

Hilfe, mein Lactat geht nicht runter!  
Differentialdiagnose "Lactat"  
...und drumherum

Gottfried Heinz  
Intensivstation 13H3  
Abteilung für Kardiologie  
Universitätsklinik für Innere Medizin II  
Wien

PGC Baden 130511

---

---

---

---

---

---

---

---

Postgraduate Course  
Kardiovaskuläre Intensivmedizin

Freitag, 7. Mai 2010  
ab 8:00 Eintreffen im Seminarhotel  
9:00 Begrüßung und Eröffnung  
G. Heinz  
9:05 - 10:30 O<sub>2</sub> Monitoring, Säure Basen Haushalt  
Monitoring des pO<sub>2</sub> und der Sättigung bei kardiovaskulär  
und pulmonal kritisch Kranken – Pitfalls, wann, wie und wie  
lange? Was sagen die Guidelines?  
Ingrid Pretech, Salzburg  
Säure Basen Haushalt: konventionell und neu betrachtet  
B. Schaefer, Kitzbühel  
Lactat als Monitoring Tool: Bedeutung des Zeitverlaufs,  
Vergleich mit S(CO)O<sub>2</sub> und Therapiesteuerung  
G. Heinz, Wien

Postgraduate Course  
Kardiopulmonale  
Intensivmedizin

Regelthema:  
Organperfusion, Monitoring der  
Organperfusion und -mangelzustand des  
Intensivpatienten

7. und 8. Mai 2010  
Baden/Wien  
Seminarhotel Caruso

PROGRAMM

---

---

---

---

---

---

---

---

"La(g)c-time": "Is your patient Lactat-ing?"

Leukozyt	Ergebnis	127	mm <sup>3</sup>
Leuko		4,0	mm <sup>3</sup>
pCR		99	mm <sup>3</sup>
pCa <sup>2+</sup>		0,88	mmol/L
Haemoglobin		129	mg/dL
ALU		4,8	mmol/L

---

---

---

---

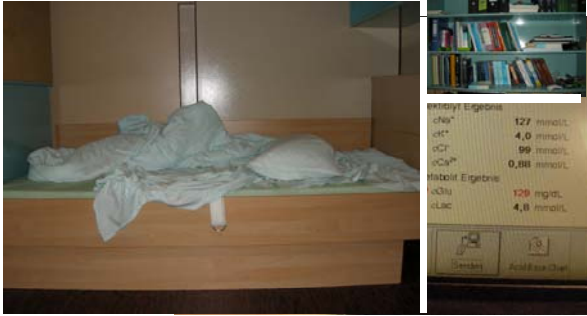
---

---

---

---

## "La(g)c-time": "Is your patient Lactat-ing?"



---

---

---

---

---

---

---

---

### Ziele

- Verständnis & Hintergründe
- Differentialdiagnose

---

---

---

---

---

---

---

---

### Inhalt

- die unerläßlichen Grundlagen zum Verständnis des Lactatstoffwechsels
- Quellen/Ursachen des Lactats
  - anaerobe Hyperlactatämie
    - » Schock: CS, SS, Blutung (!), "kritische DO<sub>2</sub>"
    - » Ischämie/Zellzerfall (Darm, Muskel, Compartment)
  - aerobe Hyperlactatämie
    - » vermehrte Glycolyse
    - » Mitochondrien Dysfunktion
    - » verminderte Aktivität Pyruvatdehydrogenase
    - » Leber Dysfunktion
    - » Lunge
    - » Lymphom
    - » Toxisch

---

---

---

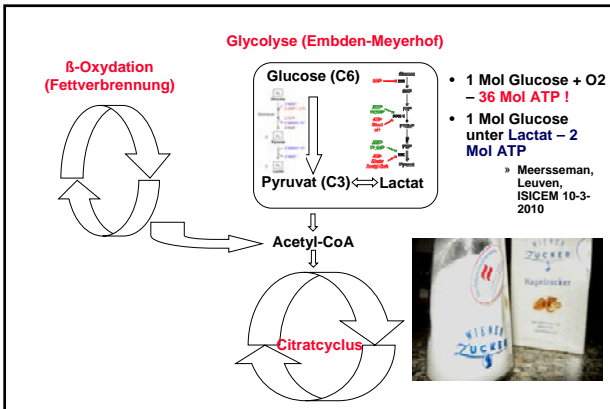
---

---

---

---

---




---

---

---

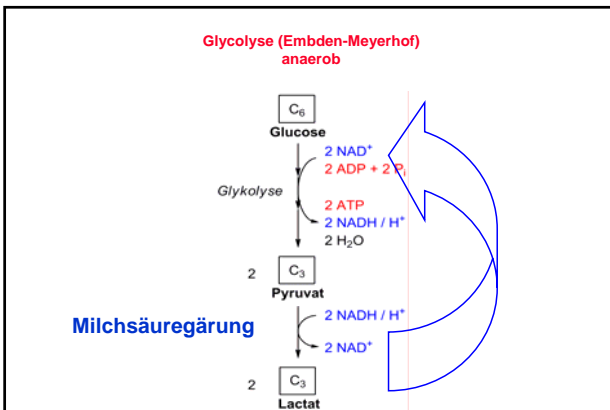
---

---

---

---

---




---

---

---

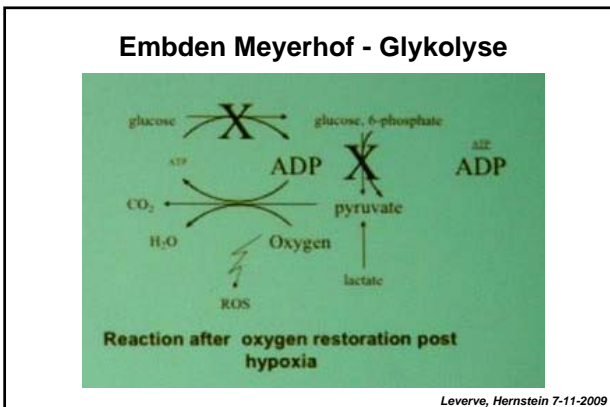
---

---

---

---

---




---

---

---

---

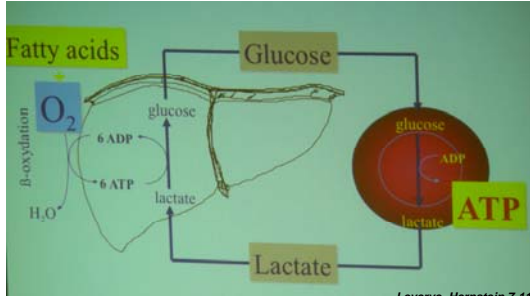
---

---

---

---

**zwischen Muskel & Leber:  
Recycling von Lactat zu Glucose  
der Cori Zyklus**



Leverve, Hernstein 7-11-2009

---

---

---

---

---

---

---

---

**Ist Lactat schlecht ?**



1/3 der Anionen (Cl-) durch Lactat ersetzt

- Protection by Lactate of Cerebral Function during Hypoglycemia  
» *Lancet* 1994;343:17-20
- Lactate fuels the human brain *during exercise*  
» *FASEB J* 2008;22:3443-49
- Half molar Na+Lactate has a beneficial effect in pts after CABG  
» *ICM* 2008;34:1796-1803




---

---

---

---

---

---

---

---

**Ist Lactat schlecht ?**

- Marathonläufer
- pH 7.05
- Lactat 11.7 mmol/l
- Erschöpft, müde aber komplette Erholung
- 54 jähriger Patient mit kardiogenem Schock
- pH 7.05
- Lactat 12 mmol/l
- 12h später verstorben trotz Ausschöpfung aller Maßnahmen




---

---

---

---

---

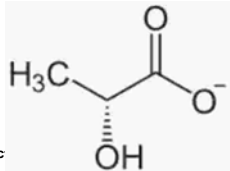
---

---

---

### ...Quellen/Ursachen des Lactat

- **anaerobe Hyperlactatämie**
  - Schock: GS, SS, Blutung (!)
    - » Kritische DO<sub>2</sub>
  - Ischämie/Zellerfall (Darm, Muskel, Compartment)
- **aerobe Hyperlactatämie**
  - vermehrte Glycolyse
    - » LPS, Cytokine, β Stimulation (stimuliert auch Glycolyse!)
  - Mitochondrien Dysfunktion (z.B. Kearns Sayre...)
  - verminderte Aktivität Pyruvatdehydrogenase
    - » Sepsis
    - » Thiamin Mangel
  - Leber Dysfunktion
  - Lunge
  - Lymphom
  - Toxisch
    - » Metformin
    - » Acetaminophen
    - » Methanol, Ethylenglycol
    - » Propofol
    - » Na-Nitroprussid (MetHb & Lac)




---

---

---

---

---

---

---

---

...verstehen wir doch alle...

---

---

---

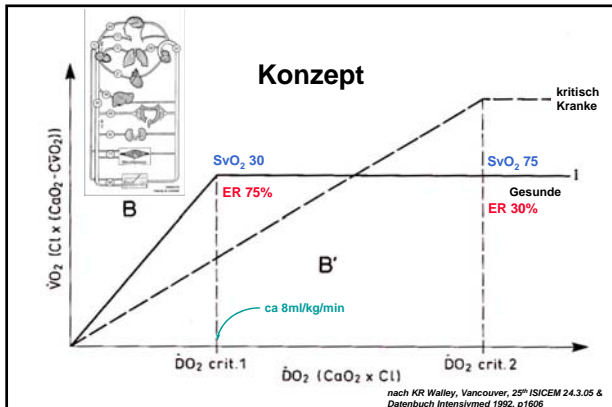
---

---

---

---

---




---

---

---

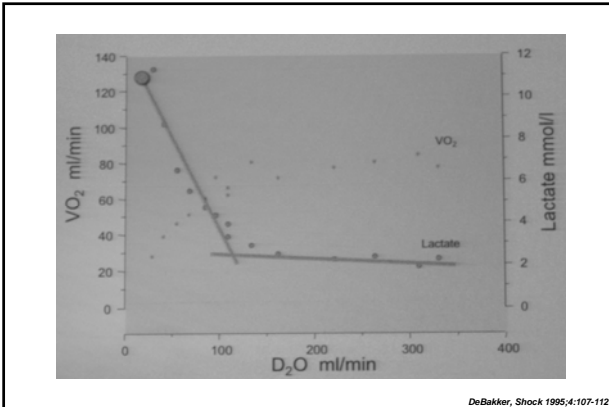
---

---

---

---

---



DeBakker, Shock 1955;4:107-112

---

---

---

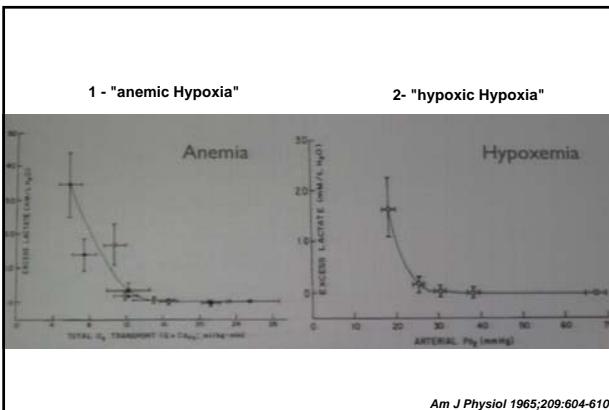
---

---

---

---

---



Am J Physiol 1965;209:604-610

---

---

---

---

---

---

---

---

...oder nicht ?

---

---

---

---

---

---

---

---

### 3 - Cytopathic (septic) Hypoxia

- Sepsis
- unabhängig von Gewebshypoxie
- Lactat kann in der Sepsis steigen *bevor* Gewebshypoxie auftritt
  - » De Silva, ISICEM, Brüssel, 26-3-2009
- Bei Sepsis korrelieren ScvO2 und tpO2 nicht
- Mediatoren
- ...oder andere Mechanismen....
- "Typ B Lactatazidose"
  - » CCM 1992;20:80-93; CCM 2000;28:3784-3791

---

---

---

---

---

---

---

---

Kein einzelner kritischer DO2 oder SvO2 Wert...

---

---

---

---

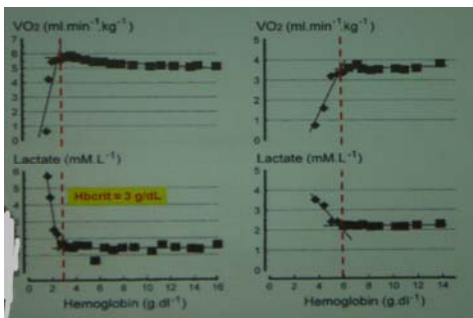
---

---

---

---

### Individuell unterschiedlich....



Tolerance to Acute Isotemic Hemodilution  
© Van der Linden et al. Anesthesiology 2003;119:111-118

---

---

---

---

---

---

---

---

## Individuell unterschiedlich....

- **Adaptation**
  - rasch vs langsam
  - z.B. Kardiogener Schock (akut) vs dilatative CMP
- **Trainingszustand ?**
- **Genetik ?**
- ..... ?

---

---

---

---

---

---

---

---

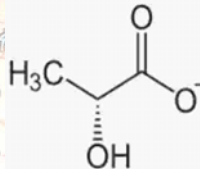
### • anaerobe Hyperlactatämie

- Schock CS, SS, Blutung (!)
- » kritische DO<sub>2</sub>
- Ischämie/Zellzerfall (Darm, Muskel, Organent)

### • aerobe Hyperlactatämie

- vermehrte Glycolyse
  - » LPS, Cytokine, B-Stimulation (steigert auch Glycolyse!)
- Mitochondriale Dysfunktion (z.B. Kardiomyozyten)
- verminderte Aktivität Pyruvatdehydrogenase
  - » Sepsis
  - » Thiamin Mangel
- Leber Dysfunktion
- Lunge
- Lymphom
- Toxisch
  - » Metformin
  - » Acetaminophen
  - » Methanol, Ethylenglycol
  - » Propofol
  - » Na-Nitroprussid (Methb & Lactat Ko!)

...immer noch hier.. ☹ ...




---

---

---

---

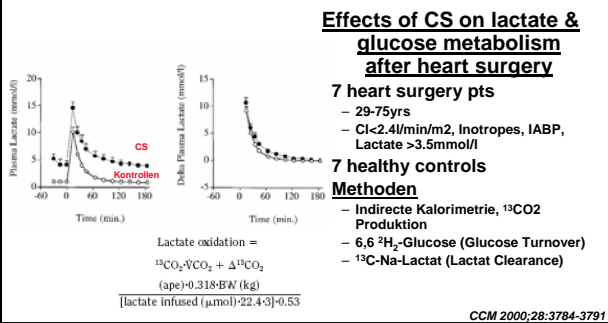
---

---

---

---

## Lactat Elimination im Schock ist normal




---

---

---

---

---

---

---

---

## Lactat Elimination im Schock ist normal

Table 2. Lactate and glucose kinetic

	Healthy	Septic	Cardiac
<b>Baseline</b>			
Glucose rate of appearance, $\mu\text{mol/kg/min}$	72 $\pm$ 11	148 $\pm$ 18*	159 $\pm$ 13*
Plasma lactate concentration, mmol/L	0.9 $\pm$ 0.20	3.2 $\pm$ 2.6*	2.8 $\pm$ 0.4*
Lactate infusion 10 $\mu\text{mol/kg/min}$			
<b>Lactate clearance, ml/kg/min</b>	<b>11.0 <math>\pm</math> 3.6</b>	<b>10.8 <math>\pm</math> 5.4</b>	<b>8.6 <math>\pm</math> 2.1</b>
<b>Endogenous lactate production, <math>\mu\text{mol/kg/min}</math></b>			
Lactate oxidation, % lactate load	65 $\pm$ 15	54 $\pm$ 25	43 $\pm$ 16
Glucose rate of appearance, $\mu\text{mol/kg/min}$	67 $\pm$ 9.9	143 $\pm$ 32*	131 $\pm$ 12*
Glucoseogenesis from lactate, % lactate load	10 $\pm$ 7	15 $\pm$ 15	9 $\pm$ 10
<b>Lactate infusion 20 <math>\mu\text{mol/kg/min}</math></b>			
Glucose rate of appearance, $\mu\text{mol/kg/min}$	66 $\pm$ 9.8	143 $\pm$ 35*	129 $\pm$ 21*
Glucoseogenesis from lactate, % lactate load	11 $\pm$ 5	17 $\pm$ 6	10 $\pm$ 5

\*Different from the healthy subjects ( $p < .05$ ).

### Lactate & Glucose Metabolism in SS & CS

7 pts SS, 7 pts CS, 7 healthy controls

Lactate >1.5 mmol/l

#### Methoden

- Indirecte Kalorimetrie,  $^{13}\text{CO}_2$  Produktion
- $\text{VO}_2$
- 6,6  $^2\text{H}_2$ -Glucose (Glucose Turnover)
- $^{13}\text{C}$ -Na-Lactat  $10\mu\text{mol/l}$  /kg/min über 120min,  $20\mu\text{mol/l}$  über 120min (Lactatkonversion in Glucose)

CCM 2005;33:2235-2240

## Erhöhte Lactatproduktion im Schock

Table 2. Lactate and glucose kinetic

	Healthy	Septic	Cardiac
<b>Baseline</b>			
Glucose rate of appearance, $\mu\text{mol/kg/min}$	72 $\pm$ 11	148 $\pm$ 18*	159 $\pm$ 13*
Plasma lactate concentration, mmol/L	0.9 $\pm$ 0.20	3.2 $\pm$ 2.6*	2.8 $\pm$ 0.4*
Lactate infusion 10 $\mu\text{mol/kg/min}$			
<b>Lactate clearance, ml/kg/min</b>	<b>11.0 <math>\pm</math> 3.6</b>	<b>10.8 <math>\pm</math> 5.4</b>	<b>8.6 <math>\pm</math> 2.1</b>
<b>Endogenous lactate production, <math>\mu\text{mol/kg/min}</math></b>			
Lactate oxidation, % lactate load	65 $\pm$ 15	54 $\pm$ 25	43 $\pm$ 16
Glucose rate of appearance, $\mu\text{mol/kg/min}$	67 $\pm$ 9.9	143 $\pm$ 32*	131 $\pm$ 12*
Glucoseogenesis from lactate, % lactate load	10 $\pm$ 7	15 $\pm$ 15	9 $\pm$ 10
<b>Lactate infusion 20 <math>\mu\text{mol/kg/min}</math></b>			
Glucose rate of appearance, $\mu\text{mol/kg/min}$	66 $\pm$ 9.8	143 $\pm$ 35*	129 $\pm$ 21*
Glucoseogenesis from lactate, % lactate load	11 $\pm$ 5	17 $\pm$ 6	10 $\pm$ 5

\*Different from the healthy subjects ( $p < .05$ ).

### Lactate & Glucose Metabolism in SS & CS

7 pts SS, 7 pts CS, 7 healthy controls

Lactate >1.5 mmol/l

#### Methoden

- Indirecte Kalorimetrie,  $^{13}\text{CO}_2$  Produktion
- $\text{VO}_2$
- 6,6  $^2\text{H}_2$ -Glucose (Glucose Turnover)
- $^{13}\text{C}$ -Na-Lactat  $10\mu\text{mol/l}$  /kg/min über 120min,  $20\mu\text{mol/l}$  über 120min (Lactatkonversion in Glucose)

CCM 2005;33:2235-2240

## Erhöhte Lactatproduktion und erhöhte Lactatclearance können Hand in Hand gehen !

Septic patients with normal lactate concentration and a significantly higher clearance. These data suggest that normolactatemic septic patients may undergo an increased lactate production that remains concealed by an increased utilization. This underscores the fact that a normal blood level of a substrate like lactate does not prove that its metabolism is normal. A dynamic investigation of lactate metabolism is thus necessary to determine production and utilization.

CCM 2005;33:2235-2240

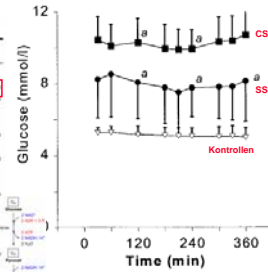
- Levraut et.al: Mild hyperlactatemia in stable septic pts is due to impaired lactate clearance rather than overproduction.
  - » AJRCCM 1998;157:1021-26
- Levraut et.al: Low exogenous lactate clearance as an early predictor of mortality in normolactatemic critically ill septic pts.
  - » CCM 2003;31:705-10

## Wo kommt das Lactat her ?

Table 2. Lactate and glucose kinetic

	Healthy	Septic	Cardiac
<b>Glucose-Turnover</b>			
Glucose rate of appearance, $\mu\text{mol/kg/min}$	$7.2 \pm 1.1$	$14.8 \pm 1.8^*$	$15.0 \pm 1.2^*$
Plasma lactate concentration, mmol/L	$0.9 \pm 0.20$	$3.2 \pm 2.0^*$	$2.8 \pm 0.4^*$
Lactate infusion $10 \mu\text{mol/kg/min}$	$12.0 \pm 2.6$	$10.8 \pm 5.4$	$8.6 \pm 2.1$
Lactate clearance, ml/kg/min	$11.2 \pm 2.7$	$20.2 \pm 10.5^*$	$26.6 \pm 5.1^*$
Endogenous lactate production, $\mu\text{mol/kg/min}$	$-0.6 \pm 0.1$	$4.0 \pm 2.0^*$	$6.4 \pm 1.0^*$
Lactate oxidation, % lactate load	$6.7 \pm 0.9$	$14.3 \pm 3.2^*$	$13.1 \pm 1.2^*$
Glucoseogenesis from lactate, % lactate load	$10 \pm 7$	$15 \pm 15$	$9 \pm 10$
Lactate infusion $20 \mu\text{mol/kg/min}$	$6.6 \pm 0.8$	$14.3 \pm 3.5^*$	$12.9 \pm 2.1^*$
Glucose rate of appearance, $\mu\text{mol/kg/min}$	$11 \pm 5$	$17 \pm 6$	$19 \pm 5$

\*Different from the healthy subjects ( $p < .05$ ).



CCM 2005;33:2235-2240

---

---

---

---

---

---

---

---

---

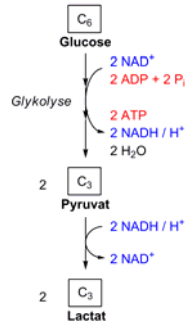
---

## Lactat kommt aus Glucose(turnover) !

Table 2. Lactate and glucose kinetic

	Healthy	Septic	Cardiac
<b>Glucose-Turnover</b>			
Glucose rate of appearance, $\mu\text{mol/kg/min}$	$7.2 \pm 1.1$	$14.8 \pm 1.8^*$	$15.0 \pm 1.2^*$
Plasma lactate concentration, mmol/L	$0.9 \pm 0.20$	$3.2 \pm 2.0^*$	$2.8 \pm 0.4^*$
Lactate infusion $10 \mu\text{mol/kg/min}$	$12.0 \pm 2.6$	$10.8 \pm 5.4$	$8.6 \pm 2.1$
Lactate clearance, ml/kg/min	$11.2 \pm 2.7$	$20.2 \pm 10.5^*$	$26.6 \pm 5.1^*$
Endogenous lactate production, $\mu\text{mol/kg/min}$	$-0.6 \pm 0.1$	$4.0 \pm 2.0^*$	$6.4 \pm 1.0^*$
Lactate oxidation, % lactate load	$6.7 \pm 0.9$	$14.3 \pm 3.2^*$	$13.1 \pm 1.2^*$
Glucoseogenesis from lactate, % lactate load	$10 \pm 7$	$15 \pm 15$	$9 \pm 10$
Lactate infusion $20 \mu\text{mol/kg/min}$	$6.6 \pm 0.8$	$14.3 \pm 3.5^*$	$12.9 \pm 2.1^*$
Glucose rate of appearance, $\mu\text{mol/kg/min}$	$11 \pm 5$	$17 \pm 6$	$19 \pm 5$

\*Different from the healthy subjects ( $p < .05$ ).



CCM 2005;33:2235-2240

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Lactate & Glucose Metabolism in SS & Cardiogenic Shock

different from healthy subjects. Increased production was concomitant to markedly increased glucose turnover, suggesting that the latter substantially contributed to the observed alterations in lactate metabolism during critical illness.

CCM 2005;33:2235-2240

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Kardiales Lactat – wie komm ich also d'rauf ?

---

---

---

---

---

---

---



---

---

---

---

---

---

---

## Kardiogener Schock Definition

- SAP < 90mmHg
- **CI < 2.2l/min/m<sup>2</sup>**
  - »  $avDO_2 > 5.5 \text{ ml/dl}$ ,  $SvO_2/ScvO_2$
  - » O<sub>2</sub> Extraktionsrate > 30%
- PCP > 15mmHg = **genug Volumen!**
- Verminderte Organperfusion
  - Cyanose, kühle Extremitäten
  - Oligurie... Schockleberzeichen... NOMI
  - mentaler Status
    - » *New Engl J Med 1994;330:1724*

---

---

---

---

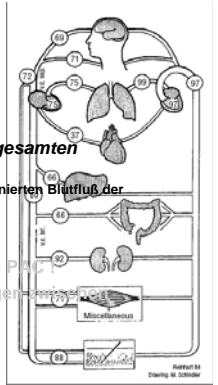
---

---

---

## SvO<sub>2</sub>

- entspricht
- der **mittleren O<sub>2</sub> Sättigung der gesamten venösen Drainage**
  - normalisiert auf den regionalen fraktionierten Blutfluß der Stromgebiete
  - zeigt nicht die regionale O<sub>2</sub> Extraktion
- im Schock und bei chron Lungenerkrankungen nur durch P<sub>50</sub>
- im Schock größere Abweichungen "true" SvO<sub>2</sub> und SvcO<sub>2</sub>




---

---

---

---

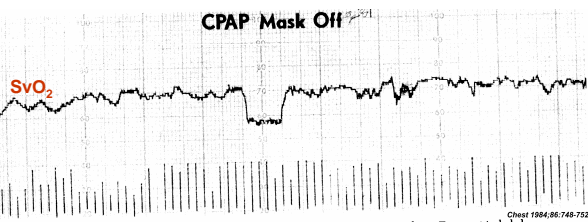
---

---

---

---

## SvO<sub>2</sub> fällt bei Verschlechterung der pO<sub>2</sub>




---

---

---

---

---

---

---

---

## avDO<sub>2</sub> (a-vDO<sub>2</sub>)

- arterielles Blutgas
- venöses Blutgas (näherungsweise für gemischt venös)
- $a-vDO_2 = CaO_2 - CvO_2$  ... C = O<sub>2</sub> Content  $(1.38 \cdot Hb \cdot SaO_2) + 0.0031 \cdot PaO_2$
- normal 5ml/100ml  $(1.38 \cdot Hb \cdot SvO_2) + (0.0031 \cdot PvO_2)$
- **reziprok zu HZV**
  - Werte kleiner 5ml/100ml = hyperdynam
  - Werte größer 5ml/100ml = hypodynam
- gute Korrelation Cava – Art. pulm. ( $r=0.82, p=0.01$ )  
» *Anesth Analg* 1975;54:201
- $a-vDO_2 = 0.65 \cdot a-vDO_2 \text{ (Cava sup)} + 1.77$

---

---

---

---

---

---

---

---



Training auf der ICU, oder:  
Physiotherapie....

---

---

---

---

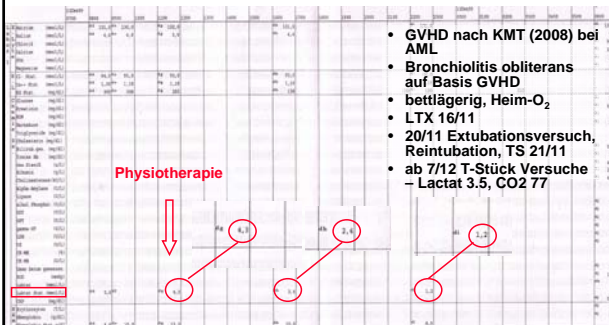
---

---

---

---

### 53-jährige Patientin mit single LTX




---

---

---

---

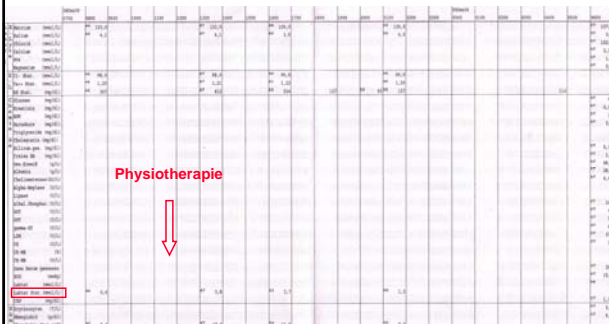
---

---

---

---

### 53-jährige Patientin mit single LTX




---

---

---

---

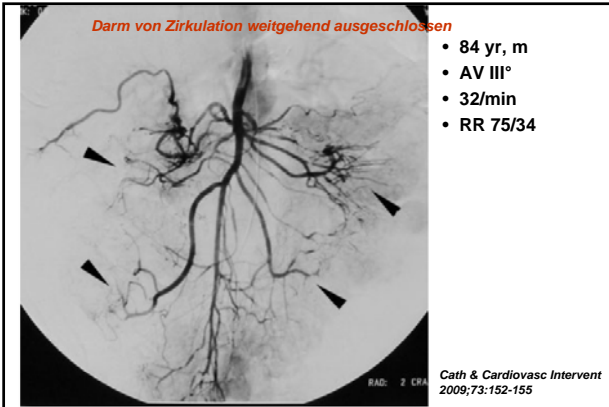
---

---

---

---






---

---

---

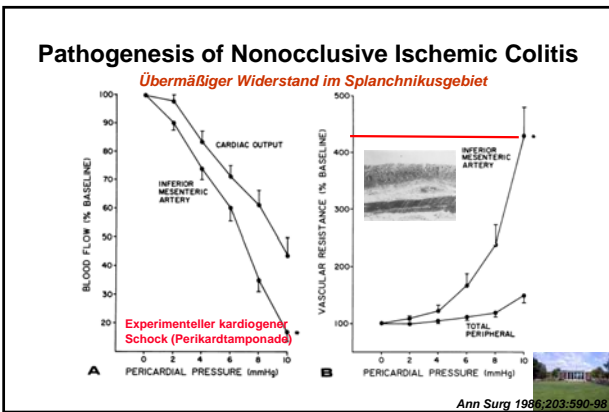
---

---

---

---

---




---

---

---

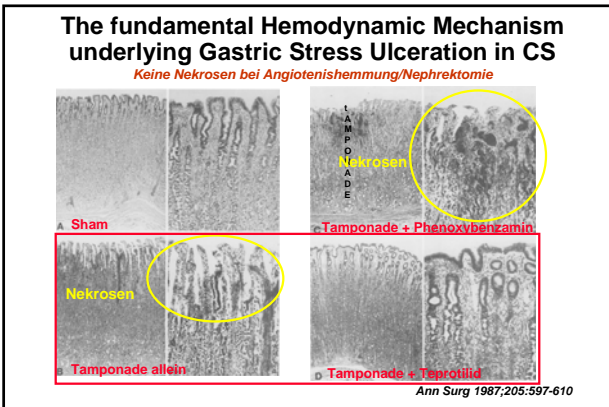
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

### NOMI Diagnostik – nicht so einfach !

- Risikofaktoren: >50a, CHF, **Low-Output, CS**, AMI, VHD, Hypotension, Arrhythmien
- Digitalis, Phenylephrin, Vasopressin, Amphetamine, Cocain
- **Bauchschmerzen**, Anfangs wenig Beschwerden, erst später Druckschmerzhaftigkeit, Abwehrspannung ("peritoneal")
- okkulte Blutung 75%
- metabolische Azidose insensitiv und unspezifisch !  
» Surg Clin NA 1992;72:85-105
- **Leukozytose häufig, 75% >15000**
- GOT/PT/LDH häufig aber Sens/Spec schlecht
- Tonometrie
- (Angio)

Aliment Pharmacol Ther2005;21:201-215

---

---

---

---

---

---

---

---

### L - Lactat vs D - Lactat

- L ⇌ D-Lactat im Darmlumen durch Colonbakterien
- Hohe KH Ingestion, Dünndarmerkrankungen,
- Könnte zur Diagnostik der Darmischämie geeignet sein, Test kommerziell aber nicht erhältlich

---

---

---

---

---

---

---

---

### Acute mesenteric ischemia: diagnosis with contrast-enhanced CT

- n=39 consecutive Patienten
- **Spezifität 92%, Sensitivität nur 64%** für Vorliegen eines der folgenden Zeichen
  - Thromben arteriell oder venös
  - intramurale Luft
  - Gas in Pfortader
  - fehlendes Enhancement der Darmwand
  - Leber oder Milzinfarkt

Radiology 1996;199:632-6

---

---

---

---

---

---

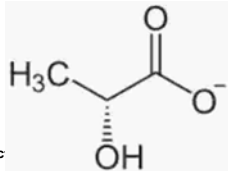
---

---



### ...Quellen/Ursachen des Lactat

- **anaerobe Hyperlactatämie**
  - Schock CS, SS, Blutung (!)
    - » kritische DO<sub>2</sub>
    - » **Ischämie/Zellzerfall (Darm, Muskel, Compartment)**
- **aerobe Hyperlactatämie**
  - vermehrte Glycolyse
    - » LPS, Cytokine, ß Stimulation (stimuliert auch Glycolyse!)
  - Mitochondrien Dysfunktion (z.B. Kearns Sayre...)
  - verminderte Aktivität Pyruvatdehydrogenase
    - » Sepsis
    - » Thiamin Mangel
  - Leber Dysfunktion
  - Lunge
  - Lymphom
  - Toxisch
    - » Metformin
    - » Acetaminophen
    - » Methanol, Ethylenglycol
    - » Propofol
    - » Na-Nitroprussid (MetHb & Lac)



---

---

---

---

---

---

---

---



---

---

---

---

---

---

---

---



---

---

---

---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

**...Quellen/Ursachen des Lactat**

- **anaerobe Hyperlactatämie**
  - Schock CS, SS, Blutung (!)
    - » kritische DO<sub>2</sub>
  - Ischämie/Zellzerfall (Darm, Muskel, Compartment)
- **aerobe Hyperlactatämie**
  - vermehrte Glycolyse
    - » LPS, Cytokine, β Stimulation (stimuliert auch Glycolyse!)
  - Mitochondrien Dysfunktion (z.B. Kearns Sayre...)
  - verminderte Aktivität Pyruvatdehydrogenase
    - » Sepsis
    - » Thiamin Mangel
  - Leber Dysfunktion
  - Lunge
  - Lymphom
  - Toxisch
    - » Metformin
    - » Acetaminophen
    - » Methanol, Ethylenglycol
    - » Propofol
    - » Na-Nitroprussid (MetHb & Lac)

C[C@@H](O)C(=O)[O-]

---

---

---

---

---

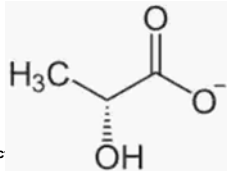
---

---

---

### ...Quellen/Ursachen des Lactat

- anaerobe Hyperlactatämie
  - Schock CS, SS, Blutung (!)
    - » kritische DO<sub>2</sub>
    - Ischämie/Zellerfall (Darm, Muskel, Compartment)
- aerobe Hyperlactatämie
  - vermehrte Glycolyse
    - » LPS, Cytokine, B Stimulation (stimuliert auch Glycolyse!)
  - Mitochondrien Dysfunktion (z.B. Kearns Sayre...)
  - verminderte Aktivität Pyruvatdehydrogenase
    - » Sepsis
    - » Thiamin Mangel
  - Leber Dysfunktion
  - Lunge
  - Lymphom
  - Toxisch
    - » Metformin
    - » Acetaminophen
    - » Methanol, Ethylenglycol
    - » Propofol
    - » Na-Nitroprussid (MetHb & Lac)



Ach ja... vergessen  
Alkalose macht's auch

---

---

---

---

---

---

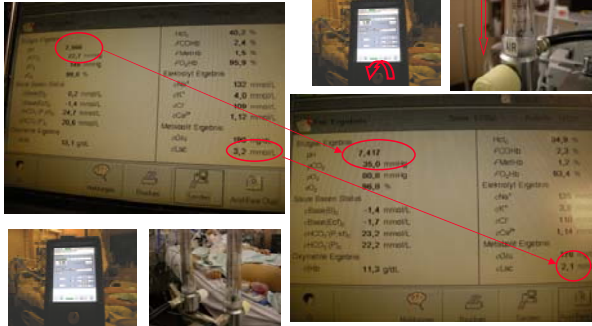
---

---

---

---

### Alkalose kann Lactat erhöhen !




---

---

---

---

---

---

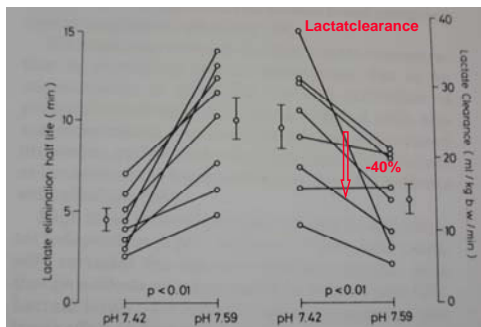
---

---

---

---

### Alkalose kann Lactat erhöhen !



Druml, Grimm, Laggner, Lenz, Schneeweiß, Crit Care Med 1991;19:1120-24

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### Alkalose kann Lactat erhöhen !

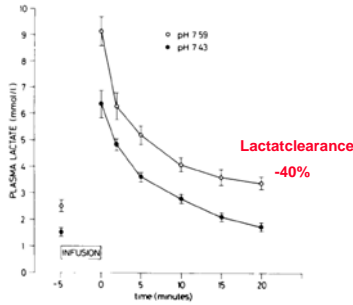


Figure 1. Plasma lactate concentration curves after infusion of 1 mmol L-lactic acid/kg body weight at pH 7.42 (filled circles) and during respiratory alkalosis (pH 7.59) (open circles) ( $p < .01$ ).  
Drum, Grimm, Laggner, Lenz, Schneeweiß, Crit Care Med 1991;19:1120-24

---

---

---

---

---

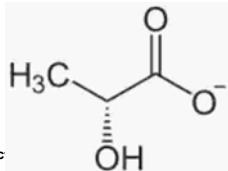
---

---

---

### ...Quellen/Ursachen des Lactat

- anaerobe Hyperlactatämie
  - Schock CS, SS, Blutung (!)
  - » kritische DO<sub>2</sub>
  - Ischämie/Zellzerfall (Darm, Muskel, Compartment)
- aerobe Hyperlactatämie
  - vermehrte Glycolyse
    - » LPS, Cytokine, **β Stimulation** (stimuliert auch Glycolyse!)
  - Mitochondrien Dysfunktion (z.B. Kearns Sayre...)
  - verminderte Aktivität Pyruvatdehydrogenase
    - » Sepsis
    - » Thiamin Mangel
  - Leber Dysfunktion
  - Lunge
  - Lymphom
  - Toxisch
    - » Metformin
    - » Acetaminophen
    - » Methanol, Ethylenglycol
    - » Propofol
    - » Na-Nitroprussid (MetHb & Lac)




---

---

---

---

---

---

---

---

### β-Adrenergica stimulieren Glycolyse !

#### Lactate & Glucose Metabolism in SS & Cardiogenic Shock

duction. Besides inflammatory mediators and counter-regulatory response, the adrenergic agonists administered for cardiovascular therapy (Table 1) may have contributed to glycolysis and increased lactate production. The effect of these

CCM 2005;33:2235-2240

---

---

---

---

---

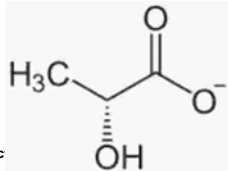
---

---

---

### ...Quellen/Ursachen des Lactat

- **anaerobe Hyperlactatämie**
  - Schock CS, SS, Blutung (!)
    - » kritische DO<sub>2</sub>
  - Ischämie/Zellzerfall (Darm, Muskel, Compartment)
- **aerobe Hyperlactatämie**
  - vermehrte Glycolyse
    - » LPS, Cytokine, β Stimulation (stimuliert auch Glycolyse!)
  - Mitochondrien Dysfunktion (z.B. Kearns Sayre...)
  - **verminderte Aktivität Pyruvatdehydrogenase**
    - » Sepsis
    - » Thiamin Mangel
  - Leber Dysfunktion
  - Lunge
  - Lymphom
  - Toxisch
    - » Metformin
    - » Acetaminophen
    - » Methanol, Ethylenglycol
    - » Propofol
    - » Na-Nitroprussid (MetHb & Lac)




---

---

---

---

---

---

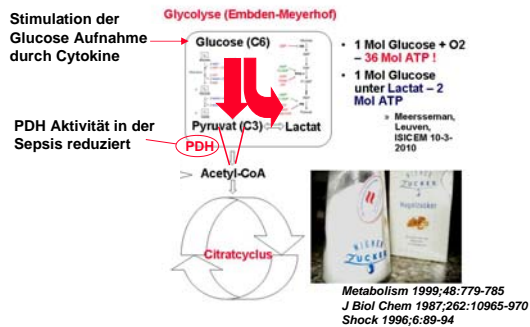
---

---

---

---

### Pyruvat Dehydrogenase Spillover




---

---

---

---

---

---

---

---

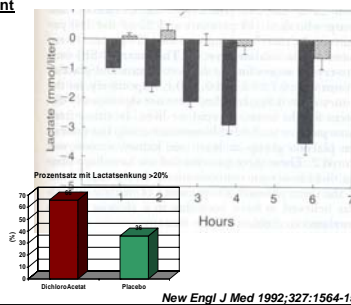
---

---

### DCA stimuliert PDH & reduziert Lactat

#### A controlled clinical trial of DCA for the treatment of lactic acidosis in adults

- RCT, Placebo
- 252 Pat mit Lactatazidose
  - » Lactat >5mmol/l
  - » pH <7.35
  - » BE >-6
- 126 Dichloroazetat
- 126 Placebo
- 66% Beatmung, 74% Vasopressoren
- DCA 50mg/kg über 30min i.v. (peripher)
  - 0 und 120min




---

---

---

---

---

---

---

---

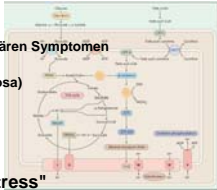
---

---

## Mitochondrien Erkrankung auf der ICU

wann daran denken ?

- bei "merkwürdigen" Symptomen die nicht zusammenpassen ("Syndrom")
  - z.B.: Kearns Sayre Syndrom (AV Block & Retinitis pigmentosa)
- Befall mehrerer (viel Energie verbrauchender) Organsysteme
  - Myopathie
  - Enzephalopathie, Krämpfen, zerebellären Symptomen
  - Herzinsuffizienz, AV Block
  - Augensymptomen (Retinitis pigmentosa)
  - Taubheit
  - Leberversagen
  - Nierenversagen
- unerklärt erhöhtem Lactat
- ausgelöst nach "metabolem Stress"



Wouter Meersseman, Leuven, ISICEM 10-3-2010

---

---

---

---

---

---

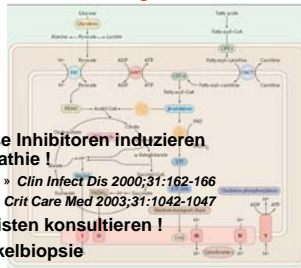
---

---

## Mitochondrien Erkrankung auf der ICU

was ist für den Intensivisten wichtig ?

- Kein Valproat !
- Keine Barbiturate !
- Kein Linezolid !
- Keine Biguanide !
- Reverse Transkriptase Inhibitoren induzieren Mitochondrien Cytopathie !
  - » Clin Infect Dis 2000;31:162-166
  - » Crit Care Med 2003;31:1042-1047
- Stoffwechsel-Spezialisten konsultieren !
- Diagnose durch Muskelbiopsie



Wouter Meersseman, Leuven, ISICEM 10-3-2010

---

---

---

---

---

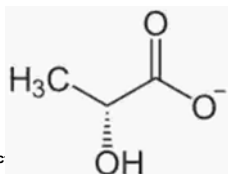
---

---

---

## ...Quellen/Ursachen des Lactat

- anaerobe Hyperlactatämie
  - Schock CS, SS, Blutung (!)
    - » kritische DO2
  - Ischämie/Zellzerfall (Darm, Muskel, Compartment)
- aerobe Hyperlactatämie
  - vermehrte Glycolyse
    - » LPS, Cytokine, ß Stimulation (stimuliert auch Glycolyse!)
  - Mitochondrien Dysfunktion (z.B. Kearns Sayre...)
  - verminderte Aktivität Pyruvatdehydrogenase
    - » Sepsis
    - » Thiamin Mangel
  - Leber Dysfunktion
  - Lunge
  - Lymphom
  - Toxisch
    - » Metformin
    - » Acetaminophen
    - » Methanol, Ethylenglycol
    - » Propofol
    - » Na-Nitroprussid (MetHb & Lac)




---

---

---

---

---

---

---

---

### 49 jährige Patientin mit Leberzirrhose...

Alpina-Amylase (U/L)				
Pankri-Amylase (U/L)				
Lipase (U/L)				
alkal. Phosphat. (U/L)	6	288	301	308
GGT (U/L)	4	3171	1877	1075
GGT (U/L)	4	446	380	300
gamma-GT (U/L)	12	222	235	224
LDH (U/L)	15	2093	707	430
CK (U/L)	1	49	27	24
Troponin I				
Urea Serum gemessen (mmHg)	1	330	324	322
KRD (mmHg)	6	12,1	1,6	11,8
Laktat (mmol/L)				
Laktat Stat. (mmol/L)	3	2,8	3,1	2,4
CRP (mg/dl)	2	6,70	6,66	5,51
Erythrozyten (T/L)	9	3,7	3,7	3,7
Hämoglobin (g/dl)	4	11,0	10,9	10,9
Hämoglobin Stat. g/dl	0	11,6	11,3	11,4
Hämatokrit (%)	9	34,0	34,2	34,4
Hämatokrit Stat. (%)	0	35,7	35,1	36,5
Thrombozyten (G/L)	3	152	129	108

---

---

---

---

---

---

---

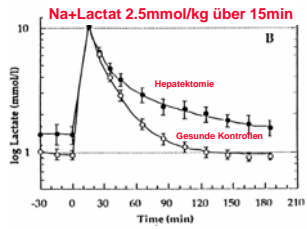
---

---

---

### Effect of major Hepatectomy on Glucose & Lactate Metabolism

- 6 Patienten Leberresektion
  - 3-5 Segmente, 450 -1450g
  - 49-68a
  - keine Zirrhose
  - normale Organfunktionen
- 7 gesunde Kontrollen
  - 19-42a
- 6,6<sup>2</sup>H<sub>2</sub>-Glucose- turnover
- <sup>13</sup>C-Glucose – Lactat Convesion in Glucose
- Biexponentielles Modell



Ann Surg 1999;229:505-513

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### Effect of major Hepatectomy on Glucose & Lactate Metabolism

Oxydation & Cori Zyklus sind verzögert/verlängert

- 6 Patienten Leberresektion
  - 3-5 Segmente, 450 -1450g
  - 49-68a
  - keine Zirrhose
  - normale Organfunktionen
- 7 gesunde Kontrollen
  - 19-42a
- 6,6<sup>2</sup>H<sub>2</sub>-Glucose- turnover
- <sup>13</sup>C-Glucose – Lactat Convesion in Glucose
- Biexponentielles Modell

	Half-life 1 (min)	Half-life 2 (min)
	Oxydation	Cori-Zyklus
	9,7	53,3
	7,4	31,7
Hepatektomie	5,3	45,1
	4,1	36,5
	7,8	37,2
	4,8	18,6
	6,5 ± 2,1†	37,1 ± 11,8†
	7,3	26,7
	18,6	18,9
Gesunde Kontrollen	11,0	22,9
	12,7	24,9
	11,1	18,1
	9,5	25,2
	6,4	15,6
	10,9 ± 4,0	21,7 ± 4,2

Ann Surg 1999;229:505-513

---

---

---

---

---

---

---

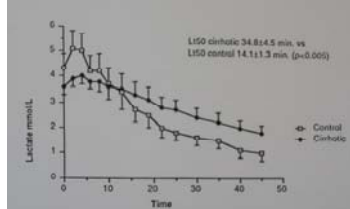
---

---

---

### Prolongation of the half-life of lactate after maximal exercise in patients with hepatic dysfunction

- 7 Zirrhotiker
- 7 Gesunde altersgematcht
- Ergometrie
  - 25 Watt Stufen
  - bis Ausbelastung
  - Lactatbestimmung
    - > alle 4 min
    - > 11x während 30-70 Erholungsphase



Crit Care Med 1989;17:870-73

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### Lactate elimination in man: effects of lactate concentration and hepatic dysfunction

Table 4. Responses of cirrhotics and control subjects during lactate infusion tests (mean ± SEM)

	Fasting AV lactate ( $\mu\text{mol l}^{-1}$ )	$L_{50}$ ( $\text{mmol l}^{-1}$ )	$K_{11}$ ( $\text{min}^{-1}$ )	$T_{1/2}$ (min)	$V_{1/2}$ ( $\text{ml kg}^{-1}$ )	Forearm lactate uptake ( $\mu\text{mol } 100 \text{ ml}^{-1} \text{ min}^{-1}$ ) at dosage level 2
Controls	$0.70 \pm 0.05$	$4.11 \pm 0.29$	$0.052 \pm 0.007$	$14.7 \pm 2.2$	$242 \pm 11$	$3.63 \pm 1.04$
Cirrhotics	$0.61 \pm 0.08$	$3.76 \pm 0.25$	$0.037 \pm 0.003$	$18.8 \pm 4$	$231 \pm 6$	$2.78 \pm 0.45$
	NS	NS	$P < 0.01$	$P < 0.01$	NS	NS

- Na<sup>+</sup> Lactat Infusion
  - 466  $\mu\text{mol/kg}$  Loading
  - 31.7  $\mu\text{mol/kg/min}$  20min
- 20 Gesunde
- 7 ambulante Cirrhotiker

Eur J Clin Invest 1979;9:397-404

---

---

---

---

---

---

---

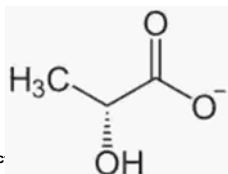
---

---

---

### ...Quellen/Ursachen des Lactat

- anaerobe Hyperlactatämie
  - Schock CS, SS, Blutung (!)
    - > kritische DO<sub>2</sub>
    - Ischämie/Zellzerfall (Darm, Muskel, Compartment)
- aerobe Hyperlactatämie
  - vermehrte Glycolyse
    - > LPS, Cytokine,  $\beta$  Stimulation (stimuliert auch Glycolyse!)
  - Mitochondrien Dysfunktion (z.B. Kearns Sayre...)
  - verminderte Aktivität Pyruvatdehydrogenase
    - > Sepsis
    - > Thiamin Mangel
  - Leber Dysfunktion, Splanchnikus
  - Lunge
  - Lymphom
  - Toxisch
    - > Metformin
    - > Acetaminophen
    - > Methanol, Ethylenglycol
    - > Propofol
    - > Na-Nitroprussid (MetHb & Lac)




---

---

---

---

---

---

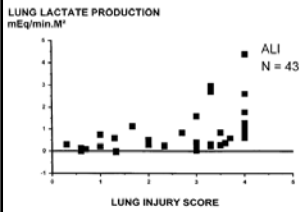
---

---

---

---

## Lactate Production by the Lungs in ALI



- n=122
  - ALI 43
  - CPE 9
  - Pneumonie 37
  - LTX 7
  - other 26 (COPD, Fibrose)
- Lactat arteriell & gemischt venös, x aus 5 Messungen
- Lactat Produktion =  $(\text{Lac}_{\text{art}} - \text{Lac}_{\text{mv}}) \cdot \text{CI}$

AJRCCM 1997;156:1099-1104

---

---

---

---

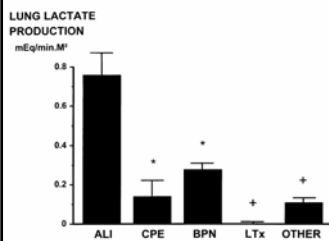
---

---

---

---

## Lactate Production by the Lungs in ALI



- n=122
  - ALI 43
  - CPE 9
  - Pneumonie 37
  - LTX 7
  - other 26 (COPD, Fibrose)
- Lactat arteriell & gemischt venös, x aus 5 Messungen
- Lactat Produktion =  $(\text{Lac}_{\text{art}} - \text{Lac}_{\text{mv}}) \cdot \text{CI}$

Arterial lactate, mEq/L      3.0 ± 3.8      2.7 ± 3.2      2.0 ± 1.9      2.8 ± 1.4      2.7 ± 2.4

AJRCCM 1997;156:1099-1104

---

---

---

---

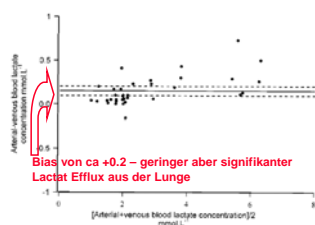
---

---

---

---

## Pulmonary Lactate Production in pts with fulminant hepatic failure



- 12 Pat mit fulminantem Leberversagen
- Enzephalopathie III-IV
- Mechanische Beatmung
- Pulmi
- Lactat arteriell & gemischt venös, x aus 3 Messungen
- Lactat Produktion =  $(\text{Lac}_{\text{art}} - \text{Lac}_{\text{mv}}) \cdot \text{CI}$

Chest 1999;116:471-6

---

---

---

---

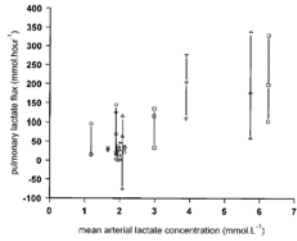
---

---

---

---

## Pulmonary Lactate Production in pts with fulminant hepatic failure



- 12 Pat mit fulminantem Leberversagen
- Enzephalopathie III-IV
- Mechanische Beatmung
- Pulmi
- Lactat arteriell & gemischt venös, x aus 3 Messungen
- Lactat Produktion =  $(\text{Lac}_{\text{art}} - \text{Lac}_{\text{mv}}) * \text{CI}$

Chest 1999;116:471-6

---

---

---

---

---

---

---

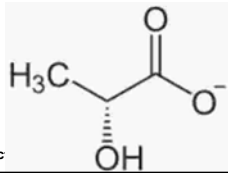
---

---

---

## ...Quellen/Ursachen des Lactat

- anaerobe Hyperlactatämie
  - Schock CS, SS, Blutung (!)
  - » kritische DO<sub>2</sub>
  - Ischämie/Zellzerfall (Darm, Muskel, Compartment)
- aerobe Hyperlactatämie
  - vermehrte Glycolyse
    - » LPS, Cytokine, & Stimulation (stimuliert auch Glycolyse!)
  - Mitochondrien Dysfunktion (z.B. Kearns Sayre...)
  - verminderte Aktivität Pyruvatdehydrogenase
    - » Sepsis
    - » Thiamin Mangel
  - Leber Dysfunktion, Splanchnikus
  - Lunge
  - **Lymphom**
  - Toxisch
    - » Metformin
    - » Acetaminophen
    - » Methanol, Ethylenglycol
    - » Propofol
    - » Na-Nitroprussid (MetHb & Lac)




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## 62 jähriger Patient mit spontaner Milzruptur

	19.2	0:35	0:40	0:45	0:50	0:55	1:00	1:05	1:10
CO	10.2	10.6	10.2	10.4	10.3	10.0	10.5	11.5	
ScvO <sub>2</sub>									
SV	85	89	85	88	88	87	88	91	
SVR									
SVV	11	10	10	9	11	8	9	9	

Zf. 2.3019  
1-13-54

---

---

---

---

---

---

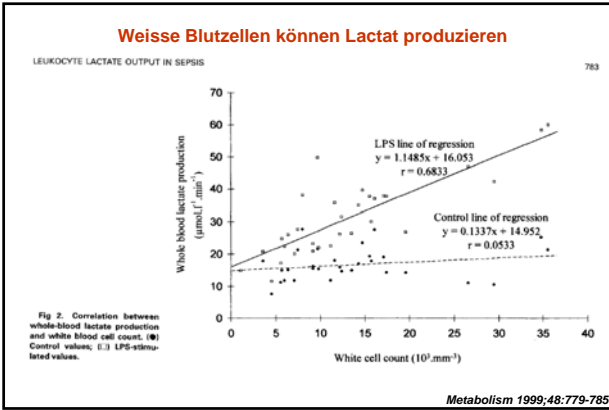
---

---

---

---






---

---

---

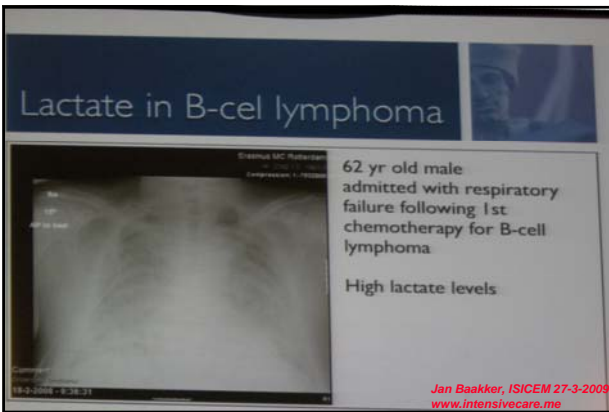
---

---

---

---

---




---

---

---

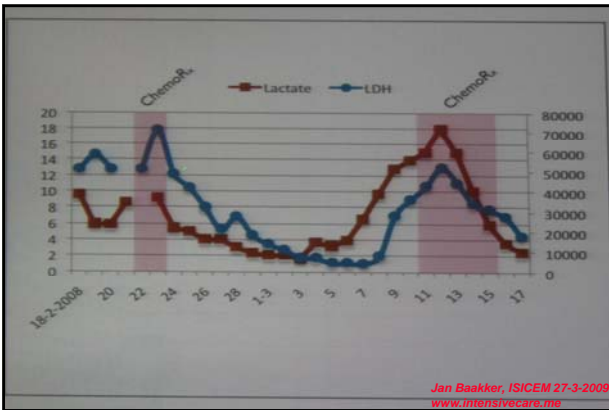
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

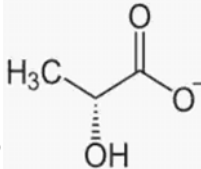
---

---

---

### ...Quellen/Ursachen des Lactat

- **anaerobe Hyperlactatämie**
  - Schock CS, SS, Blutung (!)
    - » kritische DO2
  - Ischämie/Zellzerfall (Darm, Muskel, Compartment)
- **aerobe Hyperlactatämie**
  - vermehrte Glycolyse
    - » LPS, Cytokine,  $\beta$  Stimulation (stimuliert auch Glycolyse!)
  - Mitochondrien Dysfunktion (z.B. Kearns Sayre....)
  - verminderte Aktivität Pyruvatdehydrogenase
    - » Sepsis
    - » Thiamin Mangel
  - Leber Dysfunktion, Splanchnikus
  - Lunge
  - Lymphom
  - **Toxisch**
    - » Metformin
    - » Acetaminophen
    - » Methanol, **Ethylenglycol**
    - » Propofol
    - » Na+Nitroprussid (MetHb & Lactat Ko!)



---

---

---

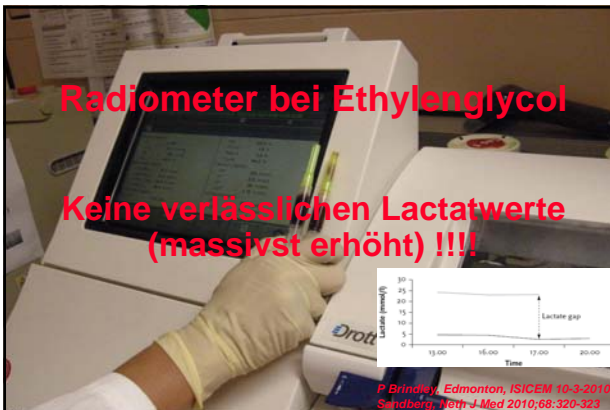
---

---

---

---

---



---

---

---

---

---

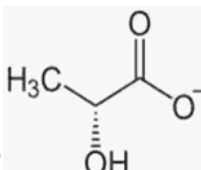
---

---

---

### ...Quellen/Ursachen des Lactat

- **anaerobe Hyperlactatämie**
  - Schock CS, SS, Blutung (!)
    - » kritische DO2
  - Ischämie/Zellzerfall (Darm, Muskel, Compartment)
- **aerobe Hyperlactatämie**
  - vermehrte Glycolyse
    - » LPS, Cytokine,  $\beta$  Stimulation (stimuliert auch Glycolyse!)
  - Mitochondrien Dysfunktion (z.B. Kearns Sayre....)
  - verminderte Aktivität Pyruvatdehydrogenase
    - » Sepsis
    - » Thiamin Mangel
  - Leber Dysfunktion, Splanchnikus
  - Lunge
  - Lymphom
  - **Toxisch**
    - » Metformin, HIV Medikamente/NRTI
    - » Acetaminophen
    - » Methanol, **Ethylenglycol**
    - » Propofol
    - » Na+Nitroprussid (MetHb & Lactat Ko!)



---

---

---

---

---

---

---

---



---

---

---

---

---

---

---

---

### Ethylenglycol Poisoning

- Stadium I (30min – 12h)
  - Gastrointestinale
  - ZNS
- Stadium II (12-24h)
  - Cardiopulmonale (schwere metabolische Azidose) – Glycolsäure
- Stadium III (24-72h)
  - ANV (Oxalat + Ca<sup>2+</sup> - Präzipitat)
- Therapie mit Alkohol (kompetitive Hemmung der ADH)

---

---

---

---

---

---

---

---

### Methanolvergiftung

- Selbst wenig toxisch
- Toxische Metabolite
  - Formaldehyd
  - Ameisensäure (hemmt Cytochrom Oxydase)
- Leitsymptom metabolische Azidose
  - Ameisensäure, Lactat
- Hirn/visuelle Störungen
- Therapie – Hemodialyse, Formepizol

---

---

---

---

---

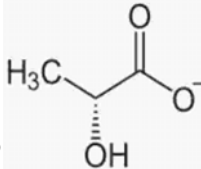
---

---

---

### ...Quellen/Ursachen des Lactat

- **anaerobe Hyperlactatämie**
  - Schock CS, SS, Blutung (!)
    - » kritische DO2
  - Ischämie/Zellzerfall (Darm, Muskel, Compartment)
- **aerobe Hyperlactatämie**
  - vermehrte Glycolyse
    - » LPS, Cytokine, β Stimulation (stimuliert auch Glycolyse!)
  - Mitochondrien Dysfunktion (z.B. Kearns Sayre....)
  - verminderte Aktivität Pyruvatdehydrogenase
    - » Sepsis
    - » Thiamin Mangel
  - Leber Dysfunktion, Splanchnikus
  - Lunge
  - Lymphom
  - **Toxisch**
    - » Metformin, HIV Medikamente/NRTI
    - » Acetaminophen
    - » Methanol, Ethylenglycol
    - » **Propofol**
    - » Na+Nitroprussid (MetHb & Lactat Ko!)



---

---

---

---

---

---

---

---

### Propofol Infusion Syndrome

- Bradykardie – Asystolie
- Metabole Azidose, Lactat
- Rhabdomyolyse, ANV
- Lipämischer Plasma, Fettleber
- Kinder !
- Dosen <4mg/kg/h begrenzen
- Infusionsdauer begrenzen (deutsche Arzneimittelkommission <7 Tage)

*Minerva Anesthesiologica 2009;75:339-344*

---

---

---

---

---

---

---

---

### Cyanide Intoxication

- Clinical diagnosis !
  - suspect in
- ...fire accident patients with a lactate above 8mmol/l
- ... a lactate >10mmol/l is a sensitive and specific indicator of cyanide intoxication....

*Scand J Trauma Resusc & Emerg Med 2011;19:1-5*

---

---

---

---

---

---

---

---

### Wrap it up (1)

- $DO_2/VO_2$  Missverhältnis häufigste Ursache für Lactat auf der ICU (kardiogener Schock, Blutung), "Hypoxic & anemic Hypoxia"
- Zusätzliche  $DO_2$  unabhängige Wirkungen im septische Schock ("cytopathic Hypoxia", Pyruvat Dehydrogenase ↓, Mitochondrien ↓, ↑Glucose Aufnahme)
- Vermehrte Lactatproduktion im Schock
- Lactatelimination im Schock normal

Island 1993, G Heine©

---

---

---

---

---

---

---

---

### Wrap it up (2)

- Respiratorischer Distress (COPD, Asthma), Weaning bei kardialer Insuffizienz
- CPAP/ASB im kardiogenen Schock ⇒ Lactatrückgang möglich
- $\beta$ -Rezeptor-Stimulation Lactat (Glycolyse durch  $\beta$  Agonisten stimuliert)
- Lunge als Lactatproduzent (bei Lungenversagen)

Island 1993, G Heine©

---

---

---

---

---

---

---

---

### Wrap it up (3)

- Darmischämie/NOMI (v.a. bei kardiogenem Schock, CPR, CABG)
- Compartmentsyndrom, kritische periphere Ischämie
- Mitochondrienerkrankungen (Conundra scheinbar unzusammenhängender Symptome)
- ausgedehnte Lymphommasse
- Methanol, Ethylenglycol, Metformin, HIV-NRTI, Natriumnitroprussid, Propofol...

Island 1993, G Heine©

---

---

---

---

---

---

---

---



## Inhalt

- Zielorientierte Therapien
  - Verminderung der Mortalität und Ressourcenverbrauch
- Konzept der anaeroben Hyperlactatämie
- Lactatverlauf ist wichtig !
- Lactat als Monitoring Tool
  - 2 rezente Studien
    - » Bakker – Lactate levels to guide therapy (unpubl.)
      - Vasodilatoren
    - » Jones - Lactate Trial

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## (E)GDT, EGOT (1)

- **späte** zielorientierte Therapie (Shoemaker Konzept) mit der Studie von Gattinoni gestorben
  - » *Gattinoni et al, New Engl J Med 1995;333:1025-32*
- viele Beispiele für positive Effekte der **frühen** zielorientierten Therapie auf Mortalität und Ressourcenverbrauch
  - z.B. Sepsis, Meta Analyse
    - » *CCM 2008;36:2734-2739*
  - z.B. klassische Rivers Studie zum septischen Schock
    - » *New Engl J Med 2001;345:1368-77*
  - z.B. Herzchirurgie
    - » *Pöllönen, Takala, Anesth Analg 2000;90:1052-9*
  - z.B. Allgemein-(Bauch-)Chirurgie,
    - » *Pearse Crit Care 2005;9:R694-9*




---

---

---

---

---

---

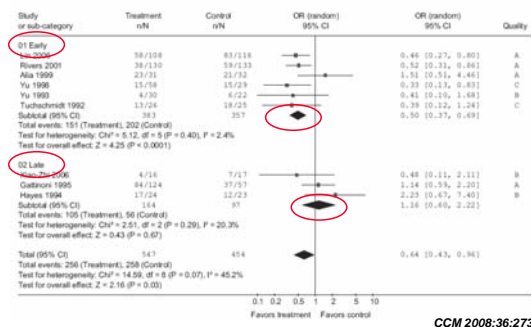
---

---

---

---

### Effect of quantitative resuscitation strategy on mortality in pts with sepsis – meta analysis




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## (E)GDT, EGOT (1)

- späte zielorientierte Therapie (Shoemaker Konzept) mit der Studie von Gattinoni gestorben  
 » *Gattinoni et.al, New Engl J Med 1995;333:1025-32*
- viele Beispiele für positive Effekte der frühen zielorientierten Therapie auf Mortalität und Ressourcenverbrauch
  - z.B. Sepsis, Meta Analyse  
 » *CCM 2008;36:2734-2739*
  - z.B. klassische Rivers Studie zum septischen Schock  
 » *New Engl J Med 2001;345:1368-77*
  - z.B. Herzchirurgie  
 » *Hospital LOS -1d, p<0.05*  
 » *Pöllönen, Takala, Anesth Analg 2000;90:1052-9*
  - z.B. Allgemein-(Bauch-)Chirurgie  
 » *LOS Hospital 11vs 14d, p=0.002*  
 » *Pearse Crit Care 2005;9:R694-9*  
 » *Cavasepsis 2 vs 6, p=0.003*




---

---

---

---

---

---

---

---

## Effect of quantitative resuscitation strategy on mortality in pts with sepsis – meta analysis

Study	Year	N	Overall Mortality (%)	Mortality Timing	Study Location	Patient Selection	Concomitant	Jadad Score	Intervention Timing	Quantitative Resuscitation Group End-point
Early										
Lin	2006	224	61	Hospital	ICU	A	A	2	Early	CVP, MAP, DO <sub>2</sub>
Rivers	2001	263	37	Hospital	ED	A	A	4	Early	ScvO <sub>2</sub>
Alia	1999	63	70	ICU	ICU	A	A	1	Early	DO <sub>2</sub>
Yu	1998	87	24	ICU	ICU	A	C	1	Early	DO <sub>2</sub>
Yu	1993	52	19	30 day	ICU	A	B	1	Early	DO <sub>2</sub>
Tuschmidt	1992	51	61	14 day	ICU	A	C	2	Early	CI
Late										
Xiao-Zhi	2006	33	33	14 day	ICU	A	B	0	Unknown	CVP, ScvO <sub>2</sub>
Gattinoni	1995	181	67	ICU	ICU	A	A	3	Late	CI, SvO <sub>2</sub>
Hayes	1994	47	62	Hospital	ICU	A	B	2	Unknown	CI, DO <sub>2</sub> , VO <sub>2</sub>

*CCM 2008;36:2734-2739*

---

---

---

---

---

---

---

---

## (E)GDT, EGOT (2)

### Massnahmen Bündel

- therapeutisch
  - Kristalloide, Kolloide, Ery Transfusionen, Inotropika (Dobutamin, Dopexamin), Vasopressoren, O<sub>2</sub>, Sedierung, Analgesie, Beatmung...
- diagnostisch
  - Svo<sub>2</sub>, ScvO<sub>2</sub>, DO<sub>2</sub>, VO<sub>2</sub>, CI, Ösophagus Doppler, ZVD, MAP, Harnmenge, SVV, PPV....
- **LACTAT ????**




---

---

---

---

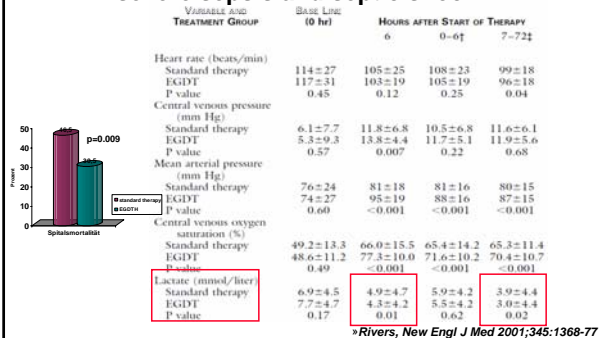
---

---

---

---

### Early goal directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock



### EGDT reduces Morbidity and Length of Hospital Stay following high Risk Surgery

Therapeutic interventions and changes in physiological parameters during the 8-hour study period

Parameter	Control group	EGDT group	P
<b>Intervention</b>			
Crystalloid (ml)	960 ± 335	930 ± 221	0.39
Colloid (ml)	1,204 ± 998	1,507 ± 978	<0.0001
Blood (ml)	0 (0-485)	125 (0-734)	0.10
Dopexamine (µg kg <sup>-1</sup> min <sup>-1</sup> )	0.0 (0.0-0.0)	0.75 (0.5-1.0)	LOS Hospital 11 vs 14d, p=0.002 Pneumonie 11 vs 20 Cavasepsis 2 vs 6, p=0.003
<b>Change in variable</b>			
DO <sub>2</sub> (ml min <sup>-1</sup> m <sup>-2</sup> )	-10 ± 190	+163 ± 249	0.0001
Stroke volume (ml)	-7.2 ± 28.7	+6.7 ± 28.1	0.01
CVP (mmHg)	-1.6 ± 6.8	-2.1 ± 5.4	0.69
Serum lactate (mmol l <sup>-1</sup> )	-0.6 ± 1.1	-0.3 ± 0.8	0.11

Data are presented as mean ± SD or median (interquartile range). CVP, central venous pressure; DO<sub>2</sub>, oxygen delivery index; EGDT, goal-directed therapy.

Crit Care 2005 9(suppl):S18  
Crit Care 2005 9:R494-9

Der Lactatverlauf ist wichtig !

Lactate as monitoring tool is useless except in pts with trauma in the ED....



M. Pinsky, ISICEM, 25-3-2009

---

---

---

---

---

---

---

---

### Lactat – prognostisch (Auswahl)

- Lactat-Clearance ist wichtig & prognostisch !  
 » CCM 1983;11:449-451, CCM 2004;32:1637-1642.
- Lactat-Zeit-Kurve assoziiert mit MOF & Mortalität bei SS  
 » Am J Surg 1996;171:221-226
- **Metformin**-Lactat-Azidose: Lactatspiegel mit Mortalität assoziiert  
 » NEJM 1998;338:265-266
- **Paracetamol**-induziertes Leberversagen: Lactat prognostisch  
 » Lancet 2002;359:558-563
- Asthma: Lactat Indikator der persistierenden Obstruktion  
 » Am J Med 1983;75:580-584
- Lactat bei Lungenversagen mit Schweregrad assoziiert  
 » Chest 1997;111:1301-1305
- **Trauma**: Lactat assoziiert mit Schwere, MOF, Überleben  
 » Am J Emerg Med 1995;13:619-622

---

---

---

---

---

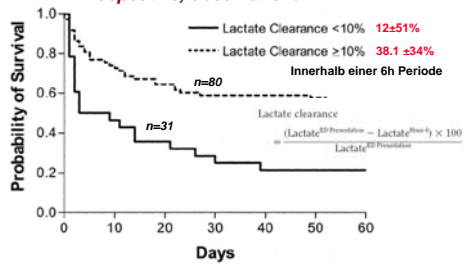
---

---

---

### Early Lactate Clearance is associated with improved Outcome in severe Sepsis & SS

Prospective, observational



CCM 2004;32:1637-1642

---

---

---

---

---

---

---

---

## PIMIS – Studie

Lactatclearance: Sensitivität & Spezifität verschiedener Messpunkte im septischen Schock

Beste Sensitivität/Spezifität Einzelpunkt zum Zeitpunkt 12h  
Clearance Zeitraum 6-12h

	AUC	95% CI	p
Lactate 0 h	0,617	0,536-0,699	0,003
Lactate 6 hs	0,602	0,504-0,700	0,032
Lactate 12 hs	0,721	0,633-0,809	<0,0001
Lactate clearance 0-6 hs	0,648	0,553-0,743	0,003
Lactate clearance 6-12 hs	0,83	0,775-0,905	<0,0001

Borghes, Palma de Mallorca, ESICEM, 27-3-2009

---

---

---

---

---

---

---

---

## Lactate Levels to guide therapy

NCT00270673  
unpubliziert !

- RCT, Blocks zu 8, MZ
- 171 vs 177 Pts (40% SS, 14% CPR, 11% Neuro)
- Studiendauer ersten 8h: 2 stündlich Lactat und ScvO2 bestimmt
  - EGOT
    - » Ziel: Lactat alle 2h um 20% zu senken
  - Kontrollgruppe:
    - » keine Lactatbestimmung, keine ScvO2 Bestimmung, 8h Standard treatment
- danach (>8h) Standard Therapie inklusive Lactat wenn angezeigt



Jan Bakker, Rotterdam, ESICEM, 27-3-2009

---

---

---

---

---

---

---

---

## Lactate Levels to guide therapy

NCT00270673  
unpubliziert !

- primärer Endpunkt: Spitalmortalität
- sekundäre Endpunkte
  - ICU & 28d Mortalität
  - APACHE II & SOFA
  - LOS, Beatmungstage, CVVHF, Vasopressoren/Inotropika
- Cox Modell
  - adjustiert für
    - » Alter,
    - » Geschlecht,
    - » Aufnahme-APACHE II, SOFA

Jan Bakker, Rotterdam, ESICEM, 27-3-2009

---

---

---

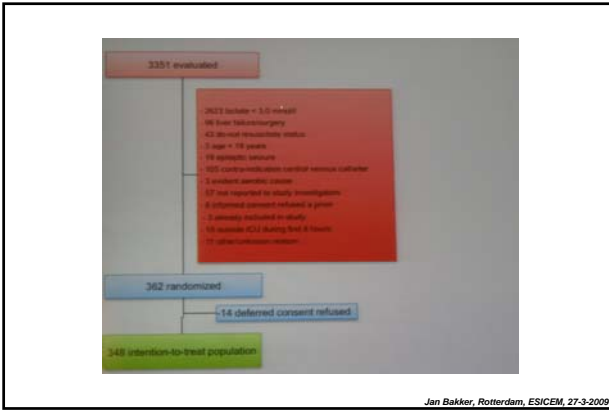
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

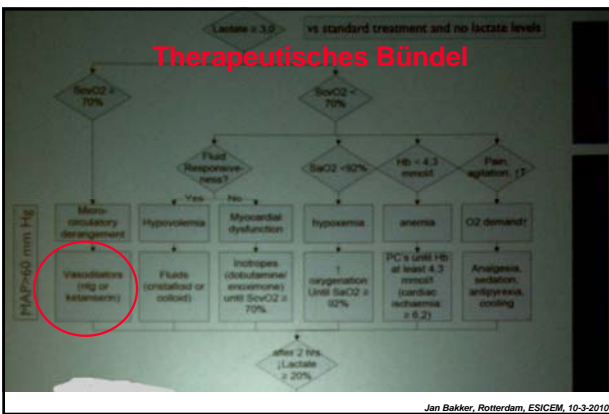
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

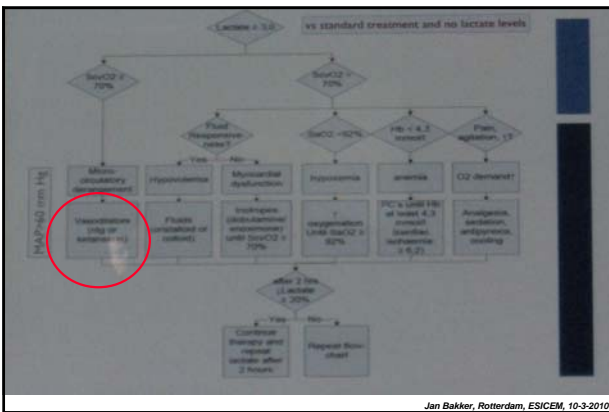
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**Baseline**

	Protocol (n=171)	Control (n=177)
Age	62 ± 15	62 ± 18
Men	112 (66%)	109 (62%)
Time before ICU admission (min)	5 (1-65)	8 (1-79)
APACHE II	23.6 ± 8.6	22.7 ± 9.1
SOFA	9.1 ± 3.7	8.8 ± 4.3
Heart rate (b/min)	103 (98-108)	100 (95-104)
MAP (mm Hg)	81 (75-86)	81 (76-87)
CVD (mm Hg)	13 (7-18)	13 (7-19)
Lactate (mmol/L)	4.5 (IQR:3.9-5.4)	4.5 (IQR:3.5-6.2)
ScvO <sub>2</sub> (%)	73 ± 11	(70%)

p > 0.05 for all mean (95% CI)

Jan Bakker, Rotterdam, ESICEM, 10-3-2010

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**Baseline**

	Protocol (n=171)	Control (n=177)
Sepsis category	68(40%)	67(38%)
Severe sepsis	18%	22%
Septic Shock	22%	16%
Neurology	11%	11%
CPR	14%	14%
Other	36%	38%
Surgical acute	38 (22%)	55 (31%)
Surgical elective	21 (12%)	21 (12%)
From other ICU ER/Ward	9 (5%)	6 (3%)
	103 (60%)	95 (54%)

p > 0.05 for all

Jan Bakker, Rotterdam, ESICEM, 10-3-2010

---

---

---

---

---

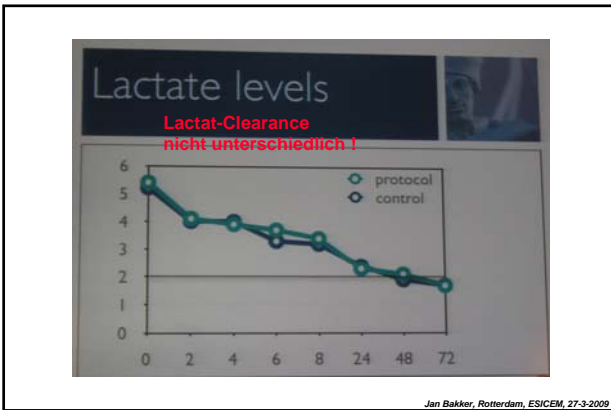
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---




---

---

---

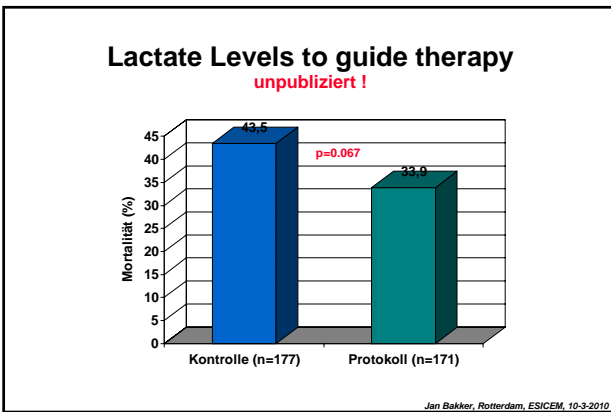
---

---

---

---

---




---

---

---

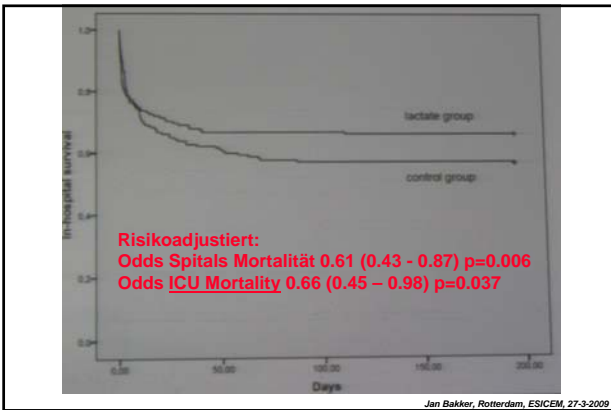
---

---

---

---

---




---

---

---

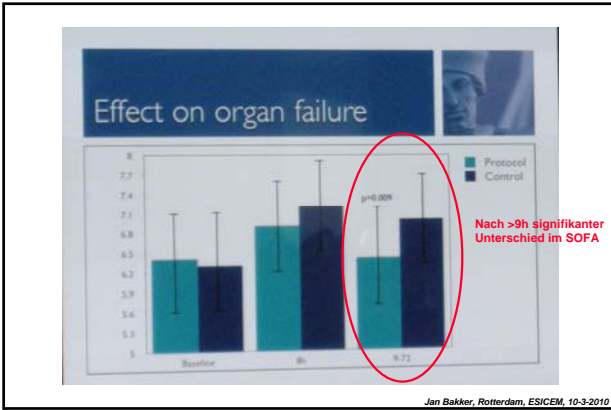
---

---

---

---

---




---

---

---

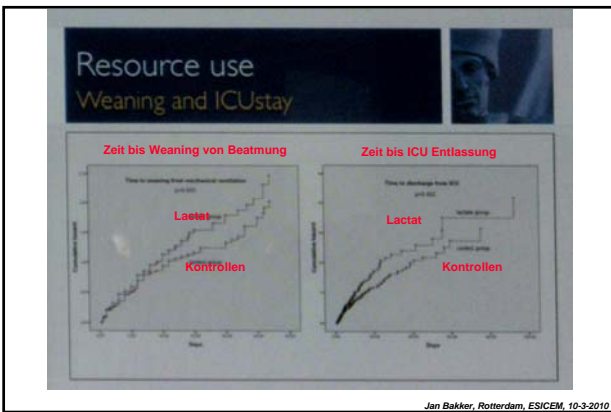
---

---

---

---

---




---

---

---

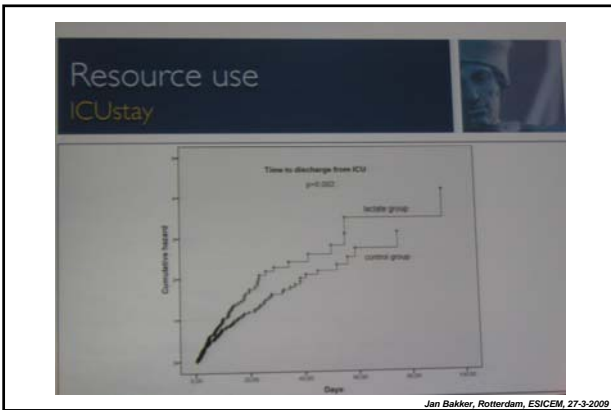
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

Differences in treatment following randomization

	0-8 hours		9-72 hours	
	protocol	control	protocol	control
Fluids (L)	2.7±2.0	2.2±1.7 p=0.011	8.5±5.0	10.0±6.1 p=0.053
Any vasodilator	42.5%	20.2% p<0.001	43.2%	27.1% p=0.001

Jan Bakker, Rotterdam, ESICEM, 10-3-2010

---

---

---

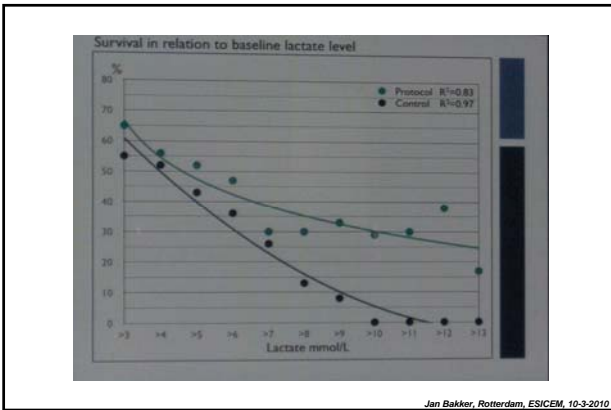
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

**Lactate Levels to guide therapy**

**Laktat orientierte Therapie in den ersten 8h**

- verminderte ICU & in-Hospital Mortalität
- Verminderte Aufenthaltsdauer
- Verminderte Rate an Organversagen

Jan Bakker, Rotterdam, ESICEM, 27-3-2009

---

---

---

---

---

---

---

---

## Lactate Levels to guide therapy

### Offene Fragen/Kritik (1)

- Sehr Interessante Studie zur intensiven, frühzeitigen zielorientierten Therapie
- Ob man Lactat verwenden kann weiterhin unklar (Lactatspiegel waren zu keinem Zeitpunkt unterschiedlich = Clearance gleich gut !)
- offenbar Nor + Nitro ? Eigentlich Studie zu Addition von Vasodilatator sobald SvO<sub>2</sub>>70% erreicht ! i.e. eigentlich Studie zu Vasodilatatortherapie vs keine Vasodilatatorzugabe

Jan Bakker, Rotterdam, ESICEM, 27-3-2009

---

---

---

---

---

---

---

---

## Lactate Levels to guide therapy

### Offene Fragen/Kritik (2)

- triggert Lactatbeachtung Vasodilatatortherapie (40 vs 20%) & Volumen (2.7 vs 2.2l über 8h) ?
- Kontrollen: kein ScvO<sub>2</sub> Monitoring ! Ist das Standard ?
- Reproduzierbarkeit ? (auch nicht ScvO<sub>2</sub> monitierte Gruppe war Gott sei Dank bei 70%)
- Gültigkeit für andere Patientengruppen (z.B. kardiogener Schock ?)
- Kontrollgruppe war zufälligerweise auch optimal geführt und möglicherweise Lactatclearance nicht mehr weiter steigerbar ? In Rivers Studie schon !

Jan Bakker, Rotterdam, ESICEM, 27-3-2009

---

---

---

---

---

---

---

---

## Early goal directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock

### - ein Bsp für Lactatorientierte Therapie ?!

EGDT	117±31	103±19	105±19	96±13
P value	0.45	0.12	0.25	0.04
Central venous pressure (mm Hg)				
Standard therapy	6.1±7.7	11.8±6.8	10.5±6.8	11.6±6.1
EGDT	5.3±9.3	13.8±4.4	11.7±5.1	11.9±5.6
P value	0.57	0.007	0.22	0.68
Mean arterial pressure (mm Hg)				
Standard therapy	76±24	81±18	81±16	80±15
EGDT	74±27	95±19	88±16	87±15
P value	0.60	<0.001	<0.001	<0.001
Central venous oxygen saturation (%)				
Standard therapy	49.2±13.3	66.0±15.5	65.4±14.2	65.3±11.4
EGDT	48.6±11.2	77.3±10.0	71.6±10.2	70.4±10.7
P value	0.49	<0.001	<0.001	<0.001
Lactate (mmol/liter)				
Standard therapy	6.9±4.5	4.9±4.7	5.9±4.2	3.9±4.4
EGDT	7.7±4.7	4.3±4.2	5.5±4.2	3.0±4.4
P value	0.17	0.01	0.62	0.02

» Rivers, New Engl J Med 2001;345:1368-77

---

---

---

---

---

---

---

---

## Ungewöhnlich ? Vasodilatoren im Schock

---

---

---

---

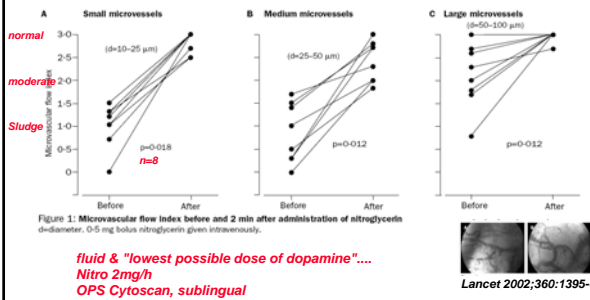
---

---

---

---

## Nitroglycerin in septic Shock after intravascular volume resuscitation




---

---

---

---

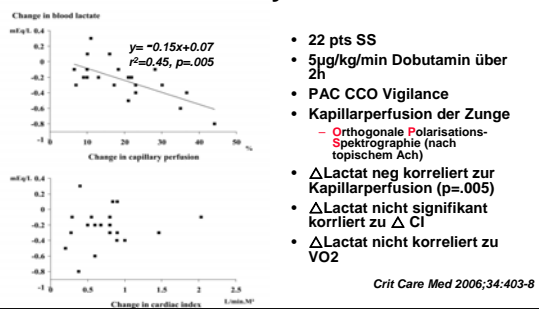
---

---

---

---

## Effects of Dobutamine on microcirculatory alterations are independent of its systemic effects




---

---

---

---

---

---

---

---

## Lactate Assessment in the Treatment of Early Sepsis

- RCT, noninferiority, multizentrisch
- n=300, SAPS 44.8 vs 44.1
- Gruppe 1:
  - Lactat Clearance =>10% vs
- Gruppe 2:
  - ScvO2 =>70%
- beide Gruppen wurden mit ScvO2 Kathetern versorgt !!
- Endpunkt: Spitalmortalität

Jones, Charlotte, ESICEM, 27-3-2009  
JAMA 2010;303:739-46

---

---

---

---

---

---

---

---

## Lactate Assessment in the Treatment of Early Sepsis

- Erlaubt waren
  - Anschluß des ScvO2 (PreSep) Katheters in der Lactat Gruppe
  - 2. Lactatbestimmung in der ScvO2 Gruppe
- bei klinischer Verschlechterung
  - Fallende Systole
  - Inadequate Harnmengen <0.5ml/kg/h
  - Verschlechterung des Gasaustausches
  - Mentale Confusion
- Intention-to-treat

Jones, Charlotte, ESICEM, 27-3-2009  
JAMA 2010;303:739-46

---

---

---

---

---

---

---

---

## Lactate Assessment in the Treatment of Early Sepsis

- Einschlusskriterien:
  - Infektion
  - 2/4 SIRS Kriterien
  - SPB <90 oder MAP <65 trotz 20ml/kg Kristalloid Resuscitation (septischer Schock)
  - oder Lactat >4 (schwere Sepsis)
- Ausschlusskriterien
  - Keine Sepsis
  - CPR
  - Dringende Chirurgie
  - <18
  - Schwangerschaft
  - DNR

Jones, Charlottis, ESICEM, 27-3-2009  
JAMA 2010;303:739-46

---

---

---

---

---

---

---

---

## Lactate Assessment in the Treatment of Early Sepsis

- Lactat Clearance =  $(\text{Lactat}_{\text{initial}} - \text{Lactat}_{\text{delayed}} / \text{Lactat}_{\text{initial}}) * 100$ 
  - Initial: Abnahme bei Beginn der Fluid Resuscitation ED/NFA
  - delayed: >=2h später
- Clearance nach 2h musste >= 10% sein
- Lactat zentralvenös abgenommen !

Jones, Charlotte, ESICEM, 27-3-2009  
JAMA 2010;303:739-46

---

---

---

---

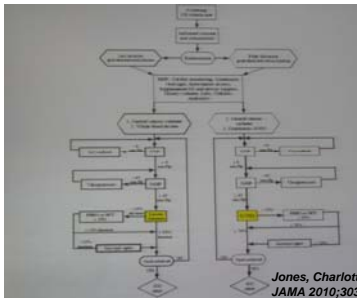
---

---

---

---

## Lactate Assessment in the Treatment of Early Sepsis



Jones, Charlotte, ESICEM, 27-3-2009  
JAMA 2010;303:739-46

---

---

---

---

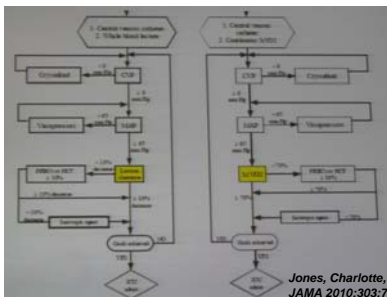
---

---

---

---

## Lactate Assessment in the Treatment of Early Sepsis



Jones, Charlotte, ESICEM, 27-3-2009  
JAMA 2010;303:739-46

---

---

---

---

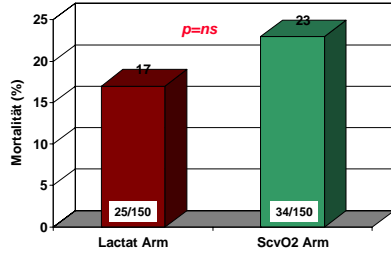
---

---

---

---

### Lactate Assessment in the Treatment of Early Sepsis



Jones, Charlotte, ESICEM, 27-3-2009  
JAMA 2010;303:739-46

---

---

---

---

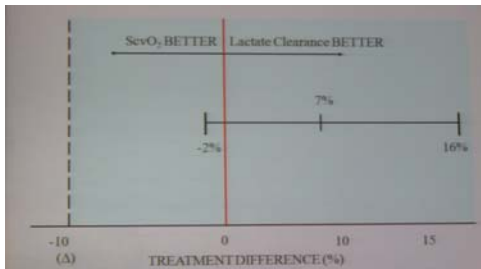
---

---

---

---

### Lactate Assessment in the Treatment of Early Sepsis



Jones, Charlotte, ESICEM, 27-3-2009

---

---

---

---

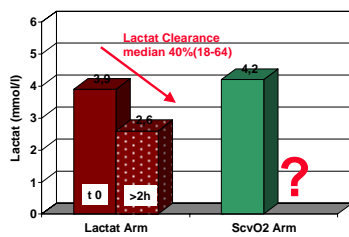
---

---

---

---

### Lactate Assessment in the Treatment of Early Sepsis



Jones, Charlotte, ESICEM, 27-3-2009  
JAMA 2010;303:739-46

---

---

---

---

---

---

---

---

## Lactate Assessment in the Treatment of Early Sepsis

### SOFA Score

SOFA score, median (ICR)	Lactat Gruppe	ScvO2-Gruppe	
0	6 (4-9)	6 (4-9)	.71
24	8 (5-11)	7 (5-11)	.98
48	4 (2-7)	5 (2-7)	.90
72	3 (1-6)	3 (1-6)	.62

Jones, Charlotte, ESICEM, 27-3-2009  
JAMA 2010;303:739-46

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Lactate Assessment in the Treatment of Early Sepsis

Laktat Clearance von 10% über die ersten 6h (bestimmt in 2h Intervallen) zusätzlich war nicht schlechter als Beachtung einer ScvO2 von  $\geq 70\%$  als Endpunkt der EGD Sepsis Therapie

Jones, Charlotte, ESICEM, 27-3-2009

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Lactate Assessment in the Treatment of Early Sepsis

### Offene Fragen/Kritik (1)

- Benefit von ScvO2 *plus* Lactat (die reale Situation!) ?????
- Ist ein Lactatabfall von z.B. 5 auf 4.5 ausreichend? Von 2 auf 1.8 gleich relevant? Der Patient dann ausreichend behandelt?
- Wie performen Patienten deren Lactat  $< 1$  aber ScvO2  $< 70$  ist? Ethisch nach Rivers?
- ...mit optimalem Hb und ausreichender ScvO2 aber *hohem* Lactat (cythopathische Hypoxie)?

Jones, Charlotte, ESICEM, 27-3-2009  
JAMA 2010;303:739-46

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Cytopathic (septic) Hypoxia

- **unabhängig von Gewebshypoxie**
- "Typ B Lactatazidose"
  - » *CCM 1992;20:80-93; CCM 2000;28:3784-3791*
- Sepsis
- Mediatoren
- ...oder andere Mechanismen....
- Bei Sepsis korrelieren ScvO2 und tpO2 nicht
- Lactat kann in der Sepsis steigen **bevor** Gewebshypoxie auftritt
  - » *De Silva, ISICEM, Brüssel, 26-3-2009*

---

---

---

---

---

---

---

---

## Lactate Assessment in the Treatment of Early Sepsis

### Offene Fragen/Kritik (2)

- Wie war die Lactatclearance in der ScvO2 Gruppe ?
- Mortalität 17% & 23% vs 30.5% in der EGDT Rivers Studie ! Beide Arme deutlich besser als EGDT Arm in der Rivers Studie !

*Jones, Charlotte, ESICEM, 27-3-2009  
JAMA 2010;303:739-46*

---

---

---

---

---

---

---

---

## Take Home Message (1)

- Frühe zielorientierte Therapieprotokolle (ScvO2, SvO2, DO2, CI) führten zu verminderter Ressourcennutzung und Mortalität
- Lactatclearance prognostisch von Bedeutung, Sensitivität am besten zum Zeitpunkt 12h, bzw. über Periode 6-12h
- "Ersatz" der asymmetrischen Zielparameter durch Lactatclearance
  - führte zu vermindertem Ressourcenverbrauch & vermindertem SOFA & adjustierter Mortalität
  - war einer EGDT mit ScvO2 nicht unterlegen

*Inland 1993, G. Heine©*

---

---

---

---

---

---

---

---

### Take Home Message (2)

- Ob Lactatclearance alleine ausreichend ist und als Ersatz für ScvO<sub>2</sub> dienen kann weiter unklar/offen
  - nach einer singulären Noninferiority Studie
  - Unterschiede in Lactatclearance wurden in einer Studie nicht erreicht
  - eine Studie zeigt vielmehr dass (nach Erreichung des SvO<sub>2</sub> Ziels) durch Vasodilatoren günstige Effekte auf MOF, Mortalität und Ressourcenverbrauch zu erwarten ist
- vermehrte Beachtung der Mikrozirkulation ?!

Island 1993, G.Helms©

---

---

---

---

---

---

---

---

...still a way to go

© 2012 NT Australia, TM G. Helms©

---

---

---

---

---

---

---

---