

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik für Intensivmedizin

Direktor: Prof. Dr. med. S. Kluge

Charakteristika und Ätiologie der schweren Laktatazidose bei einem multidisziplinären Kollektiv von Intensivpatienten

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Theresa Lange

aus Hamburg

Hamburg 2015

(wird von der Medizinischen Fakultät ausgefüllt)

Angenommen von der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 19.12.2016

Veröffentlicht mit Genehmigung der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Stefan Kluge

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Ulf Panzer

~~Prüfungsausschuss, dritte/r Gutachter/in:~~

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	4
1.1	Säure-Basen-Haushalt	4
1.2	Laktatazidose	7
1.3	Anionenlücke.....	8
1.4	Ursachen einer Laktatazidose	9
1.5	Intensivmedizinische Therapieverfahren bei Laktatazidose	15
1.6	Zielsetzung der Studie.....	17
2	Patienten und Methoden	18
2.1	Studiendesign	18
2.2	Patientenkollektiv	18
2.3	Ein- und Ausschlusskriterien	19
2.4	Methodisches Vorgehen.....	19
2.5	Blutgasanalyse.....	20
2.6	Statistische Analyse	22
3	Ergebnisse	23
3.1	Patienten.....	23
3.2	Ursachen der Laktatazidose.....	26
3.3	Laktatwertverlauf.....	30
3.3.1	Geschlechterverteilung.....	30
3.3.2	Zeitliche Entwicklung der Laktatazidose	30
3.3.3	Laktatspitzenwert	32
3.4	Prognose der schweren Laktatazidose.....	34
3.5	Laktatclearance.....	39
3.6	Extrakorporale Organersatzverfahren	40
4	Diskussion.....	41

5	Zusammenfassung.....	54
6	Abkürzungsverzeichnis.....	55
7	Literaturverzeichnis	57
8	Tabellenverzeichnis.....	62
9	Abbildungsverzeichnis.....	63
10	Danksagung	64
11	Lebenslauf.....	65
12	Eidesstattliche Versicherung	66

1 Einleitung

Kritisch kranke Patienten früh zu identifizieren ist wichtig, um Morbidität und Mortalität zu verbessern. Die klassischen Messungen von Vitalparametern sind hier oft nicht ausreichend aussagekräftig. Biochemische Marker, die schwere Erkrankungen oder Krankheitszustände früher entdecken können, werden daher immer relevanter. Mithilfe der Laktatkonzentration kann die Stoffwechselfunktion und Versorgung der Organe mit Sauerstoff beurteilt werden. Broder und Weil erkannten schon 1964, dass eine Laktatkonzentration ≥ 4 mmol/l mit einer erhöhten Mortalität vergesellschaftet ist (Broder und Weil 1964). Die Sterblichkeit bei Laktatazidose ist höher als bei einer Azidose anderer Genese (Gunnerson et al. 2006). Betrachtet man die Laktatclearance, scheint eine gute Clearance das Outcome zu verbessern (Falk et al. 1985, Vincent et al. 1983). Eine Azidose ist mit verringerter Hämodynamik, verschlechterter Respiration und negativen zerebralen und metabolischen Auswirkungen assoziiert. In Tierversuchen konnte allerdings auch gezeigt werden, dass eine Azidose myokardiale und hepatische Zellen bei Hypoxie schützen kann (Morris und Low 2008).

1.1 Säure-Basen-Haushalt

Der pH-Wert im menschlichen Blut muss in engen Grenzen konstant gehalten werden. Die Proteinfunktion, vor allem die Aktivität der Enzyme, die Zellstruktur und die Membranpermeabilität der Zellen werden schon von kleinen Änderungen des pH-Werts beeinflusst. Langfristig kommt es bei Reduktion des pH-Werts zu einer ständigen Protonen-Bilanzierung durch kontrollierte Kohlenstoffdioxid (CO_2)-Abgabe über die Lunge und Protonen (H^+)- und Bikarbonat (HCO_3^-)-Abgabe über die Niere. Die Ausscheidungsorgane, in erster Linie Lunge und Niere, müssen auf den Anfall saurer Stoffwechselprodukte reagieren und den pH-Wert entsprechend regulieren. Diese Gegenregulation benötigt Zeit. Um lokal anfallende Säuren kurzfristig auszugleichen, greift der Organismus auf das Prinzip der chemischen Pufferung zurück.

Puffer sind Substanzen, die H^+ -Ionen oder Hydroxidionen (OH^-) binden beziehungsweise abgeben können, so kurzfristig auf pH-Verschiebungen reagieren und diese auszugleichen vermögen. Puffer wirken nur in einem bestimmten pH-Bereich, der von ihrem spezifischen pK-Wert abhängt. Der pK-Wert ist ein für ein spezifisches Molekül charakteristischer pH-Wert, bei welchem genau die Hälfte aller Moleküle in protonierter Form vorliegt. Hier funktionieren die Puffer, indem sie je nach pH-Wert Veränderung weitere Protonen binden oder abgeben

(Rassow et al. 2008). Laktat und andere organische Säuren liegen beim physiologischen pH-Wert von 7,4 dissoziiert, das heißt als Laktat⁻, vor und eignen sich daher nicht als Puffer. Physiologisch wirksame Puffer müssen ihren spezifischen pK-Wert zwischen 6,0 und 8,0, also nahe dem physiologischen pH-Wert, haben und in ausreichender Menge vorhanden sein. Diese Bedingungen treffen auf Proteine, vor allem das Hämoglobin, Phosphate und das CO₂-/Bikarbonat-System zu. Damit sind diese Systeme im menschlichen Organismus von großer Bedeutung. Bei Zugabe einer starken, vollständig dissoziierten Säure in eine Lösung steigt die H⁺-Konzentration und der pH-Wert sinkt. Diese Schwankungen können von Säure-Base-Paaren, die das Reaktionsschema



befolgen, abgeschwächt werden.

Der Phosphatpuffer hat einen günstigen pK-Wert von 6,8, kommt aber nur intrazellulär in ausreichender Konzentration vor und spielt daher vorwiegend im Zellinneren eine Rolle. Intrazellulär spielen auch die endständigen Amino- und Carboxylgruppen sowie die Seitenketten der Aminosäuren und andere Proteine eine große Rolle bei der Pufferung des pH-Werts.

Der Bikarbonatpuffer funktioniert nach dem folgenden System:



Der Bikarbonatpuffer hat eine besondere Bedeutung, da er über die CO₂-Abgabe der Lunge ein offenes Puffersystem darstellt.

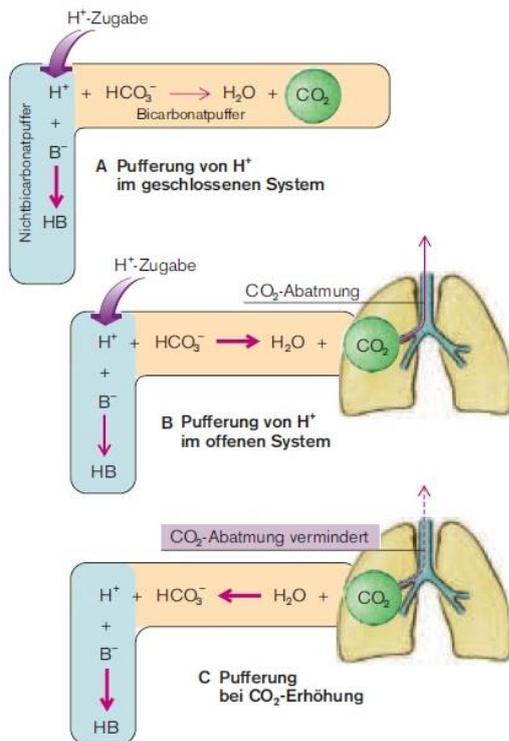


Abb. 1: CO₂-/Bikarbonat-Puffersystem (Scheid 2005)

Bei der H⁺-Entstehung in Organen wie Leber oder Skelettmuskel handelt es sich zunächst um Vorgänge in einem geschlossenen System. Wie in Abbildung 1 ersichtlich, kommt es bei Anfall von H⁺-Ionen im venösen Blut durch die Pufferung zunächst zu einem Abfall der HCO₃⁻-Konzentration. Der Kohlenstoffdioxidpartialdruck (pCO₂) steigt und der pH-Wert sinkt. Gelangt das Blut über das Kreislaufsystem in die Lunge, kann CO₂ abgegeben werden. Der pCO₂ sinkt, der pH-Wert steigt wieder etwas und nähert sich seinem Optimum an. Solange der pH-Wert erniedrigt ist, stimuliert er die Atmung und führt so zur weiteren CO₂-Abgabe bis zur pH-Normalisierung. Bei respiratorischen Veränderungen wie alveolärer Minderventilation kommt es zu Erhöhung der CO₂-Konzentration und Verringerung des pH-Werts, welches nun nur durch die Nicht-Bikarbonat-Puffersysteme kompensiert werden kann. Diese Unterschiede zwischen respiratorischen und nicht-respiratorischen Veränderungen im Organismus zeigen die Sonderstellung des CO₂-/Bikarbonat-Systems unter den Puffern. So ist leicht nachvollziehbar, dass eine respiratorische Erkrankung einen entscheidenden Einfluss auf die pH-Wert Regulierung und azidotische Zustände haben kann (Scheid 2005).

Das Zellinnere ist mit einem pH-Wert von 7,0-7,3 physiologischerweise und abhängig vom Zelltyp saurer als das umliegende Gewebe. Vorzüge einer azidotischen Stoffwechsellage sind eine Linksverschiebung der oxygenierten Hämoglobinkurve und eine verbesserte zerebrale

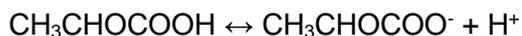
und koronare Durchblutung durch Vasodilatation. Eine alkalische Stoffwechsellage kann zudem schädlich sein, wenn sie zu Hypoventilation, Enzymschäden und umgekehrten Effekten der oben genannten Vorteile der Azidose führt. Eine metabolische Alkalose ist bei kritisch Kranken mit erhöhter Morbidität und Mortalität assoziiert (Morris und Low 2008). In Bezug auf eine azidotische Stoffwechsellage ist bisher unklar, ob Protonen, spezielle Säuren, Kombinationen dieser oder besondere Grunderkrankungen den entscheidenden Einfluss auf die schlechte Prognose der Azidose haben (Morris und Low 2008).

Der Säure-Basen-Haushalt kann mithilfe einer Blutgasanalyse (BGA) untersucht werden. Diese gibt vor allem Aufschluss über die Funktionalität des respiratorischen und metabolischen Systems des Patienten und eventuelle Kompensationsmechanismen bei aus dem Gleichgewicht geratenem Säure-Basen-Haushalt.

1.2 Laktatazidose

In der klinischen Praxis wird eine Laktatazidose durch einen pH-Wert $< 7,35$ und eine Laktatkonzentration > 5 mmol/l definiert (Mizock und Falk 1992).

Laktat und andere Säuren mit einem pK-Wert < 4 ($pK_{\text{Laktat}} = 3,78$) zirkulieren bei physiologischem pH-Wert in dissoziierter Form im Blutkreislauf. Laktat verschiebt das Gleichgewicht der unten stehenden Gleichung so nach rechts



(Morris und Low 2008).

Durch die Protonenentstehung kommt es zu einer pH-Wert-Reduktion und einer sauren Stoffwechsellage. Eine Laktatazidose stellt die häufigste Form der metabolischen Azidose dar und ist oft behandlungsbedürftig.

Unter aeroben Bedingungen wird bei der Glykolyse Glucose zu Pyruvat verstoffwechselt und schließlich Adenosintriphosphat (ATP), der Hauptenergiespeicher der Zellen, CO_2 und H_2O hergestellt. Unter anaeroben Bedingungen sind die Mitochondrien nicht in der Lage Pyruvat weiter zu metabolisieren. Pyruvat wird stattdessen zu Laktat reduziert (Kjelland und Djogovic 2010). Eine Hyperlaktatämie entsteht häufig bei einem Ungleichgewicht zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffbedarf auf zellulärer Ebene. Eine erhöhte Laktatkonzentration kann so als unspezifischer Marker einer Gewebehypoxie gesehen werden.

Eine Gewebehypoxie kann bei verschiedenen Schocksyndromen, bei kritischer Organ- oder Extremitätenischämie und beim epileptischen Anfall vorliegen. Auch eine gestörte Metabolisierung von Laktat in der Leber kann zu einer Laktatazidose führen. In der gesunden Leber wird Laktat nach der Rückwandlung zu Pyruvat, welche mittels Laktatdehydrogenase katalysiert wird, durch Glukoneogenese oder über den Zitratzyklus eliminiert (Kraut und Madias 2014). Die physiologische Laktatproduktion steht im Gleichgewicht mit der Laktatmetabolisierung. Bei einer lang anhaltenden erhöhten Laktatkonzentration liegt ein Ungleichgewicht zwischen Produktion und Metabolismus vor. Eine klinisch manifeste Laktatazidose kommt so vor allem häufig zum Tragen, wenn neben einer erhöhten Laktatbildung der Abbauprozess in der Leber gestört ist (Löffler 2008, Schulte am Esch et al. 2011). Eine bestehende Azidose vermindert die Fähigkeit der Leber Laktat zu metabolisieren. Bei schwerer Hypoxie und Azidose wird so in der Leber mehr Laktat produziert als metabolisiert (Kraut und Madias 2014).

Eine schwere Laktatazidose wurde für diese Studie definiert als Blutlaktatkonzentration ≥ 10 mmol/l und einem damit einhergehenden pH-Wert unterhalb der Norm im sauren Bereich (pH-Wert $< 7,35$).

1.3 Anionenlücke

Die Anionenlücke beschreibt das rechnerische Anionendefizit im Blut, das sich aus unten stehender Formel ergibt.

$$\text{Anionenlücke} = ([\text{Na}^+] + [\text{K}^+]) - ([\text{Cl}^-] + [\text{HCO}_3^-])$$

Der Normwert der Anionenlücke beträgt 3-11 mmol/l. Eine erweiterte Anionenlücke (> 11 mmol/l) kann bei Laktatazidose, Urämie, Ketoazidose durch extremes Fasten und Vergiftung (durch Acetylsalicylsäure, Methanol, Formaldehyd, Ethylenglykol) vorliegen. Um eine erweiterte Anionenlücke auszugleichen, werden Natriumsalze eingesetzt. Bei jeder Vergiftung mit Leber-, Nieren- oder Lungenversagen ist eine Azidose mit erweiterter Anionenlücke möglich (Morris und Low 2008).

Laut Chawla et al. (2008) können Base excess (BE), Anionenlücke und Albumin-korrigierte Anionenlücke genutzt werden, um eine Hyperlaktatämie zu diagnostizieren. Durch Kenntnis von Anionenlücke und Base excess alleine kann eine klinisch relevante Hyperlaktatämie nicht gesichert werden. Zum Nachweis dieser wird unter idealisierten Bedingungen zusätzlich die Albumin-korrigierte Anionenlücke bestimmt. Die Albumin-korrigierte Anionenlücke hat eine

höhere Sensitivität und ist damit für die Detektion einer Hyperlaktatämie aussagekräftiger als die Anionenlücke an sich (Chawla et al. 2008).

1.4 Ursachen einer Laktatazidose

Man unterscheidet die Laktatazidose Typ A und Typ B, wobei bei der Komplexität der Krankheitsfälle und Ursachen eine Zuteilung nicht immer eindeutig und ohne Ausnahmen möglich ist. Eine Laktatazidose Typ A liegt bei Gewebeischämie beziehungsweise generalisierter Hypoxie vor und hat damit eine präzelluläre Ursache. Eine Laktatazidose Typ B wird unterteilt in Typ B1 – bei zugrunde liegenden Krankheitsprozessen, Typ B2 – bei pharmakologischen beziehungsweise toxischen Ursachen und Typ B3 – bei metabolischen Funktionsstörungen und ist Folge zellulärer beziehungsweise postzellulärer Ursachen (Morris und Low 2008). Die folgende Darstellung der systematischen Klassifikation der Laktatazidosen von Kjelland und Djogovic (2010) zeigt die Vielfalt möglicher Ursachen.

Tab. 1: Klassifikation der Laktatazidosen

Typ A: Ungenügende Gewebeoxygenierung (präzellulär)	Typ B: Kein Hinweis auf ungenügende Gewebeoxygenierung (zellulär/postzellulär)
Anaerobe Muskelaktivität (↑ Sauerstoffbedarf) → schwere körperliche Arbeit, Anfallsleiden	B1: Erkrankungen, wie → Nierenversagen, Leberversagen, Tumore, HIV, Kurzdarmsyndrom
Minderdurchblutung des Gewebes (↓ Sauerstoffangebot) → Schock, Herzstillstand, regional begrenzte Ischämie	B2: Medikamente und Vergiftung → Alkohol, β-Sympathomimetika, Biguanide, Kohlenstoffmonoxid, Katecholamine, Kokain, Cyanide, Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren, Propofol, Salizylate, Theophyllin, Valproat
Gewebehypoxie (↓ zur Verfügung stehender Sauerstoff) → pulmonale Hypoxie, Kohlenstoffmonoxid, schwere Anämie	B3: Angeborene Stoffwechselstörungen → gestörte(r) Glukoneogenese, Pyruvatdehydrogenase, Citrat-Zyklus, Atmungskette

(Kjelland und Djogovic 2010)

Im Folgenden soll vor allem auf die auf Intensivstationen häufig vorkommenden Ursachen einer Laktatazidose eingegangen werden.

- Septischer Schock: Eine schwere Sepsis und der septische Schock stellen die Haupttodesursachen auf nicht-kardiologischen Intensivstationen dar. Eine Sepsis ist gekennzeichnet durch eine systemische inflammatorische Reaktion des Organismus auf eine Infektion mit pathogenen Keimen. Zusätzlich zum Keimnachweis in der Blutkultur müssen mindestens zwei der folgenden Kriterien erfüllt sein:
 - Fieber $\geq 38\text{ °C}$ oder Hypothermie $\leq 36\text{ °C}$
 - Tachykardie mit einer Herzfrequenz $\geq 90/\text{min}$
 - Tachypnoe mit einer Frequenz $\geq 20/\text{min}$ oder Hyperventilation mit $p_a\text{CO}_2 \leq 33\text{ mmHg}$

- Leukozytose $\geq 12.000/\text{mm}^3$ oder Leukopenie $\leq 4.000/\text{mm}^3$ oder $\geq 10\%$ unreife Neutrophile im Blut

Von einer schweren Sepsis spricht man definitionsgemäß, wenn zudem eine akute Organdysfunktion, wie auch eine metabolische Azidose besteht.

Ein septischer Schock liegt vor, wenn zu den oben genannten Bedingungen für mindestens 2 Stunden ein systolisch arterieller Druck ≤ 90 mmHg oder ein mittlerer arterieller Druck ≤ 70 mmHg besteht, beziehungsweise Vasopressoren eingesetzt werden müssen, um den Blutdruck in der Norm zu halten. Außerdem besteht in diesem Fall trotz adäquater Volumengabe weiterhin eine Hypotonie (Schulte am Esch et al. 2011, Reinhart et al. 2010). Die hypotone Kreislaufsituation entsteht über Vasodilatation durch Adrenalin-induzierte Stimulation der β_2 -Adrenozeptoren (Kraut und Madias 2014). Ein hoher Bedarf an Katecholamintherapie zur Kreislaufunterstützung – vor allem bei septischem Schock – kann auch unter aeroben Bedingungen durch die stimulierte aerobe Glykolyse zu einer Laktatazidose führen (Barth et al. 2007).

- Kardiogener Schock: Den kardiogenen Schock kennzeichnet eine gestörte Pumpfunktion des Herzens. Dabei kommt es zu einer Reduktion des Herz-Zeit-Volumens (HZV). Der häufigste Grund für ein mechanisches Pumpversagen des Herzens ist ein akutes Koronarsyndrom, eine ischämisch bedingte Funktionsstörung des Myokards, wobei vor allem der Myokardinfarkt gehäuft in einen kardiogenen Schock münden kann. Weitere Auslöser eines kardiogenen Schocks können Myokarditis, Kardiomyopathien oder Herzklappenfehler sein, die zu Druck- oder Volumenbelastungen führen, sodass das Herz im Verlauf nicht mehr in der Lage ist, das HZV aufrecht zu erhalten und dekomponiert. Auch bei schwerer Lungenarterienembolie oder gestörter diastolischer Füllung des Herzens durch Perikardtamponade kommt es zu einer Einschränkung des HZV. Bei einer Störung im Reizbildungs- und Reizleitungssystem kann es über bradykarde oder tachykarde Rhythmusstörungen zum elektrischen Pumpversagen und schließlich ebenfalls zum kardiogenen Schock kommen. Auch eine Erhöhung der Nachlast durch Erhöhung des systemischen oder pulmonalen Blutdrucks und eine Erhöhung der Blutviskosität können zu einer kardialen Dekompensation führen (Schulte am Esch et al. 2011). Die verminderte Gewebeoxygenierung bei unzureichendem HZV kann zur Laktatazidose führen (Kraut und Madias 2014).
- Hypovolämischer Schock: Der hypovolämische Schock ist die am häufigsten vorkommende Schockform und entsteht durch ein reduziertes Blutvolumen, welches durch einen hohen Blut-, Plasma- oder Flüssigkeitsverlust entsteht. Ein hoher Blutverlust bei Operationen,

Traumata oder schwere Blutungen anderer Genese können zum hämorrhagischen Schock, als Unterform des hypovolämischen Schocks, führen (Schulte am Esch et al. 2011).

- Anaphylaktischer Schock: Der anaphylaktische Schock beschreibt die sofortige Antwort des Organismus durch im Körper zirkulierende Antikörper auf bestimmte Antigene. Es werden vasoaktive Mediatorsubstanzen wie Histamin, Serotonin und Leukotriene freigesetzt und die Kapillarpermeabilität gesteigert. Flüssigkeit tritt in den Extravasalraum aus und durch einen relativen intravasalen Flüssigkeitsmangel entwickelt sich ein hypodynamer Schock (Schulte am Esch et al. 2011).
- Kardiopulmonale Reanimation: Tachykarde und bradykarde Herzrhythmusstörungen, eine elektromechanische Entkopplung sowie pulmonale Störungen können zum Kreislaufstillstand und der Notwendigkeit einer kardiopulmonalen Reanimation (CPR) führen. Die CPR stellt keine eigentliche Erkrankung dar, sondern beschreibt die akute Therapie bei schwerwiegenden lebensbedrohlichen Erkrankungen, die mit einem akuten Kreislaufstillstand einhergehen. In diesem Zusammenhang kommt es durch Kreislaufdepression häufig auch zu einer Laktatazidose.
- Postoperative kardiochirurgische Patienten: Auch nach kardiochirurgischen Eingriffen zeigt sich postoperativ manchmal eine Art kardiogener Schock, der sich durch Kreislaufreduktion und reduzierter Sauerstoffversorgung im Zuge des Einsatzes von Herz-Lungen-Maschine und kontrollierter Hypothermie ergibt.
- Leberversagen: Beim akuten Leberversagen zeigt sich eine globale Leberfunktionsstörung mit erhöhten Leberenzymen (Alanin-Aminotransferase (ALT), Aspartat-Aminotransferase (AST)), erhöhtem Bilirubin, gestörter Blutgerinnung und einer Bewusstseinsveränderung durch eine hepatische Enzephalopathie, welche sogleich das Hauptsymptom des Leberversagens darstellt. Die Metabolisierung von Laktat ist gestört und es kommt zur Laktatazidose (Kraut und Madias 2014). Häufige Ursachen eines Leberversagens sind Viren (Hepatitisviren, CMV, EBV, HSV), Medikamente (Paracetamol, Valproinsäure, Isoniazid, Halothan), Toxine (Amanitine), Ischämie beziehungsweise Hypoxie (bei Schock-Syndrom) und andere Erkrankungen, wie Budd-Chiari-Syndrom, HELLP-Syndrom, Morbus Wilson und Reye-Syndrom. Häufig bleibt die Ursache des Leberversagens aber auch ungeklärt. Abhängig von der Ätiologie kann es Tage bis Wochen dauern, bis es zum fulminanten Leberversagen kommt (Schulte am Esch et al. 2011).
- Mesenterialischämie: Ein akuter Verschluss der Arteria mesenterica superior, seltener auch der Arteria mesenterica inferior, führt zu einer Darmischämie. Ursächlich für den Verschluss

ist meist eine Arteriosklerose der darmversorgenden Arterien mit einer akuten arteriellen Thrombose oder eine akute arterielle Embolie bei vorbestehendem Vorhofflimmern oder Endokarditis. Seltener lösen auch ein Aortenaneurysma oder eine Aortendissektion eine Mesenterialischämie aus (Herold et al. 2012). Der Mesenterialinfarkt stellt eine Notfall-Indikation zur operativen Therapie dar und muss in weniger als zwei Stunden saniert werden. Klassisch muss diese Diagnose bei akutem Abdomen und Vorhofflimmern ausgeschlossen werden.

- Extremitätenischämie: Bei einer Extremitätenischämie ist die Blut- und Sauerstoffversorgung der Extremität durch eine arterielle Embolie, eine arterielle Thrombose bei vorbestehender pAVK oder andere Ursachen wie Kompression von außen, Trauma, Arterienpunktion und Arteriitis unterbunden (Herold et al. 2012).
- Krampfanfall: Bei einem generalisierten Krampfanfall kommt es zu starken Muskelkontraktionen am gesamten Körper, die zu einer anaeroben Stoffwechsellage und so zu einer Laktatazidose führen können (Antoine und Reto 2004).
- Medikamentös-toxische Einflüsse: Intoxikationen können je nach Substanz über verschiedene Wege zur Laktatazidose führen. Eine Knollenblätterpilzvergiftung führt über ein Leberversagen zur Laktatazidose. Medikamenten- und Drogenintoxikationen können über eine Kreislaufdepression zu einer Hypothermie führen und so ebenfalls eine Laktatazidose auslösen.
- Anderere: Auch eine schwere diabetische Ketoazidose kann mit einer stark erhöhten Laktatkonzentration einhergehen.

In anderen Fällen lässt sich trotz ausgiebiger Diagnostik kein Auslöser erheben und die Ätiologie der Laktatazidose bleibt ungeklärt. Findet sich keiner der häufigen Auslöser, sollte immer auch an einen Thiaminmangel gedacht werden. Ein absolutes oder funktionelles Thiamindefizit, beispielsweise bei der Beriberi-Krankheit, kann mit gestörter Herzfunktion und neurologischen Funktionsstörungen einhergehen. Es wird daher empfohlen, Thiamin und Vitamin B-Komplexe zu substituieren, wenn der Verdacht auf einen entsprechenden Mangel vorliegt (Morris und Low 2008). Laut Cruickshank et al. (1988) leiden statistisch gesehen bis zu 20 % der kritisch kranken Patienten an einem Thiaminmangel (Cruickshank et al. 1988). Bei parenteraler Ernährung ohne Vitamin-B1-Gabe oder bei Nulldiät, vor allem bei chronischem Alkoholabusus oder schwerer Mangelernährung, kommt es schnell zu einer Anhäufung von Pyruvat. Kann Pyruvat bei einem Mangel an Thiamin, welches

Kofaktor der Pyruvat-Dehydrogenase ist, nicht decarboxyliert werden, kommt es zur Umwandlung in Laktat (Schulte am Esch et al. 2011).

Laut Morris und Low (2008) werden durch Ethanol verschiedene metabolische Azidosen – direkt und indirekt – ausgelöst. Akuter und chronischer Konsum von Alkohol sind mit Ketoazidose, Laktatazidose, Anhäufung von Aldehyden und Leberfunktionsstörung assoziiert (Morris und Low 2008). Ethanol wird allerdings nur mit einer milden Laktatazidose in Zusammenhang gebracht. Bei der Metabolisierung des Ethanols wird NAD^+ zu NADH (Nicotinamidadenindinukleotid) reduziert. Auch die Anhäufung von NADH führt zur vermehrten Reduktion von Pyruvat zu Laktat. Bei der Entstehung einer schweren Laktatazidose liegen aber meist andere zusätzliche Auslöser der sauren Stoffwechsellage vor (Kjelland und Djogovic 2010).

Die Einnahme verschreibungspflichtiger Arzneimittel und einer mögliche Selbstmedikation können eine Azidose verursachen (Morris und Low 2008). Das Antidiabetikum Metformin erhöht den Glukoseverbrauch im Körper und hemmt die Glukoneogenese. Diese durch Metformin initiierten Vorgänge behindern die Umwandlung von Laktat zu Pyruvat in der Leber und führen damit zur Metformin assoziierten Laktatazidose (MALA). Auch durch direkte Hemmung der Pyruvatdehydrogenase ist die Umwandlung von Laktat zu Pyruvat gestört (Harvey et al. 2005). Fallstudien (Harvey et al. 2005) zeigten eine Assoziation zwischen MALA und einer bis zu 50-prozentigen Mortalitätsrate. Da Metformin zum größten Teil ungebunden im Blut vorliegt, kann die Substanz mit Hilfe von Nierenersatzverfahren gut eliminiert werden (Harvey et al. 2005). Im therapeutischen Bereich von Metformin lassen sich keine eindeutigen Zusammenhänge mit einem vermehrten Auftreten von Laktatazidosen erkennen (Kjelland und Djogovic 2010). Bei Niereninsuffizienz ist die Gabe von Metformin wegen erhöhter Gefahr der Laktatazidose kontraindiziert. Tabelle 1 zeigt weitere Medikamente, die zu einer Laktatazidose führen können.

1.5 Intensivmedizinische Therapieverfahren bei Laktatazidose

Schocksyndrome sind häufige intensivmedizinische Krankheitsbilder und gehen mit zentralen, peripheren oder kardialen Kreislaufstörungen einher. Dabei kommt es zu einem Abfall des systemischen Blutdrucks und einem kompensatorischen Anstieg der Herzfrequenz. Das macht eine Therapie mit vasoaktiven Substanzen zur Aufrechterhaltung der Kreislauffunktion notwendig. Eine stetige Organperfusion ist nötig, um den Ausfall selbiger zu verhindern. Je nachdem, ob vor allem der Blutdruck oder das Herzzeitvolumen unterstützt werden sollen, können unterschiedliche Substanzen verwendet werden. Zumeist wird ein mittlerer arterieller Blutdruck (MAP) von 65-75 mmHg angestrebt (Werdan et al. 2010).

Noradrenalin wird wegen seiner aktivierenden Wirkung an den α -Rezeptoren vor allem bei niedrigem peripheren Widerstand oder wenn selektiv der systemische Blutdruck gesteigert werden soll eingesetzt. Adrenalin wirkt neben α -Rezeptoren auch an β -Rezeptoren, führt so zu einem Anstieg der Herzfrequenz und bewirkt eine positive Inotropie. Adrenalin kommt bei der kardiopulmonalen Reanimation sowie beim anaphylaktischen Schock und beim Low-Cardiac-Output-Syndrom zum Einsatz. Dobutamin wirkt ebenfalls über β -Rezeptoren und ist beim kardiogenen Schock durch myogenes Pumpversagen indiziert. Da als unerwünschte Nebenwirkung eine periphere Vasodilatation auftreten kann, wird Dobutamin oft in Kombination mit Noradrenalin eingesetzt (Wetsch et al. 2014).

Die maschinelle Beatmung von Patienten mit schwerer Laktatazidose dient dem Ausgleich des aus dem Gleichgewicht geratenen Säure-Basen-Haushalts und der ausreichenden Oxygenierung. Bei schwerer respiratorischer Partial- oder Globalinsuffizienz wird ebenfalls eine Unterstützung der Atmung durch assistierte oder kontrollierte Beatmung notwendig. Eine respiratorische Insuffizienz kann pulmonaler Genese – durch Ventilationsstörung oder Gasaustauschstörung wie bei einer Pneumonie, obstruktiver Atemwegserkrankung oder Atelektasen – oder extrapulmonaler Genese sein, zum Beispiel bei kardialem Lungenödem, Schock, Schädel-Hirn-Trauma oder Sepsis. Neben anderen Symptomen kommt es zu Bewusstseinsstörungen, Hyperkapnie ($p_a\text{CO}_2 > 55$ mmHg) und einer respiratorischen Azidose. Bei der maschinellen Beatmung sollte immer auf eine ausreichende Oxygenierung (Sauerstoffpartialdruck ($p_a\text{O}_2$)) und Normokapnie ($p_a\text{CO}_2$) geachtet werden (Wetsch et al. 2014). Eine schwere Hypoxie oder Azidose mit einem pH-Wert $< 7,1$ sowie eine hämodynamische Instabilität bei kardiogenem Schock stellen im Regelfall die Indikation zur invasiven Beatmung.

Durch den Einsatz von Nierenersatzverfahren kann ein erhöhter Laktatwert gesenkt werden. Primär muss dabei aber immer die zugrundeliegende Ursache der Laktatazidose behandelt werden. Es können kontinuierliche oder intermittierende Verfahren eingesetzt werden. In der Intensivmedizin wird oft versucht, möglichst kreislaufschonende Verfahren wie die kontinuierliche venovenöse Hämofiltration (CVVH) zu nutzen. Die Hämodialyse stellt ein intermittierendes Verfahren dar (Wetsch et al. 2014, Schulte am Esch et al. 2011). Bei der in der Intensivmedizin des Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE) genutzten Geniusdialyse® wird statt der ständigen Produktion von Dialysat, wie es bei der klassischen Hämodialyse der Fall ist, eine Tankniere genutzt. Das Dialysat wird in einem 90-Liter-Tank gespeichert und während der 4–5-stündigen Dialyse genutzt. Schließlich wird es dem Tank wieder zugeführt, aber nicht mit dem unverbrauchten Dialysat vermischt (Bommer et al. 2007). Für die Dialyse sind ein großlumiger Dialysekatheter, zum Beispiel Shaldon-Katheter, sowie eine Antikoagulation des extrakorporalen Systems nötig. Insgesamt ist die Mortalität bei Intensivpatienten mit akutem Nierenversagen mit etwa 60 % sehr hoch (Wetsch et al. 2014, Schulte am Esch et al. 2011).

Tab. 2: Indikationen zum Einsatz von Nierenersatzverfahren

Indikationen für Nierenersatzverfahren
Urämische Symptome
Therapierefraktäre Hypertonie
Hyperhydratation mit Fluid lung/Ödemen
Hyperkaliämie (Serumkalium > 6,5 mmol/l)
Renale Azidose, pH < 7,2, Base excess > -10 mmol/l
Renale Anämie, Hb < 8,5 g/dl
Verminderung der glomerulären Filtrationsrate (GFR < 7 ml/min)

(Herold et al. 2012)

1.6 Zielsetzung der Studie

Die Laktatazidose mit Laktatkonzentrationen ≥ 10 mmol/l ist mit einer hohen Mortalitätsrate vergesellschaftet. Die Ursachen der Laktatazidose sind dabei jedoch vielfältig. Ziel dieser retrospektiven Studie ist es, die Ätiologie, die Charakteristika und die Mortalität der schweren Laktatazidose in einem großen Kollektiv von Patienten der Intensivstationen des UKE zu erfassen und zu evaluieren. Weiterhin sollen die Laktatclearance und der Einfluss von Organersatzverfahren auf die Mortalität beleuchtet werden.

2 Patienten und Methoden

2.1 Studiendesign

Bei der hier vorgestellten Dissertationsarbeit handelt es sich um eine retrospektive Observationsstudie. Die Daten wurden pseudonymisiert erhoben und anonymisiert ausgewertet. Die Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg verzichtete daher auf die Notwendigkeit einer Genehmigung zur Datenerhebung, -analyse und -veröffentlichung.

2.2 Patientenkollektiv

Das Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf ist mit über 1.460 Betten und mehr als 80.000 stationär behandelten Patienten pro Jahr ein Krankenhaus der Maximalversorgung. Die Klinik für Intensivmedizin umfasst 132 Betten verteilt auf 11 Stationen, auf denen erwachsene Patienten entsprechend ihres Erkrankungsschwerpunkts spezifisch behandelt werden können. Pro Jahr werden etwa 8.000 Patienten in die Klinik für Intensivmedizin des UKE aufgenommen. Die durchschnittliche Liegedauer der Patienten beträgt hier 4,5 Tage. Die Abteilung beinhaltet medizinische, kardiologische, kardiochirurgische, neurologische, neurochirurgische, operative und interdisziplinäre Intensivstationen.

Alle für diese Studie rekrutierten Patienten befanden sich im Beobachtungszeitraum der Studie (01. April 2011 - 28. Februar 2013) auf einer der oben genannten Stationen und wiesen mindestens einmalig eine Blutlaktatkonzentration ≥ 10 mmol/l auf. Nach Auswertung der Blutgasanalysen zeigte sich, dass die Laktatkonzentration bei 12 Patienten falsch zu hoch gemessen wurde und in Zusammenschau mit übrigen Laborwerten der BGA nicht plausibel war. Nach Ausschluss dieser Patienten mit fehlerhaften Messungen von Blutlaktatkonzentrationen ≥ 10 mmol/l verblieben 400 Patienten für die Auswertung im Studienkollektiv.

2.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Tab. 3: Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Vollendung des 18. Lebensjahrs	Fehlerhaft gemessene Laktatkonzentration ≥ 10 mmol/l
Behandlung zwischen 01.04.2011 und 28.02.2013 in der Klinik für Intensivmedizin des UKE	
Mindestens einmalig gemessene Laktatkonzentration ≥ 10 mmol/l	

Allen Patienten ist das Vorhandensein einer schweren Laktatazidose, welche durch eine Blutlaktatkonzentration ≥ 10 mmol/l definiert ist, gemeinsam.

Bezüglich der auslösenden Faktoren der Laktatazidose handelt es sich um eine heterogene Gruppe. Um Vergleiche zwischen den verschiedenen Auslösern anstellen zu können, wurden alle Patienten eindeutig einer von neun Ursachen, die häufig eine Laktatazidose auslösen, zugeordnet. Für detailliertere Betrachtungen der Ergebnisse wurden die Ursachengruppen weiter in Subgruppen differenziert.

2.4 Methodisches Vorgehen

Für die vorliegende Studie wurden Patientenakten aus dem elektronischen Datenarchiv aller Intensivstationen des Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf untersucht. Ein Datenpool von Patienten aus der Klinik für Intensivmedizin, auf die die Kriterien Blutlaktatkonzentration ≥ 10 mmol/l und stationärer Aufenthalt im oben genannten Zeitraum zutreffen, wurde durch den Geschäftsbereich Informationstechnologie des UKE in Microsoft Office Excel 97-2003 zusammengetragen und konnte als Grundlage für die Datenerhebung genutzt werden. Die Microsoft Office Excel-Datei enthält die Fallnummern der in die Dissertationsarbeit eingeschlossenen Patienten. Mithilfe dieser Fallnummern konnten die Patientenakten im elektronischen Archiv, speziell im klinischen Informationssystem für Intensivstationen, genannt Integrated Care Manager (ICM) der Dräger Medical GmbH (Lübeck, Deutschland) in der

Version 7.0 build 1518, an Computern mit dem Betriebssystem Microsoft Windows XP der Klinik für Intensivmedizin des UKE identifiziert werden.

Es wurden Daten zu Alter und Geschlecht der Patienten, Aufnahme­diagnose, Simplified Acute Physiology Score (SAPS) II bei Aufnahme, Dauer des Krankenhausaufenthalts und des Aufenthalts auf der Intensivstation sowie das Datum der Entlassung beziehungsweise des Versterbens dokumentiert. Der Beobachtungszeitraum der Studie endet mit dem dokumentierten Entlassungszeitpunkt des Patienten aus dem UKE. Entsprechend nach theoretischem Lehrbuchwissen vorkommende Auslöser einer schweren Laktatazidose wurden Schwerpunktgruppen erarbeitet. Die Patientenfälle wurden je einer der inhaltlich sinnvoll zusammengefassten hauptsächlich verursachenden Erkrankungen zugeordnet. Die für die Laktatazidose ursächliche Erkrankung sowie als wichtig erachtete Nebendiagnosen des Krankenhausaufenthalts und chronische Grunderkrankungen wurden erhoben. Des Weiteren wurden die Dauer der schweren Laktatazidose, der Zeitraum zwischen Patientenaufnahme und erstem gemessenen Laktatwert ≥ 10 mmol/l, der Zeitraum zwischen erstem gemessenen Wert ≥ 10 mmol/l und Versterben des Patienten, der Laktatspitzenwert beziehungsweise der Zeitraum zwischen Laktatspitzenwert und Versterben, der letzte gemessene Laktatwert vor Versterben sowie die Laktatclearance analysiert. Die Laktatkonzentration 12 Stunden nach erster gemessener Konzentration ≥ 10 mmol/l diente als Grundlage zur prozentualen Angabe der Laktatclearance (Laktatclearance nach 12 Stunden). Auch Laborparameter bezüglich der Leberfunktion wurden dokumentiert. Die Behandlung auf der Intensivstation mit vasoaktiven Substanzen, der Einsatz von Beatmung, Nierenersatztherapie und weiteren Unterstützungssystemen wie extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO), intraaortale Ballonpumpe (IABP), Ventricular Assist Devices (VAD), Herz-Lungen-Maschine und des MARS-Verfahrens (molecular adsorbent recirculation system) wurden ebenfalls erfasst. Da das Outcome ein wichtiger Bestandteil der Studie ist, wurden die Gesamtmortalität der Patienten sowie die Mortalität bezogen auf die einzelnen Ursachen, die Laktatclearance, den Einsatz von Nierenersatzverfahren und anderen Unterstützungssystemen erhoben. Des Weiteren wurde die Mortalität bei 24 Stunden und 48 Stunden anhaltender schwerer Laktatazidose analysiert.

2.5 Blutgasanalyse

Bei kritisch kranken Intensivpatienten sind Blutgasanalysen in regelmäßigen Abständen indiziert. Je nach Dringlichkeit werden so durchschnittlich alle zwei bis sechs Stunden Analysen durchgeführt (Kraut und Madias 2014). Die Blutgasanalyse beinhaltet die Entnahme

von circa einem Milliliter Blut aus dem Blutkreislauf des Patienten und die Messung seiner Bestandteile mittels Hämoxymeter und speziellen Elektroden. Das heparinisierte Röhrchen zur Blutgasanalyse, eine PICO 50 Aspirationsspritze (Firma Radiometer Medical ApS, Kopenhagen, Dänemark), wird direkt nach der Probenentnahme luftdicht verschlossen und zügig bei 37°C analysiert, um Verfälschungen durch Luftkontakt oder Reaktionen im Probenröhrchen zu vermeiden. Um diese Genauigkeit zu gewährleisten, ist jede Intensivstation mit sogenannten Point-of-Care-Testing (POCT)-Geräten, wie dem Radiometer Copenhagen ABL 90 Flex (Firma Radiometer Medical ApS, Kopenhagen, Dänemark), ausgestattet. Diese Geräte messen die Parameter des Säure-Basen-Haushalts pH-Wert, pO₂ und pCO₂. HCO₃⁻ und BE werden berechnet. Daneben werden auch Laktatkonzentration, Elektrolyte (Na⁺, K⁺, Cl⁻), Glukose und Hämoglobinkonzentration sowie je nach Gerät Sonderformen (HbO₂, Met-Hb, CO-Hb) bestimmt (Wetsch et al. 2014, Scheid 2005).

Da alle intensivmedizinisch versorgten Patienten standardmäßig über dauerhafte arterielle oder venöse Gefäßzugänge verfügen, ist keine weitere Gefäßpunktion nötig, um die Laktatkonzentration und weitere Parameter der Blutgasanalyse schnell und schonend zu erhalten. Bei liegendem Gefäßzugang muss allerdings beachtet werden, vor Entnahme der zu messenden Blutprobe einige Milliliter Blut zu verwerfen, die andernfalls durch Verdünnung zu Verfälschungen der Messwerte führen könnten.

Tab. 4: Normalwerte der Blutgasanalyse

Blutgasanalyse (Normwerte)	
pH	7,35-7,45
pO ₂	75-97 mmHg
S _a O ₂	95-99 %
pCO ₂	35-45 mmHg
HCO ₃ ⁻ (aktuelles Bikarbonat)	21-26 mmol/l
HCO ₃ ⁻ (Standard-Bikarbonat)	23-27 mmol/l
BE	-2 bis +3 mmol/l

(Wetsch et al. 2014)

In dieser Studie wird die Blutlaktatkonzentration als Prognosefaktor bei kritisch kranken Patienten untersucht. In der Literatur finden sich leicht differente Normwertangaben für die

Laktatkonzentration. Definitionsgemäß liegt der Normwert des Laktats im UKE bei 0,5-1,6 mmol/l. Dieser soll im Folgenden als Grundlage dienen.

Nach Weil et al. (1987) ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Analyse arterieller und venöser Blutgasanalysen hinsichtlich der Laktatkonzentration (Weil et al. 1987). Daher wurden Laktatwerte sowohl aus arteriellen als auch aus venösen Blutgasanalysen in dieser Studie gleichermaßen verwertet.

2.6 Statistische Analyse

Im Anschluss an die retrospektive Datenerhebung und die Aufarbeitung dieser mit Microsoft Office Excel® (Version 2007, Microsoft Corporation, Washington, USA) wurden die anonymisierten Patientendaten zur statistischen Analyse mit dem Programm IBM SPSS Statistics® (Version 19, IBM Corporation, Armonk, New York, USA) ausgewertet.

Deskriptive Ergebnisse wurden bei normalverteilten Daten als Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) und bei nicht-normalverteilten Parametern als Median (25 % Perzentile; 75 % Perzentile) angegeben.

Mittels t-Test wurden die Gruppe der Überlebenden und die der Verstorbenen bezüglich Laktatspitzenwert miteinander verglichen und auf statistische Signifikanz geprüft. Die Mortalität der einzelnen Ursachengruppen wurde mit Hilfe des Chi-Quadrat-Test (χ^2) und des Fisher's Exact Test verglichen. Die Assoziation zwischen Laktatkonzentration und Versterben auf der Intensivstation wurde mittels logistischer Regression ermittelt. Die Odds Ratio (OR) wurde mit einem 95 % Konfidenzintervall angegeben und Kaplan-Meier-Kurven wurden zur Darstellung der Überlebensfunktion genutzt. Die Vorhersage zur Mortalität bezüglich Laktatclearance wurde mithilfe der ROC-AUC (receiver operating characteristic - area under the curve) analysiert. Ein p-Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen.

3 Ergebnisse

Die Ergebnisse dieser Studie wurden 2015 in *Intensive Care Medicine* publiziert (Haas et al. 2015).

3.1 Patienten

Im 22-monatigen Beobachtungszeitraum der Studie vom 01. April 2011 bis 28. Februar 2013 wurden 412 Patienten mit mindestens einem dokumentierten Laktatwert ≥ 10 mmol/l auf den Intensivstationen des UKE erfasst und bilden die Ausgangsdaten der Studie. Nach Ausschluss von 12 Patienten mit fehlerhaft bestimmtem Laktat blieben 400 Patienten für die Auswertung im Kollektiv erhalten.

Aufgrund von Rundungen kann es bei der Betrachtung der Summe aller Patienten an einigen Stellen zu einem rechnerischen Ergebnis größer als 100 % kommen.

Insgesamt wurden im oben genannten Zeitraum 14.040 Patienten auf den Stationen der Klinik für Intensivmedizin des UKE behandelt. 2,85 % der intensivmedizinischen Patienten entwickelten somit eine Azidose mit Laktatkonzentrationen ≥ 10 mmol/l. Die Gesamtmortalität auf den Intensivstationen betrug 9,84 %. Die Mortalität der Patienten mit schwerer Laktatazidose in intensivmedizinischer Behandlung lag bei 78,3 %.

Im vorliegenden Datenpool befanden sich 253 (63,3 %) männliche Patienten und 147 (36,8 %) weibliche Patientinnen im Alter von 19 bis 93 Jahren. Das Durchschnittsalter betrug $64,82 \pm 13,86$ Jahre.

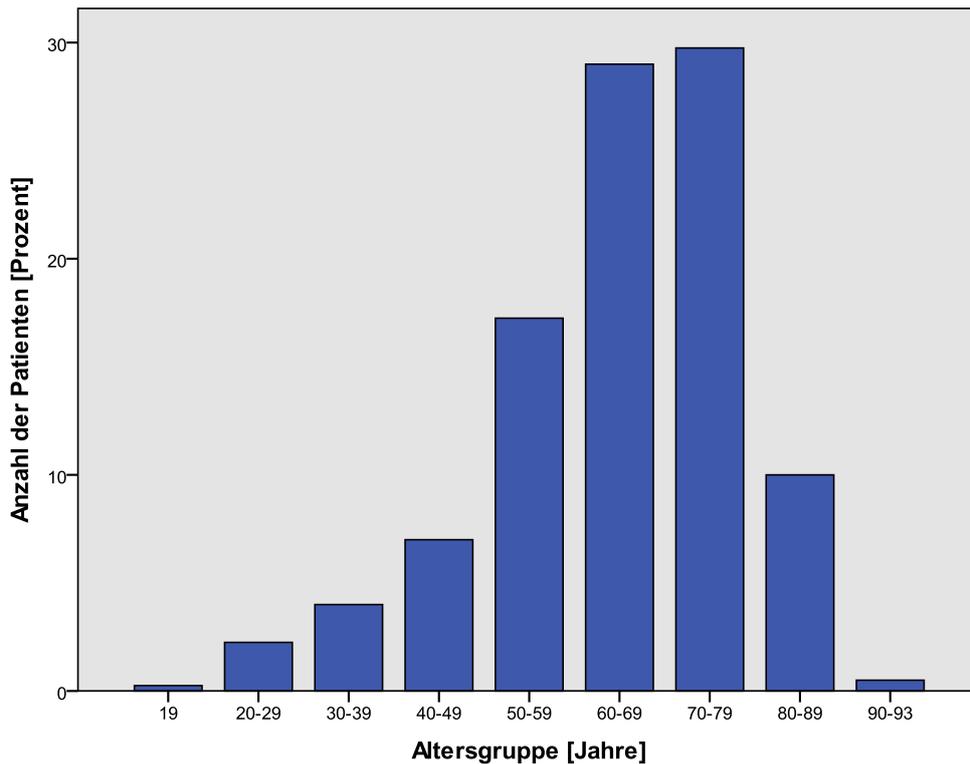


Abb. 2: Alter im Patientenkollektiv

Im Durchschnitt lagen die Patienten 4,66 (1,81; 11,55) Tage auf der Intensivstation. Die maximale Dauer des Intensivaufenthalts betrug 96,0 Tage bei einem Patienten des Studienkollektivs.

Der SAPS II bei Aufnahme, als Maß für den allgemeinen Gesundheitszustand beziehungsweise die Schwere der Erkrankung, lag bei $50,7 \pm 16,8$.

Bezüglich der verschiedenen Beatmungsformen wurde differenziert zwischen keine Beatmung, nicht-invasiver und invasiver Beatmung. Im untersuchten Patientenkollektiv bekamen 369 Patienten (92,3 %) eine Beatmungstherapie. Davon wurden 359 (89,8 %) invasiv und 10 (2,5 %) nicht-invasiv beatmet. 31 Patienten (7,8 %) waren nicht beatmet.

Bei den allermeisten Patienten waren zudem unterschiedliche kreislaufunterstützende Maßnahmen nötig. 387 Patienten (96,8 %) des Gesamtkollektivs wurden mit vasoaktiven Substanzen behandelt. Hierbei bestand vor allem ein Noradrenalinbedarf, aber auch Adrenalin, Dobutamin und Vasopressin wurden eingesetzt. Eine Nierenersatztherapie wurde bei 243 Patienten (60,8 %) nötig, wovon 229 (57,3 %) eine CVVH bekamen und 14 (3,5 %) mittels Genius-Dialyse behandelt werden mussten. Auch andere kreislauf- und

organunterstützende Systeme wie ECMO, IABP, VAD, MARS oder Herz-Lungen-Maschine wurden bei insgesamt 71 Patienten (17,8 %) auf den Intensivstationen eingesetzt.

Tab. 5: Klinische Charakteristika und Behandlung des Patientenkollektivs

		Anzahl	Prozent
Anzahl der Patienten		400	100,0 %
Durchschnittsalter [Jahre]		64,82 ± 13,86	
SAPS II bei Aufnahme auf die Intensivstation		50,7 ± 16,8	
Geschlecht	männlich	253	63,3 %
	weiblich	147	36,8 %
Form der Beatmung	invasive Beatmung	359	89,8 %
	nicht-invasive Beatmung	10	2,5 %
	keine	31	7,8 %
Vasoaktive Therapie	ja	387	96,8 %
	nein	13	3,3 %
Form der Nierenersatztherapie	CVVH	229	57,3 %
	Genius-Dialyse	14	3,5 %
	keine	157	39,3 %
Einsatz von Unterstützungssystemen	ECMO	30	7,5 %
	IABP	29	7,3 %
	ECMO und IABP	6	1,5 %
	VAD	2	0,5 %
	ECMO und VAD	2	0,5 %
	MARS	2	0,5 %
	keine	329	82,3 %

Die häufigsten Indikationen, die zur intensivmedizinischen Aufnahme der Patienten im untersuchten Kollektiv führten, waren präklinische oder innerklinische kardiopulmonale Reanimation (17,0 %), kardiochirurgische Eingriffe (15,8 %) und kardiales Versagen (14,3 %).

Tab. 6: Diagnose bei Aufnahme auf die Intensivstation

	Anzahl (Anteil in %)
Kardiopulmonale Reanimation	68 (17,0 %)
Kardiochirurgischer Eingriff	63 (15,8 %)
Kardiales Versagen	57 (14,3 %)
Sepsis	54 (13,5 %)
Allgemeinchirurgischer Eingriff	53 (13,3 %)
Lungenversagen	47 (11,8 %)
Hämorrhagischer Schock	17 (4,3 %)
Neurologische Störung	13 (3,3 %)
Leberversagen	13 (3,3 %)
Trauma	5 (1,3 %)
Andere	10 (2,5 %)
Gesamt	400 (100,0 %)

Das untersuchte Gesamtkollektiv von 400 Patienten teilt sich in 116 elektive Aufnahmen, die vor allem allgemein- und kardiochirurgisch behandelt wurden und 284 Notfälle. 98 Patienten (24,5 %) der Studie litten bereits bei Aufnahme auf die Intensivstation an einer schweren Laktatazidose. Bei 302 Patienten (75,5 %) entwickelte sich diese $103,7 \pm 218,4$ Stunden nach intensivmedizinischer Aufnahme.

Die Mortalität im untersuchten Patientenkollektiv lag bei 78,3 % (313 Patienten). Ein Patient der Studie ist nicht auf der Intensivstation, aber im direkt angeschlossenen Aufenthalt auf einer Normalstation des UKE verstorben. Wenn im Folgenden die Mortalität beziehungsweise Prognose bei schwerer Laktatazidose analysiert wird, wurde diese stets auf die Ereignisse während der intensivmedizinischen Behandlung beschränkt.

3.2 Ursachen der Laktatazidose

Durch die Komplexität intensivmedizinischer Krankheitsbilder zeigten zunächst 131 Fälle multifaktorielle Ursachen der Laktatazidose. In diesen Fällen wurde die führende Ursache der Azidose herausgearbeitet und als Grundlage genutzt. Basierend auf vorangegangenen Arbeiten (Kjelland und Djogovic 2010) wurden neun Diagnosegruppen als häufige Ursachen für eine schwere Laktatazidose eruiert und alle in die Studie eingeschlossenen Patienten jeweils einer dieser Gruppen zugeordnet. Zu diesen häufigen Ursachen einer schweren

Laktatazidose gehören: Sepsis (inklusive septischer Schock), kardiogener Schock, postoperative kardiochirurgische Patienten, kardiopulmonale Reanimation, hämorrhagischer Schock, Leberversagen, Mesenterialischämie, Krampfanfall und andere. Unter den anderen Ursachen wurden seltenere Auslöser wie Extremitätenischämie, anaphylaktischer Schock, Intoxikationen und eine kleine Gruppe sonstiger Auslöser der Laktatazidose, die nicht weiter zugeordnet werden konnten, zusammengefasst.

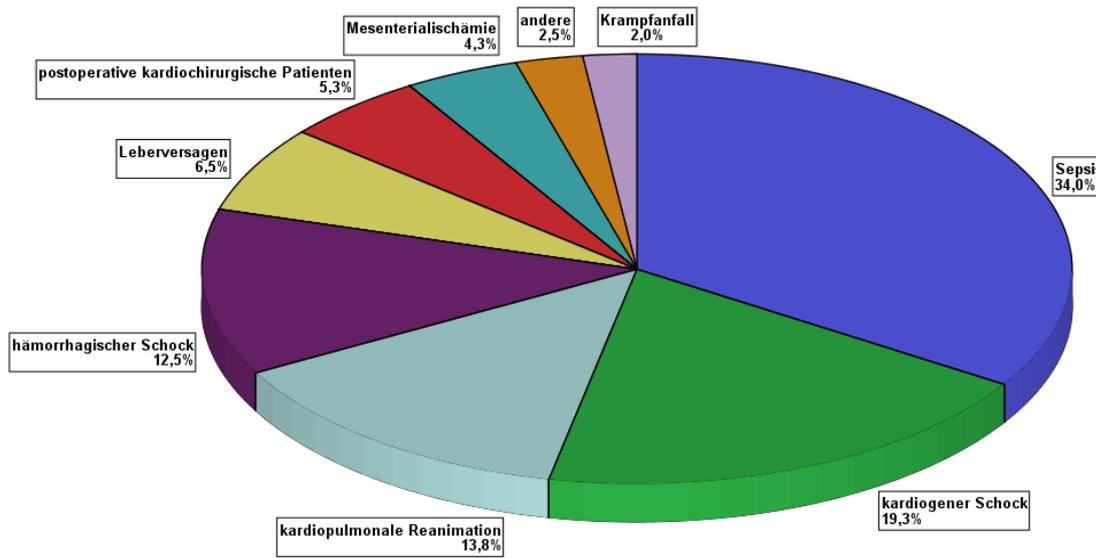


Abb. 3: Ursachen der Laktatazidose

Abbildung 3 zeigt die Häufigkeitsverteilung der Auslöser einer schweren Laktatazidose im untersuchten Patientengut. Von den 400 Patienten hatten 153 (38,4 %) eine kardiale Ursache beziehungsweise ein führendes Herz-Kreislaufproblem als Ursache der Laktatazidose. Von diesen 153 Patienten litten 77 (19,3 %) an einem kardiogenen Schock, 21 (5,3 %) stellten postoperative kardiochirurgische Patienten dar und bei 55 (13,8 %) führte eine Reanimationspflichtigkeit zu einer schweren Laktatazidose. Die größte eigene Gruppe stellten mit 136 Fällen (34,0 %) die Sepsispatienten dar. Bei 50 Patienten (12,5 %) führte ein hämorrhagischer Schock zur schweren Laktatazidose. 26 Patienten (6,5 %) hatten ein Leberversagen und 17 (4,3 %) erlitten eine Mesenterialischämie. 8 Patienten (2,0 %) zeigten nach einem generalisierten Krampfanfall eine schwere Laktatazidose. Die Gruppe der anderen Ursachen beinhaltet 10 Patienten (2,5 %).

Von den Patienten, die unter „andere Ursachen“ der Laktatazidose zusammengefasst wurden, zeigten zwei Fälle eine Intoxikation, ein Fall einen anaphylaktischen Schock, ein Fall eine

Extremitätenischämie und zwei Patienten fielen mit einer rein präfinalen Laktatkonzentration ≥ 10 mmol/l auf, ohne dass andere typische Auslöser als die präfinale Situation mit Kreislauf- und Stoffwechselreduzierung auf ein Minimales vorlagen. Ein Patient wies aufgrund einer diabetischen Ketoazidose bei exzessiver Hyperglykämie nach operativem Eingriff an einem intramedullären Tumor eine Laktatkonzentration ≥ 10 mmol/l auf, die sich nach Behandlung mit Flüssigkeit und Insulingabe rasch wieder normalisierte. Bei drei weiteren Patienten lag eine Laktatazidose unklarer Genese vor. Hier konnte keiner der gehäuft auftretenden Auslöser ausfindig gemacht werden. Über einen möglichen Vitamin-B1-Mangel gab die Patientendokumentation keine Information.

Betrachtet man die häufigsten Ursachen einer Laktatazidose genauer, führte im vorliegenden Patientenkollektiv bei 39 Patienten (9,8 %) eine pneumogene Sepsis, bei 35 Patienten (8,8 %) eine Sepsis bei Immunsuppression, bei 34 Patienten (8,5 %) ein kardiogener Schock bei akutem Koronarsyndrom, bei 26 (6,5 %) ein hämorrhagischer Schock nach einem medizinischen Eingriff und bei 25 (6,3 %) eine Sepsis bei abdominaler Problematik zu einer schweren Laktatazidose – um nur die häufigsten Auslöser in der differenzierten Betrachtung zu nennen.

Tab. 7: Häufige spezifische Ursachen der Laktatazidose

	Anzahl	Prozent
Pneumogene Sepsis	39	9,8 %
Sepsis bei Immunsuppression	35	8,8 %
Kardiogener Schock bei akutem Koronarsyndrom	34	8,5 %
Hämorrhagischer Schock postoperativ/nach medizinischem Eingriffen	26	6,5 %
Sepsis bei abdomineller Problematik	25	6,3 %
Kardiogener Schock bei Herzinsuffizienz	24	6,0 %
Mesenterialischämie	17	4,3 %
Reanimation bei bradykarden Herzrhythmusstörungen	16	4,0 %
Reanimation bei tachykarden Herzrhythmusstörungen	12	3,0 %
Sepsis bei Endokarditis	11	2,8 %
Sepsis bei Wundinfektion/Abszess bzw. nach operativem Eingriff	11	2,8 %
Sepsis bei sonstiger/unklarer Genese/Fokus	11	2,8 %
Reanimation bei Lungenarterienembolie	9	2,3 %
Leberversagen bei Durchblutungsstörungen der Leber	9	2,3 %
Hämorrhagischer Schock bei gastrointestinaler Blutung	8	2,0 %
Hämorrhagischer Schock bei gestörter Blutgerinnung	8	2,0 %
Krampfanfall	8	2,0 %
Restfälle	97	24,3 %
Gesamt	400	100,0 %

Ergänzend sei gesagt, dass nicht zwischen Sepsis und septischem Schock differenziert wurde, im Kollektiv aber stets von einem septischen Schock auszugehen ist, was sich an der Katecholaminbedürftigkeit bei 100,0 % aller Sepsis-Patienten zeigt.

3.3 Laktatwertverlauf

3.3.1 Geschlechterverteilung

Im Gesamtkollektiv der Studie überwog der Anteil männlicher Patienten mit 253 (63,3 %) Fällen über den Anteil weiblicher Patientinnen mit 147 (36,8 %). Untersucht man die Geschlechterverteilung der Patienten in Bezug auf die verschiedenen Auslöser einer schweren Laktatazidose, zeigte sich der Anteil männlicher Patienten stets größer.

Tab. 8: Geschlechterverteilung bezogen auf die Ursachen der Laktatazidose

	weiblich		männlich	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
Sepsis	57	41,9 %	79	58,1 %
Kardiogener Schock	32	41,6 %	45	58,4 %
Postoperative kardiochirurgische Patienten	1	4,8 %	20	95,2 %
Kardiopulmonale Reanimation	14	25,5 %	41	74,5 %
Hämorrhagischer Schock	20	40,0 %	30	60,0 %
Leberversagen	10	38,5 %	16	61,5 %
Mesenterialischämie	8	47,1 %	9	52,9 %
Krampfanfall	2	25,0 %	6	75,0 %
Andere	3	30,0 %	7	70,0 %
Gesamt	147	36,8 %	253	63,3 %

3.3.2 Zeitliche Entwicklung der Laktatazidose

Die Dauer der schweren Laktatazidose betrug im Mittel 0,22 (0,02; 0,87) Tage. In 95,0 % (380 von 400 Patienten) der Fälle hielt die Laktatazidose 0 – 4 Tage an bis sie erfolgreich behandelt werden konnte oder die Patienten verstarben. Die Mortalität bei diesen 380 Patienten lag bei 77,1 % (293 von 380 Patienten). 20 der 400 Patienten zeigten die schwere Laktatazidose insgesamt über einen längeren Zeitraum als 4 Tage. Das Maximum lag in diesem Kollektiv bei einer Dauer von 26 Tagen.

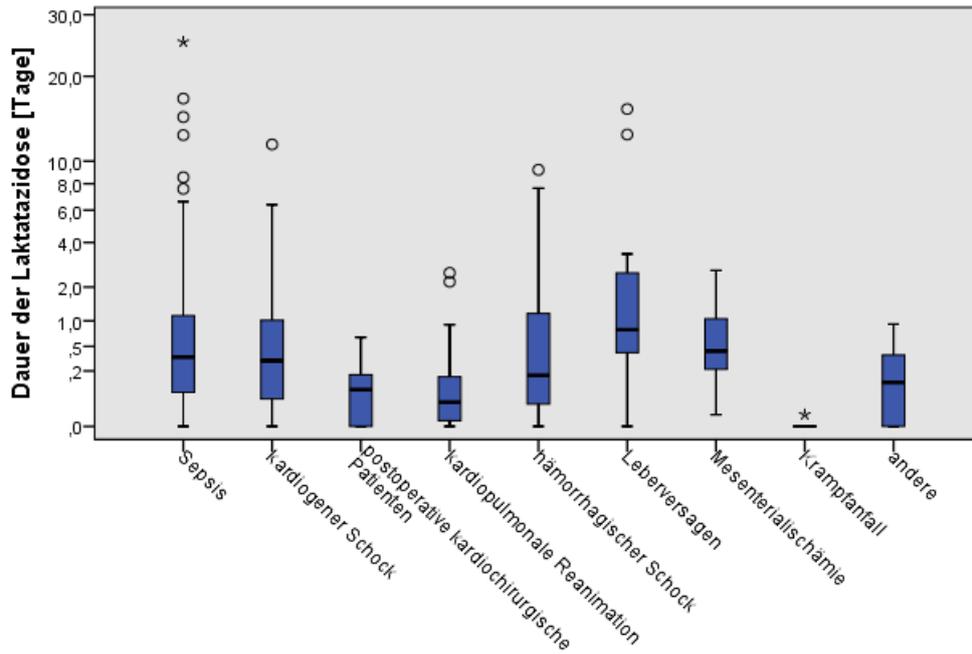


Abb. 4: Dauer der schweren Laktatazidose bezogen auf die Ursache

Legende für Boxplots: horizontale Linie innerhalb einer Box: Median | unter Grenze einer Box: 25%-Perzentil | obere Grenze einer Box: 75%-Perzentil | horizontaler Strich unterhalb bzw. oberhalb der Box: kleinster bzw. größter Wert, der noch keinen Ausreißer darstellt | Kreis: Ausreißer | Stern: Extremwert

Der Boxplot (Abbildung 4) demonstriert den Verlauf der Laktatazidose bezogen auf die häufigen Ursachen. Postoperative kardiochirurgische Patienten und Patienten mit Krampfanfall litten vor allem kurzfristig an einer schweren Laktatazidose. Patienten im kardiogenen Schock, mit Sepsis oder Leberversagen wiesen länger eine schwere Laktatazidose auf. In Einzelfällen zeigte sich diese über eine Dauer von etwa 15 Tagen. Bei Patienten mit Leberversagen bestand die Laktatazidose im Mittel knapp 2,5 Tage und damit am längsten. Sepsispatienten wiesen im Mittel etwa 1,5 Tage eine Laktatkonzentration ≥ 10 mmol/l auf. Patienten im kardiogenen Schock, hämorrhagischen Schock oder mit Mesenterialischämie zeigten durchschnittlich etwa 1,0 Tage eine schwere Laktatazidose.

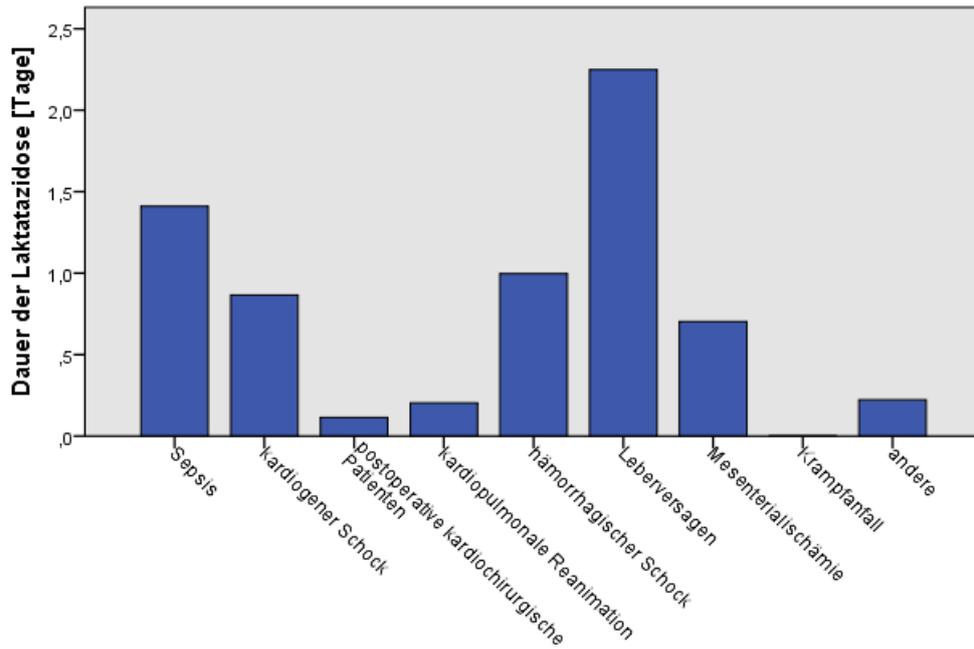


Abb. 5: Dauer der schweren Laktatazidose bezogen auf die Ursache (Mittelwerte)

Der Zeitraum zwischen intensivmedizinischer Aufnahme und erster gemessener Laktatkonzentration ≥ 10 mmol/l aller rekrutierten Patienten betrug im Mittel 4,08 Tage (Spannweite 0,0 – 89,52 Tage).

3.3.3 Laktatspitzenwert

Tab. 9: Laktatspitzenwert aller Patienten

	in mmol/l
Mittelwert	15,52
Median	14,50
Standardabweichung	4,86
Minimum	10,00
Maximum	42,00
25. Perzentile	11,70
75. Perzentile	18,00

Der jeweilige Laktatspitzenwert eines Patienten lag im Median bei 14,5 (11,7; 18,0) mmol/l. Die maximal gemessene Laktatkonzentration betrug 42,0 mmol/l bei einer 55-jährigen Patientin im hämorrhagischen Schock.

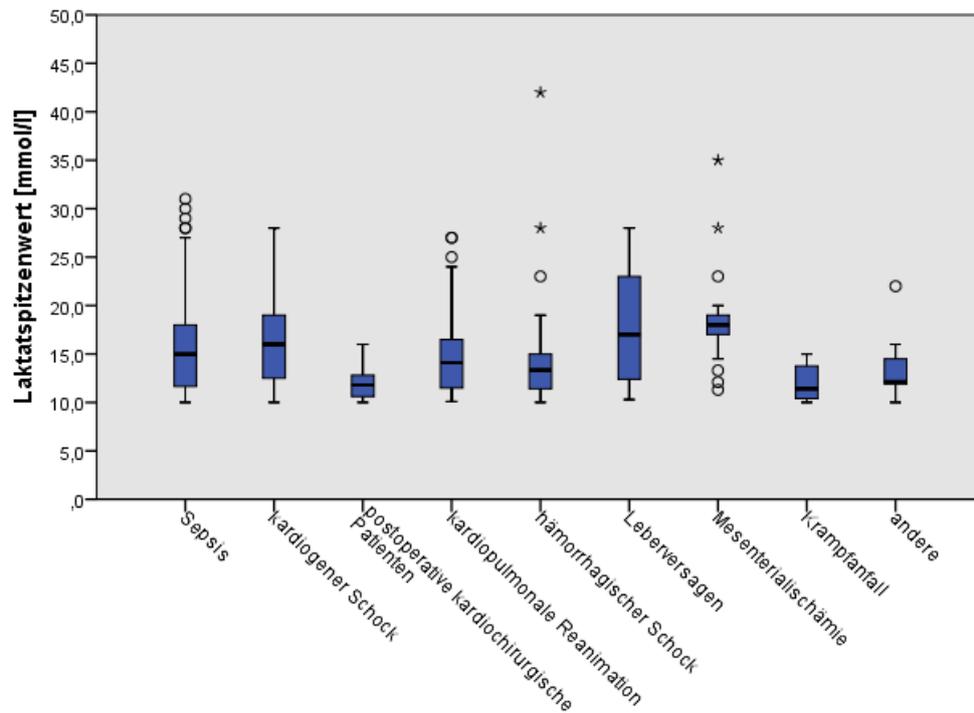


Abb. 6: Laktatspitzenwert bei den verschiedenen Ursachen der Laktatazidose

Die Abbildung 6 zeigt Unterschiede in den Laktatspitzenwerten je nach Ursache der Laktatazidose. Bei den häufiger vorkommenden Ursachen der Laktatazidose kamen vereinzelt auch Laktatspitzenwerte bis etwa 30 mmol/l vor. Der Laktatspitzenwert lag im Median zwischen 11,4 (10,4; 13,2) mmol/l bei Patienten mit Krampfanfall und 18,0 (17,0; 19,0) mmol/l bei Mesenterialischämie.

Der Laktatspitzenwert verstorbener Patienten lag mit $16,4 \pm 5,0$ mmol/l im Mittel signifikant ($p < 0,01$) höher als bei den Überlebenden ($12,5 \pm 2,7$ mmol/l).

Die höchste gemessene Laktatkonzentration bei einem überlebenden Patienten dieser Studie betrug 24,0 mmol/l. Dabei handelte es sich um einen 49-jährigen Patienten mit Leberversagen. Alle Patienten des vorliegenden Kollektivs mit einer Laktatkonzentration größer als 24,0 mmol/l sind verstorben.

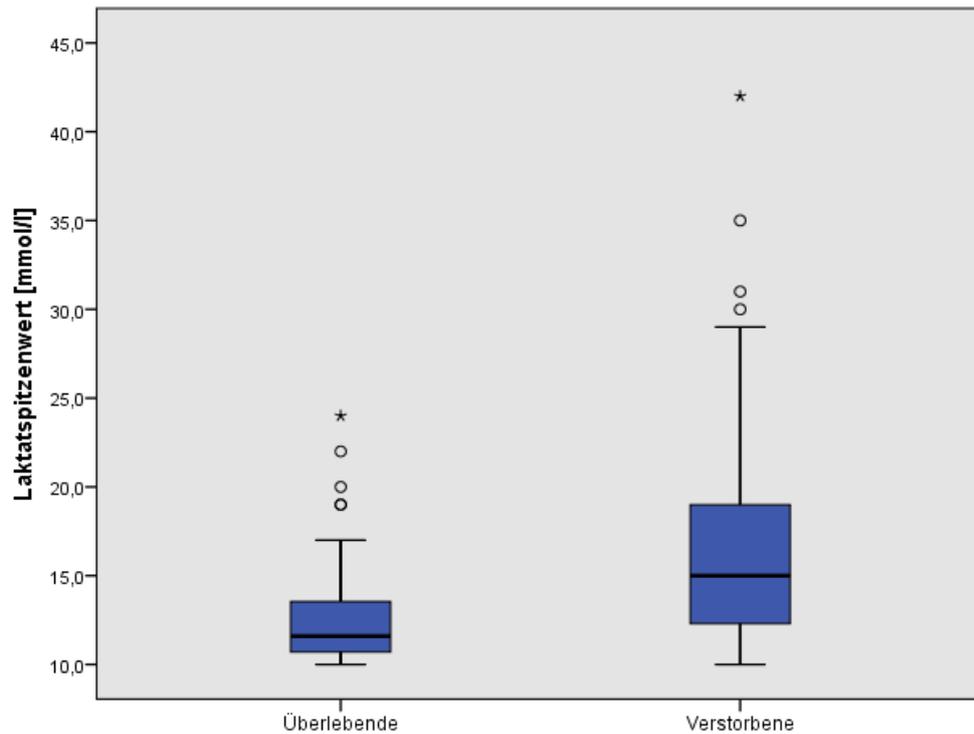


Abb. 7: Laktatspitzenwert im Vergleich zum Outcome

3.4 Prognose der schweren Laktatazidose

Die Mortalität der schweren Laktatazidose lag im Gesamtkollektiv der Studie bei 78,3 %. Für die einzelnen Ursachen der Laktatazidose war die Mortalität in der vorliegenden Untersuchung unterschiedlich hoch.

Tab. 10: Prognose bezüglich der Ursachen der Laktatazidose

	Gesamt		Verstorbene		Überlebende	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
Sepsis	136	34,0 %	123	90,4 %	13	9,6 %
Kardiogener Schock	77	19,3 %	62	80,5 %	15	19,5 %
Postoperative kardiochirurgische Patienten	21	5,3 %	5	23,8 %	16	76,2 %
Kardiopulmonale Reanimation	55	13,8 %	43	78,2 %	12	21,8 %
Hämorrhagischer Schock	50	12,5 %	35	70,0 %	15	30,0 %
Leberversagen	26	6,5 %	22	84,6 %	4	15,4 %
Mesenterialschämie	17	4,3 %	17	100,0 %	0	0,0 %
Krampfanfall	8	2,0 %	0	0,0 %	8	100,0 %
Andere	10	2,5 %	6	60,0 %	4	40,0 %
Gesamt	400	100,0 %	313	78,3 %	87	21,8 %

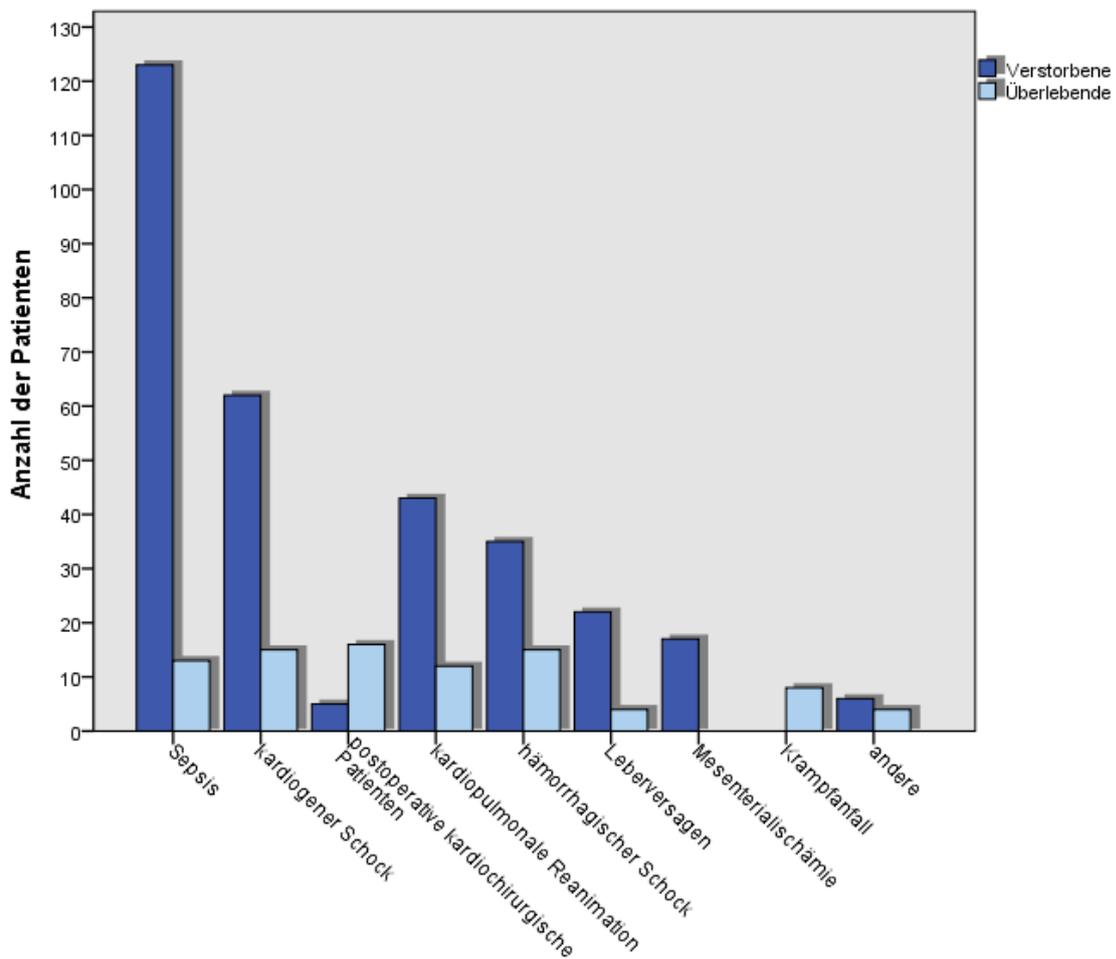


Abb. 8: Prognose der Ursachen der Laktatazidose ≥ 10 mmol/l

Die Sterblichkeit bei schwerer Laktatazidose war bei Patienten mit Sepsis (90,4 %) ($p < 0,0001$), im kardiogenen Schock (80,5 %) ($p < 0,76$), bei kardiopulmonaler Reanimation (78,2 %) ($p = 0,86$), im hämorrhagischen Schock (70,0 %) ($p = 0,14$), sowie beim Leberversagen (84,6 %) ($p = 0,64$) und bei Mesenterialischämie (100,0 %) ($p = 0,03$) sehr hoch. Bei Patienten mit anderer Ursache der Laktatazidose, die nicht in eine der genannten Kategorien passt, lag die Mortalität bei 60,0 % ($p = 0,23$).

Deutlich geringer war die Mortalität bei postoperativen kardiochirurgischen Patienten (23,8 %) ($p < 0,0001$) und beim Krampfanfall (0,0 %) ($p < 0,0001$), welche beide reversible und kurz andauernde Sauerstoffminderversorgungen mit der Folge der Laktatazidose darstellen.

Analysiert man die Mortalität der einzelnen Ursachen der schweren Laktatazidose im untersuchten Patientengut spezifischer, zeigte sich bei allen Unterformen des kardiogenen Schocks wie akutes Koronarsyndrom, Herzinsuffizienz, Perikardtamponade und weiteren eine ähnlich hohe Mortalität. Ebenso war die Mortalität bei allen Sepsispatienten, unabhängig davon, ob diese pneumogen war, bei Endokarditis, abdomineller Problematik, nach medizinischem Eingriff, unter Immunsuppression oder bei sonstigem Fokus vorlag, sehr hoch. Die Mortalität beim hämorrhagischen Schock war bei Erkrankungen der großen Gefäße, gastrointestinalen Blutungen oder gestörter Blutgerinnung ebenfalls stets hoch. Eine Ausnahme stellte hier der hämorrhagische Schock nach medizinischem Eingriff dar, nach dem sich die Patienten oft wieder erholten und der eine niedrigere Mortalität aufwies. Auch postoperative kardiochirurgische Patienten hatten oft direkt nach dem großen operativen Eingriff eine schwere Laktatazidose, die sich meist im Verlauf zurückbildete und die Patienten den Krankenhausaufenthalt in den meisten Fällen gut überstanden.

Unter benötigter Katecholamintherapie lag die Mortalität bei 79,8 % (309 von 387 Patienten). Wurde eine Beatmung des Patienten notwendig, betrug die Mortalität 79,9 % (295 von 369 Patienten).

Die Odds Ratio bezogen auf die Laktatkonzentration ≥ 10 mmol/l assoziiert mit Versterben auf der Intensivstation betrug in dieser Studie 1,35 (1,23; 1,49) ($p < 0,001$).

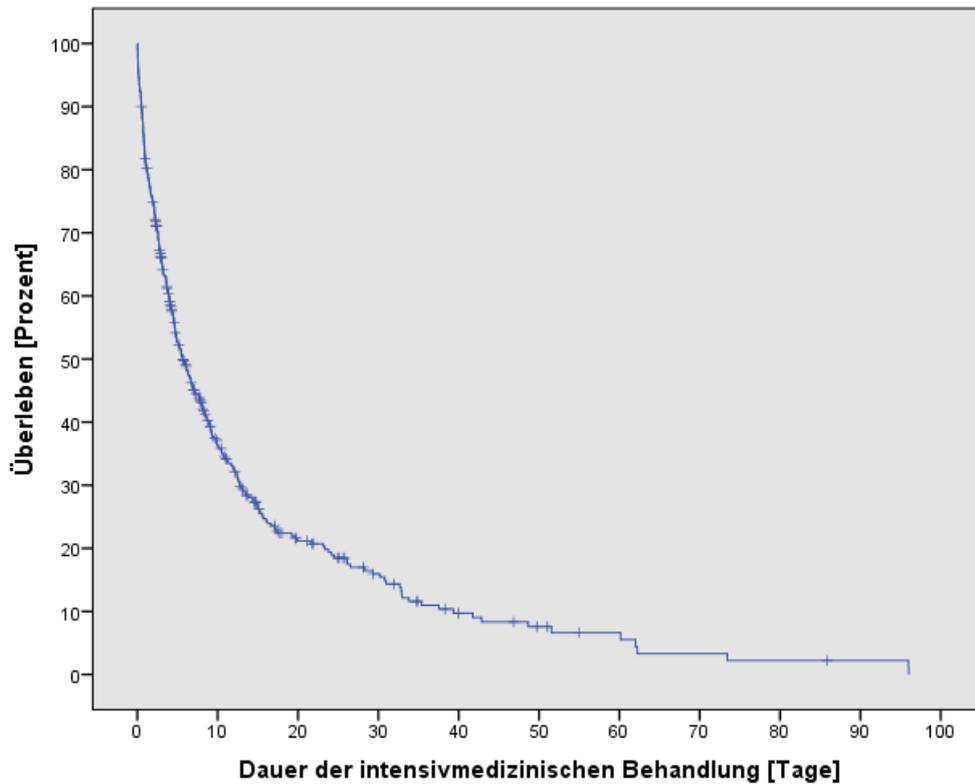


Abb. 9: Dauer des Überlebens (Kaplan-Meier Kurve)

Die Kaplan-Meier-Kurve (Abbildung 9) hierzu zeigt die rapide abfallende Überlebensrate innerhalb der ersten Tage. Eine Stufe in der Kurve zeigt das Versterben eines Patienten an. Ein Querstrich durch die Kurve bezeichnet einen zensierten, das heißt durch Entlassung aus der Studie ausgeschiedenen, Patienten. Nach 1,92 Tagen sind noch 75 % der Fälle, nach 5,7 Tagen noch 50 % der Fälle und nach 15,65 Tagen noch 25 % Fälle im Kollektiv enthalten. Innerhalb der ersten 24 Stunden auf der Intensivstation verstarben 75 Patienten und zwei Patienten wurden von der Intensivstation entlassen. Innerhalb von 48 Stunden auf der Intensivstation verstarben insgesamt 101 Patienten und vier Patienten wurden von der Intensivstation entlassen. Innerhalb der ersten 30 Tage verstarben 293 Patienten und 77 Patienten wurden von der Intensivstation entlassen. Nach 30 Tagen intensivmedizinischer Behandlung verblieben 30 Patienten im Studienkollektiv.

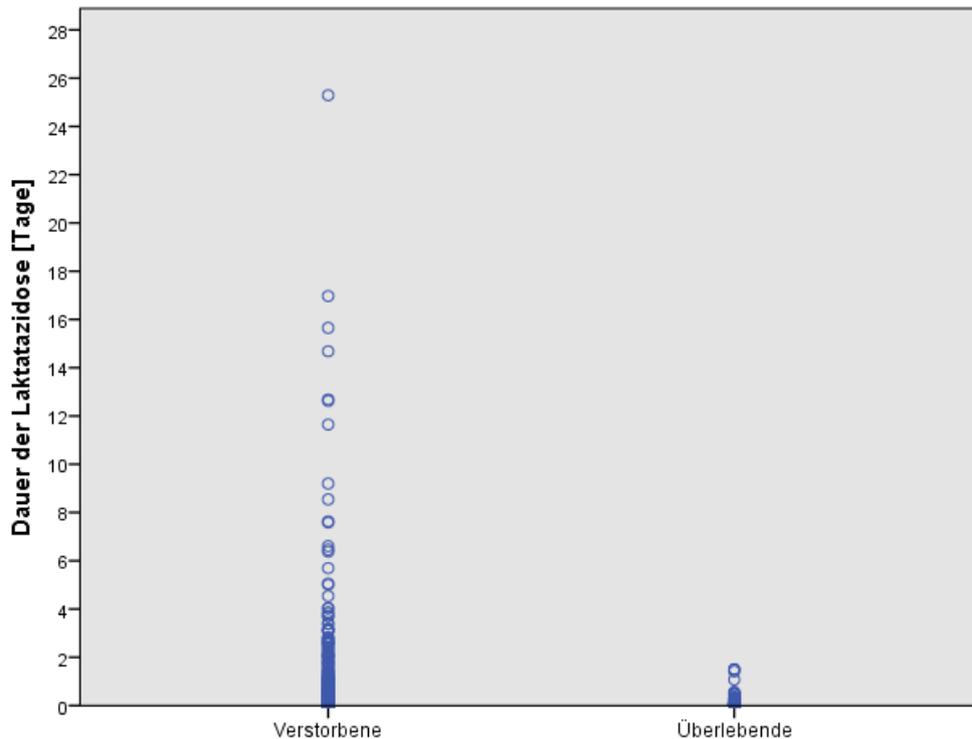


Abb. 10: Dauer und Mortalität der schweren Laktatazidose

Die Abbildung 10 zeigt die Bedeutung der Dauer einer schweren Laktatazidose für die Mortalität. 91 Patienten der Studie zeigten länger als 24 Stunden eine schwere Laktatazidose. Die Mortalität betrug 95,6 % (87 von 91 Patienten) ($p < 0,0001$). 53 Patienten litten an einer länger als 48 Stunden anhaltenden schweren Laktatazidose. Hier lag die Mortalität bei 100 % (53 von 53 Patienten) ($p < 0,0001$). In der vorliegenden Studie überlebte kein Patient eine schwere Laktatazidose, die länger als zwei Tage anhielt.

Wird der Zeitraum zwischen intensivmedizinischer Aufnahme und erster gemessener Laktatkonzentration ≥ 10 mmol/l im Zusammenhang mit dem Auftreten des Todes des Patienten untersucht, zeigt sich die Tendenz einer höheren Mortalität bei Entstehung der Laktatazidose im Verlauf des Krankenhausaufenthalts, im Mittel nach 4,95 Tagen (95 % Konfidenzintervall des Mittelwerts: 3,83-6,08 Tage), als bei einer bereits zum Aufnahmezeitpunkt vorliegenden Laktatazidose ($p < 0,01$). Die überlebenden Patienten zeigen 0,95 Tage (95 % Konfidenzintervall des Mittelwerts: 0,38-1,52 Tage) nach Aufnahme eine Laktatkonzentration ≥ 10 mmol/l. Die Mortalität bei Patienten, die 24 Stunden nach intensivmedizinischer Aufnahme oder später eine schwere Laktatazidose entwickelten, lag mit 89,1 % (155 von 174 Patienten) signifikant höher als die Mortalität der Patienten, die innerhalb

der ersten 24 Stunden eine schwere Laktatazidose zeigten (69,9 %; 158 von 226 Patienten) ($p < 0,0001$).

Nach erstem Auftreten einer schweren Laktatazidose mit Konzentrationen ≥ 10 mmol/l vergingen im Median 0,73 (0,2; 2,8) Tage bis der Patient verstarb. Der Zeitraum zwischen Laktatspitzenwert und Versterben des Patienten betrug in dieser Studie 0,16 (0,05; 1,07) Tage. Bei Auftreten des Todes betrug der letzte zuvor gemessene Laktatwert im vorliegenden Kollektiv im Median 13,8 (10,3; 17,0) mmol/l. Die Spannweite zeigte sich hier zwischen 0,3 mmol/l und 37 mmol/l vor. 72 Patienten sind ohne Vorliegen von Laktatkonzentrationen ≥ 10 mmol/l verstorben. Von diesen 72 Patienten zeigten 38 zum Zeitpunkt des Todes eine Laktatkonzentration < 5 mmol/l. Diese sind somit nicht in direktem zeitlichem Zusammenhang mit der Laktatazidose verstorben. Andere Patienten zeigten kurz vor Versterben mit Konzentrationen zwischen 30 und 37 mmol/l extrem hohe Laktatwerte.

3.5 Laktatclearance

Die mittlere Laktatclearance nach 12 Stunden lag bei den Überlebenden ($n=87$) bei $64,0 \pm 30,6$ % beziehungsweise bei $-5,7 \pm 41,9$ % bei den Verstorbenen ($n=313$) ($p < 0,001$). Bezogen auf die Ursachen der Laktatazidose betrug die Laktatclearance bei Sepsis $-3,3$ ($-29,7$; $34,9$) %, kardiogenem Schock $-2,7$ ($-28,9$; $39,6$) %, postoperativen kardiochirurgischen Patienten $73,8$ ($45,4$; $81,3$) %, kardiopulmonaler Reanimation $4,1$ ($-13,0$; $64,8$) %, hämorrhagischem Schock $25,8$ ($-6,3$; $74,9$) %, Leberversagen $1,5$ ($-21,9$; $26,2$) %, Mesenterialischämie $-18,9$ ($-54,8$; $21,8$) %, Krampfanfall $89,7$ ($81,3$; $91,7$) % und bei anderen $47,3$ ($-11,5$; $83,8$) %.

Die Vorhersage der Mortalität in Zusammenhang mit der Laktatclearance ergab mittleres ROC-AUC einen Wert von $0,91$ ($0,87$; $0,94$). Es wurde ein Grenzwert von $32,8$ % für die 12-Stunden-Laktatclearance bezüglich Mortalitätsvorhersage ermittelt. Hier betrug die Sensitivität $89,6$ % und die Spezifität lag bei $82,8$ % (Youden-Index $0,72$). Bei 268 Patienten mit einer Laktatclearance $< 32,8$ % zeigte sich eine Mortalität von $96,6$ %. Bei 90 Patienten, die eine Laktatclearance > 60 % aufwiesen, betrug die Mortalität 30 %.

3.6 Extrakorporale Organersatzverfahren

Bei 243 Patienten der Studie wurden Nierenersatzverfahren notwendig. Nierenersatzverfahren wurden vor allem bei Sepsis (110 Patienten), kardiogenem Schock (45 Patienten), hämorrhagischem Schock (23 Patienten) und Leberversagen (23 Patienten) eingesetzt. Die Mortalität unter allen Patienten mit Nierenersatzverfahren lag bei 88,5 % (215 von 243 Patienten) ($p < 0,0001$).

40 Patienten der Studie benötigten eine ECMO oder ein VAD als extrakorporale Kreislaufunterstützende Systeme. Unter diesen Patienten fanden sich vor allem jene mit Sepsis (15 Patienten) beziehungsweise mit kardiogenem Schock (13 Patienten). Die Mortalität stieg in dieser Subgruppe auf 92,5 % (37 von 40 Patienten) ($p = 0,02$).

4 Diskussion

Die vorliegende Studie beschäftigt sich mit der Frage, welche Charakteristika und Ätiologien der schweren Laktatazidose bei einem multidisziplinären Kollektiv von Intensivpatienten vorwiegend vorkommen. Sie soll bewerten, in welchem Maß eine schwere Laktatazidose mit Konzentrationen ≥ 10 mmol/l Einfluss auf das klinische Outcome der Patienten hat. Auch soll gezeigt werden, inwiefern eine schwere Laktatazidose als Prognosemarker bei unterschiedlichen Erkrankungen eingesetzt werden kann.

Es ist schwierig, zwischen Assoziation und eigentlicher Ursache für die Azidose zu unterscheiden. Außerdem muss zwischen metabolischer Azidose durch Gewebs- oder organische Säuren (Laktat; Azidosen mit erweiterter Anionenlücke) und anorganische Säuren (Hyperchlorämie) differenziert werden. Vor allem die erstgenannten sind in ihrer Relevanz besonders ernst zu nehmen und zeigen ein schlechtes Outcome. Der Körper kann selbst relativ schwere Azidosen ausgleichen. Bei einer Senkung des pH-Werts von 7,4 auf 6,7 steigt die H^+ -Konzentration um den Faktor 4 an. Der Organismus reguliert dieses Ungleichgewicht durch komplexe Mechanismen. Würde beispielsweise die Kaliumkonzentration um den Faktor 4 ansteigen, wäre das vom Organismus nicht tolerierbar und endete letal. So ist vorstellbar, dass eine spezielle Säure schädlicher ist als die Protonen an sich (Morris und Low 2008).

Laktat selbst ist eine von vielen Zellen genutzte Substanz und als solche unschädlich. Das Stoffwechselprodukt Laktat wird im gesunden Organismus in engen Grenzen reguliert. Kommt es aber durch eine erhöhte Laktatkonzentration zur azidotischen Stoffwechsellage, ist eine ursachenbekämpfende Behandlung unabdingbar, denn vor allem in Verbindung mit einer Azidose auftretende erhöhte Laktatwerte sind mit erhöhter Morbidität und Mortalität assoziiert (Kjelland und Djogovic 2010, Vernon und LeTourneau 2010). Mit einer Mortalität von 78,3 % in der vorliegenden Studie, das heißt 313 von 400 Patienten, spiegelt die schwere Laktatazidose einen hochgradig lebensbedrohlichen Krankheitszustand wider.

Eine Studie von Gunnerson et al. (2006) beschreibt, dass die Laktatazidose im Vergleich zu anderen metabolischen Azidosen und im Vergleich zur respiratorischen Azidose bei zahlenmäßig gleicher pH-Wert Veränderung eine höhere Mortalität aufweist (Gunnerson et al. 2006).

Auch Funk et al. (2007) zeigten, dass Laktatazidose, Azidämie und akutes Nierenversagen (ANV) mit erhöhter Mortalität auf Intensivstationen verbunden sind. Anhand von Laktatkonzentration und pH-Wert seien Unterschiede zwischen überlebenden und nicht-überlebenden Patienten sichtbar (Funk et al. 2007).

Die Messung der Laktatkonzentration ist präzise, entscheidend ist aber die Kenntnis über die Ursache des erhöhten Laktatspiegels. Eine genaue Diagnostik ist also grundlegend. Der Laktatwert sollte direkt gemessen und nicht über andere Säure-Base-Parameter geschätzt werden. So kann er Hinweise auf Verdachtsdiagnose und Prognose geben. Eine erhöhte Laktatkonzentration ist mit metabolischer Azidose assoziiert, mit dieser jedoch nicht gleichzusetzen. Sie nimmt Einfluss auf die Therapieentscheidung. Um den Zustand des Patienten einschätzen zu können, kann es sinnvoll sein, den Laktatwert regelhaft zu monitorieren. Ob sich die routinemäßige Messung der Laktatkonzentration aber trotz Kostenaufwand rentiert und zu einem verbesserten Outcome beiträgt, ist laut Jansen et al. (2009) bisher ungeklärt (Jansen et al. 2009).

Die hier vorliegende Studie ist von Bedeutung, da sie thematisch nun vor allem auf den oben genannten Erkenntnissen zur Laktatazidose aufbaut. Es ist die erste Studie, die Patienten einschließt, die sämtlich extrem hohe Laktatkonzentrationen von ≥ 10 mmol/l aufweisen, und vergleicht bislang als einzige verschiedene Auslöser der Laktatazidose und ihre jeweilige Prognose. Eine Arbeit von Khosravani et al. (2009) untersuchte ebenfalls eine große Population von intensivmedizinischen Patienten, in welcher alle intensivmedizinisch aufgenommenen Patienten in Obergruppen nach neurologischen, neurochirurgischen, chirurgischen und internistischen Patienten differenziert wurden. In dem Fall wurden Patienten mit Laktatkonzentrationen > 2 mmol/l in die Studie aufgenommen. Dabei ging es vor allem um die Differenzierung nach Aufnahmediagnose und das Vorliegen der Laktatazidose bei Aufnahme oder im Verlauf der intensivmedizinischen Behandlung (Khosravani et al. 2009).

In der vorliegenden Arbeit wurde dagegen im Besonderen eruiert, welche Auslöser der Laktatazidose als besonders kritisch anzusehen sind, um so die Krankheitsverläufe besser einschätzen und gegebenenfalls früher intervenieren zu können.

Die Ergebnisse der Studie machen deutlich, dass es zwei große Fallgruppen mit Laktatazidose gibt. Eine Gruppe entwickelte eine schwere Laktatazidose bei Organversagen, beispielsweise der Leber, des Herzens, des Darms oder bei Sepsis. Die zweite Gruppe zeigte hohe Laktatkonzentrationen bei reversiblen Auslösern wie postoperativen Zuständen nach Kardiochirurgie oder generalisiertem Krampfanfall. Patienten der zweiten Gruppe hatten eine realistische Überlebenschance, wohingegen Patienten der erstgenannten Gruppe extrem hohe Mortalitätsraten zeigten.

Es gibt keine scharfe Grenze für stark erhöhte Laktatkonzentrationen, vielmehr sollten schon Laktatkonzentrationen ≥ 2 mmol/l, welche als obere Normgrenze angesehen werden, engmaschig überwacht werden. Kritisch kranke Patienten mit dezent ansteigender

Laktatkonzentration oder im oberen Normbereich liegenden Laktatwerten sind gefährdet, da diese bereits mit erhöhter Mortalität assoziiert sind (Kraut und Madias 2014). Steigt die Laktatkonzentration über 4 mmol/l, insbesondere in Verbindung mit einer azidotischen Stoffwechsellage, sei laut Kjelland und Djogovic (2010) ein direktes Handeln diesbezüglich indiziert (Kjelland und Djogovic 2010).

Die vorliegende Studie, die ausschließlich extrem hohe Laktatkonzentrationen (≥ 10 mmol/l) untersucht, unterstreicht die Letalität dieser hochgradig entgleisten Stoffwechselsituation. 95,0 % der Patienten (380 von 400 Patienten) zeigten eine solche Laktatazidose 0 – 4 Tage. Von diesen 380 Patienten verstarben 293 (77,1 %). 20 der 400 Fälle zeigten die schwere Laktatazidose insgesamt über einen Zeitraum länger als 4 Tage. Die schnelle Normalisierung des Laktatwerts ist entscheidend, um Morbidität und Mortalität zu verringern. Das macht deutlich, dass insgesamt die Laktat-Clearance als wichtiger anzusehen ist als ein einzelner hoher Laktatwert. Die vorliegenden Studienergebnisse zeigen, dass Patienten mit einer Laktatclearance < 30 % innerhalb von 12 Stunden eine sehr schlechte Prognose und eine Mortalität von fast 100 % haben. Ist die Laktatazidose wiederum einer reversiblen Ursache, wie einem generalisierten Krampfanfall oder bei postoperativen kardiochirurgischen Patienten, geschuldet und ist die Laktatclearance hoch, beträgt die Mortalität weniger als 25 %. In diesen beiden Gruppen zeigt sich besonders die Bedeutung der Laktatclearance, um das Outcome zu verbessern.

Genauso beschrieben auch Bakker et al. schon 1996, die längere Dauer einer erhöhten Laktatkonzentration („lactime“) im Blut führe zu einer schlechteren Prognose (Bakker et al. 1996). In der eigenen Studie zeigte sich dieser Trend deutlich. Von 91 Patienten, die länger als 24 Stunden an einer schweren Laktatazidose litten, verstarben in dieser 87 Patienten (Mortalität von 95,6 %). Nach 48 Stunden mit schwerer Laktatazidose verstarben 53 von 53 Patienten (Mortalität von 100,0 %). Abramson et al. (1993) zeigten in ihrer Studie bei Polytrauma-Patienten eine 100-prozentige Überlebensrate, wenn sich der Laktatwert innerhalb von 24 Stunden wieder normalisierte. Bestand eine erhöhte Laktatkonzentration länger als 48 Stunden, betrug die Überlebensrate nur noch 13,6 % beziehungsweise die Mortalität 86,4 % (Abramson et al. 1993). In der Studie von Abramson et al. (1993) wurde eine Laktatkonzentration ≥ 2 mmol/l als erhöht angesehen und alle Polytrauma-Patienten mit Laktatkonzentration ≥ 2 mmol/l bezüglich Laktat-Clearance untersucht. Die Ergebnisse der eigenen Studie spiegeln hier ein noch deutlich schlechteres Outcome wider als die Studie von Abramson et al. (1993). Das liegt in der Untersuchung mit ausschließlich extrem hohen Laktatkonzentrationen von ≥ 10 mmol/l begründet. Bei diesen sehr hohen Laktatwerten liegt schon die Gesamtmortalität des Studienkollektivs, auch unabhängig von der Dauer der

Laktatazidose, bei 78,3 % und demonstriert erneut die kritische Situation der betreffenden Patienten. Auch dass je nach Literatur leicht unterschiedliche Grenzen der Laktatkonzentration als normwertig angesehen werden, macht deutlich, dass nicht die absolute Laktatkonzentration im Blut ausschlaggebend, sondern vor allem der Verlauf – die Laktat-Clearance – für die Prognose entscheidend ist. Zwischen Höhe der Laktatkonzentration und Mortalität bestehe laut Trzeciak et al. (2007) aber ebenfalls ein linearer Zusammenhang (Trzeciak et al. 2007). In Bezug auf die hier vorliegende Studie ist zu sagen, dass kein Patient mit einer absoluten Blutlaktatkonzentration > 24 mmol/l überlebte. Ein rascher Ausgleich der Laktatazidose unter Berücksichtigung der auslösenden Krankheitsbilder muss daher aus prognostischer Sicht ein vorrangiges Ziel in der intensivmedizinischen Therapie sein.

In der vorliegenden Studie zeigt sich eine weitere Prognoseverschlechterung bei im Verlauf des Krankenhausaufenthalts erstmals oder weiter steigender Laktatkonzentration. Bei entsprechenden Fällen kommt es trotz aller Intensivtherapie zur Entwicklung sehr hoher Laktatkonzentrationen. Da die Therapiemöglichkeiten zu diesem Zeitpunkt schon ausgeschöpft sind, gibt es wenig Chance auf Überleben. Die überlebenden Patienten dieser Studie zeigen im Durchschnitt 0,95 Tage nach Aufnahme auf die ICU eine Laktatkonzentration ≥ 10 mmol/l. Die Verstorbenen entwickeln im Durchschnitt 4,95 Tage nach Aufnahme auf die ICU eine schwere Laktatazidose. Die spätere Entstehung der Laktatazidose ist also mit einer signifikant ($p < 0,01$) höheren Mortalität assoziiert. Kjelland und Djogovic (2010) zeigten in ihrer Studie ebenfalls eine weitere Verschlechterung der Prognose, wenn der Laktatspiegel in den ersten Stunden nach Ankunft in der Notaufnahme noch anstieg (Kjelland und Djogovic 2010).

Auch Vernon et al. (2010) bestätigten mit ihrer Arbeit die Relevanz der erhöhten Laktatkonzentration und verminderten Laktat-Clearance als wichtige Prognosemarker. Um frühzeitig die Ursache der Laktatazidose ausfindig zu machen, müssen zuerst typische Auslöser bedacht, aber auch andere seltenere Gründe für die Azidose in Erwägung gezogen und dann zielgerichtet therapiert werden (Vernon und LeTourneau 2010).

Die Quelle der erhöhten Laktatkonzentration bei intensivmedizinischen Patienten sei nicht stets konstant, sondern könne sich in Abhängigkeit vom Krankheitsverlauf und vorliegender Begleiterkrankungen verändern. Es gibt also keinen simplen Mechanismus, der in einer Laktatazidose resultiert. Vielmehr sind es komplexe Zusammenhänge, die bei kritisch kranken Patienten zu solch extremen Azidosen führen können (Morris und Low 2008).

Schon andere Studien zeigten die Bedeutung der Laktatazidose in der Intensivmedizin durch ihr häufiges Auftreten sowie die schlechte Prognose einer Hyperlaktatämie und einer

Laktatazidose (Bernardin et al. 1996, Nguyen et al. 2004, Cady et al. 1973). Bisher bezogen sich die Studien aber vor allem auf einzelne spezifische Krankheitsbilder.

Die hier vorliegende Arbeit untersucht verschiedene häufig auftretende Auslöser einer schweren Laktatazidose und vergleicht diese hinsichtlich Charakteristika und Prognose. Intensivpatienten sind häufig multimorbide. Neben den in dieser Studie häufig vorkommenden Aufnahme Diagnosen – kardiopulmonale Reanimation (17,0 %), kardiochirurgische Eingriffe (15,8 %), kardiales Versagen (14,3 %) und Sepsis (13,5 %) – beziehungsweise den häufigsten Ursachen der schweren Laktatazidose – Sepsis (34,0 %), kardiogener Schock (19,3 %), kardiopulmonale Reanimation (13,8 %) und hämorrhagischer Schock (12,5 %) – liegen meist weitere chronische Erkrankungen oder akute Nebendiagnosen vor. Dabei handelt es sich vor allem um arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus beziehungsweise Pneumonie und akutes Nierenversagen. Der anzunehmende Einfluss dieser Begleiterkrankungen blieb in der vorliegenden Arbeit aber unberücksichtigt und könnte Thema für weitere wissenschaftliche Untersuchungen sein. Eine Laktatazidose könne als Marker mit hoher Sensitivität, aber relativ geringer Spezifität, für eine Zellischämie angesehen werden. Es sei gesichert, dass eine metabolische Azidose die Prognose des Patienten negativ beeinflusse. Wird allerdings nur die Azidose und nicht ihr Auslöser behandelt, verändert sich weder der Krankheitsstatus des Patienten noch die Prognose zufriedenstellend. Um nicht nur „Kosmetik der Laborwerte“ zu betreiben, sei die gezielte Behandlung der Ursache der Azidose das angemessene therapeutische Ziel, um das Outcome zu verbessern (Morris und Low 2008).

In der vorliegenden Studie stellt die Sepsis die häufigste Ursache der schweren Laktatazidose dar. Die Mortalität unter den Sepsispatienten beträgt 90,4 %. Das liegt noch über der schon sehr hohen Mortalität des Gesamtkollektivs von 78,3 %.

Der Zusammenhang zwischen Laktatkonzentration und Prognose bei Patienten mit Sepsis oder Schocksyndrom nach Trauma, Verbrennungen beziehungsweise chirurgisch angegangenen Erkrankungen ist durch Studien (Kjelland und Djogovic 2010) gut untersucht. Bei Traumapatienten könne beispielsweise eine hohe Laktatkonzentration auf eine bisher nicht erkannte Verletzung oder Erkrankung hinweisen (Levrant et al. 2003).

Alle Studien bei septischen Patienten stimmen mit der vorliegenden überein und zeigen, dass erhöhte Laktatwerte bei Sepsis mit einer erhöhten Mortalität korreliert sind. Je nach Studie gelten schon einzelne erhöhte Laktatwerte von 3,5 mmol/l (Bernardin et al. 1996) beziehungsweise 5 mmol/l (Giannazzo et al. 2006) als unabhängige Prädiktoren für eine erhöhte Mortalität. Die Studie von Kirschbaum et al. (1998) zeigte einen Mortalitätsanstieg von 10 % auf 90 % beim Anstieg der Laktatkonzentration von 2 mmol/l auf 8 mmol/l (Kirschbaum et al. 1998). Eine Studie in Notaufnahmen zeigte bei Patienten mit schwerer Sepsis eine

erhöhte 28-Tages-Mortalität von 22,9 %, welche sich schon ab Laktatkonzentrationen ≥ 2 mmol/l, unabhängig vom Auftreten eines Schocks, manifestierte (Mikkelsen et al. 2009). Trzeciak et al. (2007) wiesen nach, dass sich die Mortalität bei Patienten mit schwerer Infektion oder Sepsis linear ansteigend zur steigenden Laktatkonzentration verhalte. Eine initiale Laktatkonzentration $\geq 4,0$ mmol/l sei bereits mit einer sechsfach höheren Mortalität assoziiert (Trzeciak et al. 2007).

Shapiro et al. (2005) untersuchten bei 1.278 Patienten mit Infektionen in der Notaufnahme den Zusammenhang zwischen erhöhten Laktatwerten und der 3-Tages- beziehungsweise 28-Tages-Mortalität. Bei einem einzelnen gemessenen Laktatwert ≥ 4 mmol/l betrug die Mortalitätsrate 28 %, bei Laktatwerten zwischen 2,5 mmol/l und 4 mmol/l 9 % und bei Laktatwerten im Normalbereich betrug diese 4,9 % (Shapiro et al. 2005). Giannazzo et al. (2006) konnten auch zeigen, dass beim gleichzeitigen Vorliegen der drei Risikofaktoren Alter > 80 Jahre, akutes Nierenversagen und erhöhte Serumlaktatkonzentration > 5 mmol/l das Risiko innerhalb von 28 Tagen zu versterben, bei 99 % lag (Giannazzo et al. 2006). In Tierexperimenten zeigte sich, dass Laktat im Normalfall im Glomerulus der Niere fast vollständig filtrierte und im proximalen Tubulus zu fast 100 % reabsorbiert wird. Dieser Mechanismus kann bei einer Hyperlaktatämie jedoch nicht zur Kompensation genutzt werden, da im Bedarfsfall nicht mehr Laktat über die Nieren ausgeschieden werden kann (Morris und Low 2008). Ein akutes Nierenversagen spielt bei der Entstehung oder Verstärkung einer Laktatazidose eine Rolle, da die metabolische Azidose nicht ausreichend über eine Bikarbonat-Konservierung kompensiert werden kann. 110 von 136 Patienten (80,9 %) in der hier vorliegenden Studie mit Sepsis und Laktatkonzentrationen ≥ 10 mmol/l benötigten Nierenersatzverfahren, da es zum Nierenversagen kam. Die Mortalität bei notwendiger Nierenersatztherapie lag im Gesamtkollektiv bei 88,5 %. Die Mortalität speziell bei Sepsis und notwendiger Nierenersatztherapie betrug 93,6 %. Die Prognose verschlechtert sich also weiterhin, wenn es bei Sepsis zum Nierenversagen und damit einer notwendigen Nierenersatztherapie kommt.

Rivers et al. (2001) zeigten am Beispiel des septischen Schock, dass eine „early goal-directed therapy“, im Gegensatz zur reinen Einstellung der Laktatazidose, das Outcome entscheidend verbesserte (Rivers et al. 2001).

Auf der anderen Seite sank beispielsweise bei septischen Patienten das Risiko zu sterben, wenn ein zunächst erhöhter Laktat Spiegel innerhalb der ersten sechs Stunden nach Auftreten wieder abfiel. Mit jedem Laktatkonzentrationsabfall von 10 % reduzierte sich die Mortalität um 11 %. War die Laktatclearance wiederum unzureichend, stieg die Mortalitätsrate an (Nguyen et al. 2004).

In der vorliegenden Studie macht die Patientengruppe mit kardiogenem Schock 77 Patienten (19,3 % des Gesamtkollektivs) einen großen Anteil aus. Die Mortalität liegt unabhängig von dem kardiopulmonalen Auslöser des kardiogenen Schocks mit insgesamt 80,5 % sehr hoch. Die Prognose ist damit ähnlich schlecht wie im Gesamtkollektiv der Studie. Bei der Literaturrecherche zum Thema Laktatazidose und kardiogener Schock fanden sich allerdings keine Untersuchungen bei vergleichbarem Patientenkollektiv.

Unter den Patienten mit Leberversagen lag die Mortalität in der vorliegenden Studie bei 84,6 % und damit ähnlich hoch wie bei den Sepsispatienten mit 90,4 %. Leberversagen und ein damit einhergehender verminderter Metabolismus von Laktat in der Leber führen zur Laktatazidose. 80 % aller Patienten mit fulminantem Leberversagen zeigen erhöhte Laktatwerte (De Jonghe et al. 1999). Die Schwere der Laktatazidose korreliert mit dem Maß des Leberversagens (Kjelland und Djogovic 2010). Kommen Leberversagen und Schock zusammen, führe das zu noch höheren Laktatkonzentrationen (Bihari et al. 1985). In den meisten Studien wird ersichtlich, dass ein fulminantes Leberversagen eine ebenso schlechte Prognose hat wie ein Schockgeschehen oder eine Sepsis mit Laktatazidose (Kjelland und Djogovic 2010). Taura et al. (2006) identifizierten unter ihren Patienten mit nicht-Paracetamol-verursachtem Leberversagen eine erhöhte Laktatkonzentration nicht als Prognosefaktor bei vorliegender schlechter Hämodynamik und schlechter Oxygenierung, sondern interpretierten die Azidose eher als Folge der verstärkt ablaufenden Glykolyse (Taura et al. 2006). Bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen kommt es dauerhaft zu einer reduzierten oder verlangsamten Laktat-Metabolisierung, die dann aber weitaus unbedeutender ist als erhöhte Laktatwerte bei akuter Dekompensation der Leber (Kjelland und Djogovic 2010). In der Studie von Funk et al. (2007) bei Patienten mit Leberzirrhose verlängerte sich die Laktatclearance um das Dreifache verglichen mit Lebergesunden (Funk et al. 2007). Kommt es bei Patienten mit vorbestehender Leberzirrhose zur akuten Dekompensation der Leber, stellt das ein erhöhtes Mortalitätsrisiko dar (Prytz und Thomsen 1976). Gleichzeitig sieht man sowohl bei Patienten mit Leberzirrhose im Endstadium als auch bei akuter Dekompensation der Leber über die Norm erhöhte Laktatkonzentrationen vorliegen (Kjelland und Djogovic 2010). Bei Patienten mit akutem Leberversagen oder akut dekompensierter Leberzirrhose sollte die Laktatkonzentration regelmäßig bestimmt werden, um das Mortalitätsrisiko abschätzen zu können (Kjelland und Djogovic 2010).

Wie auch die vorliegende Studie zeigt die Arbeit von Watanabe et al. (2007) über erhöhte Laktatspiegel im Zusammenhang mit Leberversagen und operativer Leberresektion einmal mehr, dass eine erhöhte Laktatkonzentration mit erhöhter Morbidität und Mortalität einhergeht (Watanabe et al. 2007).

Der Darm als Ursache für erhöhte Laktatwerte sei laut Morris und Low (2008) nicht unumstritten, da der meist zeitgleiche therapeutische Gebrauch von β -Agonisten wie Adrenalin das Bild einer Darmischämie vortäuschen oder hervorrufen könne (Morris und Low 2008). Die Ergebnisse der hier vorliegenden Studie zeigen aber, dass vor allem bei Mesenterialischämie extrem hohe Laktatwerte vorliegen können. Im Mittel lag die Laktatkonzentration hier bei 18,7 mmol/l, was deutlich über der mittleren Laktatkonzentration von 15,5 mmol/l bezogen auf das Gesamtkollektiv der Studie lag. Die maximal gemessene Laktatkonzentration bei einem Patienten mit Mesenterialischämie lag bei 35,0 mmol/l. Die Mortalität bei Mesenterialischämie aller Studienpatienten mit einem Laktat ≥ 10 mmol/l beträgt 100 %. Schon unabhängig von einer Laktatazidose beträgt die Mortalität bei Mesenterialischämie auf Intensivstationen bis zu 60 % (Leone et al. 2015). Der zeitgleich nötige Einsatz der Katecholamine mag die Laktatazidose wohlmöglich mit beeinflussen und verstärken, die Hauptursache der Azidose liegt hier aber in der Ischämie und Nekrose des Darms begründet.

Vor allem auch nach kardiopulmonaler Reanimation bei Kreislaufdepression spiele die Laktatkonzentration als Parameter zur Einschätzung der Prognose eine entscheidende Rolle (Levrant et al. 2003). Auch in dem vorliegenden Patientenkollektiv lag bei 13,8 % der Fälle die Ursache der Laktatazidose im Zustand nach Reanimation begründet. Die Mortalitätsrate war hier mit 78,18 % ähnlich hoch wie im Gesamtkollektiv der Studie. Die während einer Reanimation eingesetzte Therapie mit großzügiger Volumensubstitution, welche vor allem bei sogenannten isotonen NaCl-Infusionen in eine iatrogene Hyperchlorämie münden kann, sowie mit Adrenalin fördert ebenfalls den Anstieg der Laktatkonzentration. Das könnte die Azidose so mitbestimmen. Die Situation, die zur Reanimation führt, wird vom Körper als Schock interpretiert und es wird zusätzlich Bedarf an Flüssigkeit und β -Agonisten signalisiert, was zu einem Teufelskreis und einem fortschreitenden Ungleichgewicht des Säure-Basen-Haushalts führen kann. Unter Verwendung von Noradrenalin kommt es seltener zu diesen Komplikationen, weshalb hier Noradrenalin, wenn möglich und indiziert, heutzutage bevorzugt werden sollte (Morris und Low 2008). Gelingt es, die Laktatkonzentration innerhalb der ersten acht Stunden nach kardiopulmonaler Reanimation alle zwei Stunden um 20 % zu senken, reduzieren sich Morbidität und Mortalität (Kraut und Madias 2014).

Erkrankungen wie ein generalisierter Krampfanfall oder postoperative Zustände, die eine relativ kurz andauernde schwere Laktatazidose verursachen, sind in der vorliegenden Studie mit einer geringeren Mortalität (< 25 %) assoziiert, als Störungen, die zu einer lang anhaltenden Laktatazidose führen. Obwohl die Laktatazidose als Risikofaktor für schwerwiegende Komplikationen bei kardiochirurgischen Eingriffen gilt (Hajjar et al. 2013,

Kogan et al. 2012), liegt die Mortalität in der eigenen Studie bei der genannten Patientengruppe nur bei 23,8 %. Über die Herz-Lungen-Maschine, die bei einigen kardiochirurgischen Operationen zum Einsatz kommt, sollen Blutfluss, Blutgerinnung (activated clotting time = ACT), Gasaustausch und damit Säure-Basen-Haushalt sowie die Körpertemperatur reguliert werden. Trotz aller Komplexität kann die Herz-Lungen-Maschine nicht die gesamte Kreislauffunktion des Körpers ohne Einbußen ersetzen. So kann es in der Niere zur reduzierten Urinproduktion und zum akuten Nierenversagen kommen, in der Lunge kann ein ARDS entstehen, die Pumpfunktion des Herzens ist durch den maschinellen Ersatz nur partiell ersetzt und eine verminderte Leberperfusion führt zu Koagulopathie und Schockleber. Durch die Reduktion der Mikrozirkulation kann es so zu einer erhöhten Laktatkonzentration kommen.

Eine weitere Ursache der Laktatazidose kann die von beispielsweise Friesecke et al. (2010) untersuchte Metformin assoziierte Laktatazidose (MALA) sein. Die MALA kam im hier vorliegenden Patientenkollektiv nicht vor. Panzer et al. (2004) berichten von einem Fall mit Metformin-Intoxikation und folgender schwerer Laktatazidose, die sich durch forcierte Nierenersatztherapie mit CVVH und hoher Dialyseflussrate beseitigen lies (Panzer et al. 2004). Die Gabe von Metformin ist bei bestehender Nierendysfunktion kontraindiziert, da es vor allem dann durch Akkumulation zu einer MALA kommen kann. Diese zeigt einen signifikant niedrigeren medianen arteriellen pH-Wert und eine signifikant höhere Laktatkonzentration als die Laktatazidose anderer Genese. Die Mortalität der MALA sei im Vergleich zur Laktatazidose anderer Genese bei gleichem pH-Wert jedoch geringer (Friesecke et al. 2010).

Es existieren viele weitere seltenere Mechanismen, die zur Laktatazidose führen können. Eine Gruppe, die im vorliegenden Kollektiv ebenfalls keine Rolle gespielt hat, sind HIV-Patienten unter HAART-Therapie. So kann es, vor allem bei Gebrauch der Substanzen Didanosin und Stavudin, zum komplikativen Auftreten einer Laktatazidose kommen (Calza et al. 2005). Besonders gefährdet seien hier Patienten, die die oben genannten Präparate oder eine Kombination dieser einnehmen, sowie weibliche Patienten, jene mit fortgeschrittener Erkrankung und Patienten afrikanischer Abstammung (Hocqueloux et al. 2003).

Propofol, welches ein häufig verwendetes Hypnotikum in der Intensivmedizin und operativen Medizin darstellt, gehört ebenfalls zu den bedeutenderen Ursachen für eine Azidose mit erweiterter Anionenlücke (Morris und Low 2008).

Neben dem aktuellen intensivmedizinischen Problem, das zur schweren Laktatazidose führt, gibt es weiter beeinflussende Gegebenheiten, wie bereits oben genannte medikamentöse Therapie und chronischer Erkrankungen, die eine Laktatazidose mitverursachen oder

verstärken können. Bei einer zugrundeliegenden Leberzirrhose ist das Säure-Basen-Gleichgewicht gestört und eine Laktatazidose, die eine gesunde Leber womöglich noch auszugleichen vermag, kann oft nicht ausreichend kompensiert werden (Funk et al. 2007). Auch eine iatrogen hervorgerufene stark erhöhte Konzentration an Katecholaminen könne eine bestehende Laktatazidose weiter verstärken (Kjelland und Djogovic 2010). Das hat große Relevanz, da im vorliegenden Kollektiv 96,8 % aller Patienten mit Katecholaminen behandelt werden mussten. Unter den Patienten mit benötigter Katecholamintherapie lag die Mortalität bei 79,8 %. Die richtige Dosierung der Katecholamine ist wichtig, um eine Laktatazidose durch mangelnde Gewebepfusion nicht zu verschlimmern (Kraut und Madias 2014).

Beim Lungenversagen kommt es zu einer mangelnden Oxygenierung. Außerdem fehlt bei unzureichender CO₂-Eliminierung über die Atemwege die Kompensationsmöglichkeit einer metabolischen Azidose (Morris und Low 2008). Durch das häufig gleichzeitige Vorkommen chronischer Lungenerkrankungen oder akuter Pneumonien bei kritisch kranken Patienten wird die Laktatazidose so besonders häufig aggraviert. In der vorliegenden Studie mussten 369 Patienten (92,3 %) beatmet werden. Die Mortalität unter den beatmeten Patienten lag mit 79,9 % (295 von 369 Patienten) ähnlich hoch wie im Gesamtkollektiv.

Über den Einsatz von extrakorporalen Ersatzverfahren im Zusammenhang mit Laktatazidose gibt es bisher kaum Literatur. Es existiert lediglich eine kleine Studie an Neugeborenen, die aufgrund von Hypoxie mit ECMO unterstützt wurden. Diese zeigte trotz sehr hoher Laktatkonzentration eine Überlebensrate von 75 % (Cheung und Finer 1994). Natürlich können die Studienergebnisse an Neugeborenen und der hier vorliegenden erwachsenen oft chronisch vorerkrankten Population nicht direkt verglichen werden. Die Ergebnisse der eigenen Studie bei Erwachsenen zeigten eine Mortalität von > 90 %, wenn bei schwerer Laktatazidose extrakorporale Unterstützungssysteme eingesetzt werden mussten. Die Überlebenswahrscheinlichkeit ist hier trotz Einsatz von extrakorporalen Unterstützungssystemen gering.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse der vorliegenden Studie eine extrem hohe Mortalität. Eine Ausnahme stellen Patienten mit rasch reversiblen Ursachen für die Laktatazidose wie postoperative Zustände oder bei generalisiertem Krampfanfall dar. Diese haben eine deutlich bessere Überlebenschance und sollten eine intensivmedizinische Maximaltherapie erhalten, um die entgleiste Stoffwechsellage schnell zu normalisieren. Die hohe Mortalität des Gesamtkollektivs steigt weiter in Patientengruppen, in denen der Einsatz von extrakorporalen kreislaufunterstützenden und organersetzenden Systemen nötig ist. Bei länger anhaltender schwerer Laktatazidose verschlechtert sich die Prognose ebenfalls. Bei einer 48 Stunden anhaltenden schweren Laktatazidose zeigt sich eine Mortalitätsrate von gar 100 %. Außerdem trägt eine geringe Laktatclearance innerhalb der ersten 12 Stunden entscheidend zur schlechten Prognose bei und sollte Teil der Therapieüberwachung sein. Die Überlebenschancen der Patienten bessern sich bei Vorliegen einer reversiblen Ursache der Laktatazidose, wie bei Krampfanfall und postoperativen kardiochirurgischen Patienten, sowie bei einer verbesserten Laktatclearance.

Als klinisch relevante Erkenntnis ergibt sich hieraus, dass es wichtig ist, die Ursache der Laktatazidose festzustellen und entsprechend schnell zu behandeln. Außerdem kann das regelmäßige Bestimmen der Laktatkonzentration helfen, das Ansprechen auf eine Therapie und das Mortalitätsrisiko zu erfassen. Gefährdete Patienten sollten nicht nur mittels herkömmlicher Vitalparameter überwacht, sondern zusätzlich anhand der Laktatkonzentration eingeschätzt werden.

Für die klinische Tätigkeit stellt sich die Frage, ob es sinnvoll ist, bei allen Intensivpatienten routinemäßig die Laktatkonzentration zu bestimmen, beziehungsweise bei Patienten mit verschlechtertem oder unklarem klinischen Zustand Laktatwerte in geringen zeitlichen Abständen zu erheben.

Die Ergebnisse dieser Studie können auch bei der Entscheidungsfindung am Ende des Lebens bezüglich lebenserhaltender Maßnahmen und Grenzen der Therapie bei zu erwartender eingeschränkter Prognose helfen. Hierbei ist wichtig zu bedenken, dass nicht die Laktatazidose selbst für die hohe Mortalität verantwortlich ist sondern die zugrundeliegende Ursache. Daraus ergibt sich, dass die Prognose und die individuelle Entscheidungsfindung immer im Zusammenhang mit dem Auslöser der Azidose zu sehen sind. Für die Entscheidungsfindung bezüglich der Einstellung einer intensivmedizinischen Therapie gibt es keine klar definierten Kriterien (Sviri und van Heerden 2014). Entscheidungen dieser Art werden in Zusammenschau der akut vorliegenden und chronischen Erkrankungen, der klinischen Einschätzung und Laborbefunde, des mutmaßlichen Patientenwillens (Luce 2010)

sowie der Erfahrung des behandelnden Mediziners beschlossen. Das Einbeziehen der Laktatkonzentration und der Kenntnis über die hiermit verbundene Prognose können bei der schwierigen Frage über eine weitere intensivmedizinische Therapie beziehungsweise deren Abbruch weiterhelfen und geben dem Intensivmediziner einen weiteren Baustein für das Treffen dieser Entscheidung an die Hand.

Als Limitationen der Studie müssen bedacht werden, dass durch die Komplexität der intensivmedizinischen Verläufe und der untersuchten extrem hohen Laktatkonzentrationen die Zuordnung jeden Falls zu genau einer Ursache der Azidose nicht immer einfach und eindeutig war. Das zeigte sich besonders deutlich bei den Patienten der vorliegenden Studie mit extrem hohen Laktatkonzentrationen. Etwa jedem dritten Patienten konnten zunächst mehrere Auslöser für die Laktatazidose zugeordnet werden. In diesen Fällen wurde die führende Ursache eruiert beziehungsweise weiterhin strittige Patienten wurden im Konsens diskutiert. Vor allem die Differenzierung zwischen dem Auslöser kardiogener Schock und kardiopulmonale Reanimation war nicht immer sofort deutlich, zumal die Reanimation eine notwendige medizinische Maßnahme und nicht, wie die anderen Ursachen, eine Erkrankung selbst darstellt. Einige Patienten kamen allerdings mit einem Herzinfarkt auf eine Intensivstation des UKE, hatten zunächst eine normwertige Laktatkonzentration, wurden bei komplikativem Kammerflimmern oder anderen kreislaufwirksamen Herzrhythmusstörungen reanimationspflichtig und bekamen im Zuge der Reanimationspflichtigkeit eine schwere Laktatazidose. Anders zeigte sich der Verlauf bei Patienten, die nach Herzinfarkt über ein myogenes Pumpversagen in ein Schockgeschehen rutschten und mit einem frühen und langfristig erhöhten Laktatwert bei kardiogenem Schock auffielen.

Es ist möglich, dass durch die rein retrospektive Erfassung der Studiendaten Patienten fehlerhaft nicht in die Studie aufgenommen wurden, da eine vorliegende Erhöhung der Laktatkonzentration durch nicht durchgeführte Messung nicht identifiziert wurde. Da in dieser Studie allerdings extrem hohe Laktatkonzentrationen von ≥ 10 mmol/l analysiert wurden, waren die Patienten so bedrohlich krank, dass davon auszugehen ist, dass in ihrem Zustand stets eine Laktatmessung erfolgte. Zudem werden generell bei allen Intensivpatienten des UKE in regelmäßigen Abständen BGAs durchgeführt, die aufgrund der Gerätekonfiguration auch regelhaft den Laktatwert erfassen.

Als Einblick in die aktuelle Therapie der Laktatazidose und Ausblick in die Zukunft ist Folgendes zu sagen. Die physiologische Stabilisierung und die Sicherung der Organfunktionen spielen nach der Identifikation des Auslösers der Azidose eine entscheidende Rolle für die erfolgreiche Therapie. Dies wird durch bilanzierte Flüssigkeitstherapie, Beatmung, antibiotische Therapie und angepasste Ernährung erreicht. Der Einsatz von Pufferlösungen, insbesondere Natriumbikarbonat, ist bei kritisch kranken Patienten ebenfalls üblich und erfolgreich. Hierbei wird sich am Ziel pH-Wert $> 7,20-7,25$ orientiert (Morris und Low 2008). Der Einsatz von β -Agonisten wie Adrenalin, Salbutamol und Dobutamin wird bei kritisch kranken Patienten häufig erforderlich, führt jedoch über Sympathikusaktivierung zur Steigerung der Glykolyse (Manthous 2001). So kommt es zu einer übermäßigen Produktion von Pyruvat, das bei Auslastung der Pyruvatdehydrogenase in Laktat umgewandelt wird. Zusätzlich steigert die stimulierte Na^+/K^+ -ATPase der Muskelzellmembran weiter die Glykolyse und in der Folge fällt noch mehr Laktat an. Eine solche Laktatazidose konnte durch experimentelle Blockade der Adrenorezeptoren verhindert werden (Morris und Low 2008). Dieser Ansatz der Adrenorezeptorblockade könnte eine Möglichkeit zur zukünftigen Therapie der Laktatazidose darstellen. Dafür wäre aber wohl eine Spezifizierung nötig, die die gewünschte Kreislaufunterstützung durch Katecholamine nicht behindert.

Um die neuen Erkenntnisse dieser retrospektiven Studie fortführend zu untersuchen, muss diskutiert werden, mit Hilfe welcher Therapieansätze sich die Prognose der Laktatazidose verbessern lässt. Beispielsweise konnte indirekt gezeigt werden, dass sich das Outcome der Patienten durch eine therapeutisch optimale Sauerstoffbereitstellung und so abnehmende Laktatkonzentration verbessern ließ (Jansen et al. 2009). Die Erkenntnisse aus der bisher bestehenden Literatur hierzu reichen allerdings noch nicht aus, um die Prognose der schweren Laktatazidose entsprechend verbessern zu können. Hier besteht Potential für weitere wissenschaftliche Untersuchungen.

5 Zusammenfassung

Schwere Laktatazidosen können unterschiedliche Ursachen haben und sind häufig mit einer schlechten Prognose vergesellschaftet. In der vorliegenden retrospektiven Studie wurde die Ätiologie der schweren Laktatazidose an einem multidisziplinären Kollektiv von 400 Intensivpatienten mit Laktatkonzentrationen ≥ 10 mmol/l untersucht und die Mortalität sowie die Laktatclearance evaluiert.

Eine schwere Laktatazidose ist im Studienkollektiv mit einer extrem hohen Gesamtmortalität von 78,3 % assoziiert. Dies gilt insbesondere für Patienten mit Organversagen von Herz oder Leber, Sepsis und Mesenterialischämie. Auch eine geringe Laktatclearance verschlechtert die Prognose. Bei einer Laktatclearance innerhalb von 12 Stunden $< 32,8$ % verstarben 96,6 % der betroffenen Patienten. Bei einer anhaltenden schweren Laktatazidose über 24 Stunden verstarben 95,6 % der Patienten des Gesamtkollektivs. Nach 48 Stunden anhaltender Dauer lag die Mortalität in dieser Studie bei 100 %. Nur Patienten mit rasch reversiblen Ursachen für die Laktatazidose wie postoperative kardiochirurgische Patienten oder jene nach Krampfanfall zeigten eine deutlich geringere Sterblichkeit. Die maximale überlebte Laktatkonzentration lag in dieser Studie bei 24 mmol/l. Bei notwendigem Einsatz von Organersatzverfahren verschlechterte sich das Outcome zusätzlich.

Diese Erkenntnisse über definierte Ursachen und Prognose der schweren Laktatazidose sind in der Intensivmedizin von besonderer Bedeutung, da sie eine wesentliche Hilfe in der Entwicklung von Therapiekonzepten und auch in der Evaluation von „end-of-life“ Entscheidungen eine tragende Rolle haben können.

6 Abkürzungsverzeichnis

ACT	activated clotting time
ALT	Alanin-Aminotransferase
ASS	Acetylsalicylsäure
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATP	Adenosintriphosphat
B ⁻	Base
BE	Base excess
BGA	Blutgasanalyse
Cl ⁻	Chlorid-Ion
CMV	Cytomegalievirus
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
CPR	kardiopulmonale Reanimation
CVVH	kontinuierliche venovenöse Hämofiltration
EBV	Epstein-Barr-Virus
ECMO	extrakorporale Membranoxygenierung
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
H ⁺	Proton / Säure
H ₂ O	Wasser
HCO ₃ ⁻	Bikarbonat
HSV	Herpes-simplex-Virus
HZV	Herz-Zeit-Volumen
IABP	intraaortale Ballonpumpe

K ⁺	Kalium-Ion
MALA	Metformin assoziierte Laktatazidose
MAP	mittlerer arterieller Blutdruck
MARS	molecular adsorbent recirculation system
Na ⁺	Natrium-Ion
NAD ⁺ / NADH	Nicotinamidadenindinukleotid
OH ⁻	Hydroxidion
OR	Odds Ratio
p _(a) CO ₂	(arterieller) Kohlenstoffdioxidpartialdruck
p _(a) O ₂	(arterieller) Sauerstoffpartialdruck
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
ROC-AUC	receiver operating characteristic - area under the curve
S _(a) O ₂	(arterielle) Sauerstoffsättigung
SAPS	Simplified Acute Physiology Score
SD	Standardabweichung
UKE	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
VAD	ventricular assist device

7 Literaturverzeichnis

1. Abramson D, Scalea TM, Hitchcock R, Trooskin SZ, Henry SM, Greenspan J (1993) Lactate clearance and survival following injury. *J Trauma*. 35(4):584-588.
2. De Torrenté A, Krapf R (2004) Azidosen: akut und chronisch, respiratorisch und metabolisch. *Schweiz Med Forum*. 4:707-712.
3. Bakker J, Gris P, Coffernils M, Kahn RJ, Vincent JL (1996) Serial blood lactate levels can predict the development of multiple organ failure following septic shock. *Am J Surg*. 171(2):221-226.
4. Barth E, Albuszies G, Baumgart K, Matejovic M, Wachter U, Vogt J, Radermacher P, Calzia E (2007) Glucose metabolism and catecholamines. *Crit Care Med* 35:508-518.
5. Bernardin G, Pradier C, Tiger F, Deloffre P, Mattei M (1996) Blood pressure and arterial lactate level are early indicators of short-term survival in human septic shock. *Intensive Care Med*. 22(1):17-25.
6. Bihari D, Gimson AE, Lindridge J, Williams R (1985) Lactic acidosis in fulminant hepatic failure. Some aspects of pathogenesis and prognosis. *J Hepatol*. 1(4):405-416.
7. Bommer G, Eehalt C, Ziegler T, Bommer J (2007) Zentrum für Nieren- und Hochdruckkrankheiten. [Online im Internet] URL: from <http://www.dialyse-heidelberg.de/unsere-leistungen/dialyse/geniusdialyse/> [Stand: 07.01.2015, 22:48]
8. Broder G, Weil MH (1964) Excess lactate: an index of reversibility of shock in human patients. *Science*. 143:1457-1459.
9. Cady LJ, Weil M, Afifi A, Michaels S, Liu V, Shubin H (1973) Quantitation of severity of critical illness with special reference to blood lactate. *Crit Care Med*. 1(2):75-80.
10. Calza L, Manfredi R, Chiodo F (2005) Hyperlactataemia and lactic acidosis in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy. *Clin Nutr*. 24(1):5-15.
11. Chawla LS, Shih S, Davison D, Junker C, Seneff MG (2008) Anion gap, anion gap corrected for albumin, base deficit and unmeasured anions in critically ill patients: implications on the assessment of metabolic acidosis and the diagnosis of hyperlactatemia. *BMC Emerg Med*. 8(18).

12. Cheung P, Finer N (1994) Plasma lactate concentration as a predictor of death in neonates with severe hypoxemia requiring extracorporeal membrane oxygenation. *J Pediatr.* 125(5):763-768.
13. Cruickshank AM, Telfer AB, Shenkin A (1988) Thiamine deficiency in the critically ill. *Intensive Care Med.* 14(4):384-387.
14. De Jonghe B, Cheval C, Misset B, Timsit JF, Garrouste M, Montuclard L, Carlet J (1999) Relationship between blood lactate and early hepatic dysfunction in acute circulatory failure. *Crit Care Med.* 14(1):7-11.
15. Falk JL, Rackow EC, Leavy J, Astiz ME, Weil MH (1985) Delayed lactate clearance in patients surviving circulatory shock. *Acute care.* 11:212-215.
16. Friesecke S, Abel P, Roser M, Felix SB, Runge S (2010) Outcome of severe lactic acidosis associated with metformin accumulation. *Crit Care Med.* 14(6):R226.
17. Funk GC, Doberer D, Kneidinger N, Lindner G, Holzinger U, Schneeweiss B (2007) Acid-base disturbances in critically ill patients with cirrhosis. *Liver Intern.* 27(7):901-909.
18. Giannazzo G, Tola F, Vanni S, Bondi E, Pepe G, Grifoni S (2006) Prognostic indexes of septic syndrome in the emergency department. *Intern and Emerg Med.* 1(3):229-233.
19. Gunnerson KJ, Saul M, He S, Kellum JA (2006) Lactate versus non-lactate metabolic acidosis: a retrospective outcome evaluation of critically ill patients. *Crit Care Med.* 10(1):R22.
20. Haas SA, Lange T, Saugel B, Petzoldt M, Fuhrmann V, Metschke M, Kluge S. *Intensive Care Med.* 2015 Nov 10. [Epub ahead of print]
21. Hajjar LA, Almeida JP, Fukushima JT, Rhodes A, Vincent JL, Osawa EA, Galas FR (2013) High lactate levels are predictors of major complications after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 146(2):455-460.
22. Harvey B, Hickman C, Hinson G, Ralph T, Mayer A (2005) Severe lactic acidosis complicating metformin overdose successfully treated with high-volume venovenous hemofiltration and aggressive alkalinization. *Pediatr Critical Care Med.* 6(5):598-601.
23. Herold G, Mitarbeiter (2012) *Innere Medizin.* Gerd Herold, Köln.

24. Hocqueloux L, Alberti C, Feugeas JP, Lafaurie M, Lukasiewicz E, Bagnard G, Carel O, Erlich D, Molina JM (2003) Prevalence, risk factors and outcome of hyperlactataemia in HIV-infected patients. *HIV Med.* 4(1):18-23.
25. Jansen TC, van Bommel J, Bakker J (2009) Blood lactate monitoring in critically ill patients: a systematic health technology assessment. *Crit Care Med.* 10:2827-2839.
26. Khosravani H, Shahpori R, Stelfox HT, Kirkpatrick AW, Laupland KB (2009) Occurrence and adverse effect on outcome of hyperlactatemia in the critically ill. *Crit Care Med.* 13(3):R90.
27. Kirschbaum LA, Astiz ME, Rackow EC (1998) Interpretation of blood lactate concentrations in patients with sepsis. *Lancet.* 352:921-922.
28. Kjelland CB, Djogovic D (2010) The Role of Serum Lactate in the Acute Care Setting. *Intensive Care Med.* 25:286-300.
29. Kogan A, Preisman S, Bar A, Sternik L, Lavee J, Malachy A, Spiegelstein D, Berkenstadt H, Raanani E (2012) The impact of hyperlactatemia on postoperative outcome after adult cardiac surgery. *J Anesth.* 26(2):174-178.
30. Kraut JA, Madias NE (2014) Lactic Acidosis. *N Engl J Med.* 371(24):2309-2319.
31. Leone M, Bechis C, Baumstarck K, Ouattara A, Collange O (2015) Outcome of acute mesenteric ischemia in the intensive care unit: a retrospective, multicenter study of 780 cases. *Intensive Care Med.* 41(4):667-676.
32. Levraut J, Ichai C, Petit I, Ciebiera JP, Perus O, Grimaud D (2003) Low exogenous lactate clearance as an early predictor of mortality in normolactatemic critically ill septic patients. *Crit Care Med.* 31(3):705-710.
33. Löffler G (2008) *Basiswissen Biochemie mit Pathobiochemie*, 7. Aufl. Springer Medizin Verlag, Heidelberg.
34. Luce JM (2010) End-of-life decision making in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med.* 182(1):6-11.
35. Manthous CA (2001) Lactic acidosis in status asthmaticus: three cases and review of the literature. *Chest.* 119(5):1599-1602.

36. Mikkelsen ME, Miliatides AN, Gaieski DF, Goyal M, Fuchs BD, Shah CV, Bellamy SL, Christie JD (2009) Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. *Crit Care Med.* 37(5):1670-1677.
37. Mizock BA, Falk JL (1992) Lactic acidosis in critical illness. *Crit Care Med.* 20(1):80-93.
38. Morris CG, Low J (2008) Metabolic acidosis in the critically ill: Part 2. Causes and treatment. *Anaesthesia.* 63:396-411.
39. Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, Jacobsen G, Muzzin A, Ressler JA, Tomlanovich MC (2004) Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 32(8):1637-1642.
40. Panzer U, Kluge S, Kreymann G, Wolf G (2004) Combination of intermittent haemodialysis and high-volume continuous haemofiltration for the treatment of severe metformin-induced lactic acidosis. *Nephrol Dial Transplant.* 19:2158.
41. Prytz H, Thomsen AC (1976) Acid-base status in liver cirrhosis. Disturbances in stable, terminal and portal-caval shunted patients. *Scand J Gastroenterol.* 11(3):249-256.
42. Rassow J, Hauser K, Netzker R, Deutzmann R (2008) *Biochemie*, 2. Aufl. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart.
43. Reinhart K, Brunkhorst FM, Bone HG (AWMF) (2010) Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin. Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge der Sepsis. Langversion. AWMF-Registernummer: 079/001. Jena [Online im Internet] URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/079-001I_S2k_Sepsis_2010-abgelaufen.pdf [Stand: 26.06.2015, 13:12].
44. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M (2001) Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *New Engl J Med.* 345(19):1368-1377.
45. Scheid P (2005) Säure-Basen-Gleichgewicht. In: *Physiologie*. R. Klinke, H.C. Pape, S. Silbernagl (Hrg.) 5. Aufl. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart.
46. Schulte am Esch J, Bause H, Kochs E, Scholz J, Standl T, Werner C (2011) *Anästhesie - Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie*, 4. Aufl. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart.

47. Shapiro NI, Howell MD, Talmor D, Nathanson LA, Lisbon A, Wolfe RE, Weiss JW (2005) Serum lactate as a predictor of mortality in emergency department patients with infection. *Ann Emerg Med.* 45(5):524-528.
48. Svirni S, van Heerden PV (2014) Discussing end-of-life decisions in the ICU-are we doing our best? *Crit Care Med.* 42(6):1560-1561.
49. Taura P, Martinez-Palli G, Martinez-Ocon J, Beltran J, Sanchez-Etayo G, Balust J, Anglada T, Mas A, Garcia-Valdecasas JC (2006) Hyperlactatemia in patients with non-acetaminophen-related acute liver failure. *World J Gastroenterol.* 12(12):1949-1953.
50. Trzeciak S, Dellinger RP, Chansky ME, Arnold RC, Schorr C, Milcarek B, Hollenberg SM, Parrillo JE (2007) Serum lactate as a predictor of mortality in patients with infection. *Intensive Care Med.* 33:970-977.
51. Vernon C, LeTourneau JL (2010) Lactic acidosis: recognition, kinetics, and associated prognosis. *Crit Care Med.* 26(2):255-283.
52. Vincent JL, Dufaye P, Berre J, Leeman M, Degaute JP, Kahn RJ (1983) Serial lactate determinations during circulatory shock. *Crit Care Med.* 11:449-451.
53. Watanabe I, Mayumi T, Arishima T, Takahashi H, Shikano T, Nakao A, Nagino M, Nimura Y, Takezawa J (2007) Hyperlactemia can predict the prognosis of liver resection. *Shock.* 28:35-38.
54. Weil MH, Michaels S, Rackow EC (1987) Comparison of blood lactate concentrations in central venous, pulmonary artery, and arterial blood. *Crit Care Med.* 15:489-490.
55. Werdan K, Ruß M, Buerke M (AWMF) (2010) Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung. Infarkt bedingter kardiogener Schock - Diagnose, Monitoring und Therapie. Langversion. AWMF-Registernummer: 019/013. Saale [Online im Internet] URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/019-013l_S3_Infarkt-bedingter_kardiogener_Schock_Diagnose_Monitoring_Therapie_2010-abgelaufen.pdf [Stand: 13.07.2015, 21:35].
56. Wetsch WA, Hinkelbein J, Spöhr F (2014) Kurzlehrbuch Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart.

8 Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Klassifikation der Laktatazidosen.....	10
Tab. 2: Indikationen zum Einsatz von Nierenersatzverfahren	16
Tab. 3: Ein- und Ausschlusskriterien	19
Tab. 4: Normalwerte der Blutgasanalyse	21
Tab. 5: Klinische Charakteristika und Behandlung des Patientenkollektivs	25
Tab. 6: Diagnose bei Aufnahme auf die Intensivstation	26
Tab. 7: Häufige spezifische Ursachen der Laktatazidose	29
Tab. 8: Geschlechterverteilung bezogen auf die Ursachen der Laktatazidose	30
Tab. 9: Laktatspitzenwert aller Patienten.....	32
Tab. 10: Prognose bezüglich der Ursachen der Laktatazidose	35

9 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: CO ₂ -/Bikarbonat-Puffersystem (Scheid 2005)	6
Abb. 2: Alter im Patientenkollektiv	24
Abb. 3: Ursachen der Laktatazidose.....	27
Abb. 4: Dauer der schweren Laktatazidose bezogen auf die Ursache	31
Abb. 5: Dauer der schweren Laktatazidose bezogen auf die Ursache (Mittelwerte).....	32
Abb. 6: Laktatspitzenwert bei den verschiedenen Ursachen der Laktatazidose	33
Abb. 7: Laktatspitzenwert im Vergleich zum Outcome	34
Abb. 8: Prognose der Ursachen der Laktatazidose ≥ 10 mmol/l	35
Abb. 9: Dauer des Überlebens (Kaplan-Meier Kurve)	37
Abb. 10: Dauer und Mortalität der schweren Laktatazidose	38

10 Danksagung

Ich bedanke mich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Stefan Kluge für die Überlassung des Themas meiner Dissertation und die jeder Zeit zuverlässige, freundliche und hilfreiche Betreuung.

Ich danke Herrn PD Dr. med. Sebastian Haas für die Betreuung meiner Arbeit, die stets schnellen Rückmeldungen und die Unterstützung bei allen Fragen, die sich in der Zeit der Bearbeitung meiner Dissertation ergaben.

Ganz besonders danke ich meinen Eltern, dass sie mir meine Ausbildung ermöglicht haben und mir jeder Zeit mit Rat und Tat zur Seite standen.

Auch bei meinem Freund, der mich in jeder Phase unterstützt und mir den Rücken frei gehalten hat, möchte ich mich bedanken.

Last but not least möchte ich mich bei meiner Freundin für die Zeit, die wir gemeinsam an unseren jeweiligen Arbeiten verbracht haben, bedanken.

11 Lebenslauf

12 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: