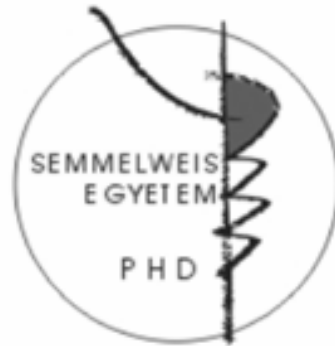


CSONTANYAGCSERE VÁLTOZÁSOK KÓRTANI HÁTTERE GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉGBEN

Doktori értekezés

Miheller Pál

Semmelweis Egyetem Doktori Iskola
Klinikai Orvostudományi Doktori Iskola
Gastroenterológiai Doktori Program



Témavezető: Dr. Herszényi László

Hivatalos bírálók: Dr. Abonyi Margit

Dr. Nagy Ferenc

Szigorlati bizottság elnöke: Prof. Dr. Papp János

Szigorlati bizottság tagjai: Prof. Dr. Banai János

Prof. Dr. Szalay Ferenc

2007, Budapest

I. BEVEZETÉS

Ismert klinikai adat, hogy a gyulladásoos bélbetegségeket (IBD) számos emésztőrendszeren kívüli tünet kíséri. Ezek egy része jellemzően akkor okoz tünetet, amikor a bélbetegség is aktív, mások az alapbetegségtől függetlenül, akár annak tünetképzővé alakulása előtt is panaszt okozhatnak. Hazai felmérés szerint Crohn-betegséget (CD) az esetek mintegy 36.6%-ában, colitis ulcerosát (UC) pedig 15%-ban kíséri valamely extraintesztinális manifesztáció. A mellett, hogy az IBD kórtanában jelentős szerepet játszik a genetikai hajlamosság, érdekes, hogy az extraintesztinális tünetek öröklésmenetében is nagyfokú konkordancia fedezhető fel (83%), mely ebben az esetben is feltételezi az erős genetikai hajlamot.

A klasszikus, emésztőrendszeren kívüli megjelenési formák közé tartozó betegségek mellett az utóbbi másfél évtizedben vált nyilvánvalóvá, hogy az IBD-t, és főleg a CD-t gyakran kíséri csökkent csont ásványi anyag tartalom. IBD-ben az osteoporosis gyakorisága 5-40%, osteopenia pedig a betegek 16-77%-ánál mutatható ki. Ennek háttérében először felszívódási zavart, illetve gyógyszer-mellékhatást feltételeztek, majd később kiderült, hogy a felszívódási zavarral nem járó formákban és a gyógyszeres kezelésben nem részesülő, frissen diagnosztizált esetekben is számolni kell ezzel a szövődménnyel. A kezdeti megfigyelésekkel egybevágó nagyobb epidemiológiai tanulmányok eredményeinek ismeretében a csökkent csont ásványi anyag tartalmat, vagyis az osteopeniat és osteoporosist a klasszikus emésztőrendszeren kívüli megjelenési formák mellé sorolták.

A csontanyagcsere-kutatás és az immunológia határterülete az osteoimmunologia. E tudományág fejlődésének köszönhetően ismertük meg a tumor necrosis factor (TNF) szuperfamilia néhány olyan tagját, mely a csontanyagcsere sejtszintű szabályozásában döntő szerepű. E molekulacsalád elsőként azonosított tagja az osteoprotegerin (OPG). Az szolubilis OPG-t főként

a stromalis sejtek és a preosteoblastok termelik, fő feladata az osteoclast aktivitás szabályozása. Verseng ugyanis a család másik, ugyanazon sejttípus membránjában elhelyezkedő, vagy onnan leválasztott tagjával, a receptor aktivátor nuklearis faktor kappa B liganddal (RANKL) a preosteoblaston elhelyezkedő receptor molekulához (RANK) való kötésért. OPG-RANK kötés esetén a preosteoclast érése elmarad, és a csontresorptio lassul, RANKL-RANK kötés esetén az érési folyamat teljes lesz, és a csontbontás gyorsul. Mivel a RANKL molekulaszervezete jelentős homológiát mutat a TNF α -val, így feltételezhető, hogy a TNF α mediálta gyulladási betegségekben kialakuló osteoporosis kórtanában az OPG/RANKL arány eltolódása jelentős szerepet játszik.

Munkánk célja az volt, hogy vizsgáljuk az IBD-hez, és főleg CD-hez kapcsolódott osteoporosis kórtani hátterét. Gyulladásos bélbetegségben szenvedő betegek körében végeztünk méréseket, melyekkel igazoltuk, hogy a magyarországi betegekben is hasonló csontsűrűség-eltérést tapasztalhatunk. Ezt követően a csontépítést (osteocalcin – OC) és a csontbontást (beta-crosslaps – bCL) jellemző szérumszint-meghatározásokat végeztünk, melynek eredményeként igazoltuk a csontbontás és csontépítés az élettanitól eltérő sebességét. E szérumszint-meghatározások klinikai használhatóságának felmérése másodlagos célunk volt.

A kórtani folyamatok további tanulmányozására egy új gyógyszer, a tumor necrosis factor alfa (TNF α) ellenes antitest, az infliximab adott lehetőséget. Feltételeztük, hogy az anti-TNF α kezelés a RANKL/OPG/RANK rendszer változtatásával befolyásolja a csontanyagcserét.

Jelen dolgozatomban az e témakörben végzett tudományos munkámat kívánom összefoglalni.

II. CÉLKITŰZÉSEK

Munkánk során igazolni szeretnénk volna, hogy a CD-hez kapcsolódó osteoporosis kialakulásáért közös kórtani alapok is felelősek. A cél eléréséhez a következő kérdéseket tettük fel, illetve vizsgálati protokollokat dolgoztuk ki:

1. Milyen alapvető csontanyagcsere eltérés fordul elő IBD-hez kapcsolódó osteoporosis kapcsán? Eltérő-e az esetleges változás az IBD két típusában?
2. Milyen sejtszintű szabályozási eltérés lehet a CD-hez kapcsolódó osteoporosisban?
3. A közös, sejtszintű szabályozási zavar igazolása után szeretnénk volna igazolni, hogy a talált laboratóriumi változásnak van klinikai jelentősége is?
4. A közös kórtani folyamatok és azok klinikai jelentőségének igazolását követően vizsgálatunk arra irányult, hogy ezek a folyamatok a gyulladásos és fisztulázó CD esetén vajon azonosak-e?
5. Szeretnénk tudni, hogy a mért csontanyagcsere változások és csontanyagcsere szabályozásának változásai vajon tényleg az anti-TNF α kezeléssel következményei-e?

A kérdések megválaszolásához három vizsgálatot terveztünk:

„A”: Csontmarker vizsgálatokat (OC, bCL) végeztünk egészséges kontrollokban, valamint CD-ben és UC-ban szenvedő betegek esetén (1. kérdés)

„B”: A szabályozási zavar vizsgálata érdekében aktív gyulladásos és/vagy fisztulázó CD betegekben mértük az OC, bCL, OPG és RANKL koncentrációt az anti-TNF α kezelés előtt és után (2. és 3. kérdés).

„C”: Fisztulával szövődött gyulladásos klinikai és laborjelektől mentes CD betegekben mértük az OC és bCL koncentráció változását (4. kérdés)

Az utolsó, 5. kérdésre a B és C vizsgálatról reméltünk válaszokat.

III. BETEGEK, MÓDSZEREK

A CD betegeket a II. Belklinikán kezelt betegek közül válogattuk. A betegek kiválogatását meghatározta az infliximab indikációja, vagyis vagy közepesen súlyos-súlyos gyulladással betegségekben szenvedőket („B” vizsgálat) vagy gyulladással klinikai és laboratóriumi jelektől mentes fisztulázó („C” vizsgálat) betegeket válogattunk be. Az „A” vizsgálatba inaktív, típusát tekintve vegyes betegcsoport került. Az „A” vizsgálatban a kontrollcsoportot az egészséges népegségből, a „C” vizsgálat kontrollcsoportját pedig inaktív, nem fisztulázó betegekből válogattuk.

Az egyéb csontanyagcserét befolyásoló betegségek kizárását célzó rutin laboratóriumi vizsgálatokon kívül speciális immunoassay vizsgálatokat végeztünk a csontmarkerek (OC és bCL), valamint ELISA vizsgálatot a sejtszintű szabályozást jellemző OPG és RANKL mérésére.

A csontsűrűség vizsgálatokat Hologic QDR 4500C készüléken végeztük, fő mérési pontok a femur és a lumbalis 1-4. csigolyák voltak. A lelet értékeléséhez a WHO ajánlásoknak megfelelően a t-score értékeket alkalmaztuk. Osteopeniásnak tartottuk a -1 és -2.5 közötti t-scorral, míg osteoporosisosnak a -2.5-nél alacsonyabb t-scorú betegeket.

Az anti-TNF α kezelést 5mg/testtömegkilogramm dózisú parenterális infliximab adásával végeztük a 0., 2. és 6. héten. A kezelés sikerességét lumbális betegség esetén a Crohn-betegség aktivitási index (CDAI) 70 pontos csökkenésében, vagy a vezető fisztulák számának felére csökkenésében határoztuk meg.

A statisztikai számításokat az „A” vizsgálatban a STATGRAF, a „B” és „C” vizsgálatban a Statistica 7.0 szoftverrel végeztük (StatSoft INC, 2005). Egy és kétmintás t-próba, és Pearson-féle korreláció-számításokat végeztünk. Az eredményeket átlag \pm SD formában adtuk meg.

IV. EREDMÉNYEK

Az **első vizsgálatunkban (A vizsgálat)** csontresorpciót és csontformációt jellemző laboratóriumi paraméterek szérumkoncentrációját vizsgáltuk gyulladással járó bélbetegségben szenvedőkben, illetve egészséges egyéneknél. Crohn-betegekben nagyobb arányban találtunk csökkent csontsűrűséget mint UC-ben.

A statisztikai számítások alapján a formációs (OC) marker az összes IBD-s betegben, illetve a CD-ben és UC-ben szenvedőkben külön-külön is emelkedett koncentrációt mutatott a kontrollcsoportéhoz képest (26.79 ± 14.86 ng/ml, 28.52 ± 14.75 ng/ml és 24.89 ± 15.08 ng/ml vs. 21.42 ± 7.43 ng/ml; $p < 0.001$). A reszorpció marker (bCL) szérumkoncentrációja szintén emelkedett az egészséges kontrollokban mérhető értékekhez képest az összes IBD-s betegben, illetve a CD és UC betegcsoport tekintetében külön-külön is (0.465 ± 0.27 ng/ml, 0.489 ± 0.25 ng/ml ill. 0.439 ± 0.30 ng/ml vs. 0.275 ± 0.14 ng/ml). A csont-turnover tehát a nem aktív betegségben szenvedő IBD-s betegcsoportban gyorsult az egészséges populációhoz viszonyítva.

Ugyanakkor megfigyeltük, hogy a két marker emelkedésének mértéke eltérő. A csontbontást jellemző bCL tehát jelentősebb mértékben emelkedik CD-ben és UC-ben is (16, ill. 1.6-szorosára), mint a csontépítést jellemző OC koncentráció (1.3 ill. 1.16-szorosára). Ez az adatpár arra utal, hogy a gyorsult csont-turnover mellett az élettani helyzetben biztosított kapcsoltság a nem aktív betegségben szenvedő IBD-s betegcsoportban megszűnik, és a csontbontás gyorsabb a csontépítésnél, a kapcsoltság (coupling) helyett a kapcsoltság elvesztése (ún. uncoupling jelenség) dominál.

A betegcsoportokon belül a csökkent, illetve a normális csontsűrűségű betegek csontmarkereinek összehasonlításakor is azt az eredményt kaptuk, hogy míg a formációs marker nem tér el az egészséges populációban mért

koncentrációtól, addig a csontlebontást jellemző paraméter szérumkoncentrációja magasabb.

A vizsgálatban alkalmazott két, csontanyagcserét jellemző marker jól jellemezte a csontanyagcsere különbözőségeit az egyes beteg- és kontrollcsoportokban. A mérések könnyen elvégezhetőek és reprodukálhatóak, ezért IBD-s beteganyagban is alkalmasnak tartjuk ezeket a kezelés hatékonyságának lemérésére. A csontmarker vizsgálatokkal szerzett tapasztalataink alapján e markerek vizsgálatát javasoljuk beépíteni az antiporotikus terápia követési protokolljába. Amennyiben a formációs és reszorpciós markerek változása nem következik be 6 héten belül, úgy a kezelés változtatása véleményünk szerint mérlegelendő.

Második („B” jelű) vizsgálatunkban az infliximab hatására bekövetkező csontanyagcsere változást vizsgáltuk a remodelling markereinek (OC és bCL), valamint a csontanyagcsere szabályozását jellemző OPG és RANKL markerek mérésével. A vizsgálatba egyéb kezelésre nem reagáló és/vagy fisztulával szövődött CD-ben szenvedő betegeket vontunk be.

Az infliximab kezelést követően a szérumban emelkedett a csontformációt jellemző OC (28.93 ± 14.95 ng/ml vs. 36.33 ± 20.05 ng/ml, $p < 0.05$) és az osteoclast-működést fokozó sRANKL koncentráció (0.0112 ± 0.028 vs. 0.0411 ± 0.123 ; ns). Ezzel párhuzamosan csökkent a csontbontást jellemző bCL (0.636 ± 0.594 pg/ml vs. 0.519 ± 0.235 pg/ml; ns) és a RANKL csapdareceptoraként működő, így a csontbontást gátló OPG (3.73 ± 1.48 pg/ml vs. 3.49 ± 1.61 pg/ml; $p < 0.05$) koncentrációja. Bár statisztikailag szignifikáns eltérést csak az OC és OPG koncentrációkban tudtunk kimutatni, a tendencia az összes marker tekintetében egyértelmű volt.

Az csontanyagcsere főleg az alapbetegség tekintetében is sikeresen kezelt betegek esetén változott kedvezően. A kezelésre reagáló betegek esetében a kezdeti OC koncentráció 28.97 ± 15.97 ng/ml-ről a kezelés végére 40.15 ± 19.75

ng/ml-re növekedett ($p < 0.01$), míg az OPG koncentráció 3.46 ± 1.25 pg/ml-ről 3.20 ± 1.37 ng/ml-re növekedett (ns). Ugyanezek az értékek a kezelésre nem reagáló betegekben nem változtak (24.38 ± 21.27 ng/ml vs. 19.19 ± 11.21 ng/ml, ns.; illetve 3.46 ± 1.25 pg/ml vs. 3.20 ± 1.37 pg/ml). A kezelés befejezésekor mind az IOC, mind az OPG koncentrációk tekintetében szignifikáns különbség mutatkozott a reagáló és nem reagáló betegek között (40.15 ± 19.75 ng/ml vs. 19.19 ± 11.21 ng/ml, $p < 0.05$; illetve 3.20 ± 1.37 pg/ml vs 6.09 ± 1.6 pg/ml, $p < 0.01$).

Irodalmi adatokból ismert, hogy CD-ben az OPG koncentráció a fokozott csontbontás ellenére emelkedett. Eredményeink arra utalnak, hogy az emelkedett OPG koncentráció egy másodlagos, a csontbontást fokozó megnövekedett cytokin-koncentrációt ellensúlyozni kívánó szabályozási lépés jele. Eredményeink azt is sejtetik, hogy az anti-TNF α hatású infliximab közvetlenül hat az OPG/RANKL egyensúlyra és befolyásolja kedvezően a csontanyagcserét. Ezt támasztja alá az az adat is, mely szerint az anti-TNF α kezelésre klinikailag reagáló betegekben a csontanyagcsere és a szabályozás tényezői egyaránt markánsabban változtak. Ennek igazolására azonban további vizsgálatok szükségesek.

Gyulladásos típusú CD-ben a társuló osteoporosis kórtanát ez a feltételezés magyarázná, hogy a bélnyálkahártyában lévő aktivált immunsejtek OPG-t képesek elválasztani, de a primeren fisztulázó vagy szűkülettel szövődött formákban tapasztalható denzitáscsökkenésre nem ad magyarázatot.

Ez utóbbi kérdés tisztázására céljából terveztük meg **munkánk harmadik részét („C” vizsgálat)**. Ebbe a vizsgálatba tisztán fisztulázó, gyulladásos komponensre nem utaló klinikai (CDAI pontszám) és laboratóriumi (CRP) paraméterekkel rendelkező betegeket válogattunk. Kontrollcsoportként remisszióban lévő, nem fisztulázó típusú beteg adatait használtuk.

A vizsgálatban az infliximabbal kezelt betegcsoportban a csontbontást jellemző paraméterek szérumkoncentrációja csökkent, míg a csontépítést

jellemző mutatók növekedtek. A kezelt csoportban a bCL koncentráció 0.57 ± 0.31 ng/ml-ről 0.45 ± 0.26 ng/ml-re ($p < 0.05$), míg az OC koncentráció 21.31 ± 12.14 ng/ml-ről 27.45 ± 19.31 ng/ml-re növekedett. A kontroll-csoportban mért OC és bCL koncentrációk az egyes mérési időpontokban nem tértek el egymástól (27.7 ± 8.44 ng/ml vs. 25.74 ± 18.23 ng/ml, ns.; ill. 0.47 ± 0.24 ng/ml vs. 0.48 ± 0.23 ng/ml, ns).

Ezek szerint az infliximab fisztulázó CD betegeknél is gyorsan változtatja a csontanyagcserét: a csontépítést fokozza, a csontbontást lassítja. A kezelés előtt felgyorsult csontturnovert jellemző bCL és OC koncentrációk a kezelés végére az inaktív betegeknél mérhető remodelling-marker koncentrációkhoz váltak hasonlatossá, vagyis az anti-TNF α kezelés a csontturnovert az élettani mérték felé lassította. A gyorsan kialakuló hatást főként azokban a betegeknél figyelhetjük meg, akiknél az infliximab kezelés hatékonyan zárta a fisztulákat is.

Ezek alapján állíthatjuk, hogy a TNF α fontos szerepet játszik a tisztán fisztulázó, gyulladásos komponenssel nem kísért betegségben szenvedő CD betegeknél a fisztula kialakulásában és a csontanyagcsere romlásában egyaránt.

Az infliximab csontanyagcserére gyakorolt hatása a vizsgálat eredményei alapján minden bizonnyal függetlenek a gyulladt bélben lévő aktivált dendritikus, macrophag vagy egyéb immunsejtek által elválasztott citokinek hatásától, hiszen ebben a betegcsoportban gyulladásos klinikai vagy laboratóriumi paraméterekkel rendelkező beteg nem volt.

V. KÖVETKEZTETÉSEK

Vizsgálataink alapján tehát a következő megállapításokat tehetjük:

1. Az IBD-t, és főleg a CD-t kísérő osteopenia és osteoporosis kialakulásában számos egyéb kóroki tényező mellett jelentős szerepet játszanak az alapbetegséggel közös kóroki folyamatok. Ennek minden bizonnyal nem kizárólagos, de igen lényeges eleme az emelkedett TNF α koncentráció.

2. IBD-ben a csontok remodellingjét az élettani körülmények között tapasztalható kapcsoltság helyett a csontbontó és csontépítő folyamat párhuzamosságának megszűnése, a szétkapcsoltság jellemzi. A szétkapcsoltság mindkét IBD-s betegcsoportban, azaz CD-ben és UC-ben is igazolható, előbbiben jelentősebb.

3. A csontbontást és csontépítést jellemző szérum-paraméterek jól alkalmazhatóak a csontanyagcsere jellemzésére. Mérésük egyszerűen kivitelezhető, a vizeletből mérhető paraméterekkel ellentétben technikai és módszertani nehézségek alig akadnak. A mérési eredmények könnyen reprodukálhatóak, érzékenyek, gyorsan követik a csontanyagcsere-változásokat. Ezek a tulajdonságaik alkalmassá teszik e paramétereket az antiporotikus kezelés hatásfokának rövid időn belüli jellemzésére. Javasoljuk, hogy az IBD-s (esetleg gyors csontvesztésre hajlamos más betegcsoport) antiporotikus kezelésének hatékonyságának felmérésére a napi klinikai rutinba is kerüljenek be ezek a laboratóriumi módszerek.

4. Gyulladásos bélbetegségben a csontanyagcsere megváltozásáért sejtszintű szabályozási eltérés is felelős. Ezt igazolja, hogy anti-TNF α kezelést követően a bCL és OC, valamint a sRANKL és OPG koncentráció megváltozik. A csontbontás fokozódásának oka a mérések alapján az osteoclast aktivitás fokozódása.

5. Vizsgálati eredményeink alapján állíthatjuk, hogy a CD-ben leírt emelkedett OPG koncentráció oka nem fokozott csontképzés, hanem egy olyan szabályozási ellenlépés, mely a felgyorsult csontbontást kívánja ellensúlyozni.

6. A gyulladássos bélbetegségben alkalmazott gyógyszerek közül csontvédő hatással rendelkezőt még nem azonosítottak. Az irodalmi adatokkal összhangban vizsgálati eredményeink alátámasztják, hogy az anti-TNF α monoklonális antitest, az infliximab az alapbetegség gyógyításán kívül a csontrendszerre is jótékony hatású. A kedvező hatást az OPG/RANK/RANKL rendszer közvetlen vagy közvetett befolyásolásával éri el.

7. Az infliximab gyulladássos és fistulázó típusú CD-ben egyaránt kedvezően hat a csontanyagcserére. Gyulladássos típusú betegség esetén minden bizonnyal a bélben elhelyezkedő, aktív fehérvérsejtek által termelt citokinek csontresorptiót fokozó hatását is ellensúlyozza azzal, hogy a sejteket fokozott OPG elválasztásra serkenti. A tisztán fistulázó típusú betegekben mért eredmények alapján azonban más, szisztémás hatást is feltételezünk.

8. Az anti-TNF kezelés és az OPG/RANK/RANKL rendszer direkt kapcsolatára utal, hogy a célzott citokin terápiára, vagyis az anti-TNF α kezelésre elsősorban a CD alaptüneteiben is reagálást mutató betegek esetében tudunk csontanyagcsere-szabályozási változást kimutatni. Ez az állítás igaz a gyulladássos és a fistulázó típusú betegségben szenvedőkre egyaránt.

Saját publikációk jegyzéke

1. **Miheller P**, Múzes Gy, Rác K, Blázovits A, Lakatos P, Herszényi L, Tulassay Z. Changes of OPG and RANKL concentrations in Crohn's disease after infliximab therapy. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13:1379-84.
2. **Miheller P**, Muzes G, Zagoni T, Toth M, Racz K, Tulassay Z. Infliximab therapy improves the bone metabolism in fistulizing Crohn's disease. *Dig Dis* 2006; 24:201-6.
3. **Miheller P**, Muzes G, Lakatos G, Mihaly E, Tulassay Z. Repeated infliximab therapy after serum sickness-like reaction in Crohn's disease. *J Emerg Med* 2007; 32: 209-10.
4. **Miheller P**, Toth M, Pregun I, Tulassay Z. Gyulladásos bélbetegségeket kísérő osteoporosis [Osteoporosis associated with inflammatory bowel diseases]. *Orv Hetil* 2004;145:1045-51. Review.
5. **Miheller P**, Muzes G, Zagoni T, Toth M, Racz K, Tulassay Z. Infliximabkezelés hatása a csontanyagcserére Crohn-betegségben [Improvement of bone metabolism after infliximab therapy in Crohn's disease] *Orv Hetil* 2005;146:1477-80.
6. **Miheller P**, Muzes G, Galamb O, Molar B, Tulassay Z. Gyulladásos bélbetegségek molekuláris biológiai háttere [Molecular biology background of inflammatory bowel disease] *Orv Hetil* 2006; 147:1395-403. Review.
7. **Miheller P**, Toth M, Molnar E, Zagoni T, Racz K, Tulassay Z. Szérum csontmarkerek a gyulladásos bélbetegségekhez társuló csontanyagcsere-eltérésekben [Serum bone marker measurements in bone metabolism disorders associated with inflammatory bowel diseases]. *Orv Hetil* 2001;142:1557-60.
8. **Miheller P**. A gyulladásos bélbetegségeket kísérő osteoporosis. *Magyar Belorvosi Archivum* 2007; 3:258-61.

Köszönetnyilvánítás

A dolgozat alapjául szolgáló vizsgálatok a Semmelweis Egyetem II. sz. Belgyógyászati Klinikáján töltött klinikai munka mellett készült el. Elsősorban ezért a Klinika vezetésének, és mindenek előtt Tulassay Zsolt Professor Úrnak szeretnék köszönetet mondani azért a támogatásért, biztatásért és gondoskodásért, amit mind a klinikai, mind a kutatómunka során Tőle kaptam. Az egyes belgyógyászati tudományágak közti határterületek, így a gasztroenterológia és oszteológia e kapcsolódási pontjára is Tulassay Professor Úr hívta fel a figyelmemet.

Bár a Ph.D dolgozat az egyetemi munka tudományos részének egy állomása, ilyen típusú klinikai jellegű dolgozat megszületésekor köszönetet kell mondanom azoknak a tanárainknak, akik a belgyógyászat alapjaiba, a betegellátás apróinak tűnő, de fontos fortélyaiiba bevezettek. Belklinikai tevékenységem első éveinek irányításáért elsősorban Sréter Lídai Professor Asszonynak tartozom hálával.

Klinikai munkám során számos osztályon dolgoztam. Az endokrinológiai osztályon, majd az oszteológiai szakrendelésen Tóth Miklós Adjunktus Úr irányította, majd segítette a munkámat.

Hálával tartozom Zágoni Tamás Adjunktus Úrnak, aki először kezembe adta az endoszkópot, és aki a gyulladássos bélbetegségek felé irányította a figyelmemet.

A tudományos munkám minden részletében segítő és támogató Múzes Györgyi Docensnőnek köszönhetem, hogy segített az oszteológia és gasztroenterológia e kapcsolódási pontjainak immunológiai hátterét megérteni, az általa biztosított elméleti háttérrel új kutatási irányokat megfogalmazni. Köszönettel tartozom a Tanárnőnek a dolgozataim szakmai áttekintéséért, a publikálásban nyújtott pótolhatatlan segítségéért.

A laboratóriumi vizsgálatok lehetőségéért Rác Károly Professor Úrnak

és Blázovits Annának, Lakatos Péter Professor Úrnak és munkacsoportjaiknak tartozom köszönettel.

A vérvételek és a minták irányításáért hálás vagyok a vérvételi laborban, valamint az I. régi és II. emeleti osztályon dolgozó nővéreknek. Külön köszönettel tartozom oszteodenzitometriás labor összes dolgozójának, akik sok adminisztratív terhet vettek le a vállamról.