

Gallreflux kan vara bidragande orsak till esofagit

Hos en liten andel av patienter med gastroesofageal refluxsjukdom uteblir symtomlindring trots hämning av saltsyraproduktionen. I och med möjligheten att mäta reflux av duodenalinnehåll till esofagus har man spekulerat i om sådan reflux kan förklara svår gastroesofageal refluxsjukdom. Man har sett att duodenogastroesofageal reflux inducerat cellförändringar i esofagus hos djur och att patienter med Barretts esofagus har en ökad frekvens reflux av galla.

Gastroesofageal refluxsjukdom är ett mycket vanligt tillstånd, och epidemiologiska studier har visat att cirka 60 procent av den vuxna befolkningen någon gång haft besvär med halsbränna, varav ungefär hälften hade signifikanta besvär under mer än tre månader det senaste året [1]. Gastroesofageal reflux kan vidare vara en orsak till kronisk heshet, bröstsmärtor och vuxenastma. I litteraturen redovisas att var tionde esofagitpatient får metaplastiska förändringar i distala esofagus, så kallad Barretts esofagus [2], och var tionde patient med metaplasi utvecklar cancer. Detta är dock fortfarande kontroversiellt då dynamiken och naturalhistorien hos Barretts esofagus är ofullständigt studerad, om än ett mycket aktivt forskningsfält.

Ulceration i esofagus beskrevs 1928 [3], och 1932 beskrev Mallory och

Weiss kroniska ulcera i kardia, som de föreslog orsakade av reflux av saltsyra och alkoholkonsumtion [4]. 1935 postulerade Winkelstein att esofagit orsakades av saltsyra och pepsin [5]. Att andra skadliga ämnen än syra och pepsin också förekommer i refluxat till esofagus är dock mindre väl känt. Patienter som gastrektomerats eller lider av aklorhydri efter atrofisk gastrit med pernicios anemi kan också utveckla tecken till gastroesofageal refluxsjukdom.

Dessutom botar effektiv farmakologisk syrahämning endast 90 procent av fallen med lätt esofagit och endast 50 procent av fallen med svår esofagit [6, 7]. Det finns således anledning att tro att andra ämnen än saltsyra kan vara inblandade i utvecklande av gastroesofageal refluxsjukdom. I och med att man nu har möjlighet att mäta förekomst av bilirubin i esofagus (Biltec 200, Synectics, Stockholm) under 24 timmar samtidigt med konventionell 24 timmars pH-mätning har det visat sig att reflux av galla till esofagus förekommer i större utsträckning än vad som tidigare var känt [8,9]. Patogenesen till gastroesofageal refluxsjukdom är multifaktoriell (Tabell I), och målsättningen med den här sammanställningen är att belysa nya data kring förekomst av reflux av galla till esofagus och dess möjliga patogenetiska betydelse vid uppkomst av gastroesofageal refluxsjukdom och dess komplikationer.

Undersökningmetoder för att studera gallreflux

Man har idag ett flertal metoder, med olika för- och nackdelar, för att undersöka förekomsten av gallreflux till esofagus. Nedan följer en sammanställning av dessa undersökningsmetoder.

Endoskopi: Alla endoskopister har ibland noterat förekomst av gallfärgad vätska i antrum. Det går dock inte att korrelera denna förekomst till risken att utveckla epitelskador. Dessa bör snarast vara korrelerade till den totala exponeringstiden för refluxvätskan, och det går inte att via endoskopet kvantifiera hur mycket av den gallfärgade vätskan som ses som faktiskt refluxerar till esofagus.

Skintigrafi: Flera av de teknetiumföreningar som används vid olika skin-

tigrafiska undersökningar, exempelvis Tc-hydroxyiminoacetat (HIDA) eller diisopropyliminodiacetat (DISIDA), utsöndras i hög koncentration i gallträdet och tillåter visualisering av reflux i gammakamera. Metoden tar dock inte hänsyn till refluxvätskans intermittenta karaktär. Längre mätperioder är inte praktiska och kvantifieringen blir väldigt grov. Vidare får man ofta störningar av distal arm som ligger nära ventrikeln. Försök att komma runt detta har gjorts genom konstruktion av en gammadetekterande ventrikelsond, med lovande resultat [10]. Den externt detekterande metoden ger dock en möjlighet att få en epidemiologisk uppfattning om gallreflux då man vid varje myokardskintigrafi kan få en grov uppfattning om duodenogastrisk reflux enär de märkta substanserna utsöndras i gallan. En färsk studie har visat en stark korrelation mellan skintigrafisk reflux och förekomst av övre gastrointestinala symtom [11].

Aspiration: Försök att med sond i esofagus utföra intermittenta aspirationer och i dessa analysera gallsaltskon-

Tabell I. Några faktorer som anses bidra till utvecklande av gastroesofageal refluxsjukdom.

Antirefluxbarriär vid gastroesofageala övergången

Nedre esofagussfinkterfunktionen (LES)
Diafragmala crura
Transienta relaxationer av LES
Hiatusbräck

Försämrade tömning av esofagus

Svaga kontraktioner i esofagus
Okoordinerad esofagusmotorik
Minskad salivproduktion

Nedsatta försvarsmekanismer i esofagusmukosan

Faktorer från ventrikeln

Ökad syrasekretion med reflux av syra och pepsin till esofagus
Fördröjd ventrikeltömning
Kraftig utspänning av ventrikeln
Gallreflux till ventrikel och esofagus

Externa faktorer

Födoämnen som relaxerar LES
Fettrik diet
Rökning
Läkemedel
Alkohol

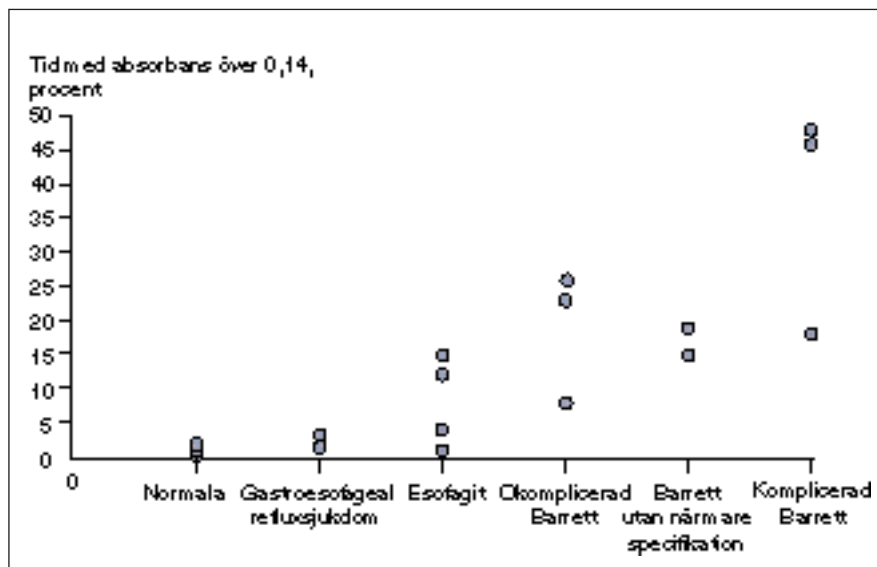
Författare

JACOB FREEDMAN
specialistläkare

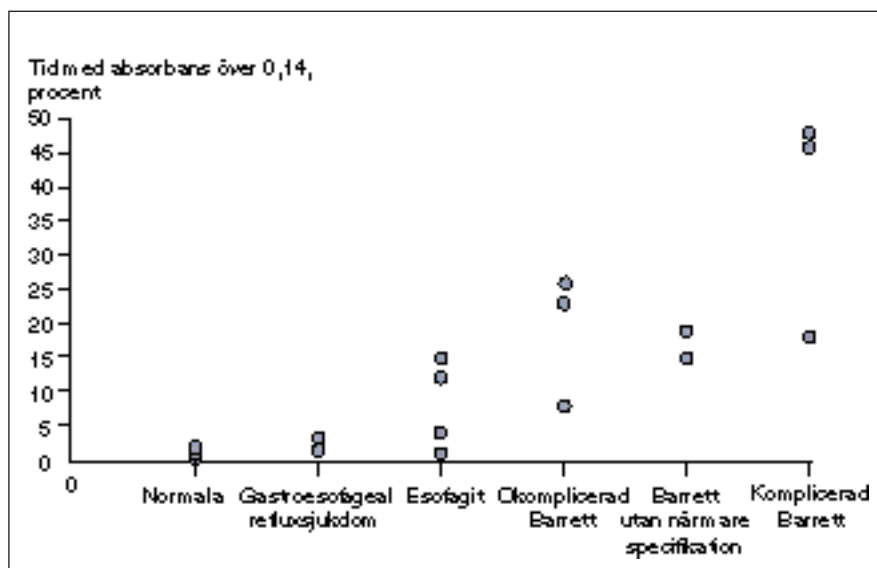
ERIK NÄSLUND
med dr, ST-läkare

LARS GRANSTRÖM
docent, överläkare

LARS BACKMAN
docent, överläkare; samtliga enheten för kirurgi, Karolinska institutet vid Danderyds sjukhus, Stockholm.



Figur 1. Medianvärden för gallsyrareflux till esofagus. Bilden visar ett »scattergram» över de studier som finns publicerade avseende hur graden av gallsyrareflux till esofagus, där varje punkt motsvarar ett medianvärde, korrelerar till esofagitens grad [40-42, 44-46].



Figur 2. »Scattergram» visande hur stor del av olika patientgrupper som har gallsyrareflux till esofagus. Här kan man utläsa hur gallrefluxförekomsten klart och signifikant ökar med refluxsjukdomens grad [40, 44-46].

centrationer har utförts. Denna teknik speglar återigen inte refluxvätskans intermittenta karaktär. Man har i studier ej kunnat påvisa att gallsyror skulle förekomma i tillräckligt höga koncentrationer för att ge epitelskador i esofagus [12].

pH-mätning: Problemen med refluxvätskans intermittenta karaktär har man försökt att lösa genom detektion av det alkaliska duodenalinnehållet med hjälp av ambulatorisk 24 timmars pH-mätning i ventrikel och esofagus. Metoden har dock visat sig vara dålig. Saliv, mat och sekretion från submukösa esofaguskörtlar har visat sig höja pH i esofagus och ventrikel. Duodenogastrik reflux förekommer även vid pH under 7, och man har faktiskt visat att man missar >85 procent av refluxtillfällena i esofagus om man sätter likhetstecken

mellan alkalisk reflux och duodenogastrik reflux [13]. I undersökningar som baseras endast på pH-mätningar har man ej kunnat visa på någon korre-

lation mellan alkalisk reflux och esofagitförändringar [14].

Ambulatorisk 24 timmars bilirubinbindetektion: Med hjälp av en tunn fiberoptisk kabel som nedförs till mätområdet, exempelvis fasttejpade vid en pH-sond, kan man ambulatoriskt och kontinuerligt mäta ljusabsorptionen vid 453 nm, där bilirubin har en absorptionsstopp (Biltec 2000, Syntectics, Stockholm). Metoden har validerats i olika studier och ger en linjär korrelation mellan ljusabsorption och bilirubinkoncentration [15]. Vid pH under 3,5 underskattas dock bilirubinkoncentrationen med minst 30 procent beroende på en dimerisering av gallpigmentet [16]. Det är fullt möjligt att genomföra pH-mätning och bilirubinmätning parallellt. När man med denna teknik registrerat pH och bilirubin samtidigt har man kunnat visa att samtidig reflux av syra och galla är mycket vanlig hos patienter med Barretts esofagus (21/27) jämfört med patienter med erosiv gastrit (4/10) och med symptom utan epitelskada (6/16). I normalmaterialet var förekomsten av duodenogastroesofageal reflux 2/25 [13].

Reflux till ventrikeln

Komplikationer till klassisk magsårskirurgi med magsmältor resistent mot syrahämmande mediciner, gallkräkningar samt vikttnedgång går ofta under benämningen refluxgastrit. Symptomtriaden uppstår hos 5-35 procent av patienter opererade med ventrikelresektioner ad modum Billroth I, Billroth II, gastroenteroanastomos och pyloroplastik [17, 18]. Symtomen debuterar efter mycket varierande latens, 1 vecka till 45 år [19]. Det är allmänt accepterat att orsaken är reflux av duodenalinnehåll till ventrikeln. Mikroskopiskt kan man finna ödem i anastomosen, erosioner, foveolär hyperplasi, vasculär stas och intestinal metaplasi [20]. Symtombilden är mer associerad till mängd reflux än till förekomst av *Helicobacter pylori* [21]. I refluxvätskan är olika gallsyror destruktiva vid olika pH bero-

Agens	pH7	pH2	
H ⁺	0	0	
Pepsin	0	→	
Trypsin	→	0	
Konj gallsyror	0	→	
Okonj gallsyror	→	0	
			Saltsyra ensamt ger liten skada Ger cellskada i sur miljö Ger morfologiska skador men liten barriärskada Detergenter som ger liten morfologiska skada men betydande barriärskada genom att skada cellmembran

Figur 3. Bilden visar en schematisk översikt över de ämnen som ingår i den duodenogastroesofageala refluxen och som har visats ge esofagusskador i olika studier [47-51].

ende på deras olika pKa [22]. Epidemiologiska studier har visat att Billroth II-opererade patienter löper en högre risk än icke opererade att insjukna i ventrikelcancer [23]. Det faktum att gallsalter inducerar metaplasi i ventrikeln samt att Billroth II-opererade har ökad incidens av ventrikelcancer har tolkats som att gallsalter har en roll i karcinogenesen. Detta antagande finner stöd i djurexperimentella studier [24].

Mekanismerna bakom den duodenogastriska refluxen är lätta att förstå efter ventrikelkirurgi, men man har även visat att de flesta med normal anatomi i regionen har backflöde av duodenalinnehåll. Detta inträder i slutet av fas 2 i det migrerande motorkomplexet samt når ett minimum under fas 3 [25]. Orsakerna till denna fysiologiska pylorusinsufficiens är dåligt kända.

Reflux till esofagus

I olika djurmodeller har man studerat effekten av duodenogastroesofageal reflux. Då esofagus hos katt perfunderades med enbart galla, pankreassaft eller med en kombination av dem båda in vivo, utvecklades esofagit vid alla tre tillfällena, men perfusion av enbart galla orsakade mer uttalade förändringar än pankreassaft [26]. Enbart saltsyra orsakar relativt lite skada, men då saltsyra kombineras med pepsin eller gallsalter ser man uttalade förändringar i esofagsmukosan [27,28]. Pepsin har liten påverkan på mukosan vid neutralt pH, till skillnad från trypsin som är inaktivt i sur miljö, men orsakar svår epitelskada vid pH 7,5 [29,30]. Gallsyror skadar sannolikt mukosan genom att absorberas in i epitellen och där orsaka förändringar i den cellulära metabolismen [31]. Således har djurförsök visat att alla de ingående beståndsdelarna i duodenogastroesofageal reflux kunnat orsaka esofagit.

Dessa resultat måste dock tolkas med försiktighet. Det är svårt att extrapolera resultat från djurmodeller till människa, och i en del av de tidiga undersökningarna utfördes ingen koncentrationsbestämning av de gallsalter som användes i försöken. I en undersökning av koncentrationen av gallsalter hos patienter med gastroesofageal refluxsjukdom fann man koncentrationer mellan 0 och 0,6 mmol/l [32], medan man i de undersökningar som gjorts på djur använt koncentrationer mellan 1 och 20 mmol/l.

Effekten av saltsyra och galla förstärks sannolikt om de förekommer tillsammans. Hos hundar har man visat att Barretts epitel utvecklas vid exponering för enbart syra och syra tillsammans med galla, dock ej för enbart galla [33]. Liknande resultat har man erhållit i försök med råttor. Då råttan genomgick

gastrektomi och esofagojejunostomi utvecklades Barretts epitel i esofagus lättare om råttan samtidigt svalde vatten med pH 1,8 än om vattnet höll ett pH på 6,5 [34].

Liknade resultat har visats för risken att utveckla esofaguscancer. Råttor som opereras med en duodeno-esofageal anastomos utvecklar cancer, såväl adenokarcinom som skivepitelcancer, i esofagus i högre grad än råttor utan anastomos [24]. Det föreligger också ett klart samband mellan Barretts esofagus och risken att utveckla adenokarcinom i esofagus [35]. Risken att utveckla ventrikelcancer har minskat under senare år medan risken att utveckla cancer i esofagus och kardia ökar [36]. Det är möjligt att den ökande incidensen av Barretts esofagus är en bakomliggande orsak, och detta har lett till att man nu i vissa fall rekommenderar esofagusresektion för yngre patienter med dysplasi i sitt Barrettepitel [37].

Nya data från en retrospektiv undersökning visar dock att patienter som opererats med ventrikelkirurgi inte har en ökad risk att insjukna i adenokarcinom av esofagus [38]. Det verkar också som om patienter som behandlas konservativt för sin gastroesofageala refluxsjukdom sällan progredierar från mild esofagit till komplikationer som Barretts esofagus [39]. Det finns således idag motstridiga data när det gäller risken att utveckla komplikationer till gastroesofageal refluxsjukdom, som Barretts esofagus, och det är sannolikt att etiologin är multifaktoriell.

Studier på människa

I och med utvecklandet av Biltec 2000 går det att enkelt mäta förekomsten av bilirubin i esofagus. Man har funnit god korrelation mellan syra- och gallreflux, och den längsta tiden med reflux av syra och galla har man funnit hos patienter med Barretts esofagus [40]. Man har dessutom funnit att patienter med komplikation till sin Barretts esofagus (ulceration eller striktur) hade mer tid med reflux av galla och syra jämfört med patienter utan komplikation till sin Barretts esofagus [41]. Vi har i Figur 1 och 2 sammanställt en del av de undersökningar som är publicerade avseende 24 timmars bilirubinmätning hos människa.

Det är viktigt att påpeka att Biltec 2000-systemet endast mäter bilirubin semikvantitativt, då dimerisering av bilirubin sker vid låga pH-värden. Det är viktigt att patienten får noggranna instruktioner att undvika föda som kan påverka absorptionsen. Dessutom saknas idag en internationell standard för hur man ska tolka resultaten, vilka gränsvärden som ska användas, vad

som anses som normalvärden och om måltidsperioden ska inkluderas i analysen.

Forskningen kring reflux av galla till esofagus är i sin linda. Sannolikt är reflux av syra och pepsin de viktigaste orsakerna till skada på esofagus, Figur 3, men reflux av duodenalinnehåll tillsammans med dessa två ämnen kan utgöra ytterligare en faktor i patogenesen av gastroesofageal refluxsjukdom och dess komplikationer. Patienter med Barretts esofagus synes ha en ökad förekomst av gallreflux jämfört med normala kontroller och patienter med gastroesofageal refluxsjukdom utan Barretts esofagus. Behandling med omeprazol minskar även reflux av galla till esofagus, sannolikt genom att minska mängden sekretion i ventrikeln [42], men preliminära data talar för att behandling med omeprazol inte reducerar tiden med gallreflux till en normal nivå, endast kirurgi med fundoplikation gör detta [43]. Det är möjligt att patienter med gallreflux därför ska erbjudas kirurgisk behandling, men några sådana rekommendationer kan dock ej ges för tillfället.

Det är osäkert om mätning av gallreflux någonsin kommer att utföras rutinmässigt vid utredning av patienter med refluxesofagit. Trenden är snarare att utveckla icke invasiva metoder; till exempel behandlingsförsök med protonpumpshämmare.

Vi utför mätning av både syra och bilirubin under 24 timmar hos patienter med tecken på esofagit inom ramen för några kliniska studier. Undersökningar med 24 timmars bilirubinmätning kan kanske belysa varför vissa patienter har symtom på gastroesofageal refluxsjukdom trots maximal syrahämning och varför incidensen av Barretts esofagus ökar.

Oroande ökning av cancer i kardia och esofagus

Det är möjligt att reflux av duodenalinnehåll har en roll vid patogenesen för gastroesofageal refluxsjukdom och dess komplikationer. Om detta kommer att ha någon inverkan på behandlingsstrategier för gastroesofageal refluxsjukdom är dock osäkert. Det är oroande att insjuknandet i adenokarcinom av kardia och esofagus ökar med 10 procent årligen, och det är möjligt att studier av gallreflux till esofagus kan öka förståelsen kring denna incidensökning.

Referenser

5. Winkelstein A. Peptic esophagitis: a new clinical entity. JAMA 1935; 104: 906-9.
9. Champion G, Richter JE, Vaezi MF, Singh S, Alexander R. Duodenogastroesophageal

ANNONS

- reflux: relationship to pH and importance in Barrett's oesophagus. *Gastroenterology* 1994; 107: 747-54.
13. Kauer WKH, Peters JH, DeMeester TR, Ireland AP, Bremner CG, Hagen SA. Mixed reflux of gastric and duodenal juices is more harmful to the esophagus than gastric juice alone. *Ann Surg* 1995; 222: 523-33.
 14. Mattioli S, Felice V, Pastina M, Pilotti V, D'Ovidio F, Bacchi ML et al. Duodenogastric and non acid gastro-oesophageal reflux in patients with reflux oesophagitis. *Hepato-gastroenterology* 1995; 42: 360-6.
 16. Fein M, Fuchs KH, Bohrer T, Freys SM, Thieve A. Fiberoptic technique for 24-hour bile reflux monitoring. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 216-25.
 22. Marshall REK, Anggiansah A, Owen WJ. Bile in the oesophagus: clinical relevance and ambulatory detection. *Br J Surg* 1997; 84: 21-8.
 24. Attwood SE, Smyrk TC, DeMeester TR, Mirvish SS, Stein HJ, Hinder RA. Duodenoesophageal reflux and the development of oesophageal adenocarcinoma in rats. *Surgery* 1992; 111: 503-10.
 25. Keane FB, DiMaggio EP, Malagelada JR. Duodenogastric reflux in humans: Its relationship to fasting antroduodenal motility and gastric, pancreatic and biliary secretion. *Gastroenterology* 1981; 81: 726-31.
 26. Cross FS, Wangenstein OH. Role of bile and pancreatic juice in production of oesophageal erosions and anemia. *Proc Soc Exp Biol Med* 1961; 77: 862-6.
 27. Safaie-Shirazi S, DenBensten L, Zike WL. Effect of bile salts on the inoic permeability of the oesophageal mucosa and their role in the production of oesophagitis. *Gastroenterology* 1975; 68: 728-33.
 29. Kivilaakso E, Fromm D, Silen W. Effect of bile salts and related compounds on isolated oesophageal mucosa. *Surgery* 1980; 87: 280-5.
 30. Lillemoe KD, Johnson LF, Harmon JW. Role of the components of the gastroduodenal contents in experimental acid oesophagitis. *Surgery* 1982; 92: 276-84.
 32. Gotley DC, Morgan AP, Ball D, Owen RW, Cooper MJ. Composition of gastro-oesophageal refluxate. *Gut* 1991; 32: 1093-9.
 39. Isolaari J, Luostarinen E, Isolaari E, Reinikainen P, Viljakka M, Keyrilainen O. Natural course of gastroesophageal reflux disease: 17-22 year follow-up of 60 patients. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 37-41.
 40. Champion G, Richter JE, Vaezi MF, Singh S, Alexander R. Duodenogastroesophageal reflux: relationship to pH and importance in Barrett's oesophagus. *Gastroenterology* 1994; 107: 747-54.
 44. Kauer WKH, Peters JH, DeMeester TR, Ireland AP, Bremner CG, Hagen JA. Mixed reflux of gastric and duodenal gastric juice is more harmful to the oesophagus than juice alone. *Ann Surg* 1995; 222: 525-33.
 45. Vaezi MF, Richter JE. Role of acid and duodenogastroesophageal reflux in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 1996; 111: 1192-9.
 46. Fein M, Ireland A, Ritter M, Peters J, Hagen J, Bremner C et al. Duodenogastric reflux potentiates the injurious effects of gastroesophageal reflux. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 1997; 1: 27-33.
 48. Lillemoe KD, Johnson LF, Harmon JW. Alkaline oesophagitis: a comparison of the ability of components of gastroduodenal contents to injure the rabbit oesophagus. *Gastroenterology* 1983; 85: 621-8.
 51. Harmon JW, Johnson LF, Maydonovitch CL. Effects of acid and bile salts on the rab-

bit oesophageal mucosa. *Dig Dis Sci* 1981; 26: 65-72.

En fullständig referenslista kan erhållas från Jacob Freedman, kirurgiska kliniken, Danderyds sjukhus, 182 88 Danderyd.

Summary

Biliary reflux may be a contributory cause of oesophagitis

Jacob Freedman, Erik Näslund, Lars Granström, Lars Backman

Läkartidningen 1998; 95: 4086-90

In recent years duodenogastric reflux has been recognised as a possible cause of oesophagitis. Alone or in combination, bile salts, trypsin, pepsin, and hydrochloric acid have all been shown to cause oesophagitis. Duodenal content in the oesophagus can be measured by means of a new fibre-optic sensor, Bilitech 2000, a device measuring the occurrence of bilirubin and yielding 24-hour readings from the distal oesophagus. Studies in which the device has been used have shown oesophageal bilirubin to be increased in patients with oesophagitis, especially in the subgroup with such complications as oesophageal stricture or ulceration, or Barrett's oesophagus. The evidence suggests that unsatisfactory response to proton pump inhibitors in reflux patients might be due to an increase in duodenal reflux, and should be treated surgically with fundoplication or biliary diversion. This may also be true of oesophagitis patients with complications, though this remains to be shown in clinical studies.

Correspondence: Dr Jacob Freedman, Consultant, Dept of Surgery, Danderyds sjukhus, S-182 88 Danderyd.

Månadens sjukhus

Konst i bergrum vid Södersjukhuset

Under september månad är Södersjukhuset »Månadens sjukhus» i Stockholm.

På Södersjukhuset påbörjades den konstnärliga utsmyckningen i större omfattning på 1960-talet. Till de mest spännande ombyggnaderna under senare tid hör det s k Bergrummet, ett skyddsrum som är insprängt i berget och som används som akut- och katastrofmedicinskt centrum i fredstid.

Visningarna av konsten på Södersjukhuset är koncentrerade till Bergrummet, där besökaren i en fullständigt unik miljö möter fantasieggande konstverk av bland andra Birgitta Wennerling, Roland Ljungberg, skulptörerna Lars Olof Loeld, Marilyn Gierow och Åke Pallarp samt glaskonstnären Klas Göran Tinbäck.

Kostnadsfria konstvisningar för allmänheten äger rum två gånger i veckan. Deltagarantalet är begränsat till 30 personer per visning.

Upplysningar, liksom bokning av visning på annan tid, på telefon 08-737 31 10.

Under Kulturhuvudstadsåret visas delar av Stockholms läns landstings stora konstsamling för första gången för allmänheten. Sju sjukhus öppnar sina portar (augusti månads sjukhus var Huddinge – se *Läkartidningen* 34/98).

Ytterligare information lämnas av projektledare Ebba Gillbrand (08-737 30 52) eller konstnämndens sekreterare Gudrun Nordström Stensson (08-737 31 08).



»Näcken», ett verk av Åke Pallarp, visas i Bergrummet vid Södersjukhuset, »Månadens sjukhus» under september.