

Julius Špičák

AKUTNÍ PANKREATITIDA



Upozornění pro čtenáře a uživatele této knihy

Všechna práva vyhrazena. Žádná část této tištěné či elektronické knihy nesmí být reprodukována a šířena v papírové, elektronické či jiné podobě bez předchozího písemného souhlasu nakladatele. Neoprávněné užití této knihy bude **trestně stíháno**.

Používání elektronické verze knihy je umožněno jen osobě, která ji legálně nabyla a jen pro její osobní a vnitřní potřeby v rozsahu stanoveném autorským zákonem. Elektronická kniha je datový soubor, který lze užívat pouze v takové formě, v jaké jej lze stáhnout s portálu. Jakékoliv neoprávněné užití elektronické knihy nebo její části, spočívající např. v kopírování, úpravách, prodeji, pronajímání, půjčování, sdělování veřejnosti nebo jakémkoliv druhu obchodování nebo neobchodního šíření je zakázáno! Zejména je zakázána jakákoliv konverze datového souboru nebo extrakce části nebo celého textu, umístování textu na servery, ze kterých je možno tento soubor dále stahovat, přitom není rozhodující, kdo takovéto sdílení umožnil. Je zakázáno sdělování údajů o uživatelském účtu jiným osobám, zasahování do technických prostředků, které chrání elektronickou knihu, případně omezují rozsah jejího užití. Uživatel také není oprávněn jakkoliv testovat, zkoušet či obcházet technické zabezpečení elektronické knihy.





Copyright © Grada Publishing, a.s.



Copyright © Grada Publishing, a.s.

AKUTNÍ PANKREATITIDA

Hlavní autor:

Doc. MUDr. Julius Špičák, CSc.

Spoluautoři:

Prof. MUDr. Václav Mandys, DrSc.

MUDr. Jan Martínek

MUDr. Filip Závada

Doc. MUDr. Miroslav Zavoral, Ph.D.

Recenze:

Prof. MUDr. Petr Dítě, DrSc.

Doc. MUDr. Jan Leffler, CSc.

© Grada Publishing, a.s., 2005

Cover Photo © Vladimír Kozlík, 2005

Vydala Grada Publishing, a.s.,

U Průhonu 22, Praha 7

jako svou 2106. publikaci

Odpovědná redaktorka Mgr. Božena Bartošová

Obrázky autoři a Jana Nejtková

Sazba a zlom Josef Lutka

Počet stran 216

Vydání první, Praha 2005

Vytiskly Tiskárny Havlíčkův Brod, a. s.,

Husova 1881, Havlíčkův Brod

Názvy produktů, firem apod. použité v knize mohou být ochrannými známkami nebo registrovanými ochrannými známkami příslušných vlastníků, což není zvláštním způsobem vyznačeno.

Postupy a příklady v této knize, rovněž tak informace o lécích, jejich formách, dávkování a aplikaci jsou sestaveny s nejlepším vědomím autorů. Z jejich praktického uplatnění však pro autory ani pro nakladatelství nevyplývají žádné právní důsledky.

Všechna práva vyhrazena. Tato kniha ani její část nesmějí být žádným způsobem reprodukovány, ukládány či rozšiřovány bez písemného souhlasu nakladatelství.

ISBN 80-247-0942-2 (tištěná verze)

ISBN 978-80-247-7761-0 (elektronická verze ve formátu PDF)

© Grada Publishing, a.s. 2012

Obsah

Seznam zkratk	11
Úvodem	13
1 Pankreas – po staletí tajemný orgán	15
2 Embryologie, anatomie a histologie pankreatu (Václav Mandys)	24
2.1 Embryologie	24
2.2 Vývojové poruchy pankreatu	25
2.3 Anatomie	27
2.4 Histologie	30
3 Fyziologie	33
3.1 Struktura pankreatu	33
3.2 Pankreatická sekrece	33
3.2.1 Nervová kontrola sekrece	34
3.2.2 Hormonální kontrola	36
3.2.3 Inhibice pankreatické sekrece	37
3.2.4 Mechanismus sekrece elektrolytů	37
3.2.5 Acinární sekrece elektrolytů	38
3.2.6 Mechanismus sekrece nezymů	38
3.2.7 Dietetické adaptace syntézy enzymů	41
3.2.8 Buněčná kontrola sekrece	41
3.2.9 Receptory	42
3.2.10 Transmembranózní signalizace	42
3.2.11 Intracelulární signalizace	43
3.2.12 Intracelulární kalcium	44
3.2.13 Aktivace intracelulárních poslů	45
3.2.14 Vliv stimulace na sekreci duktálních buněk	45
3.3 Fyziologie Oddiho svěrače	45
3.3.1 Elektromyografie	47
3.3.2 Motilita Oddiho svěrače	47
3.4 Uplatnění pankreatických enzymů v trávení	48
3.4.1 Interdigestivní fáze	49
3.4.2 Postprandiální sekrece	49
3.5 Trávení	50
3.6 Adaptace pankreatické sekrece	51
3.7 Pankreatická sekrece u chorob pankreatu	52
3.7.1 Chronická pankreatitida	52
3.7.2 Karcinom pankreatu	52
3.7.3 Cystická fibróza	52

3.7.4	Schwachmanův syndrom	52
3.7.5	Johansonův-Blizzardův syndrom	52
3.7.6	Izolované defekty sekrece pankreatických enzymů	53
3.7.7	Sekundární poruchy pankreatické sekrece	53
3.8	Změny funkce žaludku a duodena v důsledku snížení pankreatické sekrece	53
3.9	Endogenní pankreatická sekrece	53
3.10	Souhrn	54
4	Genetika a akutní pankreatitida (<i>Jan Martínek</i>)	58
4.1	SAPE model (hypotéza)	58
4.2	Genetické faktory u alkoholické pankreatitidy	60
4.2.1	CFTR gen	60
4.2.2	SPINK-1 gen	60
4.2.3	PRSS-1 gen	60
4.3	Genetika a cytokiny u akutní pankreatitidy	61
4.4	Genetika a vrozené vady metabolismu s rizikem pankreatitidy	61
4.4.1	Hyperlipidemie	62
4.4.2	Poruchy metabolismu glykogenu	62
4.4.3	Další onemocnění	62
4.5	Hereditární pankreatitida (HP)	62
4.5.1	Mutace u HP	63
4.6	Klinická charakteristika HP	64
4.7	Souhrn	64
5	Experimentální akutní pankreatitida	67
5.1	Ceruleinový model	67
5.2	Indukce dietou	67
5.3	Uzavřená duodenální klička	67
5.4	Biliopankreatická ligace	67
5.5	Perfuzní model	68
5.6	Vaskulární model	68
5.7	Izolovaný perfuzní pankreas	68
5.8	Buněčné kultury	68
6	Epidemiologie akutní pankreatitidy	70
6.1	Souhrn	71
7	Patogeneze akutní pankreatitidy	73
7.1	Aktivace pankreatických enzymů	73
7.2	Úloha kalcia	76
7.3	Poruchy prokrvení (ischemie/reperfuze)	76
7.4	Volné kyslíkové radikály	77
7.5	Nekróza a apoptóza	79
7.6	Imunologické mechanismy	80
7.7	Souhrn	82

8	Etiologie akutní pankreatitidy	87
8.1	Alkohol a pankreas	87
8.1.1	Refluxní hypotéza – duodenopankreatický reflux	88
8.1.2	Biliopankreatický reflux	88
8.1.3	Teorie obstrukce a hypersekrece	88
8.2	Postoperační pankreatitida	90
8.3	Traumatická pankreatitida	91
8.4	Pankreatitida po endoskopické retrográdní pankreatografii (ERCP) a po papilosfinkterotomii	91
8.4.1	Prevence a léčba akutní pankreatitidy po ERCP	94
8.5	Hyperlipidemie a akutní pankreatitida	96
8.6	Hyperparatyreóza a akutní pankreatitida	97
8.7	Infekční onemocnění a akutní pankreatitida	97
8.8	Pankreatitida způsobená léky	99
8.9	Kongenitální anomálie	100
8.10	Dysfunkce Oddiho svěrače (<i>Miroslav Zavoral, Filip Závada</i>)	103
8.10.1	Výsledky prospektivních studií	103
8.10.2	Výsledky z pracovišť autorů	105
8.11	Souhrn	106
9	Akutní biliární pankreatitida – patofyziologie a léčba	112
9.1	Patofyziologie	112
9.2	Endoskopická léčba	113
9.3	Laparoskopická léčba	116
9.4	Souhrn	118
10	Průběh onemocnění, komplikace a jejich specifická léčba	120
10.1	Příznaky a průběh onemocnění	120
10.2	Průběh akutní pankreatitidy	122
10.3	Pankreatitická infekce	124
10.3.1	Infikovaná nekróza	126
10.3.2	Markery pankreatické sepse	130
10.3.3	Pankreatický absces	132
10.4	Ostatní lokální komplikace a jejich léčba	133
10.4.1	Cystoid	133
10.4.2	Peripankreatické kolekce tekutiny	136
10.4.3	Duodenální obstrukce	137
10.4.4	Trombóza v. portae či v. splenica	137
10.4.5	Krvácivé komplikace akutní pankreatitidy	138
10.5	Biochemické a metabolické abnormality a poruchy v průběhu akutní pankreatitidy	141
10.5.1	Hyperglykemie	142
10.5.2	Hyperlipidemie	142
10.5.3	Koagulační poruchy	143
10.6	Plicní insuficience	143
10.7	Renální insuficience	143

10.8	Hemodynamické změny u akutní pankreatitidy	144
10.9	Faktory ovlivňující průběh akutní pankreatitidy	145
10.10	Souhrn	148
11	Diagnostika akutní pankreatitidy	155
11.1	Laboratorní vyšetření	156
11.1.1	Nespecifická	156
11.1.2	Specifické laboratorní metody	156
11.1.3	Laboratorní určení etiologie pankreatitidy	159
11.2	Stanovení tíže pankreatitidy („staging“)	159
11.2.1	Klinická kritéria	160
11.2.2	Multifaktoriální systémy	160
11.2.3	Jednoduchá laboratorní kritéria	162
11.2.4	Hematokrit	162
11.2.5	Pankreatické enzymy	163
11.2.6	Metabolické produkty a následky proteolýzy	163
11.2.7	Markery akutní fáze	163
11.2.8	Antiproteázy	164
11.2.9	Markery imunologické aktivace	164
11.2.10	Leukocytární enzymy	164
11.2.11	Cytokiny	164
11.2.12	Peritoneální laváž	165
11.3	Zobrazovací metody	165
11.3.1	Ultrasonografie	165
11.3.2	Počítačová tomografie (CT)	165
11.3.3	Nekróza	166
11.3.4	Kolekce tekutiny	167
11.3.5	Pseudocysty	167
11.3.6	Absces	168
11.3.7	Krvácení	168
11.3.8	Stanovení tíže akutní pankreatitidy („staging“) pomocí CT ...	168
11.3.9	Mikrobiologické vyšetření punkční biopsie	170
11.3.10	Endoskopická retrográdní cholangiopankreatografie (ERCP) ..	171
11.3.11	Magnetická rezonance (MR)	172
11.3.12	Scintigrafie značenými granulocyty	173
11.4	Souhrn	173
12	Léčba akutní pankreatitidy	177
12.1	Léčba hypoxie	178
12.2	Ionotropní podpora	178
12.3	Léčba hypovolemie	179
12.4	Hemodiluce	179
12.5	Výživa	180
12.6	Léčba bolesti	182
12.7	Inhibiční léčba	182

12.7.1	Nasogastrická sonda	182
12.7.2	Inhibiční farmakoterapie	183
12.7.3	Peritoneální laváž	187
12.7.4	Hemofiltrace	187
12.7.5	Výměna plazmy	188
12.7.6	Modulace zánětlivých procesů	188
12.8	Antibiotická profylaxe u akutní nekrotizující pankreatitidy	188
12.9	Chirurgická léčba akutní pankreatitidy	196
12.9.1	Načasování a indikace k chirurgické léčbě	197
12.9.2	Technika operační léčby	198
12.10	„Organizovaná“ nekróza pankreatu	201
12.10.1	Chirurgická léčba „organizované“ pankreatické nekrózy	201
12.11	Perkutánní minimálně invazivní léčba	202
12.12	Endoskopická léčba	202
12.13	Současný multimodální přístup	203
12.14	Souhrn	206
Rejstřík	212

Seznam zkratk a značek

AIDS	acquired immunodeficiency syndrome
AMP	adenosinmonofosfát
AP	aktivovaný protein
APACHE	acute physiology and chronic health evaluation
ARDS	acute respiratory distress syndrome
BiP	heavy-chain binding protein
CAPAP	peptid aktivující karboxypeptidázu
CARS	compensatory anti-inflammatory response syndrome
CCK	cholecystokinin – pankreozymín
CCK-RFs	cholecystokinin releasing factors
CFTR	cystic-fibrosis transmembrane conductance regulator
CGRP	calcitonin gene-related peptide
CMV	cytomegalovirus
CRP	C reaktivní protein
CT	počítačová tomografie
DNA	deoxyribonukleová kyselina
EGF	epidermal growth factor
ELISA	enzyme-linked immuno sorbent assay
ER	endoplazmatické retikulum
ERCP	endoskopická retrográdní cholangiopankreatografie
ESAP	early severe acute pancreatitis (časná těžká akutní pankreatitida)
EST	endoskopická sfinkterotomie
EUROPAC	European pancreatic cancer
GDP	guanosindifosfát
GIP	gastric inhibitory polypeptide
GP	glykoprotein
GRP	gastrin-releasing peptide
HIV	virus lidské imunodeficiency
HLA	human leukocyte antigen
HP	hereditární pankreatitida
HU	Hausfieldovy jednotky
ICAM	intercellular adhesive molecule
IL	interleukín
JIP	jednotka intenzivní péče
LBP	lipopolysaccharide binding protein
LDH	laktátdehydrogenáza
MAPK	mitogen-activated protein kinase
MCT	triglyceridy se středním řetězcem
MHC	major histocompatible complex
MIF	migration inhibiting factor
MODS	syndrom multiorgánové dysfunkce

MOF	multiorgánové selhání
MRCP	magnetická rezonanční cholangiopankreatografie
mRNA	messenger ribonucleic acid
NAD	nikotin amid dinukleotid
NADPH	nicotine amide dinukleotide phosphate
NEM	N-etylmaleidime
NF	nukleární faktor
NO	oxid dusíku
PAF	destičky aktivující faktor
PDI	proteindisulfidizomeráza
PEEP	positive end-expiratory pressure
PHI	histidin – izoleucinový peptid
PIP	fosfatidilinositol – 4,5 bifosfát
PK	pyruvátkináza
PKA	aktivovaná proteinkináza
PKC	proteinkináza C
PLA	fosfolipáza
PMN	polymorfonukleární
PMNE	polymorphonuclear cells elastase
PP	pankreatický polypeptid
PRSS	gen kationického trypsinogenu
PSC	pancreatic stellate cells
PSTI	pancreatic secretory trypsin inhibitor
PYY	polypeptid YY
RES	retikuloendotelový systém
RIA	radioimmunoassay
RNA	ribonukleová kyselina
RO	alkoxylový radikál
ROO	alkylperoxylový radikál
ROS	reactive oxygen species
SAPE	sentinel acute pancreatitis event
SAPK	stress-activated protein kinases
SIRS	systemic inflammatory response syndrome
SOD	superoxiddismutáza
SPINK	serine protease inhibitor, Kazal-type
SRP	signal-recognition particle
TAP	trypsin aktivující peptid
TEN	totální enterální výživa
TGF β	transforming growth factor
TGN	trans-Golgi-network
TNF α	tumor necrosis factor α
TPN	totální parenterální výživa
TRH	thyreotrophin – releasing hormon
UGT	uridin-5-bifosfátglukuronyltransferáza
VIP	vazoaktivní intestinální polypeptid
WHO	World Health Organization

Úvod

Většina z nás, kteří se zabýváme vedle klinické praxe výzkumem a výukou, podlelehne nutkání zobecnit vlastní letité zkušenosti a nabídnout je širší odborné veřejnosti v ucelené podobě – výsledkem je i tato kniha. Akutní pankreatitida je jako veškerá urgentní medicína mediálně vděčným tématem a ve světové odborné literatuře i u nás se jí v posledním desetiletí zabírala celá řada článků i knih; v češtině však souhrnná monografie chybí. Prvotním cílem bylo sepsat s několika spoluautory celou pankreatologii, nakonec jsem však od této vize ustoupil. Příspěvky se od sebe příliš lišily, kniha by byla neúměrně drahá a konečně – monografie o chronické pankreatidě nedávno vyšla. Z doby úvah o sepsání celé pankreatologie pocházejí poměrně rozsáhlé úvodní kapitoly, které by se sem hodily více než k monografii omezené na akutní zánět. Po úvaze jsem však tyto kapitoly ponechal. Vždyť česká teoretická gastroenterologie (fyziologie a patofyziologie) přestala v systematické podobě existovat, a tak i tyto přehledy jsou svým obsahem i rozsahem málo běžné a konec konců více klinicky orientovaný čtenář je může přeskočit. Od počátku jsem si předsevzal předložit práci podrobnou, představující a interpretující většinu aktuálních poznatků a koncepcí s konkrétními odkazy. Ve shodě se soudobou mezinárodní literaturou je v textu poměrně málo obrázků – v době současných komunikačních, zobrazovacích a manipulačních možností všeho druhu jsou jinak snadno dostupné a účelu knihy by kromě dekorativnosti mnoho nepřinesly.

Závěrem je mým úkolem poděkovat těm, kteří mne inspirovali a které si dovoluji považovat za své učitele. Jsou jimi prof. MUDr. P. Frič, DrSc., se spoluautory – MUDr. J. Slabým a MUDr. F. Kasafírkem, jejichž práce na poli inhibitorů pankreatických enzymů nebyly náležitě doceněny. Zejména nekonvenčním myšlením mne ovlivnil prof. MUDr. V. Bartoš, DrSc., prezentovat se na evropské úrovni v několika oblastech (lymfologie, transplantace pankreatu) bylo pro něj přirozenou výzvou. Dále děkuji spoluautorům multicentrických randomizovaných studií (uvedených v kapitole o léčbě), obtížných a u nás podrobným designem a entuziazmem účastníků neobvyklých, jejichž nezištnost jsem obdivoval a od nichž jsem se mnoho naučil. Jsou jimi prof. MUDr. F. Antoš, CSc., MUDr. J. Bártlová, MUDr. P. Čech, MUDr. S. Hejtmánková, MUDr. M. Hubaczková, CSc., MUDr. M. Kasalický, CSc., MUDr. R. Kostka, CSc., doc. MUDr. J. Lata, CSc., MUDr. J. Martínek, MUDr. S. Solarš, doc. MUDr. P. Svoboda, CSc., a doc. MUDr. M. Zavoral, Ph.D. Zejména děkuji doc. MUDr. J. Lefflerovi, CSc., který se velmi významně podílel na struktuře studií a jako jeden z prvních u nás prosazoval moderní klinické pankreatologické koncepce.

Konečně je mým úkolem poděkovat recenzentům prof. MUDr. P. Dítětovi, DrSc., a opět doc. MUDr. J. Lefflerovi, CSc., za cenné připomínky, MUDr. H. Filipové, MUDr. D. Kautznerové, MUDr. J. Dutkovi, CSc., a MUDr. P. Fenclovi, CSc., za zapůjčení obrazové dokumentace a přirozeně spoluautorům prof. MUDr. V. Mandysovi, CSc., MUDr. J. Martínkovi, doc. MUDr. M. Zavoralovi, Ph.D., a MUDr. F. Zavadovi za jejich příspěvky.

VAKÁT

1 Pankreas – po staletí tajemný orgán

Dějiny objevů v pankreatologii jsou (ostatně jako dějiny vůbec) podivuhodné. Nezbývá, než s pokorou žasnout nad pílí, tvrdošíjností a invencí historických výzkumníků. Význačných objevů bylo dosaženo v akademických laboratořích i prostých podmínkách běžné praxe a uskutečnili je mladíci i zralí muži, z nichž někteří sklidili okamžité uznání a jiní zůstali nepochopeni či zapomenuti.

Žádný jiný významný orgán neunikal podrobnému prozkoumání tak dlouho jako pankreas. I jeho název prodělal v průběhu staletí řadu změn. Nazýval se břišní či žaludeční žlázou, malým žaludkem a Řekové jej označovali názvem, který by bylo možné přibližně přeložit jako krásná dřevina.

První zmínky o trávení pocházejí ze starého Řecka. Empedokles z Agrigentu se 500 let před naším letopočtem domníval, že se potrava v těle zpracovává hnilobným procesem. Empedokles byl také pravděpodobně původcem teorie čtyř základních elementů – ohně, vody, vzduchu a země. Předpokládal, že tyto elementy vznikly kombinací základních vlastností – horka, sucha, vlhka a chladu a hledal jejich souvislosti s jednotlivými druhy tělesných tekutin.

Není známo, zda zakladatel medicíny Hippokrates, který se narodil na ostrově Kos 480 let před naším letopočtem, znal pankreas; tento název však z jeho doby pochází. V řečtině znamená pan-kreas cosi jako vše tělesné. První anatomické popisy pankreatu jsou přisuzovány Herophilovi a Erasistratosovi (třetí století př. n. l.), kterým také vděčíme za termín duodenum a za mnohé další. Eudemos předběhl mnoho staletí poznámkou, že pankreas tvoří sekret podobný slinám, který napomáhá trávení.

Pankreatem se zabýval v druhé polovině druhého století n. l. Galén. Zdálo se mu, že centrální žíly, tepny a nervy ve středu břicha jsou ohrožovány poškozením při prudkém pohybu a pankreas považoval za přirozený tlumící polštář. Galén se narodil v Pergamonu, zpočátku se živil jako lékař gladiátorů a posléze si otevřel prosperující praxi v Římě. Ve své době byl jedinečným anatomem, fyziologem i experimentátorem encyklopedických znalostí. Jeho slovo bylo zákonem až do novověku, přestože neprovedl jedinou pitvu. Sám svůj význam v medicíně srovnával s významem císaře Trajána pro rozvoj civilizace římského impéria. Vývoj medicíny jím měl být ukončen – podobně jako k Písmu svatému ani ke Galénovi nebyl důvod cokoli přidávat ani ubírat. Pokud jde o trávení, rozlišoval digesci žaludeční, střevní a tvorbu žluči v játrech, kde jinak také vznikala krev. Galénova koncepce přečkala v podstatě celý středověk, i když někteří anatomové (například Berengario da Carpi) vyjádřili zdvořilé pochybnosti.

Theophrast z Hohenheimu, který si říkal Paracelsus, byl neklidný duch a radikál. Jako první přednášel a publikoval v němčině. V roce 1527 po jmenování univerzitním učitelem v Basileji spálil Galénovy spisy. Snažil se vyrábět léky se specifickým zaměřením proti jednotlivým chorobám, do praxe uvedl soli kovů, arzenik a síru a experimentoval s aktivními esencemi z léčivých rostlin; nebyl ovšem anatom.

Na rozdíl od něj se Andreas Vesel pokoušel uvést své anatomické objevy v soulad jak s učením církve, tak i s Galénem. Jeho stěžejní anatomické dílo *De humani*

corporis fabrica vyšlo v roce 1543 ilustrováno 250 anatomickými obrazy Tizianových žáků. Kniha je některými považována za nejepochálnější literárně-umělecké dílo v medicíně vůbec. Pankreatu ovšem i on přisoudil pouze podpůrný význam a samostatnou ilustraci mu nevěnoval. Gabriele Falloppia oponoval tím, že podpůrná funkce pankreatu by nedávala smysl u zvířat chodících po čtyřech.

V této době již popsal William Harvey krevní oběh (1628) a jedním z nejrenomovanějších akademických center se stala univerzita v Padově, která byla založena již v roce 1222 jako druhá nejstarší v západním světě a stala se vedoucím pracovištěm v oblasti anatomických studií. V roce 1641 zde devatenáctiletý student Moritz Hofmann při sekci drůbeže popsal „velkou cévu“ charakteru vývodu jdoucí podélně ve středu pankreatu. K náležitým závěrům ovšem nedospěl. Obecnému uznání se v té době těšila teorie Gaspare Anseliho, který zjistil, že se u psů po jídle plní břišní lymfatické mléčné bílou na tuk bohatou lymfou. Vzhledem k poloze pankreatu ve středu dutiny břišní usuzoval, že žláza slouží jako houba nasávající lymfu, která se odtud dostává do sleziny a jater, kde se z ní tvoří krev – v podstatě v souladu s Galénovou teorií. Pankreas se tedy změnil z polštáře v houbu. Hofmann se proto nejdříve domníval, že objevil velkou lymfatickou cévu, pak však požádal o radu svého staršího přítele Johanna Georga Wirsunga. Wirsung byl oficiálně jmenován prorektorem Padovy profesorem anatomie Johannem Weslingem a hlavní pankreatický vývod popsal u lidí r. 1642, v roce, kdy také zemřel Galileo Galilei, jeho padovský kolega na stolici profesora matematiky. Wirsung podrobně popsal hlavní pankreatický vývod včetně vyústění v duodenu a nadto si všiml opakovaně i dalšího přídatného vývodu. Po Hofmannovi ani Wirsung neuměl přítomnost a funkci pankreatických vývodů vysvětlit, a tak konzultoval svého bývalého učitele, jednoho z nejrenomovanějších anatomů té doby, Jeana Riolana mladšího z Paříže. V dopise píše: „...Měl bych jej nazvat žílou či tepnou? Nikdy jsem uvnitř nenalezl krev, ale mléčnou tekutinu...“. Otázka v té chvíli zůstala nezodpovězena také proto, že její autor byl za šest týdnů zavražděn. Jméno však hlavnímu pankreatickému vývodu již zůstalo a to i přes Hofmannovy protesty, který však svůj nález na drůbeži publikoval až s několikaletým zpožděním po Wirsungově smrti. Giovanni Domenico Santorini (1775) z Benátek, považovaný od svých 22 let za nejbrilantnějšího italského anatoma, publikoval anatomickou studii, ve které uvedl, že druhý významný pankreatický vývod je standardním nálezem. Nazval jej „horním vývodem“, zatímco Wirsungův vývod byl pro něj vývodem hlavním. Před tím ovšem byly oba pankreatické vývody popsány Thomasem Whartonem, Johannem Rhodem, Regnierem de Graafem, Franciscem de le Boe Sylviem a dalšími a není jasné, zda byl Santorinus o jejich nálezech informován. Je jisté, že ani jeho práce nezbudila ohlas a „Santorinský“ vývod byl znovuobjeven až Claude Bernardem.

V roce 1812 jako první správně interpretoval embryologický vývoj pankreatu Johann Friedrich Meckel. Joseph Hyrtl pak jako první užil termín pancreas divisum, ovšem na rozdíl od dnešního chápání takto popsal pankreas s normálními vývody atypicky rozdělený anomální a. mesenterica sup.

Velká papila nese název ampula Vateri 150 let, avšak podle Velasca-Suareze by měla být opět spojena se jménem Santoriniho. Vyústění žlučovodů a pankreatických vývodů v duodenu popsali jako první Andreas Vesalius (1543) a Abraham Vater, avšak podrobný funkční a anatomický popis je spojen se jménem Sira Francise

Glissona (*Anatomia Hepatis*), který žil dvě stě let před Ruggero Oddim. Vater se narodil v roce 1684 ve Wittenbergu, kde se stal profesorem medicíny v roce 1717. Jeho dílo *Novum bilis diverticulum. Disertatio IV* znamenalo zásadní přínos k dosavadním představám o velké papile. Je zřejmé, že práce Santoriniho Paragraf VIII v „*Observationum Anatomicarum*“ práci Vatera předcházela, byla však publikována až jeho žákem Girardim v roce 1775, se čtyřicetiletým zpožděním. Zdá se, že úplně první popis pochází z pera Samuela Collinse (1685), práce byla ovšem zcela zapomenuta patrně proto, že byla napsána v angličtině!!!

Posledním velkým jménem, které je třeba v souvislosti s anatómií pankreatu zmínit, je Ruggero Oddi (1864–1913), který popsal podrobně ampulární svěrač již jako student čtvrtého ročníku medicíny a později přidal i studie o jeho funkci.

Vraťme se od anatomie k fyziologii. Dalším, kdo se věnoval pankreatu, byl Thomas Bartholini, který jako první použil termín *fermentatio*, ovšem ve smyslu celkového metabolismu. V této době již byly učiněny další významné objevy v oblasti fyziky a chemie. Vědci zabývající se medicínou se dělili na iatrofyziky a iatrochemiky. Pokud jde o trávení, převládal první pohled, podle kterého bylo hlavní funkcí žaludku mechanicky drtit potravu. Pojem *fermentum* pocházel z počátku letopočtu a Seneca jej užil v souvislosti se vznikem medu. Následovalo jeho použití ve smyslu funkce kvasinek při produkci vína. Významným iatrochemikem byl Johann Baptist van Helmont, který se nepohodl s inkvizicí a byl jí odsouzen k domácímu vězení. Z tohoto důvodu byla většina jeho prací publikována až po jeho smrti. Aniž by se zmínil o pankreatu, spekoval Helmont o trávení jako působení fermentů. Sekreční funkci přisoudil pankreatu jako první Francois de la Boë Sylvius. Bez toho, že by obsah vývodů zkoumal, domníval se, že trávení probíhá pod vlivem „alkalické“ žluče a „kyselého“ pankreatického sekretu. Podle jeho dále rozšířené teorie všechny nemoci mohly být klasifikovány buď jako „acidóza“, nebo „alkalóza“. Následovalo období přecenění významu pankreatu, který se spojoval s hysterií, hypochondrií, epilepsií a mnohými dalšími chorobami, které byly vysvětlovány pankreatogenní produkcí „kyseliny“. Významným pokrokem byly pokusy Regniera de Graafa (1641–1673), který již ve dvaceti letech jako první dokázal provádět u psů incize duodena s dlouhodobým odběrem pankreatického sekretu do připevněných nádobek. Sekret chutnal slano-kyselé a de Graaf jej přirovnal k slinám.

V roce 1682 si Johann Conrad Brunner položil zásadní otázku: Je pankreas nezbytný k životu či nikoli? Odebral orgán několika psům a nestalo se nic podstatného – zvířata se zotavila a nevykazovala žádné zásadní změny, které by stálo alespoň podle Brunnerova soudu zkoumat. Přesto si povšiml, že stolice některých zvířat obsahovala tuk a u jiných lze podle záznamů vyvodit příznaky diabetu. Důsledkem Brunnerova výkladu ovšem bylo, že význam pankreatu pro trávení byl opět popřen, zájem vědců se obrátil na jiné orgány a výzkum pankreatu zcela stagnoval po dalších sto let. Pokračoval však výzkum žaludku. Spallanzani například na konci osmáctého století zjistil, že žaludeční sekret zvířat zlepšuje (díky antiseptickým účinkům) hojení ran a vředů. V téže době renomovaný anatom Thomas Sömmerring ve své monografii „*O stavbě lidského těla*“ nazval pankreas „břišní slinnou žlázou“. A na počátku devatenáctého století Françoise Magendie, považovaný za zakladatele experimentální farmakologie po sérii pokusů s pankreatickými píštělemi zjistil, že pankreatický sekret je alkalický s vysokým obsahem bílkovin.

Ve dvacátých letech devatenáctého století se fyziologií pankreatu zabývaly dvě dvojice vědců – Francouzi Françoise Leuret a Jean-Louis Lassaigne a Němci Friedrich Tiedmann a Leopold Gmelin. Obě dvojice odebíraly pankreatický sekret – Francouzi pomocí incize duodena, Němci incizí přímo z hlavy pankreatu, a oba páry došly k zcela opačným výsledkům. Podle Francouzů byl pankreatický sekret alkalický a kyselinu nenalezli ani v žaludku, podle Němců byla kyselina přítomna v pankreatu i v žaludečním sekretu, čímž potvrdili výsledky Prouta. Němci však znovu potvrdili vysoký obsah proteinů v pankreatickém sekretu. Johann Nepomuk Eberle z Würzburgu, autor objemné „Fyziologie trávení“, který zemřel již ve 36 letech (1834), přenesl jako první výzkum trávení do laboratorních podmínek. Zpracovával extrakty z žaludeční sliznice a pankreatu a přidával k nim žluč, načež byl fascinován zkapalněním vaječného bílku. Poznal, že směs je schopna trávit škrob a emulgovat tuky, nebyl však schopen odlišit účinky jejich jednotlivých částí. Eberle nebyl schopen výsledky svých pokusů správně posoudit a transformaci škrobu na glukózu považoval za vedlejší účinek. Hlavní funkci pankreatického sekretu spatřoval v „...smíšení s absorbovatelným, tekutým obsahem střevním... za účelem homogenizace potravy jinými procesy“.

První polovina devatenáctého století plna objevů ve všech vědeckých a technických disciplínách ponechávala pankreas stále v temnotě. Nebyla známa žádná nemoc, jejíž symptomy by bylo možné univerzálně přisoudit poškození pankreatu, stejně jako se v podstatě stále nic nevědělo o jeho fyziologii. Ovšem i daleko přístupnější vředová nemoc gastroduodena byla většinou diagnostikována až tehdy, kdy již bylo na jakoukoli léčbu příliš pozdě. Nicméně se čas od času objevovala zajímavá pozorování. Již na počátku devatenáctého století se Pemberton domníval, že onemocnění pankreatu provází hubnutí a Kuntzmann v roce 1820 přisoudil jako první onemocnění pankreatu mastnou stolicí. Ovšem až praktik Heinrich Joseph Claessen považoval pankreas za natolik zajímavý orgán, aby o jeho chorobách vydal v roce 1842 monografii. Opíral se o závěry Tiedmanna a Gmelina, nicméně úmrtí jedině ovce krátce po incizi pankreatického vývodu a odběru pankreatického sekretu jej inspirovalo k zajímavě generalizovanému, byť z dnešního pohledu nesprávnému závěru: „...nemělo by být žádným překvapením, jestliže ztráta tekutiny tak bohaté na bílkovinu měla natolik oslabující účinek, že důsledkem byla smrt...“. Celkově ovšem považoval pankreas za orgán za živa málo aktivní, a proto i málo náchylný k chorobám. Pokud jde o léčbu trávicích poruch, jeho doporučení mimo jiné znělo: nutné je se vyvarovat nepravidelného stylu života, obtížně stravitelných pokrmů, koření a zvláště excesů v pití likérů.

Zatím v chemii Berzelius objasnil pojem katalýza a jeho žák Eilhard Mischerlich jej transponoval do organiky, přičemž pro katalyzátor užil termín kontaktní ferment. V roce 1833 Anselme Payen a Jean Persoz objevili látku měnící škrob na cukr a nazvali ji diastázou (řecky štěpící). Theodor Schwann prokázal „kontaktní ferment“ v žaludečním hleny a nazval jej pepsinem. Louis Mialhe extrahoval diastázu ze slin a pojmenoval ji ptyalinem (řecky slina). Průlomem byla práce Claude Bernarda, jehož přínos pro fyziologii je tak zásadní, že jej snad ani není možné přecenit. Jeho životopis je nesmírně pozoruhodný. Pocházel z prosté venkovské rodiny (narozen 1813) a v devatenácti letech se stal pomocníkem v lékárně. Jeho touhou bylo stát se spisovatelem dramát a svou pětiaktovku Arthur de Bretagne poslal do Comédie

Francaise. Byl přijat věhlasným kritikem Saint-Marc Girardinem, který mu ovšem sdělil, že jeho talent se uplatní kdekoli kromě literatury. Bernard nechal věcem volný průběh a bylo mu patrně zcela jedno, co bude dále dělat. Přihlásil se na medicínu v Paříži a studoval bez zvláštních ambicí velmi dlouho, takže promoval až ve třiceti letech. Za studií se ovšem setkal s Magendiem a pod jeho vedením se z něj stal vědecký génius, i když ani pak jeho kariéra nebyla zpočátku zcela přímá. Jeho obecným přínosem bylo odmítnutí nepodložených spekulací a pevné usazení fyziologie na základě principů vědeckých důkazů. S úsměškem odsuzoval například stereotypní pouštění žilou. Pokud jde o trávení, seznámil se důkladně s pracemi svých předchůdců. Prováděl pankreatické fistuly u psů, králíků a koček. Zjistil, že pankreatický sekret se zásadně liší od lymfy, a pochopil, že má pro trávení nezastupitelný význam. Na rozdíl od slin se totiž účastní trávení komplexně a působí na všechny hlavní složky potravy. Pankreatický substrát získaný precipitací pankreatické šťávy alkoholem pak nazval pankreatinem. Klinický závěr byl jednoznačný: mastná stolice je příznakem onemocnění pankreatu. Zásadní práce byly publikovány v roce 1849 a souhrnně 1856 („Mémoire sur le Pancréas“) a přirozeně našly řadu odpůrců doma i v zahraničí, zejména v Německu, kde byly jeho závěry zpochybněny technicky nesprávně provedenými pokusy. Důsledkem však bylo, že přes Bernardovu genialitu zůstávala obecně funkce pankreatu podceňována a lékaři se přikláněli k Bernardovi či jeho odpůrcům v podstatě pouze na základě víry a přesvědčení.

V roce 1859 holandský lékař Joseph Alexander Fles vyšetřoval chřadnoucího diabetika s mastnou stolicí. Na základě znalostí Bernardova učení dospěl k závěru, že k léčbě je nutný pankreatický sekret. Rozemlel telecí pankreaty a smísl je s vodou, takže vznikla mléčně zbarvená šťáva, kterou dal nemocnému pít s každým jídlem. Tuky ze stolice rychle zmizely a stav pacienta se zjevně zlepšil, přestože diabetes zůstal neovlivněn. Nakonec nemocný zemřel na tuberkulózu a Fles při pitvě prokázal degeneraci a fibrózu pankreatu. Problémem ovšem bylo, že změněna byla i játra a nastolila se otázka, který orgán přispěl k obtížím nemocného více. Naštěstí se brzy setkal s obdobným nemocným bez jatrního postižení a úspěšnou léčbu pankreatickou šťávou zopakoval.

V šedesátých letech se pankreatem začal zabývat Alexander Jakulovič Danilevskij, praktický lékař z Charkova. Za pomoci jednoho z Bernardových žáků Willyho Kühna zjistil, že extrahovaná pankreatická šťáva vykazuje různé účinky v souvislosti se způsobem přípravy a zpracování (teplota, acidifikace). Zejména účinek na tuky se ukázal být velmi nestálý. Kühnemu pak vděčíme za pojmy enzym (z řečtiny „en zyme“ – „v kvasince“) a trypsin (řecky „tření těsta“).

Dalším milníkem byla práce Petera Heidenhaina, který se stal ředitelem vědeckého ústavu již ve věku 25 let. Zabýval se zejména účinkem pankreatické sekrece na protein, protože její lipolytický účinek byl velmi nestálý. Potvrdil inhibiční efekt vysoké teploty a kyseliny popsány již Danilevským a Kühnem. Navíc však zjistil, že účinek je bez ohledu na způsob zpracování extraktu nulový, jestliže se použije zcela čerstvá žláza z ještě teplé zvířecí mrtvoly. Jasným důkazem bylo rozdělení pankreatu, kdy proteolytické účinky byly prokazatelné v části použité až s dalším odstupem. Velmi matoucí výsledky Heidenhain správně dešifroval: Fermenty existují v živé žláze ve formě neúčinných prekurzorů, které se aktivují až při sekreci.

Na sklonku devatenáctého století se průmyslová revoluce nemohla vyhnout ani medicíně. V důsledku nových technických vynálezů se mimo jiné objevily i první laboratoře a farmaceutické manufaktury. Je pozoruhodné, že se v této době výtěžky plynoucí z utrpení nemocných netěšily valnému uznání a komercializace medicíny byla všeobecně odsuzována. V roce 1843 Angličan William Brockedon patentoval jako první výrobu tablet a v polovině století odhalili Francouzi tajemství cukru jako apatizéru a pojidla. Nastala éra sladkých tablet, jejichž výroba se přesunula z cukráren do farmaceutických dílen. V roce 1884 byl jako první skutečný lék patentován antipyrin.

V roce 1875 napsal Nikolaus Friedrich obsažný osmdesátistránkový příspěvek o pankreatu do Ziemssenova manuálu. Přes pankreatologické pokroky dosažené v posledních desetiletích převládal v té době názor, že v trávení dominuje úloha žaludku a pankreas má význam pouze auxiliární. K zmatení přispívaly ojedinělé zprávy například o resekci prolabujícího pankreatu, aniž by došlo k jakýmkoli změnám stolice. Friedrich se seznámil s veškerou dostupnou literaturou a jako první uvedl, že jediným konstantním faktorem objevujícím se v souvislosti s mastnou stolicí je abusus alkoholu. Přesto však léčbě již komerčně dostupným pankreatinem chyběla jasná indikace.

Prostor mezi teorií a praxí překonal praktický lékař z Freiburgu Hermann Engesser. V roce 1877 ukončil práci na brožuře *Das Pankreas*. Jeho motivací jako praktického lékaře bylo učinit pankreas zabívaných zvířat vhodnější k léčbě. Na základě rozboru známých údajů a vlastních experimentů na prasatech uzavřel, že nejdůležitějším orgánem v trávení bílkovin je pankreas, zatímco žaludek hraje roli pouze přípravnou. Mezi indikace k léčbě pankreatinem zahrnul vedle primární dyspepsie i sekundární trávicí obtíže například při nádorech, anemii, tuberkulóze atd. Stanovil kritéria ideálního substitučního léku platná dosud: Musí obsahovat všechny tři hlavní enzymy, vlastnosti se musí uchovat při přípravě i při pasáži žaludkem a jeho forma musí být pro pacienta všestranně přijatelná. Ověřil účinnost komerčně dostupného pankreatinu od Savory & Moora a shledal jej nevhodným a nadto drahým. Prosazoval podávání rozetřené pankreatické žlázy v oplátkách, ale problémem byl velký objem medikamentu, který nadto nedržel pohromadě. Míšení pankreatu s jídlem bylo zase nevhodné pro dosti odporou chuť většiny takto upravených pokrmů. S úspěchem se setkala až spolupráce s firmou Keller Bros., jejímž výsledkem byl při evaporizaci ve vakuu za teploty 35 °C stabilní pankreatin vzdorující kyselému prostředí žaludku a neztrácející své vlastnosti ani při delším skladování. Je neuvěřitelné, že mimo výrobce Keller Bros., který produkoval Engesserovy pankreatické tablety až do roku 1930, zůstal objevitel použitelného pankreatinu, který zemřel v 46 letech, po desetiletí zcela zapomenut.

V roce 1889 ovšem došlo k jinému zcela zásadnímu objevu: Zjistilo se, že vedle dávno popsané exokrinní funkce je pankreas producentem hormonu, který se uvolňuje přímo do krevního oběhu. Až do té doby byly výsledky výzkumu pankreatu, pokud je posuzujeme v celém rozsahu, frustrující. Tolik vědecké práce a tak nicotné důsledky – neznámé choroby, nemožná diagnostika a tím i zcela necílená léčba. O zásadní pokrok se zasloužila chirurgie. Roku 1867 lord Joseph Lister objevením principu asepse a karbolové kyseliny nastartoval rozvoj operativy. V roce 1881 provedl Theodor Billroth resekci žaludku a o dva roky později Carl Gussenbauer i ope-