

## Thema: Pankreassekretion

R. L. Riepl<sup>1</sup>, F. Fiedler<sup>2</sup>, P. Lehnert<sup>1</sup>

### Effekt von Galle und Na-Taurodeoxycholat im Duodenum auf die Freisetzung von vasoaktivem intestinalem Polypeptid und Somatostatin beim Menschen

Beim Menschen führt die intraduodenale (i.d.) Gabe von Galle (G) und Na-Taurodeoxycholat (TDC) zu einer dosisabhängigen Steigerung der hydrokinetischen und ekbolischen (enzymfreisetzenden) exokrinen Pankreasfunktion (1, 2). Als ein Mediator des hydrokinetischen Effektes konnte Sekretin identifiziert werden (3). Vagal cholinerge Mechanismen und/oder Cholezystokinin sind als Mediatoren des ekbolischen Effektes zu diskutieren. Daneben war aber auch eine Freisetzung von pankreatischem Polypeptid zu beobachten (3), das einen hemmenden Effekt auf die Pankreassekretion ausübt (4).

#### Zielsetzung

In der vorliegenden Studie sollte untersucht werden, ob auch vasoaktives intesti-

<sup>1</sup> Medizinische Klinik, Klinikum Innenstadt der Universität München, München  
<sup>2</sup> Fakultät für klinische Medizin Mannheim der Universität Heidelberg, Mannheim

# Innere Medizin aktuell

DER KASSENARZT DEUTSCHES ARZTEMAZAZIN DER KASSENARZT DEUTSCHES ARZTEMAZAZIN

nales Polypeptid (VIP), ein „partial agonist“ von Sekretin, an der Vermittlung des hydrokinetischen Effektes beteiligt ist.

Außerdem sollte durch die Bestimmung der Plasmasomatostatinkonzentrationen (SOM) geklärt werden, ob – neben pan-

kreatischem Polypeptid – auch noch weitere gegenregulatorische Mechanismen durch G und TDC ausgelöst werden.

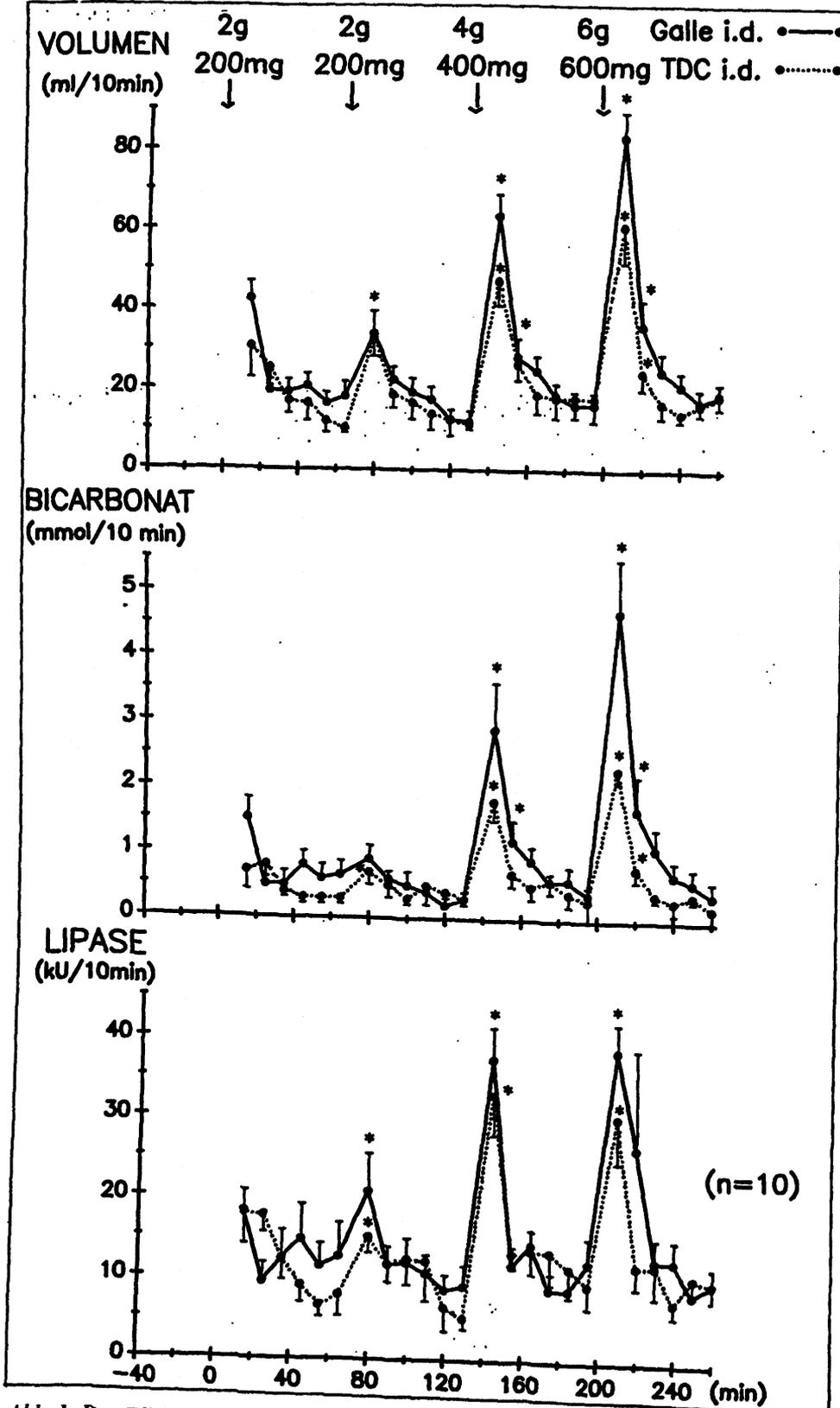


Abb. 1: Der Effekt von intraduodenal verabreichter Galle (●—●) und Na-Taurodeoxycholat (●.....●) auf die Kinetik der Volumen-, Bikarbonat- und Lipasesekretion. In allen Abbildungen unterscheiden sich die mit (\*) markierten Werte signifikant von den jeweiligen Basalwerten

## Methodik

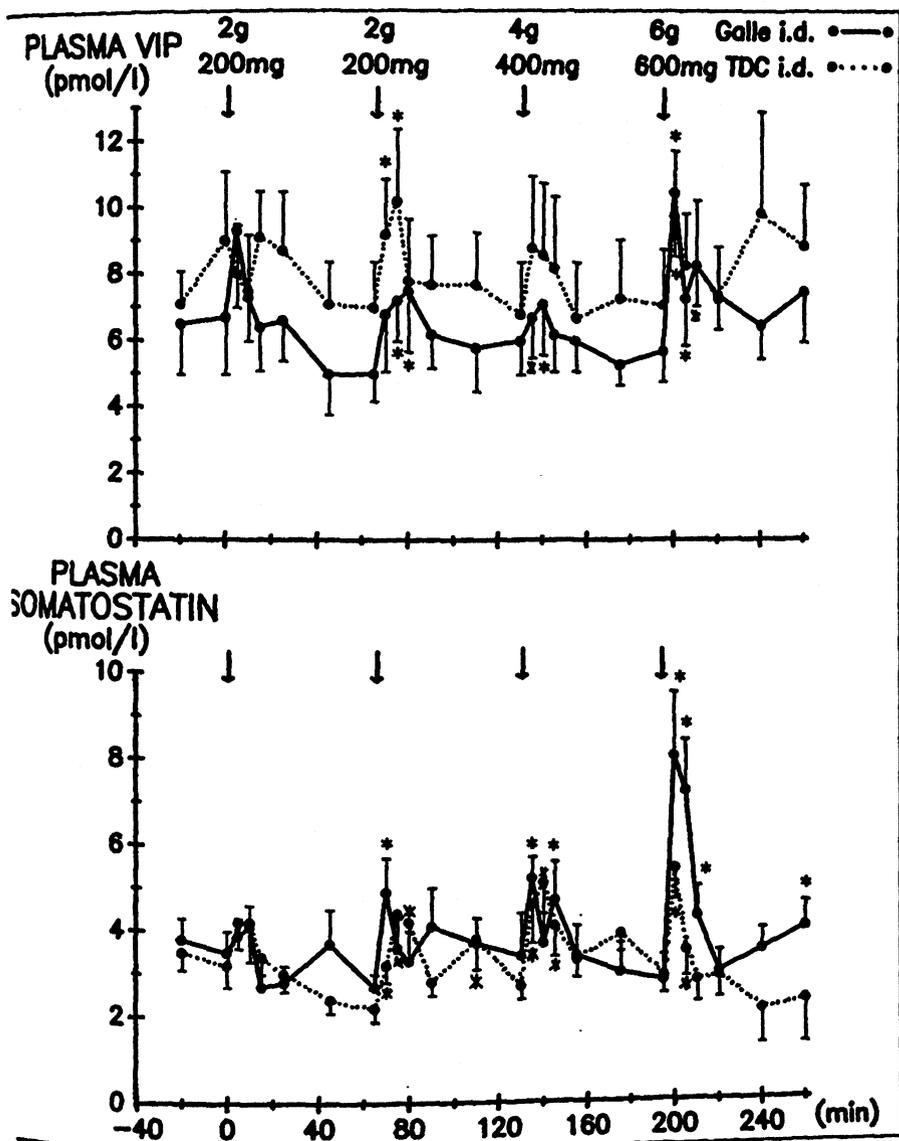
Zehn nüchternen Probanden wurden an zwei verschiedenen Tagen 2, 2, 4 und 6 g G bzw. 200, 200, 400 und 600 mg TDC i. d. in 65-min-Intervallen verabreicht. Plasma-proben für die radioimmunologische Bestimmung von VIP und SOM wurden vor und 5, 10, 15, 25, 45 und 65 min nach jedem i. d. Stimulus gewonnen. Die für VIP und SOM entwickelten Radioimmunoassays sind hochspezifisch (keine Kreuzreaktivität mit verwandten Peptiden) und hochsensitiv (untere Nachweisgrenze im Plasma jeweils 1 pmol/l). Gleichzeitig wurde das Duodenalsekret kontinuierlich abgesaugt, in 10 min Fraktionen gesammelt und Volumen, Bikarbonat, Trypsin, Lipase und Amylase entsprechend den Empfehlungen der Multi Centre Study des European Pancreatic Club bestimmt (5). Für die Beurteilung der integrierten VIP- und SOM-Freisetzung sowie der exokrinen Pankreassekretion wurden jeweils die ersten 10 min nach Applikation des Stimulus herangezogen. Statistisch wurden die Ergebnisse mit dem Friedmann- und dem Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben geprüft.  $p \leq 0,05$  wurde als statistisch signifikant angesehen.

## Ergebnisse

Die i. d. Gabe von G und TDC führte zu einer dosisabhängigen Erhöhung der Volumen-, Bikarbonat- und Enzymsekretion, in Abbildung 1 an der Volumen-, Bikarbonat- und Lipasesekretion dargestellt. Die Plasmakonzentrationen von VIP stiegen sowohl nach G als auch nach TDC signifikant innerhalb von 15 min nach i. d. Stimulusgabe an, außer nach 400 mg TDC (Abb. 2). Die Plasmakonzentrationen von SOM wiesen nach allen Stimulusapplikationen einen signifikanten Anstieg auf, am ausgeprägtesten nach 6 g Galle. Die integrierte VIP-Freisetzung zeigte nach G einen tendenziell dosisabhängigen Anstieg, während ein solcher nach TDC ausblieb. Demgegenüber war nach beiden i. d. Stimuli eine dosisabhängige Erhöhung der integrierten SOM-Freisetzung zu beobachten.

## Diskussion

Die dosisabhängige Stimulation der hydrokinetischen und ekbolischen Pankreasse-



bb. 2: Der Effekt von intraduodenal verabreichter Galle (●—●) und Na-Taurodeoxycholat (●.....●) auf die Kinetik der VIP- und Somatostatinkonzentrationen im Plasma

tion durch die i. d. Gabe von Galle oder es Gallensalzes TDC konnte bestätigt werden. Die verwendeten Dosen liegen im physiologischen Bereich, und die Konzentration von TDC entspricht in etwa derjenigen in einer gefüllten Gallenblase, so daß kein pharmakologischer (Detergenzien-)Effekt anzunehmen ist. Auch der kontinuierliche Fluß von geringer konzentrierter Lebergalle führt schon zu einer erhöhten Basalsekretion des Pankreas, wie FORELL und Mitarbeiter (6) bei cholezystektomierten Patienten zeigen konnten. Aufgrund des Anstieges der Plasma-VIP-Konzentration muß davon ausgegangen werden, daß dieses Peptid durch die i. d. Gabe von G und TDC freigesetzt wird. Die nur tendenzielle bzw. ausbleibende Erhöhung der integrierten VIP-Werte ist

durch die kurze Plasmahalbwertszeit (1 bis 2 min) und durch die Elimination dieses Peptides während der Leberpassage zu erklären (7). VIP ist fast ausschließlich in Nervenendigungen lokalisiert (7), so z. B. auch in Nervenfasern des Vagus, aus denen VIP durch elektrische Reizung freigesetzt werden kann (8). Sofern nun das im peripheren Plasma gemessene VIP aus peptidergen Nervenendigungen im Pankreas stammt, könnte das Peptid als „partial agonist“ von Sekretin an der Vermittlung des hydrokinetischen Effektes von G und TDC mitbeteiligt sein, da am Ort der Freisetzung von VIP im Pankreas ausreichend hohe, die Saft- und Bikarbonatsekretion effektiv stimulierende Konzentrationen vorliegen dürften (8). Während der intestinalen Phase der Pan-

kreassekretion werden durch Nahrung nicht nur stimulierende, sondern gleichzeitig auch hemmende Mechanismen ausgelöst. Ähnlich verhält es sich auch nach alleiniger i. d. Gabe von G und TDC, was in einer früheren Studie durch den Anstieg der Plasmakonzentrationen von pankreatischem Polypeptid (3) und jetzt auch durch eine Freisetzung von SOM belegt wird.

Mit Unterstützung der Wilhelm Sander-Stiftung  
84.012.1-3

Korrespondenzadresse:

Dr. R. L. Riepl  
Medizinische Klinik  
Klinikum Innenstadt der Universität München  
Ziemssenstraße 1  
W-8000 München 2

Literaturhinweise:

- (1) Forell, M. M., Stahlheber, H., Scholz, F.: Galle als Reiz der Enzymsekretion des Pankreas. Dtsch. Med. Wschr. 90:1128-1132 (1965)
- (2) Lehnert, P., Hempen, I., Fiedler, F., Hotz, E., Danzl, C., Mitra, H., Riepl, R.: Na-taurodeoxycholate acts as a specific intestinal stimulus of exocrine pancreatic secretion in man. Scand. J. Gastroenterol. 22 (suppl. 139):14-19 (1987)
- (3) Riepl, R. L., Lehnert, P., Scharl, A., Hempen, I., Fiedler, F., Teufel, J., Burhol, P. G.: Effect of intraduodenal bile and Na-taurodeoxycholate on exocrine pancreatic secretion and on plasma levels of secretin, pancreatic polypeptide, and gastrin in man. Scand. J. Gastroenterol. 25:45-53 (1990)
- (4) Greenberg, G. R., Adrian, T. E., Baron, J. H., McCloy, R. F., Chadwick, V. S., Bloom, S. R.: Inhibition of pancreas and gallbladder by pancreatic polypeptide. Lancet 2:1280-1282 (1978)
- (5) Otte, M.: Multi-centre-study of the EPC for standardization of pancreatic function. Digestion 32:307-308 (1985)
- (6) Forell, M. M., Otte, M., Lechelt, B., Roder, O., Stahlheber, H., Thurmayer, G. R., Thurmayer, R.: Einfluß der Cholezystektomie auf die exkretorische Pankreasfunktion des Menschen. Dtsch. med. Wschr. 18:930-934 (1973)
- (7) Khalil, T., Alinder, G., Rayford, P. L.: Vasoactive intestinal peptide. In: Thompson, J. C., Greeley, G. H., Townsend, C. M.: Gastrointestinal endocrinology, McGraw-Hill, New York, p. 261-272 (1987)
- (8) Holst, J. J.: Neuronal control of pancreatic exocrine secretion. Eur. J. Clin. Invest. 20 (suppl. 1):S33-S39 (1990)