

Fonksiyonel Gastrointestinal Sistem Hastalıklarında Visseral Sensitivite

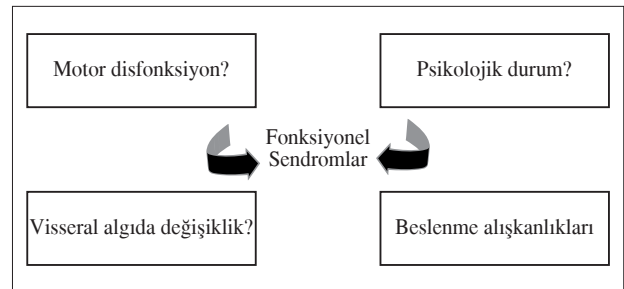
Sedef KURAN, Yasemin ÖZİN, Ülkü DAĞLI

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, Ankara

Fonksiyonel gastrointestinal sistem hastalıkları; özellikle fonksiyonel dispepsi ve iritabl barsak sendromu gastrointestinal sistemin en sık görülen hastalıkları olmalarının yanı sıra etyopatogenez, patofizyoloji ve tedavi açısından hekimlerin oldukça sıkıntı çektikleri konulardandır. Fonksiyonel gastrointestinal sistem hastalıklarında tesbit edilebilmiş net organik bir patoloji yoktur ve tanılar klinik kriterlere göre konulur. Gastrointestinal motilite çalışmalarında teknoloji ilerledikçe fonksiyonel gastrointestinal hastalıklarda görülen motor bozuklukların hastalıklara özgü değişiklikler olmadığı anlaşılmıştır (1). Son yıllarda bu hastalıkları çok faktörlü modellerle açıklamak en uygun çözüm olarak görülmektedir (Şekil 1). Psikososyal faktörler, tipik olmamakla birlikte motilite değişiklikleri, özellikle yakın zamanlarda üzerinde durulan visseral sensitivite ve infeksiyöz nedenler çoklu faktörler arasında en etkili olanlardır. Herhangi bir visseral uyarının artmış bir şekilde algılanması visseral hipersensitivite olarak adlandırılır (2).

BEYİN-GASTROİNTESTİNAL SİSTEM İLİŞKİSİ

Son yıllarda beyin ve gastrointestinal sistem arasındaki ilişki daha derinlemesine araştırılmaktadır. Vis-



Şekil 1. Fonksiyonel hastalıklarda etyopatogenez

seral sensitivitenin değerlendirilmesi kolay değildir. Visseral sensitiviteyi değerlendirebilecek net, gelişmiş modeller olmamakla birlikte öncelikle gastrointestinal sistem algısını sağlayan sinir ağlarının değerlendirilmesi ve araştırılması uygundur.

Yaklaşık yüzyıl önce Bayliss ve Starling barsak lümenine basınç uyguladıklarında, barsakta ilerleyici kontraksiyonların oluştuğunu, ve anal sfinkterin gevşediğini tesbit etmişlerdi. Bu günümüzdeki adı ile “peristaltik refleks”in ilk keşfi idi ve intrinsik enterik sinir sisteminin varlığına işaret ediyordu (3). Takip eden yıllarda yapılan çalışmalarla gastrointestinal sistemin kendi içinde ve santral sinir sistemi (SSS) ile bağlantısını sağlayan yoğun bir sinir ağı tesbit edilmiştir. Sinir ağları iki kısımda sınıflandırılmaktadır:

• **Enterik sinir sistemi** gastrointestinal sistemin kendi içindeki intinsik innervasyondan sorumludur,

• **Ekstrinsik sinir sistemi** ise gastrointestinal sistem ile beyin ve omurilik boyunca ilerleyen sinir ağlarından oluşmaktadır (4).

Vagal ve splanknik afferent lifler ile gastrointestinal sistemden SSS'ne bilgiler iletilmektedir. Gastrointestinal sistemin yoğun intrinsik duyuşal innervasyonu intestinal duvar veya lümeninde olan değişikliklere verilen lokal sekretuar ve motor yanıtı kontrol eder bu arada SSS ile bağlantılarıyla beyne lokal değişiklikleri iletebilir (5). Gastrointestinal duvardaki enterik nöronların sayısının 10-100 milyon civarında olduğu ve bu oranın omurilikteki nöron sayısına benzer olduğu tesbit edilmiştir. Bu nedenle enterik sinir sistemi- 2. beyin- olarak ta adlandırılmaktadır. Enterik sinir hücrelerinin gövdeleri bir araya gelerek küçük gruplar oluştururlar. Bunlar enterik ganglionlar olarak adlandırılırlar (6).

Enterik sinir sistemi 2 ana ganglion ağından oluşmaktadır.

- Myenterik pleksus (Auerbach pleksus)
- Submukozal pleksus (Meissner pleksus)

Myenterik pleksus muskularis eksternanın iç sirküler ve dış longitudinal kas tabakası arasında yer alır (7). Myenterik pleksus üst özofagustan internal anal sfinktere kadar tüm gastrointestinal sistem boyunca olmakla birlikte, **submukozal pleksus**; ağırlıklı olarak ince ve kalın barsakta yerleşmiştir; özofagus ve midede büyük oranda submukozal pleksus bulunmaz bu bölgelerde bazen izole ganglionlar izlenebilir. Özellikle mide ve rektumda vagus, pelvik sinirler, mezenterik sinirler gibi ekstrinsik sinir sistemi ile birlikte olan mukozada yerleşmiş subserozal ganglionlar bulunur (6).

Fonksiyonel olarak enterik nöronlar;

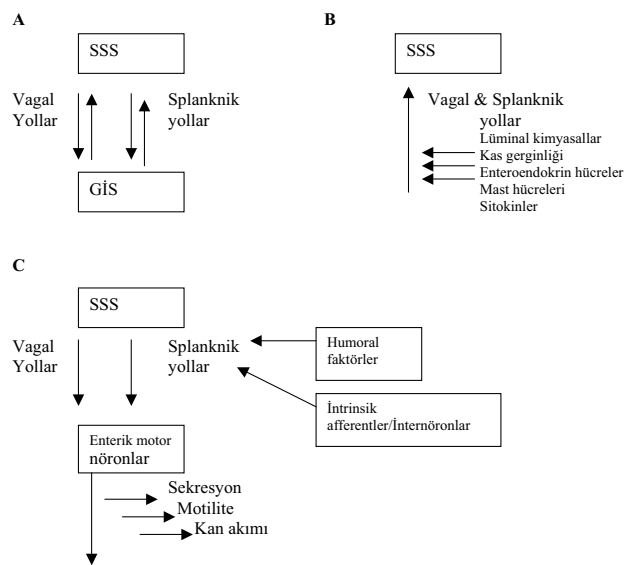
- motor nöronlar,
- enterik internöronlar
- intrinsik primer afferent nöronlar olarak ayrılırlar (8).

Enterik motor nöronlar, mide ve barsağın kas motor nöronları, çizgili özofagusun kas motor nöronları, sekretomotor nöronlar, enterik vazodilatör nöronlar, enterik-endokrin hücrelerin motor nöronları olarak sınıflandırılabilir. Çok çeşitli mediatörler iletimde rol oynar. Muskarinik reseptörler üzerinden etkileyen asetilkolinin yanısıra, taşikininler, substans P, nörokinin A, nöropeptid K ve nöropeptid G, nitrik oksid (NO), ATP, pituiter adenil siklaz aktive edici peptid (PACAP), VIP, serotonin, inflamatuvar mediatörler (prostaglandinler), norepinefrin nöromediatörlerden bazılarıdır (6, 9).

Intrinsik primer afferent nöronların pek çok görevi vardır. Bunlar arasında refleks yolların kontrolü, motilite kontrolü, kan akışı kontrolü, sekresyon sayılabilir. Pek çok uyararı (ısı, lümendeki kimyasal değişiklikler, mukoza oluşun mekanik stimülasyon gibi) iletirler (6, 10, 11). SSS'nin enterik sinir sistemi ile olan bağlantılarına ekstrinsik sinir sistemi denildiği daha önce belirtilmiştir.

Ekstrinsik nöronlar ise fonksiyonel olarak;

- sempatik nöronlar,
- vagal ve pelvik motor yolların nöronları ve
- ekstrinsik primer afferent nöronlar olarak tanımlanırlar (6) (Şekil 2).



Şekil 2. Gastrointestinal traktüs ile SSS arasındaki ilişki (Yamada Textbook of Gastroenterology'den Türkçe' ye çevirilerek alınmıştır)

Gastrointestinal sistemin duyuşsal algılaması oldukça kompleksdir. İntrinsik primer afferent nöronlar, enteroendokrin hücreler ve immun hücreler duyuşsal algıyı sağlayan ‘‘sensor-algı’’ hücreleridir. Ekstrinsik primer afferent nöronlar ise nöron hücrelerinin nodosa ganglionda ya da jugular ganglionda (vagal primer afferent nöronlar) veya dorsal kök ganglionda (spinal primer afferent nöronlar) olan aksonlarının gastrointestinal sistemi innerve ettikleri nöronlardır. Vagal primer afferent nöronlar vagal yollar, spinal primer afferent nöronlar ise torasik ve lumbal bölgeleri sempatik ganglia üzerinden geçerek splanknik ve mesenterik sinirlerle gastrointestinal sisteme ulaşır. Gastrointestinal duvarda bulunan intestinofugal nöronlar da uzantılarının prevertebral sempatik gangliondan sinapslar yapıp SSS’ne ulaşan değişik nöron tipleridir ve normal gastrointestinal fonksiyonları hacim algılayıcıları olarak mekanosensör bilgiyi taşırlar (5, 12, 10).

Tüm bu karmaşık aę sistemi içinde gastrointestinal sistem kendi lokal reflekslerini, diğer sindirim organları ile olan refleks ilişkilerini ve santral sinir sistemine olan bilgi iletimini düzenler. Çok çeşitli uyarılara (mekanik, kimyasal, ısı vb) farklı yanırlar bu karmaşık aę sayesinde verilir. Genelde vagal afferentler ile fizyolojik, spinal afferentler ile fizyolojik olmayan uyarılar SSS’ne iletilir. Vagal ve spinal visseral afferentlerin nöron hücre gövdeleri nodosa ve dorsal kök ganglionlarında bulunur. Bunların santral uzantıları beyin kökünde ve omurilikte ‘‘ikinci sıra-second order’’ nöronlarla sinapslar yaparak visseral bilgiyi SSS’ne iletirler. Hem visseral hemde somatik bilgiler spinotalamik, spinoretiküler ve arka boynuzdaki yollarına ulaşır (5, 13).

VİSSERAL ALGININ DEğERLENDİRİLMESİ

Böylesine karmaşık bir sistem içinde visseral algıyı değerlendirmek kolay değildir. Algının değerlendirilebilmesi için öncelikle primer afferentlerin uyarılması gereklidir. En sık kullanılan uyarıcı distansiyondur. Bunun için sıklıkla kullanılan yöntem balon distansiyonudur. Bu etki elle şişirilen bir balondan

sağlanabileceği gibi barostat adı verilen ve sabit lümen içi basınç uygulayan daha karmaşık bir alet ile de olabilir. Sabit basınçtan başka sabit gerilim uygulayan tensostat ve impedans ile de algı değerlendirilebilir (14, 15). Duvar özellikleri bunlardan başka ‘‘single photon emission tomography- SPECT-’’, manyetik rezonans (MR) ve 3 boyutlu ultrason ile de değerlendirilebilir (15). Transmukozal elektrik ile uyarılma, sıcak ve soğuk uyarılarla oluşan termal uyarılar da visseral algıyı değerlendirmekte kullanılan çeşitli yöntemlerdir (14). Visseral algının santral etkilerini değerlendirebilmek için de serebral kan akımı çalışmaları, MR anjiyografi yapılmaktadır (15).

VİSSERAL HİPERSENSİTİVİTEDE OLASI MEKANİZMALAR

‘‘Algı’’ hücreleri benzer uyarılara çeşitli zamanlarda farklı yanırlar verebilirler. Visseral afferentlerin değişebilen algılama özelliklerine ‘‘plastisite’’ adı verilir (16). Pek çok uyarıcı algıyı etkileyebilir. Visseral hipersensitivite de bu sayede oluşup fonksiyonel hastalıkların patofizyolojisinde rol oynayabilir. Visseral hipersensitivitede suçlanan pek çok mekanizma söz konusudur. Gastrointestinal sistem afferentlerinin sensitizasyonu bunlardan birisidir. İnfeksiyonlar, inflamasyon gibi faktörler, gıdalar, algının değişmesine yol açabilir (17, 18).

Yapılan bazı çalışmalar lipidlerin fonksiyonel dispepside belirgin tetikleyici faktör olduğu ve kolestokininin bu algıda ana mediatör olduğunu göstermektedir (19). İBS başlangıcı ile geçirilmiş intestinal infeksiyon arasındaki ilişki uzun zamandır araştırılmaktadır (20). Bazı İBS’li olgularda kolonik ve ileal mukozada artmış sayıda inflamatuvar hücrelerin bulunması inflamasyonun fonksiyonel hastalıklarda rol oynayabileceğini düşündürmüştür. Geçirilmiş enteritler, tesbit edilememiş gıda allerjileri, bakteriyel mikroflorada değişiklikler İBS oluşumunu tetikleyebilir (21).

Gönderilen uyarıların beyinde algılanım farklılıklarının da visseral hipersensitivitede rol oynadığı düşünülmektedir (22). Bu farklılık gelen duyuşsal sinyalin artmış algısına bağlı olabileceği gibi, ağrı

inhibisyonunun azalmasına da bağlı olabilir. Beyin limbik sistem ile fonksiyonel hastalıklar arasında ilişki olduğunu düşündüren pek çok özellik mevcuttur. Anksiyete ve psikososyal stresin ve fonksiyonel hastalıklarda ki arttırıcı rolü ve santral etkili ilaçların bazı olgularda fonksiyonel hastalıklarda faydalı olması bunlar arasında sayılabilir (22).

Visseral distansiyon ile oluşan hipersensitivite İBS'de pek çok kez gösterilmiştir. Görüntüleme çalışmalarında İBS'li hastalarda kontrollere göre artmış tala-mik aktivasyon gözlenmiştir. Kontrollerde ağrılı uyaranlara anterior singulat korteks'de yanıt varken İBS'li hastalarda bu aktivasyonun anterior singulat korteksin yanısıra prefrontal kortekste olduğu izlenmiştir (23). Başka bir çalışmada İBS'li olgularda kontrollere oranla anterior singulat kortekste daha fazla aktivasyon olduğu izlenmiştir (24).

Fonksiyonel gastrointestinal sistem hastalıklarında visseral algı ile ilgili birbiri ile çelişebilen sonuçlu çeşitli çalışmalar mevcuttur. Fonksiyonel dispepsisi olan olgularda artmış gastrik algılama ve normal duodenal algılamanın olduğunu gösteren çalışmaların yanı sıra (25) yine fonksiyonel dispepside artmış duodenal algının olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (26). Ancak genelde fonksiyonel dispepsisi olan olgularda normal gastrik kompliyans (artan basınca verilen volüm yanıtı), anormal gastrik akomodasyon (belli bir volüm karşısında oluşan relaksasyon), hiper-aljezi, antral dilatasyon ve/veya hipomotilite, gastroparezi, gastrik disritmiler, değişmiş duodenoje-jenal motilite şekilleri tesbit edilebilir (15, 27). Gastrik balon distansiyonuna karşı oluşmuş hipersensitivite "irritabl mide sendromu" kavramının kullanılmasına neden olmuştur (27). Fonksiyonel dispepsisi olan olgularda sadece mekanik distansiyon dispeptik semptomlar yaratmaz aynı zamanda kemosen-sitizasyon da söz konusudur. Bu olgularda duodenal asit infuzyonu semptom oluşturabilmektedir (28). İBS'li hastalarda rektal veya rektosigmoid bölgedeki balon distansiyonuna artmış bir duyarlılık ve daha düşük eşik değerlerinde ağrının algısı mevcuttur (15).

Visseral hipersensitivitenin kesin nedeni ve mekanizması bilinmemektedir. Hastalarla kontrollerin je-

junal distansiyon ve primer afferentlerin elektriksel uyarılmaya verdikleri yanıt karşılaştırıldığında mekanoreseptörler düzeyinde anormallik olduğunu gösterilmiştir. Yine ekstrinsik periferel yollar düzeyindeki anormalliklerde hipersensitiviteye yol açabilir. İBS'li olgularda splanknik lumbal afferentlerde sensitizasyon olduğu izlenmiştir (29). Sonuçta mural inflamasyon, nöromuskular bozukluklar ve santral değişiklikler visseral hipersensitivitenin nedeni olabilir (30). Daha önce normal olarak algılanan veya hiç algılanmayan bir uyaran herhangi bir tetikleyici sebeple (inflamasyon, gıdalar, psikolojik stres gibi) sıkıntı verir şekilde algılanabilir. Bu algının herhangi bir aşamasında gelişmiş sensitizasyon sonucu da olabilir. Yine İBS'li olgularda intestinal gaz dinamiklerinin değiştiği, bu olguların gaza karşı toleransında belirgin azalma olduğu ve gaz retansiyonunu olduğu gösterilmiştir (31).

VISSERAL HIPERSENSİTİVİTEDE TEDAVİ

Visseral hipersensitiviteyi azaltarak veya düzelterek fonksiyonel barsak hastalıklarında klinik olarak düzelmeyi amaçlayan ve bunun için kullanılan pek çok ilaç mevcuttur. Visseral sensitivitede farmakoterapi ile değişik oranlarda başarı sağlamış çalışmalar mevcuttur (32-35). Teröpatik ajanlar içinde serotonin önemli bir yeri vardır. Serotonin (5-hidroksitriptamin; 5HT) SSS nörotransmitteri olup, gastrointestinal sistemde de immunhistokimyasal yöntemlerle hem enterokromafin hücrelerinde, hem de enterik nöronlarda olduğu gösterilmiştir. Visseral algıda serotoninin rolü ileri araştırmalar gerektirmekle birlikte gastrointestinal sistemdeki motor ve duyu fonksiyonların düzenlenmesinde rolü olduğu ve algıyı etkileyebildiğini gösteren araştırmalar mevcuttur (36, 37). 5HT₃ antagonistleri alosetron ve silanetron; 5HT₄ agonistleri tegaserod ve prucaloprid ile ilgili yapılmış çalışmalar bu ajanların genel olarak fonksiyonel gastrointestinal sistem hastalıklarında faydalı olduğunu göstermiştir. 5HT₃ reseptörleri SSS'de limbik, kortikal ve kusma merkezinde bulunur. Antagonist ilaçlar kemoterapi ve radyoterapi sonrası gelişen bulantı ve kusmanın tedavisinde kullanılır. Gastrointestinal sistemde 5HT₃ reseptörleri posts-

naptik enterik nöronlarda, afferent sensor nöronlarda ve dorsal kök ganglion nöronlarında bulunur. Bu reseptörlerin inhibisyonu visseral algıyı azaltır, kolonik transitini geciktirir, ince barsakta absorpsiyonu artırır (33). 5HT₄ reseptörlerinin uyarılması SSS’de dopamin salınımını düzenler, hafıza algıda rol oynar. Kalpte atriyumda bulunup kronotropik etkiye sahiptirler. Adrenal kortekste aldosteron salınımında rol oynarlar. Gastrointestinal sistemde intrinsik primer afferent nöronları aktive ederek peristalsizmi artırır ve visseral algıyı azaltırlar (33). Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) ile ilgili de yapılmış pek çok çalışma mevcuttur. Paroksetin’in ince barsak uyarılmasına neden olduğu, faz 3 kontraksiyonlarının hızını arttırdığı, migrating motor kompleks’in periodisitesini azalttığı gösterilmiştir (33). Trisiklik antidepresanlar da fonksiyonel gastrointestinal sistem hastalıklarında kullanılmaktadır. Antidepresanlar düşük dozlarda psikotrop etkilerinin yanı sıra, analjezik etkileri ve nöromodulatuvar etkileri nedeni ile de fonksiyonel hastalıklarda kullanılırlar (38). Santral (fentanil) ve periferik (fedotozin, loperamid) etkili opioidler de IBS’deki patolojinin olası endojen opioid eksikliğine bağlı ağrıyı fazla algılama olduğu düşünülerek kullanılmıştır (33). IBS’de kullanılan loperamid ince barsak ve kolon transitini azaltır. Gaita içeriğini yoğunlaştırır ve ağrıyı azaltır. Özellikle diyare dominant IBS’de kullanımı ile ilgili çalışmalar vardır (39). Somatostatin spinal dorsal boynuzda-

ki primer afferent terminallerde bulunur ve geçirilemeyen ağrısı olanlarda ağrı inhibisyonuna neden olduğu ve visseral sensitiviteyi azalttığı gösterilmiştir (32). Klonidin (α_2 reseptör agonisti) G protein ile ilişkili presinaptik α_2 adrenoreseptörleri üzerine etki eder. Potasyum kanallarının açılmasına ve sinir ucunda aşırı polarizasyona neden olur. Sonuçta nörotransmitter salınımı engellenir. Klonidin’in etkin bir epidural analjezik olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir (32). Yine klonidin’in kompliyansı arttırdığı ve algıyı azalttığını gösteren çalışmalar vardır (32). Substans P ağrı algılamasında önemlidir. Bu nedenle taşikin’in antagonistleri de fonksiyonel gastrointestinal hastalıklarda denenmiştir. Nörokinin 1 reseptör antagonisti CJ-11974’ün IBS’li olgulara oral yoldan verilmesi ile plasebonun karşılaştırıldığı çalışmada visseral ağrı eşiğinin yükseldiği gösterilmiştir (40). Oksitosinin ağrı algısını azalttığı araştırılmıştır. Oksitosinin bu etkisi opioidler yolu ile değildir ve nalokson ile engellenemez. Kolesistokin’in analjezik etkisi olduğu gösterilmiştir (32). Bununla birlikte fonksiyonel hastalıklarda rahatlamayı sağlayacak tedavi arayışı sürmektedir. Bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır

Visseral hipersensitivite fonksiyonel gastrointestinal sistem hastalıklarının etyopatogenezinde rol alması kuvvetle muhtemel ancak üzerinde daha çok çalışma yapılması gereken ilginç bir konudur.

KAYNAKLAR

1. Kellow JE, Devaux M, Azpiroz F, et al. Principles of applied neurogastroenterology: physiology/motility-sensation. *Gut* 1999; 45: 17-24.
2. Tillisch K, Mayer EA. Pain perception in irritable bowel syndrome. *CNS Spectr* 2005; 10 (11): 877-82.
3. Thompson DG. Neuroanatomy and neurophysiology of the gastrointestinal tract and of chronic gut pain. In: Corazziari E ed. Approach to the patient with Chronic Gastrointestinal Disorders. 1st edition. Messaggi s.r.l. Milano-Italy. 1999;143-51.
4. Delvaux M. Role of visceral sensitivity in the pathophysiology of irritable bowel syndrome. *Gut* 2002; 51 (Suppl 1): i67-i71.
5. Grundy D. Neuroanatomy of visceral nociception: Vagal and splanchnic afferent. *Gut* 2002; 51 (Suppl 1): i2-i5.
6. Furness JB, Clerc N, Vogalis F, et al. The enteric nervous system and its extrinsic connections. In: Tadatak Yamada ed. Textbook of Gastroenterology. Fourth Edition, Lippincott Williams and Wilkins. 2003; 12-34.
7. David J Keljo, Robert H. Squires. Anatomy and Anomalies of the Small and Large Intestines. In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger H. Ed. Sleisenger and Fordtran’s Gastrointestinal and Liver diseases. 6th edition. W.B.Saunders Company1998; 1419-36.
8. Furness JB. Types of neurons in the enteric nervous system. *J Auton Nerv Syst* 2000; 81: 87.
9. Bueno I, Fioromonti J. Visceral perception: inflammatory and non inflammatory mediators. *Gut* 2002; 51 (Suppl 1): i19-i24.
10. Szurszewski JH, Ermilov LG, Miller SM. Prevertebral ganglia and intestinofugal afferent neurones. *Gut* 2002; 51 (Suppl 1): i6-i10.
11. Wood JN. Recent advances in understanding molecular mechanisms of primary afferent activation. *Gut* 2004; 53 (Suppl 2): ii9-ii12.
12. Furness JB, Stebbing MJ, Clerc N. Sensory neurons of the gastrointestinal tract. In: Tadatak Yamada ed. Textbook of Gastroenterology. Fourth Edition. Lippincott Williams and Wilkins. 2003; 34-48.

13. Costa M, Glisse H, Graffner H. Summary of visceral afferent mechanisms and their implications for functional disorders of the gastrointestinal tract. *Gut* 2004; 53 (Suppl 2): ii22-5.
14. Azpiroz F. Hypersensitivity in functional gastrointestinal disorders. *Gut* 2002; 51(Suppl 1): i25-i8.
15. Camileri M. Testing the sensitivity hypothesis in practice: tools and methods assumption and pitfalls. *Gut* 2002; 51 (Suppl I): i34-i40.
16. Costa M, Brookes SHJ, Zagorodnyuk V. How many kinds of visceral afferents *Gut* 2004; 53 (Suppl II): ii1-ii4.
17. Read N W. Food and hypersensitivity in functional dyspepsia. *Gut* 2002; 51 (Suppl I): i50-3.
18. McMahon SB. Sensitization of gastrointestinal tract afferents. *Gut* 2004; 53 (Suppl 2): ii13-5.
19. Fried M, Feinle C. The role of fat and cholecystokinin in functional dyspepsia. *Gut* 2002; 51 (Suppl I): i54-i7.
20. Accarino AM, Azpiroz F, Malagelada JR. Selective dysfunction of mechanosensitive intestinal afferents in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1995; 108: 636-43.
21. Barbara G, DeGiorgio R, Stanghellini V, et al. A role for inflammation in irritable bowel syndrome. *Gut* 2002; 51 (Suppl I): i41-i4.
22. Mertz H. Role of the brain and sensory pathways in gastrointestinal sensory disorders in humans. *Gut* 2002; 51 (Suppl 1): i29-i33.
23. Silverman DH, Munakata J, Ennes H, et al. Regional cerebral activity in normal and pathological perception of visceral pain. *Gastroenterology* 1997; 112: 64-72.
24. Mertz H, Morgan V, Tanner G, et al. Regional cerebral activation in IBS and controls with painful and nonpainful rectal distension. *Gastroenterology* 2000; 118: 842-8.
25. Coffin B, Azpiroz F, Guarner F, et al. Selective gastric hypersensitivity and reflex hyporeactivity in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 1994; 107: 1345-51.
26. Greydanus MP, Vassallo M, Camileri M, et al. Neurohumoral factors in functional dyspepsia: insights on pathophysiological mechanisms. *Gastroenterology* 1991; 100: 1311-8.
27. Thumshirn M. Pathophysiology of functional dyspepsia. *Gut* 2002; 51 (Suppl I): i63-i6.
28. Samsom M, Verhagen MA, vanBerge Henegauwen GP, et al. Abnormal clearance of exogenous acid and increased acid sensitivity of the proximal duodenum in dyspeptic patients. *Gastroenterology* 1999; 116: 515-20.
29. Lembo T, Munakata J, Mertz H, et al. Evidence for the hypersensitivity of lumbar splanchnic afferents in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1994; 107: 1686-96.
30. Malagelada J-R. Sensation and gas dynamics in functional gastrointestinal disorders. *Gut* 2002; 51(Suppl I): i72-i5.
31. Sera J, Azpiroz F, Malagelada J-R. Impaired transit and tolerance of intestinal gas in the irritable bowel syndrome. *Gut* 2000; 48: 14-9.
32. Spiller R. Pharmacotherapy: non-serotonergic mechanisms. *Gut* 2002; 51 (Suppl I): i87-i90.
33. Camileri M. Serotonergic modulation of visceral sensation: lower gut. *Gut* 2002; 51(Suppl I): i81-i6.
34. Tack J, Sarnelli G. Serotonergic modulation of visceral sensation: upper gastrointestinal tract. *Gut* 2002; 51 (Suppl I): i77-i80.
35. Fioramonti J, Bueno L. Centrally acting agents and visceral sensitivity. *Gut* 2002; 51 (Suppl I): i91-i5.
36. Gershon MD. Review article: roles played by 5-hydroxytryptamine in the physiology of the bowel. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13 (Suppl 2): 15-30.
37. Cervero F. Visceral hyperalgesia revisited. *Lancet* 2000; 356: 1127-8.
38. Gorard DA, Libby GW, Farthing MJ. Influence of antidepressants on whole gut and orocecal transit times in health and irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 1994; 8: 159-66.
39. Cann PA, Read NW, Holdsworth CD, et al. Role of loperamide and placebo in the management of irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 1984; 29: 239-47.
40. Lee O-Y, Munakata J, Naliboff B, et al. A double blind parallel group pilot study of the effects of CJ-11974 and placebo on perceptual and emotional responses to rectosigmoid distension in IBS patients. *Gastroenterology* 2000; 118: 846.