

Debreceni Egyetem, Orvos és Egészségtudományi Centrum
Belgyógyászati Intézet, III. sz. Belgyógyászati Klinika
Igazgató: Prof. Dr. Zeher Margit

**NEM SPECIFIKUS GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉGEK KLINIKAI,
IMMUNOLÓGIAI ÉS TERÁPIÁS VONATKOZÁSAI**

Dr. Barta Zsolt

Egyetemi doktori (Ph.D.) értekezés

Programvezető:

Prof. Dr. Szegedi Gyula

Témavezető:

Prof. Dr. Zeher Margit és Dr. Szabó Gábor[†]

Debrecen, 2005

TARTALOMJEGYZÉK

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

I. BEVEZETÉS

1. Az IBD klasszifikációja
2. Az IBD etiopathogenesise
3. Szövettani eltérések IBD-ben
4. Az IBD klinikai jellemzői
5. Laboratóriumi és szerológiai eltérések IBD-ben
6. Az IBD kórlefolyása, prognózisa

II. CÉLKITŰZÉSEK

III. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

1. Gondozott betegcsoportok
2. A „macroscopos” colitisek (Crohn betegség, colitis ulcerosa) és a „microscopos” colitisek (collagen colitis, lymphocytás colitis) diagnosztikus kritériumai
3. A székrekedés ill. hasmenés diagnosztikai kritériumai
4. Endoscopos, histológiai és képalkotó eljárások
5. Laboratóriumi és immunszerológiai eljárások
6. Statisztikai módszerek

IV. EREDMÉNYEK

V. MEGBESZÉLÉS

VI. ÚJ EREDMÉNYEK ÉS AZ EREDMÉNYEK HASZNOSÍTÁSA

VII. IRODALOMJEGYZÉK

1. Nemzetközi irodalom
2. Az összefoglaláshoz szorosan kapcsolódó, lektorált folyóiratban megjelent saját publikációk jegyzéke

VIII. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Összes közlemény: 24

Összes elsőszerezős közlemény: 18

Összes angol nyelvű közlemény: 14 (ebből elsőszerezős 12)

Összes impact factor (IF): 36.007 (2005.01.16.)

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

IBD	Inflammatory Bowel Disease (gyulladásos bélbetegség)
CD	Crohn's disease (Crohn betegség)
UC	Ulcerative colitis (colitis ulcerosa)
MC	Microscopic colitis (microscopic colitis)
CC	Collagenous colitis (collagen colitis)
LC	Lymphocytic colitis (lymphocytás colitis)
GSE	Gluten sensitive enteropathy (Glutén Szenzitív Enteropathia)
MAP	Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis
SC	Saccharomyces cerevisiae
NSAID	Non Steroid Anti Inflammatory Drug (nem-steroid gyulladáscsökkentő)
ASCA	Anti Saccharomyces cerevisiae antibody (élesztő ellenes antitest)
ANCA	Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody (Anti-neutrofil citoplazma antitest)
BPI	Bactericidal/Permeability Increasing protein (Bakteriális permeabilitást fokozó protein)
SBPCFC	Single Blind placebo controlled Food Challenge (egyszeri vak placebo kontrollált étel teszt)
DBPCFC	Double Blind Placebo Controlled Food Challenge (kettős vak placebo kontrollált étel teszt)
COLAP	Colonoscopic Allergen Provocation (colonoscopos allergén provokáció)
AZA	Azathioprine
6-MP	6-mercaptopurine
Mtx	Methotrexat
CyA	Cyclosporin A
5-ASA	5-amino salicylic acid (5-amino-szalicilsav)
PCR	Polymerase Chain Reaction (Polimeráz lánc reakció)
CDAI	Crohn's Disease Activity Index (Crohn betegség aktivitási index)
IEL	Intraepithelial lymphocyte (intraepitheliális lymphocyt)
SLE	Systemic lupus erythematosus
RA	Rheumatoid arthritis
SS	Sjögren szindróma
NDC	Nem differenciált collagenosis
IBS	Irritabilis Bél Szindróma

HE	Hematoxylin-eosin
VG	Van Gieson
GI	Gastrointestinal (gasztrointesztinális)
We	Westergreen
RF	Rheumatoid faktor
ANF	Antinukleáris Faktor
ENA	Extractable Nuclear Antigen (extrahálható nukleáris antigén)
UC-DAI	Modified Truelove and Witts activity index for Ulcerative Colitis (módosított Truelove-Witts colitis ulcerosa aktivitási index)
CDAI	Crohn's disease Activity Index (Crohn betegség aktivitási index)
SSRI	Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (Szelektív Szerotonin-Visszavételt Gátló)
Th1	T-helper 1 (1-es típusú segítő T-limfocita)
Th2	T-helper 2 (2-es típusú segítő T-limfocita)

I. BEVEZETÉS

Az emésztőszervi betegségek jelentősége egyre nő, elterjedésük, valamint következményeik alapján ma már a lakosságot érintő és veszélyeztető legfontosabb betegségcsoportok egyikeként kell számon tartani. Ezt a tényt az ambuláns és kórházi betegforgalmi adatok, a morbiditási és mortalitási mutatók egyaránt alátámasztják. A gasztroenterológia az utóbbi évtizedben olyan diszciplínává fejlődött, amely más szakterületek, így az immunológia határterületét is érinti, ismereteiket egyesíti. Ez magába foglalja az elméleti kutatások során feltárt patofiziológiai adatokat, a különböző módszerekkel végzett klinikai kutatások eredményeit és a klinikum betegágy melletti észleléseit egyaránt. Az interdiszciplináris téma ezért különleges jelentőségű, mert az emésztőrendszer betegségeinek vizsgálata különböző megközelítéssel, eltérő módszertani lehetőségek igénybevételével történhet. Az elmúlt évek kutatásának eredményei a gasztroenterológia számos területén lényeges szemléleti változást eredményeztek, új összefüggések felismeréséhez vezettek, megváltoztatták egyes betegségek keletkezéséről, megjelenéséről és kezeléséről kialakított ismereteinket, és hagyományos felfogásunkat. A vitathatatlan eredmények ellenére számos kérdés még megválaszolatlan, sőt a feltárt adatok új kérdéseket is felvetettek. Az emésztőrendszeri betegségek vizsgálata ezért széles körű klinikai és laboratóriumi kutatómunka témájául szolgálhat, amely új klinikai és elméleti ismeretekkel gazdagíthatják tudásunkat, amit a gyakorlatban is egyre inkább hasznosítani lehet.

A nem specifikus gyulladásos bélbetegséggel (IBD) kapcsolatos első említések már az ókorban (Hippocrates, Aretaeus, Soranus), majd a történelem folyamán később is megtalálhatók. Morgagni (1769, *De Sedibu et causis morborum*) Crohn betegségre (CD) jellemző elváltozásokat írt le, Sir Samuel Wilks (1859, *Medical Times and Gazette*) az első „modern” leírását adta a colitis ulcerosának (UC). Coombe (1813), Abercrombie (1828), Moore (1882), Fenwick (1889), Dalziel (1913), De Groot nevét mindenképpen meg kell említeni ill. Crohn, Oppenheimer, Ginzburg 1932-ben az ileitis regionalist mint patológiai és klinikai entitást 14 esetben írta le.

Az IBD egyébként jelenleg gyűjtőfogalom, két leggyakoribb formája a colitis ulcerosa és a Crohn betegség, de újabban ide sorolják a *microscopos colitist* (MC) is, melynek szintén két gyakoribb formája ismert: a collagen colitis (CC) és a lymphocytás colitis (LC). A „*microscopos colitis*”-t, mint megnevezést először 1980-ban használták (1). Olyan ismeretlen

eredetű klinikopathológiai entitásról van szó, aminek hagyományosan három jellemzője ismert: a jellegzetes szövettani kép, a lényegében eltérés nélküli endoscopos macroscopos kép és klinikailag az idült vízszerű hasmenés. A „collagen colitis”-t (CC) Lindström 1976-ban írta le, mint ritka okát az idült vizes hasmenésnek és a kórkép esetén felhívta a figyelmet a vastagbélben egy jellegzetesen kiszélesedett subepitheliális kollagén rétegre (2). Az irodalom szerint mindkét betegség leggyakrabban vízszerű hasmenést okoz, de egymástól jól elkülöníthetők a kiszélesedett subepitheliális kollagén réteg alapján.

Elképzelhető az is, hogy valójában egy betegség két változatáról van szó, de egyértelműen bizonyítani eddig nem tudták. Néhányan saját megfigyeléseik alapján azt is felvetették, hogy a lymphocytás colitis esetleg a collagen colitist megelőző „állapot” lehet (3-5). Manapság kezd körvonalazódni ezen túl az is, hogy a microscopos colitis maga is követheti, vagy megelőzheti a colitis ulcerosát ill. a Crohn betegséget, bár a folyamatok közötti kölcsönhatás egyelőre még ismeretlen. A microscopos colitist mindezidáig igen ritka kórképnek tartották, de az újabb adatok alapján úgy tűnik, egyre gyakrabban tudjuk igazolni. A betegségek eredete, pontos oka ma még nem ismert. A gyulladásos folyamat elindulásához nagyvalószínűséggel genetikai háttér megléte szükséges, de vélhetően együttesen jelentősek a családi/genetikai, infekciós, immunológiai, gyulladásos, valamint a környezeti tényezők.

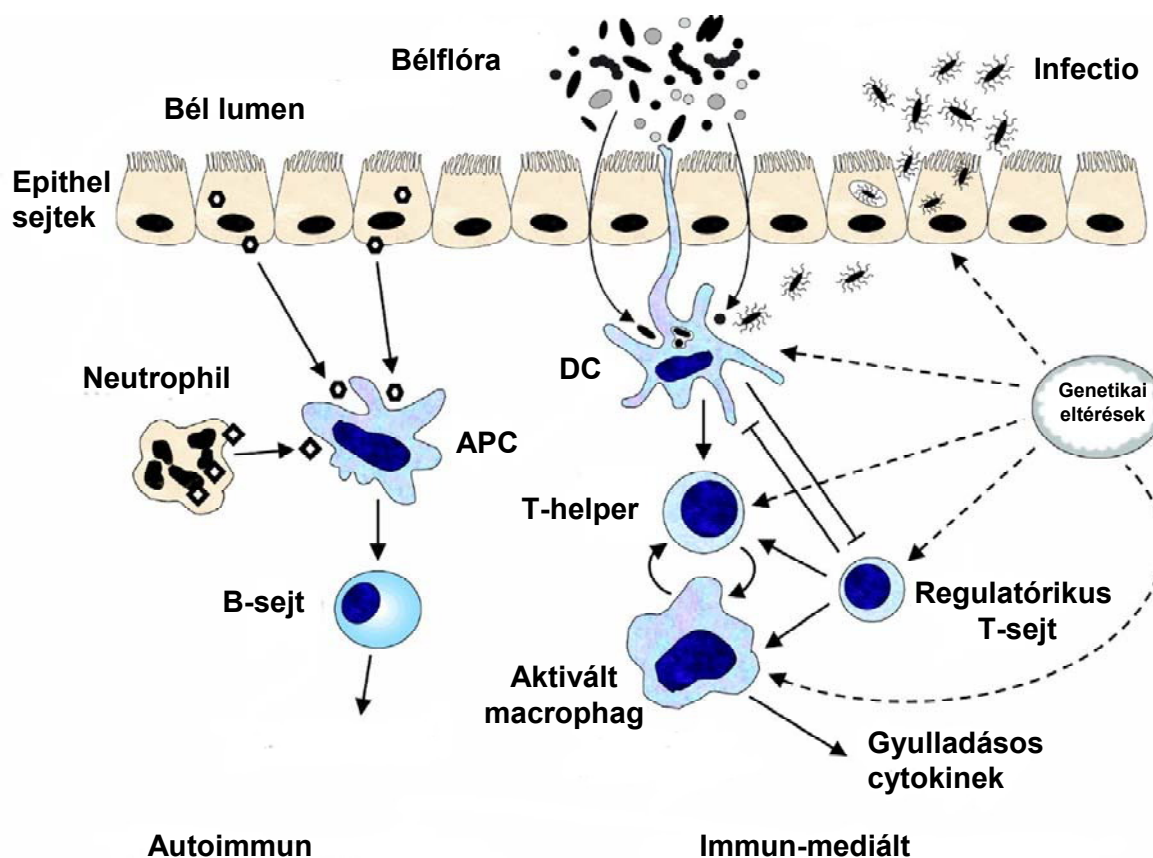
A nemi megoszlást illetően colitis ulcerosánál enyhe férfi, Crohn betegségnél női túlsúly figyelhető meg, és a microscopos colitist is inkább női dominanciájúnak tartják, ami megfelelhet a Crohn betegségben és a microscopos colitisekben megfigyelhető gyakoribb autoimmun társulásoknak is. A környezeti tényezőket és az életvezetési szokásokat vizsgálva a diétának (szénhidrátok), a korai kisgyermekkorú hatásoknak (az anyatejes táplálás protektív hatása, a túlóvott gyermek esendősége), a dohányzási szokásoknak (colitis ulcerosában protektív), a hormonális statusnak (oestrogének) és egyes gyógyszereknek (nem steroid gyulladásgátlók okozta hasonló bélelváltozások) tulajdonítanak szerepet a betegség manifesztálódásában. Érdekes megfigyelés, hogy a „tejalapú” étkezési kultúrákban gyakoribb a gyulladásos bélbetegségek előfordulása, mint a „szójaalapúakban”.

A genetikai vizsgálatok azt mutatják, hogy a gyulladásos bélbetegségben szenvedő betegek egynegyedének valamelyik családtagja érintett. A HLA B27 antigenitásnak jelentős, de nem meghatározó a szerepe a betegség kialakulásában. Úgy tűnik, hogy a Crohn betegség kialakulásában a genetikai faktoroknak nagyobb a befolyásuk, mint colitis ulcerosában, míg microscopos colitissnél ilyet nem tudtak igazolni eddig. Az olyan családok példái, amelyekben

sclerosis multiplex és gyulladásos bélbetegség egyaránt halmozottan fordul elő, közös genetikai háttérre, de hasonló mikrobiális eredetre is utalhatnak.

Az intralumináris tényezők közül a táplálékalkotók (pl. ételallergének) mellett sok infectív, bakteriális és virális tényezőt vettek már gyanúba, mint a gyulladásos bélbetegségek kórokozóját, főképpen a Crohn-betegség vonatkozásában. Mycobacteriumok (Mycobacterium avium paratuberculosis: MAP), egyes Yersiniák, Campylobacterek, Clostridiumok, Chlamydiák, ill. a Saccharomyces cerevisiae (SC) stb. és vírusok, mint például a herpesvírus, rotavírus és a kanyaró vírusa jöttek számításba, de közülük egyik sem bizonyult egyértelműen valószínűs, illetve egyedüli kóroki tényezőnek. A fentiek közül mindenképpen kiemelendő a Saccharomyces cerevisiae és a Mycobacterium avium paratuberculosis. A SC pontos kóroki szerepe nem tisztázott, de a betegekben igazolható SC ellenes fokozott antitest válasz nem lehet véletlen, míg a MAP-al kapcsolatos kutatások, az ezekből levonható következtetések, ill. a mycobacteriumok okozta betegségek „kétarcúsága” (tbc, lepra: granulomás, illetve destruktív formák) mindenképpen felveti a hasonlóságot a Crohn-betegségre jellemző elváltozásokkal.

Nem eldöntött, hogy ezek a kórképek valódi autoimmun- vagy „csak” immunpatogenezisű betegségek. A betegségre jellemző autoantigént/autoantigén profilt eddig bizonyítani nem sikerült, de ismertek és a gyakorlatban használatosak diagnosztikájukban is a szerológiai (antitest) vizsgálatok. Az immunológiai háttér bizonyíthatóan fontos szerepet játszik manifesztációjukban. Közismerten gyakori a társulás az autoimmun betegségekkel, különösen (akár 50%-ban is) a microscopos colitisek esetében. Az infectiókra genetikailag fogékony egyén gyulladt bélfalában, amelyet ártalmas, antigén jellegű lumináris faktorok járnak át, nem megy végbe szabályos módon a gyulladásos folyamat down-regulációja. Ez elindítja az (auto-)immun folyamatot, amely egy önmagát erősítő körbe megy át. Microscopos colitisben láthatók a „legdiszkrétebb” elváltozások, míg Crohn betegségben ez nem lokalizálódik a mucosára, hanem a bélfal teljes vastagságát involválja, és a sejtes faktorok mellett nem sejtes faktorok is részt vesznek benne.



1. ábra. Autoimmun és immun-mediált események az IBD pathogenezisében. Az ábra bal oldalán autoantigének internalizálódnak és antigén-prezentáló sejtek (APC) által a B-sejtek útján autoantitestek termelődését indítják el. Jobb oldalon látható, hogy a saját flórával szembeni tolerancia elvesztése bakteriális antigénekkal szembeni reakciót vált ki és az effektor CD4+ Th-sejtek aktiválódását, ami macrophag aktiválódást indukál és így az egyensúly megbomlását: pro-inflammatorikus cytokinek termelődését. A tolerancia elvesztésének lehetséges okai között még kórokozók, a bélflóra általi dendritikus sejt (DC) stimuláció, inadekvát regulatórikus T-sejt funkció, vagy genetikai tényezők (pl. NOD2/CARD15 variánsok) is lehetnek. (6)

A colitis ulcerosa a vastagbél területén fordul elő, a Crohn betegség pedig egyidejűleg érintheti az egész tápcsatornát. Microscopos colitis szintén leírásra került a tápcsatorna több területén (collagen gastritis/enteritis, lymphocytás gastritis/enteritis). Az UC-ra és a CD-re egyaránt jellemző, hogy idült („életre szóló”) betegségről van szó, amelynek során aktív és remissziós időszakok váltják egymást. MC esetében úgy tűnik, a betegség megfelelő kezelés mellett visszafordítható (amennyiben a MC-t a macroscopos colitisek (CD és UC) előfázisának tekinthetjük, ez azt jelenti, hogy itt kell a kezelést akár agresszíven is elkezdeni. Az aktív szak kezelése és a remisszió fenntartása komoly szakértelmet és szoros orvos-beteg kapcsolatot igényel. Az IBD kezelése az ide sorolható kórképek esetén számos hasonlóságot mutat, a terápiás stratégiát rendszerint a betegség súlyossága határozza meg.

Jelen munka általában vett célja, hogy klinikánkon az általunk gondozott beteganyagon áttekintsem a nemzetközileg elfogadott kritériumok alapján igazolt betegségek klinikai jellegzetességeit, egyes antitestek előfordulását, a társuló szervspecifikus és szisztémás autoimmun és/vagy allergiás eredetű betegségeket, hogy az immunológiai megfontolásokat is alapul véve új/nem szokványos terápiás kezelési módot alkalmazzunk.

Mindezek után a tapasztaltakat összevetve az irodalommal az eredményeinkből megfelelő következtetéseket levonva rávilágítok a gyulladásos bélbetegségek kritériumrendszerének hiányosságára. Megvizsgálom a talált eltérésekből levonható következtetéseknek a gyakorlatban történő hasznosíthatóságát, ami a jövőben a diagnosztikus tévedések elkerülésére, az adekvát (és idejében alkalmazott) kezelésre, valamint akár egy kidolgozandó kritérium rendszerre adhat módot.

1. Az IBD előfordulása, gyakorisága ill. klasszifikációja és az egyes kórképek definíciója

Epidemiológia

- Incidencia:
 - Crohn betegségénél kb. 6-8 új eset/100 ezer fő/év
 - Colitis ulcerosánál kb. 5-15 új eset/100 ezer fő/év
 - Microscopos colitisnél kb. 18 új eset/100 ezer fő/év
- Prevalencia:
 - Crohn betegségénél kb. 10-70 eset/100 ezer fő
 - Colitis ulcerosánál kb. 20-130 eset/100 ezer fő
 - Microscopos colitisnél kb. 15 eset/10 ezer fő

Ismert, hogy bizonyos népcsoportok, elsősorban a fehérbőrű népesség, ezen belül a zsidóság fogékonyabb Crohn-betegségre és colitis ulcerosára is, mint a környezetükben élő egyéb populációk. Iparilag fejlett ill. az északi országokban is gyakoribb. IBD-ben szenvedők gyermekei között 20-30-szor gyakrabban fordul elő IBD, mint az átlag népességben. Az ikerpárokon végzett vizsgálatok alapján az is egyértelmű, hogy a környezeti tényezőknek szerepe van a betegség kialakulásában, tehát a genetikai és környezeti tényezők összjátéka feltételezhető.

Klasszifikáció

- **Nem specifikus gyulladásos bélbetegségek (IBD)**
 - **Macroscopos colitisek**
 - Crohn betegség
 - Colitis ulcerosa
 - Intermediér colitis
 - **Microscopos colitisek**
 - Collagen colitis
 - Lymphocytás colitis

Definíciók:

A *Crohn-betegség* idült, ismeretlen eredetű gyulladás, mely a bélfal minden rétegét érinti (transmurális), a szájtól az anusig a tápcsatorna bármelyik részét megbetegítheti, számos bélen kívüli tünetet okoz. Leggyakrabban az ileum és/vagy a colon, továbbá a perianalis régió vesz részt a gyulladásos folyamatban. Jellemző az aszimmetrikus, segmentális elhelyezkedés és a betegség kiújulásra való hajlama, a remissio és relapsus váltakozása.

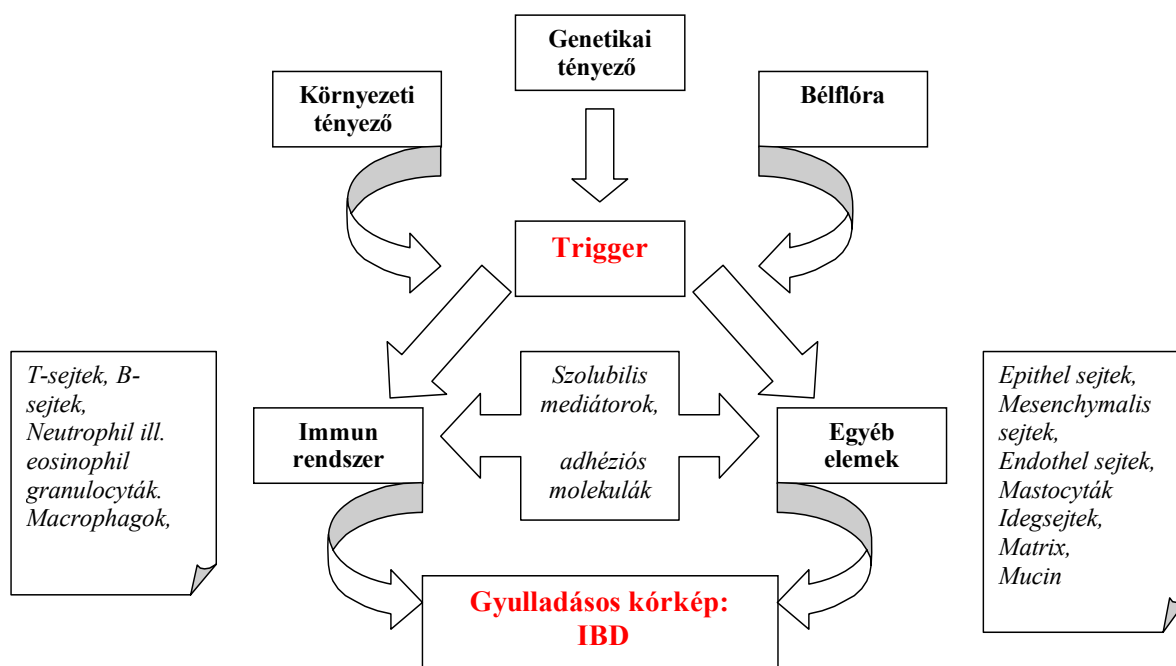
A *colitis ulcerosa* idült, ismeretlen eredetű gyulladásos betegség, amely a vastagbelet betegíti meg, a bélfal nem minden rétegét érinti (nem transmurális), de szintén számos bélen kívüli tünetet okoz. Leggyakrabban a colon descendens, a sigmabél és a rectum vesz részt a gyulladásos folyamatban. Szintén jellemző a betegség kiújulásra való hajlama, a remissio és relapsus váltakozása.

A *microscopos colitis* lényegében gyűjtőfogalom, nem egységes kórkép: a jellegzetesnek tartott klinikum mellett csak a szövettani kép igazolhatja. Az eddigi megfigyelések szerint két egymástól csak szövettanilag elkülöníthető entitást szokás ide sorolni: a *collagen colitist* és a *lymphocytás colitist*. Hagyományosan (eredetileg) olyan kóros állapotok megjelölésére használjuk, amelyekre klinikailag az idült, vízszerű, nem véres hasmenés jellemző, de a vastagbél endoscopos képe szabályos, míg a nyálkahártyából végzett biopsia a gyulladást bizonyítja. A MC-ek közé sorolt kórképek terminológiája folyamatosan változik és jelenleg még az is vita tárgya, hogy egyáltalán egy betegség különböző fokozatairól, megjelenési formáiról van-e szó, avagy több betegségről.

2. Az IBD etiopatogenezise

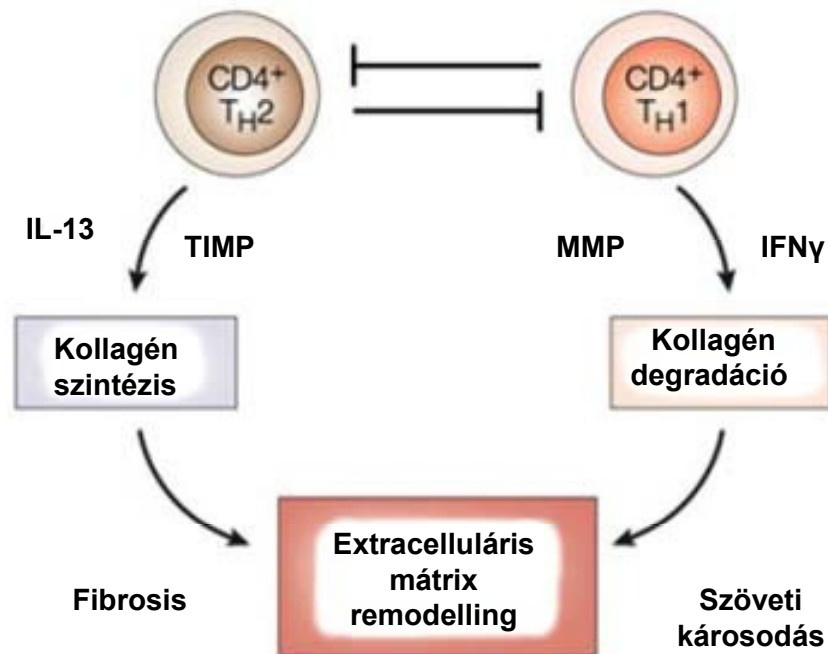
Az IBD multifaktoriális betegség, mind extrinsic, mind intrinsic tényezők szerepet játszanak kialakulásában. Környezeti tényezők közül infectio (bár eddig biztosan bizonyítható kórokozót nem sikerült kimutatni), táplálkozási antigének ill. toxikus anyagok szerepe, a gyakran igazolható fokozott permeabilitás, ill. psychosociális faktorok szerepe közismert. Genetikai vonatkozások közül a HLA antigénekkel /HLA-A2, HLA-DR4, HLA-DRI-DQ5, HLA-A11 és HLA-D3 valamint HLA-DR2/ kimutatható korreláció, NOD2/CARD15 mutációk fontossága bizonyított. Az immunológiai tényezők szintén alapvetők, hiszen a hibás immunreguláció, fokozott működés, ill. a pro- és antiinflammatorikus tényezők közötti inbalance mind az IBD kialakulásában, mind a progressioban közreműködnek. Bár eddig bizonyítható autoantigént találni nem sikerült, az sem zárható ki, hogy az IBD is (auto-) immunfolyamat eredménye. (7-14)

2. ábra. Az IBD kialakulásának tényezői.



A microscopos colitisek etiológiája mai napig ismeretlen, ezzel a kérdéssel számos tanulmány foglalkozik. Felmerült számtalan tényező a háttérben: így specifikus kórokozó, valamilyen „nem szokványos” intraluminalis összetevő, gyógyszerek (NSAID, lansoprazole, etc.), a fokozott permeabilitás, megváltozott (immunológiai) válaszreakció(-k) és esetleg autoimmun

válasz (pl. molekuláris mimikri miatt vagy keresztreaktivitás az intestinális microflora és az epithel között). (15-20)



3. ábra. T_H1 és T_H2 cytokinek szerepe a kollagén szintézisre: egy lehetséges magyarázat a remodellingre collagen colitis esetében. (21)

TIMP: Tissue inhibitor of metalloproteinase

MMP: Matrix Metalloproteinase

A kérdés a mai napig nyitott. Régi megfigyelés, hogy a microscopos colitis akár 40%-ban autoimmun megbetegedésekkel társulhat, aminek szintén nem ismert az oka. (22-24) Ízületi betegségek is gyakran társulnak IBD-hez, aminek elméleti és gyakorlati jelentősége is van: az ízületek és a bél között a lymphocyták általi kapcsolat az immunválaszt mindkét helyen alapvetően meghatározza. (25) A microscopos colitis autoimmun manifesztációi/kapcsolata (pl. a Sjögren betegség esetében) azt is felveti, hogy a bélnek akár komoly szerepe is lehet ezen kórképek pathogenezisében. Nem igazán ismert az sem, hogy a társuló colitisek és az autoimmun kórképek közül melyik alakult ki hamarabb. (26; 27)

3. Szövettani eltérések IBD-ben

Crohn betegségben a bélfal minden rétege érintett a gyulladásban, segmentalis lehet a kiterjedés, lymphocytás infiltráció figyelhető meg és granulomatosus jellegű a gyulladás (epitheloid sejtek a submucosában: 30-60%-ban). Ritkán crypta abscessus, fokális lymphoid hyperplasia, fibrosis és fissura képződés látható. **Colitis ulcerosában** csak a mucosa érintett és a gyulladás nem segmentalis, neutrophil infiltratio, epithel károsodás, crypta abscessusok ill. a kehelysejtek számának csökkenése (mucintermelés) látható.

Microscopos colitis: a szövettani vizsgálatnál **collagen colitis** esetében megvastagodott, 10-100 mikrométeres subepithelialis kollagénréteg látható, ami döntően III. és VI. típusú kollagénből áll de intraepithelialis lymphocytás beszűrődés is megfigyelhető (érdemes felhívni a figyelmet a tenascin festésre, ami specifikusabb: a diagnózis kimondható, ha a tenascin réteg kiszélesedett, a széle a lamina propria felé elmosódott és pericryptalisan is megtalálható). **Lymphocytás colitisben** a lymphocytaszám nagyobb, mint 25/100 enterocytá; ezek általában CD8+ T-sejtek az epitheliumban és a lamina propriában. Az egyéb gyulladásos sejtek közül az eosinophilok, a hízósejtek és a neutrophilok szaporodhatnak fel. (28-30)

4. Az IBD differenciáldiagnosztikája ill. klinikai jellemzői

Az IBD diagnózisát a jellemző klinikai tünetek, egyéb betegségek kizárása és radiológiai, endoszkópos és hisztopatológiai jellemzők alapján mondhatjuk ki. Colitis ulcerosánál és Crohn betegségénél az esetek 10-15%-ban ún. indeterminált vagy intermedier forma a diagnózis. Az IBD-t el kell tudni különíteni az infectio okozta kórképektől, a gyógyszer indukálta colitistól, ischaemiás colitistól, irradiations colitistól, malignomáktól. Az IBD minden formájára igaz, hogy általában lassan fejlődik ki, az egyes tünetek sokszor évekkel követik egymást.

Jellemző klinikai tünetek a hasmenés vagy székrekedés, esetleg ezek váltakozása. UC esetében csaknem minden esetben, pépes széklet kevés esetleg véres nyákkal, ami jellemzően akár éjszaka is jelentkezik. Hasi fájdalom, teltség- és nyomásérzés, Crohn betegségben anális és perianális laesio igen jellemző, az esetek 80%-ában kialakulnak bármely betegségfázisban, lehetnek multiplexek is. Az általános tünetek közül gyakori a fogyás és az anaemia. Nem specifikus tünetként láz, étvágytalanság, kedvetlenség, fáradtság, ízületi fájdalom jelentkezhet. Az általános tünetek súlyossága nagymértékben függ a folyamat kiterjedésétől és az esetleges szövődményektől.

Microscopos colitis esetében a laboratóriumi, endoszkópos és radiológiai rutinvizsgálatok nem mutatnak kóros elváltozást ezért a „biztos diagnózis” a gastroenterológus klinikus és a pathológus összehangolt munkáján alapul. A microscopos colitis diagnózisát a jellegzetes klinikai tünetek jelentkezésekor az infekció kizárásával, a szabályos colonoscopos kép ellenére vett biopsiás mintából állapíthatjuk meg. A kórisme felállításához a vastagbél különböző szakaszaiból kell szövettani mintát venni, mivel az eltérés gyakran fókális megjelenésű. MC-ben klinikailag a korábban megfigyelt és dokumentált esetekben (nő:férfi=9:1, inkább 60-70 éveseknél) a fő panasz a hasi dyscomfort ill. az idült, gyakran vízszerű hasmenés. Egészen a legutóbbi időkig csupán sporadikusan, szinte irodalmi ritkaságként írták le a székrekedést. Ezeket az eseteket a collagen colitis esetében „atipusos” CC-nek nevezték. Érdeemes külön figyelmet szentelni a legjellegzetesebbnek tartott klinikai tünetnek, a hasmenésnek, hiszen a microscopos colitis (mind a CC, mind a LC) nem csak hasmenést, hanem székrekedést is tud okozni. Habár leggyakrabban a székrekedés átmeneti, de előfordulhat, hogy krónikussá válik (31). Részletesen áttekintve a betegség irodalmát (ami több mint 500 cikket jelent) sem teljesen egyértelmű, hogy minden beteg tényleg hasmenéses

volt, vagy esetleg székrekedéses bár a betegség kritériumaként szinte minden szerző, mint axiómát használja a hasmenést (32-34).

Mi történhet egy lúminális antigénre adott kóros válasz esetén? Különböféle betegségek (pl. allergiás enterocolitis) ill. tünetek (hasmenés ill. székrekedés) hozhatók kapcsolatba az étellel szembeni hipersensitivitással/kóros reakcióval, ráadásul ezek a „reakciók” sokszor nem azonnaliak, hanem később mutatkoznak meg (35). Példának okáért a tejfehérje érzékenység gyermekkorban idült székrekedést is okozhat, bár az ennek kialakulásához vezető folyamatok nem tisztázottak. Nem csak embereknél, hanem az állatoknál (pl. kutyaánál vagy macskáánál) is figyeltek meg a microscopos colitishez hasonló kórképet, ami viszont hipoallergén étrendre gyógyulhat (36).

Crohn betegségben a belek közötti fistulák 30-50%-ban fordulnak elő, rövidebb, hosszabb multiplex vagy solitaer stenosisok 30-40%-ban fejlődnek ki. A szűkületet kísérő tünetek nincsenek korrelációban a stenosis fokával. Néha a morphologiaailag igen jelentős szűkület meglepően kevés tünettél jár. Életveszélyes, de ritka szövödmény a toxicus megacolon, mely colitis ulcerosában a gyakoribb. Crohn betegeségben a perianalis ulceratio és multiplex fistulák szintén a komplikációk közé tartoznak. (37)

5. Laboratóriumi és szerológiai eltérések IBD-ben

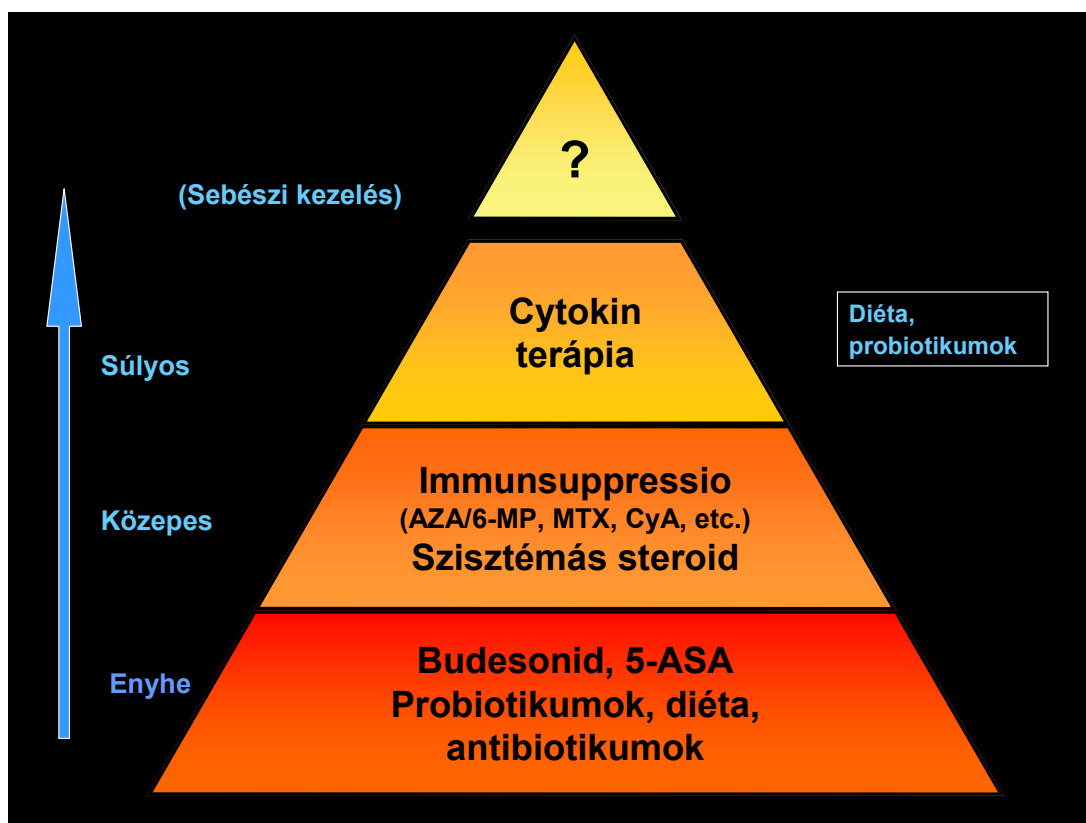
Kb. 30 évre tekint vissza a szerológiai markerek vizsgálata IBD-ben: pancreas ellenes antitest, erythrocyta ellenes antitest, endothel sejt ellenes antitest, ASCA, pANCA, Baktericid/permeabilitás fokozó protein (BPI) ellenes antitest, p40 ellenes antitest, stb.. Az anti-Saccharomyces cerevisiae antitestnek (ASCA) sem az eredete, sem az esetleges klinikopathológiai szerepe nem tisztázott eddig, de ismert, hogy az élesztő oligomannóz epitópjai elleni antitestek (mannotetraose: Man(1-3)Man(1-2)Man(1-2)Man-) Crohn betegségben fordulnak elő leggyakrabban (akár 60-70%-ban is). Az ASCA titere független a betegség aktivitásától és a gyógyszeres kezeléstől, és elsősorban a vékonybél érintettsége esetén tudták igazolni, inkább a fiatalabb betegeknél. Másik ismert tény, hogy fulmináns lefolyás ill. sebészi beavatkozás inkább az ASCA pozitív esetekben fordult elő. A Crohn betegségben szenvedő betegek egészséges elsőfokú rokonaiban szignifikánsan nagyobb arányban mutatható ki ASCA, mint az átlag populációban (kb. 20%-ban). (38-42)

A táplálékallergia diagnosztikája többlépcsős folyamat. Részei lehetnek az allergiás bőrpróbák, ill. laboratóriumi módszerek (humoralis és celluláris vizsgálatok: össz-IgE meghatározás, allergénspecifikus-IgE/IgG4 meghatározás, basophil degranulációs teszt, eosinophil kationos protein, eosinophil derivált protein meghatározás, ill. lymphocita proliferációs teszt, leukocita migráció gátlás, lymphoblast transzformáció). A provokációs tesztek (SBFCFC= single blind placebo controlled food challenge, DBPCFC= double blind placebo controlled food challenge), valamint az irodalomban ismert un. colonoscopus allergén provokáció (COLAP) szintén ajánlható módszerek. (43)

6. Az IBD kórlefolyása, kezelés, előrejelzése

Az IBD-n belül a Crohn betegség és a colitis ulcerosa esetében jelenleg a „step-up” kezelés az elfogadottabb, a biológiai terápiák bevezetésével ez fordulni látszik és a „step-down” kezelést ajánlják inkább. (44-51)

4. ábra. Az IBD „step-up” kezelése.



Microscopos colitis esetében a kezelés célja szintén a betegség megszüntetése, de oki kezelés még nincs. Egyébként a „macroscopos” colitisekhez hasonlóan a „step-up” gyógyszeres terápia javasolt, melynek alapján a tüneti szerek állnak, feljebb az 5-amino-salicylsavat (5-ASA) tartalmazó gyógyszerek ill. a corticosteroidok, melyek hatástalansága esetén az immunsuppressív kezelést javasolják. (52-54)

A betegség prognózisa

Az IBD prognózisát a tápcsatorna és a társuló betegségek szervi érintettsége, illetve a malignus kórképek megjelenése határozza meg.

II. CÉLKITŰZÉSEK

1. Magyarországi összefoglaló tanulmány microscopos colitisben szenvedő betegekkel kapcsolatban eddig nem jelent meg, így célom volt, hogy egy retrospektív, klinikai, szövettani és demográfiai adatelemzésen alapuló vizsgálatba az 1993-tól 2004-ig a DEOEC III. számú Belgyógyászati Klinikáján diagnosztizált és gondozott összes mikroszkópos colitises beteget bevonjam. A betegek klinikai és anamnesztikus adatait, immunszerológiai/laboratóriumi paramétereit és szövettani vizsgálati leleteit áttekintettem és feljegyeztem. Az analízis alapján a MC típusait karakterizáltam, a lehetséges immunpatológiai mechanizmusokat áttekintettem. Megvizsgáltam a betegek megoszlását nemük, a diagnózis felállításakor vett életkoruk és betegségük fennállásának tartama szerint. Meghatároztam egyes alcsoportokon belül a férfiak nőkhoz viszonyított arányát. Klinikai és tudományos vizsgálatok igényeinek megfelelő számítógépes adatbázist dolgoztam ki. Megvizsgáltam, hogy a betegek neme, diagnóziskori életkora és a betegség fennállásának tartama befolyásolták-e és ha igen hogyan a microscopos colitis klinikai megnyilvánulásait, laboratóriumi jellemzőit, az immunológiai paramétereiket. Kerestem, hogy van-e különbség a fiatalokban (20 év alatt) és az idősebb korban (50 év felett) jelentkező esetek között. Az ellentmondó irodalmi eredmények birtokában vizsgáltam a MC kórlefolyásának sajátosságait férfiakban és nőkben ill. a társuló autoimmun betegségben (is) szenvedőkben.

2. Jelen munka egyik célja volt, hogy mivel kevés a hazai megfigyelés a Crohn betegségben ill. colitis ulcerosában előforduló, azokra jellemző immunszerológiai eltérésekről, különös tekintettel az ASCA antitestekre, vizsgáljam ezen betegcsoportokban ezt az antitestet, és összevessem eredményeimet és tapasztalatimat a betegség klinikai manifesztációjával.

3. Célként fogalmaztam meg, hogy vizsgáljam egy szintén immunpathogenezisű bélbetegség, a glutén szenzitív enteropátia (GSE) társulását Sjögren betegséghez, annak klinikai jellemzőit és jelentőségét.

4. A Crohn betegség etiopathogenezisében, bár mindenképpen multifaktoriális kórképről lehet szó, régi felvetés a genetikai, az immunológiai és más tényezők mellett infectív ágens szerepe is. Ilyen kórokozó a *Mycobacterium avium paratuberculosis* (MAP). Több tanulmány foglalkozott ennek bizonyításával, az adatok ellentmondóak, de a kérdés nem dőlt el mai napig sem. A baktériumot kimutatni több kutatónak sikerült Crohn betegségben szenvedő

betegekből mind hisztológiai mintáikból, mind szérumból vagy akár anyatejből is (PCR-al is). Az állatgyógyászatban a kórokozót hordozó állatok kiszűrésének igen nagy a jelentősége, hiszen a MAP okozza a Johnes betegséget, mely az emberi Crohn betegséggel szinte mindenben megegyező eltéréseket okoz. Esetükben szerológiai módszerek alkalmazása rutinnak számít. Jelen tanulmányunkban célom volt, hogy hasonló humán, kereskedelembe kapható teszt nem lévén az állatgyógyászati tesztet adaptáljak és végezzek vizsgálatokat CD-ben szenvedő betegeimnél anti-MAP antitestek kimutatására elsőként hazánkban. Vizsgáljam, hogy vajon az anti-MAP antitest és vagy ASCA pozitivitás mennyiben és miként társul a Crohn betegséghez.

5. Az IBD kezelése, különösen az un. steroid dependens esetek adequat, a remissio elérését biztosító terápiája nem megoldott. A jelenleg ajánlott, használatos ill. elérhető gyógyszerek (immunsuppressív szerek: 6-MP, methotrexat, cyclosporin-A, stb. ill. egyes biológiai terápiák: infliximab) vagy nem hoznak sikert, vagy a terápiás költség szab határt az alkalmazhatóságnak. A szisztémás immunbetegségek kezelésében is használt gyógyszerek közül a cyclophosphamid mint „rescue” terápia ismert, de hazai tapasztalatról nincs irodalmi adat, külföldi irodalomban is csak elvétve közöltek. Célom volt mind Crohn betegségben mind colitis ulcerosában a hatásosságát felmérni és az eredményeimet összefoglalni.

6. Az allergiás betegségek (különösen az ételallergia/fokozott antitest válasz ételallergénekre) mind a gyulladásos bélbetegségekkel (IBD), mind irritábilis bél szindrómával (IBS) összefüggésbe hozható. Célom volt, hogy a társuló betegségek és igazolható antitestek analízise révén a betegség pontosabb jellemzésének lehetőségéhez és esetleg terápiás megfontolásokkal azok kezeléséhez hozzájáruljak.

III. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

1. Gondozott betegcsoportok

1. Microscopos colitisek klinikai és immunológiai vonatkozásai.

A Debreceni Egyetem Patológiai Intézetében 53 esetben diagnosztizáltunk microscopos colitist (46 esetben collagen colitist és 7 esetben lymphocytás colitist) a vizsgált vastagbél biopsiás mintákban 1994 és 2004 között. A paraffin blokkokat az Intézetben összegyűjtöttük, és két pathológussal egymástól függetlenül egyaránt megvizsgáltattuk (IEL szám, tenascin festés, hízósejtek és egyéb lamina propria elemek vizsgálata). A már szövettanilag igazolt eseteket ismételten megvizsgáltuk klinikánkon (DEOEC, III. Belgyógyászati Klinika): különös tekintettel a korábbi anamnézisre és a klinikumra. Mind férfi, mind női (felnőtt) betegeket vizsgáltunk és egyiküknek sem volt fertőző betegsége (szerológiai és székletvizsgálati eredményeik alapján). A betegek adatait részletesen áttekintettük, és dokumentáltuk.

2. Anti-Saccharomyces cerevisiae antitest előfordulása Crohn betegeknél ill. összefüggése a betegség klinikai megjelenésével.

52 IBD-vel (42 Crohn beteg és 10 colitis ulcerosa) valamint 16 GSE-vel gondozott betegünket választottuk be random módon a tanulmányba. Mindkét nembeli felnőtt betegekről van szó. A Crohn betegség, colitis ulcerosa ill. lisztérzékenység diagnózisát a nemzetközileg ismert és használt kritériumok alapján mondtuk ki. A betegek korábbi dokumentációját a gondozó orvosuk áttekintette, és betegségük jellegzetességeit összegezte. A szérum mintákat 2000. január és március között gyűjtöttük össze, majd -70 °C-on tároltuk a mérésekig, amit klinikánk Regionális Immunológiai Laboratóriumában végeztünk el.

3. Glutén szenzitív enteropátia (GSE) társulása Sjögren betegséghez, annak klinikai jellemzői és jelentősége.

Random módon, 111 Sjögren betegséggel gondozott esetünket választottunk be a Klinika Immunológiai Szakrendeléséről. A Sjögren betegség diagnózisát a hivatalos kritériumrendszer alapján mondtuk ki. (55) Minden beteget részletesen áttekintettünk,

különös figyelemmel a gasztroenterológiai betegségeikre ill. táplálkozási szokásaikra/étrendjükre.

4. *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* ellenes antitestek előfordulása gyulladásos bélbetegségekben.

Klinikánk Immun-gasztroenterológiai Szakrendelésén 42 Crohn beteget választottunk ki random módon, ill. 34 egészséges kontroll szerepel a tanulmányban. A CD diagnózisát a nemzetközileg elfogadott kritériumok alapján mondtuk ki. A betegeket évek óta követtük és kezeltük, adataikat részletesen áttekintettük, és dokumentáltuk, különös tekintettel a betegségük jellegzetességeire. Az összesen 72 esetünk átlagéletkora 42 év (19-76 év) volt. Egyik vizsgált esetünk sem volt TBC-s, ill. szedett antituberkulotikumot.

5. Intravénás pulzus cyclophosphamid terápia gyulladásos bélbetegségekben.

Minden betegünket Klinikánk Immun-gasztroenterológiai Szakrendelésén gondoztuk ill. Klinikánkon kezeltük 2002. szeptember és 2003. december között. Az összesen nyolc (négy CD és négy UC) steroid refracter betegünknel az IBD diagnózisát a nemzetközileg elismert és használt kritériumok alapján mondtuk ki már korábban. A betegeket évek óta követtük és kezeltük, adataikat részletesen áttekintettük, és dokumentáltuk, különös tekintettel a betegségük jellegzetességeire. A betegek a hagyományos kezelés mellett nem kerültek remissióba. Minden beteget részletesen tájékoztattunk a javasolt gyógyszeres kezelés lényegéről, annak esetleges mellékhatásairól és szövődményeiről, majd írásban adták beleegyezésüket a kezeléshez.

A betegség aktivitásának meghatározására UC esetében a módosított Truelove és Witts indexet, ill. CD esetében a Best indexet (CDAI) (56; 57) használtuk.

6. Ételallergia vizsgálata gyulladásos bélbetegségekben és irritábilis bél szindrómában.

DEOEC Belgyógyászati Intézet, III. Belgyógyászati Klinika Immun-gasztroenterológiai Szakrendelésén IBS, Crohn betegség és colitis ulcerosa diagnózisával gondozott betegeink közül véletlenszerűen kiválasztott betegek csoportjaiban végeztünk ételallergia irányában szerológiai vizsgálatokat. Mind az IBS, mind a gyulladásos bélbetegségben szenvedők esetében az általánosan használt diagnosztikus kritériumokat alkalmaztuk (klinikai és szövettani jellegzetességek). Mindkét nem képviseltette magát minden egyes csoportban. 29

beteg IBS, 31 beteg Crohn betegség és 30 beteg Colitis ulcerosa diagnózissal vettek részt a vizsgálatban. A betegek a vizsgálat időpontjában mindkét nem esetében 18-60 év közöttiek voltak. Nem szedtek szteroidot ill. antihisztamint vagy SSRI-t. Kontrollként korban és nemben illesztett olyan betegcsoportot választottunk (30 fő), akik nem szenvednek allergiás vagy immunbetegségben, sem IBD-ben, valamint a vizsgálat időpontjában gyomor-bélrendszeri megbetegedésük nem volt.

2. A „macroscopos” colitisek (Crohn betegség, colitis ulcerosa) és a „microscopos” colitisek (collagen colitis, lymphocytás colitis) diagnosztikus kritériumai

Crohn betegség és colitis ulcerosa: a standard, nemzetközileg elfogadott kritériumok alapján (klinikai, radiológiai és szövettani jellegzetességek) diagnosztizáltuk.

Microscopos colitisek: A fals pozitív diagnózis elkerülése végett eseteinkben a diagnosztikus kritériumok az irodalomban elfogadott histopathológiai kritériumokon alapultak. (58) Microscopos colitis esetében megfigyeltük a crypta-architectura eltéréseit, a gyulladásos jellegzetességeket, a felszíni degenerációt, a kiszélesedett szubepiteliális kollagén réteget (tenascin kimutatását immunhisztokémai módszerrel végeztük), az intraepiteliális limfociták (IEL), eosinophil granulociták, neutrofil granulociták és plazmasejtek előfordulását ill. az apoptosist. Akkor beszéltünk collagen colitisről, ha a subepiteliális kollagén réteg legalább 10 µm volt és a lamina propriában gyulladásos infiltrációt láttunk (lymphocytá és plasmasejtes túlsúllyal). Azokat az eseteket kizártuk, ahol a kiszélesedett kollagén réteg nem társult a lamina propria gyulladásával. Lymphocytás colitisről akkor beszéltünk, ha a lamina propria krónikus gyulladása az IEL szám megnövekedésével járt (normálisan kb.4-10 IEL/epithel sejt). Összességében a szövettani vizsgálatkor csak azok a minták voltak értékelhetők, melyek orientációja megfelelő volt (tangencionálisan metszett részek nagyon megnehezítik az értékelést) (59).

Egyéb kórképek: a glutén szenzitív enteropátia (GSE), asztma, rhinitis allergica és allergiás urticaria valamint a szisztémás autoimmun betegségek: szisztémás lupus erythematosus (SLE), rheumatoid arthritis (RA), Sjögren szindróma (SS), nem differenciált kötőszöveti betegség (NDC) ill. a Hashimoto thyreoiditis diagnózisát a nemzetközi kritériumrendszerek alapján mondtuk ki.

3. A székrekedés ill. hasmenés diagnosztikai kritériumai

Azt, hogy mikor beszélhetünk hasmenésről, vagy székrekedésről, definiálni kellett.

- A hasmenést a következőképpen határoztuk meg: napi többszöri (legalább 3x) híg/vízszerű széklet több mint egy hónapon keresztül (ami több mint napi 250g híg székletet jelentett).
- A székrekedés definíciója sem egyszerű. Általában véve a legtöbb beteg a következő tünetegyüttest mutatja (részben vagy egészében): túlságosan ritka, vagy elégtelen mennyiségűnek érzett, illetőleg nehéz, kemény székletürítés (kevesebb, mint heti 3 széklet). Egy Egyesült Államokbeli epidemiológiai tanulmány szerint a székrekedés akkor mondható ki, ha a széklet teljes és spontán kiürítése legalább heti háromszori alkalommal nem történik meg (60). Mi a munkánkban egy konszenzuson (Rome II.) alapuló definíciót használtunk. (61)

ROME II. kritériumrendszer

- Legalább 12 hónapon át meglevő hasi fájdalom vagy diszkomfort érzés, mely az alábbiak közül legalább kettővel társul:
 - székletürítés utáni megkönnyebbülés érzés
 - székletürítés frekvenciájának megváltozása
 - széklet konzisztenciájának megváltozása
- Tünetek, melyek megerősítik az IBS diagnózist:
 - kóros gyakoriságú székletürítés (>napi 3 alkalommal vagy < heti 3 alkalommal)
 - kóros állagú széklet (kemény/bogyós vagy laza/vizes hasmenés)
 - kóros széklet passzázs (székletürítés utáni elégtelen kiürülés érzés, urgencia-érzés, erőlködés)
 - nyákürítés
 - hasi feszülés érzés

4. Endoscopos, histológiai és képalkotó eljárások

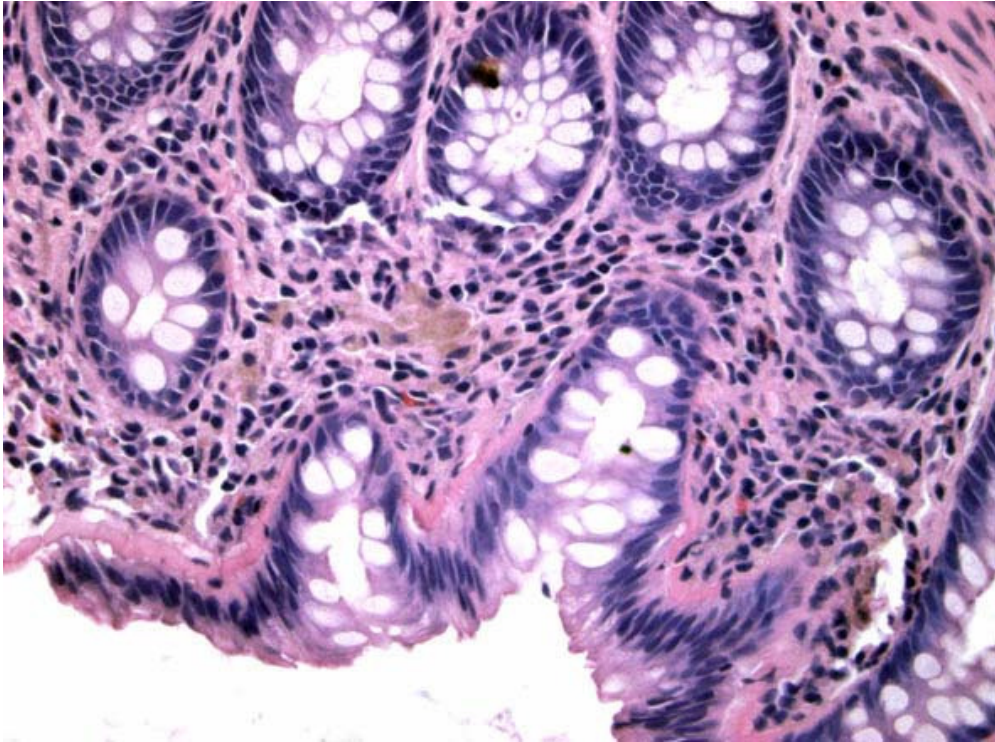
- Crohn betegség és colitis ulcerosa gyanúja esetén minden esetben végeztünk képalkotó vizsgálatot, ami UH, CT ill. natív és kontrasztanyagot rtg. vizsgálat volt.
- A vizsgálatokat a DEOEC Radiológiai Klinikájának munkatársai végezték (fistulographia esetén magam és a radiológus).
- Endoscopia a klinikum alapján alsó és felső endoscopyt egyaránt jelenthetett (gastroscoopia, enteroscoopia, rectoscoopia, sigmoidoscoopia és colonoscoopia). Ezeket a vizsgálatokat a III. Belgyógyászati Klinika Endoscopos Laboratóriumában magam és kollégáim végezték.
- Szövettani vizsgálat részben endoscopia, részben a szükségessé váló műtét alkalmával történt.
- A szövettani vizsgálatokat a DE OEC Patológiai Intézetének munkatársai végezték.

Microscopos colitis esetében colonoscopos vizsgálattal, vagy kontrasztanyagot vizsgálattal a bél gyakorlatilag nem mutat eltérést, ezért a diagnózis a vastagbélből vett minták szövettani vizsgálatán alapul. Az esetek több mint 90%-ban a collagen colitis bizonyítható a rectumból vagy sigmából vett biopsiás anyagokból.

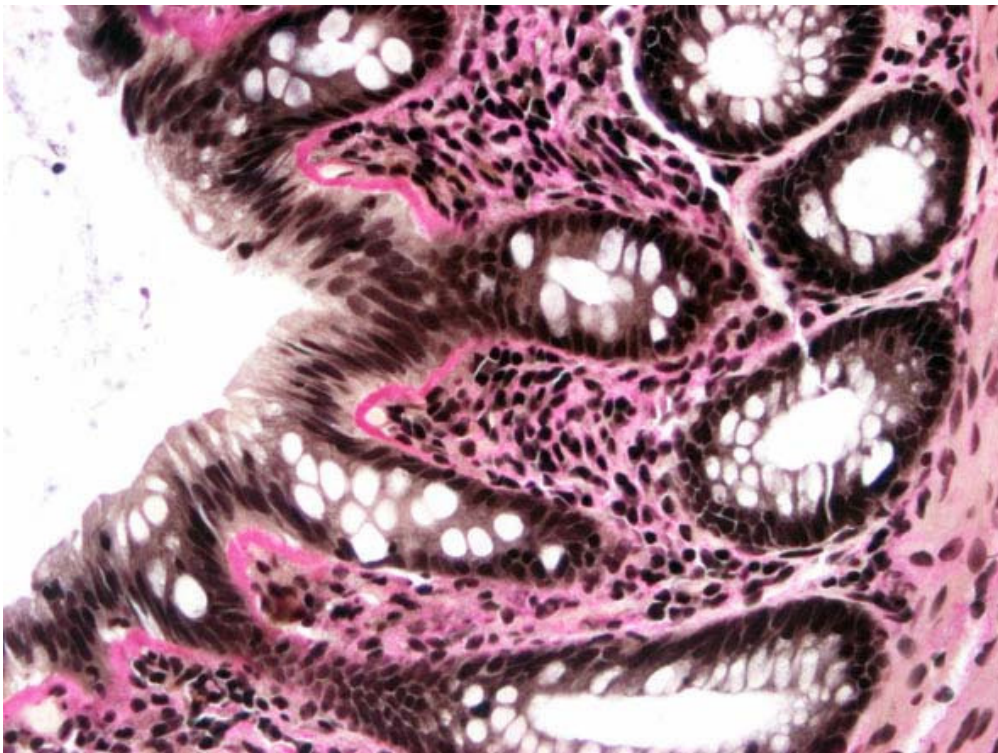
A microscopos colitis szövettani diagnózisának elemei

1. Collagen colitis esetében

- megvastagodott (10-100 mikrométeres) subepithelialis kollagénréteg (ez a vastagság rendes körülmények között mintegy 3-4 microméter. Az abnormalis köteg döntően III. és VI. típusú kollagénből áll)
- és intraepithelialis lymphocytás beszűrődés

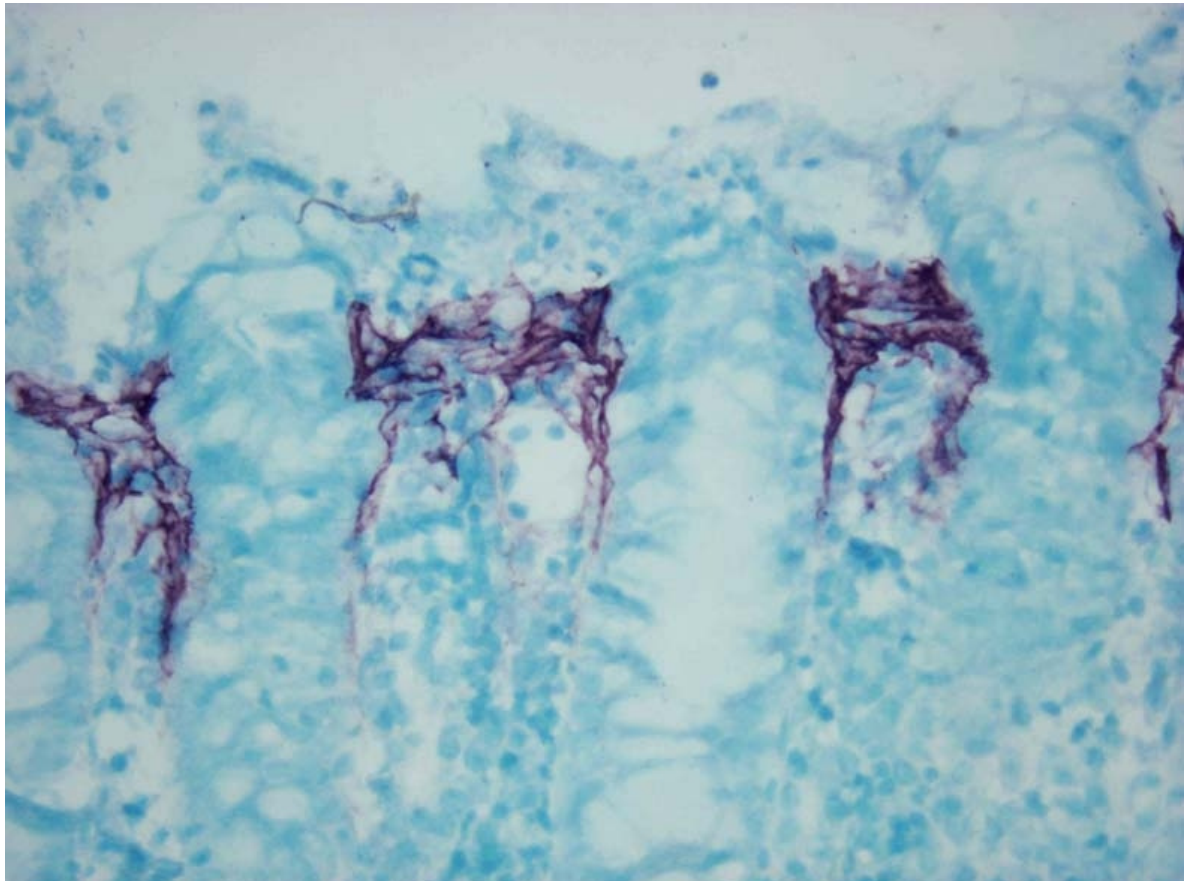


5. ábra. Collagen colitises betegünk vastagbél biopsiájából készített szövettani metszet, HE festéssel. Jól látható a subepithelialis megvastagodott kollagénsáv. (x200)



6. ábra. Collagen colitises betegünk vastagbél biopsiájából készített szövettani metszet van Gieson festéssel. Itt is jól megfigyelhető a subepithelialis megvastagodott kollagénsáv. VG festés. (x200)

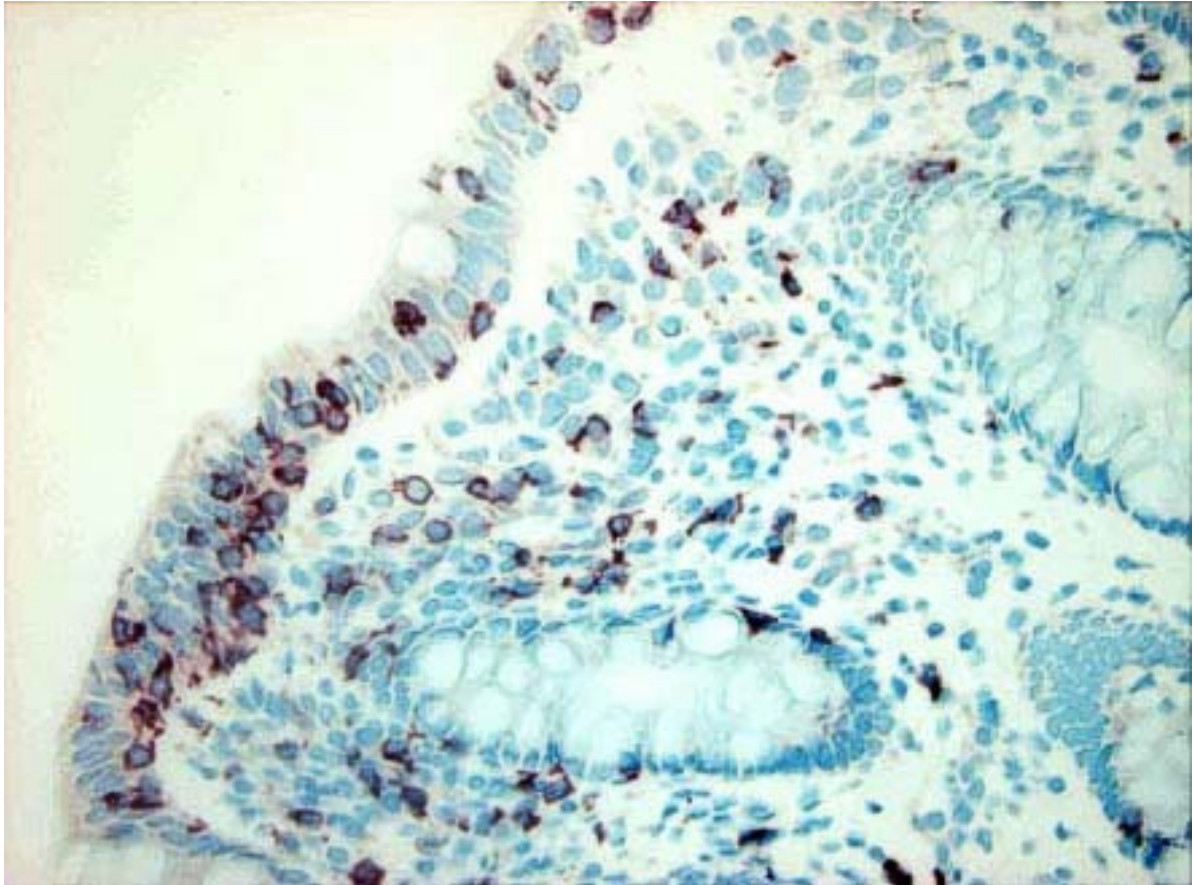
- Megjegyzés: Amennyiben a szövettani metszetben a kollagénréteg megvastagodása a szokásos festéssel nem mutatható ki, a diagnózis felállítása a kiszélesedett subepithelialis tenascin sáv kimutatásán alapszik. A diagnózis kimondható:
 - ha a tenascin réteg szélesebb, mint 10 mikrométer
 - a lamina propria felé a széle elmosódott
 - és pericryptalisan is megtalálható. (62-64)



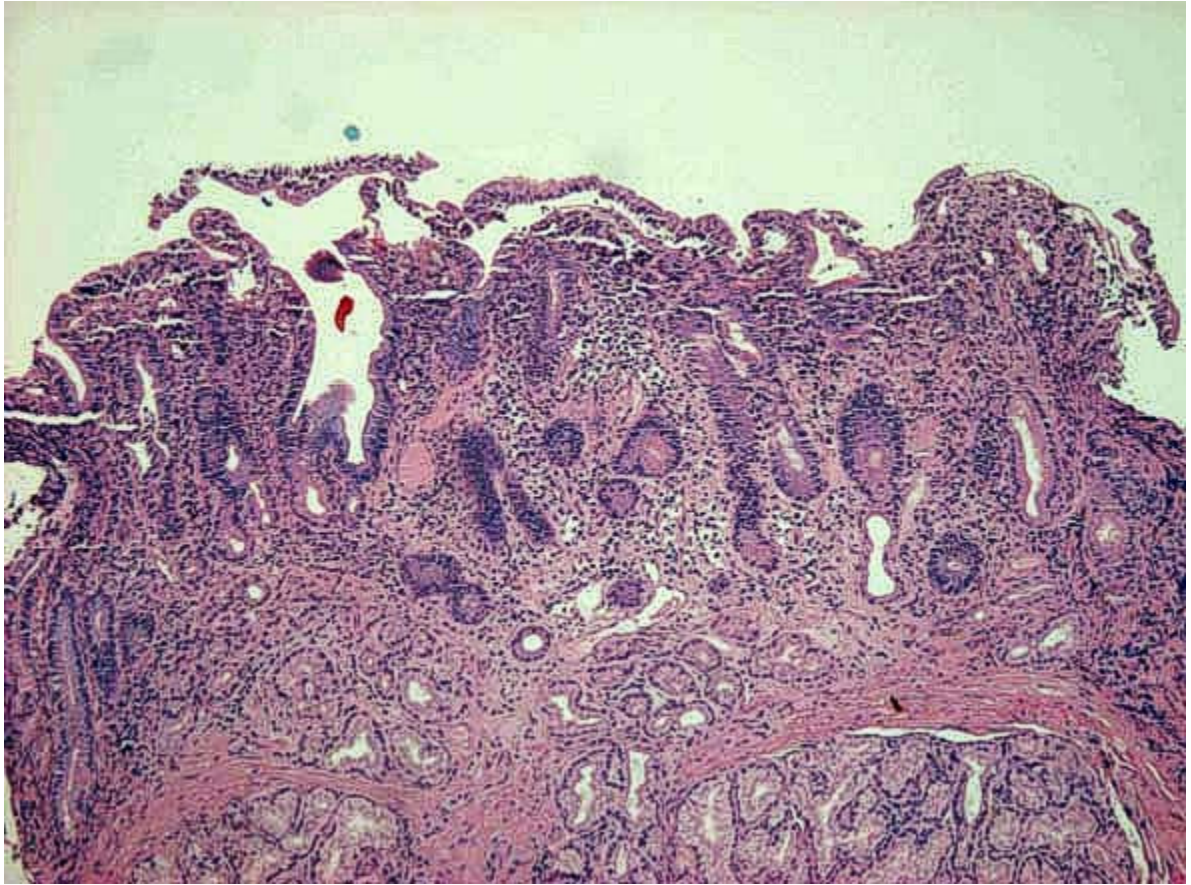
7. Ábra. Colon mucosa collagen colitisben szenvedő betegünkől vett szövettani mintában. Tenascin elleni monoclonalis antitesttel végzett immunhisztokémiai reakció. Jól látható a kiszélesedett tenascin sáv subepithelialisan, mely lefelé elmosott szélű, és pericryptalisan is megjelenik. (x400)

2. Lymphocytás colitis esetében

- a lymphocytaszám nagyobb, mint 25/100 enterocyta, ezek általában CD8+ T-sejtek az epitheliumban és a lamina propriában.
- Az egyéb gyulladásos sejtek közül az eosinophilok, a hízósejtek és a neutrophilok szaporodhatnak fel.



8. Ábra. Jelentősen emelkedett intraepithelialis lymphocytaszám látható lymphocytás colitisben szenvedő betegünk vastagbélből vett szövettani mintájában. CD8 elleni monoklonális antitesttel végzett immunhisztokémiai reakció VIP chromogén és metilzöld magfestés. Intraepithelialisan látható emelkedett számú CD8 pozitív T lymphocytá. (x200)



9. Ábra. *Lymphocytás colitisben szenvedő betegünkből vett szövettani minta. HE festés mellett a csaknem teljesen ellapult nyálkahártya felszín látható, hyperplasiás cryptákkal. A felszíni hám degeneratív jeleket mutat. (x100)*

5. Laboratóriumi és immunszerológiai eljárások

A szérum mintákat összegyűjtöttük, majd -70 °C-on tároltuk a mérésekig, amit klinikánk Regionális Immunológiai Laboratóriumában végeztünk el.

ASCA IgA és IgG meghatározása:

A mintákat perifériás véna punkciója során nyertük a betegektől, majd a szérumot centrifugálással szeparáltuk. ASCA meghatározására Medizym® ASCA IgA és IgG ELISA tesztet (Medipan Diagnostica, Selchow, Germany) használtunk, ami alkalmas *Saccharomyces cerevisiae* ellenes antitestek kvalitatív/quantitatív meghatározására humán szérumban. Egy gyári teszt 96 mérésre alkalmas (beleértve a kalibrátorokat is). A meghatározást a gyári előírások szerint végeztük el egy 88 tagú vizsgálati sorozatban. 100 µl hígított szérumot (10 µl szérum + 0.5ml diluent) a mikrolemez lyukaiba mértünk, majd 60 percig 37°C-on inkubáltuk. Ezután minden lyukat ötször mostunk 300 µl pufferrel, majd 100 µl konjugátumot (birka anti-humán-IgA/IgG, torna peroxidázzal) pipettáztunk mindegyikbe. 30 perces 37°C-on történt inkubálás után ismét minden lyukat ötször mostunk 300 µl pufferrel, majd 100 µl szubsztrátot (3,3',5,5'-teramethylbenzidin, hidrogén-peroxidot tartalmazó citrát pufferben) tettünk minden lyukba. 10 percig sötétben szobahőmérsékleten inkubáltuk, majd 100 µl 1 M-os kénsavval állítottuk le a reakciót. Az optikai denzitást (OD) 450 nm-en olvastuk le 30 perccel ezután. A kvalitatív meghatározást a „binding index” (BI) számításával végeztük el: $BI = OD_{\text{minta}} / OD_{\text{cut-off kontroll}} (20 \text{ U/ml})$.

Mycobacterium avium subspecies *paratuberculosis* antitest meghatározása:

A gyártó előírásai szerinti módon HerdChek® *Mycobacterium paratuberculosis* Test Kit-t használtunk (IDEXX). Ez egy ELISA teszt, ami a szérumban *Mycobacterium paratuberculosis*-specifikus antitestek meghatározására szolgál szarvasmarhában. Követtük a gyári előírásokat a humán szérumoknál is, de adaptáltuk emberre: nem volt hivatalos cut-off értékünk, de Dr. Collins (John's Testing Center School of Veterinary Medicine, Madison, WI, U.S.A.) tanácsára egészséges (magyar) kontrolloknál ezt meghatároztuk. (24) A HerdChek® *M. pt.* antitest teszt kit érzékenységét *Mycobacterium phlei*-vel történő

előkészítéssel fokoztuk. A gyári teszt-kit az antigént (a MAP VRI 316/102-2 törzsének crude protoplasma antigénjét), anti-bovin IgG-t torma peroxidázzal conjugálva, hidrogén-peroxidot és tetramethyl benzidint tartalmazó pufferben enzim szubsztrátot, és a reakciót leállító oldatot tartalmaz. A protein G-HRP conjugatum szintén a teszt jellegzetessége. Az optikai denzitásból S/P ratiót határoztunk meg felhasználva a teszthez kapott negatív és pozitív kontrollokat is ($S/P \text{ ratio} = \frac{\text{a minta OD} - \text{a negatív kontroll OD-je}}{\text{a pozitív kontroll OD-je} - \text{a negatív kontroll OD-je}}$). Mindent mérést duplikátumban végeztünk el.

Allergénspecifikus-IgE meghatározás:

Vizsgálatunk során a betegek szérumából allergénspecifikus-IgE meghatározást végeztünk. Az általunk használt laboratóriumi módszer az ALLERgen system (Adaltis Italia SpA, Bologna, Italy). A rendszer egyrészt a biotinizált allergént (ALLERgen) tartalmazó kitekből, másrészt egy automatizált készülékből (ALLERTECH) áll. A rendszer ELISA alapú, mind az össz-, mind az allergénspecifikus IgE meghatározására alkalmas. Minden reagens folyékony formában, felhasználásra kész állapotban van jelen. Egy meghatározáshoz egy betegtől 50 microliter szérum szükséges. Az eredmények értékeléséhez az ALLERgen System standard görbéket használ: a kalibrációs skála 0-1000 kU/l az össz-IgE és 0.36-100 kU/l a specifikus IgE-re vonatkozóan.

6. Statisztikai módszerek

Az összefüggéseket a kapott eredményekből statisztikai módszerekkel elemeztem és táblázatokban ill. grafikonon ábrázoltam. A statisztikai elemzéshez az SPSS v11.0 és a Microsoft Excel-t használtam (Fisher-féle egzakt teszt, kétmintás Student-féle t-próba, Mann-Whitney-próba).

IV. EREDMÉNYEK

1. Microscopos colitisek klinikai és immunológiai vonatkozásai. A vizsgálat eredményeinek összefoglalása.

A kórszövettani vizsgálatok elvégzése után 58 betegünkön igazoltam collagen colitist vagy lymphocytás colitist. A betegeknek a colonoscopos vizsgálatot a következők miatt végeztük: hasi dyscomfortt és/vagy fájdalom (leggyakrabban sigmatáji), széklet habitus megváltozása (idült hasmenés ill. székrekedés) ill. testsúlyváltozás (csökkenés). A macroscopos kép minden esetben negatív volt. Az első érdekes megfigyelés az volt, hogy az 58 beteg közül 25 idült székrekedést panaszolt és csak 33 betegnél volt meg a hasmenés. Bár statisztikai értelemben viszonylag kevés beteget vizsgáltam, megjegyzendő egyrészt, hogy hazánkban eddig még nem történt hasonló felmérés, így a betegség hazai előfordulása ismeretlen, másrészt hogy a nemzetközi irodalomban sincs csak néhány, legfeljebb száz-kétszáz beteget összehasonlító tanulmány. A székrekedéses csoport kiemelése külön figyelmet érdemel. Mivel a nemzetközi irodalomban a "klasszikus" definíció szerint nem a székrekedés, hanem hasmenés szerepel, a legtöbb tanulmányban ezeket a betegeket vagy nem tárgyalták, vagy nem egyértelmű a leírásból, hogy a szövettani eltéréseken kívül mit is jelentett a klinikum ezekben az esetekben. Ezért kell bővebben tárgyalni ezt a kérdést és egyértelműbbé tenni a terminológiát, mivel indokolt lehet a microscopos colitisen belül klinikai szempontból két altípusról beszélni: típusos/klasszikus vagy hasmenéses MC ill. atípusos vagy székrekedéses MC. A collagen colitises betegek átlagéletkora 51.81 év, a lymphocytás colitises betegeké 46.99 év volt a vizsgálat időpontjában. Más szempontból nézve a microscopos colitises betegek közül a székrekedésesek átlagéletkora 54.95 év volt, míg a hasmenéseseké 47.32. Itt szignifikáns összefüggést találtam ($p=0.032$). A betegek demográfiai adatait és a tüneteiket a különböző kórképekben, táblázatban összegeztem.

- Betegszám: 58
- Az irodalomban ismert, klasszikusan hasmenéssel járó kórképek mellett jelentős számban obstipatio típusú betegeket is találtam: hasmenéses: 33 beteg ill. obstipáló: 25 beteg

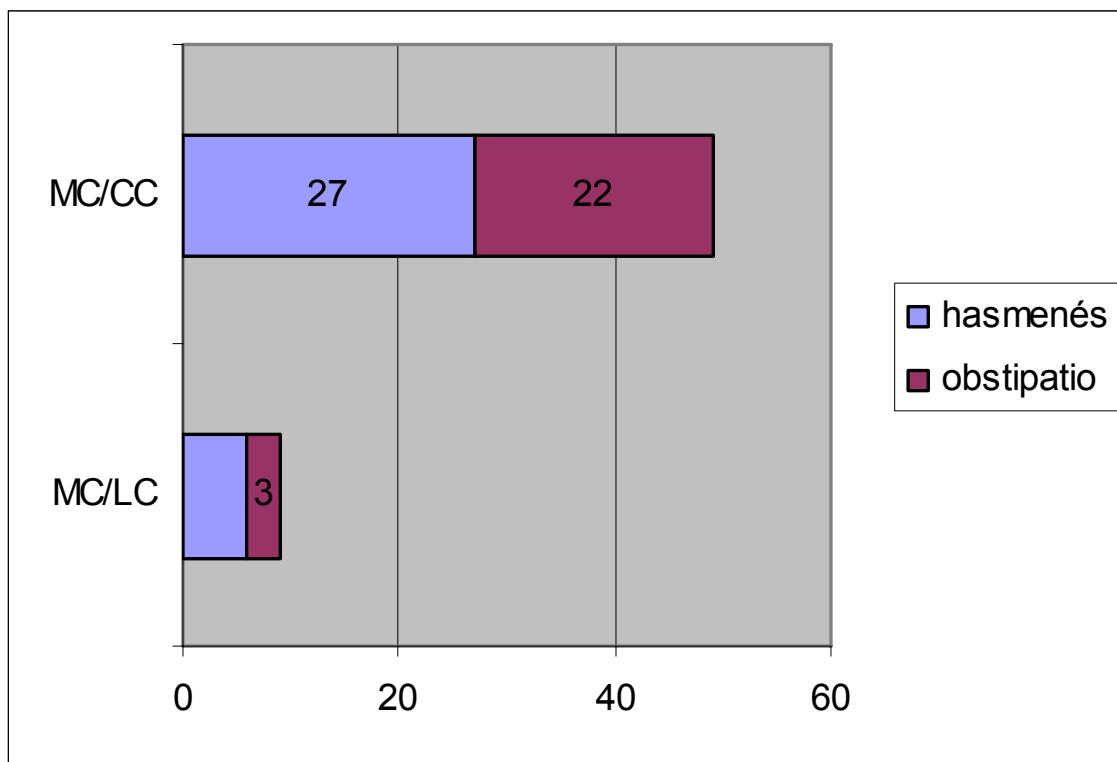
1. táblázat. A *microscopos colitis*ben szenvedő betegek adatai és a tünetek.

	Collagen colitis (n = 49) Átlagéletkor: 51.81 év	Lymphocytás colitis (n = 9) Átlagéletkor: 46.99 év
Nem (fő/nő)	23/26	2/7
Hasmenés	27 (55.1%)	6 (66.66%)
Székrekedés	22 (44.9%)	3 (33.33%)
Hasi fájdalom	21 (42.85%)	5 (55.55%)
Fogyás	17 (34.69%)	3 (33.33%)
Allergiás betegség ¹	24 (48.98%)	2 (22.22%)
Autoimmun betegség ²	22 (44.89%)	2 (22.22%)

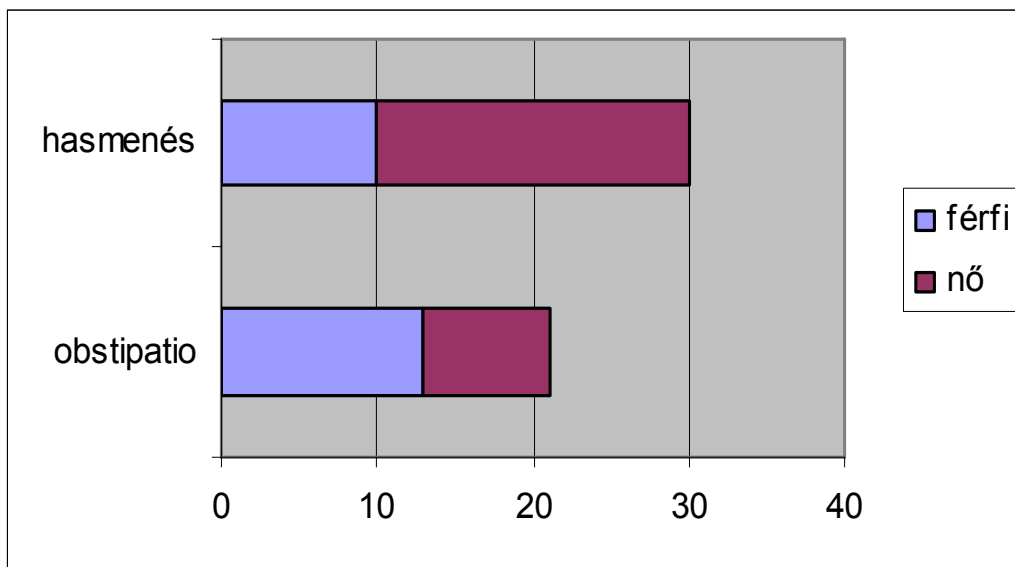
¹Allergiás betegség: asztma, allergiás rhinitis, allergiás urticaria és/vagy fokozott IgE típusú antitest válasz étel allergénekre.

² Autoimmun betegség: Szisztémás Lupus Erythematosus, Rheumatoid Arthritis, Sjögren Szindróma, Nem Differenciált Collagenosis, Hashimoto thyreoiditis ill. Crohn betegség valamint Lisztérzékenység.

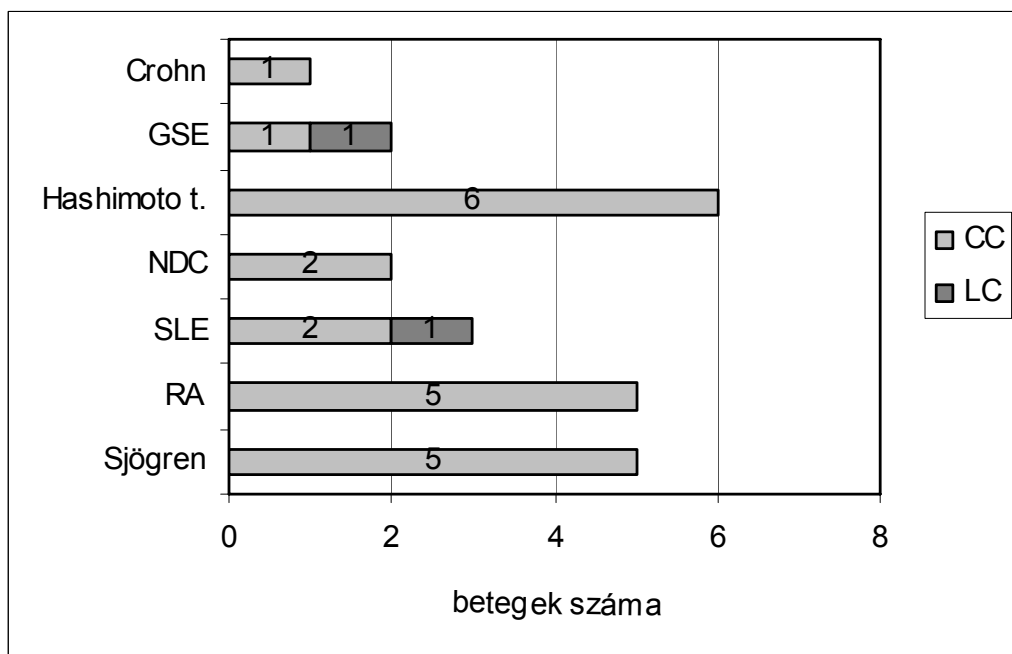
2. Táblázat. A *microscopos colitises* betegek megoszlása a tünetek (obstipatio vagy hasmenés) függvényében.



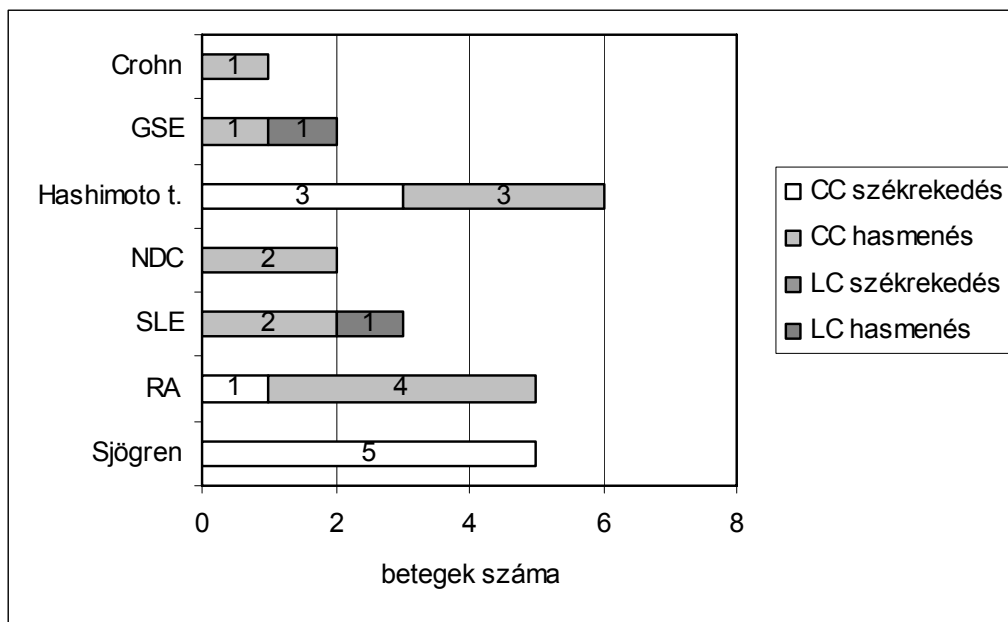
3. Táblázat. A *microscopos colitises* betegek nemi eloszlása a tünetek (obstipatio vagy hasmenés) függvényében. Kb. kétszer annyi nőnek volt hasmenése, mint székrekedése, míg a férfiaknál nem volt ilyen nagy különbség, de több volt a székrekedéses közöttük, mint hasmenéses



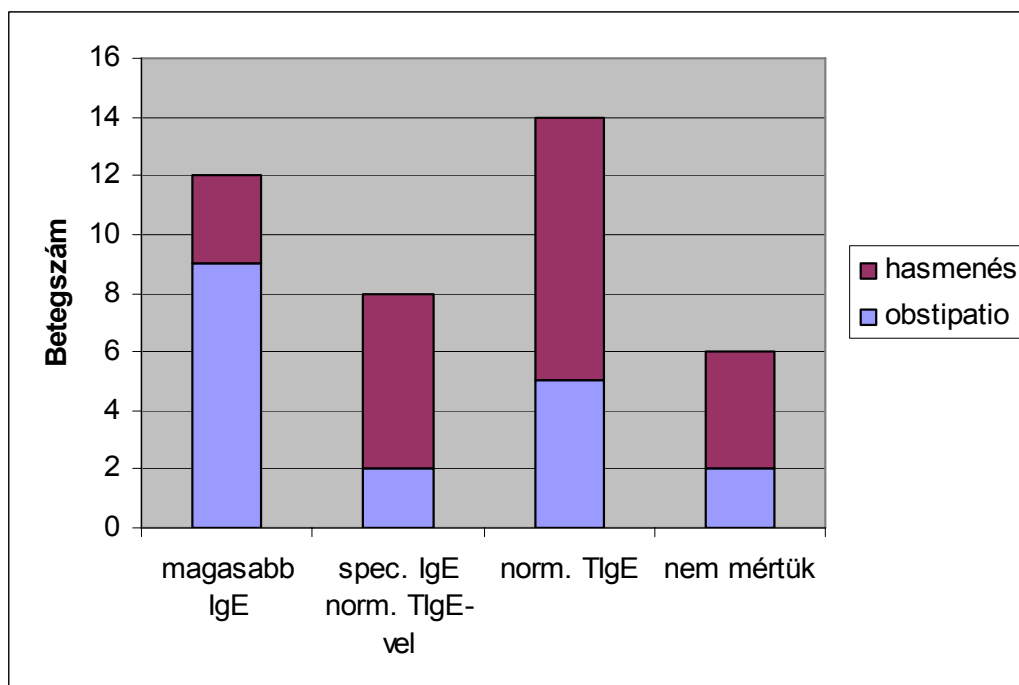
4. Táblázat. Autoimmun kórképek *microscopos colitises* betegekben. 24 betegnél autoimmun betegség társult a *microscopos colitissel*.



5. Táblázat. Az egyes autoimmun kórképeken belül az obstipáló ill. hasmenéses típusú *microscopos colitises* betegek aránya. Kiemelendő az 5. táblázatból, hogy Sjögren szindróma csak székrekedéssel (és csak collagen colitissel társultan) fordult elő, míg SLE ill. NDC és *microscopos colitis* társulásakor csak hasmenést figyeltünk meg.



6. Táblázat. Totál IgE ill. allergén specifikus IgE a collagen colitises betegeknél



- Leggyakoribb: szója, földimogyoró, paradicsom ill. tojás
- A szövettani metszetben szignifikánsan emelkedett hízósejt számot találtunk ezeknél a betegeknél a kontrollokhoz képest

A leggyakoribb tünet a hasi fájdalom és a fogyás volt, ami előfordulásukat tekintve nem mutatott különbséget az altípusok (collagen colitis és lymphocytás colitis között (hasi fájdalom: $p=0.431$). A betegek kórrajzában szereplő megelőző cholecystectomiát ill. appendectomiát is figyelembe vettem, mivel az irodalomban többen kerestek ezzel összefüggést, a betegség kialakulását illetően. A collagen colitises betegeknél 10 esetben fordult elő ilyen műtét (5-5) ill. 2 lymphocytás colitises betegnek appendectomiája volt. Itt nem találtam szignifikáns összefüggést (appendectomy: $p=0.227$).

Az 58-ból 24 betegnél már korábban is ismert volt valamilyen autoimmun betegség (a GSE-t ill. a Crohn betegséget is ide értettük): SLE (3), RA (5), SS (5), NDC (2), GSE (2), Crohn betegség (1) és Hashimoto thyreoiditis (6). Vizsgáltam az egyes autoimmun kórképek és a microscopos colitis típusának összefüggését (a székrekedést ill. a hasmenést illetően): a Sjögren szindróma csak collagen colitissel társult és mindig székrekedéssel járt, míg a SLE (2 beteg CC-el és 1 LC-vel) és a NDC (2 CC-es beteg) csak hasmenést panaszott. Megfigyeltem, hogy az autoimmun betegségek diagnózisa minden betegnél (évekkel) megelőzte a microscopos colitist. Itt nem szignifikáns összefüggést találtam ($p=0.079$) a betegek neme és a MC jelentkezésének ideje között: átlagosan férfiaknál 4.12 év telt el, míg nőknél 6.56 év.

Vizsgáltam a gyakoribb allergiás betegségek előfordulását (asztma, allergiás rhinitis és allergiás urticaria) és/vagy az esetleges fokozott IgE típusú antitest választ étel antigénekre minden microscopos colitises betegnél. 53-ból 24 esetben (45.28%) ezt igazolni is tudtuk: Collagen colitises betegeknél 22 esetben (47.82%) és lymphocytás colitises betegeknél 2 (28.57%) esetben. Az IgE típusú antitesteket a gyakorisági sorrendjükben nézve: mogoró, paradicsom, szójafehérje, tejfehérje, tojásfehérje és gliadin.

A microscopos colitises betegek többsége tehát idült (vízszerű) hasmenést panaszott, de egy nem elhanyagolható részük viszont a “szokásostól” eltérően székrekedést. Mindkét csoport egyaránt jól reagált az alkalmazott budesonidra (Budenofalk, Dr. Falk Pharma ill. Entocort, Astra Zeneca, 9mg/naponta per os) és gyakorlatilag remisszióba kerültek.

- Barta Z, Toth L, Szabo GG, Szegedi G. Collagenous colitis: constipation or diarrhoea? Gut. 2003 Aug;52 (8): 1230. **IF 6.323**
- Barta Zsolt: Mikroszkópos colitisek és immunológiai vonatkozásaik. Magyar Immunológia (elfogadva)

- Zsolt Barta, Gabriella Mekkel, István Csipő, László Tóth, Szabolcs Szakáll, Gábor G. Szabó, Gyula Bakó, Gyula Szegedi and Margit Zeher: Microscopic colitis: a retrospective study of clinical presentation in 53 patients. World J Gastroenterol 2005;11(9):1351-1355 **IF 3.318**
- Barta Zsolt, Szabó G. Gábor, Zeher Margit és Szegedi Gyula: Microscopic colitis. Orvosi Hetilap 2004 (bírálatra elküldve)

2. Anti-Saccharomyces cerevisiae antitest előfordulása Crohn betegeknél ill. összefüggése a betegség klinikai manifesztációjával. A vizsgálat eredményeinek összefoglalása.

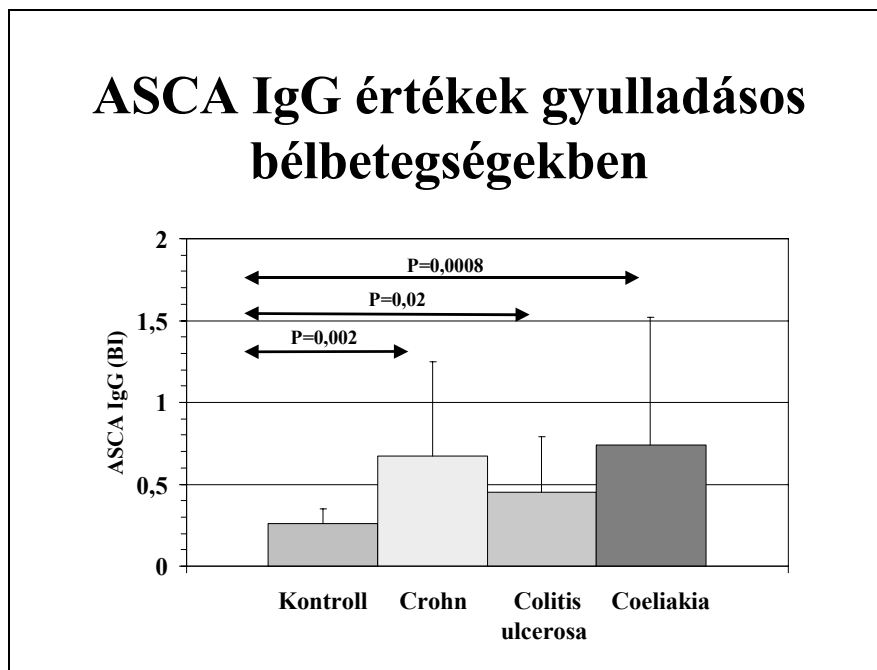
Nemzetközi irodalomban is kisszámú vizsgálat szerepel Anti-Saccharomyces cerevisiae antitest (ASCA) kimutatására, magyar felmérés magyar beteganyagban eddig nem volt. Nem ismert, hogy nálunk milyen gyakori az ASCA (van-e bármilyen különbség egyéb populációval összehasonlítva), ezért vizsgáltam klinikánkon gondozott, szövettanilag is igazolt Crohn betegeinknél (42 eset) az ASCA antitest előfordulását és a CD klinikai megjelenését. Kontrollként colitis ulcerosás (10 eset), GSE-s (16 eset) és egészséges személyek (20 eset) szérumait használtuk.

A megfigyeléseim szerint gyulladásos bélbetegségben, de csak a Crohn betegségben az ASCA gyakran előfordul, míg az egészséges populációban ez nem jellemző. Colitis ulcerosára ASCA pozitívitas szintén nem jellemző. Érdekes megfigyelés, hogy a lisztérzékeny betegektől vett mintákban is jelentős az ASCA pozitívitas. ASCA pozitívitas esetén mind IgG mind IgA típusú antitestek kimutathatók.

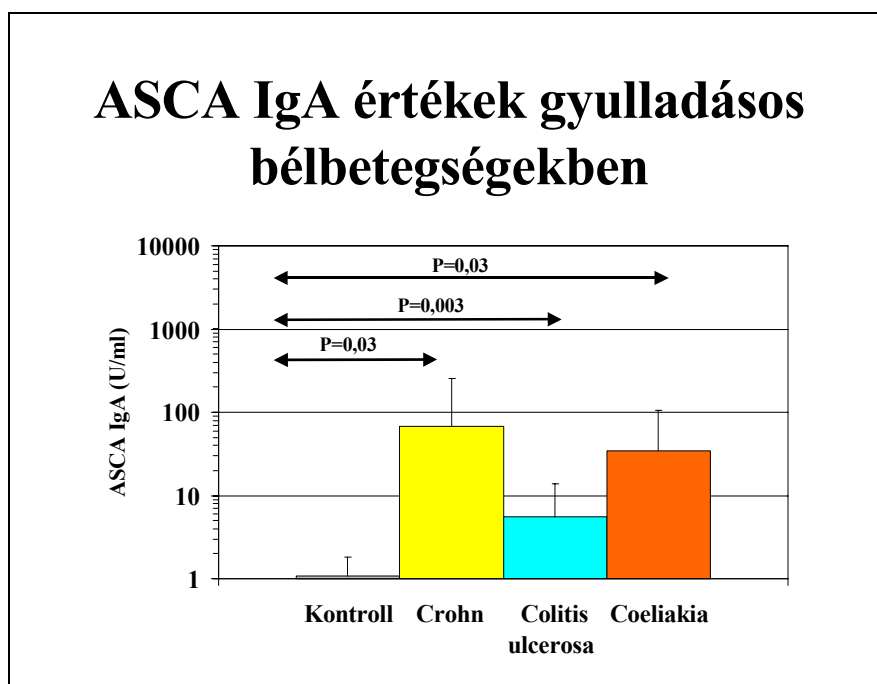
7. Táblázat. ASCA pozitív betegek aránya különböző gyulladásos bélbetegségekben. 68 beteg adatát ábrázoltam a táblázatban. Az egészséges kontrolloknál nem volt ASCA pozitív.

	ASCA IgG+	ASCA IgA+	ASCA IgG+IgA+	IgG vs IgA korr. (R=)
Összes beteg (n=68)	5	4	10	0.75
Crohn beteg (n=42)	1	2	8	0.81
Colitis ulcerosa (n=10)	2	1	0	-0.01
Coeliakia (n=16)	2	1	2	0.50

10. Ábra. ASCA IgG értékek gyulladásos bélbetegségekben. A kvalitatív meghatározást a „binding index” (BI) számításával végeztem el. A Crohn betegek mellett kiemelendő a coeliakiás betegcsoport is.



11. Ábra. ASCA IgA értékek gyulladásos bélbetegségekben. Az ASCA IgG értékhez hasonlóan kaptam pozitivitást. A coeliakiában itt is látható a Crohn betegséghez hasonló eltérés.



Különös figyelmet fordítottam a vizsgált Crohn betegekre. Kiemelendő, hogy az ASCA elsősorban a vékonybél érintettség esetén volt kimutatható a Crohnos betegeknél, de ezekben az esetekben is mind IgG, mind IgA típusú antitestek igazolhatók voltak. Fontos megfigyelés ezzel összefüggésben, hogy az ASCA pozitív eseteinknél a Crohn betegség súlyosabb, sebészeti beavatkozást is igénylő lefolyást mutatott.

7. Táblázat. Az ASCA pozitív Crohn betegeim adatainak összefoglalása az ASCA IgG és IgA antitestek, a betegek életkora, neme és az érintett bélszakaszt figyelembe véve.

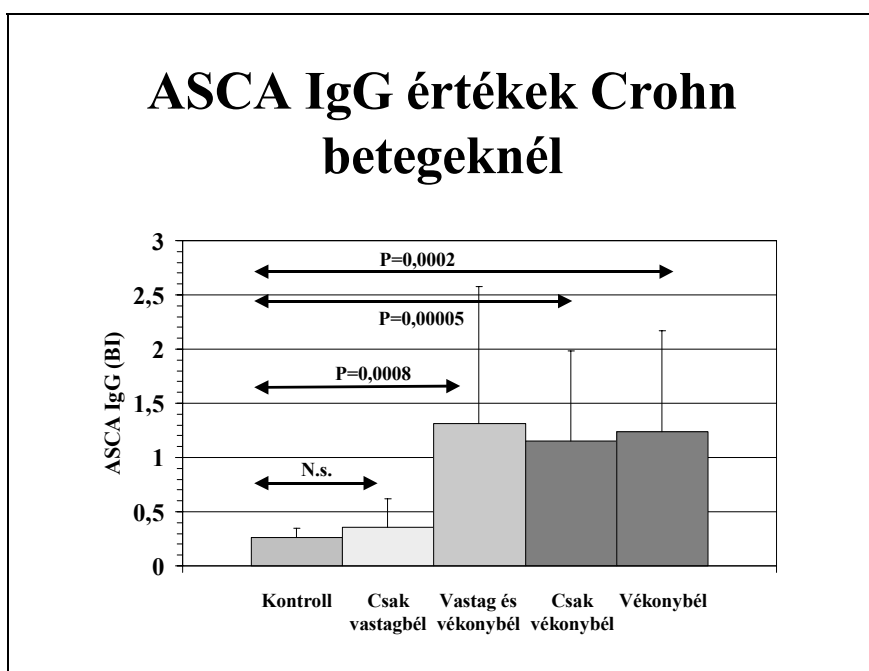
Eset	ASCA IgG	ASCA IgA	ASCA IgG+IgA	Életkor	Nem	Érintett bélszakasz
1.		+		19	Nő	Terminális ileum
2.			+	46	Férfi	Terminális ileum
3.			+	37	Férfi	Terminális ileum
4.			+	38	Nő	Terminális ileum
5.	+			50	Nő	Colon
6.			+	29	Férfi	Duodéniumtól a rectumig
7.		+		40	Nő	Terminális ileum
8.			+	24	Férfi	Terminális ileum + colon
9.			+	49	Nő	Duodéniumtól a rectumig
10.			+	41	Nő	Terminális ileum
11.			+	27	Férfi	Terminális ileum + colon

8. Táblázat. ASCA pozitív betegek aránya Crohn betegeknél az érintett bélszakaszokat figyelembe véve.

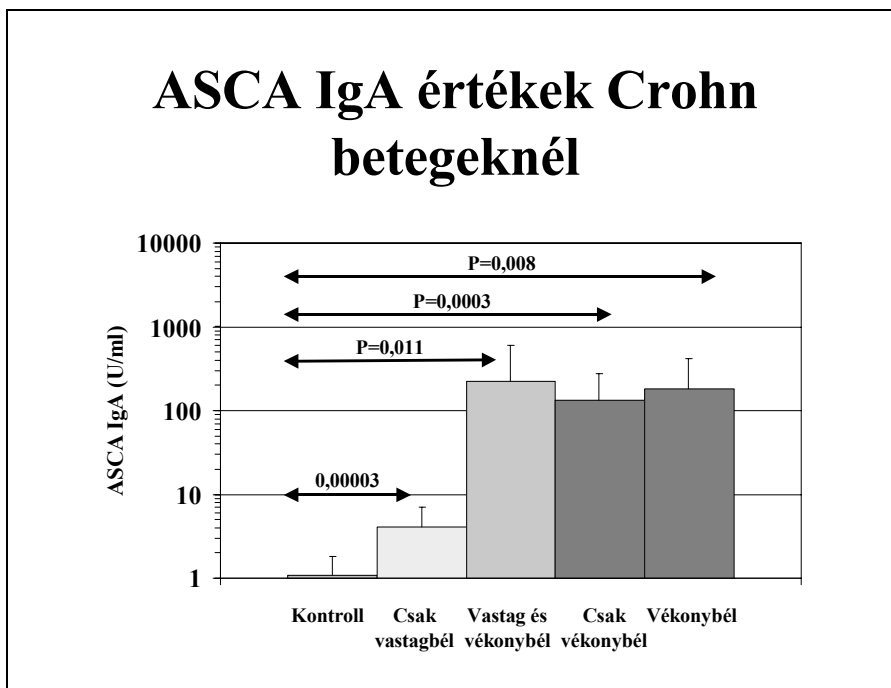
Érintett bélszakasz	ASCA IgG+	ASCA IgA+	ASCA IgG+IgA+
Csak vastagbél (n=27)	1	0	0
Vastag- és vékonybél (n=8)	0	0	4
Csak vékonybél (n=7)	0	2	4
Vékonybél (n=15)	0	2	8

ASCA IgG+ vs. vékonybél érintettség: $p < 0,0004$, ASCA IgA+ vs. Vékonybél érintettség: $p < 0,0001$

12. Ábra. ASCA IgG értékek Crohn betegekénél az érintett bélszakaszokat figyelembe véve.
Elsősorban a vékonybél érintettsége esetén kimutatható.



13. Ábra. ASCA IgA értékek Crohn betegekénél az érintett bélszakaszokat figyelembe véve.
Elsősorban a vékonybél érintettsége esetén kimutatható.



Nem találtam semmilyen összefüggést az ASCA pozitivitás ill. az általam meghatározott egyéb immunszerológiai eredmények (pl. autoantitestek) között.

- Barta Zsolt dr., Csípő István dr., Antal-Szalmás Péter dr., Sipka Sándor dr., Szabó Gábor dr. és Szegedi Gyula Dr.: Anti-Saccharomyces cerevisiae antitest előfordulása Crohn betegeknél Orv Hetil. 2001 Oct 21;142(42):2303-7
- Zsolt Barta: ASCA and spondyloarthritis: with or without gut inflammation? E-letter. Ann Rheum Dis. 5 May 2003
- Zsolt Barta, István Csípő, Gábor G. Szabó and Gyula Szegedi. Seroreactivity against Saccharomyces cerevisiae in Patients with Crohn's Disease and Celiac Disease. World J Gastroenterol. 2003 Oct;9(10):2308-12. IF 3.318

3. Glutén szenzitív enteropátia (GSE) társulása Sjögren betegséghez, annak klinikai jellemzői és jelentősége. A vizsgálat eredményeinek összefoglalása.

Vizsgáltam a gastrointestinális tünetek előfordulását a Sjögren szindrómás betegek között: 111 beteg közül 41 esetben (36.93%) fordult elő hasi dyscomfort (hasi distensio, flatulentia) ill. étvágytalanság 7.2%-nál, hányinger, 5.4%-nál, hasmenés 9%-nál, vashiányos anaemia (felszívódási zavar miatt) 5.4%-nál. 10 esetben volt ismert IBS vagy laktóz intolerancia. Öt esetben volt igazolható szövettanilag is GSE, egy esetben csak a szerológia volt pozitív, akik átlagéletkora szignifikánsan alacsonyabb volt a többiekéhez képest ($P < 0.001$), míg a nemek arányában nem volt különbség. A SS ugyanannyi ideje volt ismert mindkét betegcsoportban és a tüneteik is hasonlóak voltak.

9. Táblázat. Gastrointestinalis tünetek a GSE (vagy GSE suspect) csoportban

Beteg	Tünet	Szövettani diagnózis
1	tünetmentes	GSE
2	hasi dyscomfort	aspecifikus jejunitis
3	hasi dyscomfort	GSE
4	hasmenés, anaemia	GSE
5	étvágytalanság, anaemia	GSE
6	hasi dyscomfort, anaemia	GSE

Laborleletek

A GSE-ben is szenvedő SS betegeknél magasabb We értéket találtunk, ($P=0.046$) és magasabb IgG ($P=0.004$), IgA ($P=0.002$), és IgM ($P=0.004$) szinteket. A többi szerológiai paraméterben nem különböztek (RF, ANF, ENA, SS-A és SS-B autoantitestek, valamint cryoglobulinok).

10. Táblázat. GSE-vel társult ill. GSE-vel nem társult SS-ban szenvedő betegeink néhány jellemzője

	SS ill. GSE társulása (n=5)	SS (n=106)	Szignifikancia
Életkor (év)	39.8 (28-53)	57 (38-77)	$P<0.001$
Nem (fő/nő)	1/4	10/96	nem szignifikáns
SS diagnózisnak ideje (években)	5.6 (3-7)	6.2 (1-22)	nem szignifikáns
Glanduláris tünet	1 (20%)	48 (45%)	nem szignifikáns
Extraglanduláris tünet	4 (80%)	63 (59%)	nem szignifikáns

11. Táblázat. GI tünetek betegeinknél

Tünet	SS ill. GSE társulása	SS	Szignifikancia
GI tünet összesen	4 (80%)	50 (47%)	nem szignifikáns
Hasi dyscomfort	2 (40%)	39 (36%)	nem szignifikáns
Étvágytalanság	1 (20%)	7 (6.6%)	nem szignifikáns
Hányinger	0	6 (5.6%)	nem szignifikáns
Hasmenés	1 (20%)	10 (9.4%)	nem szignifikáns

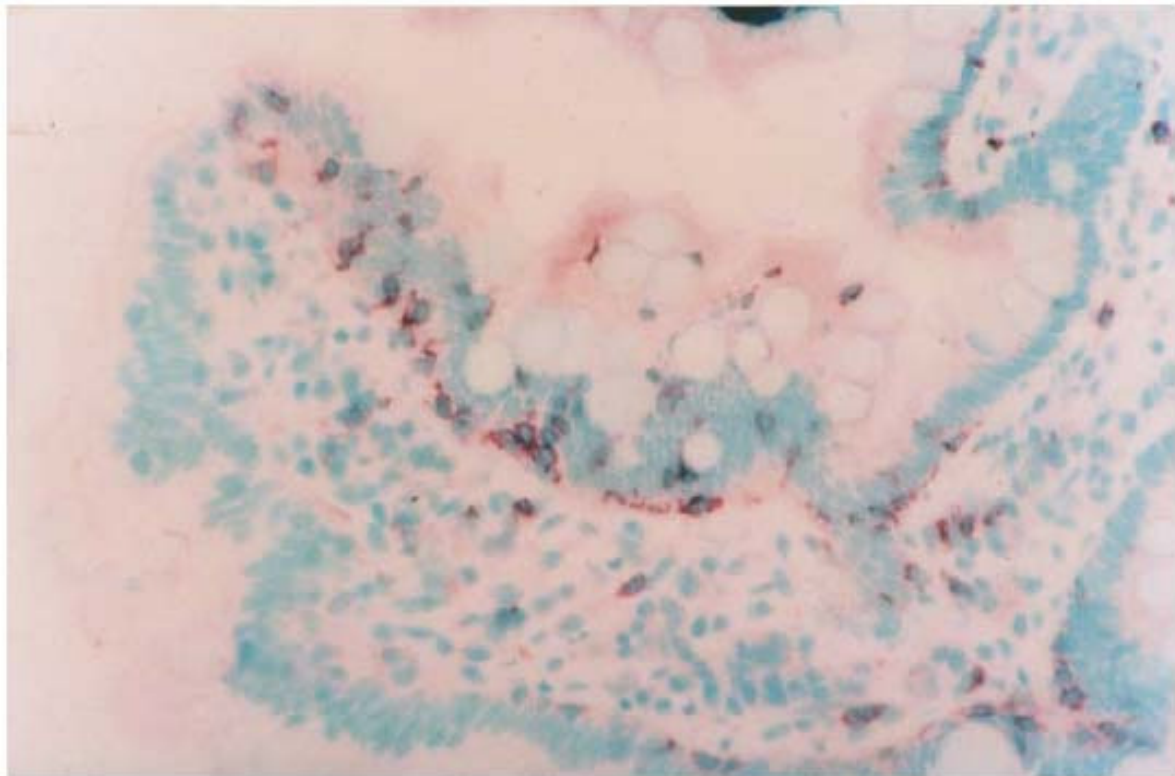
12. Táblázat. Laboratóriumi eltérések betegeinknél

Lelet	SS ill. GSE társulása	SS	Szignifikancia
^ We	4 (80%)	34 (32%)	$P= 0.046$
^ Serum IgG	4 (80%)	17 (16%)	$P= 0.004$
^ Serum IgA	3 (60%)	5 (4.7%)	$P= 0.002$
^ Serum IgM	2 (40%)	4 (3.7%)	$P= 0.023$
^ RF titer	4 (80%)	39 (36%)	nem szignifikáns
aANF pozitívitas	4 (80%)	44 (40.5%)	nem szignifikáns
aENA pozitívitas	3 (60%)	65 (61%)	nem szignifikáns
Cryoglobulin pozitívitas	0	7 (6.6%)	nem szignifikáns
aSS-A pozitívitas	5 (100%)	57 (53.7%)	nem szignifikáns
aSS-B pozitívitas	4 (80%)	42 (39.6%)	nem szignifikáns

Szövettani vizsgálat eredménye

Hat esetben találtunk a GSE-re jellemző szerológiai eltérést, de csak öt betegnél erősítette meg a diagnózist a szövettani vizsgálat. Ennek az észlelésnek a gyakorlati jelentősége az, hogy a szerológiában mind a három vizsgált antitest (gliadin, endomysium, szöveti transzglutaminase) megléte fontos, ill. hogy igazából mai napig a szövettani vizsgálat a döntő a betegség diagnózisában. Egyéb, nem GI kórkép esetében is ismert, hogy lehet pl. gliadin ellenes antitest pozitivitás, de ennek jelentősége nem ismert. (65)

14. Ábra. CD8+ lymphocytás intraepithelialis ill. mucosa infiltráció a duodenumban egy GSE-vel társult SS-ban szenvedő betegünkben. (CD8 immunhisztokémiai festés, x160)



- Peter Szodoray, Zsolt Barta, Gabriella Lakos, Szabolcs Szakáll and Margit Zeher. Celiac Disease in Sjögren's syndrome- a study on 111 Hungarian patients Rheumatol Int. 2003 Sep 17 **IF 1.013**
- Zsolt Barta, Gabriella Mekkel and Margit Zeher: Antigliadin antibodies in Huntington's disease Neurology. 2004 Aug 24;63(4):762 **IF 5.34**

4. *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* ellenes antitestek előfordulása gyulladásos bélbetegségekben. A vizsgálat eredményeinek összefoglalása.

Megállapítható, hogy a betegek és a kontrollok *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* ellenes antitest szintje szignifikánsan különbözik egymástól: a Crohn betegségben tehát valóban nem zárható ki a MAP ethipathogenetikai szerepe. Párhuzamosan vizsgáltam az ASCA előfordulását is, és a vizsgálat eredményei szerint az IgG és IgA ASCA szintek egyrészt összefüggést mutattak a CD vékonybél érintettségével, másrészt kiemelő, hogy ezeknél a betegeknél az anti-MAP antitestek is szignifikánsan magas értéket mutattak. Ezek alapján tehát felvethető az is, hogy a *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* ellenes antitest pozitivitás szintén a Crohn betegség vékonybél érintettségével függ össze.

Az eredményeinket táblázatokban és ábrákon összegeztem. Minden esetben meghatároztuk az ASCA (IgG-, és IgA) és *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* antitesteket. A következő két táblázatban az ASCA és *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* ellenes antitest pozitív betegeink adatait foglaltam össze. Ebben is jól látható, hogy mindkét antitest pozitivitás a vékonybél érintettséggel asszociálható.

13. Táblázat. Érintett bélszakaszok az ASCA pozitív Crohn betegségben szenvedő betegeknél.

Eset	Életkor (év)	Nem	Érintett bélszakasz	ASCA IgG+	ASCA IgA+	ASCA IgG és IgA+	anti-MAP+
1	19	nő	terminalis ileum		+		+
2	46	ffi	terminalis ileum			+	+
3	37	ffi	terminalis ileum			+	+
4	38	nő	terminalis ileum			+	+
5	50	nő	colon	+			-
6	29	ffi	duodenumtól a rectumig			+	+
7	40	nő	terminalis ileum		+		+
8	24	ffi	terminalis ileum + colon			+	+
9	49	nő	duodenumtól a rectumig			+	+
10	41	nő	terminalis ileum			+	+
11	27	ffi	terminalis ileum + colon			+	+

14. Táblázat. ASCA IgG, ASCA IgA ill. anti-MAP pozitivitások az érintett bélszakaszok függvényében

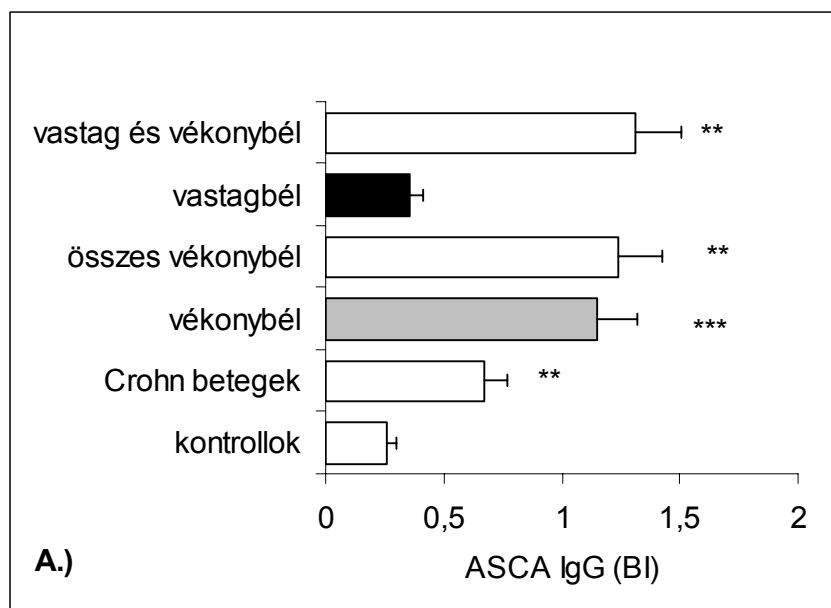
Érintett bélszakasz	ASCA IgG+ (%)	ASCA IgA+ (%)	anti-MAP+ (%)
csak vastagbél	6.6	0.0	20.0
vékony- és vastagbél	66.7	66.7	66.7
csak vékonybél	75.0	100.0	100.0
vékonybél együttesen	71.4	85.7	85.7

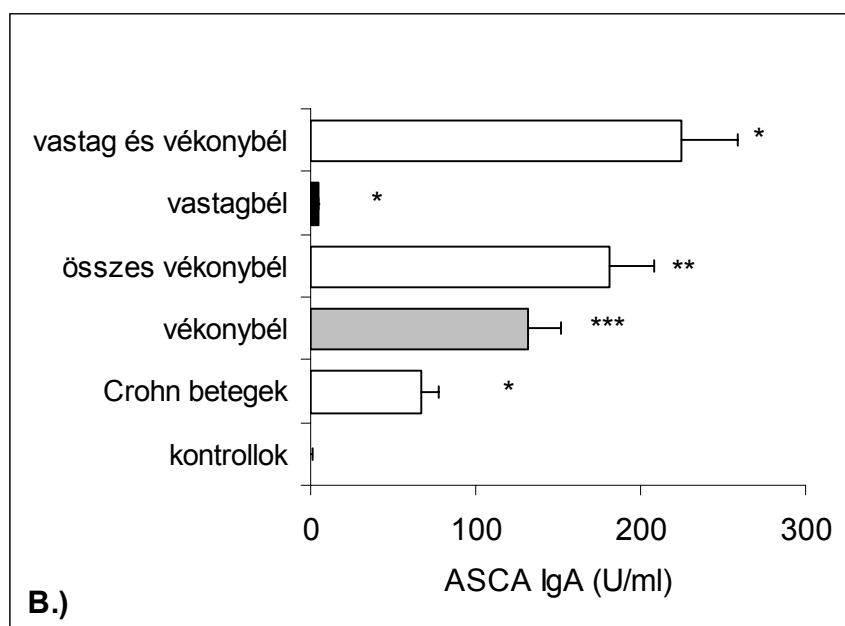
Már az eddigiek alapján egyértelműnek tűnik az ASCA és a *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* ellenes antitestek hasonló betegcsoportban való előfordulása, hiszen minden esetben a vékonybél érintettséggel látszik összefüggeni, de statisztikai módszerrel is megvizsgáltam a felvetést és szignifikánsnak bizonyult.

15. Táblázat. Az ASCA (mind az IgG, mind az IgA) és az anti-MAP antitestek szignifikáns összefüggést mutattak egymással, aminek jelentősége nem ismert.

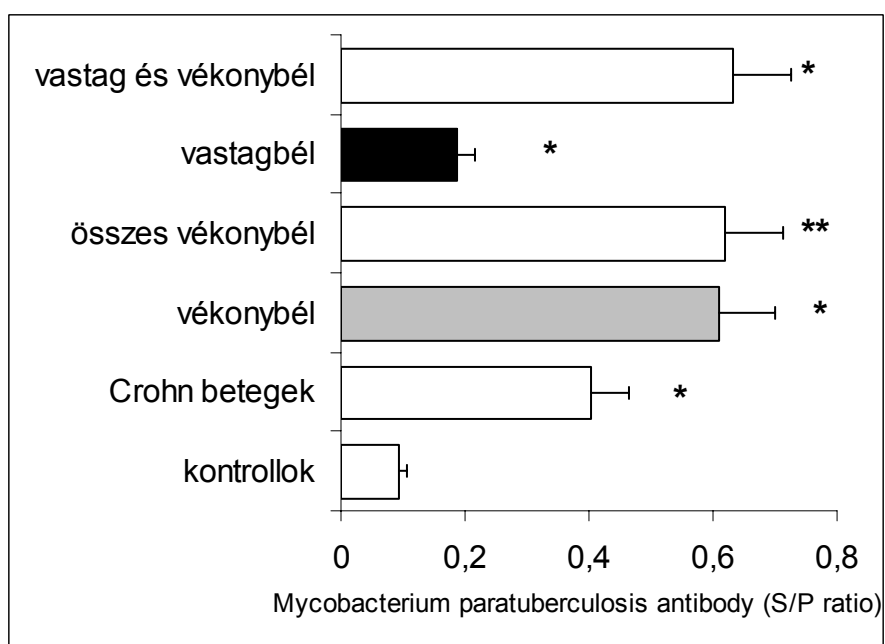
	anti-MAP	
	r	p
ASCA IgG	0.801	<0.0001
ASCA IgA	0.701	<0.0001

15-16. Ábrák. ASCA IgG (A) és ASCA IgA szintek (B) Crohn betegeinkben ($n = 42$). Az antitestek szintje szignifikánsan különbözött a betegek és a kontrollok között, kivéve az ASCA IgG-t annál, akinél a vastagbél volt beteg. (* $p < 0.01$, ** $p < 0.001$, *** $p < 0.0001$) Megállapítható, hogy az ASCA pozitivitás a Crohn betegséggel és annak vékonybél érintettségével függ össze.





17. Ábra. *Mycobacterium paratuberculosis* antitest Crohn betegekben (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$) Megállapítható, hogy a *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* ellenes antitest pozitivitás szignifikánsan összefügg a Crohn betegséggel és különösen annak vékonybél érintettségével.



- Zsolt Barta, István Csipő, Gabriella Mekkel, László Majoros and Margit Zeher: Seroprevalence of *Mycobacterium paratuberculosis* in patients with Crohn's disease. J Clin Microbiol. 2004 Nov;42(11):5432-3. **IF 3.565**

5. Intravenás pulsus cyclophosphamid therápia gyulladásoos bélbetegségekben: az eredmények összefoglalása.

Minden beteg összesen 6 alkalommal kapott kezelést, testsúlytól függetlenül 800 mg cyclophosphamidot kaptak alkalmanként, 500ml infusioban. A kezelésekek előtt és után laborvizsgálatokat végeztünk (vérkép, fehérvérsejt szám, vizelet üledék).

A javulást aktivitási index meghatározásával értékeltem, ami a nemzetközi irodalomban elfogadott és használt Crohn betegeknek a CDAI, colitis ulcerosás betegeknek az UC-DAI kiszámítását jelentette minden kezelés előtt. Minden beteg klinikai javulást mutatott a 2. kezelés után, és a 6. kezelés utánra kerültek teljes remissióba. Az elért remissio fenntartására betegek colitis ulcerosa esetében Imurant (2.5 mg/tskg/nap), Crohn betegség esetében methotrexatot (heti 1x15mg) kaptak per os.

16. Táblázat. A gyulladásoos bélbetegégekben szenvedő betegek adatai. Összesen 8 beteg (4 nő és 4 férfi) kapott kezelést. A táblázatban az életkoruk, a gyulladásoos bélbetegégek diagnózisaának ideje, az érintett bélszakasz, az aktivitási index a kezelés előtt és a kezelés befejezése után ill. a fenntartós kezelés módja szerepel.

Beteg	Életkor (év)/nem	Dg.	Igazolt IBD ideje (év)	Localizáció	CDAI 6 ciklus előtt/után	UC-DAI 6 ciklus előtt/után	fenntartó kezelés
1	46/nő	CD	26	colon- rectum	168/79		methotrexate
2	65/nő	CD	18	ileum- colon- rectum	231/86		methotrexate
3	49/nő	CD	22	ileum-colon	198/91		methotrexate
4	36/nő	CD	5	ileum-colon	242/98		methotrexate
5	59/ffü	UC	5	rectum		14/6	azathioprine
6	44/ffü	UC	5	rectum		15/8	azathioprine
7	29/ffü	UC	4	recto-sigma		13/6	azathioprine
8	29/ffü	UC	8	recto-sigma		14/7	azathioprine

UC-DAI: Modified Truelove and Witts activity index for Ulcerative Colitis

CDAI: CD Activity Index

Methotrexate: 15 mg/hét

Azathioprine: 2.5 mg/tskg/nap

Klinikánkon Crohn betegségben remissio indukcióra infliximab kezelést is alkalmazunk, de hasonló biológiai therápia colitis ulcerosában nem elérhető. Megvizsgáltam a pulsus

cyclophosphamid terápia költségeit és összehasonlítottam a Crohn betegségben alkalmazott biológiai terápia (Remicade® kezelés) költségeivel.

18. Táblázat. Biológiai terápia és pulsus cyclophosphamid terápia összehasonlítása

	Cyclophosphamid kezelés	Infliximab kezelés
Gyógyszer neve	Cytosan (Bristol-Myers Squibb)	Remicade (Schering-Plough)
Egyszeri adag	800mg	300mg
Adagolás módja	összesen 6 alkalommal, havonta 1x	összesen 6 hét alatt 3 alkalommal
Egyszeri kezelés gyógyszerköltsége	3039.67 Ft	462834 Ft
A kezelés összes gyógyszerköltsége	18238 Ft	1388502 Ft

A Crohn betegek valamennyien 36-65 év közötti nők voltak, míg colitis ulcerosában szenvedő betegek valamennyien 29-59 év közötti férfiak. Nem észleltem sem mellékhatást, sem szövődményét a kezelésnek.

- Zsolt Barta, Laszlo Toth, Gabor G. Szabo, Gyula Szegedi and Margit Zeher: Intravenous pulse cyclophosphamide therapy in Crohn's disease and ulcerative colitis. Gut. 2004 Jul;53(7):1058
IF 6.323
- Zsolt Barta, László Tóth, Gábor G. Szabó and Margit Zeher: Pulse cyclophosphamide therapy in inflammatory bowel disease. BMC Gastroenterology 2004. december (bírálat alatt)

6. Ételallergia vizsgálata gyulladásos bélbetegségekben és irritábilis bél szindrómában és az eredmények értékelése.

Vizsgálatom során mindhárom vizsgált betegcsoportban ill. a kontroll csoportban is igazoltam az allergén specifikus IgE antitestek jelenlétét az alkalmazott ELISA módszerrel. A kontroll csoportban kapott 6.6%-os pozitivitás (30 vizsgált személyből 2 fő) az irodalomban közölt 1-4%-nál egyébként szignifikánsan magasabb volt. (Megjegyzendő, hogy az irodalomban közölt érték nagyban függ az alkalmazott módszertől is, és például nem végeztem provokációs próbákat.) A kontroll csoportban mindkét fokozott allergén specifikus IgE antitest választ mutató személy szérumban egyetlen étel allergén (egyik esetben tejfehérje, a másikban szója) elleni specifikus antitestet tudtunk kimutatni, többszörös allergia nem fordult elő. Crohn betegségben 31 vizsgált beteg közül 3 esetében (1 férfi és 2 nő) igazolódott

fokozott allergén specifikus IgE antitest válasz (9.7%): közülük egy beteg esetében mutattam ki tejfehérje és szója ellenes antitestek együttes előfordulását. A másik két esetben egy-egy antitest jelenléte igazolódott (tej és paradicsom). Colitis ulcerosában 30 fős csoportból 4 betegben (1 férfi és 3 nő) volt jelen fokozott allergén specifikus IgE antitest válasz (13.3%), és egy beteg szérumában tejfehérje, tojásfehérje és szója ellenes antitestek együttesen igazolódtak. A másik három esetben önállóan fordult elő tej, mogyoró és szója elleni IgE típusú antitest. IBS-el gondozott betegeink között 10 esetben (7 férfi és 3 nő) igazolódott fokozott allergén specifikus IgE antitest válasz (34.5%), és több esetben is többszörös volt a pozitivitás. Érdekes megfigyelés, hogy az IBS-ben szenvedő és a vizsgálatban pozitív eredményt mutatók között az allergiára jellemző női dominancia helyett férfi túlsúly mutatkozott! A kapott eredményeinket a 6. táblázatban foglaltam össze. Az irodalomban közöltekkel megegyezően az egyes ételallergének előfordulási gyakorisága a tejfehérje < szója < paradicsom < mogyoró < tojásfehérje volt az általam végzett vizsgálatban is.

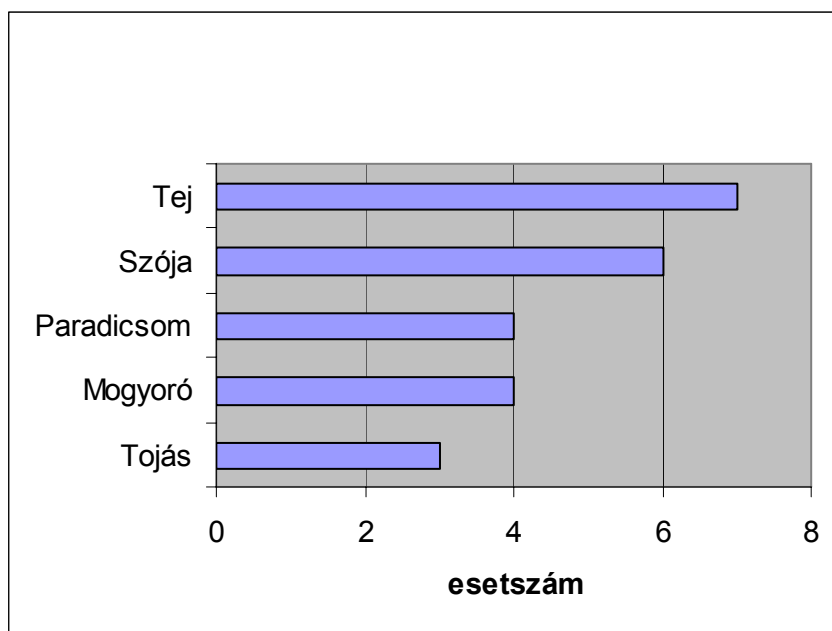
17. Táblázat. Allergén specifikus IgE pozitivitás az egyes csoportokban (Crohn betegek, colitis ulcerosások, irritábilis bél szindrómás betegek).

	Kontroll	CD	UC	IBS
Férfiak	1/5 (20%)	1/7 (14.3%)	1/15 (6.6%)	7/14 (50%)
Nők	1/25 (4%)	2/24 (8.3%)	3/15 (20%)	3/15 (20%)
Összesen	2/30 (6.6%)	3/31 (9.7%)	4/30 (13.3%)	10/29 (34.5%)
p érték		p=1.000	p=0.6707	p=0.0102

18. Táblázat. Allergén specifikus IgE pozitivitás az egyes betegcsoportokban.

	Kontroll	CD	UC	IBS
Férfiak	1/5 (20%)	1/7 (14.3%)	1/15 (6.6%)	7/14 (50%)
Nők	1/25 (4%)	2/24 (8.3%)	3/15 (20%)	3/15 (20%)
Összesen	2/30 (6.6%)	3/31 (9.7%)	4/30 (13.3%)	10/29 (34.5%)
p érték		p=1.000	p=0.6707	p=0.0102

18. Ábra. A vizsgált ételallergének előfordulása gyakoriság szempontjából. A leggyakoribbnak a tejfehérje bizonyult.



- Mekkel Gabriella, Gyimesi Edit, Sipka Sándor, Zeher Margit és Barta Zsolt: Fokozott IgE típusú antitestválasz Irritábilis Bél Szindromában. Orvosi Hetilap 2004 (közlésre elfogadva)

V. MEGBESZÉLÉS

1. *Microscopos colitisek* klinikai és immunológiai vonatkozásai.

A legtöbb közlemény, esetismertetés szerint gyakori vizes hasmenés vezeti be a *microscopos colitist*. Egyéb ismert tünet lehet a hasi dyscomfort/fájdalom tenesmussal (ez néhány esetben éjszaka is jelentkezhethet), de nincs láz, nem véres a széklet, a széklettenyésztések negatívak. A hasmenés tartóssá válhat, míg az egyéb tünetek meg is szűnhetnek (66-69). Az ismert és közölt székrekedéses betegek száma alacsony, habár a betegek kórtörténetének alaposabb ismeretében egy-egy esetet megismerhetünk. Collagen colitis esetén ritkán megkérdőjelezett dogma a hasmenés, mint klinikai jellemző (2). Az ismert, hogy számos collagen colitises ill. lymphocytás colitises esetben a képet bevezető hasmenés tartóssá válhat (70; 71). A témával mélyebben foglalkozók előtt az is ismert, hogy több esetben még kezdetben sem volt (vizes) hasmenés, a klinikai képet pedig egyértelműen a makacs, tartós székrekedés jellemzi. Klinikánkon a szövettanilag diagnosztizált esetet áttekintve az átlagéletkoruk 47 év volt, és az irodalommal ellentétben nem találtam nemi dominanciát. A betegek közel felénél szintén az irodalommal ellentétben nem a „szokásos” hasmenést találtam, hanem székrekedést, ezért úgy gondolom, hogy a *microscopos colitis* egy „Janus arcú” betegség, hiszen ugyanaz a szövettani kép társulhat klinikailag kétféle megjelenéssel. Azt is gondolom, hogy a betegség alapja a szövettani diagnózis és nem a klinikum.

A *microscopos colitis* patofiziológiájáról több lehetséges hipotézist vetett fel sok szerző, de egységes vélemény nem alakult eddig ki. Míg egy akut gyulladásos folyamat, mint nem specifikus válasz a károsító tényezőre tulajdonképpen hasznosnak tekinthető (amennyiben az eredeti/normál struktúra és funkció helyreállítását eredményezi), MC esetében olyan krónikus gyulladásos folyamatról van szó, aminek eredménye egy megváltozott struktúra (és funkció?): lényegében a bélfal "remodellingje". Azok a tényezők, amik elindítják ill., fenntartják ezt a remodellinget csak részben ismertek, bár nem könnyű eldönteni azt sem, hogy a remodelling normális reakció egy kóros behatásra, vagy maga a remodelling a kóros válasz. Ráadásul, míg a remodellinget általában kórosnak/károsnak tartják, bizonyos esetekben akár protektív is lehet. Számos sejttípus és mediátor (cytokin) vehet részt a folyamatában, de egyrészt nem tudjuk a pontos szerepüket, másrészt nem tudjuk biztosan, mennyiben korrelálnak a funkció megváltozásával. A collagen colitis etiológiája ismeretlen, az mindenesetre elképzelhető, hogy a megvastagodott kollagén-réteg (ami VI. típusú kollagénből és tenascinból áll) ebben

az esetben a fibroblastok kóros terméke valamilyen immun-stimulációra. (72-75) Az is ismert és figyelemre méltó, hogy a mucosában a hízósejtek száma jelentősen megnő és az eloszlásuk is megváltozik collagen colitis esetében (ami inkább egy Th2 típusú választ sejtet). (76; 77) Az allergia (ételallergia) a „nagy utánczó” mind hasmenést, mind székrekedést okozhat és bizonyos gasztrointesztinális kórképek kifejezetten az étel antigénekkal (allergénekkal) szembeni hiperszenzitivitással hozhatók kapcsolatba. Megfigyeléseim azt támasztják alá, hogy a microscopos colitisben szenvedő betegeknek gyakran valamilyen allergiás megbetegedése (akár ételallergia) is van, ami laboratóriumi/szerológiai eltéréseket és/vagy klinikai tüneteket is okozhatott. Ez a kapcsolat potenciálisan magyarázat lehet a hasmenés-székrekedés paradoxonra is. Az idült allergiás gyulladás, amely eleinte csak enyhe, átmeneti, bizonyos helyzetekben mutatkozó, könnyen felejtethető tüneteket okoz - a háttérben rendszerint több-kevesebb intenzitással, de folyamatosan zajlik, de súlyos, tartós panaszokat, tüneteket esetleg csak a funkcióromlással járó szövetátépülés ("remodelling") viszonylag késői szakaszában vált ki. A krónikus gyulladás okozta bélfal-remodellinget, hasonlóan az asztmában megfigyeltékhez, szteroiddal befolyásolhatjuk. Betegeimet budesoniddal kezeltem, ami minden esetben a klinikai tünetek javulását hozta (illetve az ismételt szövettani vizsgálatoknál restitúciót is!).

Mivel a microscopos colitis etiológiája ismeretlen, ennek tisztázása ill. az adequat (oki) kezelés még minden bizonnyal várat magára. Nem tisztázott teljesen, hogy biztosan önálló entitásról, vagy csak kísérő betegségről/tünetről van szó, és az sem egyértelmű, hogy a MC (mind a CC, mind a LC) autoimmun betegség-e vagy sem. (78; 79). Számos autoimmun betegség társulhat hozzá (az esetek közel 50%-ban ez bizonyítható is), de a MC esetében a betegségre jellemző szerológiai markert nem találtak eddig. (80-82) Eseteimben szintén ezt találtam, de az mindenképpen kiemelésre érdemes (hiszen az irodalomban erre nem térnek ki), hogy az autoimmun betegségük minden esetben hamarabb jelentkezett.

2. Anti-Saccharomyces cerevisiae antitest előfordulása Crohn betegeknél ill. összefüggése a betegség klinikai manifesztációjával.

A gyulladásos kórképekben fontos szerepet játszó macrophagok mellett, hogy phagocyták, képesek olyan proinflammatorikus cytokineket, mint pl. a TNF-alfa termelni, aminek mind direkt, mind indirekt mikrobicid aktivitása van. A Candida albicans különböző sejtfal komponenseit vizsgálták meg, hogy miképpen befolyásolják a macrophagok TNF-alfa

szekrétóját. Azt találták, hogy mindezek a molekulák béta-1,2-oligomannozidot tartalmaznak. Tisztított oligomannoziddal inkubálva a macrophagokat, azok aktiválódtak, kifejezett TNF-alfa szekrétót mutattak, ami dózisfüggő volt, de függött a molekula méretétől is (83; 84). In vitro és in vivo is ugyanezt igazolták mások. Hasonló megfigyeléseket végeztek *Saccharomyces cerevisiae* esetében, vagyis az oligomannóz struktúrák ezek szerint interakciók révén befolyásolják a cytokin rendszert. Utóbbi kísérletben leukotrién termelés is bekövetkezett. (85) Elképzelhető tehát, hogy a különféle gomba-oligosaccharidok, melyek szignál szerepe a fitopatológiában elfogadott tény, kulcsszerepet játszhatnak a humán infekciók regulációjában is. (86) Amennyiben az élesztőgomba oligomannóza az ASCA által modifikálódik, és így immunpatogenitása megváltozik (ekkor lesz immunpatogén?), az is elképzelhető, hogy ez triggerel egy olyan folyamatot a gazdaszervezetben, aminek eredménye gyulladásos folyamat, adott esetben maga a Crohn betegség.

Nemzetközi viszonylatban nincs nagy beteganyagban ASCA felmérés, de a különböző országokban kapott közel hasonló eredmények ennek a viszonylag egyszerű vizsgálatnak az IBD diagnosztikájában különleges szerepet adhatnak. Hazánkban, magyar populáción még nem végeztek gyulladásos bélbetegségekben szenvedő betegeknél ASCA kimutatására vizsgálatokat és ez a tanulmány is csak egy „előtanulmány” lehet a viszonylag kis esetszám miatt. Mindezeket figyelembe véve mégis azt gondolom, hogy mind a nemzetközi szakirodalomban eddig ismertek, mind a saját eredményeim szerint az ASCA alkalmas lehet egy olyan betegcsoport elkülönítésére a Crohnos betegeken belül, akiknél a betegség várhatóan súlyosabb és valószínűleg gyakrabban igényel sebészeti beavatkozást. Nem vethető el az sem, hogy különböző patogenetikai mechanizmusok állhatnak a Crohn betegség egyes megjelenési formáinak hátterében, de további vizsgálatok szükségesek ezek bizonyításához.

3. Glutén szenzitív enteropátia (GSE) társulása Sjögren betegséghez, annak klinikai jellemzői és jelentősége.

A GSE előfordulása irodalmi adatok alapján is magasabb SS-ban szenvedők között, mint az átlag populációban. [10, 12] Vizsgálataink ill. eredményeink ezt megerősítik, bár Magyarországon nagy felmérés eddig nem volt a GSE epidemiológiáját illetően (valószínűleg közelít az európai átlaghoz: Európában kb. 4.5–5.5:1,000 lehet a GSE előfordulás aránya). [14, 15, 16]. Tanulmányunk szerint magyar Sjögren szindrómában szenvedők között 4.5:100 az arány, ami kb. tízszeres gyakoriságot jelent az átlag populációhoz képest. A GSE-ben is

szenvedő SS betegek átlagéletkora szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult ($P < 0.001$), ami szerint GSE a fiatal SS betegek között gyakoribb. Mivel a SS-nak egyébként is lehetnek GI tünetei, a differenciáldiagnosztika rendkívüli fontosságú, hiszen mi is azt tapasztaltuk, hogy a tünetek rendkívül hasonlóak a két betegcsoportban (kiemelkedően a hasi dyscomfort). [12, 17, 18]. SS-ban irodalmi adatok ismertek, melyek szerint a tápcsatorna szinte minden része érintett lehet, ill. olyan ritka, gyulladásos bélbetegségek, mint a MC (ezen belül a CC ill. elősorban a LC) gyakrabban fordulnak elő. [19, 20, 21].

4. *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* ellenes antitestek előfordulása gyulladásos bélbetegségekben.

A nem specifikus gyulladásos bélbetegségek (IBD) tulajdonképpen mai napig ismeretlen eredetűek. Az etiológiájukat illetően számtalan tanulmány született, de a mai napig nem sikerült egyértelmű bizonyítékot találni egyik elmélet mellett sem, hiszen az un. intrinsic és extrinsic faktorok szerepe egyaránt fontosnak tűnik. Az utóbbi évtizedekben az IBD-ben nem csak az immunrendszer eltéréseit sikerült igen részletesen vizsgálni, hanem az is egyértelművé vált, hogy a környezeti tényezők mind a betegség kiváltásában, mind kifejlődésében/fenntartásában fontos szerepet játszanak.

A bél ökoszisztémájának, mint extrinsic tényezőnek nyilvánvaló fontossága van, hiszen alkotórészeinek vizsgálata, megismerése olyan, az immunreaktivitásért felelős antigének megismerését is eredményezheti, amik által antigén pecifikus kezelési módokat találhatunk, vagy tolerancia kiváltásával érhetünk gyógyulást. A probiotikumoknak szentelt kiemelt figyelem is ennek köszönhető, és bizony a gyulladásos választ sok esetben általuk is sikerül gyengíteni.

Amióta a betegséget ismerjük vissza-visszatérő gondolat volt infectív ágenszt keresni a háttérben, különösen olyanokat, amik állatokban okoznak hasonló kórképeket. Ilyen kórokozó a MAP, amit közel három évtizede sikerült először izolálni CD-ben is. (87-89) A MAP által okozott betegséget először 1895-ben Johne és Frothingham írta le, atipusos tuberculosisnak tartották, majd később, mint Johne betegség került az állatgyógyászatban ismertté. A paratuberculosis két formában jelenhet meg az állatokban azok immunválaszától függően: un. multibacilláris és paucibacilláris betegségként. Multibacilláris formában erős antitestes válasz és gyenge/hiányzó sejtes immunválasz figyelhető meg (dominánsan Th2

cytokinek: IL-4 és IL-10), míg paucibacilláris formában erős a sejtes immunválasz és gyenge/hiányzik az antitest válaszreakció (dominánsan Th1 cytokinek: IL-2 és IFN γ). Mindez a szintén mycobacterium okozta leprára emlékeztet kísértetiesen. A MAP több állatfajban okoz hasonló kórképet egyébként, de közismerten a szarvasmarhában fordul elő. Ennek igen nagy a jelentősége akkor, ha figyelembe vesszük az emberi táplálkozásban betöltött szerepüket, azt hogy hányféle módon kerülünk kapcsolatba naponta olyan ételkészítményekkel, ami belőlük készül. Az ismert, hogy élő MAP a tehéntejből pasztörizálás után is kimutatható, az kevésbé, hogy az anyatejből is. (90-92)

Munkámban vizsgáltam az ASCA ill. anti-MAP antitestek előfordulását CD-ben szenvedő betegekben. Bár az irodalomban már leírták a MAP elleni szeroreaktivitást, de ellentmondásosak az eredmények. (93-96) Betegek jelentős részénél találtam anti-MAP antitest pozitivitást. Megfigyeltem, hogy a betegek és az egészséges kontrollok antitest szintje szignifikánsan különbözött egymástól, az IgG és IgA ASCA szintek összefüggést mutattak a CD vékonybél érintettségével, ill. ezeknél a betegeknél az anti-MAP antitestek is szignifikánsan magasabb értéket mutattak. Az ASCA (mind az IgG, mind az IgA) és az anti-MAP antitestek szignifikáns összefüggést mutattak egymással is, aminek jelentősége nem ismert, de további kutatási irányt mutat.

Észleléseimet Michael T. Collins Professzorral egyeztettem, akinek kutatócsoportja szintén hasonló méréseket végzett. Véleménye szerint a kontrolljaim eredményei a korábban Dániában ill. Wisconsinban leírtakhoz hasonlíthatnak, míg egy másik tanulmányban, Manitobában vizsgáltaktól különbözőek, de a Crohn betegségben szenvedők eredményei a Manitobában mértre hasonlíthatnak. (96) Ez jelentheti azt, hogy a magasabb szeroprevalencia nagyobb MAP expozíciót mutat.

5. Intravenás pulzus cyclophosphamid terápia gyulladásos bélbetegségekben.

Az IBD terápia jelenleg sem megoldott, hiszen nincs oki kezelés az etiológia tisztázatlansága miatt. A diétás javaslatok mellett a gyógyszeres kezelés az alap, a cél a remissió elérése és fenntartása. Nincs kizárólagos kezelési protokoll, a betegség „színessége” miatt sokféle gyógyszeres próbálkozás ill. ajánlás ismert, de a betegek egy tekintélyes részében ezek nem hoznak eredményt. A gyulladásos bélbetegségek kezelésében használt gyógyszerekről általánosságban elmondható, hogy végleges gyógyulást egyik sem hoz: a

tünetek enyhítésével, a gyulladásos folyamat megállításával járulnak hozzá a betegek életminőségének javulásához. A gyógyszeres kezelések módja a betegség súlyossága és megjelenésének helye szerint eltérő lehet.

A corticosteroidok a legerősebb gyulladáscsökkentők, az egész szervezetben fejtik ki hatásukat, így a beteg bélszakaszokon is. Kisebb adagokban alkalmazva jobban tolerálhatóak, de hosszabb távon súlyos mellékhatások (cukorbetegség, szürkehályog, elhízás stb.) alakulhatnak ki, ezért tartós alkalmazásuk nem javasolt. Fontos, hogy a csonttritkulás (osteoporózis) kialakulásának megelőzésére is figyelmet kell fordítani. (97-99) Steroid refrakter Crohn betegeknél mindez sok gondot jelent, ezért a remissio elérése számukra akár „életmentő” is lehet. A jelenleg elérhető legkorszerűbb kezelési módok közé a biológiai terápia tartozik: pl. a Remicade (influximab), ami valóban hatásos lehet, de a kezelés költsége igen magas, és csak kijelölt centrumokban hozzáférhető hazánkban. Mivel más, immunpatogenezisű gyulladásos kórképekben (szisztémás autoimmun betegségben) a cyclophosphamid is jól bevált, adódott az ötlet, hogy IBD-ben is alkalmazzam. (100) A kezelés/terápia költsége messze az influximab alatti (76x-os a különbség!) és a mellékhatás sem gyakoribb.

A tanulmányban részt vett betegeim a második-harmadik kezelés után már lényegében remissióba kerültek. A betegségük aktivitása csökkent, nem volt a kezelésnek mellékhatása, szövődménye. Úgy tűnik, hogy ez a remissio tartós maradt a fenntartó kezelés mellett (egy beteg kivételével, akinél 6 hónap múlva relapsus következett be). Ezek a megfigyelések is azt támasztják alá, hogy az agresszív immunszuppresszív kezelés bizonyos esetben eredményes lehet az egyébként a szokásos indukciós terápiára nem reagáló betegeknél és ajánlható “rescue” terápiaként.

6. Ételallergia vizsgálata gyulladásos bélbetegségekben és irritábilis bél szindrómában.

Az IBS funkcionális bélbetegség, hasi fájdalommal vagy dyscomfort érzéssel, bélmotilitás zavarokkal, puffadással ill. székletürítési zavarokkal jár. Diagnosztikája nehéz, többnyire ún. kizárásos diagnózisra szorulunk. A táplálékallergia kb. 50-80%-ban gasztrointesztinális tünet formájában jelentkezik, és szintén okozhat hasmenést ill. székrekedést. Komoly differenciál diagnosztikai gondot jelenthet, különösen akkor, ha nem gondolunk rá. Számos szerző foglalkozott már a táplálékallergia esetleges etiológiai szerepével az irritábilis bél szindróma

tüneteinek hátterében is, de az eredmények sokszor egymásnak ellentmondóak, egységes álláspont mindeztáig nem született. (101-103)

A vizsgálatban ételallergénekkel szembeni antitestek (allergén specifikus IgE típus) kimutatását végeztem ELISA módszerrel Crohn-betegség, colitis ulcerosa és IBS diagnózissal gondozott betegeink között. A táplálékallergia korrekt diagnosztikájának fontos részét képezik a provokációs vizsgálatok, erre azonban jelenleg nem volt lehetőségünk. Az irodalom szerint az IgE meghatározás önmagában nem elegendő a táplálékallergia diagnózisának kimondásához, de pozitivitás esetén felhívja annak gyanújára a figyelmet, és az adott ételallergén kihagyása utáni tünetmentesség döntő tényező. (Fontos mindezek mellett megjegyeznünk, hogy az IBS-ben szenvedő betegek közül sokan kettős vak placebo kontrollált terhelés (DBPCFD) során pozitív reakciót mutattak placebóra is (placebóra reagálók, így az általánosan elfogadott provokációs próbák szenzitivitása ebben a betegcsoportban megkérdőjelezhető). (104)

A vizsgált Crohn betegek és colitis ulcerosások esetében a kontrollhoz képes emelkedett számban (9.7% ill. 13.3%) igazolódott ételallergén specifikus IgE fokozott antitestek jelenléte (bár a kapott eredmény a szignifikancia szintet nem éri el). Egyes szerzők szerint típusos atópiás betegségek (IgE mediált étel allergia, atópiás ekcéma, asthma, rhino-conjunctivitis) kb. minden harmadik colitis ulcerosás és minden ötödik Crohn beteg esetében megjelenik az életük során. (105) Az atópiás kórképek TH2 mechanizmussal jönnek létre, a Crohn betegség TH1, míg a colitis ulcerosa TH2 mediált betegség. Számos szerző foglalkozott táplálékallergia vizsgálatával IBD-ben. Eredményeik hasonlóak az általunk is kapott értékekhez, ennek magyarázatául a fokozott bél fal permeabilitással szolgáltak, illetve a TH3 sejtek szerepe is felmerült, melyek TH1 válasz downregulációjáért felelősek. (106-108)

Az IBD csoportban mind a Crohn-os, mind a colitis ulcerosás betegek közül igazoltam tejfehérje ellenes antitest pozitivitást. Ebben a betegcsoportban azonban sokan nem tudnak tejet fogyasztani IgE szenzitizáció hiányában sem. Ennek oka többnyire a laktóz intoleranciában keresendő. Irodalmi adatok utalnak arra, hogy azon Crohn-betegek között, akiknél a gyulladás a vékonybelet érinti, szignifikánsan magasabb a laktóz malabsorptio előfordulása (a proximális vékonybél/duodenum, jejunum/ érintettsége esetén 100% lehet), mint a vastagbél Crohn-betegsége esetén ill. mint UC-ben. Colon érintettsége esetén a laktóz malabsorptio prevalenciáját etnikai (genetikai) tényezők határozzák meg elsősorban. Vékonybél Crohn-betegsége esetén laktóz malabsorptiot nem csak a laktáz elégtelenséggel,

hanem bakteriális túlszaporodással, és megváltozott vékonybél tranzit idővel magyarázzák. (109; 110)

Eredményeim alapján az IBS diagnózissal gondozott betegekben szignifikánsan magasabb számban (34.5%) van jelen valamilyen táplálék allergénnel szembeni fokozott szisztémás immunreakció, melyet specifikus IgE típusú antitestekkel igazoltam.

Allergiára hajlamos egyének esetén az egyes allergiaféleségek társulhatnak egymással (multiplex allergia és poliszzenzitizáció). Keresztallergiáról akkor beszélünk, ha a különböző eredetű allergéneket az immunrendszer azonosként ismeri fel és azokkal reakcióba lép. (111) Jelen tanulmányban a Crohn-csoportban valamely táplálékallergénre specifikus IgE pozitivitást mutató 3 beteg közül 2 esetében találtam légúti allergénre mutatott pozitív reakciót is (1 esetben parlagfű, a másikban rozs és perjefélék). Colitis ulcerosások közül a 4 pozitív esetből egyben igazolódott parlagfű és nyírpollen ellenes antitest pozitivitás. Az IBS csoportban a 10 pozitív esetből 5 betegnél nem volt légúti allergia vizsgálat, a többi 5 esetből egyben igazolódott parlagfű elleni reakció. A kontroll csoportban egyetlen esetben sem találtam légúti allergia jelenlétére utaló eltérést. Mindezek alapján egyértelmű kapcsolatot nem tudtam kimutatni a táplálék és a légúti allergénekkal szemben mutatott immunreakció között, de meg kell jegyezni, hogy a kis esetszám ezt nem is teszi lehetővé.

VI. ÚJ EREDMÉNYEK ÉS AZ EREDMÉNYEK HASZNOSÍTÁSA

Az eddigi irodalmi adatok alapján úgy tűnik, hogy inkább az immun-mediált folyamatok a döntőek az autoimmun folyamatok mellett az IBD etipatogenezisében, bár colitis ulcerosa esetében a colon epithel ellenes antitestek autoreaktivításra utalnak, míg Crohn betegség esetében a bélflóra alkotói ellen igazolhatók antitestek. Bármennyire is egyre részletesebben látjuk ezeket a folyamatokat, mai napig nem világos, hogy az IBD miért a múlt század betegsége, miért nő világszerte az előfordulásuk, és miért igazolható olyan népcsoportoknál az utóbbi évtizedekben, ahol soha nem figyelték meg korábban. Ezek alapvető kérdések, és a válasz nem késhet sokáig.

Bár az IBD „immunterápiája” inkább a betegség folyamatának egyes lépcsőit célozza, mintsem az okot kezelni, az immun-mediált és autoimmun folyamatok tanulmányozása jelenleg a legbiztosabb út, amit azonban csak a mucosalis immunrendszer és a táplálék alkotók ill. a kommenzális bél flóra közötti kölcsönhatások vizsgálatával párhuzamosan szabad járni.

1. Microscopos colitisek klinikai és immunológiai vonatkozásai.

- Számítógépes adatbázist dolgoztam ki a közel 60 MC-s beteg klinikai és laboratóriumi paramétereiről. Ennek felhasználásával megállapítottam, hogy a vizsgált betegcsoport általános jellemzői (nemek közötti megoszlás, diagnóziskori életkor, korcsoportonkénti megoszlás, követési idő, manifesztációk gyakorisága, laboratóriumi eltérések) nem térnek el jelentősen az irodalomban korábban közölt klasszikus (hasmenéses) betegek sajátosságaitól, míg az atipusos (székrekedéses) betegek sajátosságaiban van új megfigyelés.
- Megfigyeltem, hogy a diagnóziskori életkor nem befolyásolja a klinikai és laboratóriumi tünetek spektrumát: fiatalokon is éppolyan gyakran jelentkezik, mint idősökben és a betegség lefolyása sem függ a kortól.
- A betegek neme is hatással volt a betegség klinikai képére, a szervi manifesztációk és laboratóriumi eltérések jelentkezésére.
- Elsőként szolgáltatam hazai adatokat a MC-s betegek kórlefolyásáról.

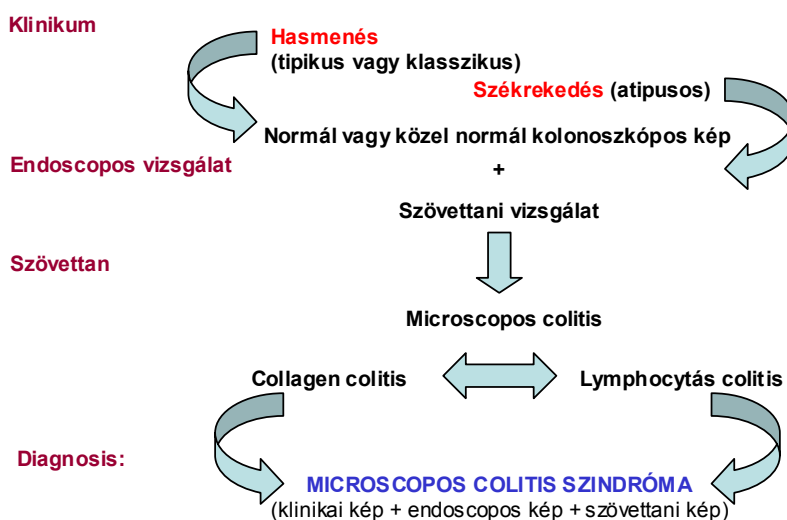
- Eredményeim megerősítették, hogy a MC „Janus-arcú” kórkép, tulajdonképpen az IBS-hez hasonlóan egy összefoglaló terminusnak tartható.
- Eredményeim alapján felhívom a figyelmet arra, hogy bár az elmúlt évek során jelentősen javult a MC diagnosztikája a diagnózis a jövőben is a tapasztalt gasztroenterológus klinikus és patológus összehangolt munkáján alapul. Ha a klinikai adatok felhívják a figyelmet e kórforma lehetőségére, akkor a patológus keresni fogja a mikroszkópos colitisszel összefüggő, gyakran nehezen észrevehető eltéréseket, és az egyébként mérsékelt gyulladásos jeleket nem az „aspecifikus colitis” megjelöléssel illeti. Ilyen módon az adekvát kezelés biztosításában fontos szerepet tulajdoníthatunk a precízebb laboratóriumi és képalkotó diagnosztikai lehetőségek mellett a betegek immunológiai-gasztroenterológiai centrumban történő gondozásának is.
- Meghatároztam hazai betegekben az egyes társuló autoimmun kórképek előfordulását, és az ilyen társulások jellegzetességeit a MC szempontjából.
- Megerősítettem, hogy mind a székrekedéssel, mind a hasmenéssel járó kórforma kimenetele hasonló és az alkalmazott budenosidra egyformán jól reagálnak. Megállapítottam, hogy a társuló autoimmun betegség nem befolyásolja a MC súlyosságát.
- MC-s betegeknél nem találtam a betegségre jellemző antitestet a Regionális Immunlaboratóriumban vizsgálható autoantitestek között. Magas százalékban mutattam ki viszont specifikus ételallergénnel szembeni fokozott antitest választ ill. társuló allergiás betegséget ami bár nem specifikus, de figyelemre méltó.
- A per os alkalmazott tartós (legalább 6 hónapos, napi 9mg budenosid kezelés) hatásosságát az irodalmi adatoknak megfelelően igazoltam (a székrekedéses formákban is, amit eddig az irodalomban nem közöltek).

Microscopos colitis esetében olyan idült gyulladásos folyamatról van szó, aminek eredménye a megváltozott struktúra (és funkció?): lényegében a bélfal "remodellingje", bár azok a tényezők, amik elindítják ill., fenntartják ezt a remodellinget csak részben ismertek.

Mind az LC-ben, mind a CC-ben szenvedők száma nő. Bár hosszú távú megfigyelések még nincsenek, az eddigi közlemények alapján a LC okozta hasmenés idővel megszűnhet, a CC esetében ez jóval makacsabb és inkább válik idültté, ami bizony sok betegnél okoz nem csak egészségügyi, hanem szociális problémát is. Ezért is gondolom, hogy a betegséggel

kapcsolatos minden hasznos megfigyelés a gyakorlatot gazdagíthatja és akár kézzel fogható segítséget is nyújthat betegeinknek.

19. ábra Javasolt metodika a *microscopos colitis* gyanúja esetén



2. Anti-Saccharomyces cerevisiae antitest előfordulása Crohn betegeknél ill. összefüggése a betegség klinikai manifesztációjával.

- Az ASCA vizsgálatát magyar betegeken először végeztem el.
- Azt gondolom, hogy mind a nemzetközi szakirodalomban eddig ismertek, mind a saját eredményeim szerint az ASCA alkalmas lehet egy olyan betegcsoport elkülönítésére a Crohnos betegeken belül, akiknél a betegség várhatóan súlyosabb és valószínűleg gyakrabban igényel sebészeti beavatkozást.
- Nem vethető el az sem, hogy különböző patogenetikai mechanizmusok állhatnak a Crohn betegség egyes megjelenési formáinak hátterében, de további vizsgálatok szükségesek ezek bizonyításához.
- Gyulladásos bélbetegségben ismert az ASCA pozitivitás, de gyakorlatilag nincs adat a glutén szenzitív enteropathiában előforduló ASCA-ról, pedig logikusan merülhet fel itt is valamilyen szerepük. Kontroll csoportként lisztérzékenyeket is vizsgáltam és a Crohn betegséghez hasonló arányú eltérést találtam.

3. Glutén szenzitív enteropátia (GSE) társulása Sjögren betegséghez, annak klinikai jellemzői és jelentősége.

- Először mértük fel Magyarországon Sjögren szindróma és lisztérzékenység társulását.
- Összegezve a tapasztaltakat, ki kell hangsúlyozni, hogy lisztérzékenység a Sjögren szindrómában szenvedők között az átlag populációhoz képest lényegesen gyakrabban fordul elő. Ez valószínűleg mind a látens, mind a klinikai tünetekkel járó GSE-re igaz. Ezért minden Sjögren szindrómával kezelt betegnél különös figyelmet kell fordítani a részletes gastrointestinális anamnézisre ill. tünetekre/panaszokra.
- Eredményeink szerint a GI tünetek, emelkedett We érték ill. magasabb immunglobulin szintek utalhatnak GSE-re (is), ezért első lépésben a lisztérzékenység diagnózisához szükséges szerológiai vizsgálatokat kell elvégezni, és amennyiben ezekben pozitivitás mutatkozik, érdemes az invazív vizsgálatot, a vékonybél biopsziát elvégezni és szövettanilag bizonyítani a kórkép meglétét.
- Megállapítható, hogy ezeknél a betegeknél a korrekt diagnózis felállítása után a helyes (gluténmentes) diéta betartása a GSE szövődményeit, így a malnutritiot és a GI malignitás kialakulását megelőzheti.

4. Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis ellenes antitestek előfordulása gyulladásos bélbetegségekben.

- Magyarországon először igazoltam a Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis ellenes antitestek előfordulását gyulladásos bélbetegségekben.
- A tanulmány alapján felmerül a lehetősége annak, hogy hasonlóan az állatgyógyászatban alkalmazottakhoz, egy egyszerű teszt segítségével igazoljuk a Crohn betegségben szenvedő betegünkönél a MAP-al szembeni szenzitizációt.
- ASCA és MAP antitestek együttes vizsgálatát először végeztem el.
- Az, hogy az ASCA és a MAP antitestek egymással is korrelálnak, nem tűnik véletlennek, és emiatt (is) további vizsgálatokat kell még végeznünk, hogy ezt a kapcsolatot megérthessük.
- Ha sikerülne bizonyítani a MAP kóroki szerepét a CD pathogenezisében, a betegségben szenvedők végre oki kezelést kaphatnának (célzott/kombinált, a MAP-ra

ható antituberculosus/antibiotikus terápiát), és talán sikerülne visszaszorítani a CD terjedését is.

5. Intravénás pulzus cyclophosphamid terápia gyulladásos bélbetegségekben.

- Magyarországon először ismertettem az intravénás pulzus cyclophosphamid terápiát gyulladásos bélbetegségekben.
- Az autoimmun betegségek kezelésében szerzett tapasztalatok (pl. vasculitiseknél) alapján a cyclophosphamid, különösen az általunk is alkalmazott pulzus cyclophosphamid kezelés formájában kiváló alternatívája lehet az IBD kezelésében eddig alkalmazott immunszuppresszív szereknek a remissio eléréséhez szteroid dependens betegeknek.
- Az indukciós kezelést a „szokásos” per os terápiának kell követnie, amire úgy tűnik ezután az eddig szélesebb körben használt gyógyszerek (Imuran, Methotrexat) is alkalmasak lehetnek. Betegeinknél a betegségük aktivitása csökkent és ezen túl lényegében sikerült remissióba hozni őket.
- Kiemelendő, hogy nem volt jelentősebb mellékhatása a kezelésnek.
- Nem utolsó sorban szempont lehet a terápiás költség is (összehasonlítva a biológiai terápiákkal).

6. Ételallergia vizsgálata gyulladásos bélbetegségekben és irritábilis bél szindrómában.

- A vizsgált Crohn betegek és colitis ulcerosások esetében a kontrollhoz képes emelkedett számban igazolódott ételallergén specifikus IgE fokozott antitestek jelenléte.
- Eredményeim alapján az IBS diagnózissal gondozott betegekben szignifikánsan magasabb számban van jelen valamilyen táplálék allergénnel szembeni fokozott szisztémás immunreakció, melyet specifikus IgE típusú antitestekkel igazoltam.
- IBS esetében a talált gyakoribb fokozott ételallergének elleni antitest válasz gyakorlati haszna a kezelésben jelentkezhetsz. A betegek nagyobb többsége éveken át panaszos, több szakorvosi rendelés is gondolja, és a klasszikus terápia többnyire nem, vagy nem eléggé hatékony.
- A vizsgálattal szerettem volna felhívni a figyelmet arra, hogy a tünetek hasonlósága alapján az IBS tüneteivel jelentkező beteg esetében is gondolni kell táplálékallergia

lehetőségére, ennek igazolására országosan számos helyen van lehetőség, és a vizsgálat a beteget lényegesen nem terheli meg.

- Amennyiben pozitivitás mutatkozik valamely táplálékallergénre vonatkozóan, úgy a terápia része lehet az adott allergént biztosan nem tartalmazó diéta. A kezelés a diétából állhat, ill. gyógyszeresen antihisztaminok, vagy dinátrium-chromoglicate alkalmazása jöhet szóba, különösen a korábbi kezelésekre refracter esetekben.
- Az IBS tüneteit mutató betegek, akiknél fokozott étel allergén ellenes specifikus IgE antitest választ igazoltunk jelenleg is diétát tartanak (tej, szója, paradicsom, mogyoró, tojás vonatkozásában) és tüneteik jelentősen javultak.

VII. IRODALOMJEGYZÉK

1. Nemzetközi irodalom

1. Read NW, Krejs GJ, Read MG, Santa Ana CA, Morawski SG, Fordtran JS. Chronic diarrhea of unknown origin. *Gastroenterology* 1980;78:264-271.
2. Lindstrom CG. 'Collagenous colitis' with watery diarrhoea--a new entity? *Pathol Eur* 1976;11:87-89.
3. Bowling TE, Price AB, al Adnani M, Fairclough PD, Menzies-Gow N, Silk DB. Interchange between collagenous and lymphocytic colitis in severe disease with autoimmune associations requiring colectomy: a case report. *Gut* 1996;38:788-791.
4. Jawhari A, Talbot IC. Microscopic, lymphocytic and collagenous colitis. *Histopathology* 1996;29:101-110.
5. Mosnier JF, Larvol L, Barge J, Dubois S, De La BG, Henin D, Cerf M. Lymphocytic and collagenous colitis: an immunohistochemical study. *Am J Gastroenterol* 1996;91:709-713.
6. Wen Z, Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: autoimmune or immune-mediated pathogenesis? *Clin Dev Immunol* 2004;11:195-204.
7. Bouma G, Xia B, Crusius JB, Bioque G, Koutroubakis I, von Blomberg BM, Meuwissen SG, Pena AS. Distribution of four polymorphisms in the tumour necrosis factor (TNF) genes in patients with inflammatory bowel disease (IBD). *Clin Exp Immunol* 1996;103:391-396.
8. Bouma G, Oudkerk PM, Crusius JB, Schreuder GM, Hellemans HP, Meijer BU, Kostense PJ, Giphart MJ, Meuwissen SG, Pena AS. Evidence for genetic heterogeneity in inflammatory bowel disease (IBD); HLA genes in the predisposition to suffer from ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD). *Clin Exp Immunol* 1997;109:175-179.
9. Fiocchi C, Youngman KR, Farmer RG. Immunoregulatory function of human intestinal mucosa lymphoid cells: evidence for enhanced suppressor cell activity in inflammatory bowel disease. *Gut* 1983;24:692-701.
10. Fiocchi C, Fukushima K, Strong SA, Ina K. Pitfalls in cytokine analysis in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1996;10 Suppl 2:63-69.
11. Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: dogmas and heresies. *Dig Liver Dis* 2002;34:306-311.
12. Podolsky DK, Isselbacher KJ. Composition of human colonic mucin. Selective alteration in inflammatory bowel disease. *J Clin Invest* 1983;72:142-153.
13. Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2002;347:417-429.

14. Strober W, Fuss IJ, Ehrhardt RO, Neurath M, Boirivant M, Ludviksson BR. Mucosal immunoregulation and inflammatory bowel disease: new insights from murine models of inflammation. *Scand J Immunol* 1998;48:453-458.
15. Abdo AA, Zetler PJ, Halparin LS. Familial microscopic colitis. *Can J Gastroenterol* 2001;15:341-343.
16. Barto A, Heller S. Microscopic colitis. Identical clinical presentations of subtypes create diagnostic challenges. *Postgrad Med* 2002;112:69-5.
17. Bogomoletz WV. Collagenous, microscopic and lymphocytic colitis. An evolving concept. *Virchows Arch* 1994;424:573-579.
18. Geboes K. Collagenous and microscopic colitis: clinical importance. *Neth J Med* 1994;45:47-51.
19. Perri F, Annese V, Pastore M, Andriulli A. Microscopic colitis progressed to collagenous colitis: a morphometric study. *Ital J Gastroenterol* 1996;28:147-151.
20. Price AB. Pathology of drug-associated gastrointestinal disease. *Br J Clin Pharmacol* 2003;56:477-482.
21. Wynn TA. Fibrotic disease and the T(H)1/T(H)2 paradigm. *Nat Rev Immunol* 2004;4:583-594.
22. Abdo AA, Urbanski SJ, Beck PL. Lymphocytic and collagenous colitis: the emerging entity of microscopic colitis. An update on pathophysiology, diagnosis and management. *Can J Gastroenterol* 2003;17:425-432.
23. Giardiello FM, Lazenby AJ, Bayless TM, Levine EJ, Bias WB, Ladenson PW, Hutcheon DF, Derevjani NL, Yardley JH. Lymphocytic (microscopic) colitis. Clinicopathologic study of 18 patients and comparison to collagenous colitis. *Dig Dis Sci* 1989;34:1730-1738.
24. Unsworth DJ, Walker-Smith JA. Autoimmunity in diarrhoeal disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1985;4:375-380.
25. Brandtzaeg P. Review article: Homing of mucosal immune cells--a possible connection between intestinal and articular inflammation. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11 Suppl 3:24-37.
26. Newberry RD, Stenson WF, Lorenz RG. Cyclooxygenase-2-dependent arachidonic acid metabolites are essential modulators of the intestinal immune response to dietary antigen. *Nat Med* 1999;5:900-906.
27. Wollheim FA. Collagenous colitis and rheumatology. *Curr Rheumatol Rep* 2000;2:183-184.
28. Kitchen PA, Levi AJ, Domizio P, Talbot IC, Forbes A, Price AB. Microscopic colitis: the tip of the iceberg? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:1199-1204.

29. Sanderson IR, Boyle S, Williams CB, Walker-Smith JA. Histological abnormalities in biopsies from macroscopically normal colonoscopies. *Arch Dis Child* 1986;61:274-277.
30. Yusoff IF, Ormonde DG, Hoffman NE. Routine colonic mucosal biopsy and ileoscopy increases diagnostic yield in patients undergoing colonoscopy for diarrhea. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:276-280.
31. Leigh C, Elahmady A, Mitros FA, Metcalf A, al Jurf A. Collagenous colitis associated with chronic constipation. *Am J Surg Pathol* 1993;17:81-84.
32. Burgel N, Bojarski C, Mankertz J, Zeitz M, Fromm M, Schulzke JD. Mechanisms of diarrhea in collagenous colitis. *Gastroenterology* 2002;123:433-443.
33. Schiller LR. Diagnosis and management of microscopic colitis syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2004;38:S27-S30.
34. Robert ME. Microscopic colitis: pathologic considerations, changing dogma. *J Clin Gastroenterol* 2004;38:S18-S26.
35. Heine RG. Pathophysiology, diagnosis and treatment of food protein-induced gastrointestinal diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4:221-229.
36. Nelson RW, Stookey LJ, Kazacos E. Nutritional management of idiopathic chronic colitis in the dog. *J Vet Intern Med* 1988;2:133-137.
37. Greenstein AJ, Aufses AH, Jr. Differences in pathogenesis, incidence and outcome of perforation in inflammatory bowel disease. *Surg Gynecol Obstet* 1985;160:63-69.
38. Bansi DS, Chapman RW, Fleming KA. Prevalence and diagnostic role of antineutrophil cytoplasmic antibodies in inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8:881-885.
39. Conrad K, Schmechta H, Klafki A, Lobeck G, Uhlig HH, Gerdi S, Henker J. Serological differentiation of inflammatory bowel diseases. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:129-135.
40. Guindi M, Riddell RH. Indeterminate colitis. *J Clin Pathol* 2004;57:1233-1244.
41. Peeters M, Joossens S, Vermeire S, Vlietinck R, Bossuyt X, Rutgeerts P. Diagnostic value of anti-Saccharomyces cerevisiae and antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2001;96:730-734.
42. Saibeni S, Folli C, de Franchis R, Borsi G, Vecchi M. Diagnostic role and clinical correlates of anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies (ASCA) and anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (p-ANCA) in Italian patients with inflammatory bowel diseases. *Dig Liver Dis* 2003;35:862-868.
43. Bischoff SC, Mayer J, Wedemeyer J, Meier PN, Zeck-Kapp G, Wedi B, Kapp A, Cetin Y, Gebel M, Manns MP. Colonoscopic allergen provocation (COLAP): a new diagnostic approach for gastrointestinal food allergy. *Gut* 1997;40:745-753.

44. Feagan BG. Maintenance therapy for inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2003;98:S6-S17.
45. Katz S. Update in medical therapy in inflammatory bowel disease: a clinician's view. *Dig Dis* 1999;17:163-171.
46. Pardi DS, Loftus EV, Jr., Camilleri M. Treatment of inflammatory bowel disease in the elderly: an update. *Drugs Aging* 2002;19:355-363.
47. Rutgeerts P. Modern therapy for inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol Suppl* 2003;30-33.
48. Sands BE. Biologicals: principles, techniques and mechanisms of action. *Acta Gastroenterol Belg* 2001;64:165-169.
49. Schroder O, Stein J. Low dose methotrexate in inflammatory bowel disease: current status and future directions. *Am J Gastroenterol* 2003;98:530-537.
50. Schwab M, Schaffeler E, Marx C, Fischer C, Lang T, Behrens C, Gregor M, Eichelbaum M, Zanger UM, Kaskas BA. Azathioprine therapy and adverse drug reactions in patients with inflammatory bowel disease: impact of thiopurine S-methyltransferase polymorphism. *Pharmacogenetics* 2002;12:429-436.
51. Shanahan F. Probiotics and inflammatory bowel disease: is there a scientific rationale? *Inflamm Bowel Dis* 2000;6:107-115.
52. Chande N, McDonald JW, Macdonald JK. Interventions for treating collagenous colitis: a cochrane inflammatory bowel disease group systematic review of randomized trials. *Am J Gastroenterol* 2004;99:2459-2465.
53. Madisch A, Heymer P, Voss C, Wigglinghaus B, Bastlein E, Bayerdorffer E, Meier E, Schimming W, Bethke B, Stolte M, Miehlike S. Oral budesonide therapy improves quality of life in patients with collagenous colitis. *Int J Colorectal Dis* 2004.
54. Chande N, McDonald JW, Macdonald JK. Interventions for treating collagenous colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD003575.
55. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, Daniels TE, Fox PC, Fox RI, Kassan SS, Pillemer SR, Talal N, Weisman MH. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002;61:554-558.
56. Sands BE, Tremaine WJ, Sandborn WJ, Rutgeerts PJ, Hanauer SB, Mayer L, Targan SR, Podolsky DK. Infliximab in the treatment of severe, steroid-refractory ulcerative colitis: a pilot study. *Inflamm Bowel Dis* 2001;7:83-88.
57. Drossman DA, Li Z, Leserman J, Patrick DL. Ulcerative colitis and Crohn's disease health status scales for research and clinical practice. *J Clin Gastroenterol* 1992;15:104-112.

58. Goff JS, Barnett JL, Pelke T, Appelman HD. Collagenous colitis: histopathology and clinical course. *Am J Gastroenterol* 1997;92:57-60.
59. Fraser AG, Warren BF, Chandrapala R, Jewell DP. Microscopic colitis: a clinical and pathological review. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:1241-1245.
60. Stewart WF, Liberman JN, Sandler RS, Woods MS, Stemhagen A, Chee E, Lipton RB, Farup CE. Epidemiology of constipation (EPOC) study in the United States: relation of clinical subtypes to sociodemographic features. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3530-3540.
61. Thompson WG, Longstreth GF, Drossman DA, Heaton KW, Irvine EJ, Muller-Lissner SA. Functional bowel disorders and functional abdominal pain. *Gut* 1999;45 Suppl 2:II43-II47.
62. Geboes K, El Zine MY, Dalle I, El Haddad S, Rutgeerts P, Van Eyken P. Tenascin and strictures in inflammatory bowel disease: an immunohistochemical study. *Int J Surg Pathol* 2001;9:281-286.
63. Muller S, Neureiter D, Stolte M, Verbeke C, Heuschmann P, Kirchner T, Aigner T. Tenascin: a sensitive and specific diagnostic marker of minimal collagenous colitis. *Virchows Arch* 2001;438:435-441.
64. Salas A, Fernandez-Banares F, Casalots J, Gonzalez C, Tarroch X, Forcada P, Gonzalez G. Subepithelial myofibroblasts and tenascin expression in microscopic colitis. *Histopathology* 2003;43:48-54.
65. Bushara KO, Nance M, Gomez CM. Antigliadin antibodies in Huntington's disease. *Neurology* 2004;62:132-133.
66. Bonner GF, Petras RE, Cheong DM, Grewal ID, Breno S, Ruderman WB. Short- and long-term follow-up of treatment for lymphocytic and collagenous colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2000;6:85-91.
67. Ung KA, Gillberg R, Kilander A, Abrahamsson H. Role of bile acids and bile acid binding agents in patients with collagenous colitis. *Gut* 2000;46:170-175.
68. Ung KA, Kilander A, Nilsson O, Abrahamsson H. Long-term course in collagenous colitis and the impact of bile acid malabsorption and bile acid sequestrants on histopathology and clinical features. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:601-609.
69. Zins BJ, Sandborn WJ, Tremaine WJ. Collagenous and lymphocytic colitis: subject review and therapeutic alternatives. *Am J Gastroenterol* 1995;90:1394-1400.
70. Cruz-Correa M, Giardiello FM. Lymphocytic and Collagenous Colitis. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2000;3:243-248.
71. Wang N, Dumot JA, Achkar E, Easley KA, Petras RE, Goldblum JR. Colonic epithelial lymphocytosis without a thickened subepithelial collagen table: a clinicopathologic study of 40 cases supporting a heterogeneous entity. *Am J Surg Pathol* 1999;23:1068-1074.

72. Balazs M, Egerszegi P, Vadasz G, Kovacs A. Collagenous colitis: an electron microscopic study including comparison with the chronic fibrotic stage of ulcerative colitis. *Histopathology* 1988;13:319-328.
73. Hwang WS, Kelly JK, Shaffer EA, Hershfield NB. Collagenous colitis: a disease of pericryptal fibroblast sheath? *J Pathol* 1986;149:33-40.
74. Aigner T, Neureiter D, Muller S, Kuspert G, Belke J, Kirchner T. Extracellular matrix composition and gene expression in collagenous colitis. *Gastroenterology* 1997;113:136-143.
75. Anagnostopoulos I, Schuppan D, Riecken EO, Gross UM, Stein H. Tenascin labelling in colorectal biopsies: a useful marker in the diagnosis of collagenous colitis. *Histopathology* 1999;34:425-431.
76. Nishida Y, Murase K, Isomoto H, Furusu H, Mizuta Y, Riddell RH, Kohno S. Different distribution of mast cells and macrophages in colonic mucosa of patients with collagenous colitis and inflammatory bowel disease. *Hepatogastroenterology* 2002;49:678-682.
77. Flejou JF, Grimaud JA, Molas G, Baviera E, Potet F. Collagenous colitis. Ultrastructural study and collagen immunotyping of four cases. *Arch Pathol Lab Med* 1984;108:977-982.
78. Jarnerot G, Tysk C, Bohr J, Eriksson S. Collagenous colitis and fecal stream diversion. *Gastroenterology* 1995;109:449-455.
79. McCashland TM, Donovan JP, Strobach RS, Linder J, Quigley EM. Collagenous enterocolitis: a manifestation of gluten-sensitive enteropathy. *J Clin Gastroenterol* 1992;15:45-51.
80. Baert F, Wouters K, D'Haens G, Hoang P, Naegels S, D'Heygere F, Holvoet J, Louis E, Devos M, Geboes K. Lymphocytic colitis: a distinct clinical entity? A clinicopathological confrontation of lymphocytic and collagenous colitis. *Gut* 1999;45:375-381.
81. Heckerling P, Urtubey A, Te J. Collagenous colitis and systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1995;122:71-72.
82. Wengrower D, Pollak A, Okon E, Stalnikowicz R. Collagenous colitis and rheumatoid arthritis with response to sulfasalazine. A case report and review of the literature. *J Clin Gastroenterol* 1987;9:456-460.
83. Jouault T, Lepage G, Bernigaud A, Trinel PA, Fradin C, Wieruszeski JM, Strecker G, Poulain D. Beta-1,2-linked oligomannosides from *Candida albicans* act as signals for tumor necrosis factor alpha production. *Infect Immun* 1995;63:2378-2381.
84. Trinel PA, Plancke Y, Gerold P, Jouault T, Delplace F, Schwarz RT, Strecker G, Poulain D. The *Candida albicans* phospholipomannan is a family of glycolipids presenting phosphoinositolmannosides with long linear chains of beta-1,2-linked mannose residues. *J Biol Chem* 1999;274:30520-30526.

85. Janusz MJ, Austen KF, Czop JK. Isolation of soluble yeast beta-glucans that inhibit human monocyte phagocytosis mediated by beta-glucan receptors. *J Immunol* 1986;137:3270-3276.
86. Ryan CA. Oligosaccharide signals: from plant defense to parasite offense. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;91:1-2.
87. El Zaatari FA, Osato MS, Graham DY. Etiology of Crohn's disease: the role of *Mycobacterium avium* paratuberculosis. *Trends Mol Med* 2001;7:247-252.
88. Sanderson JD, Moss MT, Tizard ML, Hermon-Taylor J. *Mycobacterium* paratuberculosis DNA in Crohn's disease tissue. *Gut* 1992;33:890-896.
89. Suenaga K, Yokoyama Y, Okazaki K, Yamamoto Y. *Mycobacteria* in the intestine of Japanese patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1995;90:76-80.
90. Stabel JR, Lambert A. Efficacy of pasteurization conditions for the inactivation of *Mycobacterium avium* subsp. paratuberculosis in milk. *J Food Prot* 2004;67:2719-2726.
91. Grant IR. *Mycobacterium* paratuberculosis and milk. *Acta Vet Scand* 2003;44:261-266.
92. Naser SA, Schwartz D, Shafran I. Isolation of *Mycobacterium avium* subsp paratuberculosis from breast milk of Crohn's disease patients. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1094-1095.
93. El Zaatari FA, Naser SA, Hulten K, Burch P, Graham DY. Characterization of *Mycobacterium* paratuberculosis p36 antigen and its seroreactivities in Crohn's disease. *Curr Microbiol* 1999;39:115-119.
94. Naser SA, Hulten K, Shafran I, Graham DY, El Zaatari FA. Specific seroreactivity of Crohn's disease patients against p35 and p36 antigens of *M. avium* subsp. paratuberculosis. *Vet Microbiol* 2000;77:497-504.
95. Thayer WR, Jr., Coutu JA, Chiodini RJ, Van Kruiningen HJ, Merkal RS. Possible role of mycobacteria in inflammatory bowel disease. II. Mycobacterial antibodies in Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1984;29:1080-1085.
96. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Collins MT. Population-based case control study of seroprevalence of *Mycobacterium* paratuberculosis in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *J Clin Microbiol* 2004;42:1129-1135.
97. Daperno M, Sostegni R, Scaglione N, Ercole E, Rigazio C, Rocca R, Pera A. Outcome of a conservative approach in severe ulcerative colitis. *Dig Liver Dis* 2004;36:21-28.
98. Kane SV, Schoenfeld P, Sandborn WJ, Tremaine W, Hofer T, Feagan BG. The effectiveness of budesonide therapy for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1509-1517.

99. Shimada T, Hiwatashi N, Yamazaki H, Kinouchi Y, Toyota T. Relationship between glucocorticoid receptor and response to glucocorticoid therapy in ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum* 1997;40:S54-S58.
100. Stallmach A, Wittig BM, Moser C, Fischinger J, Duchmann R, Zeitz M. Safety and efficacy of intravenous pulse cyclophosphamide in acute steroid refractory inflammatory bowel disease. *Gut* 2003;52:377-382.
101. Jialwala J, Imperiale TF, Kroenke K. Pharmacologic treatment of the irritable bowel syndrome: a systematic review of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2000;133:136-147.
102. Bruijnzeel-Koomen C, Ortolani C, Aas K, Bindslev-Jensen C, Bjorksten B, Moneret-Vautrin D, Wuthrich B. Adverse reactions to food. European Academy of Allergy and Clinical Immunology Subcommittee. *Allergy* 1995;50:623-635.
103. Sampson HA, Sicherer SH, Birnbaum AH. AGA technical review on the evaluation of food allergy in gastrointestinal disorders. American Gastroenterological Association. *Gastroenterology* 2001;120:1026-1040.
104. Ortolani C, Bruijnzeel-Koomen C, Bengtsson U, Bindslev-Jensen C, Bjorksten B, Host A, Ispano M, Jarish R, Madsen C, Nekam K, Paganelli R, Poulsen LK, Wuthrich B. Controversial aspects of adverse reactions to food. European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) Reactions to Food Subcommittee. *Allergy* 1999;54:27-45.
105. Raithel M, Weidenhiller M, Shaban M, Abel R, Tuchbreiter H, Backhaus B, Donhauser N, Baenkler HW, Hahn EG. Diagnostic use of mucosa oxygenation and histamine release experiments in patients with gastrointestinally mediated allergy (GMA). *Inflamm Res* 2003;52 Suppl 1:S13-S14.
106. Foster AP, Knowles TG, Moore AH, Cousins PD, Day MJ, Hall EJ. Serum IgE and IgG responses to food antigens in normal and atopic dogs, and dogs with gastrointestinal disease. *Vet Immunol Immunopathol* 2003;92:113-124.
107. Mee AS, Brown D, Jewell DP. Atopy in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1979;14:743-746.
108. Pena AS, Crusius JB. Food allergy, coeliac disease and chronic inflammatory bowel disease in man. *Vet Q* 1998;20 Suppl 3:S49-S52.
109. Mishkin B, Yalovsky M, Mishkin S. Increased prevalence of lactose malabsorption in Crohn's disease patients at low risk for lactose malabsorption based on ethnic origin. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1148-1153.
110. Mishkin S. Dairy sensitivity, lactose malabsorption, and elimination diets in inflammatory bowel disease. *Am J Clin Nutr* 1997;65:564-567.
111. Bakos N, Nekam K. [Cross reactivities between food antigens of plant or animal origin]. *Orv Hetil* 2000;141:657-662.

2. Az összefoglaláshoz szorosan kapcsolódó, lektorált folyóiratban megjelent saját publikációk jegyzéke

- **Barta Zsolt dr.**, Csípő István dr., Antal-Szalmás Péter dr., Sipka Sándor dr., Szabó Gábor dr. és Szegedi Gyula Dr.: Anti-Saccharomyces cerevisiae antitest előfordulása Crohn betegeknél *Orv Hetil.* 2001 Oct 21;142(42):2303-7
- **Zsolt Barta**: ASCA and spondyloarthropathy: with or without gut inflammation? E-letter. *Ann Rheum Dis.* 5 May 2003
- **Zsolt Barta**, Laszlo Toth, Gabor G. Szabo, Gyula Szegedi and Margit Zeher: Intravenous pulse cyclophosphamide therapy in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gut.* 2004 Jul;53(7):1058
- **Barta Z.** Toth L, Szabo GG, Szegedi G. Collagenous colitis: constipation or diarrhoea? *Gut.* 2003 Aug;52(8): 1230.
- Peter Szodoray, **Zsolt Barta**, Gabriella Lakos, Szabolcs Szakáll and Margit Zeher. Celiac Disease in Sjögren's syndrome- a study on 111 Hungarian patients *Rheumatol Int.* 2003 Sep 17
- **Zsolt Barta**, István Csípő, Gábor G. Szabó and Gyula Szegedi. Seroreactivity against Saccharomyces cerevisiae in Patients with Crohn's Disease and Celiac Disease. *World J Gastroenterol.* 2003 Oct;9(10):2308-12.
- **Zsolt Barta**, Gabriella Mekkel, István Csípő, László Tóth, Szabolcs Szakáll, Gábor G. Szabó, Gyula Bakó, Gyula Szegedi and Margit Zeher: Microscopic colitis: a retrospective study of clinical presentation in 53 patients *World J Gastroenterol* 2005;11(9):1351-1355
- **Zsolt Barta**, Gabriella Mekkel and Margit Zeher: Antigliadin antibodies in Huntington's disease *Neurology.* 2004 Aug 24;63(4):762
- **Barta Zsolt**: Mikroszkópos colitisek és immunológiai vonatkozásaik. *Magyar Immunológia (elfogadva)*
- **Zsolt Barta**, István Csípő, Gabriella Mekkel, László Majoros and Margit Zeher: Seroprevalence of Mycobacterium paratuberculosis in patients with Crohn's disease. *J Clin Microbiol.* 2004 Nov;42(11):5432-3.
- Mekkel Gabriella, Gyimesi Edit, Sipka Sándor, Zeher Margit és **Barta Zsolt**: Fokozott IgE típusú antitestválasz Irritábilis Bél Szindrómában. *Orvosi Hetilap* 2004 (elfogadva)

- **Barta Zsolt**, Szabó G. Gábor, Zeher Margit és Szegedi Gyula: Microscopos colitis. *Orvosi Hetilap* 2004 (bírálat alatt)
- **Zsolt Barta**, László Tóth, Gábor G. Szabó and Margit Zeher: Pulse cyclophosphamide therapy in inflammatory bowel disease. *BMC Gastroenterology* 2004 december (bírálat alatt)

3. Az összefoglaláshoz társuló témában, lektorált folyóiratban megjelent saját publikációk jegyzéke

- **Barta Zs.** Illés Á, Szabó G. G, Szegedi Gy: Megfigyeléseink Whipple kórban, két eset kapcsán. *Orv Hetil.* 1998 Mar 8;139(10):569-72.
- Szabó G. G, **Barta Zs.** Kerekes L., Szakáll Sz.: Appendix carcinoid tumor és Crohn betegség társulása. Esetismertetés és irodalmi áttekintés. *Orvosi Hetilap* 1999, 140 (29), 1635-1639
- Mekkel Gabriella, **Barta Zsolt**, Kovács Judit, Tóth László, Buris László, Ress Zsuzsa, Gergely Lajos és Zeher Margit: Coeliakia és splenopulpoma együttes előfordulása anaemia hátterében. Esetismertetés és irodalmi összefoglalás. 2004 nov. *LAM (elfogadva)*
- **Zsolt Barta**, Zsolt Miltenyi, Laszlo Toth and Arpad Illes: Hypokalemic myopathy in a patient with gluten sensitive enteropathy and dermatitis herpetiformis Duhring. Case Report. *World J Gastroenterol.* 2004 december (elfogadva)

4. Lektorált folyóiratokban, más témában megjelent publikációk jegyzéke

- **Barta Zs.** Szabó G. G: Lymphomatoid granulomatosis. Esettanulmány. Magyar Belorvosi Arch. 46, 229, 1993.
- **Barta Z.** Szabo GG, Bruckner G and Szegedi G : Endogenous lipid pneumonia associated with undifferentiated connective tissue disease (UCTD). *Medical Science Monitor* 2001; 7(1): 134-136
- Majoros L, Kardos G, Belak A, Maraz A, Asztalos L, Csanky E, **Barta Zs.** and Szabo B. Restriction enzyme analysis of ribosomal DNA shows that *Candida inconspicua* clinical isolates can be misidentified as *Candida norvegensis* with traditional diagnostic procedures. *J Clin Microbiol.* 2003 Nov;41(11):5250-3.

- **Barta Zs.** Mekkel G., Bakó Gy. Tápláltsági állapot felmérése idős betegekben tápláltsági állapotot értékelő űrlap (MNA[®]) segítségével. *Magyar Belorvosi Archivum* 2003 Dec.
- Mekkel Gabriella, **Barta Zsolt**, Zeher Margit és Bakó Gyula: Immunológiai változások időskorban. *Magyar Immunológia (elfogadva) (magyar)*

5. A megjelent kongresszusi absztraktok

- **Zs. Barta,** G. G. Szabo, A. Illes, I. Semsei and Gy. Szegedi Whipple's disease and bc12 rearrangement. Connection with autoimmunity? Abstract. *Immunology Letters* Volume 56, Part 2, May 1997, Page 309
- **Barta Zs.,** Benkő S., Tanyi J., Géresi M., Gaszner F., Mekkel G., Gyimesi E., Szabó G.G.: Mucosal type of immune response with intravaginal administration of killed and aluminium-hydroxide absorbed *Clostridium perfringens* C in sow to protect the development of hemorrhagic enterotoxaemia in their piglets. Abstract. *Mucosal Immunology Update* 2002 Vol.10, 2-3

A Ph.D.-hez felhasznált közlemények összes IF-a: 29.2 (közleményből: 7.773, kommentárokból: 21.427)

VIII. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Legelőször köszönetet mondok Dr. Szegedi Gyula egyetemi tanár úrnak, akadémikusnak, aki lehetővé tette, hogy már medikus koromban bekapcsolódjak a klinika tudományos munkájába, majd végzésem óta a vezetése alatt álló III. sz. Belgyógyászati Klinikán dolgozzam. Szakmai tevékenységemet mindvégig figyelemmel kísérte, kutató munkámat irányította és segítette. Aki nemcsak programvezetőként segítette munkámat, de a kutatáshoz szükséges immunológiai ismereteimet és szemléletmódot is döntően alakította. Hasznos útmutatásai, meglátásai tették lehetővé közleményeim megjelentetését és számos kongresszuson való részvételemet. Kitartó ösztönzése, biztatása nélkülözhetetlen volt. Megköszönöm Dr. Szabó Gábor egyetemi docensnek, aki sajnos már nincs közöttünk, aki magára az orvoslásra, a betegek gondozására és a gyakorló orvosi munkára tanított meg, és akivel a közös tevékenységet súlyos, türelemmel viselt betegsége és halála szakította meg mindazt, amit adhatott. Szívből jövő hálával tartozom Dr. Zeher Margit egyetemi tanárnak, klinikánk igazgatójának, hogy klinikai kutatási tevékenységemet fáradhatatlan és önzetlen segítséggel, tanácsokkal támogatta. Dr. Sipka Sándor egyetemi tanárnak, Dr. Csípő Istvánnak, Dr. Gyimesi Editnek és Dr. Tumpek Juditnak köszönettel tartozom a Regionális Immunológiai Laboratórium által nyújtott segítségért a betegek szerológiai vizsgálatainak kivitelezésében nyújtott szakmai együttműködésükért és baráti segítségükért. Köszönöm mindazt az őszinte barátságot és segítséget, amit a Patológiai Intézet munkatársai, Dr. Szakáll Szabolcs és Dr. Tóth László számomra megadtak. Köszönetet mondok valamennyi kollégámnak, akikkel a kialakult harmonikus szakmai és munkatársi kapcsolat hozzájárult értekezésem elkészítéséhez. Diplomamunkásaim – Dr. Deli Katalin és Dr. Végh Edit – egy-egy szűkebb kérdéskör kidolgozása révén segítették munkámat, akiknek nemcsak ezért, hanem kollégaként is megmaradó tiszteletükért és barátságukért is köszönettel tartozom. Megköszönöm az osztályos nővérek és az Immun-gasztroenterológiai és a Gasztroenterológiai szakrendelésen dolgozó orvoskollégák, asszisztensek, valamint az Immunlabor dolgozóinak áldozatos munkáját. A közlemények, posztterek formai kivitelezésében, ábrák szerkesztésében, a statisztikai módszerek kiválasztásában és az adatok elemzésében nyújtott fáradhatatlan munkájáért külön köszönet illeti Hodosi Katalint és Antal Andreát. Legvégül családomnak -szüleimnek, testvéremnek- és mindazoknak mondok köszönetet, akik szeretetükkel mindvégig mellettem álltak és azt a lehetőséget, hogy a háttér biztosításával megfelelő körülmények között végezhettem munkámat.