



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 neurologi

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