

ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΙΑ ΟΞΕΙΑΣ ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΤΙΔΑΣ

από το
Βαγγελογιάννη Κατεργιαννάκη
Αναπληρωτή Καθηγητή

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η οξεία παγκρεατίτιδα είναι οξεία φλεγμονώδη πάθηση του παγκρέατος και χαρακτηρίζεται από αυξημένα επίπεδα παγκρεατικών ενζύμων στο αίμα και στο παγκρεατικό ιστό, με αποτέλεσμα την αυτοπεψία του οργάνου.

Σε ορισμένους αιτιολογικούς παράγοντες είναι γνωστός ο παθολοφυσιολογικός μηχανισμός για τη δημιουργία της διαταραχής με διαφορετικό βαθμό βεβαιότητας. Ωστόσο, η παθογένεση της διαταραχής δεν είναι πλήρως κατανοητή.

Ορισμένα ζωικά μοντέλα έχουν αναπτυχθεί για να κατανοήσουμε την παθογένεση της οξείας παγκρεατίτιδας.¹ Κανένα δεν είναι αυστηρά ανάλογο με τις συνθήκες δημιουργίας παγκρεατίτιδας στον άνθρωπο. Η χολολιθίαση και ο αλκοολισμός, για παράδειγμα, είναι υπεύθυνα για το 75% των περιπτώσεων οξείας παγκρεατίτιδας στον άνθρωπο, αλλά κανένα από τα ζωικά μοντέλα δεν αντιγράφει αυτές τις καταστάσεις. Επιπλέον, οι συχνά χρησιμοποιούμενοι παράγοντες για δημιουργία παγκρεατίτιδας σε ζωικά μοντέλα, όπως η χορήγηση cerulein και δίαιτας που στερείται ethionine, δεν είναι αναγνωρισμένα αίτια στην ανθρώπινη οξεία παγκρεατίτιδα. Ωστόσο, οι διαρθρωτικές και βιοχημικές μεταβολές, ιδιαίτερα στα πρώτα στάδια της οξείας παγκρεατίτιδας, είναι εντυπωσιακά σταθερές σε διάφορα ζωικά μοντέλα, και παρόμοιες αλλαγές έχουν καταδειχθεί και στην ανθρώπινη οξεία παγκρεατίτιδα. Επιπλέον, τα κλινικά και παθολογοανατομικά ευρήματα της ανθρώπινης οξείας παγκρεατίτιδας, ανεξάρτητα από το αίτιο που τη προκάλεσε είναι πολύ παρόμοια.

Έτσι, παρά τους περιορισμούς τα στοιχεία στα ζωικά μοντέλα, υποδηλώνουν ότι μια παρόμοια επικάλυψη των γεγονότων προκύπτει, όταν αρχίσει η παγκρεατίτιδα, ανεξάρτητα από το αρχικό αίτιο ή τον αρχικό μηχανισμό. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ότι η παγκρεατίτιδα δεν είναι δυνατό να σταματήσει με επιτυχία, μόνο εάν η θεραπεία αρχίσει προφυλακτικά, είτε μέσα σε λίγες ώρες από το αρχικό συμβάν. Δεν είναι επίσης σαφές από αυτές τις μελέτες, γιατί μερικά άτομα παρουσιάζουν μόνο οίδηματώδη παγκρεατίτιδα, ενώ άλλα αναπτύσσουν νεκρωτική μορφή της νόσου.

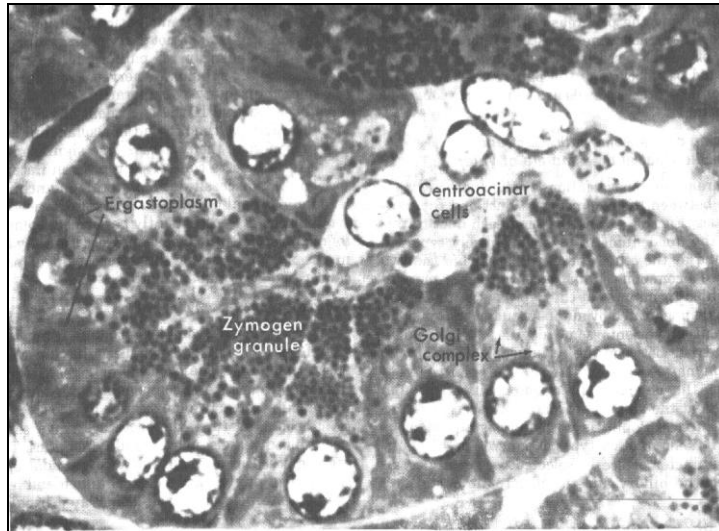
Αν και ορισμένες καταστάσεις μπορούν να επισπεύσουν την οξεία παγκρεατίτιδα στον άνθρωπο, μόνο ένα μικρό ποσοστό ασθενών με αυτούς τους αιτιολογικούς παράγοντες αναπτύσσουν την ασθένεια. Πχ. μόνο το 3-7% των ασθενών με χολολιθίαση και το 10% των αλκοολικών μετά από δέκα περίπου χρόνια αλκοολισμού παρουσιάζουν οξεία παγκρεατίτιδα. Ακόμη λιγότεροι ασθενείς με υπερασβαστιαιμία (<5%) παθαίνουν οξεία παγκρεατίτιδα.^{2,3,4}

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΕΞΩΚΡΙΝΟΥΣ ΜΟΪΡΑΣ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ

Η εξωκρινής μοίρα του παγκρέατος αποτελείται από αδενικά βοτρυά, που μοιάζουν με τα παρωτιδικά με μόνη διαφορά ότι στερούνται μυοεπιθηλίων που περιβάλλουν τα βοτρυά. Κάθε βοτρυό αποτελείται από 5-8 επιθηλιακά κύτταρα που είναι κυκλικά διατεταγμένα. Έχουν σχήμα πυραμοειδές με την βάση εστραμμένη προς τα έξω και την κορυφή προς τα μέσα στον αυλό του βοτρυού. Τα επιθηλιακά κύτταρα παράγουν τα ένζυμα του παγκρεατικού υγρού. Στον αυλό των βοτρυών βρίσκονται τα κυψελόκεντρα κύτταρα που εκκρίνουν νερό και ηλεκτρολύτες. Έτσι η εξωκρινής μοίρα του παγκρέατος απαρτίζεται από δύο πληθυσμούς κυττάρων: τα επιθηλιακά κύτταρα που εκκρίνουν τα ένζυμα και τα οποία αποτελούν το 90% του κυτταρικού πληθυσμού και τα κύτταρα του εκφορητικού πόρου στα οποία περιλαμβάνονται και τα κυψελόκεντρα και αποτελούν το 10% του κυτταρικού πληθυσμού και εκκρίνουν το νερό και τους ηλεκτρολύτες. Το επιθηλιακό κύτταρο φέρει στο κέντρο ένα στρογγυλό πυρήνα που διαιρεί το κυτταρόπλασμα στο υπερπυρηνικό και υποπυρηνικό τμήμα.⁴ (Εικόνα 1).

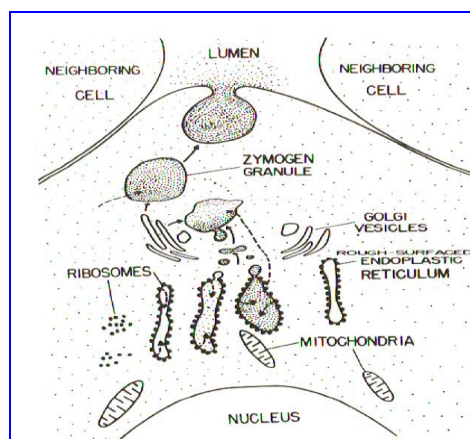
Στο υποπυρηνικό τμήμα βρίσκεται μεγάλος αριθμός μιτοχονδρίων και τραχύ ενδοπλασματικό δίκτυο και στο υπερπυρηνικό βρίσκεται η συσκευή του Golgi και τραχύ ενδοπλασματικό δίκτυο. Σε ένα επιθηλιακό παγκρεατικό κύτταρο χοίρου, το 60% καταλαμβάνει το τραχύ ενδοπλασματικό δίκτυο, το 21% τα μιτοχόνδρια, το 9% η συσκευή του Golgi, το 2,6% τα ζυμογόνα κοκκία, το 1,8% διάφορες μεμβράνες και το υπόλοιπο τα κενοτόπια.⁴ Το παγκρεατικό επιθηλιακό κύτταρο διεγείρεται

από μια σειρά πεπτιδικών ουσιών δια μέσου των υποδοχέων των, που βρίσκονται στη μεμβράνη και προκαλούν μια διαβαθμισμένη διέγερση λειτουργίας στο επιθηλιακό κύτταρο του παγκρέατος. Το βασικότερο όμως ρόλο φαίνεται να το παίζουν η παγκρεοζυμίνη, η σεκρετίνη και το παρασυμπαθητικό με την ακετυλχολίνη. Οι δύο πρώτες φθάνουν στο πάγκρεας αιματογενώς και η ακετυλχολίνη ελευθερώνεται από τις νευρικές απολήξεις του παρασυμπαθητικού που περιβάλλουν τα βοτριά.⁵



Εικόνα 1: Λόβιο εξωκρινούς μοίρας παγκρέατος με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο

Αμέσως μόλις ενωθούν οι διεγερτικές ουσίες με τους κυτταρικούς τους υποδοχείς γίνεται αποπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης και το δυναμικό από -40 mV πέφτει στα -20 mV και αρχίζει η συνένωση των κυστιδίων με τη κυτταρική μεμβράνη και η έκκριση των προενζύμων στον αυλό καθώς επίσης επιταχύνεται και η βιοσύνθεση των ενζύμων μέσα στο κύτταρο.⁵ (Σχήμα 1)



Σχήμα 1: Έκκριση των προενζύμων στο παγκρεατικό αυλό

Επίσης με την αποπόλωση της μεμβράνης αυξάνεται η ενδοκυττάρια δεξαμενή ελεύθερου ασβεστίου στο κύτταρο που παίζει καθοριστικό ρόλο στην βιοσύνθεση των ενζύμων. Τα ένζυμα παράγονται στο ενδοπλασματικό δίκτυο με τη μεσολάβηση του $3,5$ c-AMP και του $3,5$ GMP και μεταφέρονται στη συσκευή του Golgi όπου περιβάλλονται από μεμβράνη και δημιουργείται το κυστίδιο. (Δηλαδή η συσκευή του Golgi κάνει το περιτύλιγμα των προενζύμων σε κυστίδια).

Η μεγαλύτερη βιοσυνθετική ικανότητα στον άνθρωπο, γίνεται στο πάγκρεας, διαρκεί 7-10 min και αποτελεί το όργανο με τη μεγαλύτερη βιοσυνθετική ικανότητα του οργανισμού. Το πάγκρεας, αν και έχει μόνο το 0,1% του συνολικού βάρους του σώματος, έχει 13 φορές μεγαλύτερη ικανότητα παραγωγής

πρωτεϊνικών παραγόντων από το ήπαρ και το δικτυοενδοθηλιακό σύστημα, τα οποία αντιπροσωπεύουν το 4% του βάρους σώματος. Το κυστίδιο που παράγεται από την συσκευή του Golgi μέσα σε 30 min μετατρέπεται σε ζυμογόνο κοκκίο και σε 45 min αποβάλλεται στον αυλό του βοτρυού. Καθοριστικός για την τελευταία αυτή φάση είναι ο ρόλος του ελεύθερου ασβεστίου.⁶ Οι προστατευτικοί μηχανισμοί που προφυλάσσουν από την ενεργοποίηση των πρωτεολυτικών ενζύμων μέσα στο πάγκρεας είναι:

- Οι αντιπροτεάσες που βρίσκονται μέσα στο αίμα και το παγκρεατικό κύτταρο
- Ο τρόπος που συσκευάζονται τα πρωτεολυτικά ένζυμα από την συσκευή του Golgi σαν προένζυμα στα ζυμογόνα κοκκία, τα οποία έχουν τους παρακάτω μηχανισμούς για την αποτροπή της αυτοενεργοποίησης των:
 - ο Όξινο pH
 - ο Χαμηλή συγκέντρωση ιόντων Ca^{++}
 - ο Τα προένζυμα συσκευάζονται με παρακρυσταλλίνη ρύθμιση με τους αναστολείς των πρωτεολυτικών ενζύμων.⁷

ΑΝΑΣΤΑΛΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΡΩΤΕΑΣΩΝ

Το πάγκρεας προστατεύεται από την δράση των ενζύμων του με την αποθήκευση τους σε ανενεργό μορφή, με τη παρουσία αντιπρωτεολυτικών συστημάτων, μέσα στα παγκρεατικά κύτταρα και στο αίμα, τα κυριότερα των οποίων είναι η α_1 -αντιθρυψίνης και α_2 -μακροσφαιρίνης που εκκρίνονται στον αυλό των πόρων του, από την αιματική κυκλοφορία και από σύστημα βλενοπολυσακχαριτών που αντιστέκονται στη διάβαση των ενζύμων μεταξύ των μεσοκυττάρων χώρων στα λόβια.

Φυσιολογικά στο αίμα, το παγκρεατικό υγρό, ακόμη και στο παγκρεατικό κύτταρο βρίσκονται αναστολείς των πρωτεολυτικών ενζύμων που σκοπό έχουν την εξουδετέρωση μικρών ποσοτήτων ενεργοποιημένων πρωτεολυτικών ενζύμων, που θα μπορούσε να γίνει από κάποιο τυχαίο γεγονός και με το τρόπο αυτό προφυλάσσεται το πάγκρεας. Στη περίπτωση που οι παράγοντες αυτοί εξαντληθούν τότε ο καταρράκτης της ενεργοποίησης των πρωτεολυτικών ενζύμων ενεργοποιείται με αποτέλεσμα την αυτοπεψία του παγκρέατος.⁷

Οι σημαντικότεροι ανασταλτικοί παράγοντες πρωτεασών στο άνθρωπο αναγράφονται στον πίνακα I.

Πίνακας I: Ανασταλτικοί παράγοντες πρωτεασών στον άνθρωπο	
•	α_2 -μακροσφαιρίνη (α_2 -μ)
•	α_1 - antichymotrypsin (ACHY)
•	Ανασταλτικός παράγοντας για α_1 - θρυψίνης (ITI)
•	α_1 -ανασταλτικός παράγοντας πρωτεασών (α_1 -pi)
•	Ανασταλτικός παράγοντας της παγκρεατικής έκκρισης της θρυψίνης (PSTI)

1. A_2 - μακροσφαιρίνη (α_2 -μ) (MB=725.000) είναι ένας ανασταλτικός παράγοντας των περισσότερων ενδοπρωτεασών και των πρωτεασών διάφορων ενζυμικών συστημάτων.⁸ Η α_2 -μακροσφαιρίνη αναστέλλει την ελαστάση, τη κολλαγενάση, τη cathepsin G, τη plasmin, τη θρομβίνη και τη kallikrein.⁸ Μετά από την ενεργοποίηση του συμπληρώματος πιθανό γίνεται μια ομοιοπολική σύνδεση του με την α_2 -μακροσφαιρίνη και απομακρύνεται από τη κυκλοφορία σε περίπου 10min και στον άνθρωπο και στο σκύλο.^{9, 10, 11} Η απομάκρυνση γίνεται από τα μακροφάγα, το δικτυοενδοθηλιακό σύστημα, τους ινοβλάστες πιθανώς λόγω αλλαγής της μετά από το σύνθετο σχηματισμό.^{12, 13, 14, 15, 16} Ο σύνθετος σχηματισμός α_2 -μακροσφαιρίνης δεν εμποδίζει την ενεργό περιοχή της πρωτεάσης. Η καταστολή προκύπτει από το εστερικό τμήμα και έτσι οι πρωτεΐνες χαμηλού μοριακού βάρους κάτω από 20.000 daltons μπορούν να φθάσουν στη πρωτεάση. Η ενζυματική δραστηριότητα περιορίζεται στο 10% στη περίπτωση χαμηλού μοριακού βάρους υποστρώμα-τα, αλλά στα υψηλού μοριακού βάρους περιορίζεται στο 80-100%.^{17, 18, 19} Μερικοί υποστηρίζουν ότι η λυτική δραστηριότητα της α_2 -μακροσφαιρίνης και συμπληρώματος είναι μια επικίνδυνη κατάσταση της δραστηριότητας των πρωτεασών στην οξεία παγκρεατίτιδα.^{20, 21, 22, 23, 24} Σε υποστρώματα χαμηλού μοριακού βάρους επηρεάζονται μετά από επώαση μικρής χρονικής περιόδου (< 1 ώρα),^{21, 22, 23, 24} ενώ σε υποστρώματα υψηλού μοριακού βάρους συνήθως χρειάζονται τουλάχιστον 20 ώρες για να εμφανισθεί

- πρωτεολυτική δραστηριότητα.^{22, 25, 26} Η κύρια σύνθεση α₂-μακροσφαιρίνης εμφανίζεται στο συκώτι.^{27, 28, 29} Η α₂-μακροσφαιρίνη παράγεται επίσης από τα μακροφάγα τα πνευμονικά κύτταρα, και τους ινοβλάστες. Η συγκέντρωση στο πλάσμα είναι 0,85- 20 g/lit, είναι συνήθως πολύ σταθερή σε περιπτώσεις ασθένειας, εγκαύματα και ενεργό τραύμα.^{28, 29} Η κατανομή είναι κυρίως ενδοαγγειακή και μόνο 7-10% είναι εξωαγγειακή. Η διείσδυσή της σε άλλους ιστούς φαίνεται να περιορίζεται από το ψηλό μοριακό βάρος της. Χαμηλά κληρονομικά επίπεδα έχουν περιγραφεί σε δύο οικογένειες.^{35, 36} Τα χαμηλά επίπεδα ευνοούν εκτεταμένες πρωτεολύσεις. Στο σηπτικό shock, σε μεγάλες χειρουργικές επεμβάσεις οστών, σε ενδοφλέβια έγχυση στρεπτοκινάσης, τα επίπεδα της α₂-μακροσφαιρίνης έχει αποδειχθεί ότι είναι ελαττωμένα.^{29, 30, 31} Όταν η α₂-μακροσφαιρίνη συνδεθεί με τη πλασμίνη (το πλασμινογόνο ενεργοποιείται σε πλασμίνη από τη στρεπτοκινάση), τα πράγματα περιπλέκονται καθώς και η κάθαρση των συγκροτημάτων αυτών από την κυκλοφορία.^{32, 33} Συνολικός κορεσμός της α₂-μακροσφαιρίνης με τις ενεργοποιημένες πρωτεάσες στην κυκλοφορία ή την κοιλιακή κοιλότητα έχει αποδειχθεί πειραματικά ότι συνοδεύεται από shock και θάνατο.^{34, 35, 36}
2. **Ο α₁-ανασταλτικός παράγοντας πρωτεασών (α₁-PI) (MW=54.000)**, καταστέλλει τη πρωτεάση της παγκρεατικής σερίνης, καθώς επίσης τη θρομβίνη, τη plasmin, την αδενική kallikrein, την ελαστάση των λευκοκυττάρων. Η α₁-PI παράγεται στο συκώτι και είναι μια πρωτεΐνη οξείας φάσης.^{37, 38} Γενετικές παραλλαγές μπορούν να δώσουν τις χαμηλές συγκεντρώσεις πλάσματος. Η α₁-PI μπορεί επίσης να είναι μερικά ελαττωματική σε κανονικά άτομα και αιτία είναι η οξειδωτική της. Δεδομένου ότι 50% βρίσκεται εξωαγγειακά η α₁-PI μπορεί να ενεργήσει ως πρωτεΐνη μεταφοράς στην α₂-μακροσφαιρίνη. Αυτή η ανταλλαγή των πρωτεασών από ένα α₁-PI σε α₂-μ έχουν βρεθεί σε πολλές θέσεις, αν και η αλλαγή είναι μάλλον αργή.^{38, 39} Μια πρόσφατη μελέτη έδειξε ένα συγκεκριμένο ηπατοκύτταρο-ενδοθηλιακό μηχανισμό για την κάθαρση της.⁴⁰
 3. **Η α₁-antichymotrypsin (ACHY) (MW=68.000)** είναι μια πρωτεΐνη οξείας φάσης εκθέτοντας μια πολύ γρήγορη αύξηση στην ανάφλεξη, παρόμοια με CRP.^{41, 42} Η ACHY εμποδίζει τη cathepsin G¹²¹ ενώ είναι αμφισβητήσιμο εάν η ACHY εμπλέκεται πάντα με τη παγκρεατική χυμοθρυψίνη in vivo.^{43, 44}
 4. **Ανασταλτικός παράγοντας για α₁-θρυψίνη (ITI) (MW=180.000)** εμποδίζει τη θρυψίνη, τη χυμοθρυψίνη και τη πλασμίνη^{45, 46}. Η παρεμπόδιση πιθανώς γίνεται από ένα τεμάχιο ITI, και το τμήμα του μορίου ITI που προκαλείται από διαφορετικές πρωτεάσες, π.χ. trypsin, plasmin, kallikrein elastase in vitro.¹²⁵ Τα συμπλέγματα που διαμορφώνονται μεταξύ του ανασταλτικού παράγοντα και των ενεργοποιημένων ενζύμων είναι πολύ χαλαρή. Η ITI πιθανώς δεν ενεργεί ως φυσιολογικός αναστολέας in vivo¹²² Μειωμένα επίπεδα έχουν βρεθεί σε κεραυνοβόλο μορφή.⁴⁷
 5. **Ανασταλτικός παράγοντας της παγκρεατικής έκκρισης θρυψίνης (PSTI) (MW=7.000)** είναι παράγων ολοκληρωμένου κυκλώματος καταστολής της θρυψίνης που παράγεται μέσα στον παγκρεατικό αδέν. Αποτελεί περίπου το 1-3% της περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη του παγκρεατικού υγρού, ενώ η συγκέντρωσή της στον ορό είναι μόνο 10-100 μg/l. Η σύνδεση trypsin με PSTI είναι άμεσος και η θρυψίνη δεσμεύεται έπειτα από την α₂-μακροσφαιρίνη και την α₁-ανασταλτικός παράγοντας πρωτεασών. Το ελεύθερο PSTI καταστρέφεται κατά ένα μεγάλο μέρος στα νεφρά και στα ούρα βρίσκονται ίχνη.⁴⁸

Ο ρόλος των πρωτεασών στην οξεία παγκρεατίτιδα

Πειραματικές μελέτες καταδεικνύουν ότι το περιτοναϊκό έκκριμα στην οξεία παγκρεατίτιδα, είναι τοξικό όταν εγχέεται σε υγιή ζώα.^{49, 50} Τα αποτελέσματα αυτά υπονοούν μια τοπική παραγωγή τοξικών ουσιών μέσα στην περιτοναϊκή κοιλότητα, σε συμφωνία με τα αποτελέσματα ενεργοποίησης του C₃ στο περιτοναϊκό υγρό. Οι αλλαγές στις πρωτεάσες και την ανασταλτική δραστηριότητα των, γίνεται περισσότερο στο περιτοναϊκό υγρό απ' ό,τι στο αίμα.⁵¹ Είναι αποδεκτό από πολλούς ότι η ισορροπία των πρωτεασών-αντιπρωτεασών συμβάλλει στην οξεία παγκρεατίτιδα για άλλους όμως όχι.^{52, 53} Μεταβολές σε διάφορες αντιπρωτεάσες, όπως α₂-μ, ACHY και PSTI έχουν καταδειχθεί μέσα στο παγκρεατικό

υγρό σε διάφορες μελέτες.^{54, 55} Οι *in vitro* μελέτες έχουν δείξει αδρανοποίηση των ανασταλτικών παραγόντων των πρωτεασών από την ελαστάση των λευκοκυττάρων, που πιθανώς ελευθερώνεται στη φλεγμονώδη αντίδραση.^{56, 57} Από πειραματικές εργασίες σε σκυλιά προκύπτει ότι η α_2 -μακροσφαιρίνη είναι ο σημαντικότερος αναστολέας στην οξεία παγκρεατίτιδα. Η α_1 -ρι μπορεί να είναι και γενετικά ανεπαρκής και οξειδώνεται επίσης. Δεν υπάρχει κανένα στοιχείο για οποιοδήποτε συσχετισμό μεταξύ αυτών των ανεπαρκειών και οξείας παγκρεατίτιδας. Η CRP, μια άλλη πρωτεΐνη οξείας φάσης, μπορεί να είναι ένας καλός προγνωστικός δείκτης της σοβαρής παγκρεατίτιδας και των επιπλοκών που μπορούν να προκύψουν. Η PSTI πιθανώς δρα μόνο τοπικά μέσα στο πάγκρεας.⁵⁸

Η λειτουργικότητα του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος έχει αποδειχθεί πειραματικά ότι επηρεάζει την επιβίωση στα ποντίκια με οξεία παγκρεατίτιδα. Μια ελαττωματική λειτουργία του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος στην οξεία φάση έχει προταθεί επίσης. Αυτό είναι σημαντικό, δεδομένου ότι το σύστημα πρωτεασών-αντιπρωτεασών καθαρίζεται από το δικτυοενδοθηλιακό σύστημα και φαίνεται να υπάρχει ένας συσχετισμός μεταξύ της ανοσολογικής απάντησης και της ισορροπίας μεταξύ των πρωτεασών.⁵⁹

Η ενεργοποίηση του συστήματος συμπληρώματος έχει καταδειχθεί στη πειραματική οξεία παγκρεατίτιδα. Ο Seelig και συν.⁶⁰ αναφέρουν ότι το σύστημα συμπληρώματος, είναι ο παράγοντας έναρξης, προκαλώντας τραύματα μεμβρανών στα παγκρεατικά κύτταρα σε πειραματική παγκρεατίτιδα σε αρουραίους. Άλλοι το θεωρούν σημαντικό, αλλά δεν αρχίζει με αυτό η παγκρεατίτιδα, ενώ μερικοί συγγραφείς δεν βρίσκουν καμία αλλαγή στα επίπεδα του συμπληρώματος. Τα περισσότερα αποτελέσματα στον άνθρωπο δείχνουν αλλαγές στο σύστημα του συμπληρώματος^{104, 105}. Υπάρχουν στοιχεία ενεργοποίησης του και με τη κλασική και με την εναλλακτική οδό ενεργοποίησης. Εάν οι αλλαγές που παρατηρούνται είναι η αιτία παγκρεατίτιδας ή προκαλούνται από άλλα γεγονότα της οξείας παγκρεατίτιδας π.χ. από ενδοτοξιναιμία, δεν είναι σαφή.⁶⁰

Πολλοί ερευνητές υποστηρίζουν ότι η παραγωγή των αναφυλατοξινών C_{3a} και C_{5a} είναι σημαντική διαδικασία. Το C_{3a} και C_{5a} , μπορούν να συγκολλήσουν τα λευκοκύτταρα. Αυτές οι συγκολλήσεις λέγεται ότι προκαλούν την αναπνευστική ανεπάρκεια και ακόμη και ξαφνική τύφλωση στην οξεία παγκρεατίτιδα.⁵⁶

Η θρυψίνη που απελευθερώνεται στην οξεία παγκρεατίτιδα μπορεί να ενεργοποιήσει πολλούς από τους παράγοντες συμπληρώματος χωριστά. Η θρυψίνη επομένως έχει προταθεί ότι πιθανό ωθεί την ενεργοποίηση του συμπληρώματος στην οξεία παγκρεατίτιδα. Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ισοδύναμες αλλαγές μεταξύ C_3 και κινινογόνου, που φάνηκαν πειραματικά και στον άνθρωπο, μετά από έγχυση θρυψίνης στα σκυλιά, στα βοοειδή και στον άνθρωπο *in vitro*^{55, 56}

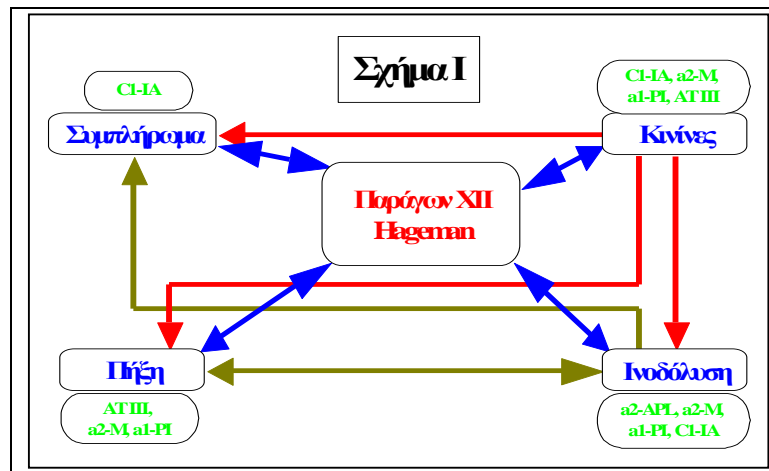
Η ενεργοποίηση συμπληρώματος έχει καταδειχθεί σε πολλές παθήσεις, όπως τα εγκαύματα, τραύματα, πολλαπλά τραύματα, ενδοτοξιναιμία, αποστήματα, φλεγμονώδεις παθήσεις του εντέρου και σε ασθενείς με σύνδρομο αναπνευστικής ανεπάρκειας των ενηλίκων λόγω διαφόρων αιτιών. Ο ρόλος των πρωτεασών και της ενεργοποίησης των διαφορετικών συστημάτων καταρρακτών φαίνεται έτσι να καθιερώνεται καλά, αν και ο μηχανισμός ώθησης κάθε πρωτεάσης χρειάζεται να αξιολογηθεί καλύτερα.⁵³

ΤΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΚΙΝΙΝΗΣ ΣΤΗΝ ΟΞΕΙΑ ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΤΙΔΑ

Κατά τη διάρκεια της οξείας παγκρεατίτιδας τα ενεργοποιημένα παγκρεατικά ένζυμα, φαίνεται να συμμετέχουν στην ενεργοποίηση και άλλων πρωτεϊνικών συστημάτων του αίματος τα οποία ονομάζονται "συστήματα καταρρακτών," όπως του συμπληρώματος, της κινίνης, της πήξης και της ινοδόλυσης.(σχήμα 2)^{101, 102} Οι μηχανισμοί αλληλο-ενεργοποίησης των έχουν μελετηθεί στα πειραματόζωα, αλλά υπάρχουν λίγες μελέτες στον άνθρωπο σχετικά με το συσχετισμό των βιοχημικών αλλαγών και της κλινικής σειράς εμφάνισης των.^{61, 62}

Όλα τα συστατικά του συστήματος κίνινης είναι παρόντα ως ανενεργά προένζυμα. Ενώ η αδενική προκαλκρεΐνη συντίθεται στο πάγκρεας, και το κινινογόνο και η προκαλκρεΐνη στο πλάσμα, πιθανώς παράγονται κύρια στο σκύωτι. Η κύρια δράση της βραδυκινίνης είναι η αγγειοδιαστολή. Προκαλεί μια αυξανόμενη αγγειακή διαπερατότητα στη μικροκυκλοφορία, δημιουργώντας μια καθαρή μετακίνηση υγρού στους ιστούς. Προκαλεί επίσης τη συστολή των βρογχικών μυών. Οι κινίνες περιλαμβάνονται επίσης στη φλεγμονώδη αντίδραση και στο μεταβολισμό των σκελετικών μυών και υποκινούν στην απελευθέρωση κατεχολαμινών από το νεφρικό μυελό. Το σύστημα κίνινης αλληλεπιδρά με τους άλλους συστηματικούς καταρράκτες και με τις προσταγλαδίνες, συνήθως μέσω των κινινογόνου και της καλκρεΐνης.^{63, 64, 65} Η βραδυκινίνη είναι πολύ ισχυρή από πολλές απόψεις και γρήγορα αδρανοποιείται (10-20sec.) *in vivo* από

τις κινάσες. Υπό κανονικούς όρους όλη η βραδυκίνητη καθαρίζεται από την κυκλοφορία μετά από ένα πέρασμα μέσω των πνευμόνων, όπου βρίσκεται η κινάση II που μετατρέπει την βραδυκίνητη. Κατά τη διάρκεια της υποξαιμίας αυτό το μετατρεπτικό ένζυμο δεν είναι αρκετά αποτελεσματικό και η κυκλοφορία βραδυκίνητης έχει βρεθεί υπό αυτούς τους όρους Η βραδυκίνητη αποδομείται από τις κινάσες και η καλικρεΐνη αδρανοποιείται με την ένωση της με την α_2 -μ στο 50 %, με τη C₁-IA στο 40% και με λίγους άλλους ανασταλτικούς παράγοντες.^{66, 67, 68}



Σχήμα 2: Αλληλοενεργοποίηση των πρωτεολυτικών συστημάτων του αίματος. Με τα πράσινα γράμματα αναγράφονται οι αναστολείς των όταν ενεργοποιηθούν.^{101, 102}

Οι περισσότερες μελέτες του συστήματος κινίνης στην οξεία παγκρεατίτιδα μέχρι σήμερα, έχουν εξετασθεί σε πειραματόζωα. Οι πρώτες μελέτες έχουν εστιάσει συνήθως στις αλλαγές σε ένα συστατικό ή στη λυτική ή εστερολυτική δραστηριότητα της, ενώ οι πιο πρόσφατες μελέτες είναι πιο λεπτομερείς. Η ενεργοποίηση έχει βρεθεί ότι είναι πιο έντονη στην περιτοναϊκή κοιλότητα. Οι μελέτες της ενεργοποίησης της κινίνης στο άνθρωπο έχει καταδειχθεί και σε άλλες ασθένειες, π.χ. σηψαιμία, πολλαπλό τραύμα. Η ανάπτυξη των συνθετικών χρωμογενών υποστρωμάτων πεπτιδίων, έχει καταστήσει ακριβέστερες τις μετρήσεις. Οι μέθοδοι είναι εύκολες και γρήγορες για να μετρήσουν μόνο τη πρωτεολυτική δραστηριότητα των ενζύμων. Μερικές μελέτες που χρησιμοποιούν διαφορετικές μεθόδους ανάλυσης, αναφέρουν ενεργοποίηση της κινίνης. Τέτοιες μελέτες έχουν εστιάσει συνήθως στις αλλαγές στην αποδοχή, ενώ μερικοί έχουν παρακολουθήσει αυτές τις αλλαγές κατά τη διάρκεια της ασθένειας.⁶⁸ Τα χρωμογενή υποστρώματα πεπτιδίων μετρούν τη συνδεδεμένη στο πλάσμα α₂-μακροσφαιρίνη με καλικρεΐνη.⁶⁷ Ο ρόλος της αδενικής καλικρεΐνης, που παράγεται μέσα στο πάγκρεας εμποδίζεται κυρίως από την α₂-ρι στο πλάσμα. Δεν είναι γνωστό, από το σύνθετο σχηματισμό που προκύπτει εάν αποτρέπουν τη πρωτεολυτική δραστηριότητα. Τα χρωμογενή υποστρώματα δεν μπορούν έτσι να χρησιμοποιηθούν. Οι Brower και συν. έχουν βρει την αδενική καλικρεΐνη σε σύνθετο μόριο με την α₂-μακροσφαιρίνη σε κάποιους αρρώστους με οξεία παγκρεατίτιδα.⁶⁸

Αιτιολογία

Το 75-80% των οξέων επεισοδίων παγκρεατίτιδας προκαλούνται από τη χολολιθίαση και τον αλκοολισμό, ενώ στο 8-13% έχει άλλες συγκεκριμένες αιτίες και στο 5-7% είναι "ιδιοπαθής"^{69, 70, 72} Οι αιτιολογικοί παράγοντες της οξείας παγκρεατίτιδας ταξινομούνται σε 7 μεγάλες ομάδες (πίνακας II).

Σε κάθε άρρωστο με οξεία παγκρεατίτιδα, πρέπει να αναζητούμε κατά την εισαγωγή του το αίτιο που τη προκάλεσε, γιατί αυτό πολλές φορές μπορεί να τροποποιήσει τη θεραπευτική μας αγωγή και να αποφύγουμε τις υποτροπές. Εάν για παράδειγμα η παγκρεατίτιδα είναι λιθιασικής αιτιολογίας πρέπει να γίνεται χολοκυστεκτομή τις πρώτες 48ώρες. Η τακτική αυτή προσφέρει άριστα αποτελέσματα, αποφεύγονται υποτροπές της νόσου και η νοσηρότητα και θνησιμότητα είναι ίδια της απλής χολοκυστεκτομής.

Στα μηχανικά αίτια περιλαμβάνονται η λιθίαση του χοληδόχου πόρου, αλλά και άλλα σχετικά σπανιότερα αίτια, όπως οι όγκοι της κεφαλής του παγκρέατος, του χοληδόχου πόρου και του φύματος

του Vater, φλεγμονές του σφικτήρα του Oddi, το δακτυλιοειδές πάγκρεας, η απόφραξη του χοληδόχου πόρου από παράσιτα (εχινόκοκκος, ασκαρίδες). Η οξεία παγκρεατίτιδα σαν επακόλουθο της χολολιθίασης φαίνεται ότι κατά κύριο λόγο οφείλεται στη πρόσκαιρη απόφραξη του φύματος του Vater από το χολόλιθο και σε υπερλειτουργία του παγκρέατος.⁷¹

Πίνακας II: Αιτιολογικοί παράγοντες οξείας παγκρεατίτιδας

1. **Μηχανικοί:** Χοληδοχολιθίαση, όγκοι χοληφόρων παγκρέατος, φύματος Vater, φλεγμονές του σφικτήρα του Oddi, δακτυλιοειδές πάγκρεας παράσιτα (εχινόκοκκος, ασκαρίδες).
2. **Μεταβολικοί:** Αλκοολισμός, υπερπαραθυρεοειδισμός, αμινοξουρία, υπερλιπιδαιμία (ιδίως του τύπου I, IV και V κατά Fredericson).
3. **Αγγειακοί:** Αγγειακές παθήσεις που προκαλούν ελάττωση της αιμάτωσης του παγκρέατος, όπως κολλαγνώσεις, οξεία πολυαρτηρίτιδα, εξωσωματική κυκλοφορία, ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής, κοιλιάγχη.
4. **Φλεγμονώδεις:** Λοιμώξεις από βακτηρίδια, ιδιαίτερα από ιούς της ομάδας της παρωτίτιδας και των εντεροϊών Coxsackie A και B.
5. **Τραύματα:** Κλειστοί ή ανοικτοί τραυματισμοί του παγκρέατος, ιατρογενείς κακώσεις αυτού κατά τις εγχειρήσεις ιδίως στην άνω κοιλία.
6. **Φάρμακα:** χλωροθειαζίδες, φουρεσεμίδη, οιστρογόνα, αντισηπτικά, αζαθειοπρίμη, θειαζίδες, τετρακυκλίνες και φάρμακα που ελαττώνουν την υπερτριγλυκεριδαίμια.
7. **Ιδιοπαθής**

Συνήθως περισσότερο συχνά εμφανίζεται στη μικρολιθίαση του χοληδόχου πόρου παρά στις μεγάλες πέτρες. Χολόλιθοι έχουν βρεθεί στα κόπρανα στο 90 % των ασθενών με οξεία παγκρεατίτιδα και μέσα στο φύμα του Vater σε περίπου 75% . Η διέλευση των λίθων μέσω του φύματος του Vater, αποτελεί σύμφωνα με τη θεωρία του Orie (1901) έναν πιθανό παράγοντα παθογένεσης της οξείας παγκρεατίτιδας.⁷¹ Ένας άλλος μηχανισμός είναι η ενεργοποίηση των παγκρεατικών ενζύμων από τα μικρόβια της χολής (χολοκυστίτιδα) δια μέσου της λεμφαγγειακής οδού. Συναντάτε πιο σπάνια και εξηγεί μερικές μόνο περιπτώσεις χολολιθιασικής παγκρεατίτιδας χωρίς απόφραξη του Vater ή στη παγκρεατίτιδα που εμφανίζεται στην αλιθιασική οξεία χολοκυστίτιδα. Στη περίπτωση της απόφραξης του φύματος του Vater γίνεται στάση της χολής και ανάμειξη της με το παγκρεατικό υγρό που στη συνέχεια ενεργοποιείται από τα χολικά άλατα. Τα χολικά άλατα ενεργοποιούν τα λιπολυτικά ένζυμα του παγκρεατικού υγρού (λιπάση, φωσφολιπάση) και στη συνέχεια εκλύεται ο καταρράκτης της ενεργοποίησης και των υπολοίπων.⁷⁰ Περίπου το 45% των περιπτώσεων οξείας παγκρεατίτιδας από χολολιθίαση υποτροπιάζει αν δεν θεραπευθεί η χολολιθίαση.⁶⁹ Η συχνότητα της εξαρτάται από τον πληθυσμό που μελετάμε. Στην Ελλάδα ενοχοποιείται στο 85% περίπου των περιπτώσεων οξείας παγκρεατίτιδας. Αντίθετα στις Σκανδιναβικές χώρες, όπου υπάρχει μεγάλο ποσοστό αλκοολισμού, τη πρώτη θέση σε σειρά συχνότητας αποτελεί ο αλκοολισμός με 65%. Στην Αμερική τα τελευταία χρόνια έγινε μια στατιστική μελέτη ως προς την αιτιολογία της οξείας παγκρεατίτιδας στα Κρατικά και τα Ιδιωτικά Νοσοκομεία και βρέθηκε αυξημένη συχνότητα στη χολολιθιασική στα Ιδιωτικά, σε αντίθεση προς τα Κρατικά που υπερίσχυε η αλκοολικής αιτιολογίας οξεία παγκρεατίτιδα. Τούτο εξηγείται από το πληθυσμό που νοσηλεύουν. Στα Κρατικά συνήθως νοσηλεύονται οι πιο φτωχές τάξεις, όπου έχουμε και μεγαλύτερη επίπτωση αλκοολισμού, σε αντίθεση προς τα Ιδιωτικά όπου νοσηλεύονται οι πιο εύποροι και η συχνότητα της χολολιθίασης είναι αυξημένη λόγω διατροφής.^{72, 103} Η χρόνια μερική απόφραξη του παγκρεατικού πόρου που μπορεί να είναι συγγενής ή μετά από τραυματισμό ή από φλεγμονή, προκαλεί παγκρεατίτιδα. Μετά από κάποιο χρονικό διάστημα το παγκρεατικό παρέγχυμα ατροφεί και αναπτύσσεται ινώδης συνδετικός ιστός.

Στα μεταβολικά αίτια τη συχνότερη αιτία αποτελούν οι αλκοολικές παγκρεατίτιδες και σπανιότερα οφείλεται σε υπερασβεστιαίμια, υπερλιπιδαιμία (ιδιαίτερα του τύπου I, IV και V κατά Fredericson), η αμινοξουρία και η οξέωση (διαβητική, ουραιμική).⁷²

Στις USA το 40% των οξείων παγκρεατίτιδων είναι αλκοολικής αιτιολογίας. Η περιστασιακή χρήση οινοπνεύματος δεν προκαλεί οξεία παγκρεατίτιδα σύμφωνα με πειραματικές μελέτες. Οι μορφολογικές αλλαγές φαίνονται μετά από μακροχρόνια κατάχρηση οινοπνεύματος. Συνήθως το 9,5% των αλκοολικών εμφανίζουν επεισόδια οξείας παγκρεατίτιδας μετά από 8-10 χρόνια αλκοολισμού.⁴ Σαν μηχανισμός από πολλούς θεωρείται η φλεγμονή του σφικτήρα του Oddi με συνέπεια τον σπασμό και την ίνωση του. Κατ' άλλους ενοχοποιείται η παθολογική σφαιρίνη (λακτοφερίνη μοριακού βάρους 78.000) που παράγεται στο παγκρεατικό υγρό των αλκοολικών και η οποία καθιζάνει και δημιουργεί λίθους μέσα στους

παγκρεατικούς πόρους και αποφράξεις. Κατ' άλλους καθοριστικό ρόλο στο κυτταρικό επίπεδο του μηχανισμού της δημιουργίας οξείας παγκρεατίτιδας παίζει η ελάττωση που προκαλεί το αλκοόλ στον φωσφόρο των φωσφολιπιδίων των κυτταρικών μεμβρανών που έχει σαν αποτέλεσμα την αποπόλωση της μεμβράνης του κυττάρου και τη μαζική απελευθέρωση ενζύμων.^{4,72}

Ο υπερπαραθυρεοειδισμός και οι άλλες παθήσεις που προκαλούν υπερασβεστιαμία μπορεί να προκαλέσουν σπάνια οξεία παγκρεατίτιδα. Με τη πάροδο του χρόνου εμφανίζεται χρόνια παγκρεατίτιδα και λιθίαση του παγκρεατικού πόρου. Το 5-7% των πασχόντων από υπερπαραθυρεοειδισμό παρουσιάζουν οξεία παγκρεατίτιδα.³ Τρεις υποθέσεις προσπαθούν να εξηγήσουν την δημιουργία της. Η πρώτη παραδέχεται ότι αιτία είναι η δημιουργία λίθων στο παγκρεατικό πόρο, η δεύτερη πιστεύει ότι η ίδια η παραθορμόνη δρα τοξικά στα παγκρεατικά κύτταρα και η τρίτη ότι το ασβέστιο ευνοεί τη παραγωγή, την απέκκριση και την ενεργοποίηση των παγκρεατικών ενζύμων.^{3,70}

Υπερλιπιδαιμία εμφανίζεται σε μερικούς αλκοολικούς αρρώστους κατά τη διάρκεια του οξέος επεισοδίου της παγκρεατίτιδας. Σε άλλους ανευρίσκεται πρωτοπαθής υπερλιπιδαιμία που έχει άμεση σχέση με την αιτιολογία της πάθησης. Ειδικότερα οι τύποι I, IV και V κατά Fredericson των υπερλιπιδαιμιών ενοχοποιούνται για την δημιουργία οξείας παγκρεατίτιδας. Κατά τον Fernando de Souza Alfonso, το 30% από τον τύπο I, το 15% από τον τύπο IV και το 24-41% των πασχόντων από τον τύπο V παρουσιάζουν επεισόδιο οξείας παγκρεατίτιδας. Ο μηχανισμός δημιουργίας της φαίνεται να σχετίζεται με την παρουσία ελευθέρων λιπαρών οξέων που κυκλοφορούν σε αυξημένες ποσότητες στις περιπτώσεις αυτές.^{69,70,72}

Έχει παρατηρηθεί ότι άρρωστοι με διαταραχές των πρωτεϊνών παθαίνουν συχνότερα χρόνια παγκρεατίτιδα. Επίσης οι αλκοολικοί παρουσιάζουν συχνότερα οξεία παγκρεατίτιδα όταν λαμβάνουν υψηλές δίαιτες σε πρωτεΐνες και λίπη.⁷²

Αγγειακές παθήσεις που προκαλούν ελάττωση της αιμάτωσης του παγκρέατος, όπως κολλαγονώσεις, οξώδης πολυαρτηρίτιδα, εξωσωματική κυκλοφορία, ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής, κοιλιάγχη προκαλούν επεισόδια οξείας παγκρεατίτιδας.

Μικροβιακές και ιογενείς φλεγμονές μπορεί να προκαλέσουν οξεία παγκρεατίτιδα. Ιδιαίτερα από τον ιό της παρωτίτιδας και τους ιούς της ομάδας Coxsackie A και B.

Κλειστοί ή ανοικτοί τραυματισμοί του παγκρέατος δυνατόν να προκαλέσουν παγκρεατίτιδα. Πολλές περιπτώσεις μετεγχειρητικής παγκρεατίτιδας έχουν περιγραφεί ιδιαίτερα σε εγχειρήσεις της άνω κοιλίας. Συχνότερα παρατηρείται σε γαστρεκτομή κατά Billroth II, σε εγχειρήσεις στα χοληφόρα και ιδιαίτερα σε περιπτώσεις που τοποθετείται μακρύ σκέλος σωλήνα Kehr δια του σφικτήρα του Oddi.

Διάφορα φάρμακα, περίπου 85 έχουν αναφερθεί, ότι είναι υπεύθυνα για τη δημιουργία παγκρεατίτιδας. Τα πιο συχνά και ευρέως χρησιμοποιούμενα είναι: τα οιστρογόνα, τα αντισηπτικά, η αζαθειοπρίμη, οι θειαζίδες, οι τετρακυκλίνες και τα φάρμακα που ελαττώνουν την υπερτριγλυκεριδαμία.

Επίσης διάφορα δηλητήρια φιδιών και ιδιαίτερα του σκορπιού Tityus Trinitatis προκαλεί οξεία παγκρεατίτιδα με το μηχανισμό της μαζικής ενεργοποίησης του συμπληρώματος με την ενδιάμεση οδό.

Περίπου στο 5-7% των αρρώστων, δεν είναι δυνατόν να προσδιορισθούν οι ενοχοποιητικοί παράγοντες της νόσου και αποκαλούνται ιδιοπαθείς. Αποτελεί τη τρίτη αιτία κατά σειρά συχνότητας μετά τη χολολιθίαση και τον αλκοολισμό. Περίπου στο 2/3 των αρρώστων αυτών, στη συνέχεια αποκαλύπτεται μία χολολιθίαση ή διαταραχή του τόνου του σφικτήρα του Oddi. Σε μερικές περιπτώσεις προσλαμβάνει οικογενή χαρακτήρα, που εμφανίζονται με επεισόδια κοιλιακού πόνου από τη παιδική ηλικία. Μερικές φορές διαπιστώνονται οικογενείς ανωμαλίες όπως αμινοξυουρία ή διαταραχές του εκφορητικού συστήματος του παγκρέατος.⁷²

Γενετικές και γονιδιακές μεταλλάξεις CFTR σε παγκρεατίτιδα. Πρόωρη ενεργοποίηση των παγκρεατικών ζυμογόνων κοκκίων εντός του παγκρέατος έχει επίσης προταθεί, ως ο παθογενετικός μηχανισμός, για την οξεία παγκρεατίτιδα, ιδιαίτερα σε ασθενείς που πάσχουν από κληρονομικές παγκρεατίτιδες. Αυτό μπορεί να οφείλεται σε έναν αριθμό γενετικών μεταλλάξεων.

- Μεταλλάξεις σε exon 2 (N29I) και exon 3 (R122H) του γονιδίου του θρυψινογόνου προκαλεί μορφές κληρονομικής παγκρεατίτιδας.^{73,74,75,76} Με βάση τη μοριακή μοντελοποίηση (ακτίνων κρυσταλλικής δομής ανάλυσης), αυτό έχει ήδη θεωρηθεί, ότι η τοποθεσία R122H είναι μέρος

ενός ασφαλούς μηχανισμού για την αδρανοποίηση της θρυψίνης που ενεργοποιείται αυτόματα εντός του παγκρέατος.⁷⁵ Η μεταλλαγμένη θρυψίνη στη κληρονομική παγκρεατίτιδα είναι ανθεκτική σε διάλυμα λύσης και παραμένει ενεργής, προκαλώντας αυτοπεψία στο πάγκρεας και οξεία επεισόδια παγκρεατίτιδας. Ο μοριακός μηχανισμός της παγκρεατίτιδας που οφείλεται σε μετάλλαξη του N29I, συνεχίζει να συζητείται, παρόλο που αυτό προκαλεί ταυτόσημο κλινικό σύνδρομο με την μετάλλαξη R122H. Ωστόσο, δεν έχουν όλοι οι ασθενείς με κληρονομική παγκρεατίτιδα τη μετάλλαξη σε κατάλοιπα R117 και N29I, και όλοι οι ασθενείς με αυτές τις μεταλλάξεις δεν αναπτύσσουν παγκρεατίτιδα.

- Πρόσθετες μεταλλάξεις (A16V, D22G και K23R) έχουν περιγραφεί στο γονίδιο του θρυψινογόνου. Ωστόσο, αυτές οι μεταλλάξεις δεν έχουν ως αποτέλεσμα τη παγκρεατίτιδα, όπως έχουμε στις μεταλλάξεις R122H και N29I.
- Μεταλλάξεις στην έκκριση αναστολέα της παγκρεατικής θρυψίνης (PSTI ή SPINK1) και στο ρυθμιστή (CFTR) έχουν εντοπιστεί σε ορισμένους ασθενείς με και χωρίς το οικογενειακό ιστορικό παγκρεατίτιδας. Μεταλλάξεις στον SPINK1 βρίσκονται στο 2% του γενικού πληθυσμού και μπορεί να ενεργεί ως τροποποιητής της ασθένειας.⁷⁷ Η κλινική σημασία και η θεραπευτική επίπτωση των εν λόγω μεταλλάξεων παραμένουν αβέβαιες.

Μεταλλάξεις σε τουλάχιστο ένα αλληλόμορφο της CFTR (ρυθμιστική αρχή transmembrane αγωγιμότητα βλεννογλοιοείδωση) έχουν καταδειχθεί σε περίπου το 2-37% των ασθενών με ιδιοπαθή χρόνιας και οξείες υποτροπιάζουσες παγκρεατίτιδες και μια παρόμοια αναλογία ασθενών με επαναλαμβανόμενη οξεία παγκρεατίτιδα που σχετίζεται με το πάγκρεας *divisum*. Η επικράτηση των μεταλλάξεων της CFTR σε οξεία χολολιθιασική παγκρεατίτιδα και σε χρόνια παγκρεατίτιδα που σχετίζεται με το αλκοόλ είναι 0-5%, αλλά δεν είναι μεγαλύτερη από το γενικό πληθυσμό.^{78,79,80,81,82}

- Η διαγνωστική, προγνωστική και θεραπευτική επίπτωση αυτών των μελετών μένει να αποσαφηνιστούν. Πολλοί πιστεύουν ότι αιτία της παγκρεατίτιδας στο πάγκρεας *divisum* και στη δυσλειτουργία του σφιγκτήρα του Oddi, είναι μεταλλάξεις του CFTR. Συνέχιση της αλληλουχίας των CFTR, σε ασθενείς με ανεξήγητη παγκρεατίτιδα, ενδέχεται να αποκαλύψει πρόσθετες μεταλλάξεις, δεδομένου ότι μόνο έναν περιορισμένο αριθμό από τις περισσότερες από 850 γνωστές μεταλλάξεις CFTR έχουν ήδη εξεταστεί. Από την άλλη πλευρά, τα περισσότερα θέματα στα οποία έχει προσδιοριστεί μια μετάλλαξη είχε κανονικό χλωριούχο ιδρώτα και ρινική διαφορά δυναμικού, θέτει υπό αμφισβήτηση τη λειτουργική σημασία της μετάλλαξης.
- Ένας καλύτερος τρόπος για να κατανοηθεί η συμβολή των μεταλλάξεων CFTR, είναι να ελεγχεί η ρινική διαφορά δυναμικού (PD). Η ρινική διαφορά δυναμικού (PD) μπορεί να είναι αφύσικη ακόμη και σε ασθενείς με κανονική δοκιμή. Αυτό υποδηλώνει ότι η δοκιμή ιδρώτα μπορεί να μην είναι επαρκώς ευαίσθητη για την ανίχνευση ανωμαλιών που μπορεί να συμβάλει στη παγκρεατίτιδα σε ασθενείς με μεταλλάξεις CFTR. Ρινική διαφορά δυναμικού (PD) δοκιμές δεν είναι άμεσα διαθέσιμες και είναι δύσκολο να εκτελεστούν. Πώς μεταλλάξεις CFTR μπορεί να παράγουν οξεία παγκρεατίτιδα είναι ασαφές. Μια πιθανή εξήγηση είναι ότι οι μεταλλάξεις σχετίζονται με την παραγωγή παγκρεατικού χυμού πύο οξίνου και πύο συμπυκνωμένου που οδηγεί σε παρακώληση στο πόρο ή έχουν τροποποιηθεί τα κύτταρα των παγκρεατικών κυψελών (π.χ., μειωμένο ενδοκυττάριο pH και αφύσικη ανακύκλωση ενδοκυττάριας μεμβράνης ή μεταφοράς).

Παθοφυσιολογία

Ο ακριβής μηχανισμός της δημιουργίας οξείας παγκρεατίτιδας από τους αιτιολογικούς παράγοντες δεν είναι πλήρως γνωστός. Δεν είναι σαφές, για παράδειγμα, ο λόγος που προκαλείται στον αλκοολισμό οξεία παγκρεατίτιδα μόνο μετά από πολλά χρόνια (περίπου 10) και όχι μετά από μια μεγάλη χρήση αλκοόλ. Ωστόσο, προτείνονται διάφοροι μηχανισμοί, όπως:⁷²

- Ευαισθητοποίηση των κυττάρων της εξωκρινούς μούρας του παγκρέατος να προκαλούν πρόωρο ενεργοποίησης των ζυμογόνων κοκκίων από την CCK
- Ενδυνάμωση των επιπτώσεων της CCK σχετικά με την ενεργοποίηση του πυρηνικού παράγοντα κB και ενεργοποίηση των πρωτεϊνών-1

- Δημιουργία τοξικών μεταβολιτών όπως εστέρες αιθυλικής ακεταλδεΐδη και λιπαρά οξέα που προκαλούν βλάβες στα παγκρεατικά κύτταρα
- Ευαισθητοποίηση του παγκρέατος στις τοξικές επιπτώσεις από τον ιό coxsackie B₃
- Ενεργοποίηση των παγκρεατικών αστροκυττάρων από την ακεταλδεΐδη και την οξειδωτική αλυσίδα με επακόλουθη αύξηση της παραγωγής κολλαγόνου και άλλων πρωτεϊνών.

Επίσης διάφορους μηχανισμούς περιγράφουν και σε άλλες μορφές παγκρεατίτιδας όπως:⁷²

- Δύο παράγοντες έχουν προταθεί ως η ενδεχόμενη έναρξη της στη χολολιθίασική παγκρεατίτιδα:
 - α) ανάμειξη της χολής και των παγκρεατικών υγρών που οφείλεται σε παροδική απόφραξη του φύματος του Vater κατά τη διέλευση των χολολίθων^[5] ή
 - β) οίδημα που προκύπτει στο φύμα από το πέρασμα ενός λίθου ^[6].
- Στην υπερασβαισταιμία, ελεύθερα λιπαρά οξέα απελευθερώνονται από τα τριγλυκερίδια του ορού σε τοξικές συγκεντρώσεις από τη δράση της παγκρεατικής λιπάσης μέσα στα παγκρεατικά τριχοειδή ^[7].

Το εξωκρινές πάγκρεας συνθέτει και εκκρίνει μια ποικιλία πεπτικών ενζύμων που συνήθως ενεργοποιούνται όταν φτάσουν στο δωδεκαδάκτυλο. Αυτόματα ενεργοποιούνται μικρά ποσά θρυψινογόνου, αλλά το πάγκρεας διαθέτει μηχανισμούς για τη γρήγορη απενεργοποίηση της ενεργοποιημένης θρυψίνης, όπως:⁷²

- Η πρώτη γραμμή άμυνας είναι ο αναστολέας της παγκρεατικής εκκρινόμενης θρυψίνης (PSTI ή SPINK1), που μπορεί να δεσμεύσει και να απενεργοποιήσει περίπου το 20% της ενεργοποιημένης θρυψίνης.
- Η δεύτερη γραμμή άμυνας είναι αυτόλυση της πρόωρα ενεργοποιημένης θρυψίνης. Απουσία του μηχανισμού αυτού πιστεύεται ότι προκαλείται η κληρονομική παγκρεατίτιδα.
- Ένας άλλος μηχανισμός άμυνας επιδρά στη παραγωγή mesotrypsin και ενζύμων Y, τα οποία λύνουν και αδρανοποιούν τη θρυψίνη.
- Επίσης στο αίμα και στο διάμεσο παγκρεατικό ιστό βρίσκονται μη ειδικές αντιπροτεάσες, όπως είναι η α₁-antitrypsin και η α₂-μακροσφαιρίνης που εξουδετερώνουν τα τυχαία ενεργοποιημένα πρωτεολυτικά ένζυμα του παγκρέατος.

Ενδοκυττάρια ενεργοποίηση των πρωτεολυτικών ενζύμων. Ένα αρχικό συμβάν σε διαφορετικά μοντέλα οξείας παγκρεατίτιδας είναι ο αποκλεισμός της έκκρισης των παγκρεατικών ενζύμων, ενώ εξακολουθεί η σύνθεση των.⁸³ Καθίσταται όλο και περισσότερο εμφανές ότι η κεντρική βλάβη για την εξέλιξη της οξείας παγκρεατίτιδας είναι η ενδοκυττάρια ενεργοποίηση των εν λόγω πρωτεολυτικών ενζύμων, που σε τελική ανάλυση οδηγεί σε μια αυτοπεψία του αδένου. Ένας προτεινόμενος μηχανισμός με τον οποίο η ενδοκυττάρια ενεργοποίηση παρουσιάζεται και οδηγεί σε παγκρεατική καταστροφή στα ζωικά μοντέλα της παγκρεατίτιδας⁸³ είναι ένα καταστροφικό συμβάν που επιτρέπει την παραγωγή μεγάλων ποσοτήτων ενεργού θρυψίνης εντός του παγκρέατος. Συγκέντρωση λυσοσωμικών ενζύμων, όπως cathepsin B και ένζυμα πεπτικού συστήματος συμπεριλαμβανομένων του θρυψινογόνου, παρουσιάζονται σε ασταθή ζυμογόνα κοκκία μέσα στα κύτταρα της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος.⁸³ Στα φυσιολογικά κύτταρα, αυτές οι δύο ομάδες των ενζύμων ταξινομούνται προσεκτικά από το δίκτυο του Golgi. Στην έναρξη της παγκρεατίτιδας, ωστόσο, η cathepsin B ενεργοποιεί το θρυψινογόνο εντός των ζυμογόνων κοκκίων των παγκρεατικών κυττάρων και οδηγεί σε ενδοπαγκρεατική ενεργοποίηση της θρυψίνης. Τα ζυμογόνα κοκκία στη συνέχεια σπάνε και ελευθερώνουν ενεργό θρυψίνη μέσα στα κύτταρα.⁷²

Οι φυσιολογικοί μηχανισμοί άμυνας στο πάγκρεας δεν μπορούν να εξουδετερώσουν τα μεγάλα ποσά της ενεργοποιημένης θρυψίνης. Επιπλέον, η ενδοπαγκρεατική ενεργοποίηση της θρυψίνης οδηγεί σε ενεργοποίηση περισσότερης θρυψίνης, καθώς και άλλων παγκρεατικών ενζύμων, όπως phospholipase, chymotrypsin και elastase. Η θρυψίνη ενεργοποιεί επίσης άλλα πρωτεολυτικά συστήματα όπως του συμπληρώματος, της kallikrein-kinin, της πήξης και ινοδόλυσης.

Τέλος η ενδοπαγκρεατική ενεργοποίηση πρωτεολυτικών ενζύμων οδηγεί σε αυτοπεψία του παγκρέατος και προκαλεί ένα φαύλο κύκλο καταστροφής των παγκρεατικών κυττάρων και νέα απελευθέρωση ενεργών ενζύμων. Η καταστροφή εξαπλώνεται και εκτός του αδένου στους περιπαγκρεατικούς ιστούς.

Η ενεργοποίηση του θρυψινογόνου εντός του παγκρέατος πραγματοποιείται εντός 10 min μετά την έγχυση σε αρουραίους μιας δόσης cerulean-cholecystokinin, που χρησιμοποιούμε για την δημιουργία παγκρεατίτιδας στα ζώα.⁸⁵ Η ενεργοποίηση του θρυψινογόνου εμφανίζεται πριν από τις βιοχημικές και μορφολογικές βλάβες των παγκρεατικών κυττάρων. Σε in vitro μοντέλο διαπιστώθηκε ότι η πλήρης αναστολή της δραστηριότητας της παγκρεατικής cathepsin B με E-64d (ένα συγκεκριμένα δραστικό και μη αναστρέψιμο αναστολέα της cathepsin B) εμπόδισε την ενεργοποίηση που προκαλούσε η cerulein στο θρυψινογόνο στα πειραματόζωα.⁸⁶ Η παρατήρηση αυτή υποστηρίζει τη σημασία της ενεργοποίησης του θρυψινογόνου από την cathepsin B και τη σημασία της συνεύρεσης πρωτεολυτικών ενζύμων και λυσοσωματικών υδρολασών στη δημιουργία της οξείας παγκρεατίτιδας. Επιπλέον προκύπτει, ότι η πλήρης αναστολή της cathepsin B μπορεί να είναι προς όφελος είτε της πρόληψης ή και της θεραπείας της οξείας παγκρεατίτιδας.

Η παρατήρηση αυτή περαιτέρω επιβεβαιώθηκε πρόσφατα, αν και άλλοι μηχανισμοί έχουν επίσης προταθεί ότι έχουν ρόλο, εκτός από την cathepsin B, όπως η αυτοενεργοποίηση του θρυψινογόνου, ή ενεργοποίηση από άλλες λυσοσωμικές πρωτεΐνες.⁸⁴

Στα πειραματικά μοντέλα αυξάνει επίσης νωρίς η ενδοκυττάρια συγκέντρωση ασβεστίου μαζί με τη μείωση του ενδοκυττάρου pH. Αυτό μπορεί να προκαλέσει πρόωρη ενεργοποίησης του θρυψινογόνου και στη συνέχεια ανύψωση του πυρηνικού παράγοντα kB και ενεργοποίηση των πρωτεϊνών-1.

Βλάβες στη μικροκυκλοφορία. Η απελευθέρωση των παγκρεατικών ενζύμων προκαλούν βλάβες των ενοθηλίων των αγγείων του διάμεσου χώρου, καθώς και στις παγκρεατικές κυψέλες.^{87, 88, 89} Μικροκυκλοφοριακές αλλαγές, συμπεριλαμβανομένων της καταστροφής αγγείων, στάση στα τριχοειδή, μείωση κορεσμού οξυγόνου και προοδευτική ισχαιμία, έχει παρουσιαστεί στις αρχές στα πειραματικά μοντέλα της οξείας παγκρεατίτιδας. Οι αλλαγές αυτές οδηγούν σε αύξηση της διαπερατότητας των αγγείων και διόγκωση του αδένου (οιδηματώδης παγκρεατίτιδα). Οι βλάβες των αγγείων θα μπορούσε να οδηγήσει σε τοπική μικροκυκλοφοριακή ισχαιμία και ενίσχυση της παγκρεατικής βλάβης. Υπάρχουν επίσης, εικασίες σχετικά με τις βλάβες στο πάγκρεας που προκαλούνται από την ισχαιμία λόγω χαμηλή αιμάτωση του.⁸⁹ Αυτός ο μηχανισμός βλάβης είναι καθιερωμένος σε άλλα όργανα, όπως είναι η καρδιά, τα έντερα και οι σκελετικοί μυες. Η επανααιμάτωση των ισχαιμούντων ιστών οδηγεί στην απελευθέρωση ελευθέρων ριζών και μεγάλη ποσότητα κυτοκινών στην κυκλοφορία, οι οποίες θα μπορούσε να προκαλέσουν περαιτέρω βλάβη. Η σημασία της μικροκυκλοφοριακής βλάβης μπορεί να εκτιμηθεί από τη σημασία των υγρών αντικατάστασης στη θεραπεία της οξείας παγκρεατίτιδας, η οποία ελαχιστοποιεί αυτή τη ζημία.

Μελέτες με σεσημασμένα λευκοκύτταρα με Indium-111 δείχνουν εισβολή από μακροφάγα και πολυμορφοπύρρηνα στα αρχικά στάδια της παγκρεατίτιδα στα ζώα και στον άνθρωπο.^{90,91,92} Η ενεργοποίηση του συμπλήρωματος και ιδιαίτερα του C_{5a} έχει σημαντικό ρόλο στη φλεγμονώδη αντίδραση. Ωστόσο, υπάρχουν επίσης ορισμένα αποδεικτικά στοιχεία ότι το C_{5a} ασκεί και αντιφλεγμονώδη επίδραση στην οξεία παγκρεατίτιδα και των συναφών βλαβών στο πνεύμονα, κατά συνέπεια, το καθαρό αποτέλεσμα είναι ασαφές.⁹³ Η ενεργοποίηση των λευκοκυττάρων και των μακροφάγων προκαλεί την απελευθέρωση φλεγμονωδών κυτοκινών (παράγοντας νέκρωσης όγκου, interleukins 1, 6 και 8, μεταβολιτών arachidonic οξέος (prostaglandins, ενεργοποίηση αιμοπεταλιακού παράγοντα και leukotrienes), πρωτεολυτικά και λιπολυτικά ένζυμα, και δραστικούς μεταβολίτες οξυγόνου που κατακλύζουν το καθάρισμα των ενδογενών αντιοξειδωτικών συστημάτων. Αυτές οι ουσίες αλληλεπιδρούν επίσης στην παγκρεατική μικροκυκλοφορία και προκαλούν αύξηση της διαπερατότητας των αγγείων και προκαλούν θρόμβωση και αιμορραγία, που οδηγούν σε παγκρεατική νέκρωση.

Τα ενεργοποιημένα παγκρεατικά ένζυμα και η μείωση της μικροκυκλοφορίας που έχει σαν αποτέλεσμα την απελευθέρωση φλεγμονωδών μεσολαβητών, οδηγεί σε ταχεία επιδείνωση της παγκρεατικής βλάβης και νέκρωση. Αυτή η αλληλεπίδραση καθιστά δύσκολο να εκτιμηθούν οι επιμέρους ρόλοι αυτών των παραγόντων στη παγκρεατική βλάβη. Επιπλέον, περίπου στο 80% των ασθενών με παγκρεατίτιδα αναπτύσσεται μόνο οιδηματώδης, αντί νεκρωτικής παγκρεατίτιδας. Οι παράγοντες που περιορίζουν την παγκρεατική βλάβη δεν είναι απόλυτα γνωστοί.

Η angiotensin II, η ουσία P και η cyclooxygenase-2 πρόσφατα περιγράφονται υποψήφιοι παθογενετικοί παράγοντες στην πειραματική παγκρεατίτιδα, αν και οι πρωτεΐνες αυτές αποτελούν και το μόνο προστατευτικό παράγοντα.⁹⁴

Συστηματική ανταπόκριση. Ορισμένοι ασθενείς που πάσχουν από σοβαρές παγκρεατικές βλάβες αναπτύσσουν συστηματικές επιπλοκές όπως το σύνδρομο της οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας των ενηλίκων (ARDS), πλευριτικές συλλογές, οξεία νεφρική ανεπάρκεια, shock και μυοκαρδιακές βλάβες. Το σύνδρομο συστηματικής φλεγμονώδους απόκρισης οφείλεται κατά πάσα πιθανότητα στη μεσολάβηση των ενεργοποιημένων παγκρεατικών ενζύμων (phospholipase, elastase, θρυψίνη κ.λπ.) και των κυτοκίνων (παράγοντα νέκρωσης όγκου, δυναμικοί παράγοντες αιμοπεταλίων) που τίθενται σε κυκλοφορία από το φλεγμαίνων πάγκρεας.^{95, 96, 72}

Το ARDS, επιπρόσθετα μπορεί να οφείλεται και σε δευτερεύουσας σημασίας θρόμβωση στη μικροκυκλοφορία, ή μπορεί να προκαλείται από την ενεργοποίηση της phospholipase A (lecithinase), που πέπτει την *λεκιθίνη* που είναι σημαντική συνιστώσα της επιφανειοδραστικής ουσίας (surfactants) των πνευμόνων.

Οι μυοκαρδιακές βλάβες και το shock θεωρούνται ότι είναι δευτερεύουσας σημασίας σε αγγειοδραστικά πεπτίδια και μυοκαρδιακού κατασταλτικού παράγοντα.

Η οξεία νεφρική ανεπάρκεια έχει εξηγηθεί βάσει της υπότασης και της υπογκαιμίας.

Οι μεταβολικές επιπλοκές περιλαμβάνουν υποασβαστιαιμία, υπερλιπιδαιμία, υπεργλυκαιμία ή υπογλυκαιμία και σε διαβητικούς κετοξέωση. Η παθογένεση της υποασβαστιαιμίας είναι πολυπαραγοντική και περιλαμβάνει το σχηματισμό στεατονεκρώσεων, ορμονικές ανισορροπίες (π.χ., παραθορμόνης, καλσιτονίνης, γλυκαγόνου), σύμπλοκα ελεύθερα λιπαρά οξέα που δρουν σαν δεσμευτές ασβεστίου και ενδοκυττάρια μετατόπιση του ασβεστίου.

Οι συστηματικές επιπλοκές είναι ασυνήθεις και πολύ λιγότερο σοβαρές σε ασθενείς με οίδηματώδη παγκρεατίτιδα, από ό,τι σε εκείνες με νεκρωτική παγκρεατίτιδα. Ωστόσο, μόνο περίπου το 50% των ασθενών με νεκρωτική παγκρεατίτιδα αναπτύσει οργανική βλάβη. Λόγω πολυπλοκότητας δεν είναι δυνατό να προβλεφθεί από το βαθμό της παγκρεατικής νέκρωσης η παρουσία ή απουσία επιμολύνσεων. Μία μελέτη προτείνει, ότι η αυξημένη συγκέντρωση μακροφάγων στους ιστούς αποτελεί κρίσιμο παράγοντα για την παθογένεση της οξείας νεκρωτικής παγκρεατίτιδας.⁹⁷

Μετακίνηση βακτηριδίων. Φυσιολογικά το ανθρώπινο έντερο αποτρέπει τη μετατόπιση βακτηρίων στη συστηματική κυκλοφορία, μέσα από πολύπλοκα εμπόδια, όπως ανοσολογικά, βακτηριολογικά και μορφολογικά στοιχεία. Κατά τη διάρκεια της οξείας παγκρεατίτιδας, έχει παραβιαστεί το φράγμα του εντέρου και γίνεται μετατόπιση βακτηρίων, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε τοπική ή και συστηματική μόλυνση.^{98,99} Η παραβίαση του φράγματος του εντέρου είναι συνέπεια της ισχαιμίας που οφείλεται σε υπογκαιμία και στις αρτηριοφλεβικές παρακάμψεις που προκαλούνται από τη παγκρεατίτιδα στο έντερο.^{99, 72}

Οι περισσότερες λοιμώξεις στην οξεία παγκρεατίτιδα προκαλούνται από κοινά εντερικά βακτηρίδια, που δημιουργούν την υπόνοια ότι προέρχονται από το γαστρεντερικό σωλήνα. Σε ένα μοντέλο οξείας παγκρεατίτιδας, η *Escherichia coli* που βρίσκεται στο έντερο, βρέθηκε σε μεσεντέριους λεμφαδένες και σε απομακρυσμένες τοποθεσίες.¹⁰⁰ Οι συνέπειες της βακτηριακής μετακίνησης από το έντερο σε οξεία παγκρεατίτιδα μπορεί να είναι θανατηφόρες. Τοπική βακτηριακή μόλυνση των παγκρεατικών και περιπαγκρεατικών ιστών παρουσιάζεται στο 30% των ασθενών με σοβαρή οξεία παγκρεατίτιδα, με πιθανό αποτέλεσμα την πολυοργανική βλάβη και τις συνέπειες της. Οι προσπάθειες να διατηρηθεί ο φραγμός του εντέρου εξακολουθούν να μελετούνται. Μεταξύ των καλύτερα μελετημένων παρεμβάσεων είναι η εντερική σίτιση, που είναι συσχετισμένη με μειωμένη βακτηριακή μετατόπιση σε ζωικά μοντέλα της οξείας παγκρεατίτιδας και μπορεί να είναι επωφελής σε ανθρώπους με οξεία παγκρεατίτιδα.

Θεωρίες παθογένειας οξείας παγκρεατίτιδας

Από τη θεωρία του Chiari (1896) της "αυτόματης πέψης" του παγκρεατικού αδένου, διάφορα πρωτεολυτικά ένζυμα έχουν αναφερθεί ότι παίζουν βασικό ρόλο στη παθοφυσιολογία της οξείας παγκρεατίτιδας.

Τα ένζυμα αυτά υπάρχουν φυσιολογικά ως ανενεργά προένζυμα και προορίζονται να ενεργοποιηθούν στο έντερο. Εάν ενεργοποιηθούν στο παγκρεατικό κύτταρο ή στη κυκλοφορία, εξουδετερώνονται γρήγορα από τους ενδογενείς ανασταλτικούς παράγοντες πρωτεασών στο πάγκρεας ή στο πλάσμα αντίστοιχα. Σε μαζική όμως ενεργοποίηση των, δεν επαρκούν οι ενδογενείς ανασταλτικοί παράγοντες και τότε εκδηλώνεται η παγκρεατίτιδα.^{101, 102}

Η παγκρεατίτιδα οφείλεται σε ενζυματική αυτοπεψία του παγκρέατος και επιβεβαιώνεται από την ανεύρεση ενεργοποιημένων πρωτεολυτικών ενζύμων στο περιτοναϊκό υγρό και από την αύξηση της φωσφολιπάσης Α και της λυσολεκιθίνης στους παγκρεατικούς ιστούς σε αρρώστους με οξεία παγκρεατίτιδα.¹⁰³ Αντίθετα η αύξηση των παγκρεατικών ενζύμων χωρίς να υπάρχει βλάβη των παγκρεατικών κυττάρων καλείται παγκρεατική αντίδραση και δεν πρέπει να συγχέεται με τη παγκρεατίτιδα.

Πειραματικά δημιουργούμε παγκρεατίτιδα με την έγχυση υπό πίεση ενεργοποιημένων παγκρεατικών ενζύμων στο παγκρεατικό πόρο ή μετά από ενεργοποίηση του συμπληρώματος με ενδοφλέβια έγχυση ενεργοποιημένων λευκών μετά από επώαση μιας ώρας με zymosan.^{104, 105, 106}

Η θρυψίνη δεν βρίσκεται σε εξαιρετικά υψηλές ποσότητες στους παγκρεατικούς ιστούς πιθανόν λόγω της γρήγορης εξουδετέρωσης της από τους αναστολείς των πρωτεολυτικών ενζύμων. Η θεωρία της αυτοπεψίας του παγκρέατος είναι σήμερα διεθνώς αποδεκτή. Η σημασία της ενεργοποίησης των πρωτεολυτικών ενζύμων ως αιτία της επιπλοκής της αναπνευστικής ανεπάρκειας των ενηλίκων, έχει τονιστεί σε πολυάριθμες έρευνες.^{5, 111, 112} Υψηλά επίπεδα θρυψίνης και ελαστάσης έχουν βρεθεί στο παγκρεατικό ιστό, που δείχνει την απελευθέρωση ενεργοποιημένης θρυψίνης και ελαστάσης εντός του παγκρεατικού ιστού. Ενεργοποιημένες φωσφολιπάση και προσταγλαδίνες έχουν επίσης περιγραφεί. Η ενδοφλέβια έγχυση θρυψίνης σε σκυλιά παρουσίαζε αλλαγές στο C₃ και το κινινογόνο σε πειραματική παγκρεατίτιδα.^{5, 113, 114, 115, 116}

Οι λόγοι της απελευθέρωσης ενεργοποιημένων πρωτεολυτικών παγκρεατικών ενζύμων που κανονικά είναι ως προένζυμα μέσα στα παγκρεατικά κύτταρα υπό μορφή κοκκίων, δεν είναι σαφής. Υπάρχουν πολλοί προτεινόμενοι μηχανισμοί όπως π.χ. ισχαιμία, η βλάβη των τριχοειδών αγγείων, η απόφραξη του παγκρεατικού πόρου, η παλινδρόμηση του δωδεκαδακτυλικού περιεχομένου στο παγκρεατικό πόρο, ο εξασθενημένος φραγμός του βλενογόνου των παγκρεατικών πόρων, η διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ των ενεργοποιημένων πρωτεασών και των αναστολέων τους.⁷² Όλοι όμως αυτοί οι παράγοντες φαίνεται ότι έχουν ένα κοινό παρανομαστή στον οποίο απευθύνονται και αυτός είναι το κύτταρο της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος.

Τα ενεργοποιημένα παγκρεατικά ένζυμα στη συνέχεια μπορεί να ενεργοποιήσουν διάφορα πρωτεϊνικά συστήματα καταρρακτών στο αίμα, που εξηγεί γιατί ασθενείς με συμπτώματα οξείας παγκρεατίτιδας συχνά παρουσιάζουν μακρινές από το πάγκρεας βλάβες. Η σύνδεση μεταξύ της τοπικής φλεγμονώδους αντίδρασης του παγκρέατος και της γενικής επιδείνωσης του ασθενή δεν είναι εντούτοις πλήρως κατανοητή. Τα ενεργοποιημένα πρωτεολυτικά ένζυμα μπορούν πιθανώς να εισαχθούν στη γενική κυκλοφορία μέσω διαφόρων οδών, όπως τη λεμφική ή τη φλεβική και να προκαλέσουν μακρινές βλάβες, ή από την αυξημένη διαπερατότητα του περιτόναιου ή από την άμεση είσοδο τους στη κυκλοφορία από αγγεία γύρω από το πάγκρεας.

Τα πρωτεολυτικά συστήματα του αίματος μπορεί να αλληλοενεργοποιηθούν σε πολλές περιπτώσεις (σχήμα Ι). Ο παράγοντας κλειδί που συνδέεται με την αλληλοενεργοποίησή τους, είναι ο παράγων XII της πήξης ή παράγων Hageman.^{101, 102} Οι αντιδράσεις μέσα σε κάθε χωριστό σύστημα καταρράκτη είναι σύνθετες και όχι πλήρως κατανοητές. Η κατάσταση είναι ακόμα πιο σύνθετη για τις αμοιβαίες σχέσεις μεταξύ των διαφορετικών συστημάτων. Οι περισσότερες αλληλεπιδράσεις εμφανίζονται μέσω της ενεργοποίησης του παράγοντα XII ή παράγοντα Hageman, ο οποίος καλείται «σύνδεσμος Hageman». Το κάθε σύστημα μπορεί να ενεργοποιήσει συστατικά μέσα σε άλλα συστήματα. Μερικοί ανασταλτικοί παράγοντες ενεργούν κυρίως μέσα σε έναν συγκεκριμένο σύστημα καταρράκτη, π.χ. αντιθρομβίνη III και α₂-antiplasmin. Η α₂-μακροσφαιρίνη και C₁-IA, απενεργοποιούν παράγοντες σε διαφορετικά συστήματα.^{101, 102} (σχήμα 1). Η καλικρεΐνη πχ μπορεί μερικές φορές να εμποδιστεί από διαφορετικούς αναστολείς.

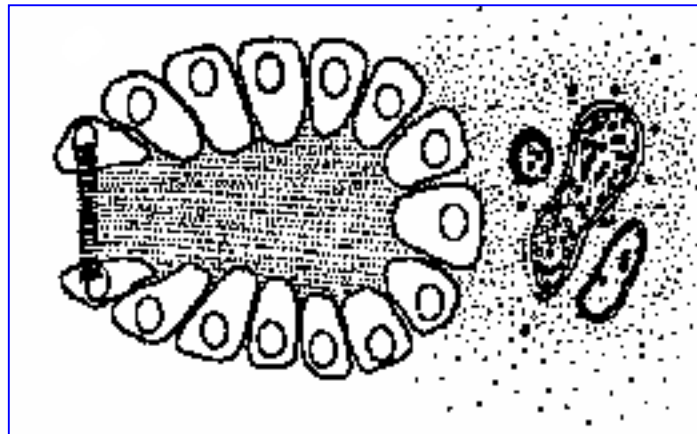
Για πολλά χρόνια ενοχοποιούσαν τη θρυψίνη σαν υπεύθυνο των κυριότερων βλαβών. Σήμερα όμως περισσότερη έμφαση δίδεται στη λιπάση, στη φωσφολιπάση Α₂ και στην ελαστάση. Πιο δραστική όλων φαίνεται να είναι η φωσφολιπάση Α₂, που ακόμη και σε μικρές ποσότητες δημιουργεί ελεύθερα λιπαρά οξέα με τα χολικά άλατα. Τα ελεύθερα λιπαρά οξέα προσβάλλουν τις κυτταρικές μεμβράνες και σε ακραίες περιπτώσεις τα λυσοσώματα τα οποία και καταστρέφουν. Η λυσολεκιθίνη που παράγεται από την δράση της φωσφολιπάσης Α στη λεκιθίνη είναι ικανή να δημιουργήσει

νεκρωτική παγκρεατίτιδα πειραματικά. Η θρυψίνη όμως χρειάζεται έστω και σε μικρές ποσότητες για την ενεργοποίηση της φωσφολιπάσης A. Η ελαστάση με την πρωτεολυτική ελαστολυτική δράση της παίζει σημαντικό ρόλο στη δημιουργία της αιμορραγικής και της νεκρωτικής παγκρεατίτιδας. Τελικά η αυτοπεπνία του παγκρεατικού ιστού είναι ο κοινός δρόμος που ακολουθείται μετά την ενεργοποίηση των πρωτεολυτικών ενζύμων στο παγκρεατικό πόρο και τη διασπορά των στο διάμεσο χώρο.^{114, 115, 116}

Οι θεωρίες που κατά καιρούς αναφέρονται στη παθογένεση της οξείας παγκρεατίτιδας αναφέρονται παρακάτω:

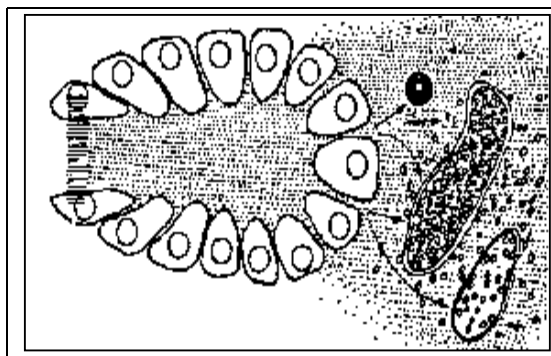
- **A. Απόφραξη πόρου με σύγχρονη υπερέκκριση του παγκρέατος** (Oppie 1906). Στα πειραματόζωα η απλή απολίνωση του παγκρεατικού πόρου προκαλεί οίδημα που υποχωρεί τις επόμενες εβδομάδες και στη συνέχεια καταλήγει σε ατροφία της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος. Φαίνεται λοιπόν ότι η απλή απολίνωση του παγκρεατικού πόρου δεν αρκεί για να δημιουργηθεί οξεία παγκρεατίτιδα. Αντίθετα εάν συνυπάρχει και μαστίγωμα της εξωκρινούς μοίρας για αυξημένη έκκριση τότε δημιουργείται οξεία παγκρεατίτιδα. Γι' αυτό οι παλιοί κλινικοί γιατροί, λέγανε ότι η παγκρεατίτιδα γίνεται μετά από ένα πλούσιο γεύμα με λιπαρά και άφθονη λήψη οινοπνευματωδών ποτών. Το οινόπνευμα δημιουργεί σπασμό στον σφιγκτήρα του Oddi και η πλούσια σε λιπαρά τροφή μαστιγώνει το πάγκρεας για υπερέκκριση.
- **B. Κοινή συμβολή παγκρεατικού και χοληδόχου πόρου** (1936). Η κοινή συμβολή του χοληδόχου και του παγκρεατικού πόρου με σχηματισμό ληκύθου, βρίσκεται στο 10-15% των ανθρώπων. Στις περιπτώσεις αυτές παρατηρείται αυξημένη συχνότητα οξείας παγκρεατίτιδας λόγω εύκολης παλινδρόμησης της χολής στον παγκρεατικό πόρο και την ενεργοποίηση των πρωτεολυτικών ενζύμων από αυτή. Από τους αρρώστους με χολολιθίαση μόνο το 30% από αυτούς μπορεί να παρουσιάσουν παλινδρόμηση της χολής όταν το Oddi αποφραχθεί από πέτρα.
- **Γ. Δωδεκαδακτυλική παλινδρόμηση** (1954). Η θεωρία αυτή δέχεται ότι τα πρωτεολυτικά ένζυμα ενεργοποιούνται φυσιολογικά στο δωδεκαδάκτυλο με την δράση της εντεροκινάσης. Η πειραματική απολίνωση στα πειραματόζωα του δωδεκαδάκτυλου προκαλεί παγκρεατίτιδα. Με παρόμοιο μηχανισμό δημιουργείται η παγκρεατίτιδα στο σύνδρομο προσιούσας σε γαστρεκτομή κατά Billroth II.
- **Δ. Κυτταρική θεωρία** (1985)^{104, 105, 106, 107} Οι λόγοι της απελευθέρωσης ενεργοποιημένων πρωτεολυτικών παγκρεατικών ενζύμων, που κανονικά είναι ως προένζυμα μέσα στα παγκρεατικά κύτταρα, δεν εξηγείται σαφώς από τις παραπάνω θεωρίες. Αναφέρονται κατά καιρούς, πολλοί προτεινόμενοι μηχανισμοί όπως π.χ. η ισχαιμία, η βλάβη των τριχοειδών αγγείων, η απόφραξη του παγκρεατικού πόρου, η παλινδρόμηση του δωδεκαδακτυλικού περιεχομένου στο παγκρεατικό πόρο, ο εξασθετισμένος φραγμός του βλεννογόνου των παγκρεατικών πόρων, η αλλαγμένη ισορροπία μεταξύ των ενεργοποιημένων πρωτεασών και των αναστολέων τους. Όλοι όμως αυτοί οι παράγοντες φαίνεται ότι έχουν ένα κοινό στόχο στον οποίο απευθύνονται και που είναι το κύτταρο της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος. Τα τελευταία χρόνια συνεχώς κερδίζει έδαφος η κυτταρική θεωρία. Δίνει απάντηση σε πολλά ερωτήματα στη παθογένεια της οξείας παγκρεατίτιδας, που δεν μπορούν να εξηγήσουν οι άλλες θεωρίες. Κατά τη θεωρία αυτή σε γενικές γραμμές γίνεται μαζική ελευθέρωση παγκρεατικών ενζύμων από το παγκρεατικό κύτταρο που ενεργοποιούμενα μέσα στα κύτταρα ή στον αυλό των παγκρεατικών πόρων, διαχέονται στο διάμεσο κυτταρικό χώρο, προκαλούν καταστροφή των παγκρεατικών κυττάρων και των τριχοειδών αγγείων του, με αποτέλεσμα τη δημιουργία οξείας παγκρεατίτιδας. Κατά τη κυτταρική θεωρία η αρχική αλλοίωση της οξείας παγκρεατίτιδας παρουσιάζεται στο παγκρεατικό κύτταρο που έχει σαν αποτέλεσμα τη διάχυση ενεργοποιημένων ενζύμων μέσα στα παγκρεατικά κύτταρα και στο διαμεσοκυττάριο χώρο.¹⁰⁴ Τα πρωτεολυτικά ένζυμα που εκκρίνονται στο παγκρεατικό υγρό εάν ενεργοποιηθούν από οποιοδήποτε τρόπο, εξουδετερώνονται κυρίως μέχρι ενός βαθμού, από τις αντιπρωτεάσες και ιδιαίτερα από την α₂-μακροσφαιρίνη και την α₁-χυμοθρυψίνη. Εάν τα ενεργοποιημένα ένζυμα είναι περισσότερα από την δυνατότητα των αντιπρωτεασών να τα εξουδετερώσουν, αρχίζει ο καταρράκτης της ενεργοποίησης των. Για όλα τα φαινόμενα της εξέλιξης της παγκρεατικής βλάβης εκτός της θρυψίνης που αποτελεί τον πυροκροτητή των αντιδράσεων, ιδιαίτερη συμμετοχή έχουν η φωσφολιπάση A₂, η λυσολεικιθίνη, η λιπάση και η ελαστάση. Η φωσφολιπάση A₂ με πολύπλοκο μηχανισμό προκαλεί καταστροφή των φωσφολιπιδίων των κυτταρικών μεμβρανών με αποτέλεσμα την καταστροφή των κυττάρων και την απελευθέρωση και άλλων ποσοτήτων ενζύμων και διαίχιση του φαύλου κύκλου. Η λιπάση πιθανόν δρα με την ενεργοποίηση της φωσφολιπάσης A₂. Από την άλλη πλευρά η ενεργοποίηση της

ελαστάσης προκαλεί καταστροφή των τριχοειδών αγγείων αιμορραγία και νέκρωση του παγκρεατικού ιστού.^{108, 109} Τα ενεργοποιημένα ένζυμα που διαχέονται μέσα στα παγκρεατικά κύτταρα και στο μεσοκυττάριο χώρο μετά τη βλάβη της κυτταρικής μεμβράνης, τα καταστρέφουν με αποτέλεσμα την ελευθέρωση και άλλων πρωτεολυτικών ενζύμων και διαίωσιση του φαύλου κύκλου. Τα ενεργά πρωτεολυτικά ένζυμα που διαχέονται στο διαμεσοκυττάριο χώρο, αποχετεύονται ως πρωτεϊνικά μόρια κυρίως από τα τριχοειδή λεμφαγγεία τα οποία πρώτα καταστρέφουν, με αποτέλεσμα να αθροισθούν στο διαμεσοκυττάριο χώρο διασπασμένα χαμηλού μοριακού βάρους λευκώματα και αμινοξέα, που έχουν σαν αποτέλεσμα τη κατακράτηση υγρών και τη δημιουργία οιδήματος (οιδηματώδης παγκρεατίτιδα) (εικόνα 3)



Εικόνα 3: Αρχόμενη παγκρεατίτιδα, με διάχυση παγκρεατικών ενζύμων στον διάμεσο παγκρεατικό χώρο, με απόφραξη των λεμφαγγείων, αύξηση της αγγειακής διαβατότητας και δημιουργία οιδήματος. (Anderson 1967)

Η αύξηση της διαβατότητας των τριχοειδών και η δημιουργία διάμεσου οιδήματος στη συνέχεια προκαλεί θρόμβωση των φλεβικών τριχοειδών από τα ενεργά πρωτεολυτικά ένζυμα με αποτέλεσμα την δημιουργία αιμορραγικού εμφράκτου, όπου ενώ προσάγεται αίμα από τα αρτηριακά τριχοειδή δεν απάγεται από τα φλεβίδια λόγω απόφραξης με αποτέλεσμα την αιμορραγική παγκρεατίτιδα.(εικόνα 4).



Εικόνα 4: Μεγάλο ενδολοβιακό οίδημα και εξαγγείωση αίματος, φλεβική θρόμβωση, ελάττωση του ΚΛΟΑ. (Αιμορραγική μορφή) (Anderson 1967)

Όταν στη συνέχεια καταστραφούν από την ελαστάση και τα αρτηρίδια η περιοχή δεν αιματώνεται με αποτέλεσμα την νεκρωτική παγκρεατίτιδα. Φαίνεται λοιπόν ότι στην εξέλιξη της οξείας παγκρεατίτιδας, παίζει σημαντικό ρόλο, η αγγειακή αποχέτευση του παγκρέατος, διότι τα ενεργοποιημένα ένζυμα του, ως πρωτεΐνες, αποχετεύονται από τον διάμεσο χώρο κατ' εξοχή από τα λεμφαγγεία και στη συνέχεια από τις φλέβες τα οποία και καταστρέφονται από αυτά. Τα αρτηρίδια στη συνέχεια καταστρέφονται από την ενεργοποιημένη ελαστάση και έτσι ολοκληρώνονται οι βλάβες στο παγκρεατικό ιστό με τη νέκρωση του. Με την τελευταία αυτή θεωρεία της παθογένεσης της

οξείας παγκρεατίτιδας, μπορούν να εξηγηθούν σήμερα όλες οι γνωστές αιτίες που προκαλούν οξεία παγκρεατίτιδα.^{114, 115, 116}

Βιβλιογραφία

1. Rattner, DW. Experimental models of acute pancreatitis and their relevance to human disease. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31(Suppl) 219:6.
2. Moreau, JA, Zinsmeister, AR, Melton, LJ, DiMagno, EP. Gallstone pancreatitis and the effect of cholecystectomy. *Mayo Clin Proc* 1988; 63:466.
3. Bess, MA, Edis, AJ, van Heerden, JA. Hyperparathyroidism and pancreatitis: Chance or causal association? *JAMA* 1980; 243:246.
4. Mechanisms of alcoholic pancreatitis. Proceedings of a conference. Chicago, Illinois, USA, November 2002. *Pancreas* 2003; 27:281.
5. Trapnell JE. Pathophysiology of acute pancreatitis. *World J Surg* 5, 319-327, 1981
6. Granger J, Remick D.: Acute pancreatitis: models, markers, and mediators. *Shock*. 24 Suppl 1:45-51, Dec; 2005.
7. Sugiyama M, Hatano N, Watanabe T, Atomi Y.: Acute necrotizing pancreatitis reduces opsonin receptor expression on peritoneal exudative neutrophils in mice. *Hepatogastroenterology*. 52(65):1591-5, Sep-Oct; 2005.
8. Starkey PM, Barrett AJ. α_2 -Macroglobulin, a physiological regulator of proteinase activity. In: *Proteinases in Mammalian Cells and Tissues*. Barrett (ed) pp 663-693, Elsevier/North Holland Biomedical Press 1977.
9. Ohlsson K, Skude G. Demonstration and semiquantitative determination of complexes between various proteases and human α_2 -macroglobulin. *Clin Chim Acta* 66, 1-7, 1976.
10. Salvesen GS, Barrett AJ. Covalent binding of proteinases in their reaction with α_2 -macroglobulin. *Biochem J* 187, 695-701, 1980.
11. Ohlsson K. Elimination of α_1 -trypsin, α_2 -macroglobulin complexes from blood by reticuloendothelial cells in dog. *Acta Physiol Scand* 81, 269-272, 1971.
12. O'Brodovich HM, Stalcup SA, Mei Pang L, Lipset JS, Mellins RB. Bradykinin production and increased pulmonary endothelial permeability during acute respiratory failure in unanesthetized sheep. *J Clin Invest* 67, 514-522, 1981
13. Barrett AJ, Starkey PM. The interaction of α_2 -macroglobulin with proteinases. *Biochem J* 133, 709-724, 1973.
14. Cassiman JJ, van Leuven F, van der Schueren B, van den Berghe H. Immunohistochemical localization of human α_2 -macroglobulin in connective tissue. *Cell Tissue Res* 213, 301-310, 1980.
15. Debanne MT, Bell R, Dolovich J. Uptake of proteinase α_2 -macroglobulin complexes by macrophages. *Biochim Biophys Acta* 411, 295-304, 1975.
16. Ohlsson K, Laurell C-B. The disappearance of enzyme-inhibitor complexes from the circulation of man. *Clin Sci Mol Med* 51, 87-92, 1976.
17. Kueppers F, Abrams WR, Weinbaum G, Rosenbloom J. Resistance of tropoelastin and elastin peptides to degradation by α_2 -macroglobulin-protease complexes. *Arch Biochem Biophys* 211, 143-150, 1981.
18. Laurell C-B, Jeppsson J-O. Protease inhibitors in plasma. In: *The Plasma Proteins*. FW Putnam (ed) pp 229-264, Academic Press, New York-San Francisco - London 1975.
19. Rinderknecht H, Geokas MC. On the physiological role of α_2 -macroglobulin. *Biochim Biophys Acta* 295, 233-244, 1973.
20. Aubry M, Travis J, Bieth J. Human pancreatic cationic trypsin as a possible mediator of pancreatic shock as inferred from a study of its interaction with serum and α_2 -macroglobulin. *Biochem Med* 18, 360-370, 1977.
21. Laurell C-B, Jeppsson J-O. Protease inhibitors in plasma. In: *The Plasma Proteins*. FW Putnam (ed) pp 229-264, Academic Press, New York-San Francisco - London 1975.
22. Rinderknecht H, Geokas MC. On the physiological role of α_2 -macroglobulin. *Biochim Biophys Acta* 295, 233-244, 1973.

23. Aubry M, Travis J, Bieth J. Human pancreatic cationic trypsin as a possible mediator of pancreatic shock as inferred from a study of its interaction with serum and α_2 -macroglobulin. *Biochem Med* 18, 360-370, 1977.
24. Aasen AO, Kierulf P, Stromme JH. Methodological considerations on chromogenic peptide substrate assays and application on automated analyzers. *Acta Chir Scand suppl* 509, 17-22, 1982.
25. Amundsen E, Smith-Erichsen N, Aasen AO. Activity of factors in the fibrinolytic and plasma kallikrein-kinin systems in septic patients. In: *Role Chemical Mediators in the Pathophysiology of Acute Illness and Injury*. Rita McConn (ed) pp 127-134, Raven Press, New York 1982
26. White R, Janoff A, Godfrey HP. Secretion of alpha-2-macroglobulin by human alveolar macrophages. *Lung* 158, 9-14, 1980.
27. Mosher DF, Saksela O, Vaheri A. Synthesis and secretion of alpha-2-macroglobulin by cultured adherent lung cells. *J Clin Invest* 60, 1036-1045, 1977.
28. Velasco F, Torres A, Andres P, Duran MI. Functional activities and concentrations of plasmin inhibitors in normal subjects and DIG patients. *Thromb Haemostas* 47 257-277, 1982.
29. Daniels JC, Larson DL, Abston S, Ritzmann SE. Serum protein profiles in thermal burns *J Trauma* 14, 153-162, 1974.
30. Ohlsson K. Experimental pancreatitis in the dog. Appearance of complexes between proteases and trypsin inhibitors in ascitic fluid, lymph and plasma. *Scand J Gastroent* 6, 645-652, 1971.
31. Bieth J, Aubry M. The inhibition of human and bovine trypsin and chymotrypsins by the inter-alpha-inhibitor from human plasma. In: *Protides of the Biological Fluids*. H Peeters (ed) pp 93-98, Peraamon Press, Oxford-New York-Toronto-Sydney-Paris-Frankfurt 1976.
32. Heide K, Heimburger N, Haput H. An inter-alpha-trypsin inhibitor of human serum. *Clin Chim Acta* 11, 82-85, 1965.
33. Marks WH, Ohlsson K. Elimination of pancreatic secretory trypsin inhibitor from the circulation. A study in man. *Scand J Gastroent* 18, 955-959, 1983.
34. Traverse LW, Pullos TG, Frey CF. Hemodynamic characterization of porcine hemorrhagic pancreatitis ascites fluid. *J Surg Res* 34, 254-262, 1983.
35. Bergqvist D, Nilsson IM. Hereditary α_2 -macroglobulin deficiency. *Scand J Haematol* 23, 433-436, 1979.
36. Stenbjerg S. Inherited α_2 -macroglobulin deficiency. *Thromb Res* 22, 491-495, 1981.
37. Aubry M, Bieth J. Kinetics of the inactivation of human and bovine trypsin and chymotrypsins by A_1 -proteinase inhibitor and of their reactivation by α -macroglobulin. *Clin Chim Acta* 78, 371-380, 1977.
38. Travis J, Johnson D. Human α_1 -proteinase inhibitor. *Meth Enzymol* 80, 754-763, 1981.
39. Beatty K, Travis J, Bieth J. The effect of α_2 -macroglobulin on the interaction of α_1 -proteinase inhibitor with porcine trypsin. *Biochim Biophys Acta* 704, 221-226, 1982.
40. Carell RW, Jeppsson J-O, Laurell C-B, Brennan SO, Owen MC, Vaughan L, Boswell DR. Structure and variation of human α_1 -antitrypsin. *Nature* 298, 329-334, 1982.
41. Fuchs HE, Shifman MA, Pizzo SV. In vivo catabolism of α_1 -proteinase inhibitor-trypsin, antithrombin III-thrombin and α_2 -macroglobulin by Thylamine. *Biochim Biophys Acta* 716, 151-157, 1982.
42. Travis J, Morii M. Human α_1 -antichymotrypsin. *Meth Enzymol* 80, 765-771, 1981.
43. Marks WH, Ohlsson K. Elimination of pancreatic secretory trypsin inhibitor from the circulation. A study in man. *Scand J Gastroent* 18, 955-959, 1983.
44. McMahon MJ, Bowen M, Mayer AD, Cooper EH. Relation of α_2 -macroglobulin and other antiproteases to the clinical features of acute pancreatitis. *Am J Surg* 147, 164-170, 1984.
45. Wellborn JC, Alston JD, Cannon DJ, Read RC. Serum proteolytic and antiproteolytic activity in acute pancreatitis. *Am J Surg* 146, 834-837, 1983.
46. Mero M, Tenhunen R, Pessi T, Sandholm M. Serum immunoreactive trypsin and trypsin inhibitors during acute pancreatitis. *Ann Chir Gyn* 69, 251-255, 1980
47. Ogawa M, Fujimoto K, Kitahara T, Iwaki K, Murata A, Kosaki G. Diagnosis of pancreatic diseases by the measurement of serum immunoreactive pancreatic enzymes and inhibitor. *World J Surg* 5, 425, 1981.
48. Ades EW, Hinson A, Chapuis-Cellier C, Arnaud P. Modulation of the immune response by plasma protease inhibitors. *Scand J Immunol* 15, 109-113, 1982.
49. Banerjee, A.K.; Galloway, S.W.; Kingsnorth, A.N.: Experimental models of acute pancreatitis. *British Journal of Surgery* 81(8):1093-106, Aug;1994.
50. Formela, L.J.; Galloway, S.W.; Kingsnorth, A.N.: Inflammatory mediators in acute pancreatitis. *British Journal of Surgery* 82(1):6-13, Jan; 1995.

51. Brower MS, Harpel PC. Proteolytic cleavage and inactivation of α_2 -plasmin inhibitor and C1 inactivator by human polymorphonuclear leukocyte elastase. *J Biol Chem* 257, 9849-9854, 1982
52. Lankisch PG, Koop H, Kaboth U. Serum complement factors in human acute pancreatitis. *Hepato-Gastroenterol* 28, 261-263, 1981.
53. Whicher JT, Barnes MP, Brown A, Cooper MJ, Read R, Walters G, Williamson RCN. Complement activation and complement control proteins in acute pancreatitis. *Gut* 23, 944-950, 1982.
54. Horn JK, Ranson JHC, Ong R, Poulis D, Perez HD, Goldstein IM. Complement catabolism and chemotaxis in acute pancreatitis. *J Surg Res* 32, 569-575, 1982.
55. Perez HD, Horn JK, Ong R, Goldstein IM. Complement (C5)-derived chemotactic activity in serum from patients with pancreatitis. *J Lab Clin Med* 101, 123-129, 1983.
56. Hammerschmidt DE, Weaver LJ, Hudson LD, Craddock PR, Jacob HS. Association of complement activation and elevated plasma-C5a with adult respiratory distress syndrome. *The Lancet* May 3, 947-949, 1980.
57. Minta JO, Man D, Movat HZ. Kinetic studies on the fragmentation of the third component of complement (C3) by trypsin. *J Immunol* 118, 2192-2197, 1977.
58. McMahon M J, Bowen M, Mayer AD, Cooper EH. Relation of α_2 -macroglobulin and other antiproteases to the clinical features of acute pancreatitis. *Am J Surg* 147, 164-170, 1984
59. Adham NF, Song MK, Haberfelde GC. Relationship between the functional status of the reticuloendothelial system and the outcome of experimentally induced pancreatitis in young mice. *Gastroenterology* 84, 461-469, 1983.
60. Balldin G, Eddeland A, Ohlsson K. Studies on the role of the plasma protease inhibitors on C3 activation in vitro and in acute pancreatitis. *Scand J Gastroent* 16, 603-609, 1981.
61. Ohlsson K, Balldin G, Lasson A. Trypsin-induced release of bradykinin and of C3 fragments in man: clinical and experimental studies on the protective role of α_2 -macroglobulin and aprotinin. *Adv Exp Med Biol* 156B, 1083-1090, 1983.
62. Wellborn JC, Alston JD, Cannon DJ, Read RC. Serum proteolytic and antiproteolytic activity in acute pancreatitis. *Am J Surg* 146, 834-837, 1983.
63. Habal FM, Movat HZ. Kininogens of human plasma. *Semin Thromb Hemostas* 3, 27-42, 1976
64. Wuepper KD, Miller DR, Lacombe MJ, Flaujeac Trait. Deficiency of human plasma kininogen. *J Clin Invest* 56, 1663-1672, 1975
65. Schapira M, Scott CF, Colman RW. Contribution of plasma protease inhibitors to the inactivation of kallikrein in plasma. *J Clin Invest* 69, 462-468, 1982
66. Ofstad E. Formation and destruction of plasma kinins during experimental acute hemorrhagic pancreatitis in dogs. *Scand J Gastroent* 5, suppl 5,7-44, 1970.
67. Orlov V, Belyakov N. Blood kallikrein. Kinin system in acute pancreatitis. *Am J Gastroent* 70, 645-648, 1978
68. Brower MS, Harpel PC. Proteolytic cleavage and inactivation of α_2 -plasmin inhibitor and C1 inactivator by human polymorphonuclear leukocyte elastase. *J Biol Chem* 257, 9849-9854, 1982.
69. Steinberg, W., Tenner, S.: Acute Pancreatitis. *New England Journal of Medicine* 28;330(17):1198-210, Apr 1994.
70. Fernando de Souza Afonso: Mechanisms of Disease: Etiology and Pathophysiology of Acute Pancreatitis. *GASTROENTEROLOGY*, 1996
71. Opie, EL. The etiology of acute hemorrhagic pancreatitis. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1901; 12:182.
72. Uptoday 2008
73. Le Bodic, LL, Bignon, JD, Raguene, O, et al. The hereditary pancreatitis gene maps to long arm of chromosome 7. *Hum Mol Genet* 1996; 5:549.
74. Whitcomb, C, Preston, RA, Aston, CE, et al. A gene for hereditary pancreatitis maps to chromosome 7q35. *Gastroenterology* 1996; 110:1975.
75. Whitcomb, DC, Gorry, MC, Preston, RA, et al. Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. *Nat Genet* 1996; 14:141.
76. Gorry, MC, Gabbai, D, Furey, W, et al. Mutations in the cationic trypsinogen gene are associated with recurrent acute and chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1997; 113:1063.
77. Pfulter, RH, Barmada, MM, Brunskill, AP, et al. SPINK1/PSTI polymorphisms act as disease modifiers in familial and idiopathic chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 2000; 119:615.
78. Cohn, JA, Friedman, KJ, Noone, PG, et al. Relation between mutations of the cystic fibrosis gene and idiopathic pancreatitis. *N Engl J Med* 1998; 339:653.

79. Sharer, N, Schwarz, M, Malone, G, et al. Mutations of the cystic fibrosis gene in patients with chronic pancreatitis. *N Engl J Med* 1998; 339:645.
80. Choudari, CP, Yu, AC, Imperiale, TF, et al. Significance of heterozygous cystic fibrosis gene (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator mutations) in idiopathic pancreatitis (abstract). *Gastroenterology* 1998; 114:A447.
81. Choudari, CP, Stewart, T, Crabb, D, et al. Yield of genetic testing in pancreatic disease as we know it in 1997 (abstract). *Gastroenterology* 1998; 114:A447.
82. Castellani, C, Sgarb, D, Cavallini, G, et al. CFTR mutations and IV658-57 prevalence in chronic and acute idiopathic pancreatitis (abstract). *Gastroenterology* 1998; 114:A445.
83. Steer, ML. Pathogenesis of acute pancreatitis. *Digestion* 1997; 58 Suppl 1:46.
84. Halangk, W, Lerch, MM, Brandt-Nedelev, B, et al. Role of cathepsin B in intracellular trypsinogen activation and the onset of acute pancreatitis. *J Clin Invest* 2000; 106:773.
85. Grady, T, Saluja, A, Kaiser, A, Steer, M. Pancreatic edema and intrapancreatic activation of trypsinogen during secretagogue-induced pancreatitis precedes glutathione depletion. *Am J Physiol* 1996; 271:G20.
86. Saluja, AK, Donovan, EA, Yamanaka, K, et al. Cerulein-induced in vitro activation of trypsinogen in rat pancreatic acini is mediated by cathepsin B. *Gastroenterology* 1997; 113:304.
87. Prinz, RA. Mechanisms of acute pancreatitis: Vascular etiology. *Int J Pancreatol* 1991; 9:31.
88. Klar, E, Messmer, K, Warshaw, AL, Herfarth, C. Pancreatic ischemia in experimental acute pancreatitis: Mechanism, significance, and therapy. *Br J Surg* 1990; 77:1205.
89. Toyama, MT, Lewis, MP, Kusske, AM, et al. Ischaemia-reperfusion mechanisms in acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1996; 219:20.
90. Gloor B, Stahel PF, Müller CA, Schmidt OI, Büchler MW, Uhl W.: Predictive value of complement activation fragments C3a and sC5b-9 for development of severe disease in patients with acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol.* 38(10):1078-82, Oct; 2003.
91. Kingsnorth, A. Role of cytokines and their inhibitors in acute pancreatitis. *Gut* 1997; 40:1.
92. Sweiry, JH, Mann, GE. Role of oxidative stress in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31(Suppl 219):10.
93. Bhatia, M, Saluja, AK, et al. Complement factor C5a exerts an anti-inflammatory effect in acute pancreatitis and associated lung injury. *Am J Physiol. Gastroenterol and liver physiol.* 2001; 280:974.
94. Chan, YC, Leung, PS. Acute pancreatitis: animal models and recent advances in basic research. *Pancreas* 2007; 34:1.
95. Agarwal, N, Pitchumoni, CS. Acute pancreatitis: A multisystem disease. *Gastroenterologist* 1993; 1:115.
96. Tenner, S, Sica, G, Hughes, M, et al. Relationship of necrosis to organ failure in severe acute pancreatitis. *Gastroenterology* 1997; 113:899.
97. Sakai, Y, Masamune, A, Satoh, A, et al. Macrophage migration inhibitory factor is a critical mediator of severe acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2003; 124:725.
98. Schmid, SW, Uhl, W, Friess, H, et al. The role of infection in acute pancreatitis. *Gut* 1999; 45:311.
99. Takashi Ueda, Yoshifumi Takeyama, Takeo Yasuda, Makoto Shinzeki, Hidehiro Sawa, Takahiro Nakajima, Tetsuo Ajiki, Yasuhiro Fujino, Yasuyuki Suzuki, and Yoshikazu Kuroda: Immunosuppression in patients with severe acute pancreatitis. *J Gastroenterol* 2006; 41:779–784
100. Kazantsev, GB, Hecht, DW, Rao, R, et al. Plasmid labeling confirms bacterial translocation in pancreatitis. *Am J Surg* 1994; 167:201.
101. Lassen A. and Ohlsson K: An in vitro study of the influence of plasma protease inhibitors and aprotinin on trypsin induced C₃ cleavage in human serum. *Biochim. Biophys. Acta* 709, 227-233, 1982
102. Lassen A. and Ohlsson K.: Protease inhibitors in acute human pancreatitis. Correlation between biochemical changes and clinical course. *Scand J Gastroent* 19, 000-005, 1984.
103. Ranson JHC.: Etiological and prognostic factors in human acute pancreatitis: *Am J Gastroent* 77, 633-638, 1982
104. Β. Κατεργιαννάκης : Pathophysiology of acute pancreatitis and activation of complement: 31eme Congres de la Societe Internationale de Chirurgie. Paris 1-5 Septemper 1985.

105. Hartwig W, Klafs M, Kirschfink M, Hackert T, Schneider L, Gebhard MM, Büchler MW, Werner J.: Interaction of complement and leukocytes in severe acute pancreatitis: potential for therapeutic intervention. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 291(5):G844-50, Nov;2006.
106. Filippakis M., Pierrakakis S., Karkanias G., Xepapadakis G., Koutsikou A., Katergiannakis V.: Complement activation as a prognostic indicator in acute pancreatitis. *World Congress of Surgery, Toronto Sept. 10-16, 1989.*
107. Π Γιαννόπουλος, Χ Μαρκογιαννάκης, Ε Λαγουδιανάκης, Π Αντωνάκης, Α Παπαδήμα, Α Μανουράς, Β.Κατεργιαννάκης.: Μεταβολές των αερίων αίματος στην οξεία παγκρεατίτιδα.. 4ο Πανελλήνιο συνέδριο Παγκρεατολογίας, Αθήνα Δεκέμβριος 2004.
108. Markogiannakis H., Manouras A., Lagoudianakis E., Giannopoulos P., Papadima A., Katergiannakis V.: Arterial blood-gas changes and complement activation in acute pancreatitis. 6th Congress of the European Hepato-Pancreato-Biliary Association (EHPBA). Heidelberg, Germany, 25-28 May 2005, (POSTER).
109. Markogiannakis H., Lagoudianakis E., Papadima A., Pararas N., Manouras A., Katergiannakis V. : Early administration of fresh frozen plasma in acute pancreatitis. 6th Congress of the European Hepato-Pancreato-Biliary Association (EHPBA). Heidelberg, Germany, 25-28 May 2005, (POSTER).
110. Β. Κατεργιαννάκης: Η ενεργοποίησης του συμπληρώματος στην οξεία παγκρεατίτιδα. Τιμητικός τόμος του ομότιμου Καθηγητού της Χειρουργικής του Πανεπιστημίου Αθηνών, Γεωργίου Ανδρουλάκη. ΑΘΗΝΑ 2009.
111. Tahamont MV, Barie PS, Blumenstock FA, Hussain MH, Malik AB. Increased lung vascular permeability after pancreatitis and trypsin infusion. *Am J Pathol* 109, 15-26, 1982
112. Lankisch PG, Rahlf G, Koop H. Pulmonary complications in fatal acute hemorrhagic pancreatitis. *Dig Dis Sci* 28, 111-116, 1983.
113. Nevalainen TJ. The role of phospholipase A in acute pancreatitis. *Scand J Gastroent* 15, 641-650, 1980
114. Satake K, Chung Y-S, Yoshimoto T, Umeyama K, Ohyama T, Katayama K. Radioimmunoactive serum elastase levels and histologic changes during experimental pancreatitis in rats. *Arch Surg* 117, 777-780, 1982.
115. Schroder T, Somerharju P, Lempinen M. Phospholipase A. in serum and ascitic exudate in experimental acute haemorrhagic pancreatitis in pigs. *Eur Surg Res* 11, 172-178, 1979.
116. Glazer G, Bennett A, UTTdley HAF. Elevation of prostaglandin-like activity in the blood and peritoneal exudate of dogs with acute pancreatitis. *Br J Surg* 61, 922, 1974.