

TÁPCSATORNA MOTILITÁSI MUNKACSOPORT

Munkacsoport vezető: Prof. Dr. Wittmann Tibor, PhD, habil., egyetemi tanár, belgyógyász, gastroenterológus szakorvos

Tagok:

Dr. Rosztóczy András, PhD, habil., egyetemi adjunktus, belgyógyász, gastroenterológus szakorvos

Dr. Róka Richárd, PhD, habil., egyetemi adjunktus, belgyógyász, gastroenterológus szakorvos

Dr. Inczeffi Orsolya, egyetemi tanársegéd, belgyógyász szakorvos

Dr. Bálint Lenke, rezidens

Dr. Laczkó Dorottya, PhD hallgató

Munkacsoport bemutatása:

Tápcsatorna motilitási zavarainak és funkcionális kórképeinek vizsgálata és kutatása felé az 1980-as évek második felében fordult a világ vezető gasztroenterológiai centrumainak érdeklődése. Ezt a kiemelt tudományos figyelmet az ide sorolható kórképek epidemiológiai sajátosságai, vagyis a fejlett nyugati országokban tapasztalható rendkívüli gyakoriságuknak, illetve ezzel párhuzamosan az életminőséget jelentősen és krónikusan negatívan befolyásoló hatásuknak köszönhetik.

A probléma fontosságát és nemzetközi trendeket korán felismerve a munkacsoportot 1992-ben alakította meg Prof. Dr. Wittmann Tibor. Ezzel egyidejűleg kezdte meg munkáját a Tápcsatorna Motilitási Laboratóriuma, mely működésének immár több mint két évtizede alatt a szakterületet tekintve regionális központi szerepén messze túlnőve az ország vezető laboratóriumává nőtte ki magát. Hazánkban jelenleg egyedül itt áll rendelkezésre a tápcsatorna motilitás klinikai vizsgálómódszereinek teljes tárháza.

A csoport kutatómunkája három fő témakörbe rendezhető: **(1) a gastro-oesophagealis reflux betegség (GORB) és szövődményeinek vizsgálata, (2) az**

irritábilis bél szindróma (IBS) pathofiziológiai hátterének, sajátosságainak és terápiájának kutatása, valamint (3) az enterális idegrendszer károsodásával járó kórképek tanulmányozása.

A **gastrooesophagealis reflux betegség (GORB)** a modern gasztroenterológia egyik legintenzívebben vizsgált és kutatott kórképe. Patofiziológiai hátterét a tápcsatorna felső részének összetett motilitási zavara jelenti, mely következtében a gyomor/duodenum bennék (refluxátum) a nyelőcsőbe, a garatba és a légúti rendszerbe jutva klinikai tüneteket, valamint reverzibilis és/vagy irreverzibilis szervi elváltozásokat (oesophagealis - extraoesophagealis) okoz. Bár az esetek túlnyomó részét az egyszerű, szövődménymentes formák jelentik, mind oesophagealis (kb. 5%) mind extraoesophagealis, azaz nyelőcsövön kívüli (kb. 15-20%) szövődményei előfordulnak. Utóbbiak felső és alsó légúti, kardiális, szájüregi szövődményekben, illetve alvászavarokban nyilvánulhatnak meg, és jelenlétük esetén nem ritka a típusos tünetek hiánya, ezért felismerésük nem könnyű feladat. Kialakulásukat részben a gastrooesophagealis reflux direkt hatásával, részben pedig közvetett módon reflexívek jelenlétével magyarázzák. A GORB nyelőcsövet érintő szövődményei között a Barrett-nyelőcső speciális helyet foglal el. A nyelőcső többrétegű laphám borítását ugyanis ezekben a betegekben hengerhám foglalja el, mely hosszú távon malignus transzformáción mehet keresztül, azaz mirigyhámsejtes rákká (adenokarcinóma) alakulhat. Ennek vizsgálatára hozta létre munkacsoportunk 2004-ben a régió gasztroenterológiai sebészeti és patológiai centrumait összefogva a Délmagyarországi Barrett Munkacsoportot, mellyel később csatlakoztunk az európai Barrett-regiszterhez. A GORB kezelését illetően munkacsoportunk vezető szerepet játszott a ma is érvényes hazai ajánlások kidolgozásában, melyeket a Magyar Gasztroenterológiai Társaság, a 2002-ben és 2004-ben tartott konszenzus konferenciáin tárgyalta és fogadott el.

A témában megjelent legfontosabb közlemények:

1. Rosztóczy A, Vass A, Izbéki F, Kurucsai G, Róka R, Horváth T, Lonovics J, Forster T, Wittmann T: Savas gastrooesophagealis reflux által provokált coronariaspasmus kórképe.
2. MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 61: pp. 203-206. (2006)
3. Rosztóczy A, Vass A, Izbeki F, Nemes A, Rudas L, Csanady M, Lonovics J, Forster T, Wittmann T: The evaluation of gastro-oesophageal reflux and oesophagocardiac reflex in patients with angina-like chest pain following cardiologic investigations
4. INTERNATIONAL JOURNAL OF CARDIOLOGY 118:(1) pp. 62-68. (2007)
5. Roka R, Rosztóczy A, Izbeki F, Taybani Z, Kiss I, Lonovics J, Wittmann T: Prevalence of respiratory symptoms and diseases associated with gastroesophageal reflux disease
6. DIGESTION 71:(2) pp. 92-96. (2005)
7. Rosztóczy A, Makk L, Izbeki F, Roka R, Somfay A, Wittmann T: Asthma and gastroesophageal reflux: Clinical evaluation of esophago-bronchial reflex and proximal reflux
8. DIGESTION 77:(3-4) pp. 218-224. (2008)
9. Nemeth IB, Rosztóczy A, Izbeki F, Roka R, Gecse K, Sukosd F, Nyari T, Wittmann T, Tiszlavicz L: A renewed insight into Barrett's esophagus: comparative histopathological analysis of esophageal columnar metaplasia.
10. DISEASES OF THE ESOPHAGUS 25:(5) pp. 395-402. (2012)
11. Rosztóczy A, Izbéki F, Róka R, Németh I, Gecse K, Vadászi K, Kádár J, Vetró E, Tiszlavicz L, Wittmann T: The Evaluation of Oesophageal Function in Patients with Different Types of Oesophageal Metaplasia.

12. DIGESTION 84:(4) pp. 273-280. (2011)

13. Simonka Zs, Paszt A, Ábrahám Sz, Pieler J, Tajti J, Tiszlavicz L, Németh I, Izbéki F, Rosztóczy A, Wittmann T, Rárosi F, Lázár Gy. The effects of laparoscopic Nissen fundoplication on Barrett's esophagus: long-term results

14. SCANDINAVIAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY 47:(1) pp. 13-21. (2012)

Munkacsoportunk második fontos kutatási területe az **irritábilis bél szindróma (IBS)**. Ez a funkcionális tápcsatornai betegségek csoportjába tartozó kórkép, melynek vezető tünetei a hasi fájdalom, diszkomfort és a székürítés zavarai. A kórkép előfordulási gyakorisága magas, tüneteinek jelenléte a háziorvosi és gasztroenterológiai szakvizsgálatok leggyakoribb okát képezik. Kialakulásáért a vastagbél motilitási zavara, nyálkahártya mikroinflammációja, a kóros neuromuszkuláris transzmisszió, a tápcsatorna hiperszenzitivitása és a zsigeri fájdalom fokozott agykérgi percepciója egyaránt szerepet játszik. Munkacsoportunk a franciaországi Toulouseban működő, prof. Lionel Bueno által vezetett, Unité Neurogastroenterologie et Nutrition munkatársaival 2000-ben megkezdett együttműködése kapcsán eddig 5 munkatársunk (Rosztóczy András, Róka Richárd, Gecse Krisztina, Annaházi Anita, Inczefi Orsolya) vehetett részt 1-2 éves tanulmányúton a toulouse-i laborban. Az elvégzett állatkísérletes vizsgálatok és azok klinikai adaptációja a kórkép pathomechanizmusának számos új elemét derítették fel. Bizonyítást nyert a korai életesemények (pl. anya szeparációja) jelentősége felnőttkori viscerális hyperszenzitivitás kialakulásában. Szintén alapvetően új ismeretet jelent a bélben jelen levő luminális proteázok kórélettani szerepének felismerése is, melyek az enterociták proteáz aktivált receptorain (PAR) fejtik ki hatásukat.

A hasmenés predominantán IBS-es betegek (IBS-D) székletében a szerin-proteáz-aktivitás bizonyult jelentősen emelkedettnek, melyhez hasonló eltérés figyelhető meg colitis ulcerosus betegek székletmintáiban is. A differenciálás lehetőségét a széklet Cathepsin G illetve Metalloproteináz 9 aktivitásának vizsgálata jelenti, mely csak a CU betegek székletmintáiban emelkedett, IBS-D esetében nem. A székrekedés predominantán (IBS-C) formában a szerin proteázok nem mutatnak eltérést a kontroll csoporthoz képest. Ezzel szemben munkacsoportunk igazolta a cisztein- proteázok szintjének emelkedését, mely a betegekben pozitívan korrelált a hasi fájdalom súlyosságával. A visceralis hiperszenzitivitás kialakulásához vezető folyamat fontos eleme a bélnyálkahártya permeabilitásának megváltozása. Ez minden általunk vizsgált esetben (anya szeparációs modell, IBS-D illetve IBS-C modell) igazolható volt. Ebben a tekintetben az enterocyták közti tight junction proteinek közül IBS-D esetén a ZO1, míg IBS-C-ben az occludin fehérje bír fontos szereppel.

A témában megjelent legfontosabb közlemények:

1. Róka R, Demaude J, Cenac N, Ferrier L, Salvador-Cartier C, Garcia-Villar R, Fioramonti J, Bueno L. Colonic luminal proteases activate colonocyte proteinase-activated receptor-2 and regulate paracellular permeability in mice. *NEUROGASTROENTEROLOGY AND MOTILITY* 19: pp. 57-65. (2007)
2. Róka R, Ait-Belgnaoui A, Salvador-Cartier C, Garcia-Villar R, Fioramonti J, Eutamene H, Bueno L. Dexamethasone prevents visceral hyperalgesia but not colonic permeability increase induced by luminal protease-activated receptor-2 agonist in rats. *GUT* 56:(8) pp. 1072-1078. (2007)
3. Roka R, Rosztoczy A, Leveque M, Izbeki F, Nagy F, Molnar T, Lonovics J, Garcia-Villar R, Fioramonti J, Wittmann T, Bueno LA pilot study of fecal serine-protease activity: A pathophysiologic
4. factor in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome *CLINICAL GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY* 5:(5) pp. 550-555. (2007)
5. Annahazi A, Ferrier L, Bezirard V, Leveque M, Eutamene H, Ait-Belgnaoui A, Coeffier M, Ducrotte P, Roka R, Inczefi O, Gecse K, Rosztoczy A, Molnar T, Ringel-Kulka T, Ringel Y, Piche T, Theodorou V, Wittmann T, Bueno L. Luminal cysteine-proteases degrade colonic tight junction structure and are responsible for abdominal pain in constipation-predominant IBS. *AMERICAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY* 108:(8) pp. 1322-1331. (2013)
6. Annahazi A, Gecse K, Dabek M, Ait-Belgnaoui A, Rosztoczy A, Roka R, Molnar T, Theodorou V, Wittmann T, Bueno L, Eutamene H. Fecal proteases from diarrheic-IBS and ulcerative colitis patients
7. exert opposite effect on visceral sensitivity in mice. *PAIN* 144:(1-2) pp. 209-217. (2009)

8. Dabek M, Ferrier L, Annahazi A, Bezirard V, Polizzi A, Cartier C, Leveque M, Roka R, Wittmann T, Theodorou V, Bueno L. Intracolonic Infusion of Fecal Supernatants from Ulcerative Colitis Patients Triggers Altered Permeability and Inflammation in Mice: Role of Cathepsin G and Protease-activated Receptor-4. *INFLAMMATORY BOWEL DISEASES* 17:(6) pp. 1409-1414. (2011)
9. Annahazi A, Dabek M, Gecse K, Salvador-Cartier C, Polizzi A, Rosztoczy A, Roka R, Theodorou V, Wittmann T, Bueno L, Eutamene H. Proteinase-activated receptor-4 evoked colorectal analgesia in mice: an endogenously activated feedback loop in visceral inflammatory pain *ENEUROGASTROENTEROLOGY AND MOTILITY* 24:(1) pp. 76-85. (2012)
10. Annaházi A, Molnár T, Farkas K, Rosztóczy A, Izbéki F, Gecse K, Inczefi O, Nagy F, Földesi I, Szűcs M, Dabek M, Ferrier L, Theodorou V, Bueno L, Wittmann T, Róka R. Fecal MMP-9: A new noninvasive differential diagnostic and activity marker in ulcerative colitis. *INFLAMMATORY BOWEL DISEASES* 19:(2) pp. 316-320. (2013)

A harmadik nagy témakört az **enterális idegrendszert (ENS) érintő kórállapotok** jelentik. E munkákat kutatócsoportunk egyetemünk hasonló témában dolgozó, prof. Fekete Éva által vezetett másik munkacsoportjával, illetve az Egyesült Államokban a Mayo klinikán működő, prof. Ördög Tamás által vezetett laboratóriummal kooperációban végezte. Munkatársaink részére az amerikai kutatásokhoz, a magyar-amerikai posztdoktorális tudományos együttműködéseket segítő Rosztoczy Foundation nyújtott anyagi támogatást. Vizsgálataink kiterjedtek az alkohol akut és krónikus hatásának, illetve a diabetesben kialakuló enterális idegrendszeri változásoknak a tanulmányozására. Az enterális és a központi idegrendszer összehangolt működése elengedhetetlen a fiziológiás tápcsatorna motilitás fenntartásához. A simaizomsejtek mechanikus munkáját a központi, az autonóm és az enterális idegrendszeri afferens és efferens folyamatai, reflexei, a neuroendokrin hatások szabályozzák és rendezik sztereotipizált motoros mintázatokká. A ritmusos kontraktilis aktivitás primer elektromos ritmusgenerátoraiként működő Cajal-féle intersticiális sejtek kétirányú interfészt képeznek az enterális idegek és a simaizomsejtek között. Az egyes elemek jól meghatározott, de egymással átfedő funkciói komplex és redundáns szabályozása révén biztosítják az életfontos gasztrointesztinális motilitás fennmaradását. Ebben a témakörben munkacsoportunk transzlációs klinikai vizsgálatai a gasztrointesztinális motilitás fenntartásában és szabályozásában kulcsszerepet játszó elemek különböző kórokok – az alkohol-toxikus hatása, a cukorbetegség és az öregedéssel járó funkciócsökkenések – következtében kialakuló károsodásainak és azok szövődményeinek a patomechanizmusának a tisztázására irányultak. A vizsgált kórállapotokban az ENS károsodás talaján kialakuló motilitászavarra diszpepsiára hasonlító klinikai tünetek hívhatják fel a figyelmet. Ezek gyakoribb előfordulását mind az alkohol krónikus hatása, mind a hosszan fennálló diabetes esetén megfigyeltük. Diabetes esetén igazoltuk továbbá, hogy a tápcsatorna különböző szakaszai általában nem izoláltan, hanem szimultán módon érintettek a motilitási zavar által.

A témában megjelent legfontosabb közlemények:

1. Ferenc Izbéki, Tibor Wittmann, Tamás T. Várkonyi Péter Légrády, János Lonovics: Impaired accommodation of proximal stomach in patients with alcoholic liver cirrhosis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2002;37:1403-1410.
2. Izbéki Ferenc, Wittmann Tibor, Csáti Sándor, Lonovics János: Opposite effects of acute and chronic administration of alcohol on gastric emptying and small bowel transit in rat. *Alcohol and Alcoholism* 2001;36:304-308.
3. Izbéki Ferenc, Wittmann Tibor, Jancsó Gábor, Csáti Sándor, Lonovics János. Inhibition of gastric emptying and small intestinal transit by ethanol is mediated by capsaicin-sensitive afferent nerves. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* 2002;365:17-21.
4. Izbéki Ferenc, Wittmann Tibor, Csáti Sándor, Lonovics János. The mechanisms of the inhibitory effect of ethanol on gastric emptying involve type A CCK receptors. *Regulatory Peptides* 2004;117:101-105.
5. Krecsmarik Mónika, Izbéki Ferenc, Bagyánszki Mária, Linke Nikolett, Bódi Nikolett, Kaszaki József, Katarova Zója, Szabó Áron, Fekete Éva, Wittmann Tibor. Chronic ethanol exposure impairs neuronal nitric oxide synthase in the rat intestine. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 2006;30:1-7.
6. Izbéki Ferenc, Wittmann Tibor, Rosztóczy András, Linke Nikolett, Bódi Nikolett, Fekete Éva, Bagyánszki Mária: Immediate insulin treatment prevents gut motility alterations and loss of nitrergic neurons in the ileum and colon of rats with streptozotocin-induced diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2008;80:192-198.

7. Izbéki Ferenc, Asuzu David T, Lorincz Andrea, Bardsley Michael R, Popko Laura N, Choi Kyoung Moo, Young David L, Hayashi Yujiro, Linden David R, Kuro-o Makoto, Farrugia Gianrico, Ördög Tamás: Loss of Kitlow progenitors, reduced stem cell factor and high oxidative stress underlie gastric dysfunction in progeric mice. *Journal of Physiology (London)* 2010;588:3101-17.