

## FORT- UND WEITERBILDUNG

# Diabetische Notfallsituationen (CME 2/02)

## *Diabetic emergency situations*

B. Freitag<sup>1</sup> und K. Bauch<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Klinik für Anaesthesie und Intensivmedizin, Klinikum Südstadt Rostock (Chefarzt: Prof. Dr. B. Freitag)

<sup>2</sup> Krankenhaus Flemmingstraße, Klinikum Chemnitz gGmbH (Chefarzt: Dr. M. Kögel)

Die Zertifizierung der freiwilligen Fortbildung anhand von Fortbildungsbeiträgen in unserer Zeitschrift können alle Mitglieder von DGA und BDA nutzen.

Je Fortbildungsbeitrag ist ein Satz von Multiple-choice-Fragen zu beantworten. Entsprechend den Bewertungskriterien der Bundesärztekammer erhalten Sie einen Fortbildungspunkt, wenn Sie mindestens 60% der Fragen zutreffend beantwortet haben. Insgesamt können Sie mit diesem Verfahren jährlich 10 Fortbildungspunkte erzielen. Die richtigen Antworten werden unmittelbar nach Einsendeschluß in dieser Zeitschrift bekanntgegeben. Die Fortbildungszertifikate werden nach Ende jeden Kalenderjahres von der Landesärztekammer Westfalen-Lippe ausgestellt. Die Fortbildungspunkte werden auch von den anderen Ärztekammern, gemäß den jeweiligen Bestimmungen, anerkannt.

Für Nutzer des Online-Verfahrens (<http://cme.Anaesthesisten.de>) ist die Zertifizierung kostenfrei. Vor der erstmaligen Teilnahme ist eine Registrierung erforderlich, bei der das Zugangskennwort vergeben wird. Auf Wunsch kann den Nutzern des Online-Verfahrens der jeweils aktuelle Stand des Fortbildungskontos automatisch mitgeteilt werden.

**Zusammenfassung:** Der Diabetes mellitus hat als häufigste Stoffwechselerkrankung eine große Bedeutung im anästhesiologischen und intensivmedizinischen Alltag. Sowohl Hypoglykämien als auch Hyperglykämien können als Folge dieser Erkrankung oder ihrer Therapie zu akuten lebensbedrohlichen Situationen führen. Die verschiedenen Komaformen sowie Laktazidosen in Verbindung mit Diabetes bzw. mit der Metforminbehandlung sind heute relativ seltene Zwischenfälle.

Zunächst werden allgemeine klinische Informationen zum diabetischen Syndrom gegeben, dessen neu gefasste Klassifikation und Diagnosekriterien gegenwärtig noch nicht überall gebührend berücksichtigt werden. Diese einleitenden Ausführungen sind für das Verständnis der Ursachen, die klinischen Merkmale sowie für die Differentialdiagnose und die aktuellen Behandlungsformen der einzelnen metabolischen Dekompensationen der Typ 1- und Typ 2-Diabetiker unverzichtbar.

**Summary:** Diabetes mellitus, the most frequent metabolic disease, is of great importance in daily anaesthesiology and intensive care medicine. As a consequence

of this disease or its therapy, acute complications such as hypo- or hyperglycaemia can lead to acute life-threatening situations. Nowadays, various forms of coma and lactacidosis associated with diabetes or its treatment with metformin are relatively seldom occurring incidents – with a still unfavourable prognosis, though. The present work provides general clinical information on the diabetic syndrome. However, the new classification and diagnostic criteria of diabetes mellitus are not yet properly taken into consideration everywhere. The general introduction is indispensable for the understanding of the causes, clinical signs, differential diagnosis and current methods of treating the different forms of metabolic decompensation in type 1 and type 2 diabetics.

### Keywords:

Diabetes mellitus;  
Hypoglycaemia;  
Hyperglycaemia;  
Ketoacidosis, diabetic;  
Lactacidosis;  
Metformin.

## Einleitung

Der Diabetes mellitus ist das häufigste Stoffwechsel-leiden. Mit einer zu erwartenden Prävalenz bis 8% stellt er eine Volkskrankheit dar. Etwa 95% sind Typ 2-, etwa 5% Typ 1-Diabetiker. Die komplexe Endokrinopathie des Diabetes mellitus mit ineinander greifenden Störungen im Kohlenhydrat-, Protein- und Fettstoffwechsel sowie Folgen im Gefäßsystem umfaßt eine heterogene Gruppe von Erkrankungsformen.

Kennzeichnend ist stets eine chronische Hyperglykämie. Sie beruht auf Defekten der Insulinsekretion, der Insulinwirkung oder beiden zusammen (49). Eine Insulinresistenz, assoziiert mit gestörter Glukosetoleranz, Typ 2-Diabetes, Dyslipoproteinämie, Hypertonie und androider Adipositas liegt dem Metabolischen Syndrom zugrunde. Dessen Prävalenz liegt in Industrieländern bei 15 - 30% (13).

Die qualifizierte Therapie des Diabetes mellitus erfolgt durch den diabetologisch ausgebildeten Haus-

arzt in Zusammenarbeit mit der diabetischen Schwerpunktpraxis und stationären Behandlungseinrichtungen. Durch eine sorgfältige Diabetesbetreuung lassen sich die schwerwiegenden sozialen und gesundheitlichen Folgen mildern (10, 14, 55, 56).

55% der Diabetiker sterben an leidentypischen Folgekrankheiten, die vorwiegend das Gefäßsystem betreffen: Die koronare Herzkrankheit (KHK) kommt zwei- bis dreimal häufiger als in der übrigen Bevölkerung vor, die Letalität liegt drei- bis vierfach höher. Jeder Typ 2-Diabetiker ohne bekannte KHK hat ein Gefährdungsrisiko wie der Nichtdiabetiker mit KHK. Im Vergleich zu Stoffwechselgesunden ist beim Diabetiker das Schlaganfallrisiko zwei- bis dreimal höher, die periphere Verschlusskrankheit tritt etwa 30 mal, die Gangrän 50 bis 70 mal häufiger auf. Nahezu die Hälfte aller Dialysepatienten sind Diabetiker. Von den Folgekrankheiten sind sowohl Typ 1- als auch Typ 2-Diabetiker betroffen.

Auch für Anästhesisten und Intensivmediziner stellen Diabetiker aufgrund der Erkrankungshäufigkeit eine quantitative, und aus vielerlei Gründen eine qualitative Herausforderung dar (12):

- Jeder zweite Diabetiker muß im Verlauf seines Lebens operative und damit anästhesiologische Hilfe in Anspruch nehmen (3). Oft ist die Erkrankung per se, d.h. eine der diabetesspezifischen Spätkomplikationen direkter Anlaß für die Operation. Häufig wird der Diabetes erst zum Zeitpunkt der Klinikaufnahme entdeckt. Etwa 50% der sog. "frisch-manifestierten" Typ 2-Diabetiker haben bereits diverse Organschäden und/oder eine Hypertonie (33).
- Aufgrund leidentypischer Folgeerkrankungen sind Diabetiker zumeist multimorbid und demzufolge mit einem erhöhten perioperativen Risiko oder Anästhesierisiko belastet (36). Bei entsprechender Behandlung muß die Komplikationsrate von Diabetikern selbst bei ausgedehnteren Operationen jedoch nicht höher als beim Stoffwechselgesunden liegen (36, 48).
- Die präoperative Vorbereitung von Patienten mit bis dahin nicht bekanntem Diabetes erfordert eine sorgfältige Stoffwechseleinstellung.
- Operationsunabhängige metabolische Dekompensationen verlangen eine unverzügliche und komplexe intensivmedizinische Behandlung.

Für den im Operationssaal oder notfall- und intensivmedizinisch tätigen Anästhesisten sind deshalb Kenntnisse zu Erkrankungsformen und Komplikationsmöglichkeiten des Diabetes mellitus unabdingbar.

Das betrifft vor allem die diabetischen Akutkomplikationen

- Hypoglykämie,
- diabetische Ketoazidose,
- hyperglykämisch-hyperosmolares, nichtketoazidotisches Dehydratationssyndrom
- Laktazidose.

Der Beitrag befaßt sich deshalb nach kurzer Skizzierung des Syndroms Diabetes mellitus mit den genannten metabolischen Dekompensationen. Sie sind regelhaft von lebensbedrohlichen Imbalancen des Flüssigkeits-, Elektrolyt- und Säurebasenhaushaltes begleitet und erfordern eine unverzügliche Intensivtherapie.

## Klassifikation, Diagnosekriterien, Erkrankungsformen, Epidemiologie

### Klassifikation

Die klinische Einordnung und Therapiestandards des Syndroms Diabetes mellitus wurden lange Zeit durch uneinheitliche Definitionen und Diagnoserichtlinien erschwert.

International akzeptiert war die im Jahr 1985 von der World Health Organization (WHO) und Diabetes Study Group (60) publizierte Klassifikation dreier wesentlicher klinischer Gruppen: manifester Diabetes mellitus, gestörte Glukosetoleranz und Gestationsdiabetes (siehe Übersicht auf Seite 97 - im folgenden "Übersicht" genannt). Nunmehr gilt eine von Experten der American Diabetes Association (ADA) und WHO 1997 (53) vorgeschlagene Klassifikation (Übersicht) einschließlich strengerer Diagnosekriterien (Tab. 1).

Diese von der Deutschen Diabetesgesellschaft (DDG) im Jahr 2000 im Konsensus bestätigte Klassifikation (24) verzichtet in ihrer ätiologischen Orientierung auf die therapierelevanten Bezeichnungen "insulinabhängiger" Diabetes (Insulin Dependent Diabetes Mellitus, IDDM) und "nicht insulinabhängiger" Diabetes (Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus, NIDDM), weil auch ein Typ 2-Diabetiker frühzeitig insulinpflichtig sein kann.

Weiterhin erfährt die hinsichtlich Erkrankungszahlen kleine Gruppe der "mit anderen Zuständen und Syndromen assoziierten" Diabetesformen der WHO-Klassifikation von 1985 aktuell eine detailliertere Differenzierung und Symptomenbeschreibung (Übersicht).

Der Begriff "gestörte Glukosetoleranz" (impaired glucose tolerance, IGT) wurde gemeinsam mit der neuen Kategorie der gestörten Nüchtern glukose (impaired fasting glucose, IFG) aus der Klassifikation herausgenommen. Die klinische Bedeutung einer IGT als Angiopathie-Risikofaktor mit möglichem Übergang zum Diabetes mellitus Typ 2 bleibt davon unberührt. Die Entscheidungsgrenzen normaler Blut-Glukosekonzentrationen wurden entsprechend des mikrovaskulären Risikos herabgesetzt (10) (Tab. 1).

Dem Gestationsdiabetes wird jede Störung der Glukosetoleranz zugerechnet, die während einer Schwangerschaft auftritt oder erstmals festgestellt wird. Die Grenzen für diese Glukosetoleranzstörung sind bisher uneinheitlich. Sie orientieren sich mehr am Risiko der Mutter, postpartal einen manifesten Diabetes zu entwickeln, als am Schwangerschafts-

## Fort- und Weiterbildung

**Tabelle 1:** Diagnostische Wertung von Blutglukosekonzentrationen nach WHO/ADA-Kriterien (aus 12, 32, 33).

Nüchtern-Glukose (Kapillar-Vollblut)*	2 h nach Glukosebelastung (oGTT)	Gelegenheits- Blutglukose	Diagnose
normal <sup>1</sup> < 5,3 mmol/l (95mg/dl)	normal < 7,8 mmol/l (140 mg/dl)		kein Diabetes mellitus
<b>grenzwertig</b> <sup>2</sup> 5,3 - 6,1 mmol/dl (95 - 110 mg/dl)	<b>grenzwertig</b>  7,8 - < 11,1 mmol/l (140 - < 200 mg/dl)		<b>gestörte Glukose- homöostase</b> gestörte Nüchternglukose  gestörte Glukosetoleranz
<b>pathologisch</b> <sup>3</sup> > 6,1 mmol/l (110 mg/dl)	<b>pathologisch</b> 11,1 mmol/l (200 mg/dl)	<b>pathologisch</b> ≥ 11,1 mmol/l (≥ 200 mg/d) mit Symptomen!	<b>manifestes Diabetes mellitus</b>

\* Die sichersten Ergebnisse liefert die international übliche Plasma-Glukosebestimmung.

Beachte: 5,3 - < 6,1 mmol/l (95 - < 110 mg/dl) im Kapillar-Vollblut entsprechen 6,1 - < 7,0 mmol/l (110 - < 126 mg/dl) Nüchtern-Plasma-Glukose.

<sup>1</sup> oGTT nur bei Vorliegen von Symptomen empfohlen

<sup>2</sup> oGTT zur Diagnosesicherung empfohlen

<sup>3</sup> oGTT unnötig.

ergebnis, dem sog. "fetal outcome". Bis zu einer internationalen Neubewertung wurden kürzlich von der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) Richtlinien zur Diagnostik und Therapie des Gestationsdiabetes erarbeitet (11).

### Diagnosekriterien

Die Diagnose Diabetes mellitus wird anhand typischer klinischer Zeichen und/oder unter definierten Bedingungen gemessener pathologischer Blut-Glukosekonzentrationen gestellt. Die obligate Hyperglykämie erklärt die charakteristischen Symptome Polyurie, Polydipsie, Polyphagie. Gewichtsverlust, Muskelschwäche, Abgeschlagenheit, Neigung zu Hautinfektionen u.a. sind Ausdruck konsekutiver Protein- und Fettstoffwechselstörungen.

Die Diagnose "Diabetes mellitus" gilt nach folgenden Kriterien als gesichert (24, 33):

- Gelegenheits-Blutglukose (Vollblut, kapillär entnommen) reproduzierbar  $\geq 11,1$  mmol/l (200 mg/dl)<sup>1</sup> bei Vorliegen typischer klinischer Symptome oder
- Nüchtern-Blutglukose (Vollblut, venös oder kapillär) reproduzierbar  $\geq 6,1$  mmol/l (110 mg/dl) oder
- Blutglukose (Vollblut, kapillär) bei oralem Glukosetoleranztest (oGTT)<sup>2</sup>  $\geq 11,1$  mmol/l (200 mg/dl) (Tab. 1).

Laut WHO-Klassifikation von 1985 lag der pathologische Grenzwert der Nüchternglukose (im Kapillar-

Vollblut!) bei 7,8 mmol/l (140 mg/dl). Seine Absenkung nach den ADA/WHO-Kriterien auf nunmehr 6,1 mmol/l (110 mg/dl) im Kapillarblut oder 7,0 mmol/l (126 mg/dl) als Plasmaglukose trägt Erkenntnissen Rechnung, daß bisher als unproblematisch eingestufte Blut-Glukosekonzentrationen bereits mikrovaskuläre Komplikationen (z.B. Retinopathien) auslösen können.

Die diagnostische Wertung der Glukosekonzentrationen in Tabelle 1 stützt sich auf die in Europa verbreitete Messung im kapillär entnommenen Vollblut. International sind Bestimmungen im Plasma üblich. Daraus ergeben sich mitunter Interpretationsprobleme:

- Die Nüchtern-Glukose im Kapillar-Vollblut (identisch: venöses Vollblut) von 6,1 mmol/l (110 mg/dl) entspricht beispielsweise einer Konzentration von 7,0 mmol/l (126 mg/dl), wenn im Plasma nach venöser oder kapillärer Blutentnahme gemessen wird.

Aufgrund der individuellen Variabilität der Nierenschwelle sind Harnglukose-Messungen zur Diagnose ("Suchtest") und Therapiekontrolle nicht brauchbar.

<sup>1</sup> Umrechnung: 1 mmol/l = 18,016 mg/dl

<sup>2</sup> Der oGTT wird in der klinischen Routine dann empfohlen, wenn Gelegenheits- oder Nüchtern-Blutglukose die Diagnosekriterien des Diabetes mellitus nicht zweifelsfrei erfüllen.

**Übersicht:** Diabetesklassifikation der WHO von 1985 und neugefaßte Diabetesklassifikation nach WHO/ADA-Kriterien von 1997 (53, 60).

WHO-Klassifikation 1985	Neue WHO-/ADA-Klassifikation 1997
<p><b>Manifester Diabetes mellitus</b></p> <p><b>Insulinabhängiger Diabetes Typ I</b> (<i>Insulin Dependent Diabetes Mellitus, IDDM</i>)</p> <p><b>Nicht-insulinabhängiger Diabetes Typ II</b> (<i>Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus, NIDDM</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ohne Übergewicht (Typ IIa)</li> <li>- mit Übergewicht (Typ IIb)</li> </ul> <p><b>Diabetes infolge Mangelernährung</b></p> <p><b>Weitere Typen inkl. mit anderen Zuständen oder Syndromen assoziierter Diabetes</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pankreopriver Diabetes</li> <li>- medikamentös, toxisch oder durch andere Endokrinopathien ausgelöste Störungen</li> <li>- genetische Syndrome u.a.</li> </ul> <p><b>Gestörte Glukosetoleranz</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ohne Übergewicht</li> <li>- mit Übergewicht</li> <li>- bei anderen Zuständen, Syndromen</li> </ul> <p><b>Gestationsdiabetes</b></p>	<p><b>I. Diabetes mellitus Typ 1<sup>1</sup></b> (Zerstörung von B-Zellen, die zum absoluten Insulinmangel führt)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>A. Immunologisch bedingt</li> <li>B. Idiopathisch</li> </ul> <p><b>II. Diabetes mellitus Typ 2</b> (mit pathophysiologischem Spektrum von vorwiegender Insulinresistenz mit relativem Insulinmangel bis zur Dominanz des Sekretionsdefizits mit Insulinresistenz)</p> <p><b>III. Andere spezifische Diabetestypen (bekannter Ursache)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>A. Genetische Defekte der B-Zellfunktion</li> <li>B. Genetische Defekte der Insulinwirkung</li> <li>C. Erkrankungen des exokrinen Pankreas</li> <li>D. Endokrinopathien</li> <li>E. Medikamentös bzw. chemisch induzierte Erkrankungen</li> <li>F. Infektionen</li> <li>G. Seltene Formen eines immunologisch bedingten Diabetes</li> <li>H. Andere gelegentlich mit Diabetes assoziierte Syndrome</li> </ul> <p><b>IV. Gestationsdiabetes</b></p>

<sup>1</sup> Um Verwechslungen zu vermeiden, werden die auch grundsätzlich im Beitrag verwendeten arabischen Ziffern zur Typenbezeichnung gefordert.

Die Bestimmung von HbA<sub>1c</sub> (glykiertes Hämoglobin) zur Diabetesdiagnostik ist ebenso ungeeignet (24) bzw. umstritten (22).

Speziellere Verfahren zur Erfassung des Typ 1-Diabetes im Vorstadium der Manifestation, Diagnostikmethoden für andere spezifische Diabetestypen sowie die Kriterien für Screening und Diagnose des Gestationsdiabetes bleiben hier unberücksichtigt (11, 24, 32).

### Erkrankungsformen

Im klinischen Alltag spielen der Diabetes mellitus Typ 2 mit etwa 95% aller Erkrankungsfälle und der Diabetes mellitus Typ 1 mit 5% die wesentliche Rolle. Beide Typen unterscheiden sich hinsichtlich Ätiologie und Pathogenese, zeigen aber vergleichbare erkrankungsspezifische Organschädigungen bzw. Langzeitkomplikationen. Andere Diabetesformen sind sehr selten (Übersicht).

### Diabetes mellitus Typ 1

Das Krankheitsbild ist charakterisiert durch eine progrediente Destruktion der insulinproduzierenden B-

Zellen der Langerhansschen Inseln des Pankreas. Als deren Ursache gilt eine chronische Autoimmunerkrankung auf genetischer Basis.

Es besteht ein Insulinmangel, dessen Manifestationsspektrum von der gestörten Glukosetoleranz über erhöhte Nüchtern-Blutzuckerkonzentrationen bis hin zur plötzlich einsetzenden absoluten Insulinbedürftigkeit reicht (24).

Wenn mehr als 80% der B-Zellen zerstört sind, wird der Diabetes klinisch relevant. Die therapeutische Zufuhr von Insulin ist infolge des absoluten Mangels überlebensnotwendig!

- Bei inadäquater oder ausbleibender Substitution drohen ketoazidotische Stoffwechselentgleisungen.

Der Typ 1-Diabetes manifestiert sich allgemein im zweiten bis dritten Lebensjahrzehnt. Spätere Manifestationen sind als "verzögerter Typ 1-Diabetes im Erwachsenenalter" ("Late Autoimmune Diabetes mellitus in Adults", LADA) möglich.



## Fort- und Weiterbildung

### *Diabetes mellitus Typ 2*

Der im klinischen Alltag dominierende Typ 2-Diabetes zeigt eine phänotypische Variabilität. Er beruht auf einer verminderten Insulinempfindlichkeit im peripheren Gewebe und/oder einer quantitativ oder qualitativ gestörten Insulinsekretion. Beide Faktoren führen zur gestörten Glukosetoleranz, zur Hyperglykämie.

Bei der Mehrzahl der meist übergewichtigen Typ 2-Diabetiker liegt zunächst eine Insulinresistenz vor. Anfangs ist die Insulinsekretion kompensatorisch gesteigert, der initiale "Peak" der biphasischen Insulinsekretion jedoch vermindert.

Schlanke Typ 2-Kranke zeigen dagegen als erstes eine gestörte Insulinsekretion. Beide Defekte – Insulinresistenz im peripheren Gewebe sowie Sekretionsstörung – kennzeichnen das Vollbild des manifesten Typ 2-Diabetes.

Die Ursachen für beide Faktoren sind vielgestaltig. Sie betreffen polygenetische Anlagen und Umwelteinflüsse. Uneinheitliche Erkrankungsverläufe und Therapieanforderungen sind die Folge (49). Die zugrunde liegenden genetischen Faktoren sind noch weitgehend unbekannt. Als Realisationsfaktoren gelten Übergewicht, falsche Ernährung sowie mangelnde körperliche Aktivität und höheres Lebensalter (24).

Im Gegensatz zum Typ 1-Diabetes, der vorwiegend eine Erkrankung jüngerer Menschen ist, dominiert der Typ 2-Diabetes im höheren Erwachsenenalter. Dennoch wurde in der ADA/WHO-Klassifikation der Begriff "Altersdiabetes" getilgt, weil diese Erkrankungsform zunehmend ebenfalls bei Jüngeren diagnostiziert wird (24).

Auch bei diesem Erkrankungstyp kann eine Insulintherapie frühzeitig notwendig sein. Anders als beim Typ 1-Diabetes besteht bis auf wenige Ausnahmen eine Rest-Insulinsekretionskapazität des Pankreas. Sie kann bei Stoffwechselentgleisungen verschiedener Ursache zwar exzessive Hyperglykämien nicht verhindern, jedoch die periphere Lipolyse und hepatische Ketogenese limitieren.

- Die typische Dekompensation des Typ 2-Diabetikers ist demzufolge nicht die Ketoazidose, sondern das hyperglykämische hyperosmolare, nicht-ketoazidotische Dehydratationssyndrom (Koma).

### **Epidemiologie**

Die Zahl der Diabetiker läßt sich u.a. wegen uneinheitlich gehandhabter Diagnosestandards bzw. Untersuchungsintensität und unterschiedlicher Bevölkerungsstruktur nicht exakt angeben. Man rechnet in Deutschland aktuell mit einer Diabetes-Prävalenz von 7 - 8% der Erwachsenenbevölkerung (21, 42). Gegenwärtig leiden etwa 200.000 Menschen an einem Diabetes Typ 1, 600.000 an einem insulinbehandelten und 2,7 Millionen an einem nicht mit Insulin therapierten Diabetes Typ 2. Der autoimmun bedingte Insulinmangeldiabetes kommt jedoch – wenn man neuere Untersuchungen zur Verbreitung des "verzögerten Typ 1-Diabetes im Erwachsenenalter" ("Late Autoimmune Diabetes in Adults", LADA) berück-

sichtigt – in mittleren und höheren Altersgruppen häufiger als bisher angenommen in 10% - 15% aller Diabetesmanifestationen vor (16).

Experten sagen einen generellen Anstieg der Erkrankungshäufigkeit voraus. Dieser ist vor allem auf eine mit zunehmender Lebenserwartung steigende Zahl von Typ 2-Diabetikern (Prävalenzgipfel von 21,6% in der Altersklasse der 70 - 75-Jährigen) (33) und den altersunabhängigen jährlichen Zuwachs an Typ 2-Erkrankungen zurückzuführen (57). Wesentliche Ursachen sind Übergewicht und Bewegungsarmut.

Nicht unwesentlich tragen die von der American Diabetes Association (ADA) und der WHO empfohlenen strengeren Diagnosekriterien zu dieser Entwicklung bei (22), was auch Anlaß zur Kritik gibt (35, 36). Trotz der für Deutschland angenommenen stabilen Inzidenzraten beim Typ 1-Diabetes (6) scheint die Zahl der Neuerkrankungen zu wachsen (22). Da außerdem bessere Therapiekonzepte und Gesundheitsbetreuung eine höhere Lebenserwartung mit sich bringen, muß zukünftig auch mit einer größeren Zahl an Typ 1-Diabetikern gerechnet werden. In der mitteleuropäischen Bevölkerung beträgt die Prävalenz des Typ 1-Diabetes aktuell 0,3 bis 0,6% (49).

### **Akute Komplikationen durch diabetes-assoziierte Begleit- und Folgeerkrankungen**

Unter dem Begriff diabetische Notfallsituationen werden später akute bzw. subakute Stoffwechselentgleisungen detaillierter beschrieben.

Neben diesen metabolischen Dekompensationen führen auch diabetes-assoziierte Begleit- und Folgeerkrankungen ("Langzeitkomplikationen") zu plötzlichen lebensbedrohlichen Zuständen. Eine Auswahl ist in Tabelle 2 aufgeführt. Als wesentliche Ursachen gelten mikrovaskuläre Veränderungen an Nieren, Nerven und Augen sowie fortgeschrittene Makroangiopathien des kardio- und zerebrovaskulären Systems.

Die permanente Akutgefährdung von Diabetikern ergibt sich heute weniger aus akuten Stoffwechseldekompensationen, sondern vielmehr aus der Tatsache, daß etwa 75% der Erkrankten an vaskulären Folgeschäden sterben (54), etwa 55% der Typ 2-Diabetiker an Auswirkungen der KHK, 15 bis 20% durch zerebrovaskuläre Komplikationen. Die Prävalenz der KHK liegt bei diabetischen Männern und Frauen annähernd viermal bzw. fünfmal höher als bei Stoffwechselgesunden (9).

Typ 1-Diabetiker leiden vielfach bereits im niedrigen Alter von 25 bis 30 Jahren an Koronarsklerose. Sie wird für etwa 15% der Betroffenen zur Todesursache. Die weitaus höhere Inzidenz der ischämischen Herzkrankheit, von Myokardinfarkten oder Schlaganfällen beim Diabetes mellitus Typ 2 basiert auf fortgeschrittenen Makroangiopathien (Tab. 2), die beispielsweise beim Metabolischen Syndrom ein komplexes pathogenetisches Prinzip abbilden: Hypertonien sind in bis zu

**Tabelle 2:** Diabetesassoziierte Begleit- bzw. Folgeerkrankungen als Ursache lebensbedrohlicher Situationen (Auswahl).

"Langzeitkomplikation"	Akut- bzw. Notfallsituation
<b>Mikroangiopathie</b>	
• <b>Kardiomyopathie</b>	akute Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt (hohe Rezidivrate)
• <b>Polyneuropathie</b> (hier: <b>Autonome Neuropathie!</b> ) Herzfrequenz- u. -rhythmusstörung, Orthostase, diabetischer Fuß	stummer Myokardinfarkt (Myokardischämie),
• <b>Nephropathie</b>	u.a. Ursache arterieller Hypertonie (mit hypertensiver Krise!) Nierenversagen, systemische Infektionsausbreitung
• <b>Retinopathie</b>	
<b>Makroangiopathie</b> (häufig mit Hypertonie kombiniert)	
• <b>Koronare Herzkrankheit (KHK)</b>	akute Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt
• <b>Zerebralgefäßsklerose</b>	neurologische Defizite, Apoplexie
• <b>Arterielle Verschlusskrankheit</b>	Gliedmaßenverlust, bei diabetischem Fußsyndrom systemisches Infektionsrisiko
• <b>Nierenarteriosklerose</b>	u.a. Ursache arterieller Hypertonie (mit hypertensiver Krise)

Zusätzliche Risikofaktoren: Hypertonie, multifaktoriell gesteigerte Gerinnungsneigung (erhöhte Blutviskosität, gestörte Erythrozytenverformbarkeit, Endothelläsionen; Konzentrationszunahme Fakt. VII, VIII, Fibrinogen; Abnahme AT<sub>III</sub>, Prot. C; gesteigerte Thrombozytenaggregation), Dyslipoproteinämien u.a.

65% der Fälle, Dyslipidämien zu 40 - 45% und Hypercholesterinämien zu 35% mit dem Typ 2-Diabetes assoziiert (2, 13). Die Konstellation Hyperglykämie und arterielle Hypertonie ("Duo infernale") steigert extrem das lebensbedrohliche kardiovaskuläre Risiko. Dieses wird durch Auswirkungen der autonomen (kardialen) Neuropathie und der multifaktoriellen Hyperkoagulabilität potenziert (21) (Tab. 2).

Eine effektive Blutdrucksenkung, auch hoch normaler Werte, möglichst in den Bereich < 120 - 130 mmHg, gilt heute als äußerst wichtige Komponente der Diabetesbehandlung (14).

Die Niere ist klassisches Zielorgan der diabetischen Mikroangiopathie. Bei 30 - 40% der Typ 1-Diabetiker und 15 - 30% aller Typ 2-Erkrankten besteht eine Nephropathie (43). Diese Prävalenzen werden hier erwähnt, weil grundsätzlich in Zusammenhang mit Traumen, Infektionen, Operationen und Anästhesien oder Diagnostikverfahren mit Kontrastmitteln die Gefahr des Nierenversagens als weitere Akutkomplikation drohen kann (8). Zur Metforminbehandlung siehe bei Laktazidosen.

## Metabolische Notfallsituationen

Im Verlaufe der Diabeteserkrankung und ihrer Therapie lösen sowohl Hypoglykämien, Hyperglykämien als auch hohe Blut-Laktatkonzentrationen

lebensgefährdende Zwischenfälle aus, die einer unverzüglichen notfall- oder intensivmedizinischen Korrektur bedürfen.

Eine relativ häufige Akutkomplikation ist die Hypoglykämie des Diabetikers. Sie zählt nicht unmittelbar zur Gruppe der drei diabetischen Komaformen Ketoazidose, hyperglykämisches hyperosmolares, nichtketoazidotisches Dehydratationssyndrom und Laktazidose (31).

Der oft für die einzelnen Stoffwechselentgleisungen gebrauchte Koma-Begriff ist irreführend. Nur in etwa 10 - 20% der Komplikationen kommt es zum Verlust des Bewußtseins (58). Auch schwere Hypoglykämien ("hypoglykämischer Schock") können ohne Bewußtlosigkeit verlaufen. Trotz aller Einwände hat der Terminus "Koma" im Sinne der Signalwirkung eine gewisse Berechtigung.

Das Prädikat "akut" trifft ebenfalls für die genannten Komplikationen nicht uneingeschränkt zu. Diabetische Ketoazidosen können sich im Verlauf von Stunden bis wenigen Tagen, das hyperglykämische hyperosmolare Dehydratationssyndrom ohne Ketoazidose dagegen über einen wesentlich längeren Zeitraum entwickeln (Tab. 4).

### Hypoglykämie

Hypoglykämische Episoden im erweiterten Sinne sind auf sehr verschiedene Ursachen zurückzuführen. Für Nichtdiabetiker reicht das Spektrum von Erkranken-

## Fort- und Weiterbildung

kungen (z.B. Inselzelltumore, extrapankreatische Tumore, diverse endokrine, metabolische bzw. hepatische Störungen) über seltenere Arzneimittelnebenwirkungen bis hin zu nicht krankhaften Umständen (z.B. Extremsport) (7, 34, 50, 58).

Beim Diabetiker werden Hypoglykämien bis auf wenige Ausnahmen als Akutkomplikationen der Behandlung mit Insulin oder Sulfonylharnstoff-Antidiabetika registriert. Bei der intensivierten Insulintherapie (ICT) liegt die Wahrscheinlichkeit, daß es zur schweren Hypoglykämie bis zum Koma kommt, etwa dreimal höher als bei konventioneller Insulintherapie (CT) (31).

Prinzipielle Ursache für eine Hypoglykämie ist die absolut oder relativ zu hohe Serumkonzentration von Insulin bzw. dessen aktuell zu starker Effekt an insulinsensitiven Organen. Die häufigsten Anlässe zur Entwicklung einer Hypoglykämie unter Insulintherapie sind: versehentliche oder suizidale Überdosierung, inadäquate Indikation, Applikationsform oder -intervalle, seltener Arzneimittelinteraktionen (ACE-Hemmer u.a.) (38), extreme Muskelarbeit mit oder ohne Nahrungszufuhr sowie – speziell beim Typ 1-Diabetiker – Alkoholexzesse.

Mit Sulfonylharnstoffen behandelte Patienten sind ebenfalls nach Überdosierungen, nicht indizierter Verordnung, durch Arzneimittelwechselwirkungen (Fluoxetin, Azopropazon, Tetrazykline, Salizylate) sowie bei Nierenfunktionsstörungen hypoglykämiegefährdet (2, 19, 34). Unter Therapie mit Biguaniden (Metformin) in üblicher Dosierung treten keine unerwünschten Hypoglykämien auf (36). Sie sind aber bei Niereninsuffizienzen nicht auszuschließen, da Metformin vorwiegend in unveränderter Form renal eliminiert wird. Potenzielle Gefahren ergeben sich in Kombination mit Sulfonylharnstoffen (2). Die diabetische Nephropathie erhöht grundsätzlich das Hypoglykämierisiko, weil aufgrund einer verminderten renalen Elimination nicht nur Sulfonylharnstoffe, sondern auch Insuline kumulieren können (31).

### Definition und Diagnose

Es existiert keine verbindliche Definition der Hypoglykämie.

Für den Stoffwechselgesunden gelten Blutglukosekonzentrationen unter 2,8 mmol/l (50 mg/dl), verbunden mit Hypoglykämiesymptomen oder Konzentrationen kleiner als 2,2 mmol/l (40 mg/dl) bei Symptomfreiheit als Kriterien (33).

Normalerweise werden bei einem Schwellenwert von 3,6 mmol/l (65 mg/dl) zur Sicherung der Glukosehomöostase im Rahmen einer neuroendokrinen Gegenregulation "kontrainsulinäre" Hormone (Glukagon gemeinsam mit Adrenalin, Kortisol u.a.) sezerniert (7). Diese sind für die autonome Symptomatik einer Hypoglykämie verantwortlich (31).

Der Diabetiker zeigt im Vergleich zum Stoffwechselgesunden eine veränderte gegenregulatorische und symptombezogene Antwort auf hypoglykämische Episoden (31, 39). Deshalb ist die Verbindlichkeit o.g. Definition für Diabetiker (33) umstritten. Das Auftreten oder Ausbleiben per definitionem geforderter

Symptome hängt maßgeblich vom Niveau der therapeutischen (Dauer-)Blut-Glukoseeinstellung ab (39). Außerdem ändert sich die Hypoglykämiewahrnehmung im Erkrankungsverlauf oder insbesondere nach wiederkehrenden Hypoglykämien (31, 34). In Einzelfällen ist nicht der absolute Blutzuckerwert, sondern die Geschwindigkeit seines Abfalls für die klinische Symptomatik ausschlaggebend.

Eine rasche orientierende Diagnose der diabetischen Notsituationen unter prästationären Bedingungen ("vor Ort") ist mit semiquantitativen Blutzucker-, Harnzucker- und Harnketonkörperbestimmungen (Teststreifen) möglich.

Das gilt auch für schwere Hypoglykämien, die jedoch nur durch Messung der Blut-Glukosekonzentration sicher diagnostiziert werden können. Konzentrationen unter 2,8 mmol/l (50 mg/dl) sind beweisend (s. vorn), höhere Konzentrationen schließen jedoch eine hypoglykämische Episode als Auslöser von Bewußtseinsstörungen nicht aus.

Bei schweren Hypoglykämien nach vorangegangenem Alkoholgenuß ist der Nachweis von Ketonkörpern (Blut, Urin) wichtiges Merkmal der alkoholischen Ketoazidose (31). Nach Krankenhausaufnahme muß außerdem eine Laktazidose ausgeschlossen werden.

Trotz anderer Empfehlungen (32) ist im Zweifelsfall (Hypo- oder Hyperglykämie) die intravenöse probatorische Glukosegabe (diagnosis ex juvantibus) zu vermeiden (17, 39).

Die Schweregrade der diabetischen Hypoglykämie werden uneinheitlich definiert. Neben der Einteilung in drei Schweregrade ist die Unterscheidung zwischen leichten Hypoglykämien, die von Betroffenen selbst korrigierbar sind, und schweren Hypoglykämien, deren Behandlung fremde Hilfe erfordert, verbreitet und praktikabel (33, 39).

Hypoglykämien unterschiedlicher Schweregrade sind nicht selten. Etwa 10% der insulinbehandelten Diabetiker erleiden einmal im Jahr eine schwere Hypoglykämie, die durch geschulte Angehörige oder medizinisches Personal behandelt werden muß. 95% der Diabetiker registrieren die "Unterzuckerung", aber bis zu 3% versterben an Hypoglykämien!

Sulfonylharnstoffe der 2. Generation (z.B. Glibenclamid) induzieren in 2% der Behandlungsfälle ebenfalls gefährliche Hypoglykämien.

Problematisch ist, daß ein hoher Prozentsatz (ca. 55%) schwerer Hypoglykämien während des Schlafes zwischen 2 und 5 Uhr stattfindet. Im Wachzustand geht nur ein Drittel der Episoden mit Warnsymptomen einher (31).

### Klinische Merkmale

Die sehr variable Symptomatik der Hypoglykämien umfaßt eine Vielzahl körperlicher, psychischer und neurologischer Zeichen.

Einzelne Diabetiker kennen "ihren" individuellen Ablauf der Hypoglykämie. Wechselnde äußere Einflüsse und die Geschwindigkeit des Abfalls der Blut-Zuckerkonzentration modifizieren die Episoden.

Das von o.g. Glukose-Schwellenwerten relativ unabhängige klinische Bild läßt wegen der zugrunde lie-

**Tabelle 3:** Phasen und Symptomatik der akuten Hypoglykämie.

<b>Vasomotorische (Früh-)Phase</b> <i>Hypoglykämie &lt; 1,9 mmol/l (35 mg/dl)</i>	<b>Neuroglukopenische Phase</b> <i>Hypoglykämie &lt; 1,1 mmol/l (20 mg/dl)</i>
Psychomotorische Beeinträchtigung (bereits ab < 2,8 mmol/l bzw. 50 mg/dl) Heißhunger, Übelkeit Tremor Schweißausbruch bzw. Schwitzen Blässe Tachykardie, Palpitation Blutdruckanstieg Hyperventilation	Konzentrationsschwäche, Müdigkeit Verhaltensauffälligkeiten (Unruhe, Verwirrtheit, Angst, Aggressivität, psychotische/delirante Zustände) Parästhesien (perioral) Schwindel, Koordinationsschwäche Sehstörung, Doppelbilder (Hemi-)Paresen Krampfanfälle, Koma, Tod

genden pathophysiologischen Prozesse eine Zweiteilung erkennen (7) (Tab. 3):

1. Initial von Glukagon, Adrenalin u.a. ausgelöste Gegenregulation mit Ausbildung "autonomer" (adrenerg und parasympathisch vermittelter) Symptome ("vasomotorische" Phase).
2. Phase der Neuroglukopenie als fortgeschrittenes Stadium mit zerebraler Manifestation des Glukosemangels.

Das neuroglukopenische Syndrom ist äußerst facettenreich und führt leicht zu Fehldiagnosen, falls nicht anamnestische Angaben wegweisend sind. Die Neuroglukopenie initiiert neben globalen zerebralen Funktionsstörungen auch fokale Symptome. Sie ähneln apoplektiformen Bildern mit Seh- und Sprachstörungen sowie Paresen ("Schlaganfall") (7, 19).

Neurologische Defizite nach schweren, etwa 30 Minuten andauernden Hypoglykämien sind stets reversibel. Die Tatsache aber, daß fokale Störungen nach Überschreiten der 1-Stunden-Grenze persistieren können (58), unterstreicht die Dringlichkeit der Behandlung.

Im Vollbild des hypoglykämischen Schocks sind die Patienten bewußtlos und bei normotonen bis hypertonen Blutdruckwerten tachykard. Es dominieren neurologische Symptome wie motorische Unruhe, Hyperreflexie und vielfach generalisierte tonisch-klonische oder lateralisierte Streckkrämpfe, mitunter bestehen Paresen mit Tendenz zu kompletten Paresen oder Tetraplegien (19, 31).

Insbesondere durch insulinotrope Sulfonylharnstoffe mit längerer Halbwertszeit (Glibenclamid) induzierte Hypoglykämien dauern lange an und sind, nicht nur bei Patienten im höheren Alter oder mit Multimorbidität (Leber-, Nierenfunktionsstörung), zumeist folgenschwerer als Insulinhypoglykämien. Grundsätzlich reagieren aufgrund präexistenter zerebraler bzw. zerebrovaskulärer Altersveränderungen betagte Patienten wesentlich empfindlicher auf die zentralnervöse Manifestation der Hypoglykämie (34). Trotz Normalisierung der Blut-Zuckerkonzentration kann die Bewußtseinseintrübung beim betagten Diabetiker noch lange anhalten.

Risikosteigernde Faktoren sind weiterhin Defekte der Hypoglykämie-Gegenregulation und erwähnte Wahrnehmungsstörungen der "Unterzuckerung" mit und ohne Beta-Blocker-Therapie.

Vor etwa 20 Jahren wurde die Mortalität bei Typ 2-Diabetikern mit schweren, durch Sulfonylharnstoffe ausgelösten Hypoglykämien mit 11% angegeben (20). Trotz besserer therapeutischer Möglichkeiten kann diese Komplikation bei älteren Patienten auch heute noch letal enden (17). Neueren Schätzungen zufolge sterben nach wie vor etwa 4 - 5% der Typ 1-Diabetiker in der Hypoglykämie (24).

### Notfalltherapie

Geschulte Diabetiker erkennen mit allen o.g. Einschränkungen die Symptome der Hypoglykämie und sind – mit oder ohne Blutzuckerselbstkontrolle – zunächst zur unverzüglichen Eigenhilfe fähig und aufgefordert. Schwere Hypoglykämien bei handlungsunfähigen Patienten verlangen eine sofortige Fremdhilfe, anfangs von Angehörigen und danach durch medizinisches Personal.

- Therapie leichter Hypoglykämien
  - Orale Einnahme bzw. Gabe rasch resorbierbarer Kohlenhydrate, z.B. 1 bis 2 Kohlenhydrateinheiten (1 KHE = 12 g) in Getränken oder als Traubenzucker in fester Form (glukosegesüßte Fruchtsäfte/Limonaden entsprechen zumeist 10%igen Kohlenhydratlösungen) (39).
  - Mit Acarbose oder Miglitol behandelte Patienten benötigen Traubenzucker (Monosaccharid Glukose), da beide Antidiabetika die intestinale Resorption von komplexen Kohlenhydraten und Oligosacchariden (Disaccharid "Zucker") verzögern (reversible Hemmung der intestinalen, im Mukosabürstensaum lokalisierten  $\alpha$ -Glukosidasen) (2).
- Therapie schwerer Hypoglykämien
  - Soforthilfe bei nicht mehr handlungsfähigen Patienten mit Glukagon-Injektionen (1 mg i.m., evtl. Wiederholung nach 10 - 20 Min.) durch Angehörige oder den Haus- oder Notarzt als s.c.- oder i.v.-Applikation.



## Fort- und Weiterbildung

- Intakte Schluckreflexe erlauben die Verabreichung einer glukosehaltigen Paste (z.B. Jubin®) in die Bockentasche (46).
- Ärztliche Maßnahmen: i.v.- bzw. s.c.-Gabe von Glukagon (1 mg) und periphervenöse Injektion von 60 - 100 ml Glucose 40% (trotz Thrombophlebitisgefahr) mit nachfolgender Infusion von 10 - 20%iger Glukoselösung entsprechend der Blut-Glukosekonzentration.  
Glukagon steigert die Glukosekonzentration lediglich um etwa 1 bis 1,5 mmol/l (18 - 27 mg/dl) (17, 39). Nach Alkoholexzesse, extremer Körperbelastung und nach Fasten ist der Therapieeffekt unzureichend (hepatischer Glykogenmangel). Das gilt auch bei sulfonylharnstoffinduzierten Hypoglykämien.
- Hydrocortisoninfusionen (2) oder der Einsatz von Diazoxid, die zur Therapie sonstiger Hypoglykämien (NNR-Insuffizienz, Inselzellneoplasmen u.a.) genutzt werden, können u. U. bei mit Antidiabetika assoziierten Hypoglykämien lebensrettend sein.  
Diazoxid hemmt die Insulinsekretion, entscheidend ist jedoch die Förderung der hepatischen Glukosemobilisation (41, 58).
- Hypoglykämien mit Bewußtlosigkeit erfordern allgemeine Ersthilfemaßnahmen (Lagerung, Freimachen und Freihalten der Atemwege) sowie eine ärztliche Intervention.
- Krampfanfälle oder psychotische Zustände als Folge einer Hypoglykämie verbieten den Einsatz von Antikonvulsiva oder Sedativa.

Die Frage der Klinikeinweisung muß differenziert beantwortet werden. Sie ist obligat bei jugendlichen Diabetikern, die nicht in angemessener Zeit (5 - 10 Min.) Bewußtsein und Handlungsfähigkeit wiedererlangen, bei älteren Diabetikern bereits nach passagere Bewußtseinsstörungen und bei protrahierten Hypoglykämien durch noch wirksames Depotinsulin (34) oder kumulierte Sulfonylharnstoffe. Eine große Zahl der infolge Glibenclamid hypoglykämischen Patienten entwickelt innerhalb der ersten drei Tage und auch später Rezidive (17).

Engmaschige Blutzuckerkontrollen (alle vier Stunden) und eine ausreichende Kohlenhydrat-, Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution sind ebenso selbstverständlich wie situationsgerechte intensivmedizinische Maßnahmen bei persistierender Bewußtlosigkeit (u.a. Hirnödemtherapie).

### Diabetische Ketoazidose

Das ursprünglich nicht differenzierte "Coma diabeticum" bedeutete bis zur Einführung des Insulins im Jahr 1922 die unvermeidliche Todesursache besonders für alle damals noch nicht so bezeichneten Typ 1-Diabetiker.

In der Prophylaxe und Therapie der metabolischen Akutkomplikationen bei absolutem oder relativem Insulinmangel hat sich die Bedeutung der Insulinsubstitution am eindrucksvollsten gezeigt: Während in der Vorinsulinära 90% der jungen Diabetiker bereits zwei

Jahre nach Erkrankungsbeginn im Koma verstarben, ist heute die schwere, vorwiegend beim Typ 1-Diabetes auftretende Ketoazidose ein relativ seltener Behandlungsgrund geworden. In Deutschland wird beispielsweise eine Inzidenz von 310 auf 100.000 Diabetes- kranke (31) angegeben. Die diabetische Ketoazidose zeigt aktuell eine günstigere Prognose als das hyperglykämische hyperosmolare Dehydratationssyndrom des zumeist älteren und multimorbiden Typ 2-Diabetikers. Die Gesamtletalität beträgt 5 bis 8%, wobei insbesondere die Frühletalität (innerhalb der ersten drei Tage), nicht jedoch die Spätletalität gesenkt werden konnte (31).

### Definition und Diagnose

Eine diabetische Ketoazidose besteht per definitionem bei folgenden Kriterien (33) (Tab. 4):

- Hyperglykämie > 16,8 mmol/l (> 300 mg/dl),
- Azidämie mit pH-Werten < 7,35 (arteriell) bzw. < 7,25 (venös) sowie
- positiver Nachweis sog. Ketonkörper im Urin.

Die Angaben zu diagnosesichernden grenzwertigen Blut-Glukosekonzentrationen und pH-Werten weichen voneinander ab.

Grundsätzlich sind auch bei diabetischen Ketoazidosen extreme Hyperglykämien bis 55,5 mmol/l (1000 mg/dl) möglich (3), bei Kindern und Jugendlichen sind die Hyperglykämien eher mäßig. Als Ketonkörper werden (chemisch unkorrekt) Azetazetat, Azeton und  $\beta$ -Hydroxybutyrat zusammengefaßt. Zur Erkennung der Ketonurie bzw. von Ketonkörpern in Serum und Plasma sind semiquantitative Schnelltests (Teststreifen, Tablettenform u.a.) geeignet. Urinbestimmungen gelten als zuverlässiges indirektes Maß für Ketonämien (18), die im klinischen Labor durch zusätzliche semiquantitative Analysemethoden erfaßbar sind.

Schnelltests im Urin (und im Blut) reagieren nicht gleich intensiv mit den Ketonkörpern (Azetazetat > Azeton,  $\beta$ -Hydroxybutyrat) (18, 51).

Weitere differenzialdiagnostische Parameter sind:

- Ketonämien (Gesamt-Ketonkörperkonzentration) > 5 mmol/l,
- Standardbikarbonat < 10 mmol/l,
- Anionenlücke ( $[Na^+] + [K^+] - ([Cl^-] + [HCO_3^-])$ ) > 16 mmol/l (Norm: ca. 12 mmol/l),
- Serumosmolarität < 350 mmol/l.

- **Anionenlücke:** Für Ketoazidosen ist eine erhöhte Anionenlücke charakteristisch. Sie errechnet sich durch Subtraktion der Chlorid- und Bikarbonatkonzentration von der Konzentration von Natrium (und Kalium) im Serum (jeweils in mmol/l). Die physiologische Anionenlücke (bis 12 mmol/l) resultiert aus nicht gemessenen Konzentrationen von Albumin und organischen Säuren (Laktat, Phosphat, Sulfate u.a.). Wenn die Ketonsäuren Azetazetat und  $\beta$ -Hydroxybutyrat vermehrt anfallen, wird für notwendige Pufferprozesse Bikarbonat gebunden und durch die akkumulierenden Ketonsäure-

**Tabelle 4:** Klinische und diagnostische Merkmale der diabetischen Ketoazidose und des hyperglykämischen hyperosmolaren, nichtketoazidotischen Dehydratationssyndroms (33, 48).

	Diabetische Ketoazidose	Hyperglykämisches hyperosmolares, nichtketoazidotisches Dehydratationssyndrom
Manifestation und Prognose	90% beim Typ 1-Diabetes (um das 40. Lebensjahr und darunter; 25% als Erstmanifestation)  Entwicklung innerhalb von Stunden bis Tagen  niedrigere Letalität	Typ 2-Diabetes (um das 60. Lebensjahr und darüber; häufig als Erstmanifestation)  protrahierte Entwicklung über mehrere Tage  hohe Letalität (s. Lebensalter, Multimorbidität und therapeutische Komplikationsdichte)
Hyperglykämie	mit Ausnahmen mittelgradig (> 16,8 mmol/l bzw. > 300 mg/dl)	hochgradig bis extrem (> 33 mmol/l bzw. > 600 mg/dl)
Ketonämie (Gesamt-Ketonkörperkonzentration)	> 5 mmol/l	fehlend bzw. gering (< 3 mmol/l)
Ketonurie (semiquant. Schnelltest)	++ bis +++	- bis (+)
Azidämie	ausgeprägte Ketoazidose: Blut-pH < 7,35 (arteriell) bzw. < 7,25 (venös) Standardbikarbonat < 15 mmol/l oft Hyperlaktatämie Anionenlücke > 16 mmol/l	zumeist fehlend Blut-pH > 7,35 (arteriell)  Standardbikarbonat > 15 mmol/l
Serumosmolarität (Norm: 290 mosmol/l)	moderate Hyperosmolarität (< 350 mosmol/l)	extreme Hyperosmolarität (> 350 mosmol/l)

anionen ersetzt. Da diese ebenfalls nicht gemessen werden, erhöht sich die Anionenlücke. Anhand des Abfalls (Normalisierung) der Anionenlücke läßt sich die Therapieeffektivität bei der Ketoazidose verifizieren (31).

- **Elektrolytkonzentration:** Die Serumkonzentrationen der einzelnen Elektrolyte differieren und verändern sich zudem im Behandlungsverlauf. Je nach Phase der Ketoazidose bzw. ihrer Korrektur sind bei grundsätzlichem Kaliumdefizit wegen pH-abhängiger extra-intrazellulärer Verschiebungen Hypo-, Normo- oder Hyperkaliämien möglich (Tab. 5). Zumeist besteht durch renale Verluste oder die zelluläre Aufnahme von Phosphat unter Insulintherapie eine Hypophosphatämie.

Mit einigen wenigen Merkmalen lassen sich differenzialdiagnostisch unterscheiden:

- diabetische Ketoazidose: Ketonämie  
Blutzucker > 15 mmol/l (> 270 mg/dl)
- alkoholische Ketoazidose: Ketonämie  
Blutzucker < 10 mmol/l (< 180 mg/dl)

- hyperglykämisch-hyperosmolares Koma:

keine Ketonämie  
Blutzucker > 33 mmol/l (> 600 mg/dl)  
keine Ketonämie  
Blutzucker < 10 mmol/l (< 180 mg/dl).

- Laktazidose:

Bei hochgradiger Ketoazidose und ausgeprägten Begleitstörungen (hypovolämischer Schock, Hypoxämie) imponiert u.U. eine Hyperlaktatämie (Laktat > 2,5 mmol/l) oder seltener sogar die später beschriebene Laktazidose (Laktat > 7 mmol/l) (15).

Die häufig ausgeprägte Leukozytose, insbesondere infolge einer erhöhten Glukokortikoidsekretion, ist nahezu pathognomonisch (27).

#### Pathogenese

Die diabetische Ketoazidose ist Folge einer Kombination aus Insulinmangel und vermehrter Ausschüttung von "kontra-insulinären" Hormonen, speziell von Glukagon, Kortisol, Katecholaminen und Wachstumshormon. Im Vollbild der Dekompensation ("Koma") besteht infolge des absoluten Insulinmangels eine ungehemmte hepatische Glukagonwirkung.

## Fort- und Weiterbildung

**Tabelle 5:** Kaliumsubstitution bei intakter Diurese (17).

Serumkalium (mmol/l)	Kaliumsubstitution (mmol/h)	
	Blut-pH > 7,2	Blut-pH < 7,2
> 6,0	abwarten	abwarten
5,0 - 5,9	10	20
4,0 - 4,9	10 - 20	20 - 30
3,0 - 3,9	20 - 30	30 - 40
2,0 - 2,9	30 - 40	40 - 60
	zunächst Insulinstop	Insulinstop!

Weil die physiologische selbstregulierende Interaktion zwischen dem Kohlenhydrat- (Glukose-) und Fettstoffwechsel wegfällt, ergeben sich folgende prinzipielle Störungen (51):

- Blockierte zelluläre Glukoseaufnahme in Muskulatur und Fettgewebe,
- Übermäßige Bereitstellung von Glukose mit Hyperglykämie, konsekutiver osmotischer Diurese, Exsikkose und Elektrolytverlusten,
- Anhäufung sog. Ketonkörper mit Ausbildung einer metabolischen Azidose.

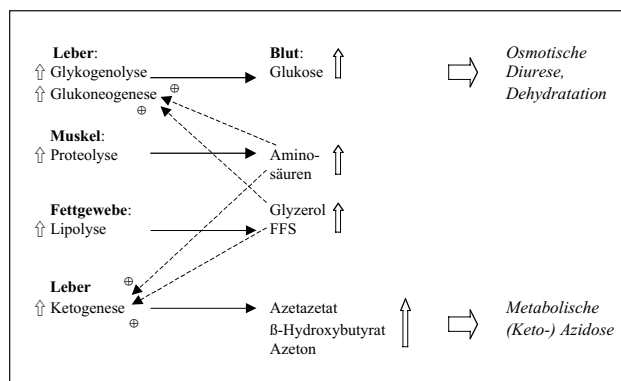
Wenn Insulinmangel die Glukoseaufnahme in Zellen des insulinsensitiven Muskel- und Fettgewebes verhindert, kommt es einerseits zu Hyperglykämie, andererseits wird der zelluläre Substratmangel ("zellulärer Hunger") als allgemeines Glukosedefizit fehlgedeutet, wie es z.B. bei Hungerzuständen vorliegt.

Begünstigt durch den Wegfall des antilipolytischen Effektes von Insulin wird zur Kompensierung des vermeintlichen Defizits u.a. die Lipolyse angefacht, anfallende freie Fettsäuren dienen der "Ersatz"-Energiegewinnung.

Um Glukose zu sparen, ist ihre Oxidation in verschiedenen Etappen der Glykolyse bzw. im Zitratzyklus gehemmt. Gleichsinnig wirkt sich die hepatische Mehrproduktion von Glukose aus. Verantwortlich für die Stimulierung von Glykogenolyse und Glukoneogenese aus proteolytisch freigesetzten, glukoplastischen Aminosäuren ist aufgrund des Insulinmangels ein Glukagonexzess (Abb. 1).

Derartige für Hungerzustände sinnvolle Reaktionen verstärken in der diabetischen Situation die Hyperglykämie. Das übermäßige Substratangebot an freien Fettsäuren aus der Lipolyse endet bei gleichzeitig inhibierter Glukoseoxidation in einer Akkumulation von Azetyl-Koenzym A. Aus diesem entsteht Azetazetat, daraus wiederum  $\beta$ -Hydroxybutyrat und Azeton. Diese drei als Ketonkörper bezeichneten Verbindungen führen zur progredienten metabolischen Azidose und wie die Hyperglykämie zum Anstieg der Serumosmolarität.

Die zwangsläufige osmotische Diurese ist mit hohen Wasser- und Elektrolytverlusten verbunden. Letztere werden verstärkt, weil (anionische) Ketonkörper zusätzlich Natrium- und Kaliumkationen binden (31).

**Abbildung 1:** Chemische Folgen des Insulinmangels (FFS = Fettsäuren) (mod. nach (51)).

Alles in allem haben die durch Versagen der Glukosehomöostase induzierten Störungen im Wasser-, Elektrolyt- und Säurebasenhaushalt schwerwiegende Auswirkungen auf den Extra- und Intrazellulärraum. Hypovolämie, Dehydratation und Transmineralisation prägen entscheidend das klinische Bild der diabetischen Ketoazidose.

**Klinische Merkmale**

Die vielschichtige Symptomatik der diabetischen Ketoazidose läßt sich weitgehend aus den zugrunde liegenden Störungen Hyperglykämie, Ketoazidose und Dehydrierung ableiten.

Sie sind Folge eines kritischen Insulinmangels, der sich bei 25% der diabetischen Komata erstmals manifestiert: Manifestationskoma (24). Häufige Ursachen der Stoffwechseldekompensation sind vor allem Infektionen (mehr als 20% der Fälle), grobe Diätfehler (ca. 12%) und eine unzureichende Diabetesbehandlung, d.h. fehlerhafte Insulindosierung (> 20%) (30). Weitere Auslöser sind Alkohol, kardio- und zerebrovaskuläre Erkrankungen (Myokardinfarkt, Apoplex), gastrointestinale Störungen, Traumen, endokrinologische Faktoren (Hyperthyreose) und Schwangerschaft. Entgleisungen in kürzester Zeit drohen bei der Insulinpumpentherapie (CSII) durch Pumpenstop oder Katheterverschluß (31).

Abhängig vom Grad des Insulinmangels kann sich die diabetische Ketoazidose bereits innerhalb von Stunden ausbilden, bei unangepaßter Insulinsubstitution in Zusammenhang mit Infektionen oder vergleichbaren Belastungen protrahierter über wenige Tage (5, 30). Prodromi der Dekompensation sind Polyurie, Durst, Inappetenz, Müdigkeit und Abgeschlagenheit. Exsikkose und Hypovolämie führen zu trockenen Schleimhäuten, fehlendem Hautturgor, weichen Bulbi, Hypotension und Tachykardie.

Häufig bestehen Übelkeit, Erbrechen und andere Abdominalbeschwerden. Diese werden bei etwa 50% der Ketoazidosen registriert ("Pseudoperitonitis diabetica") und geben nicht selten Anlaß zu Fehloperationen! Andererseits kann ein akutes Abdomen verschiedener Genese die metabolische Entgleisung begünstigen.

Das Vollbild der Ketoazidose wird von einer vertieften Kußmaul-Atmung mit obstähnlichem Foetor, in schweren Fällen von einer Cheyne-Stokes-Atmung geprägt. Bewußtseinsstörungen ("Koma") fehlen trotz ausgeprägter Ketoazidose bei etwa einem Viertel der Betroffenen. Ohne therapeutische Intervention drohen Volumenmangelschock, akutes Nierenversagen oder Myokardinfarkte. Infolge gestörter Rheologie und Gerinnung entwickeln sich häufig Gefäßthrombosen (15).

Grundsätzlich kann sich mit jeder Störung im Allgemeinbefinden des Diabetikers eine Ketoazidose ankündigen (17). Die Diagnose muß rasch gestellt werden. Jegliche Verzögerung steigert die Komplikationsgefahr und Letalität.

Beim bis dahin nicht diagnostizierten Diabetes macht die Symptommenvielfalt eine differenzialdiagnostische Abgrenzung zu Ketoazidosen nach Alkoholexzessen (52) oder bei Hungerstoffwechsel nicht einfach (s. vorn):

- Die Alkohol-Ketoazidose betrifft per definitionem den chronischen Alkoholiker und folgt – zumeist mit Verzögerung – auf hohe Alkoholbelastung und Nahrungsverzicht. Dominierend sind akute Abdominalbeschwerden. Die Hyperglykämie der diabetischen Ketoazidose fehlt nahezu regelmäßig (52).
- Hunger-Ketoazidosen bei Stoffwechselgesunden beruhen ähnlich wie diabetische Ketoazidosen auf einem pathophysiologisch relevanten Mißverhältnis zwischen supprimierter Insulinfreisetzung und ungehemmter Glukagonsekretion. Bei charakteristischer Ketonämie (mit Azidose) bzw. Ketonurie fehlen Hyperglykämien und Zeichen der Dehydratation (45).

### Therapie

Vorrangig ist der Ausgleich des Flüssigkeitsdefizits, gefolgt von Insulinsubstitution, Elektrolytkorrektur, Stabilisierung der Hämodynamik sowie Behandlung von auslösenden Faktoren, Begleiterkrankungen und Komplikationen. Eine untergeordnete Rolle spielt die Azidosebekämpfung durch Puffersubstanzen.

Die prästationäre Notfallbehandlung beginnt grundsätzlich mit der Rehydratation. Aktuelle Therapiekonzepte fordern einen langsamen Ausgleich selbst dramatischer Dekompensationen. Mit nicht zu aggressiver Volumensubstitution und vor allem mit einer "low dose"-Insulinierung (5) lassen sich Therapiekomplicationen infolge zu schneller Akutkorrekturen der Blutzuckerkonzentration und Serumsmolarität vermeiden.

### Monitoring

Die Behandlung vor Klinikaufnahme stützt sich, abgesehen von Anamnese und klinischer Einschätzung, auf Befunde üblicher Schnelltests.

Unter stationären Bedingungen sind zur Therapiesteuerung engmaschige und vor allem zuverlässige Laborkontrollen der Blutglukose (stündlich) sowie für Serumelektrolyte (Kalium, Natrium), Blutgase bzw. Parameter des Säurebasenstatus (anfangs alle 2 Stunden) obligat. Plasmaketonkörper werden alle 6 Stun-

den, Serumphosphat und -kreatinin anfänglich zweimal täglich gemessen.

Zur Therapiekontrolle sind die üblichen intensivmedizinischen Überwachungsmaßnahmen (Vigilanz, Hämodynamik, Atemfunktion, Körpertemperatur, Flüssigkeitsbilanz u.a.) selbstverständlich.

### Flüssigkeitssubstitution

Das vorwiegend auf renale Verluste zurückzuführende Flüssigkeitsdefizit des Erwachsenen beläuft sich auf 4 bis 8 Liter (ca. 10% des Körpergewichts).

Die Forderung, keine steilen osmotischen Gradienten zwischen Extra- und Intrazellulärraum oder dem extra- und intrazerebralen Kompartiment zu bilden, bestimmt u.a. die Auswahl der Infusionslösungen. Menge und Geschwindigkeit der Zufuhr hängen nicht allein vom Dehydrationsgrad, sondern auch von Faktoren wie Patientenalter, kardiovaskulärer und renaler Leistung sowie von biochemischen Befunden ab. Bereits mit der Rehydratation lassen sich Hyperglykämien geringfügig senken und die Dominanz "insulinantagonistischer" Hormone (v.a. Glukagon) abschwächen (3). Unter Insulintherapie wird die Azidose korrigiert.

Volumenverluste sind mit isotoner Elektrolytlösung auszugleichen. Prinzipiell wird die 0,9%ige ("physiologische") NaCl-Lösung anderen isotonen und isoionen Präparationen vorgezogen:

- Initialzufuhr (1. Stunde): 1000 ml
- Zufuhr 2. bis 6. Stunde: 400 - 500 ml/h
- Zufuhr ab 7. Stunde: 250 - 300 ml/h.

Die Infusionsrate orientiert sich am zentralen Venendruck und an der aktuellen Diurese. Für die ersten 12 Stunden der Behandlung wird ein Gesamtvolumen von etwa 5 Litern empfohlen, bis zur Rehydratation sind bis zu 10 Liter in den ersten 24 Stunden erforderlich (3).

Hypotone Infusionslösungen (z.B. 0,45% NaCl) sind nicht angezeigt. Mit einer drastischen Senkung der Serumsmolarität erhöht sich das Risiko zu rascher Flüssigkeitsverschiebungen aus dem Extrazellulär- in den Liquorraum mit Hirnödemgefahr. Allenfalls reproduzierbare Hybernatriämien > 155 mmol/l rechtfertigen ihren kontrollierten Einsatz (5, 27).

Persistierende, hämodynamisch wirksame Hypovolämien werden mit kolloidalen Volumenersatzlösungen therapiert.

### Insulintherapie

Die Insulinsubstitution wirkt antipolytisch, antiazidotisch und durch Hemmung der hepatischen Glukoneogenese blutzuckersenkend. Mit der zellulären Glukoseaufnahme tritt auch Kalium in die Zelle ein, d.h. die extrazelluläre Kaliumkonzentration sinkt. Lange Zeit wurde die Stoffwechseldekompensation mit hohen Insulindosen (50 IE/h) behandelt. Die aktuelle, in den 70er Jahren wiederentdeckte niedrigdosierte Insulinsubstitution verringert die Risiken der aggressiven Insulinierung: Hypoglykämie und Hypokaliämie, azidoseverstärkende Laktatüberproduktion



## Fort- und Weiterbildung

oder Komplikationen, die dem aus der Dialysepraxis bekannten zerebralen Disäquilibrium-Syndrom gleichen.

Prästationär werden nach allgemeinen Empfehlungen bereits 10 IE Normalinsulin (Alt- oder Regularinsulin) i.v. injiziert, falls die Blutglukosekonzentration 22 mmol/l (400 mg/dl) überschritten hat (33). Vom Notarzt applizierte Dosen müssen bei der intensivmedizinischen Weiterbehandlung kalkuliert werden.

Diese orientiert sich an der "low dose"-Insulinierung:

- Initiale i.v.-Bolusinjektion von 0,15 (- 0,2) IE Normalinsulin/kg KG (etwa 10 IE beim Erwachsenen)
- Anschließende i.v.-Perfusorapplikation von 0,1 IE Normalinsulin/kg KG/h (etwa 5 IE/h beim Erwachsenen)
- Ab 6. Behandlungsstunde Reduzierung der Insulindosis um 2 bis 3 IE/h.

Die Therapie der ersten 6 bis 8 Stunden zielt auf eine Korrektur der Hyperglykämie um nicht mehr als 50% des zu Behandlungsbeginn gemessenen Wertes sowie die Anhebung des Blut-pH in Richtung des unteren Normalbereichs ab.

"Sollgrößen" für Blutzuckerkorrekturen je Stunde sind problematisch. Die Glukosekonzentration darf nur stündlich zwischen 3 und 5 mmol/l (50 bzw. 90 mg/dl) bis zum Zielwert von 14 bis 16 mmol/l (250 - 290 mg/dl) abgesenkt werden (31).

Mit Erreichen dieser Grenze wird die Insulinierung in reduzierter Dosierung bei gleichzeitiger Infusion einer 5%igen Glukoselösung fortgesetzt.

Andere Therapieempfehlungen verzichten generell auf den o.g. Insulin-Initialbolus oder folgen einer "very low dose"-Insulinierung mit anfänglichen i.v.-Boli von 2 bis maximal 6 IE Normalinsulin und kontinuierlicher stündlicher Zufuhr von 0,5 - 4 IE Normalinsulin beim Erwachsenen, ergänzt durch kleine Korrekturboli (59).

### Elektrolytersatz

"Problemelektrolyt" bei der Ketoazidose ist v.a. Kalium. Trotz gemessener Normo- oder Hyperkaliämie besteht infolge großer Verluste ein Körper-Kaliumdefizit von 200 - 700 mmol (3), das nicht an einem Tag auszugleichen ist.

Die Kaliumzufuhr erfolgt orientiert an den Ergebnissen schneller (!) und zuverlässiger Laborkontrollen und unter Beachtung des extra-/intrazellulären Kationenshifts: Folge der Insulinierung, Verminderung des Dissoziationsgrades unter Azidoseausgleich und Verdünnungseffekte. Tabelle 5 enthält Richtgrößen der Kaliumsubstitution.

Zumeist besteht bei diabetischer Ketoazidose ein hohes Phosphatdefizit. Ein Ausgleich (u.a. zur Beseitigung des 2,3-Diphosphoglyzeratmangels der Erythrozyten) erscheint – wenn überhaupt – nur bei Serum-Phosphatkonzentrationen unterhalb 1 mmol/l und bei ausreichender Diurese gerechtfertigt. Beginnend mit 10 mmol Phosphat z.B. in Form des Natriumsalzes (Natriumglycerophosphat; 1 ml enthält 2 mmol Na<sup>+</sup> und 1 mmol Phosphat) werden innerhalb 8 - 12

Stunden zwischen 40 und 60 mmol verabreicht (15, 30, 40). Der Therapiewert ist umstritten (5). Einerseits bleibt der Verlauf der Ketoazidose nahezu unbeeinflusst, andererseits sind neben anderen Komplikationen unter eingeschränkter Nierenfunktion Hypokalzämien möglich (40).

### Azidosekorrektur

Mit Rehydrierung und Insulinierung wird die Ketoazidose bereits weitgehend ausgeglichen. Trotz diskutierter Vorteile einer Bikarbonatpufferung (Aufhebung der negativen Inotropie und Vasodilatation, Abschwächung der Insulinresistenz) (31) sprechen gewichtige Argumente gegen eine Bikarbonatgabe: Reboundalkalosen nach Korrektur der Ketoazidose unter Insulineinfluß, paradoxe Azidose im Liquor, plötzliche Hypokaliämie, verzögerte Elimination der Ketonkörper, Linksverschiebung der O<sub>2</sub>-Bindungskurve von Hämoglobin mit erschwelter Gewebeoxygenierung (5, 40).

Die Pufferung mit Natriumbikarbonat ist allenfalls bei sog. kritischer Azidose, d.h. im Bereich erschöpfter kompensatorischer Regulation, mit pH-Werten < 7,0 angezeigt. Die Substitution erfolgt dann in reduzierter Dosierung (31):

- Natriumbikarbonat 8,4% in ml = 0,3 x BE x kgKG bis zu einem pH-Wert von 7,1 - 7,2 (3).  
Faustregel: Verabreichung von höchstens einem Drittel des nach obiger Formel berechneten Bedarfs (3).

### Sonstige Therapiemaßnahmen

Die hohe Thromboemboliegefahr macht eine Heparinisierung mit 15.000 - 24.000 E Heparin/24 h beim Erwachsenen bis auf begründete Ausnahmen unverzichtbar (27).

Begleiterkrankungen einschließlich Infektionen müssen energisch behandelt werden. Abgesehen von unmittelbar lebensbedrohlichen Anlässen verbieten sich im Zustand der Ketoazidose operative Eingriffe, weil metabolische Insulinmangelfolgen und Postaggressionsstoffwechsel additiv wirken (3). Vor Operationen zur Ausschaltung von dekompressionsfördernden Ursachen (z.B. Abszedierung) muß präoperativ in vertretbarer Zeit eine Verbesserung der metabolischen Situation angestrebt werden (3, 48).

### Hyperglykämisch-hyperosmolares, nichtketoazidotisches Dehydratationssyndrom

Das hyperglykämisch-hyperosmolare Dehydratationssyndrom ohne Ketoazidose ("Hyperosmolares Koma") ist seit 1957 genauer bekannt (1) (Tab. 4). Die charakteristische Entgleisung des unzureichend behandelten (zunächst "leichten") Diabetes Typ 2 zeigt auch heute noch eine sehr hohe Letalität. Diese läßt sich u.a. mit dem zumeist hohen Lebensalter, der Multimorbidität der Betroffenen sowie mit dem oftmals späten Diagnosezeitpunkt erklären (36).

Aufgrund einer exzessiven Hyperglykämie steht die osmotische Diurese mit ausgeprägten Flüssigkeitsverlusten im Zentrum der Komplikation. Elektrolyt-

defizite sind nicht vordergründig. Allgemein fehlt eine signifikante Ketonämie, da eine Insulinrestwirkung die periphere Lipolyse und Ketonkörperbildung in der Leber supprimiert. Aufgrund dessen bleibt die "große" Azidose-Atmung (Kussmaul) als diagnostisch wichtiges Zeichen aus. Die Diagnose wird u.U. dadurch verzögert gestellt!

Mitunter sind die beiden hyperglykämischen Stoffwechselentgleisungen, die ketoazidotische und die anazidotisch-hyperosmolare Form, nicht eindeutig zu differenzieren, d.h. es liegen "Mischformen" vor.

Bei fließenden Übergängen bestimmt die Schwere des Insulinmangels den Grad der Ketoazidose (Abb.) (5, 51).

### Definition und Diagnose

Kennzeichnend für das hyperglykämisch-hyperosmolare, nichtketoazidotische Dehydratationssyndrom sind (27, 58) (Tab. 4):

- Hyperglykämie  $> 33 \text{ mmol/l}$  ( $> 600 \text{ mg/dl}$ ),
- Blut-pH  $> 7,3$  (arteriell),
- Standardbikarbonat  $> 15 \text{ mmol/l}$ ,
- fehlender Nachweis von Ketonkörpern im Urin (sowie im Serum bzw. geringe Ketonämie  $< 3 \text{ mmol/l}$ ),
- Serumosmolarität  $> 350 \text{ mosmol/l}$ .

Die Blutglukosekonzentrationen erreichen oft Extremwerte von  $> 55 \text{ mmol/l}$  ( $> 1000 \text{ mg/dl}$ ).

Der Serumkaliumspiegel kann noch normal bis leicht erhöht sein. Hypernatriämien ( $> 155 \text{ mmol/l}$ ) sind nahezu die Regel. Extreme Hyperglykämien entziehen jedoch dem Intrazellulärraum osmotisch sehr viel Wasser, so daß durchaus sogar eine niedrige Natriumkonzentration im Serum gemessen werden kann ("maskierte" Hypernatriämie) (52).

Allgemein bestimmen jedoch Natriumionen und Glukose (bei Insulinmangel!) als extrazellulär dominierende Solute die effektive Serumosmolarität. Das trifft nicht für Harnstoff zu, der ungehindert durch Zellmembranen permeiert (52).

Hyperlaktatämien mit Einfluß auf den Säurebasenstatus resultieren aus Begleiterkrankungen (z.B. pneumonische Hypoxämie) oder sind Sekundärfolgen der verminderten Gewebespersion bei Hypovolämie.

### Pathogenese

Das hyperglykämisch-hyperosmolare, nichtketoazidotische Dehydratationssyndrom ist in der Regel eine Komplikation des Typ 2-Diabetikers.

Bei diesem besteht kein absoluter Insulinmangel. Noch vorhandene endogene Insulinreserven können zwar tiefgreifende Störungen im Glukosestoffwechsel nicht verhindern, sind aber effektiv genug, die periphere Lipolyse und hepatische Ketogenese zu limitieren, so daß sich keine metabolische (Keto-)Azidose ausbildet. Ausgenommen davon sind sekundäre Azidosen durch Laktatakkumulation bei Gewebshypoxie und Nierenversagen (27).

Folgen der zur Glukosehomöostase unzureichenden Restsekretion von Insulin sind ein Verlust der peripheren Glukoseutilisation und eine gleichzeitige

exzessive hepatische Glukoseproduktion bei forcierter Glykogenolyse und Glukoneogenese. Mit der zwangsläufigen Hyperglykämie und konsekutiven osmotischen (glukosebedingten) Diurese kommt es zunächst zur Hypovolämie und nachfolgend zur allgemeinen extra- und intrazellulären Dehydratation. Das Flüssigkeitsdefizit liegt bei 8 bis 10 Litern und damit über dem der diabetischen Ketoazidose (48). Weil renale Wasserverluste die Elektrolytverluste relativ übersteigen, entwickelt sich eine hypertone Dehydratation.

Die infolge Hyperglykämie und Hypernatriämie erhöhte Serumosmolarität beeinträchtigt die Fließeigenschaften des Blutes. Darin liegt eine wesentliche Erklärung für gehäuft im Rahmen der Dekompensation auftretende Thromboembolien (48), Myokardinfarkte oder Apoplexien (27). Volumenmangel, abnorme Rheologie und darüber hinaus die intrazelluläre Dehydratation sind partiell für neurologische bzw. Bewußtseinsstörungen und Nierenversagen verantwortlich.

### Klinische Merkmale

Viele Symptome der hyperglykämisch-hyperosmolaren Entgleisung sind uncharakteristisch, zumal einzelne Beschwerden beim älteren Menschen auch unabhängig vom Diabetes auftreten können. Besondere Diagnoseprobleme bereitet die bis dahin nicht erkannte Stoffwechselerkrankung. Bis zu 50% der metabolischen Entgleisungen sind Erstmanifestationen des Syndroms (52).

Beim bereits diagnostizierten Typ 2-Diabetiker werden häufig Begleiterkrankungen, z.B. Infektionen, Apoplexie, Pankreatitiden, andere gastrointestinale Störungen und Nierenerkrankungen zum auslösenden Faktor. Ähnliche Bedeutung haben Diät- und Behandlungsfehler (30% der Fälle) (27), operativer Streß, das beim alten Menschen mangelnde Durstempfinden oder auch Auswirkungen einer Pharmakotherapie mit Diuretika, Kortikosteroiden, einzelnen Antikonvulsiva u.a..

Nachstehende "Leitsymptome" bzw. Umstände können auf eine hyperosmolare Dekompensation hinweisen (27, 31):

- Diabetes mellitus und Patient im höheren Lebensalter,
- Infektionen der Atem- und Harnwege,
- Abdominalbeschwerden (bei hohem Prozentsatz der Entgleisungen!) mit Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, intraluminale Blutung, Subileus- oder Ileussyndromatik,
- allgemeine körperliche Schwäche,
- Exsikkosezeichen, zunächst Polyurie und eventuell Durst als Vorboten, später manifestiert durch Tachykardie, Hypotension, trockene Haut und Schleimhäute, nachlassende Diurese u.a.,
- Bewußtseinsstörungen (mehr als 30%) (1, 31) in Form von Somnolenz, Sopor, Koma sowie neurologische Defizite mit apoplektiformen Bildern, Hemiparese, Aphasie.

## Fort- und Weiterbildung

Der Grad der Bewußtseinsstrübung korreliert weitgehend mit dem Ausmaß der Serumhyperosmolarität. Mitunter bestehen jedoch Diskrepanzen zwischen klinischer Symptomatik und biochemischen Veränderungen (5). Die für Ketoazidosen typischen Atemstörungen einschließlich des Azetonfoetors fehlen.

Das eventuelle Durstgefühl läßt trotz progredienter Dehydratation nach, so daß eine adäquate Flüssigkeitsaufnahme ausbleibt.

Das hyperglykämisch-hyperosmolare, nichtketoazidotische Koma entwickelt sich zumeist langsam über mehrere Tage (im Mittel 12 Tage) (27). Das bedingt u.a. die auch heute noch schlechte Prognose. Verhängnisvoll wirkt sich aus, daß es sich nicht um eine markante Akut-Entgleisung handelt und anfangs die Dramatik der diabetischen Ketoazidose fehlt. Demzufolge sind die zumeist älteren und multimorbiden Betroffenen zum Zeitpunkt der Diagnose oft im vitalbedrohten Allgemeinzustand. Prognosebelastend können sich außerdem potenzielle Therapiekomplicationen auswirken.

### Therapie

Die Behandlung der hyperglykämisch-hyperosmolaren Stoffwechselentgleisung weicht nicht prinzipiell von der des ketoazidotischen Komas ab. Höchste Beachtung verdient die eingeschränkte kardiovaskuläre, renale und zerebrovaskuläre Regulationsbreite der vorzugsweise betroffenen älteren Diabetiker gegenüber dem "Kardinaltherapeutikum" Flüssigkeit! Der Insulinbedarf für metabolische Korrekturen ist in der Regel niedrig (5).

Dauer der Störung und Zeitpunkt des Therapiebeginns sind neben anderen Faktoren prognoseentscheidend. Die Diagnose muß frühzeitig gestellt werden!

### Flüssigkeitssubstitution

Eine forcierte Volumenzufuhr noch vor Kenntnis detaillierter Laboranalysen ist der erste Therapie-schritt, weil dadurch bereits die Blut-Zuckerkonzentrationen gesenkt und kontrainsulinäre hormonelle Einflüsse reduziert werden (3).

Trotz hyperosmolarer Dehydratation sind zunächst isotone und nicht hypotone Infusionslösungen indiziert. Menge und Applikationsgeschwindigkeit der bevorzugten 0,9%igen NaCl-Lösung richten sich nach zentralem Venendruck bzw. hämodynamischer Situation, Nierenleistung und laborchemischen Kriterien.

Richtgrößen für die 0,9%ige NaCl-Lösung sind:

- Initialzufuhr (1. Stunde): bis 1000 ml
- kontinuierliche Zufuhr (über initiale 12 Stunden): 500 ml/h, bei älteren Patienten 250 ml/h.

Mit Infusionsmengen zwischen 4 und 6 Litern wird zunächst das defizitäre Intravasalvolumen korrigiert (52). Für eine komplette Rehydrierung sind über 24 Stunden und länger größere Volumina notwendig. Beim betagten Diabetiker muß das Flüssigkeitsdefizit wegen der Gefahr der iatrogenen Überwässerung zurückhaltender korrigiert werden. Maßgebend kann die

Nierenfunktion sein. Eine Diurese unterhalb 30 ml/h erhöht das Risiko der Infusionsbehandlung (27).

Steigt der zentrale Venendruck über 10 cm Wassersäule, sollte die Flüssigkeitszufuhr gedrosselt werden. Ebenfalls risikosteigernd sind hypotone Infusionslösungen. Sie bewirken einen zu raschen Abfall der Osmolarität im Serum und im Extrazellulärraum. Der damit verbundene hohe osmotische Gradient zum Intrazellulärraum begünstigt die Entstehung eines Hirnödems, das beim hyperosmolaren Koma als Therapiekomplication gefürchtet ist (3). Prinzipiell soll die Hyperosmolarität nicht um mehr als 10 mosmol/l in der Stunde korrigiert werden (5, 39).

Ein sekundärer Behandlungsschritt nach Korrektur der Hyperglykämie und des häufigen Kaliummangels ist der Ausgleich des Flüssigkeitsdefizits mit "freiem" Wasser (52).

Wie bereits erwähnt, können beim hyperosmolaren Syndrom infolge hyperglykämisch-osmotischer Flüssigkeitsverschiebungen vom Intra- zum Extrazellulärraum tatsächliche Hybernatriämien maskiert werden.

- Jeder weitere Anstieg der Blut-Glukosekonzentration um 5,5 mmol/l (100 mg/dl) über den Basiswert von 5,5 mmol/l (100 mg/dl) hinaus senkt die gemessene Natriumkonzentration um 1,6 mmol/l.
- Bei einer Hyperglykämie von 55 mmol/l (1000 mg/dl) und einem Natriumspiegel von 140 mmol/l liegt demzufolge die reale Natriumkonzentration bei 154 mmol/l ( $= 9 \times 1,6 \text{ mmol/l} + 140 \text{ mmol/l}$ ).
- Mit speziellen Formeln läßt sich daraus das jeweils aktuelle Flüssigkeitsdefizit kalkulieren, welches zu 50% in den ersten 24 Stunden und vollständig innerhalb 48 Stunden ausgeglichen werden kann (52).

### Insulintherapie

Bei der hyperglykämisch-hyperosmolaren Dekompensation ist der therapeutische Insulinbedarf allgemein niedrig (5). Selbst bei extremer Hyperglykämie sind nach anfänglicher Rehydratation nur geringe Insulindosen erforderlich.

Abgesehen von einer präklinischen i.v.-Bolusgabe wird unter stationären Bedingungen Normalinsulin mittels Perfusor kontinuierlich appliziert. Grundsätzlich gilt die auch bei der Ketoazidose geforderte "low dose"-Substitution. Jede "Überinsulinierung" mit zu schnell absinkender Blut-Glukosekonzentration provoziert die Risiken zu steiler osmotischer Gradienten zwischen Extra- und Intrazellulärraum bzw. an der Blut-Hirnschranke. Einzelne Therapeuten verzichten deshalb unter primärer Rehydrierung so lange auf Insulin, bis der Blutzucker allein unter Infusionstherapie stündlich spontan weniger als 3 bis 5 mmol/l (50 - 90 mg/dl) abfällt.

Folgende Regeln senken das Therapierisiko:

- Stündlich maximale Senkung der Glukosekonzentration um etwa 3,3 mmol/l (60 mg/dl)
- Parallelinfusion von Glukose 5% bei Blut-Zuckerkonzentrationen < 28 mmol/l (500 mg/dl).

**Tabelle 6:** Ursachen von Laktazidosen (31).

Laktazidose Typ A	Laktazidose Typ B
<b>Gewebe-Minderperfusion mit zellulärer Hypoxidose</b>  alle Schockformen  Hypoxämie (Asthma bronchiale u.a.)  Anämie  CO-Vergiftung	<b>Typische Grunderkrankungen – Typ B<sub>1</sub></b> <b>Diabetes mellitus,</b> Leberzirrhose, Niereninsuffizienz, Sepsis, Tumore, Phäochromozytom u.a.  <b>Medikamentös-toxische Einflüsse – Typ B<sub>2</sub></b> <b>Biguanide (Metformin),</b> Ethanol, Methanol, Sorbitol, Xylitol, Fruktose, Salizylate, Paracetamol, Diazoxid, Natriumnitroprussid u.a.  <b>Angeborene Stoffwechselstörungen – Typ B<sub>3</sub></b> Glukose-6-phosphatase-Mangel Fruktose-1,6-diphosphatase-Mangel Pyruvatdehydrogenase-Mangel

**Elektrolytersatz**

Auch bei der hyperglykämisch-hyperosmolaren Entgleisung ohne Ketoazidose ist mit einem Kaliumdefizit bis zu 500 mmol zu rechnen (52). Hypokaliämien gefährden diese Patientengruppe hochgradig, beispielsweise durch Arrhythmien (31). Die Korrektur ist essentiell. Sie wird analog zur diabetischen Ketoazidose nach Ergebnissen kurzfristiger Laborkontrollen und aktuellen Blut-pH-Werten gesteuert (Tab. 5).

**Azidosekorrektur**

Im typischen Verlauf fehlen Azidosen. Die Gabe von Natriumbikarbonat ist primär nicht indiziert und nur Extremsituationen mit hochgradigem Volumenmangel und kritischer metabolischer Azidose, d.h. wenn kompensatorische Regulationen versagen, vorbehalten (27).

**Sonstige Therapiemaßnahmen**

Die Gesamtmortalität hängt wesentlich von Begleiterkrankungen, von der Ausgangssituation (Exsikkose, Bewußtseinszustand) und potenziellen Therapiekomplicationen (v.a. Hirnödemen) ab. Grundsätzlich ist das breite Spektrum intensivmedizinischer Überwachungs- und Therapiemaßnahmen erforderlich. Wegen der hohen Thromboemboliegefahr hat die Heparinisierung eine herausragende Bedeutung (27, 52)!

**Laktazidose**

Allgemein werden beim Diabetiker Laktazidosen<sup>3</sup> neben der Ketoazidose und dem hyperglykämisch-hyperosmolaren, nichtketoazidotischen Dehydratationssyndrom den Komaformen zugerechnet (31). Diese Zuordnung ist nicht zwingend, da die Laktazidose keine ausschließlich diabetische Stoffwechseldekompensation ist (26).

Prinzipiell existieren zwei Formen der Laktazidose (31) (Tab. 6):

- Laktazidose Typ A als Resultat einer Gewebe-Minderperfusion und zellulären Hypoxidose,
- Laktazidose Typ B infolge eines Mißverhältnisses zwischen Milchsäureproduktion und -clearance mit vielfältigen Ursachen.

Die Laktazidose verdient nicht nur in der Diabetologie Beachtung. Die Gefahr dieser Dekompensation beim Diabetiker, der mit Biguanid-Antidiabetika behandelt wird, droht speziell bei geplanten Kontrastmittelapplikationen, Operationen und dazu notwendigen Anästhesien.

**Definition und Diagnose**

Bei erhöhten Blut-Laktatkonzentrationen lassen sich unter Beachtung weiterer Faktoren (Anamnese, Klinik, Labordaten) zwei Störungen voneinander abgrenzen (27):

- Hyperlaktatämie, definiert als erhöhte Laktatkonzentration bei physiologischem Säurebasenstatus oder alkalotischer Reaktionslage und
- Laktazidose, bei der die Hyperlaktatämie mit einer metabolischen Azidose (Hyperlaktazidämie) einhergeht.

Laktat ist das metabolisierbare Anion der Milchsäure, welche im Kohlenhydrat-(Fett- und Eiweiß-)Stoffwechsel als "Nebenprodukt" entsteht (s. Pathogenese).

Fälschlicherweise (und auch nachfolgend im Text) werden Milchsäure und Laktat synonym<sup>3</sup> gebraucht. Nur Milchsäure tritt in den Intrazellulärraum und Zitratzyklus ein oder dient der Glukoneogenese. Im Blut wird die Konzentration von Laktat gemessen (37).

<sup>3</sup> Da die Azidose auf H<sup>+</sup>-Ionen der Milchsäure und nicht auf Laktat zurückzuführen ist, trifft der verbreitete Begriff "Laktatazidose" nicht zu.



## Fort- und Weiterbildung

Eine Laktazidose erfüllt folgende Parameter:

- Blut-Laktatkonzentration > 7 mmol/l
  - Blut-pH < 7,30
  - Anionenlücke ( $[\text{Na}^+] + [\text{K}^+] - ([\text{Cl}^-] + [\text{HCO}_3^-])$ ) > 16 mmol/l (Normwert: 12 mmol/l)
  - negativer Basenüberschuß
  - kompensatorischer Abfall des  $\text{pCO}_2$
  - Normo- bis moderate Hyperglykämie
  - fehlende bzw. mäßige Ketonämie und -urie
  - "Begleit"-Hyperkaliämie.
- Die gemessene Laktatkonzentration hängt sehr deutlich vom Blutentnahmeort, vom Bestimmungsmedium (Vollblut, Plasma oder Serum) sowie von multiplen Einflußfaktoren (Patientenalter, -geschlecht, Ernährung, Körperaktivität u.a.) ab. Für Laktat existiert daher kein eindeutiger Normwert, sondern lediglich ein Normbereich. Er beträgt für arterielles und zentralvenös entnommenes Blut 0,5 - 1,6 mmol/l, für periphervenöses Blut 0,5 - 2,2 mmol/l.
  - Die diagnostische Bewertung der Laktatkonzentration kann nur mit Blick auf die metabolische Gesamtsituation erfolgen. Entscheidend für die Diagnose Laktazidose ist die Kausalität zwischen exzessiv erhöhter Laktatkonzentration und Azidose. Bei Patienten mit diabetischer Ketoazidose oder Urämie muß das nicht zutreffen, da neben Milchsäure noch weitere Säuren den pH-Wert mit nicht eindeutig definierbarem Anteil beeinflussen (26). Es verdient Beachtung, daß eine Hyperlaktatämie bei 30 - 50%, eine Laktazidose immerhin bei 8 - 15% der Diabetiker mit ketoazidotischer Entgleisung vorkommen sollen (3).

### Pathogenese

Milchsäure bzw. Laktat entsteht beim glykolytischen Abbau von Glukose unter anaeroben Bedingungen. Hohe Laktatkonzentrationen im Blut resultieren entweder aus einer vermehrten Laktatbildung oder einer verminderten Laktatverwertung. Bei kritisch Kranken sind häufig beide Ursachen kombiniert.

Die Laktatproduktion wird gesteigert, wenn endogen aus dem Kohlenhydrat-, Fett- und Proteinmetabolismus oder exogen aus der Ernährung (einschließlich der parenteralen Nahrungszufuhr) vermehrt Laktatvorstufen anfallen. Die genannten Teilstoffwechsel nutzen eine gemeinsame Endstrecke bis zur Bildung von Pyruvat, mit dem Laktat über die Laktatdehydrogenase in einer Gleichgewichtsreaktion steht. Das "Nebenprodukt" Laktat wird hauptsächlich in der Leber weiter verstoffwechselt. Normalerweise verläuft die Laktatclearance im Nüchternzustand über Pyruvat in Richtung Glukoneogenese. Postprandial wird dagegen Laktat – wiederum über den Pyruvat-Schritt – mit Hilfe des mitochondrialen Enzymkomplexes Pyruvatdehydrogenase zu Azetyl-Koenzym A oxidiert. Geschwindigkeitsbestimmend für diese Reaktion ist die Aktivität der Pyruvatdehydrogenase (47). Azetyl-Koenzym A fließt in die Fettsäuresynthese und vor allem in den Zitratzyklus ein. Letztlich wird Laktat als

Energiequelle genutzt oder per Glukoneogenese zu Glukose resynthetisiert (26, 47).

Normalerweise ist der Organismus in der Lage, deutlich mehr Milchsäure zu eliminieren, als er überhaupt bei körperlichen oder anderen Belastungen produzieren kann (37).

Tiefgreifende krankhafte Störungen schränken jedoch die Kompensationsbreite gegenüber Imbalancen aus erhöhter Bildung und verminderter bzw. fehlender Utilisation von Laktat ein.

Beispielsweise führt ein schockbedingter zellulärer Sauerstoffmangel über die anaerobe Energiegewinnung aus Glukose zu pathologischen Laktatkonzentrationen im Blut (Laktazidose Typ A der Tab. 6).

Der Diabetiker neigt auch unabhängig von einer Gewebe-Minderperfusion zu derartigen Störungen (Laktazidose Typ B der Tab. 6). Bereits eine moderate Akkumulation von Milchsäure – ausgelöst durch körperliche Anstrengung, Alkoholgenuß oder durch hochdosierte Zufuhr von Fruktose, Sorbitol und Bikarbonat (per Infusionen) – kann er nur begrenzt über die oben geschilderten Stoffwechselprozesse ausgleichen.

Eine hohe Laktazidosegefahr besteht bei der diabetischen Ketoazidose und deren zu aggressiver Insulinkorrektur (5). Vor allem aber wird die Laktazidose mit der antidiabetischen Biguanidbehandlung in Verbindung gebracht.

### Biguanid-assoziierte Laktazidose

In Zusammenhang mit Operationen, Diagnostikmaßnahmen und den dafür notwendigen Narkosen wird auf das erhöhte Laktazidoserisiko mit Biguaniden behandelten Diabetikern hingewiesen.

Die Biguanide Phenformin, Metformin und Buformin wurden in Deutschland 1961 in die orale Diabetes-therapie eingeführt. Nachdem in verschiedenen Ländern gehäuft Laktazidosen auftraten, für die zum Teil der unkritische Biguanideinsatz unter Mißachtung von Kontraindikationen verantwortlich war, mußten 1978 in Deutschland Phenformin und Buformin aus dem Handel genommen werden, so daß einzig Metformin weiterhin verfügbar blieb (2, 5).

Neue Erkenntnisse zur Pathophysiologie des Diabetes Typ 2, das Konzept des metabolischen Syndroms und nicht zuletzt die Ergebnisse der United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) (56) führten zur therapeutischen Renaissance von Metformin. Es hemmt die hepatische Glukosefreisetzung, fördert die insulinvermittelte Glukoseutilisation und erleichtert die Gewichtsabnahme (2).

In der Anästhesiepraxis ist von Bedeutung, daß auch Metformin ein Laktazidoserisiko nachgesagt wird. Wenn dieses auch im Vergleich zu Phenformin und Buformin etwa 20fach geringer ausfällt (1), gilt vor elektiven Operationen und damit verbundenen Anästhesien nach wie vor die Pauschalforderung einer zumindest zweitägigen Metforminkarenz (44).

Weder die erwünschte anti-hyperglykämische Wirkung der Biguanide noch die assoziierte Laktatanhäufung sind im Detail geklärt.

Biguanide hemmen die Glukoseoxidation und steigern die anaerobe Glykolyse, so daß selbst bei ausreichender Sauerstoffversorgung des Gewebes vermehrt Laktat gebildet wird (4). Diese Auswirkungen mit Tendenz zur Hyperlaktatämie (bzw. Laktazidose) sind ebenso wie der Einfluß auf die Laktatmetabolisierung bei den einzelnen Biguaniden unterschiedlich ausgeprägt. Metformin zeigt beispielsweise dank besonderer physikochemischer Eigenschaften einen nur geringen Hemmeffekt auf die mitochondriale Pyruvatdehydrogenase, welche die erwähnte Laktatverwertung über Pyruvat, Azetyl-Koenzym A und Folgeschritte fördert (47).

Demzufolge darf – abgesehen von weiteren Begründungen – Metformin hinsichtlich des Laktazidosepotenzials nicht mit den inzwischen obsoleten Biguaniden Phenformin und Buformin gleichgesetzt werden.

Dennoch gelten auch für Metformin die allgemeinen Biguanid-Kontraindikationen (4):

- Organfunktionsstörungen (Leber, Niere, Gastrointestinum und Pankreas),
- kardiovaskuläre und respiratorische Insuffizienzen,
- arterielle Verschußkrankheit (u.a. Gewebeminderdurchblutungen),
- hypokalorische Nahrung, Alkoholismus,
- Schwangerschaft,
- Lebensalter > 65 Jahre u.a.

Im Umkehrschluß verbieten sich unter Biguanidbehandlung (2, 4, 44):

- Diagnostikverfahren mit intravenösen Kontrastmedien,
- aggressive Diuretikagaben und Einsatz nierentoxischer Medikamente,
- elektive Operationen.

Der Sinn der bisherigen Forderung, auch bei elektiven Operationen ohne zu erwartende Blutverluste oder massive perioperative Flüssigkeitsimbalancen die Metformintherapie für 2 - 3 Tage auszusetzen, muß bei den o.g. Vorzügen von Metformin gegenüber Biguaniden der 1. Generation angezweifelt werden (47). Für eine Vielzahl von Typ 2-Diabetikern verlangt dieses Vorgehen den Aufwand einer zeitweiligen Therapieumstellung auf Insulin!

Gegen diese Praxis sprechen auch aktuelle Daten zur Häufigkeit der Laktazidose. Während bei der Phenformin- und Buformintherapie mit etwa einer Laktazidose auf 2.000 Krankenhauspatienten gerechnet werden mußte, wird heute in einzelnen Ländern bei korrekter Metforminindikation diese Störung einmal bis dreimal pro 100.000 Patientenjahre registriert (2, 31, 47).

Bei fast allen in der jüngeren Vergangenheit in Europa registrierten Laktazidosen unter Metformintherapie war entweder das Antidiabetikum überdosiert oder es wurden die eindeutigen Festlegungen zu Kontraindikationen außer acht gelassen (4).

Bemerkenswert ist außerdem, daß die ohnehin niedrige Zahl von Laktazidosen bei Typ 2-Diabetikern unter Metforminbehandlung nicht höher liegt als bei anders therapierten Typ 2-Patienten (47).

### **Klinische Merkmale**

Das Symptomenspektrum der Laktazidose ist wenig spezifisch. Es wird oft durch eindrucksvollere Störungen der auslösenden oder begleitenden Grunderkrankung geprägt (17, 26). Viele der als charakteristisch geltenden Zeichen imponieren auch bei anderweitig akut erkrankten Nichtdiabetikern oder im Rahmen sonstiger diabetischer Stoffwechselentgleisungen. Insbesondere ältere Diabetiker mit hochgradigem Insulindefizit zeigen "gemischte" Dekompensationen (31). Letztlich muß die klinische Diagnose bei Erfassen der Risikosituation (17) frühzeitig durch o.g. laborchemische Kriterien erhärtet werden.

Laktazidosen entwickeln sich relativ schnell innerhalb 24 Stunden oder weniger Tage (48).

- Im Prodromalstadium geben Patienten oft Muskelschmerzen und Muskelschwäche an (2). Obwohl 15 - 20% der mit höheren Metformindosen behandelten Diabetiker über Magen-Darm-Beschwerden klagen (2), können komplexe gastrointestinale Störungen mit Inappetenz, Übelkeit und Erbrechen, Diarrhoen und Abdominalschmerzen bei gleichzeitigem subjektivem Krankheitsgefühl potenzielle Vorboten einer Laktazidose sein. Zumeist wirken die Betroffenen adynam, schläfrig, andererseits aber auch auffällig unruhig und verwirrt.
- Im fortgeschrittenen Stadium wird der veränderte Zellstoffwechsel mit abfallenden intrazellulären pH-Werten und konsekutiven pH-Verschiebungen im Extrazellulärraum an einzelnen Organsystemen klinisch offensichtlich (31). Eine besondere Bedrohung erwächst aus dem Verlust der Reagibilität des Herz-Kreislauf-Systems auf Katecholamine und weitere Stimuli. Bradykardien, Arrhythmien, eine verminderte Myokardkontraktilität und Vasoplegien mit Hypotensionen gefährden die Durchblutung unmittelbar lebenswichtiger Organe, von denen die Leber für den Laktatmetabolismus, die Niere für die Metforminexkretion entscheidende Bedeutung haben (31, 47).
- Das Vollbild der Laktazidose kennzeichnen Atemstörungen, z.B. nach anfänglicher kompensatorischer Hyperventilation ("Atemnot") eine Kußmaul-Atmung (ohne apfelartigen bzw. Azetonfoetor), Bewußtseinseinschränkungen bis hin zum Koma, Hypothermie, eine ausgeprägte Schocksymptomatik und Nierenversagen (3, 17, 26). Als typische Komplikation der Laktazidose gilt die disseminierte intravasale Gerinnung (DIC) (2). Eine aussagekräftige Analyse zu Laktazidosen (28, 29) bei Patienten unter Metformintherapie ergab, daß weder die Höhe der Blut-Laktatkonzentrationen noch der Plasmaspiegel von Metformin mit dem Schweregrad (in der genannten Untersuchung mit der Prognose) der metabolischen Störung korrelierten. Während Diabetiker extreme

## Fort- und Weiterbildung

Laktatakkumulationen (z.B. > 34 mmol/l im arteriellen Blut) überlebten, führten weitaus geringere Laktatkonzentrationen zum Tode, für den letztlich mit Hypoxämien einhergehende Erkrankungen oder andere Grundleiden verantwortlich waren (47).

### Therapie

Die Behandlung der Laktazidosen hängt wesentlich vom Schweregrad und der auslösenden Ursache ab. Sie muß frühzeitig einsetzen. Ausgeprägte Laktazidosen lassen sich nur schwer beeinflussen.

Grundsätzlich wird zwischen allgemeinen Therapie-maßnahmen und – im Fall der biguanidassoziierten Laktazidose – einer Kausalbehandlung mit Elimination des Metformins unterschieden. Die allgemeinen Maßnahmen verfolgen 2 Ziele (26):

- Verminderung der Laktatproduktion und
- Steigerung der Laktatverwertung.

Beides wird bereits durch intensivmedizinische Basismaßnahmen eingeleitet.

### Basisintensivtherapie

Eine wirksame Schockbekämpfung und Sicherung der Ventilation mit adäquater Sauerstoffzufuhr reduzieren nicht nur die periphere (und hepatische) Laktatbildung, sondern fördern über eine verbesserte Splanchnikus- und Nierendurchblutung (einschließlich Oxygenierung) auch die Verwertung bzw. Elimination des akkumulierten Laktats (26). Wie bei anderen Stoffwechselentgleisungen gilt die forcierte, dem Allgemeinzustand des Patienten angepaßte Flüssigkeitssubstitution zur Normalisierung des Intravasalvolumens als Initialforderung.

### Insulintherapie

Laktazidosen (bzw. Hyperlaktatämien) sind - hauptsächlich als Sekundärfolge - auch bei diabetischer Ketoazidose und seltener beim hyperglykämisch-hyperosmolaren Syndrom möglich (5). In diesen Fällen ist die an anderer Stelle detaillierter beschriebene Insulinierung obligat (2).

### Azidosekorrektur

Bei hochgradiger Laktazidose ist die Pufferung mit Natriumbikarbonat indiziert (2, 17). Die Bikarbonatgabe zielt anfangs darauf, das Plasma-Standardbikarbonat auf etwa 10 mmol/l und den pH-Wert des Blutes oberhalb von 7,1 zu stabilisieren (5).

- Mit diesen zunächst (!) angestrebten Grenzwerten wird eine überschießende Alkalisierung vermieden. Es kommt nicht zur Linksverlagerung der O<sub>2</sub>-Bindungskurve des Hämoglobins mit erschwelter O<sub>2</sub>-Abgabe im Gewebe und weiteren Anstiegen der Laktatkonzentration. Die notwendigen Mengen an Natriumbikarbonatpuffer, die unter exakter Kontrolle des Säure-Basen-Status maximal 200 mmol/h erreichen können (17), stellen eine hohe Natrium- und Flüssigkeitsbelastung dar, die nicht ohne weiteres über die Niere ausgeglichen werden kann. Häufig besteht ohnehin eine Oligo-

oder Anurie, so daß Nierenersatzverfahren frühzeitig in Betracht gezogen werden müssen (26).

### Nierenersatzverfahren

Bei der Laktazidose mit oder ohne renale Insuffizienz ist ein großzügiger Einsatz der kontinuierlichen venovenösen Hämodiafiltration (CVVHDF) aus mehreren Gründen indiziert (17, 31):

- Ausgleich der potenziellen Natrium- und Flüssigkeitsbelastung nach i.v.-Pufferung mit Natriumbikarbonatlösung,
- Elimination von H<sup>+</sup>-Ionen und Laktat,
- stetige Korrektur des Elektrolythaushaltes und
- Entfernung von Metformin.

Aus verständlichen Gründen werden in dieser Situation bikarbonatgepufferte Dialysier- bzw. Filtrationslösungen den laktatgepufferten Lösungen vorgezogen (25).

Auch bei komplexer intensivmedizinischer Behandlung wird für Laktazidosen noch immer eine Letalität zwischen 40 - 80% (3), für die metforminassoziierte Laktazidose von etwa 30% angegeben (17). Ursachen der ungünstigen Prognose sind das zumeist hohe Patientenalter und die Summe von Grund- und Begleiterkrankungen. Vielfach wird die Laktazidose zu spät oder überhaupt nicht diagnostiziert, so daß mit einer relativ hohen Dunkelziffer gerechnet werden muß (3).

### Literatur

1. Althoff PH, Usadel KH, Mehnert H: Akute Komplikationen. In: Mehnert, H, Standl E, Usadel KH: Diabetologie in Klinik und Praxis. 4. Aufl. S 289-332, Thieme Stuttgart 1999
2. Ammon H, Häring HU, Kellerer M et al.: Antidiabetika. Diabetes mellitus und Pharmakotherapie, Wiss Verlagsges Stuttgart 2000
3. Bauch K, Bartel D: Patienten mit Diabetes mellitus. In: Hartig W (Hrsg): Moderne Infusionstherapie. Künstliche Ernährung, 7. Aufl. S 429-448, Zuckschwerdt München 1994
4. Berger M, Richter B: Orale Antidiabetika. In: Berger M: Diabetes mellitus. 2. Aufl. S 181-202 Urban Fischer München Jena 2000
5. Berger M, Sawicki PT: Coma diabeticum. In: Berger M: Diabetes mellitus. 2. Aufl. S 387-393 Urban Fischer München Jena 2000
6. Berger M, Trautner C: Epidemiologie des Diabetes mellitus. In: Berger M: Diabetes mellitus, 2. Aufl. S 15-24 Urban Fischer München Jena 2000
7. Brabant G, Schöfl C, von zur Mühlen A: Hypoglykämien beim Erwachsenen. Nicht Diabetes-assoziierte Formen. Dt Ärztebl 1998, 95: A-1022-1026
8. Conolon PJ, Stafford-Smith M, White WD et al.: Acute renal failure following cardiac surgery. Nephrol Dialysis Transplant 1999, 14: 1158-1162
9. Curry CJ, Morgan CL, Peters JR: Pattern and costs of hospital care for coronary heart disease related and not related to diabetes. Heart 1997, 78: 544-549
10. DCCT Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complications in insulin dependent diabetes mellitus. New Engl J Med 1993, 329: 977-986



11. Deutsche Diabetesgesellschaft (DDG): Diagnostik und Therapie des Gestationsdiabetes (GDM) – Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft der DDG 2001. Diabetologie-Informationen 2001, 23: 157-174
12. Freitag B: Diabetes mellitus – Eine Herausforderung für Anästhesie und Intensivmedizin. Refresher Course Aktuelles Wissen für Anästhesisten, DAAF Nr. 7. S 27-51 Springer Heidelberg 2001
13. Hanefeld M, Leonhardt W (Hrsg.): Das Metabolische Syndrom, Fischer Verlag Jena Stuttgart 2000
14. Hannson I, Zanchetti A, Carruthers S G et al.: Effect of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. Lancet 1998, 351: 1755-1762
15. Haslbeck M: Diagnostik des Coma diabeticum. Dtsch med Wschr 1989, 114: 385-387
16. Hauner H: Occurrence of diabetes mellitus in Germany. Dtsch Med Wochenschr 1998, 123 (24): 645-650
17. Haupt E: Klinischer Alltag, Akutkomplikationen und Führung älterer Diabetiker. In: Rosak C: Angewandte Diabetologie, 1. Aufl. S 190-211, Uni-Med Bremen 2000
18. Heinemann L, Sawicki PT, Nierderau CM, Starke AAR: Klinische Chemie. In: Berger M: Diabetes mellitus, 2. Aufl S 44-63 Urban Fischer München Jena 2000
19. Holstein A, Egberts EH: ZNS-Symptome durch Hypoglykämie: häufige Fehldiagnose "Schlaganfall". MWM-Fortschr Med 1999, 141: 286-288
20. Jackson JE, Bressler R: Clinical pharmacology of sulphonylurea hypoglycemic agents. Drugs 1981, 22: 295-320
21. Janka HU: Metabolisches Syndrom und Typ-II-Diabetes. In: Hanefeld M, Leonhardt W (Hrsg.): Das Metabolische Syndrom, S 62-69, Fischer Verlag Jena Stuttgart 2000
22. Janka HU, Redaelli M, Gandjour A et al: Epidemiologie und Verlauf des Diabetes mellitus in Deutschland. In: Scherbaum WA, Lauterbach KW, Renner R (Hrsg.): Evidenzbasierte Diabetes-Leitlinien DDG 1. Aufl. Deutsche Diabetes Gesellschaft 2000
23. Kerner W: Klassifikation und Diagnose des Diabetes mellitus. Dt Ärzteblatt 1998, 95:C 2216-C 2200
24. Kerner W, Fuchs C, Redaelli M et al.: Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. In: Scherbaum WA, Lauterbach KW, Joost HG (Hrsg.): Evidenzbasierte Diabetes Leitlinien DDG 1. Aufl. Deutsche Diabetes Gesellschaft 2000
25. Kierdorf HP, Leue C, Arns S: Lactate-or bicarbonate-buffered solutions in continuous extracorporeal renal replacement therapies. Kidney Internat 1999, 56: S 32-S 36
26. Kleinberger G: Störungen des Laktatstoffwechsels (Laktatazidose). In: Schuster HP, Kleinberger G (Bd-Hrsg.): Infusionstherapie und klinische Ernährung in der Inneren Medizin, Neurologie und Psychiatrie. Bd 5 S 154-160 Karger Basel 1985
27. Kley HK, Schlaghecke R: Endokrine Notfälle. Erkrankungen im Kohlenhydratstoffwechsel, S 101-110 Thieme Stuttgart New York 1996
28. Lalau JD, Lacroix C, Compagnon P et al.: Role of metformin accumulation in metformin-associated lactic acidosis. Diab Care 1995, 18: 779-784
29. Lalau JD, Race JM: Lactic acidosis in metformin-treated patients. Prognostic values of arterial lactate levels and plasma metformin concentrations. Drug safety 1999, 20: 377-384
30. Landgraf R, Hauner, H, Kiess W et al.: Diabetes mellitus. In: Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (Hrsg.): Rationelle Therapie in der Endokrinologie einschließlich Diabetologie und Stoffwechsel, S 149-220 Thieme Stuttgart New York 1997
31. Lehnert H: Diabetisches Koma und perioperative Diabetestherapie. In: Burchardi H, Larsen R, Schuster HP, Suter PM (Hrsg.): Intensivmedizin, 8. Aufl S 909-921 Springer Berlin Heidelberg New York 2001
32. Leitlinien Diabetes mellitus Typ 1 der Fachkommission Diabetes Sachsen. Modellprojekt BMG. Institut für Medizinische Informatik und Biometrie der Medizinischen Fakultät der TU Dresden 2001
33. Leitlinien Diabetes mellitus Typ 2 der Fachkommission Diabetes Sachsen. Modellprojekt BMG. Institut für Medizinische Informatik und Biometrie der Medizinischen Fakultät der TU Dresden 2001
34. Lobmann R, Lehnert H: Notfallsituation Hypoglykämie. Notfallmedizin 1997, 23: 510-514
35. Mayer-Davidson B, Rayburn K, Saunders AM: Relationship between fasting plasma glucose and glycosylated hemoglobin: Potential for false-positive Diagnoses of Typ 2 Diabetes using new diagnostic criteria. JAMA 1999, 281: 1203-1210
36. McAnulty GR, Robertshaw HJ, Hall GM: Anaesthetic management of patients with diabetes mellitus. Brit J Anaesth 2000, 85: 80-90
37. Mertzlufft F, Biedler A, Bauer C: Klinische Einordnung und methodische Spezifika der Laktatkonzentration. Anästh Intensivmed Notfallmed Schmerzther 1999, 34: 226-233
38. Morris AD, Boyle DI, McMahon AD and the DARTS/MEMO-collaboration: ACE inhibitor use is associated with hospitalization for severe hypoglycemia in patients with diabetes. Diab Care 1997, 20: 1363-1367
39. Mühlhauser I: Hypoglykämie. In: Berger M: Diabetes mellitus, 2. Aufl. S 370-386, Urban Fischer München Jena 2000
40. Müller-Wieland D, Krone W: Diabetische Ketoazidose. J Anästh Intensivbeh 1998, 1. Quart., 134-135
41. Palatnik W, Meatherall RC, Tenenbein M: Clinical spectrum of sulphonylurea overdose and experience with diazoxide therapy. Arch Intern Med 1991, 151: 1859-1862
42. Palitzsch KD, Nusser J, Arndt H und die Diabetologie Studiengruppe: Die Prävalenz des Diabetes mellitus wird in Deutschland deutlich unterschätzt – eine bundesweite epidemiologische Studie auf der Basis einer HbA1c-Analyse. Diab Stoffw 1999, 8: 189-200
43. Pfeiffer A: Mikrovaskuläre diabetische Komplikationen: Nephropathie und Retinopathie. Klinikarzt 1997, 26: 246-252
44. Ritter MM, Kilger E: Biguanide und elektive Anästhesien. Anaesthesist 1998, 47: 522
45. Rockemann MG: Schwere perioperative Ketoazidose bei einer Patientin mit einem Dickdarmeingriff. Anästh Intensivmed 2001, 42: 214 – 216
46. Rosak C: Therapieprinzipien und Therapiestrategien bei der Insulinbehandlung von Typ 1-Diabetikern. In: Rosak C: Angewandte Diabetologie, 1. Aufl. S 140-163, Uni-Med Bremen 2000
47. Scherbaum WA: Metformin und Anästhesie – wie hoch ist das Risiko einer Laktatazidose. Dtsch med Wschr 2001, 126: 607-608
48. Schrezenmeier J, Müller M, Beyer J: Diabetes mellitus. In: Dick W, Encke A, Schuster HP (Hrsg.): Prä- und postoperative Behandlung, S 28-37 Wiss Verlagsges Stuttgart 1995
49. Schwedes U: Epidemiologie und Pathogenese der unterschiedlichen Diabetesformen. In: Rosak C: Angewandte Diabetologie, 1. Aufl. S 18-36, Uni-Med Bremen 2000
50. Service FJ: Classification of hypoglycemic disorders. Endocrinol Metab Clin North Am 1999, 28: 501-517
51. Sonksen P, Sonksen J: Insulin: understanding its action in health and disease. Br J Anaesth 2000, 85: 69-79
52. Szerlip HM: Diabetic Ketoacidosis, Nonketotic Hyperosmotic Hyperglycemia, and Alcoholic Ketoacidosis. In: Lanken PN (Ed.): The Intensive Care Unit Manual, 1st ed. pp 891-902 Saunders Philadelphia London New York 2001
53. The Expert Committee on the Diagnosis and



## Fort- und Weiterbildung

Classification of Diabetes mellitus: Report of Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997, 20: 1183-1197

54. *Tögel E*: Diagnostik und Therapie der diabetesassoziierten Begleit- und Folgeerkrankungen. In: Rosak C: *Ange wandte Diabetologie*, 1. Aufl. S 68-109, Uni-Med Bremen 2000

55. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998, 352: 837-853

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

57. *Valle T, Tuomilhto J, Erikson J*: Epidemiology of NIDDM in Europeans. In: Alberti KGMM, Zimmet P, De Fronzo RA: *International Textbook of Diabetes*; Sec. Ed. pp 125-142, Wiley & Sons Chichester New York Brisbane Toronto Singapore 1997

58. *Waldhäusl W*: Endokrine Zustandsbilder. In: Lasch HG, Lenz K, Seeger W: *Lehrbuch der Internistischen Intensivtherapie*, 3. Aufl. S 608-611 Schattauer Stuttgart New York 1997

59. *Wagner A, Risse A, Brill HL, Lau K, Sondern K, Angelkort A*: Therapie der schweren diabetischen Ketoazidose – Null-Mortalität am Allgemeinkrankenhaus. *Intensivmed Notfallmed* 1997, 34 Suppl 1:11

60. WHO Study Group on Diabetes mellitus: Diabetes mellitus. WHO Technical Report Series 1985, 727: 9-25.

**Korrespondenzadresse:**

Prof. Dr. med. *Bernd Freitag*  
Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin  
Klinikum Südstadt Rostock  
Südring 81  
D-18059 Rostock.

**CME-Beitrag in „Anästhesiologie & Intensivmedizin“ Oktober 2001 (CME 7/01)**

Anlässlich einiger Mehrdeutigkeiten bei Fragen und Lösungsaussagen und der unplanmäßigen Einführung von Aussagenkombinationen werden die Antworten zum CME-Fortbildungsbeitrag in der A & I-Oktoberausgabe voraussichtlich wie folgt bewertet werden:

Aufgabe	Richtige Lösungen	Bemerkungen
1	c	
2	c	Die Lösungsaussage d ist mißverständlich und wird daher bei der Auswertung nicht berücksichtigt.
3	a, e, f, g	Die Lösungsaussagen b, d können je nach Auslegung der Frage zutreffen oder nicht zutreffen und werden daher bei der Auswertung nicht berücksichtigt.
4	b	
5	d, e, f	Die Lösungsaussagen a, b können je nach Randbedingungen zutreffen oder nicht zutreffen und werden daher bei der Auswertung nicht berücksichtigt.
6	a	
7		Die Aufgabe wird bei der Auswertung nicht berücksichtigt wegen mißverständlicher oder nicht eindeutiger Lösungsaussagen.
8	c, d, f	Die Lösungsaussagen a, b, e können je nach Auslegung der Frage zutreffen oder nicht zutreffen und werden daher bei der Auswertung nicht berücksichtigt.
9	e	Die Lösungsaussage d kann je nach Auslegung der Frage zutreffen oder nicht zutreffen und wird daher bei der Auswertung nicht berücksichtigt.
10	b, c, d	Die Lösungsaussage e ist mehrdeutig und wird daher bei der Auswertung nicht berücksichtigt.

Bei Teilnehmern, die bei der Beantwortung von Einfachauswahl ausgegangen sind, wird eine Aufgabe als richtig gewertet, wenn die Lösung des Teilnehmers unter den zutreffenden Lösungen ist.

Die Fragebogenauswertung wird entsprechend dem o.g. Bewertungsschema voraussichtlich ab dem 16.03.2002 in den online-Kontoständen berücksichtigt.

## Multiple-Choice-Fragen (CME 2/02)

- 1. Welche Aussagen sind beim Diabetes mellitus Typ 1 richtig?**
  - a) Es besteht eine Insulinresistenz
  - b) Übergewicht ist charakteristisch
  - c) Er tritt im jüngeren Lebensalter auf
  - d) Es besteht ein absoluter Insulinmangel
- 2. Welche Eigenschaften treffen für Insulin zu?**
  - a) senkt die Blutglukose und fördert die Glukoseutilisation
  - b) wirkt antilipolytisch
  - c) wirkt antiazidotisch
  - d) fördert den Kaliumaustritt aus der Zelle
- 3. Warum stellt der Diabetes mellitus Typ 2 eine anästhesiologisch-intensivmedizinische Herausforderung dar? Weil**
  - a) bei Diabetesmanifestation häufig Gefäßschäden vorliegen
  - b) die Gefahr der ketoazidotischen Stoffwechselentgleisung groß ist
  - c) der Diabetiker häufig älter ist
- 4. Der Serum-Kaliumspiegel wird beim ketoazidotischen Koma von vielen Faktoren beeinflusst. Was ist falsch?**
  - a) Dissoziationsgrad
  - b) renale Ausscheidung
  - c) Insulinwirkung
  - d) Rehydrationsvolumen
  - e) Schwere der Azidose
  - f) Gewebepfusion
- 5. Welche Substanzen werden den sog. Ketonkörpern zugerechnet?**
  - a) Azetazetat
  - b) Azeton
  - c) Pyruvat
  - d) Azetyl-Koenzym A
  - e)  $\beta$ -Hydroxybuttersäure
- 6. Die Hyperosmolarität bei diabetischen Stoffwechselentgleisungen wird durch welche der nachstehenden Solute bestimmt?**
  - a) Blutglukose
  - b) Ketonkörper
  - c) Harnstoff
  - d) Natrium
  - e) Kalium
- 7. Welcher Faktor geht nicht in die Berechnung der Anionenlücke ein?**
  - a) Chlorid
  - b) Harnstoff
  - c) Bikarbonat
  - d) Natrium
- 8. Bei welcher Diabetes-Therapie sind bei ungenügender Nahrungszufuhr Hypoglykämien möglich?**
  - a) Metformin
  - b) Acarbose
  - c) Insulin
  - d) Sulfonylharnstoffe
  - e) geforderte (starke) sportliche Betätigung
- 9. Welches laborchemische Kriterium ist für Laktazidosen untypisch?**
  - a) Hyperlaktatämie
  - b) verminderte Anionenlücke
  - c) Azidose
  - d) Extreme Hyperosmolarität
- 10. Zu welchen Stoffwechselentgleisungen neigt der Typ 1-Diabetiker?**
  - a) Hypoglykämie
  - b) Metformin-assoziierte Laktazidose
  - c) Ketoazidose
  - d) Hyperglykämisch-hyperosmolares, nichtketoazidotisches Koma.

## Auswertungsbogen für die zertifizierte Fortbildung (CME 2/02) (aus Heft 2/2002)

BITTE DEUTLICH IN DRUCKBUCHSTABEN AUSFÜLLEN

Mitgliedsnummer (bitte immer angeben):

--	--	--	--	--	--

Name:

Straße

PLZ, Ort

Fax:

Email:

An dieser Auswertung können alle Mitglieder der DGAI und/oder des BDA teilnehmen. Eine korrekte Auswertung ist jedoch nur bei **Angabe der Mitgliedsnummer** möglich. Diese finden Sie auf Ihrer Mitgliedskarte oder auf dem Adressaufkleber Ihrer Zeitschrift, in der Mitte der 3. Zeile (siehe unten).

Der Fragebogen bezieht sich auf den vorstehenden Weiter- und Fortbildungsbeitrag. Die richtigen Antworten werden in der „Anästhesiologie & Intensivmedizin“ publiziert. Die Teilnahme an dieser Auswertung wird Ihnen am Ende eines Kalenderjahres attestiert. Sie erhalten einen Fortbildungspunkt je Weiterbildungsbeitrag, wenn mindestens 60% der Fragen richtig beantwortet wurden.

Pro Fragebogen wird eine Bearbeitungsgebühr von 5,- DM berechnet. Diese ist am Ende des Jahres bei Erhalt des Fortbildungszertifikats zu zahlen.

**Die Bearbeitung erfolgt für Sie kostenlos, falls sie Ihre Antworten online unter folgender Adresse einreichen\*:**

**<http://cme.anaesthesisten.de>**

Gleichzeitig erhalten Sie bei Online-Einreichung die Auswertung der Fragebogen per E-mail zugesandt.

Fortbildungszertifikate werden durch die Landesärztekammer Westfalen-Lippe ausgestellt. Sie werden auch von anderen Ärztekammern im Rahmen der jeweiligen Bestimmungen anerkannt.

Einsendeschluß ist der **30.04.2002**.

Bitte senden Sie uns den Fragebogen  
**online (<http://cme.anaesthesisten.de>)** oder  
**per Fax (09 11 / 3 93 81 95)** zurück.

### MUSTER

DIOmed Verlags GmbH	Obere Schmiedgasse 11	D-90403 Nürnberg
PvSt. DPAG	B 2330	Entgelt bezahlt
01/02	<b>012345</b>	000

↑  
**Mitgliedsnummer**

### Antwortfeld

Fragen

	a	b	c	d	e	f
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
10						

### Hinweis:

Bei den Multiple-Choice-Fragen können zum Teil auch mehrere Antworten richtig sein!