

Hvad er galdestenssmerter?

Professor Asbjørn Mohr Drewes &
professor Peter M. Funch Jensen

Aalborg Sygehus, Medicinsk Gastroenterologisk Afdeling, og
Århus Sygehus, Kirurgisk Gastroenterologisk Afdeling L

Smerter pga. sten i galdeblæren og de fraførende galdeveje er hyppigt forekommende. Sten i galdeblæren ses hos knap hver fjerde kvinde og hos 10-15% af alle mænd [1]. Da stenene oftest er asymptomatiske, er karakterisering af smerterne det helt centrale element i diagnostik og behandling af symptomgivende stensygdom [2]. Formålet med denne artikel er at beskrive symptomer, fysiologiske smertemekanismer og behandling af smerter fra galdeblæren. Der lægges vægt på at forklare de basale mekanismer, som ligger bag den varierende og individuelle symptomatologi, og udviklingen af kroniske smerter hos nogle patienter. Denne forståelse vil kunne bidrage til en mere sikker diagnostik og forbedre behandlingen af patienter med komplicerede galdestenslidelser.

Symptomer ved smerter fra galdeblæren

Man kender ikke med sikkerhed årsagen til biliære smerter. Det har været foreslået, at indkiling af sten i ductus cysticus eller infundibulum kan give trykstigning og smerter, ligesom stenirritation kan give anledning til øget sekretion og inflammation i galdeblæren. Iskæmi spiller næppe nogen rolle ved simpel kolecystolitis. Formentlig giver flere faktorer anledning til smerten, og ændret smertetærskel som følge af de patofysiologiske forhold formodes at være central i forståelsen af symptomerne [2]. Smerterne er typisk lokaliseret til epigastriet eller under højre kurvatur og vil ofte stråle langs højre kurvatur til ryggen eller til højre skulderregion [1, 2]. Smerterne optræder hyppigst om natten; de kan provokeres af et måltid og er ledsaget af kvalme/opkast. Smerterne er ikke kolikagtige, men begynder langsomt og er gradvist stigende i intensitet til et mere eller mindre konstant niveau over 30-60 minutter. De er herefter konstante i 1-6 timer og aftager langsomt [3]. Definitivt anses smerter af en varighed på mindre end 30 minutter ikke for at kunne tilskrives ukomplicerede galdeblæresten. En varighed på mere end seks timer kan tyde på, at der er tilstået komplikation til galdestenssygdommen, som f.eks. akut kolecystitis. Smertekarakteristikken er meget individuel, og det er en udbredt klinisk og eksperimentel erfaring, at smerten ofte er atypisk mht. lokalisation, udbredelse og intensitet [4, 5]. Smerterne kan også ændre sig over tid. Derfor kan galdestenssmerter f.eks. ikke klassificeres som atypiske, hvis de lokaliseres til nedre abdomen, og

smerterne kan også ligne dem, man ser ved andre organiske og funktionelle mave-tarm-sygdomme [2, 6]. Det er særlig vigtigt at forsøge at skelne smerteanamnesen fra den, man ser ved uspecifik dyspepsi, refluks sygdom og intolerance over for fed mad. Det er karakteristisk, at galdestenssmerter ikke lindres ved defækation – dette i modsætning til colon irritabile, hvor der ingen effekt er af kolecystektomi [6, 7]! Kendskab til viscerale smerter patofysiologi vil kunne fremme forståelsen og dermed diagnostik og behandling af patienter med såvel typiske som atypiske biliære smerter, hvilket gennemgås i nedenstående.

Det viscerale nervesystem

Der er en udbredt tilbøjelighed til at opfatte patienternes smerter som dem, man selv kender fra dagligdagen, men visceral og somatisk (hud, led, muskler mv.) smerte adskiller sig fra hinanden på mange måder. F.eks. vil aktivering af nervesystemet på en måde, der giver smerte i huden (som f.eks. at tage biopsier) ikke altid give smerte i viscerale strukturer. Visceral smerte er diffus og dårligt lokaliseret, ofte med meddelt smerte til somatiske strukturer samt til andre viscera, og den viscerale smertes karakteristika er delvist uafhængig af, hvilke stimuli (mekaniske, kemiske osv.) der gives. Endelig er visceral smerte oftere ledsaget af emotionelle, autonome og motoriske reaktioner. Forklaringen findes i forskellen på det somatiske og viscerale nervesystem. De nerver, der medierer viscerale smerter, er uspecifikke over for stimuluskarakter. Nervefibrene er beliggende i tæt relation til det enteriske nervesystem og løber sammen med de sympatiske nerver. Denne komplekse anatomi muliggør forbindelse mellem de forskellige nervesystemer via lokale aksonkollateraler og

Beskrivelsen af smerter fra galdeblæren er afgørende for valget af behandling ved galdestenssygdom.

Smerterne udviser stor variation og er ofte atypiske, hvilket bl.a. kan forklares ud fra den basale patofysiologi.

Gentagne smerteanfald menes at kunne føre til forandringer i centralnervesystemet, hvilket kan få betydning for smerternes subjektive karakter og formentlig for »postkolecystektomisyndromet«.

Til behandlingen af smerteanfald vælges i første omgang nonsteroid antiinflammatoriske stoffer (NSAID) i en form, der absorberes hurtigt, men parenteral indgift og behandling med opioider kan blive nødvendig.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

udgør under normale omstændigheder basis for regulative mekanismer og autonom kontrol [8]. Således kan de udtalte autonome reflekser (kvalme, opkast, blodtryks- og pulsændringer, svedtendens og piloerektion) samt øget muskeltonus i forbindelse med galdesmerter forklares ved den tætte kontakt mellem viscerale afferenter, det enteriske og det autonome nervesystem [5].

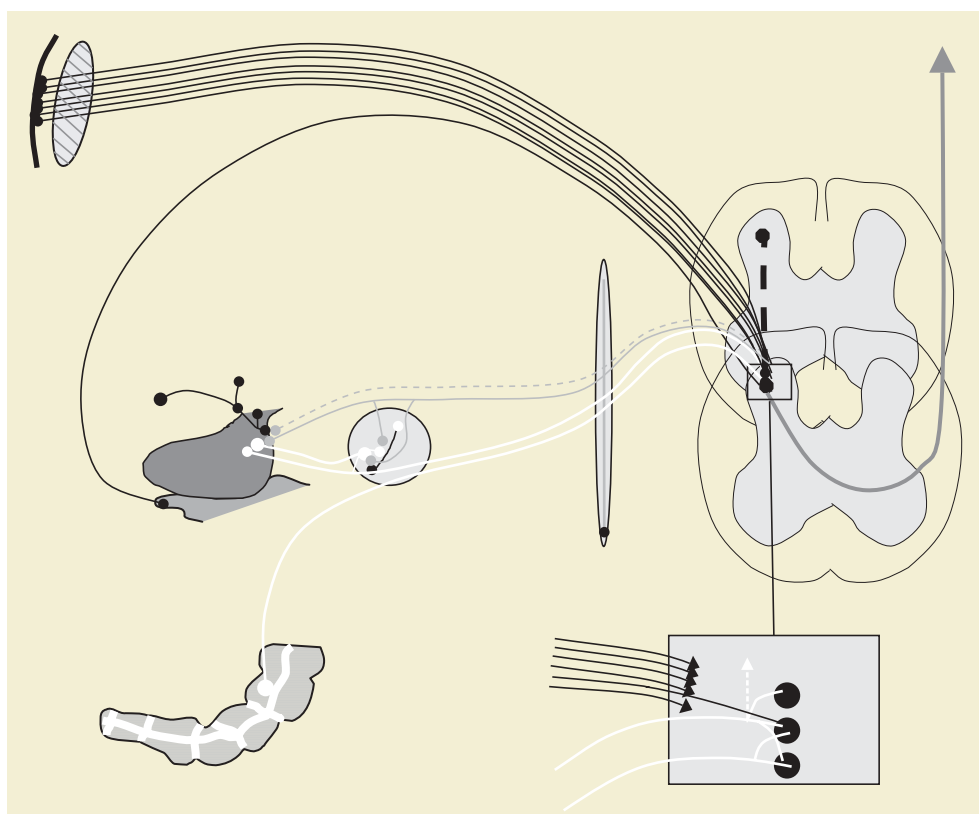
På trods af de viscerale organers store overflade i thorax og abdomen udgør viscerale afferente nerver kun 2-15% af den totale indkomne, nervøse aktivitet til centralnervesystemet (CNS). Trods det sparsomme *in-flow* har de viscerale nerver direkte eller indirekte forbindelse til de fleste spinale neuroner, idet 55-85% af disse responderer på viscerale stimuli (**Figur 1**). Smerter fra f.eks. galdeblæren kan derfor aktivere andenordens neuronerne i medulla spinalis meget diffust og på flere segmentære niveauer. Dette er en medvirkende årsag til, at den subjektive bedømmelse af smerter fra galdeblæren ofte er vanskelig, og den er svært lokaliserbar. I medulla spinalis konvergerer de viscerale afferenter med neuroner, som også modtager information dels fra somatiske, dels fra andre viscerale områder. Formentlig er der ikke kun tale om rent fysisk konvergens, men f.eks. på spinalt niveau en hyperexcitabilitet af neuroner i et område af baghornet udløst af aktivering af viscerale afferenter [9]. Ved biliære smerter opfattes dette efterfølgende som smerte i de strukturer (oftest abdomen, ryg eller

skulder), som innerveres af de somatiske neuroner, der projicerer til samme område af medulla spinalis.

Også for det supraspinale forløb er der evidens for, at det viscerale system på mange måder adskiller sig fra det somatiske. Der er i visse områder af hjernen en »viscerotopisk« organisation og interaktion med sensorisk information fra somatiske områder. Smerteprocesseringen på supraspinalt niveau er temmelig kompliceret og foregår parallelt på flere niveauer. Tidligere oplevelser med somatisk smerte influerer også på perceptionen, således at hjernen ofte vil relatere aktivitet i galdeblæren som hidrørende fra det somatiske område, der normalt er kendt, når følestimuli registreres. Pga. central konvergens mellem afferente nerver fra galdeblæren og andre viscerale organer, som f.eks. tarmen, kan galdesmerter få konsekvens for perceptionen af sensoriske stimuli andre steder i mave-tarm-kanalen. Således kan normal passage af luft og fæces i tarmen blive smertefuld og bidrage til den komplekse og varierende symptomatologi [5].

Til forskel fra de »ægte« viscerale afferenter løber nerverne fra peritoneum sammen med somatiske afferenter og har samme karakteristik som disse. Dette forklarer, hvorfor smerter udløst fra peritoneum ved kompliceret sygdom i galdeblæren er mere veldefinerede og typisk er lokaliseret over det afficerede organ. Således kan en ændring i smertelokaliseringen tyde på, at der er opstået komplikationer, som f.eks. kolecystitis.

Figur 1. De sensoriske afferente nerver fra galdeblæren (hvide) løber i tæt relation med nerver fra det enteriske (sorte) og det sympatiske (grå) nervesystem, hvilket giver rig mulighed for synaptiske forbindelser og refleksmekanismer. Under visse omstændigheder kan afferente nerver, der normalt er inaktive (*silent*) aktiveres (stiplede) og bidrage til smerteoplevelsen. De viscerale nerver udgør kun omkring 10% af den indkomne afferente aktivitet på spinalt niveau. Modsat de somatiske nerver, som har en relativt specifik central organisering (hvilket muliggør, at stimuli kan skelnes med en nøjagtighed på få millimeter), innoverer viscerale afferenter mange spinale neuroner på forskellige segmentale niveauer. Den diffuse konvergens på de samme centrale neuroner mellem viscerale nerver fra forskellige organer samt somatiske afferenter forklarer, hvorfor viscerale smerter ofte meddeles til hud og muskler.



VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

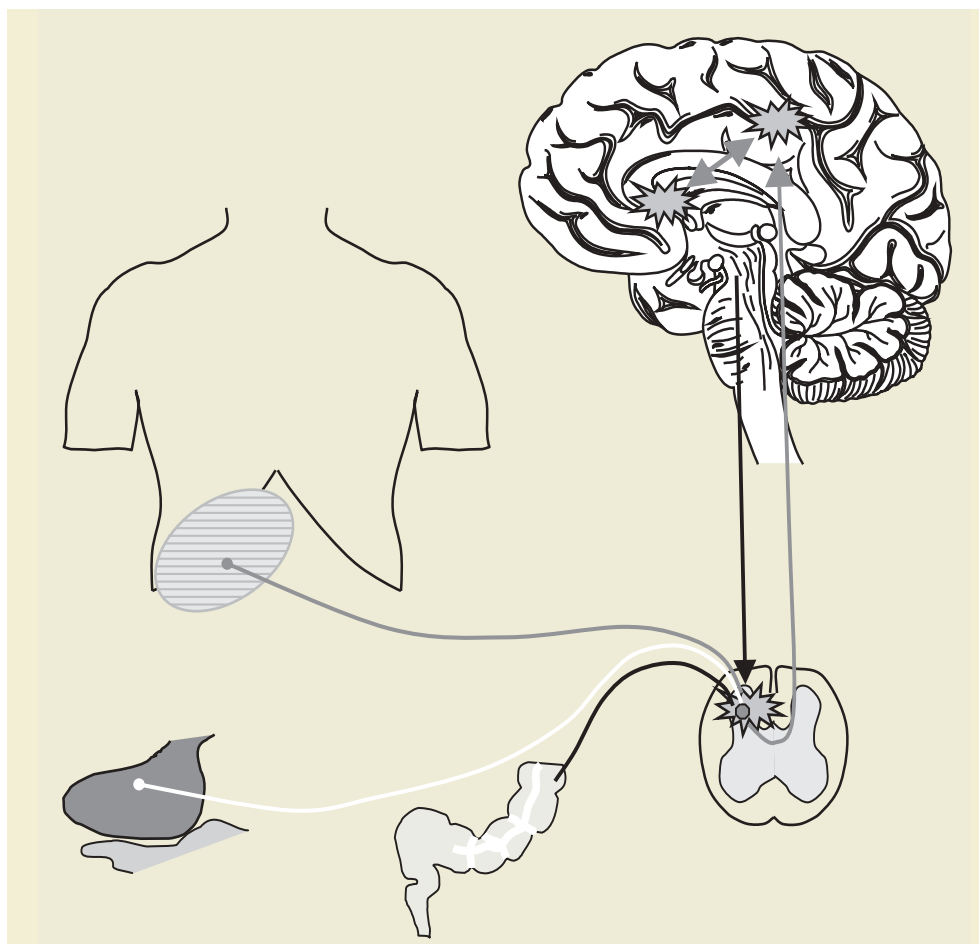
Neuroplastiske ændringer og kronisk smerte

Langvarige og intense smerteanfald kan medføre neuroplastiske ændringer i centralnervesystemet. Dette kan resultere i ændring af de kliniske manifestationer af smerten over tid og i responset på medicinsk/kirurgisk behandling [6]. Under pågående stimulation (f.eks. stenanfald og inflammation) kan der således ske en perifer sensibilisering, hvorved receptorer med lav tærskelværdi kan aktiveres og bidrage mere til den smertefulde oplevelse [8]. Endelig er der påvist *silent nociceptors*, som normalt ikke er aktive, men som kan aktiveres under let inflammation. Vigtigere er det, at gentagne viscerale smertestimuli typisk fører til langvarig hyperexcitabilitet af neuroner i centralnervesystemet. Herefter kan disse neuroner exciteres af ganske lette stimuli af galdeblæren og af stimuli i det meddelte somatiske smerteområde. Således er der i forsøg med mennesker påvist kutan hyperalgesi i det meddelte smerteområde ved inflammation og recidiverende stenanfald i galdeblæren (**Figur 2**). Det er påvist, at induceret hyperexcitabilitet og neuroplastiske ændringer kan persistere, efter at den oprindelige viscerale stimulus er ophørt [10]. Således ses specielt muskulær hyperalgesi i det meddelte smerteområde flere år efter, at patienten er blevet rask [10]. Man har også

kunnet påvise trofiske forandringer i vævet i området med meddelt smerte med bl.a. nedsat tykkelse af det subkutane væv. I det meddelte hudområde kan følsomheden for nogle stimuli øges, hvorimod følsomheden for andre typer stimuli nedsættes. Det samme gælder for arealet af det meddelte smerteområde [9].

På spinalt niveau er der mulighed for descenderende inhibitorisk (og excitorisk) kontrol fra højerebeliggende hjernecentre, og modulering af den indkomne viscerale information er veldokumenteret i dyreforsøg [8]. Balancen mellem de excitoriske og inhibitoriske systemer er meget individuel. Samspillet mellem overvejende inhibitoriske, men også facilitatoriske descenderende kontrolmekanismer kan således modulere visceral smerte med ledsagende, varierende kliniske manifestationer.

De komplicerede lokale og centrale neuroplastiske forandringer kan forklare, at nogle patienter har allodyni (smerter ved stimuli, der normalt ikke burde være smertefulde), som f.eks. let trykstigning i galdeblæren. Disse mekanismer kan spille en rolle ved kroniske viscerale smertetilstande og kan muligvis forklare den smerte, man ser ved postkolecystektomisyndromet.



Figur 2. Vedvarende eller recidiverende smerter kan føre til hyperexcitabilitet og neuroplastiske ændringer på spinalt og supraspinalt niveau (illustreret ved stjerner). Dette gør, at man kan se smerter ved normale, fysiologiske stimuli (allodyni) af galdeblæren. Da andre viscerale nerver og afferenter fra somatisk væv udmunder i samme område af centralnervesystemet, kan stimuli af andre organer samt hud og muskler i det meddelte smerteområde forstærkes og ændre på den kliniske smerteopfattelse.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Behandling af galdestensmerter

Klassiske anfald af galdestensmerter er akut indsættende, og vanlig peroral behandling vil derfor ofte være insufficient. Patienterne kan udstyres med rektalt paracetamol/nonsteroid antiinflammatoriske stoffer (NSAID), eller sublingval NSAID, som har relativ hurtig virkning. Ved kraftigere smerter er lægebesøg med parenteral medicinsk behandling indiceret. Man bør i første omgang vælge NSAID-behandling, men ofte har patienten fået dette i forvejen, og næste behandlingsvalg er opioider. Morfin kan teoretisk forværre smerterne ved at øge tonus og spasmerne i den glatte muskulatur i bl.a. sphincter Oddi [2]. I praksis er det dog ikke noget større problem, og spasmerne kan eventuelt behandles med glycerylnitrat eller glucagon, som dog har kort virkningsvarighed. Alternativt kan man vælge at give opioidderivater, såsom buprenorphin, en partiel morfinagonist/antagonist, som ikke påvirker trykket i sphincter Oddi [2].

Korrespondance: *Asbjørn Mohr Drewes*, Medicinsk Gastroenterologisk Afdeling, Aalborg Sygehus, DK-9100 Ålborg. E-mail drewes@smi.auc.dk

Antaget: 29. marts 2005
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Sekretariatet for Referenceprogrammer: Referenceprogram for behandling af patienter med galdestenssygdomme. København: Lægeforeningens forlag, 2002.
2. Horton JD, Bilhartz LE. Gallstone disease and its complications. I: Feldman M, Tschurny WO, Friedman LSet al, red. Slesinger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease. Philadelphia: W.B.Saunders, 2002: 1065-90.
3. French EB, Robb WAT. Biliary and renal colic. *BMJ* 1963;2:135-8.
4. Bochus HL. Abdominal pain. I: Berk JE, red. Gastroenterology. Philadelphia: WB Saunders, 1985:22-47.
5. Drewes AM. Visceral smerte. I: Jensen TS, Dahl BD, Arendt-Nielsen L, red. Smerter – en lærebog. København: FADL's Forlag, 2003:153-69.
6. Middelfart HV, Jensen PMF, Højgaard L et al. Ukomplerede galdesten: Hvem skal opereres? *Ugeskr Læger* 1997;159:2992-8.
7. Talley NJ. Gallstones and upper abdominal discomfort. *J Clin Gastroenterol* 1995;20:182-3.
8. Cervero F. Sensory innervation of the viscera: peripheral basis of visceral pain. *Physiol Rev* 1994;74:95-138.
9. Arendt-Nielsen L, Laursen RJ, Drewes AM. Referred pain as an indicator for neural plasticity. *Prog Brain Res.* 2000;129:343-56.
10. Giamberardino MA. Recent and forgotten aspects of visceral pain. *Eur J Pain* 1999;3:77-92.

Epidemiologi og galdestenssygdom

Ledende overlæge Torben Jørgensen

Amtssygehuset i Glostrup, Forskningscenter for Forebyggelse og Sundhed

I epidemiologiske studier har man afdækket en række forhold ved galdestenssygdommen. I den populationsbaserede epidemiologi er forekomsten af og risikofaktorer i forbindelse med galdesten belyst, mens den kliniske epidemiologi har bidraget til en bedre forståelse af sygdommens forløb og behandling. I herværende artikel opsummeres status for disse studier.

Populationsbaseret epidemiologi

For en del år siden blev galdestenspatienten karakteriseret med de syv F'er: *fat, forty, fair, flabby, familial, flatulent, female*. Der er næppe tvivl om, at disse risikofaktorer mere blev båret frem af de fængende allitterationer end af stringent videnskabeligt arbejde. Med udviklingen af ultralydteknikken blev der i løbet af 1980'erne påbegyndt en række populationsbaserede studier, hvor dele af befolkninger blev tilfældigt udtrukket og ultralydskannet for galdesten samt undersøgt for en række risikofaktorer. Der er nu publiceret over 30 sådanne befolkningsstudier [1], og de viser, at hyppigheden af galdesten varierer betydeligt i forskellige dele af verden med den højeste

prævalens i Amerika (20-40%) efterfulgt af Europa (10-12%) og Asien og Afrika (3-5%).

Galdesten forekommer sjældent hos børn og unge (0,1% blandt 6-19-årige [1]), men forekomsten stiger med alderen og ses 1-2 gange hyppigere hos kvinder end hos mænd [1-3]. Overhyppigheden blandt kvinder skyldes langt overvejende fødsler [2, 3], hvilket kan forklares med, at galden ændres i litogen retning, og at galdeblærens kontraktionsevne nedsættes under graviditeten. Der er flere rapporter om en familiær op-hobning [2, 3], hvilket tyder på en genetisk faktor, uden at der er kommet et gennembrud i den genetiske forskning på dette område. Fedme er en risikofaktor for galdesten hos begge køn [1-3] - inklusive den abdominale fedme [4]. Studier viser en negativ korrelation mellem galdesten og både total-, lavdensitetslipoprotein (LDL)- og højdensitetslipoprotein (HDL)-kolesterol [2, 3], men en positiv korrelation med triglycerid. Den negative korrelation med total- og LDL-kolesterol stemmer ikke overens med resultaterne af patofysiologiske studier over galdens sammensætning og lipidprofilen, og det konkluderes, at der mangler incidensstudier til nærmere belysning af disse komplekse forhold [2]. Endelig er høj fasteinsulin og type 2-diabetes positivt korreleret med galdesten [1, 3, 4].

Hvad angår livsstil er der vist en positiv korrelation mellem galdesten og rygning [2] og fysisk inaktivitet [5]. Desuden er der observeret en invers sammenhæng mellem indtagelse af