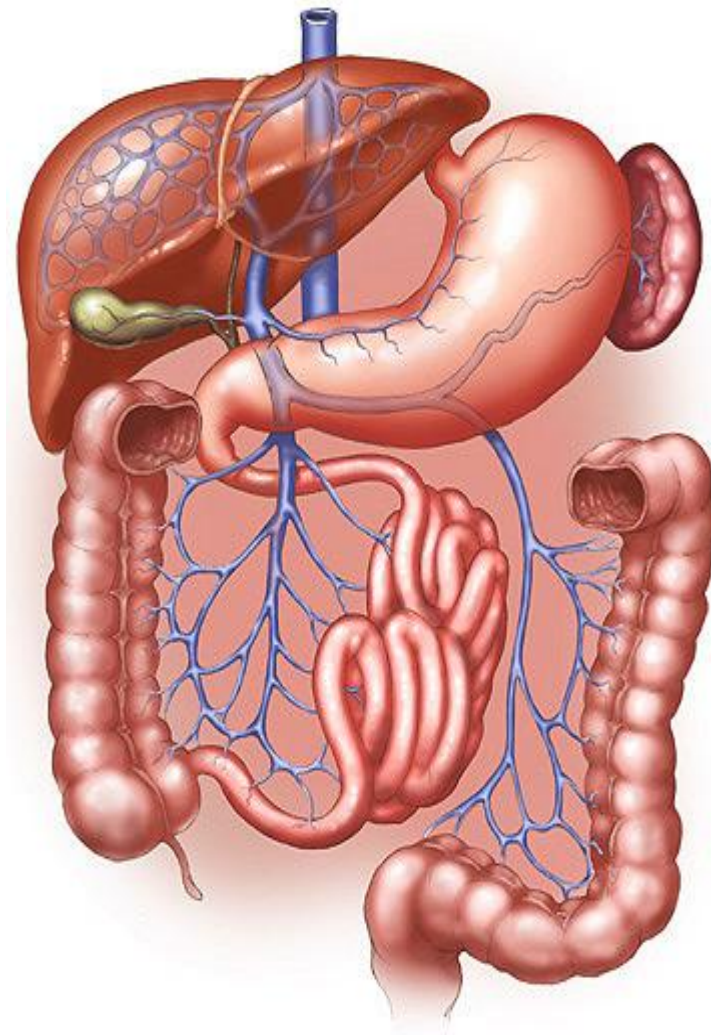


NOTER I GASTROENTEROLOGI



Af Asma Bashir, stud med
Københavns Universitet
Forår 2010

INDHOLDSFORTEGNELSE

Introduktion

Oesophagus, spiserøret

Klinik

Infektiøs oesophagitis

- Candida albicans oesophagitis
- Herpes simplex virus oesophagitis

Gastroesophageal reflux

Korrosiv oesophagus

Hernie

- Hiatushernie
- Paraesophagealt hernie

Divertikler

Akalasi

Marrory-Weiss' læsion

Oesophagusvaricer

Benigne tumorer

Maligne tumorer

Mavesækken, ventrikel

Klinik

Pylorusstenose

Akut gastritis

Kronisk gastritis

Ulcus

Funktionel dyspepsi

Non-neoplastiske vækstforandringer

- Regenerativ polyp
- Cystisk funduspolyp

Benigne tumorer

Maligne tumorer

Gastrisk lymfom

Tyndtarm, intestinum tenue

Klinik

Diare

Malabsorption

- Laktosemalabsorption
- Cøliaki
- Tropisk sprue

Ileus

- Mekanisk ileus

- Paralytisk ileus

Intestinal iskæmi

Maligne tumorer

Neoplasi – Karcinoid

Colon, intestinum crassum, og rectum

Klinik

Obstipation

Colon irritabile

Morbus Hirschsprung

Diverticulosis coli og diverticulitis coli

Iskæmisk colitis

Mikroskopisk colitis

Kronisk inflammatoriske tarmsygdomme

Pseudomembranøs colitis

Non-neoplastiske vækstforandringer

Neoplasi – adenomer

Neoplasi – Familiær Adenomatøs Polypose (FAP)

Kolorektal cancer

Hereditær Non-Polyposis Kolorektal Cancer (HNPCC)

Appendix

Akut appendicitis

Analkanalen og perianal hud

Klinik

Tumores hæmorrhoidalis

Analfissur

Analabsces

Analfistel

Analancer

Akut abdomen

Pancreas

Akut pancreatitis

Kronisk pancreatitis

Cancer pancreatis

Lever- og galdevejssygdomme

Cirrose

Portal hypertension

Oesophagusvaricer

Ascites

Hepatisk encephalopati

Hepatorenalt syndrom

Icterus

Alkoholisk leversygdom

Steatose

Steato-hepatitis

Fedt-cirrose

Autoimmune leversygdomme

- Autoimmun hepatitis/cirrose
- Primær biliær cirrose
- Primær skleroserende cholangitis

Virushepatitis

Toksisk leverpåvirkning

Tumorer i leveren og galdeveje

- Hepatocellulært karcinom
- Cholangiokarcinom

Schistosomiasis

Vaskulære leversygdomme

- Staselever

Leversvigt

Galdevejssygdomme

- Galdeblæresten
- Akut cholecystitis
- Choledocholithiasis

Klinisk patologi Kapitel 4: Fordøjelseskanal og peritoneum
Basisbog i Medicin & Kirurgi Kapitel 6: Gastroenterologi
Medicinsk Kompendium Kapitel 37: Fordøjelseskanalens sygdomme
Medicinsk Kompendium Kapitel 39: Oesophagussygdomme
Medicinsk Kompendium Kapitel 40: Ventriklens og duodenum's sygdomme
Medicinsk Kompendium Kapitel 41: Tarmsygdomme
Medicinsk Kompendium Kapitel 42: Pancreassygdomme
Medicinsk Kompendium Kapitel 43: Lever- og galdevejssygdomme
Slides fra forelæsninger og holdtimer
Gamle eksamensopgaver

INTRODUKTION

Fordøjelseskanalen strækker sig fra læberne til anus:

- Mundhule
- Pharynx
- Spiserør
- Mavesæk
- Tyndtarm
- Tyktarm
- Rectum

Fordøjelseskanalen er opbygget med 4 veldefinerede lag (*fra ind til ud*):

- Tunica mucosa
 - Epitellaget
 - Lamina propria
 - Lamina muscularis mucosae
- Tela submucosa (løst bindevæv med fedtceller)
- Tunica muscularis
 - Et indre cirkulært lag
 - Et ydre longitudinelt lag
- Tunica serosa (løst bindevæv dækket af mesotel)

Fordøjelseskanalen er ca. 9 meter lang og har en indre overflade på 2-300 m², som er dækket af højmolekylære glykoproteiner, *den gastrointestinale mucus*. I fordøjelseskanalen foregår der en mekanisk og kemisk nedbrydning af føden. Ikke absorberede stoffer, slim og bakterier udskilles som fæces.

Fordøjelseskanalen er konstant udsat for påvirkning fra skadelige stoffer og mikroorganismer. Beskyttelsen mod disse omfatter af dels de uspecifikke, som fordøjelsessekreter, den normale bakterieflora og peristaltikken, dels de specifikke, som udøves af tarmens lymfatiske apparat, GALT.

Epithelet får sin ernæring fra blodet og fra komponenter i tarminholdet. De fleste celler bliver udskiftet i løbet af 4-5 dage, og små læsioner kan hele op på få dage. Regenerationsevnen stimuleres af vækstfaktorer bl.a. epidermal growth factor (EGF).

Den nervøse kontrol af mavetarmkanalen medieres via:

- Centralnervesystemet (CNS):
 - N. vagus
 - Nn. splanchnici
- Lokalt enterisk nervesystem (ENS) – en selvstændig "mavetarmkanal-hjerne" styrer sekretion og motilitet. Nervecellelegemerne i ENS ligger samlet i enteriske ganglier, der sammen med nervebundter danner:
 - Plexus myentericus (Auerbachii = fra oesophagus til anus)
 - Plexus submucosus (Meissneri = fra duodenum til anus)

Mavetarmkanalen og især ventriklens slimhinde indeholder store mængder prostaglandin, der dannes ud fra arakidonsyre vha. enzymet cyklooxygenase. Prostaglandiner har en beskyttende virkning på ventrikelslimhinden. Mekanismen antages bl.a. at være ↑ bikarbonatsekretion, mucosproduktion og ↑ blodgennemstrømning af mucosa. Prostaglandiner hæmmes af NSAID. Arakidonsyre kan også vha. lipooxygenase omdannes til leukotriener, mediatorer i inflammatoriske og allergiske reaktioner.

Der findes 2 typer cyklooxygenase, COX-1 er ansvarlig for produktion af eicosanoider, der indgår i fysiologiske mekanismer. COX-2 er ansvarlig for dannelse af inflammation relaterede eicosanoider.

OESOPHAGUS, SPISERØRET

Fra underkanten af cartilago cricoidea starter oesophagus. Oesophagus er et ca. 25-30 cm lang muskulært rør og forløber gennem mediastinum posterius og ned til ventriklen efter et intraabdominalt forløb på ca. 2 cm, afgrænset af en sfinkter i begge ender. Væggen er ca. 5 mm tyk og elastisk.

Den nedre oesophagus består af to ringmuskler:

- En indre sfinkter af glatte muskelfibre i det cirkulære muskellag i corpus oesophagi
- En ydre sfinkter af tværstribede muskelfibre i crus dextrum diaphragmatis

Det basale sfinktertryk er på 10-30 mmHg. De to sfinktere forhindrer tilsammen reflux fra ventriklen.

Histologi:

- Slimhinden, tunica mucosa:
 - Tunica mucosa består af et flerlaget uforhornet pladeepitel
 - Lamina propria er af løst bindevæv med få spredte lymfocytter og plasmaceller
 - Lamina muscularis mucosae

Slimhinden tåler mekanisk slid, men ikke længerevarende syrepåvirkning, der kan forårsages af reflux fra ventriklen. Den rosafarvede pladeepiteldækkende oesophagus slimhinde ændrer sig til den røde enlaget cylinderepitel ved overgang af cardia. Overgangen ses som en zigzagformet linie, der kaldes *ora serrata* eller *Z-linien*.

- Tela submucosa består af tæt bindevæv og indeholder grupper af submukøse kirtler, som ses som 1-3 mm store, lyse prominenser. De producerer mucus, som dækker epitelet i et tyndt lag, og distalt secerner en smule bikarbonat som beskyttelse mod syrerefluks.
- Tunica muscularis består af:
 - Et indre cirkulært lag
 - Et ydre longitudinelt lagDisse muskellag består proximalt af tværstribet muskulatur, som på overgangen imellem øverste 1/3 og nederste 2/3 gradvist går over i glat muskulatur.
- Yderst findes tunica serosa som består af løst bindevæv dækket af mesotel.

FUNKTION

Funktion er transport af føden fra mund til ventriklen vha. peristaltiske bevægelser, styret af parasymphaticus. En anden funktion er at forhindre tilbageløb fra ventriklen vha. den nedre esophagussfinkter.

KLINIK

De vigtigste symptomer ved oesophagussygdomme:

- Halsbrand (pyrosis) – brændende smerte bag brystbenet strålende op imod halsen og relateret til måltider og legemsposition, ca. 40 % af befolkning oplever det mindst 1 gang om måneden.
- Synkebesvær (dysfagi) – er et vigtigt symptom som altid må tages alvorligt og skal føre til endoskopi/gastroskopi
- Dyspepsi – vedvarende eller tilbagevendende smerte eller ubehag centreret i øvre abdomen.
- Tilbageløb (reflux el. regurgitation) – tegn på insufficiens af både den øvre og nedre oesophagussfinkter
- Odynofagi – smertefuld synkning ved infektion og ætsning
- Smerter – af knugende og sammensnørende karakter, kan forveksles med kardiale smerter pga. konvergens af afferente neuroner.
- Globulus – en fornemmelse af en klump i halsen uden måltidsrelateret
- Rumination – ubevidst ved bevægelser af diafragma og abdominalmuskulaturen at presse nyligt sunken mad op i munden igen, en form for drøvtygning. Maden er ikke sur, men kan tygges og synkes igen.
- Hikke – fysiologisk, men kan udløses af sygdomme i distale oesophagus
- Kvalme og opkastninger
- Vægttab
- Blødning ved bristede oesophagusvaricer, ulcererende oesophagitis/cancer og Mallory-Weiss' læsion

Akut blødning fra øvre gastrointestinalkanal	Akut blødning fra nedre gastrointestinalkanal
Ulcus 50 %	Divertikler 45 %
Gastrit 20 %	Angiodysplasier 20 %
Varicer 10 %	Colitis 10 %
Mallory Weiss 7 %	Neoplasmer 10 %
Oesophagitis 6 %	Usikker årsag 10 %
Neoplasmer 3 %	Andre 5 %

Andre 4 %

Hæmatemese: blodig opkastning som kan være frisk (rød) eller sort (kaffegrums)

Melæna: sort, tjærefarvet, tynd, karakteristisk lugtende afføring. Tyder på øvre gastrointestinal blødning

Hæmatokesi: større, friskrød blødning per rectum. Tyder på nedre blødning

INFEKTIØS OESOPHAGITIS

Sjælden tilstand og rammer personer med maligne sygdomme og ↓ immunforsvar. Der ses stomatitis.

CANDIDA ALBICANS ESOPHAGITIS

Candida albicans er en del af den normale flora i mundhulen og gastrointestinkanalen, men kan ved proliferation og invasion af epitelet forårsage oesophagitis. Der ses hvide eleverede plaques bestående af svampe, nekrotisk væv og fibrin, der kan afløses. Slimhinden under er ulcereret.

Tilstanden ses ved langvarig behandling med antibiotika/steroid og svækket immunforsvar pga. immundefekt eller immunsupprimerende behandling. Symptomerne er smerter og dysfagi ved synkning. Behandlingen er antimykotika som mikstur eller i tableform f.eks. mycostatin, fluconazol eller Amphotericin B.

HERPES SIMPLEX VIRUS OESOPHAGITIS

Slimhinden får små bristende vesikler medførende ulcera. Mikroskopisk ses virusinklusioner og flerkernede kæmpeceller i epitelet. Her er synkesmerter (odynofagien) udtalt.

Behandlingen er aciclovir.

GASTROESOPHAGEAL REFLUX

Tilstanden med tilbageløb af ventrikelindhold til oesophagus pga. utilstrækkelig sfinktertonus. En anden årsag kan være et hiastushernie, hvor en placering af den nedre sfinkter til intratorakal placering svækker refluxbarrieren. Andre årsager er fedtrige måltider, adipositas, graviditet, sklerodermi, alkohol og tobak m.m.

Reflux af syre og pepsin fra ventriklen kan beskadige tight junctions mellem pladeepitelcellerne og forårsage erosioner. Opheling kan medføre strikturer/stenoser hos 10 % af patienterne. Strikturer kan også opstå ved indtagelse af NSAID, ↓ tryk i nedre sfinkter og tegn på dysmotilitet.

De hyppigste symptomer er halsbrand og sure opstød. Ved insufficient sfinktertonus kan der optræde regurgitation, især ved liggende stilling eller foroverbøjning.

Den vigtigste undersøgelse ved symptomerne (*synkestop, dysfagi, anæmi, hæmatemese, vægttab, torakale smerter*) er endoskopi, rettere sagt gastroskopi. Det er ikke altid, at man kan påvise erosionerne ved undersøgelsen og tilstanden i dette tilfælde kaldes *gastroesophageal reflux, non-erosiv refluxsygdom (NERD)*.

Ellers ses længdegående erosioner/ulcerationer ved gastroøsofageale overgang og proximal ved gastroskopi. Ved patologiske fund tages biopsier mhp. at udelukke malignitet. Kontraindikationer for gastroskopi er for nylig AMI (< 6 uger), svær respirationsinsufficiens (relativ) og svær anæmi (relativ). Andre undersøgelser er 24-h øsofageal pH-måling og/eller trykmåling til påvisning af reflukssygdommen.

Barrets epitel kan opstå efter langvarig og svær reflux, hvor den distale del af pladeepitel erstattes af et intestinalt lignende enlaget cylinderepitel med bægerceller. Det forekommer hos 11 % med langvarig reflux. Tilstanden disponerer til udvikling af adenocarcinom via mellemstadier som dysplasi:

Reflux af syre-pepsin → inflammation → metaplasi → dysplasi → adenocarcinom

Diagnosen stilles ved endoskopi (laksekødsfarvede, fløjsagtige områder). Der er påvist mutationer oftest i p53 og p16 (CDK-hæmmer).

Dvs. komplikationer til reflux er:

- Ulcus oesophagi
- Striktur
- Barretts oesophagus, der kan blive malign og medfører
- Adenocarcinoma oesophagi

Behandlingen er:

- Individuelt i forhold til sygdommens sværhedsgrad
- Rådgivning:
 - Livsstilsændring
 - Evt. vægttab
 - Medicin (*syreneutraliserende og protonpumpehæmmere*) i 4-6 uger
 - Kirurgi – f.eks. laparoskopisk fundoplikation med lukning af defekten i hiatus oesophagus.

50 % vil få recidiv efter ophør med medicin efter 4-6 uger, og disse tilbydes derfor livslang behandling. Ved non-erosiv reflukssygdom anvendes protonpumpehæmmere som pn.

En mindre indtagelse af alkohol, madportioner og mindre fedtindhold kan reducere refluxgener og forebygge alvorlige sygdomme. Ved strikturer/stenoser kan der foretages ballondilatation, anlæggelse af stent (palliativ) eller kirurgisk resektion (kurativt).

Ved ↓ grad af dysplasi i Barretts gives protonpumpehæmmer i 8-12 uger og derefter extensiv rebiopsi (fra top til bund af læsion 2 cm interval i alle kvadranter + ved tidligere dysplasi + nye læsioner). Hvis fortsat ↓ grad, ny kontrol efter 6 måneder. Vedvarende ↓ grad af dysplasi efter 2 år, overvejes mucosa ablation. Hvis der er ↑ grad af dysplasi, tilbydes kirurgi.

KORROSIV ESOPHAGUS

Stærk syre og base samt visse medikamenter kan beskadige oesophaguslimhinden, hvis de bliver liggende distalt i oesophagus. Syre forårsager overfladisk koagulationsnekrose, mens base forårsager en mere dybtgående likvefaktionsnekrose. Af medikamenter drejer det sig om bifosfonater, jern- og kalium-depottabletter, doxycylin, NSAID og kemoterapeutika.

Liggende stilling og for ↓ væskemængde til nedskylning af piller er klare risikofaktorer sammen med ↑ alder og søvn kort efter indtagelsen.

HERNIE

Ved diafragmahernier er dele af ventriklen forskudt op i thorax. Man skelner mellem 2 typer:

HIATUSERNIE

Her er den øverste del af ventriklen forskudt op gennem hiatus oesophagi. Den ses specielt hos adipøse kvinder > 50 år. Årsagen er dels aldersmæssige forandringer, dels kostfaktorer. Oesophagus er bundet til diaphragma vha. nogle fibroelastiske bindevævsstrøg, som med alderen kan blive slappe og evt. erstattes af kollagen. Tilstanden kan ligne lidt Barretts esophagus, men epitelet her er ikke metaplastisk. Herniet er symptomløst, men reflux kan forekomme ved cardia-insufficiens og give symptomer.

PARAESOPHAGEALT HERNIE

Oesophagus er fortsat bundet fast til diaphragma med sufficient cardia, men dele af ventriklen er forskudt op gennem det udvidede hiatus ved siden af oesophagus. Afklemningen af ventriklen kan medføre inkarcerering af herniet og ruptur til mediastinum.

Begge typer af hiatushernier kan påvises ved:

- Endoskopi
- Røntgenkontrastundersøgelser

Behandlingen gives kun hvis der samtidigt er refluxsygdom. Behandling er:

- Konservativ
 - Vægtreduktion
 - Elevation af sengens ende
 - Undladelse af sene måltider
- Operation – laparoskopisk fundoplikation med lukning af defekten i hiatus oesophagus. Paraesophagealt hernie behandles kirurgisk med primær mål at undgå inkarceration.

DIVERTIKLER

Oesophagusdivertikler er udposninger af mucosa igennem de ydre lag af oesophagus. De skyldes forstyrrelser i det neuromuskulære apparat. Tunica muscularis er involveret og bliver tynd eller forsvinder, hvis divertiklerne bliver meget store. Disse inddeles efter anatomisk lokalisation:

- Faryngoøsofageale (*Zenkers divertikel*) – hyppigst hos ældre befolkning, kræver kirurgi (*myotomi*)
- Midtøsofageale divertikler – opstået pga. skrumpningsprocesser med granulomatøse infektioner
- Epifreniske divertikler – kræver kirurgi (*myotomi*)

AKALASI

Funktionsforstyrrelse i nerveplexus, som er karakteriseret ved en utilstrækkelig afslapning af den nedre sfinkter og dermed aperistaltik og dilatation af den nedre del af oesophagus.

Incidensen er ca. 30 nye tilfælde/året.

Patogenesen er reduktion af de postganglionære inhibitoriske neuroner i plexus myentericus. Det medfører en manglende hæmning af tonus i den nedre sfinkter ved synkning. Føden ophobes derfor i det ovenliggende segment, som dilateres.

Symptomer:

- Dysfagi
- Regurgitation til mundhulen
- Trykken/smerter i brystet
- Vægttab

Røntgen med kontrast viser en dilateret oesophagus med væskespejl med den nedre kontraheret sfinkter. Gastroskopi er vigtig for at udelukke malignitet og vejledende for behandling. Ved manometri findes et normalt eller ↑ sfinktertryk med manglende relaxsation ved synkning og aperistaltisk mønster i corpus oesophagi.

Behandlingen sigter mod symptomlindring og forebyggelse af komplikationer. Der findes 3 behandlingsprincipper til at reducere trykket i nedre sphincter:

- Farmakoterapi – nitrater og calciumantagonister, dog partiel virkning og bivirkninger
- Dilatation – udføres som en endoskopisk procedure, hvor en cylindrisk ballon kan udvide sfinkter til mindst 30-35 mm. Af komplikationer ses perforation.
- Myotomi (Hellers operation) – gennemskæring af sfinkter ind til mucosa

MALLORY-WEISS' LÆSION

Voldsomme opkastninger kan føre til kraftig trykstigning ved cardia, hvorved slimhinden kan briste og der ses rifter. Tilstanden er en hyppig årsag til øvre gastrointestinal blødning og ses ofte hos alkoholikere. I sjældne tilfælde ses ruptur af oesophagus.

OESOPHAGUSVARICER

↑ Tryk i porta- og cava-systemet kan få venerne i submucosa til at dilatere sig til en diameter på adskillige millimeter. Den hyppigste årsag er portal hypertension ved cirrose.

Den medicinske behandling består af terlipressin iv, der nedsætter portaltryk og dermed mindsker blødning, transfusionsbehov og mortalitet.

Den akutte behandling består af endoskopisk ligation "banding". Ved manglende effekt af terlipressin og endoskopisk behandling eller i tilfælde, hvor denne ikke kan gennemføres, anlægges Sengstaken-Blakemore sonde. Forebyggende mod primær blødning gives β -blokker, propranolol.

Der iværksættes desuden behandling med laktulose til 3-4 løse afføringer for at forebygge hepatisk encephalopati og der gives profylaktisk antibiotisk behandling f.eks. ciprofloxacin.

BENIGNE TUMORER

Hyppigst er leiomyomer (glat muskulatur), condylomer og fibrovaskulære polypper (*løst bindevæv med kar*). De giver sjældent symptomer og ved endoskopi sjældent diagnosticeres, da de er dækket af slimhinden (*biopsi udgør kun epitelet og lidt lamina propria*).

Store tumorer kan give dysfagi, men de bløder ikke. Fjernelse af evt. tumorer afhænger af symptomer eller ved behov for at udelukke malignitet.

MALIGN TUMORER

Karcinomer i oesophagus forekommer ofte hyppigst hos ældre mænd end hos kvinder. Sygdommen ses i alle aldersgrupper, hyppigst efter 60-årsalderen (75 %). Der diagnosticeres ca. 300-400 tilfælde/år i DK.

De primære tumorer er planocellulære karcinomer og adenokarcinomer.

Langt de fleste adenokarcinomer findes i den nederste 1/3 af oesophagus, resten i midterste 1/2-del. Patienter med akalasi, reflux, ætsningsstrikturer og Barretts epitel har ↑ forekomst af adenocarcinoma. Infektion med *Helicobacter pylori* er negativt associeret med adenocarcinom i oesophagus.

Den hyppigste lokalisation for planocellulære karcinomer er den midterste 1/3 af oesophagus. De kan vise sig som strikturerende processer eller ulcuslignende og polyøse tumorer. Tumorer udvikles fra dysplasi og carcinoma in situ og progressionshastigheden er mindre end 10 år. Der er tendens til udbredning i submucosa under normal slimhinde og til spredning i lymfekar og andre organer. Sygdommen diagnosticeres derfor oftest sent. Alkohol, tobak, kronisk inflammation og måske HPV-infektion disponerer.

Symptomerne er:

- Dysfagi

- Regurgitation pga. tumorforsnævring
- Smerter i forbindelse med måltider
- Vægttab
- Hæshed pga. indvækst i n. laryngeus recurrens
- Hoste giver mistanke om fistel til bronkosystemet.

Diagnosen stilles ofte sent (*endoskopi*), når tumor er vokset til betydelig størrelse med metastaser.

Tumorstadiet fastlægges ved:

- Røntgen af thorax og oesophagus – ved mistanke om metastaser til lunger eller fistel til bronkosystemet
- CT/MR-scanning – fjernmetastaser
- UL-scanning – metastaser i hals og lever
- Øsofagoskopi – tumorplacering, udstrækning, udseende, stenose samt fistellokalisation
- TNM-klassifikation

Behandlingen er kirurgisk resektion eller palliativ behandling med endoskopisk resektion af tumorvæv intraluminalt med laser, argon eller elektrokoagulation, eller stentanlæggelse. Cytostatisk behandling gives både præoperativt og palliativt. 5 års-overlevelse er 25 % efter radikal kirurgi.

MAVESÆKKEN, VENTRIKEL

Ventriklen strækker sig fra oesophagus til duodenum. Ved nedre begrænsning kan sfinkter pylori palperes som ca. en 0,5 cm tyk ring. Ventriklen kan fylde op til 1500 ml hos den voksne. Den beskrives som J-formet med en forflade og en bagflade, adskilte af 2 kurvaturer. På *curvatura minor* hæfter omentum minus og på *curvatura major* hæfter omentum majus. Ventriklen kan deles i 3 dele:

- Fundus – Sekretion af saltsyre, pepsinogen og bikarbonat, regionen fungerer som reservoir for føden.
- Corpus – Sekretion af saltsyre, pepsinogen og bikarbonat, regionen fungerer som reservoir for føden.
- Antrum – Motorik og tømning af ventiklen.

Ventriklens slimhinde er lyserød enlaget cylinderepitel med 0,5-1 cm tykke slimhindefolder, rugae, der er tydeligst i corpusdelen.

I alt produceres 1-2 L ventrikelsekret/døgn. I corpus og fundus findes kirtlerne med forskellige celletyper. Den øverste del af kirtlerne (*isthmus*) findes parietalceller, som producerer HCl og intrinsic factor. Parietalcellerne kan stimuleres til syreproduktion på 2 måder:

- Føden påvirker antrums G-celler til at afgive gastrin, som derefter stimulerer ECL-cellerne i corpus til at syntetisere og afgive histamin. Histamin reagerer med parietalcellernes H₂-receptorer. HCl dannes i de sekretoriske canaliculi i parietalcellen.
- Acetylkolin reagerer med en muscarinreceptor på parietalcellen.

I begge tilfælde aktiveres et transmembranøst protein, H^+/K^+ -ATPase, der fungerer som protonpumpe som den sidste led i syreproduktionen. Mavesyren er ikke nødvendig for fordøjelsen, men bidrager til organismens forsvar mod infektioner og sikrer \downarrow pH for omdannelse af pepsinogen til pepsin. Intrinsic factor er nødvendig for absorptionen af B12-vitamin i ileum.

I den midterste del af kirtlerne ses en blanding af hovedceller, endokrine celler og mukøse halsceller. De endokrine celler omfatter flere typer. I antrum er ca. $\frac{1}{2}$ -delen af cellerne gastrinproducerende G-celler, og ca. 15 % somatostatinproducerende D-celler, mens resten udgøres af serotoninproducerende EC-celler. I corpus og fundus er de fleste celler af ECL-typen, som producerer histamin. De mukøse halsceller producerer mucin og bikarbonat som danner et tykt lag på ventrikelslimhinden og beskytter den mod syre og i mindre grad mod pepsin. Mucussekretionen fremmes af cholinergika og prostaglandiner. F.eks. NSAID hæmmer prostaglandinsyntesen. Mucus nedbrydes også af salte, galdesyre og alkohol.

I den nederste del af kirtlerne dominerer hovedceller, der producerer inaktiv pepsinogen, der ved \downarrow pH omdannes til pepsin og medvirker til nedbrydning af fødens proteinstoffer.

I duodenum blandes ventrikellindholdet med fordøjelsessekreter fra pancreas og galde. Neutralisering opnås ved sekretion af bikarbonat fra duodenalslimhinde, pancreas og galde.

KLINIK

PYLORUSSTENOSE

Sygdommen består i en hypertrofi af pylorusmuskulaturen med forsnævring af pylorus førende til dårlig ventrikeltømning. Der er tendens til familiær forekomst. Hos voksne er årsagen hyppigst pylorostenose pga. ulcussygdommen. Symptomerne er tiltagende kvalme og efterhånden opkastninger. Der ses vægttab.

Skyldes obstruktionen pylorusspasme pga. nærliggende ulcus, kan tilstanden behandles farmakologisk. Ellers består behandlingen af endoskopisk ballondilatation eller gennemskæring af muskulaturen.

AKUT GASTRITIS

Årsagen til akut gastritis er en direkte slimhindebeskadigelse ved f.eks. indtagelse af store mængder alkohol eller NSAID/acetylsalicylsyre. Den skadelige virkning består i en hæmning af den mucosabeskyttende prostaglandinsyntese i vævet. Akut gastritis kan også forårsages af traume fra et nasekateter, af kraftige opkastninger og i sjældne tilfælde af indtagelse af syre eller base samt svære belastninger såsom operationer, traume, shock, strålebehandling m.m.. Tilstanden kan endvidere fremkaldes af *Helicobacter pylori*.

Symptomerne er svien og kvalme. I lette tilfælde ses punktformede blødninger og erosioner. I svære tilfælde ses store erosioner eller ulcera. Slimhinden heles op i løbet af få dage, hvis den udløsende årsag fjernes.

KRONISK GASTRITIS

Kronisk inflammation i ventrikelslimhinden er en hyppig tilstand og kan have 3 årsager:

- Autoantistoffer (A-gastritis) – antistoffer mod parietalceller (10 %)
 - Hyperplasi af G-celler (*negativ feedback – hypergastrinæmi*)
 - Atrofi af corpuslimhinden med plasmacelleinfiltration og intestinal metaplasi og hyperplasi af ECL-celler
 - Perniciøs anæmi (*B-12 mangel*)
 - ↑ Risiko for adenocarcinom i ventrikel
- Infektion med Helicobacter Pylori (B-gastritis) (90 %)
 - Infektion typisk i barnealderen
 - Sanitære forhold har stor betydning
 - Nogle udvikler pangastrit – men typisk koloniserer bakterien sig i antrum
 - HP producerer urease – spalter urinstof
 - Inducerer en kronisk, men aktiv inflammation (*B-lymfocytter og plasmaceller samt granulocytter i epitel*)
 - Disponerer til malignt lymfom og til adenocarcinoma ventriculi
- Kemisk (C-gastritis)
 - Oftest iatrogen
 - NSAID
 - Acetylsalicylsyre
 - Alkohol
 - Ofte kompliceret med ulcus i antrum

Symptomerne er kvalme og smerter.

Det er ikke muligt at skelne imellem dem. Fælles for A-gastritis og B-gastritis er at de efter 20-30 års forløb kan medføre større eller mindre atrofi af ventriklens kirtler og intestinal metaplasi, hvor ventriklens epitel erstattes af tarmepitel. Dette slutstadium kaldes for *kronisk atrofisk gastritis med interstinal metaplasi* og kan medføre dysplasi og en 2-3 x ↑ risiko for udvikling af adenokarcinom.

Der tages biopsi via endoskopi. Ved ↓ grad tilbydes årlig kontrol med ekstensive rebiopsier efter behandling af Helicobacter Pylori. Ved ↑ grad udføres endoskopisk mucosa resektion eller ventrikel resektion.

ULCUS

Kronisk ulcus defineres som et lokalt substansstab og epiteldefekt, der når helt ned i submucosa og i dele af eller hele tunica muscularis. Ulcera afgrænses arbitrært fra erosioner ved størrelsen > 5 mm. Man anvender betegnelsen kronisk, hvis ulcus har været i > nogle få uger. Den væsentligste forskel fra kronisk gastritis er, at *mucosabarrieren bliver brudt*.

De vigtigste patogenetiske faktorer:

- Infektion med *Helicobacter pylori*
- Familiær disposition (pga. *Helicobacter pylori*)
- Indtagelse af medikamenter som acetylsalicylsyre og NSAID – hyppigst lokaliseret i ventriklens pylorusdel og bulbus duodeni
- Tobak og alkohol (↓ *epitelial bikarbonatsekretion* og ↑ *syresekretion*)
- Zollinger-Ellisons syndrom (↑ *gastrinproduktion pga. en tumor*)

Lokalisation: kan ses overalt i ventriklen, men er typisk ved overgangene (gastroesophageale, lille curvatur, præpylorisk og bulbus duodeni).

Helicobacter pylori er en S-formet gramnegativ bakterie, der bevæger sig vha. 2-6 flageller. Den adhærer til ventrikelmucosa uden at invadere den. Den producerer urease, der spalter urinstof fra afstødte epitelceller til kuldioxid og ammoniak. Ureaseaktiviteten neutraliserer ventrikelsyren under dannelse af CO₂ og sikrer mulighed for kolonisering af ventrikelslimhinden. CagA (cytotoxinassocieret gen A) findes i mere virulente stammer, der inducerer svær inflammation og findes hyppigere hos patienter med ulcus og cancer ventrikuli. Inflammationen medfører destruktion af somatostatinproducerende celler og ↑ gastrinproduktion, der overvælder mucosaforsvaret med ↑ syreproduktion, og ↑ risiko for ulcus. Det er kun 20 % af patienter med *Helicobacter pylori*, der får ulcus.

Mikroskopisk har ulcus 3 lag:

- En fibrinopurulent belægning med nekrotiske celler
- Et lag af granulationsvæv
- Dybest fibrøst arvæv, som erstatter tunica muscularis

Der ses granulocytter og plasmaceller. I randzonen ses kroniske inflammatoriske forandringer, der kan give mistanke om malignitet. Ophelingen af ulcus sker fra randen, hvor epitelceller vokser ind over granulationsvævet, og slimhinden dannes med noget uregelmæssig arkitektur.

Symptomerne er epigastriske smerter eller ubehag, dyspepsi, opkastninger og blødning. De beskrives som natlige smerter og sultsmerter med spise- og antacidalindring og kan stråle bagud til ryggen.

Komplikationer:

- Blødning (hvis ulcus eroderer ind i større kar medfølgende livstruende cirkulatorisk kollaps)
- Perforation til lille eller stor sæk (*abdominalt muskeltværm*)
- Penetration til andre organer
- Pylorusstenose pga. ødem
- Fibrosedannelse som følge af sår i pylorus
- Kroniske recidiverende sår i duodenum
- ↑ Risiko for ventrikelcancer og MALT-lymfom ved *Helicobacter pylori* infektionen i ventriklen

Objektiv kan patienten se helt upåvirket ud, derfor er gastroskopi diagnostisk. Paraklinisk kan der være anæmi og/eller jernmangel. Ved penetration til pancreas kan der ses ↑ P-Amylase.

Diagnosen om *Helicobacter pylori* kan stilles på 3 måder:

- *Gastroskopi* med 5 styks biopsi fra ulcus kant og bund, der lægges i et urinstofholdigt medium, der skifter farve ved ureaseaktivitet (*tages også for at udelukke malignitet*)
- *Breath-test* – en lille mængde $^{13/14}\text{C}$ -mærket urea opløst i vand. Ved infektionen omdanner bakterien $^{13/14}\text{C}$ -urea til $^{13/14}\text{CO}_2$ og ammoniak via sin ureaseaktivitet. $^{13/14}\text{CO}_2$ kan man påvise efter 10-30 min i udåndingsluften, sammenlignet med 0-prøve. Regnes for diagnostisk guldstandard
- *Antigenpåvisning i fæces*

Andre undersøgelser ved perforeret ulcus:

- Stående røntgen af thorax
- CT-scanning af abdomen
- Røntgen af ventrikel med vandig kontrast

Differentialdiagnoser:

- Rumperet aortaaneurisme
- Oesophagitis
- AMI
- Pneumoni
- Hepatitis
- Tumor i øvre abdomen

Behandling er følgende:

- Ved *Helicobacter pylori* negativ i ventrikel: protonpumpehæmmere → 4-6 uger, herefter kontrol med endoskopi og breath-test. Breath kontrol 2 uger efter seponering af protonpumpehæmmere
- Ved *Helicobacter pylori* negativ i duodenum: protonpumpehæmmere → 2-4 uger, herefter kontrol med kun breath-test senest 2 uger efter seponering af protonpumpehæmmere
- Ved *Helicobacter pylori* positiv: eradikationsbehandling med 2 antibiotika, hyppigst amoxicillin og clarithromycin (eller metronidazol) og protonpumpehæmmer i 7 dage. Ved fortsat symptomer gives protonpumpehæmmer yderligere nogle uger, herefter kontrol
Bivirkninger: kvalme, diare, metalsmag og udslæt. ↑ Complians er afgørende for behandlingsresultat.
- Ved ulcus associeret med NSAID/acetylsalicylsyre: præparatet søges hvis muligt seponeret og protonpumpehæmmer i 4-6 uger. Sukralfat fremmer sårheling ved en kompleks mekanisme via beskyttelse af mucosa i tarmen. Misoprostol, prostaglandin-analog, kan evt. anvendes forebyggende mod NSAID-induceret ulcus.
- Ved blødning: behandles endoskopisk:
 - a) Clips
 - b) Sklerosering

- c) EI-koagulation
- d) Operation ved manglende effekt
- Ved perforation: suturering og der laves peritoneal lavage og behandling med protonpumpehæmmer i 4 uger. Antibiotika mod tarmbakterier f.eks. cephalosporin og metronidazol i 3 dage
- Ved stor perforation: resektion af ventrikel med anastomose mellem ventrikel og duodenum (Billroth I) eller en gastrojejunostomi (Billroth II)

FUNKTIONEL DYSPEPSI

Tilstand med kronisk dyspepsi uden ulcussygdom eller anden strukturel eller biokemisk abnormitet, som kan forklare symptomerne. Der er ingen forskel i fra det normale, hvad angår syreproduktion eller slimhindens resistens overfor syre.

Disponerende faktorer som en del af livsstil eller andet:

- Tobak
- Alkohol
- Overvægt (reflux)
- NSAID

Hovedsymptomet er epigastrisk smerte eller ubehag, der oftest forværres efter måltiderne. De fleste patienter har flere andre abdominale klager som tidlig mæthedfølelse, kvalme, oppustethed og evt. halsbrand. Ekstraintestinale symptomer i form af hovedpine, træthed, muskelsmerter er ligeledes hyppige.

Der laves øsofagogastro-duodenoskopi til udelukkelse af oesophagitis, cancer ventriculi og ulcus pepticum. Kun 40 % af patienterne har en organisk årsag til deres symptomer ved undersøgelsen. Resten får betegnelsen funktionel dyspepsi.

For patienter med svære epigastriske smerter og alkoholmisbrug må kronisk pancreatitis overvejes. Ved anfaldsvise smerter i epigastriet evt. med udstråling til ryg eller under højre kurvatur bør galdesten udelukkes. Epigastriske smerter ledsaget af afføringsforstyrrelser kan ses ved colon irritabile.

Der er ingen behandling. Patienter med dyspepsi og refluksymptomer har generelt god symptomatisk effekt af syrehæmning. Beroligelse har en stor placebo effekt (10-15 %).

Lægemidler

- Syrehæmmende terapi:
 - a) Protonpumpehæmmere f.eks. *omeprazol*, der virker ved at hæmme protonpumpens sekretion af H^+ i parietalcellerne i ventriklen (ved at modificere en cystein i transportmolekylet)
 - b) H_2 histaminantagonister herunder *cimetidin* og *ranitidin* hæmmer syreproduktionen ved at blokere histamins stimulerende effekt på syreproduktion via H_2 -receptorer på parietalcellerne
 - c) Antacida som f.eks. *aluminiumhydroxid* og *magnesiumoxid* kan kun i begrænset omfang hele ulcus, men kan anvendes som lindrende effekt med kortvarig neutralisering af mavesyren

- *Slimhindebeskyttende terapi:*
 - a) *Sukralfat* fremmer sårheling ved en kompleks mekanisme via beskyttelse af mucosa i tarmen
 - b) *Misoprostol* er en prostaglandinanalogue (PGE1), som hæmmer ventriklens HCl-produktion via direkte effekt på parietalceller. Stoffet modvirker f.eks. NSAID-induceret ulcus
- *Antibiotisk behandling af Helicobacter pylori infektion.* Som *eradikationsterapi* anvendes triple-terapi med 2 antibiotika og en protonpumpehæmmer eller H₂-antagonist. Antibiotika der anvendes, er *amoxicillin*, *metronidazol* og *clarithromycin*. Amoxicillin hæmmer bakterievækst som andre penicilliner ved at hæmme bakteriernes produktion af polysakkarid og dermed ødelægge bakteriers cellevæg. Metronidazol virker via hæmning af nukleinsyresyntesen i bakterier.

NON-NEOPLASTISKE VÆKSTFORANDRINGER

REGENERATIV POLYP

Kaldes også for hyperplastisk polyp. De ses undertiden ved ulcerationer. I den omgivende slimhinde er der ofte kronisk gastritis B. De giver sjældent symptomer, men de enkelte kan bløde.

Makroskopisk ses en ca. 1 cm stor afrundet og oftest bredbaset polyp. Sidder hyppigst i antrum. De er ikke associeret med ventrikeltumor.

CYSTISK FUNDUSPOLYP

Oftest ses flere polypper og altid i corpus-fundus-delen. Hver polyp er knap 5 mm stor, afrundet og bredbaset. Der er ingen tegn på inflammation. Cystiske funduspolypper giver ingen symptomer. Ætiologien er ukendt.

BENIGNE TUMORER

Adenomer i ventriklen er sjældne (ca. 10 %). De findes i antrum i ventriklen med atrofisk gastritis med intestinal metaplasie. Små adenomer er symptomløse, men større adenomer kan bløde.

Leiomyom er en benign tumor, der udvikles fra muskulaturen. Behandlingen er operativ fjernelse.

Gastrointestinal stromal tumor (GIST) udvikles fra de interstitielle Cajals celler (pacemakerceller). Disse tumorer er oftest symptomløse og benigne ved < 5 cm, men kan forårsage akut og kronisk blødning pga. ulceration. Nogle tumorerne vil have et malignt forløb med > 5 cm og ↑ mitoseaktivitet, og behandlingen er kirurgisk resektion suppleret med medicinsk behandling. Ikke-resektable tilfælde kan behandles med tyrosinkinase-inhibitor (Glivec®).

MALIGNNE TUMORER

De fleste maligne tumorer er adenokarcinomer, resten er lymfomer og få procent leiomyosarkomer. De udgår fra epitelvæv, lymfoide væv eller bindevæv i ventrikel.

Incidensen er ca. 500-750 tilfælde/året med gennemsnitsalder ca. 60 år. Man har mistanke til følgende årsager til c. ventriculi:

- Saltede og røget mad
- Tobak og alkohol

-
- N-nitrosaminer
 - Genetiske faktorer
 - Helicobacter pylori

Der er desuden påvist en svag sammenhæng mellem udvikling af ventrikelcancer og atrofisk gastritis med pernicios anæmi.

Man beskriver 3 stadier i udviklingen:

- Prækankroser
- Tidlig ventrikelcancer
- Avanceret ventrikelcancer

Ved prækankrose opstår de fleste tumorer i flade dysplasier og kun et fåtal i adenomer. Den omgivende slimhinde viser ofte kronisk gastritis med interstinal metaplasi.

Tidlig ventrikelcancer er begrænset til lamina propria eller vokset ned i submucosa. Områderne kan være let eleverede, i niveau med eller sænkede i forhold til den omliggende slimhinde.

Avanceret ventrikelcancer defineres ved, at tumor er vokset ned i tunica muscularis. Avanceret tumor kan inddeles i 3 typer:

- Polypøs
- Ulcereret
- Diffust infiltrerende

Polypøs (5 %) og ulcereret (35 %) er hhv. højt og moderat differentieret og har lidt bedre prognose.

Den diffust infiltrerende type (linitis plastica 60 %) kan inddrage større dele af eller hele ventriklen og omdanne til et tykvægget stift rør (scirrhus ventriculi). Den inderste lag er ofte ikke afficeret og kan derfor ikke diagnoseret ved gastroscopiske biopsier.

Mikroskopisk ses hyppigst adenokarcinomer af intestinal type, varierende differentieringsgrad, ofte slimproducerende; speciel variant, *signetringscellekarcinom*, ses ved diffust infiltrerende tumorer.

Symptomerne optræder først sent i forløbet med avanceret ventrikelcancer og består af dysfagi, dyspepsi, træthed, anæmi og vægttab. Der kan være opkastninger som følge af stenose eller ulcuslignende smerter samt penetration og perforation. Hæmatemese og melæna ses hos < 10 % af patienter. Der kan være evt. udfyldning. Hvis seponering af NSAID ikke hjælper, burde man mistænke cancer.

TNM-klassifikation:

- Tis: carcinoma in situ
- T1: Kun involvering af mucosa:

- Tidlig ventrikelcancer – god prognose
- Indvækst i submucosa – rimelig prognose
- T2: Invasion eller gennemvækst af tunica muscularis
- T3: Indvækst til peritoneum
- T4: Indvækst i naboorganer
- N og M – ved lymfeknudemetastaser eller fjernmetastaser er prognosen yderst dårlig

Ventrikelcancer spreder sig på 4 måder:

1. Gennemvækst og/eller indvækst i de omkringliggende organer som pancreas, milt, colon mv.
2. Lymfogen spredning til de regionale eller evt. til mediastinale og supraklavikulære lymfeknuder
3. Hæmatogen spredning, oftest til leveren, lunger, hjerte og knogler
4. Peritoneal spredning med udvikling af diffus karcinose og ofte ascites

Diagnosen stilles:

- Gastroskopi
- Biopsi

Vurdering af operabilitet:

- Endoskopisk UL-scanning
- Røntgen
- CT-scanning
- Laparoskopisk UL

Fjernelse af tumorer med regionale lymfeknuder og evt. resektion af dele af ventrikel med tumorer er de eneste muligheder for helbredelse. Det er til gengæld kun muligt hos < 1/3 af patienterne. Adjuverende kemoterapi (5-FU, leucovorin, strålebehandling) kan ↑ overlevelsen med 30 % ved radikal resektion. Palliative operative indgreb er GEA eller stent. Den samlede 5-års overlevelse er < 10 % efter operation.

Prognosen afhænger af stadiet; god for tumorer begrænset til mucosa/submucosa (early gastric cancer) med 5 års overlevelse på 90 %; dårlig for de mere avancerede stadier med kun ca. 1 % 5 års overlevelse ved indvækst i naboorganer.

GASTRISK LYMFOM

Incidensen er 5/100.000/år. 85 % er MALT-lymfomer, hvor *Helicobacter pylori* infektion har betydning.

Diagnosen stilles kun ved biopsi. Stadieinddeling foretages ved EUL og CT.

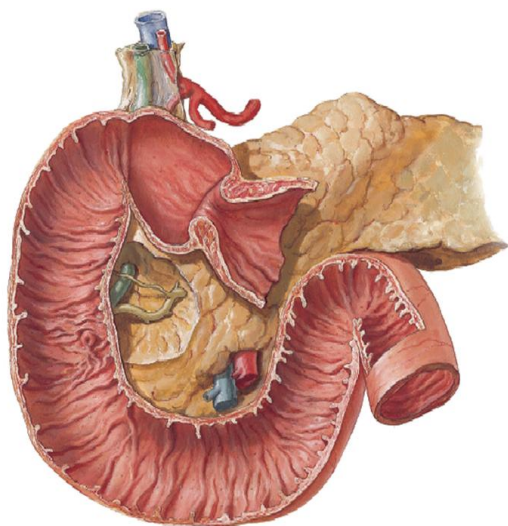
Behandling er afhængig af stadiet og består af:

- Ved *Helicobacter pylori* – eradikation behandling

- Ved *Helicobacter pylori* – eradikationsbehandling + stråling/kemoterapi
- Evt. resektion

Mere end ½-delen kan ikke opereres, hvor gennemsnitslevetid er 6 - 8 måneder.

Prognosen er bedre end efter adenocarcinom



TYNDTARM, INTESTINUM TENUE

Tyndtarmen, *intestinum tenue*, strækker sig fra pylorus til ileocøkalstedet og måler 4-6 m med en overflade på ca. 200 m². Størrelsen skyldes opbygningen i *plicae semicirculares*, villi og krypter samt mikrovilli.

De første 25 cm udgøres af duodenum, som er fast fikseret til bageste bugvæg og ligger som bue rundt om *caput pancreatis*, den øvrige del af tyndtarmen udgør jejunum de første 2/5 og ileum de resterende 3/5. Slimhinden i den øverste del af duodenum har en glat overflade, mens resten er præget af tætstillede *plicae circulares*. Tyndtarmen er stedet for transport af væske og elektrolytter.

Blodforsyning til mavetarmkanalen kommer fra 3 arterier:

- *Truncus coeliacus* forsyner området fra *cardia* til *papilla duodeni major pars descendens*
- *Arteria mesenterica superior* forsyner tarmen *papilla duodeni* og til venstre halvdel af *colon transversum*
- *Arteria mesenterica inferior* forsyner resten af *colon* og den øverste del af *rectum*

Forløbet af venerne svarer stort set til arterieforsyningen og ender i *vena portae*.

Histologi:

- *Tunica mucosa* er opbygget af villi og tilhørende 5-6 krypter til hver villus. Villi er 3-5 mm højere end krypter undtagen i duodenum, hvor de er kortere og bredere. Epitelet på villi består af absorptive celler med eosinofilt cytoplasma, imellem dem ses bægerceller med mucin. Epitelet på krypter domineres af udifferentierede celler med eosinofilt cytoplasma, endokrine celler med små basalt granula og Paneth-celler med store lyserøde luminale granula.
- *Lamina propria* består af et løst bindevæv med plasmaceller, IgA-producerende, B- og T-lymfocytter samt eosinofile granulocytter, histiocytter og mastceller. Der findes også solitære follikler og Peyerske plaques.
- *Tela submucosa* udgøres af løst bindevæv med mange blodkar og lymfekar. Her findes *plexus submucosus* med ganglieceller. I duodenum's første del ses Brunner-kirtler.
- *Tunica muscularis* består af et indre cirkulært og et ydre longitudinelt lag. Mellem disse findes *plexus myentericus*.

- Tunica serosa består af løst bindevæv og er beklædt med mesotel.

GALT omfatter de intraepiteliale lymfocytter, B- og T-lymfocytter, og plasmaceller i lamina propria samt ansamlinger af lymfatiske væv som Peyerske plaques i tyndtarmen, lymfoglandulære komplekser i colon, appendix' lymfatiske væv og de mesenterielle lymfeknuder. Til GALT regnes også det epitel med, som er beliggende over lymfepoliklerne, hvor cellerne i epitelet betegnes M-celle. M-cellerne danner et netværk, som tillader T-lymfocytter at komme tæt på tarmlumen uden at bryde epitelets kontinuitet.

GALT's opgaver er at holde skadelige antigener ude af kroppen, eliminere invaderende mikroorganismer og modvirke overreaktion mod uskadelige antigener.

Tyndtarmen tilføres dgl. ca. 10 L væske fra føden, spyt, ventrikelsekret, galde, pancreassaft og tarmsekret. I den proximale del af tyndtarmen sker der størstedel af absorption, mens galdesalte og vitamin B12 absorberes i den distale del af ileum.

Proteinerne bliver nedbrudt i ventriklen af pepsin fra hovedceller i ventriklen og af trypsin, chymotrypsin, elastase og carboxypeptidase fra pancreas eksokrine celler. Den endelige hydrolyse til aminosyrer sker ved peptidaser i enterocytternes lumenale membran.

Kulhydrat i føden forekommer i form af stivelse disakkariderne (sukrase og laktose) og bliver nedbrudt af amylase i mundspyt og pancreas. Den endelige dannelse af monosakkariderne (glukose, galaktose og fruktose) sker af disakkaridaser på enterocytternes mikrovilli.

Fedt i føden forekommer som triglycerider, heraf ca. 80 % som langkædede triglycerider. Disse spaltes af pancreaslipaser til monoglycerider og frie fedtsyrer, som danner 4-5 mm store miceller ved binding til galdesalte. Fedtsyrer i miceller bliver optaget i den proximale del af tyndtarmen sammen med fedtopløselige vitaminer A, D, E og K. Selve galdesaltene absorberes i den terminale ileum.

Jern absorberes fortrinsvis i duodenum og proximale jejunum, og calcium og magnesium både i tyndtarmen (hhv. den proximale tyndtarm og hele tyndtarm) og colon.

KLINIK

De vigtigste symptomer ved sygdomme i tyndtarmen:

- Smerter
- Diare
- Tegn på passagehindring (ileus)
- Malabsorption
- Vægttab
- Blødning
- Meteorisme – følelse af generende tarmluft
- Proteintab
- Afløbshindringer

Tyndtarmsinflammation:

- Infektøs

- Immunologisk
- Iskæmi

DIARE

Det drejer sig om en tilstand med hyppige vandtynde diare > 200 g/døgn for voksne og > 10 g/kg hos børn. Da fæces normalt indeholder 60-85 % vand, er diare især betinget af forstyrret vand- og elektrolyttransport. Diare kaldes akut, hvis den har varet < 14 dage og skyldes som regel infektioner. > 14 dages varighed må man mistanke kronisk inflammation, malabsorption eller misbrug af laksantia.

De hyppigste årsager til diare:

- Colon irritable (45 %)
- Infektøs (11 %)
 - Bakterier – Campylobacter, Salmonella, E. coli, Shigella, V. cholera, Yersenia, S. typhi, S. paratyphi mv.
 - Virus – Norwalk, norovirus, rotavirus, adenovirus
 - Parasitter – Giardia intestinalis, Enterobius vermicularis (børneorm), Cryptosporidium, Hageorm, Ascaris lumbricoides (spolorm), Amøbiasis, Leishamianiasis, Schistosomiasis m.m..
 - Fødevarerforgiftning – Staphylococcus aureus, listeria, B. cereus, C. perfringens
- Malabsorption (5 %)
- Medicin – f.eks. antibiotika eller overforbrug af laksantia (5 %)
- Intestinal iskæmi
- Kronisk inflammatorisk tarmsygdom (8 %)

De hyppigste årsager til vandig diare:

- Colon irritable
- Medicin
- Laktose malabsorption
- Thyreotoksikose
- Laksantia misbrug
- Alkoholisme
- Mikroskopisk colitis
- Bakteriel overvækst – dekonjugerer galdesyre, der giver ↓ miceldannelse og kan medføre steatore
- Langvarig diabetes
- Galdesyremalabsorption – kan skyldes primær defekt, sygdom i ileum, ileocøkal resektion, efter cholecystectomi, postinfektøst, idiopatisk årsag
- M.m.

Steatore – manglende absorption:

- Kronisk pancreatitis (ofte 10 %)

-
- Cøliaki
 - Giardia
 - Bakteriel overvækst
 - Galdesyremalabsorption

Hyppigte årsager til blodig diare:

- Clostridium difficile
- Colitis ulcerosa
- Crohns sygdom
- Cancer coli
- Diverticulitis
- Stråleenteritis
- Iskæmisk colitis
- Infektøs: Campylobacter, salmonella, enterohæmorrhagiske E. coli, shigella og amøbiasis
- M.m.

Patofysiologi bag blodig diare: epitelskade i tyndtarm eller colon og fører til tab af proteiner, især albumin, blod og elektrolytter.

Symptomerne er gradvist eller pludseligt indsættende diare med stor variation i hyppighed og afføringskonsistens. Mange har kolikagtige smerter med vekslende lokalisation. Kvalme og madlede forekommer hyppigt og i svære tilfælde opkastninger og febrilia ved gastroenteritis. Denne kombination kan føre til dehydrering.

Fæcesprøver er indiceret ved:

- Svære kliniske symptomer gennem > 3 dage: højvolumen diare, der udløser udtalt dehydrering, svære mavesmerter
- Blodig diare og feber
- Nylig rejse til højrisikoområdet
- Immunkompromitterede

Undersøgelser:

- Fæcesprøver for patogene tarmbakterier
- Fæces prøver for cyster, æg og orme
- Øvrige undersøgelser for malabsorption, inflammatoriske og maligne tilstande (*se senere*)

Diagnosen stilles ved:

- Elektronmikroskopi
- PCR
- Antigen

- Isolation og dyrkning

Infektøs diare forsvinder ofte spontan, ellers består behandlingen først og fremmest af rehydrering. Emperisk antibiotikabehandling kan evt. overvejes ved svær rejsediare, febril diare erhvervet udenfor hospital og ved mistanke om *Clostridium difficile* infektion (forårsaget af antibiotika). Obstiperende behandling med f.eks. Loperamid kan have en symptomdæmpende effekt på diaren, men må kun benyttes ved milde tilfælde.

Behandling af malabsorption, inflammatoriske og maligne tilstande som cancer coli beskrives senere.

MALABSORPTION

Malabsorption er en samlet betegnelse for ufuldstændig optagelse af kostens kulhydrater, fedt, proteiner, vitaminer, mineraler og sporstoffer. Maldigestion er defekt fordøjelse betinget af luminal forhold i tyndtarmen. Samlet disse to fordøjelsesdefekter betegnes malassimilation.

Malassimilation kan inddeles som følgende:

- Luminale/præepiteliale:
 - Pancreatogen malabsorption:
 - Svær kronisk pancreatitis
 - Cancer pancreatitis
 - Fibrosis cystica pancreatis
 - Stor kirurgisk pancreasresektion
 - Svigtende galdemicelformation
 - ↓ Galdesyresyntese
 - Obstrueret galdeafløb
 - Bakteriel galdesaltedekonjugering
 - Defekt enterohepatisk galdesyrekredsløb
- Epiteliale
 - Proteinmalabsorption
 - Kulhydratmalabsorption – ved laktasemangel, hvor disakkarider forbliver i lumen, og pga. osmose medføre diare
 - Fedtmalabsorption
 - Cøliaki
 - Tropisk sprue
 - Blandet genese – systemsygdomme (AIDS, lymfom mv.), endokrine sygdomme, parasitære sygdomme, tarmresektioner, bestråling
- Postepiteliale:
 - Kongenitte lymfesystemsygdomme
 - Retroperitoneale lymfomer

Symptomer:

-
- Diare – > 200-250 g/døgn
 - Vægttab
 - Steatore
 - Tendens til blå mærker
 - Osteomalaci
 - Glossitis
 - Stomatit
 - Perifer neuropati
 - Abdominal udspiling
 - Borborygmi
 - Flatulens
 - Abdominalt ubehag
 - Ødemer
 - Blødning

Biokemisk tegn:

- ↓ Jern (anæmi)
- ↓ Albumin
- ↓ K-vitamin
- ↓ D-vitamin
- ↑ PTH - sekundær
- ↓ B12-vitamin

Diverse undersøgelser for malabsorption:

- *Blodprøver* – almindelige blodprøver inkl. ferritin, calcium, folat, PP, B12-vitamin, CRP, TSH
- *Fedt malabsorption* – fæces for fedt i 3 døgn (normal 20 mmol/24h – relativ konstant)
- *Kulhydratmalabsorption* – laktosebelastning med indgift af 25-50 g laktose i vandig opløsning. En stigning i kapillærblodglukose over 3 timer fra udgangsniveauet på < 1,1-1,7 mmol/l tyder på malabsorption. Metoden kan give fortolkningsproblemer ved forsinket ventrikeltømning eller ved diabetes mellitus. En anden måde er hydrogen breath-test. 10 g laktose p.o. og efterfølgende måling af brint i udåndingsluften ved massespektrofotometer. Brint findes ikke i udåndingsluften hos normale
- *Galdesyremalabsorption* – S-HCAT (måling med et gammakamera af radioaktivt S-HCAT der omsættes på samme måde som galdesyre). Den bruges ved syg terminale ileum. En anden måde er breath-test efter oral indgift af ¹⁴C-glykocholat, hvor man kan måle en abnorm fraktion af det indgivne ¹⁴C som isotopmærket CO₂ i udåndingsluften (abnorm dekonjugering af galdesaltene i tyndtarmen pga. abnorm bakterieflora)
- *Pancreas malabsorption* – Borgstrøms test / Lundhs test / måltidstest / faecal elastase. Efter et testmåltid påvises enzymkoncentration af pancreas-enzymmer i duodenalsekret (sondenedlæggelse).
- *Bakteriel overvækst* – glukose breath-test. Glukose indtages p.o. Dette absorberes normalt i tyndtarmen. Hvis der er bakteriel overvækst, vil bakterierne dekomponere glukosen, og der kan påvises brint eller

methan i udåndingsluften. Hvis der er meget hurtig transit eller tarmen er kort, kan glukosen nå colon og derved blive dekomponeret af bakterierne her.

- *Schillings test* – måles i urin efter indtagelse af radioaktivt mærket B₁₂-vitamin, undersøges ved c. ventriculi, pernicios anæmi og morbus Crohns.
 - *Schilling I test*: Peroral indtagelse af radioaktivt mærket B₁₂-vitamin alene
 - *Schilling II test*: Peroral indtagelse af radioaktivt mærket B₁₂-vitamin koblet til intrinsic factor
- *Gastroskopi med tyndtarmsbiopsi* – afgørende for præcis diagnostik f.eks. cøliaki
- *Røntgenundersøgelse af tyndtarmen* – velegnet til påvisning af divertikler, stenoser m.m..
- *Kapselendoskopi* – f.eks. ved mistanke om Crohns sygdom og uafklaret gastrointestinal blødningskilde
- *UL-scanning* – til vurdering af tarmvægge og tilstedeværelse af komplikationer til tarmsygdomme

Behandling:

- Ved cøliaki – glutenfri diæt
- Pankreas insufficiens – substitution med enzymer, fedtopløselige vitaminer, galdehyremalabsorption → Questran
- Bakteriel overvækst – behandling af de udløsende faktorer og antibiotika
- Behandling af causal lidelse
- Laktosefri diæt (minus mælk) – evt. tilskud af laktase til mælk

LAKTOSEMALABSORPTION

Der sker et gradvist svind af børstesømsenzymet laktase uden anden påvirkning af de absorptive forhold eller den kan opstå sekundært efter diffus epitelbeskadigelse i forbindelse med gastroenteritis eller ubehandlet cøliaki. Indtagelse af mælkeprodukter kan føre til oppustethed, abdominalkrampe og diare.

Diagnosen bekræftes ved manglende blodsukkerstigning under laktosebelastning.

Behandlingen består af tilsætning af laktase til mælkeprodukter eller behandling af grundsygdommen ved sekundær form.

CØLIAKI

Malabsorption forårsaget af glutenindtagelse, hvor der ses abnorme slimhindeforandringer med krypthypertrofi og villusatrofi. Incidensen er 50 nye tilfælde/året. > 95 % af patienter med cøliaki har HLA-DQ2 og HLA-DQ8 væksttype. Disse er nødvendige, men ikke tilstrækkelige til at stille diagnosen.

Inflammationen ved cøliaki opfattes som et gliadininduceret T-cellerespons. Slimhinden er karakteriseret ved en hypertrofi/plasi af krypterne og en atrofi af villi samt lymfocytinfiltrat (plasmaceller og lymfocytter i lamina propria). Denne tilstand kaldes for *krypthypertrofisk villusatrofi*. Mængden af absorptive celler og mikrovilluszymer er ↓.

Symptomerne er:

-
- Træthed – jernmangel
 - Vægttab
 - Oppustethed
 - Dyspepsi
 - Diare (steatore)
 - Væksthæmning
 - ↓ Muskelkraft
 - Glossitis
 - Aftøs stomatit
 - Tandemaljedefekter
 - Hudblødninger – i svære tilfælde
 - Hypocalcæmiske symptomer
 - Ødemer.

Paraklinisk:

- Anæmi
- ↓ Faktor II-VII-X
- Hypoalbuminæmi
- ↓ Folat
- ↓ P-Calcium
- Evt. sekundær hyperparathyroidisme
- ↑ P-Basisk fosfatase
- ↓ P-Magnesium
- ↓ P-Zink

Diffus ↓ børstesømsaktivitet medfører en kompromitteret protein- og kulhydratabsorption og accentuerer diaregenerne.

Test for cøliaki:

- Endoskopi og tyndtarmsbiopsi
- Serologisk test:
 - IgA endomysial antistoffer (EMA)
 - IgA transglutaminase (TTG)

Behandling er:

- Diætist
- Glutenfri diæt (fri for hvede, rug, byg og havre)
- Laktosefri kost til fuld remission
- B12-vitamin injektion til fuld remission

- Kalktilskud med D-vitamin (osteoporose)

Tarmen vil restituere i løbet af 6-9 måneder. 5 % har en behandlingsrefraktær cøliaki. Patienter med cøliaki og dårligt overholdt diæt har ↑ risiko for at få malign lymfom i tyndtarmen af type højmaligne T-celletepe i modsætning til i ventriklen med lavmaligne B-lymfomer (MALT-lymfom).

TROPISK SPRUE

En erhvervet tilstand, karakteriseret af kronisk diare, malabsorption, nutritionelle mangeltilstande og abnorm tyndtarmsmucosa, som rammer fastboende og besøgende i troperne, og hvor andre årsager til malabsorption er udelukket.

Ses i Indian, Puerto Rico, Vestafrika og Sydøstasien.

Ætiologien er ukendt, mistanken falder på infektiøs gastroenteritis førende til bakteriel overvækst i tyndtarm, motilitetsforstyrrelser og malabsorption. Tyndtarmbiopsier viser varierende grader af villusatrofi, krypthypertrofi og inflammatorisk infiltrat i lamina propria.

Af symptomer ser man først akut indsættende diare, steatore, febrilia og væggtab. Efterhånden indtræder mangelsymptomer pga. diffus malassimilation, særligt megaloblastær anæmi med B12- og/eller folatmangel.

Behandling er empirisk med tetracyclin og nutritionel substitution svarende til de påviste mangler.

ILEUS

MEKANISK ILEUS

Kan skyldes adhærencer mellem tarmslynger opstået efter laparotomi eller inflammation i peritoneum. Andre årsager er inkarcereret hernie, tumorer, tarminvagination og strikturer efter iskæmi eller strålebehandling. Hvis tarmens blodforsyning kompromitteres, kan der opstå strangulationsileus.

Obstruktion medfører en ophobning af tarmindehold og udspiling af den ovenliggende tarm med væske, der normal secerneret i tarmen. Den tiltagende udspiling resulterer i motilitetsforstyrrelser med retrograd peristaltik og voluminøse opkastninger af tarmindehold, der ofte er ildelugtende og brunfarvet pga. bakteriel fermentering, fækalt. Senere i forløbet fører udspilingen til relativ iskæmi og utæthed af tarmen, hvilket resulterer i translokation af bakterier og toksiner fra tarmlumen over i portakredsløbet, der i de sværeste tilfælde kan medføre sepsis.

Patienten kan have takykardi pga. dehydrering, ↓ hudturgor og evt. i hypovolæmisk shock og der vil være elektrolytforstyrrelser. Der er kvalme og opkastninger. Smerterne er det hyppigste fund og vil komme kolikagtige, turevis af ½-1 minuts varighed og bliver konstante senere i forløbet. Ved strangulationsileus bliver

smerterne mere intense og ophører, når der opstår nekrose. Afføringsstop og flatus opstår senere i forløbet, når den distale tarm er helt tomt. Ved perforation vil patienten være peritoneal.

Af parakliniske undersøgelser tages almindelige blodprøver med hæmstatus, elektrolytter, nyretal og CRP. Oversigt over abdomen vil vise dilaterede tyndtarmslynger med væskespejl i forskellige niveauer og lufttom colon. Antager dilatationen af caecum en diameter $> 12-13$ cm, er der stor risiko for perforation, og patienten skal behandles akut.

Behandlingen består af korrektion af elektrolytter, rehydrering og smertebehandling. Kirurgisk behandling kan komme på tale og bestå i ophævelse af obstruktion, og evt. resektion af devitaliseret eller patologisk tarm. Ved mistanke om strangulationsileus, inkarcereret hernie eller peritoneal reaktion skal operation udføres AKUT.

PARALYTISK ILEUS

Ved paralytisk ileus er der ophævet tarmfunktion uden mekanisk årsag. Den er almindelig ved pancreatitis, bækkenfraktur og columnafraktur. Den kan også forekomme efter en sårruptur eller efter længerevarende abdominal operation. Tarmiskæmi og diffus peritonitis er andre årsager.

Symptomer er tiltagende abdominal distension med spænding og ubehag, senere kvalme, opkastninger, flatus- og afføringsstop. Tarmlydene kan være sparsomme eller helt manglende. Tilstanden medfører dehydrering og elektrolytderangering.

Der udføres samme parakliniske undersøgelser og samme behandling som ved mekanisk ileus. Tidlig mobilisation, peroral fødeindtagelse og restriktiv morfikabrug fremmer reetablering af tarmfunktionen.

INTESTINAL ISKÆMI

Intestinal iskæmi skyldes okklusion eller stenose i arterierne: truncus coelicus, a. mesenterica superior og a. mesenterica inferior.

Den kronisk intestinal iskæmi skyldes ofte aterosklerose, der medfører okklusion. Symptomerne er måltidsrelaterede, hvor der opstår kolikagtige smerter i øvre abdomen efter 15-30 min fødeindtagelse. Smerterne skyldes utilstrækkelig blodforsyning af tarmens muskulatur. Patienter har ↓ fødeindtagelse og dermed væggtab. Ved forværring af tilstanden bliver smerterne permanente, hvilesmerter, evt. ledsages af afgang af blod med fæces. Tarmgangræn kan indtræde når som helst.

Behandlingen er kirurgisk med karrekonstruktion. Der er ingen effektiv medicinsk behandling ud over behandling af evt. hjerteinsufficiens, korrektion af anæmi og vejledning i indtagelse af mindre måltider, dog det sidste er uholdbart på længere sigt.

Den akutte intestinal iskæmi skyldes okklusion ofte trombose, embolier, aortadissektion eller non-okklusion pga. hjerteinsufficiens eller ↓ blodvolumen, sepsis shock.

Ved emboli får patienten som lyn fra en klar himmel svære turevise abdominalsmerter. Der er voldsom peristaltik, forårsaget af iskæmi. Hurtigt følger opkastninger og evt. diare. Senere opstår paralyse, og smerterne bliver lettere og mere diffuse. Abdomen bliver meteoristisk og opkastninger og diare bliver blodige pga. mucosagangræn samt der kan være tegn på diffus peritonitis og sepsis. Røntgen viser luftfyldt mavetarmkanal. Ubehandlet er mortaliteten høj.

Ved trombose er forløbet lidt langsomt, dog samme symptomer.

Behandling er hurtigst muligt kirurgisk med genetablering af blodforsyningen. Man vil her enten fjerne den gangrænøse tarm eller revaskularisation hvis tarmen er intakt. Den initiale behandling omfatter desuden korrektion af acidose, kredsløbsstøtte og bredspektret antibiotisk behandling.

MALIGNE TUMORER

Maligne tumorer er meget sjældne, < 100 tilfælde/år. Ca. 30-40 % er adenokarcinomer som er hyppigst i øvre tyndtarm. Ca. 30 % er endokrine tumorer og 20 % maligne lymfomer og begge findes hyppigst i den nedre del af tyndtarmen. Resten er mesenkymale tumorer.

Ætiologien er ukendt, men kronisk inflammation spiller muligvis en rolle. Den sammenlignet med øvrige mavetarmkanalens sjældnere forekomst af tumorer forklares bl.a. ved den hurtigere transsittid gennem tyndtarmen, det lavere bakterieindhold og det veludviklede immunsystem. Maligne tyndtarmstumorer ses i øvrigt hyppigere ved:

- Familær polypose
- Cøliaki → højmalig T-lymfom
- Crohns sygdom
- AIDS

Symptomerne er smerter, blødning og obstruktion. Vægttab ses. Diare er almindelig, og perforation ses især ved lymfom.

Diagnosen stilles ved:

- MR-scanning af tyndtarm
- Tyndtarmspassage evt. i form af kapselendoskopi
- Endoskopi mhp. biopsi.

Behandlingen er først og fremmest resektion. Stilkede tumorer i duodenum kan ofte fjernes endoskopisk. Kemoterapi evt. kombination med strålebehandling er effektiv ved lymfom. Kemoterapi har ingen effekt ved behandling af adenokarcinomer.

KARCINOID

Karcinoid regnes for de neuroendokrine tumorer, der udgår fra det diffuse neuroendokrine system. Efter WHO's klassifikation inddeles de i:

- Karcinoid tumor
- Pancreas ø-celle tumorer
- Paragangliom
- Føokromocytom
- Medullært thyroideakarcinom

Karcinoid syndrom er karakteriseret ved anfaldsvis flushing, diare, abdominalsmerter, bronkospasmer og hjertesvigt (fibrosedannelse i endocardium og klapper). Karcinoid syndromer ses når substanser fra tumorer når det store kredsløb uden at blive degraderet i leveren, enten pga. levermetastaser eller ↑ produktion af substanser. Tumorerne secernerer serotonin, 5-hydroxyindol-eddikesyre (5-HIAA) samt chromogranin A.

Tumorerne forekommer i tyndtarm (45 %), rectum (20 %), appendix (17 %), colon (11 %), ventrikel (7 %) og pancreas (sjældent). Tumorerne er små, langsomt voksende og inducerer en fibroblastreaktion i mesenteriet, hvilket giver anledning til stivhed og skrumpning, der ofte kan ses på CT-scanning.

Symptomer debuterer hyppigst med smerter eller ileus. Der er ofte metastaser ved diagnosetidspunktet. De rektale karcinoider giver sjældent smerter/blødning og opdages tilfældigt. Appendixkarcinoider findes næsten altid tilfældigt ved appendektomi. Karcinoider i colon er oftest lokaliseret til colon ascendens og giver derfor ikke symptomer før tumor er stor.

Primær behandling er fjernelse af tumor og metastaser. Kemoterapi består af kombinationer af streptozotocin, 5-FU, adriamycin, cisplatin eller etoposid. Symptomatisk medicinsk behandling består af somatostatinanaloger, ofte i kombination med interferon- α .

COLON, INTESTINUM CRASSUM, OG RECTUM

De distale 1,5 m af fordøjelseskanalen er coecum, colon, rectum og canalis analis. Colon deles i 4 dele:

- Colon ascendens
- Colon transversum
- Colon descendens
- Colon sigmoideum

Colon er karakteriseret ved store diameter, ca. 7 cm i coecum og colon ascendens, faldende til ca. 4 cm i colon sigmoideum og rectum. På peritonealsiden ses den længdeforløbende muskulatur samlet i 3 tænier, og den mellemliggende væg poser let ud som haustrae coli. På peritoneum ses også 1-3 cm store fedtholdige vedhæng, appendices epiploicae. Tænier, haustrae og appendices epiploicae mangler på rectum. Rectum udgør de sidste 15 cm indtil bækkenbunden.

Histologi:

Colonslimhinden er opbygget af tætliggende Lieberkuhnske krypter, og epitelet domineres af bægerceller og absorptive celler. Der er få endokrine celler, de fleste er i rectum. Paneth-celler ses kun i coecum. I lamina

propria findes spredte plasmaceller, flest indeholdende IgA, samt T-lymfocytter og makrofager. Intraepiteliale lymfocytter er færre end i tyndtarmen.

Colon kan reabsorbere store mængder vand og elektrolytter, således den dgl. tilførsel af 1000 ml tyndtarmsindhold omdannes til ca. 200 g formet fæces. Rectum har en reservoirfunktion, der tillader, at tømning af tarmen kan udskydes til et belejligt tidspunkt. Bakteriefloreaen er helt overvejende anaerob og bidrager til at holde patogene bakterier i skak.

KLINIK

OBSTIPATION

Afføring < 2-3 gange om ugen samt generende symptomer. Der er flere årsager:

- Kirurgisk abdominale tilstande:
 - Appendicitis
 - Cholangitis
 - Pancreatitis
 - Nefrolithiasis
- Anorektale lidelser:
 - Fissura ani
 - Proctitis hæmorrhagica
- Farmaka:
 - Morfin
 - Protonpumpehæmmere
 - Perorale jernpræparater
 - Antikolinergika
 - Calciumantagonister (verapamil)
 - Cykliske antidepressiva
 - Antiparkinsonsmidler
- Medicinske sygdomme:
 - Diabetes mellitus
 - Hypothyroidisme
 - Hypercalciæmi
 - Hypokaliæmi
- Neuromuskulære lidelser:
 - Dissemineret sklerose
 - Parkinsons sygdom
 - Autonom neuropati
 - Hirschsprung sygdom
- Forgiftninger:
 - Bly

- Kviksølv

Symptomerne er langvarig og besværet defækation med fornemmelse af ufuldstændig tømning. Der er alment ubehag, abdominal tyngdefornemmelse, spændt og oppustet abdomen samt smerter. Fæces er af hård konsistens.

Udredning af patienten med langvarig obstipation:

- Anamnese
- Blodprøver
- Rektal eksploration
- Endoskopiske undersøgelser f.eks. sigmoideoskopi, i nogle tilfælde coloskopi
- Røntgen-undersøgelser
- Gynækologisk undersøgelse
- UL-scanning, evt. transvaginalt
- Bestemmelse af transittid med røntgen
- Analfysiologiske undersøgelser
- Defækografi

Behandlingen er først og fremmest konservativ:

- Motion
- Peroral væskeindtagelse
- Indtagelse af kostfibre 20-30 g dgl.

Ved manglende effekt:

- Osmotisk virkende afføringsmidler i form af laktulose eller magnesiumsulfat
- Antegrad colontømning ved håndnakked kroniske tilfælde
- Kirurgisk behandling i form af sigmoideumresektion, hemicolektomi, colectomi med ileorectal anastomose eller ileostomi samt by-pass af terminale ileum med ileoascendostomi eller transversostomi

COLON IRRITABILE

Irritable bowel syndrome (IBS) = colon irritabile er en kronisk funktionel tarmlidelse af ukendt årsag karakteriseret ved mavesmerter eller ubehag og ændret afføringsmønster.

Prævalens: 15-20 % af den voksne befolkning i de industrialiserede lande lider af tilstanden.

Rom II kriterier benyttes til at stille diagnosen er:

- Minimum 12 uger, som ikke behøver være konsekutive i de forløbne 12 mdr med abdominalt ubehag/smerter, som har min. 2 af følgende 3 karakteristika:
 - Symptomlindring ved defækation

- Ved debut associeret med ændring i afføringsmønster
- Ved debut associeret med ændring i form (udseende) af afføring

A. P. Mannings kriterier (1978):

- Smertelindring ved defækation
- Løsere afføring under anfald
- Hyppigere afføring under anfald
- Abdominal distension
- Fornemmelse af ufuldstændig defækation
- Afgang af slim per rectum

Symptomer, som understøtter diagnosen:

- Abnorm afføringsfrekvens
- Abnorm form af afføring
- Volumen typisk 250-350 g/dag, aldrig > 500 g/dag
- Abnorm afføringspassage (urge, inkomplet tømning, smerter)
- Afgang af mucus
- Oppustethed
- Andre klager: halsbrand, synkebesvær, kvalme, mæthedsfornemmelse efter små måltider, urinvejsgener, gynækologiske klager og træthed

Man kender ikke årsagen til dem, men der er hypoteser:

- Abnorm motorisk aktivitet i colon og tyndtarm
- Visceral hypersensitivitet
- Forstyrrelser i motilitet
- Forstyrrelser i tarmens regulering af salt/vand-homøostasen
- Infektioner

Psykosociale faktorer af betydning for IBS:

- Psykologisk stress: forværrer symptomer – såvel grad som type
- Psykologisk og psykiatrisk sygdom – hyppighed > 40 % af patienter henvist til hospitalet
- Psykosociale faktorer – betydning for sygdomsopfattelse og behandlingssucces samt hyppighed af lægehenvendelser og træthed

Diagnostisk strategi:

- Anamnese (inkl. alarmsymptomer)
- Objektiv undersøgelse
- Gynækologisk undersøgelse
- Exploratio rektalis
- Blodprøver

- Fæces for blod
- Fæces for tarmpatogene bakterier, vira og parasitter
- Røntgen-undersøgelser
- Koloskopi ved alder > 50 år
- Cøliaki test
- Laktosebelastning / breath test

Differentialdiagnoser:

- Cøliaki
- Mikroskopisk og collagen colitis
- Atypisk forløb af Crohns sygdom
- Kronisk obstipation

Behandlingsmålet er ændret diæt, farmakologi og livsstilsændringer.

- Et godt forhold til patienten
- Milde symptomer – beroligelse, orientering om den benigne natur og god prognose, diæt, livsstilsændringer
- Diaré domineret
 - Loperamide
 - (Kodein)
- Obstipation domineret
 - ↑ Fiber indhold i kosten
 - Osmotiske laxantia (f.eks. laktulose, magnesia)
 - Tegaserod (5-HT4 agonist)
- Smerte domineret
 - Antikolinergika (Buscopan, Duspatalin, Egazil)
 - Muskelafslappende midler
 - Tricykliske antidepressiva
 - Serotonin-receptor agonister/antagonister

Hvis der er flere symptomer som debut i en ↑ alder, natlige symptomer, feber, væggtab, steatore og blødning, indicerer det nærmere udredning.

Lægemiddelstofgrupper med virkning på tarmpassagen

1) *Stoffer med regulerende virkning på mave-tarmkanalens motilitet (= Peristaltikfremmende midler)*

- Metoklopramid (antimetisk) øger tarmmotiliteten og ventrikeltømningen via en direkte prokinetisk effekt i tarmen, sandsynligvis ved at øge acetylcholin-sekretionen (parasymptomimetisk stimulation) via stimulation af 5HT4-receptorer.*
- Domperidon (prokinetisk) har samme prokinetisk effekt som metoklopramid, men krydser ikke blodhjernebarrieren i nævneværdig grad og har derfor mindre risiko for parkinsonistiske bivirkninger og hyperprolaktinæmi.*

2) *Laksantia*

Disse øger også tarmpassagen og kan inddeles i 3 grupper:

- a) *Irriterende laksantia* herunder *bisacodyl*, virker peristaltikfremmende ved en direkte stimulerende effekt på mucosa
 - b) *Osmotisk virkende/rumopfyldende laksantia* herunder *laktulose* og *magnesiumoxid* virker ved at holde på vand i lumen hvorved fæces-volumen ↑ og sekundært stimulerer peristaltikken
 - c) *Blødgørende laksantia* øger også tarmmotiliteten ved en direkte blødgørende effekt
- 3) *Obstipantia*
- a) Disse nedsætter tarmmotiliteten og hæmmer derved diare. Som stofnavne kan nævnes *loperamid* og *opium*, der ligesom andre opioider hæmmer tarmmotiliteten ved en direkte opioideffekt i mavetarmkanalen (enteriske nervesystem) i form af ↑ tonus og dermed ophævet peristaltik
Loperamid har den fordel, at det ikke krydser blodhjernebarrieren i nævneværdig grad og derfor ikke giver risiko for eufori og afhængighed modsat andre opioider.
Spasmolytika hæmmer spasmer i mavetarmkanalen via antimuskarine effekter, der medfører hæmmet parasympatisk aktivitet.

MORBUS HIRCHSPRUNG

12-15 nye tilfælde/år. Det drejer sig om en tilstand med medfødt mangel på ganglieceller i plexus submucosus og plexus myentericus i rectum og colon sigmoideum og evt. større dele af tarmen oralt. Sygdommen skyldes manglende migration af nerveceller fra crista neuralis til tarmvæggen.

Det aganglionære segment er forsnævret da tarmens muskulatur kan kontrahere sig uden at der er nerveceller til stede. Oralt herfra er tarmen dilateret pga. ophobning af tarmindehold.

Over 90 % af tilfældene opdages kort efter fødslen, da der er for sen afgang af mekonium. Børnene kan få ileus og enterocolitis. Prognosen er god ved tidlig operation.

DIVERTICULOSIS COLI OG DIVERTICULITIS COLI

Divertikulose er en tilstand med multiple divertikler, oftest lokaliseret i colons venstre side, hyppigst sigmoideum. Incidensen øges med alderen og lige hyppig hos begge køn.

Mucosa og submucosa hernierer gennem det cirkulære muskellag i tarmvæggen svarende til de svage steder, hvor karrene trænger ind for at forsyne muskulaturen.

Symptomerne er meget beskedne, men der sjældent kan være vekslende afføringsmønster og evt. smerter i venstre fossa iliaca. Der kan ses blødning eller recidiverende betændelse af colon sigmoideum ved udbredt divertikulose.

Diagnosen stilles på røntgenundersøgelse af colon eller med koloskopi som ved andre colonsygdomme. Behandlingen er ligesom ved kronisk obstipation.

Divertikulitis er en komplikation til divertikulose (ses i 20 % af tilfældene) og skyldes infektion og perforation i et eller flere divertikler. Der er tale om 4 stadier:

1. Perikolisk absces eller flegmone

2. Pelvin, intraabdominal eller retroperitoneal absces
3. Fri purulent peritonitis
4. Fri fækulent peritonitis

Årsagen er formentlig trykstigning og stagnation af fæces i divertiklerne med erosion af tarmvæggen til følge. Efter recidiverende diverticulitis skrumper tarmen både i længde og lumen med risiko for stenose til følge.

Symptomerne er akut indsættende smerter nedadtil i venstre fossa iliaca ledsaget af kvalme, tarmstop og feber. Der kan være cystitissymptomer som følge af irritation af blæren. Almentilstanden er ofte påvirket, der kan være direkte ømhed og undertiden slipømhed svarende til sigmoideum, og ved rektal eksploration kan der være ømhed opadtil i venstre side. Der kan være evt. udfyldning. Der er abdominal defense, manglende tarmlyde som følge af paralytisk ileus og i de sværeste tilfælde påvirket cirkulation som følge af sepsis. Stenose af colon i den akutte fase skyldes både den inflammatoriske proces og tryk fra en absces. Senere udvikles en fibrøs stenose som følge af skrumpning af tarmen. Der er recidiverende nedre mavesmerter, der lettes ved flatuspassage. Der er meteorisme og vekslende afføring. Hos mændene kan der udvikles fistel til blæren, der kan forårsage recidiverende urinvejsinfektioner og pneumaturi. Fistel til tyndtarmen kan være enten asymptomatisk eller diare.

Diagnosen støttes af leukocytose og ↑ P-CRP. CT-scanning med kontrast er mest pålidelig. Er der mistanke om perforation, vil en røntgenoversigt af abdomen vise fri luft samt evt. ileus. UL-scanning anvendes primært til perkutan drænage af abscesser. Alle skal have lavet en coloskopi for at udelukke evt. coloncancer, når den akutte fase er overstået.

Behandling er antibiotika rettet mod anaerobe og gramnegative bakterier (cephalosporin og metronidazol) i 3 dage. Abscessen skal dræneres ultravejledt. Ved den perforerede diverticulitis skal patienten opereres AKUT og der er flere muligheder:

- Drænage og aflastende transversostomi mhp. senere resektion og rekonstruktion af tarmkontinuiteten
- Primær resektion af det afficerede tarmsegment med blindlukning af det anale ben og det orale ben ført frem som enløbet sigmoideostomi (Hartmanns procedure)
- Primær resektion af det afficerede tarmsegment og anlæggelse af primær anastomose mellem orale og anale tarmende.

ISKÆMISK COLITIS

De non-okklusive tilfælde skyldes ofte hjertesvigt med hypotension, dehydrering og visse medikamenter.

De okklusive tilfælde skyldes arterietrombose, emboli, venetrombose eller sygdomme i de mindre kar. I nogle tilfælde kan det opstå efter kirurgisk indgreb i abdomen.

De tidligste forandringer er petekkiale blødninger, og patienten vil have abdominalsmerter, ømhed over det afficerede tarmsegment og blodtilblandet afføring. I de sene forandringer ses ødem og rød-blå misfarvning, og der kan udvikle overfladiske ulcerationer, som kan konfluere til slangeagtige sår. Hvis blodforsyningen

ikke genoprettes, vil de øvrige lag også nekrotisere. Resultatet kan blive perforation og peritonitis og evt. død.

Såfremt patienten ikke er peritoneal, ses tilstanden an under symptomatisk behandling inkl. antibiotika. I svære tilfælde med peritoneal reaktion og evt. toksisk megacolon er kirurgi nødvendig. Behandlingen består i resektion af det iskæmiske stykke tarm samt anlæggelse af colostomi, idet der er stor risiko for anastomoseruptur ved primær anastomose.

MIKROSKOPISK COLITIS

Der er 2 former:

- Kollagen colitis
- Lymfocytær colitis

KRONISK INFLAMMATORISKE TARMSYGDOMME

Morbus Crohn	Colitis Ulcerosa
<i>Incidens:</i> 10:100.000	<i>Incidens:</i> 14:100.000
<ul style="list-style-type: none"> • Et samspil mellem genetisk disposition og uhensigtsmæssigt immunrespons • Genmutationer på kromosom 12 og 16. Andre loci på kromosomer 1, 3, 6 og 7 • Familiær disposition 	<ul style="list-style-type: none"> • Et samspil mellem genetisk disposition og uhensigtsmæssigt immunrespons • Genmutationer på kromosom 2, 3, 6, 7 og 12 • Familiær disposition
<p><i>Kort beskrivelse:</i> Kronisk, segmentær inflammatorisk tilstand i gastrointestinkanalen, især terminale ileum og coecum. Inflammationen kan være transmural og kan give anledning til fistulering og strikturering/stenoser. Inflammationen er diskontinueret og omfatter ikke nødvendigvis rectum. Den har udtalt recidivtendens efter medicinsk og kirurgisk behandling.</p>	<p><i>Kort beskrivelse:</i> Kronisk, ulcererende, inflammatorisk tilstand i colon og rectum, karakteriseret af hyppig afføring med tilblanding af blod, slim og pus. Inflammation er begrænset til mucosa og submucosa og er kontinueret fra rectum og proximalt. Fjernelse af colon helbreder patienten.</p>
<p><i>Lokalisation:</i> Lokaliseret fra mund til anus, men hyppigst lokalisation i terminale ileum og coecum</p>	<p><i>Lokalisation:</i> Lokaliseret kun colon og starter med rectum</p>
<p><i>Diagnosekriterier:</i> Diagnosen Crohn sygdom er baseret på tilstedeværelsen af mindst 2 af følgende 4 diagnostiske kriterier:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sygehistorie med diare gennem > 3 måneder • Endoskopiske og/eller radiologiske fund med segmentære læsioner med cobblestone relief, stenoserende læsioner med evt. præstenotisk dilatation i tynd- eller tyktarm • Coloskopi viser inflammeret slimhinde med aftøse, lineære eller fladeformede sår • Typiske histologiske fund med transmural lymfocytinfiltration og/eller epiteloïdgranulomer med kæmpeceller • Der ses fistler og/eller abscesser i relation til tarmaffektion 	<p><i>Diagnosekriterier:</i> Diagnosen stilles ved tilstedeværelsen af mindst 3 af følgende 4 diagnostiske kriterier:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Typisk sygehistorie i form af diare og/eller blod og pus i afføringen gennem mere end en uge eller gentagne episoder, fravær af infektøs årsag • Typisk endoskopisk billede med granuleret, vunerabel slimhinde og/eller ulcera i rectum • Histologiske tegn på inflammation, næsten udelukkende omfattende mucosa, i biopsi abnorm kryptarkitektur og kryptabscesser
<p><i>Klinisk fund:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Segmentær inflammation 	<p><i>Klinisk fund:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kontinuerlig inflammation

<ul style="list-style-type: none"> • Aftøs ulceration (apha) • Brostenagtige forandringer, cobblestones, pga. lineær sår der forløber tværs og longitudinelt. • Stenoser evt. med præstenotisk dilatation • Tæt betændelsesinfiltrat strækkende ned i lamina muscularis mucosae • Epitelcellegranulomer (30-60 %) 	<ul style="list-style-type: none"> • Overfladisk ulceration • Granuleret slimhinde med udvisket kartegning og let blødningstendens ved berøring • I svære tilfælde: konfluerende overfladiske ulcerationer • Superficielt tæt betændelsesinfiltrat • Lieberkünske krypter er skævt forløbne og forgrenede og udspilede med granulocytter, såkaldt kryptabscesser, viser sig som pus og slim på fæces • I sent stadie: fuldstændig bortulcereret slimhinde, ↑ risiko for transmural inflammation og peritonitis → risiko for udvikling af toksisk megacolon
<p><i>Hovedsymptom:</i> diare og abdominalsmerter</p> <p><i>Symptomer:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Trykkende kolikagtige smerter i højre fossa iliaca • Dyspepsi ved lokalisation i oesophagus, ventrikel og duodenum, væggtab, feber, diare evt. blodig med colonaffektion • Ekstraintestinale manifestationer i form af iridocyclitis/episcleritis, artrit, pyoderma gangraenosum og erythema nodosum • Biokemisk: kontrol vitamin og mineralstatus samt elektrolytter. Der ses ↓ albumin, ↑ F-Calprotectin (markør for leukocytudskillelse i fæces – ↑ prædiktiv værdi for recidiv) • Komplikation: stenoser i tarmen samt fistel- og abscesdannelse 	<p><i>Hovedsymptom:</i> diare med blod, slim og pus</p> <p><i>Symptomer:</i></p> <p>Ved inflammation både i colon og rectum:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abdominalsmerter, træthed, væggtab • Ekstraintestinale manifestationer i form af iridocyclitis/episcleritis, artrit, pyoderma gangraenosum og erythema nodosum • Biokemisk: ↓ hæmoglobin, ↓ albumin (betydeligt ↓ pga. ↑ intestinally tab), ↑ CRP/orosomucoïd (akut fasereaktant i sammenhæng med aktivitet i sygdom), ↑ F-Calprotectin (markør for leukocytudskillelse i fæces – ↑ prædiktiv værdi for recidiv). Leverparametre (i form af alkalisk fosfatase, ALAT, bilirubin og faktor II-VII-X mhp. primær skleroserende cholangit, der ses hos ca. 2-4 %) • Komplikation: toksisk megacolon (blodig diare, tiltagende meteoristisk, øm abdomen, betydelig almen påvirkning i form af feber og takykardi)
<p><i>Relation til tobak:</i></p> <p>Tobak medfører forværring af sygdommen</p>	<p><i>Relation til tobak:</i></p> <p>Ophør af tobak medfører symptomer hos disponerede patienter</p>
<p><i>Behandling:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ved milde til moderate tilfælde: budesonid (ved sygdom i ileum terminale) og antibiotika (metronidazol og/eller ciprofloxacin) • Ved akut svær tilfælde: systemisk steroidbehandling • Som forebyggende: immunmodulerende behandling azathioprin (Imurel[®]) og 6-merkaptopurin effektive, især ved steroidkrævende tilbagefald • MTX har også en glukokortikoidbesparende effekt og recidivforebyggende • Ved manglende effekt: anti-TNF-α (infliximab = Remicade[®]) Anti-TNF-α til behandlingsresistente patienter og fistler • Operation muligt, ej helbredelse. Indikation er stenose efterfulgt af tarmfistler eller abscesser 	<p><i>Behandling:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ved milde til moderat tilfælde: 5-aminosalicylsyre (5-ASA) peroralt eller lokal applikation (klyksma) • Ved ledgener: Salazopyrin • Cyklosporin kan også gives ved aktiv sygdom • Ved akut svær tilfælde: systemisk steroidbehandling (prednisolon 1 mg/kg), eller højdosis 5-ASA > 2400 mg/dag • Som forebyggende: 5-aminosalicylsyre eller azathioprin, men har mange bivirkninger • Ved tilbagefald trods 5-aminosalicylsyre og steroid: immunmodulerende behandling med azathioprin (Imurel[®]) og 6-merkaptopurin • Anti-TNF-α ? • NB: steroid har ingen recidivprofylaktisk virkning • Ved manglende medicinsk effekt eller dysplastiske forandringer forårsaget af mange års betændelsesaktivitet: fjernelse af colon og rectum (helbredelse)

PSEUDOMEMBRANØS COLITIS

Visse antibiotika f.eks. ampicillin, clindamycin og cefalosporiner kan medføre ændringer i den normale tarmflora med overvækst af *Clostridium difficile*. *Clostridium difficile* er en sporedannende gram positiv stav, der producerer to varme-labile toxiner, et entero- og et cytotoxin. Disse toksiner er årsag til pseudomembranøs colitis hos mennesker. På slimhinden ses talrige store flødeskindlignende belægninger, der kan konfluere til større sammenhængende pseudomembraner.

Der ses vandig evt. blodig diare og kan være ledsaget af feber, leukocytose og abdominalsmerter.

Behandlingen er injektionsvæske vancomycin med koncentration 100 mg/ml ~ vancomycin 500 mg/5 ml x 3 p.o. i ca. 10-14 dage

NON-NEOPLASTISKE VÆKSTFORANDRINGER

En polyp kan være få mm til adskillige cm stor. En polyp er enten stilket, bredbaset (sessil) eller flad. De kan optræde enkeltvis eller multiple. > 100 polypper betegnes polypose.

De hyperplastiske polypper fremkommer ved en modningsforstyrrelse i epitelet (særligt hyppige i den venstre del af colon og rectum), som langsomt afstødes. De er ofte multiple, sjældent > 5 mm i diameter og fremtræder som små elevationer i slimhinden. De giver ingen symptomer. Da man ikke kan skelne disse fra adenomer, fjernes de altid ved sigmoideo- og coloskopi.

Ved inflammatoriske polypper kan langvarig slimhindebeskadigelse føre til dannelse af små eller flere cm store polypper, bestående af uregelmæssig slimhinde eller granulationsvæv.

Den hyppigste polyp i colon og rectum hos børn er *den juvenile polyp*, som dog også kan ses hos voksne. Den regnes for at være et hamartom ligesom *Peutz-Jeghers polyp* i tyndtarmen.

Mikroskopisk består de af løst bindevæv med spredte cystiske krypter. Ofte er der erosion af overfladen, som kan bløde. De kan afstødes af forbigående tarmindhold, da lamina muscularis mucosa sjældent strækker sig op i polypperne.

NEOPLASI – ADENOMER

I modsætning til adenomer andre steder i organismen, er adenomer i fordøjelseskanalen defineret ved, at alt epitelet i adenomet er dysplastisk. De er forstadier til cancer og malignitetspotentialitet ↑ med adenomets størrelse, antal, dysplasigrad og villøs morfologi.

De fleste adenomer er 0,5-2,0 cm store og kan være tubulære (75 %), tubulovilløse (20 %) og villøse (< 5 %). De kan være stilkede eller bredbaserede. Epitelforandringer graderes i let, moderat og svær dysplasi.

Adenomer giver sjældent symptomer og oftest kun i form af blødning. Meget store og villøse adenomer kan producere store mængder slim og give imperiøs afføringstrang. Alle polyper skal fjernes da deres natur ikke kan afgøres endoskopisk, kun histologisk. Hermed reducerer man risikoen for udvikling af colon cancer.

Faktorer, der påvirker risikoen for at et adenom udvikler sig til et adenokarcinom

Faktor	Lille risiko	Større risiko
Antal	1-2	Flere
Størrelse	< 1 cm	> 2 cm
Basis	Stilket	Bredbaset
Arkitektur	Tubulær	Villøs
Dysplasi	Let	Svær

NEOPLASI – FAMILIÆR ADENOMATØS POLYPOSE (FAP)

Sygdommen er autosomt dominant arvelig, og ved hvert 5. tilfælde opstår der en ny mutation. Mutationen sidder i APC-genet på kromosom 5p. Penetrans er 100 %. Patienten udvikler i 10-30 års alderen 100-5000 adenomer (små bredbasete) i colon og rectum og giver symptomer i form af blod og slim på eller i afføringen samt ændret afføringsmønster med diare. Omkring 10-15 år efter adenomernes opståen får alle ubehandlet kolorektal cancer, hyppigst i venstre del af colon og rectum.

Diagnosen stilles ved sigmoideoskopi og behandlingen består i protokolektomi, så snart diagnosen er stillet. Alle søskende og børn til polyposepatienter bør profylaktisk undersøges fra 10-årsalderen med sigmoideoskopi.

HEREDITÆR NON-POLYPOSIS KOLOREKTAL CANCER (HNPCC)

Sygdommen er autosomt dominant arvelig med en penetrans på 80 %. Der er > 200 familier i Danmark. Den er karakteriseret ved mindst 3 tilfælde af kolorektal cancer i 2 generationer (den ene slægtning skal være 1. gradsslægtning til de 2 andre), og mindst et af tilfældene skal være diagnosticeret før 50-årsalderen.

De medfødte forandringer består i germline mutation i 1 af de 6 mismatch repair gener på kromosom 2 og 3 i alle legemets celler. Der kræves at ud over den abnorme allel tabes den anden allel også ved en senere somatisk mutation.

Tumorer (store villøse adenomer) sidder hyppigere i højre side af colon og optræder ofte allerede i 40-års alderen eller tidligere. Der kan optræde ekstracolonic cancer ofte lokaliseret i endometrium, urinveje, ventrikel, tyndtarm, ovarie eller hud.

Behandlingen af coloncancer hos disse patienter er kolektomi med ileorektal anastomose. Verificerede genbærere har en livstidsrisiko for kolorektal cancer på 80-90 % og tilbydes derfor et opfølgingsprogram med koloskopi hvert andet år fra 25-årsalderen suppleret med screening for cancer i andre organer. Profylaktisk kolektomi kan komme på tale i udvalgte situationer.

KOLOREKTAL CANCER

I Danmark er der 3600 nye tilfælde/år, primært ældre 60-79 år. Lige hyppig hos mænd og kvinder. Sygdommen er næsthypigst hos kvinder og tredjehypigst hos mænd. 2/3 af kolorektal cancer sidder i venstre side af colon og inden for sigmoideoskopets rækkevidde. Rectumcancer (adenokarcinom) udgør 1/3 af kolorektal cancer og 2/3 af dem kan opdages ved rektaleksploration.

Årsager:

- Rygning
- Overvægt
- Diabetes
- Stor indtagelse af kød
- Alkohol
- Familiær disposition
- Hereditær non-polypøs kolorektal cancer (HNPCC)
- Familiær adenomatøs polypose (FAP)
- Inflammatorisk tarmsygdom

Forebyggende faktorer:

- Fysisk aktivitet
- Indtagelse af grøntsager
- ↑ Calciumindtagelse
- NSAID
- Måske postmenopausal hormonbehandling

Kolorektal cancer antages at opstå ved forandringer i en enkel celle i epitelet, herefter spreder sig til den omkringliggende slimhinde (adenom) og fra slimhinden ved direkte vækst ned i de dybere lag af tarmvæggen (karcinom). Via lymfekar, blodkar og peritoneum spreder sygdommen sig til andre organer (metastaser). Makroskopisk fremtræder tumor ofte som en ulcereret proces med voldformede rande.

Stadieinddeling foretages ved hjælp af enten TNM-system eller Dukes i stadierne A, B og C.

Stadie	TNM	Dukes
Flad dysplasi og adenomer	Tis	
Cancer i submucosa	T1	A
Cancer i tunica muscularis	T2	A
Cancer gennem muscularis	T3	B
Cancer til peritoneum	T4	B
Spredning til lymfeknuder	T4N1	C
Fjernmetastaser	T4N1M1	D

Symptomerne starter snigende og er:

- Smerter
- Ændret afføringsmønster
- Synligt blod i afføringen
- Træthed
- Anæmi
- Vægttab
- Undertiden en udfyldning

Lokalisationen af tumor er til en vis grad bestemmende for udvikling af symptomerne. Tumorer i caecum, colon ascendens og transversum giver sig til at kende sent i forløbet med almensymptomer som træthed, vægttab, feber og anæmi. Lokale symptomer kan være trykken og smerter i højre side eller under højre kurvatur, ubestemt dyspepsi, evt. palpabel udfyldning. Afføringsmønstret er lidt påvirket.

Tumorer i colon descendens og sigmoideum viser tidlige symptomer f.eks. ændrede afføringsvaner i form af obstipation, diare eller vekslen derimellem. Blod og slim kan ses i fæces. Der kan være distension af abdomen, meteorisme, kvalme og opkastning.

Små tumorer giver næsten ingen symptomer bortset fra blod i fæces, mens større tumorer kan bløde fra overfladen. Få gange debuterer sygdommen akut med mekanisk ileus eller peritonitis som følge af perforation.

Anamnese:

- Der spørges ind til familiær disposition
- Tidligere kolorektal neoplasi eller endometrie-cancer
- Afføringsmønster og udseende (blod, slim og pus)

Undersøgelingsprogrammet består af:

- En almindelig objektiv undersøgelse med palpation af abdominale organer
- Rektal eksploration (kan afsløre 2/3 af de rektale cancere) og GU hos kvinder
- Blodprøver inkl. hæmoglobin
- Fæcesprøver for blod
- Sigmoideo- (60 cm) og koloskopi (160-180 cm) – inden undersøgelse er en tarmtømning nødvendig. Sensitivitet og specificitet er langt ↑ end ved røntgenundersøgelse. Polyper fjernes og der tages biopsi fra cancersuspekterede fund i tarmen. Synkron kolorektal cancer forekommer op til 5 % og diagnosticeres ved koloskopi.
- CT-kolografi – kræver udtømning, bedre end røntgenundersøgelse
- UL-scanning af lever mhp. metastaser
- Røntgen af abdomen – mhp. metastaser. Med kontrast kan tumorstopet lokaliseres. Fund af fri luft på oversigten er diagnostisk for perforation, og i den situation er indhældning kontraindiceret
- CT-scanning af thorax mhp. metastaser
- MR-scanning – præoperativ stadietildeling og valg af optimal behandling

- Rektal MR-scanning evt. suppleret med TRUS (transrektal ultralydsscanning) mhp. lokalt tumorstadium

Behandling:

- Operation er afhængig af den præoperative stadiestemmelse
- Operation med resektion af det tumorbærende tarmsegment samt tilhørende krøs
- Metastaser til naboorganer som tyndtarm, blære, vagina eller uterus skal resekeres
- Operationstyper og medicinsk behandling:
 - Højresidig hemikolektomi
 - Venstresidig hemikolektomi
 - Transversumresektion
 - Sigmoidumresektion
 - Anlægelse af en ileokolisk anastomose ved resektion
 - Selvekspanderende metalstent i tumorstopet (palliativ)
 - Strålebehandling ved rectumcancer (recidiv forebyggende)
 - Total mesorektal excision (TME) (recidiv forebyggende)
 - Abdominaloperineal resektion – ved rectumcancer lokaliseret tæt ved lukkemusklen
 - Adjuverende kemoterapi tilbydes kun ved *Duke C* i ca. 6 måneder efter operation (med kombinationer af bl.a. 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, irinotecan og monoclonale antistoffer rettet mod vaskular endothelial growth factor (VEGF) eller EGF receptor (EGFR)). Det betyder at der ikke tilbydes rutinemæssig kemoterapi til *Duke A*, *B* og *D*. Der tilbydes heller ikke præoperativ eller postoperativ strålebehandling.
 - Rectumcancer i alle *Dukes* stadier tilbydes ikke rutinemæssigt postoperativ kemoterapi. Der kan være tale om præoperativ strålebehandling, men ingen præoperativ kemoterapi.
 - Ved høj rectumcancer – ”lav anterior resektion” med anastomose uden forgående stråle- eller kemoterapi
 - Palliativ behandling

5-årsoverlevelsen for alle patienter er omkring 50 %. Prognosen afhænger af om patienten kan opereres med kurativt sigte. Prognosen er dårligere ved ileus eller perforation. Prognose:

- *Duke A*, 90-95 % 5 års overlevelse
- *Duke B*, 60-70 % 5 års overlevelse
- *Duke C*, 30-35 % 5 års overlevelse
- *Duke D*, 0-5 % 5 års overlevelse

Screeningsundersøgelser for blod i afføring kan nedsætte den relative dødelighed med ca. 15-30 %.

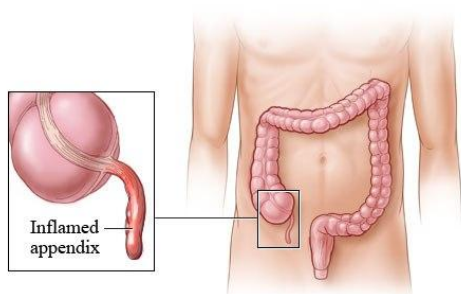
APPENDIX

Appendix vermiformis afgår fra caecum et par cm ned for valva ileocaecalis. Den findes nemmest ved at følge den forreste tænie på caecum nedad. Længden er ca. 7-10 cm med en diameter på 0,5-1 cm. Et lille fedtholdigt krøs, mesoappendix, forbinder appendix med distale ileum.

Appendix indeholder de samme lag som øvrige fordøjelseskanalen og slimhinden er af samme type som colon og rectum. Den indeholder nerveplekser i submucosa og i tunica muscularis. I lamina propria findes desuden et specielt neuroendokrint system bestående af gangliaceller, Schwann-celler og endokrine celler.

Man kender ikke helt dennes funktion, men den antages for at spille en rolle i tarmkanalens immunforsvar.

AKUT APPENDICITIS



Akut appendicitis er den hyppigste årsag til akut abdomen.

Det drejer sig om en uspecifik inflammation, som starter i slimhinden. Årsagen er ikke helt klarlagt, men det menes at skyldes obstruktion af lumen. Det kan være pga. fækulit eller hyperplasi af det lymfatiske væv pga. virusinfektion eller parasitter. Det fører til ↑ intraluminalt tryk og iskæmisk beskadigelse af slimhinden.

I starten er appendix let opsvulmet og rødlig pga. ødem og blødning i vævet. I mere fremskredne tilfælde vil dele af væggen efterhånden nekrotisere og farven bliver mere gullig-grøn. Nekrosen fører hos 15 % til perforation med udtømmelse af pus og fæces i peritonealhulen.

Forløbet udspilles oftest over 1-3 døgn. Smerterne forværres gradvist og tiltager under fysisk aktivitet. Ledsagende symptomer i form af madlede, kvalme eller opkastninger er almindelige, men ikke karakteristiske. Ved palpation af abdomen vil der sædvanligvis være ømhed i højre fossa iliaca med maksimum svarende til McBurneys punkt, som ligger mellem umbilicus og spina iliaca anterior superior. Med tiltagende inflammation kommer der en lokal peritoneal reaktion, som viser sig ved direkte ømhed og slipømhed. Ved perforation og diffus peritonitis er der slipømhed over hele abdomen, abdominal defense og ophævede tarmlyde samt febrilia 39 °C.

Behandlingen er laparoskopisk operation med fjernelse af blindtarmen.

ANALKANAL OG PERIANAL HUD

Analkanalen strækker sig fra bækkenbunden til endetarmsåbningen, anus, og er ca. 4 cm lang.

Slimhinden har et karakteristisk relief bestående af længdeforløbende slimhindefolder, columnae anales, der løber sammen til en uregelmæssig horisontal linea dentata. Slimhinden over linea dentata er lyserød og blank som i rectum, mens det glatte område under linien er gråligt og mat. Linea dentata er det vigtigste anatomiske landemærke i analkanalen og alle forandringer beskrives i forhold til denne linie.

Tunica mucosa kan inddeles i 3 zoner: den øverste zone har en slimhinde af samme type som i den overliggende rectum. Den midterste lige over linea dentata er domineret af epitelvarianter som ligner

metaplastisk pladeepitel. Den nederste zone er beklædt med uforhornet pladeepitel. Ved anus ses overgang til den perianale hud med forhornet pladeepitel, hårsække, svedkirtler og apokrine kirtler.

Tela submucosa indeholder mange kar og der ses små mukøse analglandler

Tunica muscularis består inderst af m. sphincter internus, som er fortykket fortsættelse af tarmens cirkulære muskulatur. Uden på denne ses den tværstribede m. sphincter externus.

Arterieforsyning kommer fra arteriae rectales superiores, mediales og inferiores og danner små arteriovenøse anastomoser i submucosa. Disse er koncentreret i 3 langagtige slimhindeprominenser, som kaldes anal cushions.

KLINIK

TUMORES HAEMORRHOIDALIS

Plexus haemorrhoidalis internus udgøres af et rigt udviklet kapillærsystem, arteriovenøse shunts og dilaterede vener. Plexus haemorrhoidalis danner en cirkulær pudeformet fortykkelse i analkanalen og er omgivet af og indeholder et muskulært og fibroelastisk støtteapparat. Dette støtteapparat kan svækkes f.eks. af kronisk obstipation, graviditet og fødsel eller aldersbetinget svækkelse. Det kan dels medføre hæmmet venøst afløb og dermed kardilatation (dannelse af hæmorider), dels forskydning af puderne distalt i analkanalen og evt. uden for den.

Hæmoriderne inddeles i 4 grader:

- Grad 1.: Interne hæmorider, der kun ses ved endoskopi
- Grad 2.: Prolaps i forbindelse med defækation, men reponeres spontant
- Grad 3.: Prolaberende hæmorider, der kan reponeres digitalt
- Grad 4.: Permanent prolaberende hæmorider, der ikke lader sig reponere.

Symptomer:

- Blødning – ses i forbindelse med defækation
- Smerter, kløe, svie og fugtighedsfornemmelse ved grad 3-4
- Inkarcerering – her forstås en prolaberet hæmoride, der ikke kan reponeres, og er svullen, ødematøs og evt. har ulcerationer på slimhinden
- Trombose – hævet, hård, overordentlig øm og evt. misfarvet

Undersøgelsen består af rektal eksploration, anoskopi samt sigmoideoskopi for at udelukke evt. cancer som symptomårsag.

Behandlingen er enten konservativ med fiberrig kost og medicinske præparater til lokal applikation (steroid, antibiotika, analgesi, kapillærstabiliserende midler). Elastikligatur (McGivney) kan anvendes ved grad 1-2, hvor der påsættes en stram elastik omkring basis af hæmoriden, hvorefter den nekrotiserer i løbet af 1-2 uger. Kirurgi vælges ved grad 3-4 og består af gennemstikning og excision (Milligans operation), fjernelse af

slimhinde og hæmoroider i analkanalen ved cirkulær stapling (Longos operation) og senest en monopolær elektrokoagulation og excision.

ANALFISSUR

Lineært og bådformet sår i analkanalen. Almindelig sygdom, forekommer hos børn og unge. Kronisk obstipation og ↑ sphinctertonus kan spille en rolle. Den begynder som en revne hyppigst i midtlinjen bagtil, der efterhånden bliver dybere og bliver til et sår.

Symptomerne er karakteriseret ved krampeagtige smerter (tenesmi) under og efter defækationen. Der kan være samtidig anal kløe og ofte blødning i form af friske blodstriber.

Princip med behandling er sphincterrelaksation, der medfører heling:

1. Diltiazem-cream 2 %: 40-80 % effekt
2. UL-vejledt injektion i musculus sphincter inferior af Botulinumtoksin: 60-80 % heling
3. Intern sphincterotomi mhp. ophævelse af muskelspasmen
4. Anal dilatation: obsolet!

Ved behandlingsform 3 og 4 er der risiko for flatusinkontinens.

ANALABSCES

Disse indeles efter lokalisation:

- Perianal – indeholder hudbakterier
- Iskiorektal – indeholder tarmbakterier
- Intersfinkterisk – indeholder tarmbakterier
- Submukøs – indeholder tarmbakterier
- Perirektal – intrapelvininfektion f.eks. mb. Crohn

Symptomerne er:

- Tiltagende smerter
- Perianal ømhed
- Rødme
- Hævelse
- Induration af huden.

På diagnosetidspunktet for en absces kan der i ca. ½-delen af tilfældene påvises en fistel til analkanalen eller rectum. Behandlingen er kirurgisk incision mhp. drænage + iv. antibiotika.

ANALFISTEL

En analfistel er en falsk forbindelse fra den perianale hud til analkanalen eller rectum og er som regel en komplikation til en tidligere absces. De klassificeres som følgende:

- Intersfinkterisk
- Transsfinkterisk
- Subkutan
- Suprasfinkterisk
- Ekstrasfinkterisk
- Transsfinkterisk med høj udløber

Symptomerne er sekretion, perianal irritation og kløe samt recidiverende absces.

Behandlingen består i at sanere infektionen og om muligt eliminere fistelgangen. Her åbnes fistelgangen og der foretages excision af fistelvæv afhængig af lokalisation. Drænage af fistelgang vha. seton sutur er langvarig behandling.

ANALCANCER

Analcancer er et planocellulært karcinom. Incidensen er < 100 nye tilfælde/år. Man mener at der er en sammenhæng mellem infektion med papillomavirus 16 og 18 og analcancer.

Symptomer er smerter, kløe, blødning og evt. sekretion. Objektivt kan den ligne en fissur eller en ulcereret hæmoroide. Den kan også vise sig i de tidlige stadier ved induration under de dysplastiske områder.

Diagnosen stilles ved biopsi. Tumorer < 1 cm kan behandles med lokal excision, ellers er behandlingen strålebehandling, ofte i kombination med kemoterapi.

AKUT ABDOMEN

Definition er nyopståede abdominalsmerter med en varighed på < 1 uge. Det er den hyppigste årsag til akut indlæggelse med en incidens på 1500 tilfælde/100.000 indbyggere/år.

Ved indlæggelse vurderes patienten med hensyn til:

- Bevidsthedstilstand
- Cirkulation
- Tegn på sepsis

Årsager til akut abdomen:

- Appendicitis acuta
- Rumperet ovariecyste
- Ekstrauterin graviditet



-
- Gynækologisk infektion (bilat)
 - Urolithiasis
 - Cholelithiasis
 - Cholecystitis
 - Diverticulitis coli
 - Akut pancreatitis
 - Perforeret ulcus/hulorgan
 - Ileus
 - AMI – differentialdiagnose
 - Gastroenteritis
 - Urinvejsinfektion
 - Vaskulære sygdomme
 - Svær forstoppelse

De dominerende symptomer er:

- Smerter – hovedsymptomet, debut og art, er de konstante (perforation, strangulationsileus, rumperet aortaaneurisme), turevise (mekanisk ileus, sten i galden eller urinveje) eller gradvise (inflammatorisk proces), udstråling til andre organer
- Kvalme – et ledsagende symptom, er der opkastninger?
- Diare – ↑ peristaltik
- Flatus og afføringsstop – får betydning ved varighed > 1 døgn og samtidig kvalme og opkastninger
- Feber – sepsis, ved udspilning af tarm → utæthed → transkolation af bakterier og toksiner fra tarmlumen over portakredsløbet

Anamnese:

- Smerteanamnese (konstante eller turevise, debut, udvikling, varighed, lokalisation, lindrende og forværende faktorer)
- Tidligere operationer
- Tidligere abdominale sygdomme inklusive tidligere spontant reponerede lyske eller ventralhernier
- Afføringsmønster (ændret, blod/slim)
- Ledsagende symptomer som kvalme og opkastninger (fækulent?)
- Ko-morbiditet (evt. kontraindikationer til akut operation)
- Rejse og kostanamnese
- Gynækologisk anamnese
- Tobak & alkohol forbrug

Objektiv undersøgelse:

- Almen tilstand (akut/kronisk påvirket, BT, P, tegn til sepsis)
- Inspektion – cikatriser, abdominal respiration, abdominal distension, tarmrejsning, misfarvninger, brok

-
- Perkussion – opdrejet abdomen, dekliv dæmpning, ophævet leverdæmpning, dæmpning over symfyen
 - Auskultation – tarmlydenes intensitet og karakter (tavst, aggraverede eller normale lyde)
 - Palpation – udfyldninger, palpationsømhed (indirekte eller direkte), hoste ømhed, slipømhed
 - Defense musculaire – reflektorisk kontraktion ved let berøring, bræthårdt abdomen; overfladisk respiration, mens abdomen holdes fikseret; sparsomme eller ingen tarmlyde. Tegn på diffus peritonitis → AKUT OPERATION.

Gynækologisk undersøgelse:

- Ekstrauterin graviditet
- Adnekinfektioner – altid dobbeltsidige
- Ved kun højresidig ømhed → akut appendicitis
- Rumperet ovariecyste
- Torkveret cystisk ovarium

Rektal eksploration:

- Har ikke den helt store betydning ved akut abdomen, kan bekræfte mistanke om svær forstoppelse, ellers god screeningsundersøgelse for rectumcancer, fæces undersøges for farve/konsistens og blod/slim

Paraklinisk undersøgelser:

- Blodprøver (væsketal, infektionstal, lever/galdetal, S-Amylase, type og BAC-test)
- Ved persisterende diare gennem flere dage overvejes fæces for patogene tarmbakterier
- Oversigt over abdomen
- CT-scanning
- I nogle tilfælde direkte eksplorativ laparotomi uden andre undersøgelser ved diffus peritonitis

Behandlingsforslag ved akut tilstand:

- IV drop
- Ventrikelsonde
- Smertestillende
- Forsøg på taxis før eksplorativ laparotomi (ikke gennemføres ved mere end 4-6 timers strangulation/incarceration)
- Akut eksplorativ laparotomi ved tegn til obstruktion
- Ved hernie: reponering eller herniotomi
- Ved adhærener: konservativ hvis smertefrie intervaller, dvs. ikke strangulation, ellers operation
- Ved cancer: hemikolektomi
- Ved appendicit: appendektomi

Ved beslutning om akut operation skal der gøres følgende:

- Samtale med patient (og hvis mulig kontakt til pårørende)
 - Informeret samtykke om forestående operation

- Risiko for stomi
- Risiko for operationsrelaterede komplikationer (blødning, sårruptur, betændelser, tarmlæsioner, død)
- Kardiale eller respiratoriske komplikationer
- Bestille narkosetilsyn (information om akut operation og at patienten kan risikere respiratoriske- og hjerteproblemer; derfor evt. epidural blokade)
- TIMEOUT umiddelbart før operation. Information til personale på operationsstue om patient ID (CRP) og hvad der skal foregå (akut eksplorativ laparotomi)

PANCREAS

Pancreas indeholder 3 typer sekretoriske celler:

- Eksokrine ductusceller
- Eksokrine acinusceller
- Endokrine celler i Langerhans øer – udgør kun 1-2 %

Der foregår en ekstern sekretion af vand, elektrolytter, enzymer og andre proteiner til duodenum lumen og en intern sekretion af insulin, glukagoner, pancreatic polypeptide og somatostatin til blodet.

Pancreassaften (1½ L/døgn) er en klar, farveløs, isoton, basisk væske, indeholdende bikarbonat og en række enzymer og enzymforstadier (lipase, amylase, nuklease, trypsinogen, chymotrypsinogen og procarboxypeptidaser). Endvidere secernerer proco-lipase, en trypsininhibitor, samt et jernbindende protein laktoferrin. Pankreaslipase er ansvarlig for ca. 90 % af den lipolytiske aktivitet.

Fra mucosa i duodenum secernerer enterokinase, der konverterer trypsinogen til trypsin, som herefter aktiverer de øvrige proteaser og fosfolipase.

AKUT PANCREATITIS

Akut pancreatitis er en akut inflammatorisk proces i pancreas, hvor der indtræder autolyse forårsaget af intraduktalt aktivering af pancreasenzymet. Der ses vævsskade og nekrose og i det peripancreatiske væv opstår der ødem, inflammation og fedtnekrose.

Der er 1500-2000 nye tilfælde/året

De hyppigste årsager:

- Galdesten
- Alkohol
- Hypertriglyceridæmi
- Hyperparathyroidisme
- Cancer pancreatitis

-
- ERCP

Sjældnere årsager:

- Traume
- Infektøus agens (coxsackie, parotitis, HIV)
- Lægemedler
- Arvelighed (PPRS1, det kationiske trypsinogen gen)
- Autoimmunitet

Kontroversielle mulige årsager:

- Pancreas divicum
- Sphincter Oddi dysfunktion

Inflammationen indledes med en *trypsinfasen*, hvor der sker en abnorm intrapankreatisk aktivering af den inaktiv trypsin. Det kan ske enten pga.:

- 1) Ved en mutation i genet for trypsinogen med dannelse af trypsin
- 2) Okklusion af pancreasgangen
- 3) Gennem regurgitation af galde eller duodenalindhold (enterokinaseaktivering af trypsinogen), der herefter aktiverer de andre enzymer

Diffusion af disse aktive proteolytiske enzymer til det interstitielle væv kan udløse vævslæsion.

Det inflammatoriske respons medfører en kraftig produktion af proinflammatoriske cytokiner fra vævsmakrofager (IL-1, IL-6 og TNF- α), som har beskadigende effekt på pancreasmikrocirkulationen og kan udløse *et systemisk inflammatorisk responssyndrom (SIRS)* efter nogle dage.

Akut pancreatitis kan enten være let eller svært akut. I svære tilfælde ses bakterieindvækst i de nekrotiske områder, der kan medføre udvikling af abscesser (efter nogle uger) og kan forværre prognosen (nekrotisk og infektøus fase). Hos nogle ses der mikrocystiske forandringer og i få tilfælde større pseudocyster (udvikles ca. 4-5 uger efter sygdomsdebut) og manifesterer sig med smerter. Enkelte får pankreatogen ascites pga. lækage fra gangsystemet ud til abdomen.

Symptomer:

- Pludseligt opståede abdominalsmerter lokaliseret til epigastriet og ved ½-delen af tilfældene med udstråling til ryggen eller hele abdomen
- Kvalme og opkastninger
- Meteorisme og sparsomme tarmlyde, evt. paralytisk ileus
- Febrilia
- Takykardi
- Klassisk peritoneal reaktion med defense er sjælden

Patienten er urolig og skifter hele tiden stilling for at finde ro i sengen. Senere i forløbet ligger helt stille med feber. Der er direkte svær ømhed → peritonealt.

Komplikationer som beskrevet før:

- Peripancreatisk ansamling/absces
- Nekroser i pancreas
- Pseudocyster (udvikles 4 uger efter eller senere efter debut)
- Pleural ansamling
- Pancreatogen ascites
- Misfarvning periumbilikalt og/eller i flankerne – hhv. Cullen's tegn og Grey-Turner's tegn

Diagnosen stilles ved markant ↑ P-amylase og ↑ P-Lipase. ALAT kan være 3 x over den normale øvre grænse og ↑ P-Bilirubin (OBS: galdesten). Samtidig ↑ P-CRP > 150 og moderat leukocytose indikerer udtalt inflammatorisk proces og svær pancreatitis. Diagnosen skal underbygges vha. billeddiagnostiske undersøgelser:

- *UL-scanning* – nemt at anvende, men observatørafhængig
- *CT-scanning* – diagnostisk, men patienten bliver udsat for stråler
- *EUL* – endoskopisk ultralydscanning. Semi-intensiv. Undersøgelsen kan umiddelbart afløses (i samme seance) af ERCP til fjernelse af sten, hvis ekspertise haves. ↓ Risiko for morbiditet og mortalitet (perforation << 1 %)
- *MRCP* – magnetisk resonans cholangiopancreatikografi. Non-invasiv. Diagnostisk. Ingen mortalitet. Ingen behandlingsmulighed.
- *ERCP* – endoskopisk retrograd cholangiopancreatikografi. Invasiv. Diagnostisk og terapeutisk. Risiko for komplikationer i form af blødning, perforation og pankreatis, ↓ men ikke ubetydelig mortalitet (< 1 %)

Behandling består af følgende:

- Analgetika – NSAID eller morfin iv
- Væske- & elektrolytterapi – ca. 3-4 L/døgn
- Antibiotika – cefuroxim iv 4,5 g/døgn eller Tianam (Imipenem + Cilastin) iv 0,5 g x 3 i 14 dage
- Ilttilskud/assisteret ventilation
- Plasmasubstitutter pga. hypovolæmi under SIRS fasen
- Ved svær galdestenspancreatitis og cholestase – laparoskopisk cholecystektomi
Ved svær galdestenspancreatitis er der indikation for ERCP med sphincterotomi inden 72 timer (reducerer komplikationsraten signifikant). Cholecystektomi udføres efter svær galdestenspancreatitis, når patienten er kommet sig. Ved ↑ alder eller ↑ operativ risiko kan kolecystektomi undlades.
Ved let galdestenspancreatitis foretages cholecystektomi med kolangiografi under samme indlæggelse.
Ved fund af sten i choleduchus under operationen kan disse fjernes ved operativ choleductotomi eller ved en efterfølgende ERCP (hvis sten efterlades, er der for ↑ risiko for nyt pancreatitilfælde).
Der kan være lille risiko for kroniske smerter efter galdestensoperation (post-cholecystektomi syndrom)
- Enterel ernæring for at forebygge bakteriel translokation

- Pseudocyster – perkutan punktur
- Abscesser – kirurgisk drænage

S-Amylase

↑ værdi kan også ses ved:

- Betændelse i spytkirtler
- Anden sygdom i bughulen (ulcus, ileus, postoperativt)
- Makroamylasæmi (kompleks mellem amylase og IgA: ufarligt)
- Op til 2 x ↑ værdi ses ved ↓ nyrefunktion
- ↓ værdier kan ses ved kronisk pancreatitis, cystisk fibrose
- Det er også muligt at måle pancreas-specifik amylase

KRONISK PANCREATITIS

Kronisk pancreatit, også kaldet calcificerende pancreatit, er karakteriseret ved kroniske betændelsesforandringer medførende ↓ eksokrin funktion og senere ↓ endokrin funktion. Der sker en destruktion af det eksokrine pancreas væv, der erstattes af fibrose.

Incidensen er ca. 500 nye tilfælde/år. Den hyppigste årsag er kronisk alkoholisme. Af sjældne årsager er autoimmun, hyperparatyroidisme, hyperlipidæmi, og visse medikamenter. Cigaratrygning kan også forværre sygdomsforløbet.

Patogenese:

Acinuscelle destruktion (intracellulærenzym aktivering) → inflammation + nekrose → makrofagaktivering + trombocyttaggregation → frisætning af vækstfaktorer + reaktive oxygen radikaler → aktivering af pancreatiske stellateceller → fibrose

De hyppigste symptomer:

- Abdominal smerter (initialt anfaldsvis, senere mere permanente) med udstråling til ryggen
- Steatore
- Vægttab → udtalt afmagring
- ↓ Endokrin funktion → diabetes mellitus
- Hudfænomener (fedtnekroser)
- Ascites (pankreatogen)
- Diffus abdominal ømhed
- Palpabel udfyldning pga. en større pseudocyste
- Icterus pga. ødem af caput pancreatis med afklemning af ductus choledochus

En pseudocyste er ansamling af enzymholdig væske pga. inflammation i pancreas. De fleste kommunikerer med gangsystemet i caput pancreatis. Den kan give abdominal smerter, kvalme/opkastning, vægttab, abdominal udfyldning og cholestase.

Af komplikationer ses:

- Mekanisk obstruktion af duodenum og ductus choleduchus → icterus
- Pancreasfistler → til peritonealhulen eller pleura
- Miltvenetrombose → oesophagusvaricer

Paraklinisk:

- ↓ P-Amylase ved avanceret sygdom
- ↑ P-Basiske fosfater
- ↑ P-Bilirubin ved galdevejsokklusion
- ↑ B-Glukose ved diabetes mellitus

Billeddiagnostiske undersøgelser:

- UL/CT-scanning – ser fremskredne forandringer, sensitivitet ukendt ved tidligere forandringer
- MRCP – diagnostisk men ikke terapeutisk
- EUL – ingen bestråling eller bivirkninger, lovende mht. tidlig diagnostik, biopsi og sekretanalyse, semi-intensiv, lille mortalitet, perforation << 1 %
- ERCP – ser tidligere forandringer, er terapeutisk, men forbundet med risiko for perforation (< 1 %)

Funktionsundersøgelser:

- Måltidstest – Lunth test, under røntgen-gennemlysning placeres en sonde i duodenum. Patienten indtager en standard måltid. Der aspireres duodenal sekret, og man kan måle pH, lipase- og amylase aktivitet.
- Fæces for fedtudskillelse
- Sekretin-cholecystokin test – aspiration af duodenalindholdet efter stimulation med sekretin og cholecystokin (eller et lignende peptid coerulein). Herefter kan duodenal aspiratets volumen, bikarbonatkoncentrationen og koncentrationen af et eller flere pancreaszymer bestemmes.
- Glukosebelastning – diabetes mellitus

Behandling:

- Først og fremmest af alkoholabstinens, hvis tilstanden skyldes alkoholisme.
- Smertebehandling:
 - ASA/paracetamol (kodein)
 - Tramadol (op til 800 mg)
 - Langtidsvirkende opioider: morfinsulfat, metadon, fentanyl
 - Hurtigt virkende opioider
 - Evt. gabapentin i doser fra 300 mg til 2400 mg (4800 mg?), tricykliske antidepressiva i doser fra 25 – 50 mg, evt. stigende til 75 mg
- Enzymsubstitution
- Behandling af diabetes → start med sulfonylurinstof (ikke aggressiv glycogen regulering)
- Behandling af peptisk ulcus - protonpump hæmmere

- Endoskopisk med dilatation og stent af choledochusstenose
- Kirurgisk behandling ved en persisterende pseudocyste: endoskopisk gastro-cystostomi, kirurgisk cystostomi til ventrikel eller ekstern drænage

CANCER PANCREATIS

Prognosen er dårlig uanset behandling. Der er ca. 600 nye tilfælde/år. Man diskuterer mulige disponerende faktorer:

- Fedtrig kost
- Tobak
- Familiær disposition

De fleste tumorer er adenokarcinomer dvs. udgået fra det duktale epitel (85-90 %), resten er cystiske tumorer (få %), acinuscellekarcinomer (ca. 1 %) samt lymfomer og sarkomer. 60-65 % af tumorerne er lokaliseret til caput, 20-25 % til corpus og cauda.

Aktivering af K-ras onkogenet er fundet hos ca. 90 % af patienter med duktalet karcinom, mens punktmutation i tumorsuppressorgenet p53 findes hos ca. 60 %.

Metastaser fra pancreas sker til de regionale lymfeknuder og til leveren, lunger og peritoneum.

Det hyppigste symptom er smerter i epigastriet evt. med udstråling til ryggen. Smerterne er oftest borende, dybtliggende evt. relateret til måltiderne. Hyppigt er vægttab og anorexi, der optræder hos 60-70 % af patienterne. Icterus optræder i 80-90 % af tilfældene, og skyldes enten en posthepatisk okklusion pga. tumortryk eller i de sent optrædende tilfælde ved corpus- og caudatumorer med metastasering til leveren.

Andre symptomer er diare, opkastninger og hudkløe. Pankreatogen steatore ses i ca. 10 % af tilfældene, et lignende antal udvikler manifest diabetes mellitus. Hos en del optræder perifere tromboflebitter.

Diagnosen stilles vha. UL/CT-scanning, EUL, MRCP og ERCP. UL-vejledt biopsi vil være positiv i ca. 80 % af tilfældene.

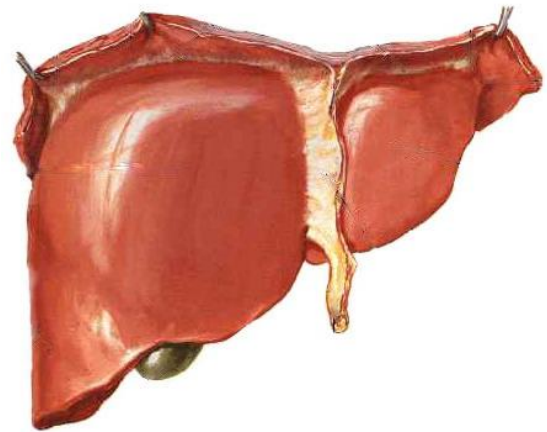
Behandling består i kirurgi, pankreatiko-duodenektomi (Whipples operation), der er muligt hos ca. 10 %. Her kan duodenum, caput og en del af corpus pancreatis samt antrum ventriculi og galdeblæren fjernes. Gemcitabin (en cytosin-arabinosid analog) og 5-FU ↑ livskvaliteten hos ikke-opererede, men ej overlevelsen. Den medicinske behandling er palliativ og består i analgetika, enzymsubstitution ved pankreatogen steatore og behandling af eventuel diabetes mellitus. Coeliacusblokada kan have en god smertepallierende effekt.

LEVER- OG GALDEVEJSSYGDOMME

Leveren har mange funktioner:

- Gendannelse af nye leverceller

- Metaboliske funktioner:
 - Glukogonese
 - Aminosyre stofskiftet
- Syntese af protein:
 - Albumin
 - Koagulationsfaktorer
- Akutfaseproteiner
- Kolesterol syntese
- Elimination af hormoner og vævsfremmede stoffer
- Galdesyredannelse og bilirubinudskillelse
- Aktivering og konjugering af lægemidler



Altså livsvigtige funktioner, som ved svigt vil betyde døden i løbet af få døgn.

De klassiske symptomer på leversygdomme er:

- Træthed
- Abdominalt ubehag
- Gulsot – icterus, dvs. gulfarvning af hud og slimhinder ved P-Bilirubin 2-3 x over øvre normalgrænse.
- Mørk urin
- Affarvet fæces
- Feber
- Ascites
- Vægttab
- Hudkløe
- Osteopeni
- Steatore

Risikofaktorer er:

- Fedme
- Misbrug f.eks. alkohol
- Seksueladfærd
- Naturmedicin
- Rejser
- Tidligere transfusioner

Levertal ved diagnostik:

- P-ALAT
- P-Basisk fosfatase
- P-Bilirubin
- P-Faktor II, VII og X

- P-Albumin

CIRROSE

Cirrose, skrumpelever, er et klinisk syndrom med ↓ leverfunktion og portal hypertension, histologisk karakteriseret ved ophævet arkitektur og forekomst af regenerationsknuder i levervæv. Det er et irreversibelt slutstadium ved fleste leversygdomme.

Prævalensen er 9-12.000 i Danmark. Incidensen er ca. 15-2500 nye tilfælde årligt. Forekommer i alle aldersgrupper, afhængigt af ætiologi, men hyppigst omkring 60-års alderen.

Årsager er følgende:

- Kronisk alkoholmisbrug – den hyppigste, nødvendig men ikke tilstrækkelig (kun 20 % har cirrose)
- Viral hepatitis (hepatitis B og C)
- Autoimmun hepatitis
- Genetiske defekter
- Primær biliær cirrose
- Primær skleroserende cholangitis
- Evt. Non-alkoholisk steato-hepatitis (NASH)
- Sjældne stofskiftesygdomme
- Hæmokromatose (ophobning af jern i væv)
- Wilsons sygdom (ophobning af kobber i væv)
- α_1 – antitrypsinmangel
- Toksisk hepatitis

Enhver skadelig påvirkning af toksisk, infektiøs eller immunologisk art fører til en inflammatorisk tilstand i leveren. Inflammationen stimulerer fibrosedannelse. Hvis det står på i længere tid, kan fibrosen blive så udtalt, at den normale arkitektur ikke kan reetableres og erstattes af regenerationsknuder. Knuderne kan være små (mikronodulær, ses ofte ved alkoholisme) eller store (makronodulær, ses ofte ved viral hepatitis).

Den cirrotiske lever er ofte forstørret i tidlige faser, men senere i forløbet kan skrumpe. Det er præcis i det stadie, at leveren ikke kan regenerere som normalt.

Symptomer:

- Svær muskulær træthed
- Manglende initiativ
- Dårlig appetit
- Diffus abdominalia
- Læggekramper
- ↓ Libido

- Sjældnere hudkløe
- Icterus (15 %)
- Ascites
- Hæmatemese f.eks. variceblødning (10 %)
- Melæna
- Hepatisk encefalopati (5 %)

Objektivt kigger man efter:

- Spider-nævi > 5, ses oftest på truncus for og bagflade
- Forstørret lever
- Ascites med hepatisk nefropati
- Splenomegali
- Icterus
- Oesophagusvaricer med hæmatemese
- Hepatopulmonalt syndrom
- Hepatisk malnutrition
- Hepatisk encefalopati
- Cirroseteint
- Palmart erythem
- Hvide negle – længdefurede og overalt med neglemånernes farve
- Laklæber (livligtrød skarpt afgrænset prolabium)
- ↑ Abdominal venetegning – caput medusa
- Flankevener
- ↓ Kropsbehåring
- ↓ Muskelmasse
- Gynækomasti
- Testesatrofi
- ↑ Infektionsrisiko, herunder subakut bakteriel peritonit
- Alkoholisk polyneuropati
- Coma hepaticum

Parakliniske undersøgelser:

- Blodprøver:
 - ↓ *P-Albumin* – pga. ↓ proteinsyntese og malnutrition, lang $T_{1/2}$ ca. 2½ uger. ↓ værdier tyder på kronisk ↓ leverfunktion. Ses derfor ikke ved akut leverfunktionsnedsættelse
 - ↓ *P-Koagulationsfaktor II-VII-X (prothrombin)* – pga. ↓ proteinsyntese, kort $T_{1/2}$ < 1 døgn. ↓ værdier tyder på ↓ leverfunktion, såfremt K-vitamin mangel kan udelukkes (evt. tilførsel af K-vitamin iv.). Ses derfor ved akut leverfunktionsnedsættelse
 - ↓ *INR*

- ↑ *P-ALAT* – levercelledestruktion. Jo ↑ værdier, jo ↑ er levercelledestruktionshastigheden. Meget ↑ værdier ses ved akut leverskade (akut viral hepatitis, akut toksisk hepatitis (f.eks. paracetamol-forgiftning))
- ↑ *P-Basisk fosfatase* – findes i levercellernes membraner og i cytoplasmaet, især omkring galdecanaliculi. ↑ værdier indikerer cholestase (ved obstruktion af de intrahepatiske og ekstrahepatiske galdegange lækkes enzymet i plasmaet)
- ↑ *P-Bilirubin* – slutprodukt i nedbrydningen af hæmoglobin fra udtjente røde blodlegemer. ↑ Bilirubin kan også skyldes ↑ dannelse pga. hæmolyse (præhepatisk icterus), hæmmet optagelse, ↓ transport, ↓ konjugering i levercellerne eller ↓ transport over galdekapillærmembranen (hepatisk icterus) eller obstruktion af de intrahepatiske eller ekstrahepatiske galdeveje (Cholestase) (posthepatisk icterus)
- Hyperimmunoglobulinæmi
 - *IgA* – ved alkoholisme
 - *IgG* – autoimmun – genetisk, glatmuskelcelle, antistof
 - *IgM* – primær biliær cirrose – middelaldrende kvinde, mitokondrieantistof
- ANCA – ved primær scleroserende cholangitis, patienter med Crohn/colitis sygdomme
- HBsAg (DNA), Anti-HCV (RNA) – kronisk viral hepatitis
- Jern / Transferrin-mætning / ferritin – hæmokromatose (gentest)
- Makrocytær anæmi – ved alkoholisme
- Neutrocytose – ved peritonitis og alkoholisme
- Ultralyd
 - Puklet leveroverflade
 - Splenomegali
- Urinundersøgelse – ↓ døgurnin-Na ved hepatisk nefropati
- Leverbiopsi – som hovedregel alle, hvor der er tvivl om diagnosen

Differentialdiagnoserne er:

- Cancer hepatitis
- Kronisk hepatitis
- Sten eller infektion i galdevejene

Den hyppigste dødsårsag i det første år er leversvigt med icterus, encefalopati, sepsis, variceblødninger eller hepatisk nefropati. Den senere overdødelighed skyldes i større grad kronisk leversvigt med kakeksi og svigtende almentilstand samt hjertekar-, kræft- og infektionssygdomme. Risikoen for hepatocellulært karcinom er ↑, specielt ved hæmokromatose og posthepatisk cirrose.

Behandling består i først og fremmest at behandle den underliggende årsag f.eks. alkoholophør, medicin ved viral hepatitis, venesection ved hæmokromatose, medikamentelt ved autoimmune sygdomme og Wilsons sygdom. Ved autoimmun hepatitis uden eller med cirrose bedrer immunsuppression 5-års overlevelsen fra

10 % til ca. 75 %. Det er vigtigt at forebygge og behandle komplikationer til cirrose, selvom sygdommen progredierer. Ernæringsterapi bedrer korttidsprognosen og mindsker risikoen for udvikling af komplikationer. Levertransplantation kan tale på tale til patienter med terminal sygdom og forbedrer prognosen med en langtidsoverlevelse på 80 %.

PORTAL HYPERTENSION

Det drejer sig om en tilstand med ↑ portalvenetryk. Ved cirrose kan portaltrykket stige til omkring 20-25 mmHg og trykgradient (portaltrykket minus venetrykket) ↑ til > 7 mmHg. Ved trykgradient > 10-12 mmHg begynder der at opstå komplikationer.

Bindevævaflejring i leveren medfører ↑ modstand mod gennemblødning. Der udvikles portosystemisk kollateral cirkulation i form af oesophagusvaricer, gastriske varicer eller anorectale varicer. Portal hypertensiv gastropati kan også ses. ↑ Portaltrykket giver desuden anledning til ascites. Splenomegali ses hyppig og kan give anledning til trombocytopeni pga. poling.

Portal hypertension inddeles i præ-, intra- og posthepatisk:

- Præhepatisk portal hypertension – trombosering af v. portae, abscesser, tumorer, kongenit
- Intrahepatisk portal hypertension:
 - Præsinusoidal portal hypertension – abnormiteter i vena portae intrahepatiske forgreninger evt. pga. regenerationsknuder og fibrose, schistosomiasis (danner granulomer i leveren) eller myeloproliferative lidelser f.eks. mb. Hodgkin
 - Postsinusoidal portal hypertension – cirrose: regenerationsknuder kompromitterer v. hepatica's fineste forgreninger.
- Posthepatisk portal hypertension – okklusion af v. hepatica pga. trombose kaldes Budd-Chiaris syndrom f.eks. defekt i koagulations/fibrinolysesystemerne, ↑ v. cava-tryk (hjerteinsufficiens)

Hypertension medfører:

- Abdominalsmerter
- Hepatomegali
- Splenomegali
- Splanchnic pooling
- Hepatisk nefropati
- Ascites pga. vand- og saltretention
- Kollateraler mellem porta- og cava-systemet
- Oesophagusvaricer og blødning hvis trykgradienten er > 12 mmHg
- Caput Medusae
- Hepatisk gastropati
- Hepatorenalt syndrom

Behandlingen er beskrevet under "oesophagusvaricer" afsnit.

OESOPHAGUSVARICER

Det drejer sig om udvidelse af submukøse vener i den nederste del af oesophagus. De påvises ved oesophago-gastroskopi. Oesophagusvaricer giver i sig selv ingen symptomer men de kan godt bløde, hvilket er en alvorlig komplikation til portal hypertension. Variceblødningen forekommer stort set ikke, hvis trykgradienten er < 12 mmHg.

Differentialdiagnoserne er:

- Ulcus
- Mallory-Weiss læsion
- Oesophagitis
- Portal hypertensiv gastropati

Behandlingen består i standsning af blødningen samt forebygge hepatisk encephalitis:

- Blodtransfusion for at opretholde organperfusion
- IV. terlipressin 2 mg hver 4. time i 48 timer eller octreotid 50 µg iv som bolus efterfulgt af infusion af 50 µg/time i 48 timer. Begge reducerer portaltrykket, nedsætter blødningshastigheden fra varicerne, begrænser blodtabet, gør behovet for blodtransfusion mindre, sætter blodtrykket op og forbedrer oversigten ved en efterfølgende endoskopi mhp. at identificere blødningskilden.
Andre stoffer er sandostatin og vasopressin.
- Tilførsel af plasmaekspander (albumin) – ikke NaCl !!!
- Endoskopisk ligation (banding) eller sklerosering ved manglende effekt af medicin
- Ved manglende effekt af ovenstående behandlinger → Sengstakensonde – en ventrikelsonde med 2 balloner, en rund distalballon på 200-300 ml, der ved træk på sonden med en vægt på ca. 250 g (en vandfyldt gummihanske) via en snor over en trisse ved sengens fodende, komprimerer venerne i cardia og hæmmer tilløbet af blod til varicerne; og en proximal pølseformet ballon blæst op med et tryk på 40 mmHg, der komprimerer venerne i oesophagus. Kræver fast vagt. Anvendes kun i 24 timer (risiko for nekrose). Mulighed for at aspirere blod fra ventriklen vha. det 3. ben og monitorere evt. blødningshastighed
- TIPS (Transvenøs Intrahepatisk Portosystemisk Shunt) - en transvenøst forbindelse mellem v. portae og levervenerne (v. hepatica) i selve leverparenkymet. Mindsker den portosystemiske trykgradient og dermed risikoen for blødning fra varicer, men ↑ risiko for udvikling af portosystemisk encephalopati.
- Antibiotikumprofylakse f.eks. ciprofloxacin 400 x 2 den 1. dag, herefter 500 x 2 i 6 dage, ↓ frekvensen af komplicerende infektioner og ↑ overlevelsen
- Laktulose 20 ml x 2-4 til 3-4 løse afføringer/døgn – forebyggelse af hepatisk encephalitis
- Primær profylakse: non-selektiv β-blokker, propranolol 40 mg x 2 dgl., max 160 mg dgl. ↓ Risikoen for første blødning

- Spironolakton har også vist at have en effekt på portal hypertension ved at forebygge sekundær hyperaldosteronisme.
- Sidste udvej: levertransplantation
- Evt. endoskopisk anlagt selvekspanderende stent i oesophagus

ASCITES

Fri væske i peritonealhulen. Skyldes ofte cirrose, andre årsager er maligne tumorer i abdomen især metastaser til peritoneum og lidelser i ovarier, højresidig hjerteinsufficiens, levervenetrombose, pancreatitis, tuberkuløs peritonitis og Budd-Chiaris syndrom. Hypoalbuminæmiske tilstande, som ses ved nefrotisk syndrom eller proteintabende gastroenteropati, kan i sjældne tilfælde medføre ret udtalt ascites.

Mekanismen bag ascites er en splanchnisk vasodilatation pga. portal hypertension og dermed lækage ud i peritonealkaviteten, der medfører en reduktion af det systemiske arterietryk. Det nedsatte systemiske blodtryk medfører renal vasokonstriktion af både efferente og afferente arterioler og dermed renal hypoperfusion. Det medfører en aktivering neuro-hormonale kompensation, der består af renin-angiotensin-aldosteron system, det sympatiske nervesystem og ADH-produktion. Det fører til ↑ retention af natrium og vand, der igen samler sig ud i bughulen og medfører yderligere ascitesdannelse, en ond cirkel.

Symptomerne er tyngdefornemmelse og stigende abdominalomfang med umbilicus fremstående. Undertiden ledsages ascitesdannelsen af deklive ødemer (skifter beliggenhed ved lejeskift) og hos mænd ødem af scrotum og penis. Der ses kollateralt venenet omkring umbilicus. Lungegrænserne rykkes opad pga. den stigende abdominalomfang og det kan medføre dyspnø. Hos 5-10 % kan det resultere pleuraekssudat.

Blodig ascitesvæske tyder på cancer, mens chyløs ascites dvs. fedtholdig ascites med chylomikroner tyder på obstruktion af lymfekarrene i porta hepatis. Hvis der er $> 0,25 \times 10^9$ granulocytter/L, drejer det sig om bakteriel peritonitis. ↑ Amylaseindhold giver mistanke om pankreatogen ascites.

Differentialdiagnoser:

- Cirrose
- Højresidigt hjertesvigt
- Malign sygdom i abdomen f.eks. ovarie-cancer
- Tuberkuløs peritonit
- Levervenetrombose
- Kronisk pancreatitis med fistel til peritoneum (amylaseindhold)

Behandling består i at skabe en negativ balance med natrium og vand:

- Spironolakton 100-400 mg dgl. – ↓ natriumreabsorptionen i nyrernes distale tubuli. Kaliumbesparende
- Furosemid 40 mg x 2 dgl. – adderes stigende mod effekt
- Kost uden ekstra salt

- Væskerestriktion + natriumrestriktion
- Ved bakteriel peritonitis – cefotaxim / ukendt fokus: zinacef + metronidazol.
- Let sengeleje – ↑ den renale gennemstrømning med 30 %
- Kontraindikation til diuretika – NSAID og ACE-hæmmere, da de nedsætter den glomerulære filtration
- Albumin – plasmaekspander for at undgå hypovolæmi og yderligere ↓ nyrefunktion
- Laparocentese ledsaget af albumin iv for at modvirke cirkulatorisk dysfunktion
- Evt. TIPS (transvenøs intrahepatisk portosystemisk shunt), der kan reducere den portale hypertension og dermed mindske dannelse af ascites.

HEPATISK ENCEPHALOPATI

Tilstanden er defineret som svækket bevidsthed hos en patient med ↓ leverfunktion. Den relateres til ↓ leverfunktion, udtalt portosystemisk shunting og malnutrition.

De udløsende faktorer er:

- Infektion
- Gastrointestinal blødning
- Dehydrering med elektrolytforskydninger (hyponatriæmi)
- Dysreguleret diabetes
- Obstipation
- Diare

Patogenese: bakteriel dekomposition af proteiner i tarmen medfører ↑ dannelse af ammonium og andre toksiske stoffer, der i vid udstrækning shunter udenom leveren pga. dens ↓ funktion og videre til hjernen, hvor de hæmmer hjernens funktion.

Patienterne er præget af udbredte kognitive forstyrrelser, træthed, søvnløshed, uro, fummelfingrethed og rysten. Pårørende bemærker personlighedsændringer med ↓ initiativ.

Der er 4 grader af encephalopati:

- Grad I – diskrete adfærdsændringer, ændret dagsrytme og cerebral latenstid
- Grad II – konfusion, apati, flapping, hyperaktive reflekser
- Grad III – vanskeligere at vække, somnolens, aggressiv, hypoaktive reflekser
- Grad IV – reaktionsløs, dvs. coma

Dybden af encephalopati kan graderes vha. Glasgow Coma Scale, som giver point efter søvn/vågen, verbal præstation og motorisk præstation. Der kan være dyskoordination, bl.a. dyspraksi med skrivebesvær. Patienten kan ikke bl.a. orientere sig og ligge midt i sengen. Der kan være flere neurologiske forstyrrelser og manglende reflekser.

Differentialdiagnoser:

- Intrakraniel blødning
- Neuroinfektioner (meningitis, encephalitis)
- Wernickes encephalopati (nystagmus/øjemuskelparese)
- Beruset
- Hypoglykæmi
- Forgiftning (alkohol, psykosedativa, morfika etc.)

Der er ingen paraklinisk undersøgelser, undtagen observation af bevidsthed, men koagulationsfaktor II-VII-X er altid ↓ med mindst 50 % (↑ INR).

Behandling af encefalopati består i ernæringsterapi med sygehuskost/parenteral/enteral sondeernæring og proteindrikke 1-4 dgl. mod malnutrition og laktoluse (doseret til 3-4 løse afføringer) som forebyggende. Udløsende faktorer identificeres og behandles. Evt. elektrolytter skal korrigeres og der gives isoton glukose iv ca. 1-2 L dagligt. Der gives tilskud af Zinklet og Mablet. Regelmæssig aspiration fra ventriklen for at opdage og aspirere evt. blod. Der gives profylaktisk protonpumpehæmmer iv.

Der udvises stor tilbageholdenhed med en række farmaka som f.eks. sedative, hypnotika og analgetika samt NSAID og aminoglycerider pga. ↓ nyrefunktion.

HEPATORENALT SYNDROM

Hepatorenalt syndrom handler om ↓ nyrefunktion betinget af renal hypoperfusion. GFR er ↓, men tubulusfunktion er intakt. Tilstanden er derfor reversibel. Den forekommer hyppigt hos patienter med svær ↓ leverfunktion, oftest patienter med resistent eller refraktær ascites.

↓ Nyregennemblødningen er betinget af renal vasokonstriktion af både efferente og afferente arterioler og således et ↓ perfusionstryk. De tidligste fund er ↓ evne til at udskille frit vand og natrium. Senere falder diureserne og ↑ P-Kreatinin. Urinosmolaliteten er ↑ og U-Natrium < 10 mmol/l, og der er ingen effekt på diuresen efter væskeindgift. Urinmikroskopi er normal.

Diuretika skal seponeres, da de kan forværre tilstanden. Volumenekspansion med albumin har god effekt. Splancnisk vasokonstriktion med iv. terlipressin 0,5-1 mg hver 4-6. time med øgning i dosis hver 3. dag til 1-2 mg hver 4-6 time, eller α-adrenerg agonist (noradrenalin). Dialyse forsøges ved fulminent leversvigt.

ICTERUS

Icterus er gulfarvning af hud og sclerae forårsaget af hyperbilirubinæmi.

Hæm nedbrydes i makrofagsystemet til biliverdin, Fe²⁺ og CO af hæmoxidase. Biliverdin omdannes til ukonjugeret bilirubin af biliverdinreduktase, der findes i alle væv. Leveren fjerner det ukonjugerede bilirubin fra plasmaet, som transporteres over levercellemembranen vha. et transportprotein i OATP-familien. I

levercellen konjugeres bilirubin under medvirken af enzymet UGT (uridindifosfatglukuronosyltransferase) i det glatte endoplasmatiske retikulum. Konjugeret bilirubin kan derefter udskilles til galden medieret af MRP2. I tarmen omdannes bilirubin til bl.a. sterkobilin, der giver afføringen farve.

Ved de fleste leversygdomme er der derfor tale om konjugeret bilirubin i blodet, da transporten af konjugeret bilirubin til galden vha. MRP2 svigter. Bilirubin ophobes i leveren og giver cholestase. Her kan bilirubin binde sig til et lavmolekylært α -globulin og filtreres i nyreglomeruli med en clearance på omkring 1 ml/min. Urinen bliver derfor mørk, evt. porta-farvet og afføring bliver gråligt kitfarvet. Hvis der samtidig opstår \downarrow nyrefunktion, begynder P-Bilirubin \uparrow .

Ved ukonjugeret bilirubin kan det lipofile ukonjugerede bilirubin ikke udskilles via nyrerne, og urinen er derfor normalfarvet. Ukonjugeret bilirubin kan hos spædbarnet passere blod-hjernebarrieren og medføre encephalopati.

Icterus kan inddeles i:

- Præhepatisk icterus:
 - \uparrow Hæmolyse (hæmolytisk anæmi) – bilirubin ukonjugeret
 - \uparrow Destruktion af erythrocytterne, som man ser ved en fysiologisk tilstand hos nyfødte
- Hepatocellulær icterus:
 - \downarrow Hepatisk konjugeringsevne – dysfunktion af det konjugerende enzym (Gilberts syndrom)
 - \downarrow Hepatocytfunktion – bilirubin konjugeret, ses ved cirrose og leversygdom \rightarrow \downarrow transport eller optagelse af bilirubin over galdemembranen
- Posthepatisk icterus:
 - Cholestase – obstruktion af intra- eller ekstrahepatisk galdeveje, bilirubin konjugeret, ses ved primær biliær cirrose, primær skleroserende cholangitis, metastaser, medikamentel hepatitis og graviditetskolestase. Ekstrahepatisk icterus: sten eller pancreascancer.

Symptomerne er:

- Icterus – gulfarvning af huden og slimhinder
- Hudkløe
- Xanthelasmata ved cholestase
- Palpabel galdeblære ved obstruktion
- Forstørret lever
- Cirrose

OBS: Vigtigt at vide til eksamen!!!

Den a priori sandsynlige årsag til icterus i relation til alderen:

- Nyfødte: fysiologisk icterus
- Børn og unge: Gilbert syndrom eller hepatitis A og B. Sjældent autoimmun hepatitis og genetiske defekter (Wilson's sygdom)

- Midaldrende personer: Galdesten, cirrose – alkoholisme. Hepatitis B og C og toksisk påvirkning
- Ældre: Maligne sygdomme i lever og pancreas, galdesten, (højresidig hjerteinsufficiens)

ALKOHOLISK LEVERSYGDOM

Alkohol ↑ en effekt på genekspressionen for syntese af cytokrom B450E1, som danner reaktive radikaler. Disse beskadiger makromolekyler og fører til et inflammatorisk respons (TNF- α) med celledød, regeneration og sekundært fibrogenese. Et forbrug på > 10 genstande/15 år medfører statistisk 50 % ↑ risiko for udvikling af cirrose.

Man skelner mellem diverse typer:

- Alkoholisk fedtlever – ved ↑ forbruget
- Alkoholisk cirrose – ↑ fibrosedannelsen
- Alkoholisk hepatitis – alvorlig komplikation til fedtlever. Der er leukocytose og feber
- Alkoholisk steatose – ↑ fedtindhold i leveren. Butrandet lever. Forsvinder ved alkoholafholdenhed

Forløbet varierer fra person til person. Objektiv dårlig AT, icterus, øm hepatomegali, ekskret misfarvning og madlede.

Paraklinisk er der ↑ levertal, ↓ koagulationsfaktorer og ↓ albumin. ↑ IgA og mallorylegemer i biopsien er ikke specifikke, men støtter diagnosen.

Oesophagusvaricer, ascites, malnutrition og encephalopati behandles som anført i ovenstående afsnits. Ophør af alkoholindtag er yderst vigtigt! Ernæringsterapi er gavnlige. Levertransplantation tilbydes efter sædvanlige retningslinier efter omkring ½ års alkoholophør for at sikre at patienten er kompliant.

STEATOSE

Fedtlever, non-alkoholisk. Oftest relateret til overvægt, ikke-insulinkrævende diabetes og insulinresistens. Der er ↑ absorption af triglycerider fra mavetarmkanalen, ↑ mobilisering af fedtdepotet og ↑ syntese samt ↓ forbrænding i leveren.

Man skelner mellem:

- Non-alkoholisk steatose uden inflammation (godartet)
- Non-alkoholisk steatohepatitis (NASH) med inflammation (risiko for cirrose).

Diagnosen stilles ved let til moderat ↑ P-ALAT og UL-scanning med tegn på fedtinfiltration. Biopsi tages når der har været ↑ ALAT x 2,5 over det øvre normalgrænse i et år, og alle andre årsager er udelukkede. Behandlingen er vægtreducerende diæt og motion samt diabeteskontrol. Lægemedelforbruget kontrolleres.

STEATO-HEPATITIS

Et syndrom med ↑ fedtindhold, inflammation og fibrose i leveren hos en person uden stort alkoholforbrug, som frembyder elementer af det metaboliske syndrom med insulinresistens og meget ofte trunkal fedme.

Der ses histologisk ballooning (hydropdegeneration), levercelletab (fokale nekrose), pericellulære fibrose og inflammatoriske celler. Der forekommer ofte Mallory-legemer.

Af symptomer er der træthed og ukarakteristisk fordøjelsesbesvær. En del patienter er slanke, men de fleste er præget af trunkal fedme. En del arteriel hypertension og/eller diabetes type 2.

Sygdommen kan være progredierende til cirrose og leversvigt. Sygdommen er dog ofte mere domineret af patientens hypertension, diabetes og andre komplikationer til fedme.

FEDT-CIRROSE

Cirrose uden alkoholisk eller anden identificeret ætiologi, oftest samtidig med adipositas og fedtlever eller tidligere forekomst heraf. Patienterne har endnu ↑ risiko for kardiovaskulær sygdom end andre med cirrose. Behandlingen er at følge retningslinier for cirrose. Ved adipositas søges denne reduceret.

AUTOIMMUNE LEVERSYGDOMME

AUTOIMMUN HEPATITIS/CIRROSE

Kronisk hepatitis med eller uden cirrose. Familiær optræden forekommer. I disponerede individer produceres autoantistoffer imod hepatocytoverfladeantigener, menes ikke at være selve årsagen til leverskaden.

Sygdommen kan debutere i alle aldre. Kvinde/mænd 5:1.

Symptomerne er snigende med dårligt almenbefindende, træthed og langsomt opstående icterus. I ca. ¼ af tilfældene begynder sygdommen mere akut med influenzasymptomer, icterus og ekskretmisfarvning. I de fleste tilfælde optræder små spider-nævi af svingende intensitet. Der er hepatomegali. Sygdommen kan være ledsaget af feber, polyarthritis, hudforandringer som ved systemisk lupus, glomerulonefritis, lungeinfiltrater, og der er ↑ forekomst af thyroiditis, diabetes, autoimmun hæmolyse, colitis ulcerosa og cøliaki.

Paraklinisk er der massiv ↑ ALAT og ↑ IgG.

Behandlingen består af prednisolon 40 mg/dgl. Efter få uger med respons trappes ned til 20 mg prednisolon dgl. og der startes behandling med azathioprin 1-2 mg/kg/døgn. I løbet af de næste måneder nedtrappes prednisolon meget forsigtigt til 5-7,5 mg prednisolon dgl. Behandlingen opretholdes i mindst 2 år, før seponeringsforsøg overvejes. Ved recidiv gentages behandling. Ved behandlingssvigt kan azathioprin erstattes med mycofenylatmofetil eller supplere med cyklosporin eller tacrolimus. Levertransplantation kan komme på tale.

PRIMÆR BILLÆR CIRROSE

Det drejer sig om kronisk inflammatorisk sygdom rettet mod de små intrahepatiske galdegange medførende inflammation i portalrummene og tab af galdegangene, efterhånden med fibrose og cirrose.

Sygdommen ses hyppigst hos kvinder, middelaldrende ~ > 40 år, Kvinde/mand 9:1.

Ætiologien er ikke afklaret, men *immunmekanismer* rettet imod antigener i galdevejsepitelet hos genetisk disponerede individer synes at være afgørende. Sygdommen har flere lighedspunkter med graft-versus-host syndromet. Cytotoksiske T-celler destruerer galdevejsepitelet, og cytokiner bidrager til hepatocyttskade.

Symptomerne begynder snigende med kløe og træthed (hyppig klage), senere i forløbet let icterus og trykken under højre ribbenskant. Udseendet kan være typisk med udtalt grålig cirroseint og misfarvning af håret (kobberagtigt) pga. langvarig icterus samt kradsmærker og xanthelasmata ved øjnene. Ledsagesygdomme af autoimmunkarakter er hyppige. Der kan være steatore, natteblindhed, osteoporose og spontanfrakturer i columna. Udvikling af cirrose over 10-20 år er almindelig, ved få meget aggressivt forløb udvikles cirrose på ½-2 år.

↑ P-Basisk fosfatase og senere ↑ P-Bilirubin, ↑ *IgM*, *mitokondrieantistoffer* og leverbiopsi giver diagnosen.

Ursodeoxykolsyre 10-15 mg/kg/døgn fordelt på 3 doser til måltider forsinker cirroseudviklingen, og forlænger tiden til levertransplantation. Behandlingen kan desuden omfatte fedt-begrænset kost med tilskud af mellemkædede triglycerider og fedtopløselige vitaminer samt calcium. Når P-Bilirubin stiger > 35 umol/l, eller der udvikles tegn på cirrose, henvises patienten mhp. levertransplantation i fremtiden. Levertransplantation giver gode resultater, men hos ca. 10 % udvikles med tiden forandringer i den transplanterede lever, der må tolkes som recidiv af primær bilær cirrose.

PRIMÆR SKLEROSERENDE CHOLANGITIS

Det drejer sig om en tilstand med ↑ bindevævsdannelse i galdevejene i leveren. Der ses progredierende inflammation og fibrosering omkring de intra- og ekstrahepatiske galdeveje med vekslende forsnævninger og dilatationer.

½-delen af patienter er asymptomatisk, resten debuterer med varierende symptomer som hudkløe, icterus, ekskretmisfarvning, feber, smerter under højre kurvatur, træthed eller komplikationer til cirrose (hyppige oesophagusvaricer). Højtitret *P-ANCA* findes hos 80 %. Næsten alle patienter har samtidig inflammatorisk tarmsygdom i colon (morbus Crohn/colitis ulcerosa), hvor kun 2-4 % udvikler sygdommen i leveren. Der er ↑ risiko for cholangiokarcinom.

Der er ↑ risiko for colon cancer, derfor skal der tidligt i forløbet laves coloskopi mhp. kolektomi.

Diagnosen mistænkes hos en patient med colitis ulcerosa eller Crohns sygdom i colon, som har ↑ basiske fosfataser eller er påfaldende træt og hudkløe. Diagnosen stilles ved det karakteristiske cholangiografiske fund og støttes af forekomst af P-ANCA.

Behandlingen er antibiotika, steroid og på sigt levertransplantation.

VIRUSHEPATITIS

Betændelsestilstand forårsaget af hepatitisvirus A, B, C, D og E. Hepatitis A og E overføres via den fækale-orale vej (kontaminering af fødevarer), og bliver aldrig kroniske. Hepatitis B, C og D overføres parenteralt og kan medføre kronisk infektion (blodbårne). Hepatitis B og C ↑ risiko for cirrose (hos 20 %) og hepatocellulært karcinom (10-20 %). Hepatitis D kan kun smitte HBsAg-positive personer, oftest ved iv. stofmisbrug. Hepatitis B er et DNA-virus, mens de øvrige er RNA-virus.

Akut hepatitis er præget af fokale nekroser, opblæring af levercellerne, betændelsesceller i både portalrum og parenkym og karakteristiske apoptotiske celler (acidofile legemer).

Ved kronisk hepatitis ses inflammation, fokale nekroser og fibrose, senere cirrose.

Symptomerne er ved den akutte hepatitis:

- Træthed
- Kvalme
- Opkastninger
- Abdominalia
- Anoreksi
- Evt. feber
- Ledsmerter
- Hovedpine
- Hudkløe

Subjektiv bedring kommer efter nogle dage samtidigt med fremkomst af icterus, portafarvet urin og kitfarvet fæces. I sjældne tilfælde udvikles fulminant leversvigt. Objektivt er der icterus og let forstørret og øm lever.

Ved den kroniske hepatitis er der ofte ingen symptomer, men der kan være træthed og let hepatomegali. Symptomer ses først ved udviklet cirrose med komplikationer.

Hepatitis virus	Smitteveje	Blodprøve
Hepatitis A	Fækal	HAV – IgM og IgG
Hepatitis B	Sex + blod	HBsAg + antistof HBeAg + antistof Anti-HBe

Hepatitis C	Blod (iv)	Anti-HCV
Hepatitis D	Ses kun hos patienter med hepatitis B	-
Hepatitis E	Fækal	HEV – IgM og IgG

Paraklinisk er der ↑ P-ALAT x 10-20 det øvre normalgrænse, ↑ P-Bilirubin og sjældent ↑ P-Basisk fosfatase x 2-3 det øvre normalgrænse.

Hepatitis A og hepatitis E kræver ingen behandling, dog man kan blive vaccineres mod hepatitis A. Behandling af kronisk hepatitis B og hepatitis D behandles med α-interferon og lamivudin, med serokonversion (HBeAg til anti-HBe) og derved ses ophør af aktiv virusreplikation hos 20-40 %.

Hepatitis C skal behandles med α-interferon og ribavirin. Patienter med hepatitis C bør overvåges mht. udvikling af hepatocellulært karcinom med ultralyd af lever og måling af α1-føtoprotein x 1 om året, og i nogle tilfælde levertransplantation den eneste ultimative behandling.

Som profylakse bør alle i risikogrupper som iv stofmisbrugere, indvandrere fra højendemiske områder, bøsser, recipienter af blodprodukter undersøges. Udsatte bør vaccineres. Donorblod skal screenes. Gravide skal screenes for hepatitis B og barnet skal vaccineres lige efter fødslen.

Ekstra noter

Steatohepatitis og *hepatitis af viral type* adskiller sig først og fremmest ved den primære lokalisation af inflammationen og af den medfølgende fibrose (steatohepatitis i zone 3, hepatitis af viral type zone 1).

Årsager til steatohepatitis er primært alkohol, mens årsager til hepatitis af viral type er virus (HBV og HCV). Andre årsager til steatohepatitis er medicin og metabolisk (adipositas, diabetes). Andre årsager til hepatitis af viral type er autoimmunitet, medicin og galdegangsassocierede inflammatoriske lidelser.

Senkomplikationer: cirrose, kronisk hepatitis. Cirrosen ser forskellige ud ved de forskellige typer, typisk mikronodulær ved steatohepatitis/alkohol og makronodulær ved hepatitis af viral type. Dog kan det i senstadierne være vanskeligt at skelne mellem de to hovedtyper.

TOKSISK LEVERPÅVIRKNING

Påvirket leverfunktion efter udsættelse for kemiske forbindelser f.eks. lægemidler. Spektret af toksisk leverpåvirkning strækker sig fra minimale ændringer uden klinisk betydning til hepatitis/akut leversvigt.

Det drejer sig om en eksklusionsdiagnose, hvor andre årsager til leverpåvirkning må udelukkes. Det er vigtigt med en detaljeret anamnese vedrørende lægemidler, naturmedicin, misbrug og udsættelse for toksiske xenobiotika i arbejde eller fritid.

Indtagelse af Paracetamol > ca. 15 g fremkalder akut levercellenekrose. Få timer efter indtagelsen optræder kvalme og opkastninger, men efter 24-48 timer synes patienten i bedring. Efter 2-6 dage kommer der tegn på levercelleskade med betydeligt ↑ P-ALAT, og overgang til leversvigt med coma hepaticum. Ofte ses samtidig nyre-, pancreas- eller hjertepåvirkning.

Mekanismen bag forgiftningen er, at få procent af stoffet omdannes i P450 til den toksiske metabolit N-acetylbenzquinonimin (NABQI). Denne konjugeres og neutraliseres af glutathion, men når produktionen af NABQI overstiger den disponibel glutathionmængde, bindes NABQI til celleproteiner med celledød til følge.

Behandlingen består af aktivt kul evt. forudgået af ventrikelaspiration. Der sættes iv. infusion af N-acetylcystein (NAC-drop) op, der ↑ glutathionsyntesen. Behandlingen burde starte inden for 12 timer efter forgiftningen. Behandlingen fortsættes indtil koagulationsfaktorer i blodet stiger igen. Manglende stigning er et dårlig tegn, og man begynder at overveje levertransplantation.

TUMORER I LEVEREN

HEPATOCELLULÆRT KARCINOM

Det drejer sig om karcinom udgået fra hepatocytter. Risikoen ved cirrose er 60 x ↑ og specielt udtalt ved samtidig kronisk hepatitis B eller C, hæmokromatose eller stort alkoholforbrug.

Svulsten er hvidlig, ekspanderende, infiltrativ eller multifokal. Det er ↑ differentieret tumorform, og i mikroskopet ligner cellerne i forskellige grad almindelige leverceller, små kantede og hyperkromatotiske. Neoplasien udtrykker en række tumormarkører, som kan identificeres i biopsien.

Symptomerne er som ved cirrose, og karcinom skal mistænkes, hvis en cirrosepatient hurtigt eller uventet får det værre. Der er smerter under højre ribbenskant, dårlig appetit, vægttab og subfebrilia. Der føles ofte palpable uregelmæssige knuder i leveren, hyppigt øm. I fremskredne tilfælde er patienten kakektisk. Prognosen er bestemt af tumors karakteristiska (TNM-stadiet) og cirrorestadiet (Child-Pugh). Sygdommen er næsten altid dødelig, sædvanligvis inden for 1 år.

Blodprøver er som ved cirrose. I 80 % af tilfælde er der ↑ α1-føtoprotein i blodet. En tumor > 2 cm hos en cirrosepatient er med 95 % sandsynlighed en hepatocellulært karcinom uanset α1-føtoprotein koncentrationen.

Behandlingen gives kun ved sygdom uden metastasering. Kurativ behandling er kirurgisk resektion og levertransplantation.

CHOLANGIOKARCINOM

Karcinom udgået fra galdevejsepitel. Risikogrupper er patienter med primær skleroserende cholangitis. Man mener, at kronisk inflammatorisk aktivitet og langvarigt ↑ regeneration af galdevejsepitelet spiller en rolle.

Yngre patienter kan være symptomfri. Ellers bemærkes ofte periodevis icterus. 1/3 har lette smerter i epigastriet, og der kan være steatore, svaghed og vægttab. De ældre findes ofte dybt icteriske, leveren sædvanligvis forstørret.

Cancermarkøren CA 19-9 er ↑ i 75 % af tilfældene. UL-scanning viser dilaterede intrahepatiske galdeveje og i nogle tilfælde stenoser eller fokale læsioner i leveren. Patienter har ikke ↑ α1-føtoprotein og ingen autoimmunmarkører. Leverbiopsi og cytologi fra galdevejsepitel er nødvendig.

Behandlingen er kirurgisk med resektion. Sygdommen er ubehandlet dødelig med en middellevetid efter diagnose på 40 dage.

SCHISTOSOMIASIS

Alle tilfælde er importeret fra endemiske områder i Østen, Mellemøsten, Afrika og Sydamerika. Den er i store dele af verden den hyppigste årsag til portal hypertension.

Parasitten trænger igennem huden til portalvenerne og medfører på få uger hepatomegali og eosinofile. Efter kønsmodning vandrer parasitten til rectum. Æg udskilles med fæces, men nogle føres med blodet tilbage til portalgebetet og giver anledning til svær fibrosering og granulomdannelse, men ikke cirrose. På langt sigt opstår præsinusoidal portal hypertension.

Symptomerne er træthed, hepatomegali, splenomegali og oesophagusvaricer med hæmatemese.

Diagnosen mistænkes ved rejseanamnese i forbindelse med udredning for oesophagusvaricer og stilles ved antistoffer i blodet og parasitter i rektalslimhinden.

Behandlingen består af praziquantel, men ikke i kroniske tilfælde. Komplikationerne behandles.

VASKULÆRE LEVERSYGDOMME

STASELEVER

Leverskade pga. højresidig hjerteinsufficiens. ↑ Centrale venetryk fører til stase med ↑ blodvolumen i leveren. Gennemblødningen falder med risiko for iskæmi i levervævet. Dette kan medføre blødning, iskæmisk nekrose og regeneration. Samtidig er der pga. tarmstase ↑ translokation af endotoksiner fra tarmlumen til portalblod og lever, og sekundær risiko for fibroseudvikling over længere tid. Leveren er rødlig og forstørret. Ved mikroskopi er centralvenen udvidet og der er sinusoidedilatation. Der kan optræde hæmoragi og fokale nekroser.

Der er hyppige smerter og tyngdefornemmelse under højre kurvatur. Der bemærkes icterus. Der kan være let ascites. Halsvenestase øges ved fast tryk med flad hånd over leveren. Leverpåvirkning bidrager til væskeretention, nedsætter den perifere modstand og gør det vanskeligt at behandle den primære hjerteinsufficiens.

Paraklinisk er der ↑ ALAT, ↑ bilirubin og ↓ koagulationsfaktorer. Prognosen beror på den tilgrundliggende hjertesygdom. Behandlingen består først og fremmest af korrektion af højresidig hjerteinsufficiens.

LEVERSVIGT

Leversvigt med hepatisk encephalopati, der optræder efter kort sygdom hos tidligere leversk person. Alle former for hepatitis (viral, medikamentel, toksisk, autoimmun, medfødt, metabolisk og iskæmisk) kan føre til sygdomsbilledet. Paracetamol er ansvarlig for godt 1/2-delen af danske tilfælde.

Tilstanden skyldes massiv nekrose eller apoptose af leverceller, der overstiger regenerationskapaciteten. Tabet af leverfunktion medfører svære metaboliske, kredsløbsmæssige og immunologiske problemer og til sidst multiorgansvigt. Patoanatomisk er leveren blød, grågullig og formindsket. Der er flere områder med tab af hepatocytter. Der er altid betydeligt ↑ regenerations- og mitoseaktivitet.

P-ALAT > 10 x øvre normalgrænse. De eksterne koagulationsfaktorer målt ved faktor II-VII-X er svært ↓, oftest < 10 % (INR > 4). Der er hypoglykæmi. Laktat-acidose der ikke retter sig efter rehydrering, er et tegn på dårlig prognose. I akutte tilfælde udvikles oftest hjerneødem og korrekt behandling af dette problem afgør prognosen. Hos langt de fleste får systemisk infektion, som også er afgørende for prognosen.

Behandlingen er baseret på invasiv monitorering og understøttende terapi, heriblandt respirator, dialyse og bredspektrede antibiotika. Sædvanlig lægemiddelindtagelse standses. Paracetamolforgiftningen behandles med N-acetylcystein, ved autoimmun hepatitis med prednisolon og ved Wilsons sygdom med penicillamin. I de sværeste tilfælde er levertransplantation den eneste livsreddende behandling.

GALDEVEJSSYGDOMME

GALDEBLÆRESTEN

Forekomst af sten i galdeblæren pga. ændringer i galdens sammensætning. Der er formentlig både genetiske og livsstilmæssige faktorer, der disponerer til galdesten:

- Adipositas
- Graviditet
- Oral antikonceptiva
- Hurtig ekstrem vægtreduktion
- Total parenteral ernæring
- Levercirrose
- Hæmolyse

Galdesten består af kolesterol, galdepigment og calcium. Jo ↑ kolesterol der findes i galden, des ↑ risiko er der for at der udfældes kolesterolkrystaller, som omdannes til sten. Blokeres afløbet fra ductus cysticus af galdesten, kommer der ↑ tryk og muskelkontraktioner → smerter.

Tilstanden er ofte asymptomatisk i de fleste tilfælde. De klassiske symptomer opstår ofte efter fødeindtagelse. Anfaldene begynder pludseligt og nå maksimum i løbet af en time, varer ca. 1/2-3 timer, hvorefter det klinger af de følgende timer. Smerterne er kraftige, dybe og borende og lokaliseret til højre

hypochondrium med udstråling til højre scapula. Der er hyppigt kvalme og evt. opkastninger. Der kan være temperaturstigning 38-38,5°C. Patienten er ofte forpint og urolig. Der er direkte ømhed, evt. udfyldning, positiv Murphy's tegn.

Af komplikationer er der:

- Perforation – absces/peritonitis
- Mirizzi's syndrom – indkiling af sten i infundibulum, trykker på choledochus/hepaticus og kan medføre fistel til choledochus/hepaticus
- Galdestenileus – tarm adhærer sig til den inflammerebet galdeblære, væggene forsvinder pga. inflammation og der dannes fistel, hvorigennem kan stenene obstruere tarmens lumen og giver intermitterende ileussyptomer.

Diagnosen stilles ved UL-scanning og på anamnese. Af blodprøver tages bilirubin, basisk fosfatase, ALAT samt koagulationsfaktorer II-VII-X.

Behandlingen består i fjernelse af galdeblæren,olecystektomi, hvis der er hyppige smerteanfald og det begynder at påvirke patientens sociale liv.

AKUT CHOLECYSTITIS

Akut indsættende betændelse i galdeblæren ledsaget af øvre abdominalsmerter og feber. Incidens er ca. 400-500 tilfælde/år.

Tilstanden skyldes obstruktion af ductus cysticus med en kemisk irritation af galdeblæren med efterfølgende bakteriel infektion. Tilstanden kan ses ved sten i galdeblæren, efter større traumer eller kirurgi.

Symptomerne begynder i form af et galdestensanfald, der trækker ud og ledsages af temperaturforhøjelse til 38-38,5°C. Smerterne er konstante og bliver værre og værre. Hos få vil man kunne mærke en lille udfyldning. Ved meget svære tilfælde er der peritoneal reaktion. Der kan også være let icterus pga. afklemning af ductus choleduchus.

Diagnosen stilles ved UL-scanning og behandlingen i de fleste tilfælde er subakut laparoskopiskolecystektomi. UL-vejledt drænage tilbydes til de højrisikopatienter i den akutte fase til der kommer ro på, herefter elektiv operation. Antibiotika anvendes ved feber/sepsis.

CHOLEDOCHOLITHIASIS

Sten i de dybe galdeveje hos patienter med galdevejs sygdomme.

Tilstanden kan være asymptomatisk, men hos en del patienter er der smerteanfald ved obstruktion af papilla Vateri, og der ses icterus. Der er kvalme og opkastninger. Afføringen er bleg og urinen mørk.

De vigtigste komplikationer til choledochussten er cholangitis, der videre kan udvikles til sepsis (feber 39°C); og galdestenspancreatitis, hvor den sidste skyldes obstruktion af ductus pancreaticus, hyppigst pga. indkilet sten i ductus choleduchus ved Papilla Vateri.

Der er ↑ P-Basisk fosfatase og ↑ P-Bilirubin som tegn på obstruktiv icterus. Stenene kan påvises ved UL-scanning, der viser dilatation af ductus choleduchus.

Af andre undersøgelser er der følgende:

- UL-scanning – patientvenlig, let at anvende, men sten i de dybe galdeveje kan overses og er undersøgt afhængig
- CT-scanning – patientvenlig og undersøgt uafhængig, reproducerbar. Kan afklare årsagen til obstruktion i op til 90 %, men patienter bliver udsat for stråler
- Endoskopisk UL-undersøgelse
- MRCP – kan fremstille galde og pancreasgangene meget tydeligt og er uskadelige for patienten, men der kan ikke laves diagnostiske eller terapeutiske procedurer
- Peroperativ kolangiografi
- ERCP – kan fremstille galdeveje og pancreasgangsystemet. Der er mulighed for terapi f.eks. sten fjernelse, papillotomi, dræn og der kan tages biopsier, men komplikationsfrekvensen (f.eks. akut pancreatitis) er relativ høj og kræver stor erfaring

Behandlingen består af ERCP med papillotomi, hvor papilla Vateri spaltes med en opvarmelig tråd, således at stenene kan udrømmes med en stenfanger. Over 90 % af choledochusstenene kan behandles på den måde, mens de resterende knuses lokalt med ultralyd. For at behandle cholangitis gives antibiotika.