

A kilégzési tesztek története a gasztroenterológiában

Buzás György Miklós dr.

Ferencvárosi Egészségügyi Szolgáltató Kft., Gasztroenterológia, MEDOC Egészségközpont, Gasztroenterológia, Budapest
Correspondence: drbgym@gmail.com

Bármily egyszerűnek tűnnek mind a betegek, mind az orvosok és szakasszisztensek számára, a kilégzési tesztek története évszázadokra vezethető vissza. Az első ismeretek a levegő szerepéről és összetételéről az ókorból származnak. A légzés élettani ismeretei és a légzésfunkciós tesztek a 19. század második felében alakultak ki. A mai értelemben vett kilégzési tesztek az alapkutatások és az orvosi technológia fejlődése révén jelentek meg a 20. század második felében: a módszerek kifejlesztésében számos Nobel-díjas tudós vett részt (jelzett izotópos vizsgálatok, kromatográfia, tömegspektrometria és ezek kombinációja, ionszenzitív műszerek, elektronikus orr). Ennek következtében a modern gasztroenterológia olyan pontos kilégzési tesztekkel gyarapodott, amelyek az invazív vizsgálatokat sikeresen helyettesítik és kiegészítik.

KULCSSZAVAK: hidrogénkilégzési teszt, kilégzési teszt, metán, ^{13/14}C-ureateszt, stabil izotóp, szerves illó vegyületek

History of breath tests in gastroenterology

Although apparently simple both for patients and for physicians and nurses, the history of breath tests is as long as the medicine itself. The first knowledge on the role of air and its composition occurred in antiquity. Understanding the mechanism of respiration and tests for lung functions developed in the second half of the 19th century. Due to progress in basic sciences and medical technology, there have been many developments (labeled isotope tests, chromatography, mass spectrometry and combinations thereof, ion-selective sensors, electronic nose): some of these discoveries were awarded by Nobel Prize and later incorporated in the modern equipment's. Consequently, today's gastroenterology became enriched with accurate breath tests, which are complementary to or even replace invasive examinations.

KEYWORDS: breath test, ^{13/14}C-urea test, hydrogen breath test, methane, organic volatile compound, stable isotope

A gasztroenterológiában használt kilégzési tesztek olyan légzésfunkciós vizsgálatok, amelyek az emésztőszervek anyagcseréjéről adnak tájékoztatást.

Az élő szervezetek létének alapfeltétele a levegő. Az ókori görögöknél Eraszisztratosz (Kr. e. 304–250) az alexandriai anatómiai iskola megalapítója szerint a levegő, azaz a pnuma a tüdőből a véredényeken át a szívbe kerül, ahol vitális szellemm alakul és szétoszlik a szervekben. Véleménye ellentmondott Hippokratész (Kr. e. 460–377) humoralista szemléletének. Galénosz (Kr. u. 129–200) azonban tanait elfogadta és a római Athéniosz (Kr. u. 50 körül?–?), megalapította a pneumatikus iskolát: szerintük a belélegzett és a bőrön át felvett levegő tartja egyensúlyban a szervezet működését: ez a szemlélet 1500 évig fennmaradt (1, 2).

A levegő kémiai összetevőit a 18. század második felében fedették fel jelezve, hogy globalizáció már akkor is volt (1. táblázat) (3, 4).

A mai kilégzési tesztek a levegő kémiai összetételét mérik a gázelemzés módszereivel (izotópdiaosztika, kromatográfia, tömegspektrometria, izotópszelektív elektródok) (5, 6).

Izotópdiaosztika

A radioizotópok felfedezése a modern atomfizika kialakulásának idején történt. Megkerülhetetlen személyisége Hevesy Károly György (1885–1966), aki 1923–1940 között kidolgozta a radioaktív nyomjelzés módszerét. Első kísérletében a természetben előforduló ²¹²Pb izotóppal sikerült a babnövény gyökerét, levelét és termését megjelölni és kimutatni.

1. táblázat: A kilélegzett levegő összetevőinek története (2, 4)

Év	Elem, vegyület	Felfedező	Hely	Megjegyzés
1766	Hidrogén	Henry Cavendish (1731–1810)	Cambridge	A név a görög hydro/hydor = víz + gennan/genao = képződni szavakból ered
1772	Nitrogén	Daniel Rutherford (1749–1819)	Edinburgh	A név a nitron = salétrom + gennan = képződni szavakból ered
1773	Oxigén	Carl Wilhelm Scheele (1742–1786)	Göteborg	Gyógyszertári laboratóriumban sikerült oxigént előállítani
1774	Oxigén	Joseph Priestley (1733–1804)	London	Fémoxid égetésével előállított „deflogisztionizált” levegő. A flogisztion a levegő égethető része volt (flamma = égés, innen ered az inflammáció is). A flogisztionleadás mai értelemben oxidáció, a redukció oxigénfelvétel
1775	Oxigén	Antoine Laurent Lavoisier (1753–1786)	Párizs	A levegőben lévő savanyú anyagot oxigénnek nevezte (oxys = savanyú + gennao = képződni). A fenti felfedezéseket mindhárom nemzet prioritásként magáénak vallja
1778	Metán	Alessandro Volta (1745–1827)	Como	A felfedezés a metán robbanékonysága alapján történt, a Lago Maggiore környéki mocsarak tanulmányozása során. Nevét August Wilhelm Hoffman (1818–1892) képezte az 1855 óta ismert metanolból
1800	Szén-monoxid	William Cruickshank (1745–1800)	London	Mérgező jellegét Claude Bernard (1813–1878) írta le. Egyes náci haláltáborokban is alkalmazták a ciklon B gyártása előtt

ni. Munkájáért 1944-ben fizikai Nobel-díjban részesült (7). A ¹⁴C izotópot 1940-ben fedezték fel a kaliforniai egyetem sugárfizikai laboratóriumban. A diagnosztikai célokra alkalmas gammakamerát 1958-ban Berkeleyben terveztek és Chicagóban gyártották 1958-ban: ennek kompakt, miniatűrített változatai találhatók a mai kilégzési készülékekben.

Kromatográfia

A vegyületek első kromatográfiás vizsgálatát Mihail Szemjonovics Cvet (1872–1919) orosz botanikus végezte 1900-ban: kalcium-karbonátos adszorbenssel és éter/alkoholos oldószerrel a klorofilt és karotenoidokat különített el. 1941-ben John Porter Martin Archer (1910–2002) és Richard Laurence Millington Synge (1914–1994) a papíralapú módszert fejlesztették tovább: ezzel a Leeds-i egyetemen sikerült aminosavakat szeparálni (kémiai Nobel-díj, 1952). Az oszlopkromatográfiát amerikai biokémikusok 1950-ben dolgozták ki a Rockefeller Intézetben (2).

Ionszelektív elektródok és szenzorok

Az elektród kifejezést Michael Faraday (1791–1867) az elektron = sugár, borostyánkő + hodos = út görög szavakból alakította ki (2, 3). Azon felületeket jelenti, amelyekbe elektromos áram hatol be vagy hagyja el. Az elektródok kifejlesztése a 20. század elején történt. 1906-ban mutatták ki, hogy egy üvegmembrán két oldalán keletkező feszültségkülönbség arányos a hidrogénionok koncentrációjával. 1909-ben Søren P. L. Sørensen (1868–193) vezette be a pH fogalmát és ugyanabban az évben német fiziku-

soknak sikerült az első üvegelektrodát készíteni. 1922-ben hidrogénre érzékeny alkáli-szilikát elektródot készítettek (2). A biokémiai vizsgálatokra alkalmas üveg minielektrodát 1925-ben készítette a londoni egyetem Élettani intézetében Phyllis Margaret Tookey Kerridge (1900–1940) (aki úttörő munkát végzett a most annyira aktuális lélegeztetőgépek kifejlesztésében is) (8).

Tömegspektrometria

Története a 19. század elejéig vezethető vissza. Az ismeretek fejlődése a 2. táblázatban olvasható. A 2020-as évekre a tömegspektrometria modern változatai előtérbe kerültek és a radioaktív anyagok használatát néhány kivétellel háttérbe szorították, helyüket átvették a stabil izotópos vizsgálatok (3. táblázat).

Gasztroenterológiai kilégzési tesztek

Történetileg az első kilégzési teszt maga a fizikális vizsgálat: az orvos észleli a beteg leheletének szagát, amelyből következtethet kóros folyamatokra. A kellemetlen lehelet kezelésére az Ebers-papiruszban (Kr. e. 1500 körül) mézet, mirhát és fahéjat ajánlottak. Hippokratész szájbőlítést és vörösbort javasolt. A Talmudban a szájbűzt fogyatékoságnak tartották és válóoknak tekintették. A halitus latinul leheletet, párárt, a halitosis bűzös leheletet jelent (3). A foetor oris/foetor ex ore szájbűzt jelent, Aulus Cornelius Celsustól (Kr. e. 25–Kr. u. 50) származik. Hepatológusok a foetor hepaticus alapján a májelégtelenséget felismerik, diabetológusoknak az acetonszag utal az anyagcsere-kisiklásra.

Az emberi emésztőtraktusban lévő hidrogént és metánt 1816-ban mutatta ki guillotinnal kivégzett emberek boncolása során a párizsi Hôtel Dieu Kórház orvosa, *François Magendie* (1783–1855) (2). Az 1890-es évektől számos közleményben beszámoltak arról, hogy az eructatioval gyúlékony gázok ürülnek: leírták egy angol úr esetét, aki pipájának gyújtása alatt bőfögött és a kiürült levegő lángra kapott (10, 11). Hasonló „baleseteket” írtak le a korabeli aneszteziológusok a betegek altatása közben, béműtétek alatt, illetve gastrocolicus fisztulás betegeknél. Katonáságnál, zárt intézetekben közismert tréfa a flatus meggyújtása.

Jelzett izotópos vizsgálatok

Az anyagcsere végtermékei a széndioxid és a víz, így kézenfekvőnek tűnt, hogy a ^{14}C izotóp azonosítása után jelzett CO_2 -ot használjanak a tápanyagok, gyógyszerek, vegyszerek lebomlásának és kiürülésének tanulmányozására. A szénnek 15 közül a ^{12}C és ^{13}C stabil, orvosi felhasználásra a ^{14}C került, fizikai felezési ideje 5700 év, kozmikus sugárzás hatására keletkezik és bekerülve a levegőbe, biológiailag hasznosul és kimutatható. 1949-ben patkányban mérték meg először a ^{14}C -vel jelzett acetát, bikarbonát

2. táblázat: A tömegspektrometria kialakulásának története (2, 9)

Év	Szerző	Ország, intézet	Felfedezés	Megjegyzés
1815	William Prout (1785–1850)	Edinburgh	Az elemek atomsúlya pontos többszöröse a hidrogén atomsúlyának	Elméletét sokan vitatták. 1823-ban a gyomorsósav termelését azonosította. Az atommagban lévő protont Ernst Rutherford (1871–1937) Proutról nevezte el
1827	Joseph Fourier (1768–1830)	École Polytechnique, Párizs	Matematikai algoritmus, amelyet a valószínűség-számításban, jelfeldolgozásban, spektrométerekben, távközlésben használnak	A Fourier-transzformációt széleskörűen alkalmazzák az informatikában és orvosi technológiákban (ultrahang, spektrometria)
1897	Joseph John Thomson (1856–1940)	Trinity College, Cambridge	Az elektron tömeg/töltés arányának meghatározása és a stabil izotópok felfedezése	Fizikai Nobel-díj (1906)
1919	Francis Aston (1877–1945)	Cavendish Laboratórium, Cambridge	Az első tömegspektrométer kidolgozása és számos stabil izotóp felfedezése	Kémiai Nobel-díj (1922). Az első készülék kombinált szekrény méretű volt
1931	Ernest O. Lawrence (1901–1958)	University of California, Berkeley	A ciklotron kidolgozása	Fizikai Nobel-díj (1942). A ciklotront használták a Manhattan-tervben az atombombához szükséges uránium dúsításához
1954	Alan H. Walsh, AJC Nicholson	Commonwealth Scientific Industrial Research Organization, Melbourne	Protontranszfer reakción alapuló mérés bevezetése a tömegspektrometriába	A repülési idő-spektrometriával együtt az illatok elemzésében, élelmiszeriparban (sajtkészítés) is használják
1974	Melvin B. Komisarov, Alan B. Marshall	University British Columbia	Fourier-transzformációs tömegspektroszkóp készítése	A mágnesrezonancia-spektrográfia alapműszere
1985	Michael Karas, Franz Hillenkamp	Universität Münster	Mátrix-asszisztált lézer deszorpció (= szilárd felületekről gáznemű anyag felszabadítása) ionizáció (MALDI)	Nagyobb molekulák (aminosavak, peptidok) kimutatására alkalmas módszer, 1990-ben került forgalomba
1987	Tanaka Koichi	Shimadzu Corporation	Repülési idő meghatározása (TOF: time-of-flight)	2002-ben megosztott fizikai Nobel-díj. A módszer alkalmas ionizált fehérje molekulák meghatározására. Kitüntetését vitát gerjesztett, szakértők szerint Hillenkamp érdemelte volna a díjat

3. táblázat: Stabil izotópos kilégzési tesztek a gasztroenterológiában (33, 34)

Szerv, funkció	Év	Izotóp	Helység	Megjegyzés
Gyomor-ürülés	1991	^{13}C -nátrium-bikarbonát teszt	Houston, Texas	Pontatlan, nem került a gyakorlatba
	1993	^{13}C -oktanoid sav	Leuven	Szcintigráfiával egyenértékű, egészséges és kóros gyomorürülés és gyógyszerhatások vizsgálatára. Aranystandard
	1994	^{13}C glicin/ ^{14}C -oktanoid sav kombinált teszt	Leuven	A kettős izotópmérés miatt bonyolult, ma már nem használják
	1995	^{13}C -acetáteszt	Frankfurt	Folyékony tesztedürülés mérésére alkalmas, nyugalmi és terheléses mérés is lehetséges
Helicobacter pylori	1987	^{13}C -ureateszt	Houston	Az aktív fertőzés diagnózisában a legpontosabb, aranystandard módszer
	1988	^{13}C -laktózeszt	Gröningen	Érzékenyebb és fajlagosabb, mint a H_2 -kilégzés, de nem terjedt el. Gyermekeknél használták
Szénhidrát-felszívódási zavarok	1988	^{13}C -szacharózeszt	Leuven	Oligo- és poliszacharidok felszívódási zavarának vizsgálatára használt teszt
	1996	$^{13}\text{CO}_2/\text{H}_2$ -laktóz kombinált kilégzési teszt	Leuven	Pontosabb, de drágább és bonyolultabb, mint a H_2 -kilégzési teszt
	1996	$^{13}\text{CO}_2/\text{H}_2$ -fruktóz kombinált teszt	Leuven	Nem standardizált, nem terjedt el, a fruktóz bonyolult felszívódási mechanizmusa miatt nehezen értelmezhető
Intestinalis bakteriális túlnövekedés	1984	^{13}C -xilózeszt	Gainesville	A xilóz rossz szubsztrátum a bélbaktériumok számára, ezért a gyakoriak az álnegatív eredmények, így a módszer elavult
	1986	Kolil-1- ^{13}C -glicin hidrolázeszt	San Diego	Bakteriális túlnövekedés és epesav-malabszorpció kimutatására alkalmas, de az újabb tesztek (H_2 -teszt laktulóz-, glükózterheléssel) háttérben maradt
Pancreas funkcionális tesztek	1982	^{13}C -trioleinteszt	Mayo Clinic, Rochester	Érzékenysége 100%, fajlagossága 96% a steatorrhea vizsgálatában
	1989	^{13}C -kevert triglicerid-teszt	Leuven	A lipázaktivitást mérő egyszerű, pontos, ismételhető vizsgálat
	1992	^{13}C -keményítőteszt	Cambridge	Cisztás fibrosisban használták gyermekeknél
	1997	^{13}C -keményítőteszt	Kiel	Felnőttkori hasnyálmirigy-elégtelenségben használható
Hepato-celluláris funkcionális tesztek	1997	^{13}C -leucinnel jelzett tojásfehérje	Leuven	A tripszinaktivitás kiértékelésében pontos, de körülményes, 6 órás, drága vizsgálat
	1978	^{13}C -aminopirinteszt	Chicago	A hepatocyták mikroszomális funkcióját vizsgáló teszt, hasznos a májbetegség prognózisának megítélésében, de nem ad többletinformációt a májenzimokkal, Child–Pugh-rendszerrel szemben, ezért korlátozottan használják
	1985	^{13}C -metacetinteszt	Lipcse	A CYP450-működést vizsgálja, jól korrelál a Child–Pugh- és MELD-rendszerrel
	1989	^{13}C -ketoizokapronsav teszt	Bern	A mitokondriális dekarboxiláció alkohol hatására csökken; alkoholos és nem alkoholos steatosis elkülönítésére használható
	1994	^{13}C -eritromicinteszt	Ann Arbor, Michigan	A CYP3A4-aktivitást méri rifampicin, fenitoin, ciklosporin adása után
	1995	^{13}C -galaktózeszt	Lyon	Eredménye jól korrelál a METAVIR aktivitási index értékével, de a galaktóz metabolizmusát több tényező befolyásolja, így használata nem terjedt el
	2003	^{13}C -metioninteszt	Róma	A mitokondriális oxidáció kiértékelésére használják

és szukcinát kiválasztását. Emberben 1962-ben tanulmányozták először a jelzett zsírok felszívódását ^{14}C mérésével a kilélegzett levegőből (12). Kezdetben közepes láncú triglicerideket jeleztek, de azok lebomlás nélkül is felszívódnak, ezért áttértek a hosszú láncú trigliceridek használatára. Számos jelzett zsírsav, triglicerid, epesav, koleszterin, galaktóz, ribóz került kereskedelmi forgalomba: ma már legtöbbjüknek van stabil ^{13}C izotópos változata (12).

Tejcukor-érzékenységekben 1964-ben mutatták ki gyermekekben (!!!), hogy jelzett laktóz adása után a $^{14}\text{CO}_2$ ürítése a kilélegzett levegőben csökkent (13): ezt 1975-ben felnőtteken is igazolták 5 mCi ^{14}C -vel jelzett 50 g laktóz adásával, kidomborítva előnyeit a laktóztolerancia-teszt, laktázaktivitás mérésére, a vékonybél röntgenvizsgálata, sőt, a H_2 -kilégzés eredményeivel szemben (12).

A ^{14}C használatával felmerült a biztonságosság kérdése. Az izotóp kis energiájú béta-részecskéket sugároz, ami potenciálisan veszélyes. A vizsgálatokban 5-10 mCi-nél kisebb adag a pontosság rovására megy. 1955-ben végzett tanulmányban 10 uCi adása 70 kg súlyú emberben 400 nap alatt 15 mrad sugárzást okozott, amely eltörpül a kozmikus sugárzás 1200 mrad értéke mellett (14). Normális enterohepatikus keringésű egyéneknél a diagnosztikában használt jelzett vegyületek mindegyike hamar kiürül a szervezetből. Bár a radioaktív izotópok diagnosztikai használatáról sosem derült ki, hogy rákkeltő vagy magzatkárosító hatásuk van, manapság a legtöbb tudományos fórum korlátozott használatuk mellett foglalkozik állást.

Ureakilégzési-teszt

Az ammónia jelenléte a gyomorban 1852-től ismert. A gyomor ureázt 1924-ben írta le *James Murray Luck* (1899–1993) Cambridge-ben, kimutatva, hogy a portális vér ammóniatartalma 50-100-szor magasabb, mint az artériás vére (15). Élettani szerepét 1951–1954 között macskákon végzett kísérletekkel mutatta ki ^{14}C és ^{15}N segítségével az angliai Sheffieldben *Henry L. Kronberg* és *munkatársai* (16).

Évtizedekig úgy vélték, hogy az enzimet a nyálkahártya termeli, de 1968-ban igazolták, hogy a csírámentes állatokban nem termelődik ureáz (17). A *Helicobacter pylori* ureáztermelését 1984-ben mutatták ki. 1988-ban *Barry J. Marshall* és *munkatársai* dolgozták ki a ^{14}C -urea kilégzési tesztet, amely világszerte elterjedt (18). A kezdeti 10 μCi ^{14}C adagja 1-2 μCi -re csökkent és az 90%-ban 72 óra alatt kiürül a szervezetből. Terhességben a foetalis sugáradag 0,31 mrad, amely töredéke a háttérsugárzás 5000 mrad értékének. Javasolták a kilégzési teszt utáni gyakori vizelést, ezáltal gyorsul az izotóp ürülése (19).

A ^{14}C mérés 15-20-szor olcsóbb, mint a tömegspektrometria és ma rendelkezésre áll hordozható, járóbeteg-elátásra/háziorvosi rendelőbe is telepíthető mérőműszer. Pontos, de hátránya, hogy csak minőségi (pozitív/negatív), mennyiségi eredményt nem ad, így a fertőzés intenzitásának becslésére nem alkalmas. Hazánkban előbb a svéd Orexo AB, majd Kibion-Malloy francia-német cég készülékét az Izinta Kft. forgalmazza.

A stabil ^{13}C -vel jelzett urea kimutatásának módszerét Houstonban *David Y. Graham* és *munkatársai* dolgozták ki (20). Meghatározásához tömegspektrometria, izotópszelektív infravörös spektrometria vagy lézereasszisztált spektrometria szükséges. Érzékenysége, fajlagossága és pontossága révén a fertőzés non-invazív diagnosztikai módszereinek aranystandardja, de drága, mert a mérőműszer és az izotóp dúsítása költséges. Hazánkban *Gervain Judit* 1997-ben Székesfehérvárott tömegspektrométerrel végezte az első vizsgálatokat, a fővárosban a II. kerületi Önkormányzat Egészségügyi Szolgálatánál, illetve az 1993-ban alapított Izinta Kft-nél szereztek be az első izotópszelektív infravörös spektrométert (*Wagner Analysentechnik*, Bréma, Németország, ma szintén a Kibionhoz tartozik). *Mózsik Gyula munkacsoportja* Pécsset igazolta, hogy a teszt pontossága meghaladja a szövettan és az ureáz gyorsteszt eredményeit (21).

Vizelet $^{15}\text{NH}_4$ -teszt

1990-ben Lipcsében a ^{13}C -ureateszt alternatívájaként dolgoztak a vizeletben ürülő, a jelzett ammónia mérését. A vizsgálat élettani elve ugyanaz: a ^{15}N -nel jelzett urea *Helicobacter pylori* hatására lebomlik, a CO_2 a levegővel, a $^{15}\text{NH}_4$ a vizelettel ürül. A teszt hasonló pontosságúnak bizonyult, mint a kilégzési vizsgálat és elsősorban epidemiológiai célra, de a gyakorlatban soha nem terjedt el (22).

Hidrogénkilégzési teszt (H_2 -teszt)

Egyetlen emberi sejt sem képes a H_2 termelésére: kizárólagos forrása a bélben a bakteriális anaerob fermentáció. Közismert, hogy a bab fogyasztása fokozott bélgázképződéssel jár, így 1961-ben babtermesztéssel foglalkozó amerikai kutató önkénteseknél kromatográfiával mutatta ki, hogy bab fogyasztása után a kilélegzett levegőben hidrogén jelenik meg (12). 1966–68 között egy babtermesztő vállalat támogatásával a Stanford kutatóintézetben a levegőből és a flatusból mérték meg kromatográfiával babkonzerv fogyasztása után a hidrogén-, metán- és oxigéntermelődést (23). 1968-ban több lumenű szondával kimutatták, hogy laktóz adagolása esetén a H_2 -termelés a colon teljes hosszában kimutatható: 2 g laktózból 1,5 ml/perc H_2 szabadul fel, amelynek 21%-a a levegőn át ürül (25). A mérések gáz-kromatográfiával történtek és az értékek alsó határa 10-20 ppm volt. 1981-ben a Quintron amerikai cégnél dolgozták ki a hidrogénspecifikus szolid szenzort, amely világszerte elterjedt (26). A hidrogén domináns bélgáz, mellette a metán, kénhidrogén és más illó vegyületek mennyisége eltörpül.

Magyarországon a H_2 -kilégzési tesztet elsőként *Berő Tamás* Pécsset (27), *Bodánszky Hedvig* a fővárosi I. sz. Gyermekklinika (28), *Hersényi László* és *munkatársai* a II. sz. Belgyógyászati Klinikán honosították meg (29).

A mai diagnosztikában használt, laktóz-, laktulóz-, glükózkilégzési tesztek közös hátránya, hogy sem a tesztanyag adagja, sem a vizsgálati idő nem standardizált:

ennek egységesítésére 2017-ben amerikai (30), majd 2018-ban magyar állásfoglalás született (31). A teszterteket befolyásolja a beteg életkora, neme, légzőfunkciója, sav-bázis egyensúlya, szénhidrát-anyagcseréje és vesefunkciója, de az egyszerűség kedvéért a küszöbértékek megállapításánál ezeket nem veszik figyelembe.

Metánkilégzési teszt

Az emberi sejtek a metán előállítására sem képesek. A bélben található CH_4 bakteriális eredetű (*Methanobrevibacter smithii* és *Methanosphaera stadtmanae*). A metánképző baktériumok az egészséges egyének 30-60%-ában vannak jelen. A bélből a metán passzívan felszívódik a vérbe, de mivel gáznemű, nem kötődik sem sejtekhez, sem albuminhoz, hanem a gázcserevel kiürül. A bélbaktériumok a metánt a bélben képződött hidrogén felhasználásával termelik, ezért ahol túlszaporodnak, a H_2 -kilégzési teszt álnegatív lehet. A kilélegzett metán mennyisége nagyságrenddel kisebb a hidrogénénél, 2-4 ppm érték között van (32).

Stabil szénizotópos kilégzési tesztek

A ^{12}C és ^{13}C természetes aránya 93:1, ezért a diagnosztikában használt ^{13}C -vel jelzett vegyületekhez az izotópot dúsítani kell: ehhez a tömegspektrometriát, lézeres és ionizált izotópszelekciós módszereket használnak. Ezek az urán dúsításához használt, az atombomba gyártásának korszakából származó eljárásokból erednek.

A ^{13}C -alapú kilégzési teszteket a 3. táblázatban ismertetjük. Legtöbbjük eredetileg ^{14}C -vel jelzett tesztanyaggal készült, amikor a vegyületek sorsát állatkísérletekben és emberben is meghatározták. A ^{13}C -tartalmú tesztanyagok gyógyszernek minősülnek, engedélyezésük 1-2 éves költséges folyamat. Közös jellemzőjük, hogy drágák, de a maguk alkalmazási területén számos invazív vizsgálati módszert váltanak ki (33, 34). A 3. táblázatban feltüntetett számos teszt közül mára csak a ^{13}C -urea- és ^{13}C -oktanoát-tesztet használják széleskörűen.

Kilélegzett illó szerves vegyületek kimutatása

Amerikai szerzők 1895-ben feltételezték, hogy a kilélegzett levegőben megjelenhetnek mérgező szerves anyagok (35). 1911-ben német kémikus észlelte, hogy a kilélegzett levegő gátolja a guajak oxidációját: úgy vélte, hogy ez egy fehérje bomlásterméke, amely zsúfolt hálószobák alvási levegőjében található. Az illó szerves vegyületek kimutatására (angolul volatile organic compounds, VOC) csak a kromatográfia és a tömegspektrometria megjelenése után nyílt lehetőség. Elsőként 1971-ben *Linus Carl Pauling* (1900–1994) (Nobel-díj 1954) 250 párolgó vegyületet mutatott ki gáz-kromatográfiával kilélegzett levegőből és vizeletből: ma már több ezer ismert (36). A tömegspektrometria elterjedése után a két módszert sikerült kombinálni és további fejlesztések révén (2D-technika, gyors detektorok, repülési idő és proton-

transzfermérés) (2. táblázat) kellően érzékeny műszerek állnak rendelkezésre: ezeket a környezeti szennyeződések mérésére, az illatszeriparban és a terrorellenes védekezésben használják. Orvosi, diagnosztikai mérésekre fejlesztett készülék még nincs (37). Az ún. elektronikus orr- érzékeny szenzorokat alkalmaz a VOC kimutatására: erre ma olcsó, hordozható műszerek állnak rendelkezésre, de hátrány, hogy nem tudják elkülöníteni az egyes vegyületeket.

A fenti módszerekkel 256 vegyületet mutattak ki daganatos betegek levegőmintáiból. Egy 2019-es metaanalízisben 63 tanulmányban tüdő-, emlő-, vastagbél-, szájüregi, máj-, prosztata- és pajzsmirigyrákos betegnél történtek vizsgálatok. A leggyakrabban kimutatott vegyületek az aromás és alifás szénhidrátok, aldehidek, alkohol, fenolok, karboxisavak, éterek és furánok voltak (8 butanon, 1-propanol, izoprén, etilbenzén, 4-metiloktán, acetone, toluén, etanol, pentán) (37). Szemben a H_2 -kilégzéssel, ahol az eredményt részecske/millió (ppm, parts per million) fejezik ki, VOC esetében nagyságrendekkel kisebb értékekről van szó (részecske/milliárd, ppb = parts per billion, sőt, részecske/trillió, ppt = parts per trillion, ami 10–12/mol/l koncentrációnak felel meg). Colorectális rákban az acetone, etilacetát, etanol és 4-metiloktánszint magasabb volt, mint kontroll egyénekénél és a vizsgálat érzékenysége 85%, fajlagossága 92%, pontossága 91% (38). Hasnyálmirigyrákban a formaldehid, pentán, acetone, izopropilalkohol-, hexán- és benzaldehid szint volt magasabb (39). Az optimista szakemberek a VOC mérését a jövőben mind szűrővizsgálatként, mind a daganatos betegek kezelésének követésében javasolják. Magyarországon az Országos Korányi Pulmonológiai Intézetben és a Semmelweis Egyetem Pulmonológiai Klinikáján, nemzetközi együttműködésben végeztek VOC-meghatározást tüdőbetegek részére (40).

Következtetések

A gasztroenterológiában használt kilégzési tesztek abból a szükségszerűségből alakultak ki, hogy, az invazív diagnosztikai beavatkozásokat helyettesítsék. A légzés élettanának tanulmányozása a légzőfunkciós vizsgálatokhoz vezetett, ezeknek származékai a mai kilégzési tesztek. Az atomfizika, a technológia és az informatika fejlődésével a kilélegzett levegő összetételének elemzésére alkalmas készülékek jelentek meg. A folyamatra jellemző a globalizáció és a szimultaneitás, azaz egy kutatási-fejlesztési témát egyszerre több országban, azonos időszakban tanulmányoztak, ez pedig előbb-utóbb fejlődéshez, újabb és újabb tesztek bevezetéséhez vezetett, bár a gyakorlatban nem mindegyik váltotta be a hozzá fűzött reményeket.

Köszönetnyilvánítás

Az irodalomkutatásért *Oláh Ilona* (Semmelweis Egyetem, Élettani Intézet), a szövegszerkesztésért *Józan Jolán*, az angol összefoglaló lektorálásért *Douglas Arnott úr* (EDMF Translations, Budapest) munkáját illeti köszönet.

Irodalom

1. Benedek I. Hügeia. Az európai orvostudomány története. Budapest: Gondolat Kiadó; 1990. p. 19–66.
2. Sebastian A. A Dictionary of the History of Medicine. New York-London: The Parthenon Publishing Group; 1999. pp. 148, 591, 626, 680.
3. Lozsádi K. Etymologia medica. Orvosi szótörténeti tár. Budapest: Medicina Könyvkiadó Rt.; 2006.
4. Balázs L. A kémia története. Budapest: Nemzeti Tankönyvkiadó; 1996. I. kötet, p. 287–304.
5. Pembrey MS. Chemistry of respiration, in: Text-Book of Physiology, szerk. Schäfer EA, Young J Pentland, Edinburgh&London: 1898. I. kötet, p. 692–784.
6. Henter L, Holbok S. Orvosi műszerek és készülékek. Budapest: Műszaki Könyvkiadó; pp. 1982, 78–84.
7. Hevesy G. LIII: The absorption and translocation of lead by plants. A contribution to the application of the method of radioactive indicators in the investigation of the changed of substance in plants. Biochem J 1923; 17: 439–445. doi: 10.1042/bj0170439.
8. Tookey Kerridge PK. XCI. The use of the glass electrode in biochemistry. Biochem J 1925; 19: 11–617. doi: 10.1042/bj0190611
9. Krammer R, Hoffman K-P, Pozos RS. Springer Handbook of Medical Technology, Springer; 2011. pp. 95–116, 971–985.
10. McNaught J. A case of dilatation of the stomach accompanied by the eructation of inflammable gas. BMJ 1890; 1: 70. doi: 10.1136/bmj.1.1522.470
11. Galley AH. Combustible gases generated in the alimentary tract and other hollow viscera and their relationship to explosions occurring during anaesthesia. Brit J Anaesth 1954; 26: 292–296. doi: 10.1093/bja/2w6.3.181
12. Newman A. Breath-analysis tests in gastroenterology. Gut 1974; 15: 308–323. doi: 10.10136/gut.15.4.308
13. Cozzetto FJ. Radiocarbon estimates of intestinal absorption. Studies of breath excretion of C14 O2 after ingestion of labeled fatty acids, glucose and lactose. Am J Dis Child 1962; 107: 605–611. PMID: 14133820 doi: 10.1136/gut.15.3.308
14. Berlin NI, Tolbert BM. Metabolism of glycerine-2-C14 in man: V. Further considerations of the pulmonary excretion of C14O2. Proc Soc exp Biol (N. Y) 1955; 88: 386–389. doi: 10.3181/00379727-88-21596
15. Luck JM. Gastric urease. Biochem J 1924; 18: 1227–1231. doi: 10.1042/bj0181227
16. Kornberg HL, Davies RE. Gastric urease. Physiol Rev 1955; 35: 169–177. doi: 0.1152/physrev.1955.35.1.109
17. Delluva AM, Markley K, Davies RE. The absence of gastric urease in germ-free animals. Biochim Biophys Acta 1968; 1512: 646–650.
18. Marshall BJ, Surveyor I. Carbon-14 urea breath test for the diagnosis of Campylobacter pylori associated gastritis. J Nucl Med 1988; 29: 11–16. PMID: 3335917
19. Bentur Y, Matsui D. Safety of ¹⁴C-UBT for diagnosis of Helicobacter pylori infection in pregnancy. Canad Fam Phys 2009; 55: 479–480. PMID: 19439698
20. Graham DY, Klein PD, Evans DJ, Evans DG, Albert LC, Opekun TR, Boutton TW. Campylobacter pylori detected noninvasively by the ¹³C-urea breath test, Lancet 1987; 1(8543): 1174–1177. doi: 10.1016/s-0140-6736(87)92145-3
21. Sütő G, Vincze Á, Pakodi F, Hunyady B, Karádi O, Garamszegi M, László T, Mózsik G. ¹³C-urea breath test is superior in sensitivity to detect Helicobacter pylori infection than either antral histology or rapid urease test. J Physiol Paris 2000; 94: 2, 153–156. doi: 10.1016/s0928-4257(00)00157-1
22. Krumbiegel P, Faust H, Teichman B, Spencker F-B, Rogos B. Rapid non-invasive diagnosis of gastric Campylobacter pylori infection by a simple [¹⁵N₂] urea urine test. Eur J Nucl Med 1990; 16: 423. doi: 10.1080/003655200750023903
23. Calloway DH. Respiratory hydrogen and methane as affected by consumption of gas. Gastroenterology 1966; 51: 383–389. PMID: 59445818
24. Calloway DH, Burroughs SE. Effect of dried bean and silicone on intestinal hydrogen and methane production in man. Gut 1969; 10: 180–184. doi: 010.1136/gut.10.3.180
25. Levitt MD, Ingelfinger FJ. Hydrogen and methane production in man. Ann NY Acad Sci 1968; 150: 75–81. doi: 10.1111/j.1749-6632-1168.tb.19033.x
26. Lyle LH. Breath tests in gastroenterology. Milwaukee, USA: QuinTron Instrument Company;
27. Beró T, Past T, Tapsonyi Z, Mózsik Gy, Jávör T. A lehelet H₂ meghatározás klinikai jelentősége. Orv Hetil 1983; 1234 (3): 67–69. PMID: 6828319

További irodalom megtalálható a szerkesztőségben, valamint a www.gastronews.olo.hu weboldalon.