

**Der Zusammenhang von Hypophosphatämie und
Laktat-Azidose bei herzchirurgischen Patienten
Eine retrospektive Kohortenstudie an 3260 Patienten**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Dominik Thaddäus Steck

aus Würzburg

2024

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Pascal Knüfermann
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Sebastian Zimmer

Tag der Mündlichen Prüfung: 28. Februar 2024

Aus der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin
Direktor: Prof. Dr. med. Mark Coburn

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis	4
1.	Deutsche Zusammenfassung	5
1.1	Einleitung	5
1.2	Material und Methoden	8
1.3	Ergebnisse	12
1.4	Diskussion	18
1.5	Zusammenfassung	21
1.6	Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung	23
2.	Veröffentlichung	27
	Abstract	27
	Introduction	28
	Methods	28
	Results	29
	Discussion	32
	References	33
3.	Danksagung	35

Abkürzungsverzeichnis

ACBP	Aorto-Koronar-Bypass
ADP	Adenosindiphosphat
ASA	American Society of Anesthesiologists
ATP	Adenosintriphosphat
BMI	Body-Mass-index
eGFR	berechnete glomeruläre Filtrationsrate
EK	Erythrozytenkonzentrat
FFP	gefrorenes Frischplasma
IE	internationale Einheiten
H ⁺	Proton
H ₂ O	Wasser
HLM	Herz-Lungen-Maschine
ITS	Intensivstation
NAD ⁺	Nicotinamidadenindinukleotid (oxidiert)
NADH	Nicotinamidadenindinukleotid (reduziert)
OR	Odds Ratio, Chancenverhältnis
P _i	anorganisches Phosphor
STS	Society of Thoracic Surgery

1. Deutsche Zusammenfassung

1.1 Einleitung

Herzchirurgische Operationen, welche unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine (HLM) durchgeführt werden, gehen mit multiplen pathophysiologischen Veränderungen der Patienten einher (Al-Fares et al., 2019). Hier sind unter anderem erhöhte Serumlaktatspiegel und die konsekutiv einsetzende Laktatazidose zu nennen, die ein häufig genanntes Phänomen im klinischen Alltag nach stattgehabtem herzchirurgischem Eingriff mit HLM darstellen (Minton und Sidebotham, 2017; Andersen, 2017). Klinische Studien konnten zeigen, dass erhöhte Serumlaktatspiegel nach oben genannten Operationen mit einem längeren Krankenhausaufenthalt, einer längeren mechanischen Beatmungszeit, einer erhöhten Rate an Bluttransfusionen sowie postoperativem akuten Nierenversagen und gesteigerter Mortalität assoziiert waren (Andersen et al., 2015; Kogan et al., 2012; Lopez-Delgado et al., 2015; Toraman et al., 2004). Insbesondere Serumlaktatspiegel, welche 4 mmol/l und größer betragen, sind nachweislich mit einer erhöhten postoperativen Morbidität und Mortalität vergesellschaftet. Bei herzchirurgischen Eingriffen werden höhere Serumlaktatspiegel besonders häufig im Rahmen längerer HLM-Zeit und zunehmender Dauer des Kardioplegie-induzierten Herzstillstands beobachtet (Andersen et al., 2015; Laine et al., 2013; Noval-Padillo et al., 2011).

Grundsätzlich wird zwischen einer Typ A und einer Typ B Laktatazidose unterschieden. Während sich die Typ A Laktatazidose auf eine Gewebshypoxie zurückführen lässt, tritt Typ B trotz normaler Gewebeoxygenierung auf. Mögliche Ursachen für eine Typ B Laktatazidose sind unter anderem Nebenwirkungen verschiedener Pharmaka, eine diabetische Ketoazidose, ein Leberversagen, und ein gesteigerter aerober Stoffwechsel. Offensichtlich kann es insbesondere beim Einsatz des extrakorporalen Bypasses zu Überschneidungen zwischen einer Typ A und einer Typ B Laktatazidose kommen (Minton und Sidebotham, 2017).

Erste Fallstudien berichten über einen möglichen Zusammenhang zwischen einer Laktatazidose und einer schweren Hypophosphatämie nach erfolgtem herzchirurgischem Eingriff mit extrakorporalem Bypass. In diesen Kasuistiken wurde nach Ausgleich der Hypophosphatämie auch eine Normalisierung der Serumlaktatspiegel beobachtet (Essa

et al., 2020; Steck et al. 2021). Der Normbereich des Serumphosphatspiegels liegt zwischen 2,5 und 4,5 mg/dl (0,8 bis 1,45 mmol/l). Eine schwere Hypophosphatämie entspricht einem Serumphosphatspiegel von kleiner 1,0 mg/dl (0,3mmol/l) (Amanzadeh und Reilly, 2006). Es ist nur wenig über die Inzidenz der Hypophosphatämie bei herzchirurgischen Patienten bekannt, allerdings sprechen einige veröffentlichte Studien mit kleineren Fallzahlen dafür, dass die Hypophosphatämie bei diesen Patienten mit Inzidenzen zwischen 34,4 und 100% häufig auftritt (Cohen et al., 2004; Goldstein et al., 1985; Swaminathan et al., 1978). Als mögliche Konsequenzen einer Hypophosphatämie werden unter anderem eine Rhabdomyolyse, eine Hämolyse, eine Leukozytendysfunktion, respiratorische Störungen und Einschränkungen der myokardialen Funktion diskutiert (Amanzadeh und Reilly, 2006).

Phosphat ist essenziell für den Abbau von Laktat in der Leber. Für diese energieabhängige Metabolisierung wird Adenosintriphosphat (ATP) benötigt – hier ist Phosphat ein wichtiger Baustein für die Herstellung von ATP. Daher führt ein ATP-Mangel letztendlich zum reduzierten Abbau von Laktat über die Leber und konsekutiv zur Entstehung einer Laktatazidose. Eine absolute und auch eine relative Hypophosphatämie (aufgrund einer Umverteilung) können daher zu einem ATP-Mangel in der Leber mit den oben genannten Konsequenzen führen (Emmett und Seldin, 1978; Minton und Sidebotham, 2017). Andererseits kann eine Hypophosphatämie auch durch die aktive Zufuhr von Laktat induziert werden (Bonn und Harrison, 1971).

Ein weiterer Mechanismus, der eine schwere Hypophosphatämie bedingen kann, ist die Gabe von Insulin. Die Applikation dieses Pharmakons bedingt eine Verschiebung des extrazellulären Phosphats im Serum nach intrazellulär und es resultiert somit eine relative Hypophosphatämie (Megapanou et al., 2020). Die Gabe von Insulin während eines herzchirurgischen Eingriffs unter Einsatz des extrakorporalen Bypasses liegt darin begründet, dass das Verfahren selbst eine Hyperglykämie verursachen kann. Ursachen hierfür sind unter anderem die Ausschüttung von Cortisol, Wachstumshormonen, Glukagon, Katecholaminen und Zytokinen (Rassias, 2006). Diese Veränderungen des Serum-Glukosespiegels sind ein häufiges Phänomen und korrelieren mit erhöhter Morbidität und Mortalität der betroffenen Patienten (Lazar et al., 2009; Thiessen et al., 2015). Daher empfiehlt die *Society for Thoracic Surgery* (STS) einen Serum-Glukosespiegel von unter 180 mg/dl während und nach der Operation. Die Insulintherapie

soll bereits intraoperativ eingeleitet werden, um das von der STS gesetzte Ziel zu erreichen (Lazar et al., 2009; Thiessen et al., 2015).

Eine kürzlich veröffentlichte Übersichtsarbeit von Reintam Blaser et al. (2020) schlussfolgerte, dass eine Hypophosphatämie bei kritisch kranken Patienten mit einem schlechteren *Outcome* vergesellschaftet ist; insbesondere eine längere Intensivstation- (ITS) Verweildauer und eine erhöhte Mortalität wurden hier genannt. Einschränkend ist jedoch festzustellen, dass diese Schlussfolgerungen auf bestimmte Patientengruppen beschränkt sein könnten. In einer von Sin et al. (2020) durchgeführte Meta-Analyse bestätigte sich zwar eine längere Krankenhaus- und ITS-Verweildauer, nicht aber die erhöhte Gesamtmortalität.

Die hier vorgestellte retrospektive monozentrische Studie untersuchte den Zusammenhang zwischen Hypophosphatämie und einer schweren Laktatazidose in Patienten nach stattgehabtem herzchirurgischem Eingriff unter Einsatz eines extrakorporalen Bypasses zum Zeitpunkt der postoperativen Aufnahme auf die ITS. Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass eine Hypophosphatämie im Kontext einer Hochdosis Insulintherapie mit konsekutiver Umverteilung des Phosphats zu erhöhten Serumlaktatspiegeln bei diesen Patienten führte.

1.2 Material und Methoden

1.2.1 Studiendesign und Ethikvotum

Wir führten eine retrospektive monozentrische Datenanalyse von Patienten am University of Washington Medical Center, in Seattle, Washington, USA durch, bei denen ein herzchirurgischer Eingriff unter Einsatz des extrakorporalen Bypasses erfolgte. Eingeschlossen wurden Patienten, die zwischen August 2009 und September 2020 herzchirurgisch operiert wurden. Diese Untersuchung wurde durch die zuständige Ethikkommission der University of Washington genehmigt (Nr. STUDY00010032) und die Notwendigkeit einer schriftlichen Einverständniserklärung der Patienten wurde aufgrund des rein retrospektiven Charakters dieser Analyse erlassen.

1.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

In die Studie eingeschlossen wurden weibliche und männliche Patienten mit einem Lebensalter von > 18 Jahren und stattgefundenen herzchirurgischen Eingriff mit extrakorporalem Bypass, dem keine Transplantation zu Grunde lag. Diese Eingriffe mit HLM waren koronararterielle Bypassoperationen, Einzelherzklappeneingriffe, Mehrklappeneingriffe, Kombinationseingriffe von koronararteriellen Bypässen mit Herzklappenersatz, sowie andere herzchirurgische Eingriffe gemäß den Kategorien der „*Dexamethasone for Cardiac Surgery Study Group*“ (Dieleman et al., 2012) (s. Tab. 1). Ferner wurden nur diejenigen Patienten eingeschlossen, für welche Serumphosphat und Serumlaktatwerte innerhalb der ersten 6 Stunden nach postoperativer Aufnahme auf die Intensivstation vorlagen. Ausgeschlossen wurden Patienten die jünger als 18 Jahre alt waren, Patienten mit einer Herz- oder Lungentransplantation, oder herzchirurgische Eingriffe ohne Einsatz einer HLM sowie Datensätze, bei denen die ersten Phosphat- und/oder Laktatwerte nicht innerhalb von 6 Stunden nach postoperativer Aufnahme auf die Intensivstation erhoben wurden (s. Abb. 1). Außerdem wurden Patienten, die an einer Hyperphosphatämie litten, ausgeschlossen.

Aortokoronarer Bypass (ACBP)
einfacher Klappeneingriff
Mehrklappeneingriff
ACBP mit Klappeneingriff
„andere Eingriffe“ (u.a. Aorten Chirurgie, Linksherzunterstützungssysteme, kongenitale Eingriffe).

Tabelle 1. Kategorisierung der eingeschlossenen Eingriffsarten

1.2.3 Datenakquisition

Es wurden folgende Werte erfasst: Datum und Bezeichnung des Eingriffes, *American Society of Anesthesiologists* (ASA) Klassifikation, Alter, Geschlecht, Ethnizität, *Body Mass Index* (BMI, berechnet aus Körpergröße und Gewicht), bereits vorbestehende Diabetes mellitus Diagnose, präoperative Kreatininspiegel und berechnete glomeruläre Filtrationsrate (eGFR), Dauer des Eingriffs und des HLM-Einsatzes, falls zutreffend Aortenklamm-Zeit sowie Dauer des kompletten Kreislaufstillandes. Die intraoperativ verabreichte kumulative Menge an Insulin, an kristalloiden Infusionslösungen, an Albumin, an „Cell Saver“ Blut und an Fremdblutprodukten (Erythrozytenkonzentrate, gefrorenes Frischplasma, Thrombozytenkonzentrate) wurden ebenfalls bestimmt. Außerdem wurden die ersten verfügbaren postoperativen Serumspiegel von Phosphat und Laktat erfasst.

1.2.4 Definition der unterschiedlichen Messgrößen

Eingeschlossene Patienten, deren erster postoperativer Serumphosphatspiegel im Normbereich lag (2,5-4,5 mg/dl) wurden der normwertigen Phosphatspiegelgruppe zugeteilt. In Gegensatz dazu wurden Patienten mit einem ersten postoperativen Serumphosphatspiegel von < 2,5 mg/dl der Hypophosphatämiegruppe zugeordnet. Hiervon konnte eine Subgruppe von Patienten gebildet werden, die die Kriterien einer schweren Hypophosphatämie mit Serumphosphatspiegeln von < 1,0 mg/dl erfüllten. Die Diagnose vorbekannter Diabetes mellitus wurde aufgenommen, wenn diese aus der präoperativen anästhesiologischen Prämedikationsvisite bekannt war. Präoperative Serumkreatininwerte wurden in die Analyse integriert, wenn diese binnen 30 Tage vor der OP gemessen wurden. Die intraoperativen kumulativen Insulingaben waren sowohl Insulinbolusgaben als aber auch die Applikation als kontinuierliche Infusion.

1.2.5 Statistische Analyse

Im Rahmen der deskriptiven Statistik wurden kategoriale Variablen als Anzahl (in Prozent) und kontinuierliche Variablen als Mittelwert $\pm$ Standardabweichung beschrieben, respektive als Median (Interquartilsabstand). Für Vergleiche zwischen der normwertigen Serumphosphatspiegelgruppe und der Hypophosphatämiegruppe wurden demographische, präoperative, intraoperative und postoperative Variablen entweder mit Hilfe des Student's *t* Test mit der Annahme einer ungleichen Varianz oder dem chi-Quadrat-Test untersucht. Der Anteil der Patienten mit schwerer Laktatazidose in den Gruppen mit niedrigem und normalem Serumphosphatspiegel wurde mit Hilfe eines Chi-Quadrat-Tests verglichen. Ferner wurden nicht-adjustierte und justierte multivariate logistische Regressionsmodelle verwendet, um den Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein einer schweren Laktatazidose und Phosphat zu bewerten. Außerdem wurden die multivariate logistische Regressionsmodelle genutzt, um die Rolle von Insulin im Zusammenhang mit niedrigem Phosphatspiegel und Laktatazidose zu untersuchen, einschließlich einer möglichen Wechselwirkung zwischen Insulin und niedrigem Phosphatspiegel. Alle p-Werte waren zweiseitig, und statistische Signifikanz war definiert als ein p-Wert von $< 0,05$. Alle statistischen Analysen wurden mit STATA 11.0 (Stata Corp, LLC, College Station, TX) durchgeführt.

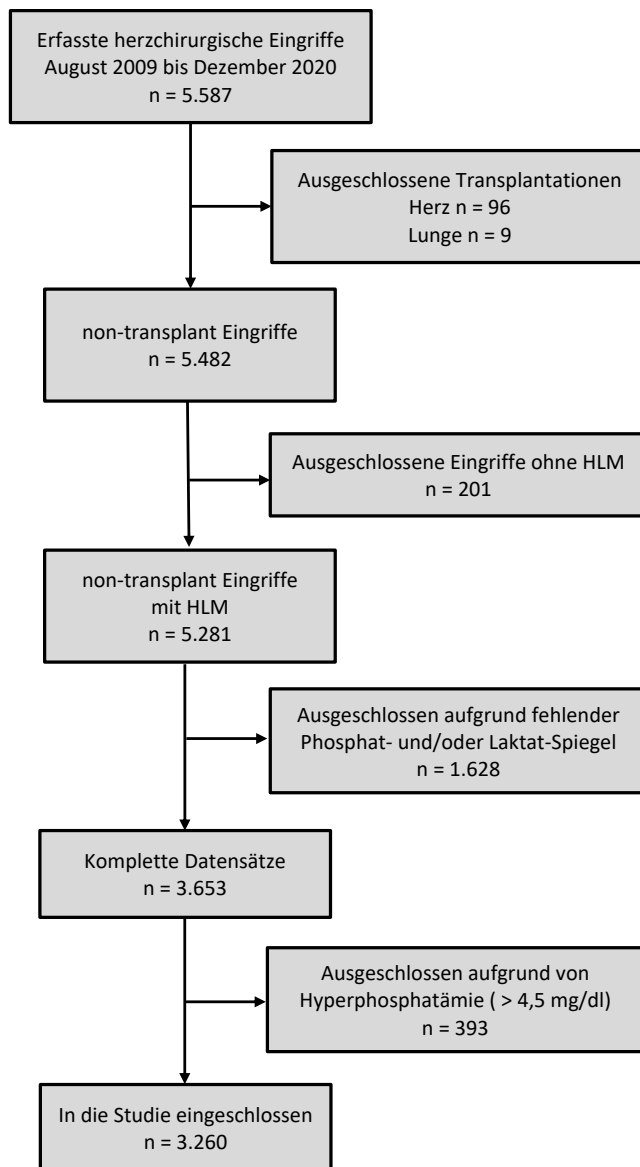


Abbildung 1. Flussdiagramm der eingeschlossenen Patienten (modifiziert nach Steck et al., 2023)

1.3 Ergebnisse

1.3.1 Identifizierung und Charakteristika der geeigneten Studienkohorte

Es wurden insgesamt 5.587 Patienten überprüft, um die geeignete Studienkohorte zu identifizieren. Es wurden 3.260 Patienten eingeschlossen, bei denen ein herzchirurgischen Eingriff unter Einsatz der HLM durchgeführt wurde und bei denen sowohl Phosphat- als auch Laktatspiegel innerhalb der ersten 6 Stunden nach postoperativer Übernahme auf die Intensivstation bestimmt worden waren (s. Abb. 1)

Es wurden 681 Patienten der Hypophosphatämie Kohorte zugewiesen und 2.579 Patienten in die Normophosphatämie Gruppe eingeschlossen. Demographische, prä-, intra- und postoperative Charakteristika der Patienten sind in Tabelle 2 und 3 aufgeführt. Unter den Parametern, die statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Kohorten aufwiesen waren das Alter und der BMI. Intraoperative Unterschiede fanden sich bei Eingriffsart, Eingriffsdauer, HLM-Dauer, Aortenklemmzeit und Spitzeninfusionsrate von Adrenalin. Auch die Gesamtmengen von infundierten (respektive transfundiertem) kristalloiden und kolloiden Infusionslösungen, sowie von Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten und gefrorenem Frischplasma, unterschieden sich. Gleiches galt für die kumulativen Insulindosen.

Variable	Normophosphatämie (n = 2.579)	Hypophosphatämie (n = 681)	P Wert
Alter (Jahre)	57,1 ±15,4	58,7 ±15,0	0,01
Geschlecht männlich, N (%)	1.773 (69%)	490 (72%)	0,11
BMI (kg/m ²)	28,8 ± 6,4	28,1 ± 5,6	0,005
ASA physical status			
2, n, 2E, n (%)	41, 3 (2%)	10, 0 (2%)	0,86
3 n, 3E, n (%)	710, 13 (28%)	206, 4 (31%)	
4 n, 4E, n (%)	1.571, 152 (67%)	401, 37 (64%)	
5 n, 5E, n (%)	41, 48 (3%)	9, 14 (3%)	
Diabetes mellitus, n (%)	469 (18%)	117 (17%)	0,54
Kreatinin (mg/dl)	1,1 ± 0,8	1,1 ± 0,5	0,18

Tabelle 2. Demographische und prä-operative Variablen. Kontinuierliche Variablen sind als Durchschnittswert ± Standardabweichung dargestellt. Die Normophosphatämie Kohorte wurde mit einem Serum Phosphatspiegel $\geq 2,5$ und $\leq 4,5$ mg/dl definiert. Die Hypophosphatämie Kohorte wurde definiert als Serum Phosphatspiegel $< 2,5$ mg/dl. Bei 21 Patienten in der Hypophosphatämie Kohorte und bei 46 Patienten in der Normophosphatämie Kohorte fehlten prä-operative Kreatinin Werte. (modifiziert nach Steck et al., 2023)

Variable	Normophosphatämie (n = 2.579)	Hypophosphatämie (n = 681)	P Wert
Art des Eingriffs			
ACBP, n (%)	476 (18%)	75 (11%)	< 0,001*
ACBP und Klappe, n (%)	111 (4%)	27 (4%)	
Klappe (einfach), n (%)	650 (25%)	191 (28%)	
Klappe (mehrfach), n (%)	87 (3%)	25 (4%)	
Andere, n (%)	1.255 (49%)	363 (53%)	
Dauer Eingriff (min)	293 ± 93	319 ± 121	< 0,001*
Dauer HLM (min)	124 ± 56	143 ± 76	< 0,001*
Dauer Aortenklamme (min)	88 ± 38	96 ± 46	0,001*
Einsatz Aortenklamme, n (%)	2.183 (85%)	593 (87%)	0,11
Kreislaufstillstand (min)	30 ± 17	32 ± 16	0,25
Einsatz Kreislaufstillstand, n (%)	308 (12%)	92 (14%)	0,27
Maximale Infusionsrate			
Noradrenalin (µg/kg/min)	0,06 (0,02, 0,10)	0,07 (0,03, 0,10)	0,10
Einsatz Noradrenalin, n (%)	2.055 (80%)	560 (82%)	0,14
Adrenalin (µg/kg/min)	0,04 (0,02, 0,05)	0,04 (0,02, 0,06)	0,005*
Einsatz Adrenalin, n (%)	1.950 (76%)	515 (76%)	0,99
Dobutamin (µg/kg/min)	0,00 (0,00, 0,00)	0,00 (0,00, 0,00)	0,47
Einsatz Dobutamin, n (%)	159 (6%)	45 (7%)	0,67
Intravenöse Flüssigkeiten			
Kristalloid (ml)	2.000 (1.362, 2.662)	2.016 (1.500, 1.964)	0,02*
Albumin (ml)	0 (0, 0)	0 (0, 0)	< 0,001*
Erythrozytenkonzentrat (ml)	0 (0, 0)	0 (0, 0)	0,001*
Gefrorenes Frischplasma (ml)	0 (0, 380)	0 (0, 500)	< 0,001*
Thrombozytenkonzentrat (ml)	0 (0, 250)	0 (0, 283)	< 0,001**
Insulin intraoperativ			
Kumulative Dosis (IE)	9,1 (3,0, 18,0)	15,5 (7,5, 29,0)	< 0,001*
Einsatz Insulin, n (%)	2.142 (83%)	640 (94%)	< 0,001*
Phosphatspiegel post (mg/dl)	3,4 ± 0,5	1,9 ± 0,5	< 0,001*

Tabelle 3. Intra-operative und post-operative Variablen. *P<0,1. Kontinuierliche Variablen sind als Durchschnittswert ± Standardabweichung oder als Median (Interquartilsabstand) abhängig von der Werteverteilung dargestellt. Die Normophosphatämie Kohorte wurde mit einem Serum Phosphatspiegel ≥ 2,5 und ≤ 4,5 mg/dl definiert. Die Hypophosphatämie Kohorte wurde definiert als Serum Phosphatspiegel < 2,5 mg/dl. (modifiziert nach Steck et al., 2023)

1.3.2 Niedrige Phosphatspiegel und schwere Laktatazidose

Des Weiteren wurden die Serumlaktatspiegel sowohl in der Hypophosphatämie Kohorte als auch in der Gruppe mit normwertigen Phosphatspiegeln gemessen, um den Zusammenhang zwischen Hypophosphatämie und einer schweren Laktatazidose ($\geq 4,0$ mmol/l) in Patienten nach stattgehabtem herzchirurgischem Eingriff unter Einsatz eines extrakorporalen Bypasses zu erfassen. Der Durchschnittswert für den Serumlaktatspiegel in der Hypophosphatämiekohorte lag bei $3,2 \pm 2,3$ mmol/l, verglichen mit $2,6 \pm 1,8$ mmol/l bei Patienten mit Normophosphatämie ($p < 0,001$, s. Abb. 2). In der Hypophosphatämiekohorte wiesen 179 von 681 Patienten (26%; 95% CI: 23%, 30%) eine schwere Laktatazidose auf, in der Normophosphatämiekohorte war dies bei 417 von 2.579 Patienten (16%; 95% CI: 15%, 18%) der Fall ($p < 0,001$).

Im nicht-adjustierten logistischen Regressionsmodell zeigt eine *Odds Ratio* von 1,9, dass bei Vorliegen einer Hypophosphatämie eine schwere Laktatazidose besteht, verglichen mit Patienten mit normalen Phosphatspiegeln (95% CI: 1,5, 2,3). Auch im adjustierten logistischen Regressionsmodell unter Einbeziehen mit klinisch plausiblen Störfaktoren wie Dauer der Operation, Dauer des extrakorporalen Bypasses, Aortenklemmzeiten, Rate der höchsten Adrenalindosis, Menge der intraoperativ verabreichten kristalloiden, sowie kolloidalen Infusionslösung, und der Menge an transfundierten Blutprodukten zeigte sich eine *Odds Ratio* von 1,4 für das Vorliegen einer schweren Laktatazidose bei den Patienten mit Hypophosphatämie (95% CI: 1,1, 1,7) (s. Tab. 4) gegenüber der normalen Phosphatspiegelkohorte.

1.3.3 Insulindosis und Phosphatspiegel

Darüber hinaus hatten Patienten mit schwerer Hypophosphatämie kumulativ am meisten Insulin erhalten ($42,7 \pm 30,0$ IE). Verglichen mit $21,4 \pm 22,8$ IE bei den restlichen Patienten mit Hypophosphatämie und $13,7 \pm 17,8$ IE bei der Kontrollgruppe (Abb. 3).

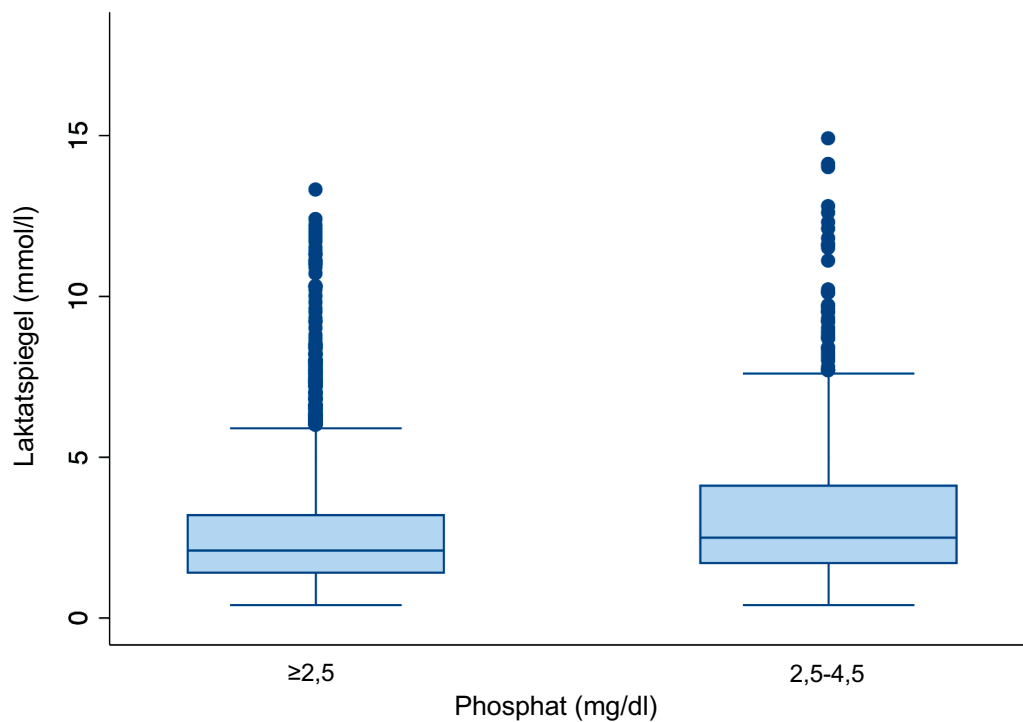


Abbildung 2: Postoperative Serum Laktatspiegel in den Normophosphatämie- und Hypophosphatämie-Kohorten. Die horizontalen Linien stellen die Mediane dar, die Box den Interquartilsabstand, und die Balken zeigen den 1,5-fachen Interquartilsabstand. Extremwerte liegen außerhalb des 1,5-fachen Interquartilsabstands und sind als Punkte dargestellt. (modifiziert nach Steck et al., 2023)

1.3.4 Schwere Hypophosphatämie und schwere Laktatazidose

Eine geringe Anzahl (24 von 681; 4%) der Patienten mit Hypophosphatämie wiesen eine schwere Hypophosphatämie auf (Serumphosphatwerte $< 1,0 \text{ mg/dl}$). Diese Patienten zeigten die höchsten durchschnittliche Laktatwerte ($4,7 \pm 3,1 \text{ mmol/l}$). Bei den restlichen Patienten aus der Hypophosphatämiekohorte lag der durchschnittliche Laktatwert bei $3,1 \pm 2,2 \text{ mmol/l}$. Damit einhergehend war der Anteil der Patienten mit schwerer Laktatazidose ($\geq 4,0 \text{ mmol/l}$) am höchsten bei den Patienten mit schwerer Hypophosphatämie (54%; 13/24). Beim Rest der Hypophosphatämiekohorte war das bei 25% (166/657) der Fall. Im Vergleich dazu trat die schwere Laktatazidose bei 16% (417/2,579) der Patienten mit normalen Phosphatwerten auf. Ein nicht-adjustiertes logistisches Regressionsmodell zeigte sich eine *Odds Ratio* von 6,1 für das Vorliegen einer schweren Laktatazidose beim Bestehen einer schweren Hypophosphatämie (95% CI: 2,7, 13,8).

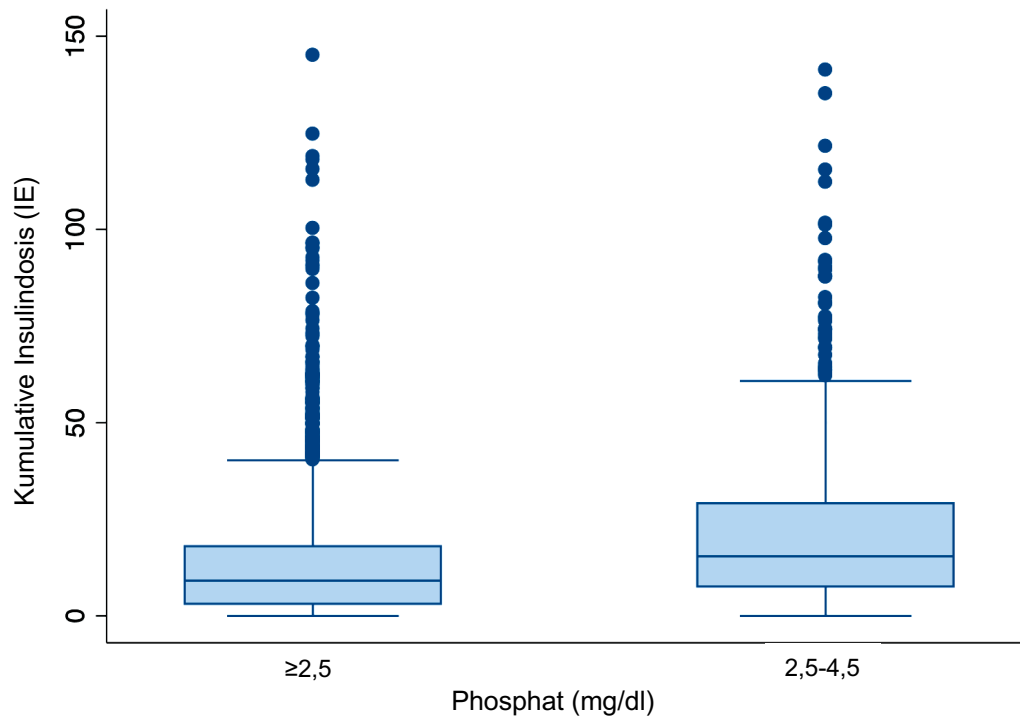


Abbildung 3: Intraoperative kumulativen Insulindosis in den Normophosphatämie- und Hypophosphatämie-Kohorten. Die horizontalen Linien stellen die Mediane dar, die Box den Interquartilsabstand, und die Balken zeigen den 1,5-fachen Interquartilsabstand. Extremwerte liegen außerhalb des 1,5-fachen Interquartilsabstands und sind als Punkte dargestellt. Zur verbesserten Darstellung wurde die Skala auf 150 IE beschränkt. Dies führte dazu, dass insgesamt 5 Extremwerte nicht dargestellt sind (2 in der Hypo- und 3 in der Normophosphatämie Kohorte). (modifiziert nach Steck et al., 2023)

	Odds Ratio	Standardfehl.	z	P> z	[95% Konfidenzintervall]	
Hypophosphatämie	1,357337	0,1616053	2,57	0,010	1,074838	1,714084
Dauer Eingriff	1,004541	0,0008357	5,45	0,000	1,002905	1,006181
Dauer HLM	1,009181	0,0015626	5,90	0,000	1,006123	1,012249
Dauer Aortenklamme	0,9956608	0,0013331	-3,25	0,001	0,9930515	0,9982771
Adrenalin	30,0347	24,29207	4,21	0,000	6,154196	146,5802
Kristalloide	1,000021	0,0000322	0,65	0,519	0,9999576	1,000084
Albumin	1,000005	0,0001914	0,03	0,980	0,9996299	1,00038
EK	1,000057	0,0001355	0,42	0,672	0,999792	1,000323
Thrombozyten	1,000171	0,0002253	0,76	0,447	0,9997299	1,000613
FFP	1,000348	0,0001254	2,77	0,006	1,000102	1,000593

Tabelle 4: adjustiertes logistisches Regressionsmodell (modifiziert nach Steck et al., 2023)

1.4 Diskussion

In der hier vorgestellten retrospektiven monozentrischen Beobachtungsstudie von Patienten mit herzchirurgischem Eingriff unter Einsatz der HLM konnte gezeigt werden, dass die Hypophosphatämie mit einer schweren Laktatazidose in der unmittelbaren postoperativen Phase verbunden war.

Es wurde retrospektiv der Zusammenhang von Phosphat- und Laktatspiegeln bei 3.260 Patienten nach herzchirurgischen Eingriffen unter Einsatz der HLM untersucht. Laktat wird als Surrogatparameter und zur Risikostratifizierung eingesetzt (Andersen, 2017). Eine Laktatazidose tritt bei herzchirurgischen Patienten häufig auf (Andersen et al., 2015). Der Einsatz von Adrenalin und anderen Beta-2 Mimetika wird häufig als ein möglicher Faktor bei der Entwicklung einer Typ B Laktatazidose in der Herzchirurgie angeführt (Smith et al., 2019; Totaro und Raper, 1997). Das Vorliegen einer Hyperphosphatämie ist bislang kein häufig genannter Grund für die Laktatazidose. Es zeigten sich bei unserer Untersuchung signifikant höherer Laktatspiegel bei Patienten mit einer Hypophosphatämie, sowie ein höheres relative Risiko des Vorliegens einer schweren Laktatazidose. Diese Erkenntnisse werfen die Frage auf, ob eine Hypophosphatämie zur Entwicklung einer Laktatazidose beitragen könnte.

Insulin spielt eine wichtige Rolle bei der Glykolyse und kann auf diesem Weg den Laktatspiegel beeinflussen, da Pyruvat in Laktat umgewandelt wird (Andersen, 2017; Baldini und Avnet, 2018). Die Glykolyse selbst ist ein Phosphat verbrauchender Prozess (Chaudhry und Varacallo, 2023):



Darüber hinaus beeinflusst Insulin den Phosphatspiegel auf einem weiteren Weg und kann zur Hypophosphatämie führen (Megapanou et al., 2020). Insulin kann die zelluläre Aufnahme induzieren und dadurch zu einem relativen Abfall des Phosphatspiegels beitragen (Riley et al., 1979).

Wir stellten fest, dass die Gesamtmenge von infundiertem Insulin bei Patienten mit Hypophosphatämie höher war als bei Patienten mit normalen Phosphatwerten. Noch deutlicher war dies bei den Patienten mit schwerer Hypophosphatämie ausgeprägt.

Einschränkungen

Mehrere Limitationen dieser hier vorgestellten Studie sind kritisch zu nennen. Die retrospektive Natur dieser Studie bedingt unvollständige Datensätze. Wir mussten aufgrund fehlender Phosphat- und/oder Laktatwerte eine große Zahl von Patienten ausschließen. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung war Phosphat keine Routinelaborwert auf unserer ITS. Der Ausschluss von nahezu ein Drittel dieser Patienten könnte zu einer Verzerrung des Ergebnisses beitragen, da nicht sicher belegt werden kann, dass das Fehlen der Parameter nicht auf den klinischen Zustand der Patienten zurückzuführen ist. Da die manuelle Extraktion von HLM-Zeiten nur bei Datensätzen erfolgte, bei denen Phosphat- und Laktatwerte vollständig waren, konnte diese mögliche Verzerrung auch nicht durch Imputation eliminiert werden. Auch fehlte die Möglichkeit die präoperativen Phosphatwerte zu untersuchen, die Möglichkeit der Dokumentation des Phosphatspiegels im Verlauf fehlt. Natürlich können wir nur die Assoziation der Hyperphosphatämie mit der Laktatazidose dokumentieren, Kausalität lässt sich davon nicht ableiten.

Eine weitere Limitation dieser retrospektiven Studie ist, dass Aussagen zum weiteren Überleben der Patienten nicht beantworten konnte, da diese Studie „*Outcome Parameter*“ nicht in die Untersuchung einschloss. Die Frage nach der Rolle einer Hypophosphatämie, oder ihrer Abwesenheit, respektive ihrer Behandlung oder Prävention bei kardiochirurgischen Patienten kann, bedingt durch das Studiendesign, nicht beantwortet werden.

Eine weitere Hürde stellt die Früherkennung einer Hypophosphatämie dar. Im Augenblick ist kein kommerzieller Phosphatschnelltest verfügbaren, es erscheint logisch, dass dieser ein Schlüssel zur schnellen Behandlung wäre. Im Gegensatz zur Bestimmung des Laktatspiegels, welche intraoperativ für gewöhnlich im Rahmen einer routinemäßigen Blutgasanalyse innerhalb weniger Minuten geschieht, erfolgt die Diagnose einer Hypophosphatämie im Normalfall im Rahmen einer regulären klinisch-chemischen Serumuntersuchung im Labor, mit dem entsprechenden Zeitrahmen bis zur Verfügbarkeit des Ergebnisses.

Einige der erwähnten Unzulänglichkeiten ließen sich im Rahmen einer prospektiven Studie beheben. Idealerweise in einer multizentrischen Umgebung. Auch müssten die Effekte auf die klinischen Folgen der Hypophosphatämie in einer solchen

Studie untersucht werden. Des Weiteren wären Effekte von Therapie, respektive Prävention, von Interesse.

Schlussfolgerung

Die Ergebnisse lassen die Schlussfolgerung zu, dass eine Hypophosphatämie ein Faktor bei der Entstehung einer Laktatazidose, bei Patienten nach einem Eingriff mit HLM, sein könnte. Insbesondere dann, wenn die Patienten außergewöhnlich hohe Dosen an Insulin erhalten haben. Welche Patienten ein besonders hohes Risiko hierzu aufweisen muss ebenso in Zukunft geklärt werden, wie die Frage der Früherkennung und Vermeidung der Hypophosphatämie. Auch bleibt die Frage nach den klinischen *Outcomes* offen

1.5 Zusammenfassung

Eine Laktatazidose während und nach einem herzchirurgischen Eingriff unter Einsatz der HLM wird regelhaft beobachtet, wobei Serumlaktatspiegel von 4,0 mmol/l und darüber mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert sind. In der klinischen Routine wird die Messung des Serumlaktats häufig als Surrogatparameter einer erfolgreichen intravenösen Volumentherapie genutzt. Jedoch können noch zahlreiche weitere Faktoren neben einer Hypovolämie zu einer klinisch relevanten Laktatazidose bei herzchirurgischen Patienten führen. Hierbei ist die Rolle der Hypophosphatämie bisher nur unzureichend untersucht worden.

In der hier vorgestellten Studie wurde die Hypothese formuliert, dass eine perioperative Hypophosphatämie mit dem Entstehen einer Laktatazidose in Zusammenhang stehen könnte.

Im Rahmen einer monozentrischen retrospektiven Kohortenstudie wurden die Daten von Patienten analysiert, die sich zwischen August 2009 und Dezember 2020 am Klinikum der University of Washington einem herzchirurgischen Eingriff unter Einsatz einer HLM unterzogen hatten. Die Laktat- und Phosphatserumspiegel, die unmittelbar nach der postoperativen Übernahme auf die Intensivstation gemessen wurden, wurden untersucht. Darüber hinaus wurde die kumulative Menge von intraoperativ verabreichtem Insulin berechnet und ausgewertet.

Die zwei Kohorten bestanden aus Patienten mit normalem Serumphosphatspiegeln (zwischen 2,5 und 4,5 mg/dl) und Patienten, die eine Hypophosphatämie zeigten (Serumphosphatspiegel < 2,5 mg/dl). Das primäre Untersuchungsergebnis war das Vorliegen einer schweren postoperativen Laktatazidose (Serumlaktatspiegel $\geq 4,0$ mmol/l) innerhalb der ersten sechs Stunden nach postoperativer Übernahme auf die Intensivstation.

Insgesamt wurden 5.587 Datensätze überprüft und letztendlich 3.260 Patienten in die Studie eingeschlossen, wobei bei 681 Patienten (20,9%) eine Hypophosphatämie vorlag. Im Vergleich zu Patienten mit normalem Serumphosphatspiegel (16%; 417/2.579; 95% CI: 15%, 18%) war der Anteil derer, die eine schwere Laktatazidose zeigten grösser (26%; 179/681; 95% CI: 23%, 30%). In der nicht-adjustierten logistischen Regression hatten Patienten in der Hypophosphatämiekohorte eine 1,9-fach höhere Chance, dass eine schwere Laktatazidose vorlag, als in der Normophosphatämiekohorte (95% CI: 1,5,

2,3). Auch hatten die Patienten, bei denen eine Hypophosphatämie vorlag, im Mittel mehr Insulin erhalten.

Wir schließen daraus, dass das Vorliegen einer Hypophosphatämie in der unmittelbaren postoperativen Phase mit dem Bestehen einer schweren Laktatazidose zusammenhängt und als potenzieller Therapieansatz in Betracht gezogen werden sollte. Insulin könnte bei diesem Komplex eine Rolle spielen.

1.6 Literaturverzeichnis

Al-Fares A, Pettenuzzo T, Del Sorbo L. Extracorporeal life support and systemic inflammation. *Intensive Care Med Exp* 2019; 7: 46

Amanzadeh J, Reilly RF, Jr. Hypophosphatemia: an evidence-based approach to its clinical consequences and management. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006; 2: 136-148

Andersen LW. Lactate Elevation During and After Major Cardiac Surgery in Adults: A Review of Etiology, Prognostic Value, and Management. *Anesth Analg* 2017; 125: 743-752

Andersen LW, Holmberg MJ, Doherty M, Khabbaz K, Lerner A, Berg KM, Donnino MW. Postoperative Lactate Levels and Hospital Length of Stay After Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2015; 29: 1454-1460

Baldini N, Avnet S. The Effects of Systemic and Local Acidosis on Insulin Resistance and Signaling. *Int J Mol Sci.* 2018; 20: 126

Bonn JA, Harrison J. Effect of propranolol in lactate-induced hypophosphataemia in man. *Clin Sci* 1971; 40: 171-174

Chaudhry R, Varacallo M. 2023: Biochemistry, Glycolysis.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482303/> (Zugriffsdatum: 20.09.2023)

Cohen J, Kogan A, Sahar G, Lev S, Vidne B, Singer P. Hypophosphatemia following open heart surgery: incidence and consequences. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 26: 306-310

Dieleman JM, Nierich AP, Rosseel PM, van der Maaten JM, Hofland J, Diephuis JC, Schepp RM, Boer C, Moons KG, van Herwerden LA, Tijssen JG, Numan SC, Kalkman CJ, van Dijk D; Dexamethasone for Cardiac Surgery (DECS) Study Group.

Intraoperative high-dose dexamethasone for cardiac surgery: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2012; 308: 1761-1767

Emmett M, Seldin DW. Disturbances in acid-base balance during hypophosphatemia and phosphate depletion. *Adv Exp Med Biol* 1978; 103: 313-325

Essa A, Kousa O, Awad D, Stevenson M, DeVrieze B, Moore D. The Association of Hypophosphatemia With Resistant Lactic Acidosis in Critical Care Illness. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2020; 8: 2324709620934963

Filippatos T, Tzavella E, Rizos C, Elisaf M, Liamis G. Acid-base and electrolyte disorders associated with the use of antidiabetic drugs. *Expert Opin Drug Saf* 2017; 16: 1121-1132

Goldstein J, Vincent JL, Leclerc JL, Vanderhoeft P, Kahn RJ. Hypophosphatemia after cardiothoracic surgery. *Intensive Care Med* 1985; 11: 144-148

Kogan A, Preisman S, Bar A, Sternik L, Lavee J, Malachy A, Spiegelstein D, Berkenstadt H, Raanani E. The impact of hyperlactatemia on postoperative outcome after adult cardiac surgery. *J Anesth*. 2012; 26: 174-178

Laine GA, Hu BY, Wang S, Thomas Solis R, Reul GJ Jr. Isolated high lactate or low central venous oxygen saturation after cardiac surgery and association with outcome. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2013; 27: 1271-1276

Lazar HL, McDonnell M, Chipkin SR, Furnary AP, Engelman RM, Sadhu AR, Bridges CR, Haan CK, Svedjeholm R, Taegtmeyer H, Shemin RJ; Society of Thoracic Surgeons Blood Glucose Guideline Task Force. The Society of Thoracic Surgeons practice guideline series: Blood glucose management during adult cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2009; 87: 663-669

Lopez-Delgado JC, Esteve F, Javierre C, Torrado H, Rodriguez-Castro D, Carrio ML, Farrero E, Skaltsa K, Mañez R, Ventura JL. Evaluation of Serial Arterial Lactate Levels as a Predictor of Hospital and Long-Term Mortality in Patients After Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2015; 29: 1441-1453

Megapanou E, Florentin M, Millionis H, Elisaf M, Liamis G. Drug-Induced Hypophosphatemia: Current Insights. *Drug Saf.* 2020; 43: 197-210

Minton J, Sidebotham DA. Hyperlactatemia and Cardiac Surgery. *J Extra Corpor Technol* 2017; 49: 7-15

Noval-Padillo JA, Serra-Gomez C, Gomez-Sosa L, Hinojosa-Perez R, Huici-Moreno MJ, Adsuar A, Herruzo-Avilés A, Lopez-Romero JL, León-Justel A, GuerreroMontavez JM. Changes of lactate levels during cardiopulmonary bypass in patients undergoing cardiac transplantation: possible early marker of morbidity and mortality. *Transplant Proc.* 2011; 43: 2249-2250

Rassias AJ. Intraoperative management of hyperglycemia in the cardiac surgical patient. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2006; 18: 330-338

Reintam Blaser A, Gunst J, Ichai C, Casaer MP, Benstoem C, Besch G, Dauger S, Fruhwald SM, Hiesmayr M, Joannes-Boyau O, Malbrain MLNG, Perez MH, Schaller SJ, de Man A, Starkopf J, Tamme K, Wernerman J, Berger MM. Hypophosphatemia in critically ill adults and children - A systematic review. *Clin Nutr.* 2021; 40: 17441754

Riley MS, Schade DS, Eaton RP. Effects of insulin infusion on plasma phosphate in diabetic patients. *Metabolism* 1979; 28: 191-194

Sin JCK, King L, Ballard E, Llewellyn S, Laupland KB, Tabah A. Hypophosphatemia and Outcomes in ICU: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Intensive Care Med*. 2021; 36: 1025-1035

Smith ZR, Horng M, Rech MA. Medication-Induced Hyperlactatemia and Lactic Acidosis: A Systematic Review of the Literature. *Pharmacotherapy* 2019; 39: 946-963

Steck DT, Pennington MW, Oxorn DC, Mackensen GB, Sheu RD. Lactic Acidosis in the Setting of Severe Hypophosphatemia After High-Dose Insulin Infusion. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2021; 35: 267-269

Steck DT, Jelacic S, Mostofi N, Wu D, Wells L, Fong CT, Cain KC, Sheu RD, Togashi K. The Association Between Hypophosphatemia and Lactic Acidosis After Cardiac Surgery With Cardiopulmonary Bypass: A Retrospective Cohort Study. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2023; 37:374-381

Swaminathan R, Morgan DB, Ionescu M, Hill GL. Hypophosphataemia and its consequences in patients following open heart surgery. *Anaesthesia*. 1978; 33: 601-605

Thiessen S, Vanhorebeek I, Van den Berghe G. Glycemic control and outcome related to cardiopulmonary bypass. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2015; 29: 177-187

Toraman F, Evrenkaya S, Yuce M, Aksoy N, Karabulut H, Bozkulak Y, Alhan C. Lactic acidosis after cardiac surgery is associated with adverse outcome. *Heart Surg Forum*. 2004; 7: E155-E159

Totaro RJ, Raper RF. Epinephrine-induced lactic acidosis following cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med* 1997; 25: 1693-1699

2 Veröffentlichung

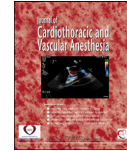
Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia 37 (2023) 374–381



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia

journal homepage: www.jcvonline.com



Original Article

The Association Between Hypophosphatemia and Lactic Acidosis After Cardiac Surgery With Cardiopulmonary Bypass: A Retrospective Cohort Study

Dominik T. Steck, MD^{*1}, Srdjan Jelacic, MD^{*}, Nicki Mostofi, BS^{*},
David Wu, MD[†], Lauren Wells, MD[‡], Christine T. Fong, MS^{*},
Kevin C. Cain, PhD[§], Richard D. Sheu, MD^{*},
Kei Togashi, MD, MPH^{||}

^{*}Department of Anesthesiology and Pain Medicine, University of Washington, Seattle, WA

[†]Department of Anesthesiology, Perioperative and Pain Medicine, Stanford University, Stanford, CA

[‡]Section of Emergency Medicine, University of Chicago, Chicago, IL

[§]Office of Nursing Research and Department of Biostatistics, University of Washington, Seattle, WA

^{||}Department of Anesthesiology and Perioperative Care, University of California, Irvine, Orange, CA



Objectives: The clinical significance of hypophosphatemia in cardiac surgery has not been investigated extensively. The aim of this study was to evaluate the association of postoperative hypophosphatemia and lactic acidosis in cardiac surgery patients at the time of intensive care unit (ICU) admission.

Design: A retrospective cohort study.

Setting: At a single academic center.

Participants: Patients who underwent nontransplant cardiac surgery with cardiopulmonary bypass between August 2009 and December 2020.

Interventions: None.

Measurements and Main Results: Serum phosphate and lactate levels were measured upon ICU admission in patients undergoing nontransplant cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. There were 681 patients in the low-phosphate (<2.5 mg/dL) group and 2,579 patients in the normal phosphate group (2.5–4.5 mg/dL). A higher proportion of patients in the low phosphate group (26%; 179 of 681; 95% CI: 23–30) had severe lactic acidosis compared to patients in the normal phosphate group (16%; 417 of 2,579; 95% CI: 15–18). In an unadjusted logistic regression model, patients in the low phosphate group had 1.9-times the odds of having severe lactic acidosis (serum lactate ≥ 4.0 mmol/L) when compared to patients in the normal phosphate group (95% CI: 1.5–2.3), and still 1.4-times the odds (95% CI: 1.1–1.7) after adjusting for several possible confounders.

Conclusions: Hypophosphatemia is associated with lactic acidosis in the immediate postoperative period in cardiac surgery patients. Future studies will need to investigate it as a potential treatment target for lactic acidosis.

© 2022 Elsevier Inc. All rights reserved.

Key Words: phosphate; hypophosphatemia; lactate; lactic acidosis; insulin; cardiopulmonary bypass

Funding for this project was provided solely from departmental sources. Kevin Cain, PhD, was supported by the National Center For Advancing Translational Sciences of the National Institutes of Health under Award Number UL1 TR002319. The content is solely the responsibility of the authors and does not necessarily represent the official views of the National Institutes of Health.

¹Address correspondence to Dominik T. Steck, MD, Department of Anesthesiology & Pain Medicine, University of Washington Medical Center, 1959 NE Pacific St, Box 356540, Seattle, WA 98195

E-mail address: dsteck@uw.edu (D.T. Steck).

<https://doi.org/10.1053/j.jvca.2022.11.032>

1053-0770/© 2022 Elsevier Inc. All rights reserved.

A NUMBER OF STUDIES have demonstrated that elevated lactate levels after cardiac surgery are associated with adverse outcomes, such as prolonged length of stay, extended duration of mechanical ventilation, increased rate of red blood cell transfusion, postoperative renal failure, and mortality.^{1–4} Particularly, lactate serum levels ≥ 4 mmol/L appear to be associated with postoperative morbidity and mortality.^{1,5,6}

The authors previously have reported 2 cases of lactic acidosis in the context of severe hypophosphatemia after cardiac surgery.⁷ Both patients underwent heart transplantation and received high-dose intraoperative insulin infusions. The recognition of hypophosphatemia and its treatment were followed by normalizing serum phosphate levels and declining serum lactate levels. Similar observations were made in a nonsurgical case reported by Essa et al.⁸

Little is known about the incidence and significance of hypophosphatemia during and after cardiac surgery. There is evidence that hypophosphatemia is a common occurrence in this patient population.^{9–11} Phosphate is essential for the liver's ability to metabolize lactate. This energy-consuming process requires adenosine triphosphate (ATP); phosphate is a crucial element for ATP formation. A lack of ATP will result in the accumulation of lactate and its excretion by the liver. Both absolute and relative hypophosphatemia (due to redistribution) can lead to a shortage of ATP in the liver and the accumulation of lactate.^{12,13} Insulin is one of the pharmacologic causes of hypophosphatemia, which can cause an intracellular shift of serum phosphate.¹⁴

A recent systematic review by Reintam Blaser et al. suggested that hypophosphatemia may be associated with adverse outcomes in critically ill patients, such as a prolonged length of stay and increased mortality.¹⁵ The systematic review also emphasized the paucity of data on hypophosphatemia and adverse outcomes. Although longer intensive care unit (ICU) stays and prolonged hospitalization among patients with hypophosphatemia were confirmed in a meta-analysis, all-cause mortality was not found to be significantly increased.¹⁶

The aim of this study was to examine the association between hypophosphatemia and severe lactic acidosis at the time of postoperative ICU admission for patients undergoing cardiac surgery. The authors hypothesized that hypophosphatemia, particularly in the setting of high insulin doses, which can lead to redistribution of phosphate, was associated with elevated serum lactate levels.

Methods

Study Design and Population

The study authors conducted a retrospective cohort study of patients who underwent cardiac surgery with cardiopulmonary bypass (CPB) at the University of Washington Medical Center between August 1, 2009 (when the authors' institution switched from paper anesthesia records to an electronic Anesthesia Information Management System) and December 31, 2020. They obtained approval of the Institutional Review Board at the University of Washington (study ID

STUDY00010032) and the waiver of written informed consent. The manuscript adheres to the Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology guidelines.¹⁷

Included patients were identified by searching nontransplant cardiac surgery Current Procedural Terminology codes in professional fee billing records. The inclusion criteria were age >18 years old and nontransplant cardiac surgery with CPB, including isolated coronary artery bypass graft, isolated single heart valve surgery, multiple heart valve surgery, combined coronary artery bypass graft and heart valve surgery, and other nontransplant cardiac surgeries (as categorized by the Dexamethasone for Cardiac Surgery Study Group¹⁸). Only patients who met the inclusion criteria and had postoperative serum phosphate and lactate levels obtained during the first 6 hours after admission to the ICU were included in the study. The authors chose a 6-hour period after ICU admission to capture patients who did not have both phosphate and lactate levels obtained as part of admission laboratory studies, but had them subsequently obtained within a time that was reasonably close to the intraoperative period. Patients who underwent heart or lung transplant, underwent cardiac surgery without CPB, had missing serum phosphate or lactate levels, or had hyperphosphatemia, defined as serum phosphate level >4.5 mg/dL, were excluded.

Data Collection

Patient demographic, preoperative, intraoperative, and postoperative variables were extracted from the electronic medical record at the authors' hospital. The demographic and preoperative variables included age, sex, race, body mass index, American Society of Anesthesiologists physical status, previous diabetes mellitus diagnosis, and preoperative creatinine. The intraoperative variables included surgery type, surgery duration, duration of CPB, duration of aortic cross-clamping (if used), duration of circulatory arrest (if used), the peak intraoperative infusion rates of epinephrine, norepinephrine, dobutamine, intraoperative fluid type and volumes, and cumulative insulin dose. The postoperative variables included the first serum phosphate and the first lactate level obtained within 6 hours after ICU admission.

Intraoperative variables, such as CPB and aortic cross-clamp times, which were not recorded in the authors' electronic medical records were extracted manually from scanned perfusion paper records.

Variable Definitions

Eligible patients whose first postoperative serum phosphate level was normal (2.5–4.5 mg/dL) were included in the normal-phosphate group. Patients with the first postoperative phosphate level <2.5 mg/dL were included in the low-phosphate group. A subgroup of patients met the criteria for severe hypophosphatemia, defined as serum phosphate <1.0 mg/dL.¹⁹ Diagnosis of preoperative diabetes mellitus was included if recorded in the anesthesia preoperative assessment between 6 months before surgery and the day of surgery. Preoperative creatinine was

included if creatinine was available between 30 days before surgery and the day of surgery. Intraoperative cumulative insulin dose included both insulin bolus and infusion administration.

Statistical Analysis

The data analysis and statistical plan were written after the data were accessed. The primary outcome was severe lactic acidosis defined as serum lactate level ≥ 4 mmol/L within the first 6 hours after admission to the ICU. The lactate level ≥ 4 mmol/L was chosen due to the previously described association with poor clinical outcomes.^{1,5,6} Descriptive statistics are presented as number (%) for the categorical variables or mean $\pm$ SD for the continuous variables. The laboratory reporting system at the authors' institution changed in March 2015. The lowest measurable phosphate level was 0.5 mg/dL before the reporting system change and 1.0 mg/dL after the change. There were 13 out of 24 (54%) patients in the severe hypophosphatemia group that had serum phosphate level reported as "<1.0 mg/dL," and 1 patient as "<0.5 mg/dL" instead of a specific number. For the purpose of statistical analysis, all values <1.0 mg/dL were converted to serum phosphate level of 0.5 mg/dL (half of the lowest measurable level), according to the method described by Hewett and Ganser.²⁰ Demographic, preoperative, intraoperative, and postoperative variables were compared between the normal- and low-phosphate groups using a 2-sample Student's *t* test with the assumption of unequal variance (Satterthwaite's degrees of freedom) or chi-square as appropriate.

The study authors extracted data from every patient who was available in the Anesthesia Information Management System after its introduction in 2009 at their institution, and who met the study's inclusion and exclusion criteria, resulting in a total sample size of 3,260. With this large sample size, there was sufficient power for detecting even a small difference in the proportion of patients with severe lactic acidosis between the low- and normal-phosphate groups. For example, the authors had 86% power for detecting a change in the proportion of patients with severe lactic acidosis from 20% in the low- to 15% in the normal-phosphate group.

The proportions of patients in the low- and normal-phosphate groups with severe lactic acidosis were compared using a chi-square test of proportions. The authors used unadjusted and adjusted multivariate logistic regression models to evaluate the association between the presence of severe lactic acidosis and phosphate. They also created unadjusted and adjusted multivariate logistic regression models to examine the role of insulin in the relationship between low phosphate and lactic acidosis, including a possible interaction between insulin and low phosphate. Log transform with a base of 2 of insulin was used in these models because cumulative intraoperative insulin dose distribution was skewed.

The confounders that were significantly different between the 2 groups and biologically plausible were surgery duration, CPB duration, aortic cross-clamping duration, peak epinephrine infusion rate, and intraoperative volume of crystalloid, colloid, red blood cells, fresh frozen plasma, and platelets. The

authors adjusted for these variables using the criteria of *p* value of < 0.1 in the adjusted model. All *p* values were 2-sided, and statistical significance was defined as a *p* value of < 0.05. All statistical analyses were performed with STATA 11.0 (Stata Corp, LLC, College Station, TX).

Results

A total of 3,260 adult patients who underwent nontransplant cardiac surgery with CPB and had both phosphate and lactate levels measured within the first 6 hours after admission to the ICU were included (Fig 1). The majority of the patients (83%) had phosphate and lactate levels measured within 30 minutes of each other during the 6-hour period after ICU admission. There were 681 patients in the low-phosphate group and 2,579 patients in the normal-phosphate group. Patient demographic,

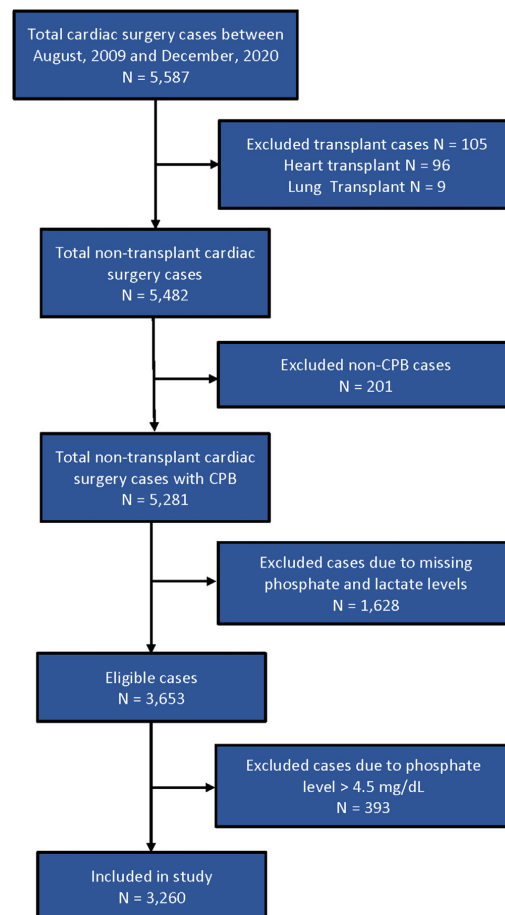


Fig 1. Flow chart of the study population. CPB, cardiopulmonary bypass.

Table 1
Demographic and Preoperative Variables

Variable	Normal-Phosphate Group (n = 2,579)	Low-Phosphate Group (n = 681)	p Value
Age, y	57.1 ± 15.4	58.7 ± 15.0	0.01
Male sex, n (%)	1,773 (69%)	490 (72%)	0.11
BMI, kg/m ²	28.8 ± 6.4	28.1 ± 5.6	0.005
ASA physical status			0.86
2, n, 2E, n (%)	41, 3 (2%)	10, 0 (2%)	
3 n, 3E, n (%)	710, 13 (28%)	206, 4 (31%)	
4 n, 4E, n (%)	1,571, 152 (67%)	401, 37 (64%)	
5 n, 5E, n (%)	41, 48 (3%)	9, 14 (3%)	
Diabetes mellitus, n (%)	469 (18%)	117 (17%)	0.54
Creatinine, mg/dL	1.1 ± 0.8	1.1 ± 0.5	0.18

NOTE. Continuous variables are presented as mean ± SD. Normal-phosphate group was defined as serum phosphate level ≥2.5 and ≤4.5 mg/dL. Low-phosphate group was defined as serum phosphate level <2.5 mg/dL. There were 21 patients in the low-phosphate group and 46 patients in the normal-phosphate group who were missing preoperative creatinine values. Abbreviations: ASA, American Society of Anesthesiologists; BMI, body mass index.

preoperative, intraoperative, and postoperative data are presented in [Tables 1](#) and [2](#).

Low Phosphate and Severe Lactic Acidosis

The mean lactate in the low-phosphate group was 3.2 ± 2.3 mmol/L compared to 2.6 ± 1.8 mmol/L in the normal-phosphate group ($p < 0.001$; [Fig 2](#)). In the low-phosphate group, 179 out of 681 patients (26%; 95% CI: 23-30) had severe lactic acidosis; whereas in the normal-phosphate group, 417 out of 2,579 patients (16%; 95% CI: 15-18) had severe lactic acidosis ($p < 0.001$). In the unadjusted logistic regression model, patients in the low-phosphate group had 1.9 times the odds of having severe lactic acidosis when compared to patients in the normal-phosphate group (95% CI: 1.5-2.3; $p < 0.001$). After adjusting for surgery duration, CPB duration, aortic cross-clamping duration, peak epinephrine infusion rate, intraoperative volume of crystalloid, colloid, red blood cells, fresh frozen plasma, and platelets in the adjusted logistic regression model, patients in the low-phosphate group had 1.4 times the odds of having severe lactic acidosis when

Table 2
Intraoperative and Postoperative Variables

Variable	Normal-Phosphate Group (n = 2,579)	Low-Phosphate Group (n = 681)	p Value
Type of surgery, n (%)			< 0.001*
CABG	476 (18%)	75 (11%)	
CABG and valve	111 (4%)	27 (4%)	
Single valve	650 (25%)	191 (28%)	
Multiple valves	87 (3%)	25 (4%)	
Other	1,255 (49%)	363 (53%)	
Surgery duration, min	293 ± 93	319 ± 121	< 0.001*
CPB duration, min	124 ± 56	143 ± 76	< 0.001*
Aortic cross-clamping duration, min	88 ± 38	96 ± 46	0.001*
Aortic cross clamping use, n (%)	2,183 (85%)	593 (87%)	0.11
CA duration, min	30 ± 17	32 ± 16	0.25
CA use, n (%)	308 (12%)	92 (14%)	0.27
Peak intraoperative infusion rate			
Norepinephrine, µg/kg/min	0.06 (0.02-0.10)	0.07 (0.03-0.10)	0.10
Norepinephrine used, n (%)	2,055 (80%)	560 (82%)	0.14
Epinephrine, µg/kg/min	0.04 (0.02-0.05)	0.04 (0.02-0.06)	0.005*
Epinephrine used, n (%)	1,950 (76%)	515 (76%)	0.99
Dobutamine, µg/kg/min	0.00 (0.00-0.00)	0.00 (0.00-0.00)	0.47
Dobutamine used, n (%)	159 (6%)	45 (7%)	0.67
Intraoperative fluids			
Crystalloid, mL	2,000 (1,362-2,662)	2,016 (1,500-1,964)	0.02*
Colloid, mL	0 (0-0)	0 (0-0)	< 0.001*
Red blood cells	0 (0-0)	0 (0-0)	0.001*
Fresh frozen plasma	0 (0-380)	0 (0-500)	< 0.001*
Platelets	0 (0-250)	0 (0-283)	< 0.001(1)*
Cumulative intraoperative insulin dose, U	9.1 (3.0-18.0)	15.5 (7.5-29.0)	< 0.001*
Insulin used, n (%)	2,142 (83%)	640 (94%)	< 0.001*
Postoperative phosphate, mg/dL	3.4 ± 0.5	1.9 ± 0.5	< 0.001*

NOTE. Continuous variables are presented as mean ± SD or median (IQR) as appropriate depending on data distribution. Normal-phosphate group was defined as serum phosphate level between 2.5 and 4.5 mg/dL. Low-phosphate group was defined as serum phosphate level <2.5 mg/dL. Other surgeries included aortic surgery, other vascular repairs requiring CPB, ventricular assist device implantation, adult congenital heart disease surgery, septal defect closure, and cardiac mass resection.

Abbreviations: CA, circulatory arrest; CABG, coronary artery bypass grafting; CPB, cardiopulmonary bypass.

* $p < 0.1$.

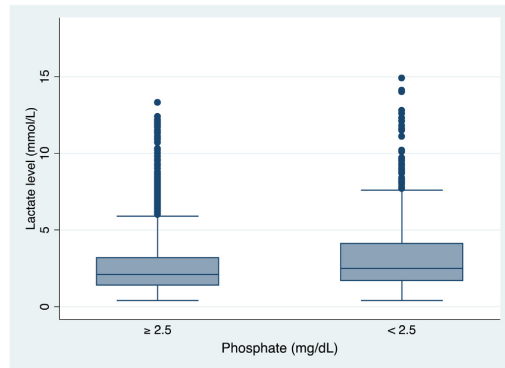


Fig 2. Box plot of intraoperative serum lactate levels in the low-phosphate (<2.5 mg/dL) and the normal-phosphate (2.5–4.5 mg/dL) groups. Horizontal lines represent medians, boxes represent IQRs, and whiskers represent range excluding outliers. Outliers are defined as values falling 1.5 below or above the 25th and 75th percentiles, respectively, and are shown as circles.

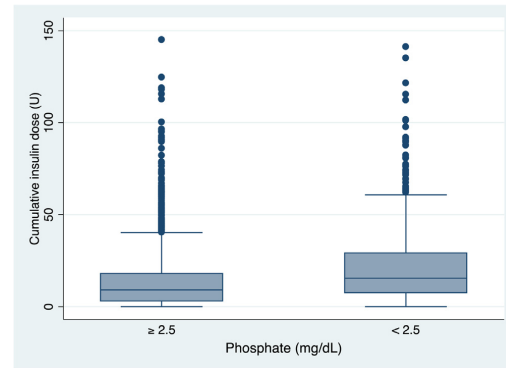


Fig 3. Box plot of the intraoperative cumulative insulin dose in the low-phosphate (<2.5 mg/dL) and the normal-phosphate (2.5–4.5 mg/dL) groups. Horizontal lines represent medians, boxes represent IQRs, and whiskers represent range excluding outliers. Outliers are defined as values falling 1.5 below or above the 25th and 75th percentiles, respectively, and are shown as circles. For improved visualization, the cumulative insulin dose scale was limited to 150 units, which resulted in 5 outliers, with cumulative insulin doses >150 units not being shown (2 outliers in low- and 3 outliers in normal-phosphate groups).

compared to patients in the normal-phosphate group (95% CI: 1.1–1.7; $p = 0.005$; Table 3).

Insulin Dose and Phosphate Level

The cumulative intraoperative insulin dose was higher (22.2 ± 23.4 U) in the low-phosphate group than in the normal-phosphate group (13.7 ± 17.8 U; $p < 0.001$; Fig 3). In the unadjusted logistic regression model, the interaction between the log of insulin and hypophosphatemia was significant ($p = 0.001$). This interaction meant that a doubling of the insulin dose was associated with an increase by a factor of 1.4 (95% CI: 1.1–1.6) in the odds ratio for hypophosphatemia predicting the risk of severe lactic acidosis. In the adjusted logistic regression model, the interaction between the log of insulin and hypophosphatemia was no longer significant ($p = 0.136$), therefore indicating that insulin was not an effect modifier, with a doubling of insulin associated with an increase by a factor of 1.2 (95% CI: 1.0–1.4) in the odds ratio for hypophosphatemia predicting risk of severe lactic acidosis.

Severe Hypophosphatemia and Severe Lactic Acidosis

There were 24 out of 681 (4%) patients in the low-phosphate group who had severe hypophosphatemia (serum phosphate <1.0 mg/dL). The mean serum lactate was the highest (4.7 ± 3.1 mmol/L) in the severe hypophosphatemia group, followed by the rest of the low-phosphate group (3.1 ± 2.2 mmol/L), and lowest in the normal-phosphate group (2.6 ± 1.8 mmol/L). Similarly, the proportion of patients with severe lactic acidosis was highest in the severe hypophosphatemia group (54%; 13 of 24), followed by the rest of the low-phosphate group (25%; 166 of 657), and lowest in the normal-phosphate group (16%; 417 of 2,579). In the post hoc analysis using unadjusted logistic regression model, patients in the severely low-phosphate group had 6.1 times the odds of having severe lactic acidosis when compared to patients in the normal-phosphate group (95% CI: 2.7–13.8).

Table 3
Adjustment for Factors With Statistical Difference Between Low- and Normal-Phosphate Cohorts

	Odds Ratio	SE	z	P> z	95% CI	
Low phosphate	1.357337	0.1616053	2.57	0.010	1.074838	1.714084
Duration surgery	1.004541	0.0008357	5.45	0.000	1.002905	1.006181
Duration CPB	1.009181	0.0015626	5.90	0.000	1.006123	1.012249
Duration XC	0.9956608	0.0013331	-3.25	0.001	0.9930515	0.9982771
Peak epi dose	30.0347	24.29207	4.21	0.000	6.154196	146.5802
Crystalloid	1.000021	0.0000322	0.65	0.519	0.9999576	1.000084
Albumin	1.000005	0.0001914	0.03	0.980	0.9996299	1.00038
RBC transfusion	1.000057	0.0001355	0.42	0.672	0.999792	1.000323
PLT transfusion	1.000171	0.0002253	0.76	0.447	0.9997299	1.000613
FFP transfusion	1.000348	0.0001254	2.77	0.006	1.000102	1.000593

Abbreviations: CPB, cardiopulmonary bypass; FFP, fresh frozen plasma; PLT, platelet; RBC, red blood cell; XC, aortic crossclamp; epi, epinephrine

Discussion

In this exploratory single-center retrospective cohort study of cardiac surgery patients, low phosphate was associated with severe lactic acidosis in the immediate postoperative period.

Phosphate plays an essential role in numerous cellular processes, including the formation of ATP needed for gluconeogenesis that uses lactate as a substrate. Hypophosphatemia may be due to an absolute deficiency or intracellular shift. Phosphate is not commonly monitored in critically ill patients, and the data to evaluate the clinical significance of hypophosphatemia are lacking.¹⁵ Only a few studies have investigated its incidence in the cardiac surgery patient population. In a small study of 40 patients, Goldstein et al. reported that nearly half of the patients had hypophosphatemia.¹⁰ In the authors' study, they found that 21% of patients had low phosphate, indicating that hypophosphatemia is common in cardiac surgery patients.

Serum lactate levels are used to guide resuscitation efforts and to stratify the risk of adverse postoperative outcomes.²¹ Lactic acidosis is encountered commonly in cardiac surgery patients.¹ Although lactic acidosis is often attributed to tissue hypoxia (type A lactic acidosis), it also can occur in the setting of normal tissue oxygenation (type B). Potential causes of type B lactic acidosis include drug effects, diabetic ketoacidosis, liver dysfunction, and an increased rate of aerobic glycolysis. Clearly distinguishing whether type A or B lactic acidosis is present in cardiac surgery patients is often challenging.¹² Numerous factors play a role in the development of lactic acidosis. An established notion is that the epinephrine and other beta-2 agonists used in cardiac surgery contribute to the development of type B lactic acidosis.^{22,23} Hypophosphatemia, on the other hand, rarely has been considered a contributing factor to lactic acidosis despite some studies examining the incidence and clinical significance of hypophosphatemia in cardiac surgery patients. In line with the authors' previously published cases, they found a significantly higher mean serum lactate level in patients who were hypophosphatemic after surgery and significantly higher odds of developing severe lactic acidosis.⁷ The authors' findings raise the question if hypophosphatemia is a potential contributor to lactic acidosis in addition to other causes of lactic acidosis in cardiac surgery patients because of the role that phosphate plays in the hepatic metabolism of lactate.

Insulin not only induces glycolysis, leading to the formation of pyruvate and, ultimately, lactate, but it also can play a role in the development of hypophosphatemia.^{14,24,25} Insulin can cause a cellular influx of phosphate, leading to hypophosphatemia, which can occur within 30 minutes after the administration of insulin, particularly with higher doses.²⁶ Because the development of hyperglycemia during cardiac surgery with CPB is common, and The Society of Thoracic Surgeons recommends the use of insulin to maintain serum glucose levels ≤ 180 mg/dL in these patients, the authors examined the role of cumulative intraoperative doses of insulin and relationship between low phosphate and lactic acidosis.^{27,28} The mean

cumulative insulin dose was significantly higher in patients who were hypophosphatemic compared to patients with normal phosphate levels. Although the authors cannot exclude entirely the possibility that the cumulative intraoperative insulin dose is an effect modifier of the association between low phosphate and severe lactic acidosis, their analysis did not support this because the interaction of insulin and hypophosphatemia was not significant in the adjusted regression model.

Limitations

Due to the retrospective, single-center design of this study, it had several limitations. First, a significant number of patients were excluded from the study due to missing phosphate and lactate levels that would have otherwise been included in the study. Phosphate levels are not routinely checked in the authors' ICU at the time of admission of cardiac surgery patients, which was the reason for missing phosphate levels. By excluding the patients with missing phosphate and lactate levels, the estimates produced by the authors' statistical analysis could have been biased if the decision to measure phosphate or lactate was not random but rather related to the patient's condition or other factors. It was impractical to extract all confounding variables for excluded patients due to limited resources; hence, the authors were unable to evaluate the extent to which patients with complete data differed from patients with missing lactate or phosphate values. A future prospective study in which lactate and phosphate are measured on all patients would overcome this limitation.

The authors could not determine the proportion of patients who had preexisting hypophosphatemia because preoperative phosphate levels were not available for all patients. They also collected variables that they believed were potential confounders to test their hypothesis. It is possible that there were other relevant variables that should have been included in the authors' analysis. They excluded patients with hyperphosphatemia. With it being a metabolic derangement associated with severe pathologic states, these patients would be expected to have higher lactate levels and would bias the mean lactate levels.^{29,30} Also, the authors could only establish an association between hypophosphatemia and lactic acidosis but not causation due to their study design.

The authors' results raised questions when it comes to the applicability of these findings in clinical practice. They exclusively investigated the association of serum phosphate and lactate levels; short- and long-term outcomes were not a part of the study. It is uncertain whether a lactic acidosis that is associated with hypophosphatemia has different clinical outcome implications from a lactic acidosis that occurs in the setting of normal serum phosphate levels. The study authors also do not know if correcting the hypophosphatemia would have resulted in an improvement in lactic acidosis or other clinical outcomes. Therefore, the clinical significance of their findings is unclear at the moment.

Another concern is the feasibility of intraoperative diagnosis of hypophosphatemia in cardiac surgery patients. Although routine determination of intraoperative serum lactate levels is performed commonly as part of the point-of-care blood gas analyses with results available within minutes; to the best of the authors' knowledge, there are no commercially available point-of-care devices to determine serum phosphate levels. A recently described novel smartphone sensor for measuring serum phosphate level, which is not commercially available, still takes 45 minutes to measure phosphate level.³¹ Diagnosis of intraoperative hypophosphatemia remains a challenge without rapid and reliable point-of-care testing and, as in this study, usually will happen at the time of postoperative ICU admission.

The authors' plan to perform a large prospective study that would include clinical outcome variables in the future. They also did not include heart and lung transplant patients in this study due to low case numbers at their institution and the institutional practice of transplant patients receiving large corticosteroid doses, which previously have been postulated to influence lactate levels.³² The authors plan to further explore the association of hypophosphatemia and lactic acidosis in a multicenter study in these patient populations.

Conclusions

Hypophosphatemia may be a contributing factor to the development of severe lactic acidosis in patients undergoing cardiac surgery on CPB, particularly in patients who receive large doses of insulin. Further studies will need to be conducted to investigate if certain patient populations are at particular risk for the development of perioperative hypophosphatemia. The development of a point-of-care test for early recognition of hypophosphatemia would be useful. Finally, a prospective clinical trial is needed to evaluate the effects of treatment or prevention of hypophosphatemia on lactic acidosis and other clinical outcome parameters.

Conflict of Interest

None.

Acknowledgments

The authors would like to thank Vikas O'Reilly-Shah, MD, PhD and Karen Posner, PhD (Perioperative and Pain initiatives in Quality Safety Outcome, University of Washington Medical Center, Seattle, WA) for their tireless efforts to extract pertinent data from electronic medical records.

References

- Andersen LW, Holmberg MJ, Doherty M, et al. Postoperative lactate levels and hospital length of stay after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2015;29:1454–60.
- Toraman F, Evrenkaya S, Yuce M, et al. Lactic acidosis after cardiac surgery is associated with adverse outcome. *Heart Surg Forum* 2004;7:E155–9.
- Kogan A, Preisman S, Bar A, et al. The impact of hyperlactatemia on post-operative outcome after adult cardiac surgery. *J Anesth* 2012;26:174–8.
- Lopez-Delgado JC, Esteve F, Javierre C, et al. Evaluation of serial arterial lactate levels as a predictor of hospital and long-term mortality in patients after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2015;29:1441–53.
- Noval-Padillo JA, Serra-Gomez C, Gomez-Sosa L, et al. Changes of lactate levels during cardiopulmonary bypass in patients undergoing cardiac transplantation: Possible early marker of morbidity and mortality. *Transplant Proc* 2011;43:2249–50.
- Laine GA, Hu BY, Wang S, et al. Isolated high lactate or low central venous oxygen saturation after cardiac surgery and association with outcome. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2013;27:1271–6.
- Steck DT, Pennington MW, Oxorn DC, et al. Lactic acidosis in the setting of severe hypophosphatemia after high-dose insulin infusion. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2021;35:267–9.
- Essa A, Kousa O, Awad D, et al. The association of hypophosphatemia with resistant lactic acidosis in critical care illness. *J Investig Med High Impact Case Rep* 2020;8:2324709620934963.
- Swaminathan R, Morgan DB, Ionescu M, et al. Hypophosphatemia and its consequences in patients following open heart surgery. *Anaesthesia* 1978;33:601–5.
- Goldstein J, Vincent JL, Leclerc JL, et al. Hypophosphatemia after cardiothoracic surgery. *Intensive Care Med* 1985;11:144–8.
- Cohen J, Kogan A, Sahar G, et al. Hypophosphatemia following open heart surgery: Incidence and consequences. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;26:306–10.
- Minton J, Sidebotham DA. Hyperlactatemia and cardiac surgery. *J Extra Corpor Technol* 2017;49:7–15.
- Emmett M, Seldin DW. Disturbances in acid-base balance during hypophosphatemia and phosphate depletion. *Adv Exp Med Biol* 1978;103:313–25.
- Megapanou E, Florentin M, Milonis H, et al. Drug-induced hypophosphatemia: Current insights. *Drug Saf* 2020;43:197–210.
- Reintam Blaser A, Gunst J, Ichai C, et al. Hypophosphatemia in critically ill adults and children - a systematic review. *Clin Nutr* 2021;40:1744–54.
- Sin JCK, King L, Ballard E, et al. Hypophosphatemia and outcomes in ICU: A systematic review and meta-analysis. *J Intensive Care Med* 2020;36:885066620940274.
- von Elm E, Altman DG, Egger M, et al. The Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: Guidelines for reporting observational studies. *PLoS Med* 2007;4:e296.
- Dieleman JM, Nierich AP, Rosseel PM, et al. Intraoperative high-dose dexamethasone for cardiac surgery: A randomized controlled trial. *JAMA* 2012;308:1761–7.
- Amanzadeh J, Reilly RF Jr. Hypophosphatemia: An evidence-based approach to its clinical consequences and management. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006;2:136–48.
- Hewett P, Ganser GH. A comparison of several methods for analyzing censored data. *Ann Occup Hyg* 2007;51:611–32.
- Andersen LW. Lactate elevation during and after major cardiac surgery in adults: A review of etiology, prognostic value, and management. *Anesth Analg* 2017;125:743–52.
- Smith ZR, Horng M, Rech MA. Medication-induced hyperlactatemia and lactic acidosis: A systematic review of the literature. *Pharmacotherapy* 2019;39:946–63.
- Totaro RJ, Raper RF. Epinephrine-induced lactic acidosis following cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med* 1997;25:1693–9.
- Baldini N, Avnet S. The effects of systemic and local acidosis on insulin resistance and signaling. *Int J Mol Sci* 2018;20:126.
- Berhane F, Fite A, Daboul N, et al. Plasma lactate levels increase during hyperinsulinemic euglycemic clamp and oral glucose tolerance test. *J Diabetes Res* 2015;2015:102054.
- Riley MS, Schade DS, Eaton RP. Effects of insulin infusion on plasma phosphate in diabetic patients. *Metabolism* 1979;28:191–4.

- 27 Thiessen S, Vanhorebeek I, Van den Berghe G. Glycemic control and outcome related to cardiopulmonary bypass. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2015;29:177–87.
- 28 Lazar HL, McDonnell M, Chipkin SR, et al. The Society of Thoracic Surgeons practice guideline series: Blood glucose management during adult cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2009;87:663–9.
- 29 Manghat P, Sodi R, Swaminathan R. Phosphate homeostasis and disorders. *Ann Clin Biochem* 2014;51:631–66.
- 30 Zheng WH, Yao Y, Zhou H, et al. Hyperphosphatemia and outcomes in critically ill patients: A systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne)* 2022;9:870637.
- 31 Ray A, Esparza S, Wu D, et al. Measurement of serum phosphate levels using a mobile sensor. *Analyst* 2020;145:1841–8.
- 32 Ottens TH, Nijsten MW, Hofland J, et al. Effect of high-dose dexamethasone on perioperative lactate levels and glucose control: A randomized controlled trial. *Crit Care* 2015;19:41.

3. Danksagung

Ohne die Hilfe unzähliger Weggefährten, Helfer und Kritiker wäre dieses Projekt nicht zu bewerkstelligen gewesen.

Zuallererst ist hier mein akademischer Mentor, klinischer Lehrer und Freund Dr. Srdjan Jelačić zu nennen. Völlig selbstlos hat er sich meiner angenommen und mich durch das Labyrinth, welches die wissenschaftliche Arbeit ist, geführt. Unermüdliche Hilfsbereitschaft und Geduld zeichnen ihn aus und lassen mich zu ihm aufschauen.

Bei Herrn Prof. Dr. Pascal Knüfermann, dem Chefarzt der Abteilung für Anästhesie, Intensivmedizin und Schmerztherapie am Gemeinschaftskrankenhaus in Bonn, bedanke ich mich für die Möglichkeit, meine Dissertation unter seiner Aufsicht anzufertigen.

Ich danke Herrn Dr. Kei Togashi besonders herzlich für die Anregung, die dieses Projekt erst hat möglich werden lassen. Er war es an den ich mich mit ersten Fragen zur Durchführbarkeit gewandt hatte, der die ersten Berechnungen durchführte und damit den Stein ins Rollen brachte.

Dr. Stefan Münster danke ich für die Bereitschaft sich als Korrekturleser zur Verfügung zu stellen.

Bei Christie Fong und unseren drei Studenten David Wu, Lauren Wells und Nicki Mostofi muss ich mich für ihre Ausdauer und Motivation bedanken, ohne ihre Hilfe wäre dieses Projekt nie durchführbar gewesen.

Meinen Eltern, denen diese Arbeit gewidmet sein soll, gilt unendlicher Dank für alles, was sie bisher unternommen und ertragen haben damit ich nun hier stehe.