

dc_617_12

MTA DOKTORI ÉRTEKEZÉS

**A PANCREAS GYULLADÁSOS BETEGSÉGEI:
A PATOMECHANIZMUSTÓL A TERÁPIÁIG**

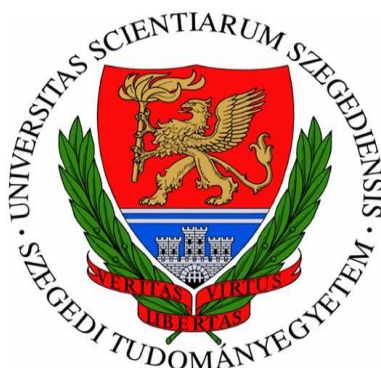
Dr. Czakó László

Szegedi Tudományegyetem, ÁOK

I. sz. Belgyógyászati Klinika

SZEGED

2013



TARTALOMJEGYZÉK

1. BEVEZETÉS	7
1.1. Kísérletes vizsgálatok.....	7
1.1.1. Akut pancreatitis patomechanizmusa: gyulladásos mediátorok.....	7
1.1.2. Hiperlipidémia és az akut pancreatitis kölcsönhatása.....	9
1.2. Klinikai vizsgálatok.....	11
1.2.1. Hiperlipidémia és az akut pancreatitis kölcsönhatása.....	11
1.2.2. A vékonybél szerepe a pancreas enzimszekréciónban.....	11
1.2.3. Mágneses rezonanciás cholangio-pancreatographia alkalmazása	12
1.2.4. Autoimmun pancreatitis	13
1.2.5. Pancreas enzimpótló terápia	15
1.2.6. Pancreatogen diabetes	16
2. CÉLKITŰZÉSEK.....	18
2.1. Kísérletes vizsgálatok.....	18
2.2. Klinikai vizsgálatok.....	18
3. MÓDSZEREK	19
3.1. Kísérletes vizsgálatok.....	19
3.1.1. Gyulladásos mediátorok vizsgálata akut pancreatitisben.....	19
3.1.1.1. Kísérleti protokoll.....	19
3.1.1.2. Akut pancreatitis kivédésének vizsgálata	19
3.1.2. Hiperlipidémia hatása az akut pancreatitis lefolyására	20
3.1.2.1. Kísérleti protokoll.....	20
3.1.3. Laboratóriumi mérések	20
3.1.3.1. Pancreas tömeg/testtömeg hányados	20
3.1.3.2. Amiláz és lipáz aktivitás, triglicerid és összkoleszterin koncentráció.....	20
3.1.3.3. Oxidatív stresszre jellemző paraméterek	20
3.1.3.4. Nitrogén-monoxid szintáz aktivitás.....	21
3.1.3.5. Vaszkuláris permeabilitás vizsgálata.....	21
3.1.3.6. Cholecystokinin bioesszé.....	21
3.1.3.7. Interleukin-6, tumornekrózis faktor- α mérése	22
3.1.3.8. Nukleáris fehérje extrakció és elektroforetikus „mobility shift assay”	22
3.1.3.9. H α -sokk és I κ B fehérje expresszió, peroxinitrit képződés	23

dc_617_12

3.1.4. Szövettani vizsgálatok.....	24
3.2. Klinikai vizsgálatok.....	24
3.2.1. Hiperlipidémia hatása az akut pancreatitis lefolyására	24
3.2.2. A vékonybél szerepe a pancreas enzimszekrécióban.....	25
3.2.2.1. Reinfúziós Lundh-teszt.....	25
3.2.2.2. Jejunalisan adott tesztétel hatása	27
3.2.3. Mágneses rezonanciás cholangio-pancreatographia alkalmazása	28
3.2.3.1. A pancreas exokrin funkciójának megítélése.....	28
3.2.3.2. A pancreatobiliáris rendszer morfológiai vizsgálata	29
3.2.4. Autoimmun pancreatitis vizsgálata.....	30
3.2.4.1. Hazai multicentrikus vizsgálat	30
3.2.4.2. Autoimmun pancreatitis és szisztémás autoimmun betegségek társulása	32
3.2.4.3. Nemzetközi multicentrikus vizsgálat.....	33
3.2.5. Pancreas enzimpótló terápia eredményességének vizsgálata	34
3.2.5.1. Hazai multicentrikus vizsgálat	34
3.2.5.2. Nemzetközi multicentrikus vizsgálat.....	37
3.2.6. Pancreatogen diabetes kezelése	40
3.3. Statisztikai analízis	41
4. EREDMÉNYEK.....	42
4.1. Kísérletes vizsgálatok.....	42
4.1.1. Gyulladásos mediátorok vizsgálata L-arginin indukálta akut pancreatitisben	42
4.1.1.1. Oxidatív stresszre jellemző paraméterek a pancreasban.....	42
4.1.1.2. Oxidatív stresszre jellemző paraméterek a távoli szervekben.....	45
4.1.1.3. Cholecystokinin.....	47
4.1.1.4. Citokinek.....	48
4.1.1.5. Nitrogén-monoxid szintáz.....	48
4.1.2. Hiperlipidémia hatása az akut pancreatitis lefolyására	50
4.1.2.1. Szérum lipidek.....	50
4.1.2.2. A pancreatitis súlyossága	51
4.1.2.3. Oxidatív stressz a pancreasban.....	52
4.1.2.4. Pancreatikus nitrogén-monoxid szintáz aktivitás	53
4.1.2.5. Pancreatikus peroxinitrit képződés.....	54

4.1.2.6. Pancreatikus I κ B- α szint és nukleáris faktor- κ B DNS-kötő aktivitás	55
4.1.2.7. Pancreatikus hő-sokk fehérje expresszió	56
4.2. Klinikai vizsgálatok.....	57
4.2.1. Hiperlipidémia hatása az akut pancreatitis lefolyására	57
4.2.2. A vékonybél szerepe a pancreas enzimszekréciónban.....	59
4.2.2.1. Reinfúziós Lundh-teszt	59
4.2.2.2. Jejunalisan adott tesztétel hatása	61
4.2.3. Mágneses rezonanciás cholangio-pancreatographia alkalmazása	64
4.2.3.1. A pancreas exokrin funkciójának megítélése.....	64
4.2.3.2. A pancreatobiliáris rendszer morfológiai vizsgálata	66
4.2.4. Autoimmun pancreatitis vizsgálata.....	70
4.2.4.1. Hazai multicentrikus vizsgálat	70
4.2.4.2. Autoimmun pancreatitis és szisztémás autoimmun betegségek társulása	73
4.2.4.3. Nemzetközi multicentrikus vizsgálat.....	75
4.2.5. Pancreas enzimpótló terápia eredményességének vizsgálata	80
4.2.5.1. Hazai multicentrikus vizsgálat	80
4.2.5.2. Nemzetközi multicentrikus vizsgálat.....	82
4.2.6. Pancreatogen diabetes kezelése	90
5. ÚJ MEGÁLLAPÍTÁSOK.....	94
6. MEGBESZÉLÉS	96
6.1. Kísérletes vizsgálatok.....	96
6.1.1. Akut pancreatitis patomechanizmusa: gyulladáshoz vezető mediátorok.....	96
6.1.2. Hiperlipidémia hatása az akut pancreatitis lefolyására	98
6.2. Klinikai vizsgálatok.....	100
6.2.1. Hiperlipidémia hatása az akut pancreatitis lefolyására	100
6.2.2. A vékonybél szerepe a pancreas enzimszekréciónban.....	102
6.2.2.1. Reinfúziós teszt	102
6.2.2.2. Jejunalisan adott tesztétel hatása	103
6.2.3. Mágneses rezonanciás cholangio-pancreatographia alkalmazása	105
6.2.3.1. A pancreas exokrin funkciójának megítélése.....	105
6.2.3.2. A pancreatobiliáris rendszer morfológiai vizsgálata	106

6.2.4. Autoimmun pancreatitis vizsgálata.....	107
6.2.4.1. Hazai multicentrikus vizsgálat	107
6.2.4.2. Autoimmun pancreatitis és szisztémás autoimmun betegségek társulása	109
6.2.4.3. Nemzetközi multicentrikus vizsgálat.....	111
6.2.5. Pancreas enzimpótló terápia eredményességének vizsgálata	112
6.2.5.1. Hazai multicentrikus vizsgálat	112
6.2.5.2. Nemzetközi multicentrikus vizsgálat.....	114
6.2.6. Pancreatogen diabetes kezelése	116
7. IRODALOM	118
8. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS.....	145
9. KÖZLEMÉNYEK.....	146
9.1. Az értekezés alapjául szolgáló közlemények.....	146
9.2. A Ph.D. értekezésben szereplő közlemények	150
9.3. Egyéb közlemények	151
9.4. Könyv és könyvfejezetek.....	156
10. SCIENTOMETRIAI ADATOK.....	158

Rövidítések jegyzéke

AIP	autoimmun pancreatitis
ARG	L-arginin
BMI	testtömeg index
CCK	cholecystokinin
CT	komputertomográfia
CFA	coefficient of fat absorption (zsír felszívódási koefficiens)
CNA	coefficient of nitrogen absorption (nitrogén felszívódási koefficiens)
CRP	C-reaktív protein
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial
DM	diabetes mellitus
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
ERCP	endoszkópos retrográd cholangio-pancreatographia
EUH	endoszkópos ultrahang
FOV	field of view (ábrázolandó terület nagysága)
FSE	gyors szekvenciás spin echo
γGT	gamma glutamiltranszferáz
GEL	granulocytás epithelsejt laesio
GPx	glutation peroxidáz
GSSG	oxidált glutation
GSH	redukált glutation
HE	hematoxylin eosin festés
HISORt	H istology, P ancreatic I maging, S erology, O ther organ involvement, R esponse to steroid t herapy
HSP	hő-sokk fehérje
HTG	hipertrigliceridémia
ICDC	International Consensus Diagnostic Criteria
IDCP	idiopathias ductus centrikus pancreatitis
IgG4	immunglobulin G4
IκB-α	κ B- α inhibítor
IL	interleukin
<i>i.p.</i>	intraperitonealis
<i>i.v.</i>	intravénás
LPL	lipoprotein lipáz
LPSP	lymphoplasmocytás szklerotizáló pancreatitis
L-NAME	N ^G -nitro-L-arginin metil észter
MDA	malonildialdehyd
MDI	multiple daily injections (napjában többször adott inzulinnal történő kezelés)
MRCp	mágneses rezonanciás cholangio-pancreatographia
NF-κB	nukleáris faktor- κ B
NO	nitrogén-monoxid
NPH	Neutrales Protamin Hagedorn
cNOS	konstitutív nitrogén-monoxid szintáz

iNOS	indukálható nitrogén-monoxid szintáz
OAD	orális antidiabetikum
ONOO⁻	peroxinitrit
OR	overall response (teljes válasz)
Ph. Eur.	European Pharmacopoeia
PHR	pancreasfej reszekció
PMI	pre-mixed (előkevert) inzulin
PPPD	pylorus megtartásos pancreaticoduodenectomy
PTC	percutan transhepaticus cholangiographia
PTD	percutan transhepatikus drenázs
PY	pancreatectomia
p.w./b.w.	pancreas tömeg / testtömeg hányados
SD	standard deviáció
SEM	standard error, az átlag szórása
s.c.	subcutan
SIRS	szisztémás gyulladásos válasz szindróma
SLE	szisztémás lupus erythematosus
S-MRCP	secretin adásával érzékenyített MRCP
SOD	szuperoxid dizmutáz
SS	Sjögren-szindróma
TEAE	terápia következtében kialakuló nemkívánatos esemény
TESAE	terápia következtében kialakuló súlyos nemkívánatos esemény
TE	echo idő
TG	triglicerid
TNF-α	tumornekrózis faktor- α
TR	repetíciós idő
ttkg	testtömeg kilogramm
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
UH	ultrahang
VLDL	nagyon alacsony denzitású lipoprotein
XOD	xantin oxidáz
vs.	versus

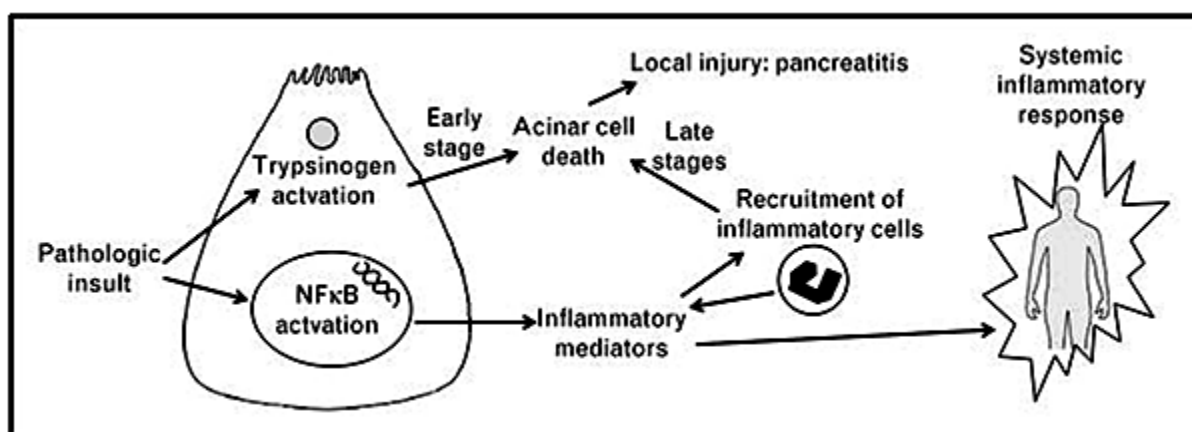
1. BEVEZETÉS

1.1. Kísérletes vizsgálatok

1.1.1. Akut pancreatitis patomechanizmusa: gyulladáshoz vezető mediátorok

Az akut pancreatitis az esetek 80%-ában enyhe, ödémás típusú, koplalás és folyadékpótlás mellett néhány nap alatt meggyógyul. Az esetek 20%-ában alakul ki nekrosis, s itt már jelentősebb mortalitással kell számolnunk. Ha az elhalt pancreas nem fertőződik felül, akkor 10%-os a mortalitás, ha azonban szekunder felülfertőződés alakul ki, ami az esetek 20–30%-ában előfordul, akkor a mortalitás már 30%-os. A szervi elégtelenség kialakulása alapvetően meghatározza a betegség prognózisát: ha nincs szervelégtelenség, akkor nekrotizáló pancreatitisben is 0% körüli a mortalitás; egyszervi elégtelenség esetén kisebb 10%-nál, többszervi elégtelenség esetén viszont már 35–40%-os^(1,2).

Az akut pancreatitis kialakulásának mechanizmusa részleteiben még nem teljesen tisztázott. A mai elképzelések szerint a két korai lépés, mely a további károsodásokat elindítja a tripszinogén és a nukleáris faktor- κ B (NF- κ B) egymástól független intraacinaris aktivációja. Az előbbi a pancreas lokális károsodásáért, míg az NF- κ B aktiváció a felszabaduló proinflammatorikus mediátorok (interleukinek, kemokinek, adhézions molekulák, tumor-nekrózis-faktor, oxigén szabad gyökök etc.) közvetítésével a szisztémás gyulladáshoz vezető válasz szindróma (SIRS) és a távoli szervkárosodás kialakulásáért felelős (1. ábra)^(3,4).



1. ábra. Az akut pancreatitis patogenezise. A tripszinogén és az NF- κ B egymással párhuzamosan, de függetlenül aktiválódik az akut pancreatitis korai szakában az acinussejtekben. A tripszinogén aktivációja az acinussejtek károsodását eredményezi. Az NF- κ B aktiváció a gyulladáshoz vezető mediátorok termelődésén keresztül egyrészt súlyosítja a pancreasban a gyulladáshoz vezető folyamatot, másrészt a szisztémás gyulladáshoz vezető válasz szindróma létrejöttét eredményezi (3-as irodalomból engedéllyel).

Az oxigén szabad gyökök részvételét az akut pancreatitis patogenezisében, a kórkép kifejlődésében és a távoli szövődmények kialakulásában több korábbi tanulmány is felvetette ⁽⁵⁻¹⁰⁾. Az eukarióta sejtek számos enzimátikus és nem-enzimátikus (C- és E-vitamin, glutation, metallothionein, etc.) antioxidáns rendszerrel rendelkeznek. Előbbiek közül az endogén metalloprotein szuperoxid dizmutázok (SOD, a mitokondriális Mn-SOD és a citoplazmában elhelyezkedő Cu/Zn-SOD) a szuperoxid-anion (O_2^-) semlegesítésében, a katalázok és a glutation-peroxidáz (GPx) enzimek pedig a hidrogén peroxid (H_2O_2) lebontásában játszanak döntő szerepet. **Oxidatív stresszről** beszélünk, ha a képződött szabad gyökök mennyisége meghaladja az endogén scavengerek gyökfogó kapacitását. Az így feleslegbe került szabad gyökök több úton képesek a szöveteket károsítani: az extracelluláris mátrixban a hialuron-savat, kollagént degradálják, a sejtmembrán lipidjeit, glikoproteinjeit peroxidálják, az enzimeket, fehérjéket, nukleinsavakat denaturálják, valamint aktiválják a NF- κ B-t ^(11, 12). Biológiai ilag a szuperoxid-anion-, a hidroxil-, és a nitrogén-monoxid (NO) gyököknek van jelentősége. Ezek igen reakcióképes, rövid életidejű ágensek, melyek direkt meghatározása elektron spin rezonanciával vagy a szöveti chemilumineszcencia mérésével is nehézkes és csak in vitro lehetséges. Emiatt a szabad gyökök **indirekt meghatározása** terjedt el a gyakorlatban: a lipid peroxidáció során keletkező malonildialdehid (MDA) szérumszintjének emelkedése, az endogén gyökfogók szintjének csökkenése és az exogén scavenger terápia eredményessége egyaránt indirekt bizonyítéka az oxidatív stressznek. A xantin oxidáz (XOD) a szabad gyökök képződésének egyik kulcsenzime ⁽⁵⁻⁷⁾. A XOD a hypoxantint xantinná oxidálja, amely során superoxid termelődik, ami láncreakció szerűen további szabad gyökök képződését segíti elő ⁽¹¹⁾. Valóban, a XOD gátló allopurinol kezelés hatásosnak bizonyult ödémás pancreatitisben ^(5, 7).

A gyulladáshoz vezető citokinek az akut pancreatitis egyik legfontosabb szisztémás mediátorai, amelyek a távoli szövődmények kialakulásáért felelősek ⁽¹³⁾. A tumornekrózis faktor- α (TNF- α) és az interleukin-6 (IL-6) a pancreatitis során az aktivált makrofágokból szabadulnak fel és állatkísérletes adatok alapján szerepük van a többszervi elégtelenség kialakulásában és progressziójában ⁽¹⁴⁾. Az IL-6 szérumszint emelkedés a humán akut pancreatitis korai szakaszában utal a betegség súlyosságára ⁽¹⁵⁾.

Különböző állatmodelleken igazolták, hogy a cholecystokinin (CCK) szerepet játszik az akut pancreatitis kiváltásában, kifejlődésében ^(16, 17). Az L-arginin (Arg) kiváltotta nekrotizáló pancreatitis is szignifikánsan enyhébb lefolyású volt a CCK-A receptor hiányos patkányokban ⁽¹⁸⁾. Azonban a CCK-receptor antagonisták kezelése hatásosnak bizonyult akut experimentális pancreatitisben nem egyértelmű ^(16, 17, 19, 20).

Az akut pancreatitis kialakulása során a mikrocirkuláció károsodása az egyik korai esemény ^(21–23). A pancreas mikrokeringését különböző vazodilatátor (NO, adenozin, prosztaciklin, etc.) és vazokonstriktor (endotelinek, thrombocyta aktiváló faktor, thromboxán A₂, etc.) faktorok egyensúlya szabályozza ^(24, 25). Az NO egy igen reakcióképes szabad gyök, amelyet fiziológias körülmények között a konstitutív NO szintáz (cNOS) szintetizál kis mennyiségben az endothel sejtekben ⁽²⁶⁾. Ez az NO a pancreas mikrocirkuláció és a kapilláris integritás fenntartásában játszik szerepet ⁽²⁷⁾. Különböző gyulladásos folyamatokban az indukálható NOS (iNOS) aktiválódik és nagy mennyiségű NO szintézisét eredményezi, amely már káros hatású lehet ⁽²⁸⁾. Korábbi vizsgálatok igazolták, hogy mind az endogén, mind az exogén NO protektív hatású, azaz kivédi az ödémás és a nekrotizáló pancreatitis kialakulását ^(29, 30). Hatását valószínűleg a thrombocita aggregáció és adhézió, illetve a leukocita-függő gyulladásos folyamatok gátlása révén fejt ki ^(31, 32). Az NO szerepe az ödéma képződésben és a vaszkuláris permeabilitás változásban nem tisztázott.

A NOS aktivitása az Arg strukturális analógiával, az N^G-nitro-L-arginin metil észterrel (L-NAME) specifikusan gátolható ^(28, 29, 33). Korábbi vizsgálatok alapján az L-NAME hatása ellentmondásos akut pancreatitisben. L-NAME kezelés súlyosbította a laboratóriumi és morfológiai eltéréseket akut pancreatitisben, amely NO adásával visszafordítható volt ^(34–36). Más vizsgálatokban L-NAME kezelés hatásosan csökkentette az oxidatív stresszt ⁽³⁷⁾, a mikrocirkuláció károsodását, a leukocita adhéziót ⁽³⁸⁾ és a hasnyálmirigy ödémát ⁽³⁰⁾ akut pancreatitisben.

Az akut pancreatitis modellek többsége invazív, technikailag nehéz létrehozni, nem jól reprodukálható. Vizsgálatainkban egy egyszerű, nem invazív, jól reprodukálható és homogén eloszlású nekrotizáló pancreatitist eredményező állatmodellt alkalmaztunk, amely a humán pancreatitishez hasonló biokémiai és morfológiai elváltozásokat okoz.

1.1.2. Hiperlipidémia és az akut pancreatitis kölcsönhatása

A hiperlipidémia és az akut pancreatitis társulása már több mint 150 éve ismert ⁽³⁹⁾. Akut pancreatitiszes betegek széruma az esetek 4–20%-ában tejszerű, a vérsírok az etiológiától függetlenül akár 50%-ban is emelkedettek lehetnek ^(40–44). Az akut pancreatitist kísérő hiperlipidémia különböző mértékű lehet. Az a szérum triglicerid (TG) szint, amely felett az akut pancreatitis kialakul pontosan nem ismert, de elfogadott, hogy 11,3 mmol/l (\approx 1000 mg/dl) feletti TG szint szükséges a pancreatitis indukálásához. Hipertrigliceridémia

(HTG) az etiológiai tényező az akut pancreatitis 1–7%-ában, míg a gesztációs pancreatitis 56%-át okozza a HTG ^(41, 43). Súlyos HTG esetén (TG > 11,3 mmol/l) a betegek 25%-ában alakul ki akut hasnyálmirigy-gyulladás ⁽⁴⁵⁾. A hiperkoleszterinémia ezzel szemben nem okoz pancreatitist.

A hiperlipidémia etiológiáját tekintve lehet primer, vagy más betegségek, állapotok (alkohol abúzus, cukorbetegség, csökkent pajzsmirigy működés, terhesség, orális fogamzásgátlók használata) következményeként kialakuló szekunder hyperlipidémia. A legtöbb klinikai vizsgálatban nagy számban szerepelnek krónikus alkoholfogyasztók, amely önmagában is képes akut pancreatitist előidézni. Emiatt nehéz olyan klinikai tanulmányt szervezni, ami meggyőzően bizonyítja a hiperlipidémia oki, vagy közreműködő szerepét akut pancreatitisben. Mindezek miatt a klinikai vizsgálatok nem tűnnek ideálisnak a hiperlipidémia akut pancreatitis patogenezisében játszott szerepének tanulmányozására; **állatmodelleket kell igénybe** venni a kérdés tisztázásához.

A hiperlipidémia okozta akut pancreatitis patomechanizmusa nem ismert. Magas koleszterin tartalmú diéta az NO-cGMP jelátvitelt károsítja a sejtekben ^(46, 47). Úgy tűnik, hogy az NO bifázikus (protektív és károsító) hatású akut pancreatitisben ^(29, 48). Kísérletes hiperkoleszterinémia az oxigén szabad gyökök fokozott képződését ⁽⁴⁹⁾, az endogén gyökfogók aktivitásának csökkenését ⁽⁵⁰⁾ és az NO csökkent biológiai elérhetőségét ⁽⁵¹⁾ eredményezi. A hiperlipidémiában észlelt csökkent vaszkuláris NO felszabadulásért a fokozott szuperoxid képződés a felelős, amely az NO-val reakcióba lépve az igen toxikus peroxinitrit (ONOO⁻) képződéshez vezet ⁽⁵²⁾.

Láttuk (1. ábra), hogy az NF-κB számos proinflammatorikus (IL-1β, IL-6, TNF-α, thrombocytá aktiváló faktor) gén szabályozása révén kulcsszerepet játszik az akut pancreatitis patomechanizmusában ⁽⁵³⁾. Kísérletes hiperkoleszterinémia során NF-κB aktivációt mutattak ki a koszorúserekben ⁽⁵⁴⁾.

Jól ismert, hogy stresszhatásra (hő, mechanikai behatás, ishaemia) az indukálható 70-kD hő-sokk fehérje család (HSP72) termelődése fokozódik, ami hosszan tartó védelmet biztosít a további stresszhatások ellen ^(55, 56). Számos patológiai állapotban kimutatható a HSP expresszió csökkenése, úgy, mint az öregedés, szív hipertrofia és a hiperlipidémia ^(57–59).

1.2. Klinikai vizsgálatok

1.2.1. Hiperlipidémia és az akut pancreatitis kölcsönhatása

Utalok az 1.1.2. alfejezetben írtakra.

Tudomásunk szerint a HTG kiváltotta akut pancreatitis súlyosságát vizsgáló tanulmány nem áll rendelkezésre az irodalomban.

1.2.2. A vékonybél szerepe a pancreas enzimszekréciónban

Bár a humán pancreas enzimszekréción stimuláló és gátló hatások ismertek, az elfogyasztott étel által kiváltott enzimszekréción regulációja nem teljesen tisztázott. Ennek egyik oka, hogy a vékonybél tartalom jelenlétében nehéz mérni a pancreas szekréción anélkül, hogy befolyásolnánk azon fiziológiás (gyomor, pancreas, bél és epe) folyamatokat, melyek együttesen felelősek az étkezésre adott összetett válaszáért. Ezért fontos, hogy az étel kiváltotta pancreas szekréción tanulmányozásakor ne távolítsunk el jelentős mennyiségű pancreasnedvet a duodenumból ^(60, 61).

Lundh 1962-ben írta le a tesztételre adott pancreas szekréción válasz mérésére kidolgozott funkcionális tesztet ⁽⁶²⁾. A későbbi klinikai vizsgálatok igazolták, hogy a Lundh-teszt egyszerű, megbízható vizsgálómódszer, amely a mindennapi rutin diagnosztikában, valamint tudományos célú vizsgálatokban is alkalmazható ⁽⁶³⁾. Azonban a vizsgálat során a bejuttatott tesztétel nagy része a gyomor, a pancreas, a duodenum szekrétummal és az epével együtt eltávolításra kerül a duodenumból. A fiziológiás viszonyok tanulmányozásához célszerű az aspirált duodenumnedvet visszainfundálni a vékonybélbe, hogy a chymus az egész béltraktussal érintkezve kifejthesse a pancreas enzimszekréciónra gyakorolt fiziológiás hatását.

Az akut pancreatitis kezelésének évtizedek óta az egyik alapelve a pancreas nyugalomba helyezése. A koncepción alapja az a teória, hogy mesterséges táplálást alkalmazva csökkentjük a pancreast érő stimulusokat, és ezzel a pancreatitis következményei minimalizálhatók. Ez ugyan logikusnak tűnik, de súlyos pancreatitisben prospektív vizsgálatokkal sosem került bizonyításra ^(64, 65). Súlyos akut pancreatitisben a betegek sokszor hetekig nem ehetnek, holott a kórkép jelentős fehérje veszteséggel és megnövekedett energia szükséglettel jár ⁽⁶⁶⁾. A diéta típusának és a táplálék bejuttatás útvonalának a pancreas exokrin szekréciónra gyakorolt hatása nem kellően tanulmányozott, és a rendelkezésre álló eredmények ellentmondásosak ⁽⁶⁷⁻⁷³⁾. A jejunális táplálás gyulladással pancreas betegségekben kifejtett kedvező hatásáról a 90-es években jelentek meg az első közlemények ⁽⁷⁴⁻⁷⁷⁾. Az intrajejunálisan beadott étel

gasztrointesztinális hormonokra gyakorolt hatásáról csak néhány adat áll rendelkezésre ^(72, 73). A posztprandiális pancreas exokrin szekréció regulációjában a leghangsúlyosabb szerepe az ún. **intesztinális fázisnak** van ⁽⁷⁸⁾. A gasztroduodenum, de különösen a Treitz-szalag alatti bélterületek szabályzó mechanizmusai azonban nem ismertek. Vizsgálatainkkal a jejunum pancreas enzimszekréció szabályozásában betöltött szerepét kívánjuk tanulmányozni.

1.2.3. Mágneses rezonanciás cholangio-pancreatographia alkalmazása

A krónikus pancreatitis diagnózisát rendszerint későn, az előrehaladott stádiumban állítják fel; a terápiás beavatkozások ekkor már csak kevés sikerrel kecsegtetnek. A korábbi felismerést lehetővé tevő vizsgálatok (endoszkópos retrográd cholangio-pancreatographia [ERCP], endoszkópos ultrahang [EUH], direkt funkcionális tesztek) *invazív*ak, költségesek, szövődémmel járhatnak, ráadásul a hazai egészségügyi intézetek jelentős részében nem elérhetők ^(79–83). Mindezek alapján érthető, hogy a pancreatológusok régi vágya egy olyan vizsgálmódszer, amely mentes az előbb felsorolt hátrányoktól, eléggé szenzitív és specifikus a krónikus pancreatitis diagnózisában, lehetőleg *nem invazív* és nem túl drága.

A mágneses rezonancia olyan új, *nem invazív* képalkotó eljárás, amely kiváló minőségű képet ad a pancreas parenchymáról (MRI), valamint kontrasztanyag alkalmazása nélkül ábrázolja az epe- és a pancreasvezeték (MRCP). A vizsgálat során nincs sugárzás, nincs komplikáció és nem szükséges premedikáció. Irodalmi adatok alapján az MRCP eredmények jó korrelációt mutatnak az ERCP-vel, ezáltal a vizsgálat ígéretes alternatívája a diagnosztikus ERCP vizsgálatnak ^(84–87). Közismert, hogy a secretin hormon stimulálja a pancreas folyadék és bikarbonát szekrécióját ⁽⁸⁸⁾, így secretin hatására nő a pancreas szövet folyadéktartalma és a pancreasvezeték rendszerben valamint a duodenumban lévő pancreasnedv mennyisége. Ezen változások befolyásolják a pancreas T2 jelintenzitását, és a duodenum átmérőjét, amely paraméterek az MRCP során meghatározhatók. Secretin adásával kiegészítve az MRCP (S-MRCP) módszerét dinamikus vizsgálatot tudunk végezni, amely a parenchymáról, a vezetékrendszerről és indirekt módon a pancreas exokrin működéséről ad információt.

A biliopancreatikus betegségek morfológiai diagnózisában jelenleg az egyik legérzékenyebb vizsgálmódszer az ERCP ^(89–92). A vizsgálat sikeressége jelentősen függ a vizsgáló tapasztalatától, de a legnagyobb forgalmú központokban sem haladja meg a 95%-ot. Korábbi bélműtétek (Billroth II szerinti gyomor reszekció, Roux-Y anasztomózis, bilio-digestív anasztomózis), duodenum diverticulum, duodenum stenosis fennállása jelentősen megnehezíti, időnként lehetetlenné teszi a vizsgálat kivitelezését, ill. növeli a szövődmény rátát ^(93–95).

A vizsgálat további hátránya, hogy elvégzéséhez szedáció szükséges, nem ad információt az extraduktális képletekről és teljes vezeték obstructio esetén az elzáródás hossza és a proximális vezeték szakasz nem ábrázolódik.

Sikertelen ERCP esetén alternatív vizsgálómódszerként az *i.v.* cholangiographia és a percutan transhepaticus cholangiographia (PTC) jön szóba. Az *i.v.* cholangiographia diagnosztikus hatékonysága nagyon alacsony, ezért ma már egyáltalán nem alkalmazzuk. A PTC *invazív*, jelentős szövődeményekkel járhat és csak tágult intrahepatikus epeutak esetén kivitelezhető. Ugyanakkor egyik vizsgálat sem képes a pancreasvezeték ábrázolására ^(96–98). Igen nagy szükség van tehát egy *nem invazív*, biztonságos és szenzitív diagnosztikus eljárásra azokban a biliopancreatikus betegekben, ahol az ERCP nem kivitelezhető.

Irodalmi adatok alapján az MRCP szenzitivitása (81–100%), specificitása (94–98%) pozitív (86–93%) és negatív (94–98%) prediktív értéke és diagnosztikus hatékonysága (94–97%) igen jó, megközelíti az ERCP vizsgálatét ^(85, 86, 99–102). Az MRCP további előnyei: nem jár szövődeményekkel, kevesebb kényelmetlenséget jelent a beteg számára, nem jár sugárterheléssel, dinamikus vizsgálat és az egyidejűleg elvégzett hagyományos MR szekvenciák lehetővé teszik a környező parenchymás szervek megítélését is.

1.2.4. Autoimmun pancreatitis

Az autoimmun pancreatitis (AIP) a krónikus pancreatitis egy speciális, egyre gyakrabban felismert formája. Klinikai, morfológiai, szerológiai, szövettani jellegzetességei terén és a szteroid terápia hatásossága alapján jelentősen különbözik az egyéb etiológiájú krónikus pancreatitistól. A kórkép ritka, a krónikus pancreatitisek 5–10%-át teszi ki. A betegség prevalenciája japán felmérés alapján 0,8 eset/100000 lakos, de ennél valószínűleg gyakoribb, mivel a betegség ismerete és a diagnózis ismérvei még hiányosak ^(102–106).

A szövettani kép alapján az AIP-nek két típusát különböztetjük meg: az 1-es és 2-es típusú ⁽¹⁰⁷⁾. Az 1-es típus, vagy más néven lymphoplasmocytás szklerotizáló pancreatitis (LPSP) jellemzője a periductalis lymphoplasmocytás beszűrődés, örvénylő fibrózis, obliteratív phlebitis, valamint az IgG4-pozitív plazmasejtek jelenléte. Az LPSP gyakran egy IgG4-asszociált betegség hasnyálmirigy-manifestációja, az esetek 40–50%-ában más szervi (például nyálmirigy, epeút, vastagbél, retroperitoneum, nyirokcsomó, vese) érintettség is előfordul. A 2-es típusú AIP-t más néven idiopathias ductuscentrikus pancreatitisnek (IDCP-nek) vagy granulocytás epithelsejt laesioval (GEL-lel) társuló pancreatitisnek nevezzük, szövettani jellemzője – a lymphoplasmocytás beszűrődés és az örvénylő fibrózis mellett –, az

IgG4-pozitív plazmasejtek kis száma vagy teljes hiánya, valamint a közepes és kisméretű ductusok epithelsejtjeit és az acinusokat elárasztó neutrophil granulocyták, amelyek károsítják a sejteket és eltömeszelik a vezeték lumenét.

Immunológiailag a betegek 43%-ában a szérumban gamma-globulin, 62–80%-ában a szérumban immunglobulin G (IgG), 68–92%-ában pedig a szérumban IgG4 szint emelkedett. Ezen kívül az esetek 40–64%-ában antinukleáris antitest van jelen, míg 25%-ban reumafaktor-pozitivitás figyelhető meg. A szerológiai paraméterek közül – annak ellenére, hogy a betegségre nem specifikus – a szérumban IgG4 meghatározásának van a legnagyobb diagnosztikus értéke. Továbbá az emelkedett szérumban IgG4 szint korrelál a betegség aktivitásával^(108, 109) és összefüggést mutattak ki a szérumban IgG4 szint és az extrapancreaticus manifesztációk előfordulása között⁽¹¹⁰⁾.

Az AIP esetekről szóló közlések döntően Japánból származnak. A kevés és kis esetszámú európai tanulmány alapján felvetődik, hogy a nyugati emberek körében más formában jelentkezhet a betegség^(111, 112). Közép-Kelet-Európából **nem áll rendelkezésre** a betegség előfordulását bemutató klinikai vizsgálat. Mivel az egyes magyarországi gasztroenterológiai centrumok csak egy-két AIP-t diagnosztizáltak, célul tűztük ki egy **regiszter létrehozását**, amely lehetővé teszi az itt összegyűjtött nagyobb esetszám adataiból a következtetések levonását.

Az utóbbi években elért eredmények ellenére sok kérdés még nem tisztázott. Bár a betegek kezdetben jól reagálnak a szteroid kezelésre, sok esetben a szteroid dózisának csökkentésekor, vagy a terápia elhagyásakor relapszus jelentkezik, amelynek gyakorisága 15–60% között változik^(113–117). Abban egyetértés van, hogy a szteroid ideális kezdeti terápia AIP-ben, azonban nincs konszenzus a relapszus kezelését illetően.

Mivel az AIP betegek csak az utóbbi időben kerültek diagnosztizálásra, a betegség hosszú távú következményei még nem ismertek. Releváns következtetések levonásához kellő számú beteg utánkövetése szükséges, amelyre csak nemzetközi vizsgálatok keretében van lehetőség. Ennek megvalósítását eddig nehezítette, hogy országonként eltérő diagnosztikus kritériumokat használnak. Nemzetközi szakértői csoport 2011-ben egységesítette a diagnosztikus kritériumokat International Consensus Diagnostic Criteria (ICDC) néven⁽¹⁰⁶⁾. A kritériumrendszer az alábbi diagnosztikus jellemzőket definiálja, mégpedig a diagnosztikus megbízhatóság alapján két (biztos és valószínű diagnózis) kategóriában: pancreas parenchyma képződése, pancreasvezeték képződése, szérumban IgG4 szint, az IgG4 társult betegség egyéb szervi érintettsége, pancreas szövettan és a szteroid terápiára adott válasz.

1.2.5. Pancreas enzimpótló terápia

A krónikus pancreatitis patomechanizmusa részleteiben a mai napig nem ismert, a betegség klasszifikációja nem kielégítő és standardizált kezelés sem áll rendelkezésre ^(79, 118–120). A betegség kezelésében kontrollált interdiszciplináris tanulmányok nélkül alkalmazott új terápiás módszerek is a kezelés megoldatlanságára hívják fel a figyelmet. A krónikus pancreatitis lefolyását és a különböző terápiás beavatkozások hatásosságát vizsgáló tanulmányok a betegség morbiditására, mortalitására, az exokrin és endokrin pancreas elégtelenség megjelenésére és a fájdalom súlyosságára helyezték a hangsúlyt ⁽¹¹⁹⁾. A fájdalom vezető tünet krónikus pancreatitisben, azonban csak egyetlen aspektusa az életminőségnek. Krónikus pancreatitisben mint jóindulatú betegségben a terápia alapvető célja a beteg életminőségének a javítása kell, hogy legyen. Az életminőség meghatározása mint standard összehasonlítási alap egyre nagyobb szerepet kell, hogy kapjon a betegség kezelésében rendelkezésre álló terápiák megítélésében.

Az életminőséget legelőször a daganatos betegségek kezelési eredményeinek megítélésére használták ^(121–123). Az European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) tanulmányában igazolta, hogy az életminőség mérésére szolgáló QLQ-C30 rendszer praktikus, megalapozott, megbízható, eltérő kultúrájú társadalmakban is használható módszer ⁽¹²²⁾. A QLQ-C30 kilenc kérdőívet tartalmaz: öt funkcionális (fizikai status, munkaképesség, kognitív funkció, érzelmi élet, szocializáció) és három tüneti kérdőívet (fáradtság, fájdalom, hányinger + hányás) és egy átfogó egészség és életminőség kérdőívet, amely egyformán alkalmazható a különböző daganatos betegségekben. Ezt az alap kérdőívet kiegészíti egy az adott betegségre specifikus kérdéseket tartalmazó modul (e.g. pancreas carcinoma), és a kezeléssel és reménnyel foglalkozó skála ⁽¹²²⁾.

A krónikus pancreatitisben szenvedő betegek tünetei (fájdalom, étvágytalanság, fogyás, hányás, sárgaság) megegyeznek a pancreas carcinomás betegek tüneteivel. Bár a QLQ-C30 kérdőívet onkológiai betegek vizsgálatára fejlesztették ki, ígéretes módszernek tűnik a krónikus pancreatitisben szenvedő betegek életminőségének tanulmányozására is. Előzetes eredmények szerint a kérdőívet krónikus pancreatitisben szenvedő betegekben alkalmazva könnyen használható, megbízható, megalapozott módszernek találták ^(124–126). Krónikus pancreatitisben alkalmazott terápiás beavatkozásoknak az életminőségre gyakorolt hatásáról csak elszórtan található irodalmi adatok ^(124–126). Egyetlen, vizsgálatunk kezdetekor csak absztrakt formában elérhető tanulmány vizsgálta a fájdalom, az endokrin és exokrin elégtelenség konzervatív kezelésének az életminőségre gyakorolt hatását ⁽¹²⁷⁾. Az enzimszubsztitúciós kezelés zsírszékelést és

fájdalmat csökkentő hatását már igazolták ^(128, 129), azonban e kezelésnek az életminőségre gyakorolt hatása teljességgel ismeretlen.

Részleges vagy teljes pancreas reszekció a pancreas carcinoma és a krónikus pancreatitis elfogadott kezelési módja ^(130–133). Részleges pancreatectomia esetén ugyan marad vissza reziduális pancreas szövet és valamennyi pancreas funkció, azonban a betegek többségénél exokrin pancreas elégtelenség alakul ki. A pancreas teljes eltávolítása esetén viszont kiesik a pancreas működése ^(134–137). Az exokrin elégtelenség a táplálék maldigeszcióját, a tápanyagok malabszorpcióját eredményezi, amely klinikailag zsírszékelést, hasi fájdalmat, puffadást, fogyást és malnutríciót okoz ⁽¹³⁸⁾. A pancreas elégtelenség súlyosságát több tényező befolyásolja: a reszekció kiterjedése, a megmaradt pancreasszövet funkcionális kapacitása, az alapbetegség hatásai és a posztoperatív anatómiai viszonyok, ez utóbbi befolyásolja a normális bélfiziológiát, a béltranszítot és a motilitást ^(134, 137). Az exokrin elégtelenség okától függetlenül a standard terápia a pancreas enzimpótlás.

Klinikai vizsgálatok bizonyították az enteroszolvens bevonatú, mikrogranulátum kiszerezésű pancreatin készítmények exokrin pancreas elégtelenségben kifejtett hatékonyságát és biztonságosságát ^(138–143). Azonban a nagy dóziszú pancreatin készítmény hatásosságát pancreas műtétet követően még nem vizsgálták. Hosszú távú hatékonysági és biztonságossági vizsgálatok sem állnak rendelkezésre ebben a betegcsoportban.

1.2.6. Pancreatogen diabetes

A pancreatogen diabetes mellitus (DM) a hasnyálmirigy exokrin betegségei következtében kialakuló cukorbetegség. Okozhatja az akut vagy a krónikus pancreatitis progressziója, cystás fibrózis, de eredményezheti pancreas műtét és malignus folyamat is ^(144–147). A WHO a pancreatogen DM-et megkülönbözteti az 1-es és 2-es típusú DM-től és a diabetes egy külön alcsoportjának tekinti (az egyéb diabetesformák közé sorolja) ⁽¹⁴⁸⁾.

A DM 30 és 83% közötti gyakorisággal fordul elő krónikus pancreatitisben, függően a betegség etiológiájától, időtartamától és a meszesedés jelenlététől ^(145, 149, 150). Általánosságban elmondható, hogy az exokrin pancreas betegségek a DM kialakulásának kb. 8%-áért tehetőek felelőssé, azonban ugyanez az arány Délkelet-Ázsiában akár a 15–20%-ot is elérheti az endemiás előfordulású trópusi pancreatitisnek köszönhetően ⁽¹⁵¹⁾. A boncolási adatok alapján a krónikus pancreatitis prevalenciája magasabb, mint ahogy azt korábban gondoltuk, így a krónikus pancreatitis talaján kialakuló DM is gyakoribb kórkép lehet. Ez a feltételezés megma-

gyarázza, hogy a cukorbetegség miért társul oly gyakran exokrin hasnyálmirigy elégtelenséggel^(56, 153).

Pancreatogen DM-ben mind a béta-, mind az alfa-sejtek károsodnak, ezért a betegség patomechanizmusa és klinikai jellemzői is eltérnek az 1-es és 2-es típusú DM-től, s ennek megfelelően a kezelés alapelvei is különbözőek⁽¹⁴⁹⁾. A glükagon elválasztás az első és legfontosabb védekező mechanizmus a hipoglikémia ellen, amelynek megszűnése pancreatogen DM-ben súlyos hipoglikémiához vezethet. Az alkoholfogyasztás és a következményes májkárosodás, az elégtelen táplálékfelvétel és az exokrin hasnyálmirigy elégtelenségnek köszönhetően csökkent tápanyag felszívódás csak tovább növeli a hipoglikémia veszélyét. A pancreatogen DM kezelésével kapcsolatban nincs egységes álláspont⁽¹⁵⁴⁾, mivel sem az 1-es, sem a 2-es típusú DM terápiás protokolljába nem illik bele^(155, 156). A nagy klinikai vizsgálatokban (UKPDS, DCCT) a pancreatogen diabetes kizáró tényezőként szerepelt; következésképpen nincs bizonyítékokon alapuló gyakorlat e betegcsoport kezelésében.

2. CÉLKITŰZÉSEK

2.1. Kísérletes vizsgálatok

1. Gyulladásos mediátorok (szabad oxigén gyökök, citokinek, NO) és a CCK szerepének vizsgálata akut nekrotizáló pancreatitisben.
2. A hiperlipidémia hatása az akut pancreatitis súlyosságára.

2.2. Klinikai vizsgálatok

1. A hiperlipidémia hatása az akut pancreatitis súlyosságára.
2. A vékonybél szerepének vizsgálata a pancreas enzimszekrécióban.
3. Alkalmas-e az S-MRCP a pancreas exokrin funkció megítélésére és a krónikus pancreatitis funkcionális diagnózisára?
4. Az S-MRCP diagnosztikus értékének tanulmányozása pancreatobiliaris betegségekben sikertelen ERCP esetén.
5. Az AIP sajátosságainak (epidemiológia, klinikai, laboratóriumi és morfológiai jellemzők, extrapancreatikus manifesztációk, terápiára adott válasz, recidíva, késői következmények) tanulmányozása multicentrikus vizsgálatokban.
6. Az enzimszubsztitúciós kezelés hatékonyságának, biztonságosságának vizsgálata multicentrikus, prospektív vizsgálatokban.
7. Az inzulinkezelés hatékonyságának és biztonságosságának vizsgálata pancreatogen DM-ben.

3. MÓDSZEREK

3.1. Kísérletes vizsgálatok

3.1.1. Gyulladásos mediátorok vizsgálata akut pancreatitisben

3.1.1.1. Kísérleti protokoll

Kísérleteinkhez standard körülmények között tartott 250–300 g tömegű hím Wistar patkányokat használtunk az állatvédelmi- és etikai szabályoknak megfelelően. A pancreatitist 2,5 g/ttkg Arg (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, USA) 20%-os oldatának 1 órás különböző intraperitoneális (*i.p.*) injekciójával váltottuk ki ($n = 8$)⁽¹⁵⁷⁾. A kontroll állatok ugyan ezen időpontokban azonos mennyiségű 8,6%-os glicint kaptak ($n = 8$). A patkányokat az első Arg injekció után 6, 12, 24 és 48 órával dolgoztuk fel. Az állatok feláldozása minden esetben *i.p.* adott 44 mg/ttkg pentobarbitallal való altatás után az aorta abdominalison keresztüli exsanguinációval történt. Az állatok hasnyálmirigyét abdominális feltárás után kipreparáltuk, és 4 °C-on megtisztítottuk a nyirokcsomóktól és a zsírtól. A pancreas tömegét megmértük, majd folyékony nitrogénes fagyasztás után felhasználásig –80 °C-on tároltuk. Egyes kísérletek esetén az állatok májából és veséjéből is vettünk mintákat⁽¹⁵⁸⁾. Az aorta abdominalisból nyert vérmintákat 2500 g-vel 20 percig centrifugáltuk, majd a szérumot –25 °C-on tároltuk a mérések elvégzéséig.

3.1.1.2. Akut pancreatitis kivédésének vizsgálata

Xantin oxidáz inhibitor

A patkányokat 100, vagy 200 mg/ttkg allopurinollal (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, USA), vagy annak vivőanyagával kezeltük subcutan (*s.c.*) 30 perccel az első Arg vagy glicin injekció előtt ($n = 8-8$).

Nitrogén-monoxid szintáz inhibitor

A patkányok 30 mg/kg L-NAME-t (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, USA), vagy annak vivőanyagát kapták *i.p.* 19 órával az első Arg vagy glicin injekció előtt ($n = 8-8$).

Cholecystokinin receptor antagonist

Az állatokat 50 mg/ttkg KSG-504-gyel (Kissei Pharmaceutical Co. ajándéka, Masumoto, Japán) kezeltük *s.c.* 30 perccel az első Arg vagy glicin injekció előtt, valamint 6, 18 és 36 órával azt követően ($n = 8-8$).

3.1.2. Hiperlipidémia hatása az akut pancreatitis lefolyására

3.1.2.1. Kísérleti protokoll

Kísérleteinkhez standard körülmények között tartott 80–100 g tömegű hím Wistar patkányokat használtunk. Az állatokat 3% koleszterint tartalmazó (koleszterin csoport), illetve standard táppal (LATI, Gödöllő, Magyarország) (kontroll csoport) tápláltuk 16 héten keresztül. A 16. hét végén akut pancreatitist váltottunk ki mind a normál, mind a hiperlipidémiás állatokban. Az ödémás pancreatitist $3 \times 75 \mu\text{g}/\text{tkg}$ CCK *s.c.* adásával⁽¹⁵⁹⁾ (CCK és koleszterin + CCK csoport), míg – a 3.1.1. alfejezetben használt modellhez képest kissé enyhébb súlyosságú – nekrotizáló pancreatitist $2 \times 2 \text{ g}/\text{tkg}$ Arg *i.p.* injekálásával⁽¹⁵⁷⁾ hoztuk létre (Arg és koleszterin + Arg csoport). A kontroll állatok a CCK és az Arg helyett a megfelelő időpontokban azonos mennyiségű 0,9%-os sóoldatot, illetve 8,6%-os glicint kaptak. A patkányokat az első CCK injekció után 6 órával, illetve az első Arg injekció után 24 órával dolgoztuk fel. Az állatok feláldozása minden esetben *i.p.* adott 44 mg/ttkg pentobarbitallal való altatás után az aorta abdominalison keresztüli exsanguinációval történt. A pancreatitis súlyosságát a szérum amiláz és lipáz koncentráció, a pancreas tömeg/testtömeg hányados (p.w./b.w.) és a szövettani vizsgálat alapján határoztuk meg.

3.1.3. Laboratóriumi mérések

3.1.3.1. Pancreas tömeg/testtömeg hányados

A p.w./b.w. a gyulladáshoz vezető ödéma mértékéről ad információt. A hányadost a kipreparált, megtisztított hasnyálmirigy és az állatok tömegének lemérése után határoztuk meg.

3.1.3.2. Amiláz és lipáz aktivitás, triglicerid és összkoleszterin koncentráció

A szérum amiláz aktivitást a 3.1.1. alfejezet kísérleteiben Phadebas-teszt módszerével⁽¹⁶⁰⁾, míg a szérum amiláz és lipáz aktivitást a 3.1.2. alfejezet vizsgálataiban automata analizátor (Prestige-24, Tokyo Boeki Medical System, Japan) segítségével határoztuk meg. A szérum TG és az összkoleszterin koncentrációkat triplikátumban mértük kereskedelmi forgalomban kapható kolorimetriás esszé kitek (Diagnosticum Rt., Budapest, Magyarország) használatával⁽¹⁶¹⁾. Az esszé pontosságát a Standard Lipid Controls (Sentinel, Milan, Olaszország) alkalmazásával rendszeresen monitoroztuk.

3.1.3.3. Oxidatív stresszre jellemző paraméterek

Az oxidatív stresszre jellemző laborparaméterek méréséhez a pancreas mintákat 4-szeres térfogatú jéghideg 100 mM K_2HPO_4 , 150 mM KCl, 100 mM EDTA (pH = 7,4) pufferben

homogenizáltunk ultra-turrax homogenizátor (IKA-Labortechnik, Staufen, Németország) segítségével. A homogenizátumból az MDA koncentrációt tiobarbitursavas reakcióval határoztuk meg Placer és mtsai. módszere szerint a szövet fehérjetartalmára korrigálva ^(162, 163). A maradék homogenizátumot 3000g-vel 10 percig centrifugáltuk és a további méréseket a felülúszóból végeztük. A SOD-ot az epinefrin-adrenokrom autooxidáció gátlása alapján határoztuk meg ⁽¹⁶⁴⁾. Az Mn-SOD aktivitást 5×10^{-3} M KCN jelenlétében az autooxidációs módszerrel mértük meg ⁽¹⁶⁵⁾. A Cu,Zn-SOD aktivitást a SOD és az Mn-SOD különbsége adta. A kataláz aktivitást Beers és Sizer módszere alapján, 240 nm-en spektrofotometriával mértük meg és Bergmeyer egységben (BU) fejeztük ki (1 BU = 1 g H₂O₂/perc lebomlása 25 °C-on ⁽¹⁶⁶⁾. A GPx aktivitást szubsztrátként cumene hidroperoxidot és redukált glutationt (GSH) használó „kémiai” módszer alapján határoztuk meg ⁽¹⁶⁷⁾. A GSH aktivitást Ellman reagenst használva spektrofotometriával ⁽¹⁶⁸⁾ mértük meg korrigálva a szövet fehérjetartalmára. A szöveti protein koncentrációt Lowry módszerével mértük meg ⁽¹⁶⁹⁾.

3.1.3.4. Nitrogén-monoxid szintáz aktivitás

A pancreas szövet NOS aktivitást az L-[¹⁴C]-arginin monohidroklorid L-[¹⁴C]-citrullinná történő átalakuláson alapuló módszer alapján határoztuk meg ^(170, 171). A teljes NOS aktivitást az N^G-nitro-L-arginine (L-NNA, 1 mM) inkubációval kivédhető citrullin képződés jelentette. Az LNNA érzékeny és EGTA-val kivédhető citrullin képződés jelentette a cNOS aktivitást. Az iNOS aktivitást az 1 mM EGTA-t, valamint az 1 mM L-NNA-t tartalmazó minták különbsége alapján határoztuk meg.

3.1.3.5. Vaszkuláris permeabilitás vizsgálata

Az akut pancreatitist követően a vaszkuláris permeabilitást az Evans-kék festék extravazációjából határoztuk meg ⁽¹⁷²⁾. A festéket 20 mg/ttkg dózisban (10 mg/mL 0,15 M NaCl-ban) a pancreatitis kiváltását követően intavénásan (*i.v.*) injektáltuk az állatokba. A pancreast 1 óra múlva eltávolítottuk, az Evans-kék festéket formalinnal extraháltuk és spektrofotometriával 620 nm-en meghatároztuk.

3.1.3.6. Cholecystokinin bioesszé

A plazma CCK bioaktivitását Liddle által leírt szenzitív és specifikus bioesszé módszerével mértük meg ⁽¹⁷³⁾. A CCK-t 2 ml plazmából octadecylsilylsilica patronon (Sep-Pak, Waters Co, USA) extraháltuk, amelyet 5 ml metanollal és ismételtén 5 ml vízzel mostunk át. A CCK-t 1 ml 80%-os etanolt és 0,2%-os trifluor-ecetsavat tartalmazó oldattal eluáltuk.

Az eluátumot patkány pancreasból kollagenáz segítségével izolált acinussejtek 0,5 ml oldatával inkubáltuk és az inkubációs médiumból felszabaduló amiláz aktivitást mértük ⁽¹⁶⁰⁾. A mért plazma CCK bioaktivitást, szintetikus szulfatált CCK oktapeptid (CCK-8) dózis-hatás görbéjéhez viszonyítottuk, az eredményt pM CCK-8 ekvivalensben adtuk meg. A plazma extrakció során négyszeres koncentrációváltozást tudtunk elérni, ami a bioesszé 0,5 pM-os érzékenységet eredményezett. A módszeren belüli reprodukálhatóság variációs koefficiense 7,0, míg a mérések közötti reprodukálhatóság esetében ez az érték 12,0 % volt.

3.1.3.7. Interleukin-6, tumornekrózis faktor- α mérése

Az IL-6 és a TNF- α aktivitását IL-6 függő B9 és TNF-érzékeny WEHI 164 sejtvonalakon bioesszé módszerével határoztuk meg a szérumból ^(174, 175).

3.1.3.8. Nukleáris fehérje extrakció és elektroforetikus „mobility shift assay”

A sejtmagi fehérjéket Dignam és mtsai módszere alapján preparáltuk ⁽¹⁷⁶⁾. 250–300 milligramm pancreas mintát hipotóniás A pufferben [kiegészítve 1 mM PMSF-fel, 4 mM benzamidinnel, 100 IU/ml aprotininnel és 1 mM ditiotreitollal (DTT)] üveg Dounce homogenizálóban lizáltunk. Ezt követően a homogenátumot 25 percig 4 °C-on rotáltuk, majd 0,3–0,4%-os végkoncentrációban Nonidet P-40-et adtunk hozzá. A mintát röviden vortexeltük, és 2 percig jégen inkubáltuk. A nukleáris pelletet centrifugálással összegyűjtöttük (13.000g, 50 s, 4 °C). A felülúszót (citoszolikus frakció) megtartottuk Western blot analízisre (HSP72, I κ B- α és I κ B- β). A pelletet 1 mM DTT-vel, 1,5 mM PMSF-fel, 4 mM benzamidinnel, és 100 IU/ml aprotininnel kiegészített C pufferben szuszpendáltuk. A minták rotálása után (4 °C, 30–45 perc) a nukleáris membránokat mikrocentrifugával ülepítettük (20000 g, 10 perc), majd a felülúszót (nukleáris extrakt) szétporcióztuk, és –80 °C-on tároltuk. A minták fehérjekoncentrációját Goa módszerével határoztuk meg ⁽¹⁷⁷⁾.

A NF- κ B konszenzus régióját (aláhúzva) tartalmazó 21 bázispár hosszúságú oligonukleotid szekvenciáját 5’–GGCAGAGGGGACTTTCCGAGA–3’ a komplementer oligonukleotiddal (az 5’ végeken egy túlnyúló G bázissal) hibridizáltuk, hogy egy kétszálú DNS próbát kapjunk. A DNS végeit T₄ polinukleotid kináz segítségével [γ -³²P]-pal jelöltük. Az izotóppal jelölt oligonukleotidokat a [γ -³²P]-ATP-től poliakrilamid elektroforézissel választottuk el. A NF- κ B DNS-kötő aktivitását 15 μ g nukleáris protein felhasználásával, 10 mM HEPES (pH = 7,9), 50 mM KCl, 1 mM etiléndiamin-tetraecetsav (EDTA), 1 mM DTT, 10% glicerin és 4,5 μ g poli(dI/dC) oldatban határoztuk meg. A kötési reakciót 5–8000 cpm aktivitású duplaszálú DNS hozzáadásával indítottuk el, és az elegyet 30–40 percig jégen inkubáltuk.

A NF- κ B kötődés specificitását kompetíciós kísérletekben teszteltük. A “hideg” kompetíciós kísérletekben a jelölt próba mellé 20- vagy 100-szoros mennyiségű specifikus jelöletlen vad-típusú vagy mutáns oligonukleotidot adtunk a reakcióelegybe. A mutáns oligonukleotidban a κ B szekvenciát GGccACTaaC-ra cseréltük. A DNS-fehérje komplexeket gélelektroforézissel választottuk szét 4 °C-on nem-denaturáló 4,5%-os poliakrilamid gélen, 6,7 mM Tris-bázis (pH = 7,5), 3,3 mM nátrium-acetát, és 1 mM EDTA puffer felhasználásával. A géleket vákuummal kiszárítottuk, a fehérje-DNS komplexeket Fuji RX filmekre tettük láthatóvá egy erősítő ernyő felhasználásával –70 °C-on. A csíkok denzitását Scanpack Image Analysis Program (Biometra GmbH, Gottingen, Németország) segítségével határoztuk meg.

3.1.3.9. Hő-sokk és I κ B fehérje expresszió, peroxinitrit képződés

A pancreaticus HSP72 és az I κ B- α fehérje-expresszió mértékét és a peroxinitrit képződés markereit (3-nitrotirozin maradványok mérése) Western blot analízis segítségével határoztuk meg. A pancreas mintákat Dounce homogenizátorral lizáltuk, centrifugáltuk, majd meghatároztuk a homogenizátumok citoplazmatikus frakciójának fehérjekoncentrációját. A 8%-os nátrium-dodecilszulfát-poliakrilamid gél zsebeibe 40–40 μ g fehérjét vittünk fel, és a mintákat elektroforetizáltuk ⁽¹⁷⁸⁾. A fehérjemennyiség ellenőrzésére a gélre Coomassie Brilliant Blue R250-nel festettük meg. A gélen megfuttatott fehérjéket nitrocellulóz membránra blottoltuk (1 óra alatt 100 V-on). A membránt Ponceau S oldattal festettük (a transzfer ellenőrzésére), majd 1 órán keresztül 5% zsírszentes tejben (Biorad, Bécs, Ausztria) inkubáltuk. Ezt követően a membránt szobahőmérsékleten 1 órán át 1:25000 hígítású nyúl anti-HSP72 ⁽¹⁷⁹⁾, 1 órán át 1:500 hígítású nyúl anti-I κ B- α (Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA, USA), vagy 80 percen keresztül 1:1000 hígítású nitrotirozin ellenes (Chemicon International) ellenanyaggal hibridizáltuk. A membránhoz 1:10000 hígításban tormaperoxidáz enzimmel konjugált nyúl- vagy kecske-ellenes immunglobulint (DakoCytomation Denmark A/S, Glostrup, Denmark) adtunk, és egy órán át inkubáltuk. Az immunreaktív fehérjéket erősített kemilumineszcenciás módszerrel (ECL Plus; GE Healthcare, Little Chalfont, Buckinghamshire, UK) Fuji RX röntgenfilmen detektáltuk. A fehérjecsíkok mennyiségi elemzését ImageJ software (NIH, Bethesda, MD, USA) segítségével végeztük. Mind a három nitrotirozint tartalmazó fehérje mennyiségét meghatároztuk és összeadtuk, hogy a nitrált fehérjék teljes mennyiségét mérjük. Az eredményt önkényes egységben adtuk meg.

3.1.4. Szövettani vizsgálatok

A szövettani mintákat 6 (V/V) %-os formaldehid oldatban fixáltuk. Paraffinos beágyazást követően 4 µm-es metszetek készültek, festésükhöz hematoxilint és eozint (HE) használtunk. A szöveti metszeteket a vizsgálat menetéről nem tudó patológus kolléga fénymikroszkóppal tanulmányozta. Az akut pancreatitis során bekövetkező hisztopatológiai változásokat: az intersticiális ödémát, a vaszkuláris kongeszciót, a leukocita adhéziót és infiltrációt, az acinussejtek habos degenerációját/vakuolumok képződését, bevérzést és az acinussejtek nekrozisát szemikvantitatívan 1–4-ig (a 3.1.1. alfejezet vizsgálataiban), illetve 1–3-ig (a 3.1.2. alfejezet vizsgálataiban) terjedő skálán értékeltük. A szövettani károsodás mértékét a fenti szövettani eltérések pontértékeinek összeadásával nyertük.

3.2. Klinikai vizsgálatok

Valamennyi klinikai vizsgálathoz minden beteg tájékoztatást követően, előzetes, önkéntes, írásos beleegyezését adta. A vizsgálati protokollok megfelelnek az Európai Unió Klinikai Vizsgálatok Direktíváinak (2001/20/EC), a Good Clinical Practice harmonizációs irányelveinek és a Helsinki Deklaráció legutóbbi kiadásában előírtaknak. A helyi követelményeknek megfelelő vizsgálati protokollokat, beleegyezési nyilatkozatokat a Szegedi Tudományegyetem Etikai Bizottsága jóváhagyta.

3.2.1. Hiperlipidémia hatása az akut pancreatitis lefolyására

2007. január 1. és 2009. december 31. között a Szegedi Tudományegyetem I. és II. sz. Belgyógyászati Klinikáin HTG indukálta akut pancreatitis diagnózisával észlelt betegeket vizsgáltunk retrospektív módon. HTG indukálta akut pancreatitist diagnosztizáltunk, ha az akut pancreatitis diagnosztikus kritériumai mellett a TG szint jelentősen emelkedett (> 11,3 mmol/l), vagy a szérum lipémiás volta miatt mérhetetlenül magas volt. Ez utóbbi esetekben a szérum TG szintet csak néhány napos éhezés és antilipémiás terápia után lehetett megmérni. Az American College of Gastroenterology útmutatója alapján akut pancreatitist diagnosztizáltunk, ha kettő az alábbi három kritériumból jelen volt: 1. típusos hasi fájdalom; 2. a normálérték háromszorosát meghaladó szérum amiláz/lipáz érték; 3. akut pancreatitisre utaló morfológiai eltérések a hasi komputertomográfias (CT) vizsgálaton⁽¹⁸⁰⁾. A vizsgált periódusban észlelt nem HTG etiológiájú akut pancreatitis esetegek jelentették a kontroll csoportot.

Megvizsgáltuk azokat a tényezőket is (diétahiba, diabetes mellitus, alkoholfogyasztás, epehólyag-kövesség), amelyek a HTG mellett az akut pancreatitis létrejöttében oki, vagy elősegítő szerepet játszhatnak. Az akut pancreatitis súlyosságát a C-reaktív protein (CRP) mérésével, a pancreas nekrosis, a szepszis és a komplikációk előfordulásával, valamint a kórházi tartózkodás idejével határoztuk meg. CRP > 150 mg/l esetén súlyos lefolyás várható ⁽¹⁸¹⁾. Súlyos akut pancreatitis esetén, valamint szövődmények (folyadékgyülem, duodenum stenosis, peripancreaticus tályog, inficiálódott nekrosis, szepszis, sokk, szervi elégtelenség) felléptekor, illetve egymásnak ellentmondó klinikai kép és laboratóriumi adatok esetén kontrasztos hasi CT vizsgálatot végeztünk.

Enyhe akut pancreatitis esetén a koplalás mellett adekvát parenterális folyadékpótlást, fájdalomcsillapítást, protonpumpagátlót és antacidumot alkalmaztunk. Súlyos akut pancreatitis diagnózisakor az adekvát parenterális folyadékpótlás mellett rögtön jejunális táplálást kezdtünk és építettünk fel 25 kcal/ttkg/nap dózis eléréséig. A HTG csökkentésére minden beteg a diagnózis felállítását követően alacsony molekulásúlyú heparint (1–2×1 mg/ttkg s.c.), az ágy melletti vércukorszinthez illesztett frakcionált inzulinkezelést és 1 × 160 mg fenofibrátot kapott. Nem megfelelő terápiás válasz esetén a kezelést plazmaferézissel (COMTEC, Fresenius HemoCare, GmbH, Germany) egészítettük ki. A bennfekvés során a kórlefolyást és a szérumszintet monitoroztuk. Betegeinket hazabocsátás előtt diétás és életmódbeli tanácsokkal láttuk el.

3.2.2. A vékonybél szerepe a pancreas enzimszekrécióban

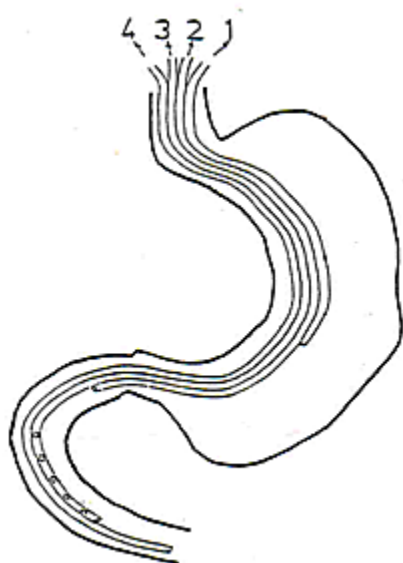
3.2.2.1. Reinfúziós Lundh-teszt

Betegek, vizsgálati protokoll

9 férfi (átlagéletkor: 46,7 év /42–55 év/) önkéntest vontunk be a vizsgálatba. A kórelőzmény, a klinikai kép és a laboratóriumi vizsgálatok egyikőjükénél sem utalt malnutrícióra, máj, pancreas, vagy szisztémás betegség fennálltára.

Éjszakai éhezést követően a betegek felső béltraktusában egy négylumenű, módosított Dreiling-szondát (Dreiling Davol Inc., Providence, RI, USA) pozicionáltunk fluoroszkóp segítségével (2. ábra). A szonda gasztrikus vége az antrumban, a duodenális vége a duodenum 2. és 3. részében helyezkedett el. 2 vékony (1,5 mm külső átmérő) polivinil katétert csatlakoztattunk a szondához. A proximális katétervég a pylorustól 5 cm-re disztálisan helyezkedett el, és a polietilén glikol (PEG) 4000 nem felszívódó marker infúziójára szolgált (20 mg/ml fiziológiás sóoldatban 2 ml/perc sebességgel). A másik katéter vége a Dreiling-szonda végétől

5 cm-rel disztálisan helyezkedett el és a duodenális aspirátum jejunumba történő visszainfundálására szolgált.



2. ábra. Módosított néglumenű szonda. A gasztrikus vég (1) a gyomor, a duodenalis szonda (3) a duodenum leszívására szolgál. A proximális duodenalis végen (2) történt a fel nem szívódó polietilén glikol marker infúziója. A jejunális végen (4) a leszívott duodenumnedvet juttattuk vissza a jejunumba.

A vizsgálatokat két különböző napon végeztük el, a vizsgálatok sorrendjét randomizáltuk. A szonda pozicionálását követően az éhomi gyomor és duodenum tartalmát manuálisan leszívtuk és eldobtuk. Ezt követően a gyomor és a duodenum tartalmát folyamatosan mechanikus pumpával -5 Hgmm vákuummal minimum 30 percig aspiráltuk és gyűjtöttük. Öt percenként a szondát levegővel fűjtük át az átjárhatóság biztos fenntartása érdekében. Következő lépésben a gyomor- és duodenumnedvet külön-külön 15 perces frakciókban jégen gyűjtöttük összesen 1 órán keresztül. Ezt követően a Lundh-tesztét manuálisan 10 perc alatt a gyomorba juttattuk. A tesztétel 5% fehérjét (15 g tejfehérje por), 6% zsírt (18 g gabona olaj) és 15% szénhidrátot (40 g glükóz) tartalmaz 300 ml vízben, ami 250,5 kcal (1052,1 kJ) energia bevitt jelent. A szonda gasztrikus szarát lezártuk és a duodenumnedvet 15 perces frakciókban aspiráltuk 2 órán keresztül. Egy másik napon a vizsgálatot megismételtük, azzal a különbséggel, hogy az aspirált duodenumnedvet – a méréshez szükséges mennyiség kivétele után – rögtön visszainfundáltuk a jejunumba (reinfúziós teszt). Minden egyes aspirált duodenumnedv frakció volumenét és pH-ját meghatároztuk, és további mérések céljából egy kis mennyiséget lefagyasztottunk és -20 °C-on tároltunk. A tripszin, amiláz és lipáz aktivitását mértük meg az aspirátumban, és a duodenumba perfundált PEG 4000 nem felszívódó marker visszanyerése alapján korrigáltuk az eredményt. Alkari vénába helyezett branülön keresztül vérmintákat vettünk a tesztétel gyomorba, vagy a jejunumba történő bejuttatása előtt (kiindulási idő) és azt követően 20, 40, 60, 80 és 100 perccel. A vérmintákat EDTA-t tartalmazó hű-

tött csövekben gyűjtöttük, centrifugálást követően a plazmát $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on tároltuk gasztrointesztinális hormonok meghatározására.

Laboratóriumi mérések

A PEG koncentrációját a gyűjtött duodenumnedvben rögtön, Hyden turbidimetriás módszer szerint határoztuk meg ⁽¹⁸²⁾. A szérum amiláz aktivitást a Phadebas-teszt módszerével mértük meg ⁽¹⁶⁰⁾. A tripszin aktivitását fotometriás ⁽¹⁸³⁾, míg a lipáz aktivitást titrimetriás módszerrel határoztuk meg ⁽¹⁸⁴⁾. A plazma CCK bioaktivitását Liddle által leírt szenzitív és specifikus bioesszé módszerével mértük meg (3.1.3.6. alfejezet) ⁽¹⁸⁵⁾. Az integrált CCK felszabadulást (ICCKR) az alábbi képlet segítségével számoltuk ki:

$$\text{ICCKR (pM/mL} \cdot \text{min)} = \frac{\text{CCK}_0 + \text{CCK}_1}{2} (t_1 - t_0) + \frac{\text{CCK}_1 + \text{CCK}_2}{2} (t_2 - t_1) + \dots + \frac{\text{CCK}_{n+1} + \text{CCK}_n}{2} (t_n - t_{n+1})$$

A plazma gasztrin aktivitását intézetünk laboratóriumában kifejlesztett rádióimmun-esszé módszerével határoztuk meg ⁽¹⁸⁶⁾.

3.2.2.2. Jejunalisan adott tesztétel hatása

Betegek, vizsgálati protokoll

8 férfi (átlagéletkor: 43 év /31–48 év/) önkéntest vontunk be a vizsgálatba. A kórelőzmény, a klinikai kép és a laboratóriumi vizsgálatok egyikőjükénél sem utalt malnutrícióra, máj, pancreas vagy szisztémás betegség fennálltára.

A vizsgálatokat 4 különböző napon végeztük el, a vizsgálatok sorrendjét randomizáltuk. Az első vizsgálat lefolytatása megegyezett a módosított Lundh-teszttel (3.2.1.1.): a tesztétel beadása után a szonda gasztrikus szarát lezártuk és a duodenumnedvet 15 perces frakciókban aspiráltuk és visszainfundáltuk a jejunumba 2 órán keresztül. Egy másik vizsgálati napon a tesztételt hasonló sebességgel a jejunumba juttattuk, és a duodenumnedvet 15 perces frakciókba gyűjtöttük, majd visszainfundáltuk a jejunumba. A duodenumnedv frakciók és a vérmin-ták kezelése, valamint a laboratóriumi mérések a 3.2.1.1. alfejezetben leírtak szerint történt.

Az atropin hatását külön vizsgálati napokon tanulmányoztuk ugyanazon önkénteseknél. A bazális szekréciót 30 percig gyűjtöttük, majd a vizsgálati személyek intravénásan atropint kaptak: 0,5 mg *i.v.* bolusban, ezt követően 5 $\mu\text{g/kg/h}$ sebességgel infúzióban egészen a vizsgálat végéig. Ez az atropin dózis nem okozott tachycardiát vagy más mellékhatást az önkéntesekben.

3.2.3. Mágneses rezonanciás cholangio-pancreatographia alkalmazása

3.2.3.1. A pancreas exokrin funkciójának megítélése

Beválasztási kritériumok, betegek

20 krónikus pancreatitisese beteget és 10 kontroll személyt vizsgáltunk S-MRCP-vel (1. táblázat). A krónikus pancreatitis diagnózisát morfológiai (hasi UH, hasi CT, ERCP és MRCP) vizsgálatokkal állítottuk fel. A pancreas exokrin funkció jellemzésére a Lundh-tesztet⁽⁶²⁾ használtuk. A pancreas elégtelenség fokát a Lundh-teszt során mért kóros paraméterek száma alapján jellemeztük: enyhe (≤ 6 kóros paraméter), súlyos (≥ 6 kóros paraméter) elégtelenség. A kontroll csoportban végzett képalkotó vizsgálatok, illetve a Lundh-teszt nem utalt krónikus pancreatitise.

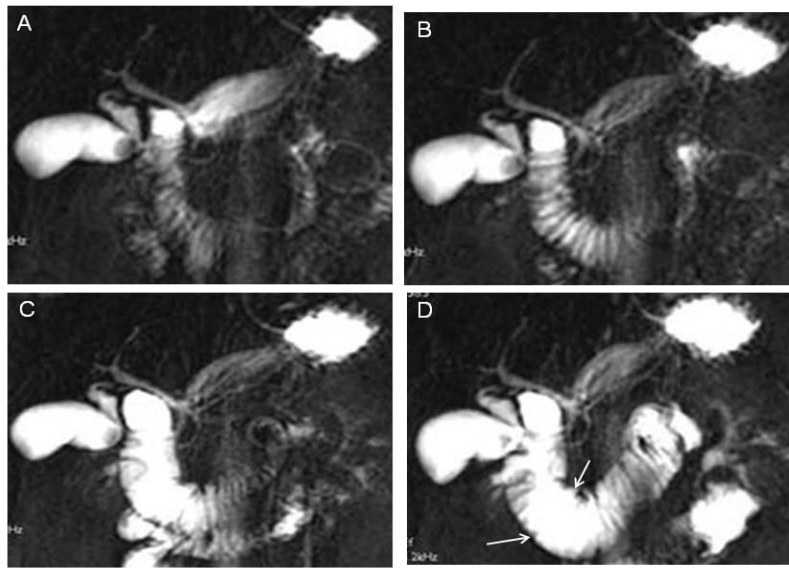
1. táblázat. A betegek klinikuma.

	Exokrin pancreas elégtelenség		kontroll
	enyhe	súlyos	
Betegek száma	8	12	10
Átlagéletkor (év)	48 (41–56)	49 (28–71)	34 (23–39)
Férfi/nő arány	7/1	11/1	8/2
Krónikus alkoholfogyasztás (igen/nem)	7/1	11/1	0/10
Pancreas meszesedés (igen/nem)	3/5	9/3	0/10
Diabetes mellitus (igen/nem)	2/6	6/6	6/4
Pancreas műtét (igen/nem)	3/5	7/5	0/10

MRCP

Az MRCP vizsgálatokat Gyroscan T5 NT (Philips Medicals Systems, Best, Hollandia) 0,5 Teslás berendezéssel végeztük⁽¹⁸⁷⁾. A vizsgálatokhoz felszínes tekercset nem, csak testtekercset használtunk. Nem alkalmaztunk légzésvezérlést, EKG-kapuzást és áramlás kiegyenlítést sem. A háton fekvő betegnél a pancreasról axiális síkban T2-súlyozott gyors szekvenciás spin echo (FSE) szekvenciával (echo idő /TE/ 100 ms, repetíciós idő /TR/ 3500 ms, ábrázolandó terület nagysága /FOV/ 375 mm, mátrix 256x256, turbó-faktor 19, átlagolt jelek száma /NSA/ 5, szeletvastagság 10 mm, szeletek közötti hézag 1 mm) készítettünk felvételsorozatot. A duodenumról ferde koronális síkban erősen T2-súlyozott FSE-szekvenciával (TE 300 ms, TR 7310 ms, FOV 350, mátrix 256x256, turbó-faktor 50) végeztünk vizsgálatokat. A mérések három dimenzióban, egy 96 mm-es tömbben készültek, ebből 24 szelet került ábrázolásra, a

szeletek vastagsága 4 mm, a szeletek közötti hézag 0 mm. A pancreas kiválasztott területében megállapítottuk az átlagos T2 jelintenzitást, míg a duodenum leszálló szárának alsó harmadában lévő folyadékoszlop átmérőjének megmérésével jellemeztük a duodenum telődést (3. ábra). A pancreas és a duodenum vizsgálatát 0,5 NE/ttkg secretin (Sekretolin Hoechst, Frankfurt am Main, Németország) *i.v.* beadása után 10 perccel megismételtük. Ezen eredményeinket a Lundh-teszt eredményével hasonlítottuk össze. Az MR-vizsgálatokat, a klinikai adatokat, az ERCP és a Lundh-teszt eredményét nem ismerő, a biliopancreaticus képalkotásban jártas radiológus végezte.



3. ábra. A duodenum kiindulási átmérője (A) 0,5 NE/ttkg secretin *i.v.* adása után 5 (B), 10 (C) és 15 (D, fehér nyilak) perccel fokozatosan növekszik.

3.2.3.2. A pancreatobiliáris rendszer morfológiai vizsgálata

Beválasztási kritériumok, betegek

2000. január 1. és 2003. június 30. között végzett prospektív vizsgálatunkba pancreatobiliáris betegség gyanúja miatt klinikánk endoszkópos laboratóriumában ERCP vizsgálatra került azon betegeket vontuk be, akikben a vizsgálat során a klinikailag releváns vezeték/vezetékeket nem sikerült ábrázolni. Ez két alkalommal megkísérelt ERCP vizsgálatot és tüpapillotómmal végzett elővágás utáni kanülálási kísérletet jelentett. Huszonkét beteg (átlagéletkor: 51,2 év, 10 férfi, 12 nő) felelt meg a beválasztási kritériumoknak. Az ERCP vizsgálat indikációi a következők voltak: obstrukciós icterus (n = 9), kóros májfunkció (n = 8), krónikus pancreatitis gyanúja (n = 2), rekuráló akut pancreatitis (n = 2) és pancreas carcinoma gyanúja (n = 1). Az ERCP sikertelenség leggyakoribb oka technikai volt (n = 10).

Hét betegnél posztoperatív anatómiai eltérés (n = 7), 3 esetben duodenum stenosis, míg 2 betegnél duodenum diverticulum miatt nem sikerült a vizsgálat.

S-MRCP

Valamennyi betegnél secretin érzékenyített MRCP (S-MRCP) vizsgálat történt (Signa Horizon LX 1.0 T-Scanner, General Electric, USA). T1-súlyozású és T2 jellegű gyors szekvenciás (fast spoiled gradients – FSPGR) axiális síkú felvételeket készítettünk. Ezekben a képeken részben megítéltük a máj és pancreas parenchymáját, másrészt ezeket használtuk az MRCP-s felvételek tervezéséhez. Az erősen T2 súlyozású MRCP-s felvételek minden esetben két sorozatban készültek. „Single shot” technikát alkalmazva először egy vastag, 70 mm-es szeletet vizsgáltunk. 5000 msec TR, 500 msec TE időket, 320x320 mátrixot és 40x36 FOV-t alkalmaztunk. Ez után 9–13 vékony (5 mm vastagságú) szelet készült 2 mm-es szeletközi távolsággal ugyanarról a régióról. Minden esetben légzés visszatartásban készültek a mérések. „Dualflex” flexibilis testtekercset alkalmaztunk. Az MRCP képalkotás 0,5 NE/ttkg secretin (Sekretolin, Hoechst, Frankfurt am Main, Németország) *i.v.* adása előtt és azt követően 5 és 10 perccel történt. A pancreasnedv- és epe szekréciót fokozó secretin adásával a pancreatobiliáris rendszer jobban ábrázolható és részletgazdagabb képet eredményez ^(188, 189).

3.2.4. Autoimmun pancreatitis vizsgálata

3.2.4.1. Hazai multicentrikus vizsgálat

Magyarországi gasztroenterológiai centrumokban 2008. május 1. és 2010. április 30. között diagnosztizált AIP-betegeket vontunk be vizsgálatunkba. Az 1-es típusú AIP diagnózisát a HISORt kritériumok (2. táblázat) ⁽¹⁹⁰⁾, míg a 2-es típusú AIP kórisméjét a GEL szövettani kimutatása alapján állítottuk fel ^(116, 191). Az AIP két altípusa csak a szövettani eredmény alapján különíthető el egyértelműen egymástól. Az 1-es típusban (LPSP) lymphoplasmocytás beszűrődés, örvénylő fibrózis, obliteratív phlebitis, valamint nagyszámú IgG4-pozitív plazmaszövetek jelenléte a jellemző. A 2-es típusra (IDCP, GEL+ pancreatitis) a vezeték falát és az acinusokat infiltráló granulocyták (GEL) és a hiányzó, vagy kisszámú IgG4-pozitív plazmaszövetek jelenléte diagnosztikus. Ráadásul a 2-es típusra nem jellemző a szérumban IgG4 emelkedés és az egyéb szervi manifesztáció sem.

2. táblázat. Az autoimmun pancreatitis diagnosztikus kritériumai: a Mayo Klinika kritériumrendszere (HISORT).

Kategória	Kritérium
Histology	Legalább az egyik teljesülése: (1) Periduktális lymphoplasmocytás infiltráció, obliteratív phlebitis és örvénylő fibrózis (2) Lymphoplasmocytás infiltráció örvénylő fibrózissal és nagyszámú (≥ 10 sejt/látótér) IgG4-pozitív sejt
Pancreatic Imaging	Típusos: diffúzan megnagyobbodott, tok-szerű szegéllyel körülvett pancreas; diffúzan egyenetlen, elvékonyodott Wirsung-vezeték Egyéb: körülírtan kiszélesedett pancreas; körülírt Wirsung-vezeték szűkület; pancreas atrophia; pancreas meszesedés; vagy pancreatitis
Serology	Emelkedett szérum IgG4
Other organ involvement	Hilusi/intrahepaticus epeúti szűkületek, perisztáló distális epeúti szűkület, parotis/könnymirigy érintettség, mediastinális lymphadenopathia, retroperitoneális fibrózis
Response to steroid therapy	A pancreatikus és az extrapancreatikus manifesztációk szteroidra bekövetkező gyógyulása/jelentős javulása

AIP diagnosztizálható:

A: ha a szövettani kép típusos

B: típusos morfológiai kép és emelkedett szérum IgG4

C: emelkedett szérum IgG4, vagy extrapancreatikus manifesztációk és a szteroidra bekövetkező javulás

Az orvosi dokumentációk, illetve az utánkövetés eredménye alapján vittük be az adatokat a regiszterbe. Valamennyi beteg részt vett a folyamatos klinikai utánkövetésben. Minden betegnél hasi CT vizsgálat készült. A helyi lehetőségektől függően a biliopancreatikus régió elváltozásainak megítélése MRCP és/vagy diagnosztikus ERCP-vizsgálattal történt. Obstrukciós icterus esetén ERCP vizsgálatra került sor, szükség esetén az epeelfolyás optimalizálása céljából polietilén sztent behelyezésével. A pancreas körülírt kiszélesedése esetén ultrahangvezérelt vékonytű-aspirációt (FNA) vagy core-biopsziát végeztünk. Ha a duodenoszkópia során megnagyobbodott Vater-papilla igazolódott, biopsziás mintavételre került sor. A rendelkezésre álló szövettani mintákból monoklonális humán IgG4 ellenes antitest segítségével IgG4 immunhisztokémiai vizsgálatot (Invitrogen, Carlsbad, USA) végeztünk. A szérumból radiális immundiffúzió módszerével (The Binding Site Ltd., Birmingham, UK) történt az IgG4 mérése (lásd a 3.2.4.2. alfejezetben).

Az AIP diagnózisát követően a betegek naponta 30–40 mg prednisonolt kaptak 1–2 hónapig. A terápiás választ a klinikai tünetek, a májfunkció és a morfológiai kép javulása alapján mértük le 4 hét múlva. Kedvező terápiás válasz esetén a szteroid dózisát 5 mg/hét adaggal fokozatosan csökkentettük. Ha a szteroid dózis csökkentése során relapszus jelentkezett, akkor a prednison dózisát megemeltük és 1–2 mg/ttkg/nap azathioprin adását kezdtük el. Azoknál a betegeknél, akiknél epeúti sztent behelyezése történt, a szteroid terápiát követően ismételt ERCP-vizsgálatra került sor; a szűkület javulása esetén a behelyezett sztent eltávolításra került.

3.2.4.2. Autoimmun pancreatitis és szisztémás autoimmun betegségek társulása

Betegek

Egyetemünk Reumatológiai Klinikáján 2009. szeptember 1 – 2010. szeptember 31. között megjelent, az elmúlt 2 évben glükokortikoid terápiában nem részesült 61 szisztémás autoimmun betegségben szenvedő betegtől vettünk vérmintát. Egy férfi és 50 nőbeteg (átlagéletkor: 54,5 év, 29–82 év) került bevételezésre.

Az autoimmun betegségeket standard diagnosztikus kritériumok alapján ^(192–195), az AIP-t a HISORt kritériumok alapján kórisméztük ⁽¹⁹⁰⁾. A leggyakoribb diagnózis a Sjögren-szindróma (SS) volt, de szisztémás lupus erythematosus (SLE), Hashimoto-thyroiditis, Raynaud-szindróma, polymyositis és szisztémás sclerosis is előfordult (3. táblázat). Hét, hasonló életkorú egészséges kontroll személytől és 6 AIP betegtől vettünk még vérmintát. Egy AIP beteg esetén rheumatoid arthritis és spondylitis ankylopoetica is társult a pancreas betegséggel.

3. táblázat. A betegek és a kontroll személyek nemi megoszlása és életkora.

	Esetek száma	Férfi/Nő	Életkor [év (tartomány)]
Sjögren-szindróma	35	1/34	56,7 (29–82)
SLE	22	0/22	50,2 (31–68)
Szisztémás szklerózis	4	0/4	59,5 (45–80)
Autoimmun pancreatitis	6	3/3	53,7 (27–75)
Negatív kontroll	7	4/3	68 (56–80)

Laboratriumi mérések

A szérum mintákat $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on tároltuk a mérésekig. Az IgG4-et radiális immunodiffúzió módszerével határoztuk meg (The Binding Site Ltd., Birmingham, UK). A csapadék gyűrűk átmérőjét 72 óra múlva olvastuk le, az IgG4-koncentrációt referencia táblázat alapján határoztuk meg. A legalacsonyabb mérhető koncentráció $22,4\text{ mg/l}$ volt. A mérések közötti reprodukálhatóság variációs koefficiense $3,26\%$, míg a mérésen belüli reprodukálhatóság esetében ez az érték $0,89\%$ volt. 400 mg/l küszöbértéket használtunk. Az ennél magasabb szérum IgG4 szintű betegeket gasztroenterológus vizsgálta meg. A klinikai és laboratóriumi adatok átnézése mellett hasi UH és/vagy CT vizsgálat történt.

Az SS-A/SS-B autoantitesteket kereskedelmi forgalomban elérhető enzim-kötött immunoszorbens esszé segítségével a gyártó útmutatása alapján határoztuk meg.

3.2.4.3. Nemzetközi multicentrikus vizsgálat

Betegek

Az AIP témakörében nyújtott tudományos teljesítmény, illetve a betegség kezelésében szerzett tapasztalat alapján meghívásos alapon 10 országból 23 intézet vett részt a vizsgálatban. A vizsgálók retrospektíven átnézték az orvosi dokumentációkat, az utánkövetés eredményeit és telefonon kapcsolatba léptek a betegekkel a szükséges adatok begyűjtéséért. Minden centrum önállóan véleményezte az AIP gyanús betegek klinikai adatait, a képalkotó és a szövettani vizsgálatok eredményeit. A nemzetközi diagnosztikus konszenzus kritériumok alapján egyértelmű és valószínű 1-es és 2-es típusú AIP-vel diagnosztizált betegek kerültek beválasztásra ⁽¹⁰⁶⁾. A betegek adatai 2012. január 1-jével standardizált adatállományban lettek összegyűjtve.

Definíciók

Proximális epeútnak az intrahepatikus epeutakat és az extrahepatikus epeutak pancreas fejtől proximálisan elhelyezkedő részét definiáltuk. 1-es típusú AIP esetén a proximális epeutak érintettségét IgG4-társult szklerotizáló cholangitisnek neveztük. Disztális epeúti betegségnek az extrahepatikus epeutak intrapancreatikus szakaszának izolált érintettségét neveztük. A szérum IgG4 értékek a használt metodikától függően változtak, ezért normál értéknek fogadtuk el, ha az IgG4 szérumszintje alacsonyabb volt az adott laboratóriumban használt normál érték felső határánál. Pancreasvezeték kövek azonosítására keresztmetszeti képalkotó vizsgálatokat vagy ERCP-t használtunk.

Terápia

A terápia indukciójához és a remisszió fenntartásához különböző szteroid kezelést alkalmaztak az egyes centrumok. Indukcióként vagy testsúlyra illesztett dózist használtak (0,6 mg/kg/nap prednisolon), vagy rögzített adagban (30–40 mg/nap) alkalmazták a szteroidot, ami körülbelül egy 70 kg-os ember kezelésével egyenlő. A terápia fokozatos leépítése 1–2 hetente 5–10 mg-os dóziscsökkentéssel történt. Az ázsiai centrumok (n = 10) alacsony dózisu (2,5–5 mg/nap) prednisolont használtak fenntartó terápiának, amelyet 6 hónaptól 3 évig terjedően folytattak. Az európai és észak-amerikai központok 3 hónap alatt fokozatosan leépítették a szteroid terápiát és nem alkalmaztak fenntartó kezelést. Több centrum (n = 5) immunmodulátor kezelést használt az alacsony dózisu szteroid helyett fenntartó terápiaként. Azon 4 centrumban, ahol ezt a kezelési elvet alkalmazták legalább 5 betegben, azathioprin (2 mg/kg/nap) volt a leggyakrabban használt készítmény, amelyet 1–3 évig adtak.

Az AIP jellegzetességeinek hiánya vagy a nem egyértelmű klinikai kép miatt több beteg műtetre került. A pancreas körülírt kiszélesedése (mass-forming lesion) esetén reszekció, (i.e. pancreatico-duodenectomy vagy disztális splenectomy), nem reszekálható daganatra utaló kép esetén palliatív bypass műtét (i.e. gastrojejunostomia) történt. Az AIP elsődleges kezelése céljából nem került sor műtéti beavatkozásra. A betegek egy része szteroid alkalmazása nélküli konzervatív kezelést kapott. Tünetmentesség, súlyos társbetegségek (e.g. metasztázáló daganat) jelenléte és a beteg kérése volt a leggyakoribb indikációja a szupportív kezelésnek.

3.2.5. Pancreas enzimpótló terápia eredményességének vizsgálata

3.2.5.1. Hazai multicentrikus vizsgálat

Beválasztási kritériumok

Multicentrikus, prospektív, utánkövetéses vizsgálatunkba krónikus pancreatitises betegeket vontunk be 2000. január 1. és 2002. december 31. között. A krónikus pancreatitis diagnózisát morfológiai (hasi UH, hasi CT, ERCP és MRCP) és funkcionális vizsgálatokkal állítottuk fel. A betegeket a pancreas funkciós próbák eredménye és a steatorrhoea súlyossága alapján enyhe és súlyos exokrin pancreas elégtelenséggel rendelkező alcsoportokra osztottuk. Az exokrin pancreas funkció felmérése a széklet elasztáz (normál érték: > 200 µg/g, enyhe < 200 µg/g, súlyos exokrin pancreas elégtelenség < 100 µg/g széklet), a széklet kimotripszin (normál érték: > 20 U/g széklet, enyhe < 20 U/g, súlyos exokrin pancreas elégtelenség < 6 U/g széklet) meghatározás, a lipiodol próba (normál érték: > 2,8 mEq/24óra), illetve a Lundh-teszt (enyhe < 6 kóros paraméter, súlyos exokrin pancreas elégtelenség > 6 kóros paraméter) elvégzésével történt ^(196–199).

Betegek

Nyolcvankilenc egymást követően jelentkező krónikus pancreatitiszes beteget hívtunk meg, amelyből 75 (85%) vett részt a vizsgálatban. Öt beteget az utánkövetés során elvesztettünk; 70 beteg fejezte be a vizsgálatot. A három regionális gasztroenterológiai centrum egyenlő arányban vont be betegeket.

A betegeket két csoportra osztottuk. **1. csoport:** újonnan diagnosztizált, eddig enzimszubsztitúciós kezelésben még nem részesült krónikus pancreatitiszes betegek (31 beteg, 29 férfi és 2 nő, átlagéletkor: 53 év, 31–79 év). **2. csoport:** e csoport betegeinél a krónikus pancreatitis átlag 3,4 (1–14) évvel a jelen vizsgálat kezdete előtt került diagnosztizálásra (39 beteg, 37 férfi és 2 nő, átlagéletkor: 53,2 év, 35–72 év) (4. táblázat). A 2. csoport betegei pancreas enzimszubsztitúciós kezelésben részesültek, de az ellenőrzések során ez elégtelennek bizonyult: a betegek hasi fájdalomról, fogyásról, zsírszékelésről panaszkodtak.

4. táblázat. A betegek klinikuma.

	1. csoport	2. csoport
Betegek száma	31	39
Átlagéletkor (év)	53,0 (31–79)	53,2 (35–72)
Férfi/nő arány	29/2	37/2
Krónikus alkoholfogyasztás	22	28
Diabetes mellitus (igen/nem)	6/25	9/30
Pancreas műtét (igen/nem)	3/28	11/28*
Klinikai tünetek (igen/nem):		
Fájdalom	30/1	37/2
Seattorrhoea	12/19	23/16*
Puffadás	28/3	34/5
Székletszám/hét	12,1±1,1	13,9±1,8
Exokrin pancreas elégtelenség (enyhe/súlyos)	20/11	14/25*

* szignifikáns különbség ($p < 0,05$) az 1. csoporthoz képest

A krónikus pancreatitis etiológiája az 1. csoport 22 betegében és a 2. csoport 28 betegében a krónikus alkoholfogyasztás volt. Az 1. és a 2. csoportban 3, illetve 11 betegnél történt korábban hasnyálmirigy műtét (Wirsungo-gastrostomia, cysto-gastrostomia, cysto-

jejunostomia, Beger-szerinti pancreasfej reszekció, Whipple-műtét) és 6, illetve 9 betegnek volt diabetes mellitusa (4. táblázat).

Vizsgálati protokoll

Mindkét csoport beteget diétás tanácsadásban részesültek és enteroszolvens, mikrogranulátum (1–2 mm átmérőjű) kiszerezésben sertés pancreas enzimek készítményt kaptak naponta 3 alkalommal. Az enzimszubsztitúciós terápia az exokrin pancreas elégtelenség súlyosságához igazodott: enyhe elégtelenséggel rendelkező betegek a kisebb enzimentartalmú készítményt (10000 Ph. Eur. egység lipáz, 8000 Ph. Eur. egység amiláz, 600 Ph. Eur. egység proteáz; Kreon 10000) kapták, míg a súlyos exokrin pancreas elégtelenségű krónikus pancreatitis beteget a nagyobb enzimentartalmú készítménnyel (25000 Ph. Eur. egység lipáz, 18000 Ph. Eur. egység amiláz, 1000 Ph. Eur. egység proteáz; Kreon 25000) kezeltük. Mindkét csoport beteget hisztamin-2-receptor 2 blokkolót és szükség szerint analgetikumot kaptak.

Az életminőséget a módosított QLQ-C30 kérdőív kitöltésével mértük a kezelés megkezdése előtt és 1 hónap múlva. A kérdőív magja 30 általános kérdést tartalmaz, amely magába foglalja a fizikai állapotra (1–5. kérdés), a munkaképességre (6. és 7. kérdés), az általános tünetekre (8–19. kérdés), a kognitív funkcióra (20. és 25. kérdés), az érzelmi életre (21–24. kérdés), a szocializációra (26. és 27. kérdés), az anyagi helyzetre (28. kérdés) és a globális életminőségre (29. és 30. kérdés) vonatkozó kérdéseket⁽¹²¹⁾. A következő 22 kérdést tartalmazó modul a betegség specifikus tüneteit (31–48. kérdés), a kezelés jelentette terhet (49–51. kérdés) térképezi fel és tartalmaz egy átfogó remény és bizalom skálát (52. kérdés). Mivel a QLQ-C30 kérdőív nem tartalmaz a steatorrhoeára vonatkozó kérdéseket, az eredeti kérdőívet két a zsírszékelésre vonatkozó kérdéssel egészítettük ki (47. és 48. kérdés)⁽²⁰⁰⁾. Külön értékeltük az enzimszubsztitúciós kezelés hatását a betegség egyik vezető tüneteire, a hasi fájdalomra vonatkozóan (9., 19., 38. és 41–46. kérdés).

Az egyes kérdéseknél elérhető pontok száma a következő: az 1–7. kérdésnél 1–2, a 8–28., és a 31–48. kérdésnél 1–4, a 29., 30., 49. és 52. kérdésnél 1–7 pont. Az 50., 51. kérdés elbeszélő válasza ad lehetőséget. Az interpretáció megkönnyítése érdekében a kérdőívek eredményeit lineáris transzformációt követően 0-tól 100-ig terjedő skálán tüntettük fel. Az életminőség vizsgálatánál a magasabb pontérték jobb életminőségre utal, míg a tünetek vizsgálatánál a magasabb pontérték súlyosabb tüneteket jelez.

3.2.5.2. Nemzetközi multicentrikus vizsgálat

Beválasztási kritériumok

Egy hetes kettős vak, randomizált, placebo kontrollált multicentrikus vizsgálatban és annak hosszú távú nyílt meghosszabbítása során (EudraCT regisztráció: 2005-004854-29) tanulmányoztuk a 25000 Ph. Eur. egység lipázt tartalmazó mikrogranulátum pancreatin készítmény hatásosságát. A vizsgálatban Bulgáriából (n = 2), Magyarországról (n = 8), Németországból (n = 4) és Olaszországból (n = 3) vettek részt centrumok 2008. április 1. és 2011. július 31. között.

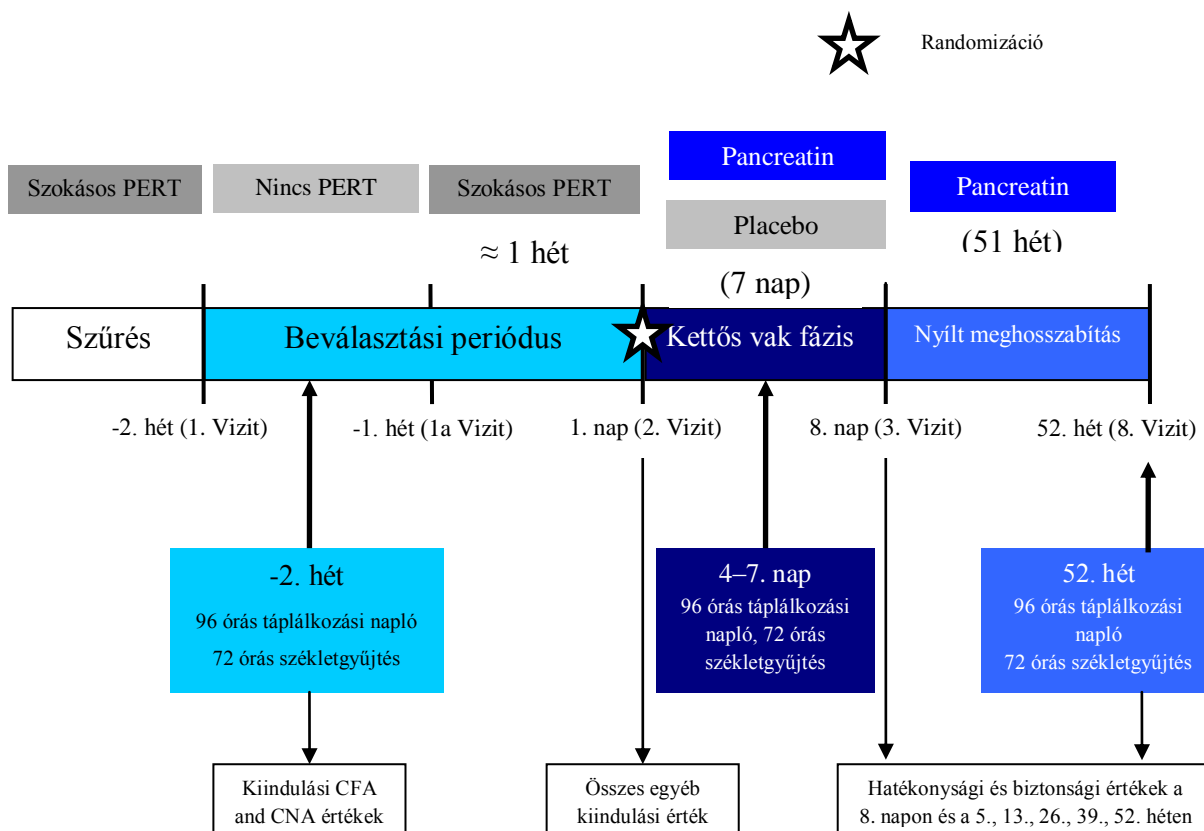
Tizennyolc évnél idősebb, legalább 6 hónappal a beválasztást megelőzően pancreas resekciós műtéten átesett, súlyos exokrin pancreas elégtelenségben szenvedő betegeket vontunk be a vizsgálatba. Súlyos exokrin elégtelenségnek definiáltuk, ha a zsír felszívódási koeficiens (CFA) 80%-nál kevesebbnek bizonyult. Feltétel volt, hogy a betegek stabil állapotban legyenek (Karnofsky-index ≥ 70), és a pancreas neoplasia miatt műtött betegek már befejezték az adjuváns kemoterápiát. Nők esetében további feltétel volt, hogy ne szoptassanak és fogamzóképes kor esetén a vizsgálat előtti 3 hónaptól kezdve hatékony fogamzásgátló módszert használjanak. Kizárási kritériumok a következők voltak: recidív tumor; akut nekrotizáló pancreatitis miatt végzett műtét; ileus; akut has; jelenlegi nagy mennyiségű alkohol vagy kábítószer fogyasztás; sertés pancreatinnel/fehérjékkal szembeni túlérzékenység; a vizsgálati készítmény 30 napon belüli használata; terhesség.

Más pancreas enzimekészítményt tilos volt használni a vizsgálat alatt. A duodenális pH-t, gyomorürülést és az epe szekréciót befolyásoló gyógyszerek szedése engedélyezett volt.

Vizsgálati protokoll

A vizsgálat a szűrő vizitet követően 2 hetes beválasztási periódusból, majd 1 hetes kettősvak fázisból és végül 51 hetes nyílt meghosszabbításos periódusból állt (4. ábra). A beválasztási időszakban, a kettősvak fázisban és a nyílt meghosszabbításos periódus utolsó hetében (vagy a vizsgálatból való tervezett kimaradás utolsó hetében) a betegek 72 óráig gyűjtötték a székletüket a zsír és nitrogén meghatározásához. A zsír és nitrogén bevitel megítéléséhez a páciensek mindegyik székletgyűjtési periódus előtt 24 órával kezdődően 96 órán keresztül rögzítették az elfogyasztott táplálékukat. Dietetikus részletesen edukálta betegeinket a napi 80–100 g zsír beviteléről, az étkezési napló vezetéséről és a székletgyűjtés módjáról. A betegek szokásos hasnyálmirigy enzimpótló terápiájukat a beválasztási időszak előtt (1. vizit) abahagyták; az első székletgyűjtési periódus befejezése után a randomizációig (1. nap/2. vizit) folytathatták a készítmény szedését. Az étkezési naplót és a székletmintákat mindegyik szék-

letgyűjtési időszak után összegyűjtöttük. A székletminták vizsgálata központi laboratórium-ban történt (Eurofins, France and ABL, Assen, The Netherlands), a székletzsír meghatározást van de Kamer módszere szerint végeztük ⁽²⁰¹⁾.



4. ábra. Vizsgálati protokoll. PERT: pancreas enzimszubsztitúciós terápia, CFA: zsír felszívódási koefficiens, CNA: nitrogén felszívódási koefficiens

Kezelés

A kettős vak periódusban a betegeket 1:1 arányban randomizáltuk: napi 9–15 kapszula (főétkezésenként 3 db, tízórai, uzsonna során 2–2 db) orális pancreatin (Kreon 25000 mikrogramm), vagy placebo készítményt kaptak. Így főétkezésenként 75000 közbelső étkezésenként 50000 Ph. Eur. egység lipáz bevitel történt. A pancreatin és a placebo kapszulák külsőre azonosak voltak. A betegek, a vizsgálók, illetve a vizsgálatban közreműködő személyzet nem tudta, hogy a beteg pancreatin vagy placebo kezelést kapott. A vizsgálók a beválasztási kritériumhoz szükséges kiindulási CFA érték kivételével nem tudtak a székletzsír vizsgálat eredményéről. A betegek a kettős vak periódus első napjának első étkezésétől kezdve szedték a vizsgálati gyógyszerüket és a nyílt meghosszabbításos periódusban is a fentiek szerint szedték a vizsgálati készítményt.

Hatásosság megítélése

Az elsődleges hatékonysági mérőszám a CFA értékének a kiindulási értékről a kettős vak periódus végére bekövetkezett változása volt. A CFA értékét a következő képlet alapján számítottuk: $CFA (\%) = 100 [(\text{átlagos zsírbevitel} - \text{átlagos zsírürítés}) / \text{átlagos zsírbevitel}]$. A nitrogén felszívódási koefficiens (CNA) a beválasztási időszakban (kiindulási érték) és a kettős fázis, valamint a nyílt meghosszabbításos periódus végén határoztuk meg a következő képlet alapján: $CNA (\%) = 100 [(\text{átlagos nitrogén bevitel} - \text{átlagos nitrogén ürítés}) / \text{átlagos nitrogén bevitel}]$. A napi zsír-, és nitrogén bevitelt az étkezési napló alapján a dietetikus számolta ki. A beválasztási időszakban (kiindulási érték) és a kettős fázis, valamint a nyílt meghosszabbításos periódus végén meghatároztuk a széklet tömegét, zsír és nitrogén tartalmát.

A testtömeg, a testtömegindex (BMI), a széklet gyakoriság, a széklet konzisztencia (kemény, formált / normál, laza vagy vizes), a puffadás (nincs, enyhe, közepes vagy súlyos) és a hasi fájdalom (nincs, enyhe, közepes vagy súlyos) minden egyes vizit (kiindulási érték, kettős vak periódus végén, 5., 13., 26., 39. héten és a nyílt meghosszabbítás végén) alkalmával meghatározásra került.

A következő laboratóriumi paraméterekre minden egyes vizit során vérvétel történt: TG, összkoleszterin, alacsony denzitású lipoprotein koleszterin, magas denzitású lipoprotein koleszterin, retinol kötő fehérje, transferrin, összfehérje, prealbumin, albumin és E-vitamin. A mérések a Quintiles Laboratories Ltd. által történtek.

A vizsgálok minden egyes vizit alkalmával a beteg véleménye alapján, az alábbi skálán osztályozták a beteg panaszait: nincs, enyhe, közepes, súlyos vagy a normális aktivitást megakadályozó tünetek (betegség tüneteinek klinikai megítélése).

Az életminőséget a „Short Form-36” egészségügyi kérdőív (Medical Outcomes Trust) ^(202, 203) segítségével mértük fel az 1. nap (kiindulási érték), a kettős fázis, valamint a nyílt meghosszabbításos periódus végén (vagy a vizsgálat megszakításakor). Nyolc különböző pontrendszer (fizikai aktivitás, fizikai állapot, fájdalom, általános egészség, vitalitás, szocializáció, érzelmi élet, mentális egészség) és két globális pontrendszer (fizikai és szellemi) értékeltünk, a magasabb pont mindig jobb egészségi állapotot jelent.

Az egészségi állapot változását is lemértük a megelőző évhez viszonyítva; a kisebb értékek mindig jobb egészségi állapotot mutattak.

Biztonság

A kezelés következtében kialakuló káros eseményeket (TEAEs) a standard orvosi terminológia alapján a vizsgálok dokumentálták és a Medical Dictionary for Regulatory Activities

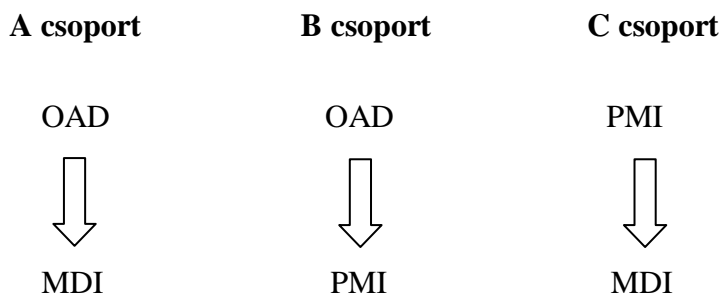
14.0. verziója alapján kódolták. Az esemény súlyosságát, a vizsgált készítménnyel való kapcsolatát (nincs, nem valószínű, lehetséges és valószínű az összefüggés), a készítmény alkalmazásában bekövetkezett változást és az esemény kimenetelét dokumentáltuk.

Fizikális vizsgálat történt és a vitális paraméterek (valamennyi vizit), illetve laboratóriumi tesztek (hemoglobin, hematokrit, vörösvérsejt-szám, fehérvérsejt-szám, vérlemezke-szám, éhomi vércukor, kreatinin, alkalikus foszfatáz, összbilirubin, konjugált bilirubin, alanin aminosztransferáz, aszpartát aminosztransferáz, gamma-glutamil transferáz, húgysav, kalcium, foszfát, kálium, lipáz) (kiindulási, 26. és 52. hét) kerültek meghatározásra.

3.2.6. Pancreatogen diabetes kezelése

2007. január 1. és 2010. december 31. között olyan pancreatogen DM-es betegeket vontunk be vizsgálatunkba, akiknél a cukorbetegség a már fennálló idült hasnyálmirigy-gyulladás következtében alakult ki, valamint HbA1c értékük elérte vagy meghaladta a 7,0%-os célértéket.

A kiinduló antidiabetikus kezelést alapul véve, a betegeket három csoportba osztottuk (5. ábra). Az A és B csoportban ez orális antidiabetikum (OAD), míg a C csoportban premix inzulin (PMI) volt. A nem megfelelő glikémiás kontroll miatt az A csoportban az OAD terápiát napjában többször adott inzulinnal történő kezelésre (étkezések előtt gyors hatású humán reguláris inzulin és este NPH-típusú humán inzulin bázisinzulinként) (MDI), míg a B csoportban – együttműködés hiányában és/vagy gyengénlátás miatt – napi kétszeri humán PMI-re



5. ábra. A kiinduló antidiabetikus kezelést alapul véve, a betegeket három csoportba osztottuk. OAD: orális antidiabetikum; PMI: premix inzulin; MDI: napjában többször adott inzulin.

változtattuk. A C csoportban a PMI helyett MDI terápia beállítása történt. Enzim pótlásként betegeink $3-5 \times 25000-75000$ Ph. Eur. egység lipázt tartalmazó pancreatint kaptak.

A HbA1c, az éhomi vércukor és a testsúly változását valamint a hipoglikémia gyakoriságát vizsgáltuk a terápia változtatást követő első két évben.

A krónikus pancreatitis diagnózisát a morfológiai és funkcionális diagnosztikus kritériumok alapján állítottuk fel ⁽²⁰⁴⁾. A diabetes mellitus az Amerikai Diabetes Társaság kritériumrendszere alapján került diagnosztizálásra ⁽¹⁵⁵⁾. A vizsgált betegek közül cisztás fibrózisban senki sem szenvedett.

3.3. Statisztikai analízis

A dolgozatban bemutatott parametrikus adatokat átlag \pm standard hiba (SEM), illetve a 4.2.5. alfejezetben átlag \pm standard deviáció (SD) formájában tüntettem fel (n = kísérletek száma). A statisztikai kiértékeléshez a Student-féle páros t-próbát és a variancia analízist (ANOVA) használtam. Szignifikánsnak a $p < 0,05$ értéket fogadtuk el.

A nem parametrikus adatokat átlag és tartomány formában adtam meg. Az adatok jellegétől és a probléma természetétől függően különböző statisztikai módszereket alkalmaztunk: χ^2 próba (4.2.1. és 4.2.4. alfejezetek), Fischer-egzakt teszt (4.2.4.2. alfejezet), Wilcoxon előjeles rangpróba (4.2.5. alfejezet), Kruskal-Wallis nem parametrikus variancia analízis (4.2.3.1. alfejezet), Mann-Whitney-teszt (4.2.3.1. és 4.2.5. alfejezetek). Korrelációs számításához a Spearman rangkorrelációt (4.2.3.1. és 4.2.5. alfejezetek) használtuk. Szignifikánsnak a $p < 0,05$ értéket fogadtuk el.

A 4.2.5.2. alfejezetben a biztonsági minta definíció szerint azokat a betegeket jelentette, akik beleegyeztek a vizsgálatba, randomizálásra kerültek és legalább egy adag pancreatin, vagy placebo készítményt kaptak. A primer hatásossági számítások a teljes vizsgálati mintából történtek: azon betegek a biztonsági mintából, akiknél legalább egy hatásosságra vonatkozó mérés történt. A per protokoll minta azon teljes vizsgálati minta betegeit tartalmazta, akiknél nem volt lényeges eltérés a protokolltól. A nyílt meghosszabbításos periódus teljes vizsgálati mintáját azon betegek alkották, akik legalább egy adag pancreatint kaptak a nyílt meghosszabbításos periódusban. A hatásosság megítélésénél a legkisebb négyzetes becsléssel kapott átlagot és a 95% konfidencia intervallumokat hasonlítottuk összes kovariancia analízissel (ANCOVA), ahol a kiindulási érték volt a kovariáns, a kezelés pedig a faktor. A szignifikanciát F-teszt segítségével számoltuk 5%-os szinten.

4. EREDMÉNYEK

4.1. Kísérletes vizsgálatok

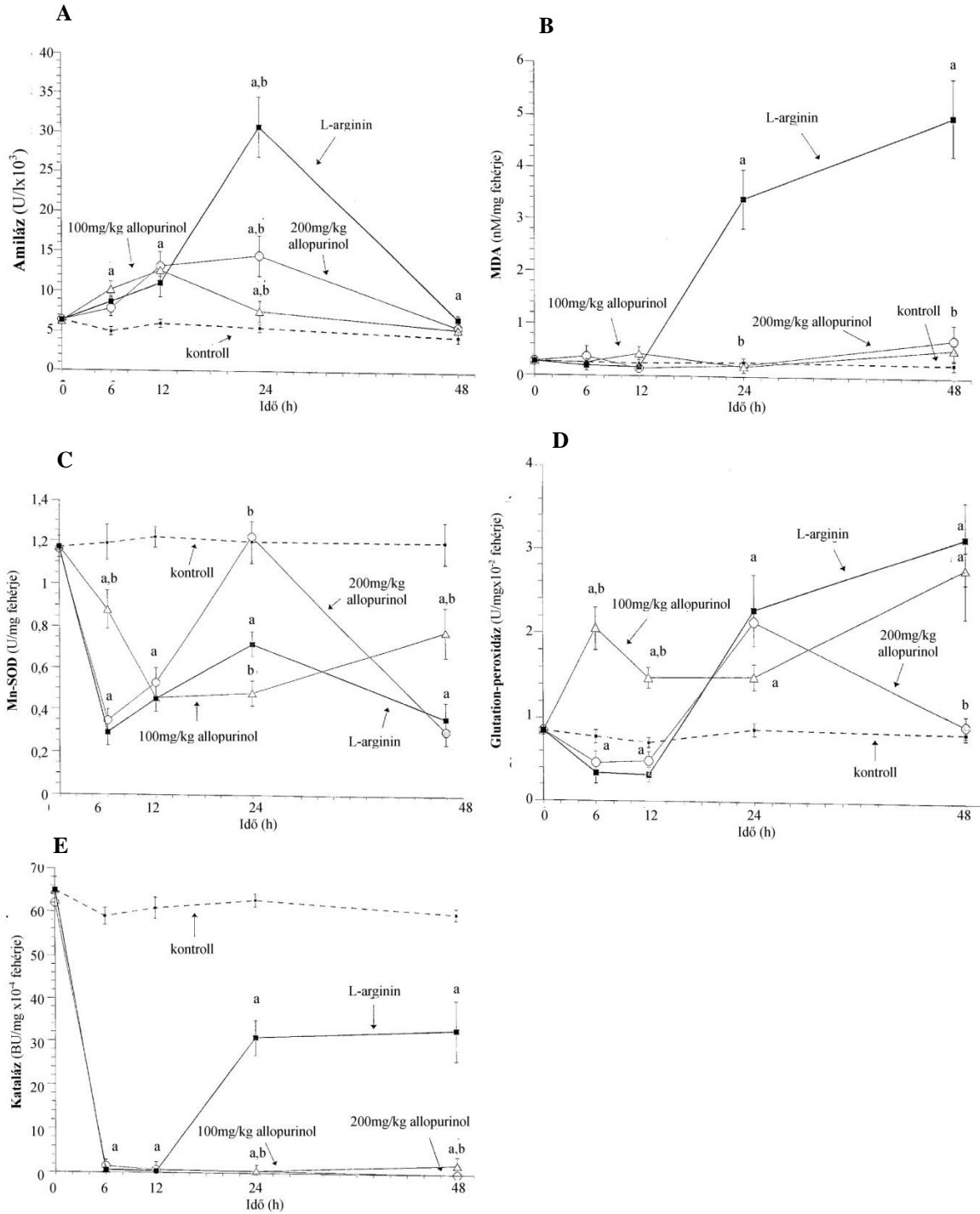
4.1.1. Gyulladásos mediátorok vizsgálata L-arginin indukálta akut pancreatitisben

4.1.1.1. Oxidatív stresszre jellemző paraméterek a pancreasban

$2 \times 2,5$ g/ttkg Arg adása akut pancreatitist indukált: a szérum amiláz aktivitás már 6 órával az Arg adása után szignifikánsan megemelkedett, 24 óránál érte el a csúcspontot ($30,800 \pm 3813$ vs. 6382 ± 184 U/l a kontroll csoportban) és 48 óránál visszatért a kiindulási értékre. A XOD-inhibitor allopurinol előkezelés kivédte az Arg injekciók után 24 órával jelentkező amiláz aktivitás emelkedést (6/A. ábra).

Az MDA pancreas koncentrációja szignifikánsan emelkedett 24 órával az Arg kezelés után és legmagasabb szintjét 48 óránál érte el ($5,00 \pm 1,75$ vs. $0,28 \pm 0,05$ nM/mg fehérje a kontroll csoportban). Az allopurinol előkezelt csoportban nem volt szignifikáns mértékű MDA koncentráció növekedés (6/B. ábra).

Az Mn-SOD aktivitás a vizsgálat egész ideje alatt szignifikánsan alacsonyabb volt a kontroll csoporthoz képest. 100 mg/ttkg allopurinol 6 óránál, 200 mg/ttkg allopurinol 24 óránál mérsékelte az Mn-SOD aktivitás csökkenését (6/C. ábra). A Cu,Zn-SOD aktivitás csak 12 órával az Arg injekció után volt szignifikánsan alacsonyabb, a pancreatitiszes állatokban, mint a kontroll csoportban ($4,08 \pm 0,66$ vs. $5,9 \pm 0,40$ U/mg fehérje). 100 mg/kg allopurinol előkezelés szignifikánsan emelte a Cu,Zn-SOD aktivitást mind a kontroll, mind a pancreatitiszes állatokhoz képest a vizsgálat egész időtartama alatt ($11,79 \pm 1,30$ vs. $6,1 \pm 0,75$ és $7,42 \pm 1,10$ U/mg fehérje 24 óránál). 200 mg/ttkg allopurinol a Cu,Zn-SOD aktivitást csak 48 órával az Arg adása után emelte szignifikánsan a pancreatitiszes csoporthoz képest ($7,52 \pm 0,70$ vs. $5,35 \pm 0,58$ U/mg fehérje) (A Cu,Zn-SOD eredményeket nem tüntettem fel a 6. ábrán). A GPx aktivitása szignifikánsan csökkent 6 és 12 óránál, majd szignifikánsan emelkedett 24 és 48 óránál a kontroll csoporthoz képest. 100 mg/ttkg allopurinol előkezelés növelte a GPx aktivitást a kontroll csoporthoz képest (6/D. ábra). A kataláz aktivitás változása bifázikus volt: kezdeti csökkenés figyelhető meg 6 és 12 óránál, amelyet egy mérsékelt emelkedés követett 24 és 48 óránál, de valamennyi érték szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a kontroll csoporté. Allopurinol kezelés szignifikánsan csökkentette a kataláz aktivitást az Arg kezelt csoporthoz képest 24 és 48 órával a pancreatitis kiváltása után (6/E. ábra).



6. ábra. Az allopurinol hatása a szérumban az amiláz aktivitásra (A), az MDA (B), az Mn-SOD (C), a glutathion peroxidáz (D) és a kataláz (E) pancreas szöveti koncentrációira az L-arginin indukálta pancreatitis során. Az állatok $2 \times 2,5$ g/ttkg Arg-t kaptak *i.p.* 1 órával különbséggel. A kontroll patkányokat ugyanolyan mennyiségű glicinnel oltottuk be. 100 és 200 mg/ttkg allopurinolt injektáltunk *s.c.* 30 perccel az első Arg injekció előtt. Az állatokat 6, 12, 24 és 48 órával a pancreatitis kiváltása után áldoztuk fel. Az adatokat átlag \pm SEM formában tüntettük fel ($n = 8-8$). ^aSzignifikáns különbség ($p < 0,05$) a kontroll csoporthoz ké-

pest; ^bSzignifikáns különbség ($p < 0,05$) az Arg pancreatitiszes csoporthoz képest. MDA: malonildialdehid; SOD: szuperoxid dizmutáz.

Az Arg kezelést követően 6 órával a **szöveti vizsgálat** intersticiális ödémát és az acinussejtekben cytoplazmatikus vakuolizációt mutatott. Huszonnégy órával a pancreatitis kiváltását követően már diffúz parenchymális degeneráció és multifokális acinussejt nekrozis alakult ki. Az ödémásan kiszélesedett interstitiumot granulocyták és lymphocyták infiltrálták. A Langerhans-sziget endokrin sejtjei nem mutattak károsodást. 48 óránál az acinussejt nekrozis még súlyosabb volt, és az elhalt sejtek helyét zsírszövet foglalta el. Allopurinol előkezelés szignifikánsan csökkentette a vakuolizációt, ödémát, a nekrozist és a gyulladás mértékét 48 órával a pancreatitis kiváltását követően. A 200 mg/ttkg allopurinol hatásosabbnak tűnt, mint a kisebb dózis (5. táblázat).

5. táblázat. Az allopurinol és KSG-504 kezelés hatása a szöveti eltérésekre L-arginin indukálta pancreatitisben.

Idő	Vakuolizáció	Ödéma	Nekrozis	Gyulladás	Vérzés
6 h					
L-arginin	3,5 ± 0,3	1,0 ± 0,0	0	1,0 ± 0,4	1,0 ± 0,0
100 mg/ttkg allopurinol	3,5 ± 0,3	1,0 ± 0,0	0	0,5 ± 0,3	1,0 ± 0,4
200 mg/ttkg allopurinol	3,0 ± 0,7	1,2 ± 0,2	0	0	1,2 ± 0,2
50 mg/ttkg KSG-504	3,6 ± 0,3	1,1 ± 0,3	0	1,0 ± 0,4	1,2 ± 0,3
12 h					
L-arginin	3,0 ± 0,4	1,0 ± 0,0	1,0 ± 0,0	1,0 ± 0,2	1,5 ± 0,3
100 mg/ttkg allopurinol	2,5 ± 0,3	1,0 ± 0,4	1,2 ± 0,2	1,0 ± 0,0	1,0 ± 0,2
200 mg/ttkg allopurinol	2,2 ± 0,4	1,2 ± 0,2	1,0 ± 0,2	0,2 ± 0,2*	1,5 ± 0,3
50 mg/ttkg KSG-504	3,2 ± 0,4	0,8 ± 0,3	1,0 ± 0,3	1,0 ± 0,3	1,5 ± 0,3
24 h					
L-arginin	1,7 ± 0,3	1,7 ± 0,3	1,5 ± 0,3	1,7 ± 0,4	1,5 ± 0,3
100 mg/ttkg allopurinol	1,6 ± 0,3	1,2 ± 0,2	1,2 ± 0,5	1,5 ± 0,3	1,2 ± 0,2
200 mg/ttkg allopurinol	1,0 ± 0,0	1,5 ± 0,3	1,3 ± 0,6	1,2 ± 0,2	1,5 ± 0,3
50 mg/ttkg KSG-504	1,8 ± 0,4	1,8 ± 0,4	1,5 ± 0,4	1,5 ± 0,3	1,7 ± 0,4
48 h					
L-Arginin	2,0 ± 0,2	4,0 ± 0,0	3,0 ± 0,4	4,0 ± 0,0	2,0 ± 0,4
100 mg/ttkg allopurinol	1,0 ± 0,3*	2,0 ± 0,4	2,5 ± 0,2	3,0 ± 0,4*	1,7 ± 0,2
200 mg/ttkg allopurinol	0*	1,0 ± 0,4*	1,7 ± 0,3*	2,2 ± 0,2*	1,7 ± 0,2
50 mg/ttkg KSG-504	2,2 ± 0,3	4,0 ± 0,0	3,2 ± 0,4	4,0 ± 0,0	2,4 ± 0,4

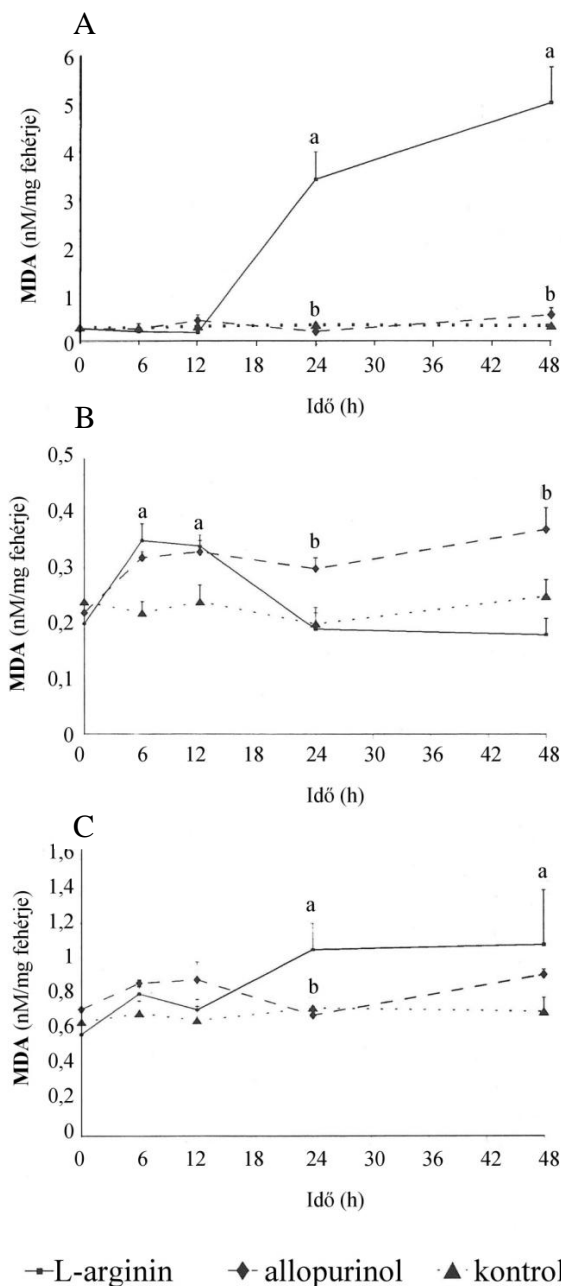
Az állatok az 6. ábra leírása szerinti kezelésben részesültek. 50 mg/ttkg KSG-504-t 30 perccel az első Arg injekció előtt, valamint 6, 18 és 36 órával azt követően injektáltuk az állatoknak s.c. Az adatokat átlag ± SEM formában tüntettük fel (n = 4–4).

*Szignifikáns különbség ($p < 0,05$) az Arg pancreatitiszes csoporthoz képest.

4.1.1.2. Oxidatív stresszre jellemző paraméterek a távoli szervekben

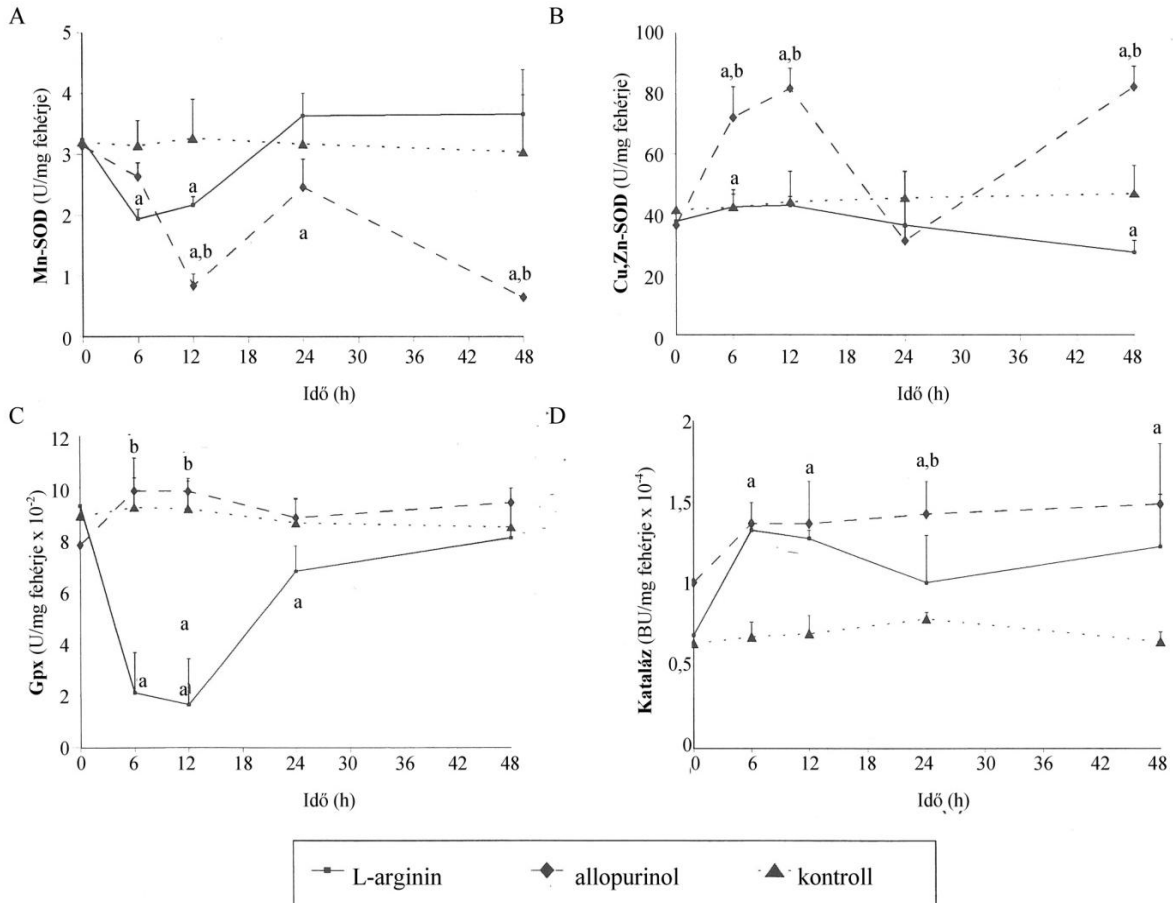
A pancreasban az oxidatív stressz kialakulását jelző paraméterek eredményeit (4.1.1.1. alfejezet) az összehasonlíthatóság kedvéért – az eredeti ábrákkal azonos módon –, a jelen alfejezet 7/A. ábráján is feltüntettem, de ezen eredményeket már nem ismertetem.

A májszövet MDA koncentrációja a pancreatitis kiváltását követően 6 órával szignifikánsan megemelkedett a kontroll csoporthoz képest. Allopurinol előkezelés nem befolyásolta az emelkedés mértékét (7/B. ábra). Az MDA koncentráció a vesében csak 24 órával a pancreatitis kiváltását követően emelkedett szignifikánsan. Allopurinol előkezelés hatására a vesében nem jött létre szignifikáns MDA szint emelkedés (7/C. ábra).



7. ábra. Allopurinol hatása a pancreas (A), a máj (B) és a vese (C) malonildi-aldehid koncentrációjára L-arginin kiváltotta pancreatitisben. Az állatok $2 \times 2,5$ g/ttkg Arg-t kaptak *i.p.* 1 órás különbséggel. A kontroll patkányokat ugyanolyan mennyiségű glicinnel oltottuk be. 200 mg/ttkg allopurinolt injektáltunk *s.c.* 30 perccel az első Arg injekció előtt. Az állatokat 6, 12, 24 és 48 órával a pancreatitis kiváltása után áldoztuk fel ($n = 8-8$). Az adatokat átlag \pm SEM formában tüntetük fel. ^aSzignifikáns különbség ($p < 0,05$) a kontroll csoporthoz képest. ^bSzignifikáns különbség ($p < 0,05$) az Arg pancreatitis csoporthoz képest. MDA: malonildi-aldehid.

Az Mn-SOD és a GPx aktivitás szignifikánsan csökkent a májban 6 és 12 órával a pancreatitis kiváltását követően a kontroll csoporthoz képest. A Cu,Zn-SOD aktivitás szignifikánsan csökkent 48 órával az Arg injekció után, míg a kataláz aktivitás a vizsgálat teljes időtartama alatt magasabb volt, mint a kontroll csoportban. Allopurinol előkezelés szignifikánsan növelte a Cu,Zn-SOD aktivitást 6, 12 és 48 órával és a GPx aktivitást 6 és 12 órával az Arg injekció után a pancreatitiszes csoporthoz képest (8. ábra).

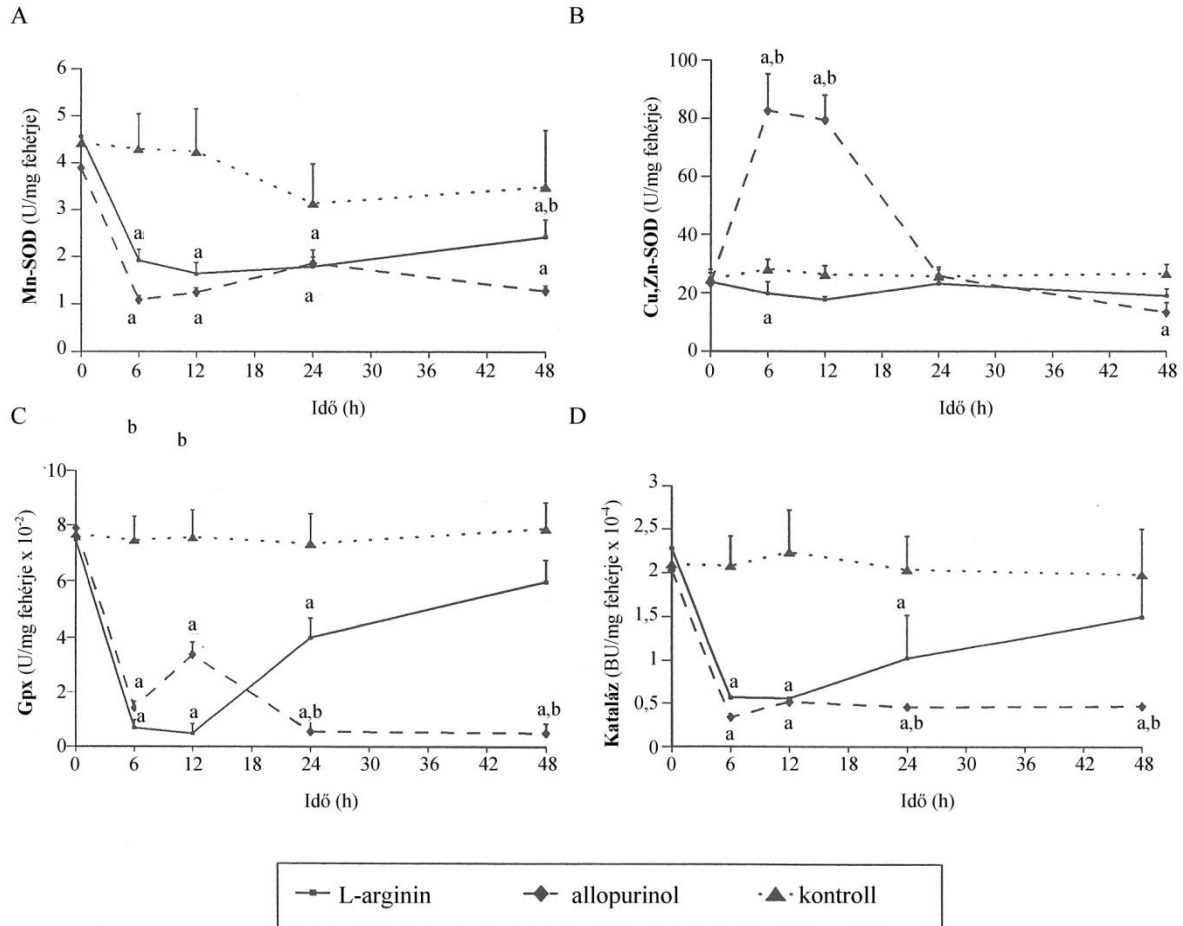


8. ábra. Allopurinol hatása a máj Mn- és Cu,Zn-szuperoxid dizmutáz (A és B), glutation peroxidáz (C) és kataláz (D) aktivitására az L-arginin kiváltotta pancreatitisben. Az állatok a 7. ábra leírása szerinti kezelésben részesültek. Az adatokat átlag \pm SEM formában tüntettük fel (n = 8–8). ^aSzignifikáns különbség ($p < 0,05$) a kontroll csoporthoz képest. ^bSzignifikáns különbség ($p < 0,05$) az Arg pancreatitiszes csoporthoz képest. SOD: szuperoxid dizmutáz; GPx: glutation peroxidáz.

Az Mn-SOD, GPx és a kataláz aktivitás szignifikánsan alacsonyabb volt a vesében a vizsgálat teljes ideje alatt, míg a Cu,Zn-SOD aktivitás az Arg injekció után 6 órával volt alacsonyabb, mint a kontroll csoportban. Allopurinol előkezelés szignifikánsan növelte a

Cu,Zn-SOD aktivitást 6, 12 órával és a GPX aktivitást 12 órával az Arg injekció után a pancreatitiszes csoporthoz képest (9. ábra).

A szövettani vizsgálat vakuoláris degenerációt mutatott a májsejtekben és eosinophil anyag volt látható a vese proximális kanyarulatos csatornáknban.



9. ábra. Allopurinol hatása a vese Mn- és Cu,Zn-szuperoxid dizmutáz (A és B), glutation peroxidáz (C) és kataláz (D) aktivitásra az L-arginin kiváltotta pancreatitisben. Az állatok az 7. ábra leírása szerinti kezelésben részesültek. Az adatokat átlag \pm SEM formában tüntettük fel (n = 8–8). ^aSzignifikáns különbség (p < 0,05) a kontroll csoporthoz képest. ^bSzignifikáns különbség (p < 0,05) az Arg pancreatitiszes csoporthoz képest.

SOD: szuperoxid dizmutáz; GPx: glutation peroxidáz.

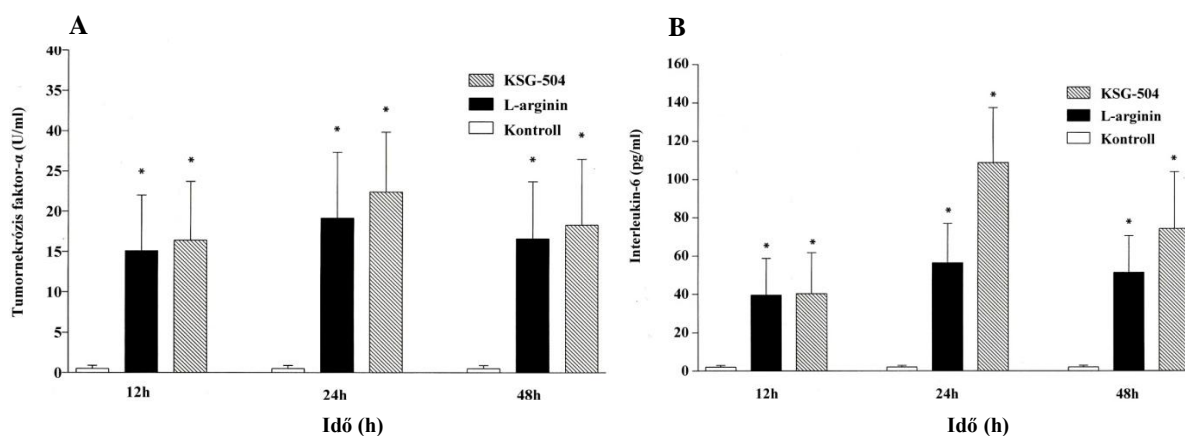
4.1.1.3. Cholecystokinin

A plazma CCK bioaktivitás nem különbözött szignifikánsan az Arg, az Arg+KSG 504 és a kontroll csoportok között. Egyedül a pancreatitis kiváltása után 48 órával jelentkezett mérsékelt, de nem szignifikáns CCK aktivitás emelkedés az Arg és az Arg+KSG 504 csoportokban a kontrollhoz képest ($1,3 \pm 0,5$, $1,1 \pm 0,5$ versus $0,5 \pm 0,1$ pM). A CCK-antagonista

KSG-504 kezelés nem befolyásolta sem az amiláz aktivitás emelkedés mértékét (ezen eredmények nincsenek bemutatva az ábrán), sem a szövettani elváltozások súlyosságát az Arg kezelt csoporthoz képest (5. táblázat).

4.1.1.4. Citokinek

A TNF- α és az IL-6 szérumszintje szignifikánsan megemelkedett a pancreatitis kiváltása utáni 12. órában és a vizsgálat alatt végig emelkedett maradt a kontroll csoporthoz képest. KSG-504 kezelés nem szignifikáns mértékben tovább emelte a TNF- α és az IL-6 szinteket a pancreatitis csoporthoz képest (10/A. és B. ábra).

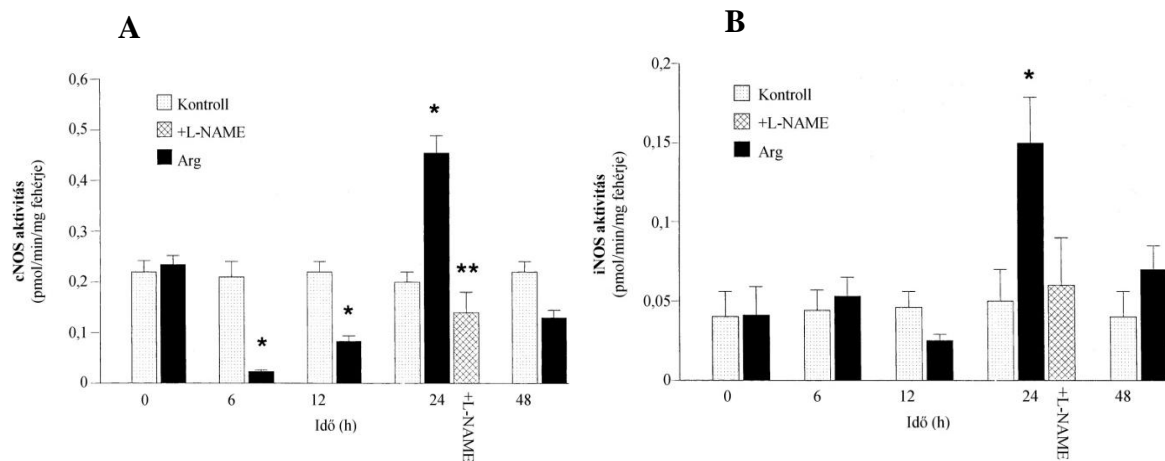


10. ábra. Szérum TNF- α (A) és IL-6 (B) szintek változása az L-arginin indukálta pancreatitis során. Az állatok $2 \times 2,5$ g/ttkg Arg-t kaptak *i.p.* 1 órás különbséggel. A kontroll patkányokat ugyanolyan mennyiségű glicinnel oltottuk be. 50 mg/ttkg KSG-504-t injektáltunk *s.c.* az állatokba 30 perccel az első Arg injekció előtt, valamint 6, 18 és 36 órával azt követően. Az állatokat 6, 12, 24 és 48 órával a pancreatitis kiváltása után áldoztuk fel ($n = 8-8$). Az adatokat átlag \pm SEM formában tüntettük fel.

*Szignifikáns különbség ($p < 0,05$) a kontroll csoporthoz képest.

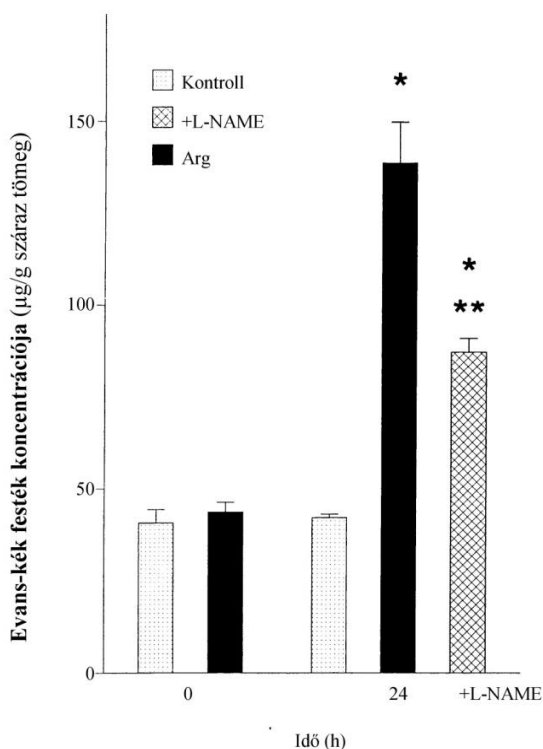
4.1.1.5. Nitrogén-monoxid szintáz

A cNOS aktivitás szignifikánsan csökkent 6 órával az Arg kezelés után ($0,02 \pm 0,003$ vs. $0,23 \pm 0,02$ pmol/min/mg protein a kontroll csoportban), majd szintje 24 óránál meghaladta a kontroll csoportét és 48 óránál visszatért a kiindulási értékre ($0,45 \pm 0,03$ és $0,13 \pm 0,01$ pmol/min/mg protein 24 és 48 óránál) (11/A. ábra). Az iNOS aktivitás szignifikánsan emelkedett 24 óránál a kontroll csoporthoz képest ($0,15 \pm 0,05$ vs. $0,04 \pm 0,01$ pmol/min/mg protein) (11/B. ábra).



11. ábra. cNOS (A) és iNOS (B) aktivitás a pancreasban az L-arginin indukálta pancreatitis során. Az állatok $2 \times 2,5$ g/ttkg Arg-t kaptak *i.p.* 1 órás különbséggel. A kontroll patkányokat ugyanolyan mennyiségű glicinnel oltottuk be. 30-mg/ttkg L-NAME-t injektáltunk *i.p.* 19 órával az első Arg kezelés előtt. Az állatokat 6, 12, 24 és 48 órával a pancreatitis kiváltása után áldoztuk fel ($n = 8-8$). Az adatokat átlag \pm SEM formában tüntettük fel. *Szigifikáns különbség ($p < 0,05$) a kontroll csoporthoz képest; ** Szigifikáns különbség ($p < 0,05$) az Arg pancreatitiszes csoporthoz képest.

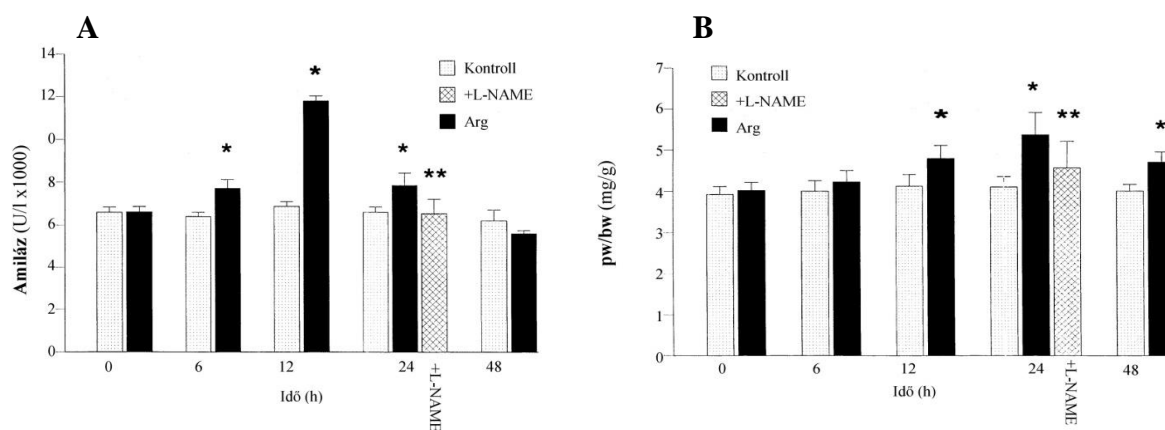
A pancreas Evans-kék festék koncentrációja szignifikánsan emelkedett a pancreatitis kiváltása után 24 órával a kontroll csoporthoz képest ($138,59 \pm 11,04$ vs. $43,57 \pm 2,67$ g/száraz súly) (12. ábra).



12. ábra. Evans-kék festék koncentrációja a pancreasban.

Az állatok az 11. ábra leírása szerinti kezelésben részesültek. Az adatokat átlag \pm SEM formában tüntettük fel ($n = 8-8$). *Szigifikáns különbség ($p < 0,05$) a kontroll csoporthoz képest. **Szigifikáns különbség ($p < 0,05$) az Arg pancreatitiszes csoporthoz képest.

L-NAME kezelés szignifikánsan csökkentette az amiláz aktivitást, a p.w./b.w. hányadost, az Evans-kék festék koncentrációját és a cNOS aktivitást a pancreasban 24 órával a pancreatitis kiváltását követően a pancreatitiszes csoporthoz képest ($6,528 \pm 673$ U/L, $4,56 \pm 0,65$ mg/g, $86,84 \pm 3,9$ g/száraz tömeg, $0,14 \pm 0,04$ pmol/perc/mg fehérje) (11.-13. ábrák). L-NAME kezelés csökkentette az iNOS aktivitást, de nem szignifikáns mértékben, s nem befolyásolta a szövettani elváltozások súlyosságát sem (6. táblázat).



13. ábra. Szérum amiláz aktivitás (A) és a pancreas tömeg/testtömeg hányadossal jelzett pancreas ödéma (B) változása L-arginin indukálta pancreatitisben. Az állatok a 11. ábra leírása szerinti kezelésben részesültek. Az adatokat átlag \pm SEM formában tüntettük fel ($n = 8-8$). *Szignifikáns különbség ($p < 0,05$) a kontroll csoporthoz képest. **Szignifikáns különbség ($p < 0,05$) az Arg pancreatitiszes csoporthoz képest.

6. táblázat. Az L-NAME kezelés hatása a szövettani elváltozások súlyosságára Arg kiváltotta pancreatitisben.

	Vakuolizáció	Ödéma	Nekrózis	Gyulladás	Vérbőség
Kontroll	0	0	0	0	0
Arg	$1,12 \pm 0,16$	$1,0 \pm 0,35$	$2,37 \pm 0,42$	$1,75 \pm 0,48$	$1,25 \pm 0,33$
Arg + L-NAME	$1,57 \pm 0,45$	$1,14 \pm 0,32$	$2,43 \pm 0,58$	$2,57 \pm 0,36$	$1,57 \pm 0,25$

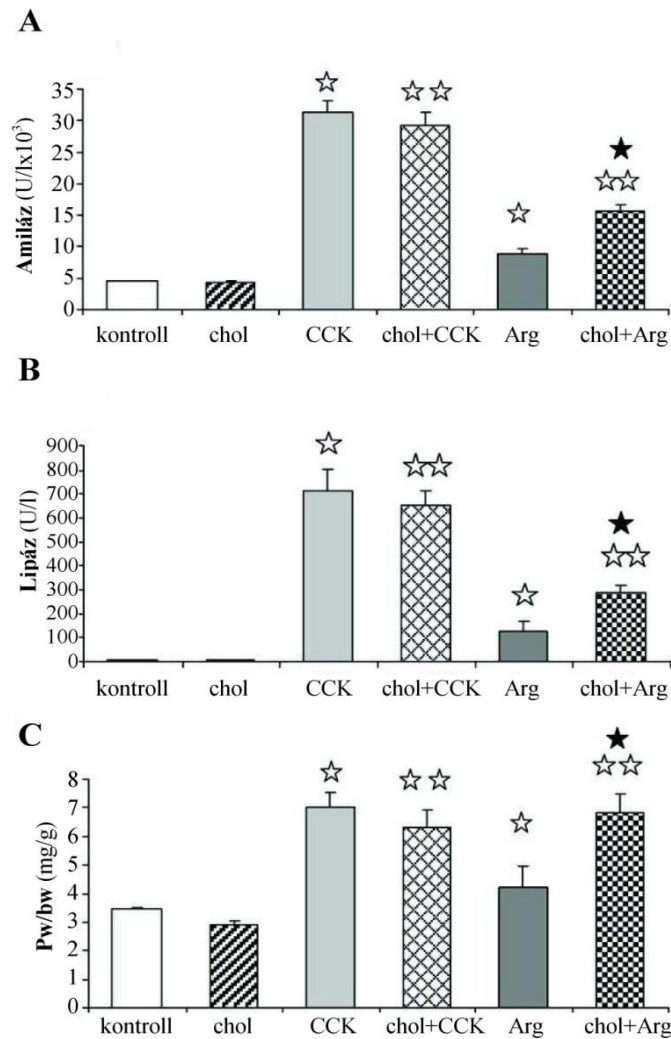
Az állatok a 11. ábra leírása szerinti kezelésben részesültek. Az adatokat átlag \pm SEM formában tüntettük fel ($n = 4-4$).

4.1.2. Hiperlipidémia hatása az akut pancreatitis lefolyására

4.1.2.1. Szérum lipidek

A 16 hetes diétás periódus végén az állatok 500–600 g tömegűek voltak. A hiperlipidémiás állatok nehezebbek voltak, de nem szignifikáns mértékben, mint a normál diétán lévő patkányok. A 16 hetes koleszterindús diéta szignifikánsan megemelte a szérum koleszterin és TG szintet $1,88 \pm 0,15$ és $0,52 \pm 0,05$ mmol/l-ről $2,52 \pm 0,18$ ($p < 0,05$) és $1,07 \pm 0,12$ ($p < 0,05$) mmol/l-re.

4.1.2.2. A pancreatitis súlyossága



14. ábra. A szérumban amiláz (A) és lipáz (B) aktivitás, a pancreas tömeg/testtömeg hányadosával jellemezett pancreas ödéma (C) a kontroll és a koleszterindús diétát kapó (chol) csoportban, és a kontroll és hiperlipidémiás állatokban kiváltott ödémás (CCK és chol + CCK) és nekrotizáló pancreatitis (Arg és chol + Arg) esetén.

A hiperlipidémiát 16 hetes 3% koleszterint tartalmazó táppal hoztuk létre. Az ödémás pancreatitist $3 \times 75 \mu\text{g}/\text{tkg}$ CCK *s.c.*, míg a nekrotizáló pancreatitist $2 \times 2 \text{ g}/\text{tkg}$ Arg *i.p.* injekciójával hoztuk létre. A patkányokat az első CCK injekció után 6 órával, illetve az első Arg injekció után 24 órával dolgoztuk fel. Az adatokat átlag \pm SEM formában tüntettük fel ($n = 7-7$).

☆: szignifikáns különbség ($p < 0,05$) a kontroll csoporthoz képest.

★: szignifikáns különbség ($p < 0,05$) az Arg csoporthoz képest.

☆☆: szignifikáns különbség ($p < 0,05$) a chol csoporthoz képest.

A koleszterindús diéta önmagában nem befolyásolta a szérumban amiláz és lipáz aktivitást, a p.w./b.w. hányadost és nem okozott szövettani eltérést a pancreasban a normál diétán lévő állatokhoz képest. Hasonlóképpen, a koleszterindús diéta nem növelte a szérumban amiláz és

lipáz aktivitást, a p.w./b.w. hányadost és nem befolyásolta a szövettani elváltozások súlyosságát ödémás pancreatitisben. Ezzel szemben nekrotizáló pancreatitis esetén a hiperlipidémiás állatokban szignifikánsan növekedett a szérum amiláz és lipáz aktivitás, a p.w./b.w. hányados és a szövettani elváltozások súlyossága a nem hiperlipidémiás csoporthoz képest (14. ábra, 7. táblázat).

7. táblázat. A pancreas szövettani eltérései a kontroll és a koleszterindús diétát kapó (chol) csoportban, a kontroll és hiperlipidémiás állatokban kiváltott ödémás (CCK és chol + CCK) és nekrotizáló pancreatitis (Arg és chol + Arg) esetén.

	Ödéma	Leukocita infiltráció	Acinus vakuolizáció	Hyperémia	Nekrózis	Szövettani károsodás
kontroll	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,20 ± 0,20	0,00 ± 0,00	0,20 ± 0,20
chol	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,20 ± 0,20	0,00 ± 0,00	0,20 ± 0,20
CCK	1,33 ± 0,34 ^a	1,67 ± 0,33 ^a	1,00 ± 0,17 ^a	1,50 ± 0,21 ^a	0,00 ± 0,00	5,5 ± 0,47 ^a
chol+CCK	1,33 ± 0,34 ^b	1,33 ± 0,29 ^{b:c}	0,66 ± 0,28 ^b	1,67 ± 0,18 ^b	0,00 ± 0,00	4,99 ± 0,42 ^b
Arg	1,50 ± 0,34 ^a	1,67 ± 0,33 ^a	1,17 ± 0,17 ^a	1,67 ± 0,21 ^a	1,14 ± 0,14 ^a	7,15 ± 0,65 ^a
chol+Arg	2,00 ± 0,00 ^{b:d}	2,29 ± 0,29 ^d	1,00 ± 0,00 ^d	2,29 ± 0,18 ^{b:d}	1,83 ± 0,31 ^{b:d}	9,41 ± 0,42 ^{b:d}

Az állatok az 14. ábra leírása szerinti kezelésben részesültek.

Az adatokat átlag ± SEM formában tüntettük fel (n = 7–7).

a: szignifikáns különbség (p < 0,05) a kontroll csoporthoz képest.

b: szignifikáns különbség (p < 0,05) a chol csoporthoz képest.

c: szignifikáns különbség (p < 0,05) a CCK csoporthoz képest.

d: szignifikáns különbség (p < 0,05) az Arg csoporthoz képest.

4.1.2.3. Oxidatív stressz a pancreasban

A hiperlipidémiás akut nekrotizáló pancreatitis súlyosító hatását elemezve megvizsgáltuk, hogy a koleszterindús diéta fokozza-e a lipid peroxidáció mértékét, vagy az endogén gyökfogók szöveti szintjét a pancreasban. Koleszterindús diéta önmagában nem befolyásolta a pancreas szöveti MDA szintjét a kontroll állatokhoz képest. A hiperlipidémiás nekrotizáló pancreatitis csoportban a szöveti MDA szint nem szignifikáns mértékű emelkedést mutatott a nem hiperlipidémiás pancreatitis állatokhoz képest. Az endogén gyökfogók közül a kataláz és az Mn-SOD aktivitás szignifikánsan csökkent a koleszterin diétát követően a kontroll csoporthoz képest. A hiperlipidémiás nekrotizáló pancreatitis állatokban az Mn-SOD, a Cu,Zn-SOD, a GPX és a GSH aktivitás szignifikánsan csökkent, míg a kataláz aktivitás szignifikánsan növekedett a nem hiperlipidémiás pancreatitis állatokhoz képest (8. táblázat).

8. táblázat. A malonildialdehid és az endogén gyökfogók aktivitása a pancreasban a kontroll és a koleszterindús diétát kapó (chol) csoportban, a kontroll és hiperlipidémiás állatokban kiváltott nekrotizáló pancreatitis (Arg és chol + Arg) esetén.

	MDA (nM/mg fehérje)	Glutation (μ M/mg fehérje)	Kataláz (BU/mg fehérje $\times 10^{-4}$)	GPx (U/mg fehérje $\times 10^{-3}$)	Mn-SOD (U/mg fehérje)	Cu,Zn-SOD (U/mg fehérje)
Kontroll	0,10 \pm 0,005	1,01 \pm 0,12	1,7 \pm 0,14	4,97 \pm 0,25	0,81 \pm 0,06	2,63 \pm 0,15
Chol	0,12 \pm 0,01	1,08 \pm 0,18	1,1 \pm 0,10 ^a	5,92 \pm 0,34	0,64 \pm 0,05 ^a	2,55 \pm 0,20
Arg	3,21 \pm 0,18 ^a	1,71 \pm 0,14 ^a	6,51 \pm 0,51 ^a	12,07 \pm 0,63 ^a	0,31 \pm 0,03 ^a	5,28 \pm 0,33 ^a
Chol + Arg	3,42 \pm 0,20 ^b	1,24 \pm 0,11 ^{b:c}	8,74 \pm 0,73 ^{b:c}	9,1 \pm 0,60 ^{b:c}	0,20 \pm 0,02 ^{b:c}	4,01 \pm 0,26 ^{b:c}

Az állatok a 14. ábra leírása szerinti kezelésben részesültek.

Az adatokat átlag \pm SEM formában tüntettük fel (n = 7–7). MDA: malonildialdehid; GPx: glutation peroxidáz; SOD: szuperoxid dizmutáz

a: szignifikáns különbség (p < 0,05) a kontroll csoporthoz képest.

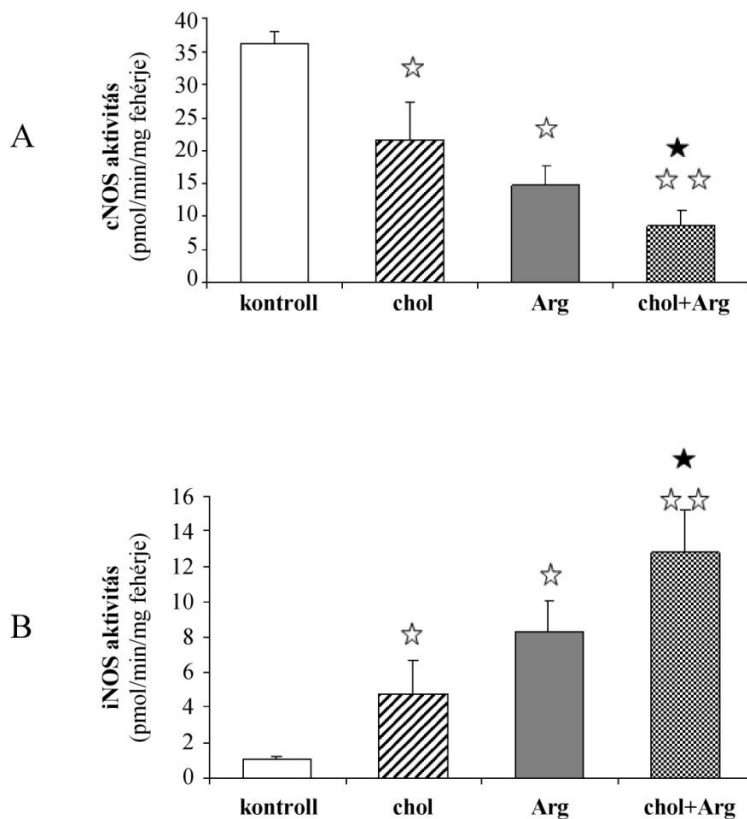
b: szignifikáns különbség (p < 0,05) a chol csoporthoz képest.

c: szignifikáns különbség (p < 0,05) az Arg csoporthoz képest.

4.1.2.4. Pancreatikus nitrogén-monoxid szintáz aktivitás

A szabad gyök NO szintetizáló enzimek közül a cNOS aktivitás szignifikánsan csökkent, míg az iNOS aktivitás szignifikánsan emelkedett a koleszterin diéta hatására a pancreasban. A cNOS aktivitás szignifikánsan tovább csökkent a nekrotizáló pancreatitis állatokban és az aktivitása szignifikánsan alacsonyabb maradt a koleszterin diétán lévő pancreatitis csoportban a normál diétán lévőkhöz képest. Az iNOS aktivitás szignifikánsan emelkedett a pancreatitis állatokban a pancreatitis nélküli csoportokhoz képest. Az iNOS aktivitás szignifikánsan nagyobb volt a koleszterin diétán lévő nekrotizáló pancreatitis csoportban a normál diétán lévő állatokhoz képest (15. ábra).

dc_617_12



15. ábra. Hiperlipidémia hatása a pancreatikus cNOS (A) és iNOS (B) aktivitásra L-arginin kiváltotta pancreatitisben. cNOS és iNOS aktivitás a pancreasban a kontroll és a koleszterindús diétát kapó (chol) csoportban, a kontroll és hiperlipidémiás állatokban kiváltott nekrotizáló pancreatitis (Arg és chol + Arg) esetén. Az állatok a 14. ábra leírása szerinti kezelésben részesültek. Az adatokat átlag \pm SEM formában tüntettük fel ($n = 7-7$).

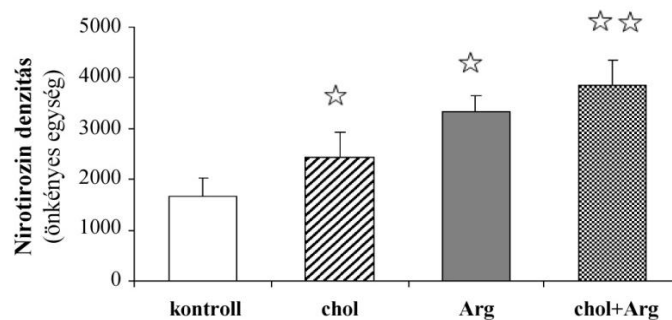
☆: szignifikáns különbség ($p < 0,05$) a kontroll csoporthoz képest.

★: szignifikáns különbség ($p < 0,05$) az Arg csoporthoz képest.

☆☆: szignifikáns különbség ($p < 0,05$) a chol csoporthoz képest.

4.1.2.5. Pancreatikus peroxinitrit képződés

Koleszterindús diéta önmagában szignifikánsan fokozta a peroxinitrit képződést a pancreasban, mivel a peroxinitrit képződés markereként meghatározott 3-nitrotirozin szint emelkedett volt a koleszterin diétán lévő állatokban a kontroll csoporthoz képest. A nekrotizáló pancreatitiszes állatokban szignifikánsan emelkedett a 3-nitrotirozin szint a kontroll csoportokhoz képest (16. ábra).



16. ábra. A peroxinitrit képződés markerének, a pancreas nitrotyrosin szintjének a változása. Az oszlopok mindhárom 3-nitrotyrosint tartalmazó fehérje mennyiségét mutatják. Az állatok a 14. ábra leírása szerinti kezelésben részesültek. Az adatokat átlag \pm SEM formában tüntettük fel ($n = 7-7$).

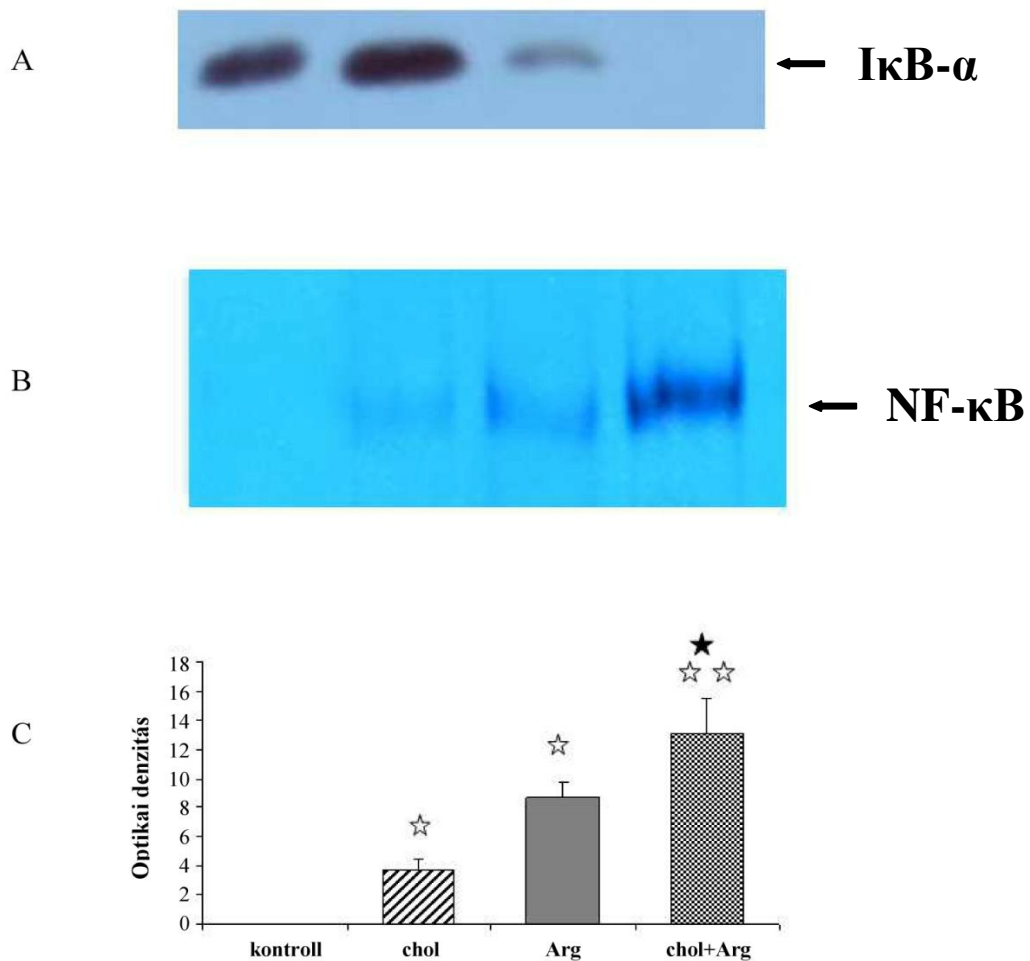
☆: szignifikáns különbség ($p < 0,05$) a kontroll csoporthoz képest.

☆☆: szignifikáns különbség ($p < 0,05$) a chol csoporthoz képest.

4.1.2.6. Pancreatikus I κ B- α szint és nukleáris faktor- κ B DNS-kötő aktivitás

Az I κ B- α expresszióját a pancreasban nem befolyásolta a koleszterindús diéta. Azonban az Arg kezelés szignifikánsan csökkentette az I κ B- α expresszióját és ez még tovább csökkent a koleszterin diétán lévő pancreatitiszes állatokban (17/A. ábra). A koleszterindús diéta önmagában szignifikánsan fokozta az NF- κ B DNS-kötő aktivitást a normál diétán lévő állatokhoz képest (17/B. és C. ábra). Az NF- κ B DNS-kötő aktivitás szignifikánsan magasabb volt a koleszterindús diétát kapó nekrotizáló pancreatitiszes állatokban, szemben a normál diétán lévő pancreatitiszes állatokhoz képest.

dc_617_12



17. ábra. Hiperlipidémia hatása a pancreatikus IκB-α szintre és az NF-κB DNS- kötő aktivitásra L-arginin kiváltotta pancreatitisben. Az IκB-α expresszió meghatározása Western-blot technikával történt (A). Az NF-κB DNS-kötő aktivitást elektroforetikus „mobility shift assay” segítségével mértük meg (B). A B panelen látható NF-κB csíkok intenzitását densitometriás eljárással határoztuk meg (C).

Az állatok a 14. ábra leírása szerinti kezelésben részesültek. Az adatokat átlag ± SEM formában tüntettük fel (n = 7–7).

☆: szignifikáns különbség (p < 0,05) a kontroll csoporthoz képest.

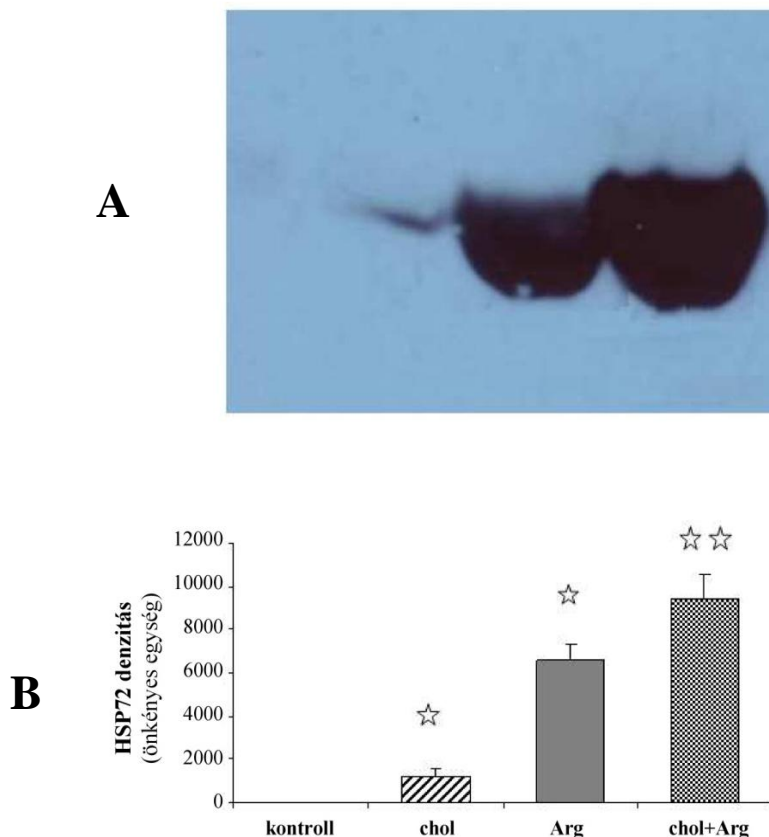
★: szignifikáns különbség (p < 0,05) az Arg csoporthoz képest.

☆ ☆: szignifikáns különbség (p < 0,05) a chol csoporthoz képest.

4.1.2.7. Pancreatikus hő-sokk fehérje expresszió

Megvizsgáltuk, hogy a koleszterindús diéta kiváltotta hiperlipidémia befolyásolja-e a nekrotizáló pancreatitis által kiváltott HSP72 termelést a pancreasban. A kontroll állatokban a kiindulási HSP72 szint igen alacsony volt a pancreasban. Koleszterindús diéta önmagában szignifikánsan fokozta a HSP72 szintézist. Arg indukálta akut nekrotizáló pancreatitis tovább

fokozta a HSP72 termelődését a pancreasban, mind a normál diétán, mind a koleszterin diétán lévő állatokhoz képest (18. ábra).



18. ábra. Hiperlipidémia hatása a pancreatikus HSP72 expresszióra L-arginin kiváltotta pancreatitisben. A Western-blot fehérjecsíkok (A) mennyiségi elemzését ImageJ software segítségével végeztük (B). Az állatok a 14. ábra leírása szerinti kezelésben részesültek. Az adatokat átlag \pm SEM formában tüntettük fel ($n = 7-7$).

☆: szignifikáns különbség ($p < 0,05$) a kontroll csoporthoz képest.

☆☆: szignifikáns különbség ($p < 0,05$) a chol csoporthoz képest.

4.2. Klinikai vizsgálatok

4.2.1. Hiperlipidémia hatása az akut pancreatitis lefolyására

23 betegnél jelentkező összesen 26 HTG okozta akut pancreatitis esetét (1 férfibetegnél 3 relapszus jelentkezett) és 328 betegnél fellépő 388 nem HTG okozta akut pancreatitis esetét vontuk be a vizsgálatba (9. táblázat). A HTG kiváltotta akut pancreatitis a vizsgált időszakban előfordult összes akut pancreatitisnek a 6,28%-át tette ki. HTG etiológia esetén a betegek szignifikánsan fiatalabbak ($40,5 \pm 1,8$ vs. $60,0 \pm 0,9$ év, $p < 0,05$) voltak, és nagyobb számban fordultak elő a férfiak, szemben a nem HTG etiológiájú esetekkel.

9. táblázat. Az akut pancreatitis betegek klinikuma.

Jellemzők	HTG kiváltotta AP	Egyéb etiológiájú AP
Esetek (betegek) száma (n)	26 (23)	388 (328)
Férfi/nő arány (n)	21/2	165/163
Átlagéletkor ± SEM, (tartomány) (év)	40,5 ± 1,8 (27–69)*	60 ± 0,9 (18–95)
Diéta hiba (%)	34,6	16,8
Alkohol abúzus (%)	53,8*	24,0
Biliáris etiológia (%)	0,0*	47,7
Diabetes mellitus (%)	30,7	30,2
Átlag TG szint ± SEM, (tartomány) felvételkor, (mmol/l)	44,8 ± 6,2 (12,4–103,8)*	1,7 ± 1,4 (0,3–9,6)
Átlag TG szint ± SEM, (tartomány) hazabocsátáskor, (mmol/l)	5,4 ± 1,8 (1,6–46,1)	Nem vizsgáltuk
Amiláz szint > 3x normál (%)	23,1*	60,0
Lipáz szint > 3x normál (%)	61,5	58,1
Súlyos prognózis (%) [#]	50,0*	19,0
Lokális szövődmények (%)	38,5*	12,9
Szepszis (%)	23,1*	8,3
Nekrózis (%)	26,9*	8,8
Mortalitás (%)	0,0	1,8
Kórházi ápolás átlag időtartama (nap ± SEM)	14,7 ± 1,6*	9,3 ± 0,4

[#]CRP ≥ 150 mg/l. *Szignifikáns különbség (p < 0,05). AP: akut pancreatitis; HTG: hipertrigliceridémia; SEM: Standard error of the mean; TG: triglicerid.

Az egyéb etiológiai tényezőket vizsgálva az alkohol abúzus szignifikánsan gyakrabban fordult elő a HTG kiváltotta akut pancreatitisben, mint a nem HTG-s etiológia esetén (53,8 vs. 24,0%; p < 0,05). A diabetes mellitus és a diétahiba előfordulása nem különbözött szignifikánsan a két csoportban (9. táblázat).

A betegek 30,7%-ában felvételkor lipaemiás volt a szérum, ami mérhetetlenül magas TG szintre utalt. Ezeknél a betegeknél csak pár napos koplalás és antilipaemiás terápia után tudtuk megmérni a TG szintet. Az átlagos TG szint felvételkor szignifikánsan magasabb volt a HTG kiváltotta pancreatitisben, mint az egyéb etiológiájú pancreatitis esetén (44,8 ± 6,2 mmol/l vs. 1,7 ± 1,4 mmol/l; p < 0,05) (9. táblázat). Az alkalmazott antilipémiás kezelés szignifikánsan csökkentette a szérum TG szintet a hazabocsátáskor mért 5,4 ± 1,8 mmol/l értékre a HTG indukálta pancreatitis csoportban. A szérum amiláz aktivitás a HTG kiváltotta pancreatitis esetén szignifikánsan kevesebbszer volt magasabb, mint a normálérték háromszorosára, szemben az egyéb etiológiájú pancreatitis csoporttal (23,1 vs. 60,0%; p < 0,05); teljes

válasz (OR): 0,2; 95% CI: 0,08–0,50). Az emelkedett lipáz szint előfordulás gyakoriságában nem volt különbség a két csoport között (61,5 vs. 58,1%; OR: 1,16; 95% CI: 0,48–2,54).

A súlyos prognózis és a helyi szövődmények előfordulása szignifikánsan gyakoribb volt a HTG kiváltotta akut pancreatitis esetén, szemben a nem HTG etiológiájú csoporttal (50,0 és 38,5% vs. 19,0 és 12,9%; $p < 0,05$; OR: 4,26; 95% CI: 1,87–9,69, és OR: 4,2, 95% CI: 1,81–9,80). Szepszis az esetek 23,1, illetve 8,3%-ában ($p < 0,05$; OR: 3,32; 95% CI: 1,24–8,86) fordult elő HTG, illetve nem HTG etiológiájú pancreatitis esetén. A pancreas nekrozis előfordulása is szignifikánsan gyakoribb volt a HTG okozta pancreatitis esetén, mint a nem a HTG etiológiájú esetekben: 7 (26,9%), illetve 34 (8,8%) eset ($p < 0,005$; OR: 3,8; 95% CI: 1,50–9,75) (9. táblázat).

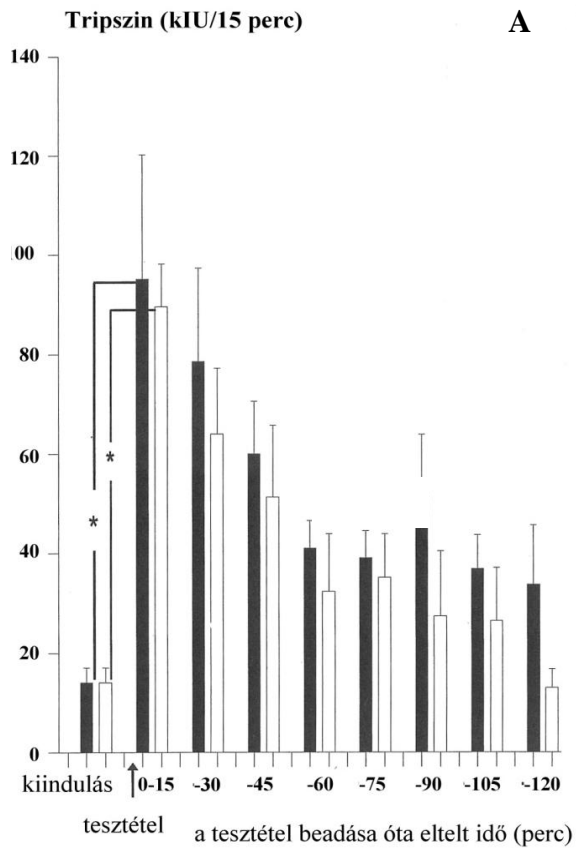
A kórházi ápolás átlagos ideje szignifikánsan hosszabb volt a HTG indukálta pancreatitis esetén, mint a nem HTG kiváltotta pancreatitis esetén ($14,7 \pm 1,6$ és $9,3 \pm 0,4$ nap; $p < 0,001$).

Nem volt mortalitás a HTG kiváltotta pancreatitis csoportban, míg a nem HTG etiológiájú betegek esetén a mortalitás 1,8% volt (9. táblázat).

4.2.2. A vékonybél szerepe a pancreas enzimszekrécióban

4.2.2.1. Reinfúziós Lundh-teszt

A Lundh-tesztétel gyomorba juttatása az amiláz, tripszin és lipáz szekréció jelentős fokozódását eredményezte a kiindulási értékükhöz képest mindkét teszt esetén (19/A-C. ábrák). A tripszin szekréció mértékében nem volt különbség a két teszt között (19/A. ábra). Az amiláz szekréció a vizsgálat 60–120. perce között volt alacsonyabb a hagyományos Lundh-teszt során, szemben a jejunális visszainfundálással végzett teszttel, de szignifikáns különbség csak a 75–90. perc periódusban adódott (19/B. ábra). A lipáz szekréció a vizsgálat első 30 percében nem mutatott különbséget a két teszt során. A vizsgálat 30–60. perce között a lipáz szekréció mértéke szignifikánsan alacsonyabb volt a Lundh-teszt során, mint a reinfúziós teszt alatt (19/C. ábra).



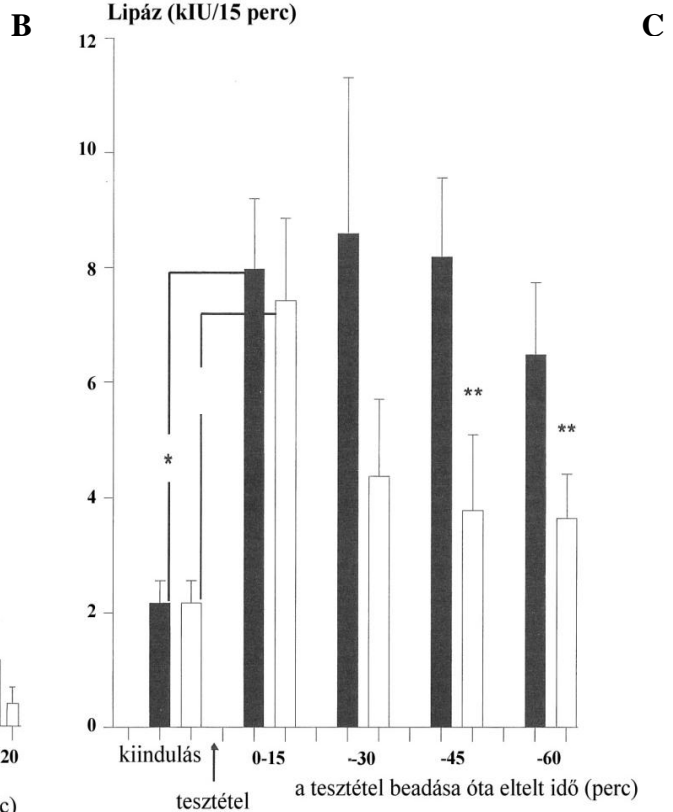
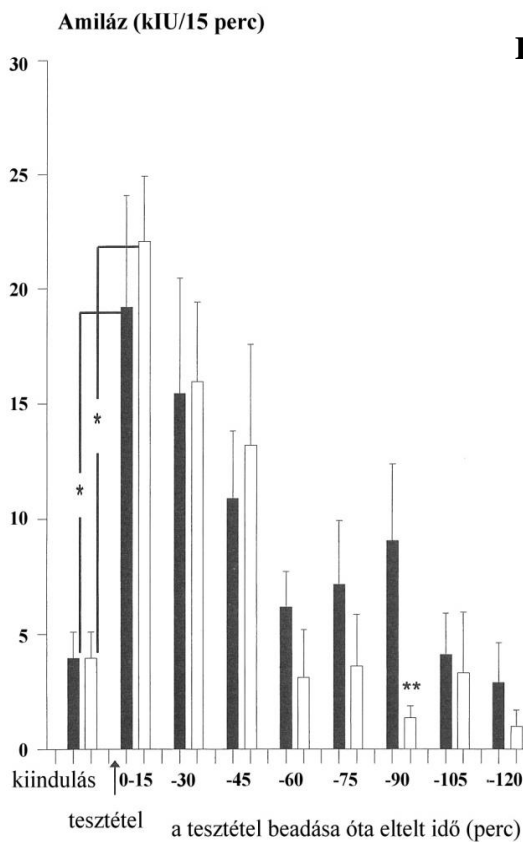
19. ábra. Tripszin (A), amiláz (B) és lipáz (C) szekréció a reinfúziós (fekete oszlopok) és a hagyományos (világos oszlopok) Lundh-teszt során.

A hagyományos Lundh-tesztnél a tesztételt manuálisan juttatuk a gyomorba 10 perc alatt. A teljes duodenum tartalmát 15 percnként aspiráltuk 2 órán keresztül. Egy másik napon a vizsgálatot megismételtük, azzal a különbséggel, hogy az aspirált duodenumnedvet – a méréshez szükséges mennyiség kivétele után – rögtön visszainfundáltuk a jejunumba (reinfúziós teszt).

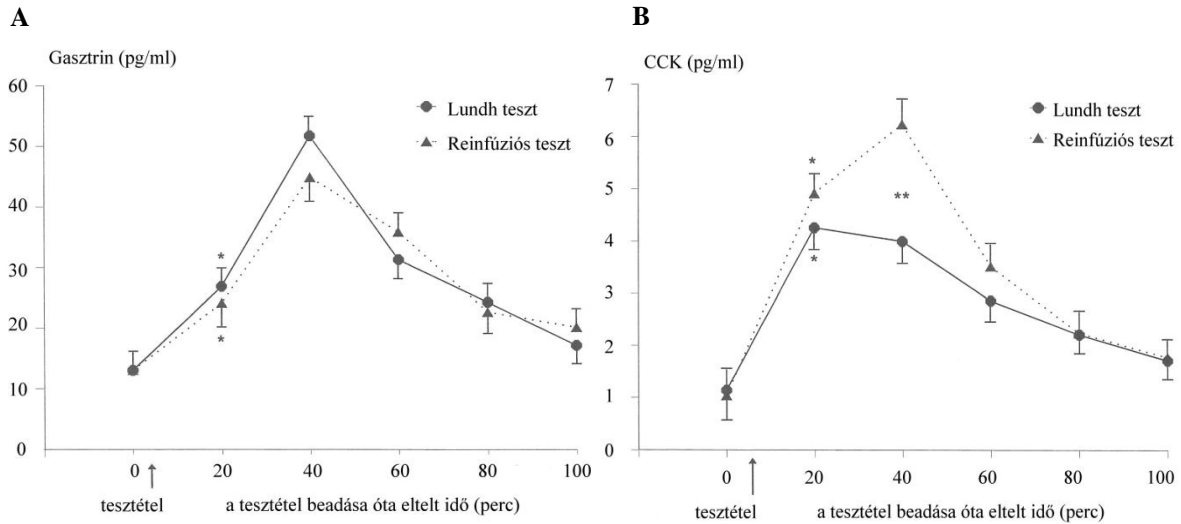
Az adatokat átlag \pm SEM formában tüntettük fel ($n = 9-9$).

*Szignifikáns különbség ($p < 0,05$) a megfelelő kiindulási értékhez képest.

**Szignifikáns különbség ($p < 0,05$) a reinfúziós teszthez képest.



A plazma gasztrin aktivitás a tesztétel beadása után 20 perccel szignifikánsan megemelkedett, 40 percnél érte el a maximumát, majd fokozatosan csökkent mindkét vizsgálat során. A hagyományos Lundh-teszt és a reinfúziós teszt során a gasztrin szekréció mértéke nem különbözött (20/A. ábra).



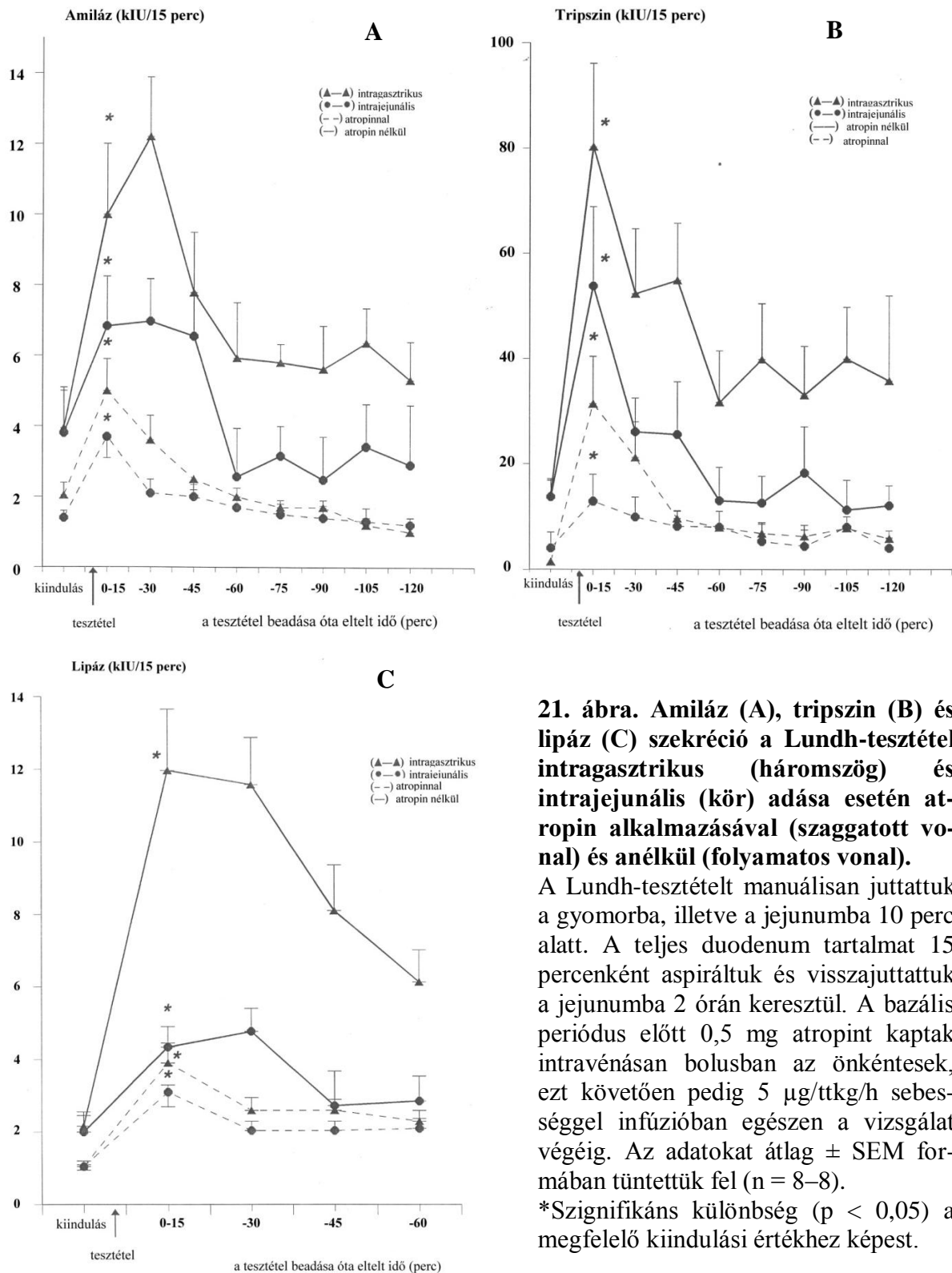
20. ábra. Plazma gasztrin (A) és cholecystokinin (B) aktivitás a reinfúziós (háromszög és pontozott vonal) és a hagyományos (kör és folytonos vonal) Lundh-teszt során. Az önkéntesek vizsgálata az 19. ábra leírása szerint történt. Az adatokat átlag \pm SEM formában tüntettük fel ($n = 9-9$). *Szigifikáns különbség ($p < 0,05$) a kiindulási (0 perc) értékhez képest. **Szigifikáns különbség ($p < 0,05$) a reinfúziós Lundh-teszthez képest.

A plazma CCK aktivitása a tesztétel intragasztrikus beadása után 20 perccel már szignifikánsan megemelkedett mindkét vizsgálat során. A CCK aktivitás emelkedésének mértéke egyedül a tesztétel beadása után 40 perccel volt szignifikánsan magasabb a reinfúziós teszt során (20/B. ábra). A 100 perc alatt mért integrált CCK válasz szignifikánsan nagyobb volt a reinfúziós teszt során, mint a hagyományos Lundh-tesztnél ($366,5 \pm 32,4$ vs. $295,4 \pm 31,1$ pM/ml perc).

4.2.2.2. Jejunalisan adott tesztétel hatása

A Lundh-tesztétel gyomorba juttatása az amiláz, tripszin és lipáz szekréció jelentős fokozódását eredményezte a bazális értékhez képest. A tesztétel jejunumba juttatása szintén fokozta a pancreas enzimek elválasztását a kiindulási értékhez viszonyítva (21. ábra). Az amiláz és a tripszin 120 perces, illetve a lipáz 60 perces összesített szekréciója a tesztétel jejunális adása esetén szignifikánsan alacsonyabb volt az intragasztrikus bejuttatáshoz képest (10. táblázat).

Atropin infúzió szignifikánsan csökkentette mind a bazális, mind az intragasztrikusan, illetve az intraejunálisan adott tesztétellel stimulált enzimszekréciókat (21. ábrák, 10. táblázat).



21. ábra. Amiláz (A), tripszin (B) és lipáz (C) szekréció a Lundh-tesztétellel intragasztrikus (háromszög) és intraejunális (kör) adása esetén atropin alkalmazásával (szaggatott vonal) és anélkül (folyamatos vonal).

A Lundh-tesztételt manuálisan juttattuk a gyomorba, illetve a jejunumba 10 perc alatt. A teljes duodenum tartalmát 15 percenként aspiráltuk és visszajuttattuk a jejunumba 2 órán keresztül. A bazális periódus előtt 0,5 mg atropint kaptak intravénásan bolusban az önkéntesek, ezt követően pedig 5 µg/ttkg/h sebességgel infúzióban egészen a vizsgálat végéig. Az adatokat átlag ± SEM formában tüntettük fel (n = 8–8).

*Szignyifikáns különbség ($p < 0,05$) a megfelelő kiindulási értékhez képest.

10. táblázat. Intragasztrikus és intrajejunális tesztétel beadása után létrejövő kumulatív pancreas enzimszekréció: az intravénás atropin hatása.

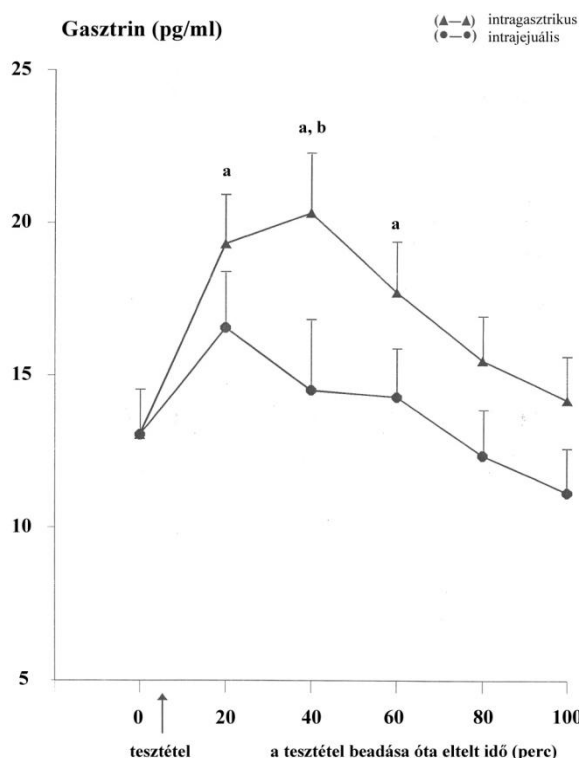
A tesztétel beadása	Kumulatív enzimszekréció (X ± SEM)		
	Amiláz (kU/2h)	Tripszin (kU/2h)	Lipáz (kU/1h)
Intragasztrikus	55,4±6,7	380,4±42,9	40,0±7,4
Intrajejunális	33,6±4,7 ^a	177,5±27,6 ^a	16,2±2,7 ^a
Intragasztrikus + atropin	19,3±3,9	97,9±13,9	12,7±2,4
Intrajejunális + atropin	16,3±1,8 ^b	64,6±6,4 ^b	10,3±7,4 ^b

Az önkéntesek vizsgálata a 21. ábra leírása szerinti történt. Az adatokat átlag ± SEM formában tüntettük fel (n = 8–8). ^aSzignifikáns különbség (p < 0,05) a tesztétel intragasztrikus adásához képest. ^bSzignifikáns különbség (p < 0,05) az atropin kezelés nélküli intrajejunális tesztétel beadásához képest.

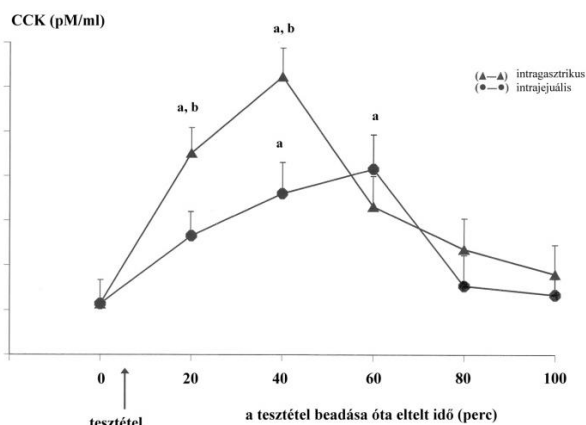
A plazma gasztrin aktivitás a tesztétel intragasztrikus beadása után 20 perccel szignifikánsan megemelkedett, 40 percnél érte el a maximumát, majd fokozatosan csökkent. A tesztétel intrajejunális adagolásakor nem jött létre szignifikáns gasztrin aktivitás emelkedés (22/A. ábra).

A plazma CCK aktivitása a vizsgálat során hasonlóan változott: a tesztétel intragasztrikus beadása után már 20 perccel szignifikánsan megemelkedett, 40 percnél érte el a maximumát, majd fokozatosan csökkent. A tesztétel intrajejunális adagolásakor a CCK aktivitás emelkedése később jelentkezett, maximumát csak 60 percnél érte el, és szignifikánsan kisebb mértékű volt, mint a gyomorba juttatott tesztétel esetén (22/B. ábra).

A



B



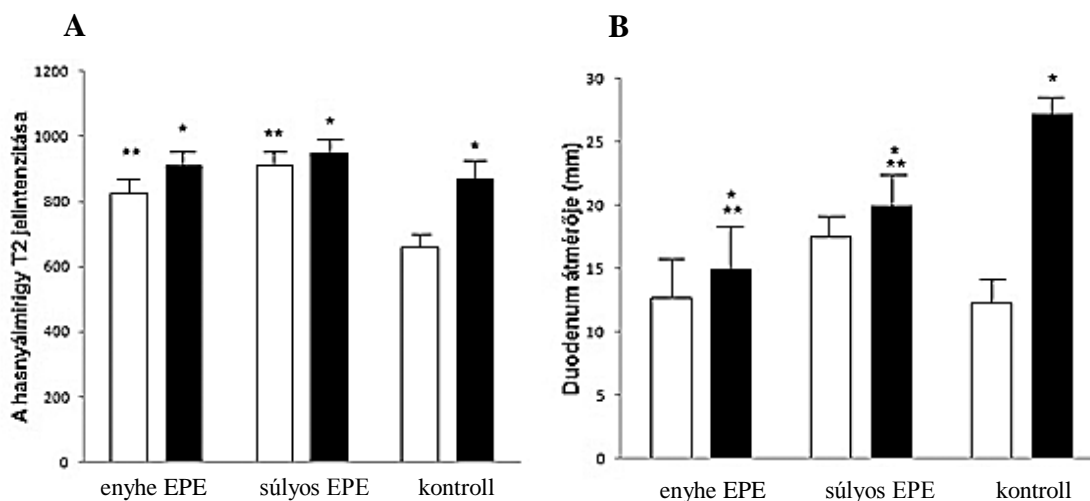
22. ábra. A plazma gasztrin (A) és cholecystokinin aktivitás a Lundh-tesztétel intragasztikus (háromszög) és intrajejunális (kör) adását követően. Az önkéntesek vizsgálata a 21. ábra leírása szerint történt. Az adatokat átlag \pm SEM formában tüntettük fel ($n = 8-8$). ^aSzignifikáns különbség ($p < 0,05$) a kiindulási (0 perc) értékhez képest. ^bSzignifikáns különbség ($p < 0,05$) a tesztétel intrajejunális adásához képest.

4.2.3. Mágneses rezonanciás cholangio-pancreatographia alkalmazása

4.2.3.1. A pancreas exokrin funkciójának megítélése

A Lundh-teszt eredménye alapján a betegeket enyhe ($n = 8$) és súlyos ($n = 12$) exokrin pancreas elégtelenségben szenvedő csoportra osztottuk (1. táblázat). MR vizsgálat során a pancreas kiindulási T2 jelintenzitása mind az enyhe, mind a súlyos pancreas elégtelenségű krónikus pancreatitisben szenvedőkben szignifikánsan magasabb volt, mint a kontroll csoportban ($826,5 \pm 36,3$ és $908,0 \pm 80,5$ vs. $659,2 \pm 41,6$) (23/A. ábra). A súlyos exokrin elégtelenségű csoportban valamivel magasabb jelintenzitást mértünk, mint az enyhén károsodott pancreas funkció esetén, ez azonban nem volt statisztikailag szignifikáns. Secretin *i.v.* adását követően mindhárom csoportban szignifikáns mértékű T2 jelintenzitás növekedés jött létre. A secretin beadása után mért T2 jelintenzitásokban már nem volt szignifikáns különbség észlelhető a három csoport között ($895,3 \pm 58,2$ és $934,6 \pm 67,8$ vs. $862,8 \pm 42,5$) (23A. ábra). A T2 jelintenzitás növekedés mértéke szignifikánsan kisebb mértékű volt az enyhe és súlyos pancreas

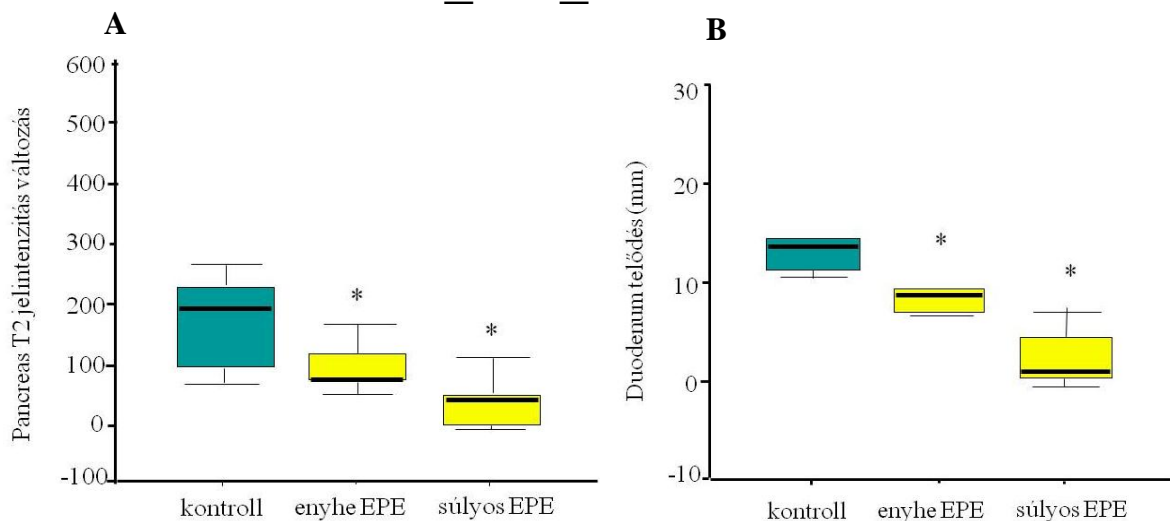
elégtelességű csoportban összehasonlítva a kontroll csoporttal ($66,8 \pm 15,7$ és $24,4 \pm 5,8$ vs. $200,0 \pm 45,0$) (24A. ábra).



23. ábra. A pancreas T2-jelintenzitása (A) és a duodenum átmérője (B) 0,5 NE/ttkg secretin *i.v.* injekció előtt (világos oszlopok) és azt követően 10 perccel (sötét oszlopok) enyhe és súlyos exokrin pancreas elégtelenségű (EPE) betegekben és a kontroll csoportban. *Szignifikáns különbség ($p < 0,05$) a kiindulási értékhez képest. **Szignifikáns különbség ($p < 0,05$) a kontroll csoporthoz képest.

A kiindulási duodenum átmérőben nem volt szignifikáns különbség a három csoport között ($12,7 \pm 2,9$ vs. $17,4 \pm 1,8$ vs. $12,2 \pm 2,2$ mm) (23/B. ábra). Secretin adását követően mindhárom csoportban szignifikánsan nőtt a duodenum átmérője. Ezen duodenum telődés mértéke szignifikánsan kisebb mértékű volt a krónikus pancreatitiszes betegcsoportokban a kontrollhoz képest ($4,1 \pm 1,3$ és $1,7 \pm 0,7$ vs. $15,4 \pm 1,7$ mm) (24/B. ábra). 10 perccel a secretin adását követően mért duodenum átmérő szignifikánsan kisebb volt az enyhe és súlyos krónikus pancreatitiszes betegcsoportban a kontrollhoz képest ($14,9 \pm 3,5$ és $19,9 \pm 2,0$ vs. $27,2 \pm 1,1$ mm) (23/B. ábra). Sem a T2 jelintenzitás változásában sem a duodenum telődés mértékében nem volt szignifikáns különbség az enyhe és súlyos exokrin pancreas elégtelenségben szenvedő csoport között.

Korreláció számítás során szignifikáns korrelációt találtunk a pancreas T2 jelintenzitás változása és a Lundh-teszt eredménye között, illetve a duodenum telődés mértéke és a Lundh-teszt között. A Spearman korrelációs koefficiens – 0,616, illetve – 0,78 ($p = 0,002$, ill. 0,0006) volt, ami arra utal, hogy a két vizsgálat jól korrelál egymással.



24. Ábra. 0,5 NE/ttkg i.v. secretin adása után létrejövő pancreas T2-jelintenzitás-változás (A) és duodenumtelődés (B) a kontroll csoportban és az enyhe és súlyos exokrin pancreas elégtelenségű (EPE) betegekben. A kalapácsok feje jelzi a minimumot, illetve a maximumot, a doboz az 50%-os perzentil értéket, míg a vízszintes vonal a medián értéket.

*Szignifikáns különbség ($p < 0,05$) a kontroll csoporthoz képest.

4.2.3.2. A pancreatobiliáris rendszer morfológiai vizsgálata

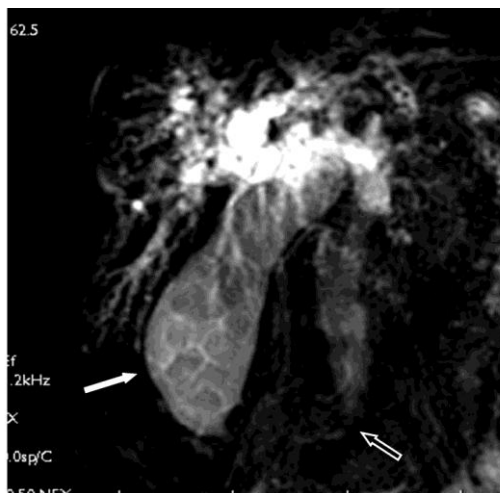
Az S-MRCP vizsgálat egy beteg kivételével minden betegben diagnosztikus értékű volt. Normális pancreatobiliáris rendszer ábrázolódott 5 betegben. Kóros eredményt adott az S-MRCP vizsgálat 17 betegben (10. táblázat). A kóros esetekben az S-MRCP egy kivételével alkalmas volt a végső diagnózis felállítására. Az S-MRCP által nyújtott információ minden betegben elégséges volt a további teendők elbírálására, azaz egyik esetben sem volt szükség további diagnosztikus vizsgálatra. 10 esetben belgyógyászati kezelést, illetve gondozást igényelt a betegség, míg 7 betegben invazív terápiás beavatkozásra volt szükség. A belgyógyászati ellátást igénylő betegek közül három betegben mérsékelt epeelfolyási zavart okozó krónikus pancreatitis igazolódott, ahol – tekintettel a betegek panaszmentességére – egyelőre műtéti beavatkozásra nem került sor. Három betegben primer szklerotizáló cholangitis igazolódott, ursodeoxycholsav terápia mellett a cholestasis mértéke mérséklődött. Egy 82 éves nőbetegben cholecystolithiasist igazolt az MRCP vizsgálat, műtétre a beteg életkora miatt nem került sor. Egy másik, 77 éves nőbetegben, akinél korábban choledocho-duodenostomia történt, az S-MRCP vizsgálat az extrahepatikus epeutak kaliberingadozása alapján cholangitis gyanúját vetette fel, amely antibiotikus kezelésre szanálódott. Két cholecystectomián átesett betegben a mérsékelt májfunkciós eltérések háttérében tágult extrahepatikus epeutak igazolódtak, egyéb kórjelző eltérés nélkül. Egyik betegben spontán, másikban ursodeoxycholsav terápia mellett normalizálódott a májfunkció (10. táblázat).

10. táblázat. S-MRCP vizsgálat eredménye sikertelen ERCP-t követően.

Beteg	ERCP indikációja	ERCP sikertelenség oka	MRCP diagnózis	Beteg sorsa
1	obstrukciós icterus st. p. choledochó-jejunost.	Billroth II. reszekció	choledochó-jejunostomia heges szűkülete	hepaticotomia + Kehr-drenázs
2	obstrukciós icterus st. p. choledochó-jejunost.	Billroth II. reszekció	cholangitis	antibiotikus kúra
3	obstrukciós icterus	st. p. choledochó-jejunost.	choledocholithiasis	PTD
4	obstrukciós icterus	Roux-Y anastomosis hepatico-jejunostomia	hepatico-jejunostomia szűkülete	PTD
5	biliaris pancreatitis	technikai	cholecystolithiasis	gondozás
6	cholestasis	technikai	mérs. tágabb choledochus	gondozás
7	neopl. pancr. susp.	duodenum kompresszió	krónikus pancreatitis	gondozás
8	obstrukciós icterus	technikai	distális cholangiocarcinoma	PTD
9	cholestasis	technikai	PSC	gondozás
10	obstrukciós icterus	technikai	distális choledochus szűkülete	hepatico-jejunostomia neopl. cap. pancr.
11	obstrukciós icterus, krónikus pancreatitis	duodenum szűkület	krónikus pancreatitis choledochus kompresszió	choledochó-jejunostomia gastro-jejunostomia Wirsungo-gastrostomia
12	obstrukciós icterus krónikus pancreatitis	technikai	krónikus pancreatitis choledochus kompresszió	gondozás
13	cholestasis st. p. choledochó-duodenostomiam	technikai	sine morbo	gondozás
14	cholestasis	technikai	PSC	gondozás
15	cholestasis	technikai	PSC	gondozás
16	obstrukciós icterus	technikai	sine morbo	gondozás
17	recidív pancreatitisek	technikai	sine morbo	gondozás
18	recidív pancreatitisek	technikai	sine morbo	gondozás
19	obstrukciós icterus	Billroth II. reszekció	krónikus pancreatitis choledochus kompresszió	choledochó-enterostomia
20	tágabb epeutak	technikai	tágabb epeutak	gondozás
21	obstrukciós icterus	technikai	krónikus pancreatitis choledochus kompresszió	gondozás
22	kóros májfunkció	Billroth II. reszekció	sine morbo	gondozás

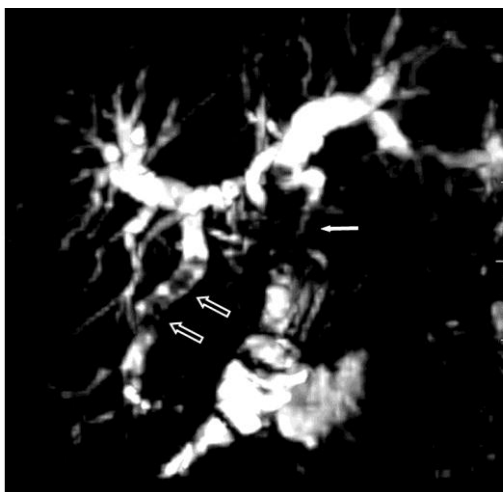
PSC: primer szklerotizáló cholangitis; PTD: perkután transzhepatikus drenázs

Hét betegnél terápiás beavatkozásra volt szükség, közülük négyenél műtetre. Ezekben az esetekben a műtéti indikáció felállítása az S-MRCP vizsgálat alapján történt, és a műtéti lelet három esetben megegyezett az S-MRCP vizsgálat eredményével; egy betegben (10. eset) az S-MRCP csak az epeúti elzáródás helyét tudta megmondani, de annak okát nem. Ezen idős nőbetegnél obstrukciós icterus miatt került sor a vizsgálatra. Az S-MRCP a Vater-papilla előtt mutatta ki az epeúti obstrukciót, a Wirsung-vezeték nem ábrázolódt (25. ábra). Pancreasfej carcinoma tentatív diagnózis született. A beteg műtetre került, ahol igazolódt a diagnózis. Vaszkuláris érintettség miatt a kuratív reszekció nem volt kivitelezhető, biliodigestív anasztomózis történt.



25. ábra. 78 éves nőbeteg MRCP képe. A choledochus a Vater-papilla előtt beszűkült (üres nyíl), proximálisan végig tág. Epehólyagkövek láthatók (teli nyíl). A Wirsung-vezeték nem ábrázolódott.

Egy korábban Billroth II. reszekción átesett betegben az obstrukciós icterus hátterében szűk choledocho-jejunostomiás anasztomózis igazolódott az intrahepatikus epeutak jelentős tágulatával és epeúti kövekkel. Hepaticotomiára és Kehr-drenázsra került sor (1. eset, 26. ábra).



26. ábra. 58 éves nőbeteg MRCP képe, akinél Billroth II. reszekció miatt volt sikertelen az ERCP vizsgálat. A choledocho-jejunostomiás anasztomózis beszűkült (teli nyíl), jelentősen tágultak az intrahepatikus epeutak, bennük kövek (üres nyilak) láthatók. A betegnél hepaticotomia és Kehr-drenázs történt.

Krónikus pancreatitisszel gondozott betegnél obstrukciós icterus miatt végzett ERCP vizsgálat a posztbulbáris duodenum körkörös szűkületből kifolyólag nem volt kivitelezhető. S-MRCP a meszes pancreasfej által okozott choledochus és Wirsung-vezeték kompressziót

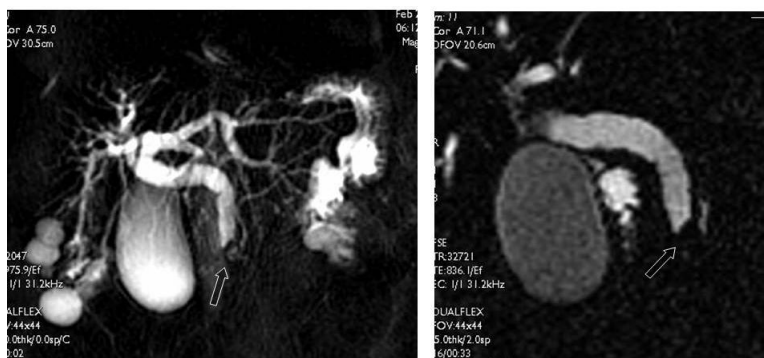
igazolt mindkét vezeték presztenotikus tágulatával, ami a jellegzetes „kettős csatorna” jelet eredményezte (11. eset, 27. ábra). Az intrahepatikus epeutak és a ductus cysticus is tágult volt. Az elzáródásos sárgaság okaként krónikus pancreatitis okozta epeúti kompresszió volt véleményezhető. Műtetre került sor, amely megerősítette a diagnózisunkat, choledocho-jejunostomia, gastro-jejunostomia és Wirsungo-gastrostomia történt.

Krónikus pancreatitisés férfibetegben a korábbi Billroth II. anasztomózis miatt volt sikertelen az ERCP vizsgálat. Az S-MRCP a meszes pancreas által fenntartott epeelfolyási zavart mutatott ki; choledocho-enterostomiára került sor (19. eset).



27. ábra. 63 éves férfi MRCP képe, akinél duodenum stenosis miatt nem sikerült az ERCP vizsgálat. A meszes pancreasfej a Wirsung-vezeték és a choledochus intrapancreaticus szakaszának kompresszióját (nyíl) okozza mögöttes tágulattal. Tágabbak az intrahepatikus epeutak és a ductus cysticus is. Choledocho-jejunostomia, gastro-jejunostomia és Wirsungo-gastrostomia történt, tumoros szövet a műtét során sem igazolódott.

Három esetben a beteg általános állapota és életkora miatt percutan transhepatikus drenázs (PTD) segítségével oldottuk meg az epeelfolyási zavart. S-MRCP choledocho-jejunostomia után kialakult choledocholithiasist (3. eset), szűk hepatico-jejunostomiás anasztomózist (4. eset) és disztális cholangiocarcinomát (8. eset, 28. ábra) igazolt az epeúti obstrukció hátterében. A morfológiai eltéréseket a PTC megerősítette. Az epepasszázst a PTD során behelyezett műanyag drenázs katéterrel, illetve fémszttel biztosítottuk.



28. ábra. 81 éves nőbetegben az MRCP vizsgálat során szabályos Wirsung-vezeték és vesecysták ábrázolódtak. Az epeút disztális részén a Vater-papilla felett alacsony jelintenzitású árnyékkiesés (nyíl) látható, amely cholangiocarcinoma lehetőségét vetette fel. Az elváltozástól proximálisan az epeutak tágabbak. A beteg életkora és általános állapota miatt PTD során belső sztent behelyezés történt.

4.2.4. Autoimmun pancreatitis vizsgálata

4.2.4.1. Hazai multicentrikus vizsgálat

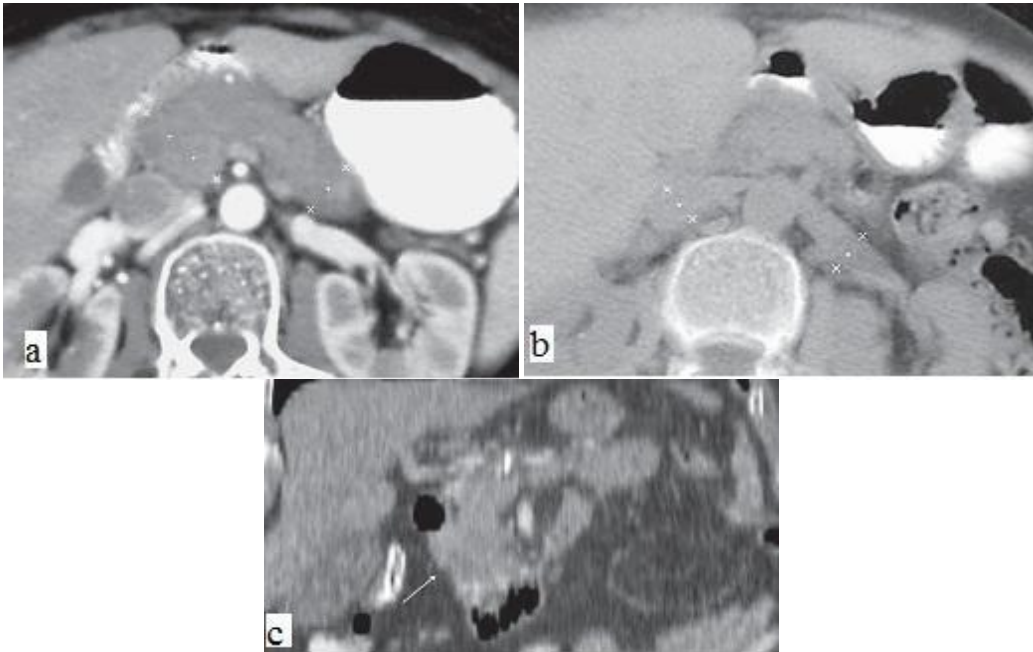
A vizsgálati időszak alatt 17 betegnél diagnosztizáltunk AIP-t. A betegek átlagéletkora 42,7 év (16–74), 47%-uk nő volt (11. táblázat). Leggyakoribb tünet az enyhe hasi fájdalom, mérsékelt fogyás és az obstrukciós icterus volt. Öt betegnél (29%) diagnosztizáltak korábban gyulladásos bélbetegséget, 2 betegnek 1-es típusú cukorbetegsége volt, egynek sialadenitise. A szérum pancreaszimek a vizsgált 15 beteg 40%-ában, a CA 19-9 tumormarker hat betegből 17%-ban mutatott mérsékelt emelkedést. A szérum-IgG4 a vizsgált nyolc beteg 62%-ában, az antinukleáris antitest 50%-ban volt emelkedett, illetve pozitív.

11. táblázat. Autoimmun pancreatitis betegek klinikuma.

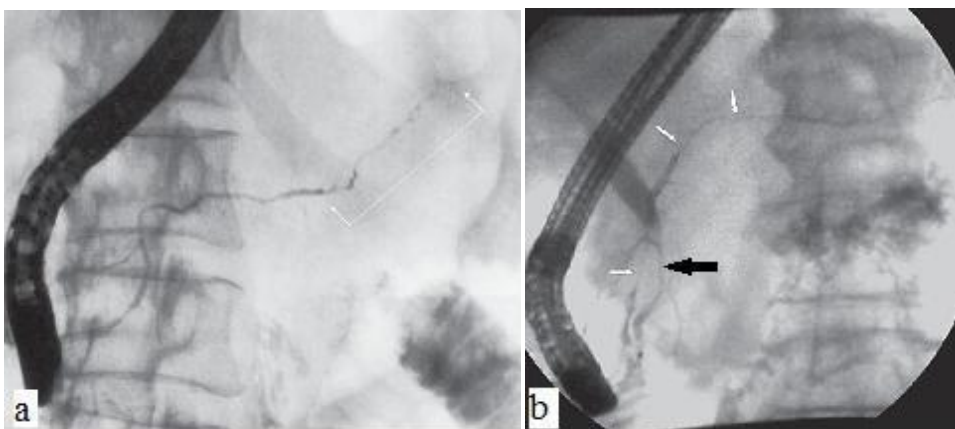
Átlagéletkor (tartomány) (év)	42,7 (16–74)
Nő (esetek)	8 (47%)
Hasi fájdalom (esetek)	13 (76%)
Fogyás (esetek)	7 (41%)
Obstrukciós icterus (esetek)	7 (41%)
Diabetes mellitus (esetek)	2 (12%)
Autoimmun betegség (esetek)	8 (47%)

Képzővizsgálatok hét betegnél (41%) a pancreas diffúz, kolbászszerű kiszélesedését, nyolc betegnél (47%) a pancreas körülírt megnagyobbodását (29/a. és c. ábra), míg két betegnél (12%) eltérés nélküli hasnyálmirigyét mutattak. Kettes típusú AIP esetén a betegek 66%-ában a pancreas körülírt kiszélesedése volt kimutatható. Az ERCP vizsgálat valamennyi

esetben a Wirsung-vezeték fali egyenetlenséggel járó szűkületét igazolta: 4/12 betegben (33%) diffúz, 8/12 esetben (67%) szegmentális volt a szűkület (30/a. és b. ábra). Mind a hét obstrukciós icterusos betegnél az ERCP vizsgálat a közös epevezeték intrapancreaticus szakaszának szűkületét mutatta az elzáródás hátterében (30/b. ábra), három esetben az epeelfolyás biztosítása céljából sztent behelyezésre került sor. A szteroid terápia során a szűkületek oldódásakor a sztentek eltávolításra kerültek.

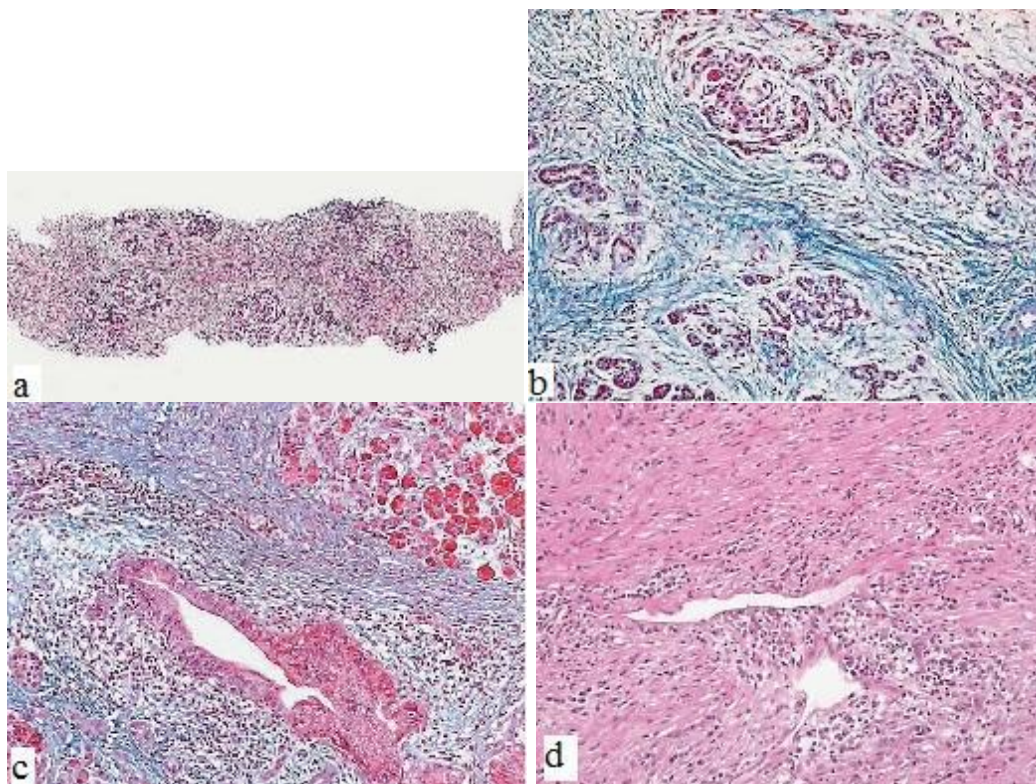


29. ábra. CT vizsgálat egy 62 éves nőbeteg hasnyálmirigyének diffúz megnagyobbodását mutatja (a). 4 hetes szteroid kezelést követően a beteg panaszmentes, a pancreas mérete normalizálódott (b). 72 éves férfibetegben a CT a pancreas körülírt kiszélesedését (nyíl) igazolta (c).



30. ábra. ERCP a Wirsung vezeték diffúz, szabálytalan kontúrú szűkületét (a), illetve többszörös, presztenotikus tágulat nélküli szegmentális (fehér nyilak) szűkületét mutatja a közös epevezeték intrapancreaticus szakaszának sztenózisával (fekete nyíl) (b).

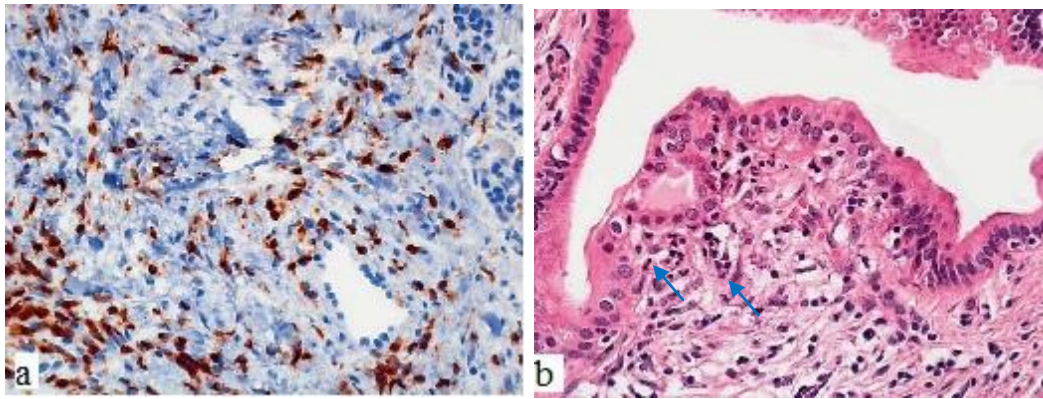
A szövettani vizsgálathoz különböző technikák alkalmazásával történt a mintavétel. Egy esetben az UH vezérelt vékonytű-aspiráció során nyert minta az AIP diagnózisának felállítására nem volt alkalmas, de tumorsejteket a citológiai vizsgálat nem igazolt. Öt esetben történt percutan UH vezérelt biopsziás mintavétel, amely minden esetben periductalis lymphoplasmocytás infiltrációt igazolt örvénylő fibrózissal és phlebitisszel (31. ábra). Két esetben a pancreas lokális kiszélesedése miatt a malignitás lehetőségét nem lehetett kizárni, ezért pancreasfej reszekció történt, amely utólag igazolta az AIP-t, mégpedig mindkét esetben a 2-es típusút. Négy betegben a duodenoszkópia során a megnagyobbodott Vater-papillából történt biopsziás mintavétel, amely két esetben diagnosztikus volt AIP-re, mindkét betegnél a pancreasfejre lokalizálódott a folyamat. Egyik betegnél a malignitás lehetősége miatt pancreasfej reszekcióra került sor (lásd fenn).



31. ábra. A szövettani vizsgálat az atrophias lebnykék körül örvénylő fibrosist és sűrű mononukleáris sejtes beszűrtséget (HE, 5x; a), kollagén rostokban gazdag fibrózist (trichrome festék, 20x; b), periductalis lymphoplasmocytás infiltrációt (HE, 20x; c) és venulitist (HE, 20x; d) igazolt.

Nyolc betegnél tudtuk elvégezni az IgG4 immunhisztokémiai vizsgálatot, amely öt esetben (63%) volt pozitív (32/a ábra). A szerológiailag negatív esetenél viszont a klasszikus

lymphoplasmocytás infiltráció mellett a ductális epithelsejtek granulocytás beszűrtsége (GEL) volt kimutatható, azaz IDCP igazolódott (32/ b ábra).



32. ábra. Autoimmun pancreatitis szövettani vizsgálata. 1-es típus: periductalis IgG4-pozitív plazmasejtek szaporulata (HE, 40x; a). 2-es típus: granulocytás epithelsejt laesiok (nyílak, HE, 40x; b).

Megnéztük az AIP két szövettani típusában a betegek klinikai jellemzőit: az IDCP-s betegek lényegesen fiatalabbak, nincs férfi dominancia, és gyakori a társulás colitis ulcerosával (11. táblázat).

11. táblázat. Az LPSP és az IDCP autoimmun pancreatitiszes betegek demográfiai jellemzői.

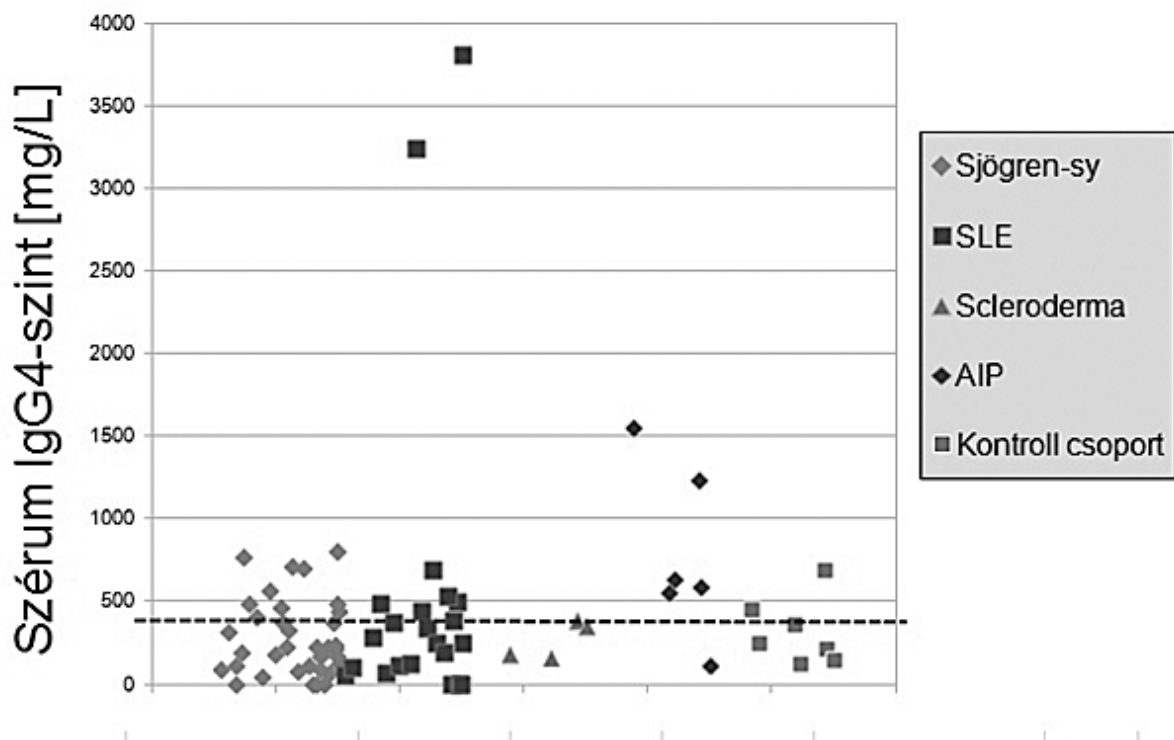
	LPSP	IDCP
Betegek száma	5	3
Átlagéletkor (év)	59 (37–74)	34 (19–56)
Nő (esetek)	3 (60%)	2 (66%)
Colitis ulcerosa (esetek)	1 (20%)	2 (66%)

Az alkalmazott szteroid terápia hatására valamennyi betegnél remissziót sikerült elérni. A betegek gyorsan tünetmentessé váltak, a korábban emelkedett májfunkciójuk csökkent, a morfológiai eltérések a szteroid bevezetése után négy héttel regrediáltak, az epeúti szűkület mérséklődött. A prednisolon dózis csökkentésekor egy beteg (7%) esetében alakult ki recidíva. A szteroid dózisének átmeneti emelésére ismét remisszió jelentkezett; a hosszú távú immunszuppressziót azathioprin adásával valósítottuk meg.

4.2.4.2. Autoimmun pancreatitis és szisztémás autoimmun betegségek társulása

A vizsgált 61 autoimmun beteg közül 17 esetben (28%) találtunk emelkedett szérumszintű IgG4 szintet (919 ± 996 mg/l) (33. ábra). Tíz beteg Sjögren-szindrómás volt (IgG4: $590 \pm$

232 mg/l), közülük kettő Hashimoto-thyreoiditisben is szenvedett. A másik 7 beteget SLE-vel diagnosztizáltuk (IgG4: $1388 \pm 985,5$ mg/l). Két SLE-s betegben az IgG4 szint jelentősen emelkedett (> 3000 mg/l) volt. Az egyik betegnél Raynaud-szindróma is társult a kórképhez, a másikonál xerophthalmia és bronchiális asthma voltak a kísérő betegségek. A 6 AIP beteg közül ötben (83%) emelkedett volt a szérumban az IgG4 szint (783 ± 522 mg/l). A normál tartományon belüli IgG4 szinttel bíró beteg pancreas szövettani vizsgálata 2-es típusú AIP-re típusos volt és a szteroid terápia is hatásosnak bizonyult. Az SLE-s és a Sjögren-szindrómás betegek IgG4 szérumszintje nem különbözött szignifikánsan az AIP-betegekéétől.



33. ábra. Szérumban immunglobulin G4 szint autoimmun betegségekben és autoimmun pancreatitisben. Szaggatott vonal: küszöbérték (400 mg/l).

A 17 emelkedett IgG4 szintű autoimmun beteg UH vizsgálata 11 esetben normális morfológiájú pancreast igazolt. Az UH vizsgálat két esetben gracilis pancreast (mindkét beteg Sjögren-szindrómás volt), 1–1 esetben a pancreastest, illetve a farok mérsékelt kiszélesedését véleményezte (mindkét beteg SLE-s). Azonban hasi CT vizsgálattal a négy eset közül egyben sem sikerült megerősíteni az AIP diagnózisát. Hasi UH vizsgálat két további esetben pancreas steatosist igazolt. Az autoimmun betegek egyikében sem igazoltak a morfológiai vizsgálatok pancreasvezeték tágulatot.

Megvizsgáltuk az SS-A és SS-B autoantitestek előfordulását és ennek az emelkedett szérum IgG4 szinttel való kapcsolatát Sjögren-szindrómás betegekben. Az SS-A és az SS-B autoantitestek egyaránt pozitívak voltak 22 Sjögren-szindrómás betegben, közülük hétben volt emelkedett a szérum IgG4 szint. Csak az SS-A autoantitest volt pozitív 9 betegben, közülük kettőnél volt emelkedett a szérum IgG4 szint. Mindkét autoantitest negatív volt 4 betegben, közülük egyben mértünk emelkedett szérum IgG4 szintet (12. táblázat).

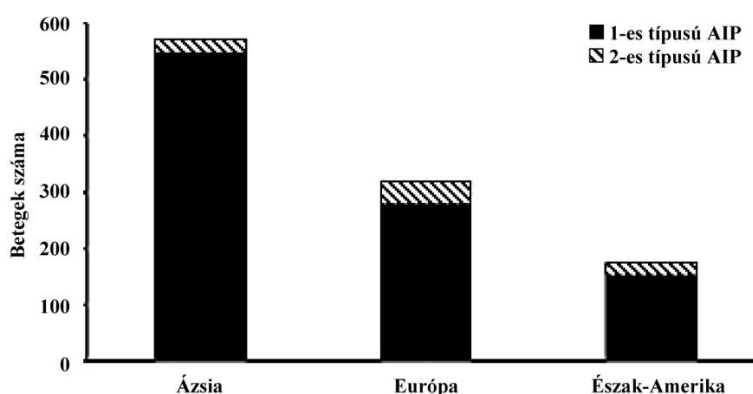
12. táblázat. Az SS-A/SS-B autoantitestek előfordulása az emelkedett IgG4 szérum szintű Sjögren-szindrómás betegekben.

	Sjögren-szindróma		
	SS-A pozitív/ SS-B pozitív	SS-A pozitív/ SS-B negatív	SS-A negatív/ SS-B negatív
IgG4 > 400 mg/l	7	2	1

4.2.4.3. Nemzetközi multicentrikus vizsgálat

AIP betegek jellegzetességei

A vizsgálatba 1064 AIP beteg került beválasztásra, 978 fő 1-es típusú és 86 fő 2-es típusú. A betegek átlagéletkora 61,4, illetve 39,9 év volt az 1-es és a 2-es AIP csoportokban a diagnózis idején. A férfi betegek előfordulása 77% volt az 1-es és 55% a 2-es típusban ($p < 0,001$). A 2-es típusú AIP betegek aránya alacsonyabb volt az ázsiai országokban (3,7%), mint Európában (12,9%, $p < 0,001$) és Észak-Amerikában (13,7%, $p < 0,001$) (34. ábra).



34. ábra. 1-es és 2-es típusú autoimmun pancreatitis regionális megoszlása.

Terápiás válasz

Az 1-es típusú AIP-esetek döntő többsége (74%) először szteroid és nem sebészi, vagy konzervatív kezelésben részesült; 2-es típusú AIP esetén ez az arány csak 62% volt ($p = 0,01$). Remissziót csaknem valamennyi 1-es és 2-es típusú AIP betegnél sikerült elérni (13. táblázat). A remissziót elérték aránya nagyobb volt az intervencióban (szteroid vagy sebészi kezelés) részesülőknél (99,2%), szemben a csak konzervatív terápiát kapó betegekkel (55,2%, $p < 0,001$) az 1-es típusú AIP esetén. Ezzel szemben a remissziós arány 2-es típusú AIP esetén hasonló volt az intervenció és a konzervatív kezelést kapó betegek között (83,5% vs. 66,7%, $p = 0,29$). Érdekes módon a palliatív sebészi bypass műtéten átesett betegek jelentős része is remisszióba került, azonban az esetszám ebben a csoportban alacsony volt. Az elsődleges terápia típusait és megoszlását, a szteroid kezelés indikációit és az egyidejű kiegészítő kezeléseket tüntettük fel az 13. táblázatban. A betegek kis részénél volt szükség a szteroid terápia előtt a cukorbetegség kezelésére. Obstrukciós icterus esetén a betegek nagy részénél endoszkópos epeúti sztentelés történt. A szteroid kezelés leggyakoribb indikációja 1-es altípus esetén a sárgaság (63%) és a pancreatitis biokémiai jeleivel, vagy a nélkül jelentkező hasi fájdalom (27%) volt. A 2-es altípusban a leggyakoribb indikáció a hasi fájdalom és a gyulladós bélbetegség volt.

Az emelkedett szérum IgG4 szint ($n = 446$) a szteroid kezelés hatására az esetek döntő többségében ($n = 427$, 95,7%) csökkent és 204 betegben (45,7%) normalizálódott 1-es típusú AIP-ben. Az 1-es típusú AIP diagnózisakor fennálló pancreas megnagyobbodás ($n = 609$) a szteroid kezelés hatására 400 betegben (65,7%) normalizálódott, 173 esetben (28,4%) a pancreas atrofiás lett, míg 35 betegben (5,9%) a pancreas megnagyobbodása változatlanul megmaradt. A 2-es típus esetén 50 betegnél igazolódott pancreas megnagyobbodás a betegség diagnózisakor. Többségükénél ($n = 43$, a betegek 86%-ában) a kezelés hatására a pancreas mérete normalizálódott, 7 betegnél pedig a pancreas atrofiás lett.

Relapszus

A 978 1-es típusú AIP betegből 302-nél (31%) jelentkezett legalább egy alkalommal relapszus a vizsgálat időtartama alatt, míg a 2-es altípus esetén csak 8 betegnél (9%), $p < 0,001$) (14. táblázat). A relapszusok döntő többsége a szteroiddal kezelt betegekben alakult ki; 67%-ban a szteroid elhagyásakor, 15%-ban a szteroid leépítésekor és 18%-ban a fenntartó terápia során. A relapszusok többsége az 1-es típusban a biliaris rendszert és a pancreast érintette, míg a 2-es típusban csak a pancreasra korlátozódtak.

13. táblázat. Az elsődleges terápia és a szteroid kezelés indikációi autoimmun pancreatitisben.

Elsődleges terápia:	1-es típusú AIP (n = 901*)		2-es típusú AIP (n = 85*)		
	Sikeres remisszió, n	%	Sikeres remisszió, n	%	
Szteroid	681/684	99,6	48/52	92,3	
Sebészi reszekció	125/127	98,4	17/25	68,0	
Palliatív sebészi bypass	22/23	95,7	1/2	50,0	
Konzervatív	37/67	55,2	4/6	66,7	
	1-es típusú AIP (n = 724)		2-es típusú AIP (n = 53)		p érték**
A szteroid kezelés indikációi:	n	%	n	%	
Sárgaság	458	63	13	25	<0,001
Pancreatitis/hasi fájdalom	198	27	34	64	<0,001
Kóros képzőanyag (diffúz pancreas megnagyobbodás, pancreas körülírt kiszélesedés)	71	10	0	–	0,01
Nyálmirigy megnagyobbodás	49	7	0	–	0,04
Szteroid diagnosztikus teszt	46	6	4	8	0,77
Retroperitoneális fibrózis	17	2	0	–	0,62
IgG4-társult vesebetegség	9	1.2	0	–	0,99
Lymphadenopathia	6	0.8	0	–	0,99
IgG4-társult tüdőbetegség	4	0.6	0	–	0,99
Gyulladásos bélbetegség	1	0.1	23	48	<0,001
Egyéb (hiperglikémia, fogyás, etc.)	20	3	0	–	
Diabetes mellitus kezelése:					
Orális készítmény	99/596	17	6/46	13	0,53
Inzulin terápia	136/596	23	4/46	8,7	0,03
Endoszkópos terápia (elzáródásos sárgaság esetén):					
Epeúti sztent behelyezése	351/492	71	10/13	77	0,77

*Hetvenhét 1-es típusú és egy 2-es típusú AIP-beteg adatai nem szerepelnek a táblázatban, mert a vizsgálat zárásakor a terápiás válasz még nem volt megítélhető.

**p érték az 1-es és a 2-es típusú AIP-beteg adatai összehasonlításának eredményét mutatja. A számításokhoz χ^2 próbát és Fisher-egzakt tesztet használtunk.

14. táblázat. A relapszusok megoszlása az elsődleges terápia alapján, illetve a lokalizáció és a gyakoriság szerint a szteroiddal kezelték között.

	1-es típusú AIP		2-es típusú AIP	
Elsődleges terápia	Relapszus, n	%	Relapszus, n	%
Szteroid	245/684	35,8	8/52	15,3
Sebészi reszekció	35/116	30,2	0/25	0
Palliatív sebészi bypass	11/23	47,8	0/2	0
Konzervatív	11/57	19,3	0/6	0
Relapszus a szteroid kezelést követően:				
Relapszus lokalizációja:				
	n = 245 relapszus		n = 8 relapszus	
Biliáris rendszer	124	50,6	–	–
Pancreas	107	42,9	8	100
Nyálmirigy	18	7,3	–	–
Tüdő	11	4,5	–	–
Lymphadenopathia	4	1,6	–	–
Vese	3	1,2	–	–
Egyéb (RPF vagy NOS)	13	5,3	–	–
Személyenkénti gyakoriság:				
1 relapszus	189	77,1	8	100
2 relapszus	39	15,9	–	–
3 relapszus	13	5,3	–	–
≥4 relapszus	4	1,6	–	–

RPF = retroperitoneális fibrózis, NOS = nem specifikált

Relapszust előrejelző paraméterek

A relapszus aránya nem különbözött a szteroid kezelés után perzisztálón magas IgG4 szinttel rendelkezők és a normál IgG4 szintű betegek között (32,7% vs. 31,4%, $p = 0,77$). A relapszus aránya a diffúz és a fokális pancreas kiszéledéssel járó AIP esetén sem mutatott különbséget (42/440, 32,3% vs. 92/285, 32,3%, $p = 0,99$). Ezzel szemben IgG4-társult szklerotizáló cholangitis esetén a relapszus 96/171 (56,1%) volt, míg szklerotizáló cholangitis előfordulása nélkül csak 142/551 (25,7%) betegben jelentkezett relapszus ($p < 0,001$). A relapszus aránya hasonló volt a disztális epeúti érintettséggel, illetve anélküli AIP esetén (33,9% vs. 31,1%, $p = 0,44$). 2-es típusú AIP esetén nagyon kevés relapszus volt, így a rizikó-faktorok jelentőségteles statisztikai elemzésre nem volt lehetőségünk.

Relapszus kezelése

1-es típusú AIP relapszusa esetén a szteroid volt a leggyakrabban használt terápia és az esetek 95%-ában (201/210) sikerült remissziót elérni. Azathioprin-t 68 betegnél alkalmaztunk és 56 esetben (85%) volt sikeres a remisszió indukálás. A ritkábban (n = 18) használt készítmények a következők voltak: mikofenolat mofetil (n = 8), ciklosporin (n = 3), methotrexat, 6-merkaptopurin, ciklofoszfamid és rituximab. Ebben a csoportban 12 (86%) betegnél sikerült remissziót elérni.

1-es típusú AIP hosszú távú következményei

A pancreasvezeték kő előfordulása ritka volt azon betegekben, ahol az elváltozás megítélésére az utánkövetés során képalkotó vizsgálatok történtek (46/659, 7%). A kőképződés gyakoribb volt a legalább egy relapszuson átesett betegekben, mint azokban, akiknél soha nem jelentkezett recidíva (14,4% vs. 4,0%, $p < 0,001$).

Az utánkövetés során előforduló daganatok közül a gyomor, a tüdő és a prostata lokalizációjú volt a leggyakoribb (15. táblázat). Öt férfi betegben pancreas carcinoma került diagnosztizálásra; a felismerés idején átlagéletkoruk 77 (65–80) év volt. Négy esetben a daganat több mint 3 évvel az AIP diagnózisa után került kórismezésre, 1 betegnél ez az intervallum 9 hónap volt. Az utóbbi esetben az AIP diagnózisa a pancreas diffúz kiszélesedése és az emelkedett szérums IgG4 alapján került felállításra; az 1-es típusú AIP definitív szövettani diagnózisa a reszekált pancreas hisztológiai vizsgálata során nyert megerősítést. Pancreas carcinoma diagnosztizálása idején két betegnél történt szérums IgG4 meghatározás, amely mérsékelten (a normál érték felső határának legfeljebb kétszereséig) volt emelkedett. A gyomor carcinomás esetek közül 8-at (73%) japán és koreai vizsgálóhelyeken diagnosztizáltak, a rizikófaktorok jelenlétét nem vizsgálták. 2-es típusú AIP esetén sem pancreasvezeték kő, sem malignus daganat nem került kórismezésre a vizsgálati időszakban.

Tumor típusa	Betegek, n
Gyomor	11
Tüdő	9
Prostata	7
Colon	5
Pancreas	5
Nyelőcső	4
Cholangiocarcinoma	3
Leukemia	3
Petefészek	2
Vese	2
Egyéb*	6

15. táblázat. Malignus daganatok előfordulása 1-es típusú autoimmun pancreatitisben.

*Egyéb malignus daganatok (n = 1–1): here, gasztrointesztinális stromális tumor, emlő, húgyhólyag, hepatocellularis és ismeretlen kiindulású adenocarcinoma.

4.2.5. Pancreas enzimpótló terápia eredményességének vizsgálata

4.2.5.1. Hazai multicentrikus vizsgálat

Az éleminőség kérdőívet a betegek önállóan, különösebb nehézség nélkül kb. 15 perc alatt töltötték ki. A betegek együttműködése kimagasló volt, mindössze egy beteg nem tudta kitölteni a kérdőívet. A 2. csoport betegei között gyakoribb volt a súlyos exokrin pancreas elégtelenség, a steatorrhoea és a megelőző pancreas műtét az 1. csoporthoz képest (4. táblázat). A 2. csoport valamennyi betege esetében eredménytelen volt a megelőző pancreas enzimszubsztitúciós kezelés. Mindezek alapján úgy tűnik, hogy a 2. csoportban a krónikus pancreatitis súlyosabb lefolyású volt.

A két csoport betegeinek kiindulási életminőségi eredményeit összehasonlítva a szocializáció és az anyagi helyzet szignifikánsan jobb volt az 1. csoport betegeinél, míg a remény és bizalom a 2. csoportban volt magasabb (16. és 17. táblázat). A szocializáció és az anyagi helyzet vonatkozásában 1 hónap elteltével már nem volt különbség a két csoport között. A vizsgálat előtt az átlagos testtömegcsökkenés $7,4 \pm 1,8$ kg volt az 1., míg $4,7 \pm 1,3$ kg a 2. csoportban. A betegek testtömege szignifikánsan nőtt mindkét csoportban 1 hónappal a pancreas enzimpótló terápia megkezdése után a kiindulási értékhez viszonyítva. A széküríté-

16. táblázat. Életminőségi eredmények az 1. csoportban.

Életminőség	Kérdés sorszáma	Kiindulási érték	Kezelés utáni érték	Szignifikancia
Testtömeg (kg)		67,7 \pm 3,8	67,9 \pm 3,1	p = 0,049
Székletszám/hét		12,1 \pm 1,1	9,4 \pm 0,8	p = 0,023
Fizikai állapot	1–5	81,3 (20–100)	84,5 (20–100)	p = 0,190
Munkaképesség	6,7	77,4 (0–100)	82,3 (0–100)	p = 0,043
Általános tünetek	8–19	47,4 (11,1–88,8)	33,9 (0–86,1)	p = 0,000
Kognitív funkció	20,25	66,1 (0–100)	73,6 (16,6–100)	p = 0,042
Érzelmi élet	21–24	43,0 (0–100)	48,6 (0–100)	p = 0,150
Szocializáció	26,27	81,2 (0–100)	79,0 (0–100)	p = 0,505
Anyagi helyzet	28	59,1 (0–100)	67,7 (0–100)	p = 0,004
Globális életminőség	29,30	43,9 (8,3–66,6)	53,3 (33,3–83,3)	p = 0,000
Betegség specifikus tünetek	31–48	28,8 (1,3–72,2)	23,3 (0–55,5)	p = 0,003
Kezelés jelentette teher	49	58,0 (16,6–100)	64,4 (33,3–100)	p = 0,310
Remény és bizalom	52	25,6 (0–66,6)	23,7 (0–66,6)	p = 0,399
Hasi fájdalom	9, 19, 38, 41–46	47,1 (0–90,5)	35,9 (0–90,5)	p = 0,001

Újonnan diagnosztizált krónikus pancreatitisű betegek az exokrin pancreas elégtelenség súlyosságához igazodó enzimtartalmú pancreatin kezelés kaptak. Az életminőséget a kezelés megkezdése előtt és 1 hónap múlva mértük fel. A p érték a kezelés előtti és utáni életminőségi adatok összehasonlításának eredményét mutatja.

sek száma szignifikánsan, 22%-kal csökkent az 1., és 17%-kal a 2. csoportban az enzimpótló kezelés megkezdése után 1 hónappal a kezelés előtti értékhez viszonyítva.

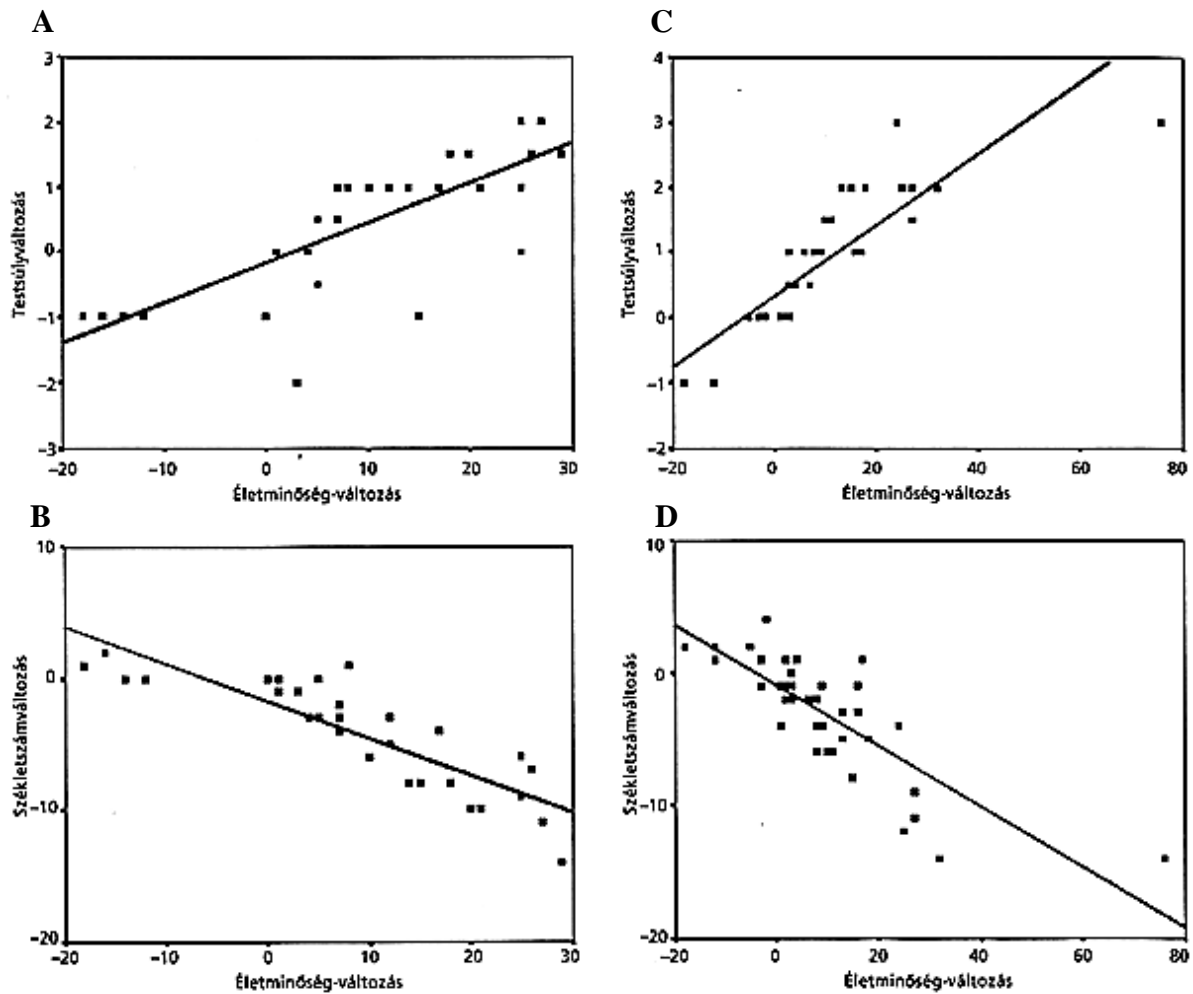
Az általános és specifikus tünetek előfordulása szignifikánsan csökkent mindkét csoportban az 1 hónapos enzimpótló kezelés során. A fájdalom mértéke az 1. csoportban 25%-kal, a 2. csoportban 22%-kal csökkent az utánkövetés során. A betegek munkaképessége, anyagi helyzete és globális életminősége szignifikáns mértékben javult mindkét csoportban az enzimszubsztitúciós kezelés során, míg a kognitív funkció csak az 1. csoport betegeinél nőtt szignifikánsan. A fizikai állapot javulása a kezelés végén egyik csoportban sem érte el a szignifikáns mértéket. A betegek globális életminősége az 1. csoportban 8,8%-kal, a 2. csoportban 9,2%-kal javult az 1 hónapos kezelés végén.

17. táblázat. Életminőségi eredmények az 2. csoportban.

Életminőség	Kérdés sorszáma	Kiindulási érték	Kezelés utáni érték	Szignifikancia
Testtömeg (kg)		63,3±3,3	63,7±3,6	p = 0,0047
Székletszám/hét		13,9±1,8	11,5±1,3	p = 0,002
Fizikai állapot	1–5	83,1 (20–100)	84,1 (40–100)	p = 0,776
Munkaképesség	6,7	74,3 (50–100)	83,3 (50–100)	p = 0,042
Általános tünetek	8–19	48,9 (5,5–88,8)	39,5 (0–83,3)	p = 0,000
Kognitív funkció	20,25	77,5 (0–100)	78,2 (16,6–100)	p = 0,916
Érzelmi élet	21–24	48,5 (0–100)	56,2 (16,6–100)	p = 0,067
Szocializáció	26,27	68,7 (0–100)*	71,2 (0–100)	p = 0,223
Anyagi helyzet	28	45,0 (0–100)*	63,3 (0–100)	p = 0,000
Globális életminőség	29,30	35,1 (0–66,6)	48,4 (16,6–83,3)	p = 0,013
Betegség specifikus tünetek	31–48	29,0 (0–76,4)	22,1 (0–56,9)	p = 0,002
Kezelés jelentette teher	49	59,9 (16,6–100)	59,9 (0–100)	p = 0,519
Remény és bizalom	52	51,1 (16,6–100)*	47,8 (16,6–100)*	p = 0,429
Hasi fájdalom	9, 19, 38	37,8 (9,5–85,7)	29,4 (0–85,7)	p = 0,008

Korábban elégtelen enzimszubsztitúciós kezelést kapó krónikus pancreatitiszes betegek az exokrin pancreas elégtelenség súlyosságához igazodó enzimtartalmú pancreatin kezelés kaptak. Az életminőséget a kezelés megkezdése előtt és 1 hónap múlva mértük fel. A p érték a kezelés előtti és utáni életminőségi adatok összehasonlításának eredményét mutatja. *Szignifikáns különbség (p < 0,05) az 1 csoporthoz (16. táblázat) képest.

A betegek életminőségében bekövetkezett javulás mértéke szignifikánsan korrelált a testsúly növekedésével és a székürítések számának csökkenésével mindkét csoportban (1. csoport: r = 0,77 és - 0,89 /p < 0,001/; 2. csoport: r = 0,87 és - 0,74 /p < 0,001/) (35. ábra).

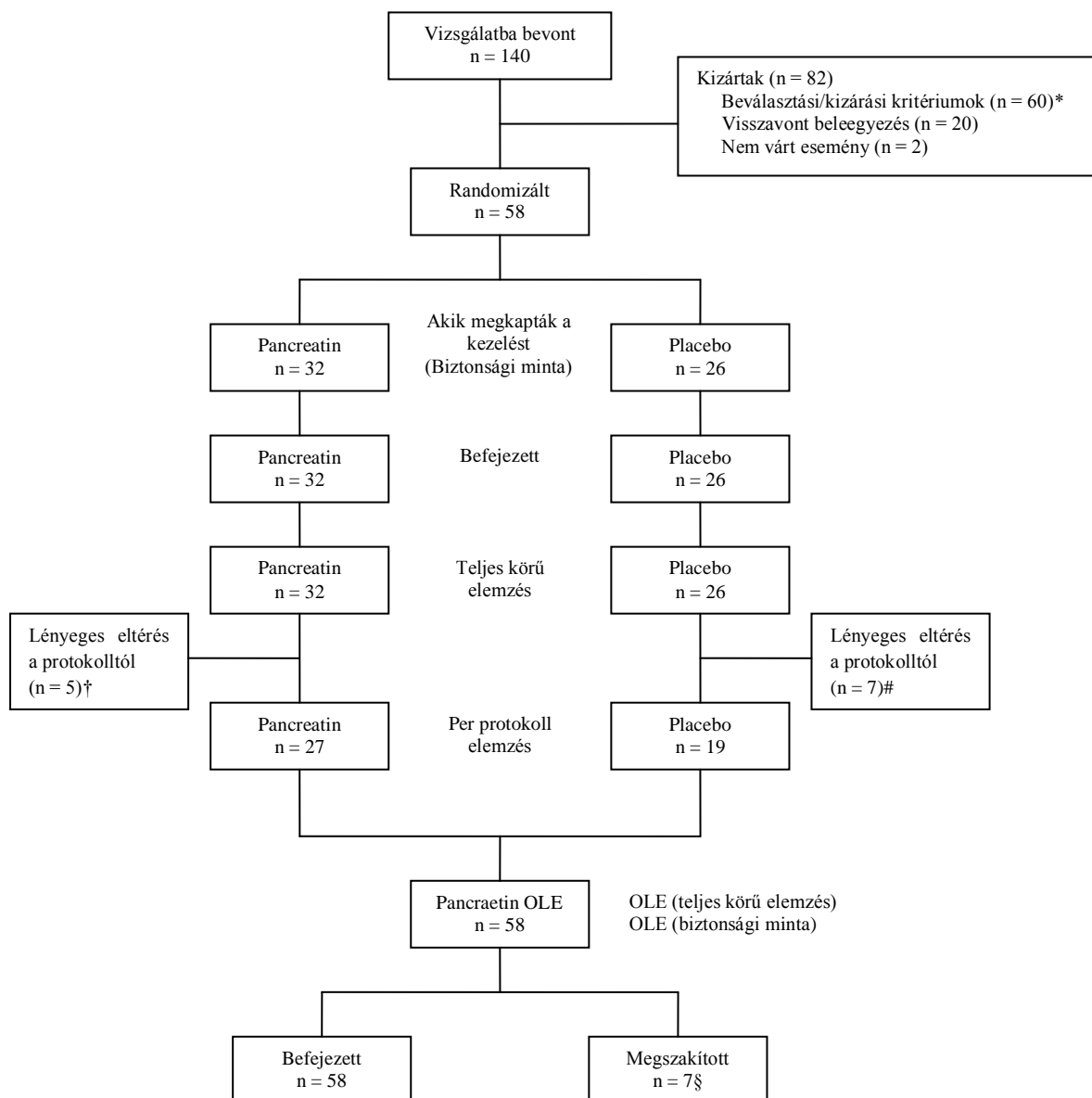


35. ábra. A globális életminőség a testsúlynövekedés és a székletszám csökkenés közötti korreláció. A globális életminőség javulása szignifikánsan korrelált a testsúlynövekedéssel ($r = 0,77$, $p < 0,001$) (A) és a heti székletszám csökkenéssel ($r = -0,90$, $p < 0,001$) (B) az enzimszubsztitúciós kezelés során az 1. csoport betegeinél. A globális életminőség javulása szignifikánsan korrelált a testsúlynövekedéssel ($r = 0,90$, $p < 0,001$) (C) és a heti székletszám csökkenéssel ($r = -0,74$, $p < 0,001$) (D) az enzimszubsztitúciós kezelés során a 2. csoport betegeinél.

4.2.5.2. Nemzetközi multicentrikus vizsgálat

Betegek

A betegek megoszlása a 36. ábrán követhető. Mind az 58 randomizált beteg befejezte a kettős vak periódust és elkezdte a nyílt meghosszabbításos fázist; közülük 51 be is fejezte azt.



36. ábra. A betegek megoszlása. OLE: nyílt meghosszabbításos periódus.

*A betegek többsége nem felelt meg az előzetes beválasztási kritériumnak (CFA < 80%).

†Elégtelen gyógyszerzedés a kettős vak periódusban (n = 3); elégtelen együttműködés a terápiában (n = 1); eltérés a beválasztási kritériumtól (CFA < 80%) (n = 1).

Elégtelen gyógyszerzedés a kettős vak periódusban (n = 3); elégtelen együttműködés a terápiában (n = 2); az alapvető hatásossági adatok hiánya (n = 1); tiltott gyógyszer használata (n = 1). §Bejegyzés visszavonása (n = 3), nem kívánt hatások jelentkezése (n = 2), az utánkövetés során elveszett (n = 1), adminisztratív okok (n = 1).

A pancreatin csoportban magasabb volt a teljes pancreas reszekció aránya (18. táblázat). A betegek többségénél krónikus pancreatitis miatt került sor a műtéti beavatkozásra. A pancreas betegség mellett a leggyakoribb kísérő betegségek a diabetes mellitus (28,1% a pancreatin csoportban és 34,6% a placebo csoportban), appendectomia (6,3% és 23,1%) és hipertónia

(34,4% és 50,0%) volt. A pancreatin csoportban a betegek 88%-a, míg a placebo csoportban 92%-a kapott egyéb gyógyszeres kezelést a kettős vak periódusban, amelyek közül a leggyakoribb a savcsökkentők (38% és 50%), inzulin és analógjai (41% és 39%) és a béta-receptor blokkolók (22% és 23%) voltak.

18. táblázat. A betegek klinikai jellemzői (biztonsági minta).

	Kettős vak periódus		Meghosszabbítás
	Pancreatin (n = 32)	Placebo (n = 26)	Pancreatin (n = 58)
Átlagéletkor \pm SD (év)	57,6 \pm 10,2	59,3 \pm 8,7	58,4 \pm 9,6
Férfi, n (%)	18 (56,3)	17 (65,4)	35 (60,3)
Testtömeg (kg), átlag \pm SD	68,5 \pm 18,1	67,9 \pm 12,7	68,0 \pm 15,5
BMI (kg/m ²), átlag \pm SD	23,8 \pm 5,5	23,4 \pm 4,9	23,5 \pm 5,1
Pancreas reszekció típusa, n (%)			
Teljes	4 (12,5)	0	4 (6,9)
Részleges	28 (87,5)	26 (100,0)	54 (93,1)
Whipple/PPPD/egyenértékű	16 (50,0)	13 (50,0)	29 (50,0)
Duodenum megtartásos PHR	7 (21,9)	6 (23,1)	13 (22,4)
Egyéb	5 (15,6)	7 (26,9)	12 (20,7)
Műtét óta eltelt átlagos idő \pm SD (hónap)	57,3 \pm 37,9	48,9 \pm 41,4	53,4 \pm 39,4
Műtėti indikáció, n (%)			
Malignitás	9 (28,1)	5 (19,2)	14 (24,1)
Krónikus pancreatitis	23 (71,9)	21 (80,8)	44 (75,9)

BMI: testtömeg index; PHR: pancreasfej reszekció; PPPD: pylorus megtartásos pancreaticoduodenectomy; SD: standard deviáció.

Hatásosság

A kettős vak periódus végére a CFA érték emelkedett a kiindulási értékről a pancreatin csoportban és csökkent a placebo csoportban, ami szignifikáns különbséget eredményezett a két kezelési csoport között (19. táblázat). Ezt az eredményt a per-protokoll analízis is megerősítette: a kezelések közötti különbség 32,6% (95% CI: 19,9, 45,4; $P < 0,001$).

A CNA értékében bekövetkező változás is szignifikáns különbséget eredményezett a kezelések között a pancreatin csoport javára (19. táblázat).

19. táblázat. A CFA, a CNA és a székletzsír ürítés változása a kiindulási értékről a kettős vak periódus végére (teljes vizsgálati minta).

	Legkisebb négyzetes becsléssel kapott átlag (95% CI)			<i>p</i> érték (ANCOVA)
	Pancreatin (<i>n</i> = 31)	Placebo (<i>n</i> = 25)	Kezelési kü- lönbség	
CFA, %	21,4 (13,7, 29,2)	-4,2 (-12,8, 4,5)	25,6 (13,9, 37,3)	<0,001
CNA, %	18,9 (10,6, 27,3)	-10,3 (-19,6, -1,0)	29,2 (16,7, 41,8)	<0,001
Székletzsír (g/nap)	-24,0 (-30,7, -17,3)	6,1 (-1,3, 13,6)	30,2 (40,2, 20,1)	<0,001

ANCOVA: kovariancia analízis; CFA: zsír felszívódási koefficiens; CI: konfidencia intervallum; CNA: nitrogén felszívódási koefficiens.

A CFA, a CNA és a széklet jellegzetességeinek korrígalatlan értékei láthatók a bevásztási periódusban (kiindulási érték) és a kettős vak periódus végén (20. táblázat). A placebo csoportban a kiindulási CFA és CNA értékek magasabbak voltak. Négy beteg esetében a CFA érték ellenőrzést követően is negatív volt, ami azt jelenti, hogy a zsírürités meghaladja a zsírbevitel mértékét. Ezen betegek adatai nélkül elvégzett statisztikai analízis megerősítette, hogy a placebo csoportban a CFA kiindulási értéke nem változott a kettős vak periódus végére.

A CFA értékében bekövetkező javulás kisebb mértékű volt a malignus pancreas betegség miatt műtöttekben, mint a krónikus pancreatitisszel operáltakban a pancreatin csoportban. A zsír- és nitrogénbevitel hasonló mértékű volt mindkét csoportban a bevásztási periódusban és a kettős vak periódus végén, és egyik csoportban sem mutatott lényeges változást. A napi székletszám 0,9 széklet/nappal csökkent a pancreatin csoportban és 0,5 széklet/nappal nőtt a placebo csoportban a kiindulási értékhez képest (20. táblázat).

20. táblázat. A CFA, a CNA és a széklet jellegzetességei a vizsgálat kezdetekor és a kettős vak periódus végén (teljes vizsgálati minta) (átlag ± SD).

	Pancreatin		Placebo	
	Kiindulási érték (n = 32)	Kettős vak periódus vége (n = 31)	Kiindulási érték (n = 26)	Kettős vak periódus vége (n = 25)
CFA, %				
Teljes vizsgálati minta	56,9 ± 17,6	76,6 ± 17,2	49,5 ± 23,5	46,3 ± 31,1
Pozitív CFA értékek	56,9 ± 17,6	76,6 ± 17,2	55,4 ± 19,1 [§]	55,5 ± 18,3 [‡]
Malignitás alapján				
Malignitás [†]	54,8 ± 18,9	69,4 ± 23,7	62,7 ± 12,4	46,3 ± 32,4
Krónikus pancreatitis [#]	57,8 ± 17,5	79,5 ± 13,3	46,4 ± 24,6	46,3 ± 31,7
CNA, %	55,3 ± 22,2	73,0 ± 16,6	49,6 ± 26,9	39,7 ± 39,0
Székletzsír, g/nap	44,5 ± 22,4	21,6 ± 12,4	49,3 ± 30,1	55,8 ± 37,3
Széklet nitrogén, g/nap	6,70 ± 3,53	3,75 ± 2,05	6,72 ± 3,61	8,42 ± 5,28
Zsírbevitel, g/nap	104,3 ± 31,5	98,9 ± 31,3*	97,4 ± 33,4	102,5 ± 25,7 ^{&}
Nitrogénbevitel, g/nap	15,7 ± 7,0	15,0 ± 5,9*	13,6 ± 3,3	14,3 ± 3,2 ^{&}
Széklet tömeg, g/nap	451 ± 210	282 ± 145	487 ± 257	514 ± 268
Napi székletszám	2,5 ± 1,5	1,6 ± 1,2*	2,3 ± 1,7	2,8 ± 1,5

CFA: zsír felszívódási koefficiens; CNA: nitrogén felszívódási koefficiens; SD: standard deviáció.

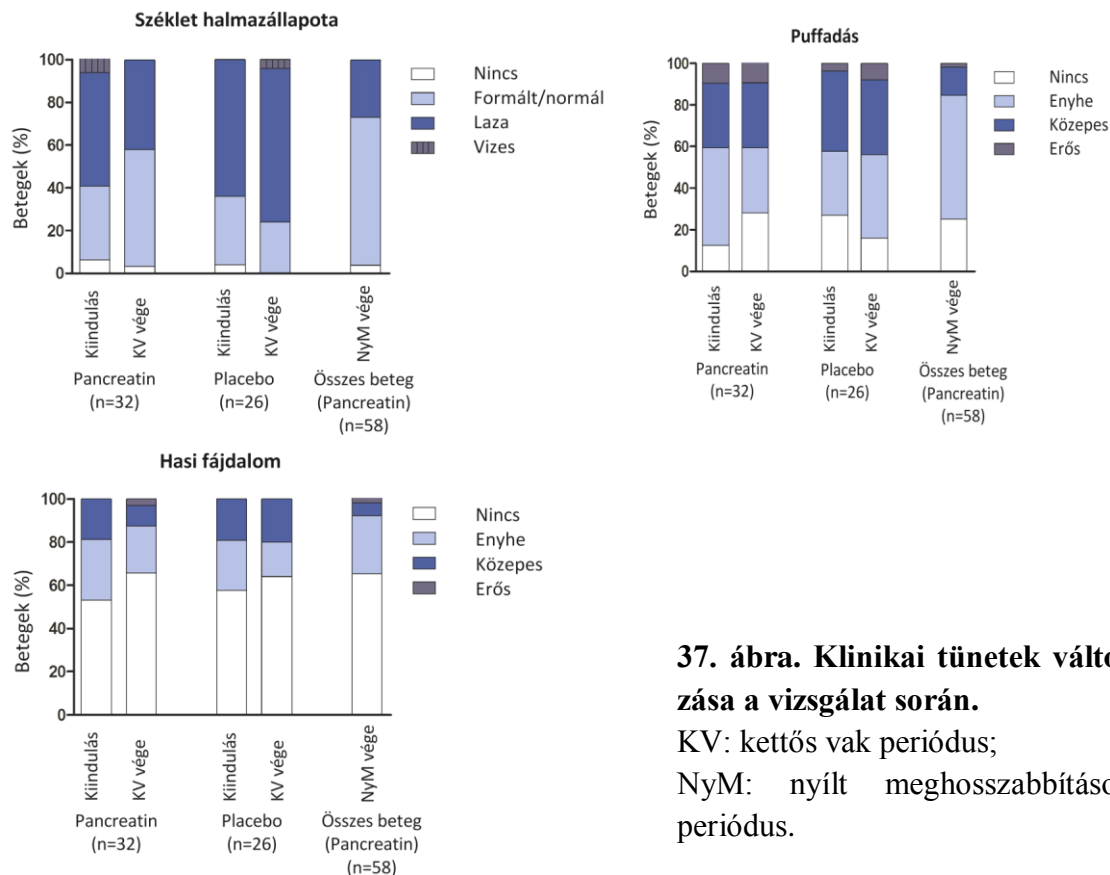
[†]A betegek száma 9 volt a pancreatin és 5 a placebo csoportban.

[#]A betegek száma 23 volt a pancreatin és 21 a placebo csoportban.

[§]n = 22, [‡]n = 21, *n = 32, [&]n = 26

A klinikai tünetek a kettős vak periódus végén mérsékelt javulást mutattak a kiindulási értékhez képest a pancreatin csoportban (37. ábra). A betegség tüneteinek klinikai megítélése, az életminőségi paraméterek és az egészségi állapot változása egyik csoportban sem mutatott változást a kettős vak periódus során.

Az egy éves nyílt meghosszabbításos pancreatin kezelés végén a CFA és CNA értéke hasonló volt, mint a kettős vak periódus végén a pancreatin csoportban. Az első év végén a CFA, a CNA, a székletzsír és nitrogén, a széklet tömege, a székletszám, a testsúly és a BMI szignifikánsan javult a kiindulási értékhez képest (21. táblázat). A nyílt meghosszabbításos periódus végére a klinikai tünetek további mérsékelt javulást mutattak (37. ábra): a normál székletet produkálók aránya nőtt, míg a közepes/súlyos puffadást, hasi fájdalmat jelző betegek aránya csökkent.



37. ábra. Klinikai tünetek változása a vizsgálat során.

KV: kettős vak periódus;

NyM: nyílt meghosszabbításos periódus.

21. táblázat. A CFA, a CNA és a széklet jellegzetességei, a testsúly és a testtömeg index a vizsgálat kezdetekor és a nyílt meghosszabbításos periódus befejezésekor (nyílt meghosszabbításos periódus teljes vizsgálati minta) (átlag ± SD).

	Kezdet (n = 58)	Befejezés (n = 48)	p-érték*
CFA, %	53,6 ± 20,6	78,4 ± 20,7	<0,001
CNA, %	52,8 ± 24,4	74,6 ± 14,0	<0,001
Székletzsír, g/nap	46,7 ± 26,0	19,1 ± 13,6	<0,001
Széklet nitrogén, g/nap	6,71 ± 3,53	3,21 ± 1,82	<0,001
Zsírbevitel, g/nap [†]	101,2 ± 32,3	94,4 ± 30,9	n.v.
Nitrogénbevitel, g/nap [†]	14,8 ± 5,7	13,6 ± 5,8	n.v.
Széklet tömeg, g/nap	467 ± 231	235 ± 121	<0,001
Napi székletszám	2,4 ± 1,6	1,5 ± 0,8 [‡]	<0,001
Testtömeg, kg	68,2 ± 15,8	70,5 ± 16,3 [§]	<0,05
Testtömeg index, kg/m ²	23,6 ± 5,2	24,5 ± 5,4 [§]	<0,05

CFA: zsír felszívódási koefficiens; CNA: nitrogén felszívódási koefficiens; n.v.: nem vizsgált; SD: standard deviáció.

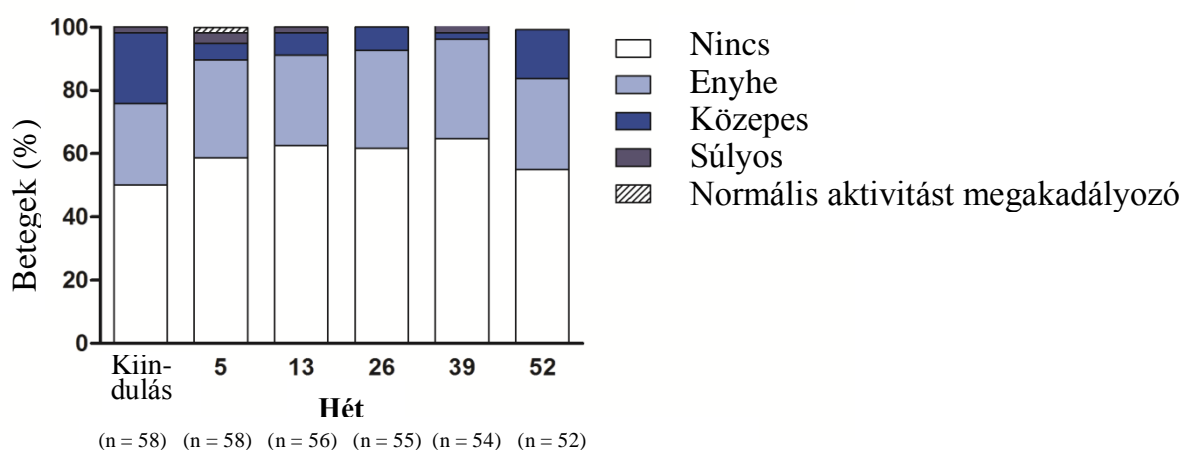
*p érték a vizsgálat befejezés vs. kezdet összehasonlításához.

[†] n = 50 a nyílt meghosszabbításos periódus befejezésekor.

[‡] n = 52 a nyílt meghosszabbításos periódus befejezésekor.

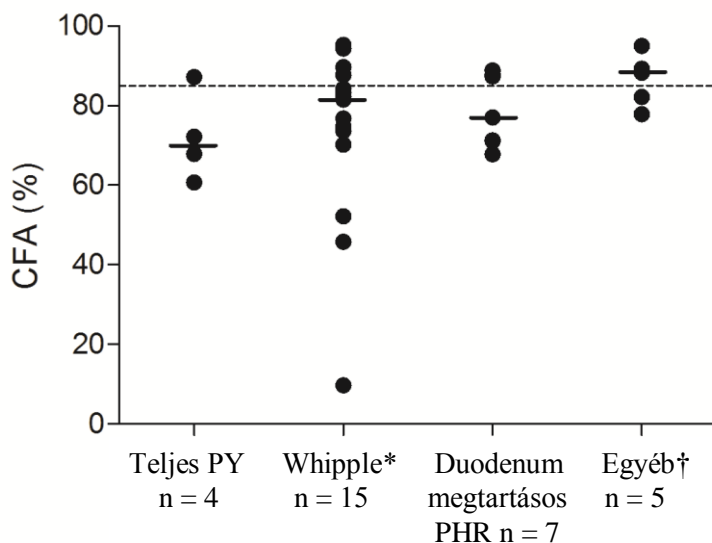
[§] n = 51 a nyílt meghosszabbításos periódus befejezésekor.

A laboratóriumi paraméterekben nem volt lényeges változás a vizsgálat teljes időtartama alatt. A közepes, a súlyos és a normális aktivitást is megakadályozó tünetekkel bíró betegek aránya csökkent a 39. hétig, majd a nyílt meghosszabbításos periódus végéig ismét emelkedett (38. ábra). A 8 életminőségi összetevőből 5 (fájdalom, általános egészség, vitalitás, érzelmi élet, mentális egészség) és a szellemi globális pontrendszer enyhe, de nem szignifikáns javulást mutatott az 1 éves pancreatin kezelés végén a kiindulási értékhez képest. A fizikai aktivitás pontértéke enyhe csökkenést mutatott a kiindulási értékhez képest. Az egészségi állapot változását jelző pontrendszer - 0,40-nel csökkent a nyílt meghosszabbításos időszak végére ($p = 0,008$).



38. ábra. A betegség tüneteinek klinikai megítélése a vizsgálat során.

A CFA érték műtéti típusok szerinti post-hoc elemzését végeztük el a kettős vak periódusban pancreatint kapó betegek esetében (39. ábra). Az intesztinális motilitást és az exogén pancreas enzimek szokásos felszabadulási helyét befolyásoló műtétek (e.g. teljes pancreatectomia, Whipple-műtét, vagy duodenum megtartásos pancreasfej reszekció) esetén a 26 betegből csak 7 esetben (27%) volt a pancreatin terápia melletti CFA > 85%. A motilitást és az enzimek hatáshelyét kevésbé befolyásoló műtétek (e.g. bal oldali pancreas reszekció splenectomiával, disztális reszekció, részleges vagy hosszanti reszekció, pancreasfej reszekció cholecystectomiával) esetén az 5 betegből háromnál volt a terápia során a CFA > 85%.



39. ábra. A CFA értéke a kettős vak periódus végén a pancreatint kapó betegcsoportban a műtéti típusok szerint (n = 31). A szaggatott vonal a kívánatos (> 85%), a folytonos vonal pedig az egyes kategóriákban mért medián CFA értéket mutatja.

*Whipple, vagy az ezzel egyenértékű műtét, e.g. pylorus megtartásos pancreaticoduodenectomy. †Pancreas reszekció splenectomiával (n = 1), disztális reszekció (n = 1), részleges pancreatectomia az artéria aneurysma reszekció miatt (n = 1), hosszanti reszekció (n = 1), pancreas fej reszekció cholecystectomiával (n = 1). CFA: zsír felszívódási koefficiens; PHR: pancreas fej reszekció; PY: pancreatectomia.

Biztonság

A kezelés átlagos időtartama a kettős vak periódusban 6,6 nap volt a pancreatin és 6,7 nap a placebo csoportban (4–8 nap mindkét csoportban). A pancreatin terápia teljes időtartamának medián értéke 435 nap volt (44–442 nap). A nemkívánatos eseményeket a 22. táblázatban soroltuk fel. A nemkívánatos események előfordulása kissé magasabb volt a pancreatin csoportban (37,5%), mint a placebo csoportban (26,9%), köztük a leggyakoribb érdekes módon a puffadás volt. A kettős vak periódusban nem fordult elő a vizsgálat megszakadását eredményező nemkívánatos esemény, súlyos nemkívánatos esemény vagy haláleset. A vizsgálok 8 személyben (13,8%) jelentkező nemkívánatos eseményt (puffadás, hasmenés, hasi fájdalom, gastritis, zsírszékelés, fejfájás, vesetáji fájdalom, viszkető bőrkiütés) tartották a terápia lehetséges/valószínű következményének a pancreatin kezelés teljes időtartama alatt.

Két beteg fejezte be a vizsgálatot nemkívánatos esemény jelentkezése miatt a nyílt meghosszabbításos periódusban: egyik hasmenés miatt (lehetséges kapcsolat a vizsgálatban alkalmazott kezeléssel), a másik peritoneális metasztázis észlelése miatt, amely később a beteg halálához vezetett (a kezeléssel nem összefüggő). A nyílt meghosszabbításos periódusban 15 beteg (26%) észlelt 27 súlyos nemkívánatos eseményt, de a vizsgálok egyiket sem tartották

az alkalmazott terápia következményének. Sem a laboratóriumi eredményekben, sem a vitális paraméterekben nem jelentkezett releváns változás a vizsgálat során.

22. táblázat. A kezelés következtében kialakuló nemkívánatos események (biztonsági minta).

	Kettős vak periódus		Bármikor*
	n (%)		n (%)
	Pancreatin (n = 32)	Placebo (n = 26)	(n = 58)
Legalább egy TEAE	12 (37,5)	7 (26,9)	44 (75,9)
Legalább egy TESAE	0	0	15 (25,9)
Legalább egy súlyos TEAE	2 (6,3)	1 (3,8)	11 (19,0)
Kezeléssel összefüggő TEAE	4 (12,5)	3 (11,5)	8 (13,8)
Vizsgálat megszakadását okozó TEAE	0	0	2 (3,4)
A betegek $\geq 5\%$ -ban előforduló TEAE			
Hasi fájdalom	1 (3,1)	0	9 (15,5)
Hasmenés	1 (3,1)	1 (3,8)	4 (6,9)
Puffadás	4 (12,5)	2 (7,7)	7 (12,1)
Emelkedett γ GT	0	0	4 (6,9)
Fejfájás	2 (6,3)	0	3 (5,2)
Hypertonia	1 (3,1)	0	3 (5,2)
Nasopharyngitis	0	1 (3,8)	5 (8,6)
Láz	2 (6,3)	0	7 (12,1)
Hányás	1 (3,1)	0	3 (5,2)

TEAE: terápia következtében kialakuló nemkívánatos esemény; TESAE: terápia következtében kialakuló súlyos nemkívánatos esemény.

*A pancreatin kezelés során. γ GT: gamma glutamiltranszferáz

4.2.6. Pancreatogen diabetes kezelése

A vizsgált négy év során 297 krónikus pancreatitisese beteget regisztráltunk, közöttük 112-nek volt pancreatogen DM-e. Közülük 30 beteg (24 férfi, 6 nő, 56,4 éves átlagéletkor /36–76 év/) HbA1c értéke érte el vagy haladta meg a 7,0%-ot. Az A csoportba 16, a B csoportba 8, a C csoportba pedig 6 beteg került bevonásra. (23. táblázat). A 2 éves ellenőrzés során észlelt elégtelen glikémiás kontroll (HbA1c > 9%) miatt 4 beteget a B csoportból a C csoportba soroltunk át, ahol további 2 évig követtük őket. Így a C csoport végső betegszáma 10 fő lett. A krónikus pancreatitis átlagos időtartama a 10 évet meghaladta. A betegek 47%-a korábban hasnyálmirigy műtéten esett át, 63%-uknál pancreas meszesedés alakult ki. A krónikus pancreatitis kórokaként az esetek 63%-ában a túlzott alkoholfogyasztás volt felelőssé tehető (23. táblázat).

23. táblázat. A pancreatogen diabeteszes betegek klinikai jellemzői.

	A csoport	B csoport	C csoport
Esetek száma	16	8	10
Férfi/nő arány	14/2	5/3	7/3
Átlagéletkor (tartomány) (év)	54.1 (36–76)	60.6 (46–76)	58.6 (37–76)
Átlagos testtömeg (tartomány) (kg)	72.1 (60–103.3)	72.7 (40.5–94)	77.4 (59–104)
A krónikus pancreatitis fennállásának ideje (év)	9.4±6.2	15.9±6.5	16.9±8.8
Pancreas műtét (esetek száma)	7/16	3/8	6/10
Meszesedés (esetek száma)	13/16	4/8	4/10
Alkoholos eredet	12/16	4/8	5/10
A diabetes fennállásának átlagos ideje (év)	9.2±4.0	14.5±5.4	16.5±8.3
Átlagos HbA1c (%)	9.7±1.8	10.0±1.4	8.8±1.7

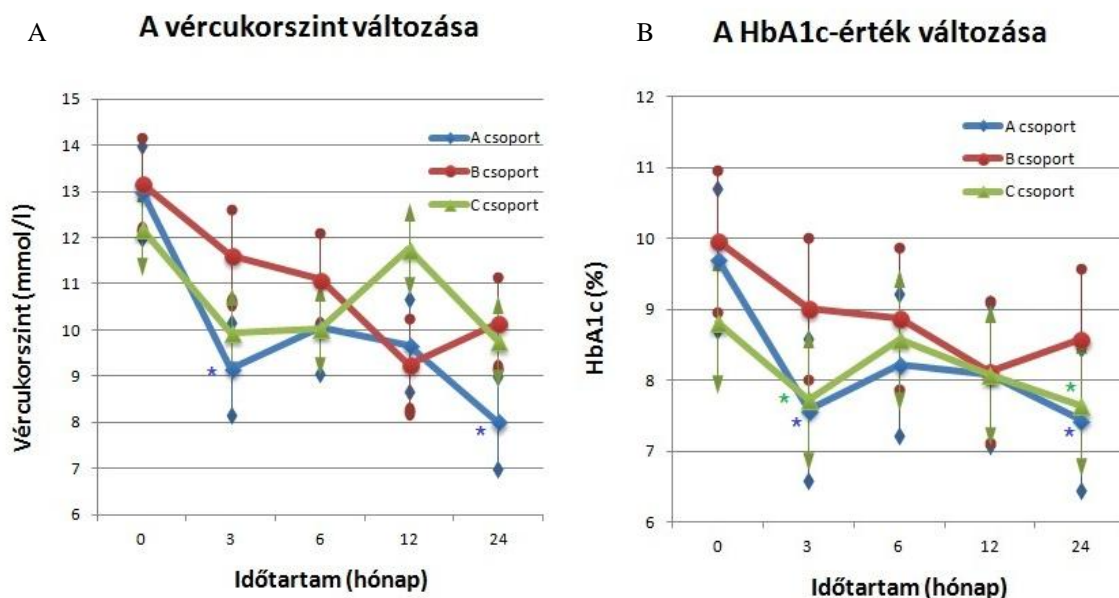
Az A és B csoportban az inzulinterápiára történő váltást megelőzően az antidiabetikumok széles választékát alkalmazták: metformint vagy szulfanilureát monoterápiában; metformint és szulfanilureát együtt; szulfanilureát akarbózzal társítva; metformin, szulfanilurea és akarbóz hármas kombinációját vagy pedig metformint, szulfanilureát, akarbózt és glitazon együttesen (24. táblázat). Átlagosan az OAD kezelés 55 ± 68 hónapig tartott az inzulinra történő váltás előtt, ezen időszak alatt a betegek átlagos HbA1c értéke 18,1%-kal romlott, $8,3 \pm 1,5\%$ -ról $9,8 \pm 1,7\%$ -ra ($p < 0,05$) emelkedett.

24. táblázat. Kezdeti orális antidiabetikus terápia pancreatogen diabetesben az A és B csoportban.

Kezelés	N
Metformin-monoterápia	4
Szulfanilurea-monoterápia	12
Metformin és szulfanilurea együtt	3
Szulfanilurea és akarbóz együtt	2
Metformin, szulfanilurea és akarbóz hármas kombinációban	2
Metformin, szulfanilurea, akarbóz és glitazon együtt	1

Az MDI bevezetését követően 12 héttel az A csoportban szignifikáns, 29%-os éhomi vércukorérték csökkenést sikerült elérni: $13,0 \pm 3,9$ mmol/l-ről $9,2 \pm 2,1$ mmol/l-re ($p < 0,002$) (40/A. ábra). A HbA1c szint szintén szignifikáns, 22%-os javulását tapasztaltuk: $9,7 \pm 1,8\%$ -ról $7,6 \pm 1,4\%$ -ra ($p < 0,001$) (40/B. ábra); ezen időszak alatt 5 beteg érte el a 7,0% alatti HbA1c értéket. A két év során mind az éhomi vércukor, mind a HbA1c további szignifikáns csökkenését tapasztaltuk, míg az előbbi $8,0 \pm 2,2$ mmol/l-re ($p < 0,001$), az utóbbi $7,4 \pm 1,4\%$ -ra ($p < 0,003$) csökkent. A betegek testtömege a kétéves utánkövetés során szignifikán-

san nem változott (72,1 kg vs. 72,9 kg, $p = 0,708$). Súlyos hipoglikémiás epizódot (amely orvosi beavatkozást indokolt volna) csak egy betegnél láttunk: a hipoglikémia miatti intézeti felvételt a rendszeres, túlzott alkoholfogyasztás eredményezte. Azonban kisebb, alarmírozó tünetekkel járó hipoglikémiás roszullétek előfordultak.



40. ábra. Az inzulinterápia hatékonysága pancreatogen diabetes mellitusban. A vércukorszint (A) és a HbA1c érték (B) változása orális antidiabetikus kezeléssel napjában többször adott inzulinnal történő kezelésre (A csoport), illetve napi kétszeri premix inzulin adagolására (B csoport) történő áttérés esetén. A C csoportban a kezdeti premix inzulint napjában többször adott inzulinnal történő kezelésre változtattuk.

A B csoportban a 12 hetes, napi kétszeri PMI terápia mellett az éhomi glükóz 12%-kal, $13,2 \pm 3,1$ mmol/l-ről $11,6 \pm 2,9$ mmol/l-re ($p = 0,190$) (40/A. ábra), míg a HbA1c 10%-kal, $10,0 \pm 1,4\%$ -ról $9,0 \pm 0,6\%$ -ra ($p = 0,291$) (40/B. ábra) változott. A két év folyamán a vércukor és a HbA1c értékek is további javulást mutattak ($10,2 \pm 2,2$ mmol/l, $p = 0,07$, ill. $8,6 \pm 0,9\%$, $p = 0,23$), de egyik beteg sem érte el a 7,0% alatti HbA1c célértéket. A betegek testtömege szignifikánsan nem változott (72,7 kg vs. 71,6 kg, $p = 0,796$).

A C csoport esetében az MDI bevezetését követően 12 hét alatt az éhomi plazma glükóz 19%-kal, $12,2 \pm 3,3$ mmol/l-ről $9,9 \pm 2,5$ mmol/l-re változott ($p = 0,127$) (40/A. ábra), míg a HbA1c 13%-kal, $8,8 \pm 1,7\%$ -ről $7,7 \pm 1,2\%$ -ra ($p < 0,04$) csökkent (40/B. ábra). Két beteg érte el a 7,0% alatti HbA1c értéket. Két év alatt az éhomi vércukor jelentősen nem változott ($9,8 \pm 3,1$ mmol/l, $p = 0,139$), azonban a HbA1c szignifikánsan tovább csökkent ($7,6 \pm 1,2\%$, $p < 0,04$) (40/A. és B. ábrák). Jelentős testsúlyváltozás a két év során ezen betegcsoportban sem volt megfigyelhető (77,4 vs. 79,1 kg, $p = 0,498$). Súlyos hipoglikémiás epizódot illetve

emiatt szükségessé vált kórházi felvételt a C csoportban nem tapasztaltunk. Egy PMI kezelés alatt álló beteg (B csoport) intézeti ellátásra szorult, mivel cukoranyagcseréjét egy társuló vírusinfekció billentette ki egyensúlyából.

A napi átlagos inzulinszükséglet a terápiamódosítást követően $30,4 \pm 11,8$, $29,9 \pm 12,4$, illetve $40,1 \pm 8,1$ NE volt, rendre az A, B és C csoportokban. A C csoport eseteinek elemzése alapján a jobb cukoranyagcsere biztosítása érdekében az MDI során nem volt nagyobb adag inzulinra szükség, mint PMI mellett ($38,4 \pm 12,6$ vs. $40,1 \pm 8,1$ NE, $p = 0,91$).

5. ÚJ MEGÁLLAPÍTÁSOK

1. Igazoltuk az oxidatív stressz kialakulását az L-arginin kiváltotta akut pancreatitis kezdeti szakaszában nemcsak a pancreasban, hanem a májban és a vesében is. Preventív allopurinol kezelés kivédte, illetve mérsékelte a reaktív oxigén gyökök felszabadulását a pancreasban és a vesében és enyhítette a pancreatitis súlyosságát.
2. Kimutattuk, hogy a gyulladásos citokinek részt vesznek az L-arginin kiváltotta akut pancreatitis patogenezisében, míg az endogén CCK nem. Az endogén NO a vaszkuláris permeabilitás és a fehérje extravazáció fokozása révén részt vesz az L-arginin kiváltotta akut pancreatitist kísérő ödéma kialakulásában. Az L-NAME kezelés csökkentette az ödéma képződést, de nem enyhítette a szövettani elváltozások súlyosságát a pancreasban.
3. Megállapítottuk, hogy a koleszterindús diétával kiváltott hiperlipidémia csökkenti az endogén gyökfogók és a cNOS aktivitását, iNOS és NF- κ B aktivációt eredményez és fokozza a peroxinitrit képződést a patkány pancreasban, amely változások felelősek lehetnek az akut nekrotizáló pancreatitis hiperlipidémiában észlelt súlyosbodásáért.
4. Demonstráltuk, hogy a szérum amiláz aktivitás az esetek jelentős részében nem vagy csak minimálisan emelkedett HTG okozta akut pancreatitisben. A súlyos prognózis, a pancreas nekrozis, a szepszis és a komplikációk előfordulása gyakoribb volt, a kórházi ápolás ideje hosszabb volt a HTG okozta akut pancreatitisben, mint az egyéb etiológiájú pancreatitis esetén, ami a HTG kiváltotta pancreatitis súlyosabb lefolyását mutatja.
5. Kimutattuk, hogy a hagyományos Lundh-teszt során a pancreas tripszin szekréciónak kapacitása adekvátan meghatározható, de az amiláz és a lipáz szekréciónak, valamint a CCK termelés csökken a reinfúziós teszthez képest.
6. Igazoltuk, hogy intrajejunálisan bolusban adott Lundh-tesztétel stimulálja a pancreas enzimszekréciónak. A pancreas enzimszekréción ezen „jejunális” fázisa kolinerg és peptiderg szabályozás alatt áll. Az intrajejunálisan adott tesztétel szignifikánsan alacsonyabb enzimszekréciónak eredményez, mint az intragasztrikusan bejuttatott. Ezért a kisebb mértékű és elhúzódó CCK felszabadulás a felelős.
7. Megállapítottuk, hogy az S-MRCP alkalmas módszer a pancreas exokrin funkciójának megítélésére, mind az enyhe, mind a súlyos fokú pancreas exokrin elégtelenség esetén.
8. Vizsgálataink alapján sikertelen ERCP vizsgálat esetén az MRCP elősegíti a diagnózis felállítását, megkülönbözteti az invazív terápiát és a konzervatív kezelést igénylő betege-

ket és a sebészi vagy radiológiai intervenció megtervezéséhez szükséges információkat rendelkezésre bocsátja.

9. Igazoltuk, hogy az AIP 2-es típusa gyakori a magyar betegek között, fiatalabb korban és nőknél gyakrabban jelentkezik, mint az 1-es típus és gyakran társul colitis ulcerosával. Az AIP gyanúja esetén szövettani mintavétel javasolt.
10. Kimutattuk, hogy a szérum IgG4 szisztémás autoimmun betegségekben emelkedett lehet, ez azonban AIP-re nem diagnosztikus. Szérum IgG4-meghatározás nem alkalmas az IgG4-asszociált betegség és más szisztémás autoimmun betegség egymástól való elkülönítésére.
11. Demonstráltuk, hogy a szteroidra bekövetkező terápiás válasz kimagaslóan magas mind az 1-es, mind a 2-es típusú AIP-ben. Szteroid elhagyásakor a relapszus gyakori az 1-es típusú AIP esetén, különösen a proximális epeutak érintettségekor. A relapszus során típusosan a pancreatobiliáris rendszer érintett. A pancreasvezeték kövesség nem gyakori, de gyakrabban jelentkezik olyan betegekben, akiknek legalább egyszer volt relapszusuk. A malignus daganatok előfordulása AIP-ben ritka.
12. Kimutattuk, hogy az egyénre szabott pancreas enzimpótló kezelés nemcsak a zsírszékelés és a fájdalom mértékét csökkentette krónikus pancreatitisese betegeinkben, hanem szignifikánsan javította a betegség számos egyéb tünetét és az életminőséget mind a kezeletlen, mind a korábban inadekvát enzimpótló kezelést kapó betegekben. Igazoltuk, hogy az EORTC QLQ kérdőív – két további kérdéssel kiegészítve – alkalmas, megbízható és hasznos módszer a krónikus pancreatitisese betegek életminőségének tanulmányozásához.
13. Randomizált, placebo kontrollált, kettős vak vizsgálatban igazoltuk, hogy a nagy dózisú pancreatin készítmény hatásos és biztonságos a pancreas műtétet követően kialakult exokrin pancreas elégtelenség kezelésében.
14. Megállapítottuk, hogy az orális antidiabetikus kezelés pancreatogen DM-ben korán elégtelenné válik. Hosszú távon a legmegfelelőbb cukoranyagcsere-kontroll a napjában többször adott inzulinnal történő kezelés mellett érhető el, anélkül, hogy súlyosabb hipoglikémiától tartani kellene.

6. MEGBESZÉLÉS

6.1. Kísérletes vizsgálatok

6.1.1. Akut pancreatitis patomechanizmusa: gyulladáshos mediátorok

A lipid peroxidáció során keletkező MDA szöveti szintjének emelkedése és az endogén gyökfokok szintjének csökkenése alapján igazoltuk, hogy az oxidatív stressz jelen van az Arg indukálta pancreatitis korai szakaszában a pancreasban, májban, vesében. A profilaktusan adott XOD gátló allopurinol hatásosan csökkentette az Arg pancreatitis súlyosságát, ami az oxidatív stressz patogenetikai szerepének újabb indirekt bizonyítéka. A gyulladáshos citokinek részt vesznek az Arg kiváltotta akut pancreatitis patogenezisében, míg az endogén NO a vaszkuláris permeabilitás és a fehérje extravazáció fokozása révén az Arg kiváltotta akut pancreatitis kísérő ödéma kialakulásában játszik szerepet.

Az oxidatív stressz jelenlétét korábban más akut pancreatitis állatmodelleken (cerulein és taurokólsav kiváltotta modellek) már igazolták. A cerulein modell ödémás pancreatitist eredményez, amelynek humán konzekvenciája csekély, míg a taurokólsav intraduktális adásával kiváltott pancreatitis technikailag nehezen kivitelezhető *invazív* modell. Az Arg indukálta akut pancreatitis modell egyszerűen kiváltható, *nem invazív*, jól reprodukálható és homogén eloszlású nekrotizáló pancreatitist eredményez, amely hasonlít a humán pancreatitis laboratóriumi és morfológiai elváltozásaira ⁽²⁰⁵⁾. Az Arg indukálta pancreatitis vizsgálatában nagy tapasztalattal rendelkezünk a SZTE, I. sz. Belgyógyászati Klinika Pancreas Laboratóriumában ^(157, 206, 207). Az Arg pancreatitis indukációjának patomechanizmusa a mai napig nem teljesen ismert. Eredményeink alapján az oxigén szabad gyökök és a gyulladáshos citokinek egyaránt fontos szerepet játszanak ebben. Vizsgálataink óta született irodalmi közlések alapján az endoplazmatikus retikulum stressz ⁽²⁰⁸⁾, a poliaminok ⁽²⁰⁹⁾, az NF-κB transzkripcióshos faktor aktivációja ⁽⁵³⁾ is részt vesz az Arg okozta pancreatitis patogenezisében. Az Arg két fő útvonalon keresztül metabolizálódik: az arginináz útvonalon L-ornitin és urea képződik, míg a NOS hatására az Arg NO-vá és L-citrullinné bomlik le ⁽²¹⁰⁾. Az arginináz útvonal szerepet játszik az Arg okozta pancreatitis patogenezisében, hiszen L-ornitin *i.p.* adásával súlyos nekrotizáló pancreatitist lehet kiváltani ⁽²¹¹⁾, míg az arginináz inhibitor (+)-S-2-amino-6-jodoacetamidohexánsav előkezelés csökkenti az Arg indukálta pancreatitis súlyosságát ⁽²¹²⁾. A NOS útvonal szerepe kevésbé hangsúlyos az Arg indukálta pancreatitis kialakulásában. Erre utal, hogy 3,5 g/ttkg L-arginin *i.p.* injekcióját követően a szérum citrullin koncentráció emelkedés jóval kisebb volt az L-ornitin koncentráció változásához képest ⁽²¹³⁾. A NOS indukció időbeli lefu-

tásából jól látszik, hogy az NO nem a kezdeti folyamatokban játszik szerepet az Arg indukálta pancreatitisben. A pancreatikus cNOS aktivitás ugyan 6 órával az Arg injekciót követően csökken, ezt követően fokozatosan emelkedik, s csúcspontját a 24. óránál érte el. Az iNOS aktivitás emelkedés viszont csak a 24. órában volt kimutatható. Az NO képződés gátlása L-NAME adásával csak egyes laborparaméterek változását mérsékelte, de nem befolyásolta a pancreas szövettani károsodását Arg okozta pancreatitisben ⁽²¹⁴⁾.

Az antioxidáns terápia hatásosságára vonatkozó eredmények ellentmondásosak. Az allopurinol, amely a XOD gátlása, de közvetlen antioxidáns hatásai révén is ⁽²¹⁵⁾ véd az oxidatív stressz ellen, egyes tanulmányokban csökkentette az akut pancreatitis súlyosságát ^(5, 7), míg más vizsgálatokban nem bizonyult hatásosnak ^(216, 217). Vizsgálatunkban az allopurinol előkezelés szignifikánsan mérsékelte az akut pancreatitist kísérő biokémiai és morfológiai eltéréseket. Mindezek alapján ésszerűnek tűnik, hogy az ödéma képződést, az intersticiális gyulladást és a nekrosis kialakulását legalábbis részben a pancreatikus **oxidatív stressznek tulajdonítsuk**. Valószínűleg az oxidatív stressz inkább következménye, mint oka a pancreatitisnek, azonban a sejtstruktúrák direkt károsításával és az NF- κ B közvetítésével további gyulladáshoz vezető mediátorok aktivációjával súlyosbítja a betegség lefolyását. Az NF- κ B makrofágokban, neutrofil granulocitákban és endotélsejtekben aktiválja a TNF- α -t. A TNF- α a fő gyulladáshoz vezető mediátor, amely a gyulladáshoz vezető válaszütem korai eseményeinek az összehangolását végzi és kulcsszerepet játszik súlyos akut pancreatitisben a SIRS és a szervi elégtelenség kialakulásában ^(3, 4, 218). Az IL-6 prognosztikus markerként használható az akut pancreatitis súlyosságának a megítélésére és szérumszintje jól korrelál az akut pancreatitist kísérő miokardium diszfunkcióval ^(15, 219, 220).

Súlyos akut pancreatitisben kialakuló szervkárosodásokért egy többlépcsős, öngerjesztő, gyulladáshoz vezető kaskád a felelős, ahol az egyes folyamatok sorrendisége sem teljesen tisztázott. Ebben a szerteágazó rendszerben egy-egy mediátor, vagy reakcióút szelektív blokkolásával nem lehet a már beindult gyulladást megállítani ^(3, 4, 221–223). Ezt támasztja alá ebben a témában az első prospektív, kettős vak, randomizált klinikai tanulmány, ahol kombinált antioxidáns terápia (N-acetilcisztein, szelén, aszkorbinsav) hatástalannak bizonyult akut pancreatitisben ⁽²²⁴⁾. Talán különböző patogenetikai útvonalak egyidejű blokkolása eredményes lehet akut pancreatitisben, mint ahogy az állatkísérletben a pancreatitis kiváltása után 6 órával alkalmazva is hatásosnak bizonyult ⁽²²⁵⁾. Jóval biztatóbbak az eredmények a krónikus pancreatitis antioxidáns kezelése vonatkozásában. Kiegészítő antioxidáns kezelés (szelén, aszkorbinsav, alfa-tokoferol, béta-karotin és metionin) prospektív, kettős vak, randomizált klinikai vizsgálatban eredményesen csökkentette a fájdalmat krónikus pancreatitisben ⁽²²⁶⁾. A meggyőző eredmé-

nyek alapján jelenleg az érdeklődés a krónikus pancreatitis antioxidáns kezelése felé fordult. Jelenleg mi is részt veszünk egy nemzetközi, kettős vak, randomizált, placebo-kontrollált multicentrikus tanulmányban (EUROPAC-2), amely az antioxidáns kezelés hatásosságát vizsgálja hereditár és idiopátiás krónikus hasnyálmirigy-gyulladás esetén.

6.1.2. Hiperlipidémia hatása az akut pancreatitis lefolyására

Vizsgálatunkban a koleszterindús diétával kiváltott hiperlipidémia nem károsította az exokrin pancreast és nem befolyásolta az ödémás pancreatitis lefolyását sem, de súlyosbította az akut nekrotizáló pancreatitist. Korábbi tanulmányok alapján a hiperlipidémia szerepe akut pancreatitisben nem egyértelmű. Izolált *ex-vivo* perfundált kutya pancreasban a hiperlipidémia önmagában akut pancreatitist indukált⁽²²⁷⁾. Endogén, illetve exogén hiperlipidémia súlyosbította mind az ödémás, mind a nekrotizáló akut pancreatitist patkányban, illetve izolált perfundált pancreasban vizsgálva^(228, 229). Más tanulmányokban a hiperlipidémia nem befolyásolta az akut ödémás pancreatitis lefolyását patkányban^(230, 231). Valamennyi korábbi állatmodell a triglicerid infúzióval, vagy aktív detergens injekciójával kiváltott **akut hiperlipidémia** hatását vizsgálta. Azonban a klinikai gyakorlatban a betegek hosszú ideje fennálló hiperlipidémiával bírnak. Ezért vizsgálatainkban koleszterindús diétával kiváltott hiperlipidémiát alkalmaztunk, amely **jobb utánozza a humán viszonyokat**.

Elsőként mutattuk ki, hogy a koleszterindús diéta csökkenti az endogén gyökfogók (kataláz, Mn-SOD) szintjét a pancreasban. Az egyik legfontosabb szabad gyök a szuperoxid anion. A SOD a szuperoxidot egy sokkal stabilabb vegyületté, a hidrogén peroxiddá (H_2O_2) alakítja, amit aztán a kataláz és a GPx transzformál H_2O -vá. A hiperlipidémia csökkenti a Mn-SOD szintet, ami a szuperoxid csökkent eliminációját eredményezheti. Így feltételezhetjük, hogy a csökkent gyökfogó aktivitás a pancreast sérülékenyebbé teszi a további stresszhatásokkal szemben, mint amilyen maga az akut pancreatitis is, és ez súlyosabb károsodást eredményez. Valóban a GSH, GPx, Mn-SOD és Cu,Zn-SOD aktivitása mind alacsonyabb volt a koleszterindús diétát kapó akut nekrotizáló pancreatitises állatokban, szemben a normál diétán lévő állatokkal.

Az NO bifázikus hatással bír akut pancreatitisben. A cNOS által kis mennyiségben termelt NO protektív hatású, míg a gyulladáscitokinek és endotoxinok aktiválta iNOS által nagy mennyiségben termelt NO már káros hatású^(29, 48). Vizsgálatunkban csökkent cNOS és fokozott iNOS aktivitást mutattunk ki mind a pancreatitises, mind a pancreatitis nélkül koleszterindús diétán lévő állatok pancreasában a normál diétát kapó állatokhoz képest.

Az NO útvonal ezen kiegyensúlyozatlansága eredményezheti a súlyosabb pancreatitis jelentkezését a hiperlipidémiás állatokban.

Jól ismert, hogy az NO gyorsan reakcióba lép a szuperoxid anionnal és a peroxinitrit, egy igen ártalmas szabad gyök képződik. Korábbi tanulmányban igazolták, hogy a hiperlipidémia fokozza a peroxinitrit képződést az erekben és a szívben ⁽²³²⁾. Jelen vizsgálatunkban kimutattuk, hogy koleszterindús diéta fokozza a pancreasban a peroxinitrit képződés markerének, a nitrotirozinnak a szintjét. A peroxinitrit a lipid peroxidáció, a tirozin rész nitrálása, a szulfhidril csoportok oxidálása, a DNS szálak és a mitokondriális légzés károsítása révén vezet a szövetek pusztulásához ⁽²³³⁾. Mindezek alapján a hiperlipidémiás állatok hasnyálmirigyében megfigyelt fokozott peroxinitrit képződés hozzájárulhat a koleszterindús diéta mellett létrejövő súlyosabb pancreatitis kialakulásához.

Megállapítottuk, hogy az NF- κ B DNS-kötő aktivitás szignifikánsan fokozódott a koleszterindús diéta során a pancreasban. Meglepetésre az inhibitor fehérje I κ B- α pancreatikus szintjét nem befolyásolta a koleszterin kezelés. Ennek egyik magyarázata lehet, hogy a koleszterindús diéta kiváltotta NF- κ B aktiváció az I κ B- β -n keresztül szabályozott. Az NF- κ B aktivációra az NO biológiai elérhetősége és a reaktív oxigén gyökök termelődése is hatással van: amíg a szabad gyökök aktiválni képesek az NF- κ B-t, addig az ép NO rendszer stabilizálja és védi az NF- κ B-t az aktivációtól. Tehát az NF- κ B aktiváció másik fontos reguláló mechanizmusa az oxidatív stressz és az NO függő útvonalak közti egyensúly ^(48, 233, 234). Vizsgálatunkban a hiperlipidémia aktiválta mind a reaktív oxigén gyököket, mind az NO útvonalat, tehát mindkét rendszer szerepet játszhat a NF- κ B aktivációban. A NF- κ B aktivitás szignifikánsan magasabb volt, míg az I κ B- α aktivitás szignifikánsan alacsonyabb volt azon nekrotizáló pancreatitis állatokban, amelyek koleszterindús diétán voltak, szemben a normál diétát kapó állatokkal. A NF- κ B fokozott aktivációja további proinflammatorikus gének pancreatikus aktiválása révén lehet felelős a hiperlipidémiás állatokban kialakuló súlyosabb lefolyású pancreatitisért.

Kimutatták, hogy hiperlipidémia csökkenti a hő-sokk fehérjék expresszióját a szívben ⁽⁵⁹⁾. Feltételeztük, hogy ez a mechanizmus szerepet játszik a pancreatitis hiperlipidémiában megfigyelt súlyosabb lefolyásában. Ennek megfelelően megmértük a HSP72 termelődését a pancreasban. A HSP72 termelődése fokozódott akut pancreatitisben mind a koleszterindús, mind a normál diétán lévő állatokban; azonban az expresszió mértékében nem volt különbség a két csoport között.

Jelen vizsgálatunkat *in vivo* modellben végeztük, ahol nem zárható ki a plazma TG direkt károsító hatása. A pancreas lipáz a TG-et toxikus szabad zsírsavakká bontja le. A szabad zsír-

savak közvetlenül károsíthatják az acinussejteket, roncsolják a vaszkuláris endothéliumot, ami a mikrocirkuláció zavarát eredményezi. Továbbá a pancreatitis kialakulásában kulcsszerepet játszó tripszinogén a szabad zsírsavak jelenléte miatti acidotikus környezetben aktiválódhat ^(227, 235, 236). Ezen mechanizmusok szintén szerepet játszhatnak a hiperlipidémiás pancreatitis kialakulásában.

Összefoglalva, kimutattuk, hogy a koleszterindús diétával kiváltott hiperlipidémia csökkenti az endogén gyökfogók és a cNOS aktivitását, iNOS és NF- κ B aktivációt eredményez és fokozza a peroxinitrit képződést a patkány pancreasban, amely változások felelősek lehetnek az akut nekrotizáló pancreatitis súlyosbodásáért. Ezen gyulladási mediátorok célzott farmakológiai befolyásolása **új stratégiát jelenthet** a hiperlipidémia által súlyosbított akut pancreatitis kivédésében, kezelésében.

6.2. Klinikai vizsgálatok

6.2.1. Hiperlipidémia hatása az akut pancreatitis lefolyására

Több klinikai vizsgálat is foglalkozik a HTG kiváltotta akut pancreatitisszel, de a betegség súlyosságát, lefolyását vizsgáló és az egyéb etiológiájú pancreatitisszel összehasonlító tanulmány nem áll rendelkezésre ^(40, 41, 43, 44). Egyetlen közlemény tesz említést a HTG okozta pancreatitis súlyosságáról, amely szerint a betegség az esetek 71,5%-ában súlyos lefolyású volt, de összehasonlítás az egyéb etiológiájú pancreatitisszel nem áll rendelkezésre ⁽⁴⁵⁾. Az akut pancreatitis súlyosságát a CRP szint, a pancreas nekrózis, a szepszis, a komplikációk előfordulása és a kórházi ápolás ideje alapján állapítottuk meg. Valamennyi paraméter arra utalt, hogy a HTG okozta akut pancreatitis súlyosabb lefolyású, mint a nem HTG indukálta pancreatitis. Azonban a mortalitás magasabb volt a nem HTG okozta pancreatitis esetén, mint a HTG kiváltotta pancreatitisben (1,8 vs. 0%). A magasabb mortalitás magyarázható a nem HTG okozta pancreatitisben magasabb életkorával és a gyakoribb komorbiditással. Valójában csak egy beteg halálát okozta közvetlenül maga a pancreatitis. A többi hat esetben az akut pancreatitis csak súlyosbította a már meglévő és végül a betegek halálához vezető betegségeket. Ezek az alapbetegségek a következők voltak: súlyos szívelégtelenség két idős betegben; malignus hematológiai betegség egy esetben; cirrhosis hepatis és hepatorenális szindróma egy esetben; masszív gasztrointesztinális vérzés egy esetben; pneumónia által súlyosbított krónikus obstruktív tüdőbetegség, amely globális légzési elégtelenséghez vezetett egy betegben. Eredményeink alapján a HTG egyértelműen befolyásolja az akut pancreatitis

súlyosságát. Ezen klinikai megfigyelések egybecsengenek az állatkísérletes eredményekkel, ahol a hiperlipidémia súlyosbította mind az ödémás, mind a nekrotizáló pancreatitist patkányban^(228, 236).

Cukorbetegség az esetek 30,7%-ában szerepelt a HTG okozta pancreatitisesek anamnézisében. A felvételi vércukorszint jelentősen emelkedett volt (17,7 mmol/l; 4,4–44,2 mmol/l), ami az akut gyulladás mellett is rossz glikémiás kontrollra utal. Ugyancsak gyakori volt a diétás abúzus (34,6%) és a rendszeres alkoholfogyasztás (53,8%) a hiperlipidémiás csoportban szemben az egyéb etiológiájú pancreatitisszel. Feltételezhető, hogy ezen addicionális faktorok fokozzák a HTG akut pancreatitist okozó hatását⁽⁴¹⁾.

Az alkohol szerepe HTG-ben nem egyértelmű. Alkoholfogyasztás esetén a közös anyagcsereút miatt a szabad zsírsavak oxidációja a májban háttérbe szorul, így több áll rendelkezésre a TG, illetve a nagyon alacsony denzitású lipoprotein (VLDL) szintéziséhez. Más elképzelés szerint az alkohol a már meglévő genetikailag meghatározott HTG-t súlyosbítja. Önmagában az alkohol nem hoz létre olyan mértékű TG szint emelkedést, ami az akut pancreatitis létrehozásához szükséges, illetve zsírdús étkezés nélkül az alkohol önmagában nem emeli meg a TG szintet. Viszont a már meglévő lipidanyagcsere zavar az alkohol és a zsírdús diéta együttes TG szint emelő hatását megnöveli^(40, 41).

Tanulmányunkban a vizsgált időszakban észlelt akut pancreatitisesek 22,9%-ában volt emelkedett (> 1,7 mmol/l) a TG szint, azonban csak 26 esetben (6,28%) volt magasabb, mint a pancreatitis kiváltásához szükséges, nemzetközileg elfogadott érték (> 11,3 mmol/l). Ez az arány megegyezik a kevés számú korábbi vizsgálatban kapott eredménnyel^(43, 45, 237).

Az akut pancreatitisben alkalmazott szokásos szupportív terápia mellett HTG etiológia esetén fontos az oki kezelés is. A koplalás önmagában is csökkenti a szérumszintet, mivel a vékonybélből így elmarad a kilomikronok felszívódása és vérbe jutása. Parenterális folyadékbevitel csökkenti a májban a VLDL szekréciót, ami további TG szint csökkenést eredményez⁽²³⁸⁾. HTG okozta akut pancreatitis diagnózisakor minden betegben azonnal heparin- és inzulin terápiát kezdünk. Az inzulin aktiválja a lipoproteinlipázt (LPL) a zsírszövetben, ami a TG-et a véráramban szabad zsírsavakra és glicerinnre bontja^(39, 43, 239). A heparin viszont az endoteliális LPL felszabadulását stimulálva emeli az enzim vérszintjét. Ez az emelkedés azonban csak átmeneti, amelyet az LPL májbéli fokozott degradációja és végül a plazma LPL szint csökkenése kísér, ami a kilomikronok felszaporodását eredményezi⁽⁴⁴⁾. A heparin átmeneti hatása miatt monoterápiában való alkalmazása nem javasolt. A heparin LPL-re kifejtett hatása mellett javítja a mikrocirkulációt és kivédi a neutrophil granulocyták aktivációját⁽²⁴⁰⁾. A fenti antilipémiás kezelés hatására az akut pancreatitis kezdete után 48–72 órával a

szérum TG szint nagymértékben csökkent. A plazmaferézisről igazolták, hogy szövödmények nélkül képes az emelkedett TG szintet csökkenteni akut pancreatitisben, amely a klinikai kép javulását eredményezi ^(43, 241, 242). Ráadásul a pancreasból felszabadult és a vérben keringő proteázok eltávolításával kedvező hatású lehet a pancreatitis lefolyására ⁽²⁴³⁾. A módszer kevés helyen érhető el hazánkban, költséges, *invazív*, ezért nem terjedt el a mindennapi klinikai gyakorlatban. Tanulmányunkban hét, súlyos pancreatitisszel és jelentősen emelkedett TG szinttel járó esetben az LPL stimulálását célzó terápiák nem eredményeztek markáns TG szint csökkenést, ezért plazmaferézist alkalmaztunk, amely eredményesen csökkentette a HTG-t. Az antilipémiás terápiát fenofibrát adásával egészítettük ki. Így a felvételkor mért 44,8 mmol/l-ről a hazabocsátás előtt 5,4 mmol/l-re csökkent a betegek átlagos TG szintje. Betegeink hazabocsátáskor diétás edukációban részesültek, a fibrát terápiát otthonukban is folytatták. A diétás és a gyógyszeres terápia a hosszú távú utánkövetés során eredményesnek bizonyult a recidívák megelőzésében ⁽⁴¹⁾. A pancreatitis megelőzése céljából a TG szintet 5,5 mmol/l alá javasolt csökkenteni ⁽⁴¹⁾. Az alkoholfogyasztás mérséklése önmagában is csökkenti a TG szintet ⁽²⁴⁴⁾.

Tanulmányunknak a retrospektív vizsgálatból adódóan megvannak a maga korlátai. Bár a HTG okozta akut pancreatitises betegek száma alacsony, de ez megegyezik az irodalomban közöltekkel ^(237, 238).

6.2.2. A vékonybél szerepe a pancreas enzimszekrécióban

6.2.2.1. Reinfúziós teszt

A posztprandiális pancreas enzimszekréció szabályozásában az ún. intesztinális fázis a legfontosabb. Az intesztinális fázis három mechanizmusból tevődik össze ^(78, 245, 246). 1) A proximális (duodenum, jejunum) bélszakasz kolinerg reflexek és a CCK felszabadulás közvetítésével stimulálja a pancreas enzimszekréciót; 2) A disztális (ileum, colon) bél gasztrointesztinális hormonok (pancreas polipeptid, peptid YY, enteroglukagon, szomatostatatin, glukagon-szerű peptid-1) felszabadulása révén gátolja a pancreas szekréciót ^(247, 248); 3) Intraluminális proteázok feedback mechanizmus révén gátolják az étel kiváltotta pancreas enzimszekréciót ⁽²⁴⁹⁾.

Vizsgálatunkban igazoltuk, hogy a tesztétel, annak ellenére, hogy nagy része eltávolításra kerül a duodenumból a hagyományos Lundh-teszt során, ugyanolyan mértékben stimulálja a pancreas tripszin szekréciót, mint a reinfúziós teszt alatt. Eredményünk az egymás ellen ható szabályozó mechanizmusokkal magyarázható: a jejunumba visszajuttatott étel okozta extra stimulációs hatást ellensúlyozza a reinfundált tripszin feedback mechanizmus révén létrejövő

gátló hatása és a disztális bélszakaszt elérő chymus kiváltotta gátló intesztinális hormonok felszabadulása. Vizsgálatunkban az egyes pancreas enzimek eltérően viselkedtek a két teszt során: az amiláz és a lipáz szekrécio szignifikánsan alacsonyabb volt a Lundh-teszt során, mint a reinfúziós teszt alatt. Ez megerősíti munkahipotézisünket, miszerint a reinfúziós teszt hatásosabb stimulust jelent a pancreas enzimszekrécio vonatkozásában. Ismert, hogy a pancreas enzimek nem párhuzamosan szekretálódnak ⁽²⁵⁰⁾. Morfológiai bizonyítéka a heterogenitásnak, hogy a peri-inzuláris és a teleinzuláris területek enzimtartalma különböző. Funkcionális bizonyíték, hogy az egyes enzimek szekrécioja szelektíven szabályozott patkányban ⁽²⁵¹⁾. Így az amiláz, lipáz, tripszin enzimek eltérő szekrécioját az egyes enzimek egymástól független szabályozása okozhatja. Feltételezhető, hogy a reinfúziós teszt során a fokozott CCK felszabadulás vagy a gátló hormonok valószínűleg magasabb elválasztása eltérő hatást gyakorol az amiláz, lipáz és a tripszin szekrécioira.

A pancreas enzimszekrécio fő hormonális szabályozója a CCK. Intraejunálisan adott Lundh-tesztétel fokozza a pancreas enzimszekrécioát és növeli a plazma CCK szintet ⁽²⁵²⁾. Vizsgálatunkban az integrált CCK felszabadulás szignifikánsan magasabb volt a reinfúziós teszt során, mint a hagyományos Lundh-teszt esetében. Ez nem meglepő, hiszen a CCK termelő sejtek a duodenumban és a proximális jejunumban vannak a legnagyobb számban ⁽²⁵³⁾. Továbbá a lipáz elválasztás csökkenése a Lundh-teszt során egybeesett az alacsonyabb plazma CCK szint idejével.

6.2.2.2. Jejunalisan adott tesztétel hatása

Kimutattuk, hogy az intraejunálisan adott Lundh-tesztétel stimulálja a pancreas enzimszekrécioát, de ez szignifikánsan kisebb mértékű, mint az intragasztrikusan bejuttatott tesztétel által kiváltott enzimszekrécio. A duodenumban, a vékony- és a vastagbélben lévő tápanyagok összetett módon befolyásolják a pancreas enzimszekrécioát. A duodenumba infundált tápanyagok stimulálják ⁽⁷⁸⁾, míg az ileumba, vagy a colonba adott tápanyag gátolja a pancreas enzimszekrécioát ^(247, 248). Elementális diéta intraejunális infúziója nem befolyásolta az enzimszekrécioát kutyában ^(254, 255). Emberben, a jejunumba infundált aminosavak ^(67, 68), elementális diéta, vagy teljes tápoldatok fokozták a pancreas exokrin szekrécioát ⁽⁶⁹⁾. Vidon és mtsai kimutatták, hogy 1,3 kcal/perc energiatartalmú tápanyag intraejunális adása nem befolyásolja a pancreas enzimszekrécioát, míg 3,3 kcal/perc már gátolja a szekrécioát ⁽⁷⁰⁾. Vizsgálatainkban a Lundh-teszt során használatos nagy kalóriatartalmú (250,5 kcal) komplex tesztételt juttattunk be a jejunumba ⁽⁶²⁾. Azt találtuk, hogy a tesztétel fokozza a pancreas enzimszekrécioát. A korábbi eredményekkel szembeni ellentmondást magyarázhatják az eltérő vizsgálati körülmé-

nyek. Vidon vizsgálataiban a tesztételt lassú, állandó sebességű, folyamatos infúzióban adták. Az általunk használt Lundh-tesztétel fehérjét és zsírt tartalmazott, amely a leghatásosabban stimulálja a CCK felszabadulást ⁽²⁵³⁾, és a tesztételt 10 perc alatt bolusban juttattuk be a jejunumba.

A jejunális táplálás a mai klinikai gyakorlatban nélkülözhetetlen a súlyos akut pancreatitis kezelésében, s az eredmények meggyőzőek ^(256, 257). Azonban a tápanyag bejuttatásának pontos helye és sebessége nem egyértelmű ^(74, 75). Kívánatos, hogy magas kalória- és fehérjetartalmú, a pancreas exokrin szekrécióját nem stimuláló jejunális táplálást alkalmazzunk. Vizsgálatunkban a magas kalória- és fehérjetartalmú Lundh-tesztétel bolusban történő adagolása fokozta a pancreas enzimszekrécióját, ezért ez az adagolási mód nem alkalmazható olyan pancreas betegségekben, ahol a pancreas stimulációja nem kívánatos.

Kimutattuk, hogy a tesztétel jejunumba adása szignifikáns CCK felszabadulást eredményez. Ez azzal a ténnyel magyarázható, hogy a CCK termelő sejtek még nagy számban találhatóak a duodenum utáni vékonybélben ^(253, 72). Azonban a tesztétel jejunális bejuttatása kisebb mértékű és elhúzódo CCK felszabadulást eredményezett, mint ugyanazon tesztétel gyomorba juttatása. A plazma CCK szint csak 40 perccel a tesztétel beadása után emelkedett meg szignifikáns mértékben, miközben mindhárom pancreas enzim elválasztása már az első 15 percben szignifikánsan fokozódott. A pancreas szekréció intesztinális fázisának komplex szabályozásában a kolinerg kontroll a domináns, míg a CCK-nak inkább moduláló szerepe van ^(253, 72). Ezért atropin alkalmazása mellett is megvizsgáltuk az intrajejunálisan alkalmazott tesztétel pancreas szekrécióra gyakorolt hatását, hogy tanulmányozhassuk a kolinerg rendszer szabályozó szerepét. Kimutattuk, hogy *i.v.* atropin infúzió mellett szignifikánsan kisebb mértékű volt a jejunumba adott tesztétel kiváltotta enzimszekréció. Az atropin megfigyelt hatása egy reflex mechanizmus szabályozó jelenlétét támogatja az intrajejunális stimulus kiváltotta pancreas enzimszekrécióban.

Az intrajejunálisan adott tesztétel kisebb mértékű enzimszekréciót eredményezett, mint a tesztétel intragasztrikus adagolás esetén. Ez a kisebb mértékű és elhúzódo CCK felszabadulással magyarázható. Mindemellett a jejunális adagoláskor megfigyelt alacsonyabb enzimszekréció okaként nem zárható ki a pancreas szekréciót gátló gasztrointesztinális hormonok fokozott felszabadulása sem ^(78, 246).

6.2.3. Mágneses rezonanciás cholangio-pancreatographia alkalmazása

6.2.3.1. A pancreas exokrin funkciójának megítélése

Az MR képalkotás lehetővé teszi a pancreas T2 jelintenzitás (ductusok és a parenchyma folyadéktartalma), valamint a duodenum átmérő (folyadéktartalom) meghatározását. Az S-MRCP vizsgálat során a secretin hatására megindult pancreasnedv szekréció okozta T2 jelintenzitás és duodenum átmérő változás mérésével indirekt módon szemikvantitatív adatokat kaphatunk a pancreas exokrin működéséről. Korábbi tanulmányokkal megegyezően⁽²⁵⁸⁻²⁶¹⁾ jelen vizsgálatunkban kimutattuk, hogy secretin hatására szignifikánsan emelkedik a duodenum folyadéktartalma mind a kontroll személyekben, mind a krónikus pancreatitis betegekben. Ez a duodenum telődés azonban szignifikánsan kisebb mértékű a krónikus pancreatitis betegekben a kontrollhoz képest. A csökkent duodenum telődés szignifikánsan korrelált a Lundh-teszt során mért csökkent pancreas exokrin funkcióval. Vizsgálatainkba enyhe exokrin pancreas elégtelenségű krónikus pancreatitis beteget is bevontunk. Eredményeink azt bizonyítják, hogy már ebben a betegcsoportban is szignifikánsan csökkent a duodenum telődés a kontrollhoz képest. Ez azt jelenti, hogy az általunk kidolgozott és alkalmazott S-MRCP módszer megfelelően szenzitív vizsgálat nem csak a súlyos, hanem az enyhe exokrin pancreas elégtelenségű betegek vizsgálatára is. Ugyanakkor, – valószínűleg az alacsony esetszám miatt – S-MRCP vizsgálatlal nem tudtuk differenciálni az exokrin pancreas elégtelenség különböző súlyossági fokait.

Munkánk során egy másik paramétert, a pancreaszövet T2 jelintenzitást és annak változását is vizsgáltuk secretin adása során. Kimutattuk, hogy a kiindulási (secretin alkalmazása előtti) T2 jelintenzitás szignifikánsan magasabb a krónikus pancreatitis betegekben, mint az önkéntesekben. Ez a különbség a betegek hasnyálmirigyében a zsír és kötőszövet felszaporodásával, a gyulladással sejtek infiltrációjával és a pancreasnedv kifolyási zavarával magyarázható.

Megállapítottuk, hogy secretin alkalmazása után szignifikánsan nőtt a pancreas T2 jelintenzitása a krónikus pancreatitis betegekben és a kontroll csoportban is. Ez a növekedés azonban szignifikánsan kisebb mértékű volt az enyhe és súlyos exokrin pancreas elégtelenségű betegekben a kontrollhoz képest. A kisebb mértékű T2 jelintenzitás növekedés szignifikánsan korrelált a Lundh-teszt eredményével, bár a korreláció gyengébbnek tűnik, mint a duodenum telődés és a Lundh-teszt közötti összefüggés. Az egy vizsgálat (S-MRCP) során szimultán mérhető T2 jelintenzitás változás és duodenum telődés növelheti a módszer szenzitivitását és specificitását. Ezen feltételezés megerősítése későbbi tanulmányok feladata.

Vizsgálatainkkal nyert eredmények azt mutatják, hogy mind a duodenum telődés, mind a T2 jelintenzitás secretin hatására bekövetkező változásai megfelelő paraméterek a pancreas exokrin működésének az indirekt értékelésére. Így az S-MRCP alkalmas módszer az exokrin pancreas elégtelenség diagnózisára. Az S-MRCP előnye a direkt pancreasfunkciós vizsgálatokkal szemben, hogy *nem invazív*, fiziológiás módszer: nem szükséges szonda levezetése a duodenumba vagy a pancreasvezeték kanulálása a vizsgálathoz szükséges pancreasnedv nyeléséhez.

Jelenleg a krónikus pancreatitis diagnózisában használt legérzékenyebb vizsgálatok az ERCP, EUH és a direkt pancreasfunkciós tesztek. Az S-MRCP vizsgálat ugyanakkor az MR szekvenciák nyújtotta morfológiai adatokkal egy időben funkcionális információkat is szolgáltat a pancreas exokrin működéséről ^(262, 263). Ezek alapján várható, hogy a jövőben az S-MRCP képes lehet helyettesíteni az ERCP diagnosztikus szerepét és esetleg a direkt pancreasfunkciós tesztekét. Ezzel egy *nem invazív* vizsgálat lépne két *invazív* vizsgálat helyébe, amely jelentős költség megtakarítást eredményezhet és a betegeket is kíméli az *invazív*, megterhelő vizsgálatoktól.

6.2.3.2. A pancreatobiliáris rendszer morfológiai vizsgálata

További vizsgálatunkban az S-MRCP diagnosztikus szerepét tanulmányoztuk sikertelen ERCP esetén. Az S-MRCP egy kivétellel valamennyi esetben képes volt a végső diagnózis felállítására, azaz további diagnosztikus képalkotó vizsgálatokra nem volt szükség. Az S-MRCP alkalmas volt a szükséges terápia elbírálására is: a műtetre került betegeknél a fent említett kivételt leszámítva a műtéti leírás, a PTC-re került betegeknél a vizsgálat diagnózisa megegyezett az S-MRCP által felállított kórismével. Negatív S-MRCP vizsgálat esetén a betegek utánkövetése során sem volt szükség további diagnosztikus képalkotó vizsgálat elvégzésére.

Mindezen eredmények alapján az S-MRCP vizsgálat hasznos és választandó diagnosztikus módszer sikertelen ERCP esetén. Az S-MRCP alkalmas a diagnózis felállítására és a betegség további terápiájának az eldöntésére.

Az MRCP számos előnye ellenére rendelkezik egy nagy hátránnyal: az ERCP vizsgálattal szemben nem ad lehetőséget terápiás intervencióra. Míg az ERCP során a diagnosztikus munkát követően egy ülésben lehetőség van a betegség végső (oki vagy palliatív) terápiájára is (choledocholith eltávolítása, biliaris szűkület áthidalása, etc.), addig az MRCP – optimális esetben is – csak diagnózist képes adni. Klippek, sztent, pneumobilia, hemobilia, ascites műterméket eredményezhet, így nehezíti a képek értékelését. Az MRCP felbontóképessége a

technikai újítások ellenére még kissé elmarad az ERCP-től ⁽²⁶³⁾. Ennek ellenére ma már biliopancreatikus betegségek gyanújakor, ha a klinikum, laboratóriumi adatok, hasi ultrahang elvégzése után diagnosztikus probléma adódik, az S-MRCP javasolható következő vizsgálatként. A vizsgálat *nem invazív* jellege különösen fontos gyermekgyógyászati alkalmazása során ^(262–265).

6.2.4. Autoimmun pancreatitis vizsgálata

6.2.4.1. Hazai multicentrikus vizsgálat

Multicentrikus vizsgálatunk a kevés európai tanulmányt kiegészítve először igazolja, hogy a betegség Kelet-Közép-Európában is előfordul. Betegeink epidemiológiai adatai különböznek az irodalomban publikáltaktól. Országos felmérés alapján Japánban a betegség leggyakrabban a 61–65 éves korosztályban fordul elő, és elsősorban a férfiak érintettek: a férfi:nő arány 2,8:1-nek igazolódott ⁽²⁶⁶⁾. Ezzel szemben betegeink lényegesen fiatalabbak (átlagéletkor: 42,7 év), és a férfi:nő arány 1,13:1 volt. AIP betegeink életkora a nyugati tanulmányokban közölteknél is alacsonyabb: az átlagéletkor Angliában 53, Olaszországban 56, az Amerika Egyesült Államokban 62,5 évnél adódott ^(112, 116, 267). Ezekben a vizsgálatokban, a japán adatokhoz hasonlóan, férfi dominancia figyelhető meg: a betegek 100, 66 és 65%-a férfi az angol, olasz, illetve az amerikai adatokban. Betegeinkhez hasonló fiatal életkorról (43,4 év) egy olasz tanulmányban számoltak be, a férfiak érintettsége azonban itt is gyakoribb volt (62%) ⁽¹¹¹⁾.

Betegeink 47%-ában jelentkezett autoimmun betegség, ami megegyezik a japán irodalomban található 35–56%-os gyakorisággal ^(103, 105, 266). Azonban a japán adatokkal szemben az autoimmun betegség mindösszesen három kórképre szorítkozott: gyulladós bélbetegség (négy beteg), diabetes mellitus (két beteg) és sicca szindróma (1 beteg). AIP-vel társuló egyéb autoimmun kórképek (hilusi lymphadenopathia, interstitialis pneumonitis, retroperitonealis fibrózis, szklerotizáló cholangitis) beteganyagunkban nem fordultak elő. Eredményeink megegyeznek az olasz adatokkal ⁽¹¹¹⁾, és a 2-es típusú AIP magasabb incidenciája magyarázhatja a gyulladós bélbetegség gyakoribb előfordulását.

Japán közlések alapján az emelkedett szérum IgG4 szint igen szenzitív (80%) és specifikus (98%) AIP-re ⁽¹⁰⁵⁾, míg az olasz adatok szerint a vizsgálat specificitása meglehetősen alacsony ⁽²⁶⁸⁾. Betegeink 62%-ában találtunk emelkedett IgG4 szintet, amely az amerikai és az angol eredményekhez hasonló ^(190, 112). Ezen eredmények alapján a szérum IgG4 szint emelkedés hiánya nem zárja ki az AIP lehetőségét. Az AIP betegek kb. 30%-ában nincs szérum IgG4 emelkedés. Ezen esetek lehetnek IDCP-k, vagy kiégett LPSP-k ⁽²⁶⁹⁾.

A számos rendelkezésre álló kritériumrendszer ^(190, 268, 270–273) egységesítése 2011-ben történt meg ⁽¹⁰⁶⁾. Az érintett szervekben a típusos lymphoplasmocytás infiltráció kimutatása tartható a „gold standardnak”. Betegeink közül nyolcnál igazoltuk a lymphoplasmocytás infiltráció jelenlétét: két betegnél csak posztoperatíván a pancreasreszekátumban, öt betegnél az ultrahangvezérelt pancreasbiopszia volt pozitív. Egy EUH vezérelt vékonytű aspiráció nem volt diagnosztikus. Négy betegnél a megnagyobbodott Vater-papillából történt szövettani mintavétel, amely két esetben volt diagnosztikus AIP-re. Az egyik beteg műtétre is került mivel a malignitást nem lehetett biztonsággal kizárni; a műtéti reszektum szövettani vizsgálata malignitást nem mutatott, hanem AIP-t igazolt. A Vater-papilla biztosítja a kapcsolatot a duodenum és a biliopancreaticus régió között. Szövettani vizsgálata utalhat a biliopancreaticus rendszer betegségeire. Korábbi tanulmányok a Vater-papilla hisztológiai vizsgálatát 55–80%-ban találták diagnosztikusnak AIP-re ⁽²⁷⁴⁾. Saját eredményeink is ehhez hasonlóak. A Vater-papilla lymphoplasmocytás beszűrődését mutató eseteinkben az AIP a pancreasfej körülírt kiszélesedését okozta, míg a Vater-papilla nem diagnosztikus szövettana esetén a kórkép a pancreas diffúz megnagyobbodását eredményezte, az egyik esetben IDCP valószínűsíthető. Hét betegnél szövettani minta nem állt rendelkezésre, itt a klinikum és a morfológiai vizsgálatok eredménye alapján történt a diagnózis felállítása.

Az AIP-nek klinikai és morfológiai szempontból két teljesen azonos típusa létezik, amelyek azonban szövettani vizsgálattal jól elkülöníthetőek ⁽¹⁰⁷⁾. A 2-es típus Európában és az Amerikai Egyesült Államokban gyakoribb (37–50%) ^(113, 274), Japánban ritka (3000 AIP-betegből 16 IDCP – Okazaki személyes közlése), illetve egyes szakértők a létezését is megkérdőjelezzik. Tanulmányunkban csak kevés betegtől állt rendelkezésre szövettani minta. Az IgG4-immunhisztokémia öt esetben volt pozitív. Ezen eseteken kívül további három betegben is emelkedett volt a szérum IgG4, ahol az immunhisztokémiai vizsgálatot szövettani minta hiányában nem tudtuk elvégezni. Három IgG4-szeronegatív beteg hisztológiai vizsgálata során GEL igazolódott, így az IDCP gyakorisága azoknál a betegeknél, ahol a pancreas szövettana ismert volt, 38%-nak (3/8) adódott. Ez valamivel magasabb, mint a rendelkezésre álló európai (37,5%) és amerikai (27,5%) tanulmányban közöltek ^(113, 275). Négy további betegnél IDCP valószínűsíthető a típusos morfológiai kép, a normális szérum IgG4 és a szteroidra bekövetkező válasz alapján. A 2-es típusú AIP viszonylag magasabb aránya magyarázhatja AIP-s betegeink fiatalabb életkorát és a női betegek nagyobb számát. A 2-es típusban gyakoribb a fokális forma, amit sokszor nehéz elkülöníteni a pancreas carcinomától, ezért gyakrabban kerül sor műtéti beavatkozásra ^(103, 113). Három IDCP esetünk közül kettő betegnél malignus daganat lehetősége miatt pancreasfej reszekciót végeztek. Az AIP diagnosztikus

kritériumait ^(190, 268, 270–273) az 1-es típusra dolgozták ki. A 2-es típusra nem jellemző az emelkedett szérums IgG4 szint és az extrapancreatikus manifesztációk, így szövettani mintavétel nélkül a diagnózist biztonsággal nem lehetséges felállítani. Valószínűleg ezért is került kevesebb IDCP eset közlésre. A diagnózist elősegítendő született meg az egységes új kritériumrendszer, amely már figyelembe veszi a 2-es típusú AIP-t is ⁽¹⁰⁶⁾.

A szteroidra bekövetkező gyors regresszió a kórképre jellegzetes és egyben diagnosztikus is. Ha nem következik be egyértelmű javulás, a diagnózist revideálni kell. A szteroid kezelés hatékonysága 2-es típusú AIP-ben is egyértelmű, sőt, recidíva gyakorlatilag nem fordul elő. A tüneti, laboratóriumi és a morfológiai kép javulása négy héten belül bekövetkezett valamennyi betegünkénél. A szteroid terápia sikeressége a korábbi tanulmányokban is 100%-os ^(102–105, 276). Ennek ellenére az immunszuppresszív terápia szerepe nem teljesen megalapozott, hiszen klinikai és radiológiai javulás terápia nélkül is bekövetkezik AIP esetén ^(277, 278), és nem áll rendelkezésre a szteroid előnyeit bizonyító placebo kontrollált tanulmány sem. Egy összehasonlító tanulmányban ⁽²⁷⁹⁾ a pancreas kiszélesedése szteroid adása nélkül is minden betegben regrediált, de a pancreas és a közös epevezeték szűkülete elsősorban a szteroiddal kezelt csoportban javult. Szteroid adása nélkül viszont a betegség progresszióját figyelték meg; elsősorban májkapui epeúti szűkület formájában ^(280, 281). Ötszázhatvanhárom japán AIP beteg adatai alapján szteroid terápia nélkül a recidívaarány is magasabb (42%), mint fenntartó terápia mellett (24%) ^(105, 114). Relapszus csak egy betegünk esetében következett be, amely ismételt szteroid kezelésre, illetve azathioprin hozzáadására remisszióba került. Betegeinknél a tényleges recidívaarány valószínűleg csak hosszabb utánkövetési időszak során derülne ki.

6.2.4.2. Autoimmun pancreatitis és szisztémás autoimmun betegségek társulása

Különböző extrapancreatikus kórképek társulhatnak az AIP-hez, ahol az azonos hisztológiai eltérések és a szteroid terápiára jelentkező kedvező hatás utal a közös patofiziológiai hátterre. Közülük a könny és a nyálmirigy érintettsége a leggyakoribb, amely az AIP esetek 23–39%-ában jelentkezik ^(282, 283). Az extrapancreatikus léziók utánozhatják az adott szerv primer betegségeit, e.g. könny- és nyálmirigy érintettség a Sjögren-szindrómát, és emiatt téves diagnózis születhet. Az adekvát terápiához nélkülözhetetlen az IgG4-társult betegség és a megfelelő szerv primer betegségének az elkülönítése. Ha a pancreas betegség még nem került kórismézésre, különösen nehéz lehet a feltételezetten IgG4-társult extrapancreatikus elváltozások diagnózisa ⁽¹⁰⁴⁾.

Vizsgálatunkban a 61 autoimmun beteg 28%-ában találtunk emelkedett szérum IgG4 szintet, azonban a HISORt kritériumok alapján egyiküknél sem tudtuk az AIP diagnózisát felállítani. Mi lehet ennek az oka?

Eredményeinket magyarázhatja a betegek összetétele. Japánban az AIP elsősorban a férfiakban fordul elő: a férfi:nő arány 2,8:1-nek igazolódott ⁽²⁶⁶⁾. Angliában, Olaszországban és az Amerikai Egyesült Államok AIP betegeiben is férfidominancia figyelhető meg: 100, 66 és 65% a férfi ^(112, 116, 267). Ezzel szemben csak egy férfi volt a vizsgált autoimmun betegeink között.

Az AIP-hez társuló könny- és nyálmirigy léziókat korábban a Sjögren-szindróma részjelenségének tartották. Szemben a Sjögren-szindrómával az AIP-ben jelentkező könny- és nyálmirigy léziókra SS-A/SS-B autoantitest negativitás és a szövettani vizsgálat során nagyszámú IgG4-pozitív plazmasejt jelenléte a jellemző. Ma már úgy gondolják, hogy ezen elváltozások megegyeznek a Mikulicz-betegséggel ⁽²⁸⁴⁾. Negatív eredményünket magyarázhatja, hogy autoimmun betegeink között csak egy esetben volt negatív az SS-A/SS-B autoantitest.

További magyarázat, hogy Fc ϵ RI α ellenes autoantitestek gyakran kimutathatók különböző autoimmun betegek (úgy, mint SLE, dermatomyositis, pemphigus és pemphigoid) szérumában. Ezen autoantitestek az IgG2 és IgG4 alosztályba tartoznak és funkcionálisan inaktívak ⁽²⁸⁵⁾. Vizsgálatunkban az emelkedett szérum IgG4 szinttel rendelkező betegek között 7 SLE-s volt.

A 17 emelkedett szérum IgG4 szinttel bíró autoimmun betegünk közül 6 betegnél olyan társbetegségek voltak jelen, amelyek IgG4 szint emelkedésével járhatnak. Egy betegnél Hodgkin-lymphoma igazolódott. A lymphoma sejtek gyakran expresszálnak interleukin 13-at (IL-13) és annak receptorát. Az IL-13 a B sejtekre hatva IgG4 és IgE immunglobulinok termelődését eredményezi ⁽²⁸⁶⁾. Egy másik betegnél bullosus pemphigoid igazolódott, ami a leggyakoribb hólyagos autoimmun bőrbetegség. A betegség egyik jellegzetessége a hemidezmoszóma antigén elleni autoantitestek (i.e., bullosus pemphigoid 1 és 2 antigén) jelenléte az érintett bőrterületen és a szérumban, amelyek fő típusa az IgG4 és az IgE osztályba tartozik ⁽²⁸⁷⁾. A harmadik betegnél lymphocytás cután vasculitis volt a társbetegség, amely szintén magyarázhatja a szérum IgG4 emelkedést ⁽²⁸⁸⁾. Két beteg esetében a társuló Hashimoto-thyreoiditis okozhatott IgG4 emelkedést, mivel a thyreoglobulin ellenes autoantitestek az IgG2 és az IgG4 alosztályba tartoznak ⁽²⁸⁹⁾. Egy betegnél bronchiális asthma került diagnózisra, amely kórkép szintén IgG4 emelkedéssel járhat ⁽²⁹⁰⁾.

További négy Sjögren-szindrómás betegnek volt még emelkedett a szérum IgG4 szintje, közülük egy volt szeronegatív, a többi szeropozitív. A szeronegatív esetben mért emelkedett

szérum IgG4 szint valószínűleg Mikulicz-betegség következménye ⁽²⁹¹⁾. Másrészt Sjögren-szindrómában is számoltak be emelkedett szérum IgG4 szintről ⁽²⁹²⁾.

Ráadásul nem minden AIP-betegben emelkedett a szérum IgG4 szint ⁽²⁶⁹⁾. IgG4-negatív betegek gyakrabban fordulnak elő Európában. Továbbá, AIP esetén spontán javulás is előfordul ⁽¹⁰⁵⁾. Így nem lehet kizárni, hogy autoimmun betegeink között előfordult olyan AIP-s eset, akit nem tudtuk diagnosztizálni a szérum IgG4 mérésével, vagy a pancreas morfológiája a vizsgálat idejére már normalizálódott.

6.2.4.3. Nemzetközi multicentrikus vizsgálat

Az ICDC kritériumok alapján diagnosztizált, 1-es és 2-es típusú AIP betegeket is tartalmazó jelenleg legnagyobb betegszámú multicentrikus vizsgálat lehetőséget ad a terápiás stratégiák és a betegség hosszú távú következményeinek a vizsgálatára. Az ázsiai országokban a 2-es típusú AIP előfordulása lényegesen alacsonyabb volt, mint Európában és Észak-Amerikában.

Vizsgálatunkban szteroid terápiával a betegek többségénél sikerül remissziót elérni mind az 1-es, mind a 2-es típusú AIP esetén. Mindez azt is jelenti, hogy ha szteroiddal nem sikerül javulást elérni, akkor revideálnunk kell az AIP diagnózisát. Konzervatíván kezelt betegek több mint a felénél (55%) spontán remisszió jelentkezett, azonban ez az arány lényegesen alacsonyabb volt, mint a szteroid vagy a sebészi terápia mellett jelentkező remisszió (99%). Mivel a gyulladós pancreas és epeúti betegségek progrediálva irreverzibilis pancreas elégtelenséget és szekunder biliáris cirrhosist okozhatnak, ezért a korai terápia javasolható, annak ellenére, hogy nem áll rendelkezésre bizonyítékokon alapuló adat arról, hogy a szteroid kezelés befolyásolná a betegség természetes lefolyását. Validált indukciós kezelési séma hiányában az alkalmazott szteroid dózisok elkerülhetetlenül különböztek, ennek ellenére a remissziós arány valamennyi centrumban magas volt. A kezelés leggyakoribb indikációja az obstrukciós icterus, a hasi fájdalom és a pancreas képalkotó vizsgálatok kóros eredményei voltak. Míg epeúti obstrukció esetén a szteroid kezelés előtt a betegek többsége endoszkópos epeúti sztenteléssel esett át, a diabetes mellitus csak a betegek felében igényelt kezelést. Kisebb betegszámú vizsgálatok paradox módon a glikémiás kontroll javulását mutatták szteroid terápia mellett, feltehetően a pancreas endokrin funkció javulása következtében ^(293, 294). A szerzők többsége is ugyanezt tapasztalta praxisa során, ezért a hiperglikémiával rendelkező betegek egy részénél kivártak az antidiabetikus kezeléssel. Mindemellett különösen fontos a szteroid kezelés mellett a vércukorszintet monitorizálni a hiperglikémia és a szövődmények megelőzése, időben történő felismerése céljából.

A relapszus, mind az 1-es, mind a 2-es típusú AIP esetén elsősorban a pancreatobiliáris rendszert érintette. Mivel a relapszusig eltelt idő a betegek többségénél nem állt rendelkezésre, a kumulatív relapszus rátát nem lehetett pontosan kiszámítani. Mindenesetre a vizsgálatunkban talált 36%-os relapszus arány az irodalomban korábban leírt tartományon (15–60%) belül helyezkedik el^(113–117). Vizsgálatunk természetéből adódóan statisztikailag nem megalapozott összehasonlítani az egyes terápiák mellett jelentkező relapszus arányt. A betegbeválasztás nehézségei miatt a kérdést tisztázó prospektív vizsgálat a közeljövőben nem is várható. A fenntartó kezelésre vonatkozó döntést a beteg relapszusra vonatkozó kórelőzménye, a mellékhatások, valamint a beteg preferenciájának figyelembevétele alapján kell meghozni.

Vizsgálatunkban a relapszus leggyakrabban a szteroid elhagyásakor jelentkezett. Ezen betegeknél szteroid ismételt alkalmazásakor továbbra is magas remissziós arányt sikerült elérni. Néhány betegnél a relapszus kezelésére immunmodulátort (leggyakrabban azathioprint, vagy mikofenolát mofetil) alkalmaztunk. E szteroid spóroló eljárás előnye, hogy mentesülünk a hosszú távú szteroid kezelés során jelentkező mellékhatásoktól^(115, 267, 295–297). Azonban jelenleg nem áll rendelkezésre nagyobb betegszámú tanulmány, amely az immunmodulátor kezelés eredményességét vagy a kezelés függő mellékhatások számának csökkenését bizonyítaná.

A krónikus pancreatitis két komplikációja a kőképződés és a pancreas carcinoma kialakulása^(298, 299). Vizsgálatunkban a pancreasvezeték kő előfordulása ritka, de gyakrabban jelentkezett olyan betegekben, akiknek legalább egyszer volt relapszusuk.

Tanulmányunkban először közöltünk szisztematikusan gyűjtött adatokat a malignus betegségek előfordulásáról AIP-ben. Betegeink között mindösszesen 5 pancreas carcinoma fordult elő. Tekintettel a nagyszámú AIP-betegre, a korlátozott utánkövetésre és a kontroll populáció hiányára, nehéz megítélni eredményünk klinikai jelentőségét. További hosszabb utánkövetésű vizsgálatok segítenének a betegség hosszú távú következményeinek a pontos megítélésében.

6.2.5. Pancreas enzimpótló terápia eredményességének vizsgálata

6.2.5.1. Hazai multicentrikus vizsgálat

Mindeddig a krónikus pancreatitis kezelési lehetőségeit (konzervatív, enzimszubsztitúciós kezelés, endoszkópos intervenciók, extracorporális lökéshullám lithotripszia, szervmegőrző sebészi beavatkozások) összehasonlító tanulmányok^(300–307) az egyes gyógymódoknak a fájdalomra, a morbiditásra, a mortalitásra, az exokrin és endokrin funkcióra gyakorolt hatásait vizsgálták. A különböző terápiás lehetőségek összehasonlításához standardizált, világosan

definiált kritériumok szükségesek. Mivel a krónikus pancreatitis kezelésének alapvető célja a betegek életminőségének a legmagasabb szintre emelése, ezért az életminőség az a paraméter, ami alapjául szolgálhat az egyes kezelési módok összehasonlításának. A multidimenziós életminőség az orvosi paraméterek mellett magába foglalja a beteg életének fizikai, szociális, pszichológiai és gazdasági sajátosságait is ^(121–123). Az EORTC vizsgálócsoportja megalkotott egy kérdőívet, amely a malignus betegek életminőségének vizsgálatában megbízható módszernek bizonyult ⁽¹²²⁾. Előzetes eredmények alapján a kérdőív alkalmas a krónikus pancreatitis betegek életminőségének a felmérésére is ^(124–126).

Várakozásunknak megfelelően vizsgálatunkban már az egy hónapos enzimszubsztitúciós kezelés alatt is mérséklődtek a krónikus pancreatitis jellegzetes tünetei (steatorrhoea, fájdalom), a betegek tömege nőtt mindkét csoportban. Ráadásul a betegek munkaképessége, kognitív funkciója, érzelmi élete, anyagi helyzete, általános életminősége is javult mindkét betegcsoportban az 1 hónapos enzimpótló kezelést követően. A betegek tünetei, életminősége nemcsak az újonnan diagnosztizált betegcsoportban (1. csoport), hanem a már gondozott, de nem megfelelően kezelt betegeknél (2. csoport) is javult. Valójában a 2. csoport betegeinél a krónikus pancreatitis súlyosabb lefolyást mutatott, hiszen több betegnél jelentkezett steatorrhoea és gyakoribb volt a funkcionális tesztekkel mért súlyos exokrin elégtelenség. Ezért a 2. csoport betegeinél különösen fontos az adekvát, egyénre szabott enzimszubsztitúciós kezelés alkalmazása. Az inadekvát enzimszubsztitúciós kezelés okai a következők voltak: nem megfelelő dózis választása a súlyos pancreas elégtelenségű betegekben, nagyméretű granulomokat tartalmazó preparátum alkalmazása, a hiperaciditás és az intesztinális fertőzés kezelésének elmaradása, valamint a beteg együttműködésének a hiánya. Ezen okokat korrigáltuk: az enzimpótló kezelés dózisének emeltük, pH-érzékeny, mikrogranulum (1–3 mm) preparátumot alkalmaztunk, a hiperaciditást és az intesztinális fertőzést kezeltük, a beteg együttműködését javítottuk. Mindezek segítségével ebben a betegcsoportban is sikerült az enzimpótló kezelés 1 hónapja alatt javítani az életminőséget.

Véleményünk szerint a krónikus pancreatitis kezelésében alkalmazott módszerek hatásosságának megítélésében a jövőben az életminőség vizsgálata lehet az alkalmas módszer. Mivel a betegség súlyossága a lefolyása során széles határok között változik, így annak jellemzésére a morfológiai és funkcionális vizsgálatok eredményei mellett az életminőségen alapuló stádium besorolást is érdemes lenne alkalmazni.

6.2.5.2. Nemzetközi multicentrikus vizsgálat

Vizsgálatunkban a pancreas műtét miatt exokrin elégtelenségű betegekben a pancreatin készítmény hatására a zsír és nitrogén felszívódás (CFA, CNA változása) szignifikánsan javult a placebo csoporthoz képest. A nyílt meghosszabbításos periódus végén a CFA és CNA értékei hasonlóak voltak, mint a kettős vak periódus végén a pancreatin csoportban, azaz szignifikánsan javultak a kiindulási értékhez képest. Ugyan az alkalmazott pancreatin dózisa hatásos volt, de nem volt elég ahhoz, hogy normalizálja a zsíremésztést vizsgálatunkban. A napi székürítés száma, a széklet tömege szignifikánsan csökkent, míg a testsúly és a BMI szignifikánsan emelkedett a kiindulási értékhez viszonyítva a nyílt meghosszabbításos periódus végén. A klinikai tünetek, az életminőség és az egészségi állapot mérsékelt javulást mutatott a nyílt meghosszabbításos periódus végén. E paraméterek lényeges javulásának elmaradása betudható az alapbetegség (krónikus pancreatitis, pancreas carcinoma) progressziójának, azonban ezt bizonyítani nem tudjuk, mivel a betegség progressziójára vonatkozó paraméterek a vizsgálat során nem kerültek rögzítésre. A lényeges javulás elmaradásának másik lehetséges magyarázata, hogy a vizsgálat előtt is enzimszubsztitúcióban részesülő betegeknél a kiindulási tünetek meglehetősen enyhék voltak.

A pancreatin kezelést a betegek jól tolerálták. A pancreatin kezelés lehetséges/valószínű következményének tartható nemkívánatos események száma alacsony volt és megegyezett a pancreatinnal végzett más hosszú távú vizsgálatok eredményeivel ⁽¹⁴³⁾.

A vizsgálatunkban alkalmazott pancreatin kezdő dózisa (75000 Ph. Eur. egység lipáz/főétkezés és 50000 Ph. Eur. egység lipáz/közbenső étkezés) szokatlanul magas, de helyénvaló és a kezelési ajánlásokban, irányelvekben javasolt dózistartomány felső értékén belül van ^(308–311). Korábbi tanulmányban főétkezésenként 72000 USP, közbenső étkezésenként 36000 USP lipázt tartalmazó pancreatin készítmény hatásosnak és biztonságosnak bizonyult krónikus pancreatitis és pancreas műtét után kialakuló pancreas exokrin elégtelenség kezelésében ⁽¹⁴¹⁾. Ezekben a vizsgálatokban résztvevő betegeknek jelentős malabszorpciójuk volt (CFA < 80%), és magas zsirtartalmú diétát kaptak, így a nagyobb dózisú pancreatin kezelés adekvátnak tekinthető. A klinikai gyakorlatban a pancreatin terápia dózisát a diétához, az exokrin elégtelenség és a tünetek súlyosságához kell egyénileg illeszteni ⁽³¹²⁾. Egy friss tanulmány krónikus pancreatitis és pancreas carcinoma miatt műtéten átesett betegek enzimszubsztitúciós terápiáját vizsgálva, az találta, hogy napi 6 kapszula (25000 egység lipáz/kapszula) átlagos dózis mellett a betegek többsége alulkezelt volt ⁽³¹³⁾. Úgy tűnik, hogy a pancreatin terápia optimális dózisa a fenti tanulmányokban használt dózisok közt van.

Korábbi randomizált, kettős vak, placebo kontrollált vizsgálatok krónikus pancreatitis miatt kialakult exokrin elégtelenségben kimutatták, hogy a vizsgált pancreatin készítmény szignifikánsan javította a zsír és a nitrogén felszívódást ^(141, 143, 314). Bár a CFA érték javult a pancreatin kezelés során vizsgálatunkban, a kívánt küszöbértéket (> 85%) nem érte el, és alacsonyabb volt, mint a korábbi vizsgálatokban közölt értékek (85,5%, 86,1%, 86,6%) ^(141, 143, 314), úgy, hogy az egyik vizsgálatban ⁽³¹⁴⁾ ráadásul alacsonyabb pancreatin dózist használtak. A fenti vizsgálatok közül azonban csak az egyik volt be pancreas műtét miatt kialakult exokrin elégtelenségű betegeket, úgy, hogy e betegek al csoportja az összes beválasztott beteg mindössze 26%-át tette ki. A vizsgálatunkban mért alacsonyabb CFA érték valószínűleg az eltérő betegpopulációból adódik. A sebészi reszekció az exokrin pancreas elégtelenség okozása mellett befolyásolhatja a bélrendszer anatómiáját, fiziológiáját, a motilitást és a táplálék áthaladási idejét, amelyek mind kedvezőtlenül hathatnak a pancreatin hatásosságára. A duodenum az elsődleges helye az exogén enzimek felszabadulásának, aktivitásának, a zsíremésztésnek és felszívódásnak. Ez a folyamat károsodik a duodenum (Whipple-műtét esetén a gyomor disztális részének is) eltávolításával járó nagy pancreas reszekciós műtétek során, ami disztálisabb enzim felszabadulást, a chymus és a pancreas enzimek egyenetlen elkeveredését eredményezi. Vizsgálatunkban a betegek több mint fele ilyen reszekciós műtéten esett át, köztük a pancreatin csoportban 4 teljes pancreatectomiával (a placebo csoportban nem volt ilyen műtét). Duodenum megtartásos műtéten (e.g. disztális pancreatectomia és duodenum megtartásos pancreasfej reszekció) átesett betegek esetén e káros hatások valószínűleg kisebb mértékűek. A műtét típusa szerint végzett elemzés alapján a 85%-os CFA küszöbértéket el nem érő betegek aránya magasabb volt a duodenum eltávolításával járó teljes vagy nagy reszekción átesett betegekben, mint a kevésbé kiterjedt műtét esetén, bár az utóbbi al csoport betegszáma alacsony (n = 5) volt (39. ábra). Lehetséges, hogy a nagy pancreas reszekciós műtéten átesett betegek, az anatómiai és fiziológiai változások miatt, a zsíremésztés normalizálásához nagyobb dózisú pancreas enzimpótlást igényelnek. További vizsgálatok szükségesek annak eldöntésére, hogy a nagyobb dózis alkalmazása hatásosabb-e ebben a beteg populációban. A pancreatin biztonságosságára és tolerábilására vonatkozó adatok alapján a nagyobb adagok alkalmazása esetén sem várható, hogy növekedne a nemkívánatos események előfordulása. Az enzimpótlás mellett a diétás tanácsadással és a betegek szoros gondozásával kell biztosítanunk a kiegyensúlyozott diéta alkalmazását, a terápiahűséget és a zsírbevitelhez alkalmazkodó enzimpótlást ^(310, 311). Alkohol absztinencia, gyakori, kis volumenű étkezések és a nehezen emészthető ételek (e.g. hüvelyesek) kerülése javasolt ^(311, 315). A diétás vezetés és az

egyénre szabott enzimszubsztitúciós kezelés eredményezheti a zsíremésztés normalizálódását ebben a betegpopulációban.

6.2.6. Pancreatogen diabetes kezelése

A pancreatogen DM terápiájára vonatkozó bizonyítékokon alapuló vizsgálat napjainkig nem történt, mivel a nagy klinikai tanulmányok (UKPDS, DCCT) esetében a pancreatogen DM kizáró kritérium volt ^(155, 156). Egyes ajánlások szerint OAD-dal érdemes kezdeni a terápiát, majd ha ez elégtelenné válik, akkor inzulinra váltani ^(316, 317). Pancreatogen DM-ben azonban az inzulinérzékenyítő glitazonok, illetve a szénhidrát-felszívódást gátló α -glukozidáz mellőzése javasolt. Egyrészt, mert a fő patogenetikai probléma az inzulin hiánya, másrészt pedig a fennálló felszívódási zavar és a következményes alultápláltság miatt. Ráadásul a készítmények mellékhatásai (puffadás, hasmenés, hasi fájdalom) az idült hasnyálmirigy-gyulladás hasonló tüneteit felerősíthetik. Mivel pancreatogen DM-ben az inzulinszekréció kiesése nem teljes, kezdetben a szulfanilurea jó hatású lehet. Tekintettel azonban arra, hogy a krónikus pancreatitis progresszív betegség, a szulfanilurea a béta-sejtek kimerülését felgyorsíthatja ⁽³¹⁸⁾. Ezt bizonyítja az az észrevétel is, hogy a szulfanilurea kezelésben részesülő betegeink cukoranyagcseréje korábban elégtelenné vált, mint ahogy a 2-es típus diabetesesek esetében a másodlagos szulfanilurea rezisztencia kifejlődik ⁽³¹⁹⁾. A szulfanilurea ráadásul hipoglikémizál és gyakran ellenjavallt a kísérő májelégtelenség miatt ⁽¹⁴⁶⁾. Összességében elmondható, hogy az orális antidiabetikus kezelés pancreatogen DM-ben nem javallt. Egyetlen kivétel a metformin, ami - szemben az inzulinnal, az inzulin szekretagógókkal és az inkretinokkal -, csökkenti a pancreas carcinoma kialakulásának rizikóját DM-ben, ezért adása javasolt a pancreas carcinoma kialakulásának fokozott (33x) kockázatával járó pancreatogen DM-ben ^(317, 320).

Pancreatogen DM-ben az elsődleges hormonális eltérés a csökkent inzulinszekréció ^(144 146). Azonban a cukorbetegség kialakulása nemcsak a károsodott inzulintermelésnek köszönhető, hanem a társuló hepatikus inzulinrezisztenciának és az inzulin megváltozott hatásának is ^(321, 322). A hasnyálmirigy által kiválasztott ellenregulációs hormonok (szomatosztatin és glukagon) csökkent termelődése miatt is nehezített pancreatogen DM-ben a megfelelő glikémiás kontroll biztosítása. Az exokrin hasnyálmirigy elégtelensége miatt károsodott szénhidrát felszívódás, a rendszeres alkoholfogyasztás és a társuló májbetegség, a diéta be nem tartása, a gyógyszerek önkényes elhagyása és a gyorsult béltranszit mind csak tovább nehezíti a cukoranyagcsere megfelelő beállítását ^(321, 322). Ezen tényezők gyakori, súlyos és előre nem jelezhető hipoglikémiás epizódokat idézhetnek elő, amelyek akár halállal is végződhetnek ⁽¹⁵⁰⁾.

³²²⁾. A korábbi megfigyelésekkel ellentétben ⁽¹⁴⁹⁾ vizsgálataink arra utalnak, hogy az inzulinnal kezelt pancreatogen diabeteses betegek körében a súlyos hipoglikémia nem olyan gyakori probléma. A hipoglikémia a terápiától függetlenül sokkal gyakrabban fordult el azoknál a betegeknél, akik továbbra is rendszeresen fogyasztottak alkoholt, mint azoknál, akik fel tudtak hagyni ezen káros szenvedélyükkel ⁽¹⁴⁹⁾. Éppen ezért, az MDI csak azon betegeknek ajánlható, akik nem fogyasztanak alkoholt és képesek kezelőorvosukkal együttműködni. A megfelelő enzimszubsztitúció elengedhetetlen a pancreatogen DM-et kísérő felborult metabolikus egyensúly mérséklése érdekében. Főétkezések mellé adott 25000–75000 Ph. Eur. egység lipázt tartalmazó gyomornedv-ellenálló mikrogranulátum kapszula bevétele, valamint a kisebb étkezések során elfogyasztott 10000–25000 Ph. Eur. egység lipáz a legtöbb beteg számára elégséges enzimpótlást jelent ⁽³¹⁵⁾.

Pancreatogen DM-ben mind a bazális, mind a posztprandiális inzulinválasztás károsodott. A fiziológiás inzulinszekréció biztosítása érdekében mind az étkezéshez szükséges, mind a bazális inzulinszekréciót pótolni kell ⁽³²³⁾. A napi többszöri inzulinadagolás pozitív hatását pancreatogen diabetesben már leírták ⁽³²⁴⁾. Az inzulinterápia bevezetése a béta-sejtek kimerülését megelőzően javasolt ⁽³²⁵⁾. Az inzulinadagolás mihamarabbi, időben történő megkezdésével a betegek saját hormonválasztását óvjuk. A még megmaradó endogén inzulinszekréció alkalmazkodni képes a vércukor ingadozásához, ezáltal a betegek kevésbé hajlamosak a hipoglikémiára és cukoranyagcseréjük is stabilabb.

Hosszú hatású inzulin napi kétszeri adagolása pancreatogen diabetesben az elhúzódó hatások akkumulálódása, ezáltal a súlyos hipoglikémia veszélye miatt általában nem javasolt ⁽³²⁴⁾. Az OAD terápiát követően PMI kezeléssel a B csoport betegeinek egy részében tudtuk csak a HbA1c értékét csökkenteni; a betegek felében az elégtelen glikémiás kontroll miatt PMI helyett MDI alkalmazására kényszerültük. A C csoportban pedig a megfelelő glikémiás kontroll biztosítása érdekében a napi kétszeri PMI helyett MDI kezelésre kellett áttérni. Ez a terápia megóvja az endogén inzulintermelést, ráadásul ez a fajta adagolási mód együttműködő beteg esetén a napi tevékenységhez biztonsággal igazítható.

7. IRODALOM

1. Petrov MS, Shanbhag S, Chakraborty M, Phillips AR, Windsor JA. Organ failure and infection of pancreatic necrosis as determinants of mortality in patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2010;139:813–820.
2. Anand N, Park JH, Wu BU. Modern management of acute pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am* 2012;41:1–8.
3. Sah RP, Garg P, Saluja AK. Pathogenic mechanisms of acute pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2012;28:507–515.
4. Singh VK, Wu BU, Bollen TL, Repas K, Maurer R, Mortele KJ, Banks PA. Early systemic inflammatory response syndrome is associated with severe acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:1247–1251.
5. Sanfey H, Bulkley GB, Cameron JL. The pathogenesis of acute pancreatitis: The source and role of oxygen-derived free radicals in three different experimental models. *Ann Surg* 1985;201:633–639.
6. Schoenberg MH, Birk D, Beger HG. Oxidative stress in acute and chronic pancreatitis. *Am J Clin Nutr* 1995;64:1306S–1314S.
7. Wisner JR, Renner IG. Allopurinol attenuates caerulein induced acute pancreatitis in the rat. *Gut* 1988;29:926–929.
8. Sweiry JH, Mann GE. Role of oxidative stress in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 1996;31(Suppl. 219):10–15.
9. Chardavoigne R, Asher A, Bank S, Stein TA, Wise L. Role of reactive oxygen metabolites in early cardiopulmonary changes of acute hemorrhagic pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1989;34:1581–1584.
10. Guice KS, Oldham KT, Caty MG, Johnson KJ, Ward PA. Neutrophil-dependent, oxygen-radical mediated lung injury associated with acute pancreatitis. *Ann Surg* 1989;210:740–747.
11. Fridovich I. The biology of oxygen radicals. *Science* 1978;201:875–880.
12. Sies H. Oxidative stress: from basic research to clinical application. *Am J Med* 1991;91(suppl 3C): 31–38.
13. Norman JG. The role of cytokines in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Am J Surg* 1998;175:76–83.

14. Norman JG, Fink GW, Denham W, Yang J, Carter G, Sexton C, Falkner J, Gower WR, Franz MG. Tissue-specific cytokine production during experimental acute pancreatitis. A probable mechanism for distant organ dysfunction. *Dig Dis Sci* 1997;42:1783–1788.
15. Leser HG, Gross V, Scheibenbogen C, Heinisch A, Salm R, Lausen M, Rückauer K, Andreesen R, Farthmann EH, Schölmerich J. Elevation of serum interleukin-6 concentration precedes acute-phase response and reflects severity in acute pancreatitis. *Gastroenterol* 1991;101:782–785.
16. Niederau C, Liddle RA, Ferrell LD, Grendell JH. Beneficial effect of cholecystokinin-receptor blockade and inhibition of proteolytic enzyme activity in experimental acute hemorrhagic pancreatitis in mice. Evidence for cholecystokinin as a major factor in the development of acute pancreatitis. *J Clin Invest* 1986;78:1056–1063.
17. Tani S, Okabayashi Y, Nakamura T, Fujii M, Itoh H, Otsuki M. Effect of a new cholecystokinin receptor antagonist loxiglumide on acute pancreatitis in two experimental animal models. *Pancreas* 1990;5:284–290.
18. Tachibana I, Shirohara H, **Czakó L**, Akiyama T, Nakano S, Watanabe N, Hirohata Y, Otsuki M. Role of endogenous cholecystokinin and cholecystokinin-A receptors in the development of acute pancreatitis in rats. *Pancreas* 1997;14:113–121.
19. Ohshio G, Saluja U, Leili A, Sengupta A, Steer ML. Failure of a potent cholecystokinin receptor antagonist to protect against diet-induced pancreatitis in mice. *Pancreas* 1989;4:739–743.
20. Takács T, Fehér A, Nagy I, Hajnal F, Lonovics J, Pap Á. Beneficial effect of loxiglumide on two different experimental acute pancreatitis models in rats. *Exp Clin Gastroenterol* 1994;4:15–20.
21. Kusterer K, Poschmann T, Friedmann A, Enghofer M, Zandler S, Usadel KH. Arterial constriction, ischemiareperfusion, and leukocyte adherence in acute pancreatitis. *Am J Physiol* 1993;265:G165–G171.
22. Klar E, Messmer K, Warshaw AL, Herfarth C. Pancreatic ischaemia in experimental acute pancreatitis: mechanism, significance and therapy. *Br J Surg* 1990;211:346–353.
23. Blackstone MO. Hypothesis: vascular compromise is the central pathogenic mechanism for acute hemorrhagic pancreatitis. *Perspect Biol Med* 1995;39:57–62.
24. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, Yazaki Y, Goto K, Masaki T. Endothelin: a novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988;332:411–415.

25. Hanahan DJ. Platelet activating factor: a biologically active phosphoglyceride. *Ann Rev Biochem* 1986;35:493–509.
26. Palmer RMJ, Ashton DS, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature* 1988;333:664–666.
27. Konturek SJ, Bilski J, Konturek PK, Cieszkowski M, Pawlik W. Role of endogenous nitric oxide in the control of canine pancreatic secretion and blood flow. *Gastroenterol* 1993;104:896–902.
28. Hegyi P, Rakonczay Z Jr. The role of nitric oxide in the physiology and athophysiology of the exocrine pancreas. *Antioxid Redox Signal* 2011;15:2723–2741.
29. Werner J, Rivera J, Fernandez-del Castillo C, Lewandrowski K, Adrie C, Rattner DW, Warshaw AL. Differing roles of nitric oxide in the pathogenesis of acute edematous versus necrotizing pancreatitis. *Surgery* 1997;121:23–30.
30. Liu X, Nakano I, Yamaguchi H, Ito T, Goto M, Koyanagi S, Kinjoh M, Nawata H. Protective effect of nitric oxide on development of acute pancreatitis in rats. *Dig Dis Sci* 1995;40:2162–2169.
31. Randski MW, Palmer RM, Moncada S. Endogenous nitric oxide inhibits human platelet adhesion to vascular endothelium. *Lancet* 1987;2:1057–1058.
32. Kubes P, Suzuki M, Granger DN. Nitric oxide: an endogenous modulator of leukocyte adhesion. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:4651–4655.
33. Rees DD, Palmer RMJ, Schulz R, Hodson HF, Moncada S. Characterization of three inhibitors of endothelial nitric oxide synthase in vitro and in vivo. *Br J Pharmacol* 1990;101:746–752.
34. Werner J, Fernandez-del Castillo C, Rivera JA, Kollias N, Lewandrowski KB, Rattner DW, Warshaw AL. On the protective mechanism of nitric oxide in acute pancreatitis. *Gut* 1998;43:401–407.
35. Nishino T, Watanabe S, Oyama H, Fukuya Y, Hayashi N, Kobayashi M. An endothelial nitric oxide synthase inhibitor aggravates CDL-induced acute pancreatitis in rats. *Pancreas* 1999;19:390–400.
36. Molero X, Guarner F, Salas A, Mourelle M, Puig V, Malagelada JR. Nitric oxide modulates pancreatic basal secretion and response to cerulein in the rat: effects in acute pancreatitis. *Gastroenterology* 1995;108:1855–1862.
37. Dabrowski A, Gabryelewicz A. Nitric oxide contributes to multiorgan oxidative stress in acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 1994;29:943–948.

38. Chen HM, Shyr MH, Lau YT, Hwang TL, Chen MF. Leukocyte-endothelial adherence correlates with pancreatic nitric oxide production in early cerulein-induced pancreatitis in rats. *Shock* 1998;10:218–222.
39. Leaf DA. Chylomicronemia and the chylomicronemia syndrome: a practical approach to management. *Am J Med* 2008;121:10–12.
40. Toskes PP. Hiperlipidemic pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am* 1990;19:783–791.
41. Yadav D, Pitchumoni CS. Issues in hiperlipidemic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2003;36:54–62.
42. Kotan R, Posan J, Sapy P, Damjanovich L, Szentkereszty Z. Analysis of clinical course of severe acute biliary and non biliary pancreatitis: a comparative study. *Orv Hetil* 2010;151:265–268.
43. Ewald N, Hardt PD, Kloer HU. Severe hypertriglyceridemia and pancreatitis: presentation and management. *Curr Opin Lipidol* 2009;20:497–504.
44. Tsuang W, Navaneethan U, Ruiz L, Palascak JB, Gelrud A. Hypertriglyceridemic pancreatitis: presentation and management. *Am J Gastroenterol* 2009;104:984–991.
45. Lloret Linares C, Pelletier AL, Czernichow S, Vergnaud AC, Bonnefont-Rousselot D, Levy P, Ruszniewski P, Bruckert E. Acute pancreatitis in a cohort of 129 patients referred for severe hypertriglyceridemia. *Pancreas* 2008;37:13–22.
46. Ferdinándy P, Szilvássy Z, Horváth LI, Csont T, Csonka C, Nagy E, Szentgyörgyi E, Nagy I, Koltai M, Dux L. Loss of pacing-induced preconditioning in rat hearts: role of nitric oxide and cholesterol-enriched diet. *J Mol Cell Cardiol* 1997;29:3321–3333.
47. Deliconstantinos G, Villiotou V, Stavrides JC. Modulation of particulate nitric oxide synthase activity and peroxynitrite synthesis in cholesterol enriched endothelial cell membranes. *Biochem Pharmacol* 1995;49:1589–1600.
48. Vallance P. Nitric oxide: therapeutic opportunities. *Fundam Clin Pharmacol* 2003;17:1–10.
49. Parker RA, Sabrah T, Cap M, Gill BT. Relation of vascular oxidative stress, alpha-tocopherol, and hypercholesterolemia to early atherosclerosis in hamsters. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:349–358.
50. Napoli C, Witztum JL, de Nigris F, Palumbo G, D'Armiento FP, Palinski W. Intracranial arteries of human fetuses are more resistant to hypercholesterolemia-induced fatty streak formation than extracranial arteries. *Circulation* 1999;99:2003–2010.
51. Ignarro LJ, Cirino G, Napoli C. Nitric oxide as a signaling molecule in the vascular system: an overview. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999;1:879–886.

52. White CR, Brock TA, Chang LY, Crapo J, Briscoe P, Ku D, Bradley WA, Gianturco SH, Gore J, Freeman BA, Tarpey MM. Superoxide and peroxynitrite in atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:1044–1048.
53. Rakonczay Jr. Z, Jármay K, Kaszaki J, Mándi Y, Duda E, Hegyi P, Boros I, Lonovics J, Takács T. NF- κ B activation is detrimental in arginine-induced acute pancreatitis. *Free Radic Biol Med* 2003;34:696–709.
54. Wilson SH, Caplice NM, Simari RD, Holmes Jr. DR, Carlson PJ, Lerman A. Activated nuclear factor-kappa B is present in the coronary vasculature in experimental hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2000;148:23–30.
55. Rakonczay Jr. Z, Takács T, Boros I, Lonovics J. Heat shock proteins and the pancreas. *J Cell Physiol* 2003;195:383–391.
56. Welch WJ. Heat shock proteins functioning as molecular chaperones: their roles in normal and stressed cells. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1993;339:327–333.
57. Locke M, Tanguay RM. Diminished heat shock response in the aged myocardium. *Cell Stress Chaperones* 1996;1:251–260.
58. Tajima M, Isoyama S, Nitta Y, Abe K. Attenuation of heat shock protein expression by coronary occlusion in hypertrophied hearts. *Am J Physiol* 1997;273:H526–H533.
59. Csont T, Balogh G, Csonka C, Boros I, Horváth I, Vigh L, Ferdinandy P. Hiperlipidemia induced by high cholesterol diet inhibits heat shock response in rat hearts. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;290:1535–1538.
60. Solomon TE. Control of exocrine pancreatic secretion. In *Physiology of The Gastrointestinal Tract*, vol. 2, 3rd ed. Johnson LR, ed, Raven Press, New York 1994; pp. 1499–1529.
61. Case RM. Pancreatic exocrine secretion: mechanisms and control. In *The Pancreas*, vol. I, Beger HG, Warshaw AL, Buchler MW eds, Blackwell Science, Oxford, United Kingdom, 1998; pp. 63–100.
62. Lundh G. Pancreatic exocrine function in neoplastic and inflammatory disease: a simple and reliable new test. *Gastroenterol* 1962;42:275–280
63. Bozkurt T, Adler G, Leferink S, Arnold R. Volume and enzyme kinetics of human pancreatic secretion after endogenous stimulation with the Lundh test meal. *Int J Gastroenterol* 1990;6:281–283.
64. Mirtallo JM, Forbes A, McClave SA, Jensen GL, Waitzberg DL, Davies AR; International Consensus Guideline Committee Pancreatitis Task Force. International consensus guidelines for nutrition therapy in pancreatitis. *J Parenter Enteral Nutr* 2012;36:284–291.

65. Takada T, Hirata K, Mayumi T, Yoshida M, Sekimoto M, Hirota M, Kimura Y, Takeda K, Isaji S, Wada K, Amano H, Gabata T, Arata S, Hirota M, Yokoe M, Kiriyaama S, Nakayama T, Otomo K, Tanaka M, Shimosegawa T. Cutting-edge information for the management of acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2010;17:3–12.
66. Pisters P, Ranson J. Nutritional support for acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet* 1992;175:275–284.
67. DiMagno EP, Go VLW, Summerskill WHJ. Intraluminal and postabsorptive effects of amino acids on pancreatic enzyme secretion. *J Lab Clin Med* 1973;82:241–248.
68. Ertan A, Brooks FP, Ostrow JD, Arvan DA, Williams CN, Cerda JJ. Effect of jejunal amino acid perfusion and exogenous cholecystokinin on the exocrine pancreatic and biliary secretions in man. *Gastroenterology* 1971;61:686–692.
69. Vidon N, Hecketsweiler P, Butel J, Bemier JJ. Effect of continuous jejunal perfusion of elemental and complex nutritional solutions on pancreatic enzyme secretion in human subjects. *Gut* 1978;19:194–198.
70. Vidon N, Pfeiffer A, Franchisseur C, Bovet M, Rongier M, Bernier JJ. Effect of different caloric loads in human jejunum on meal stimulated and nonstimulated biliopancreatic secretion. *Am J Clin Nutr* 1988;47:400–405.
71. Harsányi L, Bodoky Gy, Pap Á. The effect of jejunal nutrition on pancreatic exocrine function. *Acta Chir Hung* 1992;33:13–20.
72. Pfeiffer A, Vidon N, Feurle GE, Chayvialle JA, Bemier JJ. Effect of jejunal infusion of different caloric loads on pancreatic enzyme secretion and gastro-intestinal hormone response in man. *Eur J Clin Invest* 1993;23:57–62.
73. Brugge WR, Burke CA, Izzo RS, Praissman M. Role of cholecystokinin in intestinal phase of human pancreatic secretion. *Dig Dis Sci* 1987;32:155–163.
74. Bodoky G, Harsányi L, Pap Á, Tihanyi T, Flautner L. Effect of enteral nutrition on exocrine pancreatic function. *Am J Surg* 1991;161:144–148.
75. McClave SA, Greene LM, Snider HL, Makk LJ, Cheadle WG, Owens NA, Dukes LG, Goldsmith LJ. Comparison of the safety of early enteral vs. parenteral nutrition in mild acute pancreatitis. *J Parenter Enteral Nutr* 1997;21:14–20.
76. Hamvas J, Berger Z, Bálint L, Gál I, Pap Á. Jejunal feeding in acute pancreatitis. *Int J Pancreatol* 1992;12:94. (absztrakt)
77. Simpson WG, Marsano L, Gates L. Enteral nutritional support in acute alcoholic pancreatitis. *J Am Coll Nutr* 1995;14:662–665.

78. Adler G, Nelson DK, Katschinski M, Beglinger C. Neurohormonal control of human pancreatic exocrine secretion. *Pancreas* 1995;10:1–13.
79. DiMagno MJ, DiMagno EP. Chronic pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2012;28:523–31.
80. Clain JE, Pearson RK. Diagnosis of chronic pancreatitis. Is a gold standard necessary? *Surg Clin North Am* 1999;79:829–845.
81. Domínguez Muñoz JE. Diagnosis of chronic pancreatitis: Functional testing. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010;24:233–241
82. Conwell DL, Wu BU. Chronic pancreatitis: making the diagnosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:1088–1095.
83. Lankisch PG, Seidensticker F, Otto J, Lubbers H, Mahlke R, Stockmann F, Folsch UR, Creutzfeldt W. Secretin-pancreozymin test (SPT) and endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP): both are necessary for diagnosing or excluding chronic pancreatitis. *Pancreas* 1996;12:149–152.
84. Tamura R, Ishibashi T, Takahashi S. Chronic pancreatitis: MRCP versus ERCP for quantitative caliber measurement and qualitative evaluation. *Radiology* 2006;238:920–928.
85. Coakley FV, Schwartz LH. Magnetic resonance cholangiopancreatography. *J Magn Reson Imaging* 1999;9:157–162.
86. Takehara Y. Can MRCP replace ERCP? *J Magn Reson Imaging* 1998;8:517–534.
87. Villalba-Martin C, Dominquez-Munoz E. Role of imaging methods in diagnosing, staging and detecting complications of chronic pancreatitis in clinical practice: should MRCP and MRI replace ERCP and CT? In: Dominquez-Munoz E, editor. *Clinical pancreatology*. 1st ed. Blackwell, Oxford: 2005. p. 236–245.
88. Adler G. Regulation of human pancreatic secretion. *Digestion* 1997;58(Suppl 1):39–41.
89. Baron TH, Fleischer DE: Past, present, and future of endoscopic retrograde cholangiopancreatography: perspectives on the National Institutes of Health consensus conference. *Mayo Clinic Proc* 2002;77:407–412.
90. NIH State of Science Conference on ERCP. Jan. 14–16, 2002, <http://consensus.nih.gov>.
91. Pasanen PA, Partanen KP, Pikkarainen PH, Alhava EM, Janatuinen EK, Pirinen AE. A comparison of ultrasound, computed tomography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the differential diagnosis of benign and malignant jaundice and cholestasis. *Eur J Surg* 1993;159:23–29.
92. Ponchon T, Pilleul F. Diagnostic ERCP. *Endoscopy* 2002;34:29–42.

93. Glomsaker T, Hoff G, Kvaløy JT, Søreide K, Aabakken L, Søreide JA; Norwegian Gastronet ERCP Group. Patterns and predictive factors of complications after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Br J Surg* 2013;100:373–380.
94. Choudari CP, Sherman S, Fogel EL, Phillips S, Kochell A, Flueckiger J, Lehman GA. Success of ERCP at a referral center after a previously unsuccessful attempt. *Gastrointest Endosc* 2000;52:478–483.
95. Loperfido S, Angelini G, Benedetti G, Chilovi F, Costan F, De Berardinis F, De Bernardin M, Ederle A, Fina P, Fratton A. Major early complications from diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study. *Gastrointest Endosc* 1998;48:1–10.
96. Harbin WP, Müller PR, Ferrucci JT Jr. Transhepatic cholangiography: Complications and use patterns of the fine-needle technique. *Radiology* 1980;135:15–20.
97. Ott D, Gelfand D. Complications of gastrointestinal radiologic procedures. II. Complications related to biliary tract studies. *Gastrointest Radiol* 1981;6:47–56.
98. Tham TC, Collins JS, Watson RG, Ellis PK, McIlrath EM. Diagnosis of common bile duct stones by intravenous cholangiography: prediction by ultrasound and liver function tests compared with endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Gastrointest Endosc* 1996;44:158–163.
99. Maccioni F, Martinelli M, Al Ansari N, Kagarmanova A, De Marco V, Zippi M, Marini M. Magnetic resonance cholangiography: past, present and future: a review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2010;14:721–725.
100. Sahai AV, Devonshire D, Yeoh KG, Kay C, Feldman D, Willner I, Farber J, Patel R, Tamasky PR, Cunningham JT, Trus T, Hawes RH, Cotton PB. The decision-making resonance cholangiopancreatography in patients seen in a referral center for suspected biliary and pancreatic disease. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:2074–2080.
101. Soto JA, Barish MA, Yucel EK, Siegenberg D, Ferrucci JT, Chuttani R. Magnetic resonance cholangiography: Comparison with endoscopic retrograde cholangiography. *Gastroenterol* 1996;110:589–597.
102. Detlefsen S, Drewes AM: Autoimmune pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 2009;44:1391–1407.
103. Shimosegawa T, Kanno A. Autoimmune pancreatitis in Japan: overview and perspective. *J Gastroenterol* 2009;44:503–517.
104. Park DH, Kim MH, Chari ST: Recent advances in autoimmune pancreatitis. *Gut* 2009;12:1680–1689.

105. Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, Ito T, Inui K, Irie H, Irisawa A, Kubo K, Notohara K, Hasebe O, Fujinaga Y, Ohara H, Tanaka S, Nishino T, Nishimori I, Nishiyama T, Suda K, Shiratori K, Shimosegawa T, Tanaka M. Japanese clinical guidelines for autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2009;38:849–866.
106. Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, Kamisawa T, Kawa S, Mino-Kenudson M, Kim MH, Klöppel G, Lerch MM, Löhr M, Notohara K, Okazaki K, Schneider A, Zhang L; International Association of Pancreatology. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas* 2011;40:352–358.
107. Kamisawa T, Chari ST, Giday SA, Kim MH, Chung JB, Lee KT, Werner J, Bergmann F, Lerch MM, Mayerle J, Pickartz T, Lohr M, Schneider A, Frulloni L, Webster GJ, Reddy DN, Liao WC, Wang HP, Okazaki K, Shimosegawa T, Kloepfel G, Go VL. Clinical profile of autoimmune pancreatitis and its histological subtypes: an international multicenter survey. *Pancreas* 2011;40:809–814.
108. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, Unno H, Furuya N, Akamatsu T, Fukushima M, Nikaido T, Nakayama K, Usuda N, Kiyosawa K. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* 2001;344:732–738.
109. Choi EK, Kim MH, Lee TY, Kwon S, Oh HC, Hwang CY, Seo DW, Lee SS, Lee SK. The sensitivity and specificity of serum immunoglobulin G and immunoglobulin G4 levels in the diagnosis of autoimmune chronic pancreatitis: Korean experience. *Pancreas* 2007;35:156–161.
110. Kamisawa T, Imai M, Egawa N, Tsuruta K, Okamoto A. Serum IgG4 levels and extrapancreatic lesions in autoimmune pancreatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008;20:1167–1170.
111. Frulloni L, Scattolini C, Falconi M, Zamboni G, Capelli P, Manfredi R, Graziani R, D'Onofrio M, Katsotourchi AM, Amodio A, Benini L, Vantini I. Autoimmune pancreatitis: differences between the focal and diffuse forms in 87 patients. *Am J Gastroenterol* 2009;9:2288–2294.
112. Church NI, Pereira SP, Deheragoda MG, Sandanayake N, Amin Z, Lees WR, Gillams A, Rodriguez-Justo M, Novelli M, Seward EW, Hatfield AR, Webster GJ. Autoimmune pancreatitis: clinical and radiological features and objective response to steroid therapy in a UK series. *Am J Gastroenterol* 2007;11:2417–2425.
113. Sah RP, Chari ST, Pannala R, Sugumar A, Clain JE, Levy MJ, Pearson RK, Smyrk TC, Petersen BT, Topazian MD, Takahashi N, Farnell MB, Vege SS. Differences in clinical

- profile and relapse rate of type 1 versus type 2 autoimmune pancreatitis. *Gastroenterology* 2010;139:140–148.
114. Kamisawa T, Shimosegawa T, Okazaki K, Nishino T, Watanabe H, Kanno A, Okumura F, Nishikawa T, Kobayashi K, Ichiya T, Takatori H, Yamakita K, Kubota K, Hamano H, Okamura K, Hirano K, Ito T, Ko SB, Omata M. Standard steroid treatment for autoimmune pancreatitis. *Gut* 2009;58:1504–1507.
 115. Sandanayake NS, Church NI, Chapman MH, Johnson GJ, Dhar DK, Amin Z, Deheragoda MG, Novelli M, Winstanley A, Rodriguez-Justo M, Hatfield AR, Pereira SP, Webster GJ. Presentation and management of post-treatment relapse in autoimmune pancreatitis/immunoglobulin G4-associated cholangitis. *Clinical gastroenterology and hepatology* 2009;7:1089–1096.
 116. Zamboni G, Luttgies J, Capelli P, Frulloni L, Cavallini G, Pederzoli P, Leins A, Longnecker D, Klöppel G. Histopathological features of diagnostic and clinical relevance in autoimmune pancreatitis: a study on 53 resection specimens and 9 biopsy specimens. *Virchows Archiv* 2004;445:552–563.
 117. Ryu JK, Chung JB, Park SW, Lee JK, Lee KT, Lee WJ, Moon JH, Cho KB, Kang DW, Hwang JH, Yoo KS, Yoo BM, Lee DH, Kim HK, Moon YS, Lee J, Lee HS, Choi HS, Lee SK, Kim YT, Kim CD, Kim SJ, Hahm JS, Yoon YB. Review of 67 patients with autoimmune pancreatitis in Korea: a multicenter nationwide study. *Pancreas* 2008;37:377–85.
 118. Glasbrenner B, Adler G. Evaluating pain and the quality of life in chronic pancreatitis. *Int J Pancreatol* 1997;22:163–170.
 119. Trikudanathan G, Navaneethan U, Vege SS. Modern treatment of patients with chronic pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am* 2012;41:63–76.
 120. Lankisch PG. Natural course of chronic pancreatitis. *Pancreatology* 2001;1:3–14.
 121. Aaronson NK, Ahmedzai S, Berman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, Filiberti A, Flechtner H, Fleishman SB, de Haes JC, Kaasa S, Klee M, Osoba D, Razavi D, Rofe PB, Schraub S, Sneeuw K, Sullivan M, Takeda F. The European organization for research and treatment of cancer QLQ-C30: a quality of life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:365–376.
 122. Aaronson NK, Bullinger M, Ahmedzai S. A modular approach to quality of life assessment in cancer clinical trials. *Recent Results Cancer Res* 1988;111:231–249.
 123. Lancet Editorial. Quality of life and clinical trials. *Lancet* 1995;346:1–2.

124. Bloechle C, Izbicki JR, Knoefel WT, Kuechler T, Broelsch CE. Quality of life in chronic pancreatitis – results after duodenum-preserving resection of the head of the pancreas. *Pancreas* 1995;11:77–85.
125. Izbicki JR, Bloechle C, Knoefel WT, Rogiers X, Kuechler T. Surgical treatment of chronic pancreatitis and quality of life after operation. *Surgical Clinics of North America* 1999;4:913–944.
126. Tihanyi B, Csapó Zs, Farkas I, Bor K, Schwab R, Pap Á, Tihanyi T. Quality of life & nutritional status after surgery for chronic pancreatitis: a longitudinal follow-up study. *Pancreatology* 2001;1:193 (absztrakt).
127. Kahl S, Zimmermann S, Leodolter A, Glasbrenner B, Schulz HU, Johnson CD, Malfertheiner P. Quality of life in patients with chronic pancreatitis after medical treatment. *Pancreatology* 2001;1:145 (absztrakt).
128. Isaksson F, Ihse I. Pain reduction by an oral pancreatic enzyme preparation in chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1983;28:97–102.
129. Lebenthal E, Rolston DDK, Holsclaw DS. Enzyme therapy for pancreatic insufficiency: present status and future needs. *Pancreas* 1994;9:1–12.
130. Cascinu S, Falconi M, Valentini V, Jelic S. Pancreatic cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21(Suppl. 5):v55–8.
131. Pancreatic Section of the British Society of Gastroenterology, Pancreatic Society of Great Britain and Ireland, Association of Upper Gastrointestinal Surgeons of Great Britain and Ireland, Royal College of Pathologists, Special Interest Group for Gastro-Intestinal Radiology. Guidelines for the management of patients with pancreatic cancer periampullary and ampullary carcinomas. *Gut* 2005;54(Suppl. 5):v1–16.
132. Braganza JM, Lee SH, McCloy RF, McMahon MJ. Chronic pancreatitis. *Lancet* 2011;377:1184–1197.
133. Puylaert M, Kapural L, Van Zundert J, Peek D, Lataster A, Mekhail N, van Kleef M, Keulemans YC. 26. Pain in chronic pancreatitis. *Pain Pract* 2011;11:492–505.
134. Ghaneh P, Neoptolemos JP. Pancreatic exocrine insufficiency following pancreatic resection. *Digestion* 1999;60:104–110.
135. Cahen DL, Gouma DJ, Nio Y, Rauws EA, Boermeester MA, Busch OR, Stoker J, Laméris JS, Dijkgraaf MG, Huibregtse K, Bruno MJ. Endoscopic versus surgical drainage of the pancreatic duct in chronic pancreatitis. *N Engl J Med* 2007; 356:676–684.

136. Riediger H, Adam U, Fischer E, Keck T, Pfeffer F, Hopt UT, Makowiec F. Long-term outcome after resection for chronic pancreatitis in 224 patients. *J Gastrointest Surg* 2007;11:949–960.
137. Domínguez-Munoz JE. Pancreatic enzyme replacement therapy: exocrine pancreatic insufficiency after gastrointestinal surgery. *HPB (Oxford)* 2009;11:3–6.
138. Stern RC, Eisenberg JD, Wagener JS, Ahrens R, Rock M, doPico G, Orenstein DM. A comparison of the efficacy and tolerance of pancrelipase and placebo in the treatment of steatorrhea in cystic fibrosis patients with clinical exocrine pancreatic insufficiency. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1932–1938.
139. Trapnell BC, Maguiness K, Graff GR, Boyd D, Beckmann K, Caras S. Efficacy and safety of Creon 24,000 in subjects with exocrine pancreatic insufficiency due to cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2009;8:370–377.
140. Graff GR, Maguiness K, McNamara J, Morton R, Boyd D, Beckmann K, Bennett D. Efficacy and tolerability of a new formulation of pancrelipase delayed-release capsules in children aged 7 to 11 years with exocrine pancreatic insufficiency and cystic fibrosis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, two-period crossover, superiority study. *Clin Ther* 2010;32:89–103.
141. Whitcomb DC, Lehman GA, Vasileva G, Malecka-Panas E, Gubergrits N, Shen Y, Sander-Struckmeier S, Caras S. Pancrelipase delayed-release capsules (CREON) for exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis or pancreatic surgery: a double-blind randomized trial. *Am J Gastroenterol* 2010;105:2276–2286.
142. Gubergrits N, Malecka-Panas E, Lehman GA, Vasileva G, Shen Y, Sander-Struckmeier S, Caras S, Whitcomb DC. A 6-month, open-label clinical trial of pancrelipase delayed-release capsules (Creon) in patients with exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis or pancreatic surgery. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:1152–1161.
143. Thorat V, Reddy N, Bhatia S, Bapaye A, Rajkumar JS, Kini DD, Kalla MM, Ramesh H. Randomised clinical trial: the efficacy and safety of pancreatin enteric-coated minimicrospheres (Creon 40000 MMS) in patients with pancreatic exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis – a double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36:426–36.
144. Owyang C. Endocrine changes in pancreatic insufficiency. In: Go VLW, DiMango EP, eds: *The Pancreas: Biology, Pathology and Diseases*. New York, Raven Press; 1993;803–813.

145. Angelopoulos N, Dervenis C, Goula A, Rombopoulos G, Livadas S, Kaltsas D, Kaltzidou V, Tolis G. Endocrine pancreatic insufficiency in chronic pancreatitis. *Pancreatology* 2005;5:122–131.
146. **Czakó L**, Hegyi P, Rakonczay Z, Wittmann T, Otsuki M. Interactions between the endocrine and exocrine pancreas and its clinical relevance. *Pancreatology* 2009;9:351–359.
147. **Czakó L**. Exokrin pancreas betegségek és diabetes mellitus. *Lege Artis Med.* 2008;18:745–750.
148. WHO: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus, WHO, Department of Noncommunicable Disease Surveillance, Geneva, 1999. (magyar nyelvű szöveghű fordítás: *Diabetol Hung* 2000;8 [Suppl.2]:1–29.)
149. Ito T, Otsuki M, Igarashi H, Kihara Y, Kawabe K, Nakamura T, Fujimori N, Oono T, Takayanagi R, Shimosegawa T. Research Committee of Intractable Diseases of the Pancreas. Epidemiological study of pancreatic diabetes in Japan in 2005. A Nationwide Study. *Pancreas* 2010;39:829–835.
150. Malka, D, Hammel, P, Sauvanet, A, Rufat, P, O’Toole, D, Bardet, P, Belghiti J, Bernades P, Ruszniewski P, Lévy P. Risk factors of diabetes mellitus in chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 2000;119:1324–1332.
151. Mohan V, Barman KK, Rajan VS., Chari ST, Deepa R. Natural history of endocrine failure in tropical chronic pancreatitis: a longitudinal follow-up study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2005;20:1927–1934.
152. Hardt PD, Brendel MD, Kloer HU, Bretzel RG. Is pancreatic diabetes (type 3c diabetes) underdiagnosed and misdiagnosed? *Diabetes Care* 2008;2:165–169.
153. Hardt PD, Hauenschild A, Nalop J, Marzeion AM, Jaeger C, Teichmann J, Bretzel RG, Hollenhorst M, Kloer HU; S2453112/S2453113 Study Group. High prevalence of exocrine pancreatic insufficiency in diabetes mellitus. A multicenter study screening fecal elastase-1 concentrations in 1,021 diabetic patients. *Pancreatology* 2003;3:395–402.
154. Price S, Cole D, Alcolado JC. Diabetes due to exocrine pancreatic disease – a review of patients attending a hospital-based diabetes clinic. *Q J Med* 2010;103:759–763.
155. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B, American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes.

- Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2009;52:17–30.
156. European Diabetes Policy Group 1998: A desktop guide to Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diab Med* 1999;16:253–266.
157. Takács T, **Czakó L**, Jármay K, Farkas Gy Jr, Mándi Y, Lonovics J. Cytokine level changes in L-arginine-induced acute pancreatitis in rat. *Acta Physiol Hung* 1996;84:147–156.
158. Matkovics B, Novák R, Hoang Duc Hahn, Szabó L, Varga SzI, Zalesna G. A comparative study of some more important experimental animal peroxide metabolism enzymes. *Comp Biochem Physiol* 1977;56B:31–34.
159. Takács T, Farkas Jr. Gy, **Czakó L**, Jármay K, Mándi Y, Lonovics J. Time-course changes in serum cytokine levels in two experimental acute pancreatitis models in rats. *Res Exp Med* 1996;196:153–161.
160. Ceska M, Birath K, Brown B. A new and rapid method for the clinical determination of amylase activities in human serum and urine. *Clin Chem Acta* 1969;26:437–444.
161. Bjelik A, Bereczki E, Gonda S, Juhász A, Rimanóczy A, Zana M, Csont T, Pakaski M, Boda K, Ferdinandy P, Dux L, Janka Z, Sántha M, Kálmán J. Human apoB over-expression and a high-cholesterol diet differently modify the brain APP metabolism in the transgenic mouse model of atherosclerosis. *Neurochem Int* 2006;49:393–400.
162. Matkovics B, Szabó L, Szöllősiné Varga I. Lipid peroxidáció és redukált glutation anyagcsere enzimek aktivitás meghatározása biológiai mintákban. *Lab Diagnosztika* 1988;15:248–250.
163. Placer ZA, Cushman L, Johnson BC. Estimation of product of lipid peroxidation (malonyl dialdehydes) in biochemical systems. *Anal Biochem* 1966;16:359–364.
164. Misra HP, Fridovich I. The role of superoxide anion in the autoxidation of epinephrine and a simple assay for superoxide dismutase. *J Biol Chem* 1972;247:3170–175.
165. Matkovics B, Novák R, Szöllősiné Varga I, Nagy IA. Peroxide anyagcsere enzimek, szuperoxid dizmutáz, peroxidáz és kataláz meghatározása laboratóriumi anyagokban. *Lab Diagnosztika* 1977;4:91–94.
166. Beers RF Jr, Sizer IW. Spectrophotometric method for measuring the breakdown of hydrogen peroxide by catalase. *J Biol Chem* 1951;195:133–140.

167. Chiu DT, Stults FH, Tappel AL. Purification and properties of rat lung soluble glutathione peroxidase. *Biochim Biophys Acta* 1976;445:558–566.
168. Sedlak J, Lindsay RH. Estimation of total, protein-bound and non-protein sulfhydryl group in tissue with Ellman's reagent. *Anal Biochem* 1968;25:192–205.
169. Lowry OH, Rosebrough EA, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem* 1951;193:265–275.
170. Boughton-Smith NK, Evans SM, Laszlo F, Whittle BJ, Moncada S. The induction of nitric oxide synthase and intestinal vascular permeability by endotoxin in the rat. *Br J Pharmacol* 1993;110:1189–1195.
171. Salter M, Knowles RG, Moncada S. Widespread tissue distribution, species distribution and changes in activity of Ca²⁺-dependent and Ca²⁺-independent nitric oxide synthases. *Fed Eur Biochem Soc Letters* 1991;291:145–149.
172. **Czako L**, Yamamoto M, Otsuki M. Pancreatic fluid hypersecretion in rats after acute pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1997;42:265–272.
173. Liddle RA, Goldfine ID, Williams JA. Bioassay of plasma cholecystokinin in rats: effects of food, trypsin inhibitor and alcohol. *Gastroenterology* 1984;87:542–549.
174. Aarden LA, deGroot ER, Shaap OL, Lansdrop PM. Production of hybridoma growth factor by human monocytes. *Eur J Immunol* 1987;17:1411–1416.
175. Espevick T, Niessen-Meyer JA. A highly sensitive cell line WEHI 164 for measuring cytotoxic factor/tumor necrosis factor. *J Immunol Meth* 1986;95:99–105.
176. Dignam JD, Lebovitz RM, Roeder RG. Accurate transcription initiation by RNA polymerase II in a soluble extract from isolated mammalian nuclei. *Nucleic Acids Res* 1983;11:1475–1489.
177. Goa J. A micro biuret method for protein determination; determination of total protein in cerebrospinal fluid. *Scand J Clin Lab Invest* 1953;5:218–222.
178. Laemmli UK. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. *Nature* 1970;227:680–685.
179. Kurucz I, Tombor B, Prechl J, Erdő F, Hegedűs E, Nagy Z, Vitai M, Korányi L, László L. Ultrastructural localization of Hsp-72 examined with a new polyclonal antibody raised against the truncated variable domain of the heat shock protein. *Cell Stress Chaperones* 1999;4:139–152.
180. Banks PA, Freeman ML. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2379–2400.

181. Imamura T, Tanaka S, Yoshida H, Kitamura K, Ikegami A, Takahashi A, Niikawa J, Mitamura K. Significance of measurement of high sensitivity C-reactive protein in acute pancreatitis. *J Gastroenterol* 2002; 37: 935–938.
182. Hyden S. A turbidimetric method for the determination of higher polyethylene glycols in biological materials. *Lum Brushogslí Aim* 1956;22:139–145.
183. Bartik M, Chavko M, Kasafirek E. N-alpha-tosyl-L-arginine-*p*-nitroanilide as substrate in color test and polarographic test of trypsin. *Clin Chim Acta* 1974;56:23–30.
184. Honegger J, Hadorn B. The determination of lipase activity in human duodenal juice. *Biol Gnstroenterol* 1973;6:217–223.
185. Liddle R, Goldfine I, Rosen M, Taplitz R, Williams J. Cholecyhtokinín bioactivity in human plasma. Molecular forms, responses to feeding. and relationship to gallbladder contraction. *J Clin Invest* 1985;75:1144–1152.
186. Remák G, Penke B, Németh J, Baláspiri L, Varga L. Experiences with the development of the radioimmunoassay of 15-leu-gastrin. *Izotóptechnika* 1980;23:266–279.
187. **Czakó L**, Endes J, Takács T, Boda K, Lonovics J. Evaluation of pancreatic exocrine function by means of secretin-enhanced MR cholangiopancreatography. *Pancreas* 2001;23:323–328.
188. Hellerhoff KJ, Helmberger H, Rösch T, Settles MR, Link TM, Rummeny EJ. Dynamic MR pancreatography after secretin administration: image quality and diagnostic accuracy. *Am J Radiol* 2002;179:121–129.
189. Nicaise N, Pellet O, Metens T, Devière J, Braudé P, Struyven J, Matos C. Magnetic resonance cholangiopancreatography: interest of iv secretin administration in the evaluation of pancreatic ducts. *Eur Radiol*. 1998;8:16–22.
190. Chari ST, Smyrk TC, Levy MJ, Topazian MD, Takahashi N, Zhang L, Clain JE, Pearson RK, Petersen BT, Vege SS, Farnell MB. Diagnosis of autoimmune pancreatitis: the Mayo Clinic experience. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1010–1016.
191. Notohara K, Burgart LJ, Yadav D, Chari S, Smyrk TC. Idiopathic chronic pancreatitis with periductal lymphoplasmacytic infiltration: clinicopathologic features of 35 cases. *Am J Surg Pathol* 2003;27:1119–1127.
192. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, Daniels TE, Fox PC, Fox RI, Kassan SS, Pillemer SR, Talal N, Weisman MH. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002;61:554–558.

193. Gill JM, Quisel AM, Rocca PV, Walters DT. Diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Am Fam Physician* 2003;68:2179–2186.
194. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, Birnbaum NS, Burmester GR, Bykerk VP, Cohen MD, Combe B, Costenbader KH, Dougados M, Emery P, Ferraccioli G, Hazes JM, Hobbs K, Huizinga TW, Kavanaugh A, Kay J, Kvien TK, Laing T, Mease P, Ménard HA, Moreland LW, Naden RL, Pincus T, Smolen JS, Stanislawska-Biernat E, Symmons D, Tak PP, Upchurch KS, Vencovský J, Wolfe F, Hawker G. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010;62:2569–2581.
195. Walker JG, Pope J, Baron M, Leclercq S, Hudson M, Taillefer S, Edworthy SM, Nadashkevich O, Fritzler MJ. The development of systemic sclerosis classification criteria. *Clin Rheumatol* 2007;26:1401–1409.
196. **Czakó L**, Hajnal F, Németh J, Lonovics J. Assessment of pancreatic enzyme secretory capacity by a modified Lundh test. *Int J Pancreatol* 2000;27:13–19.
197. **Czakó L**, Takács T, Farkas Gy, Boda K, Lonovics J. A széklet elasztáz-teszt diagnosztikus értéke exokrin pancreas-elégtelenségben. *Orv Hetil* 1999;34:1887–1890.
198. Kaspar P, Moeller G, Wahlefeldaw, Staehler. A new photometric method for determination of chymotrypsin in stool. *Fresenius Z Anal Chem*. 1982;311:391–392.
199. Silverman FN, Shirley HC. A fat absorption test using iodized oil with particular application as a screening test in the diagnosis of fibrocystic disease of the pancreas. *Pediatrics* 1955;15:143–147.
200. **Czakó L**, Takács T, Hegyi P, Prónai L, Tulassay Zs, Lakner L, Döbrönte Z, Boda K, Lonovics J. Quality of life assessment after pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis. *Can J Gastroenterol* 2003;17:597–603.
201. Van De Kamer JH, Ten Bokkel Huinink H, Weyers HA. Rapid method for the determination of fat in feces. *J Biol Chem* 1949;177:347–55.
202. Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992;30:473–483.
203. McHorney CA, Ware JE Jr, Raczek AE. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. *Med Care* 1993;31:247–263.
204. DiMagno MJ, DiMagno EP. Chronic pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2010;26:490–498.

205. Hegyi P, Rakonczay Z Jr, Sári R, Góg Cs, Lonovics J, Takács T, **Czakó L**. L-arginine-induced experimental pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2004;10:2003–2009.
206. Hegyi P, Takács T, Jármay K, Nagy I, **Czakó L**, Lonovics J. Spontaneous and cholecystokinin-octapeptide-promoted regeneration of the pancreas following L-arginine-induced pancreatitis in rat. *Int J Pancreatol* 1997;22:193–200.
207. **Czakó L**, Takács T, Varga IS, Tiszlavicz L, Hai DQ, Hegyi P, Matkovics B, Lonovics J. Involvement of oxygen-derived free radicals in L-arginine-induced acute pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1998;43:1770–1777.
208. Hyvonen MT, Herzig KH, Sinervirta R, Albrecht E, Nordback I, Sand J, Keinanen TA, Vepsalainen J, Grigorenko N, Khomutov AR, Kruger B, Janne J, Alhonen L. Activated polyamine catabolism in acute pancreatitis: alpha-methylated polyamine analogues prevent trypsinogen activation and pancreatitis-associated mortality. *Am J Pathol* 2006;168:115–122.
209. Kubisch CH, Sans MD, Arumugam T, Ernst SA, Williams JA, Logsdon CD. Early activation of endoplasmic reticulum stress is associated with arginine-induced acute pancreatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006;291:G238–G245.
210. Morris SM+ Jr. Enzymes of arginine metabolism. *J Nutr* 2004;134:2743S-2747S. discussion 2765S–2767S.
211. Rakonczay Z, Hegyi P, Dósa S, Iványi B, Jármay K, Biczó G, Hracskó Z, Varga IS, Karg E, Kaszaki J, Varró A, Lonovics J, Boros I, Gukovs.ky I, Gukovs.kaya AS, Pandol SJ, Takács T. A new severe acute necrotizing pancreatitis model induced by L-ornithine in rats. *Crit Care Med* 2008;36:2117–2127.
212. Biczó G, Hegyi P, Berczi S, Dósa S, Hracskó Z, Varga IS, Iványi B, Venglovecz V, Wittmann T, Takács T, Rakonczay Z. Inhibition of arginase activity ameliorates L-Arginine-induced acute pancreatitis in rats. *Pancreas* 2010;39:868–874.
213. Rakonczay Z: Kísérletes akut pancreatitis: a patogenezis és terápiás célpontok vizsgálata. MTA doktori értekezés, 2011.
214. Takács T, **Czakó L**, Morschl É, László F, Tiszlavicz L, Rakonczay Z Jr, Lonovics J. The role of nitric oxide in edema formation in L-arginine-induced acute pancreatitis. *Pancreas* 2002;25:277–282.
215. Klein AS, Joh JW, Rangan U, Wang D, Bulkley GB. Allopurinol. Discrimination of antioxidant from enzyme inhibitory activities. *Free Radic Biol Med* 1996;21:713–717.

216. Lankisch PG, Pohl U, Otto J, Wereszczynska-Siemiakowska U, Gröne HJ. Xanthine oxidase inhibitor in acute experimental pancreatitis in rats and mice. *Pancreas* 1989;4:436–440.
217. Niederau C, Niederau M, Borchard F, Ude K, Luther R, Strohmeyer G, Ferrell LD, Grendell JH. Effects of antioxidants and free radical scavengers in three different models of acute pancreatitis. *Pancreas* 1992;7:486–496.
218. Bishehsari F, Sharma A, Stello K, Toth C, O'Connell MR, Evans AC, LaRusch J, Muddana V, Papachristou GI, Whitcomb DC. TNF-alpha gene (TNFA) variants increase risk for multi-organ dysfunction syndrome (MODS) in acute pancreatitis. *Pancreatology* 2012;12:113–118.
219. Gyöngyösi M, Takács T, **Czakó L**, Jambrik Z, Boda K, Farkas A, Forster T, Csanády M. Non-invasive monitoring of haemodynamic changes in acute pancreatitis in rabbits. *Dig Dis Sci* 1997;42:955–961.
220. Jambrik Z, Gyöngyösi M, Hegyi P, **Czakó L**, Takács T, Farkas A, Mándy Y, Góg Cs, Glogar D, Csanády M. Plasma levels of IL-6 correlate with hemodynamic abnormalities in acute pancreatitis in rabbits. *Intensive Care Medicine* 2002;28:1810–1818.
221. Hackert T, Werner J. Antioxidant therapy in acute pancreatitis: experimental and clinical evidence. *Antioxid Redox Signal* 2011;15:2767–2777.
222. Esrefoglu M. Experimental and clinical evidence of antioxidant therapy in acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2012;18:5533–5541.
223. Petrov MS. Therapeutic implications of oxidative stress in acute and chronic pancreatitis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010;13:562–568.
224. Siriwardena AK, Mason JM, Balachandra S, Bagul A, Galloway S, Formela L, Hardman JG, Jamdar S. Randomised, double blind, placebo controlled trial of intravenous antioxidant (n-acetylcysteine, selenium, vitamin C) therapy in severe acute pancreatitis. *Gut* 2007;56:1439–1444.
225. Werner J, Hartwig W, Hackert T, Kaiser H, Schmidt J, Gebhard MM, Büchler MW, Klar E. Multidrug strategies are effective in the treatment of severe experimental pancreatitis. *Surgery* 2012;151:372–381.
226. Bhardwaj P, Garg PK, Maulik SK, Saraya A, Tandon RK, Acharya SK. A randomized controlled trial of antioxidant supplementation for pain relief in patients with chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 2009;136:149–159.
227. Saharia P, Margolis S, Zuidema GD, Cameron JL. Acute pancreatitis with hiperlipemia: studies with an isolated perfused canine pancreas. *Surgery* 1977;82:60–67.

228. Hofbauer B, Friess H, Weber A, Baczako K, Kisling P, Schilling M, Uhl W, Dervenis C, Buchler MW. Hiperlipaemia intensifies the course of acute oedematous and acute necrotising pancreatitis in the rat. *Gut* 1996;38:753–758.
229. Kimura W, Mossner J. Role of hypertriglyceridemia in the pathogenesis of experimental acute pancreatitis in rats. *Int J Pancreatol* 1996;20:177–184.
230. Paye F, Chariot J, Molas G, Benessiano J, Roze C. Nonesterified fatty acids in acute cerulein-induced pancreatitis in the rat. Are they really deleterious in vivo? *Dig Dis Sci* 1995;40:540–545.
231. Paye F, Chariot J, Molas G, Benessiano J, Roze C. Release of nonesterified fatty acids during cerulein-induced pancreatitis in rats. *Dig Dis Sci* 1996;41:1959–1965.
232. Beckman JS, Koppenol WH. Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite: the good, the bad, and ugly. *Am J Physiol* 1996;271:C1424–C1437.
233. Li N, Karin M. IsNF-kappaB the sensor of oxidative stress? *FASEB J* 1999;13:1137–1143.
234. Peng HB, Libby P, Liao JK. Induction and stabilisation of I κ B alpha by nitric oxide mediates inhibition of NF- κ B. *J Biol Chem* 1995;270:14214–14219.
235. Niederau C, Grendell JH. Intracellular vacuoles in experimental acute pancreatitis in rats and mice are an acidified compartment. *J Clin Invest* 1998;81:229–236.
236. **Czakó L**, Szabolcs A, Vajda Á, Csáti S, Venglovecz V, Rakonczay Z Jr, Hegyi P, Tiszlavicz L, Csont T, Pósa A, Berkó A, Varga C, Varga IS, Boros I, Lonovics J: Hiperlipidemia induced by a cholesterol-rich diet aggravates necrotizing pancreatitis in rats. *Eur J Pharmacol* 2007;572:74–81.
237. Athyros VG, Giouleme OI, Nikolaidis NL, Vasiliadis TV, Bouloukos VI, Kontopoulos AG, Eugenidis NP. Long-term follow-up of patients with acute hypertriglyceridemia-induced pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2002;34:472–475.
238. Eaton CB. Hiperlipidemia. *Prim Care* 2005;32:1027–1055, viii.
239. Mead JR, Irvine SA, Ramji DP. Lipoprotein lipase: structure, function, regulation, and role in disease. *J Mol Med (Berl.)* 2002;80:753–769.
240. Brown RA, Leung E, Kankaanranta H, Moilanen E, Page CP. Effects of heparin and related drugs on neutrophil function. *Pulm Pharmacol Ther* 2012;25:185–192.
241. Mao EQ, Tang YQ, Zhang SD. Formalized therapeutic guideline for hiperlipidemic severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2003;9:2622–2626.

242. Kyriakidis AV, Raitsiou B, Sakagianni A, Harisopoulou V, Pyrgioti M, Panagopoulou A, Vasilakis N, Lambropoulos S. Management of acute severe hiperlipidemic pancreatitis. *Digestion* 2006;73:259–264.
243. Iskandar SB, Olive KE. Plasmapheresis as an adjuvant therapy for hypertriglyceridemia-induced pancreatitis. *Am J Med Sci* 2004;328:290–294.
244. de Man FH, van der Laarse A, Hopman EG, Gevers Leuven JA, Onkenhout W, Dallinga-Thie GM, Smelt AH. Dietary counselling effectively improves lipid levels in patients with endogenous hypertriglyceridemia: emphasis on weight reduction and alcohol limitation. *Eur J Clin Nutr* 1999;53:413–418.
245. Chandra R, Liddle RA. Neural and hormonal regulation of pancreatic secretion. *Curr Opin Gastroenterol* 2009;25:441–446.
246. Adler G, Beglinger C, Braun U, Reinshagen M, Koop I, Schafmayer A, Rovati L, Arnold R. Interaction of the cholinergic system and cholecystokinin in the regulation of endogenous and exogenous stimulation of pancreatic secretion in humans. *Gastroenterology* 1991;100:537–543.
247. Layer P, Peschel S, Schlesinger T, Goebell H. Human pancreatic secretion and intestinal motility: effects of nutrient perfusion. *Am J Physiol* 1990;258:G 196–20 1.
248. Owyang C, Green L, Rader D. Colonic inhibition of pancreatic and biliary secretion. *Gastroenterology* 1983;84:470–475.
249. Jin HO, Song CW, Chang TM, Chey WY. Roles of gut hormones in negative-feedback regulation of pancreatic exocrine secretion in humans. *Gastroenterology* 1994;107:1828–1834.
250. Adelson JW, Miller PE. Heterogeneity of the exocrine pancreas. *Am J Physiol* 1989;256:G817–G825.
251. Maouyo D, Morisset J. Amazing pancreas: specific regulation of pancreatic secretion of individual digestive enzymes in rats. *Am J Physiol* 1995;268:E349–E359.
252. **Czakó L**, Hajnal F, Németh J, Takács T, Lonovics J: Effect of a liquid meal given as a bolus into the jejunum stimulates human pancreatic secretion. *Pancreas* 1999;18:197–202.
253. Chandra R, Liddle RA. Cholecystokinin. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2007;14:63–67.
254. Ragins H, Levenson SM, Singer R, Stamford W, Seifter F. Intrajejunal administration of an elemental diet at neutral pH avoids pancreatic stimulation. *Am J Surg* 1973;126:606–614.

255. Cassim MM, Allardyce DB. Pancreatic secretion in response to jejunal feeding of elemental diet. *Ann Surg* 1974;180:228–23 1.
256. Hegazi R, Raina A, Graham T, Rolniak S, Centa P, Kandil H, O'Keefe SJ. Early jejunal feeding initiation and clinical outcomes in patients with severe acute pancreatitis. *J Parenter Enteral Nutr* 2011;35:91–96.
257. Meier R, Ockenga J, Pertkiewicz M, Pap A, Milinic N, Macfie J; DGEM (German Society for Nutritional Medicine), Löser C, Keim V; ESPEN (European Society for Parenteral and Enteral Nutrition). ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Pancreas. *Clin Nutr* 2006;25:275–284.
258. Matos C, Metens T, Devière J, Nicaise N, Braude P, Van Yperen G, Cremer M, Stryuven J. Pancreatic duct: Morphologic and functional evaluation with dynamic MR pancreatography after secretin stimulation. *Radiology* 1997;203:435–441.
259. Sho M, Nakajima Y, Kanehiro H, Hisanaga M, Nishio K, Nagao M, et al. A new evaluation of pancreatic function after pancreatoduodenectomy using secretin magnetic resonance cholangiopancreatography. *Am J Surg* 1998;176: 279–282.
260. Manfredi R, Costamagna G, Brizi MG, Maresca G, Vecchioli A, Colagrande C, Marano P. Severe chronic pancreatitis versus suspected pancreatic disease: dynamic MR cholangiopancreatography after secretin stimulation. *Radiology* 2000;214:849–855.
261. Cappeliez O, Delhayé M, Devière J, Le Moine O, Metens T, Nicaise N, Cremer M, Stryuven J, Matos C. Chronic pancreatitis: Evaluation of pancreatic exocrine function with MR pancreatography after secretin stimulation. *Radiology* 2000;215:358–364.
262. **Czakó L.** Diagnosis of early-stage chronic pancreatitis by secretin-enhanced magnetic resonance cholangiopancreatography. *J Gastroenterol* 2007;42(Suppl 17):113–117.
263. Sanyal R, Stevens T, Novak E, Veniero JC. Secretin-enhanced MRCP: review of technique and application with proposal for quantification of exocrine function. *AJR Am J Roentgenol.* 2012;198:124–132.
264. Vaishali MD, Agarwal AK, Upadhyaya DN, Chauhan VS., Sharma OP, Shukla VK. Magnetic resonance cholangiopancreatography in obstructive jaundice. *J Clin Gastroenterol* 2004;38:887–890.
265. Maccioni F, Martinelli M, Al Ansari N, Kagarmanova A, De Marco V, Zippi M, Marini M. Magnetic resonance cholangiography: past, present and future: a review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2010;14:721–725.
266. Nishimori I, Tamakoshi A, Otsuki M. Prevalence of autoimmune pancreatitis in Japan from a nationwide survey in 2002. *J Gastroenterol* 2007;42(Suppl XVIII):6–8.

267. Raina A, Yadav D, Krasinskas AM, McGrath KM, Khalid A, Sanders M, Whitcomb DC, Slivka A. Evaluation and management of autoimmune pancreatitis: experience at a large US center. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2295–2306.
268. Pearson RK, Longnecker DS, Chari ST, Smyrk TC, Okazaki K, Frulloni L, Cavallini G. Controversies in clinical pancreatology. Autoimmune pancreatitis: does it exist? *Pancreas* 2003;27:1–13.
269. Kamisawa T, Takuma K, Tabata T, Inaba Y, Egawa N, Tsuruta K, Hishima T, Sasaki T, Itoi T: Serum IgG4-negative autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol* 2011; 46:108–116.
270. Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, Naruse S, Tanaka S, Nishimori I, Ohara H, Ito T, Kiriya S, Inui K, Shimosegawa T, Koizumi M, Suda K, Shiratori K, Yamaguchi K, Yamaguchi T, Sugiyama M, Otsuki M; Research Committee of Intractable Diseases of the Pancreas. Clinical diagnostic criteria of autoimmune pancreatitis: revised proposal. *J Gastroenterol* 2006;7:626–631.
271. Kim KP, Kim MH, Kim JC, Lee SS, Seo DW, Lee SK. Diagnostic criteria for autoimmune chronic pancreatitis revisited. *World J Gastroenterol* 2006;16:2487–2496.
272. Otsuki M, Chung JB, Okazaki K, Kim MH, Kamisawa T, Kawa S, Park SW, Shimosegawa T, Lee K, Ito T, Nishimori I, Notohara K, Naruse S, Ko SB, Kihara Y; Research Committee of Intractable Pancreatic Diseases. Asian diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: consensus of the Japan-Korea Symposium on Autoimmune Pancreatitis. *J Gastroenterol* 2008;6:403–408.
273. Schneider A, Löhr JM, Singer MV. The M-ANNHEIM classification of chronic pancreatitis: introduction of a unifying classification system based on a review of previous classifications of the disease. *J Gastroenterol* 2007;42:101–19.
274. Kim MH, Moon SH, Kamisawa T. Major duodenal papilla in autoimmune pancreatitis. *Dig Surg* 2010;27:110–114.
275. Klöppel G, Detlefsen S, Chari ST, Longnecker DS, Zamboni G. Autoimmune pancreatitis: the clinicopathological characteristics of the subtype with granulocytic epithelial lesions. *J Gastroenterol* 2010;45:787–793.
276. **Czakó L.** Autoimmun pancreatitis: Aluldiagnosztizált kórkép? *Lege Artis Med* 2006;16:505–510.
277. Kamisawa T, Yoshiike M, Egawa N, Tsuruta K, Okamoto A, Funata N. Treating patients with autoimmune pancreatitis: results from a long-term follow-up study. *Pancreatol* 2005;5:234–240.

278. Kubota K, Iida H, Fujisawa T, Yoneda M, Inamori M, Abe Y, Kirikoshi H, Saito S, Ohshiro H, Kakuta Y, Nakajima A. Clinical factors predictive of spontaneous remission or relapse in cases of autoimmune pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2007;66:1142–1151.
279. Wakabayashi T, Kawaura Y, Satomura Y, Watanabe H, Motoo Y, Sawabu N. Long-term prognosis of duct-narrowing chronic pancreatitis. Strategy for steroid treatment. *Pancreas* 2005;30:31–39.
280. Kazumori H, Ashizawa N, Moriyama N, Arima N, Hirakawa K, Adachi K, Watanabe M, Kinoshita Y, Tamura K . Primary sclerosing pancreatitis and cholangitis. *Int J Pancreas* 1998;24:123–127.
281. Weber SM, Cubukcu-Dimopulo O, Palesty JA, Suriawinata A, Klimstra D, Brennan MF, Conlon K . Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis: Inflammatory mimic of pancreatic carcinoma. *J Gastrointest Surg* 2003;7:129–137.
282. Hamano H, Arakura N, Muraki T, Ozaki Y, Kiyosawa K, Kawa S. Prevalence and distribution of extrapancreatic lesions complicating autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol* 2006;4:1197–1205.
283. Naitoh I, Nakazawa T, Ohara H, Ando T, Hayashi K, Tanaka H, Okumura F, Miyabe K, Yoshida M, Sano H, Takada H, Joh T. Clinical significance of extrapancreatic lesions in autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2010;39:e1-e5.
284. Yamamoto M, Harada S, Ohara M, Suzuki C, Naishiro Y, Yamamoto H, Takahashi H, Imai K. Clinical and pathological differences between Mikulicz’s disease and Sjögren’s syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:227–234.
285. Fiebigger E, Hammerschmid F, Stingl G, Maurer D. Anti-FcepsilonRIalpha autoantibodies in autoimmune-mediated disorders. Identification of a structure-function relationship. *J Clin Invest* 1998;101:243–251.
286. Skinnider BF, Elia AJ, Gascoyne RD, Trümper LH, von Bonin F, Kapp U, Patterson B, Snow BE, Mak TW. Interleukin 13 and interleukin 13 receptor are frequently expressed by Hodgkin and Reed-Sternberg cells of Hodgkin lymphoma. *Blood* 2001;97:250–255.
287. Döpp R, Schmidt E, Chimanovitch I, Leverkus M, Bröcker EB, Zillikens D. IgG4 and IgE are the major immunoglobulins targeting the NC16A domain of BP180 in Bullous pemphigoid: serum levels of these immunoglobulins reflect disease activity. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:577–583.
288. Kawassaki AM, Haga H, Dantas TC, Musolino RS, Baldi BG, Carvalho CR, Kairalla RA, Mauad T. Adenopathy and pulmonary infiltrates in a Japanese emigrant in Brazil. *Chest* 2011;139: 947–952.

289. Fukuma N, McLachlan SM, Petersen VB, Kau P, Bradbury J, Devey M, Bleasdale K, Grabowski P, Smith BR. Human thyroglobulin autoantibodies of subclasses IgG2 and IgG4 bind to different epitopes on thyroglobulin. *Immunology* 1989;67:129–131.
290. Sprangers B, Claes K. IgG4-related disease should be considered in cases of hypocomplementemic immune-complex tubulointerstitial nephritis. *Letters and Replies NDT Plus* 2010;3:326–334.
291. Masaki Y, Sugai S, Umehara H. IgG4-related diseases including Mikulicz’s disease and sclerosing pancreatitis: diagnostic insights. *J Rheumatol* 2010;37:1380–1385.
292. Suzuki S, Kida S, Ohira Y, Ohba T, Miyata M, Nishimaki T, Morito T, Kasukawa R, Hojyo H, Wakasa H. [A case of Sjögren’s syndrome accompanied by lymphadenopathy and IgG4 hypergammaglobulinemia]. *Ryumachi* 1993;33:249–254.
293. Hirano K, Isogawa A, Tada M, Isayama H, Takahara N, Miyabayashi K, Mizuno S, Mohri D, Kawakubo K, Sasaki T, Kogure H, Yamamoto N, Sasahira N, Toda N, Nagano R, Yagioka H, Yashima Y, Hamada T, Ito Y, Koike K. Long-Term Prognosis of Autoimmune Pancreatitis in Terms of Glucose Tolerance. *Pancreas* 2012;41:691–695.
294. **Czakó L**, Hegyközi É, Pálinkás A, Lonovics J: Autoimmune pancreatitis: functional and morphological recovery after steroid therapy. A case report. *World J Gastroenterol* 2006;12:1810–1812.
295. Hart PA, Topazian MD, Witzig TE, Clain JE, Gleeson FC, Klebig RR, Levy MJ, Pearson RK, Petersen BT, Smyrk TC, Sugumar A, Takahashi N, Vege SS, Chari ST. Treatment of relapsing autoimmune pancreatitis with immunomodulators and rituximab: the Mayo Clinic experience. *Gut* 2012 Sep 16. [Epub ahead of print]
296. Kamisawa T, Okazaki K, Kawa S, et al. Japanese consensus guidelines for management of autoimmune pancreatitis: III. Treatment and prognosis of AIP. *J Gastroenterol* 2010;45:471–477.
297. Ghazale A, Chari ST, Zhang L, et al. Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy. *Gastroenterology* 2008;134:706–715.
298. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, et al. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group. *New England Journal of Medicine* 1993;328:1433–7.
299. Wang LW, Li ZS, Li SD, et al. Prevalence and clinical features of chronic pancreatitis in China: a retrospective multicenter analysis over 10 years. *Pancreas* 2009;38:248–54.
300. Mössner J. Is there a place for pancreatic enzymes in the treatment of pain in chronic pancreatitis? *Digestion* 1993;54(Suppl 2):35–39.

301. Ross AS, Kozarek RA. Therapeutic pancreatic endoscopy. *Dig Liver Dis* 2010;42:749–756.
302. Adamek HE, Jakobs R, Buttmann A. Long term follow up of patients with chronic pancreatitis and pancreatic stones treated with extracorporeal shock wave lithotripsy. *Gut* 1999;45:402–405.
303. Büchler MW, Friess H, Müller MW, Wheatley AM, Beger HG. Randomized trial of duodenum-preserving pancreatic head resection versus pylorus-preserving Whipple in chronic pancreatitis. *Am J Surgery* 1995;169:65–70.
304. Howell JG, Johnson LW, Sehon JK, Lee WC. Surgical management for chronic pancreatitis. *Am Surg* 2001;67:487–490.
305. Oláh A, Pardavi G, Belágyi T, Wellner I, Nagy SA. Long-term follow-up results of surgery for chronic pancreatitis. *Magyar Sebészet* 2000;53:13–16.
306. Talamini G, Bassi C, Butturini G, Falconi M, Casetti L, Gumbs AA, Carrara S, Fantin A, Pederzoli P. Outcome and quality of life in chronic pancreatitis. *J Pancreas* 2001;2:117–23.
307. Izbicki JR, Bloechle C, Broering DC, Knoefel WT, Kuechler T, Broelsch CE. Extended drainage versus resection in surgery for chronic pancreatitis: a prospective randomized trial comparing the longitudinal pancreaticojejunostomy combined with local pancreatic head excision with the pylorus-preserving pancreatoduodenectomy. *Ann Surg* 1998;228:771–779.
308. Abdel Aziz AM, Lehman GA. Current treatment options for chronic pancreatitis. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2007;10:355–368.
309. Bornman PC, Botha JF, Ramos JM, Smith MD, Van der Merwe S, Watermeyer GA, Ziady CC. Guideline for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis. *S Afr Med J* 2010;100:845–860.
310. Sikkens EC, Cahen DL, Kuipers EJ, Bruno MJ. Pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010;24:337–347.
311. Toouli J, Biankin AV, Oliver MR, Pearce CB, Wilson JS, Wray NH. Management of pancreatic exocrine insufficiency: Australasian Pancreatic Club recommendations. *Med J Aust* 2010;193:461–467.
312. Fieker A, Philpott J, Armand M. Enzyme replacement therapy for pancreatic insufficiency: present and future. *Clin Exp Gastroenterol* 2011;4:55–73.

313. Sikkens EC, Cahen DL, van Eijck C, Kuipers EJ, Bruno MJ. The daily practice of pancreatic enzyme replacement therapy after pancreatic surgery: a Northern European survey: enzyme replacement after surgery. *J Gastrointest Surg* 2012;16:1487–1492.
314. Safdi M, Bekal PK, Martin S, Saeed ZA, Burton F, Toskes PP. The effects of oral pancreatic enzymes (Creon 10 capsule) on steatorrhea: a multicenter, placebocontrolled, parallel group trial in subjects with chronic pancreatitis. *Pancreas* 2006;33:156–162. Erratum in: *Pancreas* 2007;34:174.
315. Domínguez-Munoz JE. Pancreatic enzyme therapy for pancreatic exocrine insufficiency. *Curr Gastroenterol Rep* 2007;9:116–222.
316. Choudhuri G, Lakshmi CP, Goel A. Pancreatic diabetes. *Trop Gastroenterol* 2009;30:71–75.
317. Cui Y, Andersen DK. Pancreatogenic diabetes: special considerations for management. *Pancreatol* 2011;11:279–294.
318. Gerő L: A pancreatogen diabetes okai, tünettana és kezelése. *Diabetol Hung* 2002;10:19–22.
319. Satoh J, Takahashi K, Takizawa Y, Ishihara H, Hirai M, Katagiri H, Hinokio Y, Suzuki S, Tsuji I, Oka Y. Secondary sulfonylurea failure: comparison of period until insulin treatment between diabetic patients treated with gliclazide and glibenclamide. *Diabetes Res Clin Pract* 2005;70:291297.
320. Cui Y, Andersen DK. Diabetes and pancreatic cancer. *Endocr Relat Cancer* 2012;19:F9-F26.
321. Andersen DK. Mechanisms and emerging treatments of the metabolic complications of chronic pancreatitis. *Pancreas* 2007;35:1–15.
322. Cavallini G, Vaona B, Bovo P, Cigolini M, Rigo L, Rossi F. Diabetes in chronic alcoholic pancreatitis. Role of residual beta cell function and insulin resistance. *Dig Dis Sci* 1993;38:497–501.
323. Iván G: The principles of treatment of pancreatic diabetes. *Orv Hetil* 2009;150:273–276.
324. Miura J, Yokoyama J, Miura A, Mori Y, Ito K, Ikeda Y. Clinical efficacy of multiple insulin injection regimen in pancreatogenic diabetes (in Japanese). *J Jpn Diabet Soc* 1991;34:685–691.
325. Kawabe K, Ito T, Igarashi H, Takayanagi R. The current managements of pancreatic diabetes in Japan. *Clin J Gastroenterol* 2009;2:1–8.

8. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Először is szeretném köszönetemet kifejezni **Prof. Dr. Takács Tamás** egyetemi tanárnak, mentoromnak, akitől a hasnyálmirigy kutatásának és klinikumának alapjait tanultam meg.

Tisztelettel köszönöm **Prof. Dr. Varró Vincének**, hogy lehetőséget adott arra, hogy az ország vezető gasztroenterológiai klinikáján dolgozhassam. Köszönettel tartozom **Prof. Dr. Lonovics Jánosnak** és **Prof. Dr. Wittmann Tibornak** az SZTE, ÁOK, I. sz. Belgyógyászati Klinika volt és jelenlegi igazgatójának, akik az eredményes kísérletes és klinikai munka minden feltételét biztosították számomra és messzemenően támogattak.

Köszönöm **Prof. Dr. Hajnal Ferenc** egyetemi tanárnak, hogy a Pancreas Laboratórium vezetőjeként elindított tudományos pályámon. Hálával tartozom **Dr. Makoto Otsuki** és **Dr. Yoshio Hoshihara** professzoroknak, akiktől a céltudatos és alapos munkát, a tudomány iránti határtalan tiszteletet és nem utolsósorban a japán endoszkópos technikákat sajátíthattam el. Köszönetemet szeretném kifejezni **Dr. Szalóki Tibornak** és **Dr. Terzin Viktóriának** tudományos fokozatot (Ph.D.) szerző tanítványaimnak, akik nagymértékben hozzájárultak az értekezés megszületéséhez.

Köszönettel tartozom **Prof. Dr. Kovács L. Gábor** és **Prof. Dr. Szabó Gyula** tanszékvezető egyetemi tanároknak, akik diákéveim alatt az SZTE, ÁOK, Kóréletani Intézetében megtanítottak a tudományos kutatás alapjaira.

Hálásan köszönettel tartozom hazai és külföldi **társszerzőimnek**, **munkatársaimnak**, **kollaborációs partnereimnek**, **tudományos diákkörös hallgatóimnak** és az asszisztensnőknek (**Fuksz Zoltánné, Árva Miklósné, Magyarné Pálfi Edit, Sitkei Ágnes**), akik színvonalas közreműködése nélkül ez a munka nem jöhetett volna létre.

A kutatómunkához nélkülözhetetlen anyagi forrásokat hazai (OTKA, ETT, TÁMOP és Richter Gedeon Nyrt. pályázatai, Bólyai János, Békésy György és a Magyar Tudományos Akadémia ösztöndíjai) és nemzetközi (The Matsumae Foundation, Japanese Council for Medical Training) pályázatok biztosították.

Nem utolsósorban köszönetet mondok szeretteimnek, szüleimnek, feleségemnek és gyermekeimnek, akik mindvégig mellettem álltak és biztosították azokat a körülményeket, melyek munkámat lehetővé tették.

9. KÖZLEMÉNYEK

A felsorolt *in extenso* közlemények a 2012. december 11-i lezáráskor az MTMT adatbázisából (www.mtmt.hu) lettek letöltve.

9.1. Az értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. Varga IS, Matkovics B, Czakó L, Hai DQ, Kotormán M, Takács T, Sasvári M. Oxidative stress changes in L-arginine-induced pancreatitis in rats. **PANCREAS 14**:(4) pp. 355–359. (1997)
IF: 1.291
Független idéző: 18 Függő idéző: 6 Összesen: 24
2. Gyöngyösi M, Takács T, Czakó L, Jambrik Z, Boda K, Farkas A, Forster T, Csanády M. Non-invasive monitoring of haemodynamic changes in acute pancreatitis in rabbits. **DIGESTIVE DISEASES AND SCIENCES 42**:(5) pp. 955–961. (1997)
IF: 1.875
Független idéző: 6 Függő idéző: 3 Összesen: 9
3. Czakó L, Takács T, Varga IS, Tizslavicz L, Hai DQ, Hegyi P, Matkovics B, Lonovics J. Involvement of oxygen-derived free radicals in L-arginine-induced acute pancreatitis. **DIGESTIVE DISEASES AND SCIENCES 43**:(8) pp. 1770–1777. (1998)
IF: 1.972
Független idéző: 67 Függő idéző: 14 Összesen: 81
4. Czakó L, Hajnal F, Németh J, Takács T, Lonovics J. Effect of a liquid meal given as a bolus into the jejunum stimulates human pancreatic secretion. **PANCREAS 18**:(2) pp. 197–202. (1999)
IF: 1.685
Független idéző: 12 Függő idéző: 4 Összesen: 16
5. Czakó L, Takács T, Farkas Gy, Boda K, Lonovics J. A széklet elasztáz-teszt diagnosztikus értéke exokrin pancreas-elégtelenségben. **ORVOSI HETILAP 140**:(34) pp. 1887–1890. (1999)
Független idéző: 6 Függő idéző: 4 Összesen: 10
6. Czakó L, Hajnal F, Németh J, Lonovics J. Assessment of pancreatic enzyme secretory capacity by a modified Lundh test. **INTERNATIONAL JOURNAL OF PANCREATOLOGY 27**:(3) pp. 13–19. (2000)
IF: 0.924
Független idéző: 1 Függő idéző: 2 Összesen: 3

7. Czakó L, Takács T, Varga IS, Tizslavicz L, Hai DQ, Hegyi P, Matkovics B, Lonovics J. Oxidative stress in distant organs and the effects of allopurinol during experimental acute pancreatitis. **INTERNATIONAL JOURNAL OF PANCREATOLOGY 27**:(3) pp. 209–216. (2000)
IF: 0.924
Független idéző: 39 Fügő idéző: 5 Összesen: 44
8. Czakó L, Takács T, Varga IS, Hai DQ, Tizslavicz L, Hegyi P, Mándi Y, Matkovics B, Lonovics J. The pathogenesis of L-arginine-induced acute necrotizing pancreatitis: inflammatory mediators and endogenous cholecystokinin. **JOURNAL OF PHYSIOLOGY- PARIS 94**:(1) pp. 43–50. (2000)
IF: 1.339
Független idéző: 37 Fügő idéző: 4 Összesen: 41
9. Czakó L, Endes J, Takács T, Boda K, Lonovics J. Evaluation of pancreatic exocrine function by means of secretin-enhanced MR cholangiopancreatography. **PANCREAS 23**:(3) pp. 323–328. (2001)
IF: 1.567
Független idéző: 24 Fügő idéző: 6 Összesen: 30
10. Czakó L, Takács T, Lonovics J, Lakner L, Döbrönte Z, Prónai L, Tulassay Zs. Az életminőség vizsgálata a krónikus pancreatitis enzimszubsztitúciós kezelés során. **ORVOSI HETILAP 143**:(25) pp. 1521–1527. (2002)
Független idéző: 4 Fügő idéző: 1 Összesen: 5
11. Endes J, Czakó L, Takács T, Boda K, Lonovics J. A pancreas exocrin működésének vizsgálata secretin stimulált MR pancreato-duodenographiával (SS-MRPD). **MAGYAR RADIOLÓGIA 76**:(5) pp. 217–224. (2002)
12. Jambrik Z, Gyöngyösi M, Hegyi P, Czakó L, Takács T, Farkas A, Mándy Y, Góg Cs, Glogar D, Csanády M. Plasma levels of IL-6 correlate with hemodynamic abnormalities in acute pancreatitis in rabbits. **INTENSIVE CARE MEDICINE 28**:(12) pp. 1810–1818. (2002)
IF: 2.041
Független idéző: 11 Összesen: 11
13. Takács T, Czakó L, Morschl É, László F, Tizslavicz L, Rakonczay Z Jr, Lonovics J. The role of nitric oxide in edema formation in L-arginine-induced acute pancreatitis. **PANCREAS 25**:(3) pp. 277–282. (2002)
IF: 1.456
Független idéző: 50 Fügő idéző: 7 Összesen: 57
14. Czakó L, Takács T, Hegyi P, Prónai L, Tulassay Zs, Lakner L, Döbrönte Z, Boda K, Lonovics J. Quality of life assessment after pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis. **CANADIAN JOURNAL OF GASTRO-ENTEROLOGY 17**:(10) pp. 597–603. (2003)
IF: 1.265
Független idéző: 22 Fügő idéző: 5 Összesen: 27

15. Czakó L, Takács T, Morvay Z, Csernay L, Lonovics J. A szekretinnel érzékennyített mágneses rezonanciás cholangiopancreatographia diagnosztikus értéke sikertelen endoscopos retrográd cholangiopancreatographia esetén. **OR-VOSI HETILAP 145**:(10) pp. 529–534. (2004)
Független idéző: 3 Összesen: 3

16. Czakó L, Takács T, Morvay Z, Csernay L, Lonovics J. Diagnostic role of secretin-enhanced MRCP in patients with unsuccessful ERCP. **WORLD JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY 10**:(20) pp. 3034–3038. (2004)
Független idéző: 14 Összesen: 14

17. Hegyi P, Rakonczay Z Jr, Sári R, Góg Cs, Lonovics J, Takács T, Czakó L. L-arginine-induced experimental pancreatitis. **WORLD JOURNAL OF GASTRO-ENTEROLOGY 10**:(14) pp. 2003–2009. (2004)
Független idéző: 61 Fügő idéző: 10 Összesen: 71

18. Czakó L. Autoimmun pancreatitis: Aluldiagnosztizált kórkép? **LEGE ARTIS MEDICINAE 16**:(6) pp. 505–510. (2006)
Fügő idéző: 1 Összesen: 1

19. Czakó L. Autoimmun pancreatitis. A pathogenesis jobb megismerése. **LEGE ARTIS MEDICINAE 16**:(11) pp. 1007–1008. (2006) Hozzászólás
Független idéző: 1 Összesen: 1

20. Czakó L, Hegyközi É, Pálinkás A, Lonovics J. Autoimmune pancreatitis: functional and morphological recovery after steroid therapy. A case report. **WORLD JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY 12**:(11) pp. 1810–1812. (2006)
Független idéző: 20 Fügő idéző: 2 Összesen: 22

21. Czakó L. A krónikus pancreatitis és a pancreas carcinoma differenciál diagnózisa. **LEGE ARTIS MEDICINAE 17**:(2) pp. 105–112. (2007)

22. Czakó L. Diagnosis of early-stage chronic pancreatitis by secretin-enhanced magnetic resonance cholangiopancreatography. **JOURNAL OF GASTRO-ENTEROLOGY 42**:(Suppl 17) pp. 113–117. (2007)
IF: 2.052
Független idéző: 26 Összesen: 26

23. Czakó L, Szabolcs A, Vajda Á, Csáti S, Venglovecz V, Rakonczay Z Jr, Hegyi P, Tiszlavicz L, Csont T, Pósa A, Berkó A, Varga C, Varga Ilona S, Boros I, Lonovics J. Hiperlipidemia induced by a cholesterol-rich diet aggravates necrotizing pancreatitis in rats. **EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY 572**:(1) pp. 74–81. (2007)
IF: 2.376
Független idéző: 17 Fügő idéző: 2 Összesen: 19

24. Czakó L. Autoimmun pancreatitis diagnosztikájához. **ORVOSI HETILAP 149**:(34) pp. 1629–1630. (2008) Hozzászólás
25. Czakó L. Exokrin pancreas betegségek és diabetes mellitus. **LEGE ARTIS MEDICINAE 18**:(11) pp. 745–750. (2008)
26. Czakó L., Hegyi P, Rakonczay Z Jr, Wittmann T, Otsuki M. Interactions between the endocrine and exocrine pancreas and their clinical relevance. **PANCREATOLOGY 9**:(4) pp. 351–359. (2009)
IF: 2.195
Független idéző: 25 Függő idéző: 3 Összesen: 28
27. Baranyai T, Terzin V, Vajda Á, Wittmann T, Czakó L. Hypertriglyceridaemia okozta akut pancreatitis sajátosságai beteganyagunkban. **ORVOSI HETILAP 151**:(45) pp. 1869–1874. (2010)
Független idéző: 2 Összesen: 2
28. Czakó L., Takács T, Gyökeres T, Dubravcsik Zs, Szepes A, Topa L, Pap Á, Földesi I, Tizslavicz L, Wittmann T. Autoimmun pancreatitis Magyarországon: országos multicentrikus tanulmány. **LEGE ARTIS MEDICINAE 21**:(1) pp. 37–44. (2011)
Független idéző: 1 Függő idéző: 1 Összesen: 1
29. Czakó L., Gyökeres T, Topa L, Sahin P, Takács T, Vincze Á, Dubravcsik Zs, Szepes A, Pap Á, Földesi I, Terzin V, Tizslavicz L, Wittmann T. Autoimmune Pancreatitis in Hungary: A Multicenter Nationwide Study. **PANCREATOLOGY 11**: pp. 261–267. (2011)
IF: 1.987
Független idéző: 4 Függő idéző: 1 Összesen: 5
30. Terzin V, Földesi I, Kovács L, Pokorny Gy, Wittmann T, Czakó L. Association between autoimmune pancreatitis and systemic autoimmune diseases. **WORLD JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY 17**:(21) pp. 2649–2653. (2012)
IF: 2.471
31. Terzin V, Takács R, Lengyel Cs, Várkonyi T, Wittmann T, Pálinkás A, Czakó L. Improved glycemic control in pancreatic diabetes through intensive insulin therapy. **PANCREATOLOGY 12**:(2) pp. 100–103. (2012)
IF: 1.987
32. Terzin V, Takács R, Lengyel Cs, Várkonyi T, Wittmann T, Pálinkás A, Czakó L. Insulinkezelés pancreatogen diabetes mellitusban. **DIABETOLOGIA HUNGARICA 20**:(4) pp. 237–243. (2012)

33. Baranyai T, Terzin V, Vajda Á, Wittmann T, Czakó L. Hypertriglyceridemia causes more severe course of acute pancreatitis **CLINICAL LIPIDOLOGY 7**:(6) pp. 731–736. (2013)
IF: 0.754

34. Hart PA, Kamisawa T, Brugge WR, Chung JB, Culver EL, Czakó L, Frulloni L, Go VLW, Gress TM, Kim MH, Kawa S, Lee KT, Lerch MM, Liao WC, Löhr M, Okazaki K, Ryu JK, Schleinitz N, Shimizu K, Shimosegawa T, Soetikno R, Webster G, Yadav D, Zen Y, Chari ST. Long-term outcomes of autoimmune pancreatitis: a multicentre, international analysis. **GUT**: 2012 Dec 11. [Epub ahead of print] in press
IF: 10.111

35. Seiler CM, Izbicki J, Varga-Szabó L, Czakó L, Fiók J, Sperti C, Lerch MM, Pezilli R, Vasileva G, Pap Á, Varga M, Friess H. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of pancreatin 25000 minimicrospheres for pancreatic exocrine insufficiency after major pancreatic resection. **ALIMENTARY PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS 37**:(7) pp. 691–702. (2013)
IF: 3.769

36. Czakó L. Pancreas exokrin elégtelenség: a diagnózis nehézségei és a terápia. **HÁZIORVOS TOVÁBBKÉPZŐ SZEMLE 17**: (2013) in press

37. Czakó L. Pancreaselégtelenség cukorbetegekben - cukorbetegség pancreasbetegekben. **MEDICAL TRIBUNE**: (2013) in press

9.2. A Ph.D. értekezésben szereplő közlemények

1. Czakó L, Yamamoto M, Otsuki M. Exocrine pancreatic function in rats after acute pancreatitis. **PANCREAS 15**:(1) pp. 83–90. (1997)
IF: 1.291
Független idéző: 17 Független idéző: 4 Összesen: 21

2. Czakó L, Yamamoto M, Otsuki M. Pancreatic fluid hypersecretion in rats after acute pancreatitis. **DIGESTIVE DISEASES AND SCIENCES 42**:(2) pp. 265–272. (1997)
IF: 1.875
Független idéző: 9 Független idéző: 9 Összesen: 18

3. Tachibana I, Shirohara H, Czakó L, Akiyama T, Nakano S, Watanabe N, Hirohata Y, Otsuki M. Role of endogenous cholecystokinin and cholecystokinin-A receptors in the development of acute pancreatitis in rats. **PANCREAS 14**:(2) pp. 113–121. (1997)
IF: 1.291

Független idéző: 17 Függő idéző: 8 Összesen: 25

4. Czakó L, Takács T, Varga IS, Tizslavicz L, Hai DQ, Hegyi P, Matkovics B, Lonovics J. Involvement of oxygen-derived free radicals in L-arginine-induced acute pancreatitis. **DIGESTIVE DISEASES AND SCIENCES** 43:(8) pp. 1770–1777. (1998)

IF: 1.972

Független idéző: 67 Függő idéző: 14 Összesen: 81

5. Czakó L, Hajnal F, Németh J, Takács T, Lonovics J. Effect of a liquid meal given as a bolus into the jejunum stimulates human pancreatic secretion. **PANCREAS** 18:(2) pp. 197–202. (1999)

IF: 1.685

Független idéző: 12 Függő idéző: 4 Összesen: 16

9.3. Egyéb közlemények

1. Takács T, Czakó L, Jármay K, Hegyi P, Pozsár J, Marosi E, Pap Á, Lonovics J. Time-course changes in pancreatic laboratory and morphologic parameters in two different acute pancreatitis models in rats. **ACTA MEDICA HUNGARICA** 50:(1–2) pp. 117–130. (1994)

Független idéző: 9 Függő idéző: 6 Összesen: 15

2. Azarov AV, Szabó Gy, Czakó L, Telegdy Gy. Effects of calcitonin gene-related peptide on acute and chronic effects of morphine. **PHARMACOLOGY BIOCHEMISTRY AND BEHAVIOR** 52:(3) pp. 595–599. (1995)

IF: 1.529

Független idéző: 5 Függő idéző: 3 Összesen: 8

3. Takács T, Czakó L, Jármay K, Farkas Gy Jr, Mándi Y, Lonovics J. Cytokine level changes in L-arginine-induced acute pancreatitis in rat. **ACTA PHYSIOLOGICA HUNGARICA** 84:(2) pp. 147–156. (1996)

Független idéző: 18 Függő idéző: 8 Összesen: 26

4. Takács T, Farkas Gy Jr, Czakó L, Jármay K, Mándi Y, Lonovics J. Time-course changes in serum cytokine levels in two experimental acute pancreatitis models in rats. **RESEARCH IN EXPERIMENTAL MEDICINE** 196:(3) pp. 153–161. (1996)

IF: 0.506

Független idéző: 10 Függő idéző: 11 Összesen: 21

5. Czakó L, Takács T, Babarczy E, Dux L, Lonovics J. A CA 19-9, CA 72-4 és a CEA tumorantigének összehasonlító vizsgálata a pancreascarcinoma és az egyéb emésztőszervi malignus betegségek diagnózisában. **ORVOSI HETILAP** 138:(47) pp. 2981–2985. (1997)

Független idéző: 2 Fügő idéző: 1 Összesen: 3

6. Gyöngyösi M, Takács T, Jambrik Z, Boda K, Czakó L, Csanády M. Pancreasbetegségekhez társuló cardiovascularis eltérések. **ORVOSI HETILAP 138**:(30) pp. 1897–1901. (1997)

7. Hegyi P, Takács T, Jármay K, Nagy I, Czakó L, Lonovics J. Spontaneous and cholecystokinin-octapeptide-promoted regeneration of the pancreas following L-arginine-induced pancreatitis in rat. **INTERNATIONAL JOURNAL OF PANCREATOLOGY 22**:(3) pp. 193–200. (1997)
IF: 0.952
Független idéző: 17 Fügő idéző: 7 Összesen: 24

8. Gyöngyösi M, Jambrik Z, Takács T, Czakó L, Mojzes L, Boda K, Forster T, Csanády M. Kísérletes akut pancreatitis okozta hemodynamikai változások noninvazív monitorozása. **CARDIOLOGIA HUNGARICA 27**:(1) pp. 5–12. (1998)

9. Takács T, Czakó L, Madácsy L, Lonovics J. A pancreas divisum endoszkópos kezelésének lehetőségei. **ORVOSI HETILAP 139**:(46) pp. 2761–2764. (1998)
Független idéző: 1 Összesen: 1

10. Hegyi P, Czakó L, Takács T, Szilvássy Z, Lonovics J. Pancreatic secretory responses in L-arginine-induced pancreatitis: comparison between diabetic and nondiabetic rats. **PANCREAS 19**:(2) pp. 167–172. (1999)
IF: 1.685
Független idéző: 7 Fügő idéző: 5 Összesen: 12

11. Hegyi P, Takács T, Tizslavicz L, Czakó L, Lonovics J. Recovery of exocrine pancreas six months following pancreatitis induction with L-arginine in streptozotocin-diabetic rats. **JOURNAL OF PHYSIOLOGY- PARIS 94**:(1) pp. 51–55. (2000)
IF: 1.339
Független idéző: 10 Fügő idéző: 2 Összesen: 12

12. Takács T, Hegyi P, Czakó L, Balásperi L, Lonovics J. Effects of galanin on pancreatic secretion in anesthetized and conscious rats. **RESEARCH IN EXPERIMENTAL MEDICINE 199**:(5) pp. 275–283. (2000)
IF: 0.557
Független idéző: 14 Fügő idéző: 1 Összesen: 14

13. Róka R, Wittmann T, Palágyi P, Czakó L, Jármay K, Rosztóczy A, Lonovics J. A folyamatos enterális táplálás hatása a hasnyálmirigy exocrin működésére patkányban. **ORVOSI HETILAP 142**:(33) pp. 1805–1808. (2001)

14. Takács T, Hegyi P, Jármay K, Czakó L, Góg C, Rakonczay Z, Németh J, Lonovics J. Cholecystokinin fails to promote pancreatic regeneration in diabetic rats

following the induction of experimental pancreatitis. **PHARMACOLOGICAL RESEARCH 44**:(5) pp. 363–372. (2001)

IF: 0.863

Független idéző: 7 Fügő idéző: 4 Összesen: 11

15. Wittmann T, Róka R, Palágyi P, Czakó L, Jármay K, Rosztóczy A, Lonovics J. Continuous enteral feeding has an attenuating effect on the exocrine pancreas in rats. **PANCREAS 23**:(3) pp. 329–334. (2001)

IF: 1.567

Független idéző: 8 Összesen: 8

16. Czakó L, Szalóki T, Lonovics J. A japán endoszkópos technika. **MAGYAR BEL-ORVOSI ARCHIVUM 55**:(1) pp. 29–35. (2002)

Fügő idéző: 1 Összesen: 1

17. Sári R, Pálvölgyi A, Rakonczay Z, Takács T, Lonovics J, Czakó L, Szilvássy Z, Hegyi P. Ethanol inhibits the motility of rabbit sphincter of Oddi in vitro. **WORLD JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY 10**:(23) pp. 3470–3474. (2004)

Független idéző: 10 Összesen: 10

18. Czakó L, Hegyi P, Takács T, Góg Cs, Farkas A, Mándy Y, Varga IS, Tiszlavicz L, Lonovics J. Effects of octreotide on acute necrotizing pancreatitis in rabbits. **WORLD JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY 10**:(14) pp. 2082–2086. (2004)

Független idéző: 18 Összesen: 18

19. Paszt A, Takacs T, Rakonczay Z, Kaszaki J, Wolfard A, Tiszlavicz L, Lázár G, Duda E, Szentpáli K, Czakó L, Boros M, Balogh A, Lázár G Jr. The role of the glucocorticoid-dependent mechanism in the progression of sodium taurocholate-induced acute pancreatitis in the rat. **PANCREAS 29**:(1) pp. 75–82. (2004)

IF: 1.872

Független idéző: 22 Fügő idéző: 1 Összesen: 23

20. Czakó L, Otsuki M. Is it necessary to suppress pancreatic exocrine secretion in acute pancreatitis? **PANCREAS 28**:(2) pp. 215–216. (2004) Hozzászólás

21. Hegyi P, Rakonczay Z, Sári R, Czakó L, Farkas N, Góg Cs, Németh J, Lonovics J, Takács T. Insulin is necessary for the hypertrophic effect of cholecystokinin-octapeptide following acute necrotizing pancreatitis. **WORLD JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY 10**:(15) pp. 2275–2277. (2004)

Független idéző: 4 Fügő idéző: 4 Összesen: 8

22. Czakó L, Tiszlavicz L, Takács R, Baradnay G, Lonovics J, Cserni G, Závodná K, Bartosova Z. Az első magyar hereditaer nem polypoticus colorectalis carcinoma család molekuláris vizsgálata: az MSH2 gén új mutációja: The first molecular analysis of a Hungarian HNPCC family: A novel MSH2 germline mutation. **ORVOSI HETILAP 146**:(20) pp. 1009–1016. (2005)

Független idéző: 3 Összesen: 3

23. Szalóki T, Tóth V, Czakó L. A gyomor endoscopos mucosa resectioja – diagnosztikus és terápiás módszer. **ORVOSI HETILAP 147:**(11) pp. 501–507. (2006)
Független idéző: 2 Független idéző: 1 Összesen: 3
24. Szalóki T, Tóth V, Tizslavicz L, Czakó L. Flat gastric polyps: the results of forceps biopsy and of endoscopic mucosal resection, and the long-term follow-up. **SCANDINAVIAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY 41:**(9) pp. 1105–1109. (2006)
IF: 1.869
Független idéző: 12 Független idéző: 1 Összesen: 13
25. Gecse K, Ondrik Z, Kaizer L, Lonovics J, Czakó L. Henoch-Schönlein Purpura súlyos gasztrointesztinális manifesztáció; esetismertetés. **LEGE ARTIS MEDICINAE 17:**(3) pp. 321–326. (2007)
26. Annaházi A, Németh I, Modok S, Szentpáli K, Tizslavicz L, Wittmann T, Czakó L. Amyloidosis induced colonic stricture. The first symptom of myeloma multiplex. A case report. **ORVOSI HETILAP 149:**(25) pp. 1181–1185. (2008)
Független idéző: 2 Összesen: 2
27. Szalóki T, Tóth V, Németh I, Tizslavicz L, Lonovics J, Czakó L. Endoscopic mucosal resection: not only therapeutic, but a diagnostic procedure for sessile gastric polyps. **JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY 23:**(4) pp. 551–555. (2008)
IF: 2.275
Független idéző: 8 Független idéző: 1 Összesen: 9
28. Pálinkás A, Nagy E, Czakó L. Deviation of the atrial septum primum predisposing to local thrombus formation. **JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF ECHOCARDIOGRAPHY 24:**(8) pp. 934 e3-e5. (2011)
IF: 3.707
29. Czakó L., Szepes Z, Szepes A. Diagnosztikus endoszkópos ultrahang alkalmazása a tápcsatornában. **ORVOSI HETILAP 153:**(3) pp. 93–101. (2012)
Független idéző: 1 Összesen: 1
30. Czakó L., Terzin V, Szalóki T. Shall we use endoscopic submucosal dissection for every gastric neoplasia? **JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY 47:**(3) pp. 347–348. (2012) Hozzászólás
31. Czakó L. Urgens ERCP: kinek, mikor, hogyan? **ORVOSI HETILAP 153:**(37) pp. 1456–1464. (2012)

32. Major J, Czelecz J, Daoud S, Molnár E, Gyömörei B, Czakó L, Szabó I. Recidíváló akut pancreatitis családon belüli halmozódása – Az első kationos tripszinogén gén mutációt hordozó magyar család – Esetismertetés. **GYERMEKGYÓGYÁSZAT 63**: pp. 324–327. (2012)
33. Pálincás A, Czakó L, Császár I, Nagy E, Szabó M. Egy pohár szóda diagnosztikus értéke kardiális térfoglalás esetén. **LEGE ARTIS MEDICINAE 22**:(2) pp. 125–128. (2012)
34. Szepes Z, Dobra M, Góg Cs, Zábrák E, Makula É, Tizslavicz L, Kiss T, Molnár T, Nagy F, Czakó L, Terzin V, Wittmann T. Pancreas tumor vagy autoimmun pancreatitis: az endoszonográf, mint diagnosztikus revizor. **ORVOSI HETILAP 154**:(2) pp. 62–68. (2013)
Független idéző: 1 Összesen: 1
35. Fluhr G, Mayerle J, Weber E, Aghdassi A, Simon P, Gress T, Seufferlein T, Mössner J, Stallmach A, Rösch T, Müller M, Siegmund B, Büchner-Steudel P, Zuber-Jerger I, Kantowski M, Hoffmeister A, Rosendahl J, Linhart T, Maul J, Czakó L, Hegyi P, Kraft M, Engel G, Kohlmann T, Glitsch A, Pickartz T, Budde C, Nitsche C, Storck K, Lerch MM. Pre-Study protocol MagPEP: A multicentre randomized controlled trial of magnesium sulphate in the prevention of post-ERCP pancreatitis. **BMC GASTROENTEROLOGY**: 2013 Jan 15;13(1):11. [Epub ahead of print] in press
IF: 2.422

Rövid közlemények

36. Szalóki T, Tóth V, Czakó L. Unusual esophageal manifestations of Crohn's disease. **GASTROINTESTINAL ENDOSCOPY 64**:(1) pp. 121. (2006)
IF: 4.825
37. Czakó L, Géczi T, Leindler L, Farkas Gy, Tizslavicz L, Lonovics J. Akut pancreatitis okozta gastrolienalis fistula. **LEGE ARTIS MEDICINAE 17**:(11) p. 775. (2007)
38. Sasvári A, Morvay Z, Palkó A, Farkas Gy, Tizslavicz L, Wittmann T, Czakó L. Képkalkotó eljárások a pancreasban lévő terime tisztázásában. **LEGE ARTIS MEDICINAE 18**:(11) p. 796. (2008)
39. Dobra M, Tizslavicz L, Wittmann T, Czakó L. Hepatitist és veseelégtelenséget okozó vírusoesophagitis immunkompetens felnőtt esetében. **LEGE ARTIS MEDICINAE 22**:(1) p. 59. (2012)
40. Czakó L, Dobra M, Terzin V, Tizslavicz L, Wittmann T. Sepsis and hepatitis together with herpes simplex esophagitis in an immunocompetent adult. **DISEASES OF THE ESOPHAGUS 25**:(2) pp. 197–199. (2013)

IF: 1.814

Ismertetések:

41. Takács T, Farkas Gy Jr, Czakó L, Jármay K, Mándy Y, Lonovics J. Citokinszintek időbeli változása két kísérletes akut pancreatitiszes patkánymodelben. **LEGE ARTIS MEDICINAE** 7:(12) p. 823. (1997)
42. Czakó L, Takács T, Varga IS, Tizslavicz L, Hai DQ, Hegyi P, Matkovics B, Lonovics J. A szabad oxigényökök szerepe az L-arginin adásával kiváltott akut pancreatitis kialakulásában. **LEGE ARTIS MEDICINAE** 9:(7-8) p. 577. (1999)
43. Gyöngyösi M, Takács T, Czakó L, Jambrik Z, Boda K, Farkas A, Forster T, Csanády M. Hemodinamikai változások nem invazív monitorizálása akut pancreatitiszes nyulakban. **LEGE ARTIS MEDICINAE** 9:(3) pp. 212-213. (1999)
44. Czakó L, Hajnal F, Németh J, Takács T, Lonovics J. A jejunumba juttatott tesztétel hatása a humán pancreas szekréciójára. **LEGE ARTIS MEDICINAE** 10:(4) pp. 350-351. (2000)
45. Czakó L, Takács T. Új lehetőségek a krónikus pancreatitis korai stádiumának kimutatására. **LEGE ARTIS MEDICINAE** 17:(3) p. 232. (2007)
46. Czakó L. A bélflóráról. **NŐK LAPJA** 59:(2) p. 27. (2008)

9.4. Könyv és könyvfejezetek

1. Szalóki T, Czakó L, Tóth V, Tizslavicz L, Lonovics J. Diagnosis and treatment of superficial neoplastic lesions of the stomach by endoscopic mucosal resection. In: Tompkins MB (szerk.) Gastric Cancer: Research Trends, New York: Nova Science Publishers Inc., 2007. pp. 209-232.
2. Czakó L. Gyomorcarcinoma. In: Tulassay Zs (szerk.) Gasztroenterológiai Útmutató: Gyomorcarcinoma. Budapest: Medition Kiadó, 2009. pp. 60-66.
3. Czakó L. A gyomor rosszindulatú daganatai. In: Lonovics János, Nemesánszky Elemér, Simon László, Tulassay Zsolt, Wittmann Tibor (szerk.) Varró – Gasztroenterológia, Budapest: Medicina Könyvkiadó, 2011. pp. 268-281. (ISBN:978-963-226-325-0). <http://nektar.oszk.hu/hu/manifestation/3332003>

4. Czakó L. Polypectomia, endoszkópos mucosareszekció, endoszkópos submucosa-disszekció. In: Lonovics János, Nemesánszky Elemér, Simon László, Tulassay Zsolt, Wittmann Tibor (szerk.) Varró – Gasztroenterológia, Budapest: Medicina Könyvkiadó, 2011. pp. 292–295.
(ISBN:978-963-226-325-0) <http://nektar.oszk.hu/hu/manifestation/3332003>
5. Czakó L. Gyomorkarcinoma. In: Tulassay Zs (szerk.) Gasztroenterológiai Útmutató. Klinikai Irányelvek Kézikönyve, Budapest: Medition Kiadó, 2011. pp. 133–139.

Felsőoktatási tankönyv része

6. Czakó L. Autoimmun pancreatitis. In: Tulassay Zs (szerk.) A belgyógyászat alapjai, Budapest: Medicina Könyvkiadó, 2011. pp. 998–1002. 1–2. kötet.
(ISBN:978 963 226 298 7) 3. átdolgozott bővített kiadás

10. SCIENTOMETRIAI ADATOK

MTMT tudományometriai táblázat
 Czákó László tudományos és oktatási munkásságának összefoglalása
 MTA V. Orvostudományi Osztály (2013.03.29.)

Tudományos és oktatási közlemények	Száma		Hivatkozások ¹	
	Összesen	Részletezve	Független	Összes
I. Folyóiratcikk²	74	---	---	---
szakcikk, összefoglaló nemzetközi folyóiratban	---	41	643	774
szakcikk, összefoglaló, hazai idegen nyelvű	---	2	27	41
szakcikk, összefoglaló, magyar nyelvű	---	25	27	36
rövid közlemény	---	6	4	8
II. Könyv	0	---	---	---
a) Szakkönyv, kézikönyv	0	---	---	---
idegen nyelvű	---	0	0	0
magyar nyelvű	---	0	0	0
Felsőoktatási tankönyv	---	0	0	0
b) Szakkönyv, tankönyv szerkesztőként	0	---	---	---
idegen nyelvű	---	0	---	---
magyar nyelvű	---	0	---	---
Felsőoktatási tankönyv	---	0	---	---
III. Könyvrészlet	6	---	---	---
idegen nyelvű	---	1	0	0
magyar nyelvű	---	4	0	0
Felsőoktatási tankönyvfejezet	---	1	0	0
IV. Konferenciaközlemény³	0	---	0	0
Oktatási közlemények összesen (II.-III.)		1	0	0
Tudományos és oktatási közlemények összesen (I-IV.)⁴	80	---	701	859
V. További tudományos művek	11	---	---	---
További tudományos művek, ide értve a nem teljes folyóiratcikkeket és a nem ismert lektoráltságú folyóiratokban megjelent teljes folyóiratcikkeket is	---	7	0	0
Szerkesztőségi levelezés, hozzászólások, válaszok	---	4	1	1
VI. Idézett absztraktok⁵	8	---	9	9
Összesített im pakt faktor⁴	76,3	---	---	---
Idézettség száma^{1,4}	---	---	711	869
Hirsch index¹	18	---	---	---

VII. Sokszerzős vagy csoportos (multicentrikus) közlemény	0	---	---	---
a) Szerző ⁴	---	0	0	0
b) Kollaborációs közreműködő ⁴	---	0	---	---

Speciális tudományometriai adatok	Adat
Első szerzős folyóiratcikkek száma	30
Utolsó szerzős folyóiratcikkek száma	15
Első és utolsó szerzőségű folyóiratcikkek impakt faktor összege	41,1
Az utolsó tudományos fokozat/cím (PhD) elnyerése utáni (1999 -) teljes tudományos folyóiratcikkek száma	59
impakt faktor összege	63,7
Magyar nyelven megjelent tudományos teljes folyóiratcikkek száma	25
Az utolsó 10 év (2003-2013) tudományos, teljes, lektorált folyóiratcikkeinek száma	42
impakt faktor összeg	47,7
idézések száma	308
A legmagasabb idézettségű közlemény idézettsége (az összes idézettség százalékában)	81 (9,25%)
WOS/Scopus azonosítóval idézettség	719
Sokszerzős és/vagy csoportos közlemények impakt faktor összege	0
idézettsége	0
Folyóiratcikkek, 15-29 szerzővel	2

Megjegyzések:

Az MTMT nem tudja szolgáltatni a kérelmezőnek kizárólag külföldi intézményből publikált folyóiratcikkeinek számát, összesített impaktfaktorát és független hivatkozásainak számát, valamint az ilyen közlemények első és utolsó szerzőre vonatkozó impaktfaktor összeget. Ezeket az adatokat a pályázónak kell összegyűjtenie és feltöltenie a Doktori Tanács elektronikus rendszerébe.

¹ A disszertáció és egyéb típusú idézők nélkül.

² Lektorált, tudományos folyóiratban (részletek).

³ Konferenciaközlemény folyóiratban, könyvben, egyéb konferenciakötetben.

⁴ A sokszerzős és/vagy csoportos szerzőségű közlemények impakt faktora és idézettsége nem számítható be az összes értékekbe, ezeket a speciális tudományometriai adatok között tünteti fel az összesítés.

⁵ Nem idézett absztrakt itt nem kerül be az összesítésbe.