

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

Sammenfattende viser opgørelsen, at ved anvendelse af et »accelereret« operationsforløb dvs. med fokus på tidlig smer-tebehandling, oral ernæring og mobilisering hos patienter opereret for verificeret appendicitis acuta, findes liggetiden kortere end sædvanligvis vist i litteraturen. Undersøgelsen gi-ver anledning til iværksættelse af prospektive randomiserede undersøgelser mhp. sammenligning af oral vs. sædvanlig in-travenøs antibiotikaterapi til patienter med perforeret appen-dix, idet et oralt regimen ville muliggøre et yderligere optime-ret behandlingsforløb med tidligere udskrivelse. Introduktion af et »accelereret« behandlingsregimen og evt. oral antibioti-kabehandling til patienter med perforeret appendix vil formentlig også kunne optimere behandlingsforløbet, såfremt operationen udføres i et laparoskopisk regi [10].

Korrespondance: Henrik Kehlet, Gastroenheden, Kirurgisk Sektion 435, H:S Hvidovre Hospital, DK-2650 Hvidovre.

Antaget den 17. november 2003.  
Interessekonflikter: Ingen angivet

Undersøgelsen er støttet af Statens Lægevidenskabelige Forskningsråd (22-01-0160).

## Litteratur

1. Golub R, Siddiqui F, Pohl D. Laparoscopic versus open appendectomy: a meta-analysis. *J Am Coll Surg* 1998;186:545-53.
2. Chung RS, Rowland DY, Li P et al. A meta-analysis of randomised controlled trials of laparoscopic versus conventional appendectomy. *Am J Surg* 1999;177:250-6.
3. Garbutt JM, Soper NJ, Shannon WD et al. Meta-analysis of randomised controlled trials comparing laparoscopic and open appendectomy. *Surg Laparosc Endosc* 1999;9:17-26.
4. Pedersen AG, Petersen OB, Wara P et al. Randomised clinical trial of laparoscopic versus open appendectomy. *Br J Surg* 2001;88:200-5.
5. Sauerland S, Lefering R, Neugebauer EAM. Laparoscopic versus open surgery for suspected appendicitis (Cochrane review) in: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2002. Oxford, update software.
6. Kehlet H, Wilmore DW. Multimodal strategies to improve surgical outcome. *Am J Surg* 2002;183:630-41.
7. Bohnen JM, Solumpkin MD, Dellinger EP et al. Guidelines for clinical care: anti-infective agents for intra-abdominal infection. *Arch Surg* 1992;127:83-9.
8. Helmer KS, Robinson EK, Lally KP et al. Standardized patients care guidelines reduce infectious morbidity in appendectomy patients. *Am J Surg* 2002;182:608-13.
9. Balslev I. Appendix sygdomme. I: Stadil F, Hald T, eds. *Kirurgisk Kompendium*. København: Nyt Nordisk Forlag, 1996:1000-8.
10. Kehlet H. Clinical trials and laparoscopic surgery – the second round will require a change in tactics? *Surg Laparosc Endosc Percut Tech* 2002;12:137-8.

## Uventet plasmalaktatstigning hos ekstremt for tidligt fødte og væksthæmmede nyfødte

Reservelæge Christian Heiring, professor Bjørn Quistorff & professor Gorm Greisen

Hillerød Sygehus, Børneafdeling H,  
Panum Institutet, Institut for Medicinsk Biokemi & Genetik,  
NMR-instrumentcenter, og  
H:S Righospitalet, Neonatalklinikken

## Resumé

**Introduktion:** Plasmalaktatværdier på over 2 mmol/l betragtes hos nyfødte som forhøjede. Stigning i laktat kan være udtryk for hypoksi eller hypoperfusion, men kan også skyldes en unormal langsom laktatomsætning. På Rigshospitalets neonatalklinik har man bemærket en tendens til, at uventet høje laktatværdier kan forekomme i de første 3-4 levedøgn hos klinisk stabile, ekstremt for tidligt fødte væksthæmmede børn uden asfyksi. Vi ønskede at belyse dette fænomen ved en systematisk journalgennemgang af væksthæmmede for tidligt fødte børn.

**Materiale og metoder:** Der blev foretaget en retrospektiv undersøgelse af ni ikkeasyktiske ekstremt for tidligt fødte børn indlagt på Rigshospitalet (i perioden januar 2000-oktober 2001) med en fødselsvægt på mindre end 60% af forventet, *small for gestational age* (SGA)-gruppen. Børnene var klinisk stabile uden tegn på infektion, hypoksæmi eller hypoperfusion. Som kontrolgruppe blev der udvalgt tilsvarende stabile, for tidligt fødte, men normalvægtige børn, *appropriate for gestational age* (AGA)-gruppen.

**Resultater:** Middel peak-laktat (højeste laktatværdi) i SGA-gruppen var 5,8 mmol/l (2,6 SD) mod 3,5 mmol/l (1,7 SD) i kontrolgruppen ( $p < 0,03$ ). I begge grupper var der signifikant korrelation mellem peak-laktat og *base excess* (BE). Glukoseinfusionshastigheden i de to grupper var ikke signifikant forskellig. Der var ingen relation mellem laktatinfusion og peak-laktat.

**Diskussion:** Det er muligt, at for tidligt fødte SGA-nyfødte normalt har højt plasma-laktat.

Laktat dannes ud fra pyruvat, som er slutproduktet i glykoly-sen. Under anaerobe forhold er dannelsen af laktat nødvendig for at sikre fluksion i glykoly-sen og dermed anaerob aden-sintriphosphat (ATP)-produktion [1]. Således kan laktat-produktion i den sammenhæng opfattes som et mål for anaerobe forhold betinget af enten hypoperfusion eller hypoksæmi [2]. Men høj plasmalaktat kan også ses som en konsekvens af utilstrækkelig fjernelse af en i øvrigt normal laktat-dannelse. Laktat kan let måles, og måling af laktatkoncentra-tionen i plasma anvendes til klinisk monitorering af kritisk syge patienter og som prognostisk indikator [2-4].

Der foreligger kun begrænsede data for normale reference-værdier hos nyfødte og fostre [5-7]. Generelt angives en kon-centration på over 2 mmol/l som forhøjet [2, 3, 5, 7, 8], men helt op til 3,9 mmol/l er angivet som værende normalt [7].

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

På Neonatalklinikken, Rigshospitalet, har man på de rutinemæssige blodgasanalyser kasuistisk bemærket en tendens til, at i øvrigt stabile præterme væksthæmmede nyfødte i de første levedøgn i forhold til normalvægtige, men præterme børn, kan have høje laktatværdier (over 5 mmol/l), uden at dette umiddelbart kan forklares ved asfyksi, hypoperfusion eller hypoksi.

Formålet med denne undersøgelse var at belyse, om stabile, præterme, væksthæmmede nyfødte har højere laktatværdier i de første levedøgn end præterme, normalvægtige nyfødte, og at vurdere, om en eventuel forskel kan forklares ud fra andre kliniske variable herunder glukoseinfusion og eventuelt utilstrækkelig laktatfjernelse fra blodet i lever og nyrer.

## Materiale og metoder

Neobase-databasen gav en oversigt over præterme, væksthæmmede nyfødte indlagt på Neonatalklinikken, Rigshospitalet, i perioden fra januar 2000 til og med oktober 2001. Børn med over 40% væksthæmning blev udvalgt. Inklusionskriterierne for børnene var følgende: indlæggelse direkte fra fødegang eller sectiostue og uden svær asfyksi (vurderet ud fra Apgarscore og blodgasanalyse af navlesnorsblod), klinisk og biokemisk stabile de første døgn defineret ved:

- normalt blodtryk
- normal perifer perfusion vurderet ud fra normal urinproduktion
- normal hudperfusion vurderet ud fra den kliniske beskrivelse af barnet
- ingen infektion udtrykt ved C-reaktivt protein
- ingen sværere respiratoriske problemer ud over behov for *continuous positive airways pressure* (CPAP)
- normotermi

- ingen medfødte misdannelser i lunger, tarm, hjerte-kar-system eller urinveje.

Ni børn opfyldte disse kriterier - i det følgende omtalt som *small for gestational age* (SGA)-gruppen. På tilsvarende vis blev der udvalgt 11 præterme, normalvægtige børn - i det følgende omtalt som *appropriate for gestational age* (AGA)-gruppen som kontrolgruppe. Da disse børn generelt havde mindre gestationsalder, var det vanskeligt at finde patienter med helt ukomplerede fødsels- og perinatalforløb. I inklusionen af kontrolgruppen har vi derfor accepteret lette cirkulatoriske problemer (eventuelt med behov for NaCl-infusion, blodtransfusion eller kortvarig dopamininfusion) og let til moderat asfyksi. Det er tilstande, som om noget ville forventes at bidrage til en øget laktatproduktion, og som derfor ikke vil svække pålideligheden af en eventuelt påvist højere laktatværdi i SGA-gruppen.

Journalnotater og væskeskemaer blev gennemgået med registrering af fødselsvægt, gestationsalder og kliniske oplysninger. Alle målinger af blodgas, blodsukker og laktat blev registreret - herunder den højeste laktatværdi (peak-laktat). De fleste blodgasanalyser er lavet på arterielt blod, men også kapillærblodprøver taget på opvarmet hæl er anvendt. I en undersøgelse har man vist, at arterielt og kapillært målt laktat ikke afviger fra hinanden [8]. For hvert barn blev den gennemsnitlige parenterale glukoseindgift (mmol glukose/time/kg legemsvægt) inden for de første fem døgn beregnet. De fleste af patienterne fik også invertose-Darrow bestående af 229 mmol/l glukose, 208 mmol/l fruktose og 14 mmol/l laktat. Den totale mængde glukose og laktat fra denne kilde inden for de første fem døgn blev udregnet, idet fruktose blev regnet som glukose.

Data blev analyseret ved hjælp af Students t-test, Mann-Whitneys U-test, og multipel regressionsanalyse. En p-værdi mindre end 0,05 blev betragtet som signifikant.

	SGA-gruppen (n = 9) middelværdi (standardafvigelse)	AGA-gruppen (n = 11) middelværdi (standardafvigelse)	p-værdi ved t-test
Gestationsalder (uger)	29,2 (± 1,3)	25,5 (± 0,9)	
Fødselsvægt (gram)	666,3 (± 121,5)	802,9 (± 85,1)	
Relativ væksthæmning <sup>a</sup>	56% (± 6,0)	4,6% (± 2,7)	
Navlesnors pH	7,32 (± 0,04)	7,34 (± 0,07)	ns
Navlesnors <i>base excess</i> (BE) (mmol/l)	-1,7 (± 2,0)	-4,1 (± 3,7)	ns
Apgar 1 min	5,9 (± 2,2)	6,6 (± 2,25)	ns
Apgar 5 min	9,9 (± 0,4)	9,7 (± 0,5)	ns
Alder ved peak-laktat (timer) <sup>b</sup>	20,8 (± 18,4)	36,3 (± 38,4)	ns
Peak-laktat (mmol/l)	5,8 (± 2,6)	3,5 (± 1,7)	< 0,03
pH ved måling af peak-laktat	7,39 (± 0,04)	7,36 (± 0,05)	ns
BE ved måling af peak-laktat (mmol/l)	-4,8 (± 2,7)	-4,0 (± 2,4)	ns
Gennemsnitlig glukoseinfusions- hastighed (mg/kg/time) <sup>c</sup>	387,6 (± 150,6)	315,5 (± 229,0)	ns

a) Fødselsvægt i forhold til forventet vægt ved given gestationsalder.

b) Angivet som antal timer fra fødslen til måling af peak-laktat.

c) Beregnet for en periode på seks timer op til tidspunktet for måling af peak-laktat.

ns = nonsignifikant.

Tabel 1. Data for *small for gestational age* (SGA)- og *appropriate for gestational age* (AGA)-grupperne.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

## Resultater

Data for SGA- og AGA-grupperne er præsenteret i **Tabel 1**. I SGA-gruppen fandt man en gennemsnitlig peak-laktatværdi (højeste laktatværdi målt inden for de første fem døgn) på 5,8 mmol/l (2,6 SD) mod 3,5 mmol/l (1,7 SD) i AGA-gruppen ( $p < 0,03$ ). Hos seks børn i SGA-gruppen mod kun to børn i AGA-gruppen fandt man peak-laktat-værdier på over 5 mmol/l.

I **Figur 1** vises fordelingen af peak-laktat-værdierne for samtlige patienter. Ved Mann-Whitneys U-test fandt man ligeledes signifikant højere peak-laktat-værdier i SGA-gruppen ( $p < 0,05$ ).

Begge grupper havde nærnormalt pH på det tidspunkt, da peak-laktat blev målt. Sammenhængen mellem peak-laktat, BE og pH på det tidspunkt peak-laktat blev målt er vist i **Tabel 2**. Der er kun signifikant korrelation mellem BE og laktat.

Der var ikke forskel på glukoseinfusionshastigheden i de to grupper seks timer før peak-laktat blev målt (**Tabel 2**).

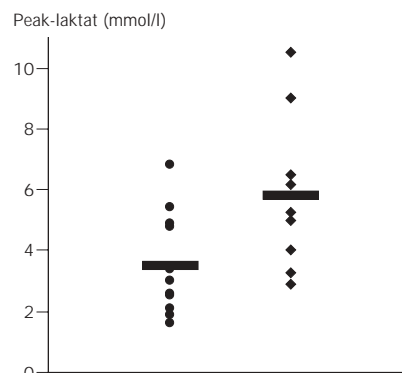
## Diskussion

En systematisk gennemgang af en lille gruppe stabile, væksthæmmede nyfødte indlagt på Neonatalklinikken, Rigshospitalet, (i perioden fra januar 2000 til oktober 2001) viste en signifikant højere middel peak-laktat-værdi på 5,8 mmol/l mod 3,5 mmol/l i kontrolgruppen (**Tabel 1**). I flere publicerede undersøgelser af svært syge og shockerede nyfødte (respirator- eller *extracorporeal membrane oxygenator* (ECMO)-behandlede) har så høje laktatværdier været prædiktive for en dårlig prognose med hensyn til overlevelse eller neurologiske sequelae [2, 3].

En unormal balance mellem produktionen og forbrug af laktat vil kunne ændre plasmalaktat. En sådan ubalance ville kunne opstå ved øget eksogent tilbud, for eksempel ved infusion, øget produktion, for eksempel ved hypoksæmi eller nedsat elimination for eksempel ved uudviklet glukoneogenese i lever og nyrer.

Det er uklart, hvor meget eksogent tilført laktat, der skal til for at forskyde denne balance hos nyfødte. Ringer-laktat (laktatindhold 28 mmol/l)-infusion hos voksne er vist ikke at påvirke blodgasværdierne, men der er ingen rapporter om, hvorvidt plasmalaktat ændres [9]. Ingen af patienterne i nærværende undersøgelse fik invertose-Darrow og dermed laktat i seks timer op til det tidspunkt, da peak-laktat blev målt, så eksogent tilført laktat skønnes derfor ikke at spille nogen rolle for de målte peak-laktat-værdier.

**Figur 1.** Fordeling af peak-laktat-værdier for *appropriate for gestational age* (AGA)-gruppen (●) og *small for gestational age* (SGA)-gruppen (◆), middelværdierne er markeret (—).



Det var ud fra materialet i øvrigt ikke muligt at vurdere en eventuel effekt af invertose-Darrow på plasmalaktat, da der kun i få tilfælde var infunderet invertose-Darrow i relation til tidspunkterne for laktatmålingerne.

Hypoksæmi fører til øget laktatproduktion. Alle inkluderede børn havde behov for nasal-CPAP på tidspunktet for måling af peak-laktat. Alle SGA-børn lå i atmosfærisk luft modsat børnene i AGA-gruppen, hvor knap halvdelen havde behov for ekstra ilttilskud.

Øget laktatproduktion forekommer dog ikke kun under anaerobe tilstande. Således kan aktiviteten i glykolyse overskride pyruvatdehydrogenaseflux, hvilket kan føre til øget laktatproduktion. Dette kan eksempelvis ske i den initiale fase af intens muskelarbejde [10]. Excessivt glukosetilbud kan ligeledes føre til øget glykolyse og dermed øget laktatproduktion såfremt glykolyseflux overskrider pyruvatdehydrogenaseflux [1, 4]. Der kunne i denne undersøgelse ikke vises en signifikant sammenhæng mellem glukoseinfusionshastigheden og peak-laktat-værdierne i de to grupper samlet. Dataene antyder dog en svag sammenhæng ( $p$ -værdi  $< 0,07$ ), som imidlertid kun kan genfindes i AGA-gruppen (**Tabel 2**). En effekt af glukoseinfusion kan ikke udelukkes med sikkerhed.

Vi har set bort fra glukose indgivet ved enteral ernæring, da der indgives både erstatningsmælk og modermælk, hvilket gør beregning af glukoseindgift fra denne kilde meget usikker.

Hos enkelte børn i SGA-gruppen beskrives gastrointestinale problemer i form af sparsom afføring, aspirater og sparsomme tarmlyde. Hos et barn var dette tilfældet i relation til målingen af peak-laktat (på kun 2,9 mmol/l).

Laktatproduktionen kan forblive høj i efterforløbet af kredsløbssjok hos voksne patienter på grund af forhøjet katekolaminniveau [11, 12]. Det er vist, at forhøjet serumkatekol-

**Tabel 2.** Regressionsanalyser. pH og BE målt samtidig med peak-laktat. Glukoseinfusionshastigheden beregnet som gennemsnitlig værdi i seks timer før peak-laktat måles.

	Regressionskoefficient	p-værdi
Peak-laktat vs. pH (begge grupper)	-4,3	ns
Peak-laktat vs. BE (begge grupper)	-0,49	< 0,02
Peak-laktat vs. glukoseinfusionshastighed i begge grupper	0,005	ns*
Peak-laktat vs. glukoseinfusionshastighed i SGA-gruppen	0,004	ns
Peak-laktat vs. glukoseinfusionshastighed i AGA-gruppen	0,004	ns

Laktat (mmol/l), BE (mmol/l), glukoseinfusionshastighed (mg/kg/time), ns = nonsignifikant. \*p-værdi  $< 0,07$ . SGA = *small for gestational age*. AGA = *appropriate for gestational age*.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

amin aktiverer laktatproduktionen i sammenhæng med en direkte aktivering af energiforbrugende Na/K-ATPaser [11, 12].

Hvorvidt stabile, præterme nyfødte har forhøjet katekolaminspejl i forhold til normale nyfødte, eller om der er forskel imellem præterme SGA-nyfødte og AGA-nyfødte, synes ikke endeligt afklaret. I et enkelt studie har man fundet, at såvel graden af væksthæmning som præmaturitet er positivt korreleret til katekolaminsekretion [13]. Vi er dog ikke bekendt med studier, hvor man har kunnet bekræfte dette.

Hos både børn og voksne antages det, at laktat fjernes fra blodbanen ved optagelse i leveren og nyrerne, hvor laktat via glukoneogenesen omdannes til glukose (og eventuelt glykogen) [1]. Såfremt den glukoneogenetiske stofskiftevej i leveren ikke har opnået fuld kapacitet hos præterme, væksthæmmede nyfødte, vil en i øvrigt normal laktatproduktion føre til forhøjet plasmalaktat. I to nyere studier af glukoneogenese hos nyfødte er aktiviteten af glukoneogenesen ikke signifikant forskellig hos hverken undervægtige eller præterme nyfødte i forhold til normalvægtige terme nyfødte [14, 15]. Begge undersøgelser er baseret på anvendelse af stabile isotoper. I en ældre undersøgelse, hvor glukoneogenese-aktiviteten er estimeret ud fra måling af forbruget af glukoneogenesesubstrater (laktat, alanin og glycerol), har man derimod fundet en nedsat aktivitet hos væksthæmmede nyfødte [16]. Nedsat glukoneogeneseaktivitet er ligeledes fundet hos væksthæmmede fostre [6]. På basis af den eksisterende viden kan det ikke udelukkes, at der hos fostre og præterme nyfødte sker en differentieret modning af forskellige enzymssystemer afhængig dels af gestationsalder, dels af den intrauterine vækst. I en vis periode i fosterlivet kan der derfor godt tænkes at være en reel underkapacitet for laktatfjernelse. Noget, som ikke vil spille nogen rolle intrauterint, da moderens system fjerner det overskydende laktat, men som bliver synligt ved for tidlig fødsel. Det kan i den sammenhæng nævnes, at MR-studier af raske nyfødte har vist, at laktatkoncentrationen i centralnervesystemet er positivt korreleret til graden af væksthæmning og lav gestationsalder [17]. Det er foreslået, at laktat er en nødvendig metabolit for normal udvikling af fostret [17, 18].

En uventet høj laktatværdi kræver stillingtagen til, om der foreligger en tilstand med hypoksæmi, der kræver intervention, eller om der »blot« er tale om en forbigående ubalance mellem laktatproduktion og elimination. En væsentlig hjælp til denne stillingtagen er eksistensen af et veldefineret referenceniveau. Resultaterne af nærværende undersøgelse antyder sammen med resultaterne af andre studier [2, 3, 5, 7, 8], at et sådant veldefineret referenceniveau endnu ikke er defineret inden for neonatologien. Vi fandt i både SGA-gruppen og i AGA-gruppen middel-peak-laktat-værdier, der ligger langt over det gældende referenceniveau.

### Konklusion

På basis af de målte parametre er det ikke muligt at konkludere, om de forhøjede plasmalaktatværdier, vi fandt hos grup-

pen af væksthæmmede, præterme nyfødte, var et udtryk for en øget produktion eller nedsat omsætning af laktat i forhold til hos normalvægtige, præterme børn, eller om det var et tilfældigt fund i et meget lille materiale, hvor undersøgelses- og kontrolgruppe ikke var helt sammenlignelige. Det er vigtigt at understrege, at forhøjet plasmalaktat ikke entydigt signalerer organhypoksi.

En prospektiv undersøgelse af sammenhængen mellem plasmalaktat, gestationsalder og intrauterin væksthæmning hos stabile nyfødte er ønskværdig med henblik på bestemmelse af, om ændrede referenceniveauer er nødvendige.

Korrespondance: *Christian Heiring*, Børneafdeling H, Hillerød Sygehus, DK-3400 Hillerød. E-mail: chr\_heiring@dadlnet.dk

Antaget: 23. december 2003  
Interessekonflikter: Ingen angivet

### Litteratur

1. Stern HJ. Lactic acidosis in paediatrics. Clinical and laboratory evaluation. *Ann Clin Biochem* 1994;31:410-9.
2. Deshpande SA, Platt MPW. Association between blood lactate and acid-base status and mortality in ventilated babies. *Arch Dis Child* 1997;76:F15-F20.
3. Cheung PY, Robertson CM, Finer NN. Plasma lactate as a predictor of early childhood neurodevelopment outcome of neonates with severe hypoxaemia requiring extracorporeal membrane oxygenation. *Arch Dis Child* 1997;74:F47-F50.
4. Saugstad OD. Is lactate a reliable indicator of tissue hypoxia in the neonatal period? *Acta Paediatr Scand* 2002;91:17-9.
5. Nielsen J, Ytrebo LM, Borud O. Lactate and pyruvate concentrations in capillary blood from newborns. *Acta Paediatr* 1994;84:920-2.
6. Nicolalides KH, Economides DL, Soothill PW. Blood gases, pH, and lactate in appropriate and small-for-gestational-age fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:996-1001.
7. Dollberg S, Bauer R, Mimouni FB. A Reappraisal of neonatal blood chemistry references ranges using the Nova M Electrodes. *Am J Perinat* 2001;8:433-9.
8. Fauchere JC, Bauschatz AS, Arlettaz R et al. Agreement between capillary and arterial lactate in the newborn. *Acta Paediatr* 2002;91:78-81.
9. Didwania A, Miller J, Kassel D et al. Effect of intravenous lactated Ringer's solution infusion on the circulating lactate concentration. *Crit Care Med* 1997;25:1851-4.
10. Spriet LL, Howlett RA, Heigenhauser GJ. An enzymatic approach to lactate production in human skeletal muscle during exercise. *Med Sci Sports Exerc* 2000;32:756-63.
11. James JH, Luchette FA, McCarter FD et al. Lactate is an unreliable indicator of tissue hypoxia in injury or sepsis. *Lancet* 1999;354:505-8.
12. Luchette FA, Jenkins WA, Friend LA et al. Hypoxia is not the sole cause of lactate production during shock. *J Trauma* 2002;52:415-9.
13. Dalmaz Y, Peyrin L, Dutruge J et al. Neonatal pattern of adrenergic metabolites in urine. *J Neural Transm* 1980;49:151-65.
14. Kalhan SC, Parimi P, van Beek R et al. Estimation of gluconeogenesis in newborn infants. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001;281:E991-E997.
15. Sunehag AL, Haymond MW, Schanler RJ et al. Gluconeogenesis in very low birthweight infants receiving total parenteral nutrition. *Diabetes* 1999;48:791-800.
16. Hawdon JM, Platt MPW. Metabolic adaptation in small for gestational age infants. *Arch Dis Child* 1993;68:262-8.
17. Leth H, Toft PB, Pryds O et al. Brain lactate in preterm and growth-retarded neonates. *Acta Paediatr* 1995;84:495-9.
18. Hellmann J, Vanucci RC, Nardis EE. Blood brain permeability to lactic acid in the newborn dog: lactate as a cerebral metabolic fuel. *Pediatr Res* 1982; 16:40-4.