

Külső, apoptotikus ingerekre érzékeny receptorok aktiválása során ill. belső, a mitokondriumot ért hatásokra (pl. oxigén-eredetű szabadgyökök /ROS/, ion-változások, stb.) aktiválódik a caspase rendszer, ami több lépcsős folyamat eredményeként vezet a sejt apoptosiához. A *necrosis* sokáig passzív folyamatnak gondolták, ami a sejtek hirtelen ATP szint csökkenése következtében kialakult ion-csatorna működési zavarok miatt vezet a sejt pusztulásához. A kutatások mára igazolták, hogy aktív mechanizmusok (Na^+ telítődés, Ca^{++} felszaporodás, mitokondriális membrán permeabilitás fokozódás, stb.) is szerepel a folyamatban. Az apoptosis/necrosis átkapcsolás pontos oka ill. részletes intracelluláris mechanizmusai nem ismertek.

A pancreas acinusok apoptosisa a szerv atrófiája, *necrosis* acut pancreatitis formájában nyilvánul meg. Mára igazoltnak tűnik, hogy minél súlyosabb a pancreatitis, annál több a *necroticus* és annál kevesebb az apoptotikus sejt a pancreasban. Másrészt az apoptosissal megelőzhetővé válik az acináris *necrosis* szemben. Számos ún. proapoptotikus szer kísérletes vizsgálata igazolta a fenti feltételezést. A téma után alaposabban érdeklődők mai ismereteink kiváló áttekintését olvashatják *Bhatia* összefoglaló cikkeiben (1,2).

Az acut pancreatitis kialakulásának folyamatában jól ismert a **leukocyták** reguláló szerepe. *Hartwig és mtsai* kísérletes pancreatitis során igazolták, hogy a szérumba jutott aktivált trypsin jelentősen fokozza a leukocytá migráció kiváltásában fontos szerepet játszó membránhoz kötött és szolubilis intercelluláris adhéziós molekula (ICAM-1) expresszióját (3). *Wittel és mtsai* súlyos, taurokólsavval kiváltott kísérletes acut pancreatitisben vizsgálták a PMN leukocytákból származó oxigén szabadgyökök és a helper T sejtek szerepét. Megállapították, hogy a fenti sejtek száma a pancreatitis során jelentősen csökken, és azt is, hogy scavenger adagolásával a leukocytá eredetű szabadgyökök pancreas károsító hatása lényegesen mérsékelhető (4).

Mivel az acut pancreatitis és szövődményeinek kialakulásában a gyulladásos mediátor cytokinek - elsősorban a tumor nekrosis faktor ($\text{TNF-}\alpha$) - igen fontos szerepet játszanak, várható volt, hogy a $\text{TNF-}\alpha$ monoklonális antitest (**infiximab**) acut pancreatitisben is kipróbálásra kerül. *Oruc és mtsai* ödémás és nekrotizáló pancreatitist váltottak ki patkányokban. Ezt követően az állatok 8 mg/kg infiximabot kaptak iv. infúzióban. Mindkét súlyossági csoportban jelentősen csökkentek az acut pancreatitis laboratóriumi, szövettani jelei és szövődményei (alveoláris ödéma, ARDS) is (5). *Yang és mtsai* a $\text{TNF-}\alpha$ monoklonális antitest (Jingmei, China) hatását vizsgálták a súlyos acut pancreatitis központi idegrendszeri szövődményire (6). A taurokólsavas pancreatitisben az antitest kezeléssel jelentősen

csökkenthető volt a pancreatitist kísérő agyödéma mértéke, az agy szabadgyökös reakcióinak intenzitása, és az agyi kapillárisok leukocita adhézioja is.

A 2004-es pancreatitises irodalomban először találkozhattunk a kísérletes acut pancreatitis **génterápiás módszerrel** végzett kezelésével (7). *Chen és mtsai* az anti-inflammatorikus hatású interleukin-10 (IL-10) génjét adenovírus vektorral juttatták be taurokólsavval kiváltott acut pancreatitises patkányokba. A szöveti (pancreas, máj, tüdő) IL-10 szint emelkedése mellett a szérum amiláz csökkenése, a pancreatitis szövettani jeleinek mérséklődése szignifikánsan eltért a beteg és a kontroll csoport között. Jelentősen kisebb volt a génkezelt állatok pancreatitises mortalitása is. Az eredmények több mint biztatóak (7).

Klinikai vizsgálatok

Az acut pancreatitisszel kapcsolatos részletes hazai **epidemiológiai adatok** nem állnak rendelkezésünkre, így az ezt érintő külföldi felmérések a gasztroenterológus szakemberek érdeklődésére tarthatnak számot. *Goldacre és mtsai* Dél-angliai adatokat mutatnak be: az acut pancreatitis előfordulását, mortalitási adatait elemzik az 1963-98 közötti periódusban (8). A kórházi felvételt igénylő acut pancreatitisek száma fokozatosan emelkedett: 4,9/100000 lakos 1963-74 között, 7,7 1975-86 között, és 9,8 1987-98 között, azaz az utóbbi 30 évben az acut pancreatitis miatti kórházi felvételek száma megkétszereződött. A felvettek életkora a fiatalabbak felé tolódott el, ezek között gyakoribb volt az alkoholos pancreatitis. Az acut pancreatitis korai halálozása harmincszorosa az életkor szerint megfeleltetett egyéb populációénak. A megbetegedés okozta halálozás az 1970-es évek óta nem mutat javulást.

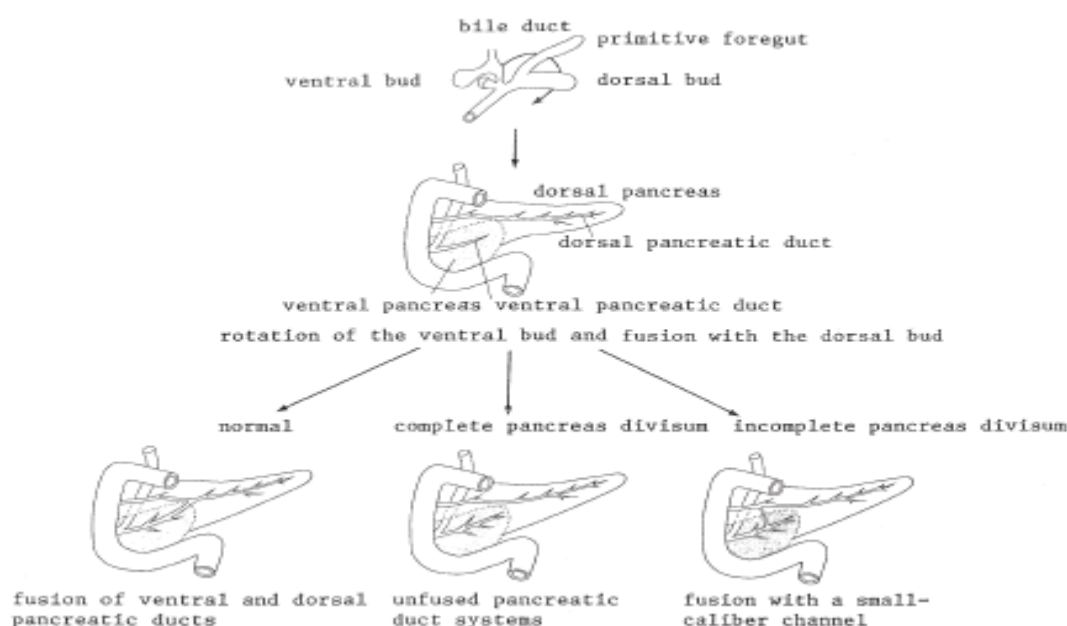
Anderson és mtsai az acut hasnyálmirigy gyulladás svédországi (Lund) trendjeit elemezve az angolnál magasabb (30 beteg/100000 lakos) éves incidenciát találtak, jóllehet a betegség gyakorisága nem mutatott növekedést az elmúlt évtizedben. A betegség mortalitása 4,2%, igen jelentős. A betegek 21%-a a visszatérő, relapsust mutató csoportba tartozott (9).

Az acut pancreatitis **etiológiája** sokrétű, bár kétségtelen, hogy az *epekövesség* és az *alkohol* fogyasztás áll az esetek döntő többségének hátterében. *Morton és mtsai* megerősítették az alkoholfogyasztás és a *dohányzás* együttes előfordulásának fokozott gyakoriságát. Emellett a férfi nem, az alacsonyabb iskolai végzettség és a fekete bőrszín jelent fokozott kockázatot az alkoholos pancreatitis kialakulásának vonatkozásában (10). Tovább folytatódott a *genetikai eltérések*, mint hajlamosító tényezők elemzése a pancreatitis kialakulásában. *Choudari és mtsai* a CFTR gén mutációját gyakoribbnak találták az idiopátiás

pancreatitises betegek között. Ha pancreas divisum is társult a genetikai eltéréshez, a betegség kockázata tovább nőtt (11). Hasonló következtetésre jutottak *Gelrud és mtsai* is (12).

Az akut pancreatitis recidiváló formájának kialakulásáért felelős tényezők között igen érdekes és újszerű megfigyelést közöltek az elmúlt évben. *Kamisawa* a minor papilla anatómiai variációit és az accessorius vezeték (d. Santorini) átjárhatóságának jelentőségét vizsgálta (13). Az egyedfejlődés során a pancreas dorsalis és ventrális szegmentje fuzionál, ami a normális viszonyokat eredményezi. Ha a fúzió elégtelen, részleges vagy komplett pancreas divisum jön létre (2. ábra).

2. ábra. A normális pancreas és a pancreas divisum kialakulásának illusztrációja (13)

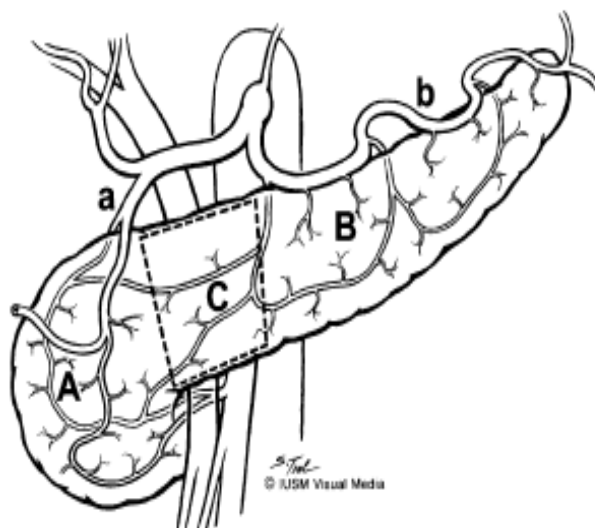


Ismeretes, hogy a pancreas divisum hajlamosíthat recidiváló pancreatitise, mivel a pancreas nagy tömegének szekréuma a minor papillán keresztül tud csak kiürülni. Az ERCP kép alapján *Kamisawa* az akcesszórius pancreasvezeték rövid (kb. 25%) és hosszú (kb. 75%) típusát különítette el. Az akcesszórius vezeték átjárhatóságát az ERCP során adott festékkel vizsgálva a rövid szegmensű vezeték elzáródásra hajlamosabbnak bizonyult és recidiváló pancreatitiseben jóval gyakrabban fordult elő. Másrészt az akut pancreatitises betegeknek csak 17%-ában volt átjárható a d. Santorini szemben a kontroll esetek 47%-ával. A biliaris pancreatitises betegekben még alacsonyabb, mindössze 8%-ban volt átjárható d. Santorini. Ezek alapján a szerző felvetette, hogy az akut biliáris pancreatitis akkor alakul ki, ha a major papillába impaktált epekő mellett az accessorius vezeték elzáródott, és nem képes szelepként

csökkenteni a megnövekedett intrapancreaticus nyomást. A teória további klinikai vizsgálata látszik szükségesnek (13).

Howard és mtsai az akut nekrotizáló pancreatitis miatt műtött betegek körében vizsgálták a recidivák előfordulását, és azt találták, hogy a 98 beteg 14%-ában (14 beteg) jelentkezett recidiva (14). ERCP ill. MRCP segítségével vizsgálva a pancreasvezetéken elzáródást ill. szűkületet találtak, leggyakrabban (10 beteg) a nyak területén. A vezetékszűkület kialakulását nem sebésztechnikai okokkal, hanem a hasnyálmirigy kérdéses területének (3. ábra. szaggatott vonal) rossz vérellátása miatt kialakult hegesedéssel magyarázzák. Nem ismeretes összefoglaló adat a műtetre nem került nekrotizáló pancreatitis betegek recidíva incidenciájával kapcsolatban.

3. ábra. A hasnyálmirigy artériás vérellátásának vázlata (14)

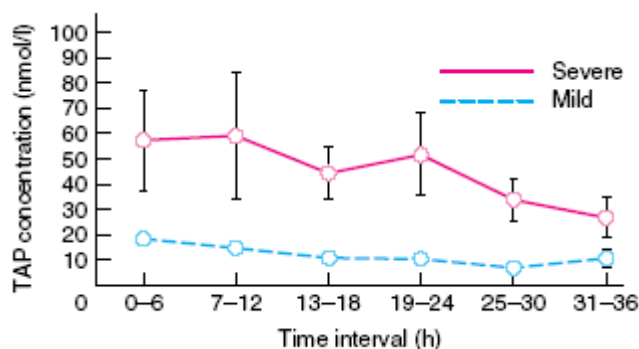


a: art. gastro-duodenalis b: art. lienalis A: fej B: test C: a kérdéses terület

A korai **prognosztikus markerek** vizsgálata terén 2004-ben több fontos összehasonlító vizsgálat eredménye látott napvilágot. *Mentula és mtsai* akut pancreatitis betegekben vizsgálták a szervelégtelenség korai predikciójának lehetőségeit (15). 351 betegben a panaszok kialakulását követő 12 órán belül vérvétel történt, melyből 19 prognosztikus markert és az APACHE II score paramétereit határozták meg. 33 betegben alakult ki szervi elégtelenség, melynek előrejelzésében az interleukin-10, a szérum Ca^{++} és a vércukor értékek bizonyultak hatékonyak. A Ca^{++} és a vércukor értékek együttes szenzitivitása 88%, specificitása pedig 93% volt a szervelégtelenség predikciójában. *Johnson és mtsai* a vizelet tripszinogén aktivációs peptid (TAP) prognosztikus értékét vizsgálták akut pancreatitis betegekben (16). A 3 centrumban vizsgált 190 betegből 164 enyhe, 26 súlyos

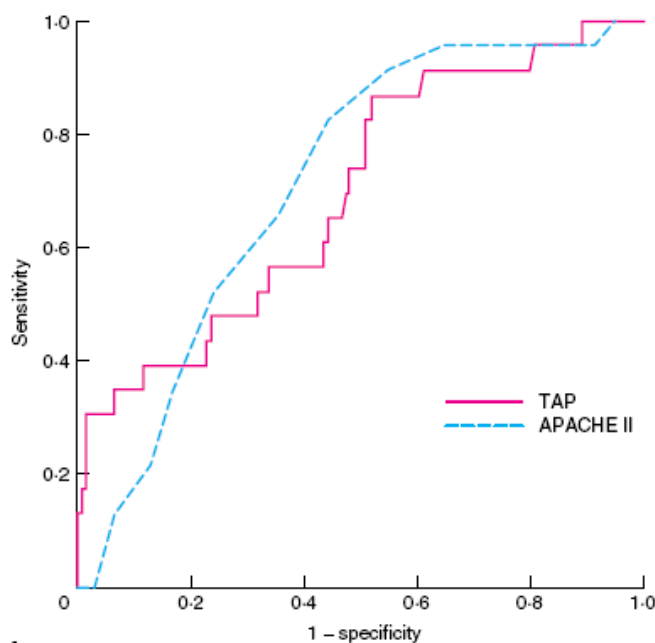
pancreatitisben szenvedett. A vizelet TAP értékek jó elkülönülést mutattak az enyhe és a súlyos betegekben (4. ábra).

4. ábra. Vizelet TAP értékek enyhe és súlyos akut pancreatitisben (16)



A vizelet TAP és az APACHE II score szenzitivitás és specifitás értékeit összevetve (ROC görbék) érdemi különbség nem volt kimutatható, azaz a két módszer klinikai prognosztikus értéke lényegében megegyezett (5. ábra).

5. ábra. Vizelet TAP és APACHE II score értékek összehasonlítása (ROC görbék) (16)



Rau és mtsai az utóbbi években általánosan használt és közkedvelt *procalcitonin* (PCT) meghatározásról igen alapos áttekintést adtak közleményükben (17). A PCT meghatározás a nekrotizáló pancreatitis steril és infekt formáinak elkülönítésében ill. a hasi

sebészi beavatkozásokat követően fennálló szeptikus komplikációk monitorozásában jelentős a klinikai gyakorlatban. A szerző bemutatja a PCT metabolizmusát, keletkezését és biológiai hatásait, valamint áttekintést ad az elmúlt években végzett számos klinikai vizsgálatról, melyek az egyes szeptikus kórképekben vizsgálták a PCT diagnosztikus értékét.

Johnson és mtsai multicentrikus tanulmányukban azt vizsgálták, hogy az acut pancreatitis első hetében jelentkező korai szervi elégtelenség mennyiben jelzi előre a betegség kimenetelét (18). 290 pancreatitis-es beteg közül 60% (174 beteg) mutatta a korai szervi elégtelenség jeleit. Ha a szervi működés zavara csak átmeneti volt, a várható prognózisa kedvezőnek bizonyult, a 48 órát meghaladó szervi elégtelenség azonban jelentős halálozással járt.

McKay és Imrie az acut pancreatitis-es betegek korai halálozásával kapcsolatos adatokat folyamatos kihívásként aposztrofálja (19). Valóban, a legkülönbözőbb mortalitási adatok az acut pancreatitis korai, első héten bekövetkező halálozását 50-60%-ra teszik. A háttérben a MODS (multi-organ dysfunction syndrome) áll. Klinikai vizsgálatok alapján nem változtatott az eredményeken sem a lexipafant sem pedig az octreotid kezelés. A betegek leghatékonyabb **kezelése** speciális centrumokban valósítható meg. Az acut pancreatitis korai hatékony kezelésének szükségességét tárgyalja *Tenner* is (20). A közelmúlt irodalmi adatainak áttekintése alapján az alábbi elveket véli követendőnek:

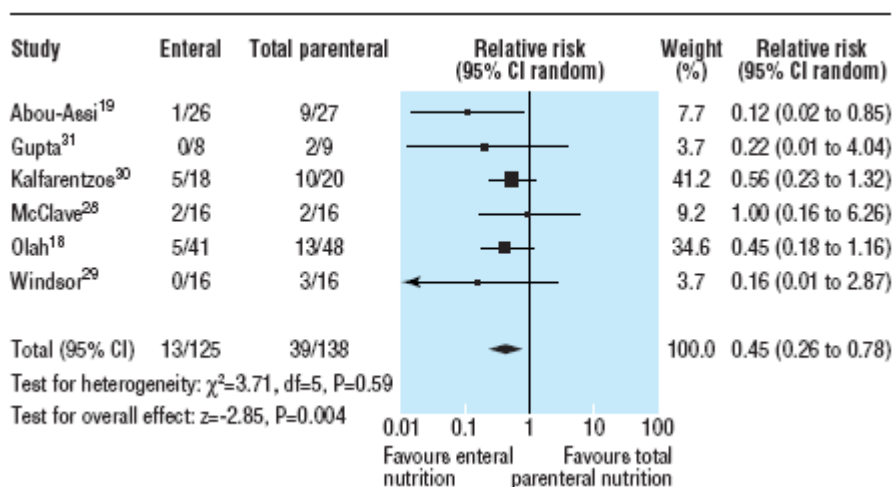
1. Betegség korai súlyossági kategorizálása: Ranson, Imrie vagy APACHE II score alkalmazása mellett kontrasztos CT vagy MRI vizsgálat
2. Korai, nagy volumenű vénás folyadékbevitel a pancreas mikrocirkulációjának fenntartására, a necrosis kiterjedésének csökkentésére
3. Sürgősségi ERCP biliáris pancreatitisben (24-48 órán belül)
4. Hatékony antibiotikus kezelés a necrosis felülfertőződésének kivédésére
5. Pancreasvezeték ruptúra esetén pancreas stent felhelyezés a késői szövődmények csökkentésére
6. Korai enterális táplálás bevezetése a szeptikus szövődmények csökkentésére

A fenti elvek többsége elfogadható, nagy részük a napi klinikai gyakorlat részét képezi. Az endoscopos pancreas stent felhelyezés szükségességét további klinikai vizsgálatokkal kell alátámasztani. Az utóbbi években jelentős vita bontakozott ki a nekrotizáló pancreatitis-es betegek profilaktikus **antibiotikus kezelésének** szükségességéről. *Brown* a Gastroenterology szerkesztőségi közleményében kiváló áttekintést adott a kezelés jelenlegi helyzetéről (21). Bár a klinikai tanulmányok többsége a profilaktikus antibiotikum adása mellett érvelt, a kezeléssel nem sikerült a betegek túlélésére érdemi hatást kifejteni, így a

terápiának – főleg angliai centrumokban - számos ellenzője is van. *Isenmann és mtsanak* multicentrikus, placebo kontrollált vizsgálata jelentős adalékkal szolgált, hiszen először végeztek kettősvak elrendezésű vizsgálatot (22). A 114 várhatóan súlyos lefolyású pancreatitiszes betegből (emelkedett amiláz és CRP, a kontrasztos CT-n necrózis) 58 beteg kapott ciprofloxacin/metronidazol (I. csoport) kezelést, 56 placebót (II. csoport). Az I. csoportból a betegek 12%-ában, a II. csoport 9%-ában alakult ki fertőzött pancreas necrózis. A mortalitás 5 ill. 9% volt. A 76 nekrotizáló pancreatitiszes betegben nem volt érdemi különbség a kezelt és placebo csoportban kialakult infekt necrózis, szisztémás komplikációk és mortalitási adatai között. A tanulmány tehát a súlyos lefolyású akut pancreatitiszes betegekben a profilaktikusan antibiotikummal kezelt csoportban nem tudott kedvező hatást igazolni a szeptikus szövődmények kialakulására.

Az akut pancreatitis kezelésében különös nehézséget jelen a súlyos szeptikus szövődményekkel járó esetek terápiája. A súlyos szeptis kezelésében az Eli Lilly által kifejlesztett rekombináns humán **aktivált protein C** (drotrecogin alfa /Xigris/) alkalmazása az akut pancreatitiszes esetek kezelésében is megindult. *Machala és mtsai* 2 beteg esetét ismertetik, akikben a súlyos szeptikus állapot kialakulása fertőzött pancreas necrózis talaján jött létre (23). Bár a vérzés veszélyét jelentősen növeli, a gyógyszer a két betegben sikerrel gátolta a szeptiszis mediátor kaszkád kialakulását, és a betegek gyógyulásához vezetett. Visszatérő kérdés a **proteáz inhibitorok** terápiás értéke a hasnyálmirigygyulladás kezelésében. *Takeshi és mtsai* a fenti témakörben megjelent közlemények meta-analizise alapján úgy vélik, hogy a proteáz inhibitorok alkalmazása enyhe pancreatitisben nem jár terápiás előnnyel, súlyos pancreatitisben azonban csökkentik a mortalitást (24). *Marik és Zaloga* elvégezték az **enterális/parenterális táplálással** kapcsolatos közlemények eredményeinek meta-analízisét (25). Ahogyan az várható volt, megállapították, hogy az akut pancreatitis kezelésében alkalmazott enterális táplálás a parenterális táplálással szemben csökkenti az infekciós szövődmények és a sebészi beavatkozások számát (6. ábra). A súlyos akut pancreatitis kezelésében a korai enterális táplálást kell standard kezelésnek tekinteni. Holland klinikusok, *Besselink és mtsai* elvégezték az enterális táplálás és a **probiotikus kezelés** randomizált, kettős vak, placebo kontrollált multicentrikus vizsgálatát súlyos akut pancreatitiszes betegekben (26). 200 súlyos akut pancreatitiszes beteg nasojejunális szondán keresztül végzett enterális táplálása során naponta kapott probiotikus készítményt 28 napon keresztül. A kezelés a panaszok kezdetét követő 72 órán belül kezdődött. A probiotikummal kezelt csoport infekciós szövődményei jelentősen alatta maradtak a placebóval kezelt csoporténak.

6. ábra. Az entális és parenterális táplálás hatása a szeptikus szövödményekre (25)



Az akut pancreatitis lezajlását követően meghatározott életminőségi adatok csak szórványosan láttak napvilágot. Szentkereszty és mtsai 22 akut pancreatitiszes betegben értékelték az életminőségi paramétereket az SF-36 kérdőív alapján (27). A betegek - a belgyógyászati ill. sebészi kezelését követően átlag 37,8 hónappal - 59%-a volt fájdalom mentes, 32%-a számolt be jelentős fogyásról, 77,3%-a értékelte jónak az életminőségét. Általában az idősebb betegek és a nők számoltak be a betegséget követő rosszabb életminőségről (puffadás, fogyás, stb.).

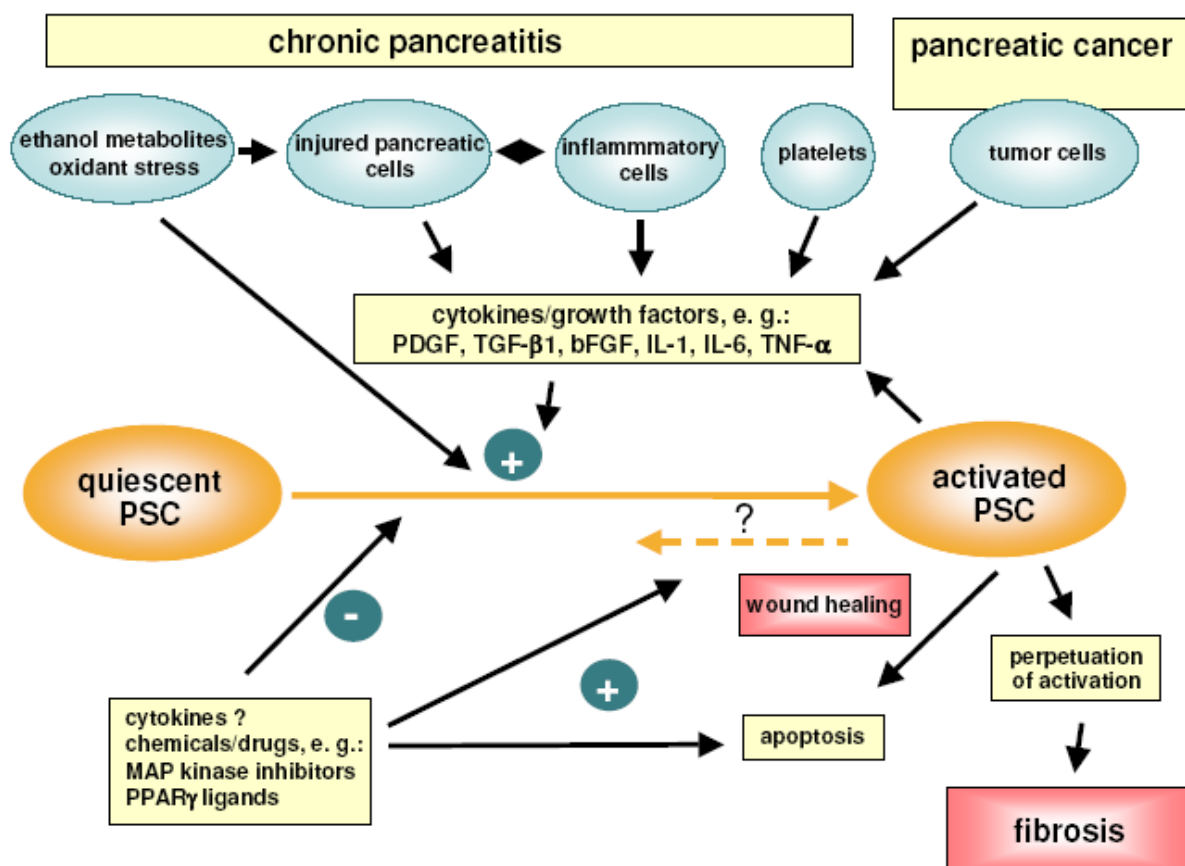
Chronicus pancreatitis

Kísérletes vizsgálatok

A chronicus pancreatitis során észlelt kötőszövetes lerakódás molekuláris mechanizmusaival kapcsolatosan egyre újabb felfedezések kerülnek felszínre. Számos tény látszik igazolni, hogy a hasnyálmirigyben lezajló fibrogenézis központi szereplői azok az ún. **pancreas stellate sejtek** (PSC), melyek aktivált állapotban az extracelluláris mátrix (ECM) proteinek forrásai. Jaster részletes cikkben ad áttekintést a stellate sejtek működésének szabályozásában szerepet játszó tényezőkről (28). A PSC-k A-vitamin tartalmú, fibroblast-

szőrű sejtek, melyek a máj stellate sejtekkel (v. Itoh sejtek) szoros morfológiai és biokémiai hasonlóságot mutatnak. Fibrogenetikus ingerekre (pl. cytokinek, alkohol metabolitok, gyulladásos sejtekből, vérlemezkékből felszabaduló mediátorok, stb.) a PSC-k aktiválódnak, melynek részeként proliferálnak, myofibroblast fenotípust mutatnak, majd megkezdődik az ECM proteinek szintézise (7. ábra). Az aktivációs szignál mechanizmusok ill. ezek gátló mediátorai nem ismertek teljes részletességgel. Újabb adatok a mitogén-aktiválta protein (MAP) kinázok szerepét igazolták az aktivációs folyamatban. A PSC aktivációjának gátlásában a peroxisoma proliferátor-aktiválta receptor (PPAR) ligandok is szerepet játszanak, így számos már ismert hatásmechanizmusú gyógyszerkészítmény (glitazonok) alkalmazása reményt ad a fibrózis folyamatának megakadályozására vagy csökkentésére. *Madro és mtsai* a stellate sejtek aktivációjában kulcsszerepet játszó cytokinek hatásáról részletes összefoglalást közöltek (29).

7. ábra. Pancreas stellate sejtek aktivációja chronicus pancreatitisben és pancreastumorban (27)



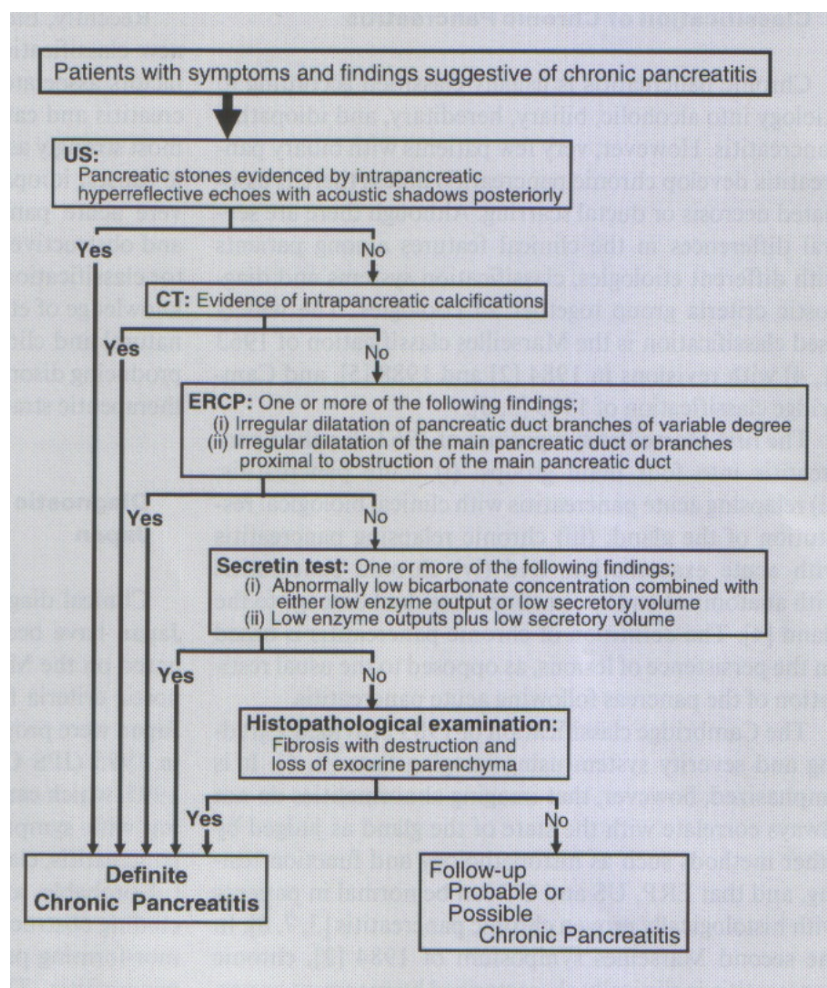
Ismeretes, hogy az angiotensin konvertáló enzim (ACE) végzi az angiotensin I. – II. átalakulást. Ez utóbbi a fibrogenesis szereplője, vesében, májban és a szívben is serkenti a fibrotikus átalakulást. *Oruc és mtsai* feltételezték, hogy az ACE gén polimorfizmusa olyan enzimet eredményezhet, amely módosíthatja a chronicus pancreatitises lefolyását (30). 155 chronicus pancreatitises betegben és 163 kontrollban hasonlították össze az ACE gén polimorfizmusát, de a gén deléciós frekvenciájában nem találtak érdemi eltérést a két csoport között.

Watanabe és mtsai szellemes kísérletben vizsgálták a nyomás növekedésének hatását a PSC aktivációjára és a szerv kötőszövetes átalakulására (31). A gondolatot az vetette fel, hogy a klinikumból ismeretes az intrapancreaticus nyomás növekedése chronicus pancreatitises betegekben. Patkány PSC kulturában helium gáz alkalmazásával túlnyomást hoztak létre, és vizsgálták a sejtek proliferációs aktivitását, az I. típusú kollagén és símaizomsejt aktin expresszóját. Valamennyi paraméter jelentős növekedését észlelték.

Klinikai vizsgálatok

A chronicus pancreatitis **diagnosztikája** az elmúlt években egyre inkább a betegség morfológiai jeleinek felderítésének irányába tolódott el, a funkcionális vizsgálatok kevésbé jutnak szerephez. Ennek oka egyrészt az, hogy a morfológiai eltérések a képalkotó vizsgálatok fejlődésével viszonylag egyszerűen megállapíthatóak. Másrészt nem áll rendelkezésünkre olyan vizsgáló módszer, mellyel a pancreas exokrin elégtelensége kellő biztonsággal és a beteg kis megterhelésével megállapítható lenne. Hangsúlyosan igaz ez a chronicus pancreatitis korai stádiumaira. *Otsuki* összefoglaló közleményében a Japán Pancreas Társaság ajánlása alapján mutatja be az alkalmazott és javasolt diagnosztikus algoritmust. (32). Ennek lényege, hogy a képalkotó vizsgálatok, a pancreas funkciós próbák és a szövettani vizsgálat adatait egymástól függetlennek tekintik, és a chronicus pancreatitis diagnózisának felállításához akár az egyik kritériumot is elégségesnek tartják, függetlenül a betegség etiológiájától (8. ábra).

8. ábra. A chronicus pancreatitis diagnosztikus algoritmusa (32)



Otsuki véleménye szerint az ERCP vizsgálattal észlelt jelentős fokú vezetékrendszeri eltéréssel járó chronicus pancreatitis jellemzője az irreverzibilitás. Szemben az autoimmun (33) vagy obstructív típusú chronicus pancreatitisszel, melyeket a reverzibilis morfológiai eltérések jellemeznek, a súlyos vezetékeltérésekkel járó esetek a pancreasvezeték progenitor sejtjeinek károsodása és megkevesbedése révén válnak visszafordíthatatlanná.

A rendszeresen alkoholt fogyasztó, hasi fájdalomról panaszkodó betegekben előforduló kórképek **differenciál-diagnosztikáját**, a kivizsgálás ajánlott stratégiáját tekinti át *Chello* a Gastroenterologyban megjelent összefoglaló közleményében (34). A laboratóriumi leletek, modern képalkotó vizsgálatok értékelése alapján általában lehetséges a panaszokat

okozó eltérések pontos értékelése. Alapos áttekintést kapunk az egyes hasi kórképek jellemzőiről és az elkülönítésükhöz szükséges diagnosztikus lépésekről.

A chronicus pancreatitishez vezető **etiológiai tényezők** között egyre nagyobb számban látnak napvilágot azok a *genetikai eltérések*, melyek a kódolt fehérjék módosulása vagy az alkohol megváltozott metabolizmusa révén vezethetnek a betegség kialakulásához. Évtizedek óta megválaszolatlan az a kérdés, vajon rendszeresen jelentős mennyiségű alkoholt fogyasztók között miért van lényeges eltérés a kialakuló betegségek megjelenése (chronicus pancreatitis, májcirrhosis, neuropathia, stb) és súlyossága tekintetében. *Verlaan és mtsai* az alkohol lebontásában szerepet játszó enzimek (alkohol dehydrogenáz /ADH3/, cytochrom P450 /CYP2E1/) polimorfizmusát vizsgálta a chronicus pancreatitis betegekben és a kontrollokban (35). Alkoholos chronicus pancreatitisben a CYP2E1 enzim 6 DD genotípusa jelentősen gyakrabban fordult elő, mint a nem pancreatitis alkoholistákban. A genotípus kevésbé hatékony alkohol lebontó mikroszomális enzimet eredményez, elhúzódozó acetaldehyd képződéssel, magasabb alkoholbevitel lehetőségével.

Változatlanul intenzív kutatások folynak a szekréciós enzimeket kódoló gének hibáinak feltérképezése területén. *Schneider és mtsai* a tripszin inhibitor (SPINK1) gén mutációjának szerepét tekinti át a hereditár pancreatitis kialakulásában (36). *Chandak és mtsai* a kationos tripszinogén gén (PRSS1) és a chronicus pancreatitis kialakulásának összefüggéseit vizsgálva nem talált korrelációt a gén mutáció előfordulása és a betegség gyakorisága között (37). *Teich és mtsai* a PRSS1 gén egy új, eddig nem vizsgált mutációjáról (E79K) számolnak be, ami az anionos tripszinogén gén (PRSS2) transzaktivációját okozza és a familiális chronicus pancreatitis kialakulásának új mechanizmusát veti fel (38).

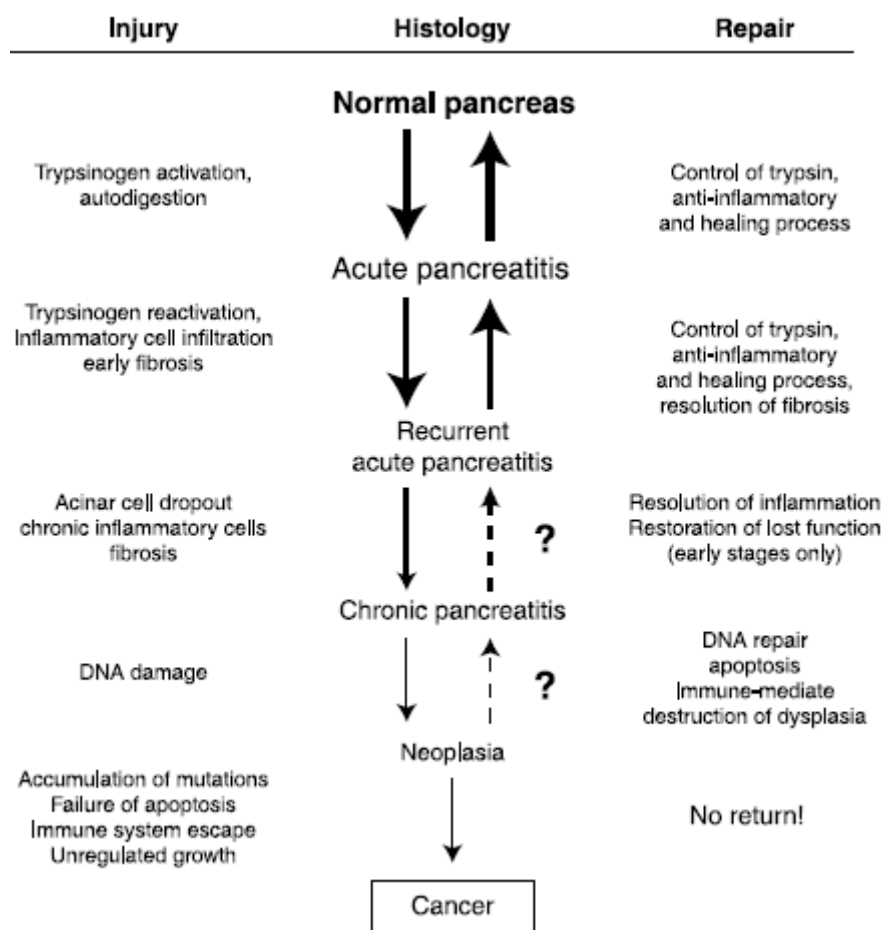
Bár a chronicus pancreatitis funkcionális diagnosztikája az elmúlt években háttérbe szorult, évről-évre számos közlemény foglalkozik a pancreas csökkent enzimtermelésének kimutatási lehetőségeivel. *Casellas és mtsai* a hidrogén kilégzési teszt diagnosztikus értékét vizsgálták, és megállapították, hogy a vizsgálat szenzitivitása nem elég magas, ezért alkalmazását nem javasolják (39). *Forsmark* szerkesztőségi közleményben foglalkozik a chronicus pancreatitis során észlelt malabszorpcióval és diagnosztikájának lehetőségeivel (40) annak kapcsán, hogy *Dumasy és mtsai* a zsíremésztés meghatározásáról közöltek tanulmányt (41). A steatorrhea meghatározása székletzsír terheléssel igen körülményes, ráadásul a betegség korai stádiumaiban kimutatása igen bizonytalan. A szerzők 60 chronicus pancreatitis betegben vizsgálták a panaszok, tünetek és funkciós próbák összefüggését. Megállapításuk szerint szükséges lenne a betegség lefolyásának folyamatos jellemzése annak

progresszív jellege miatt, a rendelkezésre álló funkcionális vizsgálatok azonban erre nem alkalmasnak.

A chronicus pancreatitis belgyógyászati **kezelésének** legfontosabb eleme a pancreas csökkent exocrin funkciója következtében a vékonybélben kialakult elégtelen emésztőenzim aktivitás visszapótlása, az *enzim szubsztitúció*. A terápia elvei évek óta változatlanok, lényege a sertés pancreatin készítmények emelt dózisú adagolása, általában 25000-40000 E lipáz étkezésenként. *Keller és Layer* összefoglalják a kezelés indikációit, a sikertelenség esetleges okait és a jövőbeni lehetőségeit (42). *Cartmell és mtsai* a fájdalommal járó chronicus pancreatitis kezelésének egy újszerű lehetőségét vetették fel (43). A leukotriénekről ismeretes, hogy arachidonsavból több lépcsős enzimatis átalakulás során képződnek, és mint gyulladásos mediátorok, szerepet játszanak a fehérvérsejtek (mastocyták, eosinofilek) chemataxisában, vazokonstriktor hatásúak, és növelik a vaszkuláris permeabilitást. Az eosonofil sejtek, melyek a leukotriének legfontosabb forrásai, igen nagy számban fordulnak elő chronicus pancreatitises betegekben a pancreas perineurális infiltrátumában, így szerepet játszanak a fájdalom kialakulásában. A leukotrién receptor antagonistá tulajdonságú vegyület (montelukast) azonban a chronicus pancreatitises eredetű fájdalom csökkentésében nem váltotta be a hozzá fűzött reményeket.

A chronicus pancreatitis lefolyásának értékelésekor visszatérő gondolat, hogy a pancreas tumoros átalakulásának valószínűsége nagyobb, mint az egészséges populációban. *Whitcomb* kiváló áttekintést ad a folyamatban szerepet játszó genetikai és környezeti tényezőkről és a lehetséges patomechanizmusról (44). A pancreas visszatérő gyulladásos betegségének átalakulása a tumor irányába részben a fokozott növekedési és proliferatív faktorok hatásának, másrészt pedig mutációk sorozatának és akkumulációjának eredménye (9. ábra). Ezeknek a komplex és csak részben tisztázott hatásoknak a morfológiai megjelenési formája a pancreas intraepiteliális neopláziája (PanIN), melyre a duktális hámsejtek különböző fokú diszpláziája a jellemző. *Withcomb* teóriája szerint ugyanakkor a pancreas tumoros állapotából nincs lehetőség az ellenkező irányú átalakulásra. Elképzelhető azonban a pancreatitis gyulladásos folyamatainak csökkenése, ezáltal az enyhébb morfológiai kép visszaállítása.

9. ábra. A pancreas gyulladásos és tumoros károsodásának és reparációjának modellje (45)



Változatlanul jelentős érdeklődés kíséri a chronicus pancreatitises betegek életminőségének alakulását és jellemzőit. *Wehler és mtsai* 265 beteg kérdőíves (Short Form-36 Healths Survey) felmérése kapcsán az életminőség fizikai és emocionális komponenseit egészségesekével vetették össze (45). A betegség egyes stádiumai az életminőséggel szoros összefüggést mutattak, és alapul szolgálhatnak terápiás intervenciók hatásának felméréséhez.

Irodalom:

1. Bhatia M: Apoptosis versus necrosis in acute pancreatitis. *Am J Phys Gastrointest Liver Phys* 2004, 286: G189-G196.
2. Bhatia M: Apoptosis of pancreatic acinar cells in acute pancreatitis: is it good or bad? *J Cell Mol Med* 2004, 8: 402-409.
3. Hartwig W, Werner J, Warshaw AL et al: Membrane-bound ICAM-1 is upregulated by trypsin and contributes to leukocyte migration in acute pancreatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004, 287: G1194-99.
4. Wittel UA, Rau B, Gansauge F et al: Influence of PMN leukocyte-mediated pancreatic damage on the systemic immune response in severe acute pancreatitis in rats. *Dig Dis Sci* 2004, 49: 1348-57.
5. Oruc N, Ozutemiz AO, Yukselen V et al: Infliximab: A new therapeutic agent in acute pancreatitis? *Pancreas* 2004, 28 (1): e1-e18.
6. Yang YL, Li JP, Li KZ et al: Tumor necrosis factor α antibody prevents brain damage of rats with acute necrotizing pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2004, 10: 2898-900.
7. Chen ZQ, Tang YQ, Zhang Y et al: Adenoviral transfer of human interleukin-10 gene in lethal pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2004, 10: 3021-25.
8. Goldacre MJ, Roberts SE: Hospital admission for acute pancreatitis in an English population, 1963-98: database study of incidence and mortality. *BMJ* 2004, 328: 1466-69.
9. Andersson R, Andersson B, Haraldsen P et al: Incidence, management and recurrence rate of acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 2004, 39: 891-94.
10. Morton C, Klatsky AL, Udaltsova N: Smoking, coffee and pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2004, 99: 729-30.

11. Choudari CP, Imperiale TF, Sherman S et al: Risk of pancreatitis with mutation of the cystic fibrosis gene. *Am J Gastroenterol* 2004, 99: 1358-63.
12. Gelrud A, Sheth S, Banerjee S et al: Analysis of cystic fibrosis gene product (CFTR) function in patients with pancreas divisum and recurrent acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2004, 99: 1557-62.
13. Kamisawa T: Clinical significance of the minor duodenal papilla and accessory pancreatic duct. *J Gastroenterol* 2004, 39: 605-15.
14. Howard TJ, Moore SA, Saxena R et al: Pancreatic duct strictures are a common cause of recurrent pancreatitis after successful management of pancreatic necrosis. *Surgery* 2004, 136: 909-16.
15. Mentula P, Kylanpää ML, Kemppainen E, Jansson SE, Sarna S, Puolakkainen P, Haapiainen R, Repo H: *Br J Surg* 2005, 92: 68-75.
16. Johnson CD, Lempinen M, Imrie CW, Puolakkainen P, Kemppainen P, Carter R, McKay C: Urinary trypsinogen activation peptide as a marker of severe acute pancreatitis. *Br J Surg* 2004, 91: 1027-33.
17. Rau B, Krüger CM, Schilling MK: Procalcitonin: improved biochemical severity stratification and postoperative monitoring in severe abdominal inflammation and sepsis. *Langenbecks Arch Surg* 2004, 389: 134-44.
18. Johnson CD, Abu-Hilal M, Members of the British Acute Pancreatitis Study Group: Persistent organ failure during the first week as a marker of fatal outcome in acute pancreatitis. *Gut* 2004, 53: 1340-44.
19. McKay CJ, Imrie CW: The continuing challenge of early mortality in acute pancreatitis 2004, 91: 1243-44.
20. Tenner S: Initial management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2004, 99: 2489-94.

21. Brown A: Prophylactic antibiotic use in severe acute pancreatitis: hemlock, help or hype? *Gastroenterology* 2004, 126: 1195-98.
22. Isenmann R, Rünzi M, Kron S et al: Prophylactic treatment in patients with predicted severe acute pancreatitis: A placebo-controlled, double-blind trial. *Gastroenterology* 2004, 126: 997-1004.
23. Machala W, Wachowicz N, Komorowska A et al: The use of drotrecogin alfa (activated) in severe sepsis during acute pancreatitis – two case studies. *Med Sci Monit* 2004, 10: CS31-36.
24. Seta T, Noguchi Y, Shimada T et al: Treatment of acute pancreatitis with protease inhibitors: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004, 16: 1287-93.
25. Marik PE, Zaloga GP: Meta-analysis of parenteral nutrition versus enteral nutrition in patients with acute pancreatitis. *BMJ* 2004, 326: 1407-12.
26. Besselink MGH, Timmerman HM, Buskens E et al: Probiotic prophylaxis in patients with predicted severe acute pancreatitis (PROPATRIA): design and rationale of double-blind, placebo-controlled randomised multicenter trial. *BMC Surgery* 2004, 4: 12-18.
27. Szentkereszty Z, Czimbalmos A, Kotán R et al: Quality of life following acute necrotizing pancreatitis. *Hepato-Gastroenterol* 2004, 51: 1172-74.
28. Jaster R: Molecular regulation of pancreatic stellate cell function. *Molecular Cancer* 2004, 3: 26-34.
29. Madro A, Celinski K, Stomka M: The role of pancreatic stellate cells and cytokines in the development of chronic pancreatitis. *Med Sci Monit* 2004, 10: RA166-170.
30. Oruc N, Lamb J, Kutlu OC et al: The functional angiotensin converting enzyme gene I/D polymorphism does not alter susceptibility to chronic pancreatitis. *J Pancreas* 2004, 5: 457-63.
31. Watanabe S, Nagashio Y, Asaumi H et al: Pressure activates rat pancreatic stellate cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004, 287: G1175-83.

32. Otsuki M: Chronic pancreatitis. The problem of diagnostic criteria. *Pancreatology* 2004, 4: 28-41.
33. Kim KP, Kim MH, Song MH et al: Autoimmun chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2004, 99: 1605-16.
34. Cello JP: Alcoholic patient with constant abdominal pain and normal amylase. *Gastroenterology* 2004, 126: 895-902.
35. Varlaan M, Te Morsche RHM, Roelofs HMJ et al: Genetic polymorphism in alcohol-metabolizing enzymes and chronic pancreatitis. *Alcohol and Alcoholism* 2004, 39: 20-24.
36. Schneider A, Barmada MM, Slivka A et al: Clinical characterization of patients with idiopathic chronic pancreatitis and SPINK1 mutation. *Scand J Gastroenterol* 2004, 39: 903-4.
37. Chandak GR, Idris MM, Reddy DN et al: Absence of PRSS1 mutations and association of SPINK1 trypsin inhibitor mutations in hereditary and non-hereditary chronic pancreatitis. *Gut* 2004, 53: 723-28.
38. Teich N, Maréchal CL, Kukor Z et al: Interaction between trypsinogen isoforms in genetically determined pancreatitis: Mutation E79K in cationic trypsin (PRSS1) causes increased transactivation of anionic trypsinogen (PRSS2). *Hum Mutat* 2004, 23: 22-31.
39. Casellas F, Guamer L, Antolin M et al: Hydrogen Breath test with low-dose rice flour for assessment of exocrine pancreatic insufficiency. *Pancreas* 2004, 29: 4-8.
40. Forsmark CE: Chronic pancreatitis and malabsorption. *Am J Gastroenterol* 2004, 99: 1355-57.
41. Dumasy V, Delhaye M, Cotton F et al: Fat malabsorption screening in chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2004, 99: 1350-54.

42. Keller J, Layer P: Pancreatic enzyme supplementation therapy. Curr Treatment Options Gastroenterol 2003, 6: 369-374.
43. Cartmell MT, O'Reilly DA, Porter C et al: A double-blind placebo-controlled trial of a leukotriene receptor antagonist in chronic pancreatitis in humans. J Hepatobil Pancreat Surg 2004, 11: 255-59.
44. Withcomb DC: Inflammation and cancer V. Chronic pancreatitis and pancreatic cancer. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2004, 287: G315-G319.
45. Wehler M, Nichterlein R, Fischer B et al: Factors associated with health-related quality of life in chronic pancreatitis. Am J Gastroenterol 2004, 99: 138-46.