

Det enteriske nervesystem

Mark Berner Hansen

Resumé

Store fremskridt er opnået i forståelsen af det enteriske nervesystem (ENS) og i erkendelsen af dets betydning for sygdomme. ENS er en samling neuroner, som sammen udgør »hjernen i mave-tarm-kanalen«. ENS kan fungere autonomt og kontrollerer/modulerer mave-tarm-kanalens funktioner. Denne artikel opsummerer udvalgte fysiologiske og patofysiologiske forhold for ENS.

Mave-tarm-kanalen har sin egen hjerne (det enteriske nervesystem, ENS). Denne artikel beskriver kortfattet grundelementer og udvalgte fysiologiske samt patofysiologiske forhold for ENS.

Det enteriske nervesystem

Det neuronale netværk for mave-tarm-kanalens funktioner er lokaliseret i det centrale nervesystem (CNS), de prævertebrale sympatiske ganglier og i væggen af mave-tarm-kanalen og dens associerede organer (f.eks. galdeblære og pancreas) [1]. ENS findes i hele mave-tarm-kanalens forløb, dog med forskelle i de forskellige afsnit og species. Dette neuronale netværk integrerer motiliteten, den transepitelliale transport, blodgennemstrømningen og det lokale immunsystem hensigtsmæssigt ved fysiologiske (f.eks. ved fødeindtag) og ved patofysiologiske tilstande [1].

ENS fungerer primært som et sensorisk organ og ligner CNS i mange henseender. Det består af ganglier, primære interganglionære, sekundære og tertiære fibre. ENS består af funktionelt forskellige typer af neuroner: sensoriske neuroner, interneuroner, muskelmotorneuroner og sekretomotorneuroner. Sensoriske neuroner transformerer ændringer i stimulus til signaler kodet som aktionspotentialer. Interneuroner processerer den sensoriske information og kontrollerer motorneuronerne aktivitet og dermed effektor-systemerne. Alle disse neuroner er arrangeret i lokale, regionale og systemiske reflekser med nogle forskelle afhængigt af segment og art [2].

Organisation

ENS findes i mave-tarm-kanalens væg (Fig. 1). ENS består af to større ganglieplekser: det myenteriske (Auerbachs) plexus og det submukøse (Meissneris) plexus. Det myenteriske plexus ligger mellem det longitudinale og cirkulære muskellag, mens det submukøse plexus ligger mellem det cirkulære muskellag og mucosa. Det submukøse plexus består af flere lag. Herudover findes der mindre plekser uden ganglier [1].

Klassifikation

Neuroner i ENS kan klassificeres på baggrund af deres morfo-

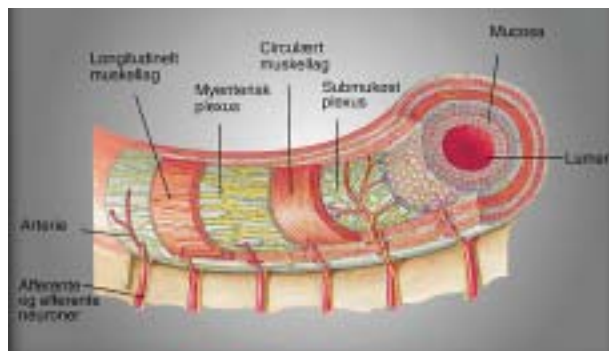


Fig. 1. Model af tyndtarm. Det enteriske nervesystem (ENS) ses med det myenteriske plexus og det submukøse plexus. Det myenteriske plexus ligger mellem det ydre longitudinale og cirkulære muskellag, mens det submukøse plexus er lokaliseret mellem muscularis mucosae og det cirkulære muskellag.

logi, kemi og funktionelle karakter (Tabel 1). I tyndtarmen er der f.eks. bestemt 17 forskellige typer, hvoraf funktionen for de 14 er bestemt [3].

Morfologi

Enteriske neuroner klassificeres på baggrund af deres morfologi som Dogiel type I-VII eller gigantneuroner [3].

Neurokemi og elektriske forhold

Forskellige neurotransmittere er ofte kolokaliseret med andre transmittere, afhængigt af typen af neuronet, species og det intestinale segment (Fig. 2). Projektion og funktion af neuronet afhænger af kombinationen af transmittere – den såkaldte kemiske kode. Denne kode udviser stor plasticitet under diverse patofysiologiske tilstande [4].

Hyperpolarisering udløser inhibition, mens depolarisering udløser excitation af neuronet. Opdeling i S (synaptisk) og AH (efterhyperpolarisering) typer er baseret på disse elektriske forhold. Neuroner af typen S er ofte af Dogiel type I, hvorimod AH-neuroner ofte er af Dogiel type II [3, 4].

Den synaptiske transmission i ENS er principielt den samme som i CNS. Flere end 30 neurotransmittere er identificeret i ENS. Disse er enten monoaminer, aminosyrer, peptider eller luftarter. Acetylkolin (ACh) og noradrenalin (NE) er de dominerende transmittere [1].

Tabel 1. Klassifikation af enteriske neuroner. De enteriske neuroner kan klassificeres i henhold til deres morfologi, elektriske forhold, kemiske kode, og funktion.

Kriterier	Klasser
Morfologi	Dogiel type I-VII
Elektriske	Type S og AH
Kemiske	Transmittere og andre markører
Funktionelle	Sensoriske-, inter-, muskelmotor og sekretomotor

S = synaptisk og AH = afterhyperpolarization.

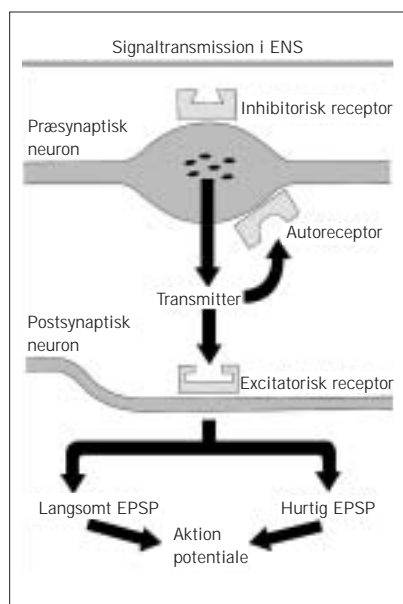


Fig. 2. Model, der illustrerer de forskellige former for synaptisk aktivitet, der finder sted i ENS: axo-somatisk, axo-axonal og axo-dendritisk synapser. Hurtig og langsom excitatorisk postsynaptisk potentiale (EPSP), hæmmende postsynaptisk potentiale (IPSP), præsynaptisk inhibition og præsynaptisk facilitation kan ses.

Der findes mange former for synaptisk aktivitet: hurtig og langsom excitatorisk postsynaptisk potentiale (EPSP), hæmmende postsynaptisk potentiale (IPSP), præsynaptisk inhibition og præsynaptisk facilitation [1].

Funktionel klassifikation

Se nærmere om klassifikation af neuroner i Tabel 1 og Fig. 3.

Sensoriske neuroner

Stimuli i mave-tarm-kanalen aktiverer sensoriske neuroner (Fig. 4). Sensoriske neuroner er enten mekanoreceptorer og enten ekstrinsiske (f.eks. vagale) eller intrinsiske primære afferente (IPANs). Disse viscerale afferente neuroner udgør motorvejen for information til CNS (hjerne-tarm-aksen). Mekanoreceptorer aktiveres af distension og reagerer fysiologisk med tonisk kontraktion. Såfremt distensionen vedligeholdes, udløses peristaltisk aktivitet. Mekanoreceptorer er af typen *low-threshold* (lavt hvilepotentiale) og antages at udgøre den sensoriske komponent af de normale autonome reflekser. *High-threshold* (højt hvilepotentiale) afferente neuroner antages derimod at repræsentere den sensoriske analog ved viscerale smerter [3, 5].

Sensoriske neuroner udtrykker mange receptorer, som kan modulere neuronernes egen sensitivitet. Nogle receptorer (f.eks. for substans P-SP, *calcitonin gene-related peptide* [CGRP] og vasoaktiv intestinal polypeptid [VIP]) er en del af den normale sensoriske signalering, hvorimod andre mediatorer (f.eks. bradykinin, prostaglandiner [PGs], leukotriener, serotonin-5-hydroxytryptamin-5-HT, og adenosin trifosfat [ATP]) deriveteret under iskæmi, skader og inflammation, aktiverer andre receptorer. Det er via disse mediatorer, receptoraktive lægemidler har terapeutiske potentialer ved f.eks. diverse inflammatoriske tilstande [5, 7, 8].

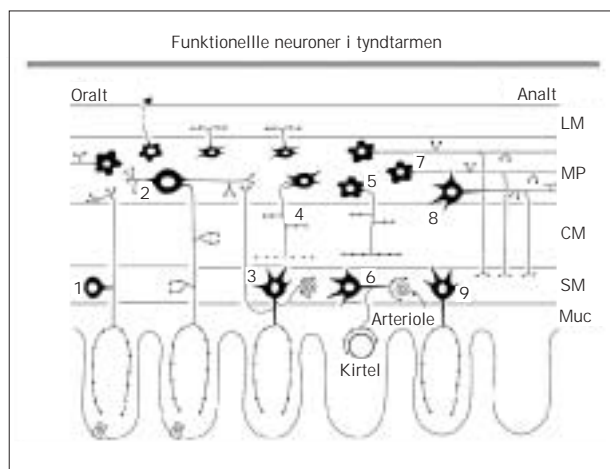


Fig. 3. Neuroner klassificeres bl.a. i henhold til deres funktion. Modellen viser forholdene i marsvinets tyndtarm. 1: intrinsisk primært afferent neuron, 2: myenterisk intrinsisk primært afferent neuron, 3: non-kolinergt sekretomotor/kardilatorneuron (45% af total), 4: excitatorisk cirkulært muskeltorneuron, 5: hæmmende cirkulært muskeltorneuron (lokal refleks), 6: kolinergt sekretomotor/kardilator neuron (15% af total), 7: descendende interneuron (sekretomotor-refleks) (2% af total), 8: descendende interneuron (motilitetsrefleks) og 9: sekretomotor (ikke-kardilator) neuron (29% af total) [3]. LM = lamina muscularis, MP = myenteriske plexus, SM = submukøse plexus, Muc = mucosa.

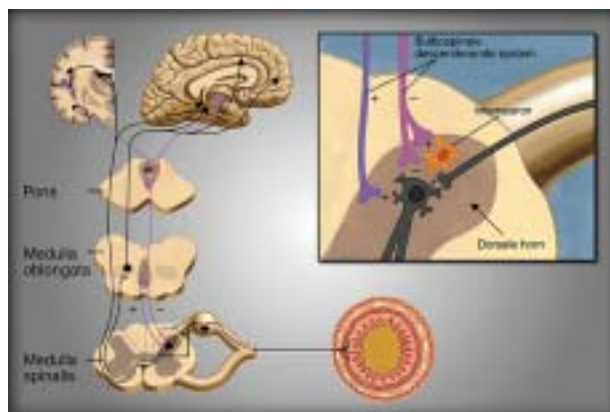


Fig. 4. Den sensoriske signalering centralt indeholder flere synapser. Første neuron sender signaler ind centralt til det dorsale horn af medulla spinalis. Her modificeres signalet af det descendende anti-nociceptive system og sendes evt. videre centralt i smertebanen via anden neuron til thalamus og medulla oblongata, hvorfra signalet via tredje neuron ender i det somatosensoriske cortex, det limbiske system og præfrontale cortex. Det descendende antinociceptive system sender signaler ned periferet via første neuron fra amygdalae og hypothalamus til det periaqueductale system i pons og medulla oblongata og videre ned via anden neuron til medulla spinalis' dorsale horn. Hermed stimuleres eller hæmmes signaler fra IPANs i et funktionelt filter. 5-HT er en vigtig transmitter i den hæmmende gating-mekanisme. 5-HT₃-receptoren er lokaliseret på interneuroner og stimulation af 5-HT₃-receptoren udløser frigørelse af bl.a. opioider, gammaaminosmørsyre (GABA) og CCK. Disse virker antinociceptivt ved at hæmme signaltransduktionen i smertebanens anden neuron. IBS-patienter har en øget signalaktivitet i IPANs og en nedsat hæmmende filtermekanisme [3, 5, 6].

Interneuroner

Interneuroner er både af AH- og S-typen og primært af typen Dogiel II. Der findes mindst en ascenderende type og tre descendende typer, hvoraf de fleste er descendende. De ascenderende er kolinerge, mens de descendende har multiple transmittere (f.eks. ACh, nitratoxid - NO, VIP, 5-HT og somatostatin) [3].

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Motorneuroner

Disse er af typen S/Dogiel type I. Der findes tre hovedtyper: muskeltomotorneuroner, sekretomotorneuroner, som er eller ikke er samtidigt kardilatatorer, og neuroner, der innervierer de enteroendokrine celler.

Muskeltomotorneuroner

Muskeltomotorneuroner innervierer de longitudinale og cirkulære muskellag samt lamina muscularis mucosa. Muskelmotorneuroner er enten excitatoriske eller hæmmende og frisætter transmittorer, som udløser henholdsvis kontraktion og relaxation. For de stimulerede excitatoriske neuroner er transmissionen ved den neuromuskulære endeplade overvejende muskarin kolinerg og takykinerg (SP og neurokinin A). NO, VIP og ATP er de dominerende transmittorer for de hæmmende neuroner, som udløser descenderende hæmmende reflekser [9, 10]. Hæmmende motorneuroner fyrer kontinuerligt, og disses aktivitetsniveau afgør, hvorvidt kontraktion udløses. Normalt er de inaktive i anal retning, hvorfor propagerende kontraktioner sker analt. Ved vomitus sker præcist det modsatte. Herudover er mangel på eller dysfunktion af de hæmmende motorneuroner formentlig årsag til diverse former for obstipation, f.eks. idiopatisk intestinal pseudoobstruktion (CIP) og achalasia [11, 12].

Sekretomotor- og karmotorneuroner

Det mukøse plexus er et netværk af tynde neuroner. Enteriske karmotor (dilaterende) neuroner og de fleste af sekretomotorneuronerne har deres cellelegemer i lamina submucosa. Nogle neuroner projicerer fra submucosa til det myenteriske plexus, mens andre forsyner muscularis mucosa. Den fine balance mellem epiteltransport og blodgennemstrømning styres af de intrinsiske sekretomotorneuroner via lokale reflekser. Disse reflekser moduleres ekstrinsikt, primært via sympaticus (Fig. 5). Der er to hovedtyper af intestinale sekretomotorneuroner: kolinerge og nonkolinerge. ACh frigøres fra de kolinerge neuroner og aktiverer muskarine receptorer direkte på epitelet. Nonkolinerge neuroner derimod medierer de lokale reflekser primært ved at frigøre VIP [3, 13-15].

ENS og mave-tarm-kanalens funktioner

ENS regulerer mave-tarm-kanalens funktioner, herunder motilitet [10], sekretion [16, 17], blodgennemstrømning [13] og immunsystemet [18, 19].

ENS og motilitet

Genetisk, primær enterisk neuropati og tab af hæmmende motorneuroner resulterer i tilstande med dysmotilitet, som i f.eks. Hirschsprungs sygdom, achalasia, colon irritabile (IBS), pylorusstenose, gastroparesis, CIP, funktionel dyspepsi, *slow transit*-obstipation og fækal inkontinens [20-26]. ENS er derfor et oplagt mål for farmakologisk behandling af dysmotilitet. NO-donorer og botulinumtoksin kan f.eks. bruges til akalasi-

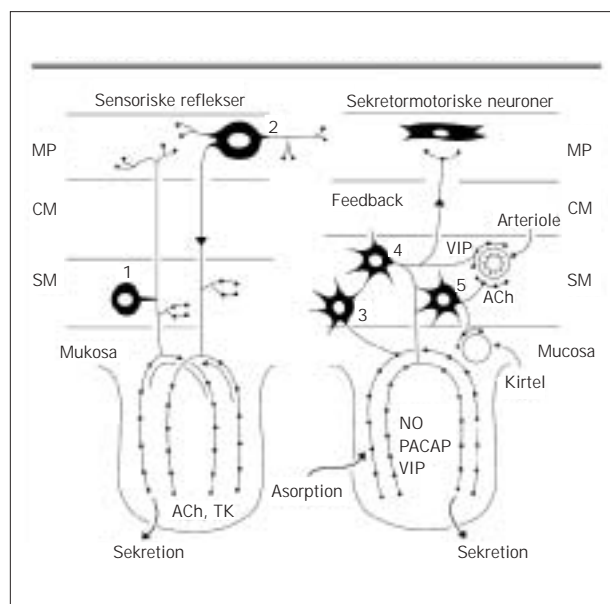


Fig. 5. Sensoriske reflekser og sekretomotoriske neuroner kontrollerer mave-tarm-kanalens blodgennemblødning, kirtel- og epitelfunktioner. MP = myenterisk plexus, CM = cirkulært muskellag, SM = submukøst plexus, ACh = acetylkolin, NO = nitratoxid, PACAP = pituitary adenylate cyclase activating polypeptide, 5-HT = 5-hydroxytryptamin, VIP = vasoaktiv intestinal polypeptid og TK = takykininer. MP = myenteriske plexus, CM = cirkulære plexus, SM = submukøse plexus.

patienter og 5-HT₄-receptor-agonister kan bruges til behandling af obstipation hos IBS-patienter [1].

ENS og sekretion

ENS påvirker direkte epitelets funktioner (f.eks. absorption, sekretion og barrierefunktionen). Sekretomotoriske reflekser startes af den kemiske og mekaniske interaktion, der opstår mellem mucosa og det luminal indhold. Disse reflekser er integrerede baner, bestående af IPANs, der via nerveender i mucosa og loop over det myenteriske og submukøse plexus aktiverer de sekretomotoriske neuroner i de submukøse ganglier. Nonkolinerge neuroner medierer den overvejende del af de lokale reflekser med takykininer og VIP, som primære transmittorer til epitelet.

Kodningen af stimuli til IPANs kræver intermediære mediatorer. En af de vigtigste er 5-HT, som frigøres fra enterokromaffine celler, som fungerer som smagssensorer. Der er talrige substanser (f.eks. glutamat, *pituitary adenylate cyclase activating polypeptide* og ATP), som modulerer aktiviteten af de sekretomotoriske neuroner og derved potenserer de sekretoriske (og motoriske) processer [15, 27, 28].

Et stort antal patogene bakterier og vira aktiverer ENS med efterfølgende sekretion, som en forsvarsmekanisme [2, 29]. På baggrund af dyreeksperimentelle forsøg har man derfor haft et velbegrunder håb om, at kunne behandle kolera og *Escherichia coli*-diaré med neuronale receptor-aktive lægemidler. Desværre er disse resultater udeblevet. For eksempel bedrer 5-HT-receptor-antagonister hverken eksperimentel

5-HT- eller koleratoksinudløst jejunal hypersekretion hos mennesker [30].

ENS og blodgennemstrømning

Den neurogene kontrol af mave-tarm-kanalens blodgennemstrømning medieres af både ekstrinsiske og intrinsiske baner. Karrene er innervet med både kontraherende sympatikus og dilaterende parasympatikusneuroner. Submukøse neuroner er de primære karaktive neuroner og excitation af disse neuroner udløser kardilatation og dermed øget gennemstrømning i mucosa. Under ustimerede tilstande er den mukosale perfusion bestemt af balancen mellem kardilaterende (NO og prostaglandin I₂) og karkontraherende (endothelin, NE, ATP og neuropeptid Y) neurotransmittere. Sympatikusaktiviteten overdøver de andre mediatorer i kontrollen af mikrocirkulation [13].

De sensoriske afferente nerver regulerer den lokale blodgennemstrømning bl.a. ved at frisætte neurotransmittere. Disse afferente neuroner aktiveres af mekaniske og termiske stimuli, ischaemia og hypoxia og udløser øget lokal blodgennemstrømning. Sammenfattende er praktisk talt alle afferente neuroner, der innervet submukøse arterioler og mucosa, VIP-holdige [13]. Neurogen stimulation af det submukøse plexus udløser karkontraktion i de submukøse arterioler ved at frigøre NE. De efferente kardilaterende neuroner er overvejende kolinerge og aktiverer muskarine receptorer. De afferente neuroner transmitterer signaler til medulla spinalis via nervus vagus, hvorved reflektoriske signaler igangsættes og returnerer til den intestinale vaskulatur, hvorved de danner en neuronal *feed back loop*, som kontrollerer blodgennemstrømning og øvrige funktioner [13].

Patogenesen for den nonokklusive mesenteriske iskæmi er overvejende relateret til reflektorisk splanknisk karkontraktion. Dysfunktion af ENS ved disse tilstande er fundet ved en del sygdomme (f.eks. essentiel hypertensio arterialis, diabetes mellitus og inflammatorisk tarmsygdom) [13]. Eftersom nedsatte eller excessive mængder af 5-HT og NO synes at være patogenetisk for mange af disse tilstande, er der begrundet håb om, at NO-donorer/hæmmere og 5-HT-receptor-aktive lægemidler vil have terapeutisk potentiale for disse sygdomme.

ENS og immunsystemet

Immunsystemet og ENS er potente forsvarere af mave-tarm-kanalen. Sammen udløser de accelereret transit og hypersekretion, hvorved mave-tarm-kanalen renses. Et tæt sammen spil foregår, f.eks. er de Peyerske plaques tæt innervet og udløser receptorer for enteriske neurotransmittere. Motoriske og sekretoriske responser kan udløses ved specifikke antigener (f.eks. parasitter, fødeelementer og bakterielle toksiner) via en direkte kommunikation mellem de immunkompetente celler og ENS. Desværre overtager nogle bakterier, f.eks. *Vibrio cholerae*, vores forsvarsmekanismer og vender dem om til angreb med diaré til følge [4, 31].

Immunsystemet og dets mediatorer påvirker neuroner via parakrine signaler, hvorved neuroner aktiveres eller sensibiliseres. Vigtige mediatorer er takykkininer, CGRP, 5-HT, histamin, PGs, leukotriener og cytokiner [32]. Mastceller er innervet af CNS-nerver og degranulerer med frigørelse af flere forskellige substanser, bl.a. 5-HT og histamin. Disse substanser aktiverer specifikke receptorer på vagale afferente neuroner. Denne hjerne-mastcelle-akse synes at kunne forklare den psykoemotionelle komponent i irritable tilstande i mave-tarm-kanalen. ENS opfatter mastcellesignaler som et nødopkald, hvorved uhensigtsmæssige responser igangsættes [11, 19].

Perspektiver

Gennembruddet for behandling og prævention af sygdomme i mave-tarm-kanalen synes bl.a. at ligge i ENS's hemmeligheder og hjerne-tarm-aksen. Derfor synes det at være naturligt at fokusere på en endnu bedre forståelse af ENS.

Korrespondance: Mark Berner Hansen, Kirurgisk Gastroenterologisk Afdeling K, H:S Bispebjerg Hospital, DK- 2400 København NV. E-mail: mbh@dadlnet.dk

Antaget den 27. juni 2003.

H:S Bispebjerg Hospital, Kirurgisk Gastroenterologisk Afdeling K.

Sofus Carl Emil Friis og hans hustru Olga Friis Fonden, Carlsberg Fonden, Enid Ingemann Fonden, Else og Mogens Wedell-Wedellsborg Fonden, Dagmar Marshal Fonden, Lundbeck Fonden, Novo Nordisk Fonden, C.C. Klestrup og hans hustru Henriette Klestrup Fonden, Statens Sundhedsvidenskabelige Forskningsråd og den Lægevidenskabelige Forskningsfond for Storkøbenhavn, Færøerne og Grønland, Illum Fonden og Novartis Healthcare A/S takkes for deres støtte.

Litteratur

- Hansen MB. Neurogastroenterologi. 1 ed. København: BookPartner-Nørhaven digital a/s, 2002.
- Kunze WA, Furness JB. The enteric nervous system and regulation of intestinal motility. *Annu Rev Physiol* 1999;61:117-42.
- Furness JB, Clerc N, Gola M et al. Identification of component neurons and organisation of enteric circuits. I: Krammer H, Singer MV, eds. Falk symposium 112. Neurogastroenterology. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 2000:137-50.
- Gershon MD. The second brain. 1 ed. New York: HarperCollins, 1998.
- Kirkup AJ, Brunsden AM, Grundy D. Receptors and transmission in the brain-gut axis: potential for novel therapies. I: Receptors on visceral afferents. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001;280:G787-94.
- Furness JB, Kunze WA, Bertrand PP et al. Intrinsic primary afferent neurons of the intestine. *Prog Neurobiol* 1998;54:1-18.
- Eastwood C, Grundy D. Opioid-receptor-mediated excitation of rat mesenteric afferent fibres supplying the rat jejunum. *Neurogastroenterol Motil* 2000;12: 517-22.
- Yiangou Y, Facer P, Dyer NH et al. Vanilloid receptor 1 immunoreactivity in inflamed human bowel. *Lancet* 2001;357:1338-9.
- Rettenbacher M, Reubi JC. Localization and characterization of neuropeptide receptors in human colon. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2001; 364:291-304.
- Hansen MB. Neurohumoral control of gastrointestinal motility. *Physiol Res* 2003;52:1-30.
- Wood JD, Alpers DH, Andrews PL. Fundamentals of neurogastroenterology. *Gut* 1999;45(suppl 2):II6-II16.
- Von Boyen GB, von der OM, Krammer HJ et al. Submucosal hypoganglionosis causing chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction. *Indian J Gastroenterol* 2002;21:29-30.
- Hansen MB, Dresner LS, Wait RB. Profile of neurohumoral agents on mesenteric and intestinal blood flow in health and disease. *Physiol Res* 1998;47: 307-27.
- Holtug K, Hansen MB, Skadhauge E. Experimental studies of intestinal ion and water transport. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1996;216:95-110.
- Skadhauge E, Hansen MB, Grøndahl ML et al. Interplay of neuronal and epithelial control of intestinal secretion. I: Krammer H, Singer MV, eds. Falk

- symposium 112. Neurogastroenterology. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 2000: 158-62.
16. Hansen MB, Skadhauge E. New aspects of the pathophysiology and treatment of secretory diarrhoea. *Physiol Res* 1995;44:61-78.
 17. Cooke HJ. Neurotransmitters in neuronal reflexes regulating intestinal secretion. *Ann N Y Acad Sci* 2000;915:77-80.
 18. Shanahan F. Enteric neuropathophysiology and inflammatory bowel disease. *Neurogastroenterol Motil* 1998;10:185-7.
 19. Frieling T, Weber E, Schemann M. Neuroimmune interactions: alarm programs as a defence mechanism. I: Krammer H, Singer MV, eds. Falk symposium 112. Neurogastroenterology. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 2000: 577-81.
 20. Stanghellini V, Tosetti C, Barbara G et al. Management of dyspeptic patients by general practitioners and specialists. *Gut* 1998; 43(suppl 1):S21-3.
 21. Stanghellini V, Corinaldesi R, Tosetti C. Relevance of gastrointestinal motor disturbances in functional dyspepsia. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1998;12: 533-44.
 22. Badner JA, Sieber WK, Garver KL et al. A genetic study of Hirschsprung disease. *Am J Hum Genet* 1990;46:568-80.
 23. Lyonnet S, Bolino A, Pelet A et al. A gene for Hirschsprung disease maps to the proximal long arm of chromosome 10. *Nat Genet* 1993;4:346-50.
 24. Pelet A, Attie T, Goulet O et al. De-novo mutations of the RET proto-oncogene in Hirschsprung's disease. *Lancet* 1994;344:1769-70.
 25. De Giorgio R, Stanghellini V, Barbara G et al. Primary enteric neuropathies underlying gastrointestinal motor dysfunction. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35:114-22.
 26. Knowles CH, Martin JE. Slow transit constipation: a model of human gut dysmotility. *Neurogastroenterol Motil* 2000;12:181-96.
 27. Kirchgessner AL. Glutamate in the enteric nervous system. *Curr Opin Pharmacol* 2001;1:591-6.
 28. Tornøe K, Hannibal J, Georg B et al. PACAP 1-38 as neurotransmitter in the porcine antrum. *Regul Pept* 2001;101:109-21.
 29. Cooke HJ. »Enteric Tears»: chloride secretion and its neural regulation. *News Physiol Sci* 1998;13:269-74.
 30. Hansen MB, Skadhauge E. Signal transduction pathways for serotonin as an intestinal secretagogue. *Comp Biochem Physiol A Physiol* 1997;118:283-90.
 31. Furness JB. Types of neurons in the enteric nervous system. *J Auton Nerv Syst* 2000;81:87-96.
 32. Xia Y, Hu HZ, Liu S et al. IL-1beta and IL-6 excite neurons and suppress nicotinic and noradrenergic neurotransmission in guinea pig enteric nervous system. *J Clin Invest* 1999;103:1309-16.

Proteinrestriktion ved kronisk nyreinsufficiens

Peter Marckmann, Henrik Post Hansen & Anne-Lise Kamper

Det har gennem næsten 100 år været kendt, at uræmiske symptomer ved svær kronisk nyreinsufficiens kan mindskes ved begrænsning af kostens proteinindhold. En reduktion i proteinindtagelsen medfører ikke blot et fald i kroppens dannelse af kvælstofholdige affaldsstoffer, primært carbamid, men oftest også en mindre fosfatbelastning. Disse ændringer udgør en væsentlig del af forklaringen på symptomforbedringen. Tidspunktet for påbegyndelse af kronisk dialysebehandling vil derved ofte kunne udskydes i måneder til år.

En voksen gennemsnitsdansker indtager omkring 80 g protein (1,0-1,2 g/kg legemsvægt) dagligt, hvilket udgør 14-15% af kostens energi. Minimumsbehovet ligger for raske på 40-50 g protein dagligt (omkring 0,6 g/kg legemsvægt), men det anbefales at protein udgør mindst 10% af den daglige energiindtagelse, hvilket svarer til omkring 0,7 g/kg. Nyrepatienter, som ikke dialysebehandles, har samme proteinbehov som raske.

I rottestudier har man vist, at proteinrestriktion kan forsinke det normale, aldersbetingede tab af nyrefunktion og progressionen af eksperimentel nefropati. En betydelig del af effekten synes at være medieret via renin-angiotensin-systemet. I denne artikel redegøres for de få randomiserede undersøgelser med mennesker, hvor nyrefunktionstab er vurderet ved gentagne isotopbaserede målinger af den glomerulære filtrationshastighed (GFR), og hvor patienternes proteinindtagelse er blevet verificeret og kvantificeret ved måling af carbamidudskillelsen i urinen. I vurderingen af sådanne undersøgelser skal det erindres, at GFR ændrer sig proportionalt med proteinindtagelsen betinget af ændret renal gennemblødning.

Større ændringer i proteinindtagelsen kan således være forbundet med 10-25% fuldt reversible ændringer i GFR. Vi har i den foreliggende gennemgang undladt at medtage undersøgelser, der er baseret på andre og mere usikre metoder til vurdering af nyrefunktionstabets hastighed (plasmakreatinin og derivede estimater, herunder kreatinin-clearance).

Ikkediabetisk nefropati

Ihle et al [1] randomiserede 64 patienter med plasmakreatinin-værdier på 350-1.000 µmol/l til lavproteindiet (0,4 g/kg legemsvægt/dag) eller en kontrolkost (> 0,75 g protein/kg/dag). Observationstiden var 18 måneder, og nyrefunktionstab blev vurderet ved måling af ⁵¹Cr-EDTA-clearance hver sjette måned. I lavproteingruppen var GFR uændret (13,8 og 12,0 ml/min), hvorimod der i kontrolgruppen var et signifikant fald fra 15 ml/min til 6 ml/min. To patienter i lavproteingruppen og ni i kontrolgruppen fik dialysebehov (p < 0,05). Det var hensigten, at energiindtagelsen skulle have været ens i de to grupper, men der var et 10% vægttab i lavproteingruppen, hvorimod kontrolgruppen var vægtstabil. Dette kan have påvirket resultatet, idet energirestriktion ved dyreforsøg har vist sig at kunne forsinke nyrefunktionstab. Studiet er behæftet med yderligere svagheder, herunder uklart begrundede eksklusioner og suboptimal metodik til bestemmelse af GFR, og kan derfor ikke tillægges afgørende vægt i vurderingen af den renoprotektive effekt af proteinrestriktion.

I det store Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)-studie fra 1994 [2] blev 585 patienter med moderat nyreinsuffi-