

Flankesmerter ved nyre- og uretersten

Katja Venborg Pedersen¹, Asbjørn Mohr Drewes² & Palle Jørn Sloth Osther¹

Flankesmerter er et hyppigt forekommende fænomen, som ofte ses ved nyre- og uretersten. Da flankesmerter også er til stede ved andre lidelser, er disse smerter et potentielt differentialdiagnostisk problem. For at komme den rigtige diagnose og dermed den korrekte behandling nærmere kan det være en hjælp med en grundig smerteanamnese samt kendskab til smerternes patofysiologi. I det følgende gives en kort gennemgang af flankesmerterers natur og årsagerne hertil med særlig vægt på nyresten.

SMERTESYSTEMET

Første neuron i smertesystemet udgøres af de perifere afferente nerver. Disse omkobles i rygmargens baghorn til andet neuron, som transmitterer signalet videre til tredje neuron i hjernen (**Figur 1**). Her bearbejdes informationen i forskellige centre og bliver til en komplet smerteoplevelse for det enkelte individ.

Ydermere findes der et descenderende kontrolsystem fra hjernestammen og højere centre. Dette kontrolsystem modulerer den spinale nerveaktivitet, hovedsageligt i hæmmende retning. Individuelle forskelle i det smertehæmmende system antages at have betydning for den enkelte persons smerteopfattelse.

SMERTEKARAKTERISTIK

Smerter opdeles traditionelt i somatiske, neurogene og viscerale smerter. For at bestemme smertetyper og dermed komme en diagnose nærmere, må smerten analyseres. Hvor præcist er smerten lokaliseret? Er der udstråling? Opleves smerten som sviende, brændende eller murrende osv? Hvordan er smertedynamikken (konstante eller turevise smerter, provokerende/lindrende faktorer)? Forekommer der ledsagesymptomer? Hvordan er smertens intensitet?

Somatisk smerte stammer eksempelvis fra led, muskler og hud. Smerterne kan være overfladiske eller dybe, men de er oftest lokaliserede. Ved smerter fra de dybe strukturer kan der forekomme meddelt smerte. Dyb smerte beskrives hyppigt som dump, borende og skærende og er ikke sjældent bevægelsesrelateret [1, 2].

Neurogene smerter ses ved læsioner perifert såvel som centralt i nervesystemet. Smerterne er almindeligvis af brændende, prikkende, sviende eller jagende karakter. Der er ofte ingen synlige tegn på vævsbeskadigelse, men derimod neurologiske tegn på

tidligere nerveskade f.eks. nedsat sensibilitet eller allodyni (smerte fremkaldt af et ikke-smertegivende stimuli f.eks. berøring). Smerterne opstår altid med forsinket udvikling, dvs. først nogen tid efter at nervelesionen har fundet sted [3].

Viscerale smerter adskiller sig fra de øvrige smertetyper på flere måder: Smerten er diffus og dårligt lokaliseret. Dette skyldes den sparsomme innervation af visceralt væv sammenlignet med somatisk væv samt det forhold, at de viscerale afferente nerver ender diffust i rygmargens baghorn. Eksempelvis udgør den viscerale nerveinformation i columna thoracalis kun 5-15% af den totale nervøse information til dette segment. Til trods herfor modtager mere end 75% af baghornets nerveceller i columna thoracalis visceral information [1]. Modsat somatiske nerver er det vist, at de viscerale nerver fra et givet organ spreder sig over et stort område i rygmargen og innoverer neuronerne diffust i flere dybder, f.eks. har man i dyrestudier fundet, at nerver fra nyren ender i et område fra ca. Th10 til L3 [4].

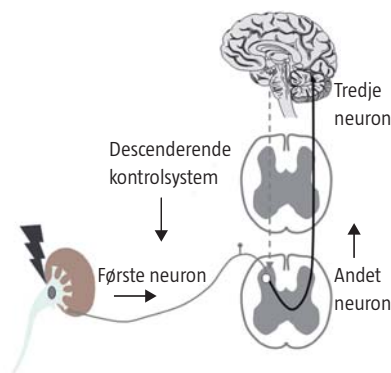
Der forekommer ofte meddelt smerte til somatiske strukturer, idet somatiske og viscerale nerver konvergerer i rygmargens baghorn. Der er ofte ikke tale om fysisk konvergens alene, men snarere om et område i baghornet, som bliver hyperexcitabelt på grund af aktivering af viscerale afferenter. Denne hyperexcitabilitet kan så sprede sig til nærliggende neuroner, som innoveres af somatiske nerver [5]. På grund af spinale refleksmekanismer kan området med overført smerte udvise sekundær hyperalgesi,

STATUSARTIKEL

1) Urologisk Afdeling, Sygehus Lillebælt, Fredericia, og
2) Mech-Sense, Gastroenterologisk Afdeling, Århus Universitetshospital, Aalborg Sygehus

FIGUR 1

Smertesystemets basale opbygning.



muskelspænding og trofiske forandringer som f.eks. nedsat muskeltykkelse og øget tykkelse af subcutis [6]. Det er f.eks. vist, at uretersten medfører hyperalgesi i hud og muskler i lumbalområdet, ligesom der er beskrevet muskelatrofi og øget tykkelse af subcutis hos denne patientgruppe [6].

Smerten er ofte ledsaget af autonome reflekser som f.eks. kvalme, opkast, svedtendens samt blodtryks- og pulsændringer. Årsagen hertil er, at viscerale nerver har tæt anatomisk lokalisering til det autonome nervesystem, hvilket giver mulighed for indbyrdes påvirkning nerverne imellem [1].

Distension, inflammation, iskæmi og særligt en kombination heraf er effektive viscerale smertestimuli. Smerten er således ikke nødvendigvis forbundet med vævsskade [7].

UROLITHIASIS OG DIFFERENTIALDIAGNOSER

Nyrestenssmerte har alle de viscerale smerters karakteristika. Smerten er ikke nødvendigvis relateret til vævsskade, men er derimod oftest knyttet til distension og inflammation. Smerterne er spontane, ofte kolikagtige og hyppigt ledsaget af autonome reflekser i form af kvalme og opkast. Lokaliseringen kan variere, men man ser oftest flankesmerter med udstråling til abdomen, genitalia externa og evt. forsiden af femur. I flanken ses ofte muskelspænding. Der kan forekomme hæmaturi, og ved komplicerende infektion ses temperaturforhøjelse.

Andre urologiske lidelser som pyelonefritis og hydronefrose kan give lignende sygdomsbilleder.

Sygdomme inden for helt andre organsystemer kan maskere sig som nyre- og/eller uretersten. Den meddelte smerte er ikke sjældent abnormt lokaliseret, og derfor kan mange lidelser i mave-tarm-kanalen give flankesmerter [8]. Specielt må man tænke på galdesten, som kan ligne nyresten til forveksling, idet smerterne er kraftige, kolikagtige og med auto-

nome ledsagesymptomer. Ved facetledssyndrom ses også flankesmerter med udstråling til abdomen. Smerterne følger dog her dermatomudbredningen, og der forekommer oftest ikke autonome ledsagesymptomer. Rumperet abdominalt aortaaneurisme kan også forveksles med nyrestensanfald. Der kan i begge tilfælde være tale om pludseligt indsættende kraftige og dybe smerter i ryg eller abdomen, der er ledsaget af kvalme eller opkast, men aneurismepatienten vil oftere være kredsløbspåvirket i varierende grad og vil oftest have en pulserende udfyldning i abdomen. Ved distale uretersten, hvor smerterne ofte er lokaliseret i højre eller venstre fossa, kan symptomerne forveksles med bl.a. ekstrauterin graviditet, torkveret ovariecyste, diverticulitis og appendicitis. I modsætning til ureter er de berørte organer her intraperitoneale, hvilket kan have betydning for smertepresentationen ved komplicerende sygdom. Nerverne fra peritoneum har samme karakteristika som somatiske nerver (embryologisk er peritoneum dannet ved invagination af huden, efter at nerveforsyningen er dannet). Det betyder, at smerten ved disse sygdomme ændrer karakter – typisk fra dyb og diffus til en smerte, der minder om somatisk smerte, som er mere veldefineret, skarp og intens.

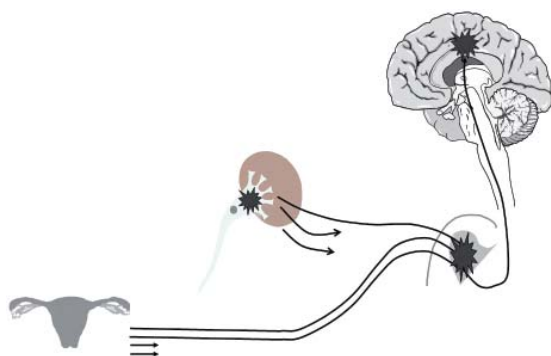
FORSKELLE I KLINISKE BILLEDER

Det er en klinisk erfaring, at tilsyneladende ens nyresten kan give vidt forskellige smertebilleder hos de enkelte patienter. Forklaringen herpå skal findes i nervesystemets dynamik. Langvarig og intens visceral smerte kan føre til neuroplastiske forandringer både centralt og perifert i nervesystemet. Ved vedvarende inflammation ses f.eks. en nedsat aktiveringstærskel for smertereceptorer (nociceptorer), og ydermere ses aktivering af normalt inaktive *silent* nociceptorer. Dette medfører et øget input til centralnervesystemet, som herved kan blive hyperexcitabelt [1] (Figur 2). Herefter kan selv lette stimuli excitere neuronerne i centralnervesystemet, og denne hyperexcitabilitet kan persistere, selv efter at det oprindelige stimulus er ophørt [6]. Det er således fundet, at patienter med uretersten havde vedvarende hypersensitivitet i subcutis og muskler, efter at stenen var væk [9]. Dette forklarer, hvorfor patienter med gentagne nyresten kan opleve, at smerterne forværres fra gang til gang, samt hvorfor selv små sten kan medføre betydelige smerter hos recidiverende stendannere. Det forhold, at smerten kan blive uafhængig af det oprindelige smerteinput, er også vigtigt at have in mente i forbindelse med vurdering og valg af behandling af disse patienter.

Sygdom i andre organer er også af betydning for smerteoplevelsen. Det er således påvist, at kvinder

FIGUR 2

Afferente viscerale fibre kan sensibiliseres af f.eks. inflammation forårsaget af nyresten. Dette resulterer i et øget smerteinput til neuronerne i rygmarven og de supraspinale centre, som herved bliver hyperexcitabile (illustreret med stjernerne). Herefter vil perifere input forstærkes og dermed opleves som mere smertefulde.



med dysmenoré oplever nyrestensanfald som mere smertefulde end kvinder, der ikke har dysmenoré [10]. Forklaringen på dette skal findes i centralnervesystemet. Afferenter fra nogle indre organer ender på samme niveau i rygmarvens baghorn. Man taler om viscerovisceral konvergens. Input fra et visceralt organ kan således medføre hyperexcitabilitet i en zone i rygmarven, således at signaler fra andre organer, som ender i samme zone, forstærkes [10].

SMERTEBEHANDLING AF NYRESTEN

Når diagnosen nyresten er stillet, er førstevalget til smertelindring nonsteroidale antiinflammatoriske lægemidler (NSAID), såfremt patienten kan tåle dette. I behandlingen af nyrestensmerter har NSAID vist sig at være mere effektive end opioider [11]. Dette gælder også opioidet ketobemidon, som traditionelt har været og stadig bliver anvendt som smertebehandling ved nyre- og uretersten pga. en formodet spasmolytisk effekt [12]. Opioider har ydermere flere bivirkninger, omend NSAID ud over de velkendte gastrointestinale bivirkninger også giver risiko for kardiovaskulære hændelser [13]. NSAID er særligt effektive ved nyresten, idet de ud over den analgetiske og antiinflammatoriske effekt også sænker den glomerulære filtrationsrate og som følge heraf trykket i nyrepelvis og ureter [14, 15]. NSAID »angriber« således den væsentligste årsag til nyrestensmerterne, nemlig den intraluminal trykstigning [16]. Denne effekt kan have alvorlige konsekvenser hos patienter med betydeligt nedsat nyrefunktion, som derfor oftest bør behandles med et andet analgetikum. Det er ydermere en klinisk erfaring, at NSAID ikke altid kan stå alene ved svære smerter, og et opioid kan derfor i mange tilfælde være påkrævet. Der foreligger ikke evidens for, hvilket opioid der er mest effektivt og har færrest mulige bivirkninger.

En ny strategi i behandlingen af øvre urinvejsmerter er modulering af de øvre urinvejs dynamik via receptorstimulering. I de øvre urinveje findes eksitatoriske α -receptorer, inhibitoriske β -receptorer og muskarine receptorer [17]. Ved behandling med en α -blokker relaxeres uretermuskulaturen, og det intraluminal tryk sænkes [17]. Dette forhold kan udnyttes i klinikken, idet α -blokker-behandling har vist sig effektiv til at fremme stenpassagen af små sten i distale ureter [18]. Ydermere er det nu påvist, at α -blokkeren tamsulosin nedsætter behovet for analgetika [19, 20].

Da der som nævnt også findes andre receptorer med betydning for de øvre urinvejs dynamik og intraluminal tryk, vil det i fremtiden være en oplagt mulighed at se på, om der er en analgetisk gevinst ved også at påvirke disse receptorer.

! FAKTABOKS

Flankesmerter kan være både af somatisk, neurogen og visceral oprindelse.

Viscerale smerter er ofte diffuse, ledsaget af autonome reflekser, og der er hyppigt meddelt smerte i somatiske strukturer.

Nyrestensmerter har alle de viscerale smerter karakteristika.

Langvarige og/eller intense viscerale smerter kan føre til neuroplastiske forandringer i nervesystemet, som herefter er mere følsomt ved perifere stimuli. Dette er af betydning for det kliniske billede hos patienter med recidiverende nyrestensanfald.

Nonsteroidale antiinflammatoriske præparater er førstevalg til smertebehandling af nyre- og uretersten. Ud over at virke analgetisk og antiinflammatorisk sænker de trykket i nyrebækkenet.

En ny strategi for behandling af smerter fra de øvre urinveje er modulering af urinvejenes dynamik via f.eks. α -receptor-stimulering.

KORRESPONDANCE: Katja Venborg Pedersen, Urologisk Afdeling, Sygehus Lillebælt, 7000 Fredericia. E-mail: katja.venborg@slb.regionsyddanmark.dk

ANTAGET: 11. maj 2010

FØRST PÅ NETTET: 23. august 2010

INTERESSEKONFLIKTER: Palle Osther har modtaget en fri forskningsbevilling fra Norpharma A/S til smerteforskning på Urologisk Forskningsenhed, Fredericia Sygehus, Institut for Regional Sundhedsforskning, Syddansk Universitet.

LITTERATUR

1. Drewes AM. Visceral smerte. I: Jensen TS, Dahl JB, Arendt-Nielsen L, eds. Smerter – en lærebog. København: FADL's Forlag, 2003:153-69.
2. Bliddal H, Graven-Nielsen T. Muskelsmerter. I: Jensen TS, Dahl JB, Arendt-Nielsen L, eds. Smerter – en lærebog. København: FADL's Forlag, 2003:141-52.
3. Jensen TS, Sindrup SH. Neuropatiske smerter. I: Jensen TS, Dahl JB, Arendt-Nielsen L, eds. Smerter – en lærebog. København: FADL's Forlag, 2003:171-82.
4. Ammons WS. Renal afferent inputs to ascending spinal pathways. *Am J Physiol* 1992;262:165-76.
5. Arendt-Nielsen L, Laursen RJ, Drewes AM. Referred pain as an indicator for neural plasticity. *Prog Brain Res* 2000;129:343-56.
6. Giamberardino MA. Recent and forgotten aspects of visceral pain. *Eur J Pain* 1999;3:77-92.
7. Cervero F, Laird JMA. Visceral pain. *Lancet* 1999;353:2145-8.
8. Drewes AM, Arendt-Nielsen L, Jensen JH et al. Experimental pain in the stomach: a model based on electrical stimulation guided by gastroscopy. *Gut* 1997;41:753-7.
9. Giamberardino MA, Bigontina PD, Martegiani C et al. Effects of extra-corporal shock-wave lithotripsy on referred hyperalgesia from renal/ureteral calculus. *Pain* 1994;56:77-83.
10. Giamberardino MA, Laurentis SD, Affaitati G et al. Modulation of pain and hyperalgesia from the urinary tract by algogenic conditions of the reproductive organs in women. *Neurosci Lett* 2001;304:61-4.
11. Holdgate A, Pollock T. Systematic review of the relative efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioids in the treatment of acute renal colic. *BMJ* 2004;328:1401.
12. Sommer P, Kromann-Andersen B, Lendorf A et al. Analgesic effect and tolerance of Voltaren and Ketogan in acute renal or ureteric colic. *Br J Urol* 1989;63:4-6.
13. Fosbøl EL, Gislason GH, Jacobsen S et al. Risk of myocardial infarction and death associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) among healthy individuals: a nationwide cohort study. *Clin Pharmacol Ther* 2009;85:190-7.
14. Perlmutter A, Miller L, Trimble LA et al. Toradol, a NSAID used for renal colic, decreases renal perfusion and ureteral pressure in a canine model of unilateral ureteral obstruction. *J Urol* 1993;149:926-30.
15. Frøtkjær J, Nielsen AS, Knudsen L et al. The effect of indomethacin infusion on renal haemodynamics and on the renin-angiotensin system during unilateral ureteral obstruction on the pig. *J Urol* 1993;150:1557-63.
16. Risholm L. Studies on renal colic and its treatment by posterior splanchnic block. *Acta Chir Scand Suppl* 1954;184:1-64.
17. Jung HU, Frimodt-Møller PC, Osther PJ et al. Pharmacological effect on the pyeloureteric dynamics with a clinical perspective: a review of the literature. *Urol Res* 2006;34:341-50.
18. Hollingsworth JM, Rogers MAM, Kaufmann SR et al. Medical therapy to facilitate urinary stone passage: a meta-analysis. *Lancet* 2006;368:1171-9.
19. Dellabella M, Milanese G, Muzzonigro G. Randomized trial of the efficacy of tamsulosin, nifedipine and phloroglucinol in medical expulsive therapy for distal ureteral calculi. *J urol* 2005;174:167-72.
20. Hermanns T, Sauerermann P, Rufibach K et al. Is there a role for tamsulosin in the treatment of distal ureteral stones of 7 mm or less? *Eur Urol* 2009;56:407-12.