

Julius Špičák

AKUTNÍ PANKREATITIDA



Upozornění pro čtenáře a uživatele této knihy

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

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





Copyright © Grada Publishing, a.s.

AKUTNÍ PANKREATITIDA

Hlavní autor:

Doc. MUDr. Julius Špičák, CSc.

Spoluautoři:

Prof. MUDr. Václav Mandys, DrSc.

MUDr. Jan Martínek

MUDr. Filip Závada

Doc. MUDr. Miroslav Zavoral, Ph.D.

Recenze:

Prof. MUDr. Petr Dítě, DrSc.

Doc. MUDr. Jan Leffler, CSc.

© Grada Publishing, a.s., 2005

Cover Photo © Vladimír Kozlík, 2005

Vydala Grada Publishing, a.s.,

U Průhonu 22, Praha 7

jako svou 2106. publikaci

Odpovědná redaktorka Mgr. Božena Bartošová

Obrázky autoři a Jana Nejtková

Sazba a zlom Josef Lutka

Počet stran 216

Vydání první, Praha 2005

Vytiskly Tiskárny Havlíčkův Brod, a. s.,

Husova 1881, Havlíčkův Brod

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

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

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

ISBN 80-247-0942-2 (tištěná verze)

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

© Grada Publishing, a.s. 2012

Obsah

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

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

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

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

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

Seznam zkratk a značek

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

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

Úvod

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

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

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

VAKÁT

1 Pankreas – po staletí tajemný orgán

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

raci pankreatu. Byl tedy čas zkoumat fyziologické důsledky totální excize pankreatu a právě to se podařilo jako prvním Josephu Freiherru von Mering a Oscarovi Minkowskimu. Výsledek byl ohromným překvapením: U všech zvířat se objevily typické symptomy diabetu. Ten na rozdíl od jiných onemocnění pankreatu byl dobře znám již po tisíciletí. Jeho patologická lokalizace do pankreatické žlázy naplnila lékaře takovým entuziazmem, že se toto onemocnění náhle stalo daleko nejzkoumanějším jak u lidí, tak v experimentu a nová epocha byla završena izolací inzulinu v roce 1921. Z hlediska pankreatologie bylo nejvýznamnějším výsledkem (roku 1889) zjištění, že diabetes je známkou poškození pankreatu.

Zvládnutí resekce pankreatu nastolilo možnost přesného výzkumu kompenzační substituce. Úkolu se ujal Abelmann. Zjistil, že po totálním odstranění pankreatu lze pankreatickou substitucí dosáhnout až 74 % původní absorpce proteinů, zatímco kompenzační schopnost samotného žaludku byla zcela nedostatečná. Podobně měřitelný byl účinek pankreatické substituce na vstřebávání tuků. Rozporné výsledky v minulosti vysvětloval Abelmann nedokonalou chirurgickou technikou, kdy u některých zvířat nebylo odstranění pankreatu úplné. Trávicí funkce pankreatu byla tedy definitivně potvrzena, stejně jako možnosti její terapeutické substituce, problémem zůstalo dokonalé farmaceutické zpracování pankreatinu zajišťující optimální splnění vlastností stanovených již Engesserem.

Úkolu se ujali dva mladí vědci, Franz Thomas a Wilhelm Weber. Objevíli novou technologii výroby pankreatinu, který se kombinoval s taninem (ten byl později opět odstraněn). Výsledkem byl patent firmy Rhenania-Aachen (1900) a komerční preparát Pankreon, který byl schopen uchovat značnou část své proteolytické i lipolytické aktivity i po hodině pobytu v kyselém prostředí žaludku a opakovaně prokázal svou superioritu nad substitučními výrobky konkurentů. Podle studie Gockela ze 34 nemocných se steatoreou bylo dosaženo kompletní úpravy u 25, částečné u 3 a jen u 6 byla léčba neúspěšná. Je třeba dodat, že zjevnou úspěšnost v klinické praxi nebylo možné dostatečně potvrdit testy v laboratorních podmínkách, což byl důvod, proč lék nebyl zaregistrován ve Spojených státech.

Historii chirurgie pankreatu lze odvíjet od roku 1769, kdy Giovanni B. Morgagni v Padově popsal jako první karcinom slinivky. Nemocný zemřel v bolestech bez zvláštního fyzikálního nálezu a diagnóza byla stanovena při sekci. Bixby ve své knize vydané v roce 1835 shrnul 28 dosud popsaných nemocných. Carl Ruge použil v roce 1870 chirurgickou biopsii a krátce poté byl zaveden do operační praxe zmrazený řez. První operace v éterové narkóze byla provedena v roce 1839 Crawfordem W. Logem, což umožnilo expanzi všech operačních oborů. Čtvrtého července 1882 odstranil Frederich Trendelenburg tumor kaudy pankreatu. Stejný výkon, který tentokrát pacient již přežil, provedl 1890 Briggs. Překážkou operací hlavy pankreatu bylo krvácení při doprovodném ikteru, a proto se žluč derivovala do střeva cholecystoenterostomií jako samostatnou primární operací. William S. Halsted v roce 1898 zresekoval ampulom z transduodenálního přístupu. Hlavu pankreatu s duodenem v bloku resekoval Alessandro Codivilla v Imole téhož roku, nemocný však přežil jen 24 dnů. Chirurgií pankreatu se dále zabývali Desjardin a Sauvé. Walter Kausch, přednosta prvního chirurgického oddělení Keiserin Auguste Victoria-Krankenhaus v Berlíně, byl agresivní chirurg, jak o tom svědčí skutečnost, že u manželky a dětí provedl profylaktickou apendektomií. Je ironií osudu,