



Muskelantistoffer ved myasthenia gravis

Myasthenia gravis er en autoimmun sykdom som hovedsakelig er forårsaket av antistoffer mot acetylkolinreseptor (AChR) i den postsynaptiske muskelmembranen. Andre ikke-AChR muskelantistoffer, mot titin og ryanodinreseptor (RyR) forekommer i tillegg hos mange pasienter med denne sykdommen.

Avhandlingen belyser forekomsten av disse muskelantistoffene og deres relasjon til sykdommens alvorlighetsgrad hos pasienter med tidlig (før 50 år) og sen (50 år eller eldre) sykdomsdebut, samt pasienter med tymom. Den omhandler også IgG subklassedistribusjonen og potensielle mekanismer for immunologiske skadevirkninger av titin- og RyR-antistoffene. Antistoffene ble detektert med radioimmunoassay (RIA), ELISA, Western blot, og immunfluorescens-teknikk. Alvorlighet av myasthenia gravis ble gradert ved kliniske skalaer (Osserman; ADL-MG).

AChR-, SH-, titin-, CA-, og RyR-antistoffer forekom hos respektive 85 %, 34 %, 34 %, 25 %, og 14 % av pasientene. For pasientene med tymom var antistoffenes forekomst henholdsvis 100 %, 75 %, 95 %, 70 %, og 70 %. Forekomsten av ikke-AChR-antistoffene var høyest i gruppene med tymom og sen sykdomsdebut. AChR-antistoffkonsentrasjonen var høyest i tidligdebutgruppen. Sykdommen var mer alvorlig hos pasienter med tymom enn hos pasienter i tidligdebutgruppen, mens tymomgruppen og sendebutgruppen hadde like alvorlig grad av myasthenia gravis. Titin-, CA- og RyR-antistoffer forekom i større grad hos pasienter med alvorlig sykdom. Kun subklassene IgG-1 og IgG-4 var representert i titinantistoffene. De fleste pasienter hadde begge subklassene og med høyest titer for IgG-4. Derimot var alle IgG-subklassene representert i RyR-antistoffene, med IgG-1 som den mest dominerende. I de fleste myasthenia gravis-sera med titin- og/eller RyR-antistoffer var disse antistoffene i stand til å aktivere komplement in vitro. Tymektomi (med pre-tymektomi plasmautskifting) hadde en forbigående positiv effekt hos sendebutpasienter.

Avhandlingen viser at kombinasjonstesting for titin- og RyR-antistoffer gir 95 % diagnostisk sensitivitet og spesifisitet og 70 % positiv prediktiv verdi for forekomsten av tymom hos en pasient med myasthenia gravis. Tymom i seg selv forårsaker neppe

en mer alvorlig sykdom, men forekomsten av ikke-AChR-antistoffer korrelerer med sykdommens alvorlighetsgrad. Komplementaktivering er en potensiell patogenetisk mekanisme. Tilstedeværelse av titin- og RyR-antistoffer reduserer sjansen for bedring av myasthenia gravis etter tymektomi hos pasienter med sen sykdomsdebut.

Avhandlingens tittel

Muscle autoantibodies in myasthenia gravis: clinical, immunological, and therapeutic implications

Utgår fra

Institutt for nevrologi

Disputas 9.11. 2001

Universitetet i Bergen

Fredrik Romi

fredrik.romi@haukeland.no

Nevrologisk avdeling

Haukeland Sykehus

5021 Bergen



Refluksøsofagitt

Refluksykdom er blant de store «folkesykdommene». Sykdommen forekommer hos inntil 16 % av befolkningen i Norge. Refluksøsofagitt skyldes refluks av ventrikkel- og duodenalinnhold til oesophagus, og de karakteristiske symptomene er halsbrann og oppstøt. Ikke alle har endoskopisk synlig vevsskade. Viktige patofysiologiske mekanismer er hypoton nedre lakkemusklatur i oesophagus (LOS) og paradoks relaksasjon av LOS (TLOS). Sykdommen behandles med syrereduserende medisin eller operasjon.

Patofysiologiske forhold i ventrikkelen er på flere måter av betydning for sykdommen. Tidligere studier har vist nedsatt ventrikkeltømming for fast føde hos 50 % av pasientene. Ca. 30–50 % av pasientene har *Helicobacter pylori*-infeksjon, men betydningen av denne infeksjonen er usikker, og det er usikkert om bakterien bør fjernes hos dem som har den. Noen har observert symptomforverring og utvikling av øsofagitt etter eradikasjon av bakterien. Det er også påvist reboundeffekt etter bruk av syrepumpehemmende (PPI) medisin. Dette er imidlertid vist hos andre pasientgrupper, og det er ikke sikkert om dette også gjelder pasienter med refluksøsofagitt. Pasienter med refluksøsofagitt må bruke syrehemmende medisin i årevis, og det er uvisst om det fører til toleranseutvikling mot medisinen.

Hensikten med denne studien var: å kartlegge syrelekkasjen i spiserøret før og etter fjerning av *H. pylori*, å studere om det er toleranseutvikling ved bruk av omeprazol, og å studere magesekkens evne til utvidelse (akkommodasjon) i forbindelse med et måltid.

I to studier undersøkte vi kort- og langtidseffekt av å fjerne bakterien *H. pylori* fra magesekken ved måling av 24-timers pH samt undersøkelse av histologien i biopsier fra mageslimhinnen. Fjerning av *H. pylori* gav ikke noen signifikant endring, verken av syrelekkasjen til spiserøret, surhetsgraden i magesekken eller graden av refluksymptomer. Slimhinnen i magesekken ble normalisert (gastritten ble borte).

I et annet arbeid viste vi at langtidsbehandling med omeprazol ikke førte til toleranseutvikling. 20 mg omeprazol kontrollerte effektivt refluksymptomene og holdt ventrikkelens surhetsgrad på et stabilt lavt nivå.

Ved hjelp av todimensjonal ultralyd, undersøkte vi magesekkens akkommodasjonsevne. Vi fant at den proksimale del av magesekken utvidet seg unormalt mye hos pasienter med refluksøsofagitt sammenliknet med hos friske personer, samtidig som pasientene følte seg mer oppfylt etter måltidet. Det var en sammenheng mellom unormal akkommodasjon av den proksimale del av magesekken og følelse av oppfylthet etter måltidet.

I den siste studien ble nøyaktighet og presisjon av et nytt tredimensjonalt ultralydssystem for volumestimerting av organer undersøkt ved hjelp av en barostatballong plassert i proksimale del av magesekken. Systemet bestod av en ultralydskanner med en ombygd magnetometer-basert posisjons- og orienteringsmåler (POM). Vi fant at dette 3D-ultralydssystemet var meget nøyaktig og presist for å beregne volum av magesekken. Systemet resulterte også i lav intra- og interobservatørfeil.

Denne ikke-invasive metoden ble deretter benyttet til måling av intragastrisk distribusjon samt av volum av hele magesekken etter et flytende måltid. Vi kunne vise at pasienter med lett refluksøsofagitt har stort volum i proksimale del av magesekken og økt proksimal/distal intragastrisk volumratio i tidlig fase etter et måltid.

Avhandlingen viser:

– Eradikasjon av *H. pylori* hos pasienter med lett refluksøsofagitt endrer ikke ventrikkelens aciditet, lekkasje av syre til spiserøret eller pasientens symptomer

– Behandling med 20 mg omeprazol i seks måneder medfører ikke toleransutvikling
– Med nye ultrasonografiske metoder kan man med nøyaktighet måle volum i magesekken samt magesekkens form og evne til å tilpasse seg et måltid
– Pasienter med lett refluksøsofagitt får en unormal utvidelse av den proksimale del av magesekken etter et måltid. Dette kan representere en viktig patogenetisk mekanisme ved refluksøsofagitt.

Siden eradikasjon av *H pylori* ikke gir symptomlindring, anbefaler vi verken testing for *H pylori* eller eradikasjonsterapi som rutine hos disse pasientene.

Avhandlingens tittel

Gastric factors in the pathogenesis of reflux oesophagitis

Utgår fra

Gastroenterologisk seksjon
Medisinsk institutt

Disputas 14.9. 2001

Universitetet i Bergen

Solomon Tefera

stef@haukeland.no

Seksjon for fordøyelsessykdommer
Medisinsk avdeling
Haukeland Sykehus
5021 Bergen



Mikrobiell resistens

Nosokomiale infeksjoner rammer 5–10% av alle sykehuspasienter. Hyppigst forekommer urinveisinfeksjoner, nedre luftveisinfeksjoner, kirurgiske sårinfeksjoner og septikemi. Septikemi er blant de alvorligste infeksjonene. En undersøkelse av 1286 pasienter med bakteriemi ved Haukeland Sykehus i en 15-årsperiode viste at insidensen av septikemi økte signifikant til 8,7 tilfeller per 1000 innleggelser, og at forekomsten av hvite stafylokokker, ofte meticillinresistente, økte mest og var i slutten av 1980-årene hyppigste årsak til nosokomial septikemi. Økt forekomst av meticillinresistente stafylokokker og *Clostridium difficile*-assosiert diaré førte til et raskt stigende forbruk av vankomycin i norske sykehus.

Fra 1995 ble flere pasienter ved Haukeland Sykehus infisert med høygradig ampicillinresistente *Enterococcus faecium*, og til nå er mer enn 450 pasienter blitt infisert. Genetiske markørundersøkelser bekreftet et klonalt infeksjonsutbrudd som begynte ved sykeposter med relativt høyt vankomycinforbruk. Enterokokkisloater fra fire pasienter hadde også vankomycinresistens av vanB-type. Umiddelbar isolering av disse pasientene var trolig årsaken til at den vankomycinresistente varianten ikke spredte seg. Av de 149 første tilfellene med ampicil-

linresistente enterokokkinfeksjoner hadde 65% urinveisinfeksjon, 21% sårinfeksjon, 9,4% bakteriemi og 4,7% andre infeksjoner. Kontrollundersøkelser viste at pasientene med enterokokkinfeksjon hadde 9,8% overdødelighet. Logistisk regresjonsanalyse viste at følgende forhold var signifikante risikofaktorer for infeksjon: underliggende gastrointestinal eller nevrologisk sykdom, antibiotikabruk utover ti dager, langvarig sykehusopphold og kefalosporinbruk. Mange pasienter ble kolonisert med resistente enterokokker i tarmen uten å utvikle infeksjon, men representerte en fare for spredning av resistente enterokokker i sykehuset. Mer enn 20% av pasientene ved enkelte sykeposter var smittebærere med ampicillinresistente enterokokker. En undersøkelse av slike smittebærere viste at mer enn ti dagers behandling med antibiotika eller behandling med fluorokinoloner var signifikante risikofaktorer for kolonisering. Hos smittebærere som leverte kontrollprøver etter utskrivning, var smittebærertilstanden eliminert etter gjennomsnittlig ni måneders observasjon.

En multisenterundersøkelse ved ti større norske sykehus viste at 6,9% av 854 undersøkte pasienter var fekale smittebærere med ampicillinresistente *E faecium* og 3,3% smittebærere med høygradig gentamicinresistente *Enterococcus faecalis*. Vankomycinresistens ble ikke påvist i disse isolatene. Bruk av antibiotika, særlig vankomycin, var signifikante risikofaktorer for å bli smittebærer med resistente enterokokker. Genetiske markørundersøkelser viste at noen få resistente enterokokkstammer i særlig grad bidrar til spredning av resistente enterokokker i norske sykehus. Trolig skyldes denne smitteoverføringen overflytting fra ett sykehus til et annet.

Undersøkelsene gav klare indikasjoner på at bedre sykehushygiene og redusert antibiotikaforbruk er viktige forutsetninger for å kunne begrense infeksjonsutbrudd med antibiotikaresistente bakterier.

Avhandlingens tittel

Resistance to antimicrobial agents with special emphasis on bacteremia and nosocomial enterococcal infections

Utgår fra

Institutt for indremedisin

Disputas 9.11. 2001

Universitetet i Bergen

Stig Harthug

stig.harthug@haukeland.no
Avdeling for sykehushygiene
Haukeland Sykehus
5021 Bergen



Helseplager blant 11–15-åringer

Tidligere undersøkelser har vist at helseplager som hodepine, ryggsmertor og nervøsitet påvirker velvære og funksjonsevne blant barn og unge. Rapportering av slike plager ser ut til å ha økt i denne aldersgruppen de siste tiårene. Et mål med avhandlingen var derfor å studere forekomsten av helseplager blant 11–15-åringer, og hvor godt vi kan måle slike plager i denne aldersgruppen ved hjelp av vanlig brukte spørreskjema. Videre var det en målsetting å se på forhold som kan påvirke nivået av plager.

Blant voksne er det anerkjent at stress på jobben kan påvirke helse negativt. Psykososiale forhold i skolens arbeidsmiljø er i liten grad blitt anerkjent som en trussel mot barn og unges helse. Tidligere forskning tyder på at deltakelse i fysisk aktivitet kan gi et lavere nivå av plager. Et siste mål var derfor å studere sammenhengen mellom fysisk aktivitet og helseplager, og se på betydningen av fysisk aktivitet i forholdet mellom skolestress og plager.

Basert på data fra Finland, Norge, Polen og Skottland, viser avhandlingen at en stor gruppe elever rapporterer et høyt nivå av helseplager allerede ved 11 års alder, med høyest nivå for jenter. Plagene uttrykkes ved psykiske eller kroppslige symptomer, men det er i stor grad de samme elevene som rapporterer et høyt nivå av begge typer plager. En oppfølgingsstudie over to og et halvt år basert på norske data viste ingen signifikant økning i rapportering av plager i denne perioden. Resultater fra norske data viste også at et høyt nivå av plager henger sammen med et høyt nivå av skolestress, og et lavt nivå av fysisk aktivitet. Sammenhengen mellom fysisk aktivitet og plager ser ut til å være svakere for jenter enn for gutter. Deltakelse i fysisk aktivitet ser ut til å ha mest positiv effekt for de elevene som opplever høyest grad av skolestress.

Et stort antall 11–15-åringer rapporterer et høyt nivå av helseplager. Slike plager ser ut til å kunne måles ved hjelp av spørreskjema i denne aldersgruppen. Plagenivået ser ut til å kunne reduseres ved hjelp av tiltak i skolemiljøet, og ved tiltak som kan øke barns og unges deltakelse i fysisk aktivitet.

Avhandlingens tittel

School related stress, physical activity, and health complaints in adolescence

Utgår fra

HEMIL-senteret

Disputas 16.11. 2001

Universitetet i Bergen

Siren Haugland

siren.haugland@isf.uib.no
Institutt for samfunnsmedisinske fag
Universitetet i Bergen
Ulriksdal 8c
5009 Bergen