

PANKREATICKÁ BOLEST

prof. MUDr. Přemysl Frič, DrSc.

Interní klinika 1. LF UK a Ústřední vojenské nemocnice, Praha

Bolest provází akutní a chronickou pankreatitidu i karcinom pankreatu. Zvláštní pozornost zasluhuje bolest při chronické pankreatitidě (CHP). Jejím příčinami jsou destrukce parenchymu, fibroprodukce a jejich důsledky. Významnou úlohu v těchto procesech hrají pankreatické hvězdíkové buňky. Spouštěcími mechanismy jsou jídlo, alkohol a poruchy pasáže pankreatického sekretu vývodním systémem. Bolest postihuje více než 90 % nemocných CHP a nejvíce ovlivňuje kvalitu jejich života. Terapie bolesti při CHP je složitá a některé postupy jsou kontroverzní. Léčebné metody jsou neinvazivní (životní správa, dietní režim, farmakoterapie) a invazivní (endoskopická a chirurgická terapie). Při alkoholické CHP vyžaduje volba terapeutického postupu stratifikaci nemocných podle trvání a frekvence algických paroxysmů. Příznivé predikční faktory jsou intermitentní bolest a chirurgicky řešitelná komplikace.

Klíčová slova: pankreas, bolest, chronická pankreatitida, neinvazivní a invazivní terapie.

PANCREATIC PAIN

Pancreatic pain accompanies acute and chronic pancreatitis as well as pancreatic cancer. In chronic pancreatitis (CP) pain deserves special attention. Its causes include destruction of parenchymal tissue, fibroproduction and their consequences. Pancreatic stellate cells play an important role in these processes. Pain is triggered by meals, alcohol and disturbances of pancreatic secretions passage through the duct system. More than 90% of CP subjects suffer from pain which is the main factor affecting the quality of life. Pain therapy is a complex problem and some procedures are considered controversial. Therapeutic methods are non-invasive (life style, diet, pharmaceuticals) and invasive (endoscopic and surgical procedures). The choice of adequate therapeutic procedures in alcoholic CP requires stratification of patients according to duration and frequency of painful paroxysms. The best predictors of pain relief are intermittent pattern of pain and surgically correctable complications.

Key words: pancreas, pain, chronic pancreatitis, noninvasive and invasive therapy.

Interní Med. 2007; 9(9): 374–377

Úvod

Pankreatická bolest (PB) je výrazným příznakem všech tří hlavních afekcí břišní slinivky v dospělosti: akutní pankreatitidy, chronické pankreatitidy (CHP) i karcinomu pankreatu. Její trvání a charakter se však u jednotlivých chorob liší. Zvlášť významné postavení má bolest v klinické symptomatologii CHP, a proto jí hlavně se zabývá toto sdělení. Bolest při CHP (B-CHP) sužuje nemocné v různé míře po řadu let, nejvíce ovlivňuje kvalitu jejich života a je nejčastější ze základních příznaků, k nimž dále řadíme úbytek tělesné hmotnosti, pankreatickou maldigesci a poruchu glukózové tolerance.

Etiologie

Příčinou B-CHP jsou základní patologické procesy této choroby, tj. destrukce parenchymu a proliferace vaziva (fibroprodukce) a jejich následky (deformace a litiáza vývodního systému, cystoid, absces, akutní zánět v terénu CHP).

Patofyziologie a patomorfologie

Jako spouštěcí mechanismy se uplatňují jídlo, alkohol a poruchy pasáže pankreatického sekretu vývodním systémem. Tyto situace vedou k zvýšení pankreatické sekrece a/nebo k intraduktální hypertenzi. Další vývoj zahrnuje přestup pankreatického sekretu do intersticia, zvýšení intersticiálního tlaku, aktivaci pankreatických enzymů, autodigesci parenchymu a aktivaci zánětlivé cytokinové kaskády.

Významná úloha ve fibroprodukci, destrukci parenchymu a bolesti se přisuzuje pankreatickým hvězdíkovým (stelárním) buňkám (PSB). Tyto jsou lokalizovány kolem acinů a kapilár. V tkáňové kultuře se diferencují v myofibroblasty a produkují kolagen I a III, laminin a fibronectin, které tvoří základní složky pojiva při CHP. Proto se považují PSB za elementy produkující vazivo při této chorobě. Vzhledem k jejich schopnosti kontraktility a perivaskulární lokalizaci mohou působit ischemii mikrocirkulace a bolest (4, 36). Součástí aktivace cytokinové kaskády při akutní exacerbaci zánětlivého procesu jsou také různé růstové a transformační faktory, které aktivují PSB s následnou produkcí pojiva (6, 18). Sekrece těchto fibrogenních cytokinů koreluje s tíží akutního zánětu a stupněm aktivace PSB. Kromě toho jsou PSB přímo aktivovány etanolem, acetaldehydem, oxidačním stresem (3), jakož i zvýšeným intraduktálním a intersticiálním tlakem (35). Obecně platí, že vztah mezi zvýšením těchto tlaků a PB je těsný, ale mezi PB a morfologií pankreatu je poměrně volný.

Bolestivá forma CHP je provázena výraznými změnami pankreatických a peripankreatických senzorických nervů (7). Průměr a počet nervových vláken je zvýšený a průměrná plocha zásobovaná jedním nervovým vláknem je menší. Perineurium je infiltrováno lymfocyty, což svědčí pro zánětlivý proces a poruchu bariérové funkce této struktury. Imunohistochemicky lze prokázat v nervových vlákních vysokou koncentraci nervového růstového faktoru (NGF) a některých neurotransmiterů, zejména

substance P a peptidu příbuzného calcitoninu (calcitonin gen related peptide, CGRP). Význam tohoto nálezu není objasněn. V případě CGRP může jít o autoregulační analgetický mechanismus. U bolestivé formy CHP je významně zvýšeno také množství žírných buněk v pankreatické tkáni. Předpokládá se, že jejich sekreční produkty mohou senzibilizovat proalgické receptory senzorických neuronů (20).

Diagnostika

B-CHP postihuje více než 90 % nemocných touto chorobou. Zpočátku bývá paroxysmální a různě intenzivní, ale většinou nikoliv zničující jako u akutní pankreatitidy, dosahuje rychle vrcholu a dlouho trvá (u třetiny nemocných déle než 24 hodin). Je lokalizována v epigastriu, šíří se do obou hypochondrií a do zad. V časnější fázi choroby bývá často provokována dietní chybou nebo alkoholem, později se objevuje bez zřetelného výbavného momentu. Nemocný má někdy úlevovou polohu vsedě s přitaženými koleny. Bolest se zmírňuje aplikací spazmolytik, léků snižujících žaludeční sekreci, a teplem, ale většinou vyžaduje silná spazmoanalgetika a opiáty. Mezi jednotlivými atakami bolesti bývají zpočátku různé dlouhé intervaly (týdny až roky), během nichž je nemocný zcela bez obtíží nebo má jen dyspeptické příznaky (epigastrickou plnost, nadýmání a nechutenství). V dalším průběhu CHP se můžeme setkat s dvojím vývojem bolesti. U některých nemocných jsou její paroxysmy stále častější a intenzivnější, až se bolest stává symptomem trvalým. Naproti tomu

u jiných pacientů souběžně se zánikem pankreatické sekrece postupně ubývá bolestivých atak až do jejich úplného vymizení a onemocnění se manifestuje především maldigescí a hubnutím.

Terapie

Léčebné metody je možno rozdělit na neinvazivní (životaspráva, dietní režim, farmakoterapie bolesti) a invazivní (endoskopická a chirurgická terapie). Před zahájením terapie B-CHP je třeba, aby diagnóza choroby byla stanovena s dostatečnou věrohodností.

Terapie B-CHP je složitá a hodnocení některých postupů je kontroverzní. Tato skutečnost je způsobena nedostatečnou randomizací nemocných v klinických studiích a zejména při alkoholické CHP absencí stratifikace nemocných podle trvání a frekvence algických paroxysmů. Ammann a Müllhaupt zjistili v souboru více než 200 těchto nemocných, že je lze rozdělit do dvou skupin: (1) nemocní s krátkými paroxysmy v celkovém trvání méně než 10 dnů a s nebolestivými remisemi v trvání měsíců (typ A: 44 %), (2) nemocní s bolestí 2 a více dnů v týdnu, algickým obdobím v trvání minimálně 2 měsíců a trvale odkázaných na analgetika (typ B: 56 %). Chirurgická terapie pro bolest nebyla nutná u žádného nemocného s typem A a naopak u všech s typem B. Chirurgicky řešitelná komplikace (nejčastěji cholelitiáza a cystoid) byla příčinou bolesti ve více než 80 % a všichni nemocní měli úlevu po chirurgické terapii (1). Typ bolesti při alkoholické CHP má tedy vztah k příčině a ovlivňuje terapeutický postup. Stratifikace těchto nemocných podle uvedených kritérií má proto při terapii B-CHP velký význam. Příznivé predikční faktory jsou intermitentní bolest, při níž se časná endoskopická terapie nejvíce vhodná, a chirurgicky řešitelná komplikace.

Neinvazivní metody

Životaspráva

Nejčastější vyvolávající příčinou CHP (v české populaci 75–80 %) je abúzus alkoholu. Abstinence je mimořádně důležitá, neboť zabraňuje progresi onemocnění. Alkohol ovlivňuje bolest nejvíce u nemocných s opakovanými akutními exacerbacemi CHP v důsledku alkoholických excesů (mejdany, kvartální pijáci). U nemocných s trvalou intenzivní bolestí je účinek abstinence méně výrazný. Trvalý abúzus však urychluje – bez vztahu k vlivu na bolest – průběh choroby a zkracuje (stejně jako kouření) průměrnou délku života těchto osob (19, 25). Dosažení abstinence u nemocných alkoholickou CHP je však úkol velmi obtížný a někdy prakticky nemožný. Navíc přibývá nemocných, kteří vedle alkoholu jsou závislí také na drogách. Nezbytným předpokladem abstinence je pečlivá dispenzarizace a vytvoření osob-

ního kontaktu mezi lékařem a nemocným. Ostatní požadavky na životasprávu jsou stejné jako u jiných chorob trávicího ústrojí.

Dietní režim

Dietní opatření při CHP byla nedávno popsána v jiném sdělení (15). Je však třeba zdůraznit, že jídlo i alkohol výrazně stimulují nejen sekreci pankreatickou, ale také sekreci žaludeční a jaterní a že tato sekrece je řízena nejen humorálně, ale také nervově prostřednictvím parasympatického splanchnického systému. Tato skutečnost se zcela opomíjí při léčbě postprandiální B-CHP pankreatickými enzymy.

Analgetika a narkotika

Analgetika jsou nejčastěji užívaným prostředkem k úlevě od bolesti. Jejich podávání je vhodné zahájit méně účinnými preparáty, jako je paracetamol, nesteroidní antirevmatika a tramadol. V této fázi se doporučuje znovu diferencovat, zda bolest je způsobena některou z komplikací, které vyžadují specifický terapeutický postup, nebo základním onemocnění samotným. Léčení je vhodné rozdělit do tří fází, v nichž základním prostředkem je paracetamol, ketamin a narkotika (pethidin), a nepřecházet do další fáze bez podrobného zhodnocení krátkodobých a dlouhodobých účinků takového rozšíření analgetické terapie (2).

Pankreatické enzymy

Pankreatické enzymy v terapii B-CHP jsou předmětem řady sdělení. Jejich aplikace vychází z poznatku, že volný trypsin v duodenu ovlivňuje negativní zpětnou vazbu sekreci pankreatických enzymů. Účinek trypsinu popsali Ihse et al. (21) a potvrdili je další autoři u zvířat, lidských dobrovolníků i nemocných s CHP (22, 32). Toto působení trypsinu se uplatňuje hlavně při zvýšení pankreatické sekrece po jídle a alkoholu (postprandiální sekrece), která vede k zvýšení intraduktálního tlaku a je častou příčinou B-CHP. Tato sekrece je řízena dvěma mechanismy: humorálním a nervovým (27, 28).

Základem humorálního mechanismu je negativní zpětná vazba duodenálního trypsinu. Nízká koncentrace volného trypsinu v duodenu po jídle, způsobená jeho vazbou na bílkoviny potravy, stimuluje sekreci cholecystokininu-releasing faktoru (CCK-RF) v proximálním tenkém střevě. CCK-RF zvyšuje koncentraci plazmatického CCK s následným zvýšením sekrece pankreatických enzymů.

Nervový mechanismus je zprostředkován cholinergním nervstvem. Hyperosmolární roztoky a distenze duodena stimulují submukózní neuroreceptory a cestou vagovagálního reflexu dochází k zvýšení sekrece pankreatických enzymů. Reflex je inhibován atropinem, somatostatinem, pankreatickým po-

lyptidem (PP) a CGRP. Tento peptid je mohutným inhibitorem pankreatické sekrece *in vivo* (24) a jeho možné analgetické působení při CHP bylo již zmíněno. Duodenální trypsin se v tomto nervovém mechanismu neuplatňuje.

Klinický efekt vysoké koncentrace duodenálního trypsinu byl prokázán pouze při použití konvenčních farmaceutických preparátů pankreatických enzymů. Pro plné terapeutické ovlivnění postprandiální bolesti je nezbytná současná inhibice nervového mechanismu, který většina prací o analgetickém účinku pankreatických enzymů nebere vůbec v úvahu. Snížení postprandiální sekrece zvýšením koncentrace trypsinu v duodenu vyžaduje, aby exokrinní sekrece pankreatu byla částečně zachována. Tento mechanismus se může uplatnit při CHP s postižením malých vývodů (lehká a středně těžká forma CHP), recidivující AP a při symptomatickém pancreas divisum. Za vhodnou aplikační formu lze považovat preparát s vysokou koncentrací trypsinu, rychle rozpustný v duodenu při fyziologickém pH a s pomalým vyprazdňováním z duodena. Takový komerční preparát není v současné době k dispozici. Předpoklady pro uplatnění nervového mechanismu zahrnují dodržování diety, abstinenci alkoholu, blokádu vagovagálního reflexu anticholinergikem, blokádu zánětlivé kaskády rychle účinkujícím analgetikem (např. nesteroidním antirevmatikem) a podle potřeby inhibici žaludeční sekrece (k ochraně trypsinové aktivity při průchodu žaludkem).

Invazivní metody

Blokáda plexus celiacus

Tato metoda se provádí nejčastěji cíleně za kontroly CT nebo endoskopické ultrasonografie (EUS). Endoskopický přístup zepředu přes žaludek se považuje za metodu poměrně jednoduchou a bezpečnou, protože snižuje, popř. eliminuje riziko poranění nervů a míchy. Jako medium se používá dlouho působící anestetikum s kortikoidy nebo absolutní etanol (neurolyza). Prvním způsobu se doporučuje dát přednost při CHP. Neurolyza má být vyhrazena pro nemocné s karcinomem pankreatu vzhledem k případné tvorbě vaziva a omezení možností následné chirurgické terapie (34). EUS přístup se považuje za účinnější. K významnému snížení B-CHP dochází asi u 55 % nemocných, v průběhu 6 měsíců však klesá na 10 %. Blokáda není účinná u nemocných mladších 45 let s předchozí chirurgickou terapií (16). U nemocných s dlouhodobým podáváním inhibitorů protonové pumpy se doporučuje při EUS-přístupu (přes žaludek) preventivní podání antibiotik k omezení možnosti přenesení infekce tenkou jehlou a k prevenci vzniku abscesu. Celkově přichází blokáda plexus celiacus v úvahu při zhoršení trvalé B-CHP u nemocných s jinak omezenými léčebnými

možnostmi. Neurolyza se doporučuje při karcinomu pankreatu, u nemocných s komplikacemi chirurgicky neléčitelnými a při selhání této metody přichází v úvahu thorakoskopická splanchnikotomie.

Biliární endoterapie

Symptomatická stenóza terminálního choleochodu je nejčastější příčinou cholestázy a jejích komplikací včetně paroxysmů B-CHP. Chirurgická terapie je metodou volby v prevenci komplikací, jaterního poškození i v úlevě bolesti. Dlouhodobá úspěšnost endoskopické terapie je jen asi 25% (8). Postupné zavádění stentů vyžaduje opakované endoskopie a je spojeno se značnými problémy, zejména pro rostoucí finanční náklady a komplikace (29). Endoterapie se proto považuje za přijatelnou jen jako dočasné opatření, když je bezprostřední chirurgický postup kontraindikován, zejména při těžkém ikteru, cholangitidě, exacerbaci akutní pankreatitidy v terénu CHP a při výrazné komorbiditě.

Pankreatická endoterapie

Pankreatikolitiáza a stenózy Wirsungu při bolestivé formě CHP jsou předmětem zájmu invazivní endoskopie a extrakorporální lithotrypsie rázovou vlnou po řadu let. Endoskopické metody zahrnují mechanickou lithotrypsii a extrakci kamenů, sfinkterotomii Wirsungu, jeho kanylaci a dilataci plastovými stenty.

Srovnání endoterapeutických metod s drenážní a resekční chirurgickou terapií uskutečnili Dítět et al. (12). V odstupu jednoho roku bylo snížení bolesti srovnatelné, ale po 5 letech byly výsledky chirurgické terapie lepší jak v úplném vymizení bolesti (34% vs. 15%), tak i ve zvýšení tělesné hmotnosti (47% vs. 29%). Podobně Cahen et al. (9) preferují chirurgickou pankreatikojunoanastomózu před endoskopickou transampulární drenáží Wirsungu. Částečný nebo úplný ústup bolesti 2 roky po chirurgickém výkonu zaznamenali u 75% nemocných oproti 32% nemocných léčených endoskopickou drenáží. Tato metoda přináší dlouhodobý efekt především v snížení počtu hospitalizací pro bolest, ale přibližně jedna pětina nemocných vyžaduje následně chirurgickou terapii (11).

ESWL byla vyhodnocena ve velkém souboru téměř 500 nemocných jako metoda účinná ve snížení bolesti, ale trvání příznivého efektu a potřeba pozdější chirurgické terapie nebyly sledovány (16). ESWL byla původně považována za doplňkovou metodu endoskopické terapie (9). V současné době je ESWL hodnocena v léčbě bolesti jako preferovaná a bezpečná metoda. Její pravidelná kombinace s endoterapií zvyšuje léčebné náklady, ale nezlepšuje výsledek, pokud jde o bolest (12).

Všechny tyto studie obsahují určité metodické nedostatky: (1) chybí stratifikace nemocných podle typu bolesti a jednotlivé soubory obsahují různý po-

čet osob s intermitentní bolestí (typ A), pro které se doporučuje neinvazivní terapie; (2) ve většině studií chybí přiměřená kontrolní skupina léčená neinvazivně nebo chirurgicky; (3) ztráta probandů v průběhu dlouhodobého sledování je značná; (4) autoři neuvažují placebový efekt, třebaže u většiny nemocných CHP se intenzita bolesti v průběhu doby snižuje. Na základě dosavadních výsledků pankreatické endoterapie lze proto doporučit při alkoholické CHP neinvazivní terapii u jedinců s intermitentním typem bolesti (typ A) a endoterapeutické metody vyhradit pro nemocné s dlouhodobou nebo stálou bolestí a trvalou potřebou analgetik (typ B), zejména pokud je u nich chirurgická léčba kontraindikována.

Chirurgická terapie

Chirurgická terapie je indikována při dlouhodobých paroxysmech bolesti s krátkými remisemi nebo při trvalé bolesti a stálé potřebě analgetik. Cíle této terapie jsou odstranění bolesti, léčba komplikací a zachování zbývajících exokrinní a endokrinní funkce. Operační výkony lze rozdělit na drenážní, resekční a kombinované. Hlavní typy operací pro CHP jsou uvedeny v tabulce 1. Rozšířený hlavní pankreatický vývod (7 mm a více) se považuje za klasickou indikaci pro drenážní výkon. Naproti tomu při CHP s úzkým vývodem (méně než 3 mm) se doporučuje drenáž celého vývodu podélnou excizí přední plochy pankreatu ve tvaru písmene V (37). Tento postup je považován za efektivní a šetrnější než rozšířené resekční metody, popř. totální pankreatektomie, která je indikována hlavně při hereditární kalcifikující pankreatitidě. Z resekčních výkonů se používá nejčastěji částečná resekce hlavy pankreatu a podélná pankreatikojunoanastomóza (PJA) podle Freye nebo resekce hlavy pankreatu se zachováním duodena podle Begera. Dlouhodobé hodnocení těchto dvou operací za období více než 9 let neprokázalo významný rozdíl v ústupu bolesti, zlepšení kvality života a stavu endokrinní a exokrinní funkce (33). Volba typu operace závisí především na zkušenosti chirurga. Určitý stupeň resekce hlavy pankreatu je však předpokladem pro dostatečnou úlevu od bolesti (14). Četné studie srovnávají výsledky jednotlivých druhů operací pro CHP. Izbicki et al (23) hodnotili kvalitu života a pankreatickou funkci po podélné PJA a částečné resekci hlavy pankreatu oproti pankreatoduodenektomii se zachováním pyloru v randomizované studii se střední dobou sledování 2 roky. Lepší kvalita života, méně komplikací a kratší rekon-

Tabulka 1. Hlavní typy operací pro chronickou pankreatitidu

drenáž Wirsungova vývodu a podélná pankreatikojunoanastomóza (PJA)
částečná resekce hlavy pankreatu a podélná PJA podle Freye
resekce hlavy pankreatu se zachováním duodena podle Begera
distální pankreatektomie
pankreatoduodenektomie se zachováním pyloru
pankreatoduodenektomie (klasická Whippleova operace)
totální pankreatektomie

valence byla u nemocných s prvním typem operace. Také při srovnání pankreatoduodenektomie (klasické Whippleovy operace) a Begerovy operace byla při této zjištěna lepší kvalita života a větší ústup bolesti (26). Bělina et al. (5) nezjistili významné rozdíly v kvalitě života u 104 nemocných při srovnání Freyovy operace a obou typů pankreatoduodenektomie. Riediger et al (30) sledovali 224 osob operovaných pro CHP (medián 56 měsíců). Begerova operace, pylorus zachovávající pankreatoduodenektomie a klasická Whippleova operace tvořily více než 90% výkonů. Průměrná perioperační chirurgická morbidita (do 30 dnů) činila 28% a u jednotlivých typů operace se významně nelišila. Při poslední kontrole bylo 60% nemocných bez bolesti a 27% udávalo její zmírnění proti stavu před operací. Rizikové faktory pro přetrvávající bolest jsou chirurgické komplikace po předcházejících operacích a přítomnost exokrinní insuficience. Během sledování se nově manifestovala porucha exokrinní a endokrinní funkce u více než 30% operovaných. Pět let po operaci žilo 86% a 10 let 65% nemocných. Podobné výsledky poskytlo dlouhodobé sledování 372 nemocných po pankreatoduodenektomii, distální pankreatektomii a podélné PJA (30).

Chirurgická terapie přináší většinu nemocných úplný ústup nebo zlepšení bolesti. Dlouhodobý výsledek je částečně ovlivněn předoperační závažností choroby a pooperačními chirurgickými komplikacemi, ale nezávisí na typu chirurgického výkonu. Pozdní mortalita je vysoká, ale její příčinou je pravděpodobně významná komorbidita těchto nemocných v důsledku kouření, alkoholu a drogové závislosti.

prof. MUDr. Přemysl Frič, DrSc.

Interní klinika 1. LF UK a Ústřední vojenské nemocnice
169 02 Praha 6-Střešovice
e-mail: fricprem@uvm.cz

Literatura

1. Ammann RW, Müllhaupt B. The natural history of pain in alcoholic chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1999; 116: 1132–1140.
2. Andrén-Sandberg A, Zoucas E, Lilo-Gil R, et al. Thoracoscopic splanchnectomy for chronic, severe pancreatic pain. *Semin Laparosc Surg* 1996; 3: 29–33.
3. Apte MV, Wilson JS. Stellate cell activation in alcoholic pancreatitis. *Pancreas* 2003; 27: 316–320.
4. Bachem MG, Schneider E, Gross H, et al. Identification, culture and characterization of pancreatic stellate cells in rats and humans. *Gastroenterology*; 1998; 115: 421–432.

5. Belina F, Fronek J, Ryska M. Duodenopancreatectomy versus duodenum-preserving pancreatic head excision for chronic pancreatitis. *Pancreatol*; 2005: 547–552.
6. Bhatia M, Brady M, Shokui S, et al. Inflammatory mediators in acute pancreatitis. *J Pathol* 2000; 190: 117–125.
7. Bockman DE, Büchler M, Malfertheiner P, Beger HG: Analysis of nerves in chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1988; 94: 1459–1469.
8. Cahen DL, van Berkel AM, Oskam D, et al. Long-term results of endoscopic drainage of common bile duct strictures in chronic pancreatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 103–108.
9. Cahen DL, Gouma DJ, Nio Y, et al. Endoscopic versus surgical drainage of the pancreatic duct in chronic pancreatitis. *N Engl J Med* 2007; 356: 676–684.
10. Costamagna G, Gabrielli A, Mutagnani M, et al. Extracorporeal shock wave lithotripsy of pancreatic stones in chronic pancreatitis: immediate and medium term results. *Gastrointest Endosc* 1997; 46: 231–236.
11. Delhaye M, Arvanitakis M, Verset G, et al. Long-term clinical outcome after endoscopic pancreatic ductal drainage for patients with painful chronic pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 1096–1106.
12. Dítě P, Růžicka M, Zbořil V, Novotný I. A prospective, randomized trial comparing endoscopic and surgical therapy for chronic pancreatitis. *Endoscopy* 2003; 35: 553–558.
13. Dumonceau JM, Costamagna G, Tringali A, et al. Treatment for painful calcified chronic pancreatitis: extracorporeal shock wave lithotripsy versus endoscopic treatment: a randomised controlled trial. *Gut* 2007; 56: 545–552.
14. Frey CF, Mayer KL. Comparison of local resection of the head of the pancreas combined with longitudinal pancreaticojejunostomy (Frey procedure) and duodenum preserving resection of the pancreatic head (Beger procedure). *World J Surg* 2003; 27: 1217–1230.
15. Frič P. Pancreatická maldigestie. *Interni Med* 2007; 9(7–8): 334–337.
16. Gress F, Schmitt C, Sherman S, et al. Endoscopic ultrasound-guided celiac plexus block for managing abdominal pain associated with chronic pancreatitis: a prospective single center experience. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 409–416.
17. Guda NM, Partington S, Freeman ML. Extracorporeal shock wave lithotripsy in the management of chronic calcific pancreatitis: a meta-analysis. *JOP* 2005; 6: 6–12.
18. Gukovskaja AS, Hosseini S, Satoh A, et al. Ethanol differentially regulates NF-kappaB activation in pancreatic acinar cells through calcium and protein kinase C pathways. *Am J Gastrointest Liver Physiol* 2004; 286: G204–G213.
19. Gullo L, Barbara L, Labo G. Effect of alcohol use on the course of pancreatic dysfunction in alcoholic pancreatitis. *Gastroenterology* 1988; 95: 1063–1068.
20. Hoogerwerf WA, Gonses K, Xiao SY, et al. The role of mast cells in the pathogenesis of pain in chronic pancreatitis. *BMC Gastroenterol* 2005; 5: 8.
21. Ihse I, Lilja P, Lundquist I. Feedback regulation of pancreatic secretion by intestinal trypsin in man. *Digestion* 1977; 15: 303–308.
22. Isaksson G, Ihse I. Pain reduction by an oral pancreatic enzyme preparation in chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1983; 28: 97–102.
23. Izbicki JR, Bloechle C, Broering DC, et al. Extended drainage versus resection in surgery for chronic pancreatitis: a prospective randomized trial comparing longitudinal pancreaticojejunostomy combined with local pancreatic head excision with the pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg* 1998; 228: 771–779.
24. Li Y, Jiang YC, Owyang C. Central CGRP inhibits pancreatic enzyme secretion by modulation of vagal parasympathetic outflow. *Am J Physiol* 1998; 275 (Pt1): G957–G963.
25. Lowenfels AB, Maisonnueve P, Cavallini G, et al. Prognosis of chronic pancreatitis: an international multicenter study. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 1467–1471.
26. Möbius C, Max D, Uhlmann D, et al. Five-year follow-up of a prospective randomised study comparing duodenum-preserving pancreatic head resection with classic Whipple procedure in the treatment of chronic pancreatitis. *Langenbecks Arch Surg* 2007; 392: 359–364.
27. Owyang C. Discovery of cholecystokinin-releasing peptide: biochemical characterization and physiological implications. *Chin J Physiol* 1999; 42: 113–120.
28. Owyang C, May D, Louie DS. Trypsin suppression of pancreatic enzyme secretion. Differential effect on cholecystokinin release and the enteropancreatic reflex. *Gastroenterology* 1986; 91: 637–643.
29. Pozsar J, Sahin P, Laszlo F, et al. Medium-term results of endoscopic treatment of common bile duct strictures in chronic calcifying pancreatitis with increasing number of stents. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38: 118–123.
30. Riediger H, Adam U, Fischer E, et al. Long-term outcome after resection for chronic pancreatitis in 224 patients. *J Gastrointest Surg* 2007; 11: 949–960.
31. Schnelldorfer T, Lewin DN, Adams DB. Operative management of chronic pancreatitis: longterm results in 372 patients. *J Am Coll Surg* 2007; 204: 1039–1045.
32. Slaff J, Jacobson D, Tillman CR, et al. Protease-specific suppression of pancreatic secretion. *Gastroenterology* 1984; 87: 44–52.
33. Strate T, Taherpour Z, Bloechle C, et al. Long-term follow-up of a randomized trial comparing the Beger and Frey procedures for patients suffering from chronic pancreatitis. *Ann Surg* 2005; 241: 591–598.
34. Wallace MB, Hawes RH. Endoscopic ultrasound in the evaluation and treatment of chronic pancreatitis. *Pancreas* 2001; 23: 26–35.
35. Watanabe EF, Nagashio Y, Assaumi H, et al. Pressure activates rat pancreatic stellate cells. *Am J Gastrointest Liver Physiol* 2004; 287: G1175–G1181.
36. Wells RG, Crawford JM. Pancreatic stellate cells: the new stars of chronic pancreatitis? *Gastroenterology* 1998; 115: 491–493.
37. Yekbas EF, Bogoevski D, Honarpisheh H, et al. Long-term follow-up in small duct chronic pancreatitis: A plea for extended drainage by „V-shaped excision“ of the anterior aspect of the pancreas. *Ann Surg* 2006; 244: 946–948.