

## Pathophysiologie beachten

# Hyperlaktatämie: manchmal mehr als nur Spiegelbild von Gewebehypoperfusion

Amin El Mohri<sup>a</sup>, dipl. Arzt; Dr. med. Thierry Bonjour<sup>a</sup>; Dr. med. Olivier Boulat<sup>b</sup>, FAMH<sup>a</sup> Service de médecine intensive, Hôpital du Valais, Sion; <sup>b</sup> Service de chimie clinique, Département de médecine de laboratoire et pathologie, CHUV, Lausanne

## Fallbeschreibung

Eine 37-Jährige, die an einem Alkoholabhängigkeitssyndrom leidet, aktive Raucherin ist, vor über zehn Jahren wegen einer Polytoxikomanie entwöhnt wurde (Kokain und Heroin) und keine regelmässige medizinische Behandlung erhält, sucht die Notfallabteilung aufgrund von Bauchschmerzen mit Erbrechen, Inappetenz und Anorexie auf, die sich seit vier Tagen entwickeln. In weiterer Folge treten Bewusstseinsstörungen und arterielle Hypotonie auf.

Die initiale Blutgasanalyse ergibt eine metabolische Azidose mit vergrösserter Anionenlücke (AL:  $[\text{Na}^+ + \text{K}^+] - [\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-]$ , Normwert unter 15 mmol/l; korrigierte AL: gemessene AL +  $0,25 \times [40 - \text{Albumin}]$ ) mit pH 7,24, eine Bikarbonat-Konzentration von 4,5 mmol/l, einen  $\text{pCO}_2$  von 11 mm Hg, einen Basenüberschuss von -22,3 mmol/l, eine Chlorid-Konzentration von 99 mmol/l, eine AL von 33 mmol/l sowie eine Hyperlaktatämie (22 mmol/l). Laut Laborbefund liegen die Werte von Natrium ( $\text{Na}^+$ : 135 mmol/l), Kalium ( $\text{K}^+$ : 2,3 mmol/l), Harnstoff und Kreatinin im Normbereich. Für die osmotische Lücke wird ein Wert von 16 mosmol/kg  $\text{H}_2\text{O}$  berechnet (OL:  $2 \times \text{Na}^+ + \text{Harnstoff} + \text{Glukose}$ , Normwert <10–15 mosmol/kg  $\text{H}_2\text{O}$ ). Zu erwähnen sind ausserdem eine Hypoglykämie (1,2 mmol/l), gestörte Leberwerte (Gesamtbilirubin 100  $\mu\text{mol/l}$ , Aspartat-Aminotransferase [ASAT] 719 U/l, Alanin-Aminotransferase [ALAT] 85 U/l), diskret gestörte Gerinnungswerte mit einem gemessenen

Quick-Wert von 54% und Spuren von Ketonkörpern im Urin. Die Messung der Blutalkoholkonzentration und der Kreatinkinase (CK) verläuft negativ; im Urin werden keine Drogen nachgewiesen.

Zunächst wird ein hypovolämischer Schock aufgrund von Flüssigkeitsverlust im Verdauungstrakt diagnostiziert. Eine Volumensubstitution wird parallel zu einer vasopressorischen Unterstützung mit Noradrenalin begonnen. Die Patientin wird aufgrund der Bewusstseinsstörung intubiert.

### Frage

Welche dieser Aussagen trifft zu?

- Die Hyperlaktatämie ist zum Teil durch die schwere Hypovolämie und den nachfolgenden Schockzustand erklärbar.
- Die Leberinsuffizienz fördert die Hyperlaktatämie nicht.
- Die vergrösserte Anionenlücke ist durch die Hyperlaktatämie allein erklärbar, die bei 22 mmol/l liegt.
- Die vorliegende Azidose ist eine reine Laktatazidose.

### Antwort

Die richtige Antwort lautet a.

## Diskussion

Die häufigste Ursache von Hyperlaktatämie ist zwar die Gewebedysoxie im Rahmen eines Schocks, sie kann aber auch andere Ursachen haben. Klassischerweise wird die Hyperlaktat-

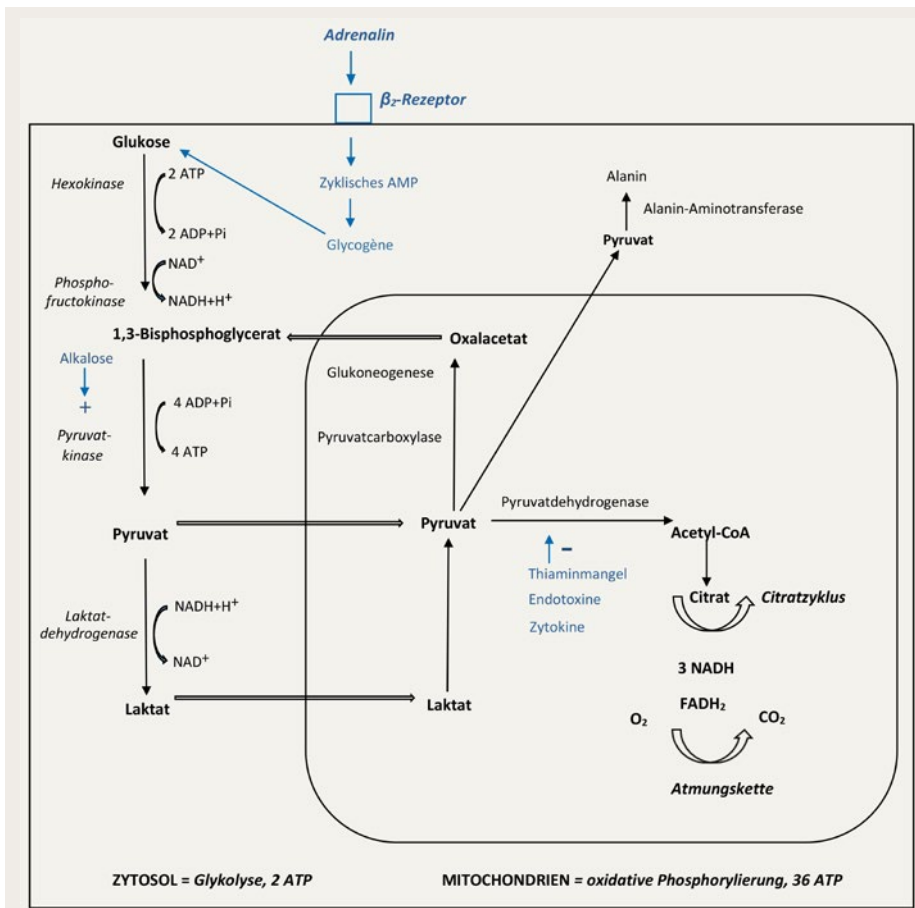
ämie nach ihrer Ätiologie in zwei Hauptkategorien eingeteilt: dysoxische und nicht dysoxische Hyperlaktatämie. Das Verständnis der Pathophysiologie ermöglicht die einfache Unterscheidung zwischen dysoxischer und nicht dysoxischer Form und kann zur Optimierung der Behandlung beitragen.

## Physiologie

Die Laktatämie (Normwert: <2 mmol/l) ergibt sich aus dem Verhältnis zwischen Laktatproduktion und -elimination. Laktat wird im Gewebe (Skelettmuskulatur, Fettgewebe, Gehirn, Lunge, Herz und Verdauungstrakt) in einer Menge von 20 mmol/kg Körpergewicht/Tag produziert [1]. Bei einem 70 kg schweren Erwachsenen beträgt die Laktatproduktion normalerweise 1300–1500 mmol/Tag, wobei der Grossteil davon aus der Glykolyse stammt.

Laktat ist nicht toxisch, sondern ein für die Zellfunktion unerlässliches Energiesubstrat. Die Glykolyse – die wichtigste Energiequelle für die Zellfunktion – findet im Zytoplasma, also ausserhalb der Mitochondrien statt; Glukose wird zu 1,3-Bisphosphoglycerat (durch die Phosphofruktokinase) und anschliessend zu Pyruvat (durch die Pyruvatkinase) metabolisiert. (Endogene oder exogene) Katecholamine induzieren durch ihre Wirkung auf den  $\beta_2$ -Rezeptor die Aktivierung des Glykolysewegs [1].

Der Pyruvatstoffwechsel verläuft dann über vier verschiedene Wege, die von der Aktivität von vier Enzymen abhängen: die Pyruvatdehydrogenase (PDH, Cofaktor Thiamin)



Adaptiert nach [3], mit Genehmigung.

**Abbildung 1:** Stoffwechsel von Laktat und Pyruvat.

AMP: Adenosinmonophosphat; ADP: Adenosindiphosphat; ATP: Adenosintriphosphat; CoA: Coenzym A; CO<sub>2</sub>: Kohlendioxid; FADH<sub>2</sub>: Flavin-Adenin-Dinucleotid; NAD<sup>+</sup>: β-Nicotinamidadenin-dinucleotid; NADH: reduziertes Nicotinamidadeninindinucleotid; O<sub>2</sub>: Sauerstoff.

katalysiert die Reaktion zu Acetyl-Coenzym A (Acetyl-CoA), die Pyruvatcarboxylase (PC) jene zu Oxalacetat, die Laktatdehydrogenase (LDH) jene zu Laktat und ALAT jene zu Alanin (Abb. 1). Im Gleichgewichtszustand beträgt das Verhältnis von Laktat zu Pyruvat 10:1.

In Gegenwart von Sauerstoff ermöglicht die Umwandlung von Pyruvat in Acetyl-CoA durch PDH die Fortsetzung des mitochondrialen Stoffwechsels im Citratzyklus und in der Atmungskette (oxidative Phosphorylierung), was zur Produktion von 36 Molekülen Adenosintriphosphat (ATP) pro Glukosemolekül führt. In Abwesenheit von Sauerstoff ist dieser Weg nicht mehr möglich und Pyruvat sammelt sich an: Unter der Einwirkung von LDH wird Laktat akkumuliert und das Verhältnis von Laktat zu Pyruvat steigt auf über 10 (unter anaeroben Bedingungen liefert die Verstoffwechslung von Glukose zu Pyruvat lediglich zwei Moleküle ATP pro Glukosemolekül). Laktat, das im Gewebe durch Glykolyse entsteht, wird in den Kreislauf abgegeben und in der Leber und in geringerem Masse den Nieren durch Glukoneogenese wieder in Glukose umgewandelt. Die Verstoffwechslung von

Laktat wird durch ein intra- und interorganisches «Laktat-Shuttle» mittels Monocarboxylat-Transporter (MCT) gefördert [1].

Unter physiologischen Bedingungen hat Laktat eine zentrale Rolle im Energiestoffwechsel. So kann es einerseits für die Glukoneogenese verwendet werden (Rückumwandlung in Pyruvat, Cori-Zyklus) und andererseits als Energiesubstrat durch Neubildung und Oxidation von Pyruvat in den Mitochondrien (Citratzyklus) dienen. Eine Hyperlaktatämie kann entweder durch eine erhöhte Produktion oder verminderte Ausscheidung oder durch eine Kombination dieser beiden Komponenten verursacht sein [3].

Die Beziehung zwischen Alanin und Pyruvat über den hepatischen ALAT-Weg und andererseits zwischen Pyruvat und der Glukoneogenese zeigt die Beziehung zwischen Protein- und Kohlenhydratstoffwechsel.

Laktat kommt in zwei isomeren Formen vor: als L-Laktat und als D-Laktat. In der klinischen Praxis wird L-Laktat gemessen, das fast das gesamte endogene Laktat ausmacht und eine pathophysiologische Bedeutung hat. D-Laktat stammt aus der Nahrung (Käse, Joghurt usw.) und der Produktion durch Darmbakte-

rien; das Kurzdarmsyndrom (bakterielle Überwucherung) kann zu einem deutlichen Anstieg von D-Laktat führen und eine Azidose mit Enzephalopathie verursachen.

Es wird oft fälschlicherweise behauptet, dass eine Hyperlaktatämie zwangsläufig mit einer Laktatazidose einhergeht, was häufig nicht stimmt. Unter aeroben Bedingungen werden die Protonen H<sup>+</sup>, die während der Glykolyse (bei der Hydrolyse von ATP) entstehen, für die ATP-Synthese im Citratzyklus und während der Glukoneogenese über den Cori-Zyklus wiederverwendet. Bei Gewebedysoxie und/oder verminderter hepatischer Glukoneogenese geht die Hyperlaktatämie hingegen mit einer metabolischen Azidose einher [2].

Die metabolische Laktatazidose, die für Gewebedysoxie charakteristisch ist, impliziert eine vergrößerte AL. Diese ist gleich der Summe der Kationen minus der Summe der Anionen (siehe oben angegebene Formel) und sollte nach dem Elektroneutralitätsprinzip null betragen. Der Normwert der OL liegt im Übrigen unter 15 mmol/l, da in der Routine der Einfachheit halber nicht alle Elektrolyte bestimmt werden; eine vergrößerte AL weist auf einen Überschuss nicht gemessener Anionen (etwa Laktat, Phosphat, Sulfat) hin. In der klinischen Praxis ist die AL vor allem in drei Situationen erhöht, die miteinander kombiniert sein können: Hyperlaktatämie, Ketoazidose (diabetische Ketoazidose, Fastenazidose, alkoholische Ketoazidose) und Niereninsuffizienz [2]. Wenn diese drei Ätiologien die Vergrößerung der AL nicht erklären können, muss nach einer Intoxikation (Ethanol, Polyethylenglykol, Methanol, Ethylenglykol) gesucht werden, die zu einem Anstieg der OL (Differenz zwischen berechneter und gemessener Osmolalität) führen kann. Bei normaler AL sind ein Bikarbonatverlust (Verdauung, Niere) oder eine erhöhte Chloridzufuhr wahrscheinlicher.

### Ursachen

Man unterscheidet nach der Cohen-Woods-Klassifikation zwischen dysoxischer Hyperlaktatämie (Typ A) und nicht dysoxischer Hyperlaktatämie (Typ B). Die Kenntnis der Sauerstofftransportkapazität (vereinfachte Gleichung: DO<sub>2</sub> = arterieller Sauerstoffgehalt × Herzminutenvolumen = 1,34 × Hämoglobin × arterielle Sauerstoffsättigung × Herzminutenvolumen) ist von entscheidender Bedeutung, da sie eine einfache Isolierung der Faktoren ermöglicht, die für einen verminderten Sauerstofftransport verantwortlich sind, der zu einer Gewebedysoxie führt: Anämie, Hypoxämie und vermindertes Herzminutenvolumen. Die Dysoxie kann im Falle eines erniedrigten DO<sub>2</sub>-Werts systemisch sein oder

## Wie deuten Sie diesen Befund?

Tabelle 1: Die wichtigsten Ätiologien und pathophysiologischen Mechanismen von Hyperlaktämie (ausser angeborene Stoffwechselstörungen)

Mechanismus	Verminderte Sauerstoffzufuhr (Dysoxie)	β2-adrenerge Stimulation – Adaptiver Mechanismus, der bei akutem physiologischem Stress auftritt – Anstieg von Katecholaminen, insbesondere Adrenalin	Aktivierung der Glykolyse	Interferenz mit der oxidativen Phosphorylierung (OP)	Verminderte Aktivität der Pyruvatdehydrogenase	Verminderte Laktat-Clearance	Vorhandensein oder Fehlen einer Azidose, O <sub>2</sub> -Transport (DO <sub>2</sub> )
<b>Ätiologie</b>							
<b>Schockzustand, fortgeschrittene Herzinsuffizienz, schweres Trauma</b>	+	+					DO <sub>2</sub> verringert mit Azidose
<b>Sepsis</b>	+	+			+		DO <sub>2</sub> verringert oder zu Beginn normal, Azidose, wenn keine Behandlung erfolgt
<b>Schwere Hypoxämie (PaO<sub>2</sub> &lt;30 mm Hg) oder schwere Anämie (Hb &lt;50 g/l)</b>	+						DO <sub>2</sub> verringert, Azidose, wenn keine Behandlung erfolgt
<b>Chronische Leberinsuffizienz</b>						+	Starker Anstieg der Laktatämie bei akutem Leberversagen, Azidose bei begleitender Sepsis
<b>Krebs, Tumorlyse</b>	+ (lokalisiert)		+ (Warburg-Effekt)			+ (Lebermetastasen)	Azidose kann insbesondere bei einer Kombination dieser verschiedenen Mechanismen auftreten
<b>Arzneimittel*</b>				+			Azidose angesichts der Beeinträchtigung der OP
<b>Metformin</b>				+		+ Suppression der Glukoneogenese in der Leber	Azidose angesichts der Beeinträchtigung der OP
<b>Alkohole</b> Ethanol, Methanol, Propylenglykol, Ethylenglykol				+			Azidose angesichts der Beeinträchtigung der OP
<b>CO-Vergiftung</b>	+			+			DO <sub>2</sub> verringert mit Azidose

\* Linezolid, antiretrovirale Wirkstoffe, Propofol, Nitroprussid, Cyanid, Barbiturate, Natriumvalproat, Antidepressiva, Statine, Salicylate

CO: Kohlenmonoxid; Hb: Hämoglobin; O<sub>2</sub>: Sauerstoff; PaO<sub>2</sub>: Sauerstoffpartialdruck im arteriellen Blut.

lokalisiert durch Umverteilung des Herzminutenvolumens zulasten bestimmter Gebiete bei isolierter Gefäßobstruktion oder Störung der Mikrozirkulation [3].

In Tabelle 1 sind die wichtigsten Ätiologien und Mechanismen von Hyperlaktämie in der klinischen Praxis aufgeführt; Hyperlaktämie in Verbindung mit angeborenen Stoffwechselstörungen (Enzymdefizite wie

das MELAS-Syndrom oder die Von-Gierke-Krankheit) wird in diesem Artikel nicht behandelt. Im Hinblick auf die nicht dysoxischen Ätiologien von Hyperlaktämie, die in der Regel nicht mit einer Azidose einhergehen [1, 4, 5] sind die häufigsten: Hyperglykämie und β-adrenerge Wirkstoffe durch Stimulation der β-Adrenozeptoren und Aktivierung der Glykolyse, Muskelkatabolismus durch Erhöhung

der Verfügbarkeit von Alanin, Alkalose durch Stimulation der Pyruvatkinase und Thiaminmangel durch Hemmung der PDH. Krämpfe, Shivering und intensives Training sind durch einen erhöhten Sauerstoffbedarf mit Auftreten einer vorübergehenden Laktatazidose infolge der Aktivierung der Glykolyse gekennzeichnet, und beim Phäochromozytom treten ein Rückgang des DO<sub>2</sub> mit Stimulation der

$\beta_2$ -Rezeptoren und selten eine damit verbundene Azidose auf.

### Schlussfolgerungen

Das Verständnis der Pathophysiologie ist für die ätiologiespezifische Behandlung der Hyperlaktämie von entscheidender Bedeutung. Wenn die Hyperlaktämie dysoxischen Ursprungs ist, muss unbedingt nach einem  $\text{DO}_2$ -Problem gesucht werden, andernfalls müssen alternative Ursachen für die Hyperlaktämie in Betracht gezogen werden. In der klinischen Praxis kommt es häufig vor, dass mehrere Ätiologien, die zu einer Hyperlaktämie führen, gleichzeitig vorliegen.

In der eingangs erwähnten klinischen Situation lassen das Ausmass der Hyperlaktämie sowie das gleichzeitige Vorliegen von Schock, metabolischer Azidose mit vergrößerter AL und schwerer Hypoglykämie auf eine multifaktorielle Ursache schliessen. Ein Teil des Laktats geht auf den Schockzustand zurück und ist somit dysoxischen Ursprungs; bei der invasiven Messung des Herzminutenvolumens mittels Pulmonalarterienkatheter wird eine Verringerung des Herzzeitvolumens bei niedrigem systemischen Gefässwiderstand festgestellt. Ein weiterer Teil geht wohl auf übermässige Pyruvatproduktion aufgrund beschleunigter Glykolyse nach längerem Fasten mit allmählicher Erschöpfung der Glykogenreserven zurück, was die ausgeprägte Hypoglykämie erklärt (Spuren von Ketonkörpern im Urin, Alkoholgehalt im Blut und initial Nierenfunktion im Normbereich). Dazu kommen möglicherweise ein Mangel an hepatischer Clearance (chronische Lebererkrankung und Schockleber laut Laborbefund) sowie ein Thiaminmangel (Unterernährung und chronischer Alkoholismus). Angeborene Stoffwechselerkrankungen, ein Insulinom und andere Ursachen von Leberinsuffizienz werden ausgeschlossen (Virus- und Autoimmunhepatitis, Humanes Immundefizienz-Virus [HIV], Paracetamolvergiftung, Morbus Wilson, Alpha-1-Antitrypsinmangel); die Leberbiopsie ergibt eine F3-Fibrose, die auf eine alkoholische Ursache hindeutet.

Die Patientin zeigt nach Volumensubstitution und vasopressorischer Behandlung, kontinuierlicher 20%-Glukose-Infusion und Substitution von Vitamin  $\text{B}_1$ ,  $\text{B}_2$  und K eine günstige Entwicklung; das klinische Bild kompliziert sich dadurch, dass sekundär eine akute anurische Niereninsuffizienz infolge des Schockzustands, die eine extrarenale Blutreinigung erfordert, und eine Aspirationspneumonie mit akutem Atemnotsyndrom (ARDS), die eine Antibiotikatherapie mit Meropenem und eine protektive Beatmung notwendig macht, auftreten.

Als Indikator für den oxidativen und energetischen Zell- und Gewebestoffwechsel, aber auch für die Eliminationskapazität des Körpers (insbesondere Clearance durch den Cori-Zyklus) ist die Messung des Laktatwerts für die Behandlung kritischer Patientinnen und Patienten von entscheidender Bedeutung. Zahlreiche Veröffentlichungen belegen den Zusammenhang zwischen Hyperlaktämie und Mortalität. Die Dauer des erhöhten Laktatspiegels im Blut und die Geschwindigkeit der Laktat-Clearance sind ebenfalls unabhängige Prädiktoren der Mortalität [3]. Die Laktat-Bestimmung ist umso wichtiger, als sie eine laktatgesteuerte Behandlungsstrategie ermöglicht, die zu einer deutlichen Senkung von Morbidität und Mortalität führt.

### Präanalytischer Aspekt von klinischer Bedeutung

Je nach klinischer Situation können peripher-venöse und arterielle Proben unterschiedliche Laktatkonzentrationen ergeben. Bei peripher-venösem Laktat im Normbereich ( $<2$  mmol/l) ist der arterielle Wert höchstwahrscheinlich ebenfalls normal und somit klinisch zuverlässig. Bei nicht normalen Werten hingegen kann der peripher-venöse Laktatwert nicht zuverlässig verwendet werden, insbesondere bei Personen mit Azidose und/oder Hypotonie. Im arteriellen respektive peripher-venösen Blut gemessene Laktatwerte sind in der Regel nicht identisch, da sie das Gleichgewicht zwischen der Produktion und der Elimination von Laktat aus verschiedenen Körperregionen widerspiegeln (etwa Durchblutungsstörungen und/oder Mikrozirkulations- und Zellstoffwechselstörung bei Sepsis). Dies gilt nicht für zentralvenös gemessenes Laktat, das sehr ähnliche Werte wie das arterielle Laktat aufweist und in der Klinik zuverlässig verwendet werden kann [6].

Die Stabilität der venösen Laktatprobe beträgt einen Tag im Kühlschrank, die Bestimmung kostet CHF 23 (Centre hospitalier universitaire vaudois [CHUV], 2020).

Bei der Blutgasanalyse (arterielles Laktat) müssen Luftblasen sofort entfernt und die Proben vertikal und horizontal gemischt werden,

ohne sie zu schütteln; die Probe ist weniger als 15 Minuten stabil (maximal 30 Minuten), der Preis der Bestimmung liegt bei CHF 68 (CHUV, 2020).

Darüber hinaus kann bei einer Ethylenglykolvergiftung eine Pseudo-Hyperlaktämie mit metabolischer Azidose auftreten, da einige Testkits und Blutgasanalysegeräte aufgrund der molekularen Ähnlichkeit nicht in der Lage sind, zwischen Laktat und Glycolat zu unterscheiden; die Messung im Labor (nicht mittels Blutgasanalysegerät oder Point-of-Care-Test) kann die Hyperlaktämie bestätigen oder ausschliessen [5].

### Korrespondenz

Amin El Mohri  
Service de médecine intensive  
Hôpital du Valais  
Av. Grand-Champsec 80  
CH-1951 Sion  
amin.elmohri[at]hopitalvs.ch

### Ethic Statement

Ein schriftlicher Informed Consent zur Publikation liegt vor.

### Conflict of Interest Statement

Die Autoren haben deklariert, keine potentiellen Interessenskonflikte zu haben.

### Literatur

- 1 Kraut JA, Madias NE. Lactic acidosis. *N Engl J Med*. 2014;371(24):2309–19.
- 2 Gross A, Kissling S, Schneider A. L'acidose métabolique aux soins Intensifs : considérations théoriques et aspects pratiques. *Rev Med Suisse*. 2018;14(626):2025–9.
- 3 Ben-Hamouda N, Haesler L, Liaudet L. Hyperlactémie et acidose lactique chez le patient critique. *Rev Med Suisse*. 2013;9(410):2335–40. doi: 10.53738/REV-MED.2013.9.410
- 4 Garcia-Alvarez M, Marik P, Bellomo R. Stress hyperlactataemia: present understanding and Controversy. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(4):339–47.
- 5 Blohm E, Lai J, Neavyn M. Drug-induced hyperlactatemia. *Clin Toxicol (Phila)*. 2017;55(8):869–78.
- 6 Réminiac F, Saint-Etienne C, Runge I, Ayé DY, Benzekri-Lefevre D, Mathonnet A, Boulain T. Are Central Venous Lactate and Arterial Lactate Interchangeable? A Human Retrospective Study. *Anesth Analg*. 2012;115(3):605–10.

### Kernbotschaften

- Hyperlaktämie ist nicht systematisch mit Gewebedysoxie verbunden.
- Die Messung des Laktatwerts ist eine wesentliche Komponente der Behandlung kritischer Patientinnen und Patienten und die Kenntnis der Pathophysiologie ermöglicht die Identifizierung des Mechanismus, der für die Hyperlaktämie verantwortlich ist.