

Dr. Takács Tamás

Szegedi Tudományegyetem, I. sz. Belgyógyászati Klinika
Szeged

A pancreas belgyógyászati betegségei

A 2008-as pancreatológiai irodalomban számos cikk foglalkozik a kísérletes pancreatitis vizsgálatával, új állatmodellek kifejlesztésével, a betegség pathomechanizmusának felderítésével, valamint a kísérletes pancreatitis kivédésének és kezelésének új lehetőségeivel. Találkozhatunk a pancreatitis új teóriáival, a betegség diagnosztikájának és terápiájának új lehetőségeivel. Ma még nem dönthető el, melyik kísérletes vagy klinikai megfigyelés, terápiás próbálkozás lesz hatással a pancreasbetegségek ellátására.

Az **experimentális pancreatológia** számos új eredményt hozott 2008-ban. Az akut pancreatitis kialakulása során az intracelluláris történések egyik fontos, és újabban gyakran vizsgált jelensége az **autofágia**. Ez a folyamat lényegében a sejten belül feleslegessé vált subcelluláris struktúrák, fehérjék lebontását jelenti. Kísérletes eredmények alapján úgy látszik, hogy az acinusokban autofágia során jön létre az emésztő- és lizoszomális enzimek találkozása, ami a pancreatitis egyik kulcs-mozzanata. Kísérletes vizsgálatok igazolták azt is, hogy a pancreatitis során az egyes kóroki tényezők hatásának létrejöttében az acináris **mitochondriumok károsodása**, ezáltal a sejtek energetikai működési zavara központi szerepet játszik. Rendkívül érdekes eredmények láttak napvilágot a krónikus pancreatitis kialakulásával kapcsolatosan is. Egy amerikai munkacsoport igazolta, hogy a pancreas károsodása esetén **csontvelőből származó progenitor őssejtek vesznek részt a pancreas stellate sejtek képződésében**, és a hasnyálmirigy károsodott struktúráinak helyreállításában. Felmerült annak a lehetősége is, hogy a csontvelői őssejtek a pancreas carcinogenezisben is szerepet játszhatnak.

A **klinikai vizsgálatok** kevesebb új eredményt hoztak az elmúlt évben. Egy svéd tanulmányból kiderül, hogy a pancreatológia olyan évszázados elve is megkérdőjelezhető, mint az akut pancreatitis beteg koplaltatása. Nagy csalódást okozott a gyakorló gastroenterológusok körében a **probiotikumok** klinikai alkalmazásával foglalkozó holland tanulmány negatív eredménye. Akár technikai hiba, akár valós káros hatás eredményezte a probiotikummal kezelt súlyos pancreatitis betegek mortalitásának jelentős növekedését, a kezelés egyelőre bizonyosan lekerült a napirendről. A krónikus pancreatitis diagnosztikájában beszámoltak az **elasztográfia** alkalmazásának kezdeti tapasztalatairól.

Kísérletes pancreatológia

Az akut pancreatitis kialakulásának ún. önemésztődési teóriája mindmáig számos felderítetlen és bizonyítatlan elemet tartalmaz. Az elmélet nem ad magyarázatot arra, hogy az acináris emésztő- és lizoszomális enzimek miként találkoznak egymással, hogyan jön létre az emésztőenzimek aktivációja. **Helin** 1980-ban írta le akut pancreatitisben az **autofágia** jelenségét (1). Nekrotizáló pancreatitis miatt műtött betegek pancreasának elektronmikroszkópos vizsgálata során nagyfokú autofagocitózist észlelt, autofágiára jellemző vezikulum képződéssel, bekebelezett zymogén granulumokkal. Az autofágia jelensége, annak lépései jól ismertek. Kezdetben a sejt a feleslegessé vált alkotórészeit fokozatosan kettős membránnal veszi körül, majd lizoszomákkal egyesülve a bekebelezett anyagokat hidrolizálja, degradálja. **Vaccaro** közelmúltban megjelent összefoglalójában rámutatott, hogy az autofágia – a közismert apoptózis mellett – a programozott sejthalál másik formája lehet (2). Ma még nem tisztázott, vajon az autofágia védelmet jelent-e a sejt számára, vagy éppen oka a sejt károsodásának és pusztulásának. **Hashimoto és mtsai** kiiktatták az autofágiáért felelős AR-5 gén működését egerekben. Ezt követően cerulein kezelés hatására lényegesen enyhébb pancreatitist, és a tripszinogén aktiváció szignifikáns csökkenését észlelték a vad-típusú kontrollokhöz viszonyítva (3). Véleményük szerint az autofágia káros szerepet játszik a pancreas acinus sejtekben, mivel ennek során kerül a tripszinogén a lizoszómákba, és így jöhet létre az enzimaktiváció és az önemésztődés.

Az elmúlt években egyre több bizonyíték jelent meg az acinussejtek energetikai rendszerének, főképpen a **mitochondriumok károsodásának** alapvetően fontos szerepéről az pancreatitis kialakulásában. **Mukherjee és mtsai** összefoglalójában az ezzel kapcsolatos bizonyítékokat gyűjtötték össze (4). Az acinussejtet érő külső (hormonális, stressz, stb.) vagy belső (pH változás) károsító hatások következtében az intracelluláris Ca^{++} szint megemelkedik, ami a szekréciós folyamatok zavarához, a mitochondriális ATP képződés csökkenéséhez vezet. A sejt energetikai összeomlása aktiválja a sejt-pusztulához vezető mechanizmusokat, a sejt elpusztul. A pancreatitis kialakulásának számos etiológiai tényezőjéről (alkohol lebomlási termékek, FAEE, epesavak, szabadgyökök) bizonyították, hogy a mitochondriális ATP képződés zavarát okozva vezetnek az acinussejt károsodáshoz, pancreatitishoz. Az intracelluláris Ca^{++} anyagcserezavar lépéseinek megismerése új terápiás célpontok felderítésével is kecsegtet.

A kísérletes pancreatológia legizgalmasabb eredményeit 2008-ban a New York-i Columbia Egyetem munkatársai, **Marrache és mtsai** prezentálták. A Timothy Wang által vezetett csoport kutatói azt vizsgálták, vajon a kísérletes **krónikus pancreatitis kialakulásában és az azzal párhuzamosan meginduló regenerációban van-e szerepük a csontvelői eredetű progenitor sejteknek** (5). A 2000-es évek elején merült fel, hogy a különféle szöveti károsodásokat, így a gasztrointesztinális rendszer sérüléseit, gyulladásait követő regenerációs folyamatokban is csontvelői eredetű pluripotens sejtek vesznek részt (6). **Houghton és mtsai** kísérletes vizsgálatait azt is igazolták, hogy a *Helicobacter* törzsek okozta krónikus gastritis talaján kialakult gyomorcarcinoma hátterében szintén csontvelői eredetű őssejtek mutathatók ki (7). Wang és mtsai szellemes kísérleteikben egerek csontvelejét besugárzással kiirtották, majd zöld fluorescens festékkel (GFP) jelzett csontvelőt ültettek a helyére. Ezt követően az állatokat 45 hétig ceruleinnel kezelték, aminek hatására krónikus pancreatitis kialakulását észlelték. A vizsgálat végén a pancreas immunhisztokémiai feldolgozása során a stellate sejtek 5%-ában volt kimutatható a fluorescens festék, azaz igazolható volt a csontvelői eredet. A sejtek aktívak voltak, mutatván szerepüket a szöveti regenerációs folyamatokban. Csontvelői eredetű sejteket kisebb számban a pancreas ductus epitheliumban is kimutattak, tumor képződést viszont nem találtak. További vizsgálatokat terveznek annak igazolására, hogy a krónikus gyulladás talaján lényegesen gyakrabban észlelt tumor képződésben szerepet játszanak-e a csontvelői eredetű őssejtek.

A fent kiemelt témakörök mellett a kísérletes pancreatológia új eredményeinek kiváló összefoglalóját olvashatjuk **Thrower és mtsainak** összefoglalójában (8). A szerzők áttekintik a közelmúltban az experimentális akut és krónikus pancreatitis területén megjelent legfontosabb közleményeket, eredményeket. Kiemelhető, hogy számos új állatkísérletes pancreatitis modellel bővült a vizsgálati repertoár (9, 10), és a pancreatitis kialakulásában a korai intraacináris történések szerepe mellett felmerült a duktális rendszer pathogenetikai szerepe is (11). A részletek iránt érdeklődőknek feltétlenül ajánljuk a témakör élvezetes összefoglalóját (8).

Klinikai pancreatológia – Akut pancreatitis

Az akut pancreatitis részletes **klinikai összefoglalóját** kínálja **Frossard és mtsainak** a Lancet hasábjain megjelent közleménye (12). A szerzők áttekintik a heveny hasnyálmirigy gyulladás kialakulásának okait, a betegség korszerű diagnosztikáját és terápiáját, és megemlíti a betegség kezelésének vitatott kérdéseit (enterális táplálás formái, antibiotikus kezelés szükségessége). Gyakorló klinikusoknak feltétlenül ajánlott olvasmány.

Az akut pancreatitis kialakulásának szerteágazó etiológiai tényezői, lefolyásának sokfélesége és a szövődmények változatos megjelenése egyre nyilvánvalóbbá teszik a nagyszámú betegből nyerhető prospektív vizsgálatok szükségességét. Nyilvánvaló az is, hogy a betegség genetikai eltéréseinek elemzéséhez is nagyszámú minta szükséges. A **Whitcomb és mtsai** által létrehozott North American Pancreatitis Study 2 szervezésében 1000 recidiváló akut és krónikus pancreatitises betegből – és kontrollokból – vettek DNS mintát, és a betegséggel kapcsolatos részletes kérdőíves adatfeldolgozást is végeztek (13). A szerzők tervei szerint a betegek több éves követése, genetikai és biomarker vizsgálati eredményeinek összevetése új megvilágításba helyezheti ismereteinket a betegség kialakulásáról és

lefolyásáról. **Brown és mtsai** fontos **epidemiológiai adatokat** publikáltak az akut pancreatitistről az Egyesült Államokban (14). Az 1997-2003 közötti időszakban a kórházakból elbocsátott akut pancreatitiszes betegek adatait elemezték. Kiderült, hogy míg az ezen időszakban elbocsátott betegek száma 30,2%-kal nőtt, addig a betegség mortalitása 35,2%-kal csökkent. A szerzők szerint a jobb diagnosztikus lehetőségek és a hatékonyabb intenzív osztályos (ICU) kezelés állhat a javuló morbiditási és mortalitási adatok háttérében. Mérsékelten javuló mortalitási adatokat mutatnak hazai adataink is (15). Az ICU szerepét és a kezelés költségeit vizsgálták **Lilja és mtsai** a súlyos akut pancreatitiszes betegek ellátásában (16). A vizsgált 10 éves periódusban valamennyi súlyos pancreatitiszes eset (245 beteg) az ICU-ra került felvételre. Az átlagos ICU kezelési idő 17,4 nap, az átlagos mortalitás 26,1%, az egy főre eső költség 86.856 Euro volt. A szerzők a súlyos esetek korai ICU elhelyezését javasolják a szervi diszfunkciók megelőzése és a késői költségek csökkentése céljából.

Az **etiológiai faktorokat** illetően számos érdekes adat látott napvilágot. **Lindkvist és mtsai** svédországi betegek vizsgálata során azt találták, hogy a **dohányzás** dózisfüggő módon szerepet játszhat az akut pancreatitis lehetséges etiológiai tényezői között is (17). Míg a soha nem dohányzók akut pancreatitis rizikója (RR) 1,48, addig a jelenleg is dohányzóké 2,14, az erős dohányosoké (≥ 20 szál/nap) pedig 3,57. A krónikus pancreatitis mellett tehát a pancreas akut gyulladása is gyakoribb dohányosokban. Bár az akut pancreatitis kiváltó okai között számos **vírusfertőzés** szerepelhet, részletes adatokkal nem rendelkezünk, és a kialakulás mechanizmusa sem tisztázott. **Rajes és mtsai** Indiából származó adatai szerint a jól ismert mumps, coxsackie, CMV, EBV és varicella vírusok mellett a hepatitis A, B és C-vírus egyaránt okozhat pancreatitist (18). Esetismertetés mutatja be a hepatitis C-vírus interferon- α kezelése során kialakult akut pancreatitist is. **Bhagat és mtsai** a fenti vírusok mellett akut hepatitis E vírus fertőzés során kialakult akut pancreatitiszes esetekről számolnak be (19). Az idei irodalomban egy ritka, herpes simplex vírus (HSV) kiváltotta akut pancreatitiszes esetről is beszámolnak (20). **Trindade és mtsai** szerint a HIV pozitív betegekben nem maga a vírus, hanem – az egyéb gyakori okok mellett – a retrovírus ellenes gyógyszeres kezelés (atazanavir, abacavir, lamivudin, zidovudin, stavudin) váltja ki a heveny pancreatitist (21). Egy eddig még nem vizsgált szempontra hívták fel a figyelmet **Wu és mtsai**: a kórházban akvirált fertőzések (HAI) is befolyásolják az akut pancreatitis lefolyását (22). Az Egyesült Államok 177 kórházából származó számítógépes adatok szerint az egy év alatt vizsgált 11046 akut pancreatitiszes betegből 82 esetben (0,7%) volt igazolható nozokomiális fertőzés. Míg az akut pancreatitiszes betegek átlagos mortalitása 1,2%, addig a HAI + pancreatitis együttes mortalitása 28,7% volt. Jelentősen hosszabb volt a fertőzött betegek kórházi tartózkodási ideje és kezelési költsége is.

Egyre több tapasztalat áll rendelkezésünkre az **autoimmun pancreatitis** (AIP) kialakulásával, klinikumával és legfőképpen terápiájával kapcsolatban. A betegséget újabban az IgG4-asszociálta szisztémás kórképként említik, mivel általában multisztémás betegség részeként jelentkezik, és emelkedett szérum IgG4 szinttel jár (23). Az IgG4 emelkedés retroperitoneális fibrózissal, nefritisszel, cholangitisszel és sialoadenitisszel szövődve társulhat AIP-hez. **Kamisawa** az AIP különböző diagnosztikus kritériumait hasonlítja össze (24). Az AIP Japánban kidolgozott diagnosztikus kritériumai (típusos morfológiai eltérések a képalkotó vizsgálatokkal, szerológiai markerek és szövettani eltérések) a malignitás kizárására fókuszáltak. A steroidra adott kedvező válasz beiktatása a kritériumok közé (Mayo ill. kórei kritériumok) növelte a diagnosztikus érzékenységet, viszont késleltette a malignus esetek műtéti kezelését. A szerző nemzetközi konszenzus konferenciát sürget a diagnosztikus kritériumok átfogó elemzésére, egységesítésére. A gyógyszeres terápia hatását vizsgálták **Hirano és mtsai** steroiddal kezelt, és kezeletlen betegek több mint két éves utánkövetése során (25). Kezelés nélkül lényegesen gyakoribb volt a szövődmények (epeúti obstrukció, pancreatitis recidíva, nefritis, stb.) kialakulása, mint a kezelt csoportban. A korai steroidkezelést különösen az epeúti szövődmények (obstrukciós icterus, sclerotizáló cholangitis) megelőzése szempontjából tartják fontosnak. A relapsus kialakulásának kérdését vizsgálták **Park és mtsai** a Gastroenterology-ban publikált közleményükben. (26). 40 AIP betegükből 13-ban alakult ki relapsus a steroid kezelést követően. Vizsgálták a betegek klinikai adatait, és HLA polymorfizmusát, és azt találták, hogy a HLA DQB1 57 helyen észlelhető aminosav csere (Asp-Ala, Val vagy Ser) jelenléte hajlamosít a relapsus kialakulására.

Az **akut pancreatitis osztályozását** illetően jelenleg az 1992-es Atlanta klasszifikáció van érvényben. Az elmúlt évek klinikai tapasztalatai és az újabb képalkotó vizsgálati lehetőségek alapján egyre nyilvánvalóbb a revízió szükségessége. **Bollen és mtsai** az eltelt időszak irodalmi adatait összegezve rámutattak az Atlanta osztályozás gyengeségeire, és javaslatokat, szempontokat fogalmaztak meg az akut pancreatitis új osztályozási rendszerének megalkotására (27).

Ezek a következők:

1. Az AP diagnózisának magába kell foglalnia a hasi fájdalom, legalább 3-szorosára emelkedett amiláz érték, és a jellegzetes CT/MRI kép közül legalább két paramétert.
2. Tartós szervelégtelenség fennállásának (legalább 48h) beépítése szükséges a súlyossági score-ba.
3. Az egyik prediktív score kiválasztása és általános alkalmazása szükséges.
4. A prediktív és az aktuális súlyosság elkülönítése szükséges.
5. Általánosan elfogadott szervelégtelenség score kiválasztása és alkalmazása nélkülözhetetlen.
6. Peripancreatikus zsírnekrózis (parenchyma nekrosis nélkül) elkülönítése önálló entitásként.
7. Fertőzött nekrosis, mint önálló entitás elkülönítése.
8. Letokolt folyadékgyülem (folyadék + törmelék) elkülönítése.
9. Lokális komplikációk komplex radiológiai jellemzése szükséges, jól definiált terminológia kidolgozása.

A fenti szempontok beépítésével létrehozott új osztályozást prospektív klinikai tanulmányokkal kell tesztelni, időszakosan korrigálni. Nagy felelősségük van a szakfolyóiratok szerkesztőinek és bírálóinak az azonos szemléletű beteg-osztályozás elterjesztésében. **Wu és mtsai** javaslatot tettek egy egyszerű korai **prognosztikus pontszámításra** a súlyos akut pancreatitis betegekben (28). Az urea nitrogén meghatározás, a mentális státusz értékelése, a SIRS, az életkor és a pleurális beszűrődés feltérképezése segítségével a felvételt követő 24 órán belül lehetséges volt a betegek súlyossági osztályozása és a korai kórházi mortalitás előrejelzése. **Lytras és mtsai** 64 súlyos akut pancreatitis betegben értékelték az átmeneti és a tartós (>48 óra) szervelégtelenség prognosztikus jelentőségét (29). Megállapították, hogy a betegség kimenetelének legfontosabb indikátora a korán jelentkező és tartós szervelégtelenség.

A súlyos akut pancreatitis **lokális és távoli szövődményeinek** kialakulása, a többszervi elégtelenség pathomechanizmusa részleteiben még nem tisztázott. A lokális szövődmények egyik rettegett és akár életet is veszélyeztető szövődménye a pancreas bevérvése. **Sharma és mtsai** a **hemorrhagiás** pancreatitis gyakoriságát és a kialakulás mechanizmusát vizsgálták beteganyagukban (30). 449 súlyos akut pancreatitis betegből 26-ban (6,2%) alakult ki vérzéssel járó szövődmény. 16 betegben gasztrointesztinális, 12 betegben pedig retroperitoneális vérzés jelentkezett. A pancreas nekrosis ill. folyadékgyülem, a szepszis és a szervelégtelenség fokozott kockázatot jelentettek a vérzés kialakulására. A vérzés jelentkezését általában a betegség késői szakaszában, átlag a 26,5 napnál észlelték. A transzfúzió mellett invazív radiológiai beavatkozásra (pseudoaneurysma embolizáció) és műtéti intervencióra volt szükség a vérzéses szövődmények ellátására. A vérzők halálozási aránya magasabb volt a vérzéssel nem szövődött pancreatitis betegekénél (28,6 vs. 13%). Az akut pancreatitis Atlanta klasszifikációja a vérzést a betegség szervi-elégtelenségei közé sorolja, amivel a szerzők nem értenek egyet. Érdekes, hogy a cikk szerzői nem tárgyalták a súlyos pancreatitis és az esetleges antikoagulálás kérdéskörét sem. **Tümer és mtsai** igazságügyi boncolási adatokat elemezve az ismeretlen eredetű halálozás okai között 12 akut hemorrhagiás pancreatitis esetet találtak (31). Kétségtelen, hogy a súlyos pancreatitisben észlelhető szervi elégtelenségek közül a **tüdő szövődmények** (akut légzési elégtelenség/ARDS) a leggyakoribbak, és ezek jelentik a legnagyobb fenyegetést a beteg életkilátásaira. **Maloney** összefoglalójában hangsúlyozta, hogy bár a légúti szövődmények leggyakrabban bakteriális fertőzés, szepszis következményeként jelentkeznek, számos nem infekciós eredetű (pld. acut pancreatitis, súlyos trauma, stb.) tüdőkárosodás is ismert (32).

Az egyéni (genetikai?) fogékonyság és kockázat részletei ma még nem ismertek, elvileg 3 típusa feltételezhető:

1. fokozott kockázat egyes hajlamosító állapotokba kerülésre (pld. súlyos tüdőgyulladás),
2. fokozott kockázat a tüdőkárosodás progressziójára SIRS-ben, és
3. hajlam a csökkent védekező mechanizmusokra.

A genetikai vizsgálatok a fenti folyamatok részleteinek megismerését célozzák. **Zhang és mtsai** a pancreatitis **vese szövődményeinek** patogenezisét foglalták össze (33). A SIRS során jelentkező renális szövődények kialakulásában áttekintik a cytokinek, a foszfolipáz A2, az arachidonsav metabolitok és a trombocita aktivációs faktor (PAF) szerepét. Az általában átmeneti jellegű veseelégtelenség kialakulásában a vese nagyereit és a kapillárisokat egyaránt érintő perfúziós/mikrocirkulációs zavar (lokális vazokonstrikció, trombocita aggregáció és a vér viszkozitás emelkedése révén), a glomeruláris és tubuláris rendszer közvetlen károsodása (gyulladásos mediátorok) egyaránt szerepet játszik.

Az akut pancreatitis **kezelésének** lehetőségei között a beteg táplálása alapvető fontosságú. **Ioannidis és mtsai** kiváló összefoglalót közölnek a mesterséges táplálás kérdéseiről, részletesen bemutatva, hogy a súlyos akut pancreatitis táplálás terápiájának egyik központi mozzanata a pozitív nitrogén egyensúly biztosítása (34). A rendelkezésre álló tanulmányok igazolják, hogy a betegség fenntartotta megnövekedett kalória- és tápanyagigény adekvát kielégítése a túlélés javulását eredményezi. Eldőlni látszik az enterális-parenterális táplálás dilemmája is. Az irodalmi adatok az **enterális táplálás** kedvezőbb hatásairól, kisebb költségeiről és biztonságosabb alkalmazhatóságáról szólnak. A tanulmány részletesen elemzi az enterális táplálás kedvező élettani hatásait, így szerepét a **bél mukozális barrier integritásának** fenntartásában is. **Liu és mtsai** ezzel kapcsolatban fontos klinikai adatokkal szolgáltak (35). A szerzők mannitol és lactulóz felszívódását vizsgálták enyhe és súlyos pancreatitisben (szövődmény nélküli vagy szervelégtelenséggel járó) betegekben és kontrollokban. Azt találták, hogy már a pancreatitis korai fázisában jelentősen növekedett az intesztinális permeabilitás. Kimutatták, hogy a vizsgált anyagok felszívódása a betegség súlyosságával párhuzamosan növekedett, jelezvén a bélintegritás zavarának egyre súlyosabb mértékét. A bélpermeabilitás növekedésével ugyancsak dózis-hatás szerűen együtt emelkedett a szérumban az endotoxin és TNF- α szintje is. Ezért tehát pancreatitisben a bél permeabilitásának normalizálódását eredményező tényezők – pld. az enterális táplálás – az endotoxaemia csökkenését okozzák. Változatlanul viták folynak a súlyos akut pancreatitisben alkalmazott **enterális táplálás gasztrikus és jejunális formájáról**, az egyes módszerek előnyeiről és veszélyeiről. **Petrov és mtsai** egy metaanalízis keretében összefoglalták a gasztrikus táplálásról jelenleg rendelkezésre álló 4 tanulmány eredményeit (36). Az összesen 92 súlyos akut pancreatitisben szenvedő beteg adatait tartalmazó összesítés 73 betegben találta tolerálhatónak a táplálás gasztrikus formáját, míg a mortalitás tekintetében nem különbözött a két táplálási eljárás. A szerzők szerint bár kicsi a betegszám, az adatok a kétféle táplálás azonos klinikai értékét mutatják. Úgy vélik, hogy a felső gasztrointesztinum bármely szakaszába adott táplálék serkenti a pancreas szekrécióját, másrészt pedig a pancreatitis súlyossága fordítottan arányos a szekrécióval, ezért súlyos esetekben sem kell tartani a gasztrikus táplálás kórosan fokozott stimuláló hatásától. A kérdés eldöntésére nagyszámú betegcsoportok összehasonlítása szükséges. A gasztrikus táplálástól már csak egy lépés a **korai per os táplálás bevezetése akut pancreatitisben**. Nos, **Eckerwall és mtsai** az ezzel kapcsolatos tapasztalataikról adtak számot (37). 60 enyhe akut pancreatitisben (CRP < 150 mg/l, APACHE < 8) beteget randomizáltak:

1. csoport. koplalás és vénás táplálás,
2. csoport. azonnali per os táplálkozás.

Nem találtak különbséget a két csoport között a laboratóriumi értékek (amiláz, CRP, leukocytaszám), a hasi panaszok, ill. fájdalom tekintetében. Az azonnal táplálkozó betegek kórházi tartózkodási ideje 4 nap, a koplaló csoporté 6 nap volt. A koplaló betegek közül egy, a táplálkozó betegek közül két betegben alakult ki súlyos pancreatitis, a szövődények száma csoportonként 4, ill. 3 eset volt. A szerzők hangsúlyozták a pancreatitis miatt hospitalizált betegek rövidebb kórházi tartózkodási idejének gazdasági jelentőségét, és a kis esetszám miatt további vizsgálatokat terveznek. A tudományos elvek és törvények nincsenek kőbe vésve: az évszázados elveknek is ki kell állniuk a modern tudomány és módszerek próbáját.

A belekben élő **baktériumflóra** szerepének vizsgálata új irányokat nyitott a kísérletes és klinikai gasztroenterológiai kutatásban. Mára már jól ismert, hogy az ún. kommenzáris bélflóra fontos szerepet játszik a normális immunrendszer kialakulásában, és részt vesz számos allergiás ill.

gasztrointesztinális kórkép létrejöttében. **Mazmanian és mtsai** a közelmúltban a Nature-ben ismertették, hogy a bélbaktériumokból származó egyes poliszaccharidok megváltozott aránya szerepet játszik a gyulladásos bélbetegségek kialakulásában (38). Az intesztinális bélflóra összetételének megváltoztatása új és ígéretes terápiás lehetőségeket is kínál. A **probiotikumok** felhasználásával számos ígéretes kísérletes és klinikai vizsgálatot végeztek. **Lutgendorff és mtsai** kísérletes pancreatitisben a probiotikumokkal előkezelt patkányokban – az oxidatív stressz elleni fokozott és hatékonyabb védekezés révén – a gyulladás mérséklődését találták (39). Nem véletlen, hogy súlyos akut pancreatitis kezelésében is nagy várakozás előzte meg a probiotikumok alkalmazását. A holland multicentrikus vizsgálat azonban kudarcra jutott. **Besselink és mtsai** a Lancet-ben publikálták randomizált, kettősvak és placebo kontrollált vizsgálatuk eredményét (40). 298 súlyos akut pancreatitises (APACHE score >8, CRP >150 mg/l) beteget randomizáltak. A kezelt csoport (153 beteg) probiotikus törzseket, a kontroll csoport (144 beteg) placebot kapott enterális szondán keresztül. A szepikus szövődmények kialakulása képezte a vizsgálat elsődleges végpontját. Fertőzéses szövődmények jelentkeztek a probiotikus csoportban a betegek 30%-ában, míg a kontroll csoport 28%-ában. A vizsgálat legmegdöbbentőbb fejleménye az volt, hogy amíg a kontroll csoportban 9 beteg (6%), addig a probiotikummal kezelt csoportban 24 beteg (16%) vesztette életét. A probiotikus csoportban meghalt betegek többségében a belek súlyos ischémiáját észlelték. A szerzők megállapították, hogy a súlyos pancreatitises betegekben nem javasolható a probiotikus kezelés fenti formája. Az eredmények publikálását követően élénk szakmai polémia alakult ki a vizsgálat esetleges hibáiról és a probiotikumok jövőjéről a pancreatitis kezelésében. Felmerült, hogy a probiotikumok beadásának technikája (szondán keresztül, bolusban) okozta volna a kedvezőtlen hatásokat, mások a beadott baktériumok számát, a törzsek összetételét illették kritikával. **Capurso és mtsai** a kísérletes és klinikai eredmények alapján változatlanul a probiotikumok kedvező hatásairól számol be, és további óvatos és körültekintő vizsgálatokat sürget (41). Hasonló következtetést fogalmaz meg **Uomo** is, aki áttekinti a rendelkezésre álló közleményeket, adatokat (42). **Oláh és mtsai** az enterális táplálás során alkalmazott kiegészítő tápanyagok (glutamin, ω -3 zsírsavak, probiotikumok) multicentrikus vizsgálatát javasolják (43). **Besselink és mtsai** azonban óvatosságra intenek: egyelőre nem tűnik megalapozottnak egy újabb, multicentrikus tanulmány terve. A szerzők azt hangsúlyozzák, hogy ismételt meta-analízisek helyett a kísérletes vizsgálatok folytatására, a probiotikumok hatásának alaposabb elemzésére van inkább szükség (44).

Változatlanul nem csitulnak a viták a nekrotizáló pancreatitises betegek **antibiotikus kezelésének** szükségességéről. Bár az utóbbi időben napvilágot látott meta-analízisek a preventív antibiotikus kezelés szükségességét hangsúlyozzák (**Dellinger és mtsai** /45/, **Bai és mtsai** /46/), időről-időre megjelennek kísérletes és klinikai vizsgálatok az antibiotikumok kedvező hatásáról is. **Fritz és mtsai** kísérletes nekrotizáló pancreatitisben vizsgálták a preventív és az on-demand antibiotikum kezelési séma hatását (47). Az epesavas nekrotizáló pancreatitises állatokban a korai preventív meronem kezelés jelentősen csökkentette a mortalitást, és a pancreas felülfertőződését a késői, igény szerint felmerülő antibiotikus kezeléshez viszonyítva. A kérdéssel foglalkozó szerzők többsége további vizsgálatoktól vár választ a preventív antibiotikus kezelés szükségességéről (12, 46, 47). Az Orvosi Hetilapban **Darvas és mtsai** közöltek kiváló összefoglalót a súlyos akut pancreatitises betegek kezelésének korszerű elveiről és hazai gyakorlatáról (48).

A pancreatitis kialakulásában két évtizede napirenden lévő szabadgyökös teória átfogó elemzését olvashatjuk **Leung és Chan** részletes összefoglalójában (49). **Siriwardena és mtsai** az **antioxidáns kezelés** (n-acetylcystein, szelénium, C-vitamin i.v.) klinikai vizsgálatát végezték el 43 súlyos akut pancreatitises betegben (50). A kettősvak, randomizált vizsgálatban a betegek a panaszokat követő 72 órán belül a fenti antioxidánsokat (vagy placebot) kaptak 7 napon keresztül, majd a szerzők értékelték a pancreatitis laboratóriumi és klinikai jeleit, a többszervi elégtelenség pontértékét, és az antioxidáns státuszt. Megállapították, hogy az antioxidánsok szérumban szintjének emelkedése ellenére a vizsgált végpontokban nincs különbség a kezelt és kezeletlen pancreatitises betegcsoport vizsgált paraméterei között.

Krónikus pancreatitis

Az elmúlt évben gyarapodtak ismereteink a **krónikus pancreatitis kialakulásának mechanizmusát** illetően. A krónikus pancreatitis kísérletes és klinikai kutatásában kiemelkedő szerepet játszó orvos-kutatóval, **Henri Sarles** professzorral közölt interjút a *Pancreatology* 2008. áprilisi száma (51). Sarles professzor a pancreatológia világszerte elismert alakja, aki a múlt század második felében, Marseille-ben létrehozta az európai pancreas kutatás egyik központját. Intézetében számos vezető kutató és klinikus – köztük magyarok is – megfordultak. A professzor és munkacsoportja alapvető megállapításokat tett az alkoholos eredetű krónikus pancreatitis kialakulásával, epidemiológiájával kapcsolatosan, és számos nemzetközi kongresszust szervezett a pancreas betegségek klasszifikációjáról (Marseille I-II nomenklátúra).

Hartmann és mtsai molekuláris biológiai módszerekkel olyan biomarkerek felderítését tűzték ki célul, melyek a fehérje expresszióban lévő különbségek révén lehetővé teszik az egészséges egyén és a krónikus pancreatitis beteg elkülönítését (52). Sajnos a betegségre jellemző fehérje profil mintegy 40%-ban azonos a pancreas tumoros betegekével. A végső cél egy a korai krónikus pancreatitisre jellemző protein profil felderítése és klinikai alkalmazása lenne (53). A **pancreas stellate sejtek (PSC) jellemzése** változatlan intenzitással folytatódik. **Shimizu** kiváló összefoglalójában áttekinti az eddig elért eredményeket (54). Rámutat, hogy a PSC a fibroblastok csoportjába tartozik, expressziós profilja a legnagyobb hasonlóságot a máj stellate sejtekkel mutatja, de számos szerv-specifikus tulajdonsággal is rendelkezik. Ahogy azt Marrache vizsgálata során már említettük, a PSC mintegy 5%-a csontvelői eredetű (5). A nyugalomban levő, inaktív PSC-t aktiválni képes mechanizmusok és anyagok (alkohol metabolitok, pancreasvezeték nyomásának emelkedése, magas vércukor, baktériumfertőzés, stb.) sora egyre bővül. Az aktivált PSC-k migrációra, proliferációra, extracelluláris mátrix és cytokin termelésre egyaránt képesek. Tartós aktivációjuk a pancreas kötőszövetes átépüléséhez vezet, apoptózis ill. redifferenciáció révén viszont a pancreas regenerációját eredményezhetik. A PSC-re ható gátló anyagok egész sorát (A-, E-vitamin, PPAR γ ligandok, renin-angiotensin antagonisták, stb.) tesztelték már kísérletes körülmények között. Mindezek az anyagok a PSC aktivációját gátolják, ezáltal akadályozzák a pancreas kötőszövetes átépülését, azaz a krónikus pancreatitis kialakulását. **Tahara és mtsai** arról számoltak be, hogy a PSC-k fagocitózisra is képesek, ilyen módon az elpusztult acinussejtek eltávolításában játszhatnak szerepet (55).

A krónikus pancreatitis etiológiai tényezői lényegében nem változtak, jóllehet **Pezzilli és mtsai** cikkének címe ezt sugallja (56). Arról van szó, hogy a hagyományos etiológiai tényezők – elsősorban az **alkoholfogyasztás** – előfordulási aránya a világ egyes térségeinek gazdasági, demográfiai, életmódbeli, stb. helyzetének függvényében változik. A néhány újonnan megismert etiológiai tényező (autoimmun pancreatitis, genetikai okok) rendkívül ritkán fordul elő. A fejletlenebb térségek gazdasági fejlődésével általában emelkedik az alkoholos pancreatitis előfordulása, szemben pld. Európával, ahol – legalábbis egyes régiókban – már csökken az alkoholfogyasztás. Érdekes példa India, ahol a hagyományos trópusi pancreatitis előfordulása csökken, emelkedik viszont az alkoholos és az ismeretlen etiológiájú esetek aránya (57). **Kristiansen és mtsai** több ezres mintán igazolták, hogy a pancreatitis kialakulásának kockázata a naponta elfogyasztott italok számával arányosan változik (58). A dohányzás pancreas károsodást okozó hatását állatkísérletekkel is igazolták: a tartósan **cigarettafüst**nek kitett patkányok pancreasa súlyos morfológiai eltéréseket mutatott (59).

A krónikus pancreatitis **diagnosztikájában** 2008-ban is a már korábban megismert dilemmák jellemezték az irodalmat. A betegség korai diagnózisa megoldatlan, pedig ez tenné lehetővé, hogy a betegséget a súlyos és definitív morfológiai károsodás, a tartós panaszok és következmények kialakulása előtt felfedezzük. **Forsmark** a *Clinical Gastroenterology*-ba írt szerkesztőségi közleményében rámutat, hogy a hagyományos funkcionális próbák és a modern képalkotó vizsgálatok sem alkalmasak a korai stádiumú krónikus pancreatitis kimutatására (60). Kombinált vizsgálatok (pl. szekretin-MRCP), az endoszonográfia és az elasztográfia új reményekkel kecsegtetnek. **Lieb és Dragonov** kiváló összefoglalójukban áttekintik a jelenleg rendelkezésünkre álló direkt és indirekt pancreas funkcionális vizsgálatok klinikai értékét (61). Számos klinikai tanulmány foglalkozik a képalkotó vizsgálatok és a

funkcionális próbák kombinációjának diagnosztikus értékével. **Pascual és mtsai** szekretin adását követő MRCP vizsgálat során mérték a pancreasvezeték átmérőjét alkoholos krónikus pancreatitises betegekben (62). A létrejött vezetékátmérő növekedés nem volt jellegzetes az egyes vizsgált betegcsoportokban, a vizsgálat klinikai értéke bizonytalan. **Bilgin és mtsai** az MRCP vizsgálat eredményét a széklet elasztáz 1 meghatározás értékével vetették össze (63). A két vizsgálat eredményének szoros korrelációját találták, de az MRCP diagnosztikus érzékenysége jobb volt, korábban jelezte az esetleges pancreasbetegség fennállását. **Stevens és mtsai** a hagyományos Dreiling szondás és az endoszkópos pancreas funkciós tesztet hasonlították össze 24 betegben (64). Az endoszkópos pancreas funkciós próba (gyűjtött duodenum nedvből végzett bikarbonát meghatározás) és a Dreiling teszt szoros korrelációt mutatott a krónikus pancreatitis felderítésében. A szerzők ezzel bizonyítottaknak vélik az endoszkópos funkciós próba létjogosultságát. Több közlemény is foglalkozott a hepatológiában már alkalmazott **elasztográfia** diagnosztikus értékével a krónikus pancreatitis felderítésében. A módszer lényege, hogy elasztikus, de különböző keménységű szövetek kompressziója során az egyes elemek elmozdulása eltér egymástól. Ennek valós idejű regisztrációja és számítógépes elemzése során a szövetek elaszticitása, tömörsége meghatározható. A vizsgálat lehetőséget adhat az egészséges és kóros szövetek jellemzésére, és egymástól való megkülönböztetésre. **Uchida és mtsai** a transzkután ultrahang felhasználásával vizsgálták az egyes pancreasbetegségek elasztográfiás jellemzőit (65). Meghatározták az egészséges pancreas szövet, a pancreas tumor és a krónikus pancreatitis jellegzetes elasztogramját. A szerzők úgy vélik, hogy az elasztográfiás ultrahang vizsgálat alkalmas lehet a pancreasbetegségek elkülönítő diagnosztikájára. **Saftoiu és mtsai** az endoszkópos ultrahang (EUS) elasztográfia alkalmazásáról, a krónikus pancreatitis és a pancreas tumor elkülönítésének lehetőségéről közöltek tanulmányt (66). Az EUS elasztográfia segítségével az egészséges pancreas, a krónikus pancreatitis és a pancreas carcinoma elkülönítésében a szenzitivitás 91,4%, a specificitás 87,9%, míg a jó és rosszindulatú elváltozások elkülönítő pontossága (accuracy) 89,7%-nak bizonyult. Amennyiben szükséges volt, az EUS vizsgálatot biopsziával (FNA) is kiegészítették. **Gill és Wallace** a cikkhez írt kommentárjukban az elasztográfiát a hagyományos képalkotók és a szövettani vizsgálat közé helyezték (67). Kétségtelen, hogy a pancreas carcinoma diagnózisa szövettani bizonyítást igényel, a kemoterápia is csak ennek ismeretében kezdhető meg. Ezért egy olyan módszer, melynek a specificitása 95% alatt van, nehezen fogja helyettesíteni a biopsziát. A nem-sebészi esetek (autoimmun pancreatitis, krónikus pancreatitis, metasztatikus pancreasrák) meghatározásában azonban segítséget jelenthet az elasztográfia. A technikai fejlődés megállíthatatlan, a láthatáron már feltűnt az MR-elasztográfia (68).

A krónikus pancreatitis **kezelését** illetően a 2008-ban megjelent cikkek változatlanul a belgyógyászati, **endoszkópos és sebészi** lehetőségekkel foglalkoztak. Jelentős új módszer, technika vagy gyógyszer nem merült fel. Tovább folytatódott a diszkurzus a pancreasbetegségek endoszkópos és/vagy sebészi kezeléséről. **Pap** az akut pancreatitishez társuló folyadékgyülemek endoszkópos kezelése mellett összefoglalta a vitát a krónikus pancreatitis endoszkópos vagy sebész kezelésének kérdéséről (69). Bár a New England of Medicine-ben közzétett összehasonlító tanulmány alapján (70) az első választandó eljárásnak a sebészi kezelés látszik, a közlemény ellentmondásai, és az endoszkópos centrumok tapasztalatai alapján az kérdés nem jutott nyugvópontra. Várható, hogy újabb, nagyobb esetszámú összehasonlító tanulmányok készülnek. Egy olasz multicentrikus vizsgálatban 893 beteg utánkövetése során az esetek 31%-át műtét, 42%-át pedig endoszkópos módszerrel kezelték (71). **Aghdassi és mtsai** a krónikus pancreatitishez társuló pancreas pseudocysták endoszkópos kezelését foglalták össze az irodalmi adatok összesítése alapján (72). A gyakorló endoszkóposoknak feltétlenül ajánlott közlemény kiváló áttekintést nyújt a cysták típusairól, és az endoszkópos intervenció lehetőségeiről. A gyógyszeres terápiával foglalkozó cikkek közül jelentős a fájdalommal járó krónikus pancreatitises betegek antioxidánsokkal végzett kezelése (73). A 147 krónikus pancreatitises beteget randomizáltak, 76 került a kezelt, 71 a placebo csoportba. A 6 hónapos antioxidáns (szelenium, A, E, C-vitamin, metionin) kezelés hatására javult a betegek antioxidáns státusa, és jelentősen csökkent a fájdalommal járó napok száma, a fájdalomcsillapítók napi igénye a placebo csoporthoz viszonyítva.

Irodalom:

1. *Helin H, Mero M, Markkula H et al.*: Pancreatic acinar ultrastructure in human acute pancreatitis. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol* 1980; 387: 259-270.
2. *Vaccaro MI.*: Autophagy and pancreas disease. *Pancreatology* 2008; 8: 425-429.
3. *Hashimoto D, Ohmuraya M, Hirota M et al.*: Involvement of autophagy in trypsinogen activation within the pancreatic acinar cells. *J Cell Biol* 2008; 181 (7): 1065-1072.
4. *Mukherjee R, Criddle DN, Gukovskaya A et al.*: Mitochondrial injury in pancreatitis. *Cell Calcium* 2008; 44: 14-23.
5. *Marrache F, Pendyala S, Bhagat G et al.*: Role of bone marrow derived cells in experimental chronic pancreatitis. *Gut* 2008; 57 (8): 1113-1120.
6. *Okamoto R, Yajima T, Yamazaki M et al.*: Damaged epithelia regenerated by bone marrow-derived cells in the human gastrointestinal tract. *Nat Med* 2002; 8: 1011-1017.
7. *Houghton J, Stoicov C, Nomura S et al.*: Gastric cancer originating from bone marrow-derived cells. *Science* 2004; 306: 1568-71.
8. *Thrower E, Husain S, Gorelick F.*: Molecular basis for pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2008; 24:580-585.
9. *Dawra R, Sharif R, Phillips P et al.*: Development of a new mouse model of acute pancreatitis induced by administration of L-arginine. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 292: G1009-G1018.
10. *Rakonczay Z, Hegyi P, Dósa S et al.*: A new severe acute necrotizing pancreatitis model induced by L-ornithine in rats. *Crit Care Med* 2008; 36 (7): 2117-2127.
11. *Venglovecz V, Rakonczay Z, Oszvári B et al.*: Effects of bile acids on pancreatic ductal bicarbonate secretion in guinea pig. *Gut* 2008; 57 (8): 1102-1112.
12. *Frossard JL, Steer M, Pastor CM.*: Acute pancreatitis. *Lancet* 2008; 371: 143-152.
13. *Whitcomb DC, Yadav D, Adam A et al.*: Multicenter approach to recurrent acute and chronic pancreatitis in the United States: The North American Pancreatitis Study 2 (NAPS2). *Pancreatology* 2008; 8: 520-531.
14. *Brown A, Young B, Morton J et al.*: Are health related outcomes in acute pancreatitis improving? An analysis of national trends in the US from 1997 to 2003. *JOP J Pancreas* 2008; 9: 408-412.
15. *Takács T, Szabolcs A, Rakonczay Z és mtsai.*: Az akut pancreatitis diagnosztikus és terápiás elveinek változása a klinikai gyakorlatban. Egy regionális belgyógyászati és sebészeti centrum adatainak epidemiológiai analízise. *Orv Hetil* 2008; 149: 645-654.
16. *Lilja HE, Leppaniemi A, Kemppainen E.*: Utilization of intensive care unit resources in severe acute pancreatitis. *JOP J Pancreas* 2008; 9 (2): 179-184.
17. *Lindkvist B, Appelros S, Manjer J et al.*: A prospective cohort study of smoking in acute pancreatitis. *Pancreatology* 2008; 8: 63-70.
18. *Rajesh G, Nair AS, Narayanan VA et al.*: Acute pancreatitis in viral infections, with possible progression to chronic pancreatitis. *Ind J Gastroenterol* 2008; 27: 162-164.
19. *Bhagat S, Wadhawan M, Sud R et al.*: Hepatitis viruses causing pancreatitis and hepatitis. *Pancreas* 2008; 36: 424-427.
20. *Konstantinou GN, Liatsos CN, Patelaros EP et al.*: Acute pancreatitis associated with herpes simplex virus infection: report of a case and review of the literature. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009; 21: 114-116.
21. *Trindade AJ, Huysman AM, Huprikar SS et al.*: A case study and review of pancreatitis in the AIDS population. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 2616-2620.

22. Wu BU, Johannes RS, Kurtz S *et al.*: The impact of hospital-acquired infection on outcome in acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2008; 135: 816-820.
23. Chiari ST, Murray JA.: Autoimmune pancreatitis. Part II: The relapse. *Gastroenterology* 2008; 134 (2): 625-628.
24. Kamisawa T.: Diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42 (4): 404-407.
25. Hirano K, Tada M, Isayama H *et al.*: Long-term prognosis of autoimmune pancreatitis with and without corticosteroid treatment. *Gut* 2007; 56: 1719-1724.
26. Park DH, Kim MH, Oh HB *et al.*: Substitution of aspartic acid at position 57 of the DQb1 affects relapse of autoimmune pancreatitis. *Gastroenterology* 2008; 134: 440-446.
27. Bollen TL, van Santvoort HC, Besselink MG *et al.*: The Atlanta classification of acute pancreatitis revisited. *Br J Surg* 2008; 95: 6-21.
28. Wu BU, Johannes RS, Sun X *et al.*: The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study. *Gut* 2008; 57: 1698-1703.
29. Lytras D, Manes K, Triantopoulos C *et al.*: Persistent early organ failure. Defining the high-risk group of patients with severe acute pancreatitis? *Pancreas* 2008; 36 (3): 249-254.
30. Sharma PK, Madan K, Garg PK.: Hemorrhage in acute pancreatitis. Should gastrointestinal bleeding be considered an organ failure? *Pancreas* 2008; 36 (2): 141-145.
31. Tümer AR, Dener C. :Diagnostic dilemma of sudden deaths due to acute hemorrhagic pancreatitis. *J Forensic Sci* 2007; 52 (1): 180-182.
32. Maloney JP.: Genetic factors impacting therapy in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. *J Investig Med* 2008 (e-pub ahead of print)
33. Zhang XP, Wang L, Zhou YF.: The pathogenic mechanism of severe acute pancreatitis complicated with renal injury: a review of current knowledge. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 297-306.
34. Ionnidis O, Lavrentieva A, Botsios D.: Nutrition in acute pancreatitis. *JOP J Pancreas* 2008; 9 (4): 375-390.
35. Liu H, Li W, Wang X *et al.*: Early gut mucosal dysfunction in patients with acute pancreatitis. *Pancreas* 2008; 36 (2): 192-196.
36. Petrov MS, Correia MI, Windsor JA.: Nasogastric tube feeding in predicted severe acute pancreatitis. A systemic review of the literature to determine safety and tolerance. *JOP J Pancreas* 2008; 9 (4): 440-448.
37. Eckertwall GE, Tingstedt BB, Bergenzaun PE *et al.*: Immediate oral feeding in patients with mild acute pancreatitis is safe and may accelerate recovery – a randomized clinical study. *Clin Nutr* 2007; 26: 758-763.
38. Mazmanian SK, Round JL, Kasper DL.: A microbial symbiosis factor prevents intestinal inflammatory disease. *Nature* 2008; 453: 620-625.
39. Lutgendorff F, Trulsson LM, van Minnen LP *et al.*: Probiotics enhance pancreatic glutathione biosynthesis and reduce oxidative stress in experimental acute pancreatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008; 295: G1111-G1121.
40. Besselink MGH, van Santvoort HC, Buskens E *et al.*: Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 651-659.
41. Capurso G, Marignani M, Piciocchi M *et al.*: Probiotics and severe pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: S148-153.
42. Uomo G.: Probiotics and acute pancreatitis. There is still a long way to go! *JOP J Pancreas* 2008; 9 (3): 362-364.
43. Oláh A, Romics L.: Early enteral nutrition in acute pancreatitis – benefits and limitations. *Langenbecks Arch Surg* 2008; 393: 261-269.

44. *Besselink MGH, van Santvoort HC, van der Heijden GJMG et al.*: New randomized trial of probiotics in pancreatitis needed? Caution advised. *Langenbecks Arch Surg* 2009; 394: 191-192.
45. *Dellinger E, Tellado IJ, Soto N et al.*: Early antibiotic treatment for severe acute necrotizing pancreatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am Surg* 2007; 245: 674-683.
46. *Bai Y, Gao J, Zou D et al.*: Prophylactic antibiotics cannot reduce infected pancreatic necrosis and mortality in acute necrotizing pancreatitis: evidence from a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 104-110.
47. *Fritz S, Hartwig W, Lehmann R et al.*: Prophylactic antibiotic treatment is superior to therapy on-demand in experimental necrotising pancreatitis. *Crit Care* 2008; 12: 141-147.
48. *Darvas K, Futó J, Ökrös I és mtsai.*: Az akut súlyos pancreatitis intenzív terápiás kezelési elvei 2008-ban. *Orv Hetil* 2008; 47: 2211-2220.
49. *Leung PS, Chan YC.*: Role of oxidative stress in pancreatic inflammation. *Antiox Redox Sign* 2009; 11: 135-165.
50. *Siriwardena AK, Mason JM, Balachandra S et al.*: Randomised, double blind, placebo controlled trial of intravenous antioxidant (n-acetylcysteine, selenium, vitamin C) therapy in severe acute pancreatitis. *Gut* 2007; 56: 1439-1444.
51. *Fernandez-Zapico MF.*: The most important role of the mentor is to guide the mentee in finding own solutions to problems. An interview with Prof. Henri Sarles. *Pancreatology* 2008; 8: 97-100.
52. *Hartmann D, Felix K, Ehmann M et al.*: Protein expression profiling reveals distinctive changes in serum proteins associated with chronic pancreatitis. *Pancreas* 2007; 38: 334-342.
53. *Conwell DL, Banks PA.*: Chronic pancreatitis. *Curr Op Gastroenterol* 2008; 24: 586-590.
54. *Shimizu K.*: Mechanism of pancreatic fibrosis and application to the treatment of chronic pancreatitis. *J Gastroenterol* 2008; 43: 823-832.
55. *Tahara J, Shimizu K, Shiratori K.*: Engulfment of necrotic acinar cells by pancreatic stellate cells inhibits pancreatic fibrogenesis. *Pancreas* 2008; 37: 69-74.
56. *Pezzilli R, Lioce A, Frulloni L.*: Chronic pancreatitis: A changing etiology? *JOP J Pancreas* 2008; 9 (5): 585-592.
57. *Balakrishnan V, Unnikrishnan AG, Thomas V et al.*: Chronic pancreatitis. A prospective nationwide study of 1086 subjects from India. *JOP J Pancreas* 2008; 9 (5): 593-600.
58. *Kristiansen L, Gronbaek M, Becker U et al.*: Risk of pancreatitis according to alcohol drinking habits: A population-based cohort study. *Am J Epidemiol* 2008; 168: 932-937.
59. *Wittel UA, Hopt UT, Batra SK.*: Cigarette smoke-induced pancreatic damage – experimental data. *Langenbecks Arch Surg* 2008; 393: 581-585.
60. *Forsmark CE.*: The early diagnosis of chronic pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 1291-1293.
61. *Lieb JG, Draganov PV.*: Pancreatic function testing: here to stay for the 21st century. *World J Gastroenterol* 2008; 14 (20): 3149-3158.
62. *Pascual I, Soler J, Pena A et al.*: Morphological and functional evaluation of the pancreatic duct with secretin-stimulated magnetic resonance cholangiopancreatography in alcoholic pancreatitis patients. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 3234-3241.
63. *Bilgin M, Bilgin S, Balci C et al.*: Magnetic resonance imaging and magnetic resonance cholangiopancreatography findings compared with fecal elastase 1 measurement for the diagnosis of chronic pancreatitis. *Pancreas* 2008; 36: e33-e39.
64. *Stevens T, Conwell DI, Zuccaro G et al.*: A prospective crossover study comparing secretin-stimulated endoscopic and Dreiling tube pancreatic function testing in patients evaluated for chronic pancreatitis.

Gastrointest Endosc 2008; 67: 458-466.

65. *Uchida H, Hirooka Y, Itoh A et al.*: Feasibility of tissue elastography using transcutaneous ultrasonography for the diagnosis of pancreatic diseases. *Pancreas* 2009; 38 (1): 17-22.
66. *Saftoiu A, Vilmann P, Gorunescu F et al.*: Neural network analysis of dynamic sequences of EUS elastography used for the differential diagnosis of chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastrointest Endosc* 2008; 68: 1086-1094.
67. *Gill KRS, Wallace MB.*: EUS elastography for pancreatic mass lesions: between image and FNA? *Gastrointest Endosc* 2008; 68: 1095-1097.
68. *Talwarkar JA, Yin M, Fidler JL et al.*: Magnetic resonance imaging of hepatic fibrosis: emerging clinical application. *Hepatology* 2008; 47: 332-342.
69. *Pap Á.*: Invazív endoszkópia vagy műtét a pancreasbetegek kezelésében? *Orv Hetil* 2008; 48: 2325-2328.
70. *Cahen DL, Gouma DJ, Nio Y et al.*: Endoscopic versus surgical drainage of the pancreatic duct in chronic pancreatitis. *N Engl J Med* 2007; 356: 676-684.
71. *Frulloni L, Gabrielli A, Pezzilli R et al.*: Chronic pancreatitis: Report from a multicenter Italian survey (PanCroInfAISP) on 893 patients. *Dig Liver Dis* 2008; (e-pub ahead of print).
72. *Aghdassi A, Mayerle J, Kraft M et al.*: Diagnosis of pancreatic pseudocysts in chronic pancreatitis. *Pancreas* 2008; 36: 105-112.
73. *Bhardwaj P, Garg PK, Maulik SK et al.*: A randomized controlled trial of antioxidant supplementation for painrelief in patients with chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 2008; 136: 149-159.