

Differentialdiagnose "Lactat"

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

"Lac-time": "Is your patient Lactat-ing ?"



"Lac-time": "Is your patient Lactat-ing ?"



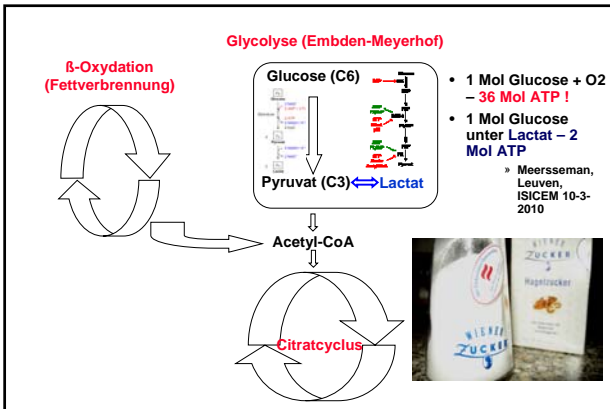
Inhalt

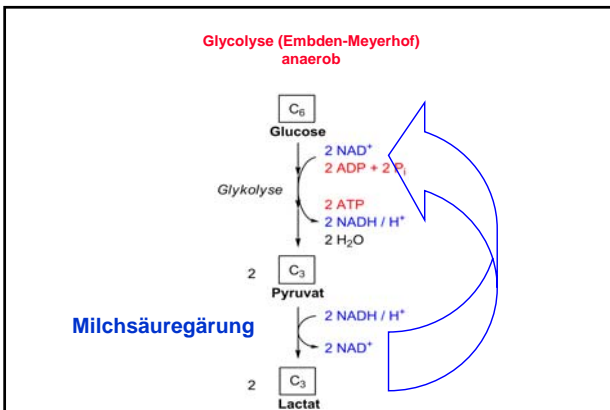
- die unerläßlichen Grundlagen zum Verständnis des Lactatstoffwechsels (nur 3 Dias ☺ !!)
- Quellen/Ursachen des Lactats
 - anaerobe Hyperlactatämie
 - » Schock CS, SS, Blutung (!), "kritische DO2"
 - » Ischämie/Zellzerfall (Darm, Muskel, Compartment)
 - aerobe Hyperlactatämie
 - » vermehrte Glycolyse
 - » Mitochondrien Dysfunktion
 - » verminderte Aktivität Pyruvatdehydrogenase
 - » Leber Dysfunktion
 - » Lunge
 - » Lymphom
 - » Toxisch

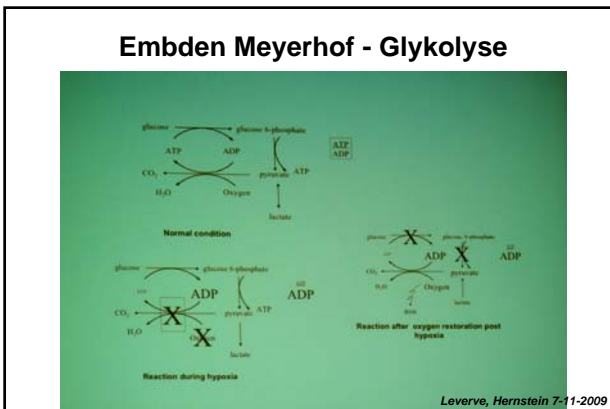
Inhalt

- die unerläßlichen Grundlagen zum Verständnis des Lactatstoffwechsels (nur 3 Dias ☺ !!)
- Quellen/Ursachen des Lactats
 - anaerobe Hyperlactatämie
 - » Schock CS, SS, Blutung (!), "kritische DO2"
 - » Ischämie/Zellzerfall (Darm, Muskel, Compartment)
 - aerobe Hyperlactatämie
 - » vermehrte Glycolyse
 - » Mitochondrien Dysfunktion
 - » verminderte Aktivität Pyruvatdehydrogenase
 - » Leber Dysfunktion
 - » Lunge
 - » Lymphom
 - » Toxisch

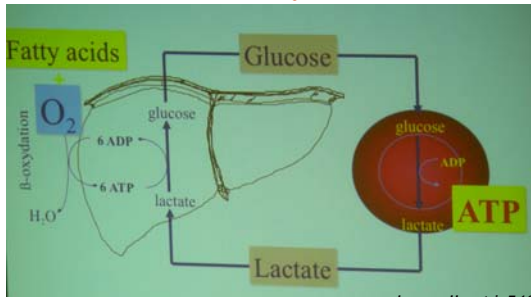
Keine Angst vor den Grundbegriffen !







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



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



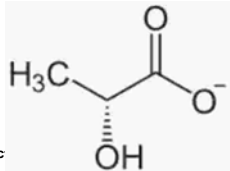
Ist Lactat schlecht ?

- 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

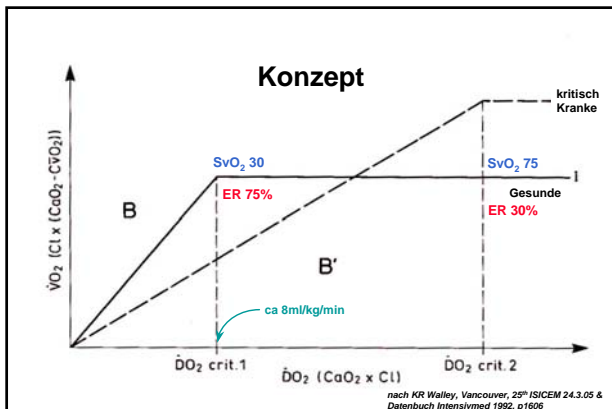


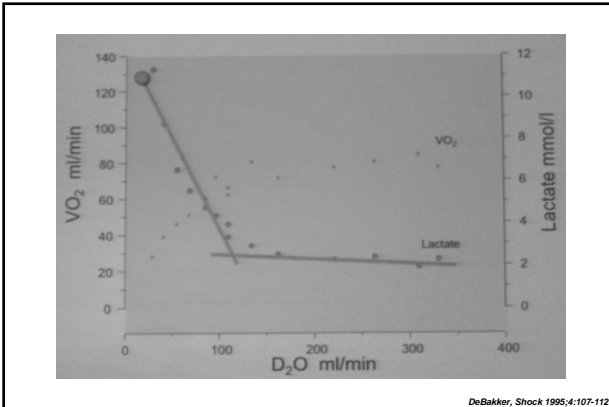
...Quellen/Ursachen des Lactat

- **anaerobe Hyperlactatämie**
 - Schock CS, SS, Blutung (!)
 - » Kritische DO₂
 - 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)

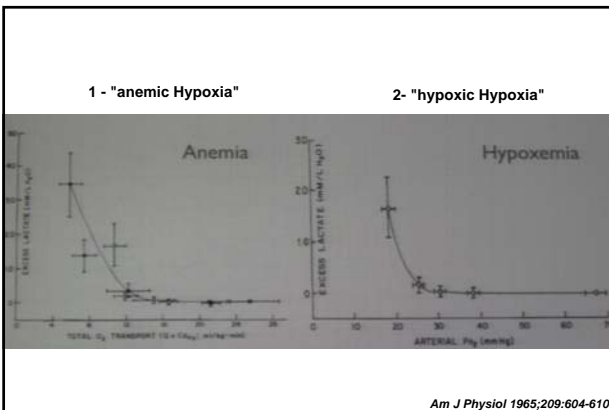


...verstehen wir doch alle...





DeBakker, Shock 1955;4:107-112



Am J Physiol 1965;209:604-610

...oder nicht ?

3 - Cytopathic (septic) Hypoxia

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

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

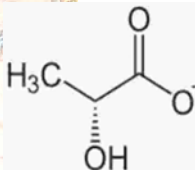
• anaerobe Hyperlactatämie

- Schock CS, SS, Blutung (!)
 - » kritische DO2
 - Ischämie Zellen (Darm, Niere, Leber, Organent)

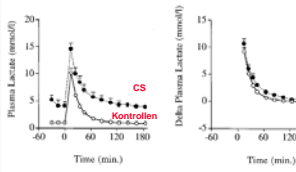
• aerobe Hyperlactatämie

- vermehrte Glycolyse
 - » LPS, Cytokine, B (stimuliert auch Glycolyse!)
- Mitochondriale Dysfunktion (z.B. Alkohol, Sepsis)
- 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



Effects of CS on lactate & glucose metabolism after heart surgery

7 heart surgery pts

- 29-75yrs
- CI < 2.4 l/min/m², Inotropes, IABP, Lactate > 3.5 mmol/l

7 healthy controls

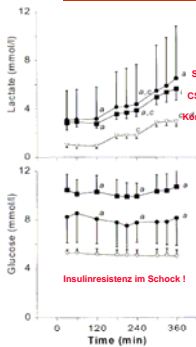
Methoden

- Indirecte Kalorimetrie, ¹³C¹⁸O₂ Produktion
- 6,6 ²H₂-Glucose (Glucose Turnover)
- ¹³C-Na-Lactat (Lactat Clearance)

Lactate oxidation = $\frac{^{13}\text{CO}_2 - \text{VCO}_2 + \Delta^{13}\text{CO}_2}{(\text{ape}) + 0.318 \cdot \text{BIA}} \cdot (\text{kg})$
 $[\text{lactate infused } (\mu\text{mol}) \cdot 22.4 \cdot 3] \cdot 0.53$

CCM 2000;28:3784-3791

Lactat Elimination im Schock ist normal



Lactate & Glucose Metabolism in SS & CS

- 7 pts SS, 7 pts CS, 7 healthy controls

- Lactate > 1.5 mmol/l

Methoden

- Indirecte Kalorimetrie, ¹³C¹⁸O₂ Produktion
- VO₂
- 6,6 ²H₂-Glucose (Glucose Turnover)
- ¹³C-Na-Lactat 10 μmol/l /kg/min über 120min, 20 μmol/l über 120min (Lactatkonversion in Glucose)

CCM 2005;33:2235-2240

Lactat Elimination im Schock ist normal

Table 2. Lactate and glucose kinetic

	Healthy	Septic	Cardiac
Baseline			
Glucose rate of appearance, μmol/kg/min	7.2 ± 1.1	14.8 ± 1.8*	15.0 ± 1.5*
Plasma lactate concentration, mmol/L	0.9 ± 0.29	3.2 ± 2.0*	2.8 ± 0.4*
Lactate infusion 10 μmol/kg/min			
Lactate clearance, ml/kg/min	17.0 ± 0.6	10.8 ± 1.4	8.2 ± 0.7*
Endogenous lactate production, μmol/kg/min	11.2 ± 2.7	26.2 ± 10.5*	26.6 ± 5.1*
Lactate oxidation, % lactate load	95 ± 15	34 ± 25	43 ± 16
Glucose rate of appearance, μmol/kg/min	6.7 ± 0.9	14.1 ± 3.2*	13.1 ± 1.2*
Glucoseogenesis from lactate, % lactate load	10 ± 7	15 ± 15	9 ± 18
Lactate infusion 20 μmol/kg/min			
Glucose rate of appearance, μmol/kg/min	6.6 ± 0.8	14.3 ± 3.5*	12.9 ± 2.1*
Glucoseogenesis from lactate, % lactate load	11 ± 5	17 ± 6	10 ± 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, ¹³C¹⁸O₂ Produktion
- VO₂
- 6,6 ²H₂-Glucose (Glucose Turnover)
- ¹³C-Na-Lactat 10 μmol/l /kg/min über 120min, 20 μmol/l über 120min (Lactatkonversion in Glucose)

CCM 2005;33:2235-2240

Erhöhte Lactatproduktion im Schock

Table 2. Lactate and glucose kinetics

	Healthy	Septic	Cardiac
Baseline			
Glucose rate of appearance, $\mu\text{mol/kg/min}$	7.2 \pm 1.1	14.8 \pm 1.8*	15.0 \pm 1.5*
Plasma lactate concentration, mmol/L	0.9 \pm 0.28	3.2 \pm 2.0*	2.8 \pm 0.4*
Lactate infusion 10 $\mu\text{mol/kg/min}$			
Lactate clearance, mL/kg/min	12.0 \pm 2.6	10.8 \pm 5.4	9.6 \pm 2.1
Endogenous lactate production, $\mu\text{mol/kg/min}$	11.2 \pm 2.7	26.2 \pm 10.5*	26.6 \pm 5.1*
Lactate oxidation, % lactate load	65 \pm 15	34 \pm 25	41 \pm 16
Glucose rate of appearance, $\mu\text{mol/kg/min}$	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 18
Lactate infusion 20 $\mu\text{mol/kg/min}$			
Glucose rate of appearance, $\mu\text{mol/kg/min}$	6.6 \pm 0.8	14.3 \pm 3.5*	12.9 \pm 2.1*
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, $^{13}\text{C}^{14}\text{O}_2$ Produktion

– VO₂

– 6,6 $^2\text{H}_2$ -Glucose (Glucose Turnover)

– ^{13}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/Produktion 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

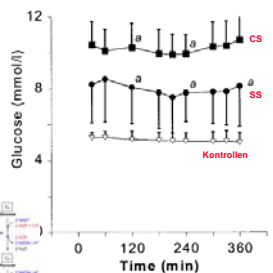
- Levraut et.al: Mild hyperlactatemia in stable septic pts is due to impaired lactate clearance rather than overproduction.
 - » AJRCCM 1998;157:1021-26
- Levraut et.al: Low exogenous lactate clearance as an early predictor of mortality in normolactatemic critically ill septic pts.
 - » CCM 2003;31:705-10

Wo kommt das Lactat her ?

Table 2. Lactate and glucose kinetics

	Healthy	Septic	Cardiac
Baseline			
Glucose rate of appearance, $\mu\text{mol/kg/min}$	7.2 \pm 1.1	14.8 \pm 1.8*	15.0 \pm 1.5*
Plasma lactate concentration, mmol/L	0.9 \pm 0.28	3.2 \pm 2.0*	2.8 \pm 0.4*
Lactate infusion 10 $\mu\text{mol/kg/min}$			
Lactate clearance, mL/kg/min	12.0 \pm 2.6	10.8 \pm 5.4	9.6 \pm 2.1
Endogenous lactate production, $\mu\text{mol/kg/min}$	11.2 \pm 2.7	26.2 \pm 10.5*	26.6 \pm 5.1*
Lactate oxidation, % lactate load	65 \pm 15	34 \pm 25	41 \pm 16
Glucose rate of appearance, $\mu\text{mol/kg/min}$	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 18
Lactate infusion 20 $\mu\text{mol/kg/min}$			
Glucose rate of appearance, $\mu\text{mol/kg/min}$	6.6 \pm 0.8	14.3 \pm 3.5*	12.9 \pm 2.1*
Glucoseogenesis from lactate, % lactate load	11 \pm 5	17 \pm 6	10 \pm 5

*Different from the healthy subjects $p < .05$.



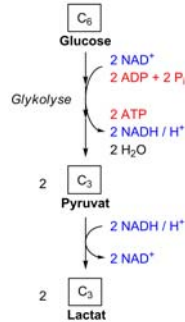
CCM 2005;33:2235-2240

Lactat kommt aus Glucose !

Table 2. Lactate and glucose kinetic

	Healthy	Septic	Cardiac
Inputs			
Glucose rate of appearance, $\mu\text{mol/kg/min}$	7.2 ± 1.1	$14.8 \pm 1.8^*$	$15.0 \pm 1.5^*$
Plasma lactate concentration, mmol/L	0.9 ± 0.28	$3.2 \pm 2.0^*$	$2.8 \pm 0.4^*$
Outputs			
Lactate infusion 10 $\mu\text{mol/kg/min}$	12.0 ± 2.6	10.8 ± 5.4	8.6 ± 2.1
Lactate clearance, ml/kg/min	11.2 ± 2.7	$26.2 \pm 10.5^*$	$26.6 \pm 5.1^*$
Endogenous lactate production, $\mu\text{mol/kg/min}$	6.6 ± 1.6	$3.4 \pm 0.5^*$	$4.1 \pm 0.7^*$
Lactate oxidation, % lactate load	6.7 ± 0.9	$14.3 \pm 3.2^*$	$13.1 \pm 1.4^*$
Glucose rate of appearance, $\mu\text{mol/kg/min}$	10 ± 7	15 ± 15	9 ± 10
Glucose infusion 20 $\mu\text{mol/kg/min}$	6.6 ± 0.8	$14.3 \pm 3.5^*$	$12.9 \pm 2.1^*$
Glucose rate of appearance, $\mu\text{mol/kg/min}$	11 ± 5	17 ± 6	10 ± 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 ?



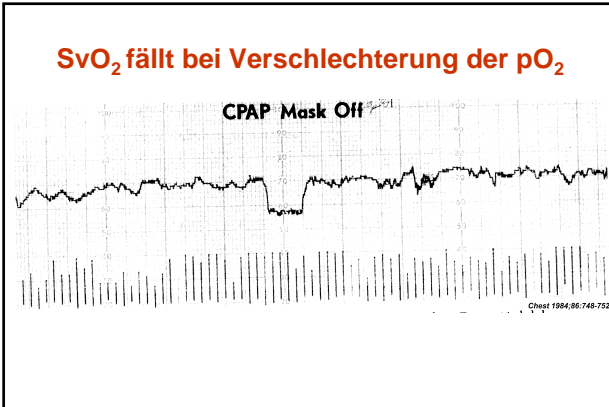


SvO₂

- entspricht
- der **mittleren O₂ Sättigung der gesamten venösen Drainage**
 - normalisiert auf den regionalen fraktionierten Blutfluß der Stromgebiete
 - zeigt nicht die regionale O₂ Extraktion
- im Schock und bei chron Lungenerkrankungen nur durch P₅₀
- im Schock größere Abweichungen zwischen "true" SvO₂ und SvcO₂

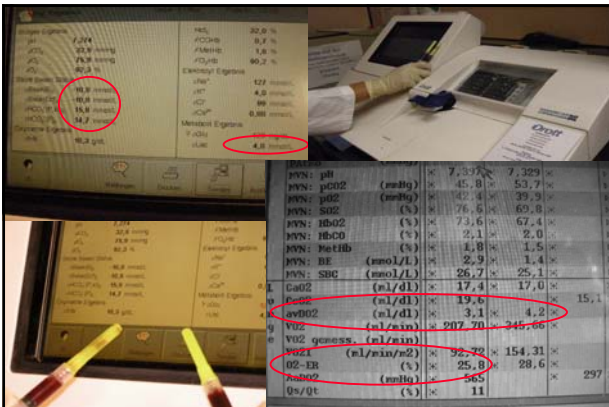
Publinter 84
Copyright © Schneider

SvO₂ fällt bei Verschlechterung der pO₂



avDO₂ (a-vDO₂)

- arterielles Blutgas
- venöses Blutgas (näherungsweise für gemischt venös)
- $a-vDO_2 = CaO_2 - CvO_2$... C = O2 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
- $a-vDO_2 = 0.65 \cdot a-vDO_2 \text{ (Cava sup)} + 1.77$



Beispiel für inadäquates HZV

SV	(ml)	59	5,04
SVI	(ml/m2)	59	2,65
SVR	(dyn*s/cm5)	59	714,29
SVRI	(dyn*s/cm5/m2)	59	1358,49
PVR	(dyn*s/cm5)	59	238,10
PVRI	(dyn*s/cm5/m2)	59	452,83
LVSNI	(g*m/m2)	59	23,09
LVSNI	(g*m)	60	7,388
Svo2		60	41,2
		60	25,3
		60	52,6
		60	50,5
		60	3,0
		60	0,9

Annotations: **CO** and **CI** are circled in red. **Svo2** is circled in red. Arrows point from the circled values to the text 'Beispiel für inadäquates HZV'.

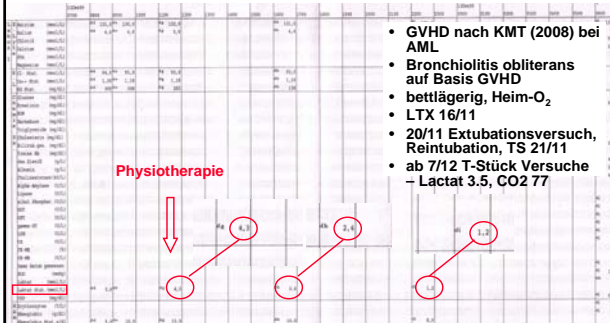
Beispiel für inadäquates HZV

iavDO2	(ml/dl)	ab	13,2	ac	12,7
DO2	(ml/min)	ab	14,3	af	15,7
DO2	(ml/min)	ab	6,2	ae	5,7
DO2	(ml/min)	ab	312,48	ae	287,28
VO2	(ml/min/m2)	ab	164,46	ae	151,20
Extraktionsrate	(%)	ab	47,0	ae	44,9
Extraktionsrate	(%)	ad	136	ae	597
Extraktionsrate	(%)	ab	15	ae	30

Annotations: **5,7**, **47,0**, and **44,9** are circled in red. Arrows point from the circled values to the text 'Beispiel für inadäquates HZV'.

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

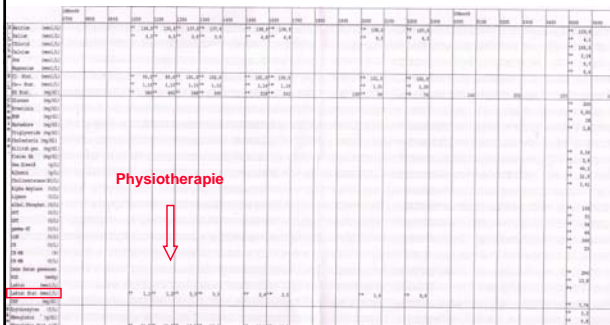
53-jährige Patientin mit single LTX



53-jährige Patientin mit single LTX



53-jährige Patientin mit single LTX



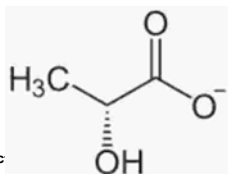
Viele kardiogen Schockierte sind durch
Beatmung stabilisierbar oder:
Spontanatmung ist ein
kardiovaskulärer Stresstest !

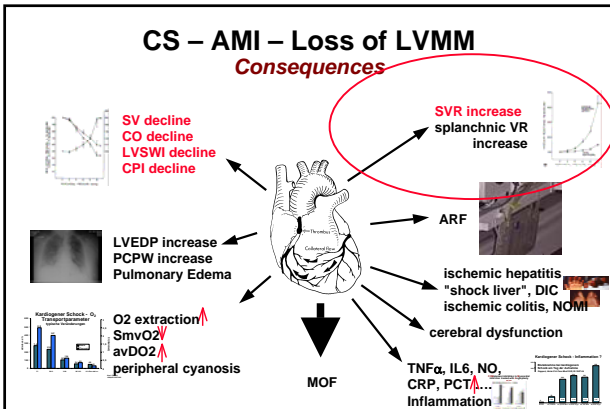
SvO2 und CI unter Masken ASB

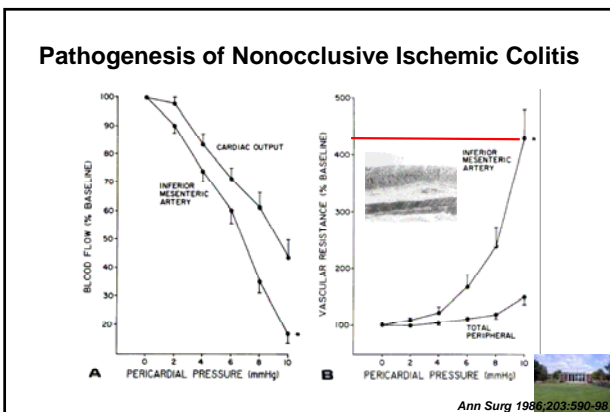


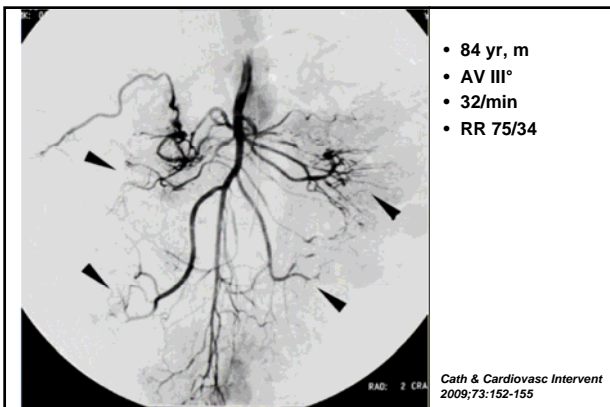
...Quellen/Ursachen des Lactat

- 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
 - Lunge
 - Lymphom
 - Toxisch
 - » Metformin
 - » Acetaminophen
 - » Methanol, Ethylenglycol
 - » Propofol
 - » Na-Nitroprussid (MetHb & Lac)

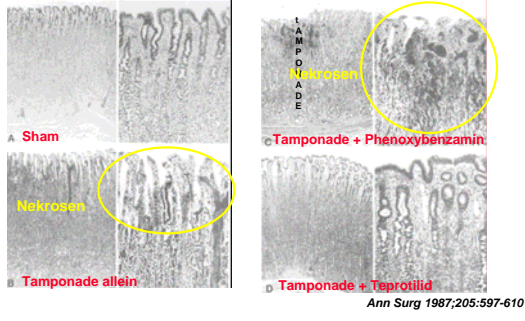








The fundamental Hemodynamic Mechanism underlying Gastric Stress Ulceration in CS



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/Spz schlecht
- Tonometrie
- Angio

Aliment Pharmacol Ther 2005;21:201-215

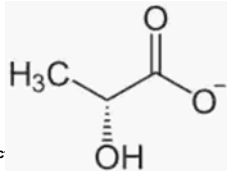
Acute mesenteric ischemia: diagnosis with contrast-enhanced CT

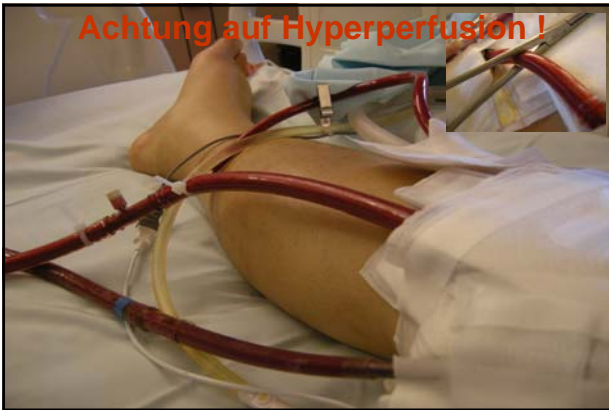
- n=39 consecutive Patienten
- Spezifität 92%, Sensitivität nur 64% für Vorliegen eines der folgenden Zeichen
 - Thromben arteriell oder venös
 - intramurale Luft
 - Gas in Pfortader
 - fehlendes Enhancement der Darmwand
 - Leber oder Milzinfarkt

Radiology 1996;199:632-6

...Quellen/Ursachen des Lactat

- **anaerobe Hyperlactatämie**
 - Schock CS, SS, Blutung (!)
 - » kritische 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
 - Lunge
 - Lymphom
 - Toxisch
 - » Metformin
 - » Acetaminophen
 - » Methanol, Ethylenglycol
 - » Propofol
 - » Na-Nitroprussid (MetHb & Lac)





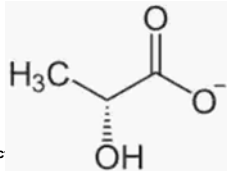
Achtung auf Hyperperfusion !



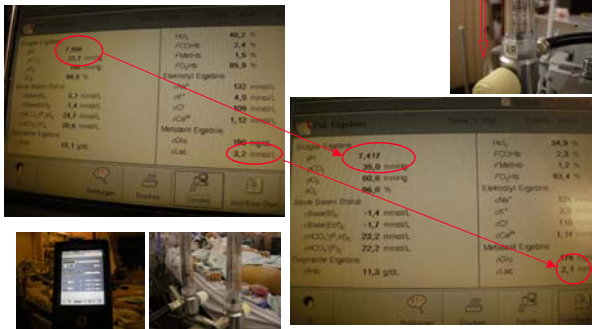
Achtung auf Pulse bei IABP !

...Quellen/Ursachen des Lactat

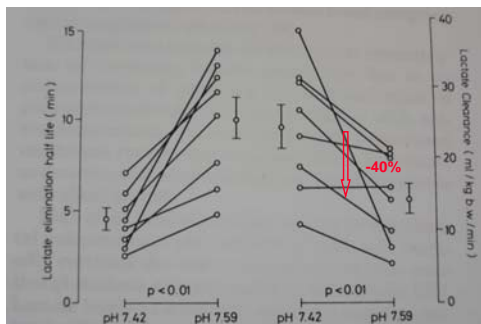
- **anaerobe Hyperlactatämie**
 - Schock CS, SS, Blutung (!)
 - » kritische DO₂
 - Ischämie/Zellerfall (Darm, Muskel, Compartment)
- **aerobe Hyperlactatämie**
 - vermehrte Glycolyse
 - » LPS, Cytokine, β Stimulation (stimuliert auch Glycolyse!)
 - Mitochondrien Dysfunktion (z.B. Kearns Sayre...)
 -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



Alkalose erhöht Lactat !



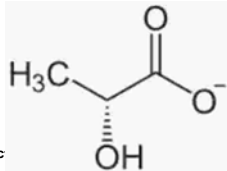
Alkalose erhöht Lactat !



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

...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
 - Lunge
 - Lymphom
 - Toxisch
 - » Metformin
 - » Acetaminophen
 - » Methanol, Ethylenglycol
 - » Propofol
 - » Na-Nitroprussid (MetHb & Lac)



β-Adrenergica stimulieren Glycolyse !

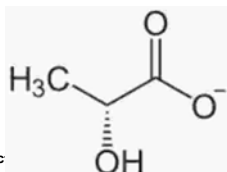
Lactate & Glucose Metabolism in SS & Cardiogenic Shock

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

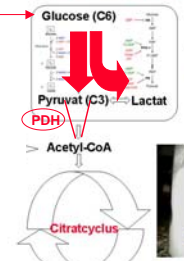
- **anaerobe Hyperlactatämie**
 - Schock CS, SS, Blutung (!)
 - » kritische DO₂
 - Ischämie/Zellzerfall (Darm, Muskel, Compartment)
- **aerobe Hyperlactatämie**
 - vermehrte Glycolyse
 - » LPS, Cytokine, **β Stimulation** (stimuliert auch Glycolyse!)
 - Mitochondrien Dysfunktion (z.B. Kearns Sayre...)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



Pyruvat Dehydrogenase Spillover

Stimulation der Glucose Aufnahme durch Cytokine

Glycolyse (Embden-Meyerhof)



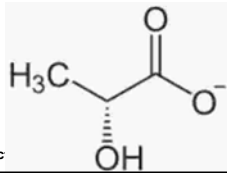
- 1 Mol Glucose + O₂ – 36 Mol ATP !
- 1 Mol Glucose unter Lactat – 2 Mol ATP
- » Meersseman, Leuven, ISICEM 10-3-2010



Metabolism 1999;48:779-785
J Biol Chem 1987;262:10965-970

...Quellen/Ursachen des Lactat

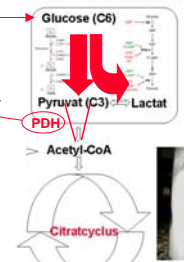
- anaerobe Hyperlactatämie
 - Schock CS, SS, Blutung (!)
 - » kritische DO₂
 - Ischämie/Zellzerfall (Darm, Muskel, Compartment)
- aerobe Hyperlactatämie
 - vermehrte Glycolyse
 - » LPS, Cytokine, B Stimulation (stimuliert auch Glycolyse!)
 - Mitochondrien Dysfunktion (z.B. Kearns Sayre...)
 - **verminderte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



Pyruvat Dehydrogenase Spillover

Stimulation der Glucose Aufnahme durch Cytokine

Glycolyse (Embden-Meyerhof)



- 1 Mol Glucose + O₂ – 36 Mol ATP !
- 1 Mol Glucose unter Lactat – 2 Mol ATP
- » Meersseman, Leuven, ISICEM 10-3-2010

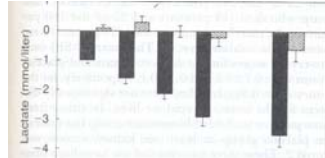


Metabolism 1999;48:779-785
J Biol Chem 1987;262:10965-970
Shock 1996;6:89-94

DCA stimuliert PDH & reduziert Lactat

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

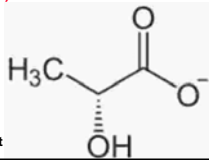
- RCT, Placebo
- 252 Pat mit Lactatazidose
 - » Lactat >5mmol/l
 - » pH <7.35
 - » BE >-6
- 126 Dichloroazetat
- 126 Placebo
- 86% Beatmung, 74% Vasopressoren
- DCA 50mg/kg über 30min i.v. (peripher)
 - 0 und 120min



New Engl J Med 1992;327:1564-1569

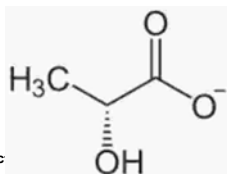
...Quellen/Ursachen des Lactat

- 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 (Bevitol 600mg/d)
 - Leber Dysfunktion
 - Lunge
 - Lymphom
 - Toxisch
 - » Metformin
 - » Acetaminophen
 - » Methanol, Ethylenglycol
 - » Propofol
 - » Na-Nitroprussid (MetHb & Lactat)



...Quellen/Ursachen des Lactat

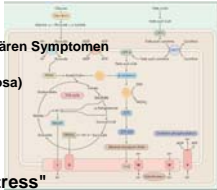
- anaerobe Hyperlactatämie
 - Schock CS, SS, Blutung (!)
 - » kritische DO₂
 - Ischämie/Zellzerfall (Darm, Muskel, Compartment)
- aerobe Hyperlactatämie
 - vermehrte Glycolyse
 - » LPS, Cytokine, β Stimulation (stimuliert auch Glycolyse!)
 - Mitochondrien Dysfunktion (z.B. Kearns Sayre...)
 - verminderte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



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"

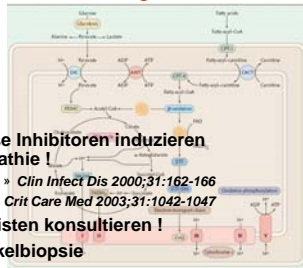


Wouter Meersseman, Leuven, ISICEM 10-3-2010

Mitochondrien Erkrankung auf der ICU

was ist für den Intensivisten wichtig ?

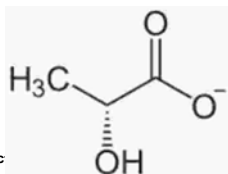
- Kein Valproat !
- Keine Barbiturate !
- Kein Linezolid !
- Keine Biguanide !
- Reverse Transkriptase Inhibitoren induzieren Mitochondrien Cytopathie !
 - » Clin Infect Dis 2000;31:162-166
 - » Crit Care Med 2003;31:1042-1047
- Stoffwechsel-Spezialisten konsultieren !
- Diagnose durch Muskelbiopsie



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)

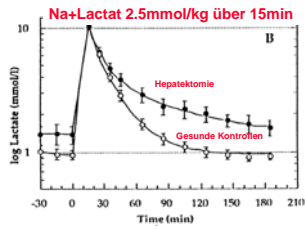


49 jährige Patientin mit Leberzirrhose...

Alpha-Amylase (U/L)				
Pankr-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	787	435
CK (U/L)	1	49	27	21
Tropinin I				
Urea Serum gemessen	1	330	324	322
BUN (mg/dl)	6	12,1	7,6	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	102

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
- 6,6²H₂-Glucose- turnover
- ¹³C-Glucose – Lactat Convesion in Glucose
- Biexponentielles Modell



Ann Surg 1999;229:505-513

Effect of major Hepatectomy on Glucose & Lactate Metabolism

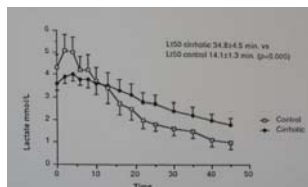
- 6 Patienten Leberresektion
 - 3-5 Segmente, 450 -1450g
 - 49-68a
 - keine Zirrhose
 - normale Organfunktionen
- 7 gesunde Kontrollen
 - 19-42a
- 6,6²H₂-Glucose- turnover
- ¹³C-Glucose – Lactat Convesion in Glucose
- Biexponentielles Modell

	Half-life 1 (min)	Half-life 2 (min)
Hepatektomie	Oxydation	Cori-Zyklus
	9.7	53.3
	7.4	31.7
	5.3	45.1
	4.1	36.5
Gesunde Kontrollen	7.8	37.2
	4.8	18.6
	6.5 ± 2.1†	37.1 ± 11.8†
	7.3	26.7
	18.6	18.9
	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)

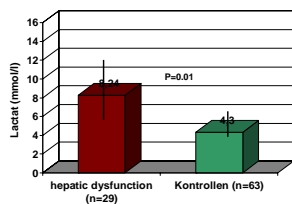
	Fasting AV lactate ($\mu\text{mol l}^{-1}$)	L_{10} (mmol l^{-1})	K_{10} (min^{-1})	$T_{1/2}$ (min)	$V_{1/2}$ (ml kg^{-1})	Forearm lactate uptake ($\mu\text{mol } 100 \text{ ml}^{-1} \text{ min}^{-1}$) at dosage level 2
Controls	0.70 ± 0.05	4.11 ± 0.29	0.052 ± 0.007	14.7 ± 2.2	242 ± 11	3.63 ± 1.04
Cirrhotics	0.61 ± 0.08	3.76 ± 0.25	0.037 ± 0.003	18.8 ± 4	231 ± 6	2.78 ± 0.45
	NS	NS	$P < 0.01$	$P < 0.01$	NS	NS

- Na+ 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

Relationship between blood lactate and early hepatic dysfunction in acute circulatory failure

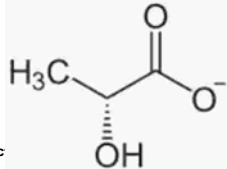
- 92 Pat, Alter 64 ± 15
- SAPS 18 ± 4
- SAP < 80 mmHg
 - septisch
 - kardiogen
- 29 hepatic dysfunction
 - Bilirubin > 60 $\mu\text{mol/l}$ = 3.5 mg/dl
 - GOT > 100 U/l



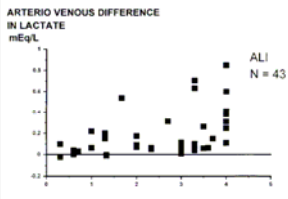
J Crit Care 1999;14:7-11

...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
 - » Acetaminophen
 - » Methanol, Ethylenglycol
 - » Propofol
 - » Na-Nitroprussid (MetHb & Lac)



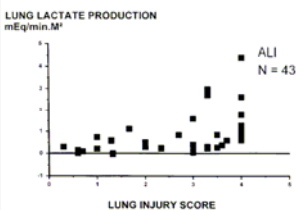
Lactate Production by the Lungs in ALI



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

AJRCCM 1997;156:1099-1104

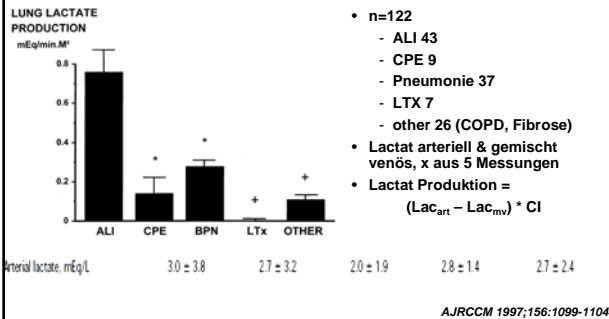
Lactate Production by the Lungs in ALI



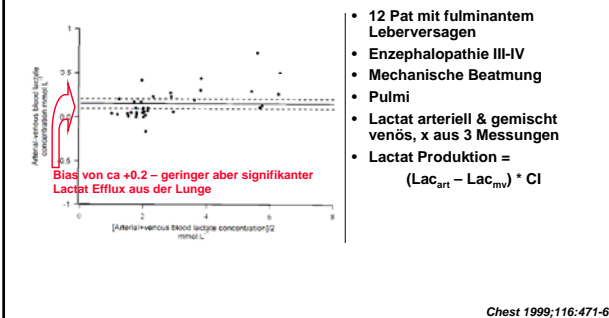
- n=122
 - ALI 43
 - CPE 9
 - Pneumonie 37
 - LTX 7
 - other 26 (COPD, Fibrose)
- Lactat arteriell & gemischt venös, x aus 5 Messungen
- Lactat Produktion = $(\text{Lac}_{\text{art}} - \text{Lac}_{\text{mv}}) \cdot \text{Cl}$

AJRCCM 1997;156:1099-1104

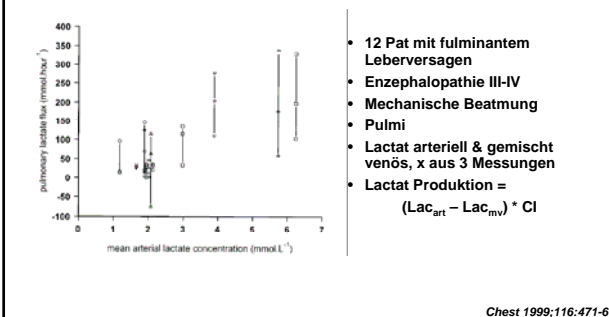
Lactate Production by the Lungs in ALI




Pulmonary Lactate Production in pts with fulminant hepatic failure



Pulmonary Lactate Production in pts with fulminant hepatic failure



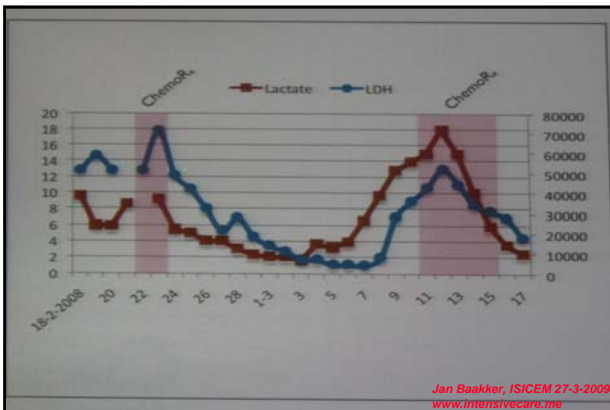
Lactate in B-cel lymphoma



62 yr old male admitted with respiratory failure following 1st chemotherapy for B-cell lymphoma

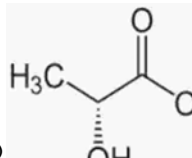
High lactate levels

*Jan Baakker, ISICEM 27-3-2009
www.intensivecare.nl*



...Quellen/Ursachen des Lactat

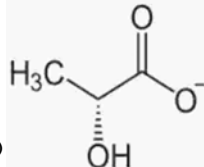
- **anaerobe Hyperlactatämie**
 - Schock CS, SS, Blutung (!)
 - » kritische DO₂
 - Ischämie/Zellzerfall (Darm, Muskel, Compartment)
- **aerobe Hyperlactatämie**
 - vermehrte Glycolyse
 - » LPS, Cytokine, β Stimulation (stimuliert auch Glycolysel)
 - Mitochondrien Dysfunktion (z.B. Kearns Sayre....)
 - 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, 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!)



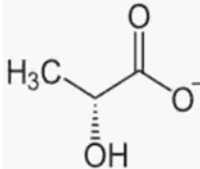
Propofol Infusion Syndrome

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

Minerva Anesthesiologica 2009;75:339-344

...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!)



Take Home Message (1)

- DO2/VO2 Missverhältnis häufigste Ursache für Lactat auf der ICU (kardiogener Schock, Blutung), "Hypoxic & anemic Hypoxia"
- Zusätzliche DO2 unabhängige Wirkungen im septische Schock ("cytopathic Hypoxia", Pyruvat Dehydrogenase ↓, Mitochondrien ↓)
- Vermehrte Lactatproduktion im Schock
- Lactatelimination im Schock normal

Inland 1993, G Heine©

Take Home Message (2)

- Respiratorischer Distress (COPD, Asthma), Weaning bei kardialer Insuffizienz
- CPAP/ASB im Schock → Lactatrückgang möglich
- β -Rezeptor-Stimulation (Glycolyse durch β Agonisten stimuliert)
- Lunge als Lactatproduzent (v.a. bei Lungenversagen)

Inland 1993, G Heine©

Take Home Message (3)

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

Island 1993, G.Hainz®



**Fast so schön wie in Tirol....
Danke für die Aufmerksamkeit !**

NT, Australien 1999, G.Hainz®
