

# DECHOVÉ TESTY – MODERNÍ, NEINVAZIVNÍ DIAGNOSTIKA

MUDr. Petr Kocna, CSc.

Ústav klinické biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK a VFN, Praha

Dechové testy představují moderní, neinvazivní diagnostický nástroj v gastroenterologii a hepatologii. Oba typy dechových testů s vodíkem ( $H_2$ ) nebo stabilním izotopem uhlíku ( $^{13}C$ ) jsou klinicky přínosné v širokém rozsahu diagnostických problémů. V tomto přehledném článku diskutujeme principy vodíkového a  $^{13}C$ -dechového testu, metodiku provedení, analytické přístroje a vybrané klinické aplikace. Popisány jsou zde testy pro *Helicobacter pylori*, laktózovou nebo fruktózovou malabsorpci, bakteriální přerůstání v tenkém střevě, stanovení rychlosti pasáže, vyprazdňovací funkce žaludku, pankreatickou insuficienci a jaterní funkce. Prezentujeme dále 5leté zkušenosti s  $^{13}C$ -dechovými testy pro *Helicobacter pylori* ( $^{13}C$ -močovina), exokrinní funkci pankreatu ( $^{13}C$ -mixed triglyceridy) a bakteriální přerůstání v tenkém střevu ( $^{13}C$ -xylóza). Uvedené testy byly stanoveny metodou infračervené spektroskopie na analyzátoch Isomax-4000 a HeliFAN plus v gastroenterologické laboratoři Ústavu klinické biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK v Praze.

**Klíčová slova:** dechový test, dechový test s vodíkem,  $^{13}C$ -dechový test, NDIRS, IRMS, stabilní izotopy, gastroenterologie, hepatologie.

## BREATH TESTS – THE MODERN, NON-INVASIVE DIAGNOSTICS

Breath tests present moderne, non-invasive diagnostic tool in gastroenterology and hepatology. Both the hydrogen breath tests ( $H_2$ ) and tests with stable isotope of carbon ( $^{13}C$ ) are clinically helpful in the wide range of diagnostic indications. In this review there are discussed principles of hydrogen and  $^{13}C$ -breath tests, methods and test procedures, analytical instruments and selected clinical applications. The range of diseases that can be identified include *Helicobacter pylori* infection, lactose and fructose intolerance, bacterial overgrowth, abnormal small bowel transit, gastric emptying, pancreatic insufficiency, liver dysfunction. Five years experiences with  $^{13}C$ -breath tests used for *Helicobacter pylori* ( $^{13}C$ -urea), exocrine pancreatic function ( $^{13}C$ -mixed triglycerides) and small bowel bacterial overgrowth ( $^{13}C$ -xylose) are presented. These tests were analysed by infrared analysers Isomax-4000 and HeliFAN plus in the Laboratory of Gastroenterology, Institute of Clinical Biochemistry and Laboratory Diagnostics, 1st Medical Faculty of Charles University in Prague.

**Keywords:** breath test, hydrogen breath test,  $^{13}C$ -breath test, NDIRS, IRMS, stable isotopes, gastroenterology, hepatology.

Interní Med. 2006; 7 a 8: 336–341

Moderní, neinvazivní funkční diagnostika v gastroenterologii a hepatologii zahrnuje celou řadu dechových testů založených na měření koncentrace vodíku ( $H_2$ ) nebo uhlíku  $^{13}C$  ve vydechaném vzduchu. Dechové testy jsou jednoduchou a neinvazivní alternativou v diferenciální diagnostice, a obě skupiny testů se stanovením vodíku ( $H_2$ ) nebo stabilního izotopu uhlíku ( $^{13}C$ ) jsou neradioaktivní a bezpečné pro aplikaci u dětí i v těhotenství. Vzrůstající trend

klinických studií i rutinních aplikací dechových testů lze prokázat analýzou odborných prací zařazených do databáze NLM-Medline (obrázek 1), kde je přehled 2400 publikací s použitím dechových testů v gastroenterologii za období 1990–2005 rozdělených podle typu analyzovaného markeru –  $H_2$ ,  $^{13}C$  a  $^{14}C$ . Tabulka 1 nabízí přehled substrátů pro dechové testy, opět označené použitým markerem ( $H_2$ ,  $^{13}C$ ,  $^{14}C$ ), které byly publikovány v 1125 abstraktech

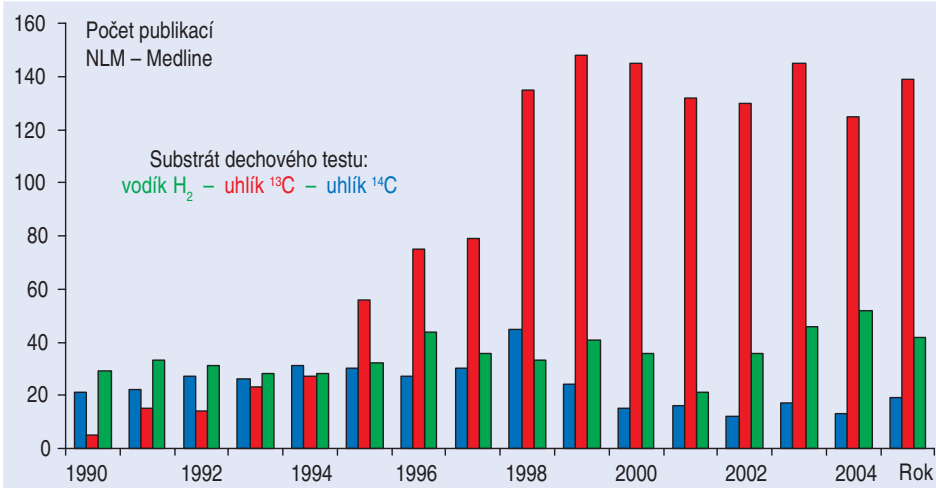
gastroenterologických kongresů DDW (Digestive Disease Week) v letech 1994–2005. Obě dvě analýzy dokumentují rozvoj především testů se stabilním izotopem uhlíku  $^{13}C$  – 23 substrátů z publikovaných 29, a počet aplikací v roce 2005 je 50x vyšší než v roce 1990.

## Dechové testy $H_2$

Dechové testy s měřením vodíku jsou popsány již v 70. letech jako vhodné testy pro laktózovou intoleranci (20) nebo stanovení motility tenkého střeva (2). Koncentrace vodíku  $H_2$  ve vydechaném vzduchu stoupá přímo úměrně k hydrolyze podaného substrátu. Po podání testovaného substrátu jsou odebrány vzorky vydechaného vzduchu a koncentrace  $H_2$  je stanovována metodou plynové chromatografie nebo pomocí velmi jednoduchých ručních, bateriových analyzátorů ( $H_2$  – monitorů) s elektrochemickým senzorem, které se rutinně používají v pediatrii v diferenciální diagnostice malabsorpčního syndromu. Oba typy analyzátorů – MicroLyzer (Quintron) a Micro- $H_2$  (MicroMedical) poskytují srovnatelné výsledky dle mnoha srovnávacích studií (18, 26).

Vhodným substrátem může být laktóza (k diagnostice laktózové intolerance), sacharóza, sorbitol, fruktóza, glukóza nebo i D-xylóza, která byla dříve běžně používána pro D-xylózový absorpční

**Obrázek 1.** Trend využití dechových testů se stanovením vodíku ( $H_2$ -testy – zeleně), uhlíku  $^{14}C$  (modře) a uhlíku  $^{13}C$  (červeně) za 15 let (1990–2005) zobrazený analýzou 2400 aplikací dechových testů v gastroenterologii, publikovaných v databázi NLM-Medline

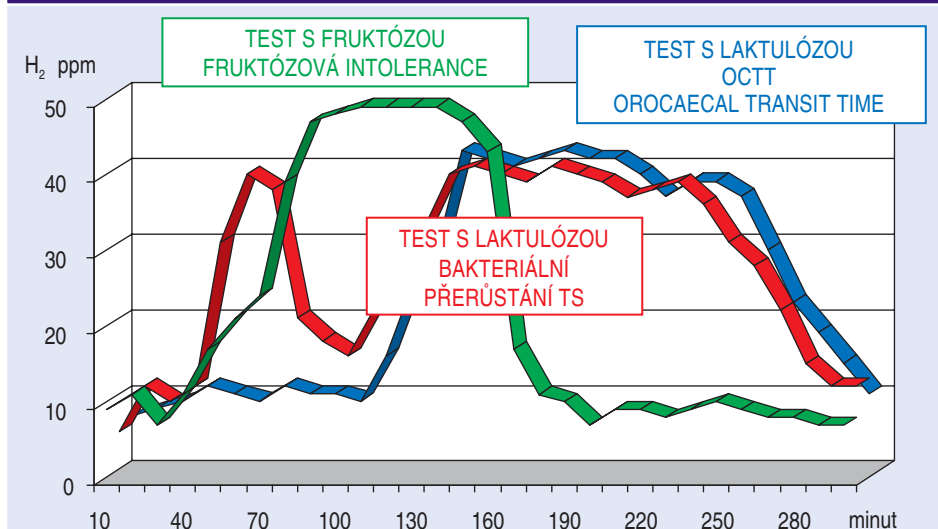


Tabulka 1. Analýza abstrakt kongresů DDW (Digestive Disease Week) za období 1994–2005 a výběr 1225 abstrakt s aplikacemi dechových testů, rozděleno podle použitého markeru

Substrát dechového testu	Marker dechového testu		
	H <sub>2</sub>	<sup>13</sup> C	<sup>14</sup> C
AMINOPYRINE		✓	
CAFFEINE		✓	✓
CELLULOSE	✓		
FRUCTOSE	✓		
GALACTOSE		✓	
GLUCOSE	✓	✓	
GLYCINE		✓	✓
GLYCOCHOLIC ACID		✓	
HIOLEIN		✓	
INULIN CARBOXYLIC ACID			✓
CHOLESTEROL-OCTANOATE		✓	✓
KETOISOCAPRONIC ACID		✓	
LACTOSE	✓	✓	
LACTOSE-UREIDE		✓	
LACTULOSE	✓		
LEUCIN-EGG PROTEIN		✓	
METHACETINE		✓	
METHIONINE		✓	
MIXED TRIGLYCERIDES		✓	✓
NEOLATE		✓	
OCTANOIC ACID		✓	✓
ORNITHINE		✓	
PECTIN	✓		
PHENYLALANINE		✓	
SODIUM ACETATE		✓	
SORBITOL	✓		
STARCH	✓	✓	
UREA / MOČOVINA		✓	✓
XYLOSE	✓	✓	✓

test, substráty podáváme perorálně v dávce 5–50 g (19). Aplikace H<sub>2</sub> dechových testů pokrývají širokou oblast (obrázek 2). Kromě zmíněné diferenciální di-

Obrázek 2. Dechové testy se stanovením koncentrace vodíku (H<sub>2</sub> v ppm); příklady po podání 25 g fruktózy (zeleně) – diagnostika fruktózy intolerance, nebo 10 g laktulózy – diagnostika bakteriálního přerůstání (červeně), resp. stanovení rychlosti pasáže (OCTT test, modře)



agnostiky malabsorpčního syndromu je to syndrom bakteriálního přerůstání v tenkém střevě (SBBO – Small Bowel Bacterial Overgrowth), stanovení motility gastrointestinálního traktu, orocékální transit time (OCCT – OroCaecal Transit Time, nebo SBTT – Small Bowel Transit Time) označovaný také zkratkou LHBT (Lactulose Hydrogen Breath Test), podaným substrátem je 10 g laktulózy (13). H<sub>2</sub> dechový test lze použít k ověření kvality přípravy tlustého střeva před endoskopickým vyšetřením.

Rychlost pasáže gastrointestinálním traktem je důležitým údajem pro vyhodnocení a interpretaci jiných funkčních testů, a test OCTT je proto často kombinován s dalšími dechovými testy, např. <sup>13</sup>C/H<sub>2</sub>-laktózy (32), kdy je hodnoceno enzymatické štěpení laktózy (markerem je <sup>13</sup>C uhlík) a současně jako korekce motility, pasáže, je použito bakteriálního štěpení v tlustém střevě (markerem je H<sub>2</sub>).

### Dechové testy se stabilním izotopem uhlíku <sup>13</sup>C

Velmi širokou nabídku představují dechové testy založené na analýze stabilního izotopu uhlíku <sup>13</sup>C – (tabulka 1). Po podání testovaného substrátu jsou odebrány vzorky vydechaného vzduchu a u <sup>13</sup>C-dechových testů je měřena změna poměru izotopů uhlíku <sup>13</sup>C a <sup>12</sup>C ve frakci CO<sub>2</sub>. Izotop uhlíku <sup>13</sup>C je markerem testované funkce, podaný substrát je obohacen o definované množství <sup>13</sup>C a tato veličina je v molárním vyjádření porovnávána s množstvím izotopu <sup>13</sup>C ve vydechaném vzduchu. Starší testy používaly substráty značené radioizotopem uhlíku <sup>14</sup>C, tyto testy jsou však na ústupu a postupně jsou nahrazovány testy se stabilním izotopem uhlíku <sup>13</sup>C.

Množství stabilního izotopu uhlíku <sup>13</sup>C se vyjadřuje hodnotou δ<sup>13</sup>C, vyjadřující vztah poměru <sup>13</sup>C/<sup>12</sup>C k mezinárodně uznávanému standardu PDB,

který má pro  $^{13}\text{C}$  hodnotu 1,11237 %. Standardem PDB je primární referenční materiál pro měření přirozených změn obsahu izotopu uhlíku  $^{13}\text{C}$ , stanoveného u uhlíčitanu vápenatém ze schránek křídových belemnitů rodu Belemnites americana z geologické formace Pee Dee v Jižní Karolině (USA).

Analytickým ukazatelem  $^{13}\text{C}$ -dechových testů může být změna poměru  $\delta^{13}\text{C}$  v definovaném čase, vztažená na výchozí hodnotu – DOB (Delta Over Baseline) a vyjádřená v tisícinách jednotky – (promile; ‰). Nejčastější hodnotou  $^{13}\text{C}$ -dechových testů je hodnota kumulativního výdeje – cPDR vypočtená za definovaný čas testu a vztažená na molární množství podaného substrátu. Dalšími parametry může být pouze hodinová hodnota výdeje – PDR, nebo parametry vyjadřující kinetiku exkrece – PET (Peak Excretion Time). Pro výpočet výdeje  $^{13}\text{C}$  používá většina aplikací jednoduchý vztah produkce  $\text{CO}_2$  vztažený na povrch těla, a koeficient  $300 \text{ mmol CO}_2/\text{hod}/\text{m}^2$  (10), který nezohledňuje věk a pohlaví nemocného. V laboratoři ÚKBLD používáme vztahu BMR (Basal Metabolic Rate), zohledňující věk a pohlaví (11).

Přístroje (analýzátory) pro stanovení poměru koncentrace  $^{13}\text{CO}_2$ : $^{12}\text{CO}_2$  ve vydechovaném vzduchu se liší principem detekce a analytickou citlivostí. Nejpreciznější metodou je poměrová hmotnostní spektrometrie (IRMS – Isotope Ratio Mass Spectrometry), kde hmotnostní spektrofotometr má speciální trojitý detektor počítající částice s hmotností 44 ( $^{12}\text{CO}_2$ ), 45 ( $^{13}\text{CO}_2$ ) a 46 ( $^{12}\text{C}^{16}\text{O}_2$ ). Systém dnes nabízí dva výrobci – SerCon (U.K.) a GV Instruments (U.K.). Druhým přístupem je detekce v infračerveném spektru (NDIRS – NonDispersive Isotope-selective Infrared Spectroscopy). Analýzátory tohoto typu jsou jednodušší, menší, nevyžadují speciální obsluhu a jsou řazeny mezi POCT (Point Of Care Testing) typ přístrojů. Nižší analytická citlivost IR analyzátorů vyžaduje větší objem vzorku vzduchu (10 – 100 ml) a pro odběr vzduchu se používají sáčky z hliníkové fólie. IR analyzátor nabízí Fischer Analysen Instrumente – HeliFAN (Německo), systém IRIS Wagner Analysen Technik (Německo) a systém UBiT-IR 300 Otsuka Electronics (Japonsko). Nejnovější technologií v oblasti IR detekce dechových testů je systém BreathID, detekční systém MCS (Molecular Correlation Spectroscopy) je založen na dvojici velmi přesně a úzce specifických IR zdrojů, měření je kontinuální, zavedenou nosí sondou v reálném čase, a přístroj je výhradně POCT typu. Třetím typem je analyzátor LARA založený na optogalvanickém měření vlastností laserového paprsku, analyzátor tohoto typu je uzavřeným systémem a u nás zatím nikde instalován není.

Správnost a přesnost výsledků dechových testů je závislá nejen na typu analyzátoru, ale především

na intra- a extra-laboratorní kontrole kvality a referenčních zdrojích. Porovnáním systémů IRMS s analyzátoru LARA a NDIRS byla prokázána signifikantní shoda výsledků (14, 23, 29). Naše zkušenost je podložena analýzou na systému NDIRS – Isomax 4000, vzorky 15 kontrolních cyklů zaslaných výrobcem (Isodiagnostika, Kanada). Rozdíl DOB hodnoty naměřené systémem NDIRS a deklarované hodnoty IRMS se lišil průměrně o 4,9 %, korelační koeficient shody  $r = 0,990$ .

V současné době existuje široká škála značených substrátů pro funkční testy (6, 28) – např. pankreatické funkce ( $^{13}\text{C}$ -cholesteryl-octanoid,  $^{13}\text{C}$ -triolein,  $^{13}\text{C}$ -mixed triglyceridy,  $^{13}\text{C}$ -amylóza), střevní malabsorpce ( $^{13}\text{C}$ -xylóza,  $^{13}\text{C}$ -laktóza,  $^{13}\text{C}$ -palmítát), žaludeční pasáže ( $^{13}\text{C}$ -acetát), jaterních funkcí ( $^{13}\text{C}$ -aminopyrin,  $^{13}\text{C}$ -phenylalanin,  $^{13}\text{C}$ -methacetin,  $^{13}\text{C}$ -leucin,  $^{13}\text{C}$ -galaktóza,  $^{13}\text{C}$ -kofein),  $^{13}\text{C}$ -močovina k detekci ureázy při infekci Helicobacter pylori. K provedení dechových testů jsou dodávány soupravy, které obsahují definované množství substrátu, odběrové nádoby (zkumavky nebo hliníkové vaky) pro vzorky vydechovaného vzduchu (počet je daný uspořádáním testu) a odběrové trubičky. Screeningové testy jsou dodávány v balení, ve kterém může nemocný po odběru vzorky zaslat do laboratoře poštou. On-line provedení některých dechových testů je dnes prováděno i při endoskopické aplikaci substrátu, nejčastěji  $^{13}\text{C}$ -močoviny pro detekci infekce Helicobacter pylori.

### Detekce Helicobacter pylori

Dechový test s močovinou značenou uhlíkem  $^{13}\text{C}$  ( $^{13}\text{C}$ -UBT) je dnes považován za zlatý standard průkazu infekce způsobené Helicobacter pylori. Průměrná prevalence infekcí Helicobacter pylori je v České republice 41 %, podle nejnovější studie Bureše (4). Princip testu je založen na detekci značeného oxidu uhlíčitého, jenž vzniká štěpením substrátu enzymem ureázou, která je jako povrchový protein produkována bakterií Helicobacter pylori. Metoda testu byla popsána již v roce 1987 a existuje řada modifikací, které se liší především v množství podávaného substrátu (50–100 mg), podání roztoku kyseliny citronové nebo přírodního pomerančového džusu a časovém intervalu odběru vzorků vydechovaného vzduchu. Podrobnou studii porovnávací jednotlivé postupy publikovala Kopáčová (17). Doporučený postup je následující: pacient musí být pro provedení testu nalačno (nejméně 2 hodiny nesmí jíst, pít a kouřit); odebírají se dva nebo tři vzorky vydechovaného vzduchu do zkumavky; následuje vypití 200 ml roztoku kyseliny citronové nebo přírodního, neslazeného pomerančového džusu a po 5–10 minutách je podáno 100 mg močoviny značené atomem uhlíku  $^{13}\text{C}$  (dětem je podáváno po-

loviční množství); přesně po 30 minutách jsou odebrány dva nebo tři vzorky vydechovaného vzduchu do zkumavek stejným způsobem jako na začátku testu. Pro hodnocení testu je stanoveno kritérium změny poměru  $\delta^{13}\text{C}$  mezi vzorkem v čase  $T_{30}$  oproti vzorku  $T_0$  – DOB větší než 5 ‰. Na výsledek testu má vliv motilita a anatomie žaludku, porušené vyzrádňování, léčba inhibitory protonové pumpy, antibiotiky nebo preparáty vizmutu. Doporučeno je proto provést dechový test 4–6 týdnů po ukončení eradikační terapie.

### Test exokrinní funkce pankreatu

Neinvazivní, nepřímé funkční testy exokrinní funkce pankreatu jsou založeny na substrátech, kde analytickým markerem je atom uhlíku  $^{13}\text{C}$  (starší testy s izotopem  $^{14}\text{C}$ ), jehož koncentraci stanovujeme ve vydechovaném vzduchu. Specifita testů je závislá na volbě substrátu (tabulka 2) – v klinických studiích byla testována celá řada substrátů, kdy výsledky dechových testů korelují např.  $s < 10\%$  poklesem sekrece amylázy (substrátem je  $^{13}\text{C}$ -škrob), nebo se steatorheou  $> 11 \text{ g}/\text{den}$  (substrátem je  $^{13}\text{C}$ -triolein nebo  $^{13}\text{C}$ -hiolin; 27, 31). Substrátem  $^{13}\text{C}$ -MTG testu je triglycerid s  $^{13}\text{C}$ -označeným oktanoátem v poloze 2 a stearátem v poloze 1 a 3, které jsou odštěpeny pankreatickou lipázou.  $^{13}\text{C}$ -oktanoát je dále oxidován v játrech (beta-oxidace tuků) a ve vydechovaném vzduchu je množství  $^{13}\text{CO}_2$  stanoveno analyzátozem dechových testů. Kumulativní výdej, recovery (cPDR) vypočítáváme za 6 hodin pomocí údaje BMR.  $^{13}\text{C}$ -MTG provádíme v laboratoři ÚKBLD v Praze od roku 2001 (15). Pacient přichází nalačno a je nutné vysazení pankreatické substituce nejméně 3 dny před začátkem testu. Nepřímá stimulace testovacím pokrmem zahrnuje křehký, kukuřičný chléb s 20 g tuku (nejlépe rostlinného margarínu), do kterého je přidáno 250 mg  $^{13}\text{C}$ -značeného substrátu. Odebrán je vzorek vzduchu před podáním testovacího pokrmu a pak po dobu 6 hodin další vzorky v 60minutových intervalech. Referenční hodnota cPDR naší modifikace  $^{13}\text{C}$ -MTG testu je hodnotou 30%, vypočtenou

**Tabulka 2. Přehled  $^{13}\text{C}$ -substrátů pro dechové testy v diagnostice pankreatické malabsorpce s klinicko – laboratorní korelací**

Substrát dechového testu	Klinicko-laboratorní korelace
$^{13}\text{C}$ – triolein	steatorhea $> 11\text{--}14 \text{ g}/\text{den}$
$^{13}\text{C}$ – hiolin	intraluminální lipolýza
$^{13}\text{C}$ – mixed triglyceride	specifita k pankreatické lipáze, výdej lipázy $< 90 \text{ kU}/\text{hod}$ .
$^{13}\text{C}$ – cholesteryl octanoate	pankreatická cholesterol esteráza, steatorhea $> 11 \text{ g}/\text{den}$
$^{13}\text{C}$ – tripalmitin	malabsorpce tuků
$^{13}\text{C}$ – trioctanoin	tkáňové poškození fibróza $> 30 \%$
$^{13}\text{C}$ – starch	sekrece amylázy $< 10 \%$

ze souboru 50 osob s vyloučením pankreatické insuficience zobrazovacími metodami. Literární údaje udávají hodnotu  $^{13}\text{C}$ -MTG testu 22–23%, pro výpočet používají modelu BSA. Hodnoty produkce  $\text{CO}_2$  vypočtené BSA modelem jsou v průměru o 26% nižší než hodnoty vypočtené modelem BMR (11, 15).  $^{13}\text{C}$ -MTG test a stanovení elastázy-1 (FELA) ve stolici odlišně hodnotí míru pankreatické insuficience (16) a dechový test  $^{13}\text{C}$ -MTG je doporučen jako nepřímý test exokrinní pankreatické funkce k optimalizaci substituční terapie (7).

### Diagnostika bakteriálního přerůstání

Dechový test s podáním  $^{13}\text{C}$  značené xylózy (5) je doporučen především v diagnostice bakteriálního přerůstání, při syndromu slepé klíčky. Diagnosticky má význam především vlastní kinetika stanovených DOB hodnot, kumulativní výdej 6 hodinového testu (cPDR) je údajem doplňkovým. U nemocných s bakteriálním přerůstáním v tenkém střevu, např. z důvodů slepé klíčky, dochází k dvoufázové hydrolyze podaného substrátu –  $^{13}\text{C}$ -xylózy, první vrchol nastupuje mnohem dříve a je podstatně vyšší než u zdravých osob. Test provádíme v laboratoři ÚKBLED v Praze s perorálním podáním 100 mg  $^{13}\text{C}$ -xylózy a 6 ho-

dinovým odběrem vzorků vydechaného vzduchu. Hodnocení testu je kinetické, hodnotíme maximum dosaženého poměru  $\delta^{13}\text{C}$ , časový posun maxima (PET) a celkové množství metabolizované  $^{13}\text{C}$ -xylózy tzv. kumulativním výdejem za 6 hodin. V letech 2001–2005 jsme provedli 60 dechových testů s podáním 100 mg  $^{13}\text{C}$ -xylózy, signifikantní vzestup DOB nad 10‰ jsme prokázali u 6 osob; u 5 byla diagnóza bakteriálního přerůstání potvrzena při chirurgickém řešení (22).

### Průkaz intolerance laktózy

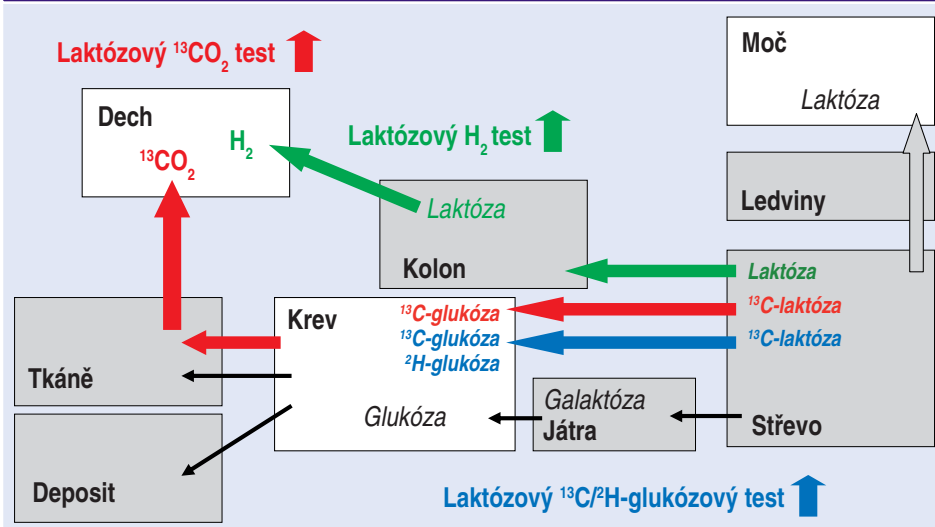
Laktóзовый toleranční test je nepřímým měřením aktivity intestinální laktázy, enzymu křídlového lemu enterocyty, který hydrolyzuje laktózu na glukózu a galaktózu. Laktóзовый test pro diferenciální diagnostiku laktózové nesnášenlivosti se klasicky prováděl hodnocením hladiny glykemie za 15 – 30 – 60 a 90 minut po perorálním podání 50 g laktózy v 500 ml vody. Průkazem deficitu laktázy je vzestup glykemie o méně než 1 mmol/l. Laktóзовый test lze dnes hodnotit moderními, neinvazivními, dechovými testy, a to jak  $\text{H}_2$  testem, kdy ve vydechaném vzduchu stoupá koncentrace vodíku následkem bakteriálního rozkladu nerozštěpené laktózy v tlustém střevě, tak detekcí uh-

líku  $^{13}\text{C}$  po podání značené  $^{13}\text{C}$ -laktózy (obrázek 3). Ekonomicky výhodným testem je podání 50 g laktózy obohacené uhlíkem  $^{13}\text{C}$ , izolované z mléka krav vykrmovaných rostlinami s vysokým obsahem uhlíku  $^{13}\text{C}$ . Diagnostická senzitivita 84% a specifita 96% je prokázána při hodnotě cPDR < 14,5% pro 4hodinový kumulativní výdej. Velmi přesné výsledky poskytuje kombinovaná metoda  $^{13}\text{C}/\text{H}_2$ -laktóзовый test, kdy je hodnoceno enzymatické štěpení laktózy (markerem je  $^{13}\text{C}$  uhlík) a současně jako korekce motility, pasáže, je použito bakteriálního štěpení v tlustém střevě (markerem je  $\text{H}_2$ ), případně stanovení dvou stabilních izotopů v plazmě (30).

### Stanovení rychlosti evakuace žaludku

Dechový test s podáním  $^{13}\text{C}$ -oktanové kyseliny (kyselina kaprylová) je neinvazivním testem gastrické evakuace. Kyselina oktanová se nevstřebává v žaludku, ale poměrně rychle je vstřebávána duodenální sliznicí. Metabolickou aktivitou je v jaterní tkáni produkována  $^{13}\text{CO}_2$ , který je pak stanoven ve vydechaném vzduchu. Testovací snídaně může být solidní (sázené vejce s 3 g oleje, toustový chléb – 40 g a máslo 10 g) nebo semi-solidní (200 g mléčného, čokoládového pudingu), do testovací sni-

**Obrázek 3.** Diagnostika intolerance střešní laktázy funkčními testy s podáním laktózy. Schéma zachycuje tři typy testů: dechový test se stanovením vodíku ve vydechovaném vzduchu ( $H_2$ -dechový test, zelené šipky), dechový test se stanovením  $^{13}C$  uhlíku ve vydechovaném vzduchu ( $^{13}CO_2$  test, červené šipky) a kombinovaný test dvou izotopů  $^{13}C$ -laktózy a  $^2H$ -glukózy hodnocený LDI indexem v plazmě (Lactose Digestion Index, modré šipky)



daně je přidáno 100 mg sodné soli  $^{13}C$ -oktanové kyseliny (3). Odběr vzorků vydechovaného vzduchu je prováděn po dobu 4 hodin. Rozmezí normálních hodnot je dle Burešovy práce 110–160 minut pro solidní stravu a 91–155 minut pro semi-solidní stravu. Vyšetření rychlosti evakuace žaludku dechovým tes-

tem s  $^{13}C$ -oktanoátem vykazuje vysokou korelaci se scintigrafickou metodou (1).

#### Testy jaterních funkcí

U pacientů s chronickým jaterním onemocněním je posouzení jaterních funkcí závažným aspektem

pro monitorování progresu onemocnění, predikci dalšího vývoje a volby vhodné terapie. Volbou vhodného substrátu s markerem stabilního uhlíku  $^{13}C$  lze monitorovat jaterní funkce závislé nebo nezávislé na aktivitě P-450, ovlivnitelné hepatální cirkulací a cíleně posoudit metabolické procesy (21).

$^{13}C$ -aminopyrin (ABT) je vhodným testem k posouzení jaterní mikrosomální biotransformace, další studované substráty jsou  $^{13}C$ -fenacetin a  $^{13}C$ -methacetin (8),  $^{13}C$ -kofeinem lze stanovit demetylační aktivitou P-450 (24).  $^{13}C$ -fenylalanin a  $^{13}C$ -galaktóza jsou vhodné ke stanovení cytosolické enzymatické aktivity,  $^{13}C$ -metionin a  $^{13}C$ -ketoisokapronová kyselina jsou vhodné k posouzení mitochondriálních funkcí, např. intramitochondriální dekarboxylaci.

Vhodnou kombinací pro funkční posouzení cirhózy může být např.  $^{13}C$ -galaktóza a  $^{13}C$ -aminopyrin (9). Dechový test s podáním  $^{13}C$ -fenylalaninu (10 mg/kg váhy) významně koreluje s histologicky ověřeným skóre jaterní fibrózy (12). Jedním z nejčastěji používaných testů je podání  $^{13}C$ -metacetinu (25). Po perorálním podání substrátu 2 mg/kg váhy provádíme měření 2 hodiny v intervalu 10 minut, cut-off hodnota cPDR ve 120 minutách je 25 %, senzitivita diagnostiky cirhózy je 93,5 % a specifita je 95 %. Korelace se skóre Child-Pugh má hodnotu  $r = 0,67$ .

## Literatura

1. Bluck LJ, Coward WA. Measurement of gastric emptying by the (13)C-octanoate breath test-rationalization with scintigraphy. *Physiol Meas*. 2006; 27(3): 279–289.
2. Bond JH, Levitt MD. Effect of dietary fiber on intestinal gas production and small bowel transit time in man. *Am J Clin Nutr*; 1978 Oct; 31(10 Suppl): S169–S174.
3. Bureš J, Kopáčková M, Voříšek V, Bukáč J, Neumann D, Rejchrt S, Pozler O, Douda T, Živný P, Palička V. Stanovení rychlosti evakuace žaludku pomocí dechového testu s 13C-oktanovou kyselinou. *Čas Lék Česk*. 2005; 144 Suppl 3: 18–22.
4. Bures J, Kopacova M, Koupil I, Vorisek V, Rejchrt S, Beranek M, Seifert B, Pozler O, Zivny P, Douda T, Kolesarova M, Pinter M, Palicka V, Holcik J. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection in the Czech Republic. *Helicobacter*. 2006; 11(1): 56–65.
5. Dellert SF, Nowicki MJ, Farrell MK, Delente J, Heubi JE. The 13C-xylose breath test for the diagnosis of small bowel bacterial overgrowth in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1997; 25(2): 153–158.
6. DiFrancesco F, Fuocob R, Trivellaa MG. Breath analysis: trends in techniques and clinical applications. *Microchemical Journal*, 2005; 79, 405–410.
7. Dominguez-Munoz JE, Iglesias-Garcia J, Iglesias-Rey M, Figueiras A., Vilarino-Insua M. Effect of the administration schedule on the therapeutic efficacy of oral pancreatic enzyme supplements in patients with exocrine pancreatic insufficiency: a randomized, three-way crossover study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005; 21(8): 993–1000.
8. Festi D, Capodicasa S, Sandri L, Colaiocco-Ferrante L, Staniscia T, Vitacolonna E, Vestito A, Simoni P, Mazzella G, Portincasa P, Roda E, Colecchia A. Measurement of hepatic functional mass by means of 13C-methacetin and 13C-phenylalanine breath tests in chronic liver disease: comparison with Child-Pugh score and serum bile acid levels. *World J Gastroenterol*. 2005 Jan 7; 11(1): 142–148.
9. Giannini EG, Fasoli A, Borro P, Botta F, Malfatti F, Fumagalli A, Testa E, Polegato S, Cotellessa T, Milazzo S, Rizzo D, Testa R. 13C-galactose breath test and 13C-aminopyrine breath test for the study of liver function in chronic liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005; 3(3): 279–285.
10. Haycock GB, Schwartz GJ, Wisotsky DH. Geometric method for measuring body surface area: A height weight formula validated in infants, children and adults, *J. Pediatr*. 1978; 93: 62–66.
11. Chleboun J, Kocna P. Isotope Selective Nondispersive Infrared Spectrometry Can Compete with Isotope Ratio Mass Spectrometry in Cumulative <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> Breath Tests: Assessment of Accuracy. *Klin. Biochem. Metab.*, 2005; 13; 34/2, 92–97.
12. Ishii Y, Suzuki S, Kohno T, Aoki M, Kohno T, Ito A, Takayama T., Asai S. L-[1-13C]Phenylalanine Breath Test Reflects Phenylalanine Hydroxylase Activity of the Whole Liver. *Journal of Surgical Research* 2003; 112: 38–42.
13. Jorge JM, Wexner SD, Ehrenpreis ED. The lactulose hydrogen breath test as a measure of orocaecal transit time. *Eur J Surg* 1994; 160(8): 409–416.
14. Kato M, Saito M, Fukuda S, Kato C, Ohara S, Hamada S, Nagashima R, Obara K, Suzuki M, Honda H, Asaka M, Toyota T. 13C-Urea breath test, using a new compact nondispersive isotope-selective infrared spectrophotometer: comparison with mass spectrometry, *J. Gastroenterol*. 2004; 39: 629–634.
15. Kocna P, Vaničková Z, Krechler T, Lukáš M, Doseděl J. Test exokrinní funkce pankreatu – 13C-MTG dechový test. *HPB Bulletin* 2004, 12; 3: 76–77.
16. Kocna P, Vaničková Z, Krechler T, Doseděl J, Kohout P. Dechový test 13C-MTG a FELA ve stolici odlišně hodnotí míru pankreatické insuficience. *Česká a slovenská gastroenterologie a hepatologie*, 2005; 59 (Suppl.) p. 42.
17. Kopacova M, Bures J, Vorisek V, Konstacky M, Rejchrt S, Zivny P, Douda T, Palicka V. Comparison of different protocols for 13C-urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in healthy volunteers. *Scand J Clin Lab Invest*. 2005; 65 (6): 491–498.
18. Lee WS, Davidson GP, Moore DJ, Butler RN. Analysis of the breath hydrogen test for carbohydrate malabsorption: validation of a pocket-sized breath test analyser. *J Paediatr Child Health*. 2000; 36 (4): 340–342.
19. Mishkin D, Sablauskas L, Yalovsky M, Mishkin S. Fructose and sorbitol malabsorption in ambulatory patients with functional dyspepsia: comparison with lactose maldigestion/malabsorption. *Dig Dis Sci*. 1997; 42 (12): 2591–2598.
20. Newcomer AD, McGill DB, Thomas PJ, Hofman AF. Prospective comparison of indirect methods for detecting lactase deficiency. *N Engl J Med*; 1975; 293 (24); 1232–1236
21. Nista EC, Fini L, Armuzzi A, Candelli M, Zocco MA, Cazzato IA, Merra G, Finizio R, Miele L, Grieco A, Gasbarrini G, Gasbarrini A. 13C-breath tests in the study of microsomal liver function. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2004; 8 (1): 33–46
22. Novotný A, Kocna P, Vaničková Z, Lukáš M, Bortlík M, Adamec S, Šroubková R. 13C-xylose breath test – new up-and-coming test in diagnosis of small bowel bacterial overgrowth – pilot study. *GUT*, 2004; 53 (Suppl.) VI, A195.
23. Parente F, Bianchi Porro G. The (13)C-urea breath test for non-invasive diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: which procedure and which measuring equipment? *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2001; 13 (7): 803–806
24. Park GJH, Katelaris PH, Jones DB, Seow F, Le Couteur DG, and Ngu MC. Validity of the 13C-Caffeine Breath Test as a Noninvasive, Quantitative Test of Liver Function. *Hepatology*. 2003; 38: 1228–1236.
25. Petrolati A, Festi D, De Berardinis G, Colaiocco-Ferrante L, Di Paolo D, Tisone G, Angelico M. 13C-methacetin breath test for monitoring hepatic function in cirrhotic patients before and after liver transplantation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003; 18 (8): 785–790.
26. Peuhkuri K, Poussa T, Korpela R. Comparison of a portable breath hydrogen analyser (Micro H2) with a Quintron MicroLyzer in measuring lactose maldigestion, and the evaluation of a Micro H2 for diagnosing hypolactasia. *Scand J Clin Lab Invest*. 1998; 58 (3): 217–224.
27. Ritz MA, Fraser RJ, Di Matteo AC, Greville H, Butler R, Cmielewski P, Davidson G. Evaluation of the 13C-triolein breath test for fat malabsorption in adult patients with cystic fibrosis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2004; 19 (4): 448–453.
28. Romagnuolo J, Schiller D, Bailey RJ. Using breath tests wisely in a gastroenterology practice: an evidence-based review of indications and pitfalls in interpretation. *Am. J. Gastroenterol*. 2002; 97 (5): 1113–1126.
29. Savarino V, Landi F, Dulbecco P, Ricci C, Tessieri L, Biagini R, Gatta L, Miglioli M, Celle G, Vaira D. Isotope ratio mass spectrometry (IRMS) versus laser-assisted ratio analyzer (LARA): a comparative study using two doses of. *Dig Dis Sci*. 2000; 45 (11): 2168–2174.
30. Stellaard F. Use of dual isotope tracers in biomedical research. *Isotopes Environ Health Stud*. 2005; 41 (3): 275–286.
31. Sun DY, Jiang YB, Rong L, Jin SJ, Xie WZ. Clinical application of 13C-Hiolein breath test in assessing pancreatic exocrine insufficiency. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2003; 2 (3): 449–452.
32. Symonds EL, Kritas S, Omari TI, Butler RN. A combined 13CO<sub>2</sub>/H<sub>2</sub> breath test can be used to assess starch digestion and fermentation in humans. *J Nutr*. 2004; 134 (5): 1193–1196.

## MUDr. Petr Kocna, CSc.

Ústav klinické biochemie a laboratorní diagnostiky, 1. LF UK a VFN, Praha  
e-mail: kocna@lf1.cuni.cz