

Dr. Takács Tamás

Szegedi Tudományegyetem, I. sz. Belgyógyászati Klinika
Szeged

A pancreas belgyógyászati betegségei

A hasnyálmirigy gyulladásos megbetegedései változatlanul a gasztroenterológiai szakirodalom érdeklődésének homlokterében állnak. Több tényező is magyarázatul szolgálhat erre. Ismeretes, hogy a nem-tumoros betegségek által okozott halálozásában mind az akut, mind pedig a krónikus pancreatitis igen jelentős arányban szerepel. Fontos lehet az is, hogy a gyulladásos betegségek patogenezisének megértésében az elmúlt években igen jelentős előrelépés történt. Egyre nyilvánvalóbbnak látszik, hogy a Lewis Thomas által 1972-ben felismert, majd a Rinderknecht által 20 éve az akut pancreatitis kapcsán megerősített gondolatok helytállónak bizonyulnak: a pancreatitis során kialakuló gyulladás lefolyását a gazdaszervezet genetikailag kódolt adottságai (host response) határozzák meg (1,2). A közelmúltban a Nature Immunology összefoglaló cikksorozatban számolt be a gyulladás kialakulásának és lefolyásának ma ismert legfontosabb lépéseiről, mediátorairól és a kezelés lehetséges célpontjairól (3). Érdekes módon a pancreatitis nem szerepelt a tárgyalt gyulladásos betegségek között, jóllehet a vastagbél gyulladásos betegségeit, az asthma, vagy a sclerosis multiplex gyulladásos folyamatait a cikk igen részletesen tárgyalta. Úgy tűnik, hogy a pancreas szekretoros emésztőenzimeinek nagy mennyisége és állandó jelenléte különösen bonyolulttá teszi az egyébként is komplex lokális gyulladásos folyamatokat, míg a távoli szövődmények kialakulásában a szervezet proinflammatorikus mediátorainak többsége közreműködik. Nem lehetetlen, hogy a pancreatitis során lezajló folyamatok jellemzéséhez, a komplexitás megértéséhez új megközelítésre lesz szükség. A múlt év pancreatitises irodalmában felbukkant – a folyamatok összetettsége, és számos ma még megválaszolatlan jelensége okán – a káosz elmélet alkalmazásának lehetősége. A 2006-os irodalomban hangsúlyosan jelent meg a pancreatitis összefüggése az obezitással és az ún. adipocitokinek szerepének tanulmányozása. A prognosztikus pontrendszeres állandó témát adnak a klinikusoknak, és egyre erősebb az igény a pancreatitis guideline-jainak egységesítésére is.

A chronicus pancreatitis patogenezisének megoldását az irodalom a stellate sejtek vizsgálatától várja. A sejtek működésének egyre részletesebb megismerése új támadáspontú gyógyszerek sorát hozta felszínre.

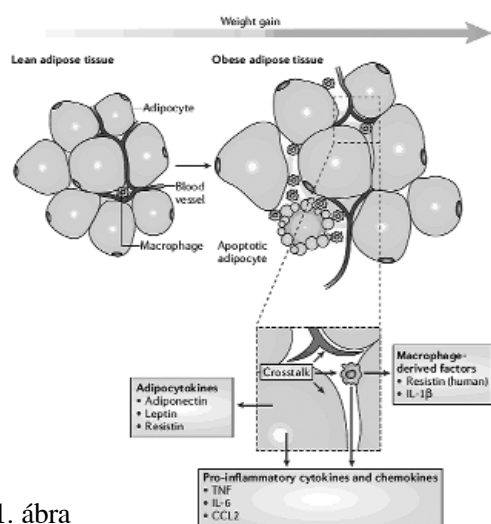
Acut pancreatitis

Az **acut pancreatitis epidemiológiai** analízise fontos trendeket derített fel: **Yadav és mtsai** 18 angol nyelvű, 1966 és 2005 között publikált teljes közlemény adatait elemezte (4). A betegség incidenciája világszerte emelkedőben van, 12 tanulmányból tíz a pancreatitis előfordulásának növekedéséről számolt be. Az átlagos 5-20 beteg/100000 lakos értékről az acut pancreatitis incidenciája Európa egyes területein (pl. Finnországban) a 100/100000 érték fölé emelkedett. Az alkoholos eredetű pancreatitis mellett az epeköves pancreatitis is emelkedő tendenciát mutat, ez utóbbi elsősorban a nőbetegekben, és az idősebb korosztályban gyakori. A pancreatitis ismétlődésével az attackok enyhébb lefolyásúak, a mortalitás az életkorral emelkedik.

A hasnyálmirigy-gyulladás **etiológiáját** illetően a 2006-os évben igen sok közlemény foglalkozott az elhízás és a pancreatitis összefüggéseivel. A testtömeg kóros megnövekedése világszerte a medicina érdeklődésének előterébe került, hiszen az epidemiológiai adatok népegészségügyi méretű károkról adnak hírt az elhízás és a cardiovasculáris halálozás, a diabetes előfordulása vagy éppen az atherosclerosis kialakulása vonatkozásában. Általánosan elterjedt az a feltételezés, hogy az acut pancreatitis gyakoribb elhízott betegekben, és a betegség súlyossága, valamint a mortalitása is meghaladja a normál testtömegűek adatait. Martinez és mtsai adatokkal támasztották alá ezt a vélekedést. Az elhízás, mint az acut pancreatitis prognosztikus indexe témakörben végzett meta-analízisükben több

mint 700 beteg adatait feldolgozva azt találták, hogy a súlyos akut pancreatitis előfordulása lényegesen nagyobb volt a kövér, mint a normális testtömeg indexű (BMI) betegekben (5). Ráadásul mind a lokális mind pedig a távoli szövődmények gyakoribbak voltak a kövérekben, és a betegség mortalitása is meghaladta az átlagos populáció értékeit. Lényegében hasonló következtetésre jutottak **Papachristou és mtsai** is, akik ugyan kisebb beteganyagon, de azt találták, hogy a BMI önmagában is jelentős rizikó tényező az akut pancreatitis prognózisában, és a betegséggel kapcsolatos halálozás létrejöttében (6). **De Waele és mtsai** az elhízás különböző típusai és az epeköves eredetű pancreatitis összefüggéseit vizsgálták (7). Ismeretes, hogy elhízott emberekben gyakoribb az epekövesség, mint a normális testsúlyú egyéneknél, ezért várható volt, hogy a biliáris pancreatitis is gyakrabban fordul elő kövérekben. A BMI alapján kategorizált betegekben azt találták, hogy az I. osztályba (BMI: 30-34,9) sorolt elhízásban szenvedő betegekben jelentősen több lokális és szisztémás szövődménnyel járt a pancreatitis. A II. és III. osztályú (BMI: 35-49,9) elhízásban az előbbieket mellett szignifikánsan több volt a metabolikus szövődmények száma is. Jelentősen hosszabb ápolási idő, és gyakoribb intenzív osztályos elhelyezés is társult a II. és III. osztályba sorolt elhízottakhoz.

A kövérség és a gyulladásos betegségek összefüggésének megértéséhez kínál magyarázatot **Tilg és Moschen** összefoglalója, akik a zsírszövet-eredetű citokinek (adipocitokinek), a gyulladás ill. az immunitás folyamatait vizsgálták (8). A Nature Reviews/Immunology hasábjain megjelent kiváló áttekintés a közelmúltban megismert adipocitokinek, azaz a zsírszövetekben termelődő és onnan felszabaduló gyulladásos mediátorok (adiponectin, leptin, rezistin, visfatin, stb.) szerepét vizsgálta (**1. ábra**). A szerzők úgy



1. ábra

vélük, hogy az adipocitokinek a zsírszövet rendkívül fontos termékei, melyek a zsírszövet szerepének újradefiniálását tették szükségessé: a zsírszövet immár nem egyszerűen csak energiaforrás, hanem az endokrin rendszer mellett az immunrendszer szerves alkotórésze is. Bizonyíték erre, hogy az adipocitokinek az inzulin-rezisztencia befolyásolása mellett számos gyulladásos és immun-folyamat modulálására is képesek. A szerzők esélyt látnak arra, hogy ennek a gyorsan bővülő citokin családnak a megismerése az elhízással kapcsolatos betegségek terápiájában is fontos lehetőségeket kínálhat. Az adipocitokinek szerepet játszanak az inzulin rezisztencia kiváltásában, a veleszületett és adaptív immunitás szabályozásában, és a gyulladásos folyamatok számos mozzanatának regulációjában (**1. táblázat**).

Kísérletes és klinikai vizsgálatok eredményei arra utalnak, hogy a különböző gyulladásos megbetegedések intenzitását a zsírszövet kóros megnövekedése jelentősen fokozza az adipocitákból felszabaduló gyulladásos citokinek és egyéb mediátorok révén.

A zsíryanycsere és a pancreatitis együttes előfordulása egy speciális betegcsoportban, a terhesekben különös figyelmet igényel. Az elmúlt év pancreatitises irodalmában több összefoglaló és esetismertetés foglalkozik ezzel a kérdéskörrel. **Blum és mtsainak** adatai szerint az epehólyag- és epeúti kövesség jelentősen nagyobb számban fordul elő gravidákban (9). Ennek oka, hogy a terhesség során jelentkező hormonális változások (elsősorban a magas ösztrogén szint) fokozzák az epe lithogénitását, emelkedik az epe koleszterin, csökken az epesavak koncentrációja. Ezáltal a terhességi epehólyagkövek aránya 1,3%-ról 12%-ra emelkedik. Mivel az epeúti kövesség az epehólyag köves esetek 25-30%-ában alakul ki, a terhességben a choledocholithiasis és szövődményei, így az akut pancreatitis számának növekedésével is számolnunk kell. Mind a choledocholithiasis mind pedig a biliáris akut pancreatitis kezelésében a korai, 24-48 órán belül végzett operatív endoszkópos kezelésnek (ERCP, EST, kőextractio) van döntő szerepe. Az Egyesült Államokban évente 20000 endoszkópos vizsgálatot végeznek terhesekben, ebből a terápiás ERCP száma mintegy évi 1000 vizsgálat. **Ko** a terhesség során észlelt biliáris sludge, **Robertson és mtsai** az epeköves nekrotizáló pancreatitis kérdését tekintik át

1. táblázat. Adipocitokinek hatása az immunrendszerre és betegségek kialakulására (8)

Adipocitokinek	Gyulladásos hatás	Hatása az immunitásra		Betegség
		Veleszületett	Szerzett	
Adiponectin	Anti-inflammatorikus	Endothel adhézió↓ NF-κB↓ TNF↓ IL-6↓ INF-γ↓ IL-10↑ IL-1RA↑ Fagocitózis↓	B-sejt limfopoiesis↓ T-sejtes válasz↓	Inzulin rezisztencia II-típusú diabetes Atherosclerosis NAFL, AFLD Kísérletes hepatitis Gyulladásos bélbet. Reumatoid arthritis Tumoros betegségek
	Pro-inflammatorikus	CXCL8 LPS jelenlétében	NM	
Leptin	Pro-inflammatorikus	TNF↑ IL-6↑ IL-12 Neutrofil aktiváció↑ ROS↑ Chemotaxis↑ NK-sejt funkció↑	Limfopoiesis↑ Tymocita túlélés↑ T-sejt szaporodás↑ Th1-válasz↑ Th2-válasz↓	Inzulin rezisztencia Kísérletes hepatitis Kísérletes arthritis Kísérletes colitis Asthma Tumoros betegségek
Resistin	Pro-inflammatorikus	TNF↑ IL-1B↑ IL-6↑ IL-12↑ NF-κB↑ VCAM, ICAM↑	NM	Inzulin rezisztencia II-típusú diabetes Reumatoid arthritis Atherosclerosis NAFL
Visfatin	NM	IL-6↑ IL-8↑ Apoptosis↓	NM	Inzulin rezisztencia II-típusú DM Szepszis, Acut pulm. insuff.

CXCK: CXC-kemokin ligand, NF-κB: nukleáris faktor kappa-B, TNF: tumor nekrosisz faktor, IL: interleukin, INF: interferon, NAFL: nem-alkoholos zsírmáj, AFL: alkoholos zsírmáj, LPS: lipopoliszacharid, ICAM: intercelluláris adhéziós molekulák, VCAM: vaszkuláris sejt-adhéziós molekulák, DM: diabetes mellitus, NM: nem meghatározott

esetismertetésekben (10, 11). Természetesen terhésekben is előfordulhat alkoholos eredetű pancreatitis (12). Bár az alkoholos pancreatitis hatásmechanizmusa nem tisztázott, felmerülhet, hogy az alkohol direkt pancreas károsító hatása mellett a magasabb vérzsírok, elsősorban a triglycerid szérumszintjének emelkedése vezet pancreatitishoz. **Abu Musa és mtsai** a hypertriglyceridemia okozta terhességi pancreatitistről írtak esetbemutatásukban (13).

A bevezetőben említett Rinderknecht hipotézis, azaz a pancreatitis prognózisát genetikusan meghatározó "host response" szerepének bizonyítására fontos új eredmények kerültek napvilágra. **Hofner és mtsai** az interleukin-8 (IL-8) és a Toll-like receptor 4 (TLR4) gén polimorfizmusának és a pancreatitis súlyosságának összefüggéseit vizsgálták (14). Azt találták, hogy az IL-8 A/T heterozygota mutáns variánsa jelentősen gyakrabban fordult elő a súlyos pancreatitis csoportban, mint az egészséges véradókban. A TLR4 polimorfizmus és a pancreatitis súlyossága között nem találtak összefüggést.

Kiterjedt vizsgálatokat végeztek a szepszissel járó súlyos pancreatitis betegek korai felismerésére, az arra hajlamosító eltérések felderítésére. A szeptikus esetekben a szervezetet elárasztó mikroorganizmusok jelentik a legfőbb veszélyt. Ennek a folyamatnak a részleteit foglalta össze **Scott és Saleh** a közelmúltban megjelent összefoglaló cikkében (15). A mikroorganizmusok elleni védelem első vonalát a veleszületett immunitás képezi. Ennek részeként a patogének felismerése az ún. Toll-like és Nod-like receptor családok révén történik. Az posztreceptorális caspase-1 aktiváció a kórokozók eltávolításának előfeltétele. A közelmúlt eredményei mutattak rá arra is, hogy a caspase-1 aktiváció szabályozása védi a gazdaszervezetet a károsító hatásoktól, így a szepszistől is. A caspase-1-indukálta gyulladásos folyamatok kontrolljában a caspase-12 játszik fontos szerepet, befolyásolva ezzel a súlyos szepszis kialakulását és a szepszis okozta halálozás gyakoriságát. **Koussoulas és mtsai** a pancreatitis és szepszises betegek monocita populációit összehasonlítva kimutatták, hogy azok mind az IL-6, mind pedig a caspase-3 termelő képességüket tekintve jelentősen különböztek egymástól (16). A szerzők a két betegség hátterében eltérő patofiziológiai folyamatot feltételeznek.

Guzman és Rudnicki fontos tanulmányt publikált az akut pancreatitis által kiváltott gyulladásos válaszreakció ellentmondásairól (17). A “host response” elemeit áttekintve részletesen tárgyalják a pancreatitis során lezajló intraacináris történéseket, az apoptózis-nekrózis folyamatok részleteit, a gyulladásos mediátorok szerepét, valamint a veleszületett és szerzett immunitás moduláló hatásait. A pancreatitis jellemzően kiszámíthatatlan prognosztikáját illetően újszerű szempontot kínálnak a folyamat megértéséhez. Felvetik, hogy a pancreatitist, mint komplex rendszert tekintsük, melyre – egyebek mellett – a kiszámíthatatlan viselkedés a jellemző. A komplex rendszerek nem-lineárisak és aperiodikusak. Mivel hasonló paraméterekkel rendelkező betegek eltérő kórlefolyást mutatnak és fordítva, felmerülhet, hogy a matematikából ismert “káosz elmélet” hasznos lehet a folyamat megközelítésében. Eszerint nem a lineáris “A okozza B-t” megközelítés, hanem a hurokkal jellemezhető, “A okozza B-t, és a végtermék visszahat A-ra” modell írhatja le pontosabban a valóságot. Így a rendszer valamenyny elemének változása és az ennek során keletkezett termékek a rendszer bármely elemére visszahathatnak, és a prognosztika során számításba veendő.

A **prognosztika** kérdésének megoldására 2006-ban is számos tanulmány született. Az egyik legegyszerűbb, mégis ígéretes vizsgálatot **Rajaratnam és mtsai** végezték (18). Az akut pancreatitis betegek felvételekor mért vércukor prognosztikai értékét vizsgálták 187 biliáris pancreatitis betegnél. A 8,3 mM/l vagy afeletti vércukor az APACHE-II score-val azonos hatékonyságú prediktornak bizonyult a betegség mortalitását illetően. A kiindulási vércukor érték összefüggést mutatott a szövődmények számával, a kórházi tartózkodás időtartamával és az intenzív osztályos elhelyezés szükségességével is. A szerzők konklúziója szerint az emelkedett vércukor szint prognosztikus értéke nagyobb, mint az APACHE II vagy Glasgow pontrendszereké. **Bagul és mtsai** a pancreatitis során a nekrozis és/vagy apoptózis során a vérplazmába jutott genomikus DNS diagnosztikus értékéről közöltek tanulmányt (19). 43 pancreatitis betegnél és a kontrollokban kvantitatív PCR módszerrel határozták meg a plazma DNS szintet. A pancreatitis betegek plazma DNS értéke jelentősen alacsonyabb volt a kontrollokénál, ráadásul a betegség lefolyása során a DNS szint további csökkenést mutatott. A DNS meghatározás diagnosztikus és prognosztikus értéke egyelőre bizonytalan. **Spitzer és mtsai** egy új, a klinikai gyakorlatban könnyen alkalmazható prognosztikus módszer kifejlesztéséről adtak számot (20). Az ún. BALI rendszer lényege, hogy a beteg felvételekor mért BUN=25 mg/dl, az életkor=65 év, az LDH=300IU/l és az IL-6=300 pg/ml értékek hasonló prognosztikus értékkel rendelkeznek, mint a Ranson, APACHE II vagy a Glasgow score-ok. Ugyanakkor az új 4 változós program, mely a beteg felvételét követő 48h-ban bármikor alkalmazható, egyszerűsége miatt jóval praktikusabb a klinikai gyakorlatban a korábbiaknál. **Whitcomb** egy esetismertetés kapcsán a New England Journal of Medicine hasábjain foglalta össze az akut pancreatitis korszerű diagnosztikus és terápiás lehetőségeit (21). A szerző a **2. táblázat**ban praktikus összefoglalóját adja azoknak a laboratóriumi és klinikai paramétereknek, melyek súlyos lefolyású betegséget jelezhetnek.

2. táblázat. Prognosztikus score-ok akut pancreatitisben (21)

Kritérium és marker	Küszöbérték	Súlyos pancreatitis
Atlanta kritériumok:		Bármely felsorolt pozitív faktor
Ranson score	≥ 3	
APACHE II score	≥ 8	
Szerv elégtelenség		
Shock	Vérnyomás ≤ 90 Hgmm	
Légzési elégtelenség	Artériás $pO_2 \leq 60$ Hgmm	
Vese elégtelenség	Kreatinin $>177 \mu\text{mol/l}$ hydrálás után	
Szisztémás szövődmények		
DIC	Thrombocyta $=100.000/\text{mm}^3$ Fibrinogén $< 1\text{g/l}$ Fibrin degradációs termékek $>80 \mu\text{g/ml}$	
Metabolikus termékek	Ca $\leq 7,5 \text{ mg/dl}$	

Lokális szövődmények

Pancreas necrosis	Van
Pancreas abscessus	Van
Pancreas pseudocysta	Van

Ranson score:Összesített pontérték ≥ 3 **Felvételkor**

Életkor	≥ 55 év
Vércukor	>10 mM/l
Fehérvérsejt	$>16.000/mm^3$
LDH	>350 U/l
SGOT	≥ 250 U/l

48 h múlva

Htk	$>10\%$ csökkenés
Ca	<2 mM/l
Bázis deficit	>4 mEq/l
UN	$>1,8$ mM/l emelkedés
Folyadék szekvesztráció	>6 l
Artériás pO ₂	<60 Hgmm

CT súlyossági index:Összesített pontérték >6 **CT score**

Normál pancreas (grade A)	0 pont
Fokális/diffúz kiszélesedés (grade B)	1 pont
Intrapancreaticus/zsíros elváltozás	2 pont
Egyszeri folyadékgyülem	3 pont
Többszörös folyadék/gáz a pancreasban vagy környezetében	4 pont

Necrosis score

Nincs pancreas necrosis	0 pont
Necrosis a pancreas egyharmadában	2 pont
Necrosis a pancreas felében	4 pont
Necrosis $>$ a pancreas felénél	6 pont

APACHE II score:Összesített pontérték ≥ 8

12 rutin élettani paraméter kiindulási értékei
életkor és korábbi egészségi állapot

A pancreatitis belgyógyászati **kezelésében** újszerű elvekre épülő terápiáról a 2006-os irodalomban nem bukkantam. Folytatódtak azonban azok az erőfeszítések, melyek a már ismert kezelési formák klinikai értékének a felmérését, a bizonyosságokon alapuló medicina (EBM) elveinek alkalmazását célozták. **Heinrich és mtsai** a rendelkezésre álló kezelési formák EBM analízisét végezték el (22). Véleményük szerint a pancreatitis kezelését illetően túlzottan nagy szerepük van a szakértői véleményeknek, melyeket meggyőző tudományos érvek és jól megtervezett klinikai vizsgálatok sokszor nem támasztanak alá. A Medline és a Cochrane adatbázisban elérhető adatok alapján formáltak véleményt az egyes kezelési formák A (nagy betegszámot feldolgozó randomizált vizsgálat), B (kisebb randomizált vizsgálat) és C (prospektív tanulmány) szintű bizonyítékait illetően. Szükség esetén elvégezték a kisebb beteganyagot feldolgozó tanulmányok meta-analízisét is. Csak az angol nyelvű, 1990 után publikált adatokat elemezték. A szerzők véleménye szerint az így nyert adatok alapján kevés az ajánlott kezelési forma: a korai enterális táplálás, a súlyos biliáris pancreatitisben a korai ERCP és EST, a nekrotizáló esetekben szükséges imipenem profilaxis, a steril nekrozisban nem szükséges sebész intervenció, az infekt nekrozisban a korai sebészi beavatkozás elkerülésének elve jelent kivételt. A tanulmány rámutatott a nagyobb, multicentrikus klinikai vizsgálatok szükségességére.

Pezzilli és mtsai az akut pancreatitis kezelésében az elmúlt években eltért eredményeket és ígéretes lehetőségeket foglalták össze (23). A szerző véleménye szerint – összhangban a korábbi irodalmi adatokkal – igen kevés az olyan kezelési módok száma, melyek meggyőző tanulmányok eredményei alapján biztonsággal alkalmazhatóak. Ez az oka annak, hogy igen nagy számban készültek a pancreatitis témakörében nemzetközi guideline-ok, gyakran jelentősen eltérő ajánlásokkal. Annál is furcsábbak ezek az eltérések, mert a nemzetközi szakértői gárda sok esetben ugyanazon klinikusok közül kerül ki. A szerző az ajánlások egységesítését, homogenizálását a közeljövő fontos feladatának tartja (**3. táblázat**).

ATLANTA:	Bradley EL.	Arch Surg 1994; 128: 586-90.
United Kingdom:		Gut 1998; 42 (Suppl 2): 1S-13S.
		Gut 2005; 54 (Suppl 3:iii): 1-9.
SSAT:		J Gastrointest Surg 1998; 2: 487-8.
SANTORINI:	Dervenis C et al.	Int J Pancreatol 1999; 25: 195-210.
AISP:	Uomo G et al.	It J Gastroenterol Hepatol 1999; 31: 635-42.
Germany:	Runzi M et al.	Z Gastroenterol 2000; 38: 571-581.
WCG:	Toolli J et al.	J Gastroenterol Hepatol 2002; 17 (S): S15-39.
JSAEM:	Majumi T et al.	J Hepatobiliary Panc Surg 2002; 9: 413-22.
IAP:	Uhl W et al.	Pancreatology 2002; 2: 565-73.

3. táblázat. Az akut pancreatitis guideline-jai és elérhetőségük (23)

A fenti közlemény által szorgalmazott egységes irányelvek megalkotásának fontosságát jelzi **Niederau és mtsainak** közleménye (24). A szerzők a német viszonylatban kis járási kórház 5 éves beteganyagát (145 akut pancreatitiszes beteg) dolgozták fel. Eredményeik meglepően alacsony mortalitást (0,7%), alacsony szövődmény rátát (15%), kevés sebészeti intervenciót igénylő beteget (4 beteg) mutattak. A betegeket a német konszenzus konferencia irányelvei alapján konzervatív belgyógyászati, endoszkópos módszerekkel kezelték (25). Az intézmény adatainak feldolgozása azt jelzi, hogy egyszerű prognosztikus elvek alapján (Ranson score), a lehetőségek szerinti konzervatív kezelési módszerek vezetnek ma a legjobb eredményekhez. Ráadásul a gazdasági számadatok költség-hatékonynak mutatták a terápiát ebben az egyébként igen jelentős kiadásokkal járó betegcsoportban.

Az irányelvek és ajánlások egyik visszatérő és máig megoldatlan dilemmája a súlyos nekrozissal járó akut pancreatitiszes betegek preventív antibiotikus kezelése. Bár a vita már évek óta tart a kezelés szükségességéről, a német multicentrikus tanulmány negatív eredménye eldönteni látszott a vitát (26). 2006-ban japán szerzők, **Mazaki és mtsai** a Medline, a Web of Science és a Cochrane adatbázis alapján áttekintették a vonatkozó irodalmat, és a 328 pancreatitis és antibiotikum témakörrel foglalkozó tanulmányból 6-ot találtak alkalmasnak az eredmények összevetésére (27). Arra a következtetésre jutottak, hogy a profilaktikus antibiotikus kezelés nem csökkentette jelentősen a fertőzött nekrozis előfordulását (relatív rizikó, RR: 0,77), a mortalitást (RR: 0,78), a nem pancreatikus fertőzést (RR: 0,71), és a sebészi beavatkozást (RR: 0,78) sem. Ugyanakkor az antibiotikum jelentősen mérsékelte a kórházi kezelés időtartamát. Ezek az eredmények szemben állnak a ma használatos ajánlásokkal és klinikai gyakorlattal, ahol a megfelelően penetráló antibiotikumok (penemek, fluorokinolonok, metronidazol, stb.) preventív alkalmazása javallott és a napi gyakorlat részét képezi. Bár a betegszám a tanulmányok összevonása ellenére is meglehetősen alacsony, el kell gondolkodnunk a fenti eredményeken. A pancreatitis korai mortalitása biztosan nem bakteriális eredetű, itt kevés szerep juthat az antibiotikumok alkalmazásának. Ráadásul az egyre terjedő enterális táplálás és a probiotikumok alkalmazása is a fertőzések, szepszis kialakulása ellen hatnak, csökkenthetik az antibiotikumok jelentőségét.

Várható volt, hogy a súlyos pancreatitiszes betegek táplálása vonatkozásában **Eatock és mtsainak** nazo-enterális és nazo-gasztrikus táplálást összevető és meglepetésre érdemi különbséget nem mutató korábbi tanulmányát újabbak fogják követni (28). Nos, **Eckerwall és mtsai** megismételték a vizsgálatot, ezúttal azonban az enterális táplálást (EN) a parenterális táplálással (TPN) vetették össze (29). 50 súlyos pancreatitiszes beteg randomizálását követően a betegeket 10 napig követték:

PEG-gel bél-permeabilitás vizsgálat ill. IL-6, IL-8, CRP meghatározás történt. A laboratóriumi paraméterekben (CRP, IL-ok), a PEG, a súlyossági score-ok és a hasi fájdalom nem különbözött a két csoportban. A hyperglycaemia a TPN-es csoportban jelentősen gyakoribb volt. A szövődmények száma, és a tüdő komplikációk az EN csoportban jelentősen gyakoribbnak bizonyultak. A szerzők a belek permeabilitás változását tekintve sem észlelték az EN kedvezőbb hatását. Hasonló kérdéssel foglalkozik **Modena és mtsainak** közleménye is (30). Bár az enterális táplálás a nemzetközi ajánlásokban is egyértelműen az elsőként választandó táplálási forma akut pancreatitisben, sokan most közlik saját tapasztalataikat. Ezek közé tartoznak a fenti szerzők is, akik eredményeikkel megerősítik: az ajánlás megfogalmazásakor jól döntöttek a kérdés szakértői.

Az EN továbbfejlesztését egyrészt a táplálék összetevőinek módosítása, másrészt a probiotikumok alkalmazása jelentheti. **Muftuoglu és mtsai** kísérletes körülmények között igazolták, hogy a probiotikummal kiegészített táplálás patkányban mérsékelte az argininnel kiváltott kísérletes pancreatitis súlyosságát (31). Valamennyi vizsgált paraméter (ödéma, parenchyma nekrosis, gyulladásos beszűrődés, stb.) tekintetében kedvezőbbnek bizonyult a probiotikummal kezelt csoport a placebo csoportnál. A klinikumban újabb adat a pancreatitis és probiotikum témakörrel kapcsolatban nem látott napvilágot: ahogy **Pezzilli és mtsai** összefoglalójából kiderül, a tudományos közvélemény a holland multicentrikus PROPATRIA tanulmány eredményét várja (32).

Az akut necrotizáló pancreatitis kezelésében egyre inkább a konzervatív/belgyógyászati megoldások kerülnek előtérbe. Mégis feltétlenül említést érdemel az a hazai sebészi közlés **Farkas és mtsainak** tollából, amely egy sebészeti centrum 18 éves beteganyagának feldolgozását végezte el (33). A 220 operált beteg kórházi mortalitása 7,7%-os volt, mely nemzetközi összehasonlításban is kiváló eredménynek számít.

Chronicus pancreatitis

A chronicus pancreatitis patomechanizmusának kutatása az elmúlt években két fő irányt vett. Az egyik a pancreas stellate sejtek felismerésével kezdődött, majd a sejtek in vitro tenyésztése és további jellemzése került napirendre. A másik kutatási irányt a pancreatitis kialakulásában kulcsfontosságú proteázok genetikai polimorfizmusának vizsgálata jelenti. Mindkét terület irodalmi áttekintése során számos érdekesítő közleményt találhatunk.

A pancreas stellate sejtekkel (PSC) kapcsolatos kiváló összefoglalót közöltek **Omary és mtsai** (34). Mára már bizonyossá vált, hogy ezek a csillag alakú myofibroblast-szerű sejtek a pancreas fejlődésében, működésében és regenerációjában alapvető fontossággal bírnak. Normális körülmények között nyugalomban vannak, kóros viszonyok között azonban aktiválódnak. A sejtek aktivációját autokrin és parakrin mechanizmusok egyaránt befolyásolják. Az alkohol és metabolitjai, a keletkező oxigén szabadgyökök, gyulladásos citokinek okoznak leggyakrabban PSC aktivációt. Aktivációjuk során osztódni és összehúzódnak, valamint vándorolni is képesek, ennek iránya a pancreas sérülésének helyszíne. Amennyiben aktivációjuk tartósan fennáll, megindul a kötőszövet képződés, a fibrózis ill. az extracelluláris mátrix (ECM) komponenseinek szintézise. Újabb adatok merültek fel a PSC fagocytózisra utaló képességéről is. Szerepét nemcsak a chronicus pancreatitisben tételezik fel, hanem a pancreas tumor kialakulásában is. Valószínű, hogy a **Karl von Kupffer** által 1876-ban leírt hepatikus stellate sejt (HSC) és a több mint száz évvel később, 1982-ben felfedezett PSC szerkezeti és funkcionális rokonságban áll egymással. A szerzők úgy vélik, hogy az alkohol pancreasra és májra kifejtett eltérő hatásaira, az általában csak az egyik szervet érintő eltérésekre, valamint a pancreas elmeszesedésének kérdésére is a HSC és PSC közötti hasonlóságok és eltérések adhatnak majd magyarázatot. A PSC aktivációjának érdekes sajátosságát észlelték **Glass és mtsai** (35). Eszerint a frissen izolált PSC-k néhány napig nem reagálnak, refrakterek az aktivációs ingerekkel szemben, ami feltehetően a nem kívánatos korai aktivációt és annak következményeit hívatott megelőzni. Az alkohol hatása a pancreasra nem kizárólagosan csak a PSC-n keresztül érvényesülhet. **Wang és mtsainak** kutatásai arra derítették fényt, hogy az alkohol csökkenti az apoptózis folyamatában központi szerepet játszó caspase-8 és caspase-3 aktivitását, valamint növeli a cathepsin B fehérje expresszióját (36). Mivel a caspasok

csökkenése az apoptózis csökkenését, a cathepsinek növekedése pedig a necrosis fokozódását eredményezheti, az alkohol hatásában ezek a folyamatok is figyelembe veendők.

A chronicus pancreatitis kialakulásának egyik leginkább elfogadott hipotézise szerint a hasnyálmirigy exokrin és endokrin elégtelensége visszatérő acut recidívákon keresztül, az ún. nekrozis-fibrózis szekvencia során alakul ki. Ezekben az esetekben a pancreas fokozatosan kialakuló elégtelensége acut pancreatitisek sorozatának következménye. A pancreatitist mai ismereteink szerint az intracelluláris/intraacinaris proteázok aktivációja hozza létre. Ebben a folyamatban kulcsszerepe van a tripszinogén-tripszin átalakulásnak: a keletkező tripszin további enzimeket aktivál (aktiváció), miközben fokozza saját lebomlását (autolízis). A trypsinogén gén mutációjának felfedezése 1996-ban (37), és az ehhez köthető hereditær pancreatitis, majd az ennek nyomán felfedezett mutációk két irányba hatnak: egyrészt facilitálják az inaktív enzimek aktivációját, másrészt csökkentik az autolitikus folyamatokat. Mindkét lehetőség pancreatitis kialakulását segíti elő.

Schmid és mtsai a Gastroenterology szerkesztőségi közleményében tekintik át az elmúlt 10 évben a hereditær pancreatitis kutatása során feltárt eredményeket (38). A kationos tripszinogén génnek eddig 25 mutációját írták le, köztük a leggyakoribb PRSS1 R122H és N29I mutációkat. A gén mindkét mutációja olyan tripszinogént eredményez, amelynek megváltozott aminosav sorrendje a tripszin autolízisét akadályozza. Az létrejött tartósan magas intracelluláris tripszin aktivitás kedvez a pancreatitis kialakulásának. **Archer és mtsai** olyan genetikailag módosított egértörzset hoztak létre, melyben az R122H mutáció volt jelen (39). Az egerekben a kezdeti acinus sérülés, permanens gyulladás jeleit a későbbiekben a pancreas fibrotikus átalakulása követte, azaz a törzs az első genetikai módszerekkel létrehozott chronikus pancreatitis állatmodellnek tekinthető.

Witt és mtsai a Nature Genetics hasábjain az anionos tripszinogén (PRSS2) gén olyan mutációját írták le, mely véd a chronicus pancreatitis kialakulásával szemben (40). A magyar szerzőket is felvonultató cikkben közölt G191R mutáció okozta aminosav-csere miatt a keletkező tripszin autolízise könnyebben jön létre, így ez a mutáció csökkenti a chronicus pancreatitis esélyét.

Az aktív tripszin hatását gátló szekretoros tripszin inhibitor gén mutációi a keletkező fehérje gátló hatását csökkentik, fokozva az aktív tripszin aktivitását. Az elmúlt évek kutatásainak eredményeként az is ismertté vált, hogy a pancreas vezeték bikarbonát/klorid szekrécióját szabályozó CFTR gén mutációi chronicus pancreatitis kialakulását eredményezhetik. **Keiles és mtsai** pancreatitis betegekben újabb mutációkat írt le (41). A fenti genetikai hibák kiderítése közelebb vezet a hasnyálmirigy gyulladásos betegségeinek megismeréséhez. A hereditær pancreatitisek ma ismert modelljeiről, biokémiai és genetikai sajátságairól **Sahin-Tóth** kiváló összefoglalót közölt az elmúlt évben (42).

A chronicus pancreatitis **diagnosztikájában** néhány régi-új módszer vizsgálatát végezték el a 2006-os évben. Az ún. endoszkópos pancreas funkciós teszt (ePFT) értékelését **Stevens és mtsai** ismertették (43). Véleményük szerint a vizsgálat elvégzése két esetben indokolt: steatorrhoeas betegekben a betegség pancreas eredetének igazolására, és olyan visszatérő pancreatitis betegekben, akikben a pancreas morfológiai vizsgálatai nem mutatnak eltérést. A vizsgálat során egészséges önkéntesekben végezték el az ePFT-t: a gyomornedvet gasztroszkóppal leszívták, majd a duodenumból bazális frakciót aspiráltak. Ezt követően 0,2 ug/kg secretint adtak, és 4x15 percig aspirálták a duodenumból, melyből bikarbonát meghatározást végeztek. Az önkéntesekben elvégezték a hagyományos "gold standard" Dreiling tesztet is (kétlumenű szondával, a fenti secretin stimulussal). A két teszt mért eredményei között szignifikáns eltérést nem találtak, ami bizonyítja, hogy a két módszer egyenértékű. Kommentárjukban **Yadav és Chari** megjegyzik, hogy a vizsgálat egyszerűsége és reprodukálhatósága miatt feltehetően jól alkalmazható lesz a chronicus pancreatitis diagnosztikájában is (44).

Erturk és mtsai a secretin stimulust követő MR vizsgálat értékét tesztelték a pancreas exokrin elégtelenségének kimutatásában (45). 9 súlyos chronicus pancreatitis betegben, 16 alkoholistában és 38 kontrollban végezték el a vizsgálataikat. Megállapításuk szerint az MR során meghatározható ADC (apparent diffusion coefficient) érték, mely a secretin hatására a pancreas parenchyma folyadék diffúzióját (szekréciós és perfúziós változást) tükrözi, jó elkülönülést mutatott a 3 betegcsoportban. Ezért a módszert alkalmasnak tartják az alkoholos pancreas betegség diagnosztikájára. **Chari és Takahashi**

értékelésükben az alkoholista és egészséges csoport elkülönítését tartják a legfontosabb eredménynek: eddig erre semmiféle képző eljárással nem volt lehetőség. A secretin hatására létrejött szekréciós és perfúziós változások jelentősen különböztek a három betegcsoportban, ráadásul ennek MR leképezése is sikeres volt. Ez az eredmény a korai chronicus pancreatitis felismerésének lehetőségét is magában foglalja (46).

A chronicus pancreatitis klasszifikációja az elmúlt években lényegesen nem változott. A betegség felosztásában a szövettani szempontokat értékelő Marseille-i osztályozást, ill. az endoszkópos eredményeket felhasználó Cambridge-i osztályozást a napi gyakorlatban kevesen használják. **Bagul és mtsai** közleményükben egy klinikai adatokra támaszkodó, egyszerű, a betegség három stádiumát megkülönböztető csoportosítást javasolnak (47). **(4. táblázat)**

Enyhe stádium: (Öt lényeges kritérium)

1. ERP/MRP/CT jelei a chronicus pancreatitisnek
2. Hasi fájdalom
3. Fájdalomcsillapítást rendszeresen nem igényel
4. Megtartott exocrin és endocrin funkció
5. Nincs peri-pancreaticus komplikáció

Mérsékelt stádium: (Öt lényeges kritérium)

1. ERP/MRP/CT jelei a chronicus pancreatitisnek
2. Hasi fájdalom
3. Rendszeres (heti) opioid
4. Bizonyított exocrin/endocrin funkció zavar
5. Nincs peri-pancreaticus komplikáció

Végső stádium:

1. ERP/MRP/CT jelei a chronicus pancreatitisnek
2. Egy v. több extrapancreaticus szövődmény:
 - Epeúti strictura
 - Szegmentális portális hypertonia
 - Duodenum stenosis
3. Plusz egy v. több az alábbiakból:
 - Diabetes mellitus
 - Steatorrhoea

ERP: endoszkópos retrográd pancreatográfia, MRP: mágneses rezonanciás pancreatográfia, CT: komputer tomográfia

4. táblázat. A chronicus pancreatitis Manchester-i osztályozása (47)

A szerzők az ún. Manchester-i osztályozást egyszerű, praktikus és könnyen alkalmazható módszernek tartják, melynek további értékelését egyéb centrumoktól várják.

A chronicus pancreatitis oki kezelése megoldatlan, ugyanakkor a tüneti kezelés (diéta, enzim szubsztitúció, fájdalomcsillapítás, stb.) és a különböző sebészi módszerek elfogadható életminőséget biztosítanak. Az elmúlt években, elsősorban a stellate sejtek működésének megismerésével, számos új készítményt vizsgáltak – egyelőre experimentális körülmények között. **Talukdar és mtsai** ezekről a vizsgálatokról írtak összefoglaló közleményükben (48) **(5. táblázat).**

Szerző, év	Készítmény	Pancreatitis modell	Eredmény
Gomez et al, 2004	E-vitamin	Cerulein-indukálta CP/patkány	TGFβ ↓, fibrosis score ↓ Myofibroblast száma ↓
Voo et al, 2005	DA 9601	Cerulein-indukálta CP/egér	NF-κB aktivitás ↓, fibrosis ↓ MPO, iNOS ↓, α-SMA expr. ↓
Su et al, 1999, 2001	Saiko-keisi-to	Spontán CP- WBN/Kob patkány	CP: 12 hét (NK) vs. 20 hét (K) TGFβ ↓
Van Vasterloo/2005	troglitazon	Cerulein-indukálta CP/egér	MPO ↓ TGFβ ↓

Emori et al/2005	camostat	DDC-indukálta CP/patkány	Fibrosis markerek ↓ fibrosis ↓, α-SMA expr. ↓ hydroxiprolin. ↓
Jaster et al/2003	lovastatin	in vitro stellate sejt kultúra	apoptosis ↓, DNA ↓ α-SMA ↓

DDC: dietildithiokarbamát, MPO: myeloperoxidáz, CP: chronicus pancreatitis, TGFβ: transforming growth factor, NF-κB: nukleáris faktor kappaB, α-SMA : simaizom-aktin, NK: nem kezelt, K: kezelt
DA 9601: anti-inflammatorikus fitokémikália, Saiko-keisi-to: japán fűfélé, troglitazon: PPARγ ligand, camostat: szerin-proteáz inhibitor, lovastatin: HMG-CoA reduktáz inhibitor

5. táblázat. Chronicus pancreatitises állatmodellben alkalmazott készítmények (48)

A chronicus pancreatitis hagyományos gyógyszeres kezeléséről is számos közlemény jelent meg. **Safdi és mtsai** a pancreas enzim szubsztitúció hatását vizsgálták a steatorrhoea megszüntetésére (49). A korábbiakkal megegyező módon a zsírszéklet, a székletszám és a panaszok csökkenését észlelték a szerzők. Érdekes, hogy a kisebb, 10000 egység lipázt tartalmazó készítmény is képes volt megszüntetni a panaszok többségét. **DiMagno és mtsai** arra hívták fel a figyelmet, hogy különbség van az Egyesült Államokban és Európában alkalmazott készítményekben használt enzim egységekben (50). Európában a FIP egységet (IU), az USA-ban az USP egységet alkalmazzák. Amerikában étkezésenként 30.000 USP-t javasolnak a szakkönyvek, nem tudván, hogy ez Európában csak 10.000 IU-nak felel meg, azaz a betegek jelentős része nem megfelelő dózisban kapja a készítményeket.

A chronicus pancreatitises betegek életminősége változatlanul a klinikusok figyelmének előterében áll. **Forsmark** olyan rövidített kérdőív kidolgozásáról számolt be, melyet már több gasztroenterológiai betegségben alkalmaztak, és amely véleménye szerint alkalmas lehet a chronicus hasnyálmirigy-gyulladásos betegek életminőségének jellemzésére is (51).

Irodalom:

1. Thomas L. Germs. N Engl J Med 1972; 287: 553-555.
2. Rinderknecht H. Genetic determinants of mortality in acute necrotizing pancreatitis. Int J Pancreatol 1994; 16: 11-15.
3. Henson PM. Dampening inflammation. Nature Immunol 2005; 6 (12): 1179-1181.
4. Yadav D, Loewenfels AB. Trends in the epidemiology of the first attack of acute pancreatitis. Pancreas 2006; 33: 323-330.
5. Martinez J, Johnson CC, Sanchez-Paya J et al. Obesity is a definitive risk factor of severity and mortality in acute pancreatitis: An updated meta-analysis. Pancreatology 2006; 6: 206-209.
6. Papachristou GI, Papachristou DJ, Avula H et al. Obesity increases the severity of acute pancreatitis: Performance of APACHE-O score and correlation with the inflammatory response. Pancreatology 2006; 6: 279-285.
7. De Waele B, Vanmierlo B, Nieuwenhove YV et al. Impact of body weight and class I, II and III obesity on the outcome of acute biliary pancreatitis. Pancreas 2006; 32 (4): 343-345.
8. Tilg H, Moschen AR: Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. Nature Reviews/ Immunology 2006; 6: 772-783.
9. Blum A, Tatour I, Monir M et al. Gallstones in pregnancy and their complications: Postpartum acute pancreatitis and acute peritonitis. Eur J Intern Med 2005; 16: 473-476.
10. Ko C. Biliary sludge and acute pancreatitis during pregnancy. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol. 2006; 3: 53-57.
11. Robertson KW, Stewart IS, Imrie CW. Severe acute pancreatitis and pregnancy. Pancreatology 2006; 6: 309-315.

12. Boakye MK, Macfoy D, Rice C. Alcoholic pancreatitis in pregnancy. *J Obstet Gynaecol.* 2006; 26: 815-7.
13. Abu Musa AA, Usta IM, Rechdan JB et al. Recurrent hypertriglyceridemia-induced pancreatitis in pregnancy: a management dilemma. *Pancreas.* 2006; 32: 227-8.
14. Hofner P, Balog A, Gyulai Z et al. Polymorphism in the IL-8 gene, but not in the TLR4 gene increases the severity of acute pancreatitis. *Pancreatolgy* 2006; 6: 542-548.
15. Scott AM, Saleh M: The inflammatory caspases: guardians against infection and sepsis. *Cell Death Differentiation* 2007; 14: 23-31.
16. Koussoulas V, Tzivras M, Karagianni V et al. Monocytes in systemic inflammatory syndrome: Differences between sepsis and acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2006; 12 (41): 6711-6714.
17. Guzman EA, Rudnicki M. Intricacies of host response in acute pancreatitis. *J Am Coll Surg* 2006; 202:509-519.
18. Rajaratnam SG, Martin IG. Admission serum glucose level: An accurate predictor of outcome in gallstone pancreatitis. *Pancreas* 2006; 33: 27-30.
19. Bagul A, Pushpakom S, Boylan J et al. Quantitative analysis of plasma DNA in severe acute pancreatitis. *JOP J Pancreas* 2006; 7: 602-607.
20. Spitzer AL, Barcia AM, Schell MT et al. Applying Ockham's razor to pancreatitis prognostication. *Ann Surg* 2006; 243: 380-388.
21. Whitcomb DC. Acute pancreatitis. *N Engl J Med* 2006; 354: 2142-50.
22. Heinrich S, Schafer M, Rousson V et al. Evidence-based treatment of acute pancreatitis. A look of established paradigms. *Ann Surg* 2006; 243: 154-168.
23. Pezzilli R, Fantini L, Morselli-Labate AM. New approaches for the treatment of acute pancreatitis. *JOP J Pancreas* 2006; 7: 79-91.
24. Niederau C, Hippenstiel J. Conservative management of acute pancreatitis: Complications and outcome in a community-based hospital. *Pancreas* 2006; 32: 67-79.
25. Runzi M, Layer P, Buchler MW et al. The therapy of acute pancreatitis. General guidelines. Working group of the Society for Scientific-Medical Specialities. *Z Gastroenterol* 2000; 38; 571-581.
26. Isenmann R, Rünzi M, Kron M et al. Prophylactic antibiotic treatment in patients with predicted severe acute pancreatitis: a placebo-controlled, double blind trial. *Gastroenterology* 2004; 126: 997-1004.
27. Mazaki T, Ishii Y, Takayama T. Meta-analysis of prophylactic antibiotic use in acute necrotizing pancreatitis. *Br J Surg* 2006; 93: 674-684.
28. Eatock FC, Chong P, Menezes N et al. A randomized study of early nasogastric versus nasojejunal feeding in severe acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 432-439.
29. Eckerwall GE, Axelsson JB, Andersson RG. Early nasogastric feeding in predicted severe acute pancreatitis: A clinical, randomized study. *Ann Surg* 2006, 244: 959-967.
30. Modena JT, Cavasco LB, Basto CA et al. Total enteral nutrition as prophylactic therapy for pancreatic necrosis infection in severe acute pancreatitis. *Pancreatolgy* 2006; 6: 58-64.
31. Muftuoglu MAT, Isikgor S, Tosun S et al. Effects of probiotics on the severity of experimental acute pancreatitis. *Eur J Clin Nutr* 2006; 60: 464-468.
32. Pezzilli R, Frantini LP. Probiotics and severe acute pancreatitis. *JOP.* 2006; 11: 92-3.
33. Farkas G, Marton J, Mandi Y et al. Surgical management and complex treatment of infected pancreatic necrosis: 18-year experience at a single center. *J Gastrointest Surg* 2006; 10: 278-85.
34. Omary MB, Lugea A, Lowe AW et al. The pancreatic stellate cell: a star on the rise in pancreatic diseases. *J Clin Invest* 2007; 117: 50-59.
35. Glass A, Math MS, Kundt G et al. Delayed response toward activation in pancreatic stellate cells. *Pancreas* 2006; 33: 293-300.
36. Wang JL, Hu R, Lugea A. et al Ethanol feeding alters death signaling in the pancreas. *Pancreas* 2006; 32: 351-59.

37. Whitcomb DC, Gorry MC, Preston RA et al. Hereditary pancreatitis caused by mutation in the cationic trypsinogen gene. *Nat Genet* 1996; 14: 141-145.
38. Schmid RM, Whitcomb DC. Genetically modified models of chronic pancreatitis. *Gastroenterol* 2006; 131: 2012-14.
39. Archer H, Jura N, Keller J et al. A mouse model of hereditary pancreatitis generated by transgenic expression of R122H trypsinogen. *Gastroenterol* 2006; 131: 1844-55.
40. Witt H, Sahin-Toth M, Landt O et al. A degradation-sensitive anionic trypsinogen (PRSS2) variant protects against chronic pancreatitis. *Nat Genet* 2006; 38: 668-73.
41. Keiles S, Kammesheidt A. Identification of CFTR, PRSS1 and SPINK1 mutations in 381 patients with pancreatitis. *Pancreas* 2006; 33: 221-227.
42. Sahin-Tóth M. Biochemical models of hereditary pancreatitis. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2006; 35: 303-12.
43. Stevens T, Conwell DL, Zuccaro G. et al. A randomized crossover study of secretin-stimulated endoscopic and Dreiling tube pancreatic function test methods in healthy subjects. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 351-55.
44. Yadav D, Chari S. The endoscopic pancreatic exocrine function test (ePFT): can it be the new “gold standard”? *Gastroenterol* 2006; 131: 1349-50.
45. Erturk SM, Ichikawa T, Motosugi U et al. Diffusion-weighted MR imaging in the evaluation of pancreatic exocrine function before and after secretin stimulation. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 133-36.
46. Chari S, Takahashi N. Drinker’s pancreas and abnormal diffusion-weighted MR: what,s the connection. *Gastroenterol* 2006; 131: 676-78.
47. Bagul A, Siriwardena K. Evaluation of the Manchester classification system for chronic pancreatitis. *JOP. J Pancreas* 2006; 7: 390-96.
48. Talukdar R, Saikia N, Singal DK et al. Chronic pancreatitis: Evolving paradigms. *Pancreatology* 2006; 6: 440-49.
49. Sadfi M, Bekal PK, Martin S et al. The effect of oral pancreatic enzymes (Creon 10 capsule) on steatorrea. *Pancreas* 2006; 33: 156-162.
50. DiMagno MJ, DiMagno EP. Chronic pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2006; 22: 487-97.
51. Forsmark CE. Chronic pancreatitis and quality of life. *Dig Liver Dis* 2006; 38: 116-118.