

Schriften der Sudetendeutschen Akademie
der Wissenschaften und Künste

Band 37

Forschungsbeiträge der Naturwissenschaftlichen Klasse

ELISABETH FABIAN & GUENTER J. KREJS

Die D-Laktat-Azidose – eine lebensbedrohliche metabolische Komplikation

Einleitung

Die D-Laktat-Azidose ist eine spezielle seltene Form der metabolischen Entgleisung, welche 1979 erstmals beim Menschen beschrieben wurde [1]; in der Veterinärmedizin ist diese hingegen schon länger bekannt [2]. Sie ist durch das Vorliegen einer schweren metabolischen Azidose und das rapide Auftreten typischer neurologischer Symptome bis hin zu einer akuten Enzephalopathie charakterisiert und stellt eine gefährliche Komplikation bei Patienten mit Malabsorption, bedingt durch einen chirurgisch veränderten Gastrointestinaltrakt, speziell bei Kurzdarmsyndrom oder nach bariatrischer Bypass-Operation, dar [3, 4]. Durch die steigende Zahl an bariatrischen Operationen könnte diese metabolische Entgleisung künftig häufiger auftreten. Im Jahr 2016 wurden in Österreich 3050 bariatrische Operationen durchgeführt, in Deutschland schätzungsweise zehnmal so viele. Dieses Kapitel beleuchtet die Pathophysiologie sowie die biochemischen Charakteristika der D-Laktat-Azidose und beschreibt deren klinische Präsentation, Diagnose und Therapie.

Der Säure-Basen-Haushalt: Azidose und Alkalose

Die Homöostase des Blut-pH-Werts, das Säure-Basen-Gleichgewicht, ist für den menschlichen Organismus essenziell. Unter physiologischen Bedingungen wird der pH-Wert (negativer Logarithmus der Wasserstoffionenkonzentration) des Blutes durch verschiedene Puffersysteme und Kompensationsmechanismen in sehr engen Grenzen (zwischen 7,36 und 7,45) gehalten. Da das Funktionsoptimum der meisten Gewebe und Zellen in diesem Bereich liegt, ist die Aufrechterhaltung der pH-Stabilität von zentraler Bedeutung. Kurzfristig kann diese über die Verschiebung von H^+ -Ionen vom Extra- in den Intrazellulärraum oder durch deren Bindung an Plasmaproteine und Hämoglobin gesichert werden. In Hinblick auf einen langfristig ausgeglichenen Säure-Basen-Haushalt, kommt insbesondere der Lunge als Organ der CO_2 -Ausscheidung und der Niere als Organ der H^+ - bzw. HCO_3^- -Ausscheidung eine besondere Bedeutung zu, wobei H^+ -Ionen über das Puffersystem Bicarbonat/

Schriften der Sudetendeutschen Akademie
der Wissenschaften und Künste

Band 37

Forschungsbeiträge der Naturwissenschaftlichen Klasse

Kohlensäure gebunden und entweder über die Lunge (Bicarbonat als CO_2) oder über die Nieren (Phosphat und NH_4^+) eliminiert werden. Neben Plasmaproteinen, Hämoglobin und dem Phosphatpuffersystem, macht v.a. das Bicarbonat mit einer durchschnittlichen Konzentration von ca. 30 mmol pro Liter etwa 75 % der Gesamtpufferkapazität des Blutes aus, weshalb es auch ein wesentlicher Bestandteil der Therapie von Säure-Basen-Störungen ist.

Der pH-Wert im Blut ist minutiös eingestellt – je nach Störung des Gleichgewichts wird anhand der pH-Wert-Verschiebung zwischen einer Azidose ($\text{pH} < 7,36$) und einer Alkalose ($\text{pH} > 7,45$) unterschieden. Basierend auf dem zugrundeliegenden Pathomechanismus kann weiters zwischen jeweils metabolischen und respiratorischen Formen differenziert werden (Tabelle 1), welche durch typische Laborkonstellationen charakterisiert sind (Tabelle 2). In manchen Fällen kann auch eine Mischung aus metabolischer und respiratorischer Störung vorliegen [5].

Störungen des Säure-Basen-Haushalts	Grundkrankheit/Substanz
Respiratorische Azidose	Pulmonal: Emphysem, Asthma, Aspiration Zentral: Opiate, Sedativa, Hirnstamminfarkt, Schlafapnoe Neuromuskulär: Guillain-Barré, Hypokaliämie, Polymyositis
Respiratorische Alkalose	Stimulation des Atemzentrums: Hyperventilationssyndrom, Enzephalitis, Salizylate, Leberzirrhose, Sepsis Hypoxie/Hyperventilation: Lungenödem, Asthma, Lungenembolie, Pneumonie, Emphysem
Metabolische Azidose	Renal: Niereninsuffizienz, tubuläre Azidose, Azetazolamid Gastrointestinal: Diabetes, Alkohol, Kachexie L-Laktat-Azidose: Kreislaufinsuffizienz, Leberversagen, Pankreatitis, Malignom Vergiftungen: Methanol, Ethylenglykol
Metabolische Alkalose	Chlorid- und/oder Volumenverlust: Erbrechen, Magensekret-ableitung, Diuretikatherapie („Kontraktionsalkalose“) Normovolämisch: Kaliumverlust, Bartter-Syndrom, Mineralocorticoidexzess (Hypertonie)

Tabelle 1: Säure-Basen-Störungen und ihre möglichen Ursachen [6]

Störungen des Säure-Basen-Haushalts	Laborkonstellation
Respiratorische Azidose	$\text{pH} \downarrow$, $\text{pCO}_2 \uparrow$, Bicarbonat \uparrow , $\text{pO}_2 \downarrow$
Respiratorische Alkalose	$\text{pH} \uparrow$, $\text{pCO}_2 \downarrow$, Bicarbonat \downarrow , $\text{pO}_2 \downarrow$ oder \leftrightarrow
Metabolische Azidose	$\text{pH} \downarrow$, $\text{pCO}_2 \downarrow$, Bicarbonat \downarrow , $\text{pO}_2 \leftrightarrow$
Metabolische Alkalose	$\text{pH} \uparrow$, $\text{pCO}_2 \uparrow$ oder \leftrightarrow , Bicarbonat \uparrow , $\text{pO}_2 \leftrightarrow$

Tabelle 2: Typische Laborkonstellationen bei Säure-Basen-Störungen (\uparrow : erhöht, \downarrow : erniedrigt, \leftrightarrow : unverändert; bei anfänglich physiologischer Kompensation kann der pH-Wert mitunter noch im Normalbereich liegen; pCO_2 = Kohlendioxidpartialdruck im Blut – spiegelt die Menge des im arteriellen Blut gelösten Kohlendioxids wider; pO_2 = Sauerstoffpartialdruck im Blut – spiegelt die Menge des im arteriellen Blut gelösten Sauerstoffs wider) [6]

Vermag der Körper trotz veränderter Bicarbonat-Konzentration und/oder veränderter $p\text{CO}_2$ den pH-Wert im Normalbereich, d.h. innerhalb der Grenzen von 7,36 – 7,45 zu halten, wird die Entgleisung als *kompensiert* bezeichnet; andernfalls als *de-kompensiert*. Ein normaler Blut-pH-Wert ist daher nicht mit einem normalen Säure-Basen-Haushalt gleichzusetzen, sondern besagt nur, dass die Kompensationsmechanismen noch funktionieren. Je nach zugrundeliegender Störung (respiratorisch oder metabolisch) erfolgt eine entsprechende physiologische Gegenregulation, d.h. z.B., dass eine metabolische Azidose respiratorisch (durch Hyperventilation mit vermehrter CO_2 -Abatmung, sogenannter Kußmaul'scher Atmung) kompensiert wird. Fällt oder steigt der pH-Wert trotz Gegenregulation unter 7,1 oder über 7,6, ist dies potenziell lebensbedrohlich [5, 6].

Biochemie, Physiologie und Pathophysiologie der L-Laktat-Azidose

Laktat ist ein wichtiges Stoffwechselprodukt, welches als optisches Enantiomer links- oder rechtsdrehend, d.h. als L- bzw. D-Laktat in der Natur vorkommt (Abb. 1).

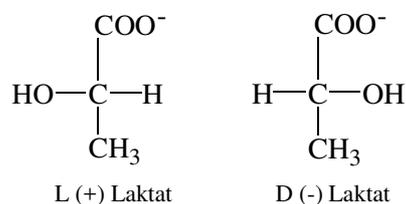


Abbildung 1: Die optischen Enantiomere L- und D-Laktat

Es wird bei der Verstoffwechslung von Glukose gebildet und mittels Isomer-spezifischer Laktatdehydrogenase (LDH) weiter zu Pyruvat umgewandelt oder ausgehend von Pyruvat synthetisiert, wobei in der menschlichen Physiologie nahezu ausschließlich L-Laktat gebildet und verstoffwechselt wird (das „L“ wird daher in der Praxis meist gar nicht extra angeführt):



Im Rahmen dieser biochemischen Stoffwechselreaktion, welche den letzten Schritt der Glykolyse darstellt und im Zytosol der Zelle abläuft, wird Energie in Form von ATP (Adenosintriphosphat) gewonnen, wodurch Laktat v.a. unter anaeroben Bedingungen eine wichtige Energiequelle für die Zelle ist. Im Blut beträgt das Verhältnis von Laktat zu Pyruvat normalerweise 10:1; unter ischämischen Bedingungen vermag dieses Verhältnis jedoch auf bis zu 40:1 anzusteigen [7, 8]. Täglich werden im normalen Stoffwechsel ungefähr 20 mmol Laktat pro Kilogramm Körpergewicht produziert und dies hauptsächlich in der Skelettmuskulatur, aber auch der Haut, dem Gehirn, dem Gastrointestinaltrakt und den Erythrozyten [9]. Für die aerobe Energiegewinnung findet die Redox-gekoppelte Konversion von Laktat zu Pyruvat überwiegend in den Mitochondrien von Leber- und Nierenzellen statt. Nach oxida-

tiver Phosphorylierung von Pyruvat wird dieses in den Tricarbonsäurezyklus (Citratzyklus) eingeschleust und unter Bildung von ATP (d.h. Energie) zu CO_2 und Wasser oxidiert. Im Sinne der Energiebereitstellung vermag der menschliche Körper bei verstärkter Synthese von Laktat dieses auch zur Glukoneogenese heranzuziehen – im sogenannten Cori-Zyklus wird Laktat unter Einsatz von ATP in der Leber in Glukose umgewandelt, welches dann wiederum der Energiegewinnung zur Verfügung steht (Abb. 2). Die Laktatproduktion kann im Körper um ein Vielfaches gesteigert werden, z.B. bei schwerer körperlicher Betätigung; vermehrt synthetisiertes Laktat wird aber normalerweise genauso schnell durch die beschriebenen biochemischen Mechanismen abgebaut und dient dem Körper in speziellen Belastungssituationen somit als wesentliche Energiequelle.

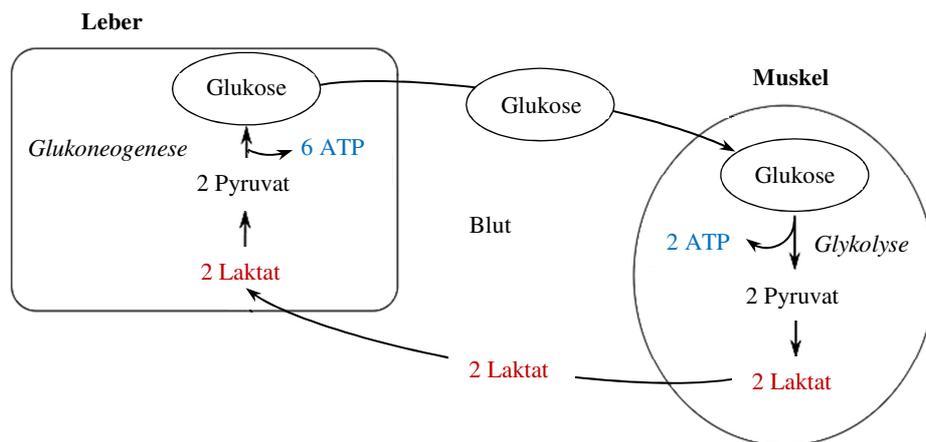


Abbildung 2: Cori-Zyklus – die Glukoneogenese aus Laktat

Unter physiologischen Bedingungen ist die Konzentration von Laktat im Serum niedrig (0,5 – 1,5 mmol/l) und spielt im normalen Säure-Basen-Gleichgewicht nur eine untergeordnete Rolle. In speziellen Situationen kann es durch das verstärkte Anfallen von Laktat bzw. H^+ -Ionen und/oder Überlastung der physiologischen Puffersysteme allerdings zum Abfall des Blut-pH-Wertes unter 7,35 und somit zur Entstehung einer L-Laktat-Azidose kommen. Dafür gibt es grundsätzlich viele Ursachen [10], am häufigsten liegt allerdings eine Gewebshypoxämie (z.B. kardiogener Schock oder Sepsis) oder ein Malignom vor. Die L-Laktat-Azidose zählt zu den metabolischen Azidosen, weitere Ursachen für metabolische Azidosen sind u.a. die diabetische Ketoazidose, Urämie und Vergiftungen mit Ethylenglykol (Frostschutz) und Methanol (Tabelle 1). Metabolische Azidosen sind lebensbedrohliche Zustandsbilder. Das Ausmaß der Laktat-Erhöhung im Serum widerspiegelt dabei eine schlechte Prognose [8].

Biochemie, Physiologie und Pathophysiologie der D-Laktat-Azidose

Die rechtsdrehende Form von Laktat, D-Laktat, kommt mit 11 – 70 nmol/l im Serum nur in extrem niedriger Konzentration vor. Im menschlichen Stoffwechsel wird D-Laktat lediglich in minimalen, vernachlässigbaren Mengen im Rahmen des Methylglyoxal-Stoffwechselweges synthetisiert [11, 12]. Im Körper nachweisbares D-Laktat stammt im Wesentlichen von bakterieller Fermentation im Darm, welches über MCT-1 (proton-dependent monocarboxylate transporter) aufgenommen und von der D-2-Hydroxysäure-Dehydrogenase (D-2-HDH, einem Flavoproteinenzym) überwiegend in der Leber und dem renalen Cortex metabolisiert wird; der menschliche Körper exprimiert keine D-LDH [13, 14]. D-2-HDH verstoffwechselt D-Laktat nur mit einem Fünftel der Geschwindigkeit mit der L-LDH L-Laktat metabolisiert [15]. Darüber hinaus kommt es hinsichtlich D-2-HDH schnell zur enzymatischen Sättigung sowie zur Aktivitätshemmung bei niedrigem pH-Wert. Die Ausscheidung von D-Laktat über die Niere ist wichtig und erhöht sich bei hoher Serumkonzentration und niedrigem pH-Wert, bedingt durch eine verminderte renale Rückresorption [16, 17].

Die intestinale Mikrobiota, die Gesamtheit aller Mikroorganismen im Darm, besteht aus einer Vielzahl an unterschiedlichen Bakterien. Je nach Ausstattung mit L-LDH oder D-LDH besitzen die Keime die Fähigkeit L- oder D-Laktat zu produzieren bzw. können mittels LD-Laktat-Racemase ein Laktatisomer in das andere konvertieren. Die Fermentation von Kohlenhydraten, hauptsächlich durch Laktobazillen und Bifidobakterien, führt zur Produktion von unterschiedlichen Mengen von L- oder D-Laktat im Darm [2, 16, 18]. In einem gesunden Magen-Darmtrakt kommen lediglich sogenannte Ballaststoffe, d.h. wenig bis unverdauliche, verzweigte Kohlenhydrate und nur ganz geringe Mengen Mono- und Disaccharide im Colon an, da der Großteil der Nahrungsbestandteile bereits im etwa 6 m langen Dünndarm absorbiert wurde. Ballaststoffe werden im Colon von intestinalen Bakterien zu kurzkettigen Fettsäuren (short chain fatty acids, SCFAs), welche u.a. für die normale Ernährung der Colonozyten wichtig sind, metabolisiert. Darüber hinaus kann durch Absorption dieser kurzkettigen Fettsäuren dem Körper zusätzliche Energie zur Verfügung gestellt werden ("colonic salvage"). Bei einem chirurgisch veränderten Gastrointestinaltrakt wie bei Kurzdarmsyndrom oder nach bariatrischen Bypass-Operationen, gelangen allerdings z.T. erhebliche Mengen an unverdauten bzw. wenig verdauten Kohlenhydraten, v.a. Mono- und Disacchariden, in das Colon, wo sie von den Darmbakterien u.a. zu D-Laktat verstoffwechselt werden. Die Art dieser in das Colon gelangenden unverdauten bzw. wenig verdauten Kohlenhydrate sowie die Zusammensetzung der Mikrobiota ist in Hinblick auf die Entstehung einer D-Laktat-Azidose von zentraler Bedeutung. Zu den Laktobazillen-Stämmen, die besonders viel D-Laktat synthetisieren, zählen u.a. *Lactobacillus debrueckii subsp. bulgaricus*, *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus johnsonii*, *Lactobacillus reuteri* und *Lactobacillus mucosae*. Jedes Bakterium hat sein eigenes Muster der L-Laktat- und D-Laktat-Produktionsrate. Es gibt daher Versuche, basierend auf Messungen des Gehalts an L- und D-Laktat im Stuhl, das Risiko für die

Entwicklung einer D-Laktat-Azidose mit Enzephalopathie, abschätzen zu können [19]. Berechnungen der Menge an Kohlenhydraten, die aufgenommen werden müssen, um bei Malabsorption die D-Laktat-Produktion so zu erhöhen, dass die Kapazität der Verstoffwechslung überschritten wird und eine D-Laktat-Azidose resultiert, belaufen sich bei einer 70 kg schweren Person auf 570 g täglich [3].

Pathophysiologisch kommt es durch die verstärkte bakterielle Produktion von SCFAs bei vermehrtem Vorliegen von wenig bis unverdauten Kohlenhydraten im Colon zum Absinken des luminalen pH-Werts, was die Vermehrung von säureresistenten, D- und L-Laktat-synthetisierenden Bakterien fördert und folglich die Entstehung einer D-Laktat-Azidose begünstigt [20]. Darüber hinaus begünstigt auch eine verminderte Darmmotilität die Entwicklung einer D-Laktat-Azidose, da luminal gebildetes D-Laktat länger im Darm verbleiben und somit verstärkt absorbiert werden kann [20, 21]. Bei intestinaler Stase kann sich eine D-Laktat-Azidose daher auch unter Laktulose-Therapie entwickeln [22]. Allerdings tritt diese Stoffwechsellentgleisung bei Vorliegen entsprechender Voraussetzungen auch bei einer schnellen Darmtransitzeit oder Diarrhoe auf [3].

Eine Antibiotika-Therapie [23-25] oder die Einnahme von Probiotika [26], welche die intestinale Mikrobiota modulieren, kann ebenfalls das Wachstum von D-Laktatproduzierenden Keimen selektiv fördern und somit zur Entstehung einer D-Laktat-Azidose beitragen.

Neben den genannten luminalen bzw. bakteriellen Faktoren spielen auch endogene Faktoren wie eine eingeschränkte Leber- und Nierenfunktion (und somit ein eingeschränkter Abbau von D-Laktat über die D-2-HDH) [21, 27] sowie spezifische biochemische Faktoren, die sich ungünstig auf die Aktivität der D-2-HDH auswirken, eine zentrale Rolle bei der Entstehung einer D-Laktat-Azidose. Wie bereits erwähnt, ist D-2-HDH ein schnell sättigbares Enzym; es wird darüber hinaus durch Oxalat (welches bei Patienten mit chirurgisch verändertem Gastrointestinaltrakt häufig erhöht ist) und bei niedrigem pH-Wert, also bei Vorliegen einer Azidose, gehemmt [16, 17]. Weiters dürfte auch eine hohe Konzentration an Pyruvat, wie sie während einer D-Laktat-Azidose einerseits bedingt durch die verstärkte Synthese im Zuge der veränderten Stoffwechsellage, andererseits durch den verminderten Abbau durch die pH-sensitive Pyruvat-Dehydrogenase auftritt, die Aktivität der D-2-HDH und somit den Abbau von D-Laktat hemmen [28].

Klinisches Bild der D-Laktat-Azidose

Neben dem Vorliegen einer metabolischen Azidose ist das klinische Bild der D-Laktat-Azidose von Tachypnoe und einer eindrücklichen, sich rapide entwickelnden neurologischen Symptomatik, der metabolischen Enzephalopathie, charakterisiert [3]. Das neurologische Zustandsbild umfasst weiters u.a. Verwirrtheit, verwaschene Sprache und Ataxie, fast so als ob man betrunken wäre, Erinnerungsdefizite, z.T. aggressives Verhalten, Nystagmus und Somnolenz [4]. Verursacht werden die neurologischen Symptome, die im Rahmen einer D-Laktat-Azidose auftreten, vermut-

lich durch direkte toxische Effekte von D-Laktat auf das Gehirn, in dem D-Laktat mangels ausreichender Mengen an D-2-HDH kaum abgebaut werden kann [1]. Es gibt allerdings auch Hinweise, dass andere potenziell neurotoxische Substanzen wie Mercaptane, Aldehyde, Alkohole oder Amine, welche bei Vorliegen einer D-Laktat-Azidose verstärkt synthetisiert werden, für die Entwicklung der neurologischen Symptome verantwortlich sind [16, 29]. Darüber hinaus wird dem Pyruvat, dessen Konzentration während einer D-Laktat-Azidose erheblich ansteigt, eine Rolle bei der Entstehung der neurologischen Symptome zugeschrieben [28]. Weiters könnte auch ein Defizit an Thiamin, welches für die Funktion der Pyruvat-Dehydrogenase im Cerebellum essenziell ist, sekundär zur Anreicherung von Pyruvat und somit zur Entwicklung der neurologischen Symptome beitragen [3].

Fallbericht

Wir haben jüngst über einen Fall von D-Laktat-Azidose berichtet [4]: Eine 48jährige Frau mit ursprünglich 130 kg hatte eine Magen-Bypass-Operation. Wegen wiederholter Komplikationen (Darmperforation, Volvulus, Fistelbildung, segmentale Darmnekrose) waren mehrere Folgeoperationen notwendig – am Ende hatte sie 43 kg und einen Magenstumpf, eine Gastrojejunostomie und eine Jejunotransversostomie. Der verbliebene Dünndarm war nur noch 40 cm lang (normal über 6 m). Ihre Vorlieben für kohlenhydratreiche Süßspeisen und -getränke bestand auch nach den Operationen weiter. Nach Einnahme einer größeren Menge davon entwickelte sie eines Tages rapide ein Bild der Verwirrtheit, war soporös und schwindelig und zeigte eine deutliche Gangunsicherheit (Ataxie). Daneben sah sie Doppelbilder und hatte eine rechtsseitige Ptose. Es bestand eine metabolische Azidose mit einem Blut-pH-Wert von 7,09 (normal 7,36 – 7,45). Das L-Laktat war mit 1,4 mmol/l nicht, das D-Laktat mit 56 mmol/l (normal < 0,043 mmol/l) im Serum extrem erhöht; auch die Ausscheidung von D-Laktat im Harn war pathologisch erhöht (normal nicht nachweisbar). Die neurologischen Symptome verschwanden sehr schnell nach intravenöser Gabe von Bicarbonat und Verabreichung eines nicht absorbierbaren Antibiotikums. Die erhöhte D-Laktat-Ausscheidung im Harn blieb über mehrere Tage bestehen, normalisierte sich jedoch langfristig unter Therapie.

Diagnose

Aufgrund der speziellen Pathophysiologie der D-Laktat-Azidose tritt diese physiologische Entgleisung insbesondere bei Patienten mit veränderter gastrointestinaler Anatomie (z.B. Kurzdarmsyndrom, bariatrischer Bypass-Operation) auf. Mikrobiotamodulierende Faktoren, wie die Einnahme von Antibiotika [23-25] oder Probiotika [26] sowie die Aufnahme von großen Mengen an Kohlenhydraten (v.a. Mono- und Disacchariden) [4], können die Entstehung einer D-Laktat-Azidose begünstigen und sollten daher in der Anamnese speziell berücksichtigt werden, wenn sich Patienten mit metabolischer Azidose und typischen, sich rapide entwickelnden neurologischen Symptomen präsentieren. Zu weiteren Faktoren, die die Entstehung einer D-

Laktat-Azidose begünstigen, zählen Thiamin- und/oder Riboflavinmangel, eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktion, Diabetes mellitus sowie die Aufnahme von Propylenglykol.

Die Laboranalysen zeigen einen typischen Befund der metabolischen Azidose (Tabelle 2), häufig mit stark erhöhter Serum-Anionen-Lücke, welche bei gleichzeitig erhöhtem Chloridspiegel allerdings auch normal sein kann [30]. Pathophysiologisch entsteht eine erhöhte Serum-Anionen-Lücke einerseits durch verstärkte renale Ausscheidung von organischen Anionen wie D-Laktat, andererseits durch Verlust von D-Laktat-Natrium- und Kaliumsalzen über den Stuhl. Diese verstärkten Verluste von Natrium und Kalium bedingen häufig auch erniedrigte Elektrolytspiegel und ein Absinken des Serum-Bicarbonats, da dieses mangels Anionen nicht mehr ausreichend regeneriert werden kann, was letztlich zur Azidose führt [29]. Die Serumspiegel an L-Laktat sind bei einer D-Laktat-Azidose meist im Normalbereich, selten erhöht. Definiert ist eine D-Laktat-Azidose ab einem D-Laktat-Serumspiegel von $> 3 \text{ mmol/l}$ [31].

Zusammengefasst, fußt die Diagnose der D-Laktat-Azidose auf der Anamnese, der charakteristischen klinischen Symptomatik und entsprechenden Laboranalysen. Die Analyse von D-Laktat-produzierenden Bakterien im Stuhl oder die Bestimmung des D-Laktat-Gehalts bzw. des Verhältnisses von D- zu L-Laktat im Stuhl können die Diagnose zusätzlich bestätigen [16, 19]. Die Elektroenzephalographie liefert nur unspezifische Ergebnisse und kann daher nicht zur Diagnosefindung herangezogen werden [32].

Therapie

Die Therapie der D-Laktat-Azidose besteht primär aus einer Korrektur der Azidose mit intravenösem Bicarbonat bis wiederholte arterielle Blutgasanalysen die Rückkehr zu einem normalen Blut-pH (7,36 – 7,45) zeigen. Daneben ist eine parenterale Rehydratation notwendig, da viele Patienten speziell mit Kurzdarmsyndrom aufgrund von gastrointestinalem Flüssigkeitsverlust chronisch dehydriert sind. Durch die Rehydratation wird auch die renale Ausscheidung von D-Laktat verbessert. Dabei soll Ringer-Laktat vermieden werden, da dieses sowohl L- als auch D-Laktat enthält. Die Ringer-Lösung steht aber auch mit Azetat zur Verfügung, einem C2-Molekül, das im Körper nicht zu den C3-Molekülen Laktat und Pyruvat umgewandelt werden kann. Die Rehydratation dient auch zur Nierensteinprophylaxe, da 25 % der Patienten mit Kurzdarmsyndrom und erhaltenem Colon Calciumoxalatsteine entwickeln, was die Aktivität der D-2-HDH und somit den Abbau von D-Laktat ungünstig beeinflussen kann [33]. Die Supplementation mit Calcium (bis zu 1 g pro Tag) vermag die Absorption von Oxalat durch Bindung im Darm zu reduzieren und gleichzeitig den luminalen pH-Wert zu erhöhen, was zur Reduktion von D-Laktat-produzierenden Bakterien bzw. D-Laktat führt [34]. In besonders schweren Fällen kann auch eine Hämodialyse zur Behandlung der D-Laktat-Azidose indiziert sein [35]. Antimotilitätsmedikamente sind bei Vorliegen einer D-Laktat-Azidose unbedingt zu pausieren, damit D-Laktat nicht verstärkt im Darm gehalten und somit dessen Ab-

sorption gefördert wird. Der Einsatz von nicht absorbierbaren Antibiotika zur Modulation der intestinalen Mikrobiota bzw. Reduktion von D-Laktat-produzierenden Bakterien stellt eine weitere therapeutische Option dar, es ist jedoch zu berücksichtigen, dass einzelne Fälle von D-Laktat-Azidose beschrieben sind, die durch die Einnahme von Antibiotika und nachfolgend ungewollt ungünstiger Modulation der Mikrobiota ausgelöst wurden [23, 24, 26]. Die Reduktion der Aufnahme an Kohlenhydraten, speziell großen Mengen an Mono- und Disacchariden, ist sowohl in der akuten Phase, also auch als langfristig präventive Maßnahme sinnvoll. Dadurch wird das primäre Substrat für die bakterielle Produktion von D-Laktat und auch die Anzahl der D-Laktat-produzierenden Bakterien selbst reduziert [36]. Darüber hinaus sollten betroffene Patienten D-Laktat-reiche Lebensmittel wie z.B. Joghurt, Sauerkraut und Pickles meiden [3].

Die Supplementation von Thiamin und/oder Riboflavin zur Optimierung der Aktivität der Pyruvat-Dehydrogenase bzw. der D-2-HDH sowie der Einsatz von Insulin zur Erhöhung der Oxidationsrate von organischen Säuren (inkl. D-Laktat) durch biochemische Limitation von Fettsäuren, stellen mögliche ergänzende Therapieansätze dar [3, 29].

In der Prävention der D-Laktat-Azidose wird auch der Einsatz von Pro- und Synbiotika diskutiert. Dabei bedarf es allerdings einer sorgfältigen Auswahl der Präparate, da manche Probiotika Keime enthalten, die selbst D-Laktat synthetisieren und bei entsprechenden Patienten eine D-Laktat-Azidose auslösen können [26, 37, 38]. Weitere klinische Studien sind notwendig, um den sinnvollen Einsatz von Pro- und Synbiotika in der Langzeitprävention der D-Laktat-Azidose bei Patienten mit wiederkehrenden Entgleisungen zu klären.

In speziellen Fällen kann auch eine operative Therapie, d.h. wenn möglich die Rückoperation eines intestinalen Bypasses [18] oder eine Colectomie [16] in Erwägung gezogen werden. Der Einsatz von Scaffolds (im Labor synthetisierter Darmgewebersatz) könnte bei Patienten mit Kurzdarmsyndrom künftig ebenfalls eine Option zur Prävention der D-Laktat-Azidose sein [39].

Klinische Bedeutung & Zusammenfassung

Die D-Laktat-Azidose ist eine bislang wenig bekannte metabolische Komplikation, die hauptsächlich bei Patienten mit Malabsorption durch Kurzdarmsyndrom oder intestinale Bypass-Operationen auftritt. Wichtig ist dabei, dass das Colon oder ein Teil davon erhalten ist. Die darin angesiedelten Mikroorganismen bekommen durch die geänderte Anatomie des Gastrointestinaltrakts eine übergroße Ladung an Kohlenhydraten als Substrat, welche in Abhängigkeit der vorhandenen Bakterien zu verschiedenen Stoffwechselprodukten, u.a. D-Laktat, metabolisiert und vom Körper absorbiert werden können. Neben der Laborkonstellation einer metabolischen Azidose ist die D-Laktat-Azidose durch das Auftreten typischer, sich rapide entwickelnder neurologischer Symptome charakterisiert. Die Therapie umfasst intravenöses Bicarbonat, die Termination der Kohlenhydrataufnahme und die Verabreichung

nicht absorbierbarer Antibiotika. In manchen Fällen muss bei rezidivierendem Auftreten auch eine chirurgische Therapie in Erwägung gezogen werden.

Literatur

- [1] Oh MS, Phelps KR, Traube M et al. D-lactic acidosis in a man with short bowel syndrome. *New Engl J Med* 1979;301:249-252
- [2] Dunlop RH, Hammond PB. D-lactic acidosis of ruminants. *Ann N Y Acad Sci* 1965;1109-1132
- [3] Petersen C. D-lactic acidosis. *Nutr Clin Pract* 2005;20:634-645
- [4] Fabian E, Kramer L, Siebert F, Högenauer C, Raggam RB, Wenzl H, Krejs GJ. D-lactic acidosis – case report and review of the literature. *Z Gastroenterol* 2017;54:75-82
- [5] Herold G et al. Innere Medizin. Eigenverlag Gerd Herold, Köln, 2017
- [6] Koch M, Schaefer RM. Störungen des Säure-Basen-Haushalts. *Deutsches Ärzteblatt* 2005; 102:26
- [7] Huckabee WE. Relationships of pyruvate and lactate during anaerobic metabolism. I. Effects of infusion of pyruvate or glucose and of hyperventilation. *J Clin Invest* 1958;37:244-254
- [8] Vernon C, Letourneau JL. Lactic acidosis: recognition, kinetics, and associated prognosis. *Crit Care Clin* 2010;26:255-283
- [9] Levy B. Lactate and shock state: the metabolic view. *Curr Opin Crit Care* 2006;12:315-321
- [10] Kraut JA, Madias NE. Lactic acidosis. *New Engl J Med* 2014;371:2309-19
- [11] Thornalley PJ. The glyoxalase system: new developments towards functional characterization of metabolic pathway fundamental to biological life. *Biochem J* 1990;269:1-11
- [12] Talasniemi JP, Pennanen S, Savolainen H et al. Analytical investigation: assay of D-lactate in diabetic plasma and urine. *Clin Biochem* 2008;41:1099-1103
- [13] Flick MJ, Konieczny SF. Identification of putative mammalian D-lactate dehydrogenase enzymes. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 295:910-916
- [14] Yasuda T, Ozawa S, Shiba C et al. D-lactate metabolism in patients with chronic renal failure undergoing CAPD. *Nephron* 1993;63:416-422
- [15] Ewaschuk JB, Naylor JM, Zello GA. D-lactate in human and ruminant metabolism. *J Nutr* 2005;135:1619-1625
- [16] Kowligi NG, Chhabra L. D-lactic acidosis: an underrecognized complication of short bowel syndrome. *Gastroenterol Res Pract* 2015: 476215
- [17] De Vrese M, Koppenhoefer B, Barth CA. D-lactic acid metabolism after an oral load of DL-lactate. *Clin Nutr* 1990;9:23-28
- [18] Hove H, Mortensen PB. Colonic lactate metabolism and D-lactic acidosis. *Dig Dis Sci* 1995;40:320-330
- [19] Mayeur C, Gratadoux JJ, Bridonneau C et al. Faecal D/L lactate ratio is a metabolic signature of microbiota imbalance in patients with short bowel syndrome. *PloS One* 2013;8:e54335
- [20] Uchida H, Yamamoto H, Kasaki Y et al. D-lactic acidosis in short-bowel syndrome managed with antibiotics and probiotics. *J Pediatr Surg* 2004;39:634-636
- [21] Takahashi K, Terashima H, Kohno K et al. A stand-alone synbiotic treatment for the prevention of D-lactic acidosis in short bowel syndrome. *Int Surg* 2013;98:110-113
- [22] Mann NS, Russman HB, Mann SK et al. Lactulose and severe lactic acidosis. *Ann Intern Med* 1985; 103: 637
- [23] Coronado BE, Opal SM, Yoburn DC. Antibiotic-induced D-lactic acidosis. *Ann Intern Med* 1995;122:839-842
- [24] Flourie B, Messing B, Bismuth E et al. D-lactic acidosis and encephalopathy in short-bowel syndrome occurring during antibiotic treatment. *Gastroenterol Clin Biol* 1990;14:596-598

- [25] Gavazzi C, Stacchiotti S, Cavalletti R et al. Confusion after antibiotics. *Lancet* 2001;357:1410
- [26] Munakata S, Arakawa C, Kohira R et al. A case of D-lactic acid encephalopathy associated with use of probiotics. *Brain Dev* 2010;32:691-694
- [27] Bongaerts G, Tolboom J, Naber T et al. D-lactic acidemia and aciduria in pediatric and adult patients with short-bowel syndrome. *Clin Chem* 1995;41:107-110
- [28] Vella A, Farrugia G. D-lactic acidosis: pathophysiologic consequence of saprophytism. *Mayo Clin Proc* 1998;73:451-456
- [29] Halperin ML, Kamel KS. D-lactic acidosis: turning sugar into acids in the gastrointestinal tract. *Kidney Int* 1996;49:1-8
- [30] Narula RK, El Shafei A, Ramaiah D et al. D-lactic acidosis 23 years after jejunio-ileal bypass (case report). *Am J Kidney Dis* 2000;36:E9
- [31] Uribarri J, Oh MS, Carroll HJ. D-lactic acidosis. A review of clinical presentation, biochemical features, and pathophysiologic mechanisms. *Medicine (Baltimore)* 1998;77:73-82
- [32] Spillane K, Nagendran K, Prior PF et al. Serial electroencephalograms in a patient with D-lactic acidosis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994;91:403-405
- [33] Nightingale JMD, Lennard-Jones JE, Gertner DJ et al. Colonic preservation reduces the need for parenteral therapy, increases incidence of renal stones, but does not change the high prevalence of gall stones in patients with a short bowel. *Gut* 1992;33:1493-1497
- [34] Caldarini MI, Pons S, D'Agostino D et al. Abnormal fecal flora in a patient with short bowel syndrome. An in vitro study on effect of pH on D-lactic acid production. *Dig Dis Sci* 1996;41:1649-1652
- [35] Jorens PG, Demey HE, Schepens PJ et al. Unusual D-lactic acid acidosis from propylene glycol metabolism in overdose. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004;42:163-169
- [36] Bongaerts G, Bakkeren J, Severijnen R et al. Lactobacilli and acidosis in children with short small bowel. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30:288-293
- [37] Uchida H, Yamamoto H, Kisaki Y et al. D-lactic acidosis in short-bowel syndrome managed with antibiotics and probiotics. *J Pediatr Surg* 2004;39:634-636
- [38] Satoh T, Narisawa K, Konno T et al. D-lactic acidosis in two patients with short bowel syndrome: bacteriological analyses of the fecal flora. *Eur J Pediatr* 1982;138:324-326
- [39] Boomer L, Liu Y, Mahler N et al. Scaffolding for challenging environments: materials selection for tissue engineered intestine. *J Biomed Mater Res A* 2014;102:3795-3802