzere Verweildauer ließ sich die Psychopathologie der Patienten herausstellen. Die Irrtumswahrscheinlichkeit in einem nicht parametrischen Test nach Kruskal-W ist mit 5,8% jedoch nicht signifikant, zeigt aber eine Tendenz. Patienten mit einem Suchtproblem (Alkohol oder Polytoxikomanie), sowie Patienten mit einer intellektuellen Minderbegabung mussten deutlich länger auf der Intensivstation behandelt werden (Tab. 13).

Tabelle 13: Psychopathologie im Verhältnis zur Aufenthaltsdauer (n = 120)

Psyche	0- 24 Std.	25-48 Std.	>48 Std.
unauffällig	21	19	5
Adoleszent	25	17	1
alkoholkrank	1	1	3
intellektuelle Minderbegabung	5	1	1
Polytoxikomanie	3	4	2
Suizidalität	1	2	
Akzeptanzproblem	2	3	2

Jüngere Patienten (≤ 30 Jahre) wurden nicht signifikant kürzer auf der Intensivstation (Median 22,5 Std.) behandelt als Patienten, welche älter als 30 Jahre (Median 28,5 Std.) waren (im T- Test Irrtumswahrscheinlichkeit $> 10\%$). Die jüngere Patientengruppe kam im Mittel nach einer Symptomendauer von 44 Stunden (Median 24 Std.) zur Aufnahme, die älteren Patienten nach durchschnittlich 57 Stunden (Median 36 Std.), dies war ebenfalls nicht signifikant (Irrtumswahrscheinlichkeit $> 10\%$).

Es zeigen sich initial zwar Zusammenhänge zwischen der Verweildauer auf der Intensivstation und den Laborwerten zum Aufnahmezeitpunkt. Diese lassen sich schon nach vier Stunden nicht mehr nachweisen.

3.5 Labor

3.5.1 Labor bei Aufnahme

Im Folgenden werden die Laborparameter dargestellt, welche für die Statuserhebung und Therapie einer diabetischen Ketoazidose entscheidend sind. Auf die Bestimmung von Phosphat mußte aus organisatorischen Gründen verzichtet werden.

Der niedrigste pH- Wert lag bei 6,77, der höchste pH- Wert bei 7,39 (Mittelwert 7,15, Median 7,17). Patienten mit einem pH- Wert über 7,3 wurden nur auf Grund der Begleitsymptome oder Begleiterkrankungen auf die Intensivstation aufgenommen.

Eine Korrelation (Tab15) der pH- Werte mit anderen laborchemischen Parametern bei Aufnahme findet sich beim Aufnahmebaseexzess, dem Aufnahmebikarbonat, dem Kalium, den Leukozyten und dem Hämatokrit bei Aufnahme (jeweils $p < 0,01$), sowie dem Natrium ($p < 0,03$). Es besteht keine signifikante Beziehung zum Aufnahmeblutzucker.

Der Baseexzess im kapillären Blut lag im Mittelwert bei -18,21 (Min: -4,60, Max: -32,30).

Im Rahmen der Urinuntersuchung wurde bei 12 (16,9%) Patienten eine leichte Ketonurie, bei 25 (35,2%) Patienten eine mittlere Ketonkörperausscheidung und 34 (47,9%) Personen eine erhebliche Ausscheidung an Ketonkörpern nachgewiesen.

Bezüglich der Elektrolytuntersuchungen kamen die Patienten im Mittel mit niedrigem Serumnatriumspiegel zur Aufnahme (Mittelwert 133 mmol/l, Min: 120 mmol/l und Max: 149 mmol/l).

Die Serumwerte für das Kalium lagen im normalen bis hochnormalen Bereich. (Mittelwert: 5,12 mmol/l, Min: 3,20 mmol/l, Max: 7,78 mmol/l). Es bestand keine ausgeprägte Hypokaliämie. Im Vergleich der Serumkaliumwerte bei Aufnahme mit anderen Laborparametern findet sich eine Korrelation mit dem Aufnahmeblutzucker als

auch Natrium und dem pH- Wert (jeweils $p < 0,01$), dem Baseexzess ($p < 0,05$), jedoch nicht mit dem Bikarbonat, den Leukozyten und dem Hämatokrit ($p < 0,2$) bei Aufnahme. Hier zeigt sich ein enger Zusammenhang zwischen Serumkalium und Blutzucker ($p < 0,01$).

Als weiterer Parameter für den Grad der Exsikkose wurde das Hämoglobin und der Hämatokrit untersucht. Das mittlere Hämoglobin lag bei 14,78 g/dl (Min: 7,20 g/dl, Max: 19,90 g/dl). Der Mittelwert für das Hämatokrit lag bei 43,20 (Min: 20, Max: 57). Bei den Extremwerten handelte es sich um einen Patienten mit einer Blutung aus einem Ulcus ventriculi sowie einer Patientin mit einer ausgeprägten Exsikkose und einem Prodromalstadium der Symptome von 72 Stunden mit Erbrechen und Polyurie. Die Werte lagen somit meist im hochnormalen Bereich. Die Hämatokritwerte korrelieren signifikant mit dem Blutzucker, dem pH- Wert, dem Baseexzess und Bikarbonat, sowie dem Natrium und den Leukozyten. Die Kaliumwerte korrelierte nicht signifikant mit den Hämatokritwerten ($p < 0,1$).

Im Aufnahmelabor ließ sich in den meisten Fällen eine Leukozytose diagnostizieren, unter der Equilibrierung der Glukosehomöostase und des Flüssigkeit- und Elektrolyt-haushaltes zeigte sich eine deutliche Regredienz. Die Leukozytose zeigt eine Korrelation zum Aufnahmebaseexzess, Bikarbonat, dem pH- Wert, dem Natriumwert sowie zum Hämatokrit. ($p < 0,01$) Es findet sich weder eine Korrelation zum Aufnahmeblutzucker, noch zum Serumkalium.

Das Gesamtcholesterin lag im Mittelwert bei 199,94 mmol/l (Max: 676 mmol/l, Min: 89 mmol/l). Die Triglyceride als Indikator einer Insulinresistenz und oder mangelnder Insulinwirkung lagen im Mittelwert bei 272 mmol/l (Median 172,5 mmol/l, Max: 4360 mmol/l und Min: 48 mmol/l). Von den 120 Patienten lagen drei Personen mit den Triglyceriden über 900 mmol/l. Der Median zeigt, dass die Patienten mit Ketoazidose nicht unbedingt einen hohen Serumspiegel an freien Fettsäuren haben (Tab.14 + 15). Cholesterin und Triglyceride korrelieren mit einer Signifikanz von $p < 0,01$ miteinander. Es fand sich kein Zusammenhang zwischen den Blutfettwerten und den obengenannten Laborwerten, daher wurden die Blutfettwerte in Tabelle 15 nicht berücksichtigt.

Im Rahmen der Aufnahme wurde ebenfalls die Temperatur der Patienten gemessen, diese lag im Mittel bei 36.7°C (Max: 38,9°C, Min: 33,9°C). Es lässt sich keine Korrelation zu den übrigen Aufnahmelaborparametern finden.

Tabelle 14: Labor bei Aufnahme (n= 120)

n= 120	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	Std.- Abweichung
Blutzucker (mg/dl)	594	529	86	1306	228
pH- Wert	7,15	7,17	6,77	7,39	0,119
Baseexzess (mmol/l)	-18,21	-18,05	-32,30	-4,60	5,97
Bikarbonat (mmol/l)	8,33	7,95	1,90	19,70	4,18
Kalium (mmol/l)	5,12	5,10	3,20	7,78	0,9174
Natrium (mmol/l)	133	134	120	149	5,23
Leukozyten (/ l)	16385	14300	3300	67300	8319,55
Hämoglobin (g/dl)	14,7	15,1	7,2	19,9	2,40
Hämatokrit (%)	43,2	44	20	57	6,35
Cholesterin (mmol/l)	199	196	89	676	84,01
Triglyceride (mmol/l)	272	172	48	4360	445,99
Temperatur °C	36,7	36,7	33,9	38,9	0,745

Tabelle 15: Korrelationen unter den Laborwerten bei Aufnahme (n= 120) nach Spearman

n= 120	Blut zucker (mg/dl)	pH	Base exzess (mmol/l)	Bikar bonat (mmol/l)	Kalium (mmol/l)	Natrium (mmol/l)	Leuko zyten (/ l)	Hämato krit (%)
Blut zucker (mg/dl)		-0,104	-0,022	0,037	0,611**	-0,370**	0,054	-0,283**
pH-Wert			0,948**	0,884**	-0,277**	-0,229*	-0,444**	-0,314**
Base exzess (mmol/l)				0,963**	-0,186*	-0,250**	-0,455**	-0,340**
Bikar bonat (mmol/l)					-0,091	-0,217*	-0,428**	-0,330**
Kalium (mmol/l)						-0,240**	0,189	-0,143
Natrium (mmol/l)							0,272**	0,361**
Leuko zyten (/ l)								0,304**

* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 signifikant

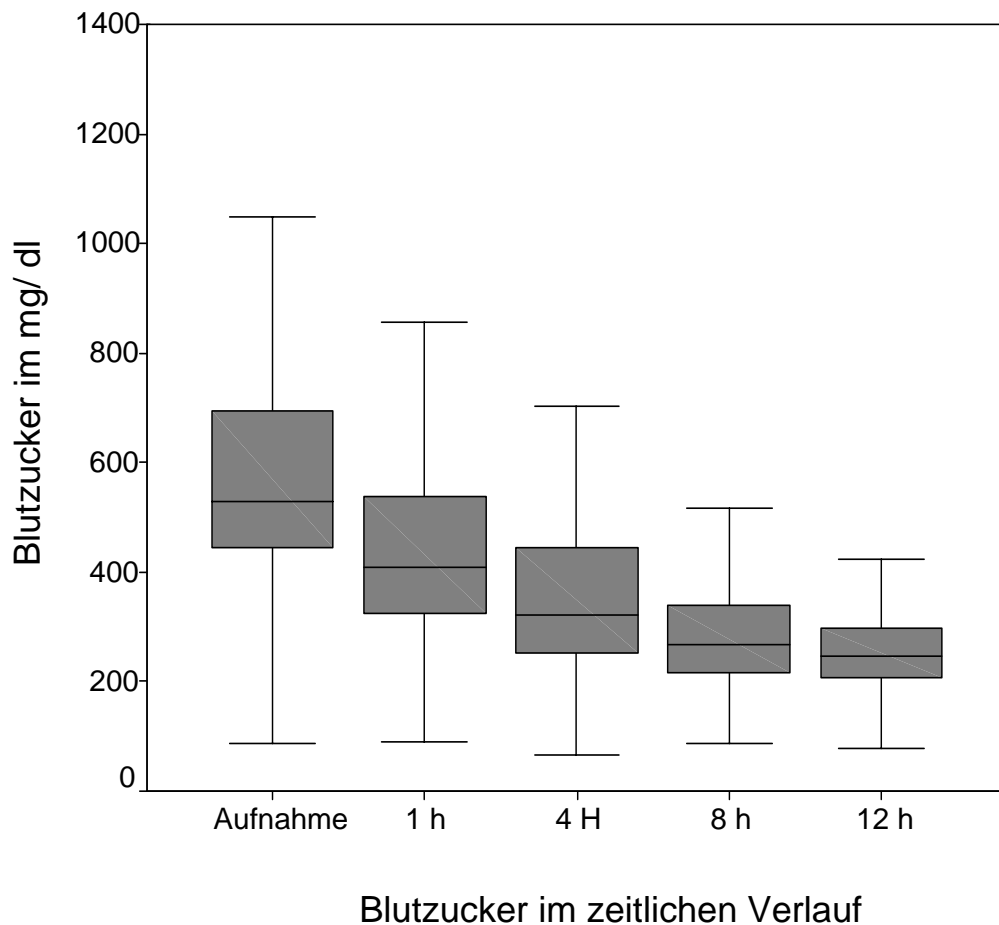
** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 signifikant

3.5.2 Labor im Verlauf

3.5.2.1 Blutzuckerwert

Es zeigte sich unter eingeleiteter Therapie eine Regredienz der Blutzuckerwerte nach zwölf Stunden intensivmedizinischer Behandlung. Der Blutzucker ging im Mittel von 594 mg/dl über 457 mg/dl nach einer Stunde auf 365 mg/dl nach vier, bzw. 295mg/dl nach acht Stunden zurück und erreichte nach zwölf Stunden einen Mittelwert von 267 mg/dl. Somit konnte unter Therapie eine deutliche Blutzuckersenkung erreicht werden. Der maximale Blutzuckerwert lag nach 12 Stunden bei 691 mg/dl, der minimale Wert war mit 79 mg/dl gemessen worden (Graphik 6).

Graphik 6: Verlauf der Blutzuckerwerte während der ersten 12 Stunden



Im Vergleich der Blutzuckerwerte mit den anderen gemessenen Parametern zeigt sich eine durchgehende Korrelation zwischen den abnehmenden Blutzuckerwerten und dem sich normalisierenden Kalium- und Natriumwert sowie dem Hämatokritwert. Der pH-Wert korreliert nicht mit dem Blutzucker. Zusammenhänge zwischen dem Baseexzess, dem Bikarbonat, sowie den Leukozyten lassen sich nicht nachweisen (Tab. 16).

Tabelle 16: Korrelationen der Laborwerte im Verlauf (n= 120)

n= 120	Blutzucker (mg/dl) bei Aufnahme	Blutzucker (mg/dl) nach 1 h	Blutzucker (mg/dl) nach 4 h	Blutzucker (mg/dl) nach 8 h	Blutzucker (mg/dl) nach 12 h
Blutzucker (mg/dl)		0,877**	0,717**	0,620**	0,549**
pH- Wert	-0,104	-0,023	-0,034	0,003	-0,006
Baseexzess (mmol/l)	-0,022	0,073	0,057	0,078	0,056
Bikarbonat (mmol/l)	0,037	0,105	0,105	0,131	0,095
Kalium (mmol/l)	0,661**	0,581**	0,588**	0,438**	0,397**
Natrium (mmol/l)	-0,370**	-0,359**	-0,301**	-0,300**	-0,260**
Leukozyten (/ l)	0,054	-0,001	0,064	0,134	0,116
Hämatokrit (%)	0,283*	-0,300**	-0,242*	-0,240**	-0,341**

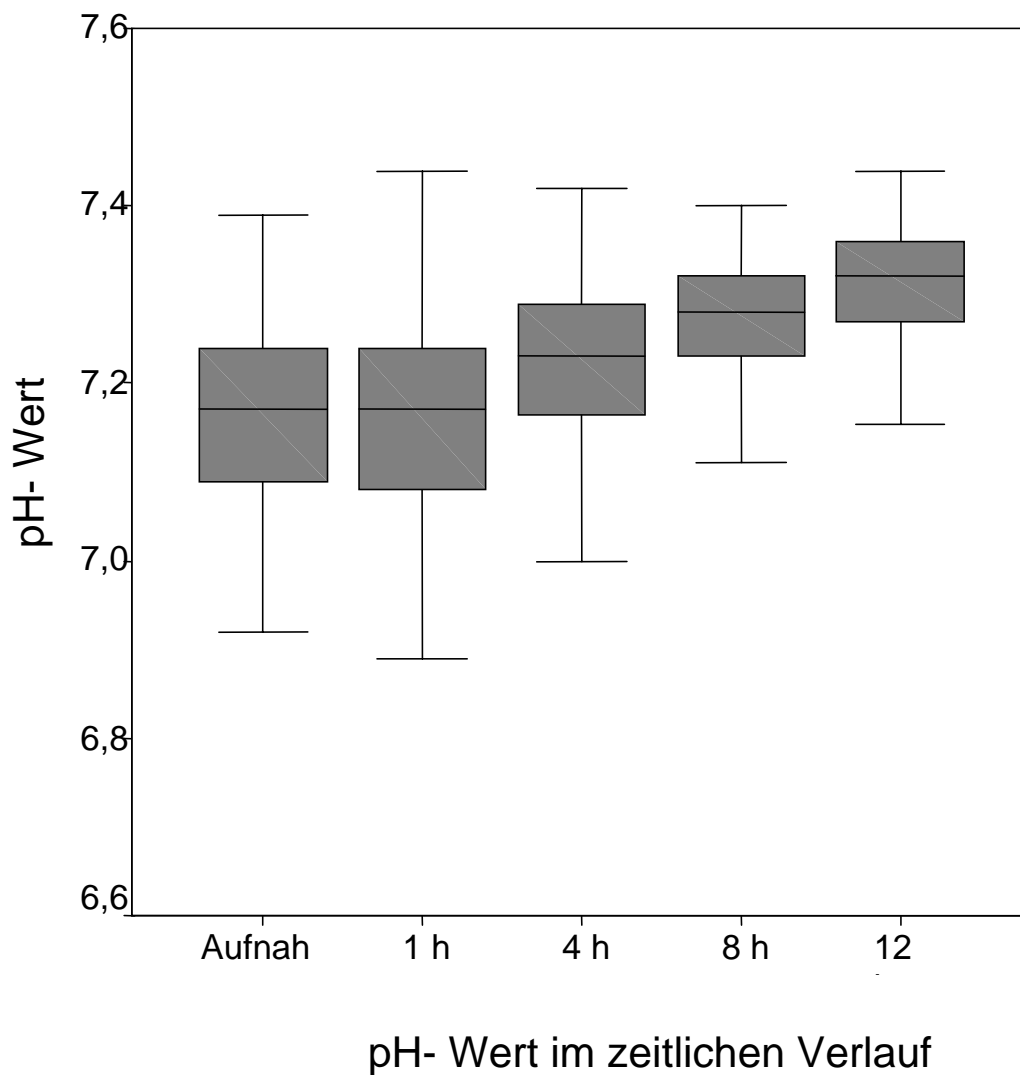
* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 signifikant

** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 signifikant

3.5.2.2 pH- Wert

Der pH- Wert ließ sich unter Therapie in den ersten zwölf Stunden von 7,15 im Mittel (Max: 7,39, Min: 6,77) nach zwölf Stunden auf 7,30 (Max. 6,97, min: 7,44) anheben. Der pH- Wert fiel in der ersten Stunde im Durchschnitt ab (7,16 im Mittel, Max: 7,44, Min: 6,79). Nach vier Stunden waren die pH- Werte höher als die Aufnahmewerte (Mittelwert: 7,21, Max: 7,42, Min: 6,88) (Graphik 7).

Graphik 7: pH Wert im zeitlichen Verlauf (n=120)



Im Verlauf der ersten zwölf Stunden der Therapie der Ketoazidose korreliert der pH-Wert durchgehend mit dem Baseexzess, dem Bikarbonat ($p < 0,01$). Die Leukozytenzahl und das Hämatokrit korreliert nur in den ersten vier Stunden signifikant mit dem pH-Wert. Zum Kalium besteht keine durchgehende und zum Natrium nur zu Beginn eine Korrelation, jedoch nicht im Verlauf (Tab.17).

Tabelle 17: Korrelationen der Laborwerte im Verlauf im Bezug auf den pH Wert (n= 120)

n= 120	pH- Wert bei Aufnahme	pH- Wert nach 1 h	pH- Wert nach 4 h	pH- Wert nach 8 h	pH- Wert nach 12 h
pH- Wert		0,881**	0,777**	0,585**	0,578**
Blutzucker (mg/dl)	-0,104	-0,232*	0,019	0,012	0,018
Baseexzess (mmol/l)	0,548**	0,854**	0,769**	0,570**	0,532**
Bikarbonat (mmol/l)	0,884**	0,783**	0,724**	0,498**	0,455**
Kalium (mmol/l)	-0,277**	-0,438**	-0,235*	-0,277**	-0,177
Natrium (mmol/l)	-0,229*	-0,168	-0,198*	-0,076	-0,066
Leukozyten (/ l)	-0,444**	-0,424**	-0,408**	-0,129	-0,161
Hämatokrit (%)	-0,314**	-0,270**	-0,403**	-0,072	-0,018

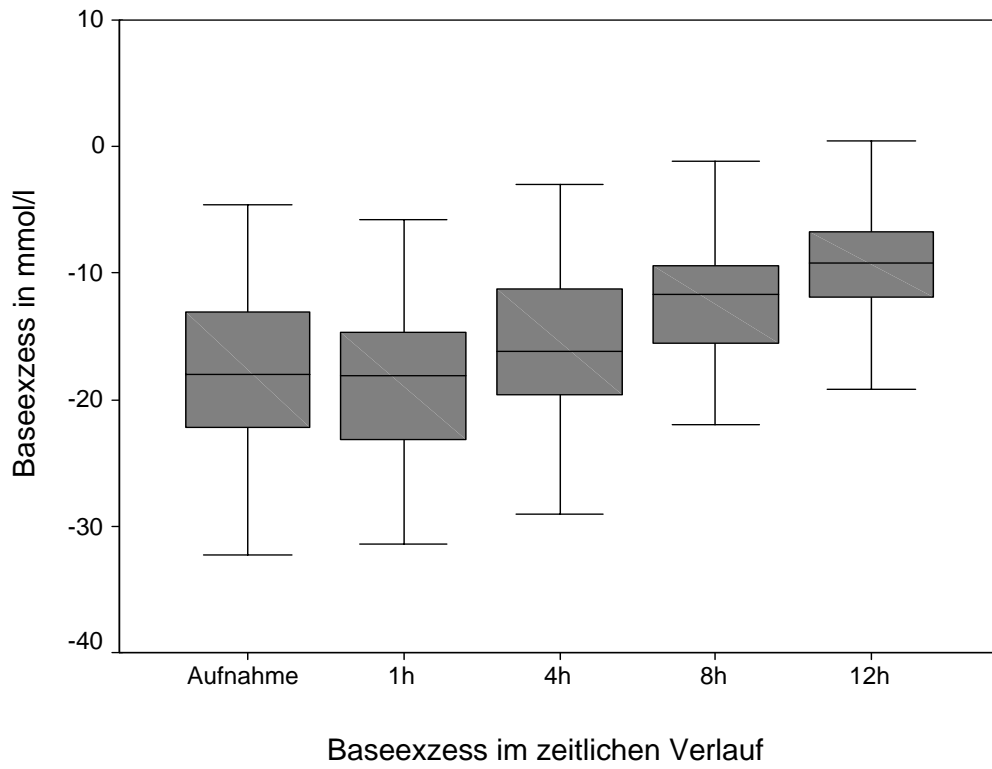
* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 signifikant

** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 signifikant

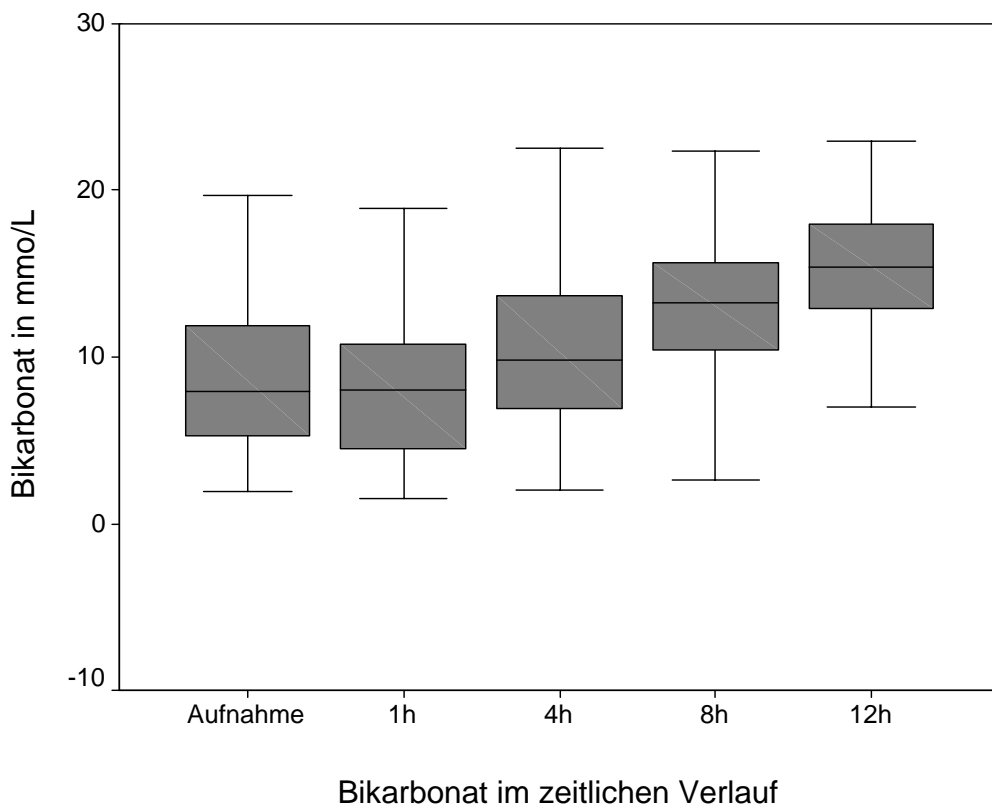
3.5.2.3 Baseexzess und Bikarbonat

Der Baseexzess stieg während der Behandlung von -18,21 mmol/l (min: -32,30, Max: -4,60) auf -9,61 mmol/l (Min: -26,60, Max: 3,20) (Graphik 8). Die Bikarbonate lagen bei Aufnahme bei im Mittel 8,33 mmol/l (Min: 1,90, Max: 19,70), nach 12 Stunden wurden Werte im Mittelwert bei 15,33 mmol/l (Min: 2,80, Max: 28,10) gemessen (Graphik 9).

Graphik 8: Baseexzess im zeitlichen Verlauf (n=120)



Graphik 9: Bikarbonat im zeitlichen Verlauf (n=120)



Bei der Korrelationsanalyse nach Spearman im Bezug auf Baseexzess und Bikarbonat während des Therapieverlaufes zeigen sich die in Tabelle 18 genannten Signifikanzen für den pH- Wert.

Eine Wechselbeziehung zu dem gemessenen Blutzuckerspiegel besteht zu keinem Zeitpunkt. Ein Zusammenhang mit den Serumwerten für Kalium und Natrium lässt sich nicht eindeutig herausstellen.

Die Leukozytenzahl zeigt bis zur achten Stunde einen hochsignifikanten Zusammenhang, der Hämatokritwert steht bis zur vierten Stunde in einen signifikanten Zusammenhang zu Verlauf des Baseexzess und des Bikarbonat. Nach 12 Stunden Therapie findet sich sowohl für die Leukozyten als auch für den Hämatokritwert keine Korrelation mehr.

Tabelle 18: Korrelationen der Laborwerte im Verlauf im Bezug auf den Baseexzess und das Bikarbonat (n= 120)

n= 120	Baseexzess/ Bikarbonat bei Aufnahme	Baseexzess/ Bikarbonat nach 1 h	Baseexzess/ Bikarbonat nach 4 h	Baseexzess/ Bikarbonat nach 8 h	Baseexzess/ Bikarbonat nach 12 h
pH- Wert	0,948** 0,884**	0,850** 0,757**	0,704** 0,709**	0,578** 0,491**	0,520** 0,447**
Blutzucker (mg/dl)	-0,022 0,037	-0,142 -0,120	0,059 0,056	0,101 0,099	0,173 0,213*
Baseexzess (mmol/l)	0,963**	0,888** 0,865**	0,809** 0,786**	0,600** 0,563**	0,551** 0,580**
Bikarbonat (mmol/l)	0,963**	0,836** 0,861**	0,771** 0,788**	0,553** 0,553**	0,487** 0,459**
Kalium (mmol/l)	-0,186* -0,091	-0,344** -0,221*	-0,249* -0,225*	-0,212* -0,160	-0,014 0,046
Natrium (mmol/l)	-0,250** -0,217*	-0,203 -0,173	-0,213* -0,201*	-0,142 -0,098	-0,134 -0,152
Leukozyten (/ l)	-0,455** -0,428**	-0,423** -0,391**	-0,429** -0,410**	-0,245* -0,261*	-0,155 0,099
Hämatokrit (in %)	-0,340** -0,330**	-0,284** -0,242**	-0,386** -0,376**	-0,040 -0,018	-0,049 -0,076

* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 signifikant

** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 signifikant

3.5.2.4 Ketonurie

Lagen bei Aufnahme noch 47,9% der Urinproben im Bereich einer erheblichen Ketonurie mit einer messbaren Acetessigsäure >160 mg/l, so konnte dieser Anteil nach zwölfstündiger Behandlung auf 9 von 72 Patienten (12,5%) gesenkt werden. 38 Patienten hatten nach zwölf Stunden eine Ketonurie von 40 – 79 mg/l (52,8%). 25 Patienten (20,8%) hatten eine Ketonurie zwischen 80 und 159 mg/l. Die Ketonurie fiel im Mittel nach zwölf Stunden von 111,55 mg/l auf 68,89 mg/l.

3.5.2.5 Kalium und Natrium

Tabelle 19: Korrelation des Serumkaliums im zeitlichen Verlauf

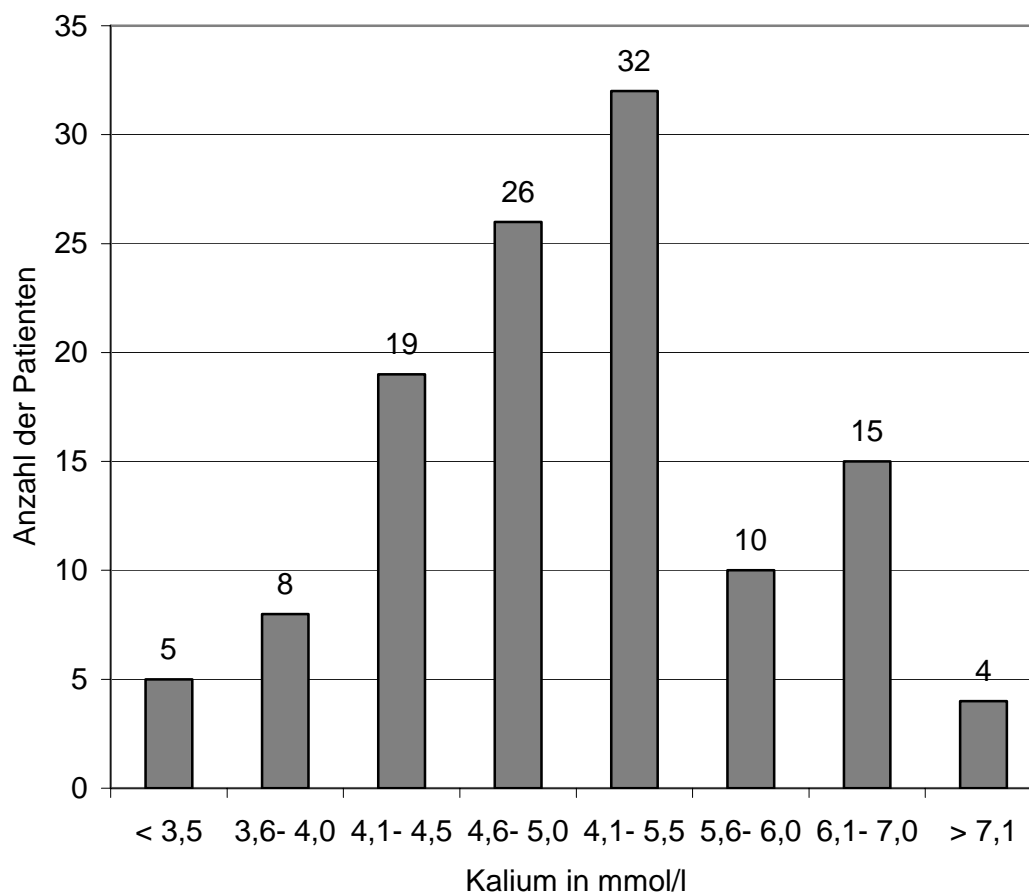
n= 120	Kalium (mmol/l) bei Aufnahme	Kalium (mmol/l) nach 1 h	Kalium (mmol/l) nach 4 h	Kalium (mmol/l) nach 8 h	Kalium (mmol/l) nach 12 h
Blutzucker (mg/dl)	0,611**	0,477**	0,406**	0,336**	0,513**
pH- Wert	-0,276**	-0,243*	0,275**	0,143	-0,083
Baseexzess (mmol/l)	-0,185	-0,201	-0,214	0,191	-0,033
Bikarbonat (mmol/l)	-0,090	-0,113	-0,108	0,273	0,043
Kalium (mmol/l)		0,706**	0,480**	0,389**	0,537**
Natrium (mmol/l)	0,240**	-0,005	-0,010	-0,102	-0,304**
Leukozyten (/ l)	0,188*	0,124	0,219*	0,098	0,137
Hämatokrit (in %)	-0,143	-0,040	-0,014	-0,168	-0,309*

* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 signifikant

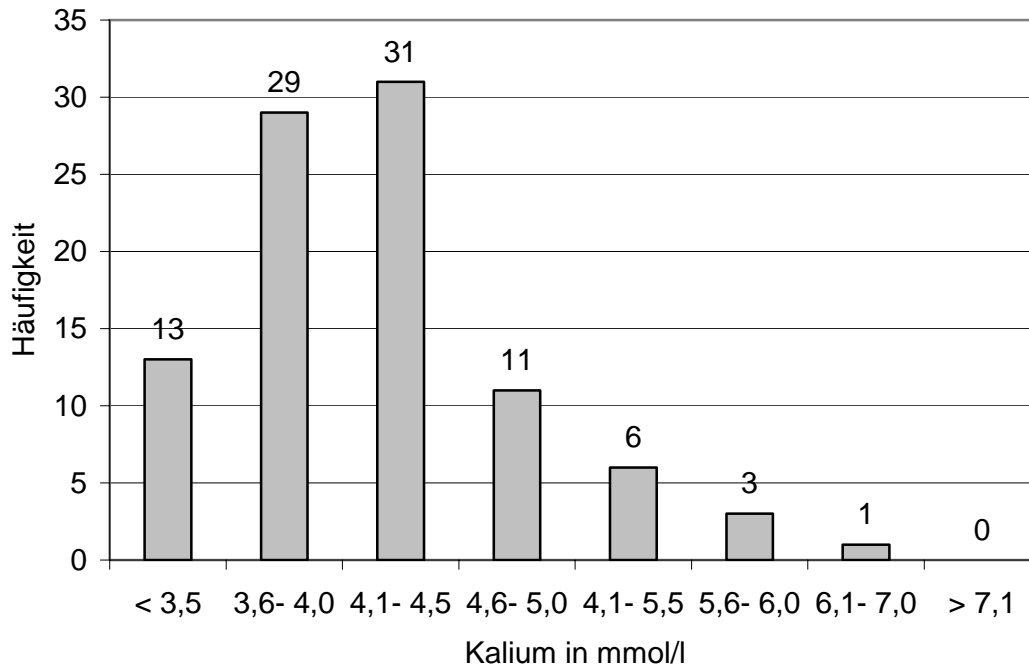
** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 signifikant

Bei der Analyse der Elektrolyte, in der vorliegenden Untersuchung das Serumkalium und -natrium, mit den weiteren Laborparametern lassen sich für das Kalium aussagekräftige Signifikanzen (Tab.19) finden. Die Tabelle veranschaulicht, dass sich lediglich ein durchgehender hochsignifikanter Zusammenhang zwischen Kalium und Blutzuckerwert darstellt ($p < 0,01$). Weiterhin korreliert der pH- Wert in den ersten vier Stunden signifikant mit den gemessenen Kaliumwerten. Es errechnet sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Kaliumwert und dem Serumnatrium sowie dem Bikarbonat und Baseexzess. Die gemessene Leukozytenzahl und der Hämatokrit korrelieren ebenfalls nicht mit den Kaliumwerten.

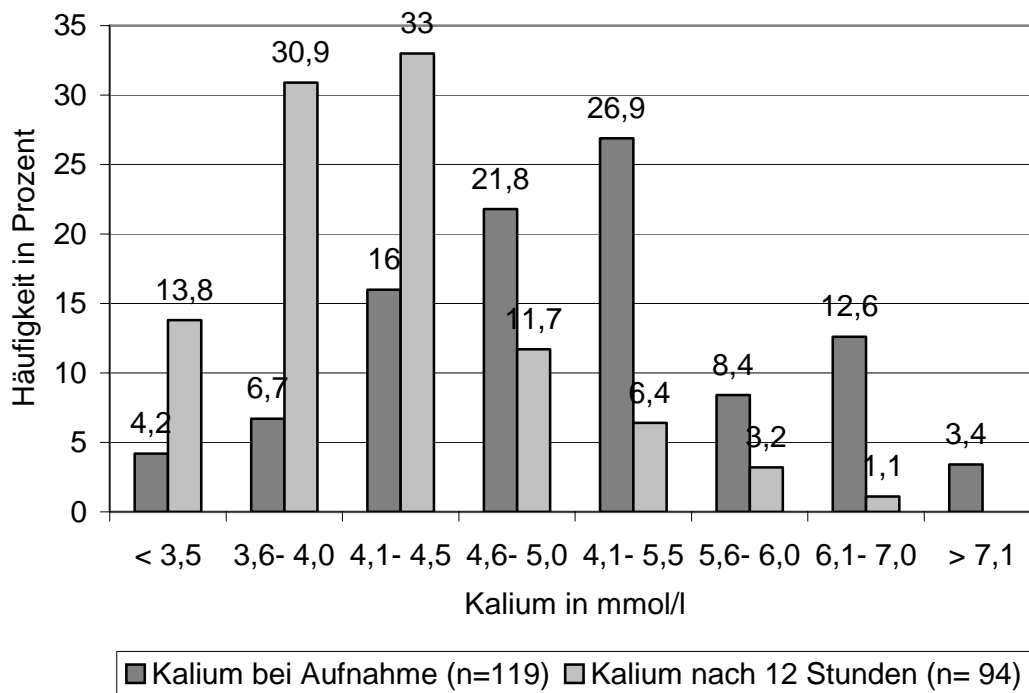
Graphik 10: Kalium bei Aufnahme (n= 119)



Graphik 11: Kalium nach 12 Stunden (n= 94)



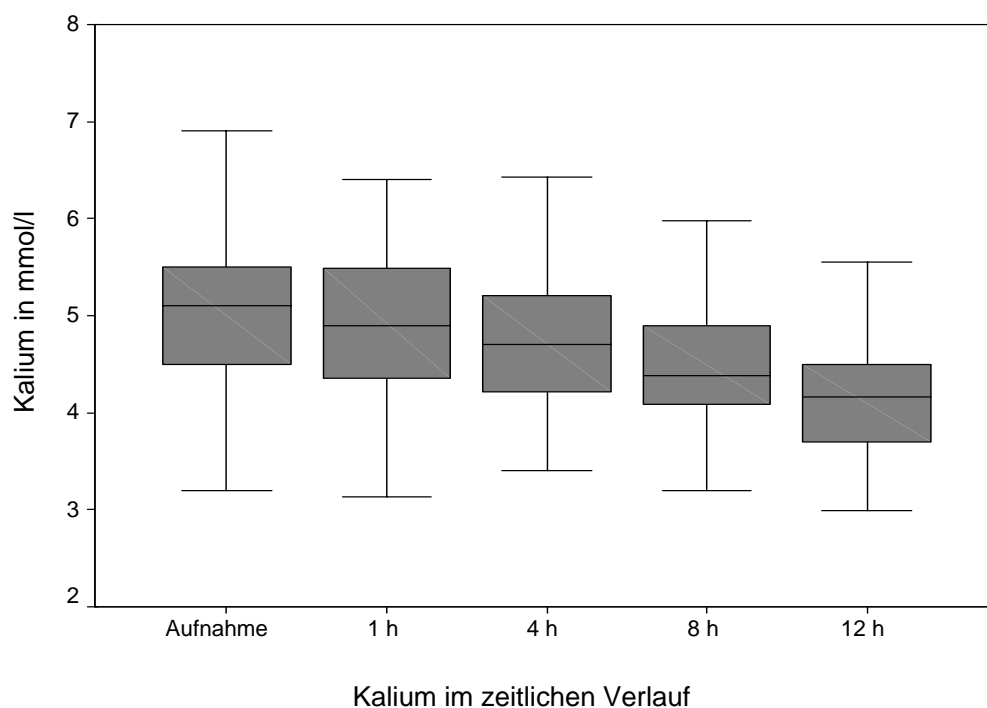
Graphik 12: Kalium bei Aufnahme und nach 12 Stunden im prozentualen Vergleich



Das Serumkalium konnte bei einem Mittelwert von 5,12 mmol/l (Max: 7,78 mmol/l, Min: 3,20 mmol/l) (Labornorm: 3,5 mmol/l - 5,1 mmol/l) bei Aufnahme durch Therapie auf einen Mittelwert von 4,18 mmol/l (Max: 6,50 mmol/l, Min: 2,99 mmol/l) reduziert werden. Der Kaliumspiegel sank im Mittel um 1 mmol/l (Graphik 10 – 12).

Zu Beginn lagen von 119 gemessenen Serumkaliumwerten 55 Werte (46%) außerhalb des Normbereiches, davon lagen 52 Werte (43,3%) im hyperkaliämischen Bereich. 36 Werte (30%) lagen über 5,50 mmol/l. Nach zwölf Stunden waren 17 Werte (18%) (n=94) außerhalb der Norm, dabei waren nun 7 Patienten (7,4%) hypokaliämisch. Sowohl zu Beginn der Therapie als auch nach der Therapie traten nachweislich im Rahmen der Hyper- und Hypokaliämie keine Herzrhythmusstörungen auf (Graphik 13).

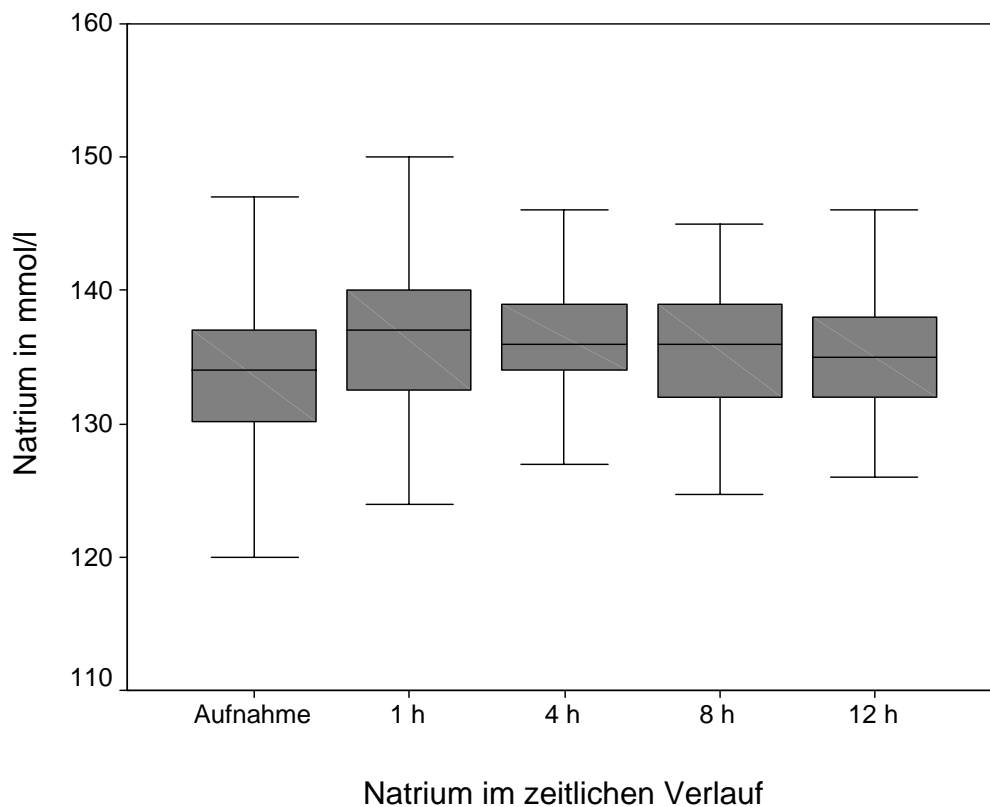
Graphik 13: Verlauf der Kaliumwerte während der ersten 12 Stunden



Das Serumnatrium lag zu Beginn der Therapie im Mittel bei 133,82 mmol/l (Labornorm: 135- 145 mmol/l) (Min: 120 mmol/l, Max: 149 mmol/l). Es stieg unter der Therapie der Ketoazidose auf 135,67 mmol/l im Mittel (Min: 126 mmol/l, Max: 156

mmol/l). Bei Aufnahme lagen 62 Serumwerte außerhalb der Norm (52%), davon waren 60 Werte im hyponatriämischen Bereich. Während des stationären Aufenthaltes befanden sich weiterhin 47 Patienten jenseits der Normwerte (56,2%). Es erfolgte kein gezielter Ausgleich des Natriums. Die Werte wurden unter dem beschriebenen Therapieregime erreicht (Graphik 14).

Graphik 14: Verlauf der Natriumwerte in den ersten 12 Stunden



Ein Zusammenhang zwischen den Natriumwerten und den übrigen Verlaufsparemtern lässt sich unter statistischen Kautelen über den Therapiezeitraum der ersten zwölf Stunden nicht darstellen. Zu Beginn der Behandlung zeigt sich eine Korrelation aller Laborparametern (Tab. 20).

Lediglich zum pH- Wert ist ein Zusammenhang bis zur achten Behandlungsstunde mit einem $p < 0,05$ hervorzuheben. Es zeigt sich keine Korrelation zum Kalium während der Therapie, lediglich nach zwölf Stunden korreliert der Natriumwert mit dem

Aufnahmekalium (Tab.20). Bis auf den Natriumwert zur vierten Stunde korreliert der Blutzucker mit dem Verlauf der Natriumwerte.

Zwischen den Leukozyten und dem Hämatokritwerten im Vergleich mit dem Serumnatrium besteht kein signifikanter Zusammenhang.

Tabelle 20: Korrelation des Serumnatriums im zeitlichen Verlauf (n= 120)

n= 120	Natrium (mmol/l) bei Aufnahme	Natrium (mmol/l) nach 1 h	Natrium (mmol/l) nach 4 h	Natrium (mmol/l) nach 8 h	Natrium (mmol/l) nach 12 h
Blutzucker (mg/dl)	-0,369**	-0,236*	-0,036	0,244*	0,244*
pH- Wert	-0,229*	-0,294**	-0,202*	-0,216*	-0,003
Baseexzess (mmol/l)	-0,250**	-0,314**	-0,231*	-0,177	0,028
Bikarbonat (mmol/l)	-0,217*	-0,331**	-0,248*	-0,158	0,056
Kalium (mmol/l)	-0,240**	-0,005	-0,010	-0,102	-0,304**
Natrium (mmol/l)		0,628**	0,505**	0,478**	0,281**
Leukozyten (/ l)	0,211*	0,197	0,163	0,179	0,106
Hämatokrit (in %)	0,360**	0,325**	0,144	0,131	0,129

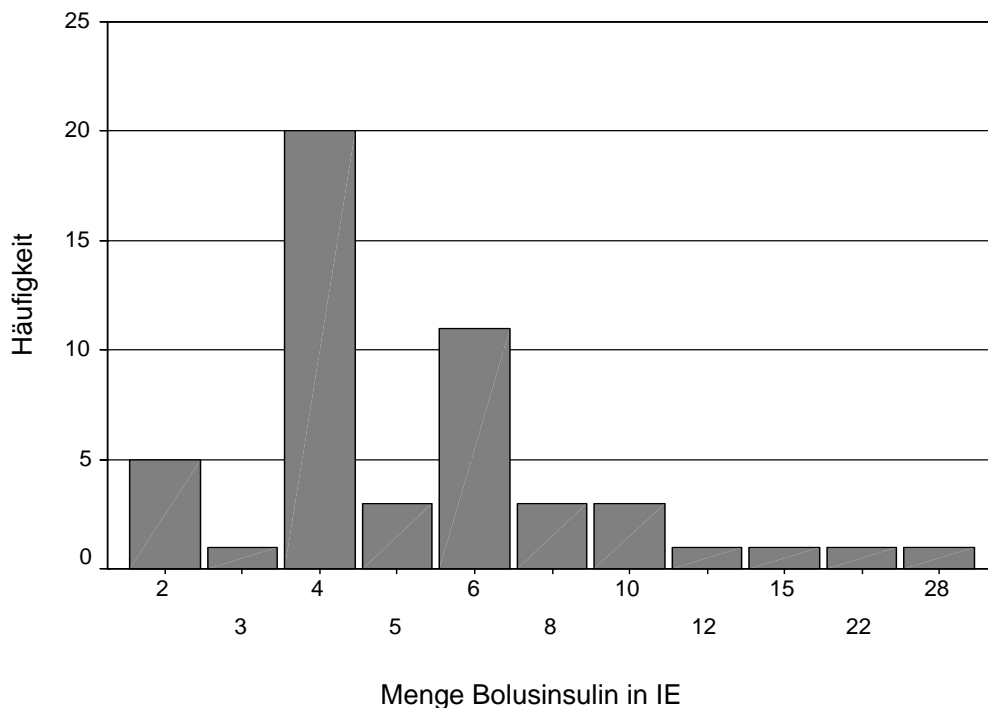
* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 signifikant

** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 signifikant

3.6 Insulindosis während der intensivmedizinischen Behandlung

Von 120 behandelten Patienten wurden zu Beginn der Behandlung 50 Patienten mit einem Insulinbolus zwischen 2 und 28 IE Insulin intravenös behandelt. Der Großteil der Patienten erhielt zwischen 2 und 6 IE Insulin (40 Personen), weitere 6 Patienten wurden mit 8- 10 IE kurzwirksamen Insulin anbehandelt. Jeweils einer Person wurde 12, 15, 22 bzw. 28 IE Insulin durch den erstversorgenden Arzt verabreicht (Graphik 15). Im Mittel wurden 6,1 IE Insulin als Bolus gegeben.

Graphik 15: Bolusinsulin pro Patient (n=50)



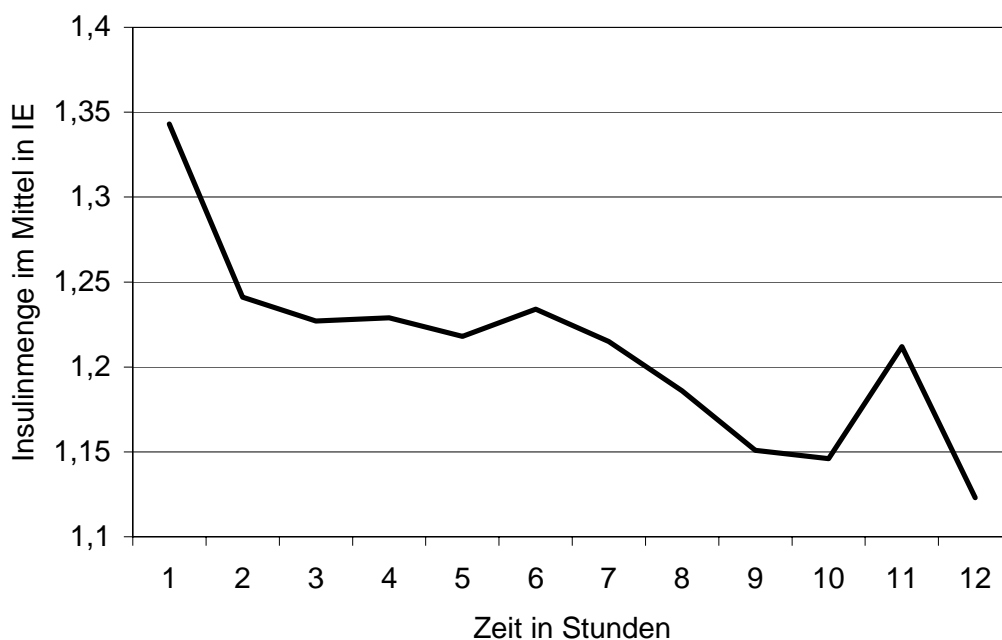
Nach 1997 wurden fünf Patienten mit einem Insulindosis zwischen 1 - 6 IE Insulin behandelt. Die übrigen 40 Patienten (57,14%) wurden statt Insulinbolus sofort mit einer Insulintherapie via Perfusor und Flüssigkeitssubstitution versorgt.

In der Analyse bezüglich der Verweildauer auf der Intensivstation kann für die Patienten, die mit Insulinbolus therapiert wurden, gegenüber den Patienten ohne

Insulinbolus ein signifikanter Unterschied ($p=0,021$) festgestellt werden. Die Behandlungsdauer auf der Intensivstation für Patienten mit Insulinbolus betrug im Mittel 24,02 Stunden, während Patienten ohne Insulinbolus im Mittel 35,47 Stunden auf der Intensivstation behandelt wurden. Unter Ausschluss eines Patienten mit einer 219 stündigen Verweildauer lag die mittlere intensivmedizinische Behandlungszeit bei 32,81 Stunden.

Im weiteren Verlauf der stationären Behandlung erhielten die Patienten Insulin kontinuierlich über einen Perfusor (Graphik16). Dabei lag der Mittelwert der Insulindosis pro Stunde nach einer Stunde bei 1,33 IE (Min: 0,5 IE, Max: 4 IE) und konnte in den ersten zwölf Stunden mit geringen Schwankungen auf 1,12 IE Insulin um 16,4 % reduziert werden.

Graphik 16: Verlauf der Insulindosis (Mittelwert) pro Stunde (N=120)



Bei einer Patientin wurden nur 0,2 IE Insulin pro Stunde infundiert um den Blutzuckerspiegel in den vorgesehenen therapeutischen Bereich zu leiten. Es handelt sich um eine 45 kg schwere 15-jährige Patientin, die somit 0,004 IE pro kgKG pro Stunde erhielt. Die maximale Dosis lag bei 5 IE Insulin in der zehnten und elften Behandlungsstunde bei einer übergewichtigen Patientin mit einem Körpergewicht von 85 kg, umgerechnet wurden 0,058 IE Insulin/ kgKG pro Stunde infundiert.

Bezogen auf die Gesamtinsulindosis wurden im Mittel 48,08 IE Insulin (Median 37 IE) substituiert. Das Maximum lag bei 195 IE Insulin in einer Zeit von 219 Stunden (0,89 IE/h), das Minimum lag bei 6 IE Insulin bei einer 18-jährigen schlanken Patientin während ihres 14 stündigen Aufenthaltes (0,42 IE/h). Es wurden im Mittel 1,54 IE Insulin pro Stunde substituiert. Hierbei muss berücksichtigt werden, dass die Patienten, je nach Dauer der Behandlung, während der intensivmedizinischen Betreuung Kohlenhydrate als normale Nahrung oder als Infusionen je nach mitbegleitender Erkrankung erhielten und somit zusätzliches Insulin im Rahmen des Basis-Bolus-Konzeptes einer intensivierten Insulintherapie erhielten. Dies wurde nach Ausgleich der Azidose auch subkutan appliziert.

Unter der „very-low“ Insulintherapie kam es zu keinen schweren Hypoglykämien. Die Insulinsubstitution zeigt für die Höhe des Blutzuckers in Korrelation mit den stündliche Insulingaben in den ersten vier Stunden signifikante Werte ($p < 0,01$). Im späteren Verlauf der Therapie errechnet sich keine Korrelation zwischen Insulingabe und Blutzuckerwerten. Der Blutzuckerspiegel fiel kontinuierlich ab.

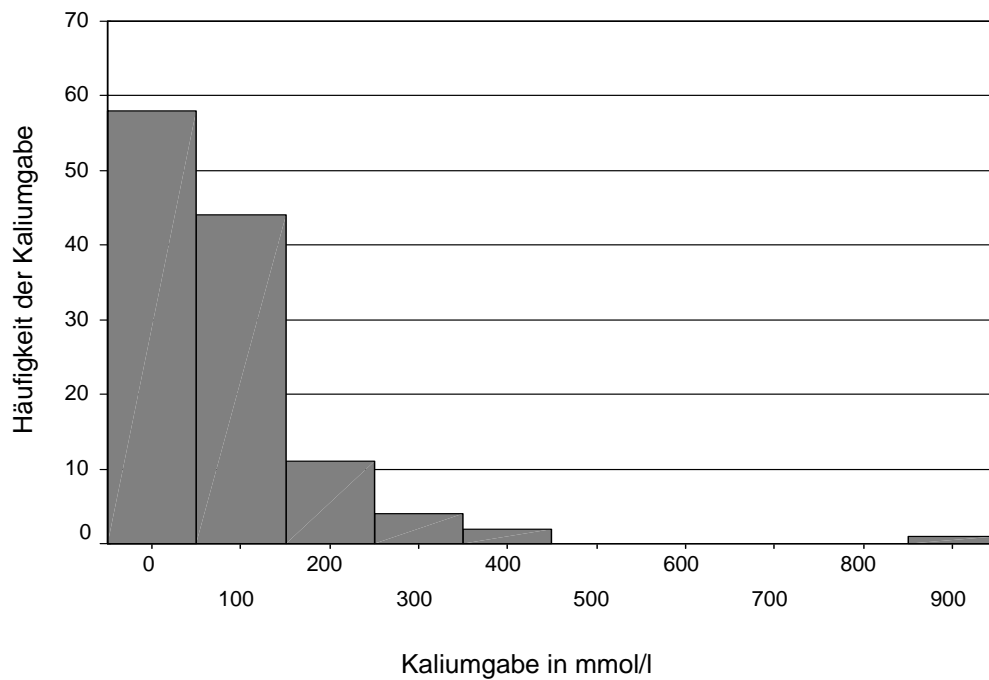
Bei der Korrelationsanalyse mit den Laborwerten und der Insulinsubstitution bei Aufnahme und im weiteren Verlauf lassen sich keine signifikanten Ergebnisse feststellen.

Auch der Verlauf der Kaliumwerte in den ersten zwölf Stunden der stationären Therapie zeigt keinen signifikanten Zusammenhang mit der Insulinsubstitution. Unter der Therapie mit „very-low“ Insulinapplikation kam es zu keinen schweren Kaliumverschiebungen im Beobachtungszeitraum.

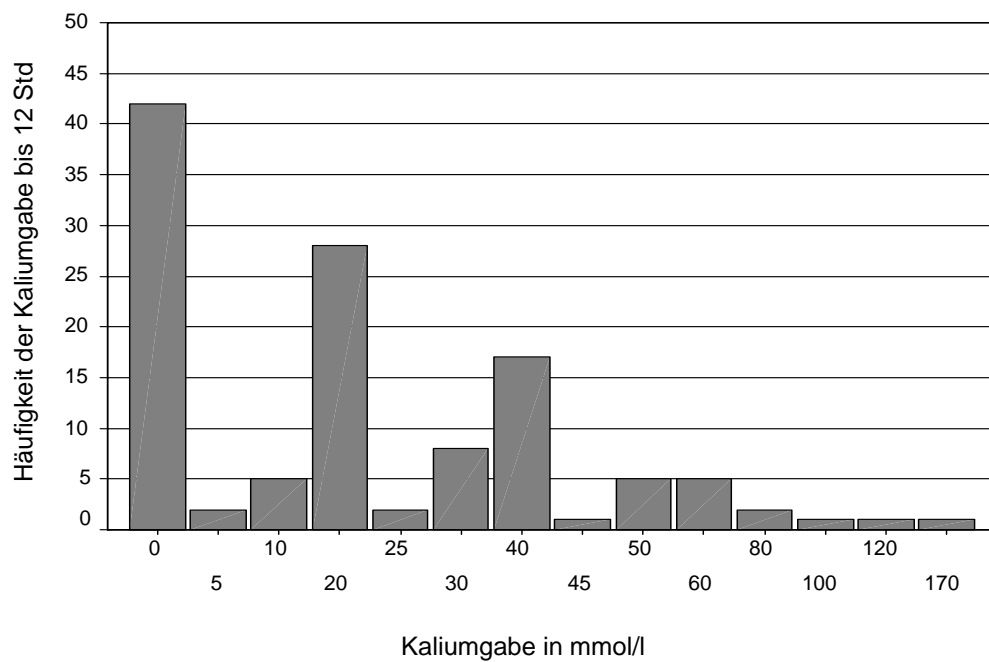
3.7 Kaliumdosis während der intensivmedizinischen Behandlung

Kalium wurde während des gesamten Beobachtungszeitraum durchschnittlich 74,83 mmol/l (Median: 50 mmol/l) substituiert (Graphik 17).

Graphik 17: Menge Kaliumsubstitution während der intensivmedizinischen Behandlungszeit



Graphik 18: Menge Kaliumsubstitution während der ersten 12 Stunden der Behandlungszeit



Während der ersten zwölf Stunden der stationären Therapie (Graphik 18) waren zusätzlich zur Ringerlactat Lösung durchschnittlich 22,79 mmol/l (Max: 170 mmol/l, Min: 0 mmol/l) Kaliumionen substituiert worden. In 42 Fällen war eine Kaliumgabe während der ersten zwölf Stunden aufgrund der Serumkaliumwerte nicht notwendig. Dies entspricht 35% der Fälle. 170 mmol/l Kaliumgabe waren bei einem Patienten mit Polytoxikomanie, bei vor der Therapie abgesetztem Insulin notwendig.

Über die gesamte intensivmedizinische Behandlungszeit erfolgte bei 27 von 120 Fällen nach den Kriterien der Studie keine spezielle Kaliumsubstitution. Außerhalb der in der Ringerlactat- Lösung enthaltenen 5,4 mmol/l Kaliumchlorid war somit bei 22,5 % der Patienten keine Kaliumsubstitution notwendig. Maximal wurden 895 mmol/l in 219 Stunden verabreicht.

Im Verlauf erhielten in den ersten vier Stunden 79 Patienten keine zusätzliche Kaliumsubstitution, 69 Patienten benötigten zwischen der vierten und achten Stunde kein Kalium. 65 Personen benötigten von der achten Behandlungsstunde bis zur zwölften Stunde keine zusätzlichen Kaliumpräparate. Die maximale Dosis der Kalium Substitution in den ersten vier Stunden lag bei 40 mmol/l (3 Patienten), im Mittel wurden 6,17 mmol/l substituiert. Im zweiten Drittel der Behandlungsphase wurden 60 mmol/l maximal verabreicht (2 Patienten), Mittelwert 8,29 mmol/l Kaliumionen. Im letzten Drittel lag die maximale Dosis bei 80 mmol/l bei einem Patienten (Mittelwert 8,60 mmol/l Kaliumionen).

Im Bezug auf eine Korrelation zwischen den Laborparametern sowie anderen therapeutischen Maßnahmen wie Insulin- und Flüssigkeitssubstitution mit der Kaliumgabe stellt sich eine Signifikanz zum Serumkalium dar. Die Kaliumsubstitution korreliert vom Zeitpunkt der Aufnahme bis zur zwölften Stunde hochsignifikant ($p < 0,01$) mit den gemessenen Kaliumwerten. Der Blutzucker korreliert nach einer Stunde bis zur achten Stunde mit der Kaliumgabe ($p < 0,02$).

Ein Zusammenhang zwischen der substituierten Insulinmenge und der Kaliumzufuhr lässt sich nicht statistisch darstellen (Tabelle 21).

Tabelle 21: Vergleich der Kaliumsubstitution mit der Insulinapplikation

n= 120	Kalium (mmol/l) nach 4 Stunden	Kalium (mmol/l) nach 8 Stunden	Kalium (mmol/l) nach 12 Stunden	Kalium (mmol/l) gesamt
Insulindosis 1h	0,101	-0,033	-0,101	-0,182*
Insulindosis 2h	0,147	-0,100	0,045	-0,128
Insulindosis 3h	0,199*	-0,168	0,011	-0,189*
Insulindosis 4h	0,201*	-0,251**	0,048	-0,143
Insulindosis 5h	0,192*	0,178	0,101	-0,004
Insulindosis 6h	0,215*	0,210*	0,140	-0,026
Insulindosis 7h	0,179	-0,211*	0,093	-0,061
Insulindosis 8h	0,169	-0,176	0,074	-0,034
Insulindosis 9h	0,152	-0,201	0,037	-0,089
Insulindosis 10h	0,141	-0,190*	0,070	-0,076
Insulindosis 11h	0,121	-0,249**	0,008	-0,121
Insulindosis 12h	0,180	-0,209*	0,052	-0,140

* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 signifikant

** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 signifikant

Bei der Untersuchung bezüglich der Kaliumsubstitution mit den anderen Laborparametern zeigt sich lediglich eine Korrelation für den Verlauf der Blutzuckerwerte in den ersten vier Stunden ($p < 0,05$).

3.8 Insulindosis im Vergleich zur Glukose 5% Lösung

Die Insulingabe wurde nach Erreichen des jeweiligen Zielwertes nicht unterbrochen, stattdessen wurde Glukose 5% Infusionslösung zur Regulation des Blutzuckerspiegels als Infusionslösung zusätzlich verabreicht. So waren bei 35 Patienten (29,1%) eine Glukosegabe nach 4 Stunden notwendig. Einem Patienten musste schon in den ersten vier Stunden 750 ml Glukose 5% Lösung infundiert werden. Er erhielt 2 IE Insulin als Bolus und eine Insulingabe von 1 IE pro Stunde intravenös bei einem Gewicht von 68 kg. Der Mittelwert der Glukosegabe in den ersten vier Stunden der Therapie lag bei 63,21 ml Glukose 5% Lösung (Median 63,00).

Nach acht Stunden hatten 70 Patienten (41,7%) eine Glukose 5% Infusion erhalten (41,77 %), im Mittel waren 136,50 ml Glukose 5% in den zweiten vier Stunden appliziert worden (Median 50 ml), das Maximum lag bei 1200ml.

Von Stunde neun bis zur zwölften Behandlungsstunde wurden im Mittel 134,03 ml Glukose 5 % infundiert (Median 56,50).

Die Glukosegabe zeigt im Rahmen der Studie mit geringer Insulingabe eine durchgehende Korrelation mit der Insulindosis zu den Messzeitpunkten der Glukosegabe nach vier, acht und zwölf Stunden (Tabelle 22).

Tabelle 22: Vergleich der Glukosegabe mit der Insulinsubstitution

n= 120	Glukose 5% nach 4 Stunden	Glukose 5% nach 8 Stunden	Glukose 5% nach 12 Stunden
Insulindosis 1h	-0,204*	-0,403**	-0,299**
Insulindosis 2h	-0,313**	-0,460**	-0,275**
Insulindosis 3h	-0,391**	-0,489**	-0,234*
Insulindosis 4h	-0,425**	-0,537**	-0,255**
Insulindosis 5h	-0,349**	-0,454**	-0,216*
Insulindosis 6h	-0,274**	-0,449**	-0,271**
Insulindosis 7h	-0,264**	-0,469**	-0,293**
Insulindosis 8h	-0,231*	-0,453**	-0,287**
Insulindosis 9h	-0,205*	-0,428**	-0,332**
Insulindosis 10h	-0,215*	-0,396**	-0,336**
Insulindosis 11h	-0,268**	-0,470**	-0,402**
Insulindosis 12h	-0,241**	-0,395**	-0,358**

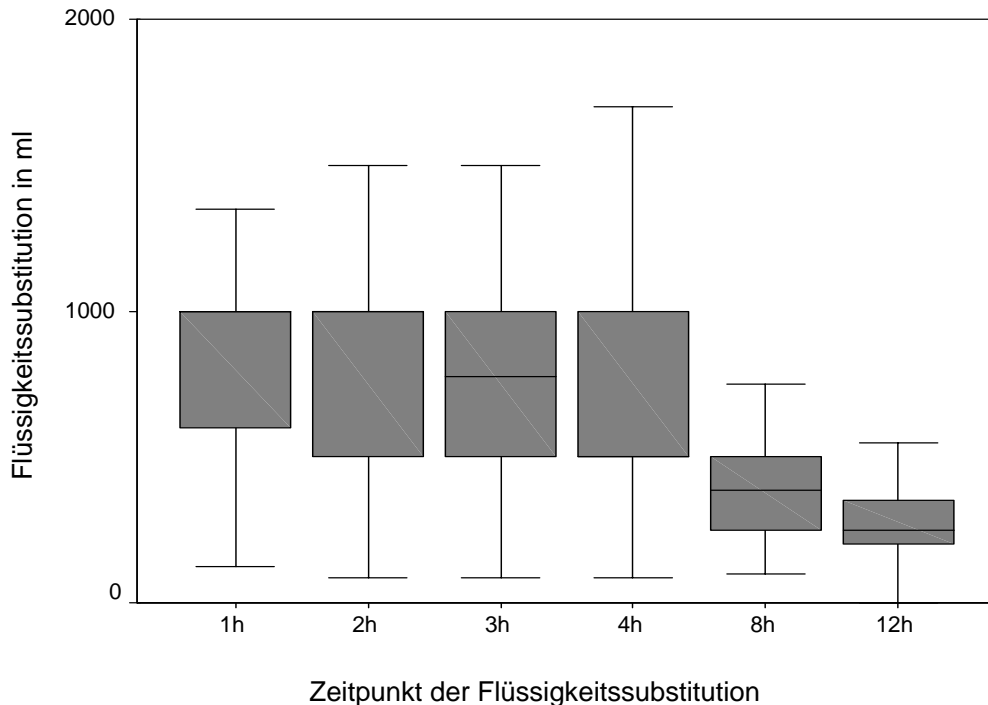
* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 signifikant

** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 signifikant

Die Glukosegabe zeigt für die Korrelation mit den Verlaufsparemtern keine Zusammenhänge, selbst zu den Blutzuckerwerten lässt sich kein signifikanter Wert herausstellen.

3.9 Flüssigkeitssubstitution

Graphik 19: Menge der Flüssigkeitssubstitution in den ersten 12 Stunden (n=118)



Die Betrachtung der Flüssigkeitssubstitution zeigt zu Beginn der Behandlung eine durchschnittliche Menge von 883 ml/h (Max: 2000 ml, Min: 125 ml). Nach vier Stunden waren nur noch durchschnittlich 657 ml/h notwendig, nach acht bzw. zwölf Stunden erhielten die Patienten 426 bzw. 295 ml Flüssigkeit pro Stunde.

Graphik 18 zeigt eine Reduktion der Flüssigkeitssubstitution in den ersten zwölf Stunden um 75 % im Median und um 67 % im Mittelwert. Es kam zu keinen unerwünschten Ereignissen, welche auf den Grad der Exsikkose oder eine Hyperhydratation zurückzuführen waren.

Es lässt sich ein Zusammenhang mit signifikanten Ergebnissen zu den Laborwerten und der jeweiligen Flüssigkeitsmengen zum Bestimmungszeitpunkt und während des Substitutionszeitraumes bezüglich des gemessenen pH Wertes und des Baseexzess über den gesamten Beobachtungszeitraum ermitteln. Keine Signifikanz besteht zwischen der

Flüssigkeitssubstitution und den Elektrolytwerten, den Leukozyten, sowohl zu den jeweiligen Bestimmungszeiträumen als auch über die Zeit (Tab. 23).

Es besteht keinerlei Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Exsikkose (Hämatokrit und Hämoglobinwert) und der Flüssigkeitssubstitution.

Tabelle 23: Korrelation der Flüssigkeitsgabe mit den Laborwerten im zeitlichen Verlauf (n= 120)

n= 120	Flüssigkeit in ml nach 1 h	Flüssigkeit in ml nach 4 h	Flüssigkeit in ml nach 8 h	Flüssigkeit in ml nach 12 h
Blutzucker (mg/dl)	0,015	0,127	-0,004	0,027
pH Wert	-0,193*	-0,319**	-0,397**	-0,188*
Baseexzess (mmol/l)	-0,211*	-0,312**	-0,431**	-0,150
Bikarbonat (mmol/l)	-0,192*	-0,318**	-0,428**	-0,153
Kalium (mmol/l)	0,128	0,195*	0,109	0,163
Natrium (mmol/l)	-0,002	0,078	0,142	-0,041
Leukozyten (/ l)	0,175	0,176	0,243*	0,165
Hämoglobin (mg/dl)	-0,032	-0,084	-0,055	-0,082
Hämatokrit (%)	0,028	0,011	-0,018	-0,043

* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 signifikant

** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 signifikant

3.10 Natriumbikarbonatsubstitution

Von den 120 Patienten erhielten während der Studie nur vier Patienten zum Ausgleich der Azidose Natriumhydrogenkarbonat (Firma Braun 8,4%ige Infusionslösung) in einer Menge zwischen 20 - 100 ml verabreicht, entsprechend 20 - 100 mmol Bikarbonat. Das

Natriumbikarbonat wurde in den Jahren 1994 - 1997 infundiert. Der pH- Wert bei Aufnahme der vier Patienten lag zwischen 6,92 und 6,97. Der Baseexzess lag zwischen -26 und -29 mmol, das Bikarbonat zwischen 2 und 5 mmol/l. Der Blutzucker lag zwischen 467 mg/dl und 949 mg/dl. Die Patienten wurden zwischen 31 und 55 Stunden auf der Intensivstation behandelt. Im Vergleich mit einem Kollektiv von weiteren 9 Patienten, welche einen vergleichbaren niedrigen pH- Wert ($\leq 6,97$) bzw. Baseexzess hatten, zeigt sich kein signifikanter Unterschied für den Blutzucker bei Aufnahme wie im Verlauf der stationären Behandlung als auch für die weiteren Laborparameter bei Aufnahme und im Verlauf (Tabelle 24).

Tabelle 24: Vergleich der Subgruppen bei pH Wert unter 6,97 in Mittelwert (Minimum, Maximum)

n= 13	Ohne Bikarbonat n= 9	Mit Bikarbonat n= 4
pH- Wert	6,97 (6,77- 6,97)	6,94 (6,92- 6,97)
Baseexzess (mmol/l)	-28,28 (-32,3 - -26,2)	-27,90 (-29,3- -26,0)
Bikarbonat (mmol/l)	2,5 (1,9- 3,5)	3,2 (2- 5)
Blutzucker in mg/dl	669 (408- 1179)	652 (467- 949)
Verweildauer in h	48 (23- 108)	38,75 (31- 55)
pH Wert nach 12 h	7,23 (6,97- 7,35)	7,16 (7,03- 7,23)

Stellt sich bei der Verweildauer bezüglich des Mittelwertes ein signifikanter Unterschied ($p < 0,05$) dar, so liegt der Median der ohne Bikarbonat behandelten Patienten bei 36 Stunden, bei den vier Patienten mit Natriumbikarbonat bei 34,5 Stunden. ($p < 0,1$). Dies ist auf einen Patienten mit einer Behandlungsdauer von 108 Stunden zurückzuführen.

3.11 Heparintherapie

Zur Prävention eines thromboembolischen Geschehens im Rahmen des erhöhten Risikos mit Exsikkose, Immobilisation und evtl. risikobehafteten Begleiterkrankungen wurde eine Heparintherapie durchgeführt. Bis auf eine Patientin, die fraktioniertes Heparin subkutan erhielt, wurden die anderen 119 Patienten mit unfraktionierten, intravenösen Heparin über einen Perfusor behandelt. Die Behandlung erfolgte ohne aPTT wirksame Dosis. Es kam während des gesamten stationären Aufenthaltes zu keinem klinisch relevanten thromboembolischen Geschehen. Die mittlere Dosis der Heparintherapie betrug 857 IE/h Heparin (Median 1000 IE/h). Minimal wurden 250 IE/h bei einer 16 jährigen Patientin mit 45 kg zugeführt, maximal 1250 IE/h bei einem 110 kg schweren Patienten.

3.12 Ergebnis

In die Studie wurden 120 Fälle von Patienten mit einer schweren diabetischen Ketoazidose eingeschlossen. Bei einer Mortalität von Null Prozent konnten alle Patienten die Intensivstation entweder direkt zur Entlassung aus dem Krankenhaus oder auf eine Normalstation zur weiteren Behandlung verlassen. Während der intensivmedizinischen Behandlungszeit kam es zu keinen schwerwiegenden Ereignissen bedingt durch die Stoffwechsellentgleisung und konsekutiven Azidose, sowie Exsikkose, noch durch die Behandlung der Stoffwechsellentgleisung.

4. Diskussion

4.1 Ursache und Auslöser der Ketoazidose

Die diabetische Ketoazidose wird in der Literatur mit 8,6% - 12,5% als Aufnahmegrund eines Typ 1 Diabetikers (IDDM) in ein Krankenhaus genannt (21,24,91). Diese Zahlen sind aber anhand der unterschiedlichen Definitionen und Schweregrade der Ketoazidose (21,25,45), da bisher nicht einheitlich definiert, nur schwer zu verwerten (70). Auch werden in den meisten Fällen inhomogene Patientengruppen beschrieben, die sowohl Typ 1 als auch Typ 2 Diabetiker einschließen (8,9,21,25,26,44,45,55,70,78,91). Der Anteil der verschiedenen Diabetes Typen in den Studien schwankt derart, dass eine fehlerhafte Typisierung bezüglich der Diagnose Typ 1 oder 2 Diabetes mellitus wahrscheinlich ist. Es werden in retrospektiven Analysen die ICD 9 Ziffern 230.10, sowie 230.11 ohne Angaben zum sicheren Nachweis einer Ketoazidose herangezogen (55). Trotz eindeutiger Titel der einzelnen Studien scheint eine nicht stringente Trennung zwischen Ketoazidose und hyperosmolaren Koma vorzuliegen, sodass diese Untersuchungen sehr kritisch betrachtet werden müssen. Die vorgelegte Studie umfasst daher eine homogene Gruppe von Patienten mit Typ 1 Diabetes mellitus.

Angaben zur Mortalität in den einzelnen Studien differieren, da eine Unterscheidung in die einzelnen Diabetesformen fehlt und somit nicht eindeutig zwischen Ketoazidose und hyperosmolaren Koma unterschieden werden kann (6,7,13,21,25,33,45,46,55,70,79,86,94). Neuere Daten zeigen zwar, dass die Mortalität bedingt durch das Coma diabeticorum und die verbundene Stoffwechsellage auf Null gesenkt werden konnte (70), die Gesamtmortalität im Verlauf einer schweren DKA aber nur geringfügig abnimmt.

In einer Studie (86) aus England (1979) starben 74 Patienten im Rahmen einer DKA, es wurde post mortem bei 1/3 der Patienten eine Infektion als Ursache des Todes festgestellt. Bei einem weiteren Drittel wurde die Therapie der Ketoazidose wegen persönlicher oder familiärer Probleme bzw. einer psychiatrischen Erkrankung (u.a. Alkoholabusus) zu spät eingeleitet. Die vorliegende Dortmunder Untersuchung zeigt bei Null-

Mortalität lediglich eine Tendenz zu einer verlängerten Verweildauer bei Patienten mit auffälligem sozialem Umfeld oder psychiatrischer Erkrankungen. Die Dauer der Symptome vor stationärer Aufnahme ist, wie auch die Studie aus Großbritannien (86) veranschaulicht, signifikant länger als bei psychisch unauffälligen Personen.

Weitere 24 Patienten der englischen retrospektiven Studie (86) verstarben durch Fehler in der Therapie der Ketoazidose (mangelnde Überwachung, inadäquate Kaliumsubstitution, mangelhafte Insulintherapie und fehlerhafte Flüssigkeitssubstitution, 12 Patienten verstarben an einer Aspirationspneumonie). W. Berger (14) sieht in 21- 38 % der Todesfälle die fehlerhafte ärztliche Behandlung als Ursache. Eine weitere Bestätigung dieser These erfolgt durch Singh et al (80), der in 22,5% der retrospektiv betrachteten Behandlungen einer Ketoazidose erhebliche Fehler in der Therapie, trotz vorliegender Richtlinien, findet. Hieraus resultierten vermeidbare Hypokaliämien und Hypoglykämien sowie eine längere Behandlungsdauer. Die genannten Zahlen sprechen für eine Behandlung in einer Klinik mit klar strukturiertem Therapieregime, wie in dieser Arbeit vorgestellt.

Müller (70) et al gibt als Ursache für die gesenkte Mortalitätsrate der Ketoazidose das frühe Einweisungsverhalten der Ärzte im Bezug auf die ketoazidotische Stoffwechsellage an. Dies kann jedoch anhand der Dortmunder Erhebung nicht nachvollzogen werden, da fast alle Patienten sich entweder selbst eingewiesen hatten oder durch Familienangehörige zur Aufnahme vorgestellt wurden, bzw. die Aufnahme durch den Rettungsdienst der Stadt Dortmund eingeleitet wurde.

Ursachenhäufigkeiten zur Entwicklung einer Ketoazidose werden je nach Studie unterschiedlich beschrieben (6,7,13,21,25,33,45,46,55,70,79,86,94). Der prozentual über fast alle Studien am häufigsten genannte Grund für die Entwicklung einer Ketoazidose ist die mangelnde Unterweisung der Patienten in die Eigenbehandlung der Erkrankung (17,45,46,68,69). Finden sich einerseits, vor allem bei der Untersuchung der Analysen mit Jugendlichen, Therapiefehler aufgrund eines Akzeptanzproblems (21,22,71,84,86), so scheint in den Fällen der unselektionierten Studien der Therapiefehler in der Unkenntnis der Patienten bei der Insulinanpassung zu liegen (mangelnde

Schulung und fehlende Kenntnis der Anpassung der Insulindosis in Sondersituation) (7,12,17,69,70,71). Bagg (7) gibt in seiner Analyse die fehlerhafte Eigetherapie in 61% der Behandlungsfälle (n=125) als Ursache der Stoffwechsellage an. Daten von M. Berger et al. und der Arbeitsgemeinschaft „Strukturierte Diabetestherapie“ (12,69) bezüglich der Unterweisung von Diabetikern in die Eigenbehandlung zeigen eine deutliche Abnahme der Hypoglykämien, sowie eine Senkung der Anzahl von Ketoazidosen und stationären Behandlungen von Diabetikern. Faich (25) zeigt in seiner Untersuchung, dass geschulte Patienten signifikant weniger Ketoazidosen in einer dreijährigen Untersuchungszeit haben als nicht geschulte Diabetiker. W. Berger (13) sieht in der Schulung ebenfalls eine prophylaktische Wirkung, indem Diabetiker über mögliche Symptome (Appetitlosigkeit und Übelkeit, sowie Erbrechen) einer Ketoazidose aufgeklärt werden. Moos (64) findet in seiner Evaluation einen Rückgang der jährlichen Ketoazidosen von 34 (1980) auf 10 (1985) nach Einleitung von Schulungsmaßnahmen in der Klinik.

Direkte Fehler bei der Insulintherapie stellten wir in unserer Untersuchung bei 26,7% der Patienten fest. Zusätzlich waren 11,7% wegen Materialfehler der Insulinpumpe oder des Pen ketoazidotisch entgleist. Für 6,7% war das mangelhafte bzw. fehlende Messen des Blutzuckerspiegels Ursache der Ketoazidose. Somit waren insgesamt 45,1% wegen der fehlerhaften Behandlung des Blutzuckers oder der Behandlungsgeräte in eine ketoazidotische Stoffwechsellage geraten.

Faich, Bagg und Thompson (7,25,67,84) geben in ihren Untersuchungen in 19 - 64% eine fehlerhafte Insulintherapie als Ursache der Ketoazidose an. Andere Arbeiten (9,14,26,70,81) nennen als häufigsten Grund eine Infektion (bis zu 50%). Die vorgelegte Analyse zeigt in 25% einen Infekt als Ursache der Stoffwechsellage.

Die großen Variationen bezüglich der Ätiologie der Ketoazidose können verschiedene Ursachen haben. Zum einen wird in Studien (6,7,12,25,70,74,79,81,91) eine Leukozytose gleichbedeutend mit einer Infektion gesehen. Dies scheint eine Begründung für die hohe Zahl der Infektionen zu sein. Die Leukozytose, besonders wenn keine Neutrophilie vorlag, wurde bei kritischer Betrachtung der Behandlungsfälle in unserer

Untersuchung als eine „Stressleukozytose“ interpretiert. Dies wird von Kitabchi und Genuth (14,33,45,48,78) unterstützt, welche in ihren Untersuchungen eine Leukozytose von 20 000/ μ l als nicht unüblich ansehen und sie unter anderem auf die Dehydratation (78) zurückführen. Erst ab einer Leukozytenzahl von 20 000/ μ l sollte der Behandler eine begleitende Infektion als Ursache der DKA in Betracht ziehen. Fieber tritt bei einer Ketoazidose, trotz deutlich vorliegender Infektion, selten auf (3,26,48,57). In der vorgelegten Arbeit wurde in der Aufnahmesituation bei den Patienten eine Temperatur im Mittel um 36,7 ° C (Max: 38,9° C, Min: 33,9° C) gemessen, obwohl in 31 Fällen eine, zum Teil schwere Infektion, Ursache der Ketoazidose war.

Die genaue Anamnese und kritische Begutachtung der Laborwerte ist der Grund dafür, dass in der Dortmunder Untersuchung ein niedriger Prozentsatz an Patienten, die wegen einer Infektion ketoazidotisch entgleiten, beschrieben wird. Die hohen Zahlen von Morris und Thompson (66,84) sind durch die vorliegende Untersuchung nicht nachvollziehbar.

Fehler in der Insulintherapie, seien es individuelle Fehler bei der Algorithmenmodifikation der Insulindosisanpassung, fehlende oder nicht adäquate Blutzuckermessungen sowie Materialfehler der Hilfsmittel (Pumpen- oder Pendefekt), sind somit der häufigste Grund für eine ketoazidotische Stoffwechselentgleisung. Eine in die Eigenbehandlung des Diabetes eingewiesene Person sollte im Rahmen eines Infektes in der Lage sein, die Insulindosis anzupassen, adäquat Blutzucker zu messen, sowie sein Material auf Fehler zu überprüfen um eine ketoazidotische Stoffwechsellage zu vermeiden. Ketoazidosen durch Infektionen sind somit auf Therapiefehler zurückzuführen. Als Ausnahme kann nur eine ausgeprägte Infektion gewertet werden, in deren Verlauf Patienten und deren Umfeld nicht in der Lage sind, die Insulindosis adäquat anzupassen oder frühzeitige professionelle medizinische Hilfe in Anspruch zu nehmen.

Die Zahlen für die Manifestation eines Diabetes mellitus liegen im Vergleich mit der Literatur mit 9,2 % im vergleichbaren Rahmen, jedoch im unteren Bereich (7,2- 20%) (6,7,13,25,26,33,45,70,79,94).

Die Untersuchung zeigt, dass Patienten nach einer Schulung mit signifikant niedrigeren Blutzuckerwerten als nicht geschulte Patienten zur Aufnahme kommen. Ansonsten unterscheiden sich die Parameter bezüglich der azidotischen Stoffwechsellage nicht. Trotzdem ist die Verweildauer der Patienten auf der Intensivstation nach einer vorangegangenen Unterweisung in die Eigenbehandlung des Diabetes signifikant kürzer ($p < 0,002$). 48 % ($n=58$) der behandelten Patienten wurden zuvor in den Städtischen Kliniken Nord geschult. Dieser hohe Anteil zeigt, dass die Patienten und deren Angehörige durch die Schulungsmaßnahmen wissen, dass sie sich mit nicht beherrschbaren Stoffwechselentgleisungen in eine kompetente Klinik begeben.

Es zeigt sich gerade in Zeiten der Kostenersparnis im Gesundheitswesen und kleiner werdender Ressourcen (25,53,64), dass eine strukturierte Therapie die Behandlungszeiten sowohl auf der Intensivstation, wie in unserer Studie auf durchschnittlich 30,7 Stunden (Median 25 Stunden), als auch die weitere Behandlung auf einer diabetologischen Schwerpunktstation verkürzen kann und somit Kosten eingespart werden können. In Studien (7,25,53) liegt die stationäre Verweildauer zur Behandlung einer Ketoazidose bei rund einer Woche.

Sehen verschiedene Autoren in der Hypophosphatämie einen Risikofaktor für eine Komplikation im Rahmen der DKA, wurde in Dortmund aus labortechnischen Gründen die regelhafte Untersuchung des Serumphosphors nicht durchgeführt. Auch wenn in Studien der Phosphorspiegel und dessen Ausgleich als prognostischer und therapiebedürftiger Indikator gesehen wird, war es bei 120 Patienten zu keinem schwerwiegenden Ereignis gekommen. Somit kann davon ausgegangen werden, dass es zu keinen lebensbedrohlichen und therapiebedürftigen Entgleisung des Phosphorspiegels kam (13,21,33,44,45,62,78,87).

4.2 Therapeutische Optionen für den Verlauf einer Ketoazidose

Aus den Behandlungsdaten lassen sich folgende Schlüsse ziehen:

1. Die sichere Behandlung einer schweren DKA ist auch an einem Allgemeinkrankenhaus möglich.
2. Voraussetzung sind eine klare Strukturierung der Behandlungsrichtlinien in Anlehnung an eine intensivierete Insulintherapie und die Schulung des gesamten Behandlungsteams.
3. Durch die Modifikation der bisher in der Literatur empfohlenen Dosierungen für
 - 3.1. Insulin (von „low-dose“ zu „very-low-dose“)
 - 3.2. Infusionsmengen („slow-motion“)
 - 3.3. konsequente Prophylaxe thromboembolischer Komplikationen
 - 3.4. Enthaltung von zentralvenösen Kathetern bis auf Notfälle

lässt sich die bisher beschriebene Mortalität von 5 - 10% auf Null senken.

Der Ausgleich des pH- Wertes mit Bikarbonat kann auf seltene Fälle reduziert werden bzw. auch unterbleiben. In der vorliegenden Studie hatten vier Patienten mit einem pH-Wert zwischen 6,92- 6,97 Bikarbonat bekommen und blieben im Verlauf unauffällig.

Ist die Diagnose der diabetischen Ketoazidose gestellt, sollte die Therapie unverzüglich an die pathophysiologischen Störungen gekoppelt werden (2,5,21,25,26,44,45).

1. „slow-motion“ Ausgleich der Flüssigkeitsdefizits durch Infusionstherapie.
2. Behandlung der Hyperglykämie mit Insulin („very-low-dose“).
3. Ausgleich des Elektrolythaushaltes, falls erforderlich durch Elektrolytsubstitution.
4. Behandlung der Hyperketonämie und metabolischen Azidose mittels Natriumbikarbonat ist nicht erforderlich und kann bis auf wenige Ausnahmen unterlassen werden.
5. Die Bestimmung von Serumphosphor und dessen Ausgleich scheint für den Behandlungsverlauf keinerlei Rolle zu spielen.

Dabei ist das regelmäßige und engmaschige Monitoring der Laborwerte, von Vitalzeichen, der Bewusstseinslage, des Ekg sowie der Ein- und Ausfuhr wichtig (11,21,25,26,45). Dies kann nur auf einer Intensivstation gewährleistet werden.

4.2.1 Ausgleich des Flüssigkeitsdefizits

Der Flüssigkeitsausgleich spielt für eine Reihe von Autoren eine wichtige, wenn nicht die wichtigste Rolle (1,11,13,21,33,43,45,62,78,90) in der initialen Behandlung der Ketoazidose. Wird die Insulintherapie ohne zuvor begonnene Flüssigkeitsgabe eingeleitet, so kann es zu einem Shift der intravaskulären/ extrazellulären Flüssigkeitsmenge in den intrazellulären Raum mit der Gefahr der Hypotension, des Schockes und der Hirnödembildung kommen. Das Flüssigkeitsdefizit kann durchaus zehn Liter und mehr betragen (43).

Einzelne Arbeitsgruppen (11,25,33,45) zeigen, dass unter alleiniger Flüssigkeitssubstitution ein signifikanter Einfluss auf die Blutzuckerwerte, als auch die Elektrolyte, Bikarbonate und Azidose genommen werden kann. Die Flüssigkeitsgabe beeinflusst die Wirkung der kontraregulatorischen Hormone, verbessert die Glukoseaufnahme in die Zelle und die Durchblutung der Nieren (36,63).

Genuth (33) behandelte Diabetiker mit Ketoazidose ohne weitere Erkrankungen über 24 Stunden nur mit Flüssigkeit und Elektrolytgaben. Es fiel dabei der Blutzuckerspiegel um 200- 300 mg/dl ab. Kitabchi et al. sind der Meinung, dass der Flüssigkeitsausgleich das Gewebe für Insulin sensitiver macht (45).

In der vorgelegten Analyse wurde bei unbekanntem Blutzucker- und Elektrolytwerten zunächst mit Ringerlactat- Lösung oder 0,9%iger Kochsalzlösung behandelt. Dies erfolgte mit weitaus geringeren Mengen an Flüssigkeit, als bisher in der Literatur

beschrieben. Nach Kenntnis der Laborwerte wurde mit der Insulinsubstitution und ggf. Elektrolytgabe begonnen. Es kam zu keiner signifikanten Verschlechterung der Stoffwechsellage. Wie in Studien (1,33,44,45,78) empfohlen, wurde die Flüssigkeitssubstitution zum Ausgleich der Dehydratation an den Grad der Exsikkose, an das Alter und an die Begleiterkrankungen, hier besonders Herz- oder Nierenerkrankungen (11) angepasst. Es kam zu keiner klinisch relevanten Hyperhydratation.

Zunächst wurde den Patienten in der ersten Stunde durchschnittlich 833 ml/h (Max 2000 ml, min 125 ml) an Flüssigkeit infundiert (43). Die Verlaufsbeobachtung zeigt, wie andere Untersuchungen auch, dass nach zunächst forcierter Rehydratation eine Reduktion der Flüssigkeitsgabe nach vier (Mittel: 657 ml, Max: 1700 ml, Min: 85 ml) bis acht Stunden (Mittel: 425 ml, Max: 1460 ml, Min: 100 ml) erreicht wird (11,21,25,26,45,69).

4.2.2 Behandlung des Insulindefizits

Entsprechend ähnlicher Studien von Piters und Kitabchi wurden sehr niedrige, physiologische Mengen Insulin (3,10,16,27,44,45,76) über einen intravenösen Zugang (62) kontinuierlich appliziert. Heber (38) zeigt in seiner Arbeit, dass die intravenöse Insulinzufuhr im Gegensatz zur subkutanen oder intramuskulären Applikation weitaus sicherer im Bezug auf die Entwicklung von Hypoglykämien (82) ist. Gründe hierfür sind die kurze Halbwertszeit von intravenös applizierten Insulin (83), eine eingeschränkte Insulinresorption infolge verminderter Durchblutung des Unterhautfettgewebes durch erhöhte Adrenalinpiegel (32), woraus eine schlechtere Insulinresorption bei subkutaner Injektion resultiert.

Genuth (33) und die gesamte veröffentlichte Literatur zeigen, dass die Therapie der diabetischen Ketoazidose fünf- zehn IE Insulin pro Stunde benötigt um den Blutzuckerspiegel langsam in den Zielbereich zu bringen. Die allgemeine Empfehlung liegt bei 0,1 IE Insulin/kg Körpergewicht pro Stunde (8,9,14,24,33,45,). Dem gegenüber

stellt die Dortmunder Studie heraus, dass Insulinmengen von 0,5- 4 IE (Mittelwert 1,33 IE/h) pro Stunde („very-low-dose“) für Erwachsene und heranwachsende Patienten mit Diabetes in Rahmen der Stoffwechsellage komplett ausreichen, um die Azidose sicher zu beherrschen und keinerlei unerwünschte Komplikationen auftreten zu lassen. Dies sind Insulindosierungen, welche mehr als die Hälfte der bisherigen Dosisempfehlungen vorsieht, es entspricht etwa 0,02- 0,05 IE Insulin/kg Körpergewicht.

Es wird deutlich, dass sehr niedrige Insulinmengen (0,5- 4 IE/h) ausreichen, die Lipolyse und Proteolyse, wie auch die hepatische Glukosebildung und periphere Glukoseaufnahme, entgegen der Untersuchung von Genuth (33), zu beeinflussen. Dies scheint anhand der vorgestellten Ergebnisse mit einer geringen Insulin-Bolusapplikation zu Beginn der Therapie mit etwa 6 IE Insulin beschleunigt zu werden, ohne dass es zu nachteiligen Verschiebungen in der Stoffwechsellage in weiteren Verlauf der Behandlung kommt.

Andererseits wurde durch die sehr niedrige Insulindosierung ein hoher Insulinplasmaspiegel vermieden und somit der Gefahr von Hypoglykämien und Hypokaliämien vorgebeugt (3,11,13,16,19,45). Bei keinem Patienten war es notwendig, wie in einzelnen Studien empfohlen, die anfängliche Insulindosis zu erhöhen (8,21,82) oder gar zu verzehnfachen (33). Soler et al. (82) brachen bei 18 Patienten, die mit kontinuierlicher Insulintherapie behandelt wurden, sechsmal die Therapie ab und behandelten weiter mit intravenösem Insulinbolus. Zwei Patienten waren zu unruhig, um kontinuierlich Insulin zu applizieren: Bei zwei Patienten war der Blutzuckerspiegel bei der Kontrolle nicht adäquat gesunken, bei zwei weiteren Patienten hatte die Azidose zugenommen. Diese Erfahrung konnte bei den vorgestellten 120 Fällen nicht gemacht werden. Es kam ausnahmslos zu einem adäquaten Absinken der Blutzuckerwerte sowie Rückbildung der Azidose. Bei keinem Patienten musste auf Grund von Unruhe die intravenöse Therapie abgebrochen werden, zumal die Patienten, wie auch in der Studie von Soler, kontinuierlich Flüssigkeit über einen venösen Zugang erhielten. Bratton zeigt in ihrer Arbeit (16), dass die kontraregulatorischen Hormone sowohl unter hoher Insulintherapie, als auch unter physiologischer Insulintherapie in gleicher Weise gut beeinflusst werden.

Die Längsschnittanalyse zeigt, dass der Insulinbedarf im Verlauf der ersten zwölf Stunden der stationären Therapie abnimmt. Wurden nach einer Stunde im Mittel 1,35 IE Insulin infundiert, so waren nach zwölf Stunden im Mittel nur noch 1,12 IE Insulin notwendig, um die Blutzuckerwerte in den Zielbereich zu lenken. Dies bedeutet eine Reduktion der stündlichen Insulingabe um 18 %.

Die vorgestellte Arbeit zeigt, dass eine Insulin- Bolusgabe bei Aufnahme zwischen 2-28 IE (Mittelwert 6,01 IE) zu einer signifikant kürzeren Liegezeit auf der Intensivstation führt als eine Behandlung ohne Bolus (24,07 zu 32,81 Stunden). Dies bedeutet eine Reduktion der Liegezeit um 27 %. Somit sollte ein Insulinbolus vor Beginn der kontinuierlichen Insulingabe mit 5-7 IE Insulin erfolgen. Kitabchi (45) zeigt in seiner Analyse, dass ein Insulinbolus von 6 IE bei Aufnahme nach zwei Stunden zu einer deutlich niedrigen Insulindosis von 2 IE/h führen kann, teilweise sogar nur 0,9 IE/h notwendig waren. Auch DeFronzo et al. (21) sehen unter Insulinbolusgabe ein schnelleres Absinken der Blutzuckerwerte. Grund scheint eine vermeintliche Durchbrechung der peripheren Insulinresistenz des Gewebes, vor allem aber eine Hemmung der Glukoneogenese und Glykogenolyse in der Leber zu sein. Kaufmann (43) gibt an, dass nur ein Zehntel der Insulinaktivität im Vergleich zur Glukoseverwertung notwendig ist, um die Ketoneogenese im Fettgewebe zu unterbinden und die Lipolyse zu hemmen. Weiterhin werden die kontraregulativen Hormone beeinflusst (21). Bratton und Moos (16,64) fanden keinen positiven Aspekt für eine Insulinbolusgabe, da durch einen Insulinbolus bei Aufnahme kein signifikantes besseres Ergebnis im Bezug auf die Behandlung gegenüber der Non-Bolus Gruppe erzielt wurde.

Eine ungarische Untersuchung (40) von 1974– 1995 ohne vorherigen Insulinbolus zeigt eine steigende Insulinmenge bis zur Normalisierung der Blutzuckerwerte in wesentlich kürzer Zeit (8,4 h auf 6,5 h). Allerdings kommt es in der gleichen Studie zu einer erhöhten Sterblichkeit während der schnelleren Blutzuckersenkung (von 8,7% auf 21%). Diese Zahlen verdeutlichen eindeutig, dass ein zu schnelles Absinken des Blutzuckers mit einer dreimal höheren Sterblichkeit einhergeht.

Es bleibt weiterhin ein Bestandteil der Therapie, zusätzlich Glukose intravenös bei zu schnell sinkenden oder niedrigem Blutzuckerspiegeln ($< 200 \text{ mg/dl}$) zur Gegenregulation zu infundieren. Dies erfolgt, um einen sich zu schnell ändernden osmotischen Druck und der folglich Gefahr eines Hirnödems vorzubeugen (21,33,45,78). Jedoch werden verschiedene Konzentrationen an Glukose bevorzugt verwendet, ohne bisher durchgeführte prospektive Untersuchungen. So werden in der Regel 10-20%ige Glukoselösungen empfohlen. In unserer Analyse wurden nur Glukose 5% Lösungen benutzt, die für periphere Venen eine geringe Belastung bedeuten, daher einfach zu infundieren sind und nach Auswertung ebenfalls den Blutglukosespiegel entsprechend positiv beeinflussen (11,16).

Unter sehr niedriger Insulingabe und ggf. notwendiger Glukosesubstitution traten weder schwere Hypoglykämie noch Verschiebungen des Blutzuckers zu erhöhten Werten mit Verschlechterung der Stoffwechselsituation auf. Es ist für den absoluten oder relativen Insulinmangel jedoch notwendig, bei zu schnell sinkenden Blutzuckerspiegeln, nicht allein Glukose zu infundieren, sondern weiterhin kontinuierlich Insulin intravenös zu verabreichen (83).

4.2.3 Ausgleich des Elektrolythaushaltes

Für die Prognose bzw. die Entstehung von unerwünschten Ereignissen während einer Ketoazidose ist der Elektrolythaushalt von eminenter Wichtigkeit, besonders der Kaliumhaushalt (9,10,45,78). Von manchen Autoren wird eine Veränderung des Serumkaliums als die Hauptursache für eine erhöhte und vermeidbare Mortalität im Rahmen der Ketoazidose beschrieben (9,26,33). Durch Fehler in der Therapie der Kaliumsubstitution können Hypo- und Hyperkaliämie auftreten. Aus diesen Elektrolytverschiebungen resultieren nicht beeinflussbare Herzrhythmusstörungen oder respiratorische Ereignisse. In einer englischen Untersuchung von Basu et al. (9) wurden in der Zeit von 1971-1991 in zwei Studien mit insgesamt 929 Patienten 43 bzw. 33%

der Todesfälle eine Assoziation mit einer Hyperkaliämie und Herzrhythmusstörungen beschrieben. Unter dem Therapieregime der vorgelegten Studie mit moderater Kaliumsubstitution ab einem Serumkalium unter 4 mmol/l, entweder mittels oraler Substitution oder intravenöser Gabe sowie der niedrigen stündlichen Insulingabe traten keine Herzrhythmusstörungen bzw. schwerwiegenden Dyselektrolytämien auf.

98% des Körperkaliums befinden sich intrazellulär. Insulin ist das wichtigste Hormon in der Regulation des Kaliumhaushaltes zwischen dem intrazellulärem und extrazellulärem Kompartiment (15,20,26). Bei Insulinmangel tritt Kalium in den extrazellulären Raum über und führt zu erhöhten Serumkaliumwerten. Bei niedriger kontinuierlicher Insulinzufuhr kommt es zu einer langsameren Veränderung des Kaliumverhältnisses durch den Kaliumeintritt in das intrazelluläre Kompartiment (3,46). Die Gefahr von unerwünschten Ereignissen durch den Kaliumshift wird reduziert (3,21). Der Verlust an Kalium durch die osmotische Diurese kann, wie in unserer Arbeit dargestellt, in 35%, allein durch Ringerlactat Lösung, ausgeglichen werden.

Es wird gezeigt, dass weniger Kalium benötigt wird, als in den bisherigen Interventionsstudien und Richtlinien (30-80 mmol/l Kaliumphosphat oder Kaliumchlorid oder 5 mmol/l/kg Körpergewicht) empfohlen wird (8,9,10,14,16, 26,33,45,78). Dies beinhaltet eine geringere Gefahr für eine ungewollte Verschiebung des Kaliumspiegels.

Im Mittel wurden 22,79 mmol/l Kaliumionen zur Beeinflussung des Serumkaliumspiegels in den ersten 12 Stunden der stationären Therapie gegeben. Während der gesamten intensivmedizinischen Behandlungszeit wurden durchschnittlich 74,83 mmol/l Kaliumionen verabreicht. Die Studie zeigt, dass zusätzlich zum Ausmaß der Azidose und des Insulinmangels, zur Behandlung der Stoffwechsellage der Kaliumspiegel bekannt sein muss. Zwar lagen die Werte für das Serumkalium bei Aufnahme in den meisten Fällen im normalen bis hochnormalen Bereich, dennoch wiesen einige Patienten schon bei Aufnahme niedrige Kaliumwerte auf. Ausgeprägte Hypokaliämien deuten auf eine schnelle Entwicklung der Ketoazidose hin und

beinhalten einen zusätzlichen Risikofaktor für eine vitale Bedrohung (21). In diesem Fall müssen zuerst Flüssigkeit und Kalium substituiert werden. Danach kann mit der Insulintherapie begonnen werden, um ein weiteres Absinken des Serumkaliumspiegels mit der Gefahr von vor allem Herzrhythmusstörungen zu vermeiden.

Bell (11) weist darauf hin, dass erst mit einer Kaliumsubstitution begonnen werden darf, wenn die Patienten Urin ausscheiden, da ansonsten die Gefahr einer Hyperkaliämie durch ein Nierenversagen besteht.

Bei einer Spannbreite von 3,2-7,78 mmol/l Serumkalium, wie in der vorliegenden Untersuchung, muss eine individuelle Therapie erfolgen. Während der Therapie mit Kalium-, Insulin und Flüssigkeitsgabe muss das Serumkalium kontrolliert und ein Ekg-Monitoring durchgeführt werden. Es ist vor allem auf die T-Welle zu achten, welche mit der Höhe des Serumkalium korreliert (21). Daher ist eine ambulante Therapie der schweren Ketoazidose bei Unkenntnis des aktuellen Kaliumwertes nicht möglich und aus diesem Grund sehr kritisch zu bewerten.

In der Auswertung der Studie zeigt sich, dass der fallende Blutzuckerspiegel in einem hochsignifikanten Zusammenhang mit der Höhe des Kaliumwertes ($p < 0,01$) steht. Hieraus ist abzuleiten, dass unter der Blutzuckersenkung mit Insulin und Flüssigkeit auch das Serumkalium beeinflusst wird. Dieser Mechanismus ist nicht allein durch den Ausgleich der Azidose und der konsekutiv assoziierten Verschiebung der Wasserstoff- und Kaliumionen zu erklären, da sich über die ersten zwölf Stunden keine durchgehenden Korrelationen zwischen dem Säurehaushalt und dem Serumkalium darstellen lässt.

Dies widerspricht unter anderem Fulop (30), der eine signifikante Korrelation zwischen pH- Wert und dem Serumkalium findet. Er zeigt in seiner Untersuchung jedoch auch eine durchgehende Korrelation zum Blutzuckerspiegel. Die Senkung des Blutzuckerspiegels hat nach der Auswertung der vorgelegten Ergebnisse einen stärkeren Einfluss auf den Serumkaliumwert, dies wird von Adroque unterstützt (2). Für den

klinischen Alltag lässt sich dadurch ein besonderes Interesse des Blutzuckerspiegels bei der Behandlung der Ketoazidose in Hinblick auf den Kaliumwert ableiten.

Da der Blutzuckerspiegel in der vorliegenden Studie langsam gesenkt wurde, waren konsekutiv auch die Kaliumverschiebungen gering ausgeprägt. Es musste weniger Kalium verabreicht werden als in der Literatur empfohlen wird (33,45,78).

Entgegen der Datenlage (10,26,33,45,78) war eine direkte Gabe von hypotoner Kochsalzlösung zur Änderung des Natriumspiegels in der vorliegenden Studie nicht notwendig. Es zeigt sich keine Korrelation zum Blutzucker, Kalium, pH- Wert, Baseexzess, Bikarbonat. Lediglich physiologische Kochsalzlösung zum Ausgleich des Volumendefizits wurde verwendet, dies wird auch von DeFronzo et al. (21) empfohlen. Caputo und Adroque (1,18) sehen in einer prospektiven Studie bezüglich der Natriumsubstitution keinen Unterschied zwischen beschleunigter Natriumsubstitution und moderater Substitution mittels isotoner Kochsalzlösung.

Die Ergebnisse der Studie zeigen keine klinisch relevanten pathologischen Natriumwerte sowohl bei Aufnahme als auch im Verlauf. Somit kann aus unserer Sicht das Serumnatrium vernachlässigt werden.

4.2.4 Therapie mit Natriumbikarbonat

Ein Ausgleich des Bikarbonates wurde nur bei vier Patienten mittels Natriumbikarbonat- Lösungen durchgeführt und erbrachte gegenüber einer vergleichbaren Gruppe keinen Benefit. Dies wird auch in vielen Untersuchungen unterstützt, die sich hauptsächlich mit dem Ausgleich der Azidose mittels Bikarbonat-Therapie befassen (2,21,26,34,45,52,67,72,78,88). Zum Teil ist der Behandlungszeitraum bzw. die Zeit bis zur Normalisierung der Laborwerte unter Bikarbonatsubstitution länger. Unter Natriumbikarbonatsubstitution werden unerwünschte Ereignisse (14,72,82) wie überschießende Alkalose, Hypokaliämie, Hyperhydratation, Linksverschiebung der Sauerstoffbindungskurve mit der dadurch verbundenen Gewebshypoxie regelmäßig beobachtet. Weiterhin besteht die Gefahr eines erhöhten partiellen CO₂- Druckes und einer überschießenden Ketonkörperproduktion. Diese Folgen sind selbst unter

intensivmedizinischen Kautelen schwer beherrschbar (21). Es ist daher erstaunlich, dass sich weiterhin eine Therapieoption hält, welche seit fast 25 Jahren in Studien immer wieder widerlegt wird, ja sogar in einzelnen Studien (21,78,88) gegenüber einer Vergleichsgruppe ohne Natriumbikarbonatsubstitution schlechter abschneidet.

4.3 Ergebnisse und prognostische Faktoren

Unsere Studie mit einer Fallzahl von 120 Behandlungsfällen zeigt, dass sich unter dem beschriebenen Therapieregime eine Nullmortalität ergibt.

Ein Vergleich mit anderen Analysen (3,21,26,45,62) bezüglich der Altersverteilung und anderer Prediktoren auf die Überlebensrate ist daher nicht möglich. Es zeigt sich, dass Diabetiker im Alter unter 30 Jahren signifikant kürzer auf der Intensivstation behandelt werden müssen als die Gruppe der älteren Patienten ($p < 0,031$). Die jüngeren Diabetiker kommen zusätzlich signifikant früher zur Aufnahme ($p < 0,026$).

Es kam im Patientenkollektiv unserer Dortmunder Untersuchung im Gegensatz zu anderen Autoren zu keinen Hirnödemen, Myokardinfarkten, ARDS (Adult Respiratory Distress Syndrome) oder Todesfällen aufgrund der auslösenden Infektion (11,14,26,62,78).

Im Vergleich mit den Ergebnissen anderer Autoren (9,35) konnte unter der intravenösen Heparintherapie kein thrombembolisches Ereignis, wie tiefe Beinvenenthrombose, Lungenembolie oder sonstiger Gefäßverschlüsse beobachtet werden. Verschiedene Autoren (11,26,35,44,75) machen auf diese Gefahr aufmerksam, da durch Immobilisation, Exsikkose und die Produktion von vasodilatierenden Prostaglandinen (11) eine deutlich erhöhte Gefahr für thrombembolische Komplikationen bestehe. Paton (75) fand unter ketoazidotischen Stoffwechselbedingungen deutlich höhere Spiegel an Faktor VIII-related Antigen, Fibrinogenspaltprodukte, eine verkürzte partielle Thromboplastinzeit und geringere Antithrombin III Konzentration als nach der Reäquilibration des Stoffwechsels.

Differentialdiagnostisch ist es schwierig, eine Pseudoperitonitis von einem Mesenterialinfarkt zu unterscheiden (35). In einer australischen Studie zur Mortalität bei Ketoazidose starben vier Patienten, durch Autopsie bestätigt, an einem Mesenterialinfarkt. Ob und in wie weit in den Studien, die sich mit der Mortalität der Ketoazidose beschäftigen, eine Antikoagulation durchgeführt wurde bleibt meist offen. In der Literatur (14,26,85,92) gibt es wenige Hinweise für die Heparintherapie oder sonstige prophylaktische Maßnahmen zur Prävention eines thromboembolischen Geschehens. Keine Arbeit befasst sich mit der prospektiven Evaluation einer Antikoagulation (14,51).

Somit zeigt unsere eigene Untersuchung anhand des Ergebnisses, dass eine Antikoagulation mit 500- 1000 IE unfaktioniertem Heparin pro Stunde intravenös einen prophylaktischen Effekt hat.

Es lässt sich eine kurze Liegezeit beschreiben, die auch unter dem wachsenden Kostendruck einen entschiedenen Vorteil für die genannte strukturierte Therapie in einem Zentrum aufzeigt. Das Therapiekonzept ist einfach und kann auf einer nicht spezialisierten internistischen Intensivstation durchgeführt werden.

5. Literaturverzeichnis

1. Adrogué HJ, Barrero J, Eknoyan G: *Salutary effects of modest fluid replacement in the Treatment of adults with diabetic ketoacidosis. Use in patients without extreme volume deficit.* JAMA 262; 1989: 2108- 13
2. Adrogué HJ, Lederer ED, Suki WN, Eknoyan G: *Determinants of plasma potassium levels in diabetic ketoacidosis.* Medicine 65; 1986: 163- 72
3. Alberti KGMN: *Low-dose insulin in the treatment of diabetic ketoacidosis.* Arch Intern Med 137, 1977: 1367- 76
4. Alberti KGMN, Hockaday TDR: *Diabetic coma: serum growth hormone before and during treatment.* Diabetologia 9; 1972: 12- 19
5. Atchley DW, Loeb RF, Richards DW, Benedict EM, Driscoll ME: *A detailed study of electrolyte balances following and reestablishment of insulin therapy.* J Clin Invest 12; 1933: 297- 362
6. Balada V: *Diabetic ketoacidosis. Treatment plan.* Rev Enferm 20 (229); Sep 1997: 59-65
7. Bagg W, Sathu A, Streat S, Braatvedt GD: *diabetic ketoacidosis in adults at Auckland Hospital, 1988-1996.* Aust N Z J Med 28 (5); Oct 1998: 604-8
8. Barrett EJ, DeFronzo RA, Bevilacqua S, Ferrannini E: *Insulin resistance in diabetic ketoacidosis.* Diabetes 31; 1982: 923- 928
9. Basu A, Close CF, Jenkins D, Krentz AJ, Nattrass M, Wright AD: *Persisting mortality in diabetic ketoacidosis.* Diabetic medicine 10; 1993: 282- 284

10. Beigelman PM: *Severe diabetic ketoacidosis (Diabetic coma): 482 episodes in 257 patients: experience of Three years*. Diabetes 20; 1971: 490500
11. Bell DSH, Alele J: *Diabetic ketoacidosis. Why early detection and aggressive treatment are crucial*. Postgraduate Medicine 101 (4); 1997: 193- 204
12. Berger M, Jörgens V, Mühlhäuser I: *Das Düsseldorf- Genfer strukturierte Therapie- und Edukations-Programm als Evidenz- basierter Standard für die Behandlung des Typ-1-Diabetes mellitus*. Diabetes und Stoffwechsel 3 (10); 20.Mai 2000: 105- 110
13. Berger W: *Diabetische Notfallsituation*. Schweiz Rundsch Med Prax 18; 86(8); 1997: 308- 13
14. Berger W, Keller U: *Treatment of diabetic ketoacidosis and non ketotic hyperosmolar diabetic coma*. Bailliere's Clinical Endocrinology and Metabolism 6; 1992: 1- 13
15. Bia MJ, DeFronzo RA: *Extrarenal potassium haemeostasis*. AM J Physiol 240; 1981: 257- 268
16. Bratton SL, Krane EJ. *Diabetic ketoacidosis: Pathophysiology, Mangement and Complications*. Jou of Int Care Medicine 4; 1992: 199- 209
17. Brink SJ: *Diabetic ketoacidosis*. Acta Paed Suppl 88 (427); 1999: 14- 24
18. Caputo DG, Villarejo F, Valle GB, Diaz Aguiar P, Apezteguia CJ. *Hydratition in diabetic ketoacidosis. What is the effect of the infusions rate?* Mediana 57 (1); 1997: 15- 20
19. Carroll P, Matz R: *uncontrolled diabetes mellitus in adults: experience in treating diabetic ketoacidosis and hyperosmolar coma with low dose insulin and uniform treatment regimen*. Diabetes care 6, 1983: 579- 585

20. DeFronzo RA, Fellig P, Ferraninni E, Wahren J: *The effect of graded doses of insulin on splanchnic and peropheral potassium metabolism im man.* Am J Physiol 238; 1980: 421- 427
21. DeFronzo RA, Matsada M, Barrett E: *Diabetic ketoacidosis: a combined metabolic nephrologic approach to therapy.* Diabetes Rev 2; 1994: 209- 238
22. Dumont RH, Jacobson AM, Cole, C, Hauser ST, Wolfsdorf JI, Wilett JB, Milley JE, Wertlieb D: *Pyschosocial predictors of acute complications of diabets in youth.* diabet Med 12(7); Jul 1995: 612- 8
23. Ellemann K, Soerensen JN, Pedersen L, Edsberg B, Andersen OO: *Epidemiology and treatment od diabetic ketoacidosis in a community population.* Diabetes care 7(6); 1984: 528- 32
24. EURODIAB Study Group: *Microvascular and acute complications in IDDM patients: the EURODIAB IDDM complicatins study.* Diabetologia: 37; 1994: 278- 285
25. Faich GA, Fishbein HA: *The epidemiology of diabetic acidosis: a poplutation-based study.* Am J Epid 117; 1983: 551- 558
26. Fish LH: *Diabetic ketoacidosis: Treatment strategies to avoid complications.* Postgraduate Medicine 96 (3); 1994: 75- 96
27. Fisher JN, Shahshahani MN, Kitabchi AE: *Diabetic ketoacidosis: low dose insulin therapy by various routes.* N Engl J Med 297, 1977: 238- 247
28. Fisker RA: *Severe diabetic ketoacidosis: the need for large doses of Insulin.* Diabet Med 16; 1999: 347- 50

29. Foster NB: *The Treatment of diabetic coma with insulin*. Am J Med SCI 166; 1923: 699- 709
30. Fulop M: *Hyperkalemia in Diabetic Ketoacidosis*. T Am Jou of the Med Sc 299 (3); 1990: 164- 169
31. Gonzalez-Campoy JM, Robertson RP: *Diabetic ketoacidosis and hypersomolar nonketotic state, Gaining control over extreme hyperglycemic complications*. Postgraduate Medicine 99 (8); June 1996: 143- 152
32. Greenhalgh PM, Jones JR, Jackson CcA, Smith CCT, Yudkin JS: *Changes in Injection-site Blood Flow and Plasma Free Insulin Concentrations in Response to Stress in Type 1 Diabetic Patients*. Diabetic Medicine 9; 1992: 20- 29
33. Genuth SM: *Diabetic Ketoacidosis And Hyperglycemic Hyperosmolar Coma*. Current Therapy in Endocrinology and Metabolism 6; 1997: 638- 47
34. Halperin ML, Cheema-Dhadli S: *Renal and hepatic aspects of ketoacidosis in older and younger adults*. J Am Geriatr Soc 40; 1992: 1100- 1104
35. Hamblin PS, Topliss DJ, Chosich N, Lording DW, Stockigt JR: *Deaths associated with diabetic ketoacidosis and hyperosmolar coma*. Med J Aust 19; 1990: 327-8
36. Hasslacher C: *Diagnosis and therapy of diabetic nephropathy*. Fortschr Med 108; 1990: 694- 697
37. Hauner H, von Ferber L, Köster I: *Praevalenz und ambulante Versorgung insulinbehandelter Diabetiker im Alter unter 40 Jahren*. Diabetes und Stoffwechsel 5; 1996: 101- 106
38. Heber D, Molitch ME, Sperling ME: *Low-dose Continuous Insulin Therapy for Diabetic Ketoacidosis*. Arch Intern Med 137; 1977: 1377- 80

39. Henrichs HR, Breidert M, Willms B: *ADA und WHO revidieren Diabetes-Definitionen und Kriterien für die Diagnose*. Diabetes und Stoffwechsel 6; 1997: 228- 33
40. Ivanyi J, Dudas M: *Incidence and mortality rate of diabetic ketoacidosis remain high in Hungary*. Practical Diabetes international: 15; 1998: 6- 8
41. Joslin EP, Root HF, White P, et al: *The Treatment of Diabetes Mellitus* . Philadelphia, Lea and Febiger 1940
42. Katsch G: *Insulinbehandlung des diabetischen Komas*. Dt. Gesundh.-Wesen 1 (6); 1946, 651- 655
43. Kaufmann P, Smolle KH, Fleck S, Lueger A: *Ketoazidotische diabetische Stoffwechsellentgleisung: Pathophysiologie, Klinik, Diagnose und Therapie*. Wiener klinische Wochenschrift 106 (5); 1994: 119- 127
44. Kitabchi AE: *Low-Dose Insulin Therapy in Diabetic Ketoacidosis: Fact or Fiction*. Diabetes/ Met Rew5 (4); 1989: 337- 363
45. Kitabchi AE, Wall BM: *Management of diabetic ketoacidosis*. Am Ac of Fam Phys 60; Aug 1999: 455- 64
46. Kitabchi AE, Guerra SMO: *Medical house staff: The efficacy of low dose versus convential therapy of insulin for treatment of diabetic ketoacidosis*. An Int Med 84, 1976: 633- 638
47. Kitabchi AE, Wall BM: *Diabetic ketoacidosis*. Med Clin North Am 79; 1995: 9- 37
48. Kley HK, Giner H, Kley CR: *Diabetische Ketoazidose “ Am Diabetes sollte niemand sterben“*. Therapiewoche 43; 1993: 879- 881

49. Kreisberg RA: *Diabetic ketoacidosis: new concepts and Trends in pathogenesis and Treatment*. An Int Med 88; 1978: 681- 695
50. Laffel L: *Ketonbodies: A Review about physiology, pathophysiology and application of monitoring to diabetes*. Diab Meta Res Rev 15 (6); 1999: 412- 426
51. Lebovitz HE: *Diabetic ketoacidosis*. Lancet 345; 1995: 767- 772
52. Lever E, Jaspan JB: *Sodium Bicarbonate Therapy in severe Diabetic Ketoacidosis*. Am Jou of Med 75; 1983: 263- 68
53. Levetan CS, Passaro MD, Jabonski KA, Ratner RE: *Effect of Physician specialty on outcomes in diabetic ketoacidosis*. Diabetes care Nov, 22 (11); 1999: 1790- 5
54. Luzi L, Barrett EJ, Groop LC, Ferranninni, DeFronzo RA: *Metabolic effects of low-dose insulin therapy on glucose metabolism in diabetic ketoacidosis*. Diabetes 37, 1988: 1470- 1477
55. Malone M, Gennis V, Goodwin JS: *Characteristics of Diabetic Ketoacidosis in Older versus Younger Adults*: JAGS 40; 1992: 1100- 1104
56. Marshall Sm, Walker M, Alberti KGMM: *Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic non ketotic coma*. in International textbook of Diabetes Mellitus 2nd ed Alberti KGMM, Zimmet P, DeFronzo RA, Eds. New York, John Wiley, 1997: 1215- 1229
57. Matz R: *Hypothermia in diabetic acidosis*. Hormones 3; 1972: 36- 41
58. McGarry JD, Woeltje KF, Kuwajama M, Foster DW: *Regulation of ketogenesis and renaissance of carnitine palmittransferase*: Diabetes Meta Rev 5; 1989: 271- 284

59. Menzel R: *30 Jahre Behandlung des Coma diabeticum mit kleinen „verzettelten“ Insulindosen*. Dt. Gesundh.-Wesen 32; 1977: 1588- 1592
60. Michaelis D, Jutzi E: *Epidemiologie des Diabetes mellitus in der Bevölkerung der ehemaligen DDR; Alters- und geschlechtsspezifische Inzidenz der Praevalenztrends im Zeitraum 1960- 1987*. Z Klein Med 46; 1991: 59-64
61. Michaelis D, Jutzi E, Heinke P: *Inzidenz und Praevalenztrend des juvenilen Typ 1 Diabetes in der ostdeutschen Bevölkerung*. Diabetes und Stoffwechsel 2; 1993: 245- 250
62. Miller, J: *Management of diabetic ketoacidosis*. Jou of emergency n 6; 1999: 514- 519.
63. Mogensen C, Christensen C, Vittinghaus E: *The stages of diabetic renal disease with emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy*. Diabetes, 32 (2); 1983: 64- 78
64. Moos JM, Meloni CR: *Diabetic ketoacidosis: Effective low-cost treatment in a community hospital*. South Med Jou 80 (7); 1997: 875- 81
65. Morris AD, Bolye DI, McMahon AD, Greene SA, Mac Donald TM, Newton RW: *Adherence to insulin treatment, glycaemic control and ketoacidosis in insulin-dependent diabetes mellitus*: Lancet 22, 350 (9090); 1997: 1505- 10
66. Morris LR, Kitabchi AE: *Coma in the diabetic*. Diabetes mellitus: Problems in Management. Schnatz J D , Ed. Menlo Park, CA, Addison Wesley 1982: 234- 251
67. Mooris LR, Murphy MB, Kitabchi AE: *Bicarbonate Therapy in Severe Diabetic Ketoacidosis*. An of Int Med 105; 1986: 836- 40

68. Müller UA, Femerling M, Risse A, Schumann M, Use G, Jörgens V, Berger M. *Ausbildung der Patienten mit Typ-I-Diabetes zur Selbsttherapie. Bericht aus den Kliniken der Arbeitsgemeinschaft für strukturierte Diabetestherapie (ASD) in Deutschland 1998.* Med Klin 15; 2000: 359- 68
69. Müller UA, Femerling M, Reinauer KM, Risse A, Voss M, Jörgens V, Berger M, Mühlhauser I: *Intensified treatment and education of type 1 diabetes as clinical routine. A nationwide quality-circle experience in Germany.* Diabetes care 22 (2); 1999: 29- 34
70. Müller UA, Müller R, Meier F: *Inzidenz von Ketoacidosen bei Diabetes mellitus unter zentralisierter und dezentralisierter Diabetesbetreuung in Thüringen.* Diabetes und Stoffwechsel 3; 1994: 71- 76
71. Nordfeldt S, Ludvigsson J: *Adverse events in intensively treated children and Adolescents with type 1 diabetes.* Acta Paed 88; 1999: 1184- 93
72. Okuda Y, Adroge HJ, Field JB, et al : *Counterproductive effects of sodium bicarbonate in diabetic ketoacidosis.* J Clin Endo Metab 81; 1996: 314- 320
73. Palitzsch KD, Nusser J, Arndt H, Enger I, Zietz B, Hügl S, Cuk A, Schäffler A, Büttner R, Frick E, Rath H, Schölmerich J: *Die Prävalenz des Diabetes mellitus wird in Deutschland deutlich unterschätzt - eine bundesweite epidemiologische Studie auf der Basis einer HbA_{1c}- Analyse.* Diab. Stoffw. 8; 1999: 189- 200
74. Panzram G : *Epidemiologie des Coma diabeticum.* Schweiz. Med. Wschr. 103; 1973: 203- 208
75. Paton RC: *Haemostatic changes in diabetic coma.* Diabetologia 21 (3); Sept 1981: 172- 77

76. Piters KM, Kumar D, Pei E, et al.: *Comparison of continuous and intermittent intravenous insulin therapies of diabetic ketoacidosis*. Diabetologia 13; 1977: 318-321
77. Root HF: *The use of insulin and abuse of glucose in the treatment of diabetic coma*. J Am Med Soc 127; 1945: 557- 564
78. Rosenbloom AL, Hanas R: *Diabetic Ketoacidosis (DKA): Treatment Guidelines*. Clin Ped 1996: 261- 66
79. Shaur- Horng Y, Huey-Herng Sheu W, Song YM, Tseng LN: *The Occurrence of Diabetic Ketoacidosis in Adults*. Int Med 39; 2000: 10- 14
80. Singh RK, Perros P, Frier BM: *Hospital management of diabetic ketoacidosis: are clinical guidelines implemented effectively?* Diab Med 14 (6); Jun 1997: 482- 486
81. Snoorgaard O, Eskildsen PC, Vadstrup S, Nerup J: *Diabetic ketoacidosis in Denmark : epidemiology, incidence rates, precipitating factors and mortality rates*. Jou of int Med 226; 1989:223- 228
82. Soler NG, Wright AD, FitzGerald MG, Malins JM: *Comparative Study of different Insulin Regimens in Management of Diabetic Ketoacidosis*. The Lancet 20; 1975: 7947- 50
83. Thomas L: *Labor und Diagnose*. Auflage 5, TH Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main, 1998; 158- 160
84. Thompson CJ, Cummings F, Chalmers J, Newton RW: *Abnormal insulin treatment behaviour: a major cause of ketoacidosis in the young*. Diab Med May 12(5);1995: 429- 32
85. Timberley WR, Preston FE, Ward JD: *Cerebral intravascular coagulation in diabetic ketoacidosis*. Lancet 1974: 952- 56

86. Turnbrigde WMG: Medical Study Group and British Diabetic Association: *Deaths due to diabetic Ketoacidosis*. 1980
87. Umpierrez GE, Khajavi M, Kitabchi AE: *Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar non ketotic Syndrome*. Am Jou of Med Sc. 311 (5) May 1996: 231-37
88. Viallon A, Zeni F, Lafond P, Venet C, Tardy B, Page Y, Bertrandt JC : *Does bicarbonate therapy improve the management of severe diabetic ketoacidosis ?* Crit care Med 27; 1999: 2690- 3
89. Wagner A, Risse A, Brill HL, Rottmann M, Angelkort B: *Therapy of severe Diabetic Ketoacidosis - Zero mortality under very-low-dose Insulin application*. Diabetes Care, 22 (5) , 5 May 1999: 674- 77
90. Waldhäusl W, Kleinberger G, Korn A, Dudczak R, Bratusch-Marrain P, Nowotny P: *Severe hyperglycemia: effects of rehydration on endocrine derangements and blood glucose concentration*. Diabetes 28; 1979: 577- 84
91. Wetherhall SF, Olson DR, de Stefano F et al: *Trends in diabetes and diabetic complications*. Diabetes care 1992: 1980- 1987
92. Whelton MJ, Walde D, Havard CWH: *Hyperosmolar non ketotic diabetic coma: with particular referenceto vascular complications*: BM J 1971: 85- 86
93. Zammit VA: *Regulationof ketone body metabolism: a cellular perspective*. Diabetes 2; 1994: 132- 155
94. Zargar AH, Wani AI, Masoodi SR, Laway BA, Bashir MI: *Mortality in diabetes mellitus- data from a developing region of the world*. Diab Res Clin Pract 43 (1); 1999: 67- 71

6. Verzeichnis der Tabellen

	Seite
Tabelle 1: Aufnahmekriterien im Rahmen der Ketoazidose auf Intensivstation.....	10
Tabelle 2: Symptome die zur Aufnahme führten (n= 76).....	16
Tabelle 3: Normwerte der Laborparameter (Referenz durch Gerätehersteller).....	19
Tabelle 4: Therapie vor der Aufnahme bei bekanntem Diabetes mellitus (n=109) 20	
Tabelle 5: Anzahl der Blutzuckermessungen pro Tag vor Aufnahme bei bekanntem Diabetes (n= 109).....	21
Tabelle 6: Azetonmessung vor stationärer Behandlung (n= 109)	21
Tabelle 7: Korrelationen der Frequenz der Blutzuckermessungen und Ketonmessung mit ausgewählten Parametern.....	22
Tabelle 8: Vergleich geschulter und nicht geschulter Patienten (n=120) Mittelwert (Minimum-Maximum).....	23
Tabelle 9: Vorkenntnisse bezüglich der Diabetes Therapie (n= 120)	24
Tabelle 10: Vorbehandlung im Vergleich zur strukturierten Diabetestherapie (n=120/ *n=109) Mittelwert (Minimum/Maximum)	25
Tabelle 11: Vergleich der Therapieformen im Bezug zur strukturierten Diabetestherapie (n=109) Mittelwert (Minimum/Maximum).....	25
Tabelle 12: Genese der DKA (n=120).....	27
Tabelle 13: Psychopathologie im Verhältnis zur Aufenthaltsdauer (n = 120)	29
Tabelle 14: Labor bei Aufnahme (n= 120)	32
Tabelle 15: Korrelationen unter den Laborwerten bei Aufnahme (n= 120).....	33
Tabelle 16: Korrelationen der Laborwerte im Verlauf (n= 120)	35
Tabelle 17: Korrelationen der Laborwerte im Verlauf im Bezug auf den pH Wert (n= 120)	37
Tabelle 18: Korrelationen der Laborwerte im Verlauf im Bezug auf den Baseexzess und das Bikarbonat (n= 120)	39
Tabelle 19: Korrelation des Serumkaliums im zeitlichen Verlauf.....	40
Tabelle 20: Korrelation des Serumnatriums im zeitlichen Verlauf (n= 120)	45
Tabelle 21: Vergleich der Kaliumsubstitution mit der Insulinapplikation	51
Tabelle 22: Vergleich der Glukosegabe mit der Insulinsubstitution	53
Tabelle 23: Korrelation der Flüssigkeitsgabe mit den Laborwerten im zeitlichen	

Verlauf (n= 120)	55
Tabelle 24: Vergleich der Subgruppen bei pH Wert unter 6,97 in Mittelwert (Minimum, Maximum)	56

7. Verzeichnis der Graphiken

Graphik 1: Glucosestoffwechsel unter ausreichender Insulinbereitstellung	2
Graphik 2: Glukosestoffwechsel unter Insulinmangel.....	3
Graphik 3: Metabolischer Veränderungen durch die diabetische Ketoazidose. Veränderung im Kohlenhydrat-, Protein- und Fettstoffwechsel mit dem Resultat der Veränderungen im Wasser- und Elektrolythaushalt, Einschränkung der Nierenfunktion und der Azidose.....	4
Graphik 4: Behandlungszeit im Vergleich zur Schulung	24
Graphik 5: Intensivmedizinische Behandlungszeit	28
Graphik 6: Verlauf der Blutzuckerwerte während der ersten 12 Stunden	34
Graphik 7: pH Wert im zeitlichen Verlauf (n=120).	36
Graphik 8: Baseexzess im zeitlichen Verlauf (n=120	38
Graphik 9: Bikarbonate im zeitlichen Verlauf (n=120)	38
Graphik 10: Kalium bei Aufnahme (n= 119).....	41
Graphik 11: Kalium nach 12 Stunden (n= 94).....	42
Graphik 12: Kalium bei Aufnahme und nach 12 Stunden im prozentualen Vergleich	42
Graphik 13: Verlauf der Kaliumwerte während der ersten 12 Stunden	43
Graphik 14: Verlauf der Natriumwerte in den ersten 12 Stunden	44
Graphik 15: Bolusinsulin pro Patient (n=50)	46
Graphik 16: Verlauf der Insulindosis (Mittelwert) pro Stunde (N=120)	47
Graphik 17: Menge Kaliumsubstitution während der intensivmedizinischen Behandlungszeit	49
Graphik 18: Menge Kaliumsubstitution während der ersten 12 Stunden der Behandlungszeit	49
Graphik 19: Menge der Flüssigkeitssubstitution in den ersten 12 Stunden (n=118)	54

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denen bedanken, die zum Gelingen der Dissertation beigetragen haben.

Herrn Prof. Dr. med. B. Angelkort danke ich für die Möglichkeit die Daten der Arbeit während meiner Anstellung in der Medizinischen Klinik Nord der Städtischen Kliniken erheben und verwenden zu dürfen. Herr Prof. Angelkort stand mir jeder Zeit mit Ratschlägen und Anregungen zur Verfügung.

Herrn Prof. Dr. E. Zimmermann danke ich für die wissenschaftliche Betreuung, seine Anregungen und Ratschläge, sowie seine außerordentliche freundliche Unterstützung während der Ausarbeitung der Dissertation. Herrn Prof. Lunkenheimer danke ich für die Übernahme des Koreferates.

Ein besonderer Dank gilt meinen beiden Freunden und Kollegen Dr. Arnd Wagner und Dr. Berthold Amann, deren Unterstützung und nötige Motivationsschübe diese Arbeit erst ermöglichten. Herr Dr. Wagner gab mir nicht nur die Anregung zum Thema der Arbeit, sondern war mir, wie Herrn Dr. Amann stets Ansprech- und Diskussionspartner in Situationen der Stagnation. Zusätzlich danke ich Herrn Dr. Amann für die hilfreichen Ratschläge bei der statistischen Ausarbeitung. Ferner bedanke ich mich bei meinem jetzigen Chefarzt Dr. K. M. Sondern für seine stets beruhigende Unterstützung während der Erstellung dieser Arbeit.

Meinen Kindern danke ich für ihr Verständnis, ihre Geduld. Sie waren mir durch ihre freudige und nachsichtige Art immer wieder Ansporn zur Arbeit.

Mein Dank gilt auch Dr. A. Risse, der mich durch seinen Zugang zur Inneren Medizin und vor allem der Diabetologie beruflich prägte. Dies ist ein Grund für eine Arbeit aus dem Schwerpunktfeld des Diabetes mellitus.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Andreas Patzelt
Geburtstag und - ort: 27.12.1966 in Schwerte
Familienstand: verheiratet, 2 Kinder
Nationalität: deutsch
Konfession: römisch- katholisch

Schulbildung

Grundschule 1973 - 1977
Kardinal von Galen Grundschule in Schwerte
Gymnasium 1977 – 1987
Friedrich - Bährens Gymnasium in Schwerte
Zivildienst 1.10.1987 - 3.2.1988
Marienhospital in Schwerte

Studium der Humanmedizin

Ruhruniversität Bochum WS 1990/ 1991 bis SS 1992
Gesamthochschule Essen WS 1992/ 93 - WS 1993/ 94
Ruhruniversität Bochum SS 1994 - WS 1995 / 96
Erstes Staatsexamen: 25.08.94
Zweites Staatsexamen: 09.04.96
Praktisches Jahr: Mai 1996- April 1997 an den städtischen
Kliniken Dortmund als akademisches
Lehrkrankenhaus der Universität Münster

Beruflicher Werdegang

Arzt im Praktikum

Juli 1997- Jan 1999 Städt. Kliniken der Stadt
Dortmund Nord, Innere Medizin

Assistenzarzt

16. Jan 1999- 30.4.2001 Städt. Kliniken der Stadt
Dortmund Nord, Innere Medizin

15. Mai 2001- 14. Mai 2002 Gefäßchirurgie und
Phlebologie, Praxis Dr. Koepchen
Leopoldstrasse, Dortmund

15. Mai 2002- 30. Jun 2002 Klinikum Dortmund
Nord, Innere Medizin Prof. Angelkort

1. Juli 2002- 30.09 2003 Allgemeinarzt Praxis
Dres. Knop, Dortmund

Seit dem 1.10.2003 Marienhospital Hombruch,
Dortmund Innere Medizin

24.04.2004 Facharzt für Allgemeinmedizin

23.09.2004 Ärztliche Qualifikation als
Diabetologe DDG