

dc_617_12

MTA DOKTORI ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

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

Dr. Czakó László



Szegedi Tudományegyetem, ÁOK
I. sz. Belgyógyászati Klinika

SZEGED
2013

TARTALOMJEGYZÉK

1. BEVEZETÉS	3
1.1. Kísérletes vizsgálatok	3
1.1.1. Akut pancreatitis patomechanizmusa: gyulladásos mediátorok	3
1.1.2. Hiperlipidémia és az akut pancreatitis kölcsönhatása	3
1.2. Klinikai vizsgálatok	4
1.2.1. Hiperlipidémia és az akut pancreatitis kölcsönhatása	4
1.2.2. A vékonybél szerepe a pancreas enzimszekrécióban	4
1.2.3. Mágneses rezonanciás cholangio-pancreatographia alkalmazása	5
1.2.4. Autoimmun pancreatitis	5
1.2.5. Pancreas enzimpótló terápia	6
1.2.6. Pancreatogen diabetes	7
2. CÉLKITŰZÉSEK	9
2.1. Kísérletes vizsgálatok	9
2.2. Klinikai vizsgálatok	9
3. MÓDSZEREK	10
4. EREDMÉNYEK	10
4.1. Kísérletes vizsgálatok	10
4.1.1. Gyulladásos mediátorok vizsgálata L-arginin indukálta akut pancreatitisben	10
4.1.2. Hiperlipidémia hatása az akut pancreatitis lefolyására	11
4.2. Klinikai vizsgálatok	12
4.2.1. Hiperlipidémia hatása az akut pancreatitis lefolyására	12
4.2.2. A vékonybél szerepe a pancreas enzimszekrécióban	13
4.2.2.1. Reinfúziós Lundh-teszt	13
4.2.2.2. Jejunalisan adott tesztétel hatása	13
4.2.3. Mágneses rezonanciás cholangio-pancreatographia alkalmazása	13
4.2.3.1. A pancreas exokrin funkciójának megítélése	13
4.2.3.2. A pancreatobiliáris rendszer morfológiai vizsgálata	14
4.2.4. Autoimmun pancreatitis vizsgálata	15
4.2.4.1. Hazai multicentrikus vizsgálat	15
4.2.4.2. Autoimmun pancreatitis és szisztémás autoimmun betegségek társulása	15

4.2.4.3. Nemzetközi multicentrikus vizsgálat	16
4.2.5. Pancreas enzimpótló terápia eredményességének vizsgálata...	17
4.2.5.1. Hazai multicentrikus vizsgálat	17
4.2.5.2. Nemzetközi multicentrikus vizsgálat	17
4.2.6. Pancreatogen diabetes kezelése	19
5. ÚJ MEGÁLLAPÍTÁSOK.....	21
6. MEGBESZÉLÉS.....	23
6.1. Kísérletes vizsgálatok.....	23
6.1.1. Akut pancreatitis patomechanizmusa: gyulladásos mediátorok	23
6.1.2. Hiperlipidémia hatása az akut pancreatitis lefolyására.....	24
6.2. Klinikai vizsgálatok	25
6.2.1. Hiperlipidémia hatása az akut pancreatitis lefolyására.....	25
6.2.2. A vékonybél szerepe a pancreas enzimszekrécióban	26
6.2.2.1. Reinfúziós teszt	26
6.2.2.2. Jejunalisan adott tesztétel hatása	27
6.2.3. Mágneses rezonanciás cholangio-pancreatographia alkalmazása	27
6.2.3.1. A pancreas exokrin funkciójának megítélése	27
6.2.3.2. A pancreatobiliáris rendszer morfológiai vizsgálata	28
6.2.4. Autoimmun pancreatitis vizsgálata.....	29
6.2.4.1. Hazai multicentrikus vizsgálat	29
6.2.4.2. Autoimmun pancreatitis és szisztémás autoimmun betegségek társulása	30
6.2.4.3. Nemzetközi multicentrikus vizsgálat	31
6.2.5. Pancreas enzimpótló terápia eredményességének vizsgálata...	32
6.2.5.1. Hazai multicentrikus vizsgálat	32
6.2.5.2. Nemzetközi multicentrikus vizsgálat	33
6.2.6. Pancreatogen diabetes kezelése	34
7. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS.....	36
8. KÖZLEMÉNYEK.....	37
9.1. Az értekezés alapjául szolgáló közlemények	37
9.2. A Ph.D. értekezésben szereplő közlemények.....	42
9.3. Egyéb közlemények	43
9.4. Könyv és könyvfejezetek.....	50
9. SCIENTOMETRIAI ADATOK.....	52

1. BEVEZETÉS

1.1. Kísérletes vizsgálatok

1.1.1. Akut pancreatitis patomechanizmusa: gyulladáso mediátorok

Az akut pancreatitis az esetek 80%-ában enyhe, ödémás típusú, koplalás és folyadékpótlás mellett néhány nap alatt meggyógyul. Az esetek 20%-ában alakul ki nekrozis, s itt már jelentősebb mortalitással kell számolnunk. A szervi elégtelenség kialakulása alapvetően meghatározza a betegség prognózisát: ha nincs szervelégtelenség, akkor nekrotizáló pancreatitisben is 0% körüli a mortalitás; egyszerű elégtelenség esetén kisebb 10%-nál, többszervi elégtelenség esetén viszont már 35–40%-os.

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

Az akut pancreatitis patomechanizmusának tanulmányozására különböző állatmodellek állnak rendelkezésre. A modellek többsége azonban *invazív*, technikailag nehéz létrehozni, nem jól reprodukálható. Vizsgálatainkban egy egyszerű, nem *invazív*, jól reprodukálható és homogén eloszlású nekrotizáló pancreatitist eredményező állatmodellt alkalmaztunk, mely a humán pancreatitishez hasonló biokémiai és morfológiai elváltozásokat okoz.

1.1.2. Hiperlipidémia és az akut pancreatitis kölcsönhatása

A hiperlipidémia és az akut pancreatitis társulása már több mint 150 éve ismert. Hipertrigliceridémia (HTG) az etiológiai tényező a heveny pancreatitis 1–7%-ában, míg a gesztációs pancreatitis 56%-át okozza a HTG. Az a szérum triglicerid (TG) szint, amely felett az akut pancreatitis kialakul pontosan nem ismert, de elfogadott, hogy 11,3 mmol/l feletti TG szint szükséges a pancreatitis indukálásához. Ennél magasabb TG szint esetén a betegek 25%-ában alakul ki pancreatitis; a patomechanizmus azonban nem ismert.

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

1.2. Klinikai vizsgálatok

1.2.1. Hiperlipidémia és az akut pancreatitis kölcsönhatása

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

1.2.2. A vékonybél szerepe a pancreas enzimszekrécióban

Bár a humán pancreas enzimszekréciót stimuláló és gátló hatások ismeretek, az elfogyasztott étel által kiváltott enzimszekréció regulációja nem teljesen tisztázott. Ennek egyik oka, hogy a vékonybél tartalom jelenlétében nehéz mérni a pancreas szekréciót anélkül, hogy befolyásolnánk azon fiziológiás (gyomor, pancreas, bél és epe) folyamatokat, melyek együttesen felelősek az étkezésre adott összetett válaszáért. Ezért fontos, hogy az étel kiváltotta pancreas szekréció tanulmányozásakor ne távolítsunk el jelentős mennyiségű pancreasnedvet a duodenumból. A Lundh-teszt során is a fiziológiás viszonyok tanulmányozásához célszerű az aspirált duodenum nedvet visszainfundálni a vékonybélbe, hogy a chymus az egész béltraktussal érintkezve kifejthesse a pancreas enzimszekrécióra gyakorolt fiziológiás hatását.

A jejunális táplálás gyulladásoz pancreas betegségekben kifejtett kedvező hatásáról a 90-es években jelentek meg az első közlemények. Az intrajejunálisan beadott étel gasztrointesztinális hormonokra gyakorolt hatásáról csak néhány adat áll rendelkezésre. A posztprandiális pancreas exokrin szekréció regulációjában a leghangsúlyosabb szerepe az un. intesztinális fázisnak van. A gasztroduodenum, de különösen a Treitz-szalag alatti bélterületek szabályzó mechanizmusai azonban nem ismertek. Vizsgálá-

tainkkal a jejunum pancreas enzimszekréció szabályozásában betöltött szerepét kívánjuk tanulmányozni.

1.2.3. Mágneses rezonanciás cholangio-pancreatographia (MRCP) alkalmazása

A krónikus pancreatitis diagnózisát rendszerint későn, az előrehaladott stádiumban állítják fel; a terápiás beavatkozások ekkor már csak kevés sikerrel kecsegtetnek. A korábbi felismerést lehetővé tevő vizsgálatok *invazív*, költségesek, szövődménnyel járhatnak, ráadásul a hazai egészségügyi intézetek jelentős részében nem elérhetők. Mindezek alapján érthető, hogy a pancreatológusok régi vágya egy olyan vizsgálómódszer, amely mentes az előbb felsorolt hátrányoktól, eléggé szenzitív és specifikus a krónikus pancreatitis diagnózisában, lehetőleg *nem invazív* és nem túl drága.

A mágneses rezonancia olyan új, *nem invazív* képalkotó eljárás, amely kiváló minőségű képet ad a pancreas parenchymáról (MRI), valamint kontrasztanyag alkalmazása nélkül ábrázolja az epe- és a pancreasvezetékét (MRCP). Secretin adásával kiegészítve az MRCP (S-MRCP) módszerét dinamikus vizsgálatot tudunk végezni, mely a parenchymáról, a vezetékrendszerrel és indirekt módon a pancreas exokrin működéséről ad információt.

A biliopancreatikus betegségek morfológiai diagnózisában jelenleg az egyik legérzékenyebb vizsgálómódszer az endoszkópos retrográd cholangio-pancreatographia (ERCP). A vizsgálat sikeressége jelentősen függ a vizsgáló tapasztalatától, de a legnagyobb forgalmú központokban sem haladja meg a 95%-ot. Korábbi bélműtétek, duodenum diverticulum, duodenum stenosis fennállása jelentősen megnehezíti, időnként lehetetlenné teszi a vizsgálat kivitelezését, ill. növeli a szövődmény rátát. A vizsgálat további hátránya, hogy elvégzéséhez szedáció szükséges, nem ad információt az extraductális képletekről és teljes vezeték obstrukció esetén az elzáródás hossza és a proximális vezeték szakasz nem ábrázolódik. Igen nagy szükség van tehát egy *nem invazív*, biztonságos és szenzitív diagnosztikus eljárásra azokban a biliopancreatikus betegekben, ahol az ERCP nem kivitelezhető.

1.2.4. Autoimmun pancreatitis

Az autoimmun pancreatitis (AIP) a krónikus pancreatitis egy speciális, egyre gyakrabban felismert formája. A szövettani kép alapján az AIP-nek két típusát különböztetjük meg: az 1-es és 2-es típusút. Az 1-es típus, vagy más

néven lymphoplasmocytás szklerotizáló pancreatitis (LPSP) jellemzője a periductalis lymphoplasmocytás beszűrődés, örvénylő fibrózis, obliteratív phlebitis, valamint az IgG4-pozitív plazmasejtek jelenléte. Az LPSP gyakran egy IgG4-asszociált betegség hasnyálmirigy-manifesztációja, az esetek 40–50%-ában más szervi (például nyálmirigy, epeút, vastagbél, retroperitoneum, nyirokcsomó, vese) érintettség is előfordul. A 2-es típusú AIP-t más néven idiopathias ductuscentrikus pancreatitisnek (IDCP-nek) vagy granulocytás epithelsejt laesioval (GEL-lel) társuló pancreatitisnek nevezzük. Szöveti jellemzője – a lymphoplasmocytás beszűrődés mellett –, hogy a közepes és kisméretű ductusok epithelsejtjeit neutrophil granulocyták árasztják el, ezáltal károsítják a hámsejteket és eltömeszelik a vezeték lumenét. Immunológiailag a betegek 43%-ában a szérum gamma-globulin, 62–80%-ában a szérum immunoglobulin G (IgG), 68–92%-ában pedig a szérum IgG4 szint emelkedett.

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

Mivel az AIP betegek csak az utóbbi időben kerültek diagnosztizálásra, a betegség hosszú távú következményei még nem ismertek. Releváns következtetések levonásához kellő számú beteg utánkövetése szükséges, amelyre csak nemzetközi vizsgálatok keretében van lehetőség.

1.2.5. Pancreas enzimpótló terápia

A krónikus pancreatitis patomechanizmusa részleteiben a mai napig nem ismert, a betegség klasszifikációja nem kielégítő és standardizált kezelés sem áll rendelkezésre. A betegség kezelésében kontrollált interdiszciplináris tanulmányok nélkül alkalmazott új terápiás módszerek is a kezelés megoldatlanságára hívják fel a figyelmet. A krónikus pancreatitis lefolyását és a különböző terápiás beavatkozások hatásosságát vizsgáló tanulmányok a betegség morbiditására, mortalitására, az exokrin és endokrin pancreas elégtelenség megjelenésére és a fájdalom súlyosságára helyezték a hangsúlyt. A fájdalom vezető tünet krónikus pancreatitisben, azonban csak egyetlen aspektusa az életminőségnek.

Krónikus pancreatitisben, mint jóindulatú betegségben a terápia alapvető célja a beteg életminőségének a javítása kell, hogy legyen. Az életminőség meghatározása, mint standard összehasonlítási alap egyre nagyobb szerepet kell, hogy kapjon a betegség kezelésében rendelkezésre álló terápiák megítélésében. Az enzimszubsztitúciós kezelés zsírszékelést és fájdalmat csökkentő hatását már igazolták, azonban e kezelésnek az életminőségre gyakorolt hatása teljességgel ismeretlen.

Részleges vagy teljes pancreas reszekció a pancreas carcinoma és a krónikus pancreatitis elfogadott kezelési módja. Részleges pancreatectomia esetén ugyan marad vissza reziduális pancreas szövet és valamennyi pancreas funkció, azonban a betegek többségénél exokrin pancreas elégtelenség alakul ki. Total pancreatectomia után viszont teljesen kiesik a pancreas működése. Az exokrin elégtelenség a táplálék maldigeszcióját, a tápanyagok malabszorpcióját eredményezi, ami klinikailag zsírszékelést, hasi fájdalmat, puffadást, fogyást és malnutríciót okoz. Az exokrin elégtelenség okától függetlenül a standard terápia a pancreas enzimpótlás. Klinikai vizsgálatok bizonyították az enteroszolvens bevonatú, mikrogranulátum kiserelésű pancreatin készítmények exokrin pancreas elégtelenségben kifejtett hatékonyságát, biztonságosságát. Azonban a nagy dóziszú pancreatin készítmény hatásosságát pancreas műtétet követően még nem vizsgálták és hosszú távú hatékonysági és biztonságossági vizsgálatok sem állnak rendelkezésre ebben a betegcsoportban.

1.2.6. Pancreatogen diabetes

A pancreatogen diabetes mellitus (DM) a hasnyálmirigy exokrin betegségei következtében kialakuló cukorbetegség. Okozhatja az akut vagy a krónikus pancreatitis progressziója, cystás fibrózis, de eredményezheti pancreas műtét és malignus folyamat is. A WHO a pancreatogen DM-et megkülönbözteti az 1-es és 2-es típusú DM-től és a diabetes egy külön alcsoportjának tekinti (az egyéb diabetesformák közé sorolja). Általánosságban elmondható, hogy az exokrin pancreas betegségek a DM kialakulásának kb. 8%-áért tehető felelősé, míg a DM 30 és 83% közötti gyakorisággal fordul elő krónikus pancreatitisben.

Pancreatogen DM-ben mind a béta-, mind az alfa-sejtek károsodnak, ezért a betegség patomechanizmusa és klinikai jellemzői is eltérnek az 1-es és 2-es típusú DM-től, s ennek megfelelően a kezelés alapelvei is különbözőek.

A glükagon elválasztás az első és legfontosabb védekező mechanizmus a hipoglikémia ellen, amelynek megszűnése pancreatogen DM-ben súlyos hipoglikémiához vezethet. A pancreatogen DM kezelésével kapcsolatban nincs egységes álláspont, mivel sem az 1-es, sem a 2-es típusú DM terápiás protokolljába nem illik bele. A nagy klinikai vizsgálatokban (UKPDS, DCCT) a pancreatogen diabetes kizáró tényezőként szerepelt; következésképpen nincs bizonyítékokon alapuló gyakorlat e betegcsoport kezelésében.

2. CÉLKITŰZÉSEK

2.1. Kísérletes vizsgálatok

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

2.2. Klinikai vizsgálatok

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

3. MÓDSZEREK

A munkánk során alkalmazott módszereket, ill. statisztikai elemzéseket terjedelmi okokból nem ismertetem, ezek a dolgozatokban részletesen megtalálhatók.

4. EREDMÉNYEK

4.1. Kísérletes vizsgálatok

4.1.1. Gyulladásos mediátorok vizsgálata L-arginin indukálta akut pancreatitisben

L-arginin (Arg) adása akut nekrotizáló pancreatitist indukált. A malonil-dialdehid (MDA) koncentrációja szignifikánsan emelkedett, míg az endogén gyökfogók aktivitása szignifikánsan csökkent a pancreatitis során a hasnyálmirigyben a kontroll csoporthoz képest. A xantin oxidáz (XOD)-inhibitor allopurinol előkezelés kivédte az amiláz aktivitás és az MDA koncentráció emelkedését és mérsékelte a scavengerek szöveti szintjének csökkenését és a pancreasban a szövettani elváltozások súlyosságát.

A májban és a vesében az MDA koncentrációja szignifikánsan megemelkedett a pancreatitis állapotban kontroll csoporthoz képest. Allopurinol előkezelés hatására a vesében nem jött létre szignifikáns MDA szint emelkedés. Az Mn-, és Cn, szuperoxid dizmutázok (SOD) és a (glutation peroxidáz) GPx aktivitás szignifikánsan csökkent, míg a kataláz aktivitás magasabb volt a májban a pancreatitis során a kontroll csoporthoz képest. Allopurinol előkezelés szignifikánsan növelte a Cu,Zn-SOD és a GPx aktivitást a májban a pancreatitis csoporthoz képest. Az Mn-, és Cu,Zn-SOD, a GPx és a kataláz aktivitás szignifikánsan alacsonyabb volt a vesében a pancreatitis állapotban, mint a kontroll csoportban. Allopurinol előkezelés szignifikánsan növelte a Cu,Zn-SOD és a GPx aktivitást a pancreatitis csoporthoz képest.

A plazma CCK bioaktivitás nem különbözött szignifikánsan az pancreatitis és a kontroll csoportok között és a CCK-antagonista kezelés nem befolyásolta sem az amiláz aktivitás emelkedés mértékét, sem a szövettani elváltozások súlyosságát az Arg kezelt csoporthoz képest.

A TNF- α és az IL-6 citokinek szérumszintje szignifikánsan megemelkedett a pancreatitis kiváltása során a kontroll csoporthoz képest.

A cNOS aktivitás szignifikánsan csökkent 6 órával az Arg kezelés után, majd szintje 24 óránál meghaladta a kontroll csoportét és 48 óránál visszatért a kiindulási értékre. Az iNOS aktivitás szignifikánsan emelkedett 24 és 48 óránál a kontroll csoporthoz képest. A pancreas Evans-kék festék koncentrációja szignifikánsan emelkedett a pancreatitis kiváltása után 24 órával a kontroll csoporthoz képest. A inhibitor N^G-nitro-L-arginin metil észter (L-NAME) kezelés szignifikánsan csökkentette az amiláz aktivitást, a pancreas ödémát, az Evans-kék festék koncentrációját és a cNOS aktivitást a pancreasban 24 órával a pancreatitis kiváltását követően a pancreatitis csoporthoz képest, de nem befolyásolta a szövettani elváltozások súlyosságát.

4.1.2. Hiperlipidémia hatása az akut pancreatitis lefolyására

Koleszterindús diéta önmagában nem befolyásolta a szérum amiláz és lipáz aktivitást és nem okozott szövettani eltérést a pancreasban a normál diétán lévő állatokhoz képest. A koleszterindús diéta nem súlyosította az ödémás pancreatitis sem. Nekrotizáló pancreatitis esetén a hiperlipidémiás állatokban szignifikánsan növekedett a szérum amiláz és lipáz aktivitás, a pancreas ödéma és a szövettani elváltozások súlyossága a nem hiperlipidémiás csoporthoz képest.

A következőkben a hiperlipidémia akut nekrotizáló pancreatitis súlyosbító hatását elemeztük. A hiperlipidémiás nekrotizáló pancreatitis állatokban az Mn-SOD, Cu,Zn-SOD, a GPx és a glutation aktivitás szignifikánsan csökkent, míg a kataláz aktivitás szignifikánsan növekedett a nem hiperlipidémiás pancreatitis állatokhoz képest.

Az NO szintetizáló enzimek közül a cNOS aktivitás szignifikánsan csökkent, míg az iNOS aktivitás szignifikánsan emelkedett a koleszterin diéta hatására a pancreasban. A cNOS aktivitás szignifikánsan tovább csökkent a nekrotizáló pancreatitis állatokban és az aktivitása szignifikánsan alacsonyabb maradt a koleszterin diétán lévő pancreatitis csoporthoz képest a normál diétán lévőkhöz képest. Az iNOS aktivitás szignifikánsan emelkedett a nekrotizáló pancreatitis állatokban és értéke szignifikánsan nagyobb volt a koleszterin diétán lévő pancreatitis csoporthoz képest a normál diétán lévő állatokhoz képest.

Koleszterindús diéta önmagában szignifikánsan fokozta a peroxinitrit képződést a pancreasban. A nekrotizáló pancreatitis állatokban szignifikánsan emelkedett a 3-nitrotirozin szint a kontroll csoportokhoz képest.

Az Arg kezelés szignifikánsan csökkentette az IκB-α expresszióját és ez még tovább csökkent a koleszterin diétán lévő pancreatitiszes állatokban. A koleszterindús diéta önmagában szignifikánsan fokozta az NF-κB DNS-kötő aktivitást a normál diétán lévő állatokhoz képest. Az NF-κB DNS-kötő aktivitás szignifikánsan magasabb volt a koleszterindús diétát kapó nekrotizáló pancreatitiszes állatokban, szemben a normál diétán lévő pancreatitiszes állatokhoz képest.

Koleszterindús diéta önmagában szignifikánsan fokozta a HSP72 szintézist. Arg indukálta akut nekrotizáló pancreatitis tovább fokozta a HSP72 termelődését a pancreasban, mind a normál diétán, mind a koleszterin diétán lévő állatokhoz képest.

4.2. Klinikai vizsgálatok

4.2.1. Hiperlipidémia hatása az akut pancreatitis lefolyására

A HTG kiváltotta akut pancreatitis a vizsgált időszakban előfordult összes akut pancreatitisnek 6,28%-át tette ki. HTG etiológia esetén a betegek szignifikánsan fiatalabbak voltak, és nagyobb számban fordultak elő a férfiak, szemben a nem HTG etiológiájú pancreatitisszel. Az egyéb etiológiai tényezőket vizsgálva az alkohol abúzus szignifikánsan gyakrabban fordult elő a HTG kiváltotta akut pancreatitisben, mint a nem HTG-s etiológia esetén, míg a diabetes mellitus és a diétahiba előfordulása nem különbözött a két csoportban. A#szérum amiláz aktivitás a HTG kiváltotta pancreatitis esetén szignifikánsan kevesebbszer volt magasabb, mint a normálérték háromszorosa, szemben az egyéb etiológiájú pancreatitiszes csoporttal. Az emelkedett lipáz szint előfordulás gyakoriságában nem volt különbség a két csoport között.

A súlyos prognózis, a komplikációk, a sepszis és a pancreas nekrosis előfordulása szignifikánsan gyakoribb volt a HTG kiváltotta akut pancreatitis esetén, szemben a nem HTG etiológiájú csoporttal. A kórházi ápolás átlagos ideje szignifikánsan hosszabb volt a HTG indukálta pancreatitis esetén, mint a nem HTG kiváltotta pancreatitis esetén. Nem volt mortalitás a HTG kiváltotta pancreatitis csoportban, míg nem HTG etiológiájú betegek esetén a mortalitás 1,8% volt.

4.2.2. A vékonybél szerepe a pancreas enzimszekréciónban

4.2.2.1. Reinfúziós Lundh-teszt

A Lundh-tesztétel gyomorba juttatása az amiláz, tripszin és lipáz szekréción jelentős fokozódását eredményezte a kiindulási értékükhöz képest mindkét teszt esetén. A tripszin szekréción mértékében nem volt különbség a két teszt között. Az amiláz szekréción a vizsgálat 60–120. perce között a lipáz elválasztás pedig a vizsgálat 30–60. perce között volt alacsonyabb a hagyományos Lundh-teszt során, szemben a jejunalis visszainfundálással végzett teszttel. Az integrált CCK válasz szignifikánsan nagyobb volt a reinfúziós teszt során, mint a hagyományos Lundh-tesztnél, míg gasztrin szekréción mértéke nem különbözött a két teszt során.

4.2.2.2. Jejunalisan adott tesztétel hatása

A tesztétel jejunumba juttatása fokozta a pancreas enzimek elválasztását a kiindulási értékhez viszonyítva. Az amiláz, tripszin és a lipáz szekréciónja a tesztétel jejunalis adása esetén szignifikánsan alacsonyabb volt az intragasztrikus bejuttatáshoz képest. Atropin infúzió szignifikánsan csökkentette mind a bazális, mind az intragasztrikus, illetve az intrajejunalisan adott tesztétellel stimulált enzimszekréciónkat. A tesztétel intrajejunalis adagolásakor a CCK aktivitás emelkedése később jelentkezett és szignifikánsan kisebb mértékű volt, mint a gyomorba juttatott tesztétel esetén. A tesztétel intrajejunalis adagolásakor nem jött létre szignifikáns gasztrin aktivitás emelkedés.

4.2.3. Mágneses rezonanciás cholangio-pancreatographia alkalmazása

4.2.3.1. A pancreas exokrin funkciójának megítélése

Enyhe és súlyos exokrin pancreas elégtelenségű krónikus pancreatitisese betegeket vizsgáltunk. MR vizsgálat során a pancreas kiindulási T2 jelintenzitása mind az enyhe, mind a súlyos pancreas elégtelenségű krónikus pancreatitisese betegeken szignifikánsan magasabb volt, mint a kontroll csoportban. Secretin *i.v.* adását követően a T2 jelintenzitás növekedés mértéke szignifikánsan kisebb mértékű volt az enyhe és súlyos pancreas elégtelenségű csoportban összehasonlítva a kontroll csoporttal. A kiindulási duodenum átmérőben nem volt szignifikáns különbség a három csoport között. Secretin adását követően létrejövő duodenum telődés mértéke szignifikánsan kisebb mértékű volt a krónikus pancreatitisese betegcsoportokban a kontrollhoz képest. Sem a T2 jelintenzitás változásában sem a duodenum telődés mértékében nem

volt szignifikáns különbség az enyhe és súlyos exokrin pancreas elégtelenségben szenvedő csoport között.

Korreláció számítás során szignifikáns korrelációt találtunk a pancreas T2 jelintenzitás változása és a Lundh-teszt eredménye között, illetve a duodenum telődés mértéke és a Lundh-teszt között.

4.2.3.2. A pancreatobiliáris rendszer morfológiai vizsgálata

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

Hét betegnél terápiás beavatkozásra volt szükség, közülük négyenél műtetre. Ezekben az esetekben a műtéti indikáció felállítása az S-MRCP vizsgálat alapján történt, és a műtéti lelet három esetben megegyezett az S-MRCP vizsgálat eredményével.

Három esetben a beteg általános állapota és életkora miatt percutan transhepatikus drenázs (PTD) segítségével oldottuk meg az epeelfolyási zavart. S-MRCP choledochojejunostomia után kialakult choledocholithiasist, szűk hepatico-jejunostomiás anasztomózist és disztális cholangiocarcinómát igazolt az epeúti obstrukció háttérében. A morfológiai eltéréseket a PTC megerősítet-

te. Az epepasszázst a PTD során behelyezett műanyag drenázs katéterrel, illetve fémsztenttel biztosítottuk.

4.2.4. Autoimmun pancreatitis vizsgálata

4.2.4.1. Hazai multicentrikus vizsgálat

A vizsgálati időszak alatt 17 betegnél diagnosztizáltunk AIP-t. A Leggyakoribb tünet az enyhe hasi fájdalom, mérsékelt fogyás és az obstrukciós icterus volt. Öt betegnél (29%) diagnosztizáltak korábban gyulladós bélbetegséget, 2 betegnek 1-es típusú cukorbetegsége volt, egynek sialadenitise. A szérum pancreasenzimek az esetek 40%-ában, a CA 19-9 17%-ban mutatott mérsékelt emelkedést. A szérum-IgG4 62%-ban, az antinukleáris antitest 50%-ban volt emelkedett, illetve pozitív.

Képkotó vizsgálatok 41%-ban a pancreas diffúz, kolbászszerű kiszélesedését, 47%-ban a pancreas körülírt megnagyobbodását, míg 12%-ban eltérés nélküli hasnyálmirigyvet mutattak. Az ERCP vizsgálat valamennyi esetben a Wirsung-vezeték fali egyenetlenséggel járó szűkületét igazolta: 33%-ban diffúz, 67%-ban szegmentális volt a szűkület. Mind a hét obstrukciós icterusos betegnél az ERCP vizsgálat a közös epevezeték intrapancreaticus szakaszának szűkületét igazolta az elzáródás hátterében, három esetben az epeelfolyás biztosítása céljából sztent behelyezésre került sor. Az IgG4 immunhisztokémiai vizsgálat 63%-ban volt pozitív. A szerológiai negatív eseteknél viszont a klasszikus lymphoplasmocytás infiltráció mellett a ductális epithelsejtek granulocytás beszűrtsége (GEL) volt kimutatható, azaz IDCP igazolódott. Az IDCP-s betegek lényegesen fiatalabbak voltak, nincs férfi dominancia, és gyakori a társulás colitis ulcerosával. Az alkalmazott szteroid terápia hatására valamennyi betegnél remissziót sikerült elérni.

4.2.4.2. Autoimmun pancreatitis és szisztémás autoimmun betegségek társulása

A vizsgált 61 szisztémás autoimmun beteg 28%-ban találtunk emelkedett szérum IgG4 szintet. Az emelkedett IgG4 szintű autoimmun betegek képkotó vizsgálata nem igazolta az AIP fennállását. Megvizsgáltuk a Sjögren-szindróma-A (SS-A) és SS-B autoantitestek előfordulását és ennek az emelkedett szérum IgG4 szinttel való kapcsolatát. Az SS-A és SS-B autoantitestek egyaránt pozitívak voltak 22 Sjögren-szindrómás betegben, közülük hétben volt emelkedett a szérum IgG4 szint. Csak az SS-A autoantitest volt pozitív 9 betegben, közü-

lük kettőnél volt emelkedett a szérum IgG4 szint. Mindkét autoantitest negatív volt 4 betegben, közülük egyben mértünk emelkedett szérum IgG4 szintet.

4.2.4.3. Nemzetközi multicentrikus vizsgálat

1064 beteg került beválasztásra. Az 1-es típusú AIP betegek idősebbek voltak és férfi dominancia volt megfigyelhető köztük, szemben a 2-es típusú AIP-vel. A 2-es típusú AIP betegek aránya alacsonyabb volt az ázsiai országokban (3,7%), mint Európában (12,9%) és Észak-Amerikában (13,7%).

Remissziót csaknem valamennyi 1-es és 2-es típusú AIP betegnél sikerült elérni. A remissziót elérték aránya nagyobb volt az intervencióban (szteroid vagy sebészi kezelés) részesülőknél (99,2%), szemben a csak konzervatív terápiát kapó betegekkel (55,2%) az 1-es típusú AIP esetén. Ezzel szemben a remissziós arány 2-es típusú AIP esetén hasonló volt az intervenció és a konzervatív kezelést kapó betegek között. A szteroid kezelés leggyakoribb indikációja 1-es altípus esetén a sárgaság és a pancreatitis biokémiai jeleivel, vagy a nélkül jelentkező hasi fájdalom volt. A 2-es altípusban a leggyakoribb indikáció a hasi fájdalom és a gyulladós bélbetegség volt.

Az emelkedett szérum IgG4 szint a szteroid kezelés hatására az esetek döntő többségében csökkent és 45,7%-ban normalizálódott 1-es típusú AIP-ben. Mind az 1-es, mind a 2-es típusú AIP diagnózisakor fennálló pancreas megnagyobbodás a szteroid kezelés hatására normalizálódott, vagy a pancreas atrófiás lett.

1-es típusú AIP betegek 31%-ában jelentkezett legalább egy alkalommal relapszus a vizsgálat időtartama alatt, míg a 2-es altípus esetén csak 9%-ban. A relapszusok döntő többsége a szteroiddal kezelt betegekben jelentkezett; 67%-ban a szteroid elhagyásakor, 15%-ban a szteroid leépítésekor és 18%-ban a fenntartó terápia során. A relapszus leggyakrabban az 1-es típusban a biliaris rendszert és a pancreast érintette, míg a 2-es típusban csak a pancreasra korlátozódott. IgG4-társult szklerotizáló cholangitis esetén a relapszus lényegesen gyakoribb volt, mint a szklerotizáló cholangitis előfordulása nélküli esetekben.

1-es típusú AIP relapszusa esetén a szteroid volt a leggyakrabban használt terápia és az esetek 95%-ában sikerült remissziót elérni. Azathioprint 68 betegnél alkalmaztunk és 85%-ban volt sikeres a remisszió indukálás.

Az 1-es típusú AIP hosszú távú következményei közül a pancreasvezeték kő előfordulása gyakoribb volt a legalább egy relapszuson átesett betegekben, mint azokban, akiknél soha nem jelentkezett recidíva. Az utánkövetés során

előforduló daganatok közül a gyomor, tüdő, prostata és a pancreas lokalizációjú volt a leggyakoribb.

4.2.5. Pancreas enzimpótló terápia eredményességének vizsgálata

4.2.5.1. Hazai multicentrikus vizsgálat

Multicentrikus, prospektív, utánkövetéses vizsgálatunkba krónikus pancreatitisese betegeket vontunk be, akiket két csoportra osztottuk. 1. csoport: újonnan diagnosztizált, eddig enzimszubsztitúciós kezelésben még nem részesült betegek. 2. csoport: már pancreas enzimszubsztitúciós kezelésben részesülő ismert krónikus pancreatitisese betegek, de az ellenőrzések során a terápia valamennyiüknél elégtelennek bizonyult: a betegek hasi fájdalomról, fogyásról, zsírszékeléstről panaszkodtak.

Az exokrin pancreas elégtelenség súlyosságához igazodó enzimszubsztitúciós terápia hatására a betegek testtömege szignifikánsan nőtt mindkét csoportban 1 hónappal a terápia megkezdése után a kiindulási értékhez viszonyítva. A székürítések száma szignifikánsan, 22%-kal csökkent az 1. és 17%-kal a 2. csoportban az enzimpótló kezelés megkezdése után 1 hónappal a kezelés előtti értékhez viszonyítva.

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

A betegek életminőségében bekövetkezett javulás mértéke szignifikánsan korrelált a testsúly növekedésével és a székürítések számának csökkenésével mindkét csoportban.

4.2.5.2. Nemzetközi multicentrikus vizsgálat

Kettős vak, randomizált, placebo kontrollált multicentrikus vizsgálatban, pancreas reszekciós műtéten átesett, súlyos exokrin pancreas elégtelenségben (zsír felszívódási koefficiens /CFA/ < 80%) szenvedő betegekben tanulmányoztuk a nagy dóziséjú pancreas enzimpótló terápia hatásosságát.

A kettős vak periódus végére a CFA érték emelkedett a kiindulási értékről a pancreatin csoportban és csökkent a placebo csoportban, ami szignifikáns különbséget eredményezett a két kezelési csoport között. A CFA értékében bekövetkező javulás kisebb mértékű volt a malignus pancreas betegség miatt műtöttekben, mint a krónikus pancreatitisszel operáltakban a pancreatin csoportban. A nitrogén felszívódási koefficiens (CNA) értékében bekövetkező változás is szignifikáns különbséget eredményezett a kezelések között a pancreatin csoport javára. A napi székletszám csökkent a pancreatin csoportban és nőtt a placebo csoportban a kiindulási értékhez képest.

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

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

A nemkívánatos események előfordulása kissé magasabb volt a pancreatin csoportban (37,5%), mint a placebo csoportban (26,9%), köztük a leggyakoribb érdekes módos a puffadás volt. A kettős vak periódusban nem fordult elő a vizsgálat megszakadását eredményező nemkívánatos esemény, súlyos nemkívánatos esemény vagy haláleset. A vizsgálok az esetek 13,8%-ában jelentkező nemkívánatos eseményt (puffadás, hasmenés, hasi fájdalom, gastritis, zsírszékelés, fejfájás, vesetáji fájdalom, viszkető bőrkiütés) tartottak a terápia lehetséges/valószínű következményének a pancreatin kezelés teljes időtartama alatt.

Két beteg fejezte be a vizsgálatot nemkívánatos esemény jelentkezése miatt a nyílt meghosszabbításos periódusban: egyik hasmenés miatt (lehetséges kapcsolat a vizsgálatban alkalmazott kezeléssel), a másik peritoneális metasztázis észlelése miatt, amely később a beteg halálához vezetett (a kezeléssel nem összefüggő). A nyílt meghosszabbításos periódusban a betegek

26%-a észlelt 27 súlyos nemkívánatos eseményt, de a vizsgálók egyiket sem tartották az alkalmazott terápia következményének.

4.2.6. Pancreatogen diabetes kezelése

Olyan pancreatogen DM-es betegeket vontunk be vizsgálatunkba, akiknél a cukorbetegség idült hasnyálmirigy gyulladás talaján alakult ki, és a HbA1c szintjük elérte vagy meghaladta a 7,0 %-os célértéket. A kiinduló antidiabetikus kezelést alapul véve, a betegeket három csoportba osztottuk. Az A és B csoportban ez orális antidiabetikum (OAD), míg a C csoportban premix inzulin (PMI) volt. A nem megfelelő glikémiás kontroll miatt az A csoportban az OAD terápiát napjában többször adott inzulinnal történő kezelésre (MDI), míg a B csoportban napi kétszeri humán PMI-re változtattuk. A C csoportban a PMI helyett MDI terápia beállítása történt.

Az A és B csoportban az inzulinterápiára történő váltást megelőzően az antidiabetikumok széles választékát alkalmazták: metformint vagy szulfanilureát monoterápiában; metformint és szulfanilureát együtt; szulfanilureát akarbózzal társítva; metformin, szulfanilurea és akarbóz hármas kombinációját vagy pedig metformint, szulfanilureát, akarbózt és glitazont együttesen. Átlagosan az OAD kezelés 55 ± 68 hónapig tartott az inzulinra történő váltás előtt, ezen időszak alatt a betegek átlagos HbA1c értéke 18,1%-kal emelkedett.

Az MDI bevezetését követően 12 héttel az A csoportban szignifikáns, 29%-os éhomi vércukorérték csökkenést és 22%-os HbA1c szint javulást tapasztaltuk. 5 beteg érte el a 7,0% alatti HbA1c értéket. A két év során mind az éhomi vércukor, mind a HbA1c további szignifikáns javulást mutatott. Súlyos hipoglikémiás epizódot csak egy betegnél láttunk, a hipoglikémia miatti intézeti felvételt a rendszeres, túlzott alkoholfogyasztás eredményezte. Azonban kisebb, alarmírozó tünetekkel járó hipoglikémiás roszszullétek előfordultak.

A B csoportban a 12 hetes, napi kétszeri PMI terápia mellett az éhomi glükóz 12%-kal, míg a HbA1c 10%-kal csökkent. A két év folyamán a vércukor és a HbA1c értékek is további javulást mutattak, de egyik beteg sem érte el a 7,0% alatti HbA1c-célértéket.

A C csoport esetében az MDI bevezetését követően 12 hét alatt az éhomi plazma glükóz 19%-kal, míg a HbA1c 13%-kal csökkent. Két beteg érte el a 7,0% alatti HbA1c értéket. Két év alatt az éhomi vércukor jelentősen nem változott, azonban a HbA1c szignifikánsan tovább csökkent. A betegek testtö-

mege a kétéves utánkövetés során szignifikánsan egyik csoportban sem változott. Súlyos hipoglikémiás epizódot illetve emiatt szükségessé vált kórházi felvételt a C csoportban nem tapasztaltunk. Azonban egy PMI kezelés alatt álló beteg intézeti ellátásra szorult, mivel cukoranyagcseréjét egy társuló vírusinfekció billentette ki egyensúlyából.

5. ÚJ MEGÁLLAPÍTÁSOK

1. Igazoltuk az oxidatív stressz kialakulását az L-arginin kiváltotta akut pancreatitis kezdeti szakaszában nemcsak a pancreasban, hanem a májban és a vesében is. Preventív allopurinol kezelés kivédte, illetve mérsékelte a reaktív oxigén gyökök felszabadulását a pancreasban és a vesében és enyhítette a pancreatitis súlyosságát.
2. Kimutattuk, hogy a gyulladásozó citokinek részt vesznek az L-arginin kiváltotta akut pancreatitis patogenezisében, míg az endogén CCK nem. Az endogén NO a vaszkuláris permeabilitás és a fehérje extravazáció fokozása révén részt vesz az L-arginin kiváltotta akut pancreatitist kísérő ödéma kialakulásában. Az L-NAME kezelés csökkentette az ödéma képződést, de nem enyhítette a szövettani elváltozások súlyosságát a pancreasban.
3. Megállapítottuk, hogy a koleszterindús diétával kiváltott hiperlipidémia csökkenti az endogén gyökfogók és a cNOS aktivitását, iNOS és NF- κ B aktivációt eredményez és fokozza a peroxinitrit képződést a patkány pancreasban, amely változások felelősek lehetnek az akut nekrotizáló pancreatitis hiperlipidémiában észlelt súlyosbodásáért.
4. Demonstráltuk, hogy a szérum amiláz aktivitás az esetek jelentős részében nem vagy csak minimálisan emelkedett HTG okozta akut pancreatitisben. A súlyos prognózis, a pancreas nekrózis, a szepszis és a komplikációk előfordulása gyakoribb volt, a kórházi ápolás ideje hosszabb volt a HTG okozta akut pancreatitisben, mint az egyéb etiológiájú pancreatitis esetén, ami a HTG kiváltotta pancreatitis súlyosabb lefolyását mutatja.
5. Kimutattuk, hogy a hagyományos Lundh-teszt során a pancreas tripszin szekréciós kapacitása adekvátan meghatározható, de az amiláz és a lipáz szekréció, valamint a CCK termelődés csökkent a reinfúziós teszthez képest.
6. Igazoltuk, hogy intrajejunálisan bolusban adott Lundh-tesztétel stimulálja a pancreas enzimszekréciót. A pancreas enzimszekréció ezen „jejunális” fázisa kolinerg és peptiderg szabályozás alatt áll. Az intrajejunálisan adott tesztétel szignifikánsan alacsonyabb enzimszekréciót eredményez, mint az intragasztrikusan bejuttatott. Ezért a kisebb mértékű és elhúzódozó CCK felszabadulás a felelős.

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

6. MEGBESZÉLÉS

6.1. Kísérletes vizsgálatok

6.1.1. Akut pancreatitis patomechanizmusa: gyulladáshos mediátorok

A lipid peroxidáció során keletkező MDA szöveti szintjének emelkedése és az endogén gyökfogók szintjének csökkenése alapján igazoltuk, hogy az oxidatív stressz jelen van az Arg indukálta pancreatitis korai szakaszában a pancreasban, májban, vesében. A profilaktusan adott XOD gátló allopurinol hatásosan csökkentette a pancreatitis súlyosságát, ami az oxidatív stressz patogenetikai szerepének újabb indirekt bizonyítéka. Valószínűleg az oxidatív stressz inkább következménye, mint oka a pancreatitisnek, azonban a sejtstruktúrák direkt károsításával és az NF- κ B közvetítésével további gyulladáshos mediátorok aktivációjával súlyosbítja a betegség lefolyását. Az NF- κ B makrofágokban, neutrofil granulocitákban és endotélsejtekben aktiválja a TNF- α -t, amely a gyulladáshos válaszreakció korai eseményeinek az összehangolását végzi és kulcsszerepet játszik súlyos akut pancreatitisben a szervi elégtelenség kialakulásában. Kimutattuk, hogy a gyulladáshos citokinek részt vesznek az Arg kiváltotta akut pancreatitis patogenezisében, míg az endogén NO a vaszkuláris permeabilitás és a fehérje extravazáció fokozása révén az Arg kiváltotta akut pancreatitis kísérő ödéma kialakulásában játszik szerepet.

Vizsgálataink óta született irodalmi közlések alapján az endoplazmatikus retikulum stressz, a poliaminok, az NF- κ B transzkripcióshos faktor aktivációja is részt vesz az Arg okozta pancreatitis patogenezisében. Az Arg két fő útvonalon keresztül metabolizálódik: az arginináz útvonalon L-ornitin és urea képződik, míg a NOS hatására az Arg NO-vá és L-citrullinné bomlik le. Az arginináz útvonal szerepet játszik az Arg okozta pancreatitis patogenezisében, hiszen L-ornitin *i.p.* adásával súlyos nekrotizáló pancreatitist lehet kiváltani, míg az arginináz inhibitor (+)-S-2-amino-6-jodoacetamidohexánsav előkezelés csökkenti az Arg indukálta pancreatitis súlyosságát. Vizsgálatunkban a NOS indukció időbeli lefutásából jól látszik, hogy az NO nem a kezdeti folyamatokban játszik szerepet az Arg indukálta pancreatitisben. Az NO képződés gátlása L-NAME adásával csak egyes laborparaméterek változását mérsékelte, de nem befolyásolta a pancreas szövettani károsodását Arg okozta pancreatitisben.

Súlyos akut pancreatitisben kialakuló szervkárosodásokért egy többlépcsős, öngerjesztő, gyulladáshos kaszkád a felelős, ahol az egyes folyamatok

sorrendisége sem teljesen tisztázott. Ebben a szerteágazó rendszerben egy-egy mediátor, vagy reakcióút szelektív blokkolásával nem lehet a már beindult gyulladást megállítani. Ezt támasztja alá ebben a témában az első prospektív, kettős vak, randomizált klinikai tanulmány, ahol kombinált antioxidáns terápia hatástalannak bizonyult akut pancreatitisben. Talán különböző patogenetikai útvonalak egyidejű blokkolása eredményes lehet akut pancreatitisben, mint ahogy az állatkísérletben a pancreatitis kiváltása után 6 órával alkalmazva is hatásosnak bizonyult.

6.1.2. Hiperlipidémia hatása az akut pancreatitis lefolyására

Vizsgálatunkban a koleszterindús diétával kiváltott hiperlipidémia nem károsította az exokrin pancreast és nem befolyásolta az ödémás pancreatitis lefolyását sem, de súlyosbította az akut nekrotizáló pancreatitist.

Elsőként mutattuk ki, hogy a koleszterindús diéta csökkenti az endogén gyökfogók szintjét a pancreasban. Feltételezhetjük, hogy a csökkent gyökfogó aktivitás a pancreast sérülékenyebbé teszi a további stresszhatásokkal szemben, mint amilyen maga az akut pancreatitis is, és ez súlyosabb károsodást eredményez. Valóban az endogén gyökfogók aktivitása alacsonyabb volt a koleszterindús diétát kapó akut nekrotizáló pancreatitises állatokban, szemben a normál diétán lévő állatokkal.

Az NO bifázikus hatással bír akut pancreatitisben. A cNOS által kis mennyiségben termelt NO protektív hatású, míg a gyulladáshoz kapcsolódó citokinek és endotoxinok aktiválta iNOS által nagy mennyiségben termelt NO már káros hatású. Vizsgálatunkban csökkent cNOS és fokozott iNOS aktivitást mutattunk ki mind a pancreatitises, mind a pancreatitis nélkül koleszterindús diétán lévő állatok pancreasában a normál diétát kapó állatokhoz képest. Az NO útvonal ezen kiegyensúlyozatlansága eredményezheti a súlyosabb pancreatitis jelentkezését a hiperlipidémiás állatokban.

Jól ismert, hogy az NO gyorsan reakcióba lép a szuperoxid anionnal és a peroxinitrit, egy igen ártalmas szabad gyök képződik. Kimutattuk, hogy koleszterindús diéta fokozza a pancreasban a peroxinitrit képződést. Mindezek alapján a hiperlipidémiás állatok hasnyálmirigyében megfigyelt fokozott peroxinitrit képződés hozzájárulhat a koleszterindús diéta mellett létrejövő súlyosabb pancreatitis kialakulásához.

Megállapítottuk, hogy az NF- κ B DNS-kötő aktivitás szignifikánsan fokozódott a koleszterindús diéta során a pancreasban. Meglepetésre az inhibitor

fehérje I κ B- α pancreatikus szintjét nem befolyásolta a koleszterin kezelés. Ennek egyik magyarázata lehet, hogy az NF- κ B aktivációra az NO biológiai elérhetősége és a reaktív oxigén gyökök termelődése is hatással van. Márpedig a hiperlipidémia mindkét útvonalat aktiválja. A NF- κ B aktivitás szignifikánsan magasabb volt, míg az I κ B- α aktivitás szignifikánsan alacsonyabb volt azon nekrotizáló pancreatitises állatokban, amelyek koleszterindús diétán voltak, szemben a normál diétát kapó állatokkal. A NF- κ B fokozott aktivációja további proinflammatorikus gének pancreatikus aktiválása révén lehet felelős a hiperlipidémiás állatokban kialakuló súlyosabb lefolyású pancreatitisért.

A fenti gyulladásos mediátorok célzott farmakológiai befolyásolása új stratégiát jelenthet a hiperlipidémia által súlyosbított akut pancreatitis kivédésében, kezelésében.

6.2. Klinikai vizsgálatok

6.2.1. Hiperlipidémia hatása az akut pancreatitis lefolyására

Több klinikai vizsgálat is foglalkozik a HTG kiváltotta akut pancreatitisszel, de a betegség súlyosságát, lefolyását vizsgáló és az egyéb etiológiájú pancreatitisszel összehasonlító tanulmány nem áll rendelkezésre. Az akut pancreatitis súlyosságát a CRP szint, a pancreas nekrózis, a szepszis, a komplikációk előfordulása és a kórházi ápolás ideje alapján állapítottuk meg. Valamennyi paraméter arra utalt, hogy a HTG okozta akut pancreatitis súlyosabb lefolyású, mint a nem HTG indukálta pancreatitis. Azonban a mortalitás magasabb volt a nem HTG okozta pancreatitis esetén, mint a HTG kiváltotta pancreatitisben. A magasabb mortalitás magyarázható a nem HTG okozta pancreatitises betegek magasabb életkorával és a gyakoribb komorbiditással. Valójában csak egy beteg halálát okozta közvetlenül maga a pancreatitis. A többi hat esetben az akut pancreatitis csak súlyosbította a már meglévő és végül a betegek halálához vezető betegségeket. Eredményeink alapján a HTG egyértelműen befolyásolja az akut pancreatitis súlyosságát. Ezen klinikai megfigyelések egybecsengenek az állatkísérletes eredményekkel, ahol a hiperlipidémia súlyosbította a pancreatitist.

Cukorbetegség, diétás abúzus és a rendszeres alkoholfogyasztás gyakrabban szerepelt a HTG okozta pancreatitises betegek anamnézisében. Feltételezhető, hogy ezen addicionális faktorok fokozzák a HTG akut pancreatitist okozó hatását.

Az akut pancreatitisben alkalmazott szokásos szuportív terápia mellett HTG etiológia esetén fontos az oki kezelés is. HTG okozta akut pancreatitis diagnózisakor minden betegben azonnal heparin- és inzulin terápiát kezdtünk. Az inzulin aktiválja a lipoproteinlipázt (LPL) a zsírszövetben, ami a TG-et a véráramban szabad zsírsavakra és glicerinnre bontja. A heparin viszont az endoteliális LPL felszabadulását stimulálva emeli az enzim vérszintjét. Ez az emelkedés azonban csak átmeneti, amelyet az LPL májbéli fokozott degradációja és végül a plazma LPL szint csökkenése kísér, ami a kilomikronok felgyűlését eredményezi. A heparin átmeneti hatása miatt monoterápiában való alkalmazása nem javasolt. A heparin LPL-re kifejtett hatása mellett javítja a mikrocirkulációt és kivédi a neutrophil granulocyták aktivációját. A fenti antilipémiás kezelés hatására az akut pancreatitis kezdete után 48–72 órával a szérum TG szint nagymértékben csökkent. A plazmaferézisről igazolták, hogy szövődmények nélkül képes az emelkedett TG szintet csökkenteni akut pancreatitisben, amely a klinikai kép javulását eredményezi. Ráadásul a pancreasból felszabadult és a vérben keringő proteázok eltávolításával kedvező hatású lehet a pancreatitis lefolyására. Tanulmányunkban hét, súlyos pancreatitisszel és jelentősen emelkedett TG szinttel járó esetben az LPL stimulálását célzó terápiák nem eredményeztek markáns TG szint csökkenést, ezért plazmaferézist alkalmaztunk, amely eredményesen csökkentette a HTG-t.

6.2.2. A vékonybél szerepe a pancreas enzimszekréción

6.2.2.1. Reinfúziós teszt

Vizsgálatunkban igazoltuk, hogy a tesztétel, annak ellenére, hogy nagy része eltávolításra kerül a duodenumból a hagyományos Lundh-teszt során, ugyanolyan mértékben stimulálja a pancreas tripszin szekréción, mint a reinfúziós teszt alatt. Eredményünk az egymás ellen ható szabályozó mechanizmusokkal magyarázható: a jejunumba visszajuttatott étel okozta extra stimulációs hatást ellensúlyozza a reinfundált tripszin feedback mechanizmus révén létrejövő gátló hatása és a disztális bélszakaszt elérő chymus kiváltotta gátló intesztinális hormonok felszabadulása. Vizsgálatunkban az egyes pancreas enzimek eltérően viselkedtek a két teszt során: az amiláz és a lipáz szekréción szignifikánsan alacsonyabb volt a Lundh-teszt során, mint a reinfúziós teszt alatt. Ez megerősíti munkahipotézisünket, miszerint a reinfúziós teszt hatásosabb stimulust jelent a pancreas enzimszekréción vonatkozásában. Ismert, hogy a pancreas enzimek nem párhuzamosan szekretálódnak. Így az amiláz, lipáz, tripszin enzimek eltérő szekréciónját az egyes enzimek egymástól függet-

len szabályozása okozhatja. Feltételezhető, hogy a reinfúziós teszt során a fokozott CCK felszabadulás vagy a gátló hormonok valószínűleg magasabb elválasztása eltérő hatást gyakorol az amiláz, lipáz és a tripszin szekrécióra.

6.2.2.2. Jejunalisan adott tesztétel hatása

Az intrajejunalisan adott tesztétel kisebb mértékű enzimszekréciót eredményezett, mint a tesztétel intragasztrikus adagolása esetén. Ez a kisebb mértékű és elhúzódó CCK felszabadulással magyarázható. Mindemellett a jejunalis adagoláskor megfigyelt alacsonyabb enzimszekréció okaként nem zárható ki a pancreas szekréciót gátló gasztrointesztinális hormonok fokozott felszabadulása sem.

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

A plazma CCK szint csak 40 perccel a tesztétel jejunalis beadása után emelkedett meg szignifikáns mértékben, miközben mindhárom pancreas enzim elválasztása már az első 15 percben szignifikánsan fokozódott. Kimutattuk, hogy *i.v.* atropin infúzió mellett szignifikánsan kisebb mértékű volt a jejunumba adott tesztétel kiváltotta enzimszekréció. Mindezek alapján a pancreas szekréció intesztinális fázisának komplex szabályozásában a kolinerg kontroll a domináns, míg a CCK-nak inkább moduláló szerepe van.

6.2.3. Mágneses rezonanciás cholangio-pancreatographia alkalmazása

6.2.3.1. A pancreas exokrin funkciójának megítélése

Az MR képalkotás lehetővé teszi a pancreas T2 jelintenzitás (ductusok és a parenchyma folyadéktartalma), valamint a duodenum átmérő (folyadéktartalom) meghatározását. Az S-MRCP vizsgálat során a secretin hatására megindult pancreasnedv szekréció okozta T2 jelintenzitás és duodenum átmérő változás mérésével indirekt módon szemikvantitatív adatokat kaphatunk a pancreas exokrin működéséről. Kimutattuk, hogy secretin hatására szignifikánsan emelkedik a duodenum folyadéktartalma mind a kontroll személyekben, mind a krónikus pancreatitises betegekben. Ez a duodenum telődés azonban

szignifikánsan kisebb mértékű a krónikus pancreatitisese betegekben a kontrollhoz képest. A csökkent duodenum telődés szignifikánsan korrelált a Lundh-teszt során mért csökkent pancreas exokrin funkcióval. Vizsgálatainkba enyhe exokrin pancreas elégtelenségű krónikus pancreatitisese betegeket is bevontunk. Eredményeink azt bizonyítják, hogy már ebben a betegcsoportban is szignifikánsan csökkent a duodenum telődés a kontrollhoz képest. Ez azt jelenti, hogy az általunk kidolgozott és alkalmazott S-MRCP módszer megfelelően szenzitív vizsgálat nem csak a súlyos, hanem az enyhe exokrin pancreas elégtelenségű betegek vizsgálatára is. Ugyanakkor, – valószínűleg az alacsony esetszám miatt – S-MRCP vizsgálattal nem tudtuk differenciálni az exokrin pancreas elégtelenség különböző súlyossági fokait.

Kimutattuk, hogy a kiindulási (secretin alkalmazása előtti) T2 jelintenzitás szignifikánsan magasabb a krónikus pancreatitisese betegekben, mint az önkéntesekben. Ez a különbség a betegek hasnyálmirigyében a zsír és kötőszövet felszaporodásával, a gyulladásose sejtek infiltrációjával és a pancreasnedv kifolyási zavarával magyarázható. Megállapítottuk, hogy secretin alkalmazása a pancreas T2 jelintenzitás növekedése szignifikánsan kisebb mértékű volt az enyhe és súlyos exokrin pancreas elégtelenségű betegekben a kontrollhoz képest. A kisebb mértékű T2 jelintenzitás növekedése szignifikánsan korrelált a Lundh-teszt eredményével, bár a korreláció gyengébbnek tűnik, mint a duodenum telődés és a Lundh-teszt közötti összefüggés. Az egy vizsgálat (S-MRCP) során szimultán mérhető T2 jelintenzitás változás és duodenum telődés növelheti a módszer szenzitivitását és specificitását. Ezen feltételezés megerősítése későbbi tanulmányok feladata.

6.2.3.2. A pancreatobiliáris rendszer morfológiai vizsgálata

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

ERCP esetén. Az S-MRCP alkalmas a diagnózis felállítására és a betegség további terápiájának az eldöntésére.

Az MRCP számos előnye ellenére rendelkezik egy nagy hátránnyal: az ERCP vizsgálattal szemben nem ad lehetőséget terápiás intervencióra. Klippek, sztent, pneumobilia, hemobilia, ascites műterméket eredményezhet, így nehezíti a képek értékelését. Az MRCP felbontóképessége a technikai újítások ellenére még kissé elmarad az ERCP-től. Ennek ellenére ma már biliopancreatikus betegségek gyanújakor, ha a klinikum, laboratóriumi adatok, hasi ultrahang elvégzése után diagnosztikus probléma adódik, az S-MRCP javasolható következő vizsgálatként.

6.2.4. Autoimmun pancreatitis vizsgálata

6.2.4.1. Hazai multicentrikus vizsgálat

Multicentrikus vizsgálatunk a kevés európai tanulmányt kiegészítve először igazolja, hogy a betegség Kelet-Közép-Európában is előfordul. Betegeink epidemiológiai adatai különböznek az irodalomban publikáltaktól: lényegesen fiatalabbak, és a férfi-nő arány 1,13 : 1 volt.

Betegeink 47%-ában jelentkezett autoimmun betegség, ami megegyezik a japán irodalomban található 35–56%-os gyakorisággal. Azonban a japán adatokkal szemben az autoimmun betegség mindösszesen három kórképre szorított: gyulladásoz bélbetegség, diabetes mellitus és sicca szindróma. A 2-es típusú AIP magasabb incidenciája magyarázhatja a gyulladásoz bélbetegség gyakoribb előfordulását vizsgálatunkban.

Japán közlések alapján az emelkedett szérúm IgG4 szint igen szenzitív és specifikus AIP-re, míg az olasz eredmények szerint a vizsgálat specifitása meglehetősen alacsony. Betegeink 62%-ában találtunk emelkedett IgG4 szintet, amely az amerikai és az angol eredményekhez hasonló. Ezen eredmények alapján a szérúm IgG4 szint emelkedés hiánya nem zárja ki az AIP lehetőségét. Ezen esetek lehetnek IDCP-k, vagy kiégett LPSP-k.

Betegeink közül nyolcnál igazoltuk a lymphoplasmocytás infiltráció jelenlétét: két betegnél csak posztoperatíván a pancreasreszekátumban, öt betegnél az ultrahangvezérelt pancreasbiopszia volt pozitív. Egy EUH vezérelt vékonytű aspiráció nem volt diagnosztikus. Négy betegnél a megnagyobbodott Vater-papillából történt szövettani mintavétel, amely két esetben volt diagnosztikus AIP-re. Korábbi tanulmányok a Vater-papilla hisztológiai vizsgálatát 55–80%-ban találták diagnosztikusnak AIP-re. Saját eredményeink is ehhez hasonlóak. A Vater-papilla lymphoplasmocytás beszűrődését mutató eseteink-

ben az AIP a pancreasfej körülírt kiszélesedését okozta, míg a Vater-papilla nem diagnosztikus szövettana esetén a kórkép a pancreas diffúz megnagyobbodását eredményezte, az egyik esetben IDCP valószínűsíthető. Hét betegnél szövettani minta nem állt rendelkezésre, itt a klinikum és a morfológiai vizsgálatok eredménye alapján történt a diagnózis felállítása.

Az AIP-nek klinikai és morfológiai szempontból két teljesen azonos típusa létezik, amelyek azonban szövettani vizsgálattal jól elkülöníthetők. Tanulmányunkban csak kevés betegről állt rendelkezésre szövettani minta. Az IgG4-immunhisztokémia öt esetben volt pozitív. Ezen eseteken kívül további három betegben is emelkedett volt a szérum IgG4, ahol az immunhisztokémiai vizsgálatot szövettani minta hiányában nem tudtuk elvégezni. Három IgG4-szeronegatív beteg hisztológiai vizsgálata során GEL igazolódott, így az IDCP gyakorisága azoknál a betegeknél, ahol a pancreas szövettana ismert volt, 38%-nak adódott. Ez valamivel magasabb, mint a rendelkezésre álló európai és amerikai tanulmányban közöltek. Négy további betegnél IDCP valószínűsíthető a típusos morfológiai kép, a normális szérum IgG4 és a szteroidra bekövetkező válasz alapján. A 2-es típusú AIP viszonylag magasabb aránya magyarázhatja AIP-s betegeink fiatalabb életkorát és a női betegek nagyobb számát.

A szteroidra bekövetkező gyors regresszió a kórképre jellegzetes és egyben diagnosztikus is. Ha nem következik be egyértelmű javulás, a diagnózist revideálni kell. A tüneti, laboratóriumi és a morfológiai kép javulása négy héten belül bekövetkezett valamennyi betegünkönél. A szteroid terápia sikeressége a korábbi tanulmányokban is közel 100%-os.

6.2.4.2. Autoimmun pancreatitis és szisztémás autoimmun betegségek társulása

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

Vizsgálatunkban a szisztémás autoimmun betegek 28%-ában találtunk emelkedett szérumszintű IgG4 szintet, azonban a diagnosztikus kritériumok alapján egyikükönél sem tudtuk az AIP diagnózisát felállítani. Eredményeinket magyarázhatja az autoimmun betegek közötti női dominancia, a betegek SS-A/SS-B autoantitest pozitivitása és IgG4 szint emelkedésével járó társbetegségek előfordulása. Ráadásul nem minden AIP-betegben emelkedett a szérumszintű IgG4 szint. IgG4-negatív betegek gyakrabban fordulnak elő Európában. Továbbá, AIP esetén spontán javulás is előfordul. Így nem lehet kizárni, hogy autoimmun betegeink között előfordult olyan AIP-s eset, akit nem tudtuk diagnosztizálni a szérumszintű IgG4 mérésével, vagy a pancreas morfológiája a vizsgálat idejére már normalizálódott.

6.2.4.3. Nemzetközi multicentrikus vizsgálat

Az 1-es és 2-es típusú AIP betegeket is tartalmazó jelenleg legnagyobb betegszámú multicentrikus vizsgálat lehetőséget ad a terápiás stratégiák és a betegség hosszú távú következményeinek a tanulmányozására. Vizsgálatunkban szteroid terápiával a betegek többségénél sikerül remissziót elérni mind az 1-es, mind a 2-es típusú AIP esetén. Konzervatíván kezelt betegek 55%-ánál spontán remisszió jelentkezett, azonban ez az arány lényegesen alacsonyabb volt, mint a szteroid vagy a sebészi terápia mellett jelentkező remisszió (99%). Mivel a gyulladásos pancreas és epeúti betegségek progrediálva irreverzibilis pancreas elégtelenséget és szekunder biliáris cirrhosist okozhatnak, ezért a korai terápia javasolható, annak ellenére, hogy nem áll rendelkezésre bizonyítékokon alapuló adat arról, hogy a szteroid kezelés befolyásolná a betegség természetes lefolyását. Validált indukciós kezelési séma hiányában az alkalmazott szteroid dózisok elkerülhetetlenül különböztek, ennek ellenére a remissziós arány valamennyi centrumban magas volt.

A relapszus, mind az 1-es, mind a 2-es típusú AIP esetén elsősorban a pancreatobiliáris rendszert érintette. A vizsgálatunkban talált 36%-os relapszus arány az irodalomban korábban leírt tartományon belül helyezkedik el. A relapszus leggyakrabban a szteroid elhagyásakor jelentkezett. Ezen betegeknél szteroid ismételt alkalmazásakor továbbra is magas remissziós arányt sikerült elérni. Néhány betegnél a relapszus kezelésére immunmodulátort (leggyakrabban azathioprint, vagy mikofenolát mofetil) alkalmaztunk. E szteroid spóroló eljárás előnye, hogy mentesülünk a hosszú távú szteroid kezelés során jelentkező mellékhatásoktól. Azonban jelenleg nem áll rendelkezésre nagyobb

betegszámú tanulmány, amely az immunmodulátor kezelés eredményességét vagy a kezelés függő mellékhatások számának csökkenését bizonyítaná.

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

6.2.5. Pancreas enzimpótló terápia eredményességének vizsgálata

6.2.5.1. Hazai multicentrikus vizsgálat

Mindeddig a krónikus pancreatitis kezelési lehetőségeit összehasonlító tanulmányok az egyes gyógymódoknak a fájdalomra, a morbiditásra, a mortalitásra, az exokrin és endokrin funkcióra gyakorolt hatásait vizsgálták. A különböző terápiás lehetőségek összehasonlításához standardizált, világosan definiált kritériumok szükségesek. Mivel a krónikus pancreatitis kezelésének alapvető célja a betegek életminőségének a legmagasabb szintre emelése, ezért az életminőség az a paraméter, ami alapjául szolgálhat az egyes kezelési módok összehasonlításának.

Vizsgálatunkba várakozásunknak megfelelően már az egy hónapos enzimszubsztitúciós kezelés alatt is mérséklődtek a krónikus pancreatitis jellegzetes tünetei (steatorrhoea, fájdalom), a betegek tömege nőtt mindkét csoportban. Ráadásul a betegek munkaképessége, kognitív funkciója, érzelmi élete, anyagi helyzete, általános életminősége is javult mindkét betegcsoportban az 1 hónapos enzimpótló kezelést követően. A betegek tünetei, életminősége nemcsak az újonnan diagnosztizált betegcsoportban (1. csoport), hanem a már gondozott, de nem megfelelően kezelt betegeknél (2. csoport) is javult. Valójában a 2. csoport betegeinél a krónikus pancreatitis súlyosabb lefolyást mutatott, hiszen több betegnél jelentkezett steatorrhoea és gyakoribb volt a funkcionális tesztekkel mért súlyos exokrin elégtelenség. Ezért a 2. csoport betegeinél különösen fontos az adekvát, egyénre szabott enzimszubsztitúciós kezelés alkalmazása. Az inadekvát enzimszubsztitúciós kezelés okai a következők voltak: nem megfelelő dózis választása a súlyos pancreas elégtelenségű betegekben, nagyméretű granulomokat tartalmazó preparátum alkalmazása, hiperaciditás, az intesztinális fertőzés kezelésének elmaradása és a beteg együttműködésének a hiánya. Ezen okokat korrigáltuk: az enzimpótló kezelés

dózisát emeltük, pH-érzékeny, mikrogranulum (1–3 mm) preparátumot alkalmaztunk, a hiperaciditást és az intesztinális fertőzést kezeltük, a beteg együttműködését javítottuk. Mindezek segítségével ebben a betegcsoportban is sikerült az enzimpótló kezelés 1 hónapja alatt javítani az életminőséget.

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

6.2.5.2. Nemzetközi multicentrikus vizsgálat

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

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

A vizsgálatunkban alkalmazott pancreatin kezdő dózisa (75000 Ph. Eur. lipáz egység/főétkezés és 50000 Ph. Eur. lipáz egység/közbenső étkezés) szokatlanul magas, de helyénvaló és a kezelési ajánlásokban, irányelvekben javasolt dózistartomány felső értékén belül van. Korábbi tanulmányban főétkezésenként 72000 USP, közbenső étkezésenként 36000 USP lipázt tartalmazó pancreatin készítmény hatásosnak és biztonságosnak bizonyult krónikus pancreatitis és pancreas műtét után kialakuló pancreas exokrin elégtelenség kezelésében. Ezekben a vizsgálatokban résztvevő betegeknek jelentős

malabszorpciójuk volt (CFA < 80%), és magas zsirtartalmú diétát kaptak, így a nagyobb dózisú pancreatin kezelés adekvátnak tekinthető. A klinikai gyakorlatban a pancreatin terápia dózisének a diétához, az exokrin elégtelenség és a tünetek súlyosságához kell egyénileg illeszteni. Egy friss tanulmány krónikus pancreatitis és pancreas carcinoma miatt műtéten átesett betegek enzimszubsztitúciós terápiáját vizsgálva, az találta, hogy napi 6 kapszula (25000 lipáz egység/kapszula) átlagos dózis mellett a betegek többsége alulkezelt volt. Úgy tűnik, hogy a pancreatin terápia optimális dózisa a fenti tanulmányokban használt dózisok közt van.

Lehetséges, hogy a nagy pancreas reszekciós műtéten átesett betegek, az anatómiai és fiziológiai változások miatt, a zsíremésztés normalizálásához nagyobb dózisú pancreas enzimpótlást igényelnek. További vizsgálatok szükségesek annak eldöntésére, hogy a nagyobb dózis alkalmazása hatásosabb-e ebben a beteg populációban. A pancreatin biztonságosságára és tolerabilitására vonatkozó adatok alapján a nagyobb adagok alkalmazása esetén sem várható, hogy növekedne a nem kívánatos események előfordulása.

6.2.6. Pancreatogen diabetes kezelése

A pancreatogen DM terápiájára vonatkozó bizonyítékokon alapuló vizsgálat napjainkig nem történt, mivel a nagy klinikai tanulmányok (UKPDS, DCCT) esetében a pancreatogen DM kizáró kritérium volt. Egyes ajánlások szerint OAD-dal érdemes kezdeni a terápiát, majd ha ez elégtelenné válik, akkor inzulinra váltani. Pancreatogen DM-ben azonban az inzulinérzékenyítő glitazonok, illetve a szénhidrát-felszívódást gátló α -glukozidáz mellőzése javasolt. Egyrészt, mert a fő patogenetikai probléma az inzulin hiánya, másrészt pedig a fennálló felszívódási zavar és a következményes alultápláltság miatt. Ráadásul a készítmények mellékhatásai (puffadás, hasmenés, hasi fájdalom) az idült hasnyálmirigy gyulladás hasonló tüneteit felerősíthetik. Mivel pancreatogen DM-ben az inzulinszekréció kiesése nem teljes, kezdetben a szulfanilurea jó hatású lehet. Tekintettel azonban arra, hogy a krónikus pancreatitis progresszív betegség, a szulfanilurea a béta-sejtek kimerülését felgyorsítja. Ezt bizonyítja az az észrevétel is, hogy a szulfanilurea kezelésben részesülő betegek cukoranyagcseréje korábban elégtelenné vált, mint ahogy a 2-es típus diabetesesek esetében a másodlagos szulfanilurea rezisztencia kifejlődik. A szulfanilurea ráadásul hipoglikémizál és gyakran ellenjavallt a kíséző májelégtelenség miatt. Összességében elmondható, hogy az orális

antidiabetikus kezelés pancreatogen DM-ben nem javallt. Egyetlen kivétel a metformin, ami - szemben az inzulinnal, az inzulin szekretagókkal és az inkretinokkal -, csökkenti a pancreas carcinoma kialakulásának rizikóját DM-ben, ezért adása javasolt pancreatogen DM-ben.

Pancreatogen DM-ben az elsődleges hormonális eltérés a csökkent inzulinsekreció. Azonban a cukorbetegség kialakulása nemcsak a károsodott inzulintermelésnek köszönhető, hanem a társuló hepatikus inzulinrezisztenciának és az inzulin megváltozott hatásának is. A hasnyálmirigy által kiválasztott ellenregulációs hormonok (szomatosztatin és glukagon) csökkent termelődése miatt is nehezített pancreatogen DM-ben a megfelelő glikémiás kontroll biztosítása. Az exokrin hasnyálmirigy elégtelensége miatt károsodott szénhidrát felszívódás, a rendszeres alkoholfogyasztás és a társuló májbetegség, a diéta be nem tartása, a gyógyszerek önkényes elhagyása és a gyorsult béltranszit mind csak tovább nehezíti a cukoranyagcsere megfelelő beállítását. Ezen tényezők gyakori, súlyos és előre nem jelezhető hipoglikémiás epizódokat idézhetnek elő, amelyek akár halállal is végződhetnek. A korábbi megfigyelésekkel ellentétben vizsgálataink arra utalnak, hogy az inzulinnal kezelt pancreatogen diabeteses betegek körében a súlyos hipoglikémia nem olyan gyakori probléma. A hipoglikémia a terápiától függetlenül sokkal gyakrabban fordult el azoknál a betegeknél, akik továbbra is rendszeresen fogyasztottak alkoholt, mint azoknál, akik fel tudtak hagyni ezen káros szenvedélyükkel. Éppen ezért, az MDI csak azon betegeknél ajánlható, akik nem fogyasztanak alkoholt és képesek kezelőorvosukkal együttműködni. A megfelelő enzimszubsztitúció elengedhetetlen a pancreatogen DM-et kísérő felborult metabolikus egyensúly mérséklése érdekében. Pancreatogen DM-ben mind a bazális, mind a posztprandiális inzulinválasztás károsodott. A fiziológiás inzulinsekreció biztosítása érdekében mind az étkezéshez szükséges, mind a bazális inzulinsekreciót pótolni kell. Az inzulinterápia bevezetése a béta-sejtek kimerülését megelőzően javasolt. Az inzulinadagolás mihamarabbi, időben történő megkezdésével a betegek saját hormonválasztását óvjuk. A még megmaradó endogén inzulinsekreció alkalmazkodni képes a vércukor ingadozásához, ezáltal a betegek kevésbé hajlamosak a hipoglikémiára és cukoranyagcseréjük is stabilabb.

8. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

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

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

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

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

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

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

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

9. KÖZLEMÉNYEK

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

9.1. Az értekezés alapjául szolgáló közlemények

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

6. Czakó L, Hajnal F, Németh J, Lonovics J. Assessment of pancreatic enzyme secretory capacity by a modified Lundh test. **INTERNATIONAL JOURNAL OF PANCREATOLOGY 27**:(3) pp. 13–19. (2000)
IF: 0.924
Független idéző: 1 Függő idéző: 2 Összesen: 3
7. Czakó L, Takács T, Varga IS, Tizslavicz L, Hai DQ, Hegyi P, Matkovics B, Lonovics J. Oxidative stress in distant organs and the effects of allopurinol during experimental acute pancreatitis. **INTERNATIONAL JOURNAL OF PANCREATOLOGY 27**:(3) pp. 209–216. (2000)
IF: 0.924
Független idéző: 39 Függő idéző: 5 Összesen: 44
8. Czakó L, Takács T, Varga IS, Hai DQ, Tizslavicz L, Hegyi P, Mándi Y, Matkovics B, Lonovics J. The pathogenesis of L-arginine-induced acute necrotizing pancreatitis: inflammatory mediators and endogenous cholecystokinin. **JOURNAL OF PHYSIOLOGY- PARIS 94**:(1) pp. 43–50. (2000)
IF: 1.339
Független idéző: 37 Függő idéző: 4 Összesen: 41
9. Czakó L, Endes J, Takács T, Boda K, Lonovics J. Evaluation of pancreatic exocrine function by means of secretin-enhanced MR cholangiopancreatography. **PANCREAS 23**:(3) pp. 323–328. (2001)
IF: 1.567
Független idéző: 24 Függő idéző: 6 Összesen: 30
10. Czakó L, Takács T, Lonovics J, Lakner L, Döbrönte Z, Prónai L, Tulassay Zs. Az életminőség vizsgálata a krónikus pancreatitis enzimszubsztitúciós kezelés során. **ORVOSI HETILAP 143**:(25) pp. 1521–1527. (2002)
Független idéző: 4 Függő idéző: 1 Összesen: 5
11. Endes J, Czakó L, Takács T, Boda K, Lonovics J. A pancreas exocrin működésének vizsgálata secretin stimulált MR pancreatoduodenographiával (SS-MRPD). **MAGYAR RADIOLÓGIA 76**:(5) pp. 217–224. (2002)

12. Jambrik Z, Gyöngyösi M, Hegyi P, Czakó L, Takács T, Farkas A, Mándy Y, Góg Cs, Glogar D, Csanády M. Plasma levels of IL-6 correlate with hemodynamic abnormalities in acute pancreatitis in rabbits. **INTENSIVE CARE MEDICINE** 28:(12) pp. 1810–1818. (2002)
IF: 2.041
Független idéző: 11 Összesen: 11
13. Takács T, Czakó L, Morschl É, László F, Tiszlavicz L, Rakonczay Z Jr, Lonovics J. The role of nitric oxide in edema formation in L-arginine-induced acute pancreatitis. **PANCREAS** 25:(3) pp. 277–282. (2002)
IF: 1.456
Független idéző: 50 Független idéző: 7 Összesen: 57
14. Czakó L, Takács T, Hegyi P, Prónai L, Tulassay Zs, Lakner L, Döbrönte Z, Boda K, Lonovics J. Quality of life assessment after pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis. **CANADIAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY** 17:(10) pp. 597–603. (2003)
IF: 1.265
Független idéző: 22 Független idéző: 5 Összesen: 27
15. Czakó L, Takács T, Morvay Z, Csernay L, Lonovics J. A szekretinnel érzékennyített mágneses rezonanciás cholangiopancreatographia diagnosztikus értéke sikertelen endoscopy retrográd cholangiopancreatographia esetén. **ORVOSI HETILAP** 145:(10) pp. 529–534. (2004)
Független idéző: 3 Összesen: 3
16. Czakó L, Takács T, Morvay Z, Csernay L, Lonovics J. Diagnostic role of secretin-enhanced MRCP in patients with unsuccessful ERCP. **WORLD JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY** 10:(20) pp. 3034–3038. (2004)
Független idéző: 14 Összesen: 14
17. Hegyi P, Rakonczay Z Jr, Sári R, Góg Cs, Lonovics J, Takács T, Czakó L. L-arginine-induced experimental pancreatitis. **WORLD JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY** 10:(14) pp. 2003–2009. (2004)
Független idéző: 61 Független idéző: 10 Összesen: 71

18. Czakó L. Autoimmun pancreatitis: Aluldiagnosztizált kórkép? **LEGE ARTIS MEDICINAE 16**:(6) pp. 505–510. (2006)
Függő idéző: 1 Összesen: 1
19. Czakó L. Autoimmun pancreatitis. A pathogenesis jobb megismerése. **LEGE ARTIS MEDICINAE 16**:(11) pp. 1007–1008. (2006) Hozzászólás
Független idéző: 1 Összesen: 1
20. Czakó L., Hegyközi É, Pálinkás A, Lonovics J. Autoimmune pancreatitis: functional and morphological recovery after steroid therapy. A case report. **WORLD JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY 12**:(11) pp. 1810–1812. (2006)
Független idéző: 20 Függő idéző: 2 Összesen: 22
21. Czakó L. A krónikus pancreatitis és a pancreas carcinoma differenciál diagnózisa. **LEGE ARTIS MEDICINAE 17**:(2) pp. 105–112. (2007)
22. Czakó L. Diagnosis of early-stage chronic pancreatitis by secretin-enhanced magnetic resonance cholangiopancreatography. **JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY 42**:(Suppl 17) pp. 113–117. (2007)
IF: 2.052
Független idéző: 26 Összesen: 26
23. Czakó L., Szabolcs A, Vajda Á, Csáti S, Venglovecz V, Rakonczay Z Jr, Hegyi P, Tiszlavicz L, Csont T, Pósa A, Berkó A, Varga C, Varga Ilona S, Boros I, Lonovics J. Hiperlipidemia induced by a cholesterol-rich diet aggravates necrotizing pancreatitis in rats. **EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY 572**:(1) pp. 74–81. (2007)
IF: 2.376
Független idéző: 17 Függő idéző: 2 Összesen: 19
24. Czakó L. Autoimmun pancreatitis diagnosztikájához. **ORVOSI HETILAP 149**:(34) pp. 1629–1630. (2008) Hozzászólás
25. Czakó L. Exokrin pancreas betegségek és diabetes mellitus. **LEGE ARTIS MEDICINAE 18**:(11) pp. 745–750. (2008)

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

32. Terzin V, Takács R, Lengyel Cs, Várkonyi T, Wittmann T, Pálinkás A, Czakó L. Insulinkezelés pancreatogen diabetes mellitusban. **DIABETOLOGIA HUNGARICA** 20:(4) pp. 237–243. (2012)
33. Baranyai T, Terzin V, Vajda Á, Wittmann T, Czakó L. Hypertriglyceridemia causes more severe course of acute pancreatitis **CLINICAL LIPIDOLOGY** 7:(6) pp. 731–736. (2013)
IF: 0.754
34. Hart PA, Kamisawa T, Brugge WR, Chung JB, Culver EL, Czakó L, Frulloni L, Go VLW, Gress TM, Kim MH, Kawa S, Lee KT, Lerch MM, Liao WC, Löhr M, Okazaki K, Ryu JK, Schleinitz N, Shimizu K, Shimosegawa T, Soetikno R, Webster G, Yadav D, Zen Y, Chari ST. Long-term outcomes of autoimmune pancreatitis: a multicentre, international analysis. **GUT**: 2012 Dec 11. [Epub ahead of print] in press
IF: 10.111
35. Seiler CM, Izbicki J, Varga-Szabó L, Czakó L, Fiók J, Sperti C, Lerch MM, Pezzilli R, Vasileva G, Pap Á, Varga M, Friess H. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of pancreatin 25000 mini-microspheres for pancreatic exocrine insufficiency after major pancreatic resection. **ALIMENTARY PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS** 37:(7) pp. 691-702. (2013)
IF: 3.769
36. Czakó L. Pancreas exokrin elégtelenség: a diagnózis nehézségei és a terápia. **HÁZIORVOS TOVÁBBKÉPZŐ SZEMLE** 17: (2013) in press
37. Czakó L. Pancreaselégtelenség cukorbetegekben - cukorbetegség pancreasbetegekben. **MEDICAL TRIBUNE**: (2013) in press

9.2. A Ph.D. értekezésben szereplő közlemények

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

2. Czakó L, Yamamoto M, Otsuki M. Pancreatic fluid hypersecretion in rats after acute pancreatitis. *DIGESTIVE DISEASES AND SCIENCES* **42**:(2) pp. 265–272. (1997)
IF: 1.875
Független idéző: 9 Függő idéző: 9 Összesen: 18
3. Tachibana I, Shirohara H, Czakó L, Akiyama T, Nakano S, Watanabe N, Hirohata Y, Otsuki M. Role of endogenous cholecystokinin and cholecystokinin-A receptors in the development of acute pancreatitis in rats. *PANCREAS* **14**:(2) pp. 113–121. (1997)
IF: 1.291
Független idéző: 17 Függő idéző: 8 Összesen: 25
4. Czakó L, Takács T, Varga IS, Tizslavicz L, Hai DQ, Hegyi P, Matkovic B, Lonovics J. Involvement of oxygen-derived free radicals in L-arginine-induced acute pancreatitis. *DIGESTIVE DISEASES AND SCIENCES* **43**:(8) pp. 1770–1777. (1998)
IF: 1.972
Független idéző: 67 Függő idéző: 14 Összesen: 81
5. Czakó L, Hajnal F, Németh J, Takács T, Lonovics J. Effect of a liquid meal given as a bolus into the jejunum stimulates human pancreatic secretion. *PANCREAS* **18**:(2) pp. 197–202. (1999)
IF: 1.685
Független idéző: 12 Függő idéző: 4 Összesen: 16

9.3. Egyéb közlemények

1. Takács T, Czakó L, Jármay K, Hegyi P, Pozsár J, Marosi E, Pap Á, Lonovics J. Time-course changes in pancreatic laboratory and morphologic parameters in two different acute pancreatitis models in rats. *ACTA MEDICA HUNGARICA* **50**:(1–2) pp. 117–130. (1994)
Független idéző: 9 Függő idéző: 6 Összesen: 15
2. Azarov AV, Szabó Gy, Czakó L, Telegdy Gy. Effects of calcitonin gene-related peptide on acute and chronic effects of morphine.

PHARMACOLOGY BIOCHEMISTRY AND BEHAVIOR 52:(3) pp. 595–599. (1995)

IF: 1.529

Független idéző: 5 Független idéző: 3 Összesen: 8

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

Független idéző: 18 Független idéző: 8 Összesen: 26

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

IF: 0.506

Független idéző: 10 Független idéző: 11 Összesen: 21

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

Független idéző: 2 Független idéző: 1 Összesen: 3

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

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

IF: 0.952

Független idéző: 17 Független idéző: 7 Összesen: 24

8. Gyöngyösi M, Jambrik Z, Takács T, Czakó L, Mojzes L, Boda K, Forster T, Csanády M. Kísérletes akut pancreatitis okozta hemodynamikai válto-

- zások noninvaszív monitorozása. **CARDIOLOGIA HUNGARICA 27**:(1) pp. 5–12. (1998)
9. Takács T, Czakó L, Madácsy L, Lonovics J. A pancreas divisum endoszkópos kezelésének lehetőségei. **ORVOSI HETILAP 139**:(46) pp. 2761–2764. (1998)
Független idéző: 1 Összesen: 1
10. Hegyi P, Czakó L, Takács T, Szilvássy Z, Lonovics J. Pancreatic secretory responses in L-arginine-induced pancreatitis: comparison between diabetic and nondiabetic rats. **PANCREAS 19**:(2) pp. 167–172. (1999)
IF: 1.685
Független idéző: 7 Függő idéző: 5 Összesen: 12
11. Hegyi P, Takács T, Tiszlavicz L, Czakó L, Lonovics J. Recovery of exocrine pancreas six months following pancreatitis induction with L-arginine in streptozotocin-diabetic rats. **JOURNAL OF PHYSIOLOGY- PARIS 94**:(1) pp. 51–55. (2000)
IF: 1.339
Független idéző: 13 Függő idéző: 2 Összesen: 15
12. Takács T, Hegyi P, Czakó L, Balásperi L, Lonovics J. Effects of galanin on pancreatic secretion in anesthetized and conscious rats. **RESEARCH IN EXPERIMENTAL MEDICINE 199**:(5) pp. 275–283. (2000)
IF: 0.557
Független idéző: 14 Függő idéző: 1 Összesen: 14
13. Róka R, Wittmann T, Palágyi P, Czakó L, Jármay K, Rosztóczy A, Lonovics J. A folyamatos enterális táplálás hatása a hasnyálmirigy exocrin működésére patkányban. **ORVOSI HETILAP 142**:(33) pp. 1805–1808. (2001)
14. Takács T, Hegyi P, Jármay K, Czakó L, Góg C, Rakonczay Z, Németh J, Lonovics J. Cholecystokinin fails to promote pancreatic regeneration in diabetic rats following the induction of experimental pancreatitis. **PHARMACOLOGICAL RESEARCH 44**:(5) pp. 363–372. (2001)

IF: 0.863

Független idéző: 7 Függő idéző: 4 Összesen: 11

15. Wittmann T, Róka R, Palágyi P, Czakó L, Jármay K, Rosztóczy A, Lonovics J. Continuous enteral feeding has an attenuating effect on the exocrine pancreas in rats. *PANCREAS* **23**:(3) pp. 329–334. (2001)
IF: 1.567
Független idéző: 8 Összesen: 8
16. Czakó L, Szalóki T, Lonovics J. A japán endoszkópos technika. *MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM* **55**:(1) pp.29–35. (2002)
Függő idéző: 1 Összesen: 1
17. Sári R, Pálvölgyi A, Rakonczay Z, Takács T, Lonovics J, Czakó L, Szilvássy Z, Hegyi P. Ethanol inhibits the motility of rabbit sphincter of Oddi in vitro. *WORLD JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY* **10**:(23) pp. 3470-3474. (2004)
Független idéző: 10 Összesen: 10
18. Czakó L, Hegyi P, Takács T, Góg Cs, Farkas A, Mándy Y, Varga IS, Tiszlavicz L, Lonovics J. Effects of octreotide on acute necrotizing pancreatitis in rabbits. *WORLD JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY* **10**:(14) pp. 2082–2086. (2004)
Független idéző: 18 Összesen: 18
19. Paszt A, Takacs T, Rakonczay Z, Kaszaki J, Wolfard A, Tiszlavicz L, Lázár G, Duda E, Szentpáli K, Czakó L, Boros M, Balogh A, Lázár G Jr. The role of the glucocorticoid-dependent mechanism in the progression of sodium taurocholate-induced acute pancreatitis in the rat. *PANCREAS* **29**:(1) pp. 75–82. (2004)
IF: 1.872
Független idéző: 22 Függő idéző: 1 Összesen: 23
20. Czakó L, Otsuki M. Is it necessary to suppress pancreatic exocrine secretion in acute pancreatitis? *PANCREAS* **28**:(2) pp. 215–216. (2004)
Hozzászólás

21. Hegyi P, Rakonczy Z, Sári R, Czakó L, Farkas N, Góg Cs, Németh J, Lonovics J, Takács T. Insulin is necessary for the hypertrophic effect of cholecystokinin-octapeptide following acute necrotizing pancreatitis. **WORLD JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY** 10:(15) pp. 2275–2277. (2004)
Független idéző: 4 Függő idéző: 4 Összesen: 8

22. Czakó L, Tiszlavicz L, Takács R, Baradnay G, Lonovics J, Cserni G, Závodná K, Bartosova Z. Az első magyar hereditaer nem polypoticus colorectalis carcinoma család molekuláris vizsgálata: az MSH2 gén új mutációja: The first molecular analysis of a Hungarian HNPCC family: A novel MSH2 germline mutation. **ORVOSI HETILAP** 146:(20) pp. 1009–1016. (2005)
Független idéző: 3 Összesen: 3

23. Szalóki T, Tóth V, Czakó L. A gyomor endoscopy mucosa resectioja – diagnosztikus és terápiás módszer. **ORVOSI HETILAP** 147:(11) pp. 501–507. (2006)
Független idéző: 2 Függő idéző: 1 Összesen: 3

24. Szalóki T, Tóth V, Tiszlavicz L, Czakó L. Flat gastric polyps: the results of forceps biopsy and of endoscopic mucosal resection, and the long-term follow-up. **SCANDINAVIAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY** 41:(9) pp. 1105–1109. (2006)
IF: 1.869
Független idéző: 12 Függő idéző: 1 Összesen: 13

25. Gecse K, Ondrik Z, Kaizer L, Lonovics J, Czakó L. Henoch-Schönlein Purpura súlyos gasztrointesztinális manifesztáció; esetismertetés. **LEGE ARTIS MEDICINAE** 17:(3) pp. 321–326. (2007)

26. Annaházi A, Németh I, Modok S, Szentpáli K, Tiszlavicz L, Wittmann T, Czakó L. Amyloidosis induced colonic stricture. The first symptom of myeloma multiplex. A case report. **ORVOSI HETILAP** 149:(25) pp. 1181–1185. (2008)
Független idéző: 2 Összesen: 2

27. Szalóki T, Tóth V, Németh I, Tiszlavicz L, Lonovics J, Czakó L. Endoscopic mucosal resection: not only therapeutic, but a diagnostic procedure for sessile gastric polyps. **JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY** 23:(4) pp. 551–555. (2008)
IF: 2.275
Független idéző: 8 Függő idéző: 1 Összesen: 9
28. Pálinkás A, Nagy E, Czakó L. Deviation of the atrial septum primum predisposing to local thrombus formation. **JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF ECHOCARDIOGRAPHY** 24:(8) pp. 934 e3–e5. (2011)
IF: 3.707
29. Czakó L, Szepes Z, Szepes A. Diagnosztikus endoszkópos ultrahang alkalmazása a tápcsatornában. **ORVOSI HETILAP** 153:(3) pp. 93–101. (2012)
Független idéző: 1 Összesen: 1
30. Czakó L, Terzin V, Szalóki T. Shall we use endoscopic submucosal dissection for every gastric neoplasia? **JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY** 47:(3) pp. 347–348. (2012) Hozzászólás
31. Czakó L. Urgens ERCP: kinek, mikor, hogyan? **ORVOSI HETILAP** 153:(37) pp. 1456–1464. (2012)
32. Major J, Czelecz J, Daoud S, Molnár E, Gyömörei B, Czakó L, Szabó I. Recidíváló akut pancreatitis családon belüli halmazódása – Az első kationos tripszinogén gén mutációt hordozó magyar család – Esetismertetés. **GYERMEKGYÓGYÁSZAT** 63: pp. 324–327. (2012)
33. Pálinkás A, Czakó L, Császár I, Nagy E, Szabó M. Egy pohár szóda diagnosztikus értéke kardiális térfoglalás esetén. **LEGE ARTIS MEDICINAE** 22:(2) pp. 125–128. (2012)
34. Szepes Z, Dobra M, Góg Cs, Zábrák E, Makula É, Tiszlavicz L, Kiss T, Molnár T, Nagy F, Czakó L, Terzin V, Wittmann T. Pancreas tumor vagy

autoimmun pancreatitis: az endoszonográf, mint diagnosztikus revizor.

ORVOSI HETILAP 154:(2) pp. 62–68. (2013)

Független idéző: 1 Összesen: 1

35. Fluhr G, Mayerle J, Weber E, Aghdassi A, Simon P, Gress T, Seufferlein T, Mössner J, Stallmach A, Rösch T, Müller M, Siegmund B, Büchner-Steudel P, Zuber-Jerger I, Kantowski M, Hoffmeister A, Rosendahl J, Linhart T, Maul J, Czakó L, Hegyi P, Kraft M, Engel G, Kohlmann T, Glitsch A, Pickartz T, Budde C, Nitsche C, Storck K, Lerch MM. Pre-Study protocol MagPEP: A multicentre randomized controlled trial of magnesium sulphate in the prevention of post-ERCP pancreatitis. **BMC GASTROENTEROLOGY**: 2013 Jan 15;13(1):11. [Epub ahead of print] in press
IF: 2.422

Rövid közlemények

36. Szalóki T, Tóth V, Czakó L. Unusual esophageal manifestations of Crohn's disease. **GASTROINTESTINAL ENDOSCOPY 64:(1)** pp. 121. (2006)
IF: 4.825
37. Czakó L, Géczi T, Leindler L, Farkas Gy, Tiszlavicz L, Lonovics J. Akut pancreatitis okozta gastrolienalis fistula. **LEGE ARTIS MEDICINAE 17:(11)** p. 775. (2007)
38. Sasvári A, Morvay Z, Palkó A, Farkas Gy, Tiszlavicz L, Wittmann T, Czakó L. Képkalkotó eljárások a pancreasban lévő terime tisztázásában. **LEGE ARTIS MEDICINAE 18:(11)** p. 796. (2008)
39. Dobra M, Tiszlavicz L, Wittmann T, Czakó L. Hepatitist és veseelégtelenséget okozó vírusoesophagitis immunkompetens felnőtt esetében. **LEGE ARTIS MEDICINAE 22:(1)** p. 59. (2012)
40. Czakó L, Dobra M, Terzin V, Tiszlavicz L, Wittmann T. Sepsis and hepatitis together with herpes simplex esophagitis in an immunocompetent adult. **DISEASES OF THE ESOPHAGUS 25:(2)** pp. 197–199. (2013)
IF: 1.814

Ismertetések:

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

9.4. Könyv és könyvfejezetek

1. Szalóki T, Czakó L, Tóth V, Tizslavicz L, Lonovics J. Diagnosis and treatment of superficial neoplastic lesions of the stomach by endoscopic mucosal resection. In: Tompkins MB (szerk.) Gastric Cancer: Research Trends, New York: Nova Science Publishers Inc., 2007. pp. 209–232.
2. Czakó L. Gyomorcarcinoma. In: Tulassay Zs (szerk.) Gasztroenterológiai Útmutató: Gyomorcarcinoma. Budapest: Medition Kiadó, 2009. pp. 60–66.

3. Czakó L. A gyomor rosszindulatú daganatai. In: Lonovics János, Nemesánszky Elemér, Simon László, Tulassay Zsolt, Wittmann Tibor (szerk.) Varró – Gasztroenterológia, Budapest: Medicina Könyvkiadó, 2011. pp. 268–281.
(ISBN:978-963-226-325-0).
<http://nektar.oszk.hu/hu/manifestation/3332003>
4. Czakó L. Polypectomia, endoszkópos mucosareszekció, endoszkópos submucosa-disszekció. In: Lonovics János, Nemesánszky Elemér, Simon László, Tulassay Zsolt, Wittmann Tibor (szerk.) Varró – Gasztroenterológia, Budapest: Medicina Könyvkiadó, 2011. pp. 292–295.
(ISBN:978-963-226-325-0)
<http://nektar.oszk.hu/hu/manifestation/3332003>
5. Czakó L. Gyomorkarcinoma. In: Tulassay Zs (szerk.) Gasztroenterológiai Útmutató. Klinikai Irányelvek Kézikönyve, Budapest: Medition Kiadó, 2011. pp. 133–139.

Felsőoktatási tankönyv része

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

10. SCIENTOMETRIAI ADATOK

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

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

VII. Sokszerzős vagy csoportos (multicentrikus) közlemény	0	---	---	---
a) Szerző¹	---	0	0	0
b) Kollaborációs közreműködő²	---	0	---	---

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

Megjegyzések:

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

¹ A disszertáció és egyéb típusú idézők nélkül.

² Lektorált, tudományos folyóiratban (részletek).

³ Konferenciaközlemény folyóiratban, könyvben, egyéb konferenciakötetben.

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

⁵ Nem idézett absztrakt itt nem kerül be az összesítésbe.