

Ergebnisse des Peptid-PABA-Tests bei unterschiedlicher Stimulation des exokrinen Pankreas

R. Staud, D. von Kleist, D. Stopik und K. E. Hampel

(Abteilung für Innere Medizin mit Schwerpunkt Gastroenterologie im Klinikum Charlottenburg der Freien Universität Berlin)

Einleitung

Mit Hilfe des Peptid-PABA-Testes können Veränderungen der exokrinen Pankreasfunktion nachgewiesen werden (2, 4, 6, 7, 11). Die chronische Pankreatitis weist in bis zu 85 % der Fälle einen pathologischen Peptid-PABA-Test auf (6). Der Peptid-PABA-Test stellt aufgrund seiner leichten Durchführbarkeit eine gute Routinemethode zum Nachweis bzw. Ausschluß einer exokrinen Pankreasfunktionsstörung dar. Während der Untersuchung wird die Pankreasstimulation in der Regel mit dem Lundh-Probemahl durchgeführt. Diese Methode der indirekten Pankreasstimulation ist jedoch nur submaximal (8) und wird von Funktion und Anatomie des oberen Gastrointestinaltraktes beeinflusst. Es wurde deshalb die Bedeutung von unterschiedlichen Stimulationsformen für den Peptid-PABA-Test untersucht.

Methodik

Es wurden 167 Patienten (98 Männer, 69 Frauen) untersucht, die klinisch weder einen Anhalt für eine Kreislauf-, Nieren- und Leberfunktionsstörung noch für eine Pankreasfunktionsstörung boten. Alle Probanden erhielten nüchtern je 150 mg des Natriumsalzes von Peptid-PABA. Anschließend erfolgte die Pankreasstimulation entweder mit:

1. Lundh-Probemahl 250 ml (18 g Sojaöl, 15 g Milchpulver, 40 g Glukose, 15 ml Himbeersirup, Wasser ad 300, pH = 7) oder
2. Caerulein (Fa. Farmitalia, Freiburg i. Br.) 100 ng/kg Körpergewicht als Dauerinfusion über eine Stunde. Zusätzlich 250 ml Tee oder
3. keine Stimulation, 250 ml Tee.

Die Untersuchung wurde bei jedem Patienten zweimal im Abstand von mehreren Tagen in randomisierter Reihenfolge durchgeführt. Bei 121 Patienten wurde zur Pankreasstimulation sowohl Lundh-Probemahl als auch Caerulein (Modifikation A) verwandt, bei 14 Patienten sowohl Caerulein als auch keine Stimulation (Modifikation B). Nach Verabfolgung von Peptid-PABA wurde der Urin über 6 Stunden quantitativ gesammelt. Zur Förderung der Diurese wurde 1,5 l Tee verabreicht. Patienten, deren Gesamturinmenge unter 500 ml/6 Stunden lag, wurden von der Untersuchung ausgeschlossen.

Die Urinanalyse der ausgeschiedenen PABA (+ Metaboliten) erfolgte nach der modifizierten Bratton-Marshall-Methode (5). Die Überprüfung der Kollektive auf Normalverteilung wurde mit dem Kolmogoroff-Smirnow-Test durchgeführt. Die statistische Analyse erfolgte mit dem Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben.

Tab. 1: Wiederfindungsraten (% der Dosis) von PABA (und Metaboliten) im Urin nach unterschiedlicher Stimulation des exokrinen Pankreas (n = 149).

Lundh-Probemahl (n = 121)	Caerulein (n = 135)	Keine Stimulation (n = 14)
\bar{x} = 71,5 %	\bar{x} = 67,3 %	\bar{x} = 72,5 %
log s = 0,0540	log s = 0,0558	log s = 0,0679
$\bar{x} + 2s$ = 91,7 %	$\bar{x} + 2s$ = 87,0 %	$\bar{x} + 2s$ = 99,2 %
$\bar{x} - 2s$ = 55,8 %	$\bar{x} - 2s$ = 52,0 %	$\bar{x} - 2s$ = 53,1 %

Ergebnisse

Von den 167 untersuchten Patienten konnten 28 wegen unzureichender Urinsammlung nicht in die Studie aufgenommen werden.

Die Analyse der Einzelwerte bei 149 pankreasgesunden Patienten ließ eine annähernde logarithmische Normalverteilung erkennen. Die Wiederfindungsrate von PABA (und seinen Metaboliten) lag im Mittel zwischen 67,3 % und 72,5 % (Tab. 1).

Als untere Normgrenze ($\bar{x} - 2s$ Bereich) konnte unter Stimulation mit dem Lundh-Probemahl 55,8 % Wiederfindungsrate, unter Stimulation mit Caerulein 52 % ermittelt werden. Die Ergebnisse des Peptid-PABA-Tests ohne Stimulation (n = 14) eigneten sich aufgrund der geringen Fallzahl nicht zur Ermittlung von Normalwerten. Die Mittelwerte der PABA-Ausscheidung differierten jedoch nur gering von den übrigen untersuchten Patienten.

Bei 121 Patienten wurde der Peptid-PABA-Test als intraindividuell Vergleich in der Modifikation A (Lundh-Probemahl und Caerulein) durchgeführt. Die statistische Analyse der Einzelwerte wies keinen signifikanten Unterschied ($p > 0,05$) zwischen beiden Gruppen auf (Abb. 1). Daraufhin erfolgte bei 14 Patienten der Peptid-PABA-Test in der

Modifikation B (Caerulein und keine Stimulation). Auch bei fehlender Pankreasstimulation konnte statistisch kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Kollektiven nachgewiesen werden ($p > 0,05$).

Diskussion

Untersuchungen der exokrinen Pankreasfunktion werden in der Regel unter maximaler Stimulation durchgeführt (1). Da die Sekretion auf eine sogenannte endogene Stimulation (z. B. Lundh-Probemahl) naturgemäß großen individuellen Schwankungen unterliegt, wird zur Funktionsprüfung des Pankreas die exogene hormonelle Stimulation bevorzugt (12). Sie kann sowohl durch Sekretin-Pankreozymin als auch durch Caerulein in gleicher Weise erfolgen (9). Beim Peptid-PABA-Test wird die enzymatische Hydrolyse des Substrates gemessen, wobei die Reaktionsgeschwindigkeit wesentlich durch die Menge des aktiven Chymotrypsins bestimmt wird. Für ein aussagekräftiges Ergebnis ist weiterhin von Bedeutung, daß die Untersuchung bei Substratsättigung erfolgt.

Die hier dargelegten Ergebnisse bei Patienten ohne Pankreasfunktionsstörungen zeigen jedoch, daß durch eine Erhöhung der intraduodenalen Enzymmenge (durch Pankreasstimulation) nicht die zu erwartende Steigerung der

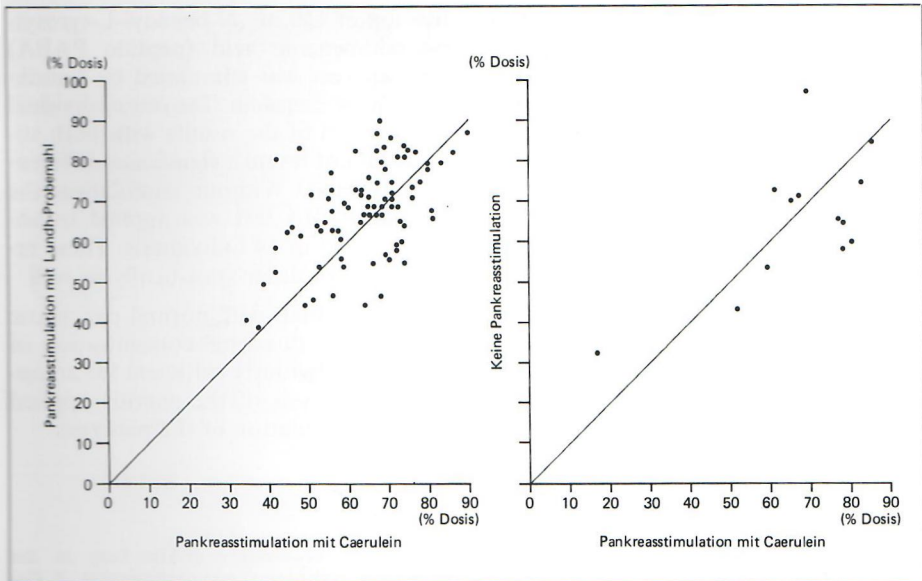


Abb. 1: Korrelogramm: Intraindividuellem Vergleich der Wiederfindungsraten von PABA (und Metaboliten) unter Stimulation des exokrinen Pankreas (links: Lundh-Probemahl & Caerulein, rechts: Caerulein & keine Stimulation).

Reaktionsgeschwindigkeit beobachtet werden konnte. Offensichtlich ist schon ohne Pankreasstimulation genügend Chymotrypsin im Duodenum vorhanden, um die verabfolgte Menge Substrat zu hydrolysieren. Eine weitere Steigerung der Enzymkonzentration muß deshalb wirkungslos bleiben.

Eine bessere Aussage über die Funktionsfähigkeit des exokrinen Pankreas wäre demnach durch eine zunehmende Steigerung der Substratkonzentration im Duodenum (10) zu erwarten. Die gemessenen Reaktionsprodukte (PABA und Metabolite) könnten auf diese Weise einen Parameter für die Maximalstimulierbare Chymotrypsinsekretion darstellen.

Da bei hoher Substratkonzentration eine Eigenhemmung des Enzym-Substratkomplexes aufzutreten scheint (3), ist einer Steigerung der verabfolgten Men-

ge Peptid-PABA Grenzen gesetzt. Ob sie schon oberhalb von 150 mg oder erst bei 1—2 g Einzeldosis auftritt, müssen weitere Untersuchungen zeigen. Die nachgewiesene Empfindlichkeit des Peptid-PABA-Tests für die exokrine Pankreasfunktion ließe sich auf diese Weise verbessern.

Zusammenfassung

Es wurden 167 Patienten untersucht, die keinen Anhalt für eine Pankreasfunktionsstörung boten. Nach Verabfolgung von 150 mg Peptid-PABA wurde bei 121 Patienten die Pankreasstimulation entweder mit Lundh-Probemahl oder Caerulein durchgeführt. Der intraindividuelle Vergleich der Ergebnisse beider Stimulationsformen ergab keinen signifikanten Unterschied ($p > 0,05$). Bei 14 Patienten wurde zusätzlich der Peptid-PABA-Test ohne Pankreasstimulation

durchgeführt. Auch hier war ein signifikanter Unterschied der Ergebnisse nicht nachweisbar. Offensichtlich ist bei pankreasgesunden Patienten die intraduodenale Enzymkonzentration auch ohne Pankreasstimulation ausreichend, um eine optimale Hydrolyse des verabfolgten Substrates zu gewährleisten.

Summary: Effect of different pancreatic stimuli on the peptide PABA test

A group of 167 individuals without manifestation of an impaired pancreatic function was studied. Following the app-

lication of 150 mg N-benzoyl-L-tyrosyl-p-aminobenzoic acid (peptide PABA) the pancreas was stimulated by Lundh meal or by caerulein. The intraindividual comparison of the results with both stimuli did not reveal a significant difference ($p > 0.05$). Without stimulation the peptide PABA test was applied to another group of 14 individuals. These results did not differ statistically as well.

In individuals with normal pancreatic function the duodenal concentration of enzyme is obviously sufficient for an optimal hydrolysis of the peptide applied without stimulation of the pancreas.

Literatur

1. Arvanitakis, C., und Cooke, A. R.: Diagnostic tests of exocrine pancreatic function and disease. *Gastroenterology* **74**, 932—948 (1978).
2. Arvanitakis, C., und Greenberger, N. J.: Diagnosis of pancreatic disease by a synthetic peptide (N-benzoyl-L-p-amino-benzoic acid): A new test of exocrine pancreatic function. *Lancet* **I**, 663—666 (1976).
3. Bornschein, W., Goldmann, F. L., und Otte, M.: Methodische und erste klinische Untersuchungsergebnisse mit einem neuen indirekten Pankreasfunktionstest. *Clin. chim. acta* **67**, 21—27 (1976).
4. Bornschein, W., Goldmann, F. L., und Dressler, J.: Diagnostik der exokrinen Pankreasinsuffizienz mit einem synthetischen, chymotrypsinspezifischen Peptid. *Klin. Wschr.* **56**, 197—205 (1978).
5. Bratton, A. C., und Marshall, E. K.: A new coupling component for sulfonamide determination. *J. biol. Chem.* **128**, 537—539 (1939).
6. Fettes, F., Gyr, K., Singeisen, M., Kayasseh, L., und Stadler, G. A.: Stellenwert des oralen Pankreasfunktionstests mit N-Benzoyl-L-Tyrosyl-Paraaminbenzoesäure (PABA-Test) in der exokrinen Pankreasfunktionsdiagnostik. *Z. Gastroenterol.* **16**, 141—148 (1978).
7. Gyr, K., Stadler, G. A., Schiffmann, I., Fehr, C., Vonderschmitt, D., und Fahrländer, H.: Oral administration of a chymotrypsin-labile peptide — a new test of exocrine pancreatic function in man. *Gut* **17**, 27—32 (1976).
8. Harper, A. A.: The control of pancreatic secretion. *Gut* **13**, 308—314 (1972).
9. Ribet, A., Tournut, R., Duffaut, M., und Vaysse, N.: Use of caerulein with submaximal doses of secretin as a test of pancreatic function in man. *Gut* **17**, 431—434 (1976).
10. Salway, J. G., und Payne, R. B.: Diagnosis of exocrine pancreatic disease by synthetic peptide. *Lancet* **I**, 100—101 (1976).
11. Thienhaus, R., und Niederau, C.: Die Untersuchung der exokrinen Pankreasfunktion mit N-Benzoyl-L-tyrosyl-p-aminobenzoessäure. *Z. Gastroenterol.* **17**, 187—194 (1979).
12. Wormsley, K. G.: Pancreatic function tests. *Clin. Gastroenterol.* **1**, 27—51 (1972).

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Roland Staud,
Dr. med. Detlef von Kleist,
Prof. Dr. med. Dieter Stopik,
Prof. Dr. med. K. E. Hampel
Klinikum Charlottenburg
der Freien Universität Berlin
Spandauer Damm 130
D-1000 Berlin 19