

ENTERİK SİNİR SİSTEMİ (ESS) VE İNSAN SAĞLIĞINDAKİ ROLÜ

ENTERIC NERVOUS SYSTEM (ENS) AND ITS ROLE ON THE HUMAN HEALTH

Demet ERDOĞAN, MD^{1, 2, 3 *}

¹Özel Muayenehane / Private Practice; İstanbul - Turkey

²Bilimsel Nöralterapi ve Regülasyon Derneği, İstanbul - Turkey

³International Federation Medical Associations of Neuraltherapy, Meiringen - Switzerland

Özet

Enterik Sinir Sistemi – ESS Gastrointestinal sistemin duvarında yerleşmiş nöronlar topluluğu olup Santral Sinir Sisteminden bağımsız olarak çalışmaktadır. Ancak ESS'nin beyin ile çok güçlü bağlantıları ve benzer yönleri vardır. ESS motilite, sekresyon, (ekzokrin ve endokrin), mikroperfüzyon, enflamatuar süreçler ve immün modülasyonda önemli rol oynar. Tamamlayıcı Tıpta çok önemli bir rolü olduğu kabul edilen bağırsakların çok yönlü görevleri son 10 yıl içerisinde yapılan araştırmalar sayesinde modern klinik tıpta da gösterilmiştir. Bugün gelinen noktada bağırsakların öneminin ne olduğunu incelemeye çalıştık.

Anahtar Sözcükler: Enterik Sinir Sistemi – ESS, hastalıklar, nöralterapi, lidokain, prokain.

Abstract

Enteric Nervous System - ENS is a group of neurons located on the wall of the gastrointestinal tract, that works independently from the central nervous system. However, there is a very strong connection and similar aspects between the ESS and the brain. ESS plays an important role in the motility, secretion (exocrine and endocrine) of the gastrointestinal tractus, microperfusion, inflammatory processes and immune modulation. Multiple functions of the intestine that are considered to be very important in the complementary medicine has also been shown to be significant in modern clinical medicine due to the studies that were done in the last 10 years. We tried to analyze the importance of the gut today at this point.

Key words: Enteric Nervous System - ESS, diseases, neuraltherapy, lidocaine, procaine.

Gastrointestinal sistem Enterik Sinir Sistemi - ESS denilen bir sinir sistemine sahiptir. Bu sistem özofagustan başlar, anüse kadar devam eder ve tamamen organ duvarlarında yer alır. Yaklaşık 100 milyon nöron içerir ve bu rakam omurilikteki nöron sayısından fazladır. Yutmayı kontrol eden beyin sapı hücreleri zarar görmüş olan felç hastalarında gıdalar direkt olarak midenin içerisine verildiğinde sindirim ve emilim görevi yerine getirilir, hatta beyin ölümü gerçekleşmiş olan kişilerde bile sindirim gerçekleşebilir. Merkezi sinir sistemi, yutma ve defekasyon için gereklidir, fakat yiyeceğin yutulmasından arta kalanların anüsden dışarı atıldığı zamana kadar bağırsak sorumludur (1, 2, 3).

ESS temel olarak 2 ağdan oluşmuştur:

1. Longitudinal ve sirküler kas tabakaları arasında yerleşmiş olan myenterik ağ (Auerbach pleksusu)
2. Submukozal seviyede yerleşmiş olan submukozal ağ (Meissner pleksusu)

* Yazışma Adresi (Adress for Correspondance):

Demet Erdoğan, MD, M.Sc.

Akçam Sok 23/3 34330 4. Levent İstanbul Türkiye

Tel: 00 90 212 283 61 80

doktor@akupunktur.gen.tr

Myenterik ağ gastrointesitinal hareketlerden sorumlu iken, submukozal ağ gastrointesitinal salgıları ve lokal kan akımını kontrol eder (2).

Gastrointestinal Sistemin epitelinden veya bağırsak duvarından köken alan duysal sinir uçları vardır. Bunlar afferent liflerini hem myenterik ve submukozal pleksuslara hem de 1) sempatik prevertebral ganglionlara, 2) omuriliğe, 3) n. vagus lifleri içinde beyine gönderir. Bu duysal sinirler vasıtasıyla bağırsağın içinde lokal refleksler oluşabilir ve diğer refleksler Santral Sinir Sistemi (SSS)'nin bazal bölgelerinden veya prevertebral ganglionlardan bağırsağa doğru geriye yayılım yapabilirler (2, 3).

Embriyoloji

ESS temel olarak krista nöralisin vagal segment hücrelerinden ve sakral segment hücrelerinden gelişir. Enterik sinirler ile efektör organlar arasındaki kontakt gebeliğin 26. Haftasında gelişir. İlk motilite sinyalleri gebeliğin 25. Haftasında belirir. Serotonin, glukagon, insülin, peptid Y, gastrin, somatostatin gibi nörohumoral maddeler gebeliğin 8. Haftasında belirlenebilmiştir. 24. Haftada ise bu hormonların sayısı daha

da artmıştır ve ESS hücreleri 1 yaşına kadar farklılaşır ve gelişim gösterirler. Enterik sinir sistemi (ESS) bağırsağın proksimal bölümüne göç eden nöral krestin vagal segmentinden kaynaklanır ve daha sonra gastrointestinal sistemin tamamına distal yönde dağılır. Hindgut gangliyonu nöral krestin sakral segmentinden de katkı alır. Tirozin kinaz aktivitesi gösteren reseptörler bağırsaklardaki nöroblastların migrasyon ve gelişiminde önemli rol oynar. Bu reseptörlerden biri olan Ret; vagal nöral krest hücrelerden kaynaklanan enterik ganglionların gelişiminde önemli rol oynar. Hem Bağırsağımız hem de beynimizin, embriyonun oluşma ve gelişmesinden önce cenin gelişimi esnasında bölünen aynı doku kümesinden meydana geldiği ortaya çıkmıştır (4, 5).

ESS NÖRONLARI (2, 3, 4, 5, 6)

Morfolojik Özelliklerine Göre Nöronlar

Dogiel Tip I- VII ve dev nöronlar olmak üzere 8 tip nöron saptanmıştır. Ama en çok Dogiel I, II ve III saptanmıştır.

Fonksiyonel Özelliklerine Göre Nöronlar

Fonksiyonlarına göre ESS'deki nöronlar intrinsek afferent (sensorik) nöronlar, internöronlar ve motor nöronlar diye sınıflandırılır.

İntrensek afferent (sensorik) nöronlar: plexus myentericus ve submukozusda yer alan Dogiel tip II morfolojik karaktere sahip nöronlar olup mukoza ve kaslardaki sensorik reseptörlerden bilgi alırlar. Mekanik, termal, ozmotik, kimyasal reseptörler vardır. Bu sensorik nöronlar bağırsak içeriği ve duvarının durumu ile ilgili bilgileri toplar.

İnternöronlar: genellikle Dogiel Tip II morfolojik karaktere sahiptir. Afferent nöronlar ile motor nöronlar arasında dağılmışlardır. Peristaltik dalgaların yayılmasını sağlar ve ince bağırsak boyunca genişlemeyi kontrol eden multisinaptik yolu oluştururlar. En az bir tip çıkan nöron, üç tip inen nöron belirlenmiştir. Çıkan nöronlar genel olarak kolinerjiktir, inen nöronlar ise Asetil kolin, nitrik oksid, VIP, 5HT ve somatostatin gibi bir çok nörotransmitter içermektedir.

Motor Nöronlar: Dogiel Tip I karaktere sahip nöronlardır, gastrointestinal kanalın motilitesini, sekresyonunu ve absorpsiyonunu kontrol ederler. Bunlar düz kas hücreleri, sekretuar hücreler ve gastrointesitinal endokrin hücreler gibi pek çok hücreye direkt etki ederler. Düz kaslarda exitatör veya inhibitör etki yaparlar. Exitatör motor nöronlar lokal veya oral bölgeye yakın yerleşmişlerdir ve temel olarak asetil kolin ve substans P içerirler. İnhibitör nöronlar ise distale doğru yerleşmişlerdir ve VIP, NO, ATP, GABA, nöropeptid Y ve Karbon monoksit içerir. Muscularis mukozadaki motor nöronlarda exitatör veya inhibitör etkilidirler. Sekresyon ve kan dolaşımı sekretomotor vazomotor nöronlar tarafından kontrol edilmektedir. Sekretomotor nöronların hücre gövdeleri mukoza epiteli altında uzanan mukozal plexusta

bulunurlar. Vazomotor (dilatatör) nöronların gövdeleri ise submukozada bulunur.

ESS'İN NÖROKİMYASAL YAPISI (2, 4, 8)

ESS nöronlarında 30 dan fazla nörotransmitter belirlenmiştir. Kimyasal Yapı nöron tipine, türüne ve bağırsak segmentine göre değişmektedir. Farklı fonksiyonları yapan nöronların büyük bölümü aynı nörotransmitterleri kullanabilir. İlk zamanlarda ESS de nörotransmitterlerin asetilkolin, serotonin gibi mediatörlerle sınırlı olduğu sanılıyordu daha sonra ATP, GABA, gibi aminoasitler, VIP gibi peptidler bulunmuştur.

Tablo 1 | Enterik nöronlarda bulunan nörotransmitterler.

ESS'de bulunan başlıca nörotransmitterler	
Aminler	Opiadlar
<ul style="list-style-type: none"> Asetilkolin Noradrenalin Serotonin 	<ul style="list-style-type: none"> Dinorfin Enkefalin Endorfin
Aminoasitler	Gazlar
<ul style="list-style-type: none"> GABA 	<ul style="list-style-type: none"> NO CO₂
Pürinler	Peptid YY
<ul style="list-style-type: none"> ATP 	Hipofiz adenil siklaz aktive eden peptid
Peptidler	Somatostatin
<ul style="list-style-type: none"> Kalsitonin gen related peptid (CGRP) Galamin Gastrin salgılatıcı peptid Nöromedin Y. Nöropeptid Y Nörotensin 	Substans P
	TH, TRH
	Vazoaktif intestinal kontraktör (endotelin)
	VIP

ESS İLE SSS ARASINDAKİ BAĞLANTILAR

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 intrinsek enterik sinir sisteminin varlığını gösteriyordu. Takip eden yıllarda yapılan çalışmalarla gastrointestinal sistemin kendi içinde ve santral sinir sistemi (SSS) ile bağlantısını sağlayan yoğun bir sinir ağı tesbit edilmiştir (7).

Sinir ağları iki kısımda sınıflandırılmaktadır:

- Enterik sinir sistemi gastrointestinal sistemin kendi içindeki intrinsek innervasyondan sorumludur,
- Ekstrinsek sinir sistemi ise gastrointestinal sistem ile beyin ve omurilik boyunca ilerleyen sinir ağlarından oluşmaktadır.

Myenterik pleksus Gastrointestinal kanalın bütün uzunluğu boyunca uzanan birbiriyle ilişkili nöronların zincir şeklinde sıralanmasıyla oluşmuştur. Bağırsak düz kasının longitudinal ve sirküler tabakaları arasında yer aldığından temel olarak bağırsak boyunca oluşan motor aktivitenin kontrolü ile ilgilidir. Myenterik ağ içinde bazı nöronlarda baskılayıcı etkiye sahiptir. Bunlar VIP veya diğer inhibitör transmitterler salgırlar. Sonuçta bu inhibitör uyarılar pilor sfinkteri gibi midenin boşalmasını kontrol eden veya ileoçekal valv gibi

ince bağırsak içeriğinin çekuma boşalmasını kontrol eden sfinkter kasların inhibisyonu için gereklidir. Aşağıda sıralanan işlevlere sahiptir (4, 7, 8):

- Bağırsak duvarının tonusunun artması ve artmış tonik kasılma
- Ritmik kontraksiyonların yoğunluğunun artması
- Peristaltik dalgaların hızının artması

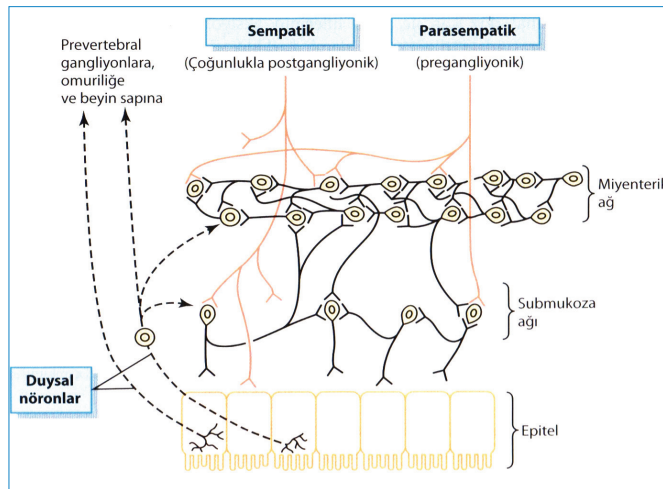
Submukozal ağ ise her bir küçük bağırsak segmentinin iç duvarındaki kontrolden sorumludur. Başlıca gastrointestinal salgıları ve lokal kan akımını, bölgesel emilimi ve mukozanın içe doğru katlanmalarını sağlayan submukozal kasları kontrol eder (4, 7, 8).

Gastrointestinal Sistemin epitelinden veya bağırsak duvarından köken alan duysal sinir uçları vardır. Bunlar afferent liflerini hem myenterik ve submukozal pleksuslara hem de 1) sempatik prevertebral ganglionlara, 2) omuriliğe, 3) n.vagus lifleri içinde beyine gönderir. Bu duysal sinirler vasıtasıyla bağırsağın içinde lokal refleksler oluşabilir ve diğer refleksler MSS nin bazal bölgeerinden veya prevertebral ganglionlardan bağırsağa doğru geriye yayılım yapabilirler (2, 4, 7, 8).

Enterik sinir Sistemi her ne kadar bu ekstresek sistemlerden bağımsız çalışsa da parasempatik ve sempatik sistemin uyarılması GIS de farklı tepkilere yol açmaktadır (2).

Parasempatikler ESS'deki aktiviteyi artırır: bağırsaklara gelen parasempatik lifler Kranial ve sakral bölümlerden köken alır. Kranial parasempatikler tamamen vagus siniri içinde taşınırlar. Özofagus, mide, pankreas ve safra kesesini ve bağırsağın transvers kolonun ortasına kadar olan kısmına ulaşırlar. Sakral parasempatikler (S2-S3-S4 → nn. splenici pelvici) ise kalın bağırsağın distal yarısına ulaşırlar. Sigmoidal, rektal ve anal bölgeler parasempatik innervasyonu yoğun biçimde alırlar (dışkılama refleksi).

Parasempatik sistemin postganglionik nöronları myenterik ve submukozal ağ içerisinde yer alırlar ve parasempatik tonus artışı gastrointestinal işlevlerin tamamında aktivite artışına neden olurlar. Parasempatik lifler kolinerjiktir, bazı



Şekil 1 | ESS'nin afferent ve eferent lifleri (Guyton, Tıbbi Fizyoloji; Nobel Tıp Kitabevi).

yerlerde muskarinik bazı yerlerde nikotinik reseptörler vasıtasıyla enterik nöronlar üzerine eksitator etki yaparlar.

Sempatikler ESS'deki aktiviteyi baskılar: Gastrointestinal kanalın sempatik lifleri T5-L2 segmentleri arasından kaynaklanır. Preganglionik lifler omuriliğin sağ ve sol yanında uzanan truncus simpatikus içine girer ve buradan ayrılarak prevertebral mezenterik ganglionlara giderler. Postganglionik lifler buradan başlayarak bütün bağırsaklara yayılırlar. Sempatikler bütün GIS kanalını innerve ederler. Sempatik lifler adrenerjiktir, sempatik sinir uçlarından daha çok norepinefrin (NE) daha az epinefrin (E) salgılanır. Sempatik tonusunun artması: NE'nin düz kas üzerinde doğrudan baskılama yapmasına (muscularis mukoza hariç) ve ESS nöronlarına güçlü inhibisyon yapmasına neden olur. Böylece sempatik sistemin kuvvetle uyarılması bağırsak hareketlerini öyle bir etkili biçimde durdurur ki, gıda geçişi tamamen durabilir.

Bağırsakların Afferent Duysal lifleri

Bu sinirler çok düşük uyarılma eşiğine sahiptirler. Bağırsaklardan kalkan duysal sinyaller omurilik ve hatta beyin sapının çeşitli alanlarına kadar tüm yolu katederler. N. vagus liflerinin %80'ni afferent geri kalanı efferenttir. Bu afferent lifler duysal sinyalleri gastrointestinal kanaldan beyin medullasına kadar taşırlar.

Bu sinirler; 1) Bağırsak mukozasının irritasyonu, 2) Bağırsakların aşırı gerilmesi, 3) Bağırsaklarda bazı özel kimyasal maddelerin bulunması, ile uyarılırlar.

Mukoza endokrin hücrelerinden salınan bazı transmitterler vagal afferent nöronlar üzerinde etkili olurlar. Kemo-terapi (KMT) veya Radyoterapi (RT) de ortaya çıkan ağır kusmalar, mukoza enterokromafin hücrelerinin hasarı sonucu fazla miktarda serotonin salınımına bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Bu vagal afferent nöronları aktive ederek beyin sapındaki nöronlarla ilişkili olarak kusma refleksi başlatır. 5HT3 reseptör antagonisti olan ondansetron vagal afferentlerin aktivitesini baskıladığından antiemetik olarak KMT veya RT'ye bağlı kusmalarda kullanılmaktadır (2, 4, 7, 8).

Bağırsak duvarındaki splanknik afferent liflerin gövdeeri spinal ganglionlardadır. Bu afferent nöronlar nosiseptör olup, gastrointestinal kanaldaki ağrı duyusunu taşırlar. Yüksek yoğunluktaki mekanik etkiler, ısı ve kimyasal uyarılara duyarlıdırlar. Bu afferent nöronların çoğu "calcitonin gen related peptid" (CGRP) ihtiva ederler, bazıları da "substance P" içerirler. Bu nörotransmitterler visseral nosisepsiyonda, non kardiyak göğüs ağrısı, irritabl bağırsak sendromu, intestinal iskemi, enflamatuvar bağırsak hastalıkları gibi durumlarda nosisseptif afferent nöronların aktivasyonunda önemli rol oynarlar (4, 7, 8, 9).

Santral sinir sistemi modülasyonu ve beyin-bağırsak etkileşimleri: Beyinden bağırsağa giden sinyaller uyku, uyanıklık, stres, relaksasyon vb farklı durumlarda sindirim fonksiyonlarını optimize ederler. Bunun tersine bağırsaktan beyine doğru olan sinyaller; ruhsal durum modülasyonunda olduğu gibi, refleks regülasyonunda da primer rol oynarlar.

Ayrıca, belirli vagal afferent yollar, ağrının algılanmasını da etkileyebilirler. Fonksiyonel barsak hastalarında organların ekstrensek otonomik innervasyonunda anormallikler olduğu gösterilmiştir.

Beyindeki emosyonel motor sistem, limbik sistem olarak adlandırılmıştır ve bazı paralimbik yapılar (medial prefrontal korteks, amygdala ve hipotalamus), bağırsağa uzanan otonom sinir sistemi vasıtası ile emosyonel değişikliklerle ilişkilidirler. SSS, aynı zamanda bağırsakta oluşan olayların algılanmasında da esas rol oynar. Stres, anksiyete veya nahoş olayların çağrışımı ağırlı olayların algılanmasını artırırken; hipnoz, relaksasyon ve oyalayıcı uğraşlar, algısal duyarlılığı azaltabilir (7, 8, 24).

Gastrointestinal Refleksler

Gastrointestinal kontrol için gerekli 3 tip refleks gelişmiştir. Bunlar (2);

1. ESS nin tamamen içinde entegre edilen refleksler. Bunlar gastrointestinal salgıları, peristaltizmi, karıtırcı kasılmaları, lokal inhibitör etkileri kontrol eden reflekslerdir.
2. Bağırsaklardan başlayıp prevertebral sempatik ganglionlara giden ve gastrointestinal kanala geri dönen refleksler. Gastrokolik refleks, enterogastrik refleks, kolonoileal refleks gibi.
3. Bağırsaklardan omuriliğe ve beyin sapına giden ve tekrar gastrointestinal kanala geri dönen refleksler.

VİSSERAL ALGI

Gastrointestinal sistemin duyuşsal algılaması oldukça karmaşıktır. İntrinsik primer afferent nöronlar, enteroendokrin

hücreler ve immun hücreler duyuşsal algıyı sağlayan “sensor-almı” 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 (7, 9, 11).

Gastrointestinal duvarda bulunan intestinofugal nöronlar da uzantıları prevertebral sempatik gangliondan sinapslar yapıp SSS’ne ulaşan değişik nöron tipleridir ve normal gastrointestinal fonksiyonları hacim algılayıcıları olarak mekanosensor bilgiyi taşırlar. Tüm bu karmaşık ağ sistemi içinde gastrointestinal sistem kendi lokal reflekslerini, diğer sindirim organları ile olan refleks ilişkilerini ve santral sinir sistemine olan bilgi iletimini düzenler (7, 9).

Çok çeşitli uyaranlara (mekanik, kimyasal, ısı vb) farklı yanıtlar bu karmaşık ağ sayesinde verilir. Genelde vagal afferentler ile fizyolojik, spinal afferentler ile fizyolojik olmayan uyaranlar 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 (7).

“Algı” hücreleri benzer uyarılara çeşitli zamanlarda farklı yanıtlar oluşturabilirler, bu değişebilen algılama özelliğine

Tablo 2 | GIS’in fizyolojik aktivitelerinde enterik sinir sisteminin rolü.

Aktivite	ESS'nin rolü
Motilite	
• Tonik inhibisyon	VIP ve NO içeren nöronlar ile spontan kas kontraksiyonlarının inhibisyonu
• Segmental kasılma	Önce bağırsak muhtevasının luminal karıştırılması. Bağırsakta lokalize bölgelerde inhibitör nöronların geçici supresyonu
İleri yayılan kontraksiyon	
• Yer değiştiren motor kompleks	İntersitysel hücreler vasıtasıyla meydana getirilen elektriksel yavaş dalgalar ile oluşturulan siklik kasılmalar, yiyecekler arasında intestinal bekiçi olarak görev yapar. Motilin, somatostatin, prokinetik ajanlar ve opioidler ile başlatılır.
• Primer özofagus peristaltizmi	Merkezi olarak özofagus kasılmaları ile ilişkili myenterik pleksusların eksitator ve inhibitör sinirleriyle koordine edilir ve yutma ile aktive edilir.
• Lokal refleks peristaltizmi	Motor dışı luminal uyaranlar yukarıda kasıma, aşağıda gevşeme oluşturur. Peristaltizm uyarının devamlı aboral hareketi vasıtasıyla başlanır ve 5HT ihtiva eden intrinsek afferent nöronlar ile aktive edilir.
• Dev peristaltik kasılma	Uzun süreli, yüksek amplitüdü kasılma gösteren arttırıcı bir peristaltik refleks. Kolera toksiniyle uyarılır ve IBS’lu hastalarda bulunur.
• Geri yayılan kasılma	Kusmada olduğu gibi geriye yayılmayı sağlar. Nöral akım bulunmaz.
• Sfinkter fonksiyonu	Sfinkterler myojenik orijinde intrinsek bir tonusa sahiptir. Gevşeme VIP ve NO ihtiva eden nöronlar vasıtasıyla, kasılma kolinerjik nöronlar vasıtasıyla olur.
Sekresyon	
• Gastrik asit sekresyonu	Histamin veya gastrin ihtiva eden hücreler ve parietal hücrelerinin vagal aktivasyonu ile uyarılır. Somatostatin ihtiva eden hücreler ve vagal aktivasyonla inhibe edilir.
• Pankreatik enzim sekresyonu	Primer vagal afferent nöronların kolesistokine bağımlı aktivasyonu ile uyarılır.
• İntestinal sekresyon	Peristaltizm, yer değiştiren motor kompleksler ve dev peristaltik kasılmalarla aktive edilir.
Mikrosirkülasyon	SAN (splanknik afferent nöronlar) ATP’ye bağımlı vasokonstriksiyon yapar. İntinsek submukozal sekretomotor nöronlar ve akson refleksi vazodilatasyona neden olur
İmmünolojik ve inflamatuvar cevap	Primer splenik afferent nöronlar inflamatuvar mediatörlerinin salınımına ve degranülasyonunu sağlayan mukozal mast hücrelerini innerve eder.

“plastisite” denir. İnfeksiyonlar, enflamasyon gibi faktörler, gıdalar, alginın değişmesine yol açabilir. IBS başlangıcı ile geçirilmiş intestinal infeksiyonlar arasındaki ilişki uzun zamandır araştırılmaktadır. Bazı IBS’li olgularda kolon ve ileumda artmış sayıda enflamatuar hücre bulunması inflamasyonun fonksiyonel GIS hastalıklarında da rol oynayabileceğini göstermiştir. Beyinde limbik sistem ile fonksiyonel hastalıklar arasında ilişki olduğunu düşündüren pek çok kanıt mevcuttur. Anksiyete ve psikososyal stresin ve fonksiyonel GIS hastalıklarındaki rolü ve santral etkili ilaçların bazı böyle olgularda faydalı olması bunlar arasında sayılabilir (7, 8, 24).

Visseral hipersensitiviteyi baskılayarak veya düzenleyerek fonksiyonel hastalıkları tedavi etmek mümkündür. Serotonin SSS nörotransmitteri olup gastrointestinal sistemde de immunhistokimyasal yöntemlerle hem enterokromafin hücrelerinde, hem de enterik nöronlarda olduğu gösterilmiştir. Serotoninin gastrointestinal sistemdeki motor ve duyu fonksiyonların düzenlenmesinde rolü olduğu ve Visseral algıyı etkileyebildiğini gösteren araştırmalar mevcuttur (7, 9, 13).

5HT3 reseptörleri SSS’de limbik, kortikal ve kusma merkezinde bulunur. Gastrointestinal sistemde 5HT3 reseptörleri postsinaptik enterik nöronlarda, afferent sensor nöronlarda ve dorsal kök gonglion nöronlarında bulunur. Bu reseptörlerin inhibisyonu visseral algıyı azaltır, kolonik transiti geciktirir, ince barsakta absorpsiyonu artırır. 5HT4 reseptörlerinin uyarılması SSS’de dopamin salınımını düzenler, hafıza algıda rol oynar. Gastrointestinal sistemde intrinsik primer afferent nöronları aktive ederek peristalsizmi artırır ve visseral algıyı azaltırlar. Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) ile ilgili de yapılmış pek çok çalışma mevcuttur (7, 9, 11, 13).

ENTERİK SINİR SİSTEMİ HASTALIKLARI (4, 7, 8, 11)

Enterik sinir sisteminin hastalıkları bağırsağın motor, sekretuar, inflamatuvar ve immünolojik disfonksiyonları ile karakterizedir. Dejeneratif veya enterik nöronların yetmezliği ile ilişkili hastalıklar, gastrointestinal geçiş veya fonksiyonel tıkanıklıklardaki bozukluklarla karakterizedir. İntestinal sekretuar cevaplar suprese edilebilirse de sekretuar yetmezlikleri klinik olarak tanımlamak mümkün olmayabilir. Diğer taraftan toksinler ve inflamatuvar maddeler vasıtasıyla motor ve sekretomotor enterik reflekslerin patolojik uyarılmasıyla ilişkili hastalıklar genellikle ESS’nin morfolojik anormallikleriyle ilişkili değildir, fakat klinikte sekretuar diyare şeklinde görülebilir. İntramural Splanchnik Afferent Nöronlar (SAN)’a ait akson refleksinin aktivasyonu immünolojik ve inflamatuvar bağırsak hastalıklarında önemlidir.

Motilite Bozuklukları

Bağırsak hareketleri, ESS’e atfedilen ilk fonksiyondur. İntestinal propulsiyon bolus halindeki bir besinin distalinde gevşeme, proksimalinde kasılma meydana getiren refleks bir

dalga hareketidir. Bu refleksin yayılımı afferent nöronların sırayla aktivasyonu sonucu meydana gelir ve bolusun Bağırsağın aşağı kısmına hareketine bağlı olarak genişlemesiyle tetiklenir. Defektli enterik nöronlar fonksiyon bozukluğuna ve intestinal propulsiyonun yetmezliğine sebep olur. ESS klinik hastalıklar ve bunları etkileyen GI traktusun spesifik segmentlerine göre sınıflandırılabilirse de, bu hastalıkların çoğu jeneralizedir ve birden fazla segmenti tutar.

Akalazyza

Akalazyza relaksasyon bozukluğu gösteren alt özofagus sfinkterinin tonik kontraksiyonu ile karakterizedir ve özofagusun fonksiyonel obstrüksiyonuna neden olur. Akalazyza, bütün myenterik nöronların nonselektif veya selektif kaybı, özofagusun myenterik pleksusunda VIP ve NO ihtiva eden inhibitör nöronların disfonksiyonu ile oluşur. Özofagusun 2/3 alt kısmı düz kastan oluşur. Alt özofagus sfinkterinin kolinerjik innervasyonunun relatif korunması hastalığın karakteristik yüksek sfinkter basıncından sorumlu olabilir. Botulismus toksininin lokal injeksiyonu bu kolinerjik aktiviteyi bloke eder ve akalazyalı hastaların tedavisinde yararlı olabilir. Paraneoplastik sendromlar, Chagas hastalığı ve Parkinson hastalığı gibi, enteral nöral disfonksiyona sebep olan bazı hastalıklar, akalazyanın sekonder şekilleri olarak değerlendirilebilir. Herpesvirüs selektif olarak özofagusta skuamoz epiteli enfekte eden nörotrofik bir virüstür ve akalazyalı hastaların myenterik pleksuslarında artan sıklıklarla rapor edilmektedir.

Konjenital Pilor Darlığı

Konjenital hipertrofik pilor stenozu, fonksiyonel olarak gastrik çıkış obstrüksiyonu ile karakterize konjenital bir bozukluktur. Myenterik nöronlar mevcut olmasına rağmen pilor sfinkterinin sirküler kas tabakasını innerve eden nöronlarda nitrik oksit sentetaz yoktur. Deney farelerinde nitrik oksit sentetazın nöronal formunu kodlayan genin harabiyeti fonksiyonel gastrik çıkış obstrüksiyonu ve gastrik dilatasyona neden olur. Gastrik staz ve dilatasyon cerrahi vagotomiden sonra, diabetik nöropatide, antikolinerjik ilaç ve opiatların kullanılması ve sempatik sinir hiperaktivitesi ile birlikte ortaya çıkabilir.

Akut İntestinal İleus ve Kronik İntestinal Psödoobstrüksiyon

Akut intestinal ileus bağırsaklardaki motor aktivitenin yokluğu ile karakterizedir. İntestinal aktivite sempatik sinirler veya intrensek inhibitör nöral hiperaktivite yoluyla uyarıcı motor reflekslerin selektif supresyonu sonucu inhibe edilebilir. Nöronal olmayan yolla uyarılabilen nitrik oksit sentetazın supresyonu sonucu inhibe edilebilir. Nöronal olmayan yolla uyarılabilen nitrik oksit sentetazın aktivasyonuna bağlı olarak nitrik oksit üretiminin artması da akut intestinal ileusa yol açabilir. Parkinsonlu hastalarda ESS’deki dopaminerjik nöronlardaki defekti kronik kabızlığa neden olabilir. Bütün

sinirsel iletimi bloke eden tetradotoksin tonik nörojenik inhibisyonu ortadan kaldırır ve ileustan ziyade kontraktıl aktivite artışına yol açar. Artmış kontraktıl aktivite koordinasyonsuzdur ve bu sebeple fonksiyonel bağırsak obstrüksiyonuna yol açan tarzda non-propulsiftir. Enterik nöronların dejenerasyonu ve kronik disfonksiyonu, kronik intestinal psödoobstrüksiyona yol açabilmektedir. Akut ileus ve kronik intestinal psödoobstrüksiyon genellikle bütün gastrointestinal sistemi etkileyen motilite bozukluklarının bir parçası olarak ortaya çıkmaktadır.

Megakolon

Hirschsprung hastalığı distal kolon ve rektumda enterik nöronların yokluğu ile karakterize konjenital bir bozukluktur. Aganglionik segment tonik sinirsel inhibisyonunu kaybeder, kasılmış durumda kalır ve yiyeceklerin pasajını önler. Nitrik oksit ve VIP içeren inhibitör nöronların yokluğunun relaksasyon bozukluğundan sorumlu olduğu düşünülmektedir.

Hirschsprung hastalığı, nöralcrest hücrelerinin distal bağırsaklardaki enterik sinir sistemine migrasyonu ve gelişmesi ile ilgili problemlere yol açan heterojen bir bozukluktur. Santos sendromuna sahip hastalarda Hirschsprung ile birlikte renal agenezis ve diğer anomaliler, Waardenburg sendromunda ise pigment bozuklukları görülür.

Yaygın Motilite Bozuklukları

Enterik sinir sisteminde yaygın motilite bozukluğu bulunan hastalarda GIS.in birden fazla segmenti tutulmuştur. Bu bozukluklar hiperganglionozis ve hipoganglionozis olarak iki gruba ayrılır. Hiperganglionozis nöronal displazi veya ganglionöromatozis olarak da bilinir. MEN Iİb sendromunda GIS sendromları sık görülür, bu durum akalazya ve psödoobstrüksiyona yol açan GIS ganglionöromalarına bağlıdır. MEN Iİb.li bazı hastalarda Ret geninde mutasyonlar tesbit edilmiştir. Aynı gendeki mutasyonların bir taraftan hiperganglionozise, diğer taraftan hipoganglionozise yol açabilmesi değişik mutasyonlar sonucunda olmaktadır. Hipoganglionozis ile ilişkili bozuklukların çoğu Chagas hastalığı ve paraneoplastik sendromlarda olduğu gibi enterik nöronlarda yıkım veya dejenerasyona yol açan sonradan ortaya çıkan hastalıklar ile ilişkilidir.

Enterik ganglion yetersizliği, kısa ince bağırsak, malrotasyon ve pilor hipertrofisinde olduğu gibi konjenital generalize sendromlarda gözlenebilmektedir. İnterstitiyel hücreler gibi enterik sinir sisteminin diğer elemanlarının gelişimsel anormallikleri sonucunda gastrointestinal motilite bozuklukları ortaya çıkabilir. Hipopigmentasyon bozukluğu ile karakterize piebaldizimli hastalarda, Kit genindeki mutasyonlara bağlı interstitiyel hücrelerdeki defektler, bazı hastalardaki fonksiyonel bağırsak bozukluklarının nedenini açıklayabilir.

Noninvaziv Sekretakoglara Bağlı Diare

Etanol, safra tuzları (deoksikolik asit), E. Coli'nin ısıya dayanıklı toksinleri ve kolera toksini gibi birçok kimyasal ve no-

ninvaziv sekretokog toksinler lümendeki maddelerle temas eden mukozal reseptörleri uyarak intestinal sekretomotor refleksleri aktive ederler. İn vitro olarak kolera toksini enterositlerin fırçamsı kenar reseptörlerine bağlanarak adenil siklazı aktive etmektedir. Sonuçta intrasellüler cAMP konsantrasyonları artmakta ve kript hücrelerinden klorür ve su salgılanmasına sebep olmaktadır. Kolera toksinine sekretuar cevap intrensek bir sekretomotor refleksi kapsamında gelişiyor gibi görünmektedir. Bu cevap submukozal pleksustan ziyade myenterik pleksustaki internöronlar veya sekretomotor nöronlar ile ilişkili olabilir. Bu sebeple, in vivo olarak kolera toksininin sekretuar etkisinde enterik sinir sisteminin büyük rolü vardır. İntestinal hipersekresyona yol açan ajanlar aynı zamanda diare ile ilgili motor bozuklukları aktive etmektedir.

İnflamatuar ve İmmünolojik Kökenli Bağırsak Hastalıkları

Clostridium difficile toksin A'nın, nötrofil infiltrasyonu ve bağırsakta sıvı sekresyonunda artış ile seyreden bir nekro-inflamatuar etkiye yol açtığı bilinmektedir. Kolera toksininde olduğu gibi bu toksinin inflammatuar ve sekretuar etkileri intrensek nöral yollarla oluşmakta ise de değişik yollar da söz konusu olabilir. Cl. difficile toksin A mast hücre degranülasyonuna, prostaglandin, histamin ve serotonin gibi multipl inflammatuar mediatörlerin salınımına yol açmaktadır. Bu mediatörler submukozal vazodilatasyona neden olan sekretomotor refleksleri stimule edebilir. Submukozal arteriollerini innerve eden primer afferent nöronların CGRP salınımı da vazodilatasyona neden olur. Cl. difficile toksin A'nın etkilerinin substans P içeren primer afferent nöronları tahrip eden kapsaisin ile tedavisi, toksinin etkisinin substans P içeren primer splanknik afferent liflerle iletildiğini düşündürmektedir. Cl. difficile toksini sekretuar etkilere ilave olarak, tekrarlayan aksiyon potansiyel peakleri ile karakterize bir intestinal motiliteye neden olur.

Çeşitli bulgular enterik sinir sisteminin inflammatuar bağırsak hastalığı patogeneğinde muhtemel bir rolü olduğunu desteklemektedir. Psikolojik stres inflammatuar bağırsak hastalığını alevlendirebilir ve bu da beyin, enterik sinir sistemi ve gastrointestinal sistem arasında önemli etkileşimler olduğunu düşündürmektedir. Crohn hastalığı ve ülseratif kolitin her ikisinde de substans P'nin immünoreaktivitesi artmış ve substans P reseptörü için bağlanma bölgeleri daha fazla eksprese olmuştur. Substans P muhtemelen bağırsakta proinflammatuar etkilere sahiptir. Sıçanlarda trinitrobenzensulfonik asit ile oluşturulan kolit tablosunda substans P reseptör antagonistleri granülositlerin infiltrasyonunu azaltmaktadır. Yine lidokainin topikal ve subkutan uygulaması böyle bir kolitin şiddetini azaltmaktadır. Kontrolsüz bir çalışmaya göre ülseratif proktsigmoiditli hastaların tedavisinde lidokain lavmanlarının etkili bulunması lidokainin bağırsak inflamasyonunda rol alan enterik nöral yolları bloke etmesiyle açıklanabilir. Enterik sinir sisteminin, gastrointestinal sistemin fizyolojik ve patofizyolojik özelliklerinde önemli bir rol oynadığı giderek daha çok anlaşılmaktadır. Son

gelişmelere rağmen, nöral yollar ve nörotransmitterler hakkında çok az şey bilinmektedir. Enterik sinir sistemi hakkındaki bilgilerimizin artması bağırsak hastalıklarının tedavisinde ilerlemelere yol açacaktır.

ESS DİSFONKSİYONLARINA NÖRALTERAPİ İLE YAKLAŞIM (15, 16, 17, 18, 19, 20)

Enterik Sinir sistemi disfonksiyonları sadece bağırsak hastalıklarının değil yukarıda anlatılan pek çok işlevleri nedeniyle pek çok kronik psikolojik hastalığın, ağrı sendromlarının, bağışıklık sistemi hastalıklarının kökeninde yatmaktadır. Kronik hastalıkların ağırlığı seyir süresinin uzunluğu ile artmaktadır. Organizmanın kendi kendine iyileşme yeteneği için regülasyon mekanizmasının iyi çalışması gerekir. Bozuk bağırsak florasının düzeltilmesi için en etkin tedavi nöralterapi uygulamalarıdır.

ESS'nin regülasyonu için Nöralterapide %0,5 Lidokain ve/veya Prokain enjeksiyonları ile yapılabilecek uygulamalar aşağıda sıralanmıştır (17):

- Lokal tedavi
- Segmental tedavi
- İ.V prokain enjeksiyonu
- Oral prokain uygulaması
- Karında Hopfer tacı
- Ganglion coeliacum enjeksiyonu
- Sakral kanal enjeksiyonu
- Epigastriumda pre-peritoneal enjeksiyon
- Hormonal eksen
- Gangliyon servikale superior
- Bozucu alan tedavisi

Kibler cilt kaydırma testi ile kalın ve ince bağırsak alanlarının muayenesi ve Adler Langer muayenesi ile kafa bölgesinde bulunan bozucu alanların tespiti sonucu pozitif bulunan segmentlere quaddel ve gangliyon coeliacum enjeksiyonu ana yaklaşımı kapsar.

Üst abdomenin N. Trigemini ile olan ilişkisi N. Vagus ve N. Phrenikus üzerinden olduğundan, trigeminusun sinir çıkış noktalarına LA uygulanır ve ganglion pterigopalatinum enjeksiyonu eklenmelidir. Mastoid enjeksiyonu üzerinden N.Vagus'u etkilemek önemlidir.

Hastanın psikolojik stabilizasyonu için gangliyon servikale superior uygulaması çok önemlidir.

Abdominal şikayetler için Hopfer'in karın çelenki, mide çukuru, karaciğer alanına LA uygulanır ve Mink'e göre ganglion coeliacum enjeksiyonu eklenir.

Sakral kanal ve epidural enjeksiyon yapılır.

Bozucu alanlar mutlaka araştırılmalıdır. (Göbek deliği, dişler, paranasal sinüsler, tonsiller, kulak ve yara izleri)

Bağırsak flora düzenlenmesi için çeşitli tedavi seçenekleri vardır. Prof. Dr. H. Nazlıkul'a göre, en önemlisi ve ilk sırada yer alan bu alanın VSS düzenlenmesi, Enterik Sinir Sistemi-

nin regülasyonunun sağlanması yanı sıra hormonal eksenin tedavisi dahil edilmesidir.

Pischinger/Heine'nin tanımladığı Temel Regülasyon Dokusu'nun iyi fonksiyon görmesi en önemli faktördür ve mümkün olduğu kadar toksinlerden ve bağlı asitlerden arınmış olması gereklidir. Bunun için sağlık orucu ve detoks diyeti uygulanmalıdır. Toksin atılımını sağlamak için karaciğer ve böbrek refleksi alanlarına quaddel yapılmalıdır. Flora sanitasyonu için uygun probiotiklerin kullanımı gerekir. Ayrıca asid-baz regülasyonu için alkali beslenme ve alkalik tuzların kullanımı şarttır. Nikotin kullanımı ise kesinlikle yasaktır.

Tiroid'e yapılan enjeksiyonlar az çalışan hücre metabolizmasını destekler ve psikolojik stabilizasyona yardımcı olur. İlave olarak Bach Çiçekleri ve psikokinesiolojik uygulamalarda yardımcı olur.

Tartışma

Yukarıda anlatıldığı gibi son 10 yıl içinde gastrointestinal kanalın özellikle de bağırsaklarımızın işlevleri hakkında artık daha çok bilgi sahibiz. Bu bilgiler bilim dünyasını şaşırtacak niteliktedir. Yakın zamana kadar emilim ve boşaltım organı olarak bildiğimiz bağırsaklarımızın aynı zamanda bir endokrin organ olduğunu, bağışıklık sistemi üzerinde önemli bir role sahip olduğunu, uyku sırasında beyin ile benzer aktivite gösterdiğini, duyguların oluşmasında etkin rolünü, mukozada yaşayan mikroorganizma ordusunu gördükçe bağırsakların önemi daha da artmaktadır.

Beyni kontrol eden kimyasallar, hormonlar ve nörotransmitterlerin pek çoğu bağırsakta da belirlenmiştir ve beyindeki sinir sistemi ile bağırsaklardaki enterik sinir sistemi adeta bir kablo ile birbirine bağlanmıştır, ilginç olan ise N.vagusu oluşturan liflerin %80'ni afferenttir. Otizm spektrum bozukluklarında da bağırsak flora bozuklukları ve ESS disfonksiyonlarının rol oynadığı düşünülmektedir. (14) Enterik sinir sistemi (ESS) olarak bilinen bağırsağın beyni; yemek borusu, mide, ince bağırsak ve kalın bağırsağın duvarında yaygın olarak yerleşmiştir. Bağımsız olarak hareket etmesine, öğrenmesine, hafızasının olmasına ve '**bağırsak duygularını**' oluşturmaya olanak sağlayan karmaşık bir devredir (14, 17, 18).

New York City Columbia-Presbyterian Tıp Merkezi'nde Anatomi ve Hücre Biyolojisi Profesörü Dr. Michael Gershon 1998 yılında Harper Collins'den yayımlanan kitabı *İkinci Beyin*'de, bütün gastrointestinal sistemi bedenin ikinci sinir sistemi olarak adlandırmaktadır. Dr. Gershon, "**Beyin bedende nörotransmitter'larla dolu olan tek yer değildir. Yüz milyon nörotransmitter bağırsağın uzunluğunu kaplamaktadır, yaklaşık olarak beyinde bulunan sayı kadar**" demiştir.

Yıllar süren tecrübeler sonrasında ve kolon hidroterapi yapılan yüzlerce hastanın kemikleşmiş bazı sorunlarının ve yıllardır başarısız şekilde sürdürülmüş psikoterapilerinin, kapsamlı bir bağırsak sanitasyonu dikkate alınmadığı için etkisiz kaldığı gösterilmiştir. Psikoterapötik yaklaşım ile birlikte sürdürülen bağırsak sanitasyonu, çözümsüz görünen sür-

tüşmelerin ve duyuşsal çatışmaların iyileşmesini sağlamıştır. (17, 18, 19, 20)

Yıllardır devam eden ve nedeni bir türlü anlaşılabilen pek çok kronik psikolojik hastalığın, ağrı sendromlarının, bağışıklık sistemi hastalıklarının tedavisinde Enterik Sinir Sisteminin düzenlenmesi ve dolayısıyla beyin - bağırsak - vejetatif sinir sistemi çemberinin regüle edilmesi anahtar rol oynayabilir.

Nöralterapistler tarafından bağırsak sağlığına son derece önem verilmektedir. Bu konuda Çin tıbbı ve Hint Tıbbının da çok net saptamaları vardır ve bağırsak sağlığı genel vücut sağlığı ile eşdeğer tutulmuştur. Bilimsel çalışmalarda son yıllarda aynı noktaya gelmiş gibi görünüyor. Bu derlemede daha çok modern bilimsel çalışmaların saptadığı kanıtlar gösterilmeye çalışıldı. Bağırsakların önemi keşfedildikçe tedavisi üzerinde daha çok emek verilecek ve kronik hastalıklarla mücadelede daha iyi bir konuma gelineceği kannedine varılmıştır.

Kaynaklar

1. Snell, S.R; Klinik Nöroanatomi, Nobel Tıp Kitabevi, 2011
2. Guyton, A.C.; Hall, J.E.; Tıbbi Fizyoloji; Bölüm 62, sa:753-762; Nobel Tıp Kitabevi, 2013
3. Kim, E.B; Scott,B; Barman,S.M.; Heddwen, L.B; Ganong'un Tıbbi Fizyolojisi; Nobel Tıp Kitabevi, 2015
4. Deniz, M; Enterik Sinir Sistemi; Harran Üni. Tıp Fak. Der 2004,2
5. Gershon MD. Genes and lineages in the formation of the ENS. Curr Opin Neurobiol 1997; 7(1):101-9.
6. Furness, JB; Types of neurons in the enteric nervous system. J Auton Nerv Syst 2000
7. Kuran, S.; Özın, Y; Fonksiyonel GIS Hastalıklarında Visseral Hipersensitivite; Güncel Gastroenteroloji 11/1; 2007
8. Baykal, Y; Özet, G; Özdemir, Ç; Enterik Sinir Sistemi ve Hastalıklardaki Rolü, T Klin Tıp Bil 1999,19
9. Grundy D. Neuroanatomy of visceral nociception: Vagal and splanchnic afferent. Gut 2002; 51 (Suppl 1):
10. Burmester, G.R.; Pezzutto, A; Renkli İmmünoloji Atlası; Sa:28-29, Nobel Tıp Kitabevi, 2006
11. Erdine, S.; Ağrı; Karın Ağrısı, sa: 417-425, Nobel Tıp Kitabevi, 2007
12. McPhee, S.; Gannong, W.F.; Hastalıkların Fizyopatolojisi; Palme Yayıncılık, 2006, Ankara
13. Gershon MD; 5-HT (serotonin) physiology and related drugs.Curr Opin Gastroenterol. 2000 Mar; 16(2):113-20
14. Grubisic, V; The second brain in autism spectrum disorder; Front cell Neurosci.2015
15. Erdoğan, D; Fonksiyonel GIS Hastalıkları ve İrritable Bağırsak Sendromu BARNAT 19
16. Erdoğan D; Kronik Kabızlık; BARNAT Haziran, 2007
17. Nazlıkul, H; Acarkan T; Bağırsak Ve Enterik Sinir Sisteminin Regülasyondaki Önemi; BARNAT Cilt: 8- sayı:1, 2014
18. Nazlıkul H; Tedaviye Dirençli Kronik Hastalıklara Yaklaşım BARNAT Yıl:5, Sayı:12, 2011
19. Nazlıkul, H: Darm als Störfeld , Vortrag Greifswald 2011
20. Nazlıkul H; Nöralterapi, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul-2010
21. Weinschenk, S: Handbuch Neuraltherapie, 2010 Springer
22. Barop, H.: Neuraltherapie nach Huneke – Haug Vlg., 2. Erweiterde Auflage Heidelberg 2014
23. Fischer, L.: Neuraltherapie nach Huneke – Haug Vlg., 3. Auflage Heidelberg 2011
24. Gershon, MD; The enteric nervous system: a second brain; Hosp Pract (1995). 1999 Jul 15;34(7):31-2, 35-8, 41-2 passim