

ROSZTÓCZY ANDRÁS – RÓKA RICHÁRD – IZBÉKI FERENC – WITTMANN TIBOR

Tápcsatornai motilitási és neurogastroenterológiai kutatások

Tápcsatornai motilitási zavarainak és funkcionális kórképeinek vizsgálata és kutatása felé az 1980-as évek második felében fordult a világ vezető gastroenterológiai centrumainak érdeklődése. A tápcsatornai motilitás vizsgálatában új, a motoros és a myoelektromos tevékenységet nagy érzékenységgel és pontossággal analizáló humán és kísérletes vizsgálómódszerek jelentek meg. Ezek az új módszerek tették lehetővé a tápcsatornai motilitási zavarok, az ide sorolt kórképek patofiziológiai alapjainak megismerését, új klinikai diagnosztikai módszerek kifejlesztését. A probléma fontosságát és a nemzetközi trendeket korán felismerve az I. Belgyógyászati Klinika irányítását 1991-ben átvevő Lonovics János 1992-ben bízta meg a témában addigra már nemzetközileg is elismert tapasztalattal rendelkező Wittmann Tibort (későbbi utódját) a klinika Tápcsatornai Motilitási Munkacsoportjának megalakításával.

Wittmann Tibor 1982–84-es strasbourgi tanulmányútja során kapcsolódott be a klinikai és kísérletes motilitási vizsgálatokba a Grenier professzor vezette Sebészeti Klinikán és az INSERM U. 61 intézetében. A tanulmányút során végzett vizsgálatai tárták fel a tápcsatornai simaizom és idegi reguláció adaptív változásainak lényegét, a myoelektromos tevékenység változásait különböző típusú bélműtétek után. Ezek az eredmények és közlemények képezték az 1987-ben megvédett MTA kandidátusi értekezés lényegét. Ebben az időben indul el a strasbourgi intézetben egy olyan vékonybélkapszula fejlesztése, mely alkalmas volt a vékonybél különböző szakaszaiba vizsgálati szert juttatni, vagy bélnedvet aspirálni távvezérlés útján. A későbbi tanulmányutak során, gyakorlatilag 1990-es hazatéréséig, Wittmann Tibor részt vett ezen vékonybélkapszula klinikai tesztelésében. A Strasbourgban kifejlesztett telemetrikus kapszula a mai modern kapszulás endoscopy vizsgálatok egyik technikai elődjének tartható.

A Strasbourgban végzett kísérletes és a klinikai vizsgálatok további lényeges területe a funkcionális tápcsatornabetegségek, ezen belül az irritabilis bél szindróma (IBS) patofiziológiai alapjainak tisztázása volt. A vastagbél motilitási zavarok jellegzetességeinek tisztázása új és értékes eredményeket jelentettek.

A munkacsoport megalakításával egyidejűleg Wittmann Tibor 1992-ben létrehozta a klinika Tápcsatornai Motilitási Laboratóriumát, mely működésének immár több mint két évtizede alatt regionális központi szerepén messze

túlnöve országos és nemzetközi szereppel rendelkező laboratóriummá nőtte ki magát. Hazánkban jelenleg egyedül itt áll rendelkezésre a tápcsatornamotilitás klinikai vizsgálómódszereinek és műszereinek teljes tárháza.

A munkacsoport tagjai közül tudományos (PhD) minősítést szereztek 1992–2014 között: *Rosztóczy András, Róka Richárd, Izbéki Ferenc, Gecse Krisztina, Annaházi Anita*. A munkacsoport további tagjai: *Inczeffi Orsolya, Nagy Rea, Bálint Lenke, Laczkó Dorottya, Fehér Attila, Tóthné Vadászi Klára*.

A csoport kutatómunkája három fő témakörbe rendezhető: (1) a gastro-oesophagealis reflux betegség (GORB) és szövődményeinek vizsgálata, (2) az irritábilis bél szindróma (IBS) pathofiziológiai hátterének, sajátosságainak és terápiájának kutatása, valamint (3) az enterális idegrendszer károsodásával járó kórképek tanulmányozása.

1. A *gastrooesophagealis reflux betegség* (GORB) a modern gasztroenterológia egyik legintenzívebben vizsgált és kutatott kórképe. Bár az esetek túlnyomó részét az egyszerű, szövődménymentes formák jelentik, mind oesophagealis (kb. 5%) mind extraoesophagealis, azaz nyelőcsövön kívüli (kb. 15–20%) szövődményei előfordulnak. Utóbbiak felső és alsó légúti, kardiális, szájüregi szövődményekben, illetve alvászavarokban nyilvánulhatnak meg, és jelenlétük esetén nem ritka a típusos tünetek hiánya, ezért felismerésük nem könnyű feladat. Kialakulásukat részben a gastrooesophagealis reflux direkt hatásával, részben pedig közvetett módon, reflexívek jelenlétével magyarázzák. Nem ismert pontosan e kórformák prevalenciája, hiányosak a patogenezisükre vonatkozó adatok, és nem tisztázott a reflux betegségben hagyományosan alkalmazott diagnosztikus eljárások értéke sem.

A gastrooesophagealis reflux által reflexes úton kiváltott kardiális tünetek közül a legfontosabb az úgynevezett „linked-angina”, amikor a nyelőcsövet érő gyomorsav reflexes úton – oesophago-cardialis reflex révén – koronária spazmust vált ki, mely szélsőséges esetben heveny szívizominfarktus kialakulásához is vezethet. A reflex vizsgálatára egy új módszert, a nyelőcső savperfúziós tesztjével kombinált transoesophagealis echokardiográfiás koronária-véráramlás mérést fejlesztett ki és alkalmaz a II. sz. Belgyógyászati Klinika kardiológusaival együttműködésben a munkacsoport. Az oesophago-cardialis reflex gyakrabban fordul elő koronária spazmosos betegekben anatómiailag ép és károsodott érrendszer esetén egyaránt. Az új vizsgálómódszer alapvető értékű a savas reflux indukálta koronária spazmus kimutatásában, s ez a reflex a savszekréciógátló protonpumpa bénító (PPI) adásával kivédhető. Ezen eredményekből értékes közlemények születtek.

A GORB légúti szövődményeinek kiváltásában a fentihez hasonló reflexmechanizmus mellett a magas, a garatot elérő refluxnak, illetve a következőben kialakuló mikroaspirációknak is szerepet tulajdonítanak. Az asztma és a GORB összefüggéseinek további vizsgálatához kifejlesztettük a nyelőcső savperfúziós teszttel (Bernstein-teszt) kombinált metacholin terheléses vizsgálatot, melynek segítségével vizsgálható az oesophago-bronchiális reflex jelenléte. Ez a reflex a vizsgált asztmás betegek felében, a magas reflux a betegek mintegy 30%-ában mutatható ki, ráadásul igen gyakran együttesen vannak jelen. A reflex pozitívokban ezúttal is kifejezettebbnek bizonyult a disztális nyelőcső savexpozíciója. Ezzel a vizsgálómódszerrel egy új klinikai diagnosztikus lehetőséget adtunk a pulmonológus és a gasztroenterológus kezébe, a módszer új, bizonyító értékű és mással nem helyettesíthető. Az eredményekből több közlemény, könyvrészlet, hazai és nemzetközi előadás, ill. PhD-tézis született (*Rosztóczy András* 2009.).

A GORB nyelőcsövet érintő szövődményei között a Barrett-nyelőcső speciális helyet foglal el. A nyelőcső többrétegű laphámborítását ugyanis ezekben a betegekben hengerhámmetaplázia foglalja el, mely hosszú távon malignus transzformáción mehet keresztül, azaz mirigyhámsejtes rákká (adenokarcinóma) alakulhat, precancerosissá számít. Ennek vizsgálatára hozta létre a munkacsoport 2004-ben a régió gasztroenterológiai sebészeti és patológiai centrumait összefogva az I. sz. Belgyógyászati Klinika, a Sebészeti Klinika, a Patológiai Intézet témában dolgozó munkacsoportjainak vezetésével a Délmagyarországi Barrett Munkacsoportot, mellyel később csatlakoztunk az európai Barrett-regiszterhez.

A munkacsoport igazolta, hogy a metaplasztikus hám morfológiai vizsgálata nagyfokú variabilitást mutat. Az általánosan ismert gasztrikus (cardia, illetve fundus típusú metaplázia) és specializált intesztinális metaplázián kívül fokálisan egyéb hámtípusok, például pankreász acináris és dukális metaplázia, sőt nem ritkán ciliált metaplázia (normál körülmények közt a légutakban előforduló hám) jelenléte is bizonyítható. Mindezek alapján a munkacsoport új hipotézist fogalmazott meg, miszerint a metaplázia kialakulása egy adaptív folyamat következménye lehet, amiben a nyelőcső superficialis mucus mirigyei (ún. Schaffer-mirigyek) játszanak kulcsszerepet. Ezek a nyelőcsőben jelen levő milióhöz próbálnak minél jobban megfelelő hámsejtípust létrehozni. Szintén fókálitást igazoltak a vizsgálatok a diszplázias jelenségekre vonatkozóan. Eszerint adott időben, egyidejűleg egymás mellett jelen lehet a diszplázia mentes hám, az enyhe diszplázia, a súlyos diszplázia, sőt az invazív karcinóma is. E morfológiai eltérések funkcionális hátterét vizsgálva a munkacsoport bizonyította, hogy

a gasztrikus metapláziákhoz képest specializált intesztinális metaplázia jelenléte esetén súlyosabb fokú a nyelőcsövet érő savas és epés reflux, mint az a refluxbetegekben általában tapasztalható, a dominálónan posztprandialis megjelenéstől eltérően főleg éjszaka jelentkeznek. Mindezek az eltérések sokkal kifejezettebbek a súlyosabb klinikai képet jelentő szövettani stádiumokban. A munkacsoport patogenetikai alapok jelentős tisztázása mellett a Barrett-nyelőcső esetén a carcinoma-prevenció gyógyszeres és sebészi lehetőségeit prospektív tanulmányban vizsgálja. Az eddigi eredmények igazolják az antireflux műtét preventív szerepét, s az emelt dózisú PPI is csökkenteni látszik a carcinoma-rizikót.

A GORB terápiáját illetően munkacsoportunk vezető szerepet játszott a ma is érvényes hazai ajánlások kidolgozásában, melyeket a Magyar Gasztroenterológiai Társaság 2002-ben és 2004-ben tartott konszenzus konferenciáin tárgyalt és fogadott el.

A kapcsolódó legfontosabb közlemények:

- WITTMANN T., ROSZTÓCZY A., FEHÉR A., JÁRMAY K., OLÁH T., SZENDRÉNYI V., KISS I.: A gastrooesophagealis reflux betegség gyógyszeres kezeléséről (prospektív kontrollált klinikai vizsgálat). *Orvosi Hetilap* 139: 1077–1083. 1998.
- ROSZTÓCZY A., VASS A., IZBÉKI F., KURUCSAI G., RÓKA R., HORVÁTH T., LONOVICS J., FORSTER T., WITTMANN T.: Savas gastrooesophagealis reflux által provokált coronariaspasmus kórképe. *Magyar Belorvosi Archívum* 61: 203–206. 2006.
- ROSZTÓCZY A., VASS A., IZBÉKI F., NEMES A., RUDAS L., CSANÁDY M., LONOVICS J., FORSTER T., WITTMANN T.: The evaluation of gastro-oesophageal reflux and oesophagocardiac reflex in patients with angina-like chest pain following cardiologic investigations. *International Journal of Cardiology* 118(1): 62–68. 2007.
- RÓKA R., ROSZTÓCZY A., IZBÉKI F., TAYBANI Z., KISS I., LONOVICS J., WITTMANN T.: Prevalence of respiratory symptoms and diseases associated with gastrooesophageal reflux disease. *Digestion* 71(2): 92–96. 2005.
- ROSZTÓCZY A., MAKK L., IZBÉKI F., RÓKA R., SOMFAY A., WITTMANN T.: Asthma and gastrooesophageal reflux: Clinical evaluation of esophago-bronchial reflex and proximal reflux. *Digestion* 77(3–4): 218–224. 2008.

- NÉMETH I.B., ROSZTÓCZY A., IZBÉKI F., RÓKA R., GECSE K., SÜKÖSD F., NYÁRI T., WITTMANN T., TISZLAVICZ L.: A renewed insight into Barrett's esophagus: comparative histopathological analysis of esophageal columnar metaplasia. *Diseases of the Esophagus* 25(5): 395–402. 2012.
- ROSZTÓCZY A., IZBÉKI F., RÓKA R., NÉMETH I., GECSE K., VADÁSZI K., KÁDÁR J., VETRÓ E., TISZLAVICZ L., WITTMANN T.: The Evaluation of Oesophageal Function in Patients with Different Types of Oesophageal Metaplasia. *Digestion* 84(4): 273–280. 2011.
- SIMONKA ZS., PASZT A., ÁBRAHÁM SZ., PIELER J., TAJTI J., TISZLAVICZ L., NÉMETH I., IZBÉKI F., ROSZTÓCZY A., WITTMANN T., RÁROSI F., LÁZÁR GY.: The effects of laparoscopic Nissen fundoplication on Barrett's esophagus: long-term results. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 47(1): 13–21. 2012.

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

A hasmenés predominantán IBS-es betegek (IBS-D) székletében a szerin-proteáz-aktivitás bizonyult jelentősen emelkedettnek, melyhez hasonló eltérés figyelhető meg colitis ulcerosus betegek székletmintáiban is. A differenciálás lehetőségét a széklet Cathepsin G, illetve Metalloproteináz 9 aktivitásának vizsgálata jelenti, mely a CU betegek székletmintáiban emelkedett, IBS-D esetében

nem. A székrekedés predomináns (IBS-C) formában a szerin proteázok nem mutatnak eltérést a kontrollcsoporthoz képest. Ezzel szemben a kollaboráció igazolta a cisztein-proteázok szintjének emelkedését, mely a betegekben pozitívan korrelált a hasi fájdalom súlyosságával. A viscerális hiperszenzitivitás kialakulásához vezető folyamat fontos eleme a bél permeabilitásának megváltozása. Ez minden általunk vizsgált esetben (anya szeparációs modell, IBS-D, illetve IBS-C modell) igazolható volt. Ebben a tekintetben az enterocyták közti tight junction proteinek közül IBS-D esetén a ZO1, míg IBS-C-ben az occludin bír fontos szereppel. Ezen munkákból értékes, magas IF-ú közlemények, s PhD-tézisek születtek (Róka Richárd 2009, Gecse Krisztina 2012, Annaházi Anita 2013), s folyamatban van Inczeffi Orsolya téziseinek összeállítása.

A kapcsolódó legfontosabb közlemények:

- RÓKA R., DEMAUDE J., CENAC N., FERRIER L., SALVADOR-CARTIER C., GARCIA-VILLAR R., FIORAMONTI J., BUENO L.: Colonic luminal proteases activate colonocyte proteinase-activated receptor-2 and regulate paracellular permeability in mice. *Neurogastroenterology and Motility* 19: 57–65. 2007.
- RÓKA R., AIT-BELGNAUI A., SALVADOR-CARTIER C., GARCIA-VILLAR R., FIORAMONTI J., EUTAMENE H., BUENO L.: Dexamethasone prevents visceral hyperalgesia but not colonic permeability increase induced by luminal protease-activated receptor-2 agonist in rats. *Gut* 56(8): 1072–1078. 2007.
- RÓKA R., ROSZTÓCZY A., LEVEQUE M., IZBÉKI F., NAGY F., MOLNÁR T., LONOVICS J., GARCIA-VILLAR R., FIORAMONTI J., WITTMANN T., BUENO L.: A pilot study of fecal serine-protease activity: A pathophysiologic factor in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 5(5): 550–555. 2007.
- ANNAHÁZI A., GECSE K., DABEK M., AIT-BELGNAOUI A., ROSZTÓCZY A., RÓKA R., MOLNÁR T., THEODOROU V., WITTMANN T., BUENO L., EUTAMENE H.: Fecal proteases from diarrheic-IBS and ulcerative colitis patients exert opposite effect on visceral sensitivity in mice. *Pain* 144(1–2): 209–217. 2009.
- DABEK M., FERRIER L., ANNAHÁZI A., BEZIRARD V., POLIZZI A., CARTIER C., LEVEQUE M., RÓKA R., WITTMANN T., THEODOROU V., BUENO L.: Intracolonic Infusion of Fecal Supernatants from Ulcerative Colitis Patients Triggers Altered Permeability and Inflammation in Mice:

Role of Cathepsin G and Protease-activated Receptor-4. *Inflammatory Bowel Diseases* 17(6): 1409–1414. 2011.

- ANNAHÁZI A., DABEK M., GECSE K., SALVADOR-CARTIER C., POLIZZI A., ROSZTÓCZY A., RÓKA R., THEODOROU V., WITTMANN T., BUENO L., EUTAMENE H.: Proteinase-activated receptor-4 evoked colorectal analgesia in mice: an endogenously activated feed-back loop in visceral inflammatory pain. *Neurogastroenterology and Motility* 24(1): 76–85. 2012.
- ANNAHÁZI A., FERRIER L., BEZIRARD V., LEVEQUE M., EUTAMENE H., AIT-BELGNAOUI A., COEFFIER M., DUCROTTE P., RÓKA R., INCZEFI O., GECSE K., ROSZTÓCZY A., MOLNÁR T., RINGEL-KULKA T., RINGEL Y., PICHE T., THEODOROU V., WITTMANN T., BUENO L.: Luminal cysteine-proteases degrade colonic tight junction structure and are responsible for abdominal pain in constipation-predominant IBS. *American Journal of Gastroenterology* 108(8): 1322–1331. 2013.
- ANNAHÁZI A., MOLNÁR T., FARKAS K., ROSZTÓCZY A., IZBÉKI F., GECSE K., INCZEFI O., NAGY F., FÖLDESI I., SZŰCS M., DABEK M., FERRIER L., THEODOROU V., BUENO L., WITTMANN T., RÓKA R.: Fecal MMP-9: A new noninvasive differential diagnostic and activity marker in ulcerative colitis. *Inflammatory Bowel Diseases* 19(2): 316–320. 2013.

3. A tápcsatornai motilitási munkacsoport kutatásainak harmadik nagy témakörét az **enteralis idegrendszer** (ENS) érintő kórállapotok jelentik. E munkákat kutatócsoportunk egyetemünk hasonló témában dolgozó, prof. Fekete Éva által vezetett másik munkacsoportjával, illetve az Egyesült Államokban a Mayo klinikán működő, prof. Ördög Tamás által vezetett laboratóriummal kooperációban végezte. Munkatársaink részére az amerikai kutatásokhoz a magyar–amerikai posztdoktorális tudományos együttműködéseket segítő Rosztoczy Foundation nyújtott anyagi támogatást. Vizsgálataink kiterjedtek az alkohol akut és krónikus hatásának, illetve a diabetesben kialakuló enterális idegrendszeri változások tanulmányozására.

Az enteralis és a központi idegrendszer összehangolt működése elengedhetetlen a fiziológias tápcsatorna-motilitás fenntartásához. A simaizomsejtek mechanikus munkáját a központi, az autonóm és az enterális idegrendszeri afferens és efferens folyamatai, reflexei, a neuroendokrin hatások szabályozzák és rendezik sztereotipizált motoros mintázatokká. A ritmusos kontraktilis aktivitás primer elektromos ritmusgenerátoraiként működő Cajal-féle inters-

ticialis sejtek kétirányú interfészt képeznek az enterális idegek és a simaizomsejtek között. Az egyes elemek jól meghatározott, de egymással átfedő funkciói komplex és redundáns szabályozása révén biztosítják az életfontos gasztrointesztinális motilitás fennmaradását. Ebben a témakörben a munkacsoport transzlációs klinikai vizsgálatait a gasztrointesztinális motilitás fenntartásában és szabályozásában kulcsszerepet játszó elemek különböző kórokok – az alkoholtoxikus hatása, a cukorbetegség, az öregedéssel járó funkciócsökkenések – következtében kialakuló károsodásainak és azok szövődményeinek a patomechanizmusának a tisztázására irányultak.

A vizsgált kórállapotokban az ENS károsodás talaján kialakuló motilitászavarra a diszpepsiára hasonlító klinikai tünetek hívhatják fel a figyelmet. Ezek gyakoribb előfordulását mind az alkohol krónikus hatása, mind a hosszan fennálló diabetes esetén megfigyeltük. Diabetes esetén igazoltuk továbbá, hogy a tápcsatorna különböző szakaszai általában nem izoláltak, hanem szimultán módon érintettek a motilitási zavar által.

Az alkohol gasztrointesztinális motilitásra gyakorolt hatásait állatmodellekben tanulmányozva a munkacsoport igazolta, hogy az akut alkoholbevitel gátolja a gyomorürülést és a vékonybéltranszítot, mely folyamatban a kapszai-cin-szenzitív vagális afferens idegi és CCK-A receptoron keresztül érvényesülő hormonális mechanizmusok játszanak szerepet. Ezen munkák eredményeként védte meg PhD-tézisét és nyerte el a fokozatot *Izbéki Ferenc* (2003). A krónikus alkoholkezelt állatokban ezzel szemben fokozódik a gyomorürülés és a vékonybéltranszít, melyben a nitreg neuronok számának, valamint az nNOS aktivitásnak a különböző mértékű csökkenése játszhat szerepet. A diabeteses állatmodellben gyorsult vékonybél, és distalis vastagbéltranszítot állapítottak meg, amelyet a vékony- és vastagbél különböző szakaszaiban az enterális idegsejtek- valamint a nitreg neuronok eltérő mértékű pusztulása kísért. Korai inzulinkezeléssel úgy a motilitáseltérés, mint az enterális idegsejtek pusztulása kivédhető volt. A humán öregedés modelljeként ismert Klotho-egérben – amelyben az öregedés ellenes Klotho fehérje expressziója a kódoló gén homozigóta hypomorph mutációja miatt súlyosan károsodott – vizsgálták a gyomorban a Cajal-sejtek, az enterális neuronok és simaizomsejtek öregedéssel kapcsolatos működési zavarait és azok mechanizmusát. Ezeket a munkákat *Izbéki Ferenc* a Mayo-klinikán *Ördög Tamás* munkacsoportjában ösztöndíjasként végezte.

A kapcsolódó legfontosabb közlemények:

- FERENC IZBÉKI, TIBOR WITTMANN, TAMÁS T. VÁRKONYI PÉTER LÉGRÁDY, JÁNOS LONOVICS: Impaired accommodation of proximal stomach in patients with alcoholic liver cirrhosis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 37: 1403–1410. 2002.
- IZBÉKI FERENC, WITTMANN TIBOR, CSÁTI SÁNDOR, LONOVICS JÁNOS: Opposite effects of acute and chronic administration of alcohol on gastric emptying and small bowel transit in rat. *Alcohol and Alcoholism* 36: 304–308. 2001.
- IZBÉKI FERENC, WITTMANN TIBOR, JANCsó GÁBOR, CSÁTI SÁNDOR, LONOVICS JÁNOS: Inhibition of gastric emptying and small intestinal transit by ethanol is mediated by capsaicin-sensitive afferent nerves. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* 365: 17-21. 2002.
- IZBÉKI FERENC, WITTMANN TIBOR, CSÁTI SÁNDOR, LONOVICS JÁNOS: The mechanisms of the inhibitory effect of ethanol on gastric emptying involve type A CCK receptors. *Regulatory Peptides* 117: 101–105. 2004.
- KRECSMARIK MÓNKA, IZBÉKI FERENC, BAGYÁNSZKI MÁRIA, LINKE NIKOLETT, BÓDI NIKOLETT, KASZAKI JÓZSEF, KATAROVA ZÓJA, SZABÓ ÁRON, FEKETE ÉVA, WITTMANN TIBOR: Chronic ethanol exposure impairs neuronal nitric oxide synthase in the rat intestine. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 30: 1–7. 2006.
- IZBÉKI FERENC, WITTMANN TIBOR, ROSZTÓCZY ANDRÁS, LINKE NIKOLETT, BÓDI NIKOLETT, FEKETE ÉVA, BAGYÁNSZKI MÁRIA: Immediate insulin treatment prevents gut motility alterations and loss of nitrergic neurons in the ileum and colon of rats with streptozotocin-induced diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice* 80: 192–198. 2008.
- IZBÉKI FERENC, ASUZU DAVID T, LORINCZ ANDREA, BARDSLEY MICHAEL R, POPKO LAURA N, CHOI KYOUNG MOO, YOUNG DAVID L, HAYASHI YUJIRO, LINDEN DAVID R, KURO-O MAKOTO, FARRUGIA GIANRICO, ÖRDÖG TAMÁS: Loss of Kitlow progenitors, reduced stem cell factor and high oxidative stress underlie gastric dysfunction in progeric mice. *Journal of Physiology (London)* 588: 3101–17. 2010.