

Tarmgass – kjedelig, men interessant

Både ved funksjonelle og organiske tilstander i tarmene kan tarmgass spille en viktig patogenetisk rolle: ved funksjonelle tilstander kanskje mest på grunn av sitt volum, ved organisk sykdom kanskje mest på grunn av sin toksisitet. Det meste av tarmgassen produseres av gassdannende bakterier fra tungtfordøyelige karbohydrater. Pasienter med funksjonelle tilstander retinerer mye gass i tarmene og overreagerer på distensjonen. Ved inflammatorisk tarmsykdom kan det være toksisk sulfidgass som bryter ned mucosabarrieren slik at slimhinnen ikke lenger greier å holde bakteriefloraen i tarmlumen tilbake.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Arnold Berstad

arnold.berstad@helse-bergen.no
Gastroenterologisk seksjon
Medisinsk avdeling
Haukeland Universitetssjukehus
5019 Bergen

«Tarmen er en udetonert bombe,» sies det – og da tenker man på alle bakteriene (over 500 forskjellige arter), som ville drepe oss hvis de slapp gjennom det tynne, enlagde sylinderepitelet som skiller kroppen vår fra tarminnholdet (1). Men dette er ikke den eneste bomben i tarmen. Hvis man er riktig uheldig, kan gassen antennes og eksplodere ved for eksempel bruk av diatermi under koloskopi. Dessuten, ved ileus er det inne-stengt tarmgass som forsøker å sprengtarmen for å komme ut. Mindre spektakulære, men mye hyppigere konsekvenser av gassen er de daglige plagene til pasienter med irritable tarm, matoverfølsomhet og inflammatorisk tarmsykdom.

Alle vertebrater produserer tarmgass, og den er nok godt for noe, selv om det ikke føles slik. Og det er ikke små mengder gass som produseres. Faktum er at friske personer slipper ut flatus gjennomsnittlig ti ganger daglig, til sammen over en halv liter, enten man er mann eller kvinne, ung eller gammel (2). Gassproduksjonen kan økes betydelig ved inntak av ikke-absorberbare karbohydrater (fiber), fordi det meste av gassen produseres av colonbakterier som spiser av restene som er igjen etter at maten har passert tyntarmen. For eksempel vil antall flatus-avganger doubles hvis man i tillegg til daglig kost inntar 10 g laktulose, et ikke-absorberbart disakkarid. Ved anaerob fermentering produserer tarmbakteriene flere typer gass, karbondioksid (CO₂), hydrogen (H₂), metan (CH₄) og hydrogen-sulfid (H₂S). Metan- og sulfidproduserende bakterier forekommer ikke i større mengder samtidig hos samme person fordi begge typer omdanner hydrogen og dermed konkurrerer om samme substrat. Om lag 40 % av befolkningen er metanproduserer. Metan lukter ikke noe spesielt, og gassen er ikke toksisk. Hydrogen-sulfid, derimot, ikke bare lukter vondt, men er også svært toksisk, selv i lave konsentrasjoner (3). Noen tarmgasser diffunderer fritt i kroppen og kan påvises i utåndingsluften. Kvantitativ bestemmelse av hydrogen og metan i utåndingsluft er nå rutine ved flere sykehus fordi unormal produksjon eller håndtering av tarmgass kan være medvirkende årsak til forskjellige mageproblemer.

Irritable tarm

Irritable tarm er karakterisert ved vekslende avføring, mye gass i abdomen og følelse av ufullstendig tømning. Pasientene føler ofte betydelig lette ved fullstendig tømning, og mange har forsterket gastrokolisk refleks slik at de må på do under eller like etter måltid.

Matoverfølsomhet med intoleranse for fett, forskjellige frukter og grønnsaker, fiberprodukter og melk er vanlig. Tegn til allergi kan ikke påvises med konvensjonell metodikk. Flere undersøkelser har konkludert med at unormal fermentering i colon kan være en faktor i patogenesen ved irritable tarm (4). Hydrogenproduksjonen er økt sammenliknet med den hos kontrollpersoner, og eksklusjonsdiett reduserer både gassproduksjonen og symptomene. Økt gassproduksjon kan imidlertid ikke være

den eneste årsaken fordi friske personer, som fikk økt gassproduksjonen til samme nivå ved tilskudd av laktulose, ikke utviklet tilsvarende symptomer. Dette tyder på at det sensoriske system er medvirkende, eventuelt at symptomene skyldes lokale effekter av andre fermenteringsprodukter, for eksempel de korte fetttsyrene eller biogene aminer (4).

Normalt har vi stor kapasitet til å fjerne tarmgass. Alle pasienter med irritable tarm er imidlertid ikke like flinke. Serra og medarbeidere studerte hvordan personer fjernet og reagerte på en store mengde (5,4 l) tarmgass som ble satt inn proksimalt i tyntarmen i løpet av tre timer. De kunne vise at en del pasientene med irritable tarm ikke bare retinerte unormalt mye gass, men at de også fikk unormalt mye smerter på grunn av distensjonen (5). Overfølsomhet for distensjon av tarm er også ellers typisk for disse pasientene.

Matoverfølsomhet

Tre av fire pasienter med selvrapportert matoverfølsomhet har symptomer forenlig med irritable tarm (6). Etter våre foreløpige studier er bakteriell overvekst hyppig forekommende hos disse pasientene. Provokasjon med laktulose gir ikke bare mye tarmgass, men også ubehag, som ofte likner plagene disse pasientene ellers sliter med. Det de klager over er gjerne ubehag med oppblåsthet og rumling i magen, spesielt etter melk, brødmat og frukt, selv om de ikke har laktasemangel (7) eller andre defekter som kunne gi malabsorpsjon og gassproduksjon på grunn av økt fermentering i colon. I motsetning til glukose og vanlig sukker trenger en rekke kullhydrater det meste av tyntarmen for å bli absorbert. Det kan tenkes at den fekale floraen hos disse pasientene strekker seg oppover i tyntarmen (det vil si bakteriell overvekst i tyntarm) slik at det produseres gass av tungt fordøyelige karbohydrater før de kommer til colon. Distensjon av tyntarm tåles dårlig fordi det stimulerer til kontraksjon, som gir smerter. Gass i colon, derimot, er mer normalt og tolereres bedre fordi colon i første omgang relaxerer ved distensjon (8).

Ulcerøs kolitt

Årsaken til ulcerøs kolitt er ukjent, men synes å være avhengig av en interaksjon mellom genetiske og miljømessige faktorer.

Man har lenge vært på leting etter en bakterie som kunne forårsake sykdommen på liknende måte som *Helicobacter pylori* gir magesår, men foreløpig med negativt resultat. En teori går ut på at det er toksisk hydrogensulfidgass produsert av sulfatreduerende bakterier som initierer tarmskaden (9).

Desulfovibrio er de dominerende sulfatreduerende bakteriene i tarmen hos menneske. Disse anaerobe bakteriene er i betydelig grad resistente mot antibiotika, de vokser sent og er avhengige av andre tarmbakterier for riktige vekstbetingelser. De er derfor vanskelige å dyrke in vitro (9). Nyere studier med polymerasekjedereaksjon (PCR)-teknikk viser at de er til stede på rectumslimhinnen hos både unge og gamle, friske og syke (10). Resultatene tyder på at det ikke kun er arten og mengden bakterier som er av betydning. Mengden reaksjonsprodukt (hydrogensulfid) kan like gjerne være et resultat av substrattilgangen (sulfatholdig kost) og effektiviteten av detoksifiseringsmekanismene.

Fermentering av karbohydrater i colon fører til korte fettsyrer som er essensielle for colonepitelets metabolisme og vedlikehold av slimhinnebarrieren. Det er beregnet at colonepitelet får om lag 70 % av sin energi fra disse fettsyrene – dette i motsetning til epitelet i tynntarmen som får sin energi først og fremst fra glukose og glutamin. Roediger og medarbeidere var de første som viste at smørsyreoksidasjonen var redusert hos pasienter med ulcerøs kolitt (11). Denne forstyrrelsen i betaoksidasjonen er primær og finnes i slimhinnen før kolitt utvikles. Lokal instillasjon av spesi- fikke hemmere av betaoksidasjonen fører til kolitt hos forsøksdyr, og virkningen av smørsyreklyster hos pasienter har vært moderat effektiv.

In vitro-studier tyder på at den reduserte betaoksidasjonen av smørsyre i colonslimhinnen kan være en toksisk effekt av sulfidgass. Den toksiske effekten kunne reverseres med glukose, men ikke med smørsyre, forenlig med at sulfid har skadet oksidasjonsenzymene (12). Andre har funnet normal sulfidkonsentrasjon i feces ved ulcerøs kolitt og mener at konsentrasjonen alene ikke kan forklare den defekte smørsyremetabolismen i colonepitelet hos disse pasientene (13).

Hydrogensulfid ødelegger den tredimensjonale strukturen av (denaturerer) svovelholdige proteiner og sulfaterte slimsubstanser ved å splitte disulfidbindinger, binde seg til frie sulfhydrylgrupper og forbruke sulfat. Det beskyttende slimlaget blir mindre seigt og barrierefunksjonen svekkes. Flere bakterier adhererer til slimhinnen og slimlaget fordøyes lettere av bakterienes slimspal-

tende enzymer. At colonslimhinnen på denne måten ikke lenger greier å holde den fekale floraen tilbake, kan være en fundamental forstyrrelse ved inflammatorisk tarmsykdom (1). For å beskytte seg mot giftvirkningene av sulfidgassen, har kroppen utviklet forskjellige detoksifiseringsmekanismer. En mekanisme er fjerning av hydrogensulfid ved metylering av hydrogensulfid ved hjelp av metyldonoren *s*-adenosylmetionin (SAM) til mindre toksiske metabolitter som metanetiol og dimetylsulfid. Reaksjonen katalyseres av enzymet tiolmetyltransferase. In vitro-studier tyder på at den toksiske effekten av sulfid effektivt reverseres med metionin (11). Metionin er forløperen til SAM og dannes av homocystein ved hjelp av vitamin B₁₂ og folsyre.

SAM er et naturlig forekommende molekyl i mange vev og vevsvæsker og virker som metyldonor i en rekke metyleringsreaksjoner av nukleinsyrer, fosfolipider, proteiner og katekolaminer katalysert av tiolmetyltransferase. Aktiviteten av dette enzymet er høy i colonepitel, både hos friske og pasienter med inflammatorisk tarmsykdom. I en ny dansk studie fant man imidlertid at pasienter med ulcerøs kolitt hadde reduserte konsentrasjoner av SAM i blodet når sykdommen var aktiv (14).

In vitro hemmes sulfidproduksjonen i feces ved tilsetning av 5-aminosalisylysyre (15) eller vismutsubnitrat (16). Den terapeutiske effekten av disse medikamentene ved ulcerøs kolitt kan derfor skyldes deres effekt på metabolismen av tarmgass, og høy hydrogensulfidproduksjon hos pasienter som spiser mye rødt kjøtt og protein kan påskynde residiv (17).

Konklusjon

Både ved funksjonelle og organiske tilstander i tarmene kan tarmgass spille en viktig patogenetisk rolle. Kanskje mest på grunn av sitt volum ved funksjonelle tilstander, mest på grunn av sin toksisitet ved organisk sykdom. Normalt kan gassen representere en nødvendig stressfaktor for å opprettholde viktige likevekter, for eksempel normal tarmtømming og mucosabariere. Her som så ofte ellers i patofysiologien, vil sviktende stressmestring kunne være medvirkende til sykdom. I alle fall, tarmgass er ikke (bare) kjedelig.

Litteratur

- Swidsinski A, Ladhoff A, Pernthaler A et al. Mucosal flora in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2002; 122: 44–54.
- Furne JK, Levitt MD. Factors influencing frequency of flatus emission by healthy subjects. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 1631–5.
- Gibson GR, Macfarlane GT, Cummings JH. Sulphate reducing bacteria and hydrogen metabolism in the human large intestine. *Gut* 1993; 34: 437–9.
- King TS, Elia M, Hunter JO. Abnormal colonic fermentation in irritable bowel syndrome. *Lancet* 1998; 352: 1187–9.

- Serra J, Azpiroz F, Malagelada JR. Intestinal gas dynamics and tolerance in humans. *Gastroenterology* 1998; 115: 542–50.
- Arslan G, Kahrs GE, Lind R et al. Patients with subjective food hypersensitivity: the value of analyzing intestinal permeability and inflammation markers in gut lavage fluid. *Digestion* 2004; 70: 26–35.
- Farup PG, Monsbakken KW, Vandvik PO. Lactose malabsorption in a population with irritable bowel syndrome: prevalence and symptoms. A case-control study. *Scand J Gastroenterol* 2004; 39: 645–9.
- Harder H, Serra J, Azpiroz F et al. Intestinal gas distribution determines abdominal symptoms. *Gut* 2003; 52: 1708–13.
- Pitcher MC, Cummings JH. Hydrogen sulphide: a bacterial toxin in ulcerative colitis? *Gut* 1996; 39: 1–4.
- Fite A, Macfarlane GT, Cummings JH et al. Identification and quantitation of mucosal and faecal *desulfovibrios* using real time polymerase chain reaction. *Gut* 2004; 53: 523–9.
- Roediger WE, Babidge W, Millard S. Methionine derivatives diminish sulphide damage to colonocytes – implications for ulcerative colitis. *Gut* 1996; 39: 77–81.
- Hulin SJ, Singh S, Chapman MA et al. Sulphide-induced energy deficiency in colonic cells is prevented by glucose but not by butyrate. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 325–31.
- Moore JW, Babidge W, Millard S et al. Effect of sulphide on short chain acyl-CoA metabolism in colonocytes. *Gut* 1997; 41: 77–81.
- Schmedes A, Nielsen JN, Hey H et al. Low *S*-adenosylmethionine concentrations found in patients with severe inflammatory bowel disease. *Clin Chem Lab Med* 2004; 42: 648–53.
- Edmond LM, Hopkins MJ, Magee EA et al. The effect of 5-aminosalicylic acid-containing drugs on sulfide production by sulfate-reducing and amino acid-fermenting bacteria. *Inflamm Bowel Dis* 2003; 9: 10–7.
- Levitt MD, Springfield J, Furne J et al. Physiology of sulfide in the rat colon: use of bismuth to assess colonic sulfide production. *J Appl Physiol* 2002; 92: 1655–60.
- Jowett SL, Seal CJ, Pearce MS et al. Influence of dietary factors on the clinical course of ulcerative colitis: a prospective cohort study. *Gut* 2004; 53: 1479–84.