

Prosjektoppgave ved profesjonsstudiet i medisin



Det medisinske fakultet

En studie av symptomer og funn hos pasienter undersøkt med høyoppløsnings-
øsofagusmanometri og 24 t pH-måling ved Oslo universitetssykehus, Ullevål (OUS,
U).

Er det noen sammenheng mellom ineffektiv øsofagusmotilitet og gastroøsofageal
reflukssykdom?

**Skrevet av: stud.med. Ingeborg Bergland Prestholdt og stud.med. Lars Jørgen
Garstad**

Veileder: overlege dr. med. Asle W. Medhus

INNHold

Abstract	s. 3
Innledning	s. 4
Metode	s. 10
Resultater	s. 13
Diskusjon	s. 19
Referanseliste	s. 23

ABSTRACT

Background/Aims

High resolution oesophageal manometry (HRM) is a result of recent development of catheters with an increased number of pressure sensors aimed to improve the quality of oesophageal pressure measurement and diagnosis. We wanted to conduct a descriptive analysis of the patient population referred to HRM and ambulatory 24 h pH-monitoring at Oslo university hospital, Ullevål, regarding age, gender, presenting symptoms and the main findings of oesophageal manometry- and pH-monitoring. In addition, these findings were used to study whether there is a relationship between ineffective oesophageal motility (IEM) and gastrooesophageal reflux.

Patients and methods

We conducted a retrospective database review of 149 patients examined with HRM, of which 105 also underwent 24 h pH-monitoring in the absence of antisecretory therapy. Patients only examined with pH-monitoring were not included. Established definitions of oesophageal motility were applied.

Results

The most common symptoms causing referral were classic reflux symptoms including heartburn and acid regurgitation (43%), which together with non-cardiac chest pain and dysphagia accounted for more than 90% of all referrals. Abnormal motility was found in 70% of the patients and IEM was the most common finding (49%). Pathological oesophageal acid exposure (pH<4 more than 4.2% of the total monitoring time) was found in 54% of the patients. Patients with IEM showed significant increase in time with pH<4 (6.7%) in the distal oesophagus in the supine position compared with those with normal motility (2%, p=0.018). For acid exposure in the upright position or total time of pH<4 no difference was found. Furthermore, there was no relation between IEM and symptoms or previous endoscopic findings.

Conclusion

IEM was the most frequent motility abnormality and was found in almost half of the patients studied with manometry. However, there was no relation between the presence of IEM and symptoms, although patients with IEM have a lower pH in the oesophagus in the supine position. Hence, the present study questions the clinical usefulness of the IEM-diagnosis when performing HRM and suggests that the diagnostic criteria should be revised.

INNLEDNING

Øsofagusmanometri - metodologi

Øsofagusmanometri er en undersøkelse av spiserørets motilitet, der man måler det intraluminaltrykket på ulike nivåer i spiserøret mens pasienten svelger en munnfull vann. Ved å se på hvordan trykket på de ulike nivåene endres over tid, kan man få et bilde av hvordan den peristaltiske bølgen beveger seg nedover spiserøret. På denne måten kan man undersøke om den nevro-muskulære aktiviteten i spiserøret fungerer som den skal (1). Dette gjøres f.eks. hos pasienter med svelgvansker, smerter ved svelging eller andre ikke-hjarterelaterte-brystsmerter, pre-operativt før anti-refluks operasjoner og for å bestemme beliggenheten av nedre øsofagussphincter forut for 24 timers ambulatorisk pH-måling i ventrikkel/øsofagus (1).

Den manometriske teknikken har utviklet seg trinnvis fra de første måleinstrumentene med kun én målingskanal til høyoppløsningsmanometri (HRM) med opptil 36 trykksensorer. Målet med utviklingen har vært å kunne måle trykket så korrekt som mulig på alle punkter langs spiserøret gjennom hele svelgeprosessen. For å få til dette trenger man flere målepunkter og sikre at trykket måles i hele spiserørets omkrets. På denne måten ville man bedre kvaliteten på undersøkelsen (1). Et av de største problemene man kom over etter innføringen av manometri til bruk i klinisk praksis var korrekte målinger av trykket i nedre øsofagus-"sphincter"(LES). Spesielt i svelgefasen der LES forflytter seg i vertikal retning relatert til LES-relaksering kunne det by på metodologiske problemer å få målt trykket med en enkelt sensor plassert i LES. Dette ble først løst med en såkalt "pull-through" teknikk (2) der man gjennom trykkmåling identifiserer når trykksensoren ligger i magesekken for deretter å trekke kateteret gradvis i proksimal retning samtidig som man måler trykket for å identifisere hvor lang den økte trykksonen som utgjør LES er. Innføringen av "sleeve sensor" (som måler maksimaltrykket langs hele "sleeve" sensorens lengde) 20 år senere (1976) forbedret LES-undersøkelsen ved at man også kunne monitorere bevegelsen av LES samt relaksering. I tillegg var det tidsbesparende. (3). Begge disse teknikkene er fremdeles i klinisk bruk, da betegnet som hhv. konvensjonell "pull-through" manometri og konvensjonell "sleeve" manometri. Før innføringen av høyoppløsningsmanometri anbefalte man bruk av fire til åtte trykksensorer inkludert en "sleeve" sensor (1).

Utviklingen videre mot HRM har deretter gått via vannperfunderte systemer med 21 til 32 trykkanaler til katetre med opptil 36 kanaler. Samtidig har datateknologien utviklet seg slik at man kan fremstille resultatene på en bedre måte, bl.a. med såkalte spatiotemporale "plots". I tillegg er HRM også en raskere og enklere gjennomførbar undersøkelse (1). Ved Oslo universitetssykehus, Ullevål (OUS-U) ble det i 2007 anskaffet slikt utstyr som har vært i klinisk bruk siden.

Klinisk anvendelse av øsofagusmanometri

Diagnostisk bruk av øsofagusmanometri er gjerne aktuelt etter langvarig symptomatologi, der annen diagnostikk ikke har gitt tilfredsstillende avklaring av diagnose. For eksempel vil man ved øsofageale symptomer som dysfagi, refluks og odynofagi gjerne ha vært gjennom endoskopisk undersøkelse av øsofagus/ventrikkel/duodenum og evt. "barium øsofagografi" for å se etter tilstedeværelse av mekanisk hindring som f.eks. stenose eller inflammasjon i form av øsofagitt (4;5). Ekstraøsofageale symptomer kan også være henvisningsårsak til øsofagusmanometri dersom annen diagnostikk ikke har ført frem. Det kan f.eks. være ved brystmerter hvor hjertesykdom og annen thorakal lidelse er utelukket (5). Eller det kan være ved langvarig uforklarlig hoste, hikke og heshet. Også ved astma kan det være aktuelt å undersøke om det kan foreligge refluks som kan bidra til irritasjon av luftveier. Til slutt kan nevnes uforklarlige og omfattende tannskader, hvor det kan tenkes at sur refluks bidrar til skade av tannemaljen.

Anbefalingene for bruk av øsofagusmanometri utarbeidet av American Gastroenterological Association (6) er gitt i tabell 1.

Tabell 1 Indikasjon for øsofagusmanometri etter American Gastroenterological association

Indikasjon	Mulig indikasjon	Ikke indikasjon
Diagnostisering av pasienter med dysfagi hvor mekanisk obstruksjon er utelukket, og særlig ved mistanke om achalasi	Preoperativ utredning av peristaltisk funksjon hos pasienter som vurderes for antireflukskirurgi	For å diagnostisere GERD
Preoperativ utredning før eventuell antireflukskirurgi hvis det er spørsmål om en alternativ diagnose, særlig achalasi	Evaluerer av dysfagi hos pasienter som har gjennomført antirefluks-kirurgi eller behandling av achalasi	Som rutinemessig utredning ved brystmerter eller andre øsofageale symptomer pga den svake korrelasjonen mellom symptomer og manometriske funn
Korrekt plassering av intraluminale prober/sensorer, f.eks ved ambulatorisk pH-måling (hvor LES-nivå må bestemmes)		

Manometriske diagnoser - klassifisering

Selv om det finnes en rekke diagnoser som baserer seg på manometriske funn, er det omdiskutert hvorvidt enkelte av disse er av klinisk betydning. F.eks. er det blant de øsofageale motilitetsforstyrrelsene kun achalasi og diffus øsofageal spasme som ikke kan være tilstede hos friske personer. Andre motilitetsforstyrrelser defineres av manometriske funn som også kan være tilstede hos friske, symptomfrie personer (1). Den manglende konsensus angående klassifisering av de ulike motilitetsforstyrrelsene, er mye av grunnen til at det over mange år ble gjennomført studier der man brukte ulike kriterier for de forskjellige forstyrrelsene. Dette har igjen ført til sprikende konklusjoner og dermed usikkerhet knyttet til den kliniske betydning av de ulike motilitetsforstyrrelsene. Dette var bakgrunnen for at Spechler og Castell i 2001 publiserte en oversiktsartikkel, der de sammenfattet forskningen på området og foreslo nye retningslinjer for klassifisering (5). Ønsket var at man ved å få ulike forskningsgrupper til å bruke de samme kriteriene kunne oppnå mer sammenlignbare resultater og dermed sikrere kunnskap. Når man nå gradvis går over fra konvensjonell manometri til høyoppløsningsmanometri, og dermed sannsynligvis oppnå mer nøyaktige målinger og mer reproducerbare resultater, ønsker man ytterligere å forbedre kvaliteten på forskningen gjennom sikrere klassifisering (5).

Klassifiseringen Spechler og Castell foreslår i sin oversiktsartikkel deler motilitetsforstyrrelsene inn i fire hovedgrupper: 1) Inadekvat LES-relaksering (Achalasi og Atypisk forstyrrelse av LES-relaksering), 2) Ukoordinerte kontraksjoner (Diffus øsofageal spasme (DES)), 3) Hyperkontraksjon (Nøtteknekkerøsofagus og Isolert hypertensiv LES) og 4) Hypokontraksjon (IEM) (5) (Tabell 2).

Tabell 2 Kriterier brukt for klassifisering av motilitetsfunn etter Spechler og Castell (5)

	Corpus oesophagi	LES
Normal motilitet	Gj.snittlig amplitude: 30-180 mm Hg	Basaltrykk: 10-45 mm Hg Residualtrykk <12 mm Hg (4)
IEM	≥ 30% av kontraksjoner med: 1) distal amplitude <30 mm Hg, 2) simultane kontraksjoner med amplitude <30 mm Hg eller 3) manglende total eller distal peristaltikk	Normal
Achalasi	Aperistaltikk (kun simultane kontraksjoner med amplitude <40 mm Hg el ingen kontraksjoner)	Inkomplett relaksering (residualtrykk >12 mm Hg) (4)
Atypisk forstyrrelse av LES-relaksering	Normal	Inkomplett relaksering
Diffus øsofageal spasme (DES)	Simultane kontraksjoner i >10% av våte svelg og med gj.snittlig amplitude (av de simultane kontraksjonene) >30 mm Hg	Normal
Isolert hypertensiv LES	Normal	Basaltrykk >45 mm Hg
Nøtteknekker øsofagus	Gjennomsnittlig distal amplitude >180 mm Hg	Normalt eller økt LES hviletrykk med komplett LES-relaksering.

Achalasi

Den best definerte av de øsofageale motilitetsforstyrrelsene er achalasi. Achalasi kjennetegnes av tap av peristaltikk i den glatte muskulaturen i øsofagus, og hemmet relaksasjon i LES (7). Dette fører til en nedsatt transport av føde gjennom spiserøret, samtidig som den hemmede relakseringen av LES hindrer transporten videre fra spiserøret til magesekken. Motilitetsforstyrrelsene kommer som resultat av degenerasjon av neuroner i øsofagusveggen. Denne degenerasjonen synes å omfatte hovedsakelig NO-produserende inhiberende neuroner som normalt gir relaksasjon i den glatte muskulaturen. Årsaken til dette selektive celletapet er fortsatt ukjent (8). Tapet av disse hemmende neuronene gjør at LES ikke relakserer som den skal når man svelger og i og med at LES normalt er tonisk kontrahert i hvile vil man også ofte kunne se et økt basaltrykk i LES. Den glatte muskulaturen ellers i øsofagus har ingen tonisk kontraksjon i hvile, men NO-mediert relaksering er nødvendig for normal peristaltisk bølge ved svelging. På den måten vil denervering også påvirke peristaltikken (5).

Achalasi forekommer i alle aldersgrupper, men med høyest insidens mellom 30 og 60 år. Det vanligste symptomet man ser hos achalasi-pasienter er dysfagi som oftest har vedvart og progrediert over lang tid. Regurgitasjon av ufordøyd mat og smerter ved svelging ses også (7). Selv om achalasi er definert på bakgrunn av manometriske funn er det uvanlig at dette er den første undersøkelsen som gjennomføres hos disse pasientene. Grunnen er at achalasi er en sjelden sykdom, med insidens på 1 per 200000 per år, og prevalens 10 per 100000 (7). Når pasientene kommer til manometriundersøkelse har de stort sett allerede vært gjennom barium øsofagografi og endoskopi. Ved barium øsofagografi ser man bl.a. etter øsofageal dilatasjon, tap av øsofageal peristaltikk og dårlig øsofageal tømning, mens man ved endoskopi vurderer om det foreligger striktur eller evt. cancer (pseudoachalasi) (4;7).

Flere sykdommer kan føre til motilitetsfunn som kan være vanskelig å skille fra achalasi. Eksempler er Chagas sykdom, som man ser i Sentral- og Søramerika, malignitet som direkte affiserer øsofagus og som paraneoplastisk syndrom ved bl.a. småcellet lungekarsinom (5).

Achalasi kan ikke kureres, målet med behandling er lettelse av symptomene, forbedre øsofageal tømning og hindre utvikling av megaøsofagus (7). Da symptomene ved achalasi synes å forårsakes hovedsakelig av den inkomplette relakseringen av LES (5), baserer behandlingen seg på å senke

trykket i LES og på den måten lette veien fra øsofagus til ventrikkelen. Dette kan gjøres på tre måter. De beste metodene er pneumatisk dilatasjon og kirurgisk myotomi som vanligvis kombineres med partiell fundoplikasjon (for å hindre utvikling av postoperativ gastroøsofageal refluks som ellers oppstår hos ca. 18% av pasientene (7)). Med støtte i litteraturen kan det virke som om kvinner og eldre pasienter (>40 år) responderer best på pneumatisk dilatasjon, mens unge og spesielt menn har best effekt av myotomi. Botulinumtoksin-injeksjon i LES er et tredje alternativ som oftest forbeholdes eldre og personer med komorbide lidelser (7). At pasienter responderer ulikt på behandling kan tyde på at vi kanskje ikke har å gjøre med én distinkt tilstand, men at achalasi kan deles inn i flere subtyper. Tidligere har forskningen fokusert på en undertype kalt vigorøs achalasi der man hadde noe bevart peristaltikk i form av simultane kontraksjoner (9). Senere forskning har vist at pasienter i denne gruppen videre kan deles inn i to nye undergrupper, der den ene gruppen kjennetegnes av noe bevart normal peristaltikk (achalasi type 2), mens den bevarte peristaltikken i den andre gruppen består av spastiske kontraksjoner (achalasi type 3) (10). I en senere studie viser den samme forskningsgruppen at disse tre undertypene responderer ulikt på de tre klassiske behandlingsmetodene. Achalasi type 2, som blir sett på som en tidlig manifestasjon av klassisk achalasi (type 1), responderer godt uansett valg av terapi. Klassisk achalasi hadde noe dårligere effekt av behandling, men responderte best på kirurgisk myotomi, mens achalasi type 3 responderte dårlig uansett valg av terapiform. Videre reiser de spørsmål om denne siste typen muligens er en undergruppe av pasienter med øsofageal spasme der sykdommen også involverer LES (11).

Enkelte pasienter kan ha manometrifunn som ligner achalasi, men ikke oppfyller kriteriene da de for eksempel kan ha noe bevart peristaltikk eller komplett LES-relaksering, men av for kort varighet. Disse pasientene klassifiseres som **atypisk forstyrrelse av LES-relaksering** (5). Det har vært foreslått at denne tilstanden er et forstadium av achalasi og at disse over også tid vil tape den restperistaltikken de har igjen og dermed oppfylle kriteriene for achalasi (5).

Distal øsofageal spasme (DES)

Diffus øsofageal spasme (DES) manifesterer seg oftest med ikke-hjerterelaterte brystmerter og/eller dysfagi, men det er en sjelden tilstand som kun påvises hos omtrent 5% av pasienter som henvises til øsofagusmanometri (12). Etiologi og patofysiologi ved spasme er ikke kjent, men ved manometri ser man ukoordinert spastisk aktivitet i øsofagus' glatte muskulatur. Det er uenighet om hvordan spastisk aktivitet manifesterer seg manometrisk, noe som har ført til mangel på alment aksepterte diagnostiske kriterier (5). Spechler og Castell konkluderte i sin oversiktsartikkel at DES bør brukes dersom man finner 20% eller mer simultane kontraksjoner med gjennomsnittlig amplitude over 30mmHg (5). De sier videre at dersom man også ser en inkomplett relaxering i LES, som ofte er tilstede hos disse pasientene, bør de heller klassifiseres som atypisk forstyrrelse i LES-relaksering. Videre diskuterer de at spasme også kan være vanskelig å skille fra achalasi der man også kan se simultane kontraksjoner og at den eneste forskjellen på de to tilstandene er at DES har noe bevart normal peristaltikk (5).

De hyperkontraktive motilitetsforstyrrelsene er muligens de mest omdiskuterte av motilitetsforstyrrelsene. De karakteriseres av øsofageale muskelkontraksjoner med høy amplitude og inndeles i **Nøtteknekkerøsofagus** med kraftige peristaltiske kontraksjoner (>180 mmHg) og **Isolert hypertensiv LES** der man ser et høyt LES-hviletrykk (>45 mmHg), men normal motilitet forøvrig. Disse diagnosene er omdiskutert da det er usikkert om de har noen fysiologisk eller klinisk betydning, men det har vært foreslått at nøtteknekkerøsofagus kan forårsake ikke-hjerterelaterte brystmerter (13).

Ineffektiv øsofagusmotilitet (IEM)

Hypokontraksjon ses ved Ineffektiv øsofagusmotilitet. Tidligere brukte man diagnosen Nonspecific esophageal motility disorder (NEMD) som en samlebetegnelse for å inkludere pasienter med dårlig definert forstyrrelse i den øsofageale motiliteten. Kriteriene for NEMD var at minst 30% av

kontraksjonene skulle være ikke-propagerte eller av lav amplitude (<30 mm Hg), eller minst en av følgende kontraksjonsabnormaliteter: Trippeltoppet kontraksjon, retrograd kontraksjon, forlenget varighet av peristaltisk bølge (>6 sek.) eller isolert inkomplett relaksasjon av nedre øsofagusphincter (14). Leite et al viste at denne diagnosen kunne erstattes med diagnosen Ineffektiv øsofagusmotilitet (IEM) definert som minst 30% ineffektive kontraksjoner (kontraksjoner med lav amplitude (<30 mm Hg) eller ikke-transmitterte kontraksjoner) ved undersøkelse med 10 våte svelg. Samtidig med dette fant de en sammenheng mellom IEM og gastroøsofageal refluks, men tok ikke stilling til om den ineffektive øsofagusmotiliteten var årsaken til eller konsekvensen av den økte øsofageale syreeksponeringen de så hos IEM pasienter (14).

Ambulatorisk 24 timers pH-måling

Bortsett fra ved enkelte problemstillinger der det er stor klinisk mistanke om en motorisk dysfunksjon, vil øsofagusmanometri vanligvis suppleres med en 24-timers pH-måling for å avdekke om det foreligger patologisk refluks. Ved OUS-U gjøres dette etter gjennomført øsofagusmanometri, ved å legge ned en sonde med to elektroder som måler pH-verdiene i hhv. magesekk og nedre del av spiserøret (5 cm ovenfor LES). I enkelte tilfeller kan det være mer interessant å undersøke forholdene i øvre deler av spiserøret opp mot pharynx (eks. ved tannskader, astmaplager, hoste, hikke og heshet, såkalte supraøsofageale symptomer). Da kan man vurdere om man vil legge sonden noe høyere slik at den distale elektroden ligger i nedre del av øsofagus, mens den proksimale ligger i øvre del. Etter et døgn kommer pasientene tilbake for avlesing av pH-målingen (15). Hvor intubasjon er spesielt vanskelig eller det er ønske om registrering over flere døgn kan man bruke den såkalte BRAVO-kapselen. Dette er en trådløs pH-måler som festes i ønsket område og som sender signaler til en ekstern logger (16).

Det er vanlig rutine at pasienter som kommer til 24 timers pH-måling ikke skal ha brukt protonpumpehemmere eller andre medikamenter med effekt på magesyren i 7 dager forut for undersøkelsen. I enkelte tilfeller, som for eksempel ved mistanke om manglende effekt av medikamenter, kan man imidlertid ønske å gjøre pH-måling under pågående behandling.

Gastroøsofageal reflukssykdom (GERD)

Gastroøsofageal refluks er en veldig vanlig tilstand som rammer store deler av befolkningen og arter seg vanligvis som periodevis halsbrann og sure oppstøt. De fleste har milde plager, men skade på slimhinnen i øsofagus (refluksøsofagitt) rammer likevel opp mot 50% av pasientene (17). Patogenesen bak GERD er fortsatt ikke fullstendig klarlagt, men det er flere faktorer som kan ha innvirkning. Hovedbarrieren mot refluks utgjøres av LES. Det har tidligere vært mistenkt at en hypotensiv LES (basaltrykk <10 mm Hg) kan disponere for refluks (18;19), men nyere studier har vist at de fleste refluksepisoder skjer under spontane, kortvarige relakseringer i denne (20). Det er også vist at en kombinasjon av GERD og hypertensiv LES (basaltrykk >45 mm Hg) ikke er uvanlig (21). Hiatushernie er vanlig, men forårsaker normalt ikke symptomer. Hos pasienter med GERD kan imidlertid et hernie føre til økt mengde sur refluks og forsinket "clearance" av syren. Dette vil igjen disponere for en mer alvorlig øsofagitt (17). I tillegg til forhold som øker sannsynligheten for refluks av syre, kan altså en forsinket "clearance" også føre til refluksplager. Normalt sørger øsofageal peristaltikk (sammen med gravitasjon) for at det intraluminale innholdet fraktes ned i magesekken ("volum clearance"). Deretter nøytraliseres den sure slimhinnen av slimhinnesekret, spesielt HCO₃⁻ ("kjemisk clearance") (22). Forstyrrelser i disse funksjonene (eks. Sjøgrens syndrom og sclerodermi) kan dermed også gi refluksplager (17).

Det er ingen diagnostiske kriterier man må oppfylle for å få diagnosen GERD (23). Vanligvis vil man diagnostisere lidelsen på bakgrunn av anamnesticke opplysninger om vedvarende plager med sure oppstøt/halsbrann. Men det er også tilfeller der man ser atypiske symptomer som f.eks. astma, kronisk hoste, kronisk laryngitt og brystmerter, og diagnostiseringen kompliseres ytterligere av at det ikke nødvendigvis er en sammenheng mellom alvorlighetsgraden av symptomer og eventuell

øsofagitt (24). Undersøkelser som endoskopi, barium øsofagografi og ambulatorisk pH-måling forbeholdes i regelen pasienter som ikke hatt effekt av den initiale behandlingen som gis på bakgrunn av anamnesticke opplysninger. Siden man i Norge må ha fått stillet diagnosen GERD enten endoskopisk eller ved pH-måling for å få forskrevet syrehemmende medisiner på blå resept er imidlertid også dette en indikasjon for slike undersøkelser selv om anamnesen synes klar. Den mest sensitive måten å avgjøre om en pasient har patologisk refluks er øsofageal pH-måling (23). Initial behandling består av protonpumpe-hemmere (PPI) som reduserer produksjon av saltsyre i magesekken (15).

GERD vs IEM

Den antatte sammenhengen mellom peristaltikk og pH danner bakgrunnen for hypotesen om at IEM disponerer for GERD gjennom svak peristaltisk aktivitet i øsofagus og dermed redusert "volum-clearance". Bl.a. viste Kahrilas et al at en normal peristaltisk bølge førte til 100% "clearance" av øsofagusinnholdet, mens en manglende eller inkomplett bølge ga liten eller ingen "clearance" (25). Simrén et al innvendte at de fleste studier på denne sammenhengen var blitt gjennomført på pasienter i liggende stilling. I deres studie av friske personer før og etter medikamentell hemming av øsofagusmotilitet, fant de at hemmet motilitet har liten effekt på øsofageal "clearance" i stående stilling, mens det i liggende stilling kun var ved alvorlig ineffektiv øsofagus motilitet (>80% ineffektive svelg) man fant forlenget øsofageal "clearance" (22).

Hovedmålet med denne studien var å gjøre en deskriptiv analyse av pasientene som henvises til høyoppløsnings-øsofagusmanometri (HRM) og pH-måling ved OUS-U i løpet av et år. Blant annet ønsket man å se på hvor stor andel av de henviste som viser seg å ha motilitetsforstyrrelser, og hvilke forstyrrelser som er mest utbredt. Videre ønsket man å kartlegge hovedsymptomer pasientene presenterer seg med.

Et tilleggsformål med studien var å teste hypotesen om at det er en sammenheng mellom ineffektiv øsofagusmotilitet (IEM) og patologisk sur refluks (definert som $\text{pH} < 4$ i øsofagus i minst 4.2% av undersøkelsestiden (26)). Det er gjennomført noen liknende studier tidligere, men med varierende resultater. Eksempelvis har Leite et al funnet relasjon, mens Vinjirayer ikke klarte å identifisere en slik sammenheng (14;26). Disse studiene har brukt konvensjonell manometri. Bruk av HRM, som er en mer sensitiv metode, kan bidra til ny innsikt i denne problemstillingen.

METODE

Alle pasienter som var satt opp til undersøkelse med øsofagusmanometri og/eller ambulatorisk pH-måling ved OUS-U i perioden oktober 2007 til og med desember 2008, ble identifisert i egen foreliggende protokoll. For å bli inkludert i studien skulle pasientene ha gjennomført øsofagusmanometriundersøkelse og evt. pH-måling. Pasienter hvor det kun ble gjennomført pH-måling ble ikke inkludert. Hos pasientene som hadde vært til flere undersøkelser i perioden, ble kun resultatene fra første undersøkelse inkludert. Pasienter som hadde gjennomgått både øsofagusmanometri og pH-måling, men til ulike tidspunkt, ble også inkludert.

Ved hjelp av de elektroniske manometri- og pH-filene ble undersøkelsesdato, kjønn og alder samt hvilken lege som gjennomførte undersøkelsen registrert. Videre ble pasientens hovedsymptom og eventuelle bisymptomer, varighet av symptomene, om pasienten hadde vært til gastroskopi tidligere (og eventuelle funn), om pasienten hadde andre relevante sykdommer (Diabetes, Skleodermi, Autoimmun sykdom, CREST) eller gjennomgått visse operasjoner (fundoplikasjon, achalasioperasjon (myotomi), blokkering) registrert. I tilfeller der undersøkelsesnotatene manglet informasjon ble opplysninger hentet fra pasientens journal.

Det var forut for studiestart definert følgende symptomkategorier for henvisningsårsak: refluksplager (omfattet halsbrann, sure oppstøt o.l.), mage-/brystsmerter, dysfagi, odynofagi, tannskader, astma, hoste og kvalme/oppkast.

Høyoppløsningsøsofagusmanometri

Pasientene ble undersøkt med høyoppløsningsøsofagusmanometri (Manoscan 360 HRM system, Sierra Scientific Instruments) etter minst fire timers faste. Et trykk-kateter ble ført ned gjennom nesen til ventrikkel, og trykk ble målt i ulike nivåer av øsofagus og cardia under svelging. Det ble gjennomført registrering av en serie på 10 våte svelg med 10 ml vann, og hos enkelte ytterligere 3 tørre svelg av kjeks. Manometridata ble hentet ut fra analysefilen som genereres etter at kliniker har gått igjennom og vurdert manometrikurvene i forbindelse med undersøkelsen. Følgende variabler ble registrert:

- avstand til midten av LES fra nares (cm)
- lengde av LES (cm)
- hvile- og residualtrykk i LES (mm Hg)
- hviletrykk øvre øsofagussphincter (mm Hg)
- lengde av eventuelt hiatushernie (cm)
- prosentvis forekomst av propagerte, simultane og manglende kontraksjoner
- gjennomsnittet av kontraksjonsamplitudene
- andel dobbelttoppede og trippelttoppede kontraksjoner
- velositet (cm/s)
- forekomst av IEM. IEM ble definert som tre eller flere av de våte svelgene med: 1) distal amplitude <30 mm Hg, 2) simultane kontraksjoner med amplitude <30 mm Hg eller 3) manglende total eller distal peristaltikk (5).

I klassifiseringen av motilitetsforstyrrelser benyttet vi oss av kriteriene som defineres av Spechler og Castell i deres oversiktsartikkel fra 2001 (5). Der deler de øsofageale motilitetsforstyrrelser i seks ulike diagnoser. Achalasi, atypisk forstyrrelse av LES-relaksering, isolert hypertensiv LES, diffus øsofageal spasme, nøtteknekkerøsofagus og ineffektiv øsofagus motilitet (IEM). Vi gjorde to unntak fra denne klassifiseringen. Pasienter med achalasi-diagnose hadde blitt direkte diagnostisert under manometriundersøkelsen og trengte ikke ytterligere klassifisering, og LES-relaksering ble vurdert som normal ved residualtrykk <12 mm Hg (4). Hvis en pasient oppfylte kravet til både IEM og en annen manometrisk diagnose (ikke achalasi), ble disse klassifisert som IEM. Isolert funn av

lavt hviletrykk i LES (LES-trykk <10 mmHg) ble klassifisert som normal øsofagusmotilitet siden hovedmekanismen for refluks er spontane kortvarige relaksasjoner i LES, mens hviletrykket er av mindre betydning (20;21).

Ambulatorisk pH-måling

Ambulatorisk pH-måling ble alltid utført etter øsofagusmanometri for å sikre korrekt plassering av pH-sonde. To ulike typer loggere ble brukt under undersøkelsen (MMS og Synectics). Sonden ble ført gjennom nesen og lagt slik at den nedre sensoren lå i ventrikkelen, og den øvre 5 cm over LES. Hos enkelte pasienter henvist med spørsmål om refluks til øvre del av øsofagus (f. eks. ved emaljeskade på tenner, hoste, heshet, astma som henvisningsårsak) ble sonden trukket opp slik at nedre elektrode ble liggende fem cm over LES og øvre elektrode 15 cm over denne igjen. Hos disse brukte vi derfor resultatene fra den nedre elektroden i analysen. Pasientene hadde ikke måltids-restriksjoner og kunne spise og leve som normalt. Pasientene kom tilbake neste dag til samme tidspunkt for å fjerne kateteret. Pasienter som stod på syrehemmende medikamenter hadde fått beskjed om å seponere dette 7 dager i forkant av undersøkelsen. Dersom noen likevel hadde brukt syrehemmende medikamenter under undersøkelsen, ble disse ekskludert under den videre analysen av undersøkelsesresultatene. I tillegg ble pasienter som hadde gjennomgått intervensjon i øsofagus ekskludert (achalasioperasjon, blokkering eller fundoplikasjon). Pasientene ble instruert i å registrere tidspunkt for eventuelle perioder med reflukssymptomer under undersøkelsen.

Følgende variabler ble registrert:

- varighet av undersøkelsen og andelen av tiden med pH<4 (totalt, oppreist og liggende)
- antall refluksepisoder (totalt, oppreist og liggende), antallet av episodene med varighet >5 minutter (totalt, oppreist og liggende) og lengste refluksepisode (oppreist og liggende) samt refluks-score (DeMeester)
- antall symptomer angitt under undersøkelsen og antall av disse som sammenfalt/ikke sammenfalt med refluks
- symptom index (SI), symptom sensitivity index (SSI) og symptom association probability (SAP)
- Patologisk refluks (definert som pH<4 i minst 4.2% av total undersøkelsestid, >6.3% i stående stilling og >1.2% i liggende stilling (26)).

Esophageal acid clearance (EAC) ble regnet ut for hver pasient ved å dele total tid med pH<4 i minutter med det totale antallet refluksepisoder (14). Alle undersøkelsesresultatene ble lest av direkte fra PC på undersøkelsesrommet på OUS-U og plottet anonymisert inn i Excel på en annen PC. Ved manglende informasjon ble informasjon hentet direkte fra pasientens journal. Deretter ble dato for undersøkelse fjernet og pasientopplysninger med tilhørende undersøkelsesdata randomisert for å sikre anonymisering. Alle data ble overført fra Microsoft Excel til SPSS Statistics 17.0 for statistisk analyse.

Statistikk

Resultater er oppgitt som gjennomsnittsverdier \pm standardavvik (SD) hvis ikke annet er angitt. Sammenligning mellom grupper ble gjort med Pearson Kji kvadrat test. Ved sammenligning av snittverdier mellom grupper (f.eks. tid med pH<4) brukte vi to utvalgs uavhengig t-test.

Korrelasjonsanalyse ble gjort med Spearman- eller Pearsons korrelasjonsanalyse avhengig av datadistribusjon. Statistisk signifikans ble satt til $p<0.05$.

Vi forutsatte at forekomsten av IEM hos pasienter med refluks skulle være dobbelt så hyppig som hos pasienter uten refluks. Med en styrke på 80% og alfa-verdi på 0.05 bør dermed minimum totalt ca. 80 pasienter inkluderes (26).

Ved siden av dette gjorde vi også en rent deskriptiv analyse av pasientgruppen som ble henvist i perioden hvor vi så på bl.a. symptom-frekvens, aldersfordeling, manometrifunn osv.

Etikk og personvern

Studien er en retrospektiv journalgjennomgang og ble godkjent internt iht de foreliggende retningslinjene på studietidspunktet (2008). Etter at databasen var opprettet ble undersøkelsesdato slettet og pasientene randomisert uten sporbare koder for å sikre komplett anonymisering.

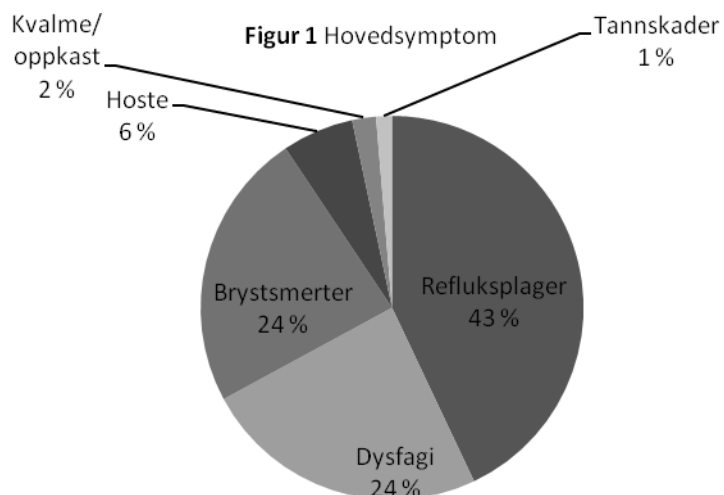
RESULTATER

Totalt hadde 160 pasienter gjennomgått undersøkelse i den aktuelle perioden.

Etter eksklusjon av andregangsundersøkelser (n=9) og pasienter som kun hadde gjennomgått ambulatorisk pH-måling (n=2) satt vi igjen med 149 pasienter som ble inkludert i studien.

Gjennomsnittlig alder var 50 år med spredning fra 15 til 81 år, og 89 (59.7%) av pasientene var kvinner. Ifølge journalopplysningene var 22 pasienter (15%) henvist til undersøkelse for preoperativ vurdering.

Pasientenes hovedsymptom er presentert i figur 1.



Figur 1 viser forekomsten av ulike hovedsymptomer blant de 149 inkluderte pasientene.

Tabell 3 Demografisk data og varighet av symptomer fordelt på de vanligste motilitetsfunn (n=149)

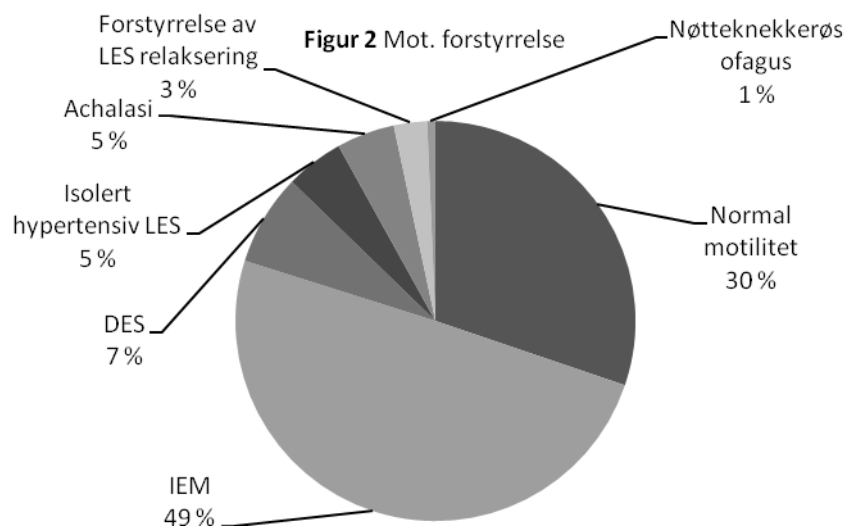
	NM* (n=45)	IEM (n=74)	DES (n=11)	Achalasi (n=7)
Alder (år)	49 (15-77)	50 (15-86)	50 (23-70)	60 (40-89)
Kjønn (K:M)	25:20	50:24†	5:6	4:3
Varighet av symptomer				
<6 mnd	1	5	1	1
6-12 mnd	8	8	0	0
1-5 år	15	36	6	3
>5 år	21	25	4	3

* normal motilitet

† antall kvinner med IEM sammenlignet med antall menn, p=0.053

Manometriundersøkelse

Motilitetsforstyrrelser ble påvist hos 104 av de 149 pasientene (69.8 %). Den vanligste forstyrrelsen var IEM (n=74 , 49.6%), etterfulgt av DES (n=11, 7.4%), isolert hypertensiv LES (n=7, 4.7%), achalasi (n=7, 4.7%), atypisk forstyrrelse av LES relaksering (n=4, 2.7%) og nøtteknekkerøsofagus (n=1, 0.7%).



Tabell 4

	Hovedsymptom, n (%)		
	Refluksplager	Mage/brystsmerter	Dysfagi
Normal motilitet (n=45)	22 (48.9)	10 (22.2)	10 (22.2)
IEM (n=74)	34 (46.0)	17 (23.0)	13 (17.6)
DES (n=11)	4 (36.4)	5 (45.5)	2 (18.2)
Achalasi (n=7)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (100)*

*Signifikant hyppigere sammenlignet med alle andre motilitetsfunn

Tabell 4 viser de hyppigst forekommende hovedsymptomene fordelt på de vanligste motilitetsfunnene. Ved sammenligning av hovedsymptom mellom de ulike motilitetsgruppene (også de som ikke er inkludert i tabellen) fant vi at dysfagi forekom signifikant hyppigere hos achalasi pasienter ($p < 0.05$) enn ved alle andre motilitetsfunn. Utover dette var det ingen forskjeller mellom gruppene.

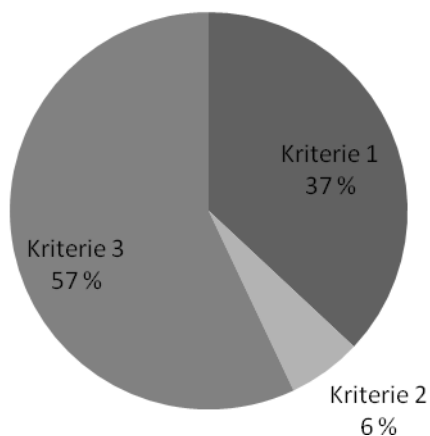
131 av 149 pasienter (88%) hadde journalopplysninger om at de hadde vært gjennom gastroskopi før de kom til manometri. Gastroskopi hadde vært normal hos 63 pasienter (48.1%). Øsofagitt hadde blitt påvist hos 47 (35.9%). Øvrige rapporterte funn var hiatushernie hos 16 (12.2%) pasienter- fem av disse hadde også øsofagitt, striktur hos 7 (5.3%) og dilatert øsofagus hos 3 (2.3%).

Blant pasientene med negativ endoskopi ble det påvist motilitetsforstyrrelse hos 44 (70%) av pasientene, og den vanligste motilitetsforstyrrelsen var IEM (66%).

Av pasientene med negativ endoskopi hadde 45 vært gjennom ambulatorisk pH-måling. Patologisk refluks ble påvist hos 17 (37.8%) av disse.

De 74 pasientene med IEM hadde i snitt 60 ± 23 % ineffektive kontraksjoner ved svelg. 13 hadde alvorlig IEM (>80% ineffektive kontraksjoner) (22). Figur 3 viser hvordan det totale antallet på 449 ineffektive kontraksjoner fordelte seg på hvert av de tre kriteriene. Kriterie 1 angir normalt propagerede kontraksjoner med amplitude < 30 mm Hg, kriterie 2 er simultane kontraksjoner med amplitude < 30 mm Hg og kriterie 3 angir manglende total eller distal peristaltikk.

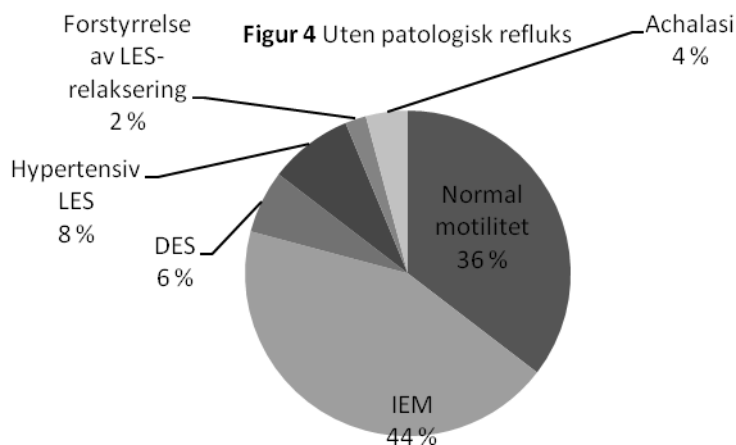
Figur 3 Fordeling av ineffektive kontraksjoner

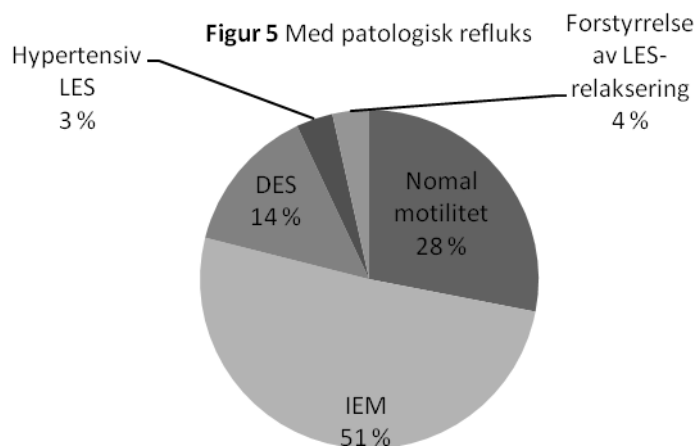


Øsofagusmanometri og ambulatorisk pH-måling

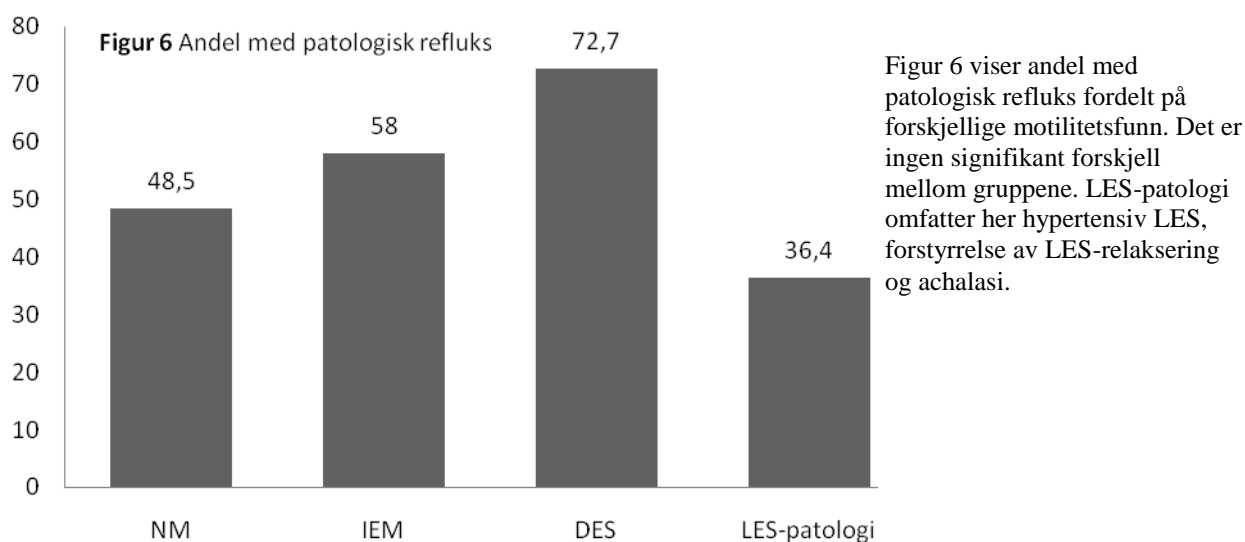
105 pasienter gjennomgikk både manometri og ambulatorisk pH-måling. Av disse ble det påvist patologisk refluks hos 57 (54,3%).

Figurene viser forekomst av ulike motilitetsfunn hos pasienter uten patologisk refluks (N=48) og med patologisk refluks (n=57).





Ved sammenligning av pasienter med og uten patologisk refluks var det ingen forskjell i forekomst av de ulike motilitetsforstyrrelsene. Patologisk refluks forekom ikke hyppigere hos IEM-pasienter (29/50) sammenlignet med pasientene med normal motilitet (16/33) ($p=0.39$). I alt 4 pasienter med hviletrykk i LES <10mmHg er inkludert i gruppen med normal motilitet. Hvis disse tas ut av gruppen med normal motilitet endres ikke resultatet. Blant de 13 pasientene med alvorlig IEM hadde 8 gjennomført ambulatorisk pH-måling. Av disse ble det påvist patologisk refluks hos 7. Ved undersøkelse av sammenheng mellom lavt LES-trykk og refluks (tid med $pH<4$ i øsofagus) fant vi ingen signifikant korrelasjon ($r=-0.062$).

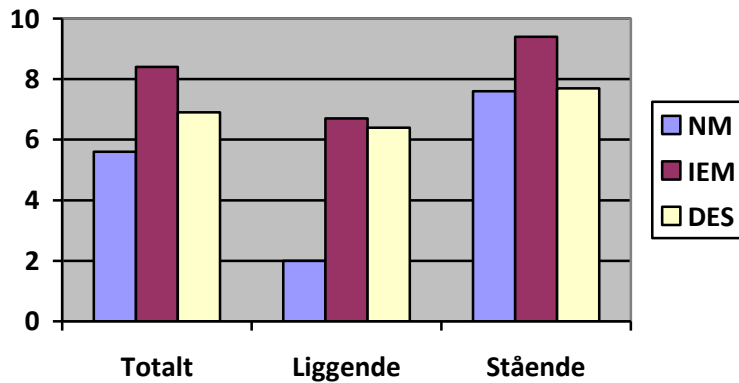


Av de 105 pasientene hadde vi informasjon om gjennomført gastroskopi hos 92 (88%). Pasientene med patologisk refluks i henhold til pH-måling ($n=41$) hadde i 51% av tilfellene endoskopisk påvisbar øsofagitt sammenlignet med 24% av pasientene uten patologisk refluks ($p=0.009$).

Gjennomsnittlig tid med $pH<4$ (esophageal acid exposure (EAE)) hos IEM-pasientene var $8.4\pm 9.7\%$ av total undersøkelsestid sammenlignet med $5.6\pm 5.6\%$ hos pasientene med normal motilitet ($p=0.09$). Det var heller ingen signifikant forskjell i reflukstid mellom noen av de andre motilitetsgruppene.

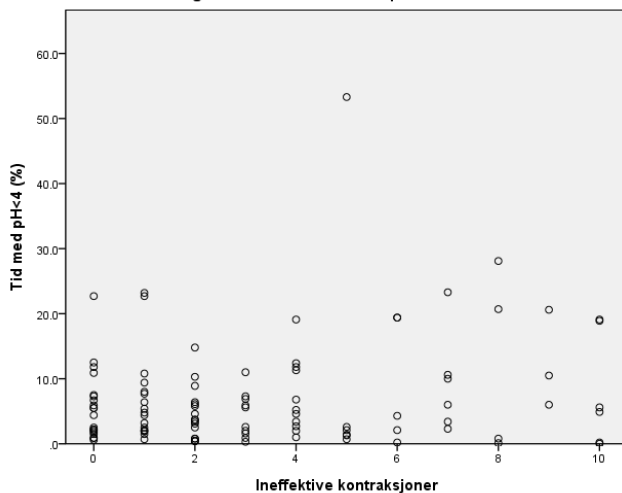
I liggende stilling fant vi en signifikant økning i tid med pH<4 hos pasienter med IEM kontra normal motilitet ($6.7 \pm 13\%$ vs $2 \pm 3.6\%$, $p=0.018$). I oppreist stilling var det ingen tilsvarende forskjell ($9.4 \pm 9.8\%$ vs $7.6 \pm 7.6\%$, $p=0.38$). Også pasientene med spasme hadde en signifikant forhøyet EAE i liggende stilling sammenlignet med pasienter med normal motilitet ($6.4 \pm 5.9\%$ vs $2 \pm 3.6\%$, $p=0.047$) (Figur 7).

Figur 7 Prosentvis tid med pH<4

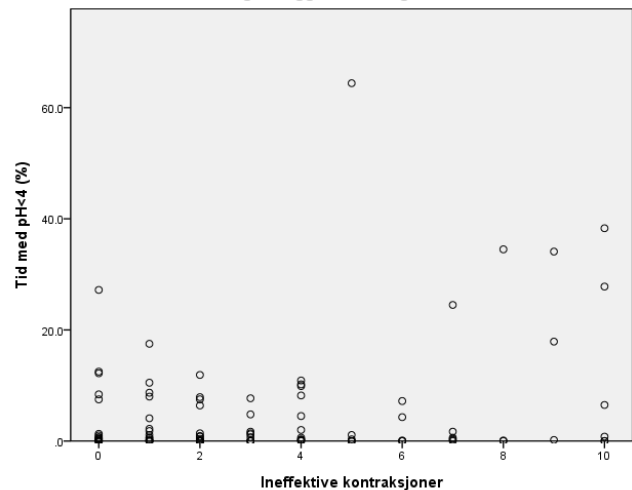


Korrelasjonsanalyse mellom totalt antall ineffektive svelg og total EAE ga $r=0.204$ ($p=0.037$), mens det i liggende stilling ga $r=0.273$ ($p=0.005$) (figur 8 og 9). I stående stilling var det ingen korrelasjon ($p=0.3$). Ved å sammenligne gjennomsnittlig EAC hos IEM pasienter (1.44 ± 1.2 minutter pr. refluksepisode) og pasienter med normal motilitet (1.05 ± 0.9) er det en tendens mot høyere EAC hos IEM pasienter, men ingen signifikant forskjell ($p=0,1$).

Figur 8 total undersøkelsesperiode



Figur 9 liggende stilling



Tabell 5 Sammenligning av normal motilitet og IEM

	NM	IEM	P
Gastroskopi			
Negativ (%)	42,4	40	NS
Øsofagitt (%)	30,3	40	NS
Patologisk refluks			
Ja (%)	48,5	58	NS
Nei (%)	51,5	42	NS
Gjennomsnitt EAE			
Totalt	5,6	8,4	NS
Liggende	2	6,7	0,018
Stående	7,6	9,4	NS

DISKUSJON

I vår undersøkelse av pasientpopulasjonen som henvises til øsofagusmanometri fant vi at majoriteten (70%) av pasientene oppfylte kriterier for motilitetsforstyrrelser. Den klart hyppigste motilitetsforstyrrelsen var IEM som ble påvist hos nesten halvparten av de henviste (49%) og blant pasientene som hadde patologisk motilitet i henhold til de brukte kriterier utgjorde IEM 71% av funnene. Refluksplager var det hyppigst forekommende hovedsymptomet og ble angitt av 43% av de henviste, mens dysfagi og mage/brystmerter ble begge angitt av 24%. Disse tre symptomene utgjorde dermed hovedsymptomet hos hele 91% av de undersøkte. Videre fant vi at pasientene stort sett hadde gått med symptomer i flere år før de ble henvist til undersøkelse.

Ved ambulatorisk pH-måling fant vi en signifikant økt øsofageal syreeksponering (EAE) i liggende stilling hos IEM-pasienter sammenlignet med pasientene med normal motilitet. Denne sammenhengen var ikke tilstede i oppreist stilling eller totalt sett over hele undersøkelsesperioden. Korrelasjonsanalyse viste sammenheng mellom økende antall ineffektive kontraksjoner og økt EAE. Sammenlignet vi gruppen med IEM med gruppen med normal motilitet med tanke på forekomst av patologisk refluks fant vi ingen forskjell mellom gruppene. Det var heller ingen forskjell i forekomst av øsofagitt eller symptomatologi. Det kan således virke som om den påviste moderat økte syreeksponeringstiden hos IEM-pasienter i liggende stilling er av liten klinisk betydning. Hvorfor IEM pasienter og også DES-pasienter har noe økt syreeksponering av øsofagus om natten kan kanskje tilskrives lavere tonus i øsofagus som gir økt syreinfluks i liggende stilling eller redusert syre-”clearance” (14;27).

Det er tidligere blitt hevdet at det er en sammenheng mellom ineffektiv motilitet i øsofagus og forekomst av patologisk refluks, og videre at IEM dermed kan brukes som en markør for gastroøsofageal reflukssykdom (GERD) (14). IEM er i flere studier vist å være den hyppigste motilitetsforstyrrelsen blant GERD-pasienter (28;29), men det er fremdeles sterk uenighet i om det er en faktisk sammenheng. At GERD-pasienter også har hyppig IEM kan reflektere at IEM er hyppig generelt, hvilket resultatene av denne studien bekrefter. For evt å kunne styrke antagelsen om at det er en sammenheng mellom GERD og IEM må man videre kunne påvise at forekomsten av IEM er hyppigere hos GERD-pasienter. Dataene fra denne studien viser at hyppigheten av IEM er lik hos pasienter med og uten refluks.

Leite et al fant i sin studie at pasienter med IEM hadde signifikant høyere syreeksponeringstid i øsofagus (EAE) i liggende stilling sammenlignet med pasienter med normal motilitet (14). Det har tidligere blitt påpekt at det i denne studien kun var gjennomført ambulatorisk pH-måling på 35 av 60 pasienter med IEM og at gruppen dermed var for liten til å konkludere med statistisk sammenheng (26). Diener et al påviste en tilsvarende sammenheng i en større studiegruppe på 1006 pasienter med klinisk diagnostisert GERD (30), men de hadde ingen kontrollgruppe uten GERD. Også Ho et al fant i sin undersøkelse av 89 pasienter med klinisk diagnostisert GERD en signifikant høyere EAE i både liggende og oppreist stilling hos pasienter med IEM sammenlignet med pasienter med normal motilitet (27), men også disse manglet sammenligning med en kontrollgruppe uten GERD. Vi fant også signifikant forhøyet EAE i liggende stilling hos IEM-pasienter sammenlignet med pasienter med normal motilitet, men denne sammenhengen var ikke tilstede i oppreist stilling. Haack et al som i utgangspunktet undersøkte forskjeller mellom subgrupper innen en populasjon på 100 IEM-pasienter fant en trend mot høyere EAE hos IEM pasienter, men ingen signifikant forskjell sammenlignet med kontrollgruppe på 100 personer uten IEM (31). Vi fant i tillegg signifikant forhøyet EAE i liggende stilling hos spasmepasienter sammenlignet med pasienter med normal motilitet. Leite et al som også gjorde denne sammenligningen fant ikke en slik sammenheng. De fant kun at pasienter med IEM hadde høyere EAE enn spasmepasienter (14).

Sammenligner vi derimot pasienter med og uten patologisk refluks (patologisk refluks definert som $\text{pH} < 4$ i minst 4.2% av total undersøkelsestid) med tanke på forekomst av IEM finner vi ingen forskjell mellom gruppene. Dette samsvarer med studien til Vinjirayer et al av 84 pasienter henvist til manometri og ambulatorisk pH-måling (26). Disse inkluderte også pasienter uten

patologisk refluks og fant heller ingen økt forekomst av IEM hos pasienter med refluks sammenlignet med pasienter uten refluks. Haack et al kom til samme konklusjon i sin studie der de sammenlignet 100 pasienter med IEM med 100 pasienter uten IEM uten å finne forskjell i forekomst av patologisk refluks i de to gruppene (31).

Observasjonen av at IEM ser ut til å disponere for økt EAE har videre logisk nok ført til teorien om at tilstedeværelse av IEM hos GERD-pasienter disponerer for øsofagitt gjennom økt syreeksponering i øsofagus. Dette ble bekreftet av Fornari et al som undersøkte 387 pasienter med refluks (166 med øsofagitt og 221 uten) og fant økt forekomst av IEM hos pasienter med øsofagitt (32). Videre konkluderte Hong et al med at IEM var assosiert med alvorligere grader av øsofagitt (29). Imidlertid ble det i en senere studie av Kim et al ikke funnet noen forskjell i forekomst av øsofagitt i en gruppe på 264 pasienter med normal motilitet sammenlignet med 195 pasienter med IEM (33). Også Ho et al som fant en økt EAE hos IEM-pasienter sammenlignet med pasienter med normal motilitet både i liggende og stående stilling, fant ingen sammenheng mellom de to gruppene i forekomst av øsofagitt (27). Dette stemmer med våre resultater hvor vi ikke fant noen forskjell i forekomst av øsofagitt i de forskjellige motilitetsgruppene. Da vår studie ble gjennomført retrospektivt er det imidlertid knyttet noe usikkerhet til hvor sikre de journalførte opplysningene angående gastroskopi funn er. I tillegg baserer gastroskopi funnene seg på subjektiv vurdering gjort av gastromedisiner under undersøkelsen. Målinger fra pH-måling er objektive og bør tillegges større vekt i undersøkelse av relasjon mellom manometrifunn og refluks.

På samme måte som varigheten av tid med $\text{pH} < 4$ i øsofagus har også spiserørets evne til å fjerne syren blitt brukt i sammenligningen av IEM og normal motilitet. Esophageal acid clearance gir et uttrykk for hvor raskt spiserøret klarer å kvitte seg med den sure refluksen. I vår studie hadde vi kun registrert opplysninger til å regne ut den totale EAC hele undersøkelsesperioden sett under ett. Her fant vi ingen sammenheng mellom gruppene. Både Leite et al og Ho et al fant en signifikant økt EAC i liggende stilling (14;27). Leite et al fant også forskjell i stående stilling (14). Her kan det igjen innvendes at Leite et al hadde en liten gruppe der kun 35 av de 60 pasientene som hadde IEM også gjennomførte pH-måling.

Denne studien viser at IEM til en viss grad disponerer for økt refluks av ventrikelinnhold til øsofagus og deretter en hemmet transport av syren tilbake ned i magesekken. Både vår og tidligere studier har vist en trend mot at dette gjelder både i liggende og stående stilling, men det er stort sett bare i liggende stilling forskjellen er signifikant. I liggende stilling elimineres tyngdekraften og det kan da tenkes at den nedsatte motiliteten får større betydning enn i stående stilling der tyngdekraften vil hjelpe til med "clearance" av reflukssyre. Dersom man definerer en "cut-off" verdi som uttrykk for patologisk refluks tyder derimot vår og andre studier som har gjort denne sammenligningen på at det ikke er noen sammenheng.

Som vi tidligere har vært inne på er det også forsket på hvorvidt man på bakgrunn av symptomene pasientene presenterer seg med kan forutse hvilke funn man kan forvente å finne på manometri, og da særlig med tanke på IEM. Haack et al så på IEM-pasienter spesielt og fant forskjeller i forekomst av refluksplager og dysfagi mellom de tre subgruppene av IEM (basert på hvilket av de tre kriteriene for IEM de oppfyller) og også sammenlignet med en kontrollgruppe uten IEM (31). Fouad et al som så på pasienter med GERD-assosierte respiratoriske symptomer fant at IEM hyppigere var tilstede hos pasienter med kronisk hoste og astma sammenlignet med pasienter med refluksplager (28). DiBaise et al som sammenlignet 84 pasienter med ulike manifestasjoner av GERD (ekstraøsofageale symptomer, klassiske GERD-symptomer eller en kombinasjon), fant ingen signifikant forskjell hverken med tanke på manometrifunn eller EAE i gruppene (34). De støttes av Vinjirayer et al som heller ikke finner noen forskjell i prevalens av motilitetsforstyrrelser hos pasienter med øsofageale kontra supraøsofageale symptomer (26). Hong et al sammenlignet 462 pasienter mtp. symptomer, manometrifunn og pH-funn. De fant som tidligere nevnt kun sammenheng mellom tilstedeværelse av dysfagi og achalasi (35). Dette passer med våre resultater hvor vi fant tilsvarende sammenheng, men våre resultater viste ikke at noen symptomer kunne kobles spesifikt til IEM.

Et av problemene som oppstod under klassifiseringen av pasientenes motilitetsforstyrrelser etter Spechler og Castells review-artikkel fra 2001 var at enkelte pasienter oppfylte kriteriene for flere diagnoser samtidig. Eksempelvis oppfylte fem pasienter kriteriene for både DES og IEM. I mangel av et klart diagnosehierarki i litteraturen valgte vi å klassifisere disse som IEM-pasienter i vår undersøkelse. Hovedfokuset vårt i denne studien var å sammenligne hypomotilitet og normal motilitet i corpus oesofagi, og da disse fem fikk påvist hypomotilitet valgte vi å inkludere dem selv om de også oppfylte kriteriene for spasme. Hvis disse pasientene hadde blitt klassifisert som spasme isteden, ville dette imidlertid ikke påvirket konklusjonen av studien.

Det var fem pasienter som hadde aperistaltikk (ingen propagerte kontraksjoner), men normal funksjon i LES og dermed ikke oppfylte kravene til diagnosen Achalasi. Til tross for at disse ut i fra funnene i corpus oesophagi kan sidestilles med achalasi-pasienter valgte vi å inkludere dem i IEM-gruppen. Det kan diskuteres om disse også burde vært ekskludert. I sin artikkel fra 2003 plasserte Vinjirayer disse i en egen diagnosegruppe som de kalte aperistaltikk (26). Da vi likevel valgte å inkludere dem skyldtes det at de oppfylte kravene for IEM etter Spechler og Castell (5). Kun én av disse hadde gjennomført pH-måling og eksklusjon av denne pasienten fra IEM-gruppen ville ikke hatt betydning for resultatene.

Et spørsmål vi stilte oss under arbeidet med vår studie var hvorfor en såpass mye større andel av pasientene vi undersøkte hadde motilitetsforstyrrelser sammenlignet med det vi ser i andre artikler og studier (26;28;30;35). Kan det tenkes at det skyldes ulik henvisningspraksis? Dersom flere henvises for eksempel pga større tilgjengelighet (flere steder som tilbyr manometriundersøkelse og dermed kortere ventelister og lavere terskel for henvisning) eller større frykt for å overse sykdom (fare for søksmål o.l.) ville man forvente at man også vil henvisse flere friske personer og dermed se en lavere andel pasienter med motilitetsforstyrrelser. Som vi tidligere har vært inne på kan det også være at usikkerheten rundt klassifisering av motilitetsforstyrrelser gjør at enkelte manometrifunn vil kunne bli klassifisert som unormale i én studie mens det i en annen vil bli sett på som normalt. En tredje forklaring er at den økte sensitiviteten ved høyoppløsningsmanometri gjør at man fanger opp flere "unormale" forhold og dermed registrerer mer som unormalt. Endelig kan det også tenkes at det rett og slett er ulik prevalens av motilitetsforstyrrelser i de forskjellige populasjonene. Med basis i de aktuelle data kan det virke som om bruk av de etablerte motilitetsdefinisjoner ved høyoppløsningsmanometri gir for stor hyppighet av diagnosen IEM som da lett kan bli en ren manometrisk diagnose uten særlig klinisk verdi. Studien reiser derfor spørsmålet om det er behov for en revurdering av definisjonen av bl.a. IEM.

Det kan også stilles spørsmålsteget ved hvor gode objektiverbare kriterier det er mulig å definere og hvorvidt disse kan anvendes i en analyse generert av en datamaskin. I en klinisk hverdag vil man vanligvis gjøre en totalvurdering hvor symptomer og anamnese tillegges vekt, og ikke kun se på strikte definisjoner av dysmotorikk. Eksempelvis kan man tenke seg at en pasient har sju normalt propagerte kontraksjoner og tre manglende kontraksjoner. Kanskje har pasienten spesielt slangeubehag under undersøkelsen og klinikerer vurderer resultatene som normale når dette tas med i betraktningen.

Av pasientene som ble henvist hadde 91% refluksplager (43%), mage/brystsmerter (24%) eller achalasi (24%) som hovedsymptom. Ved sammenligning av hvilke hovedsymptomer som er mest utbredt ved de ulike motilitetsforstyrrelsene fant vi kun sammenheng mellom dysfagi og achalasi. Tilsvarende sammenheng er også tidligere påvist i en studie av Hong et al av 462 pasienter mtp. symptomer, manometrifunn og pH-funn (35). Men det at vi kun hadde sju pasienter med achalasi i vår sammenligning er en svakhet mtp. sikkerheten av våre resultater. Det må også bemerkes at spesifisiteten ikke er spesielt høy. Til tross for at samtlige sju pasienter med achalasi presenterte seg med dysfagi som hovedsymptom, var det kun 7 av til sammen 36 pasienter med dysfagi som hadde achalasi (19.4%). Dette er altså lite klinisk anvendelig siden de aller fleste med dysfagi ikke har achalasi. I tillegg er det knyttet usikkerhet til hvor korrekte våre opplysninger er angående symptomer hos pasientene. Da vår studie ble gjennomført retrospektivt måtte vi tolke hva hovedsymptomet hos hver enkelt pasient var på bakgrunn av informasjonen vi fant i

undersøkelsesnotatet. Dette var riktignok gode og informative notater, men da vi ikke har hatt noen direkte kontakt med pasientene i studien kan vi ikke med sikkerhet si at vi fikk tak i hovedproblemet hos hver enkelt. Dette var også bakgrunnen for at vi kun konsentrerte oss om hovedsymptomet hos pasientene selv om vi også hadde notert bisymptomer.

Som nevnt i introduksjonen kommer manometri i regelen sent inn i utredningen av pasienter med mulige øsofagusrelaterte plager. Dette ser vi også i våre data der majoriteten (82%) hadde hatt symptomer i over ett år, en stor andel (37%) også over fem år. Kombinert med den store andelen av pasienter som fikk påvist motilitetsforstyrrelser tyder dette på at det i hvertfall ikke henvises for mange til denne undersøkelsen.

Kort oppsummert viste vår studie at nesten halvparten (43%) av pasientene som ble henvist til manometri og evt. pH-måling hadde refluxplager som hovedsymptom og videre at mage/brystmerter og dysfagi sammen med refluxplager utgjorde hovedsymptomet hos over 90% av pasientene. 70% av pasientene fikk påvist motilitetsforstyrrelse ved manometriundersøkelse, mens av de som også hadde gjennomgått pH-måling fikk 54% påvist patologisk reflux. Videre indikerer vår studie at man bør sette spørsmålstegn ved om høyoppløsningsmanometri er for sensitivt ved bruk av de etablerte motilitetsdefinisjoner slik at man oppnår for stor hyppighet av manometri diagnoser uten sikker klinisk betydning. Dette gjelder i våre data først og fremst IEM som utgjorde mer enn 70% av tilfellene med abnormal motilitet. Det synes imidlertid å være en sammenheng mellom IEM og graden av syreeksponering i øsofagus i liggende stilling. Denne sammenhengen ser ikke ut til å være like sterk i stående stilling. Den kliniske betydningen av dette funnet er imidlertid usikker siden det ikke forelå noen relasjon mellom IEM og forekomst av symptomer eller øsofagitt.

Reference List

- (1) Fox MR, Bredenoord AJ. Oesophageal high-resolution manometry: moving from research into clinical practice. *Gut* 2008 Mar;57(3):405-23.
- (2) Dent J. Approaches to driving the evolving understanding of lower oesophageal sphincter mechanical function. *J Smooth Muscle Res* 2007 Feb;43(1):1-14.
- (3) Dent J. A new technique for continuous sphincter pressure measurement. *Gastroenterology* 1976 Aug;71(2):263-7.
- (4) Pandolfino JE, Kahrilas PJ. AGA technical review on the clinical use of esophageal manometry. *Gastroenterology* 2005 Jan;128(1):209-24.
- (5) Spechler SJ, Castell DO. Classification of oesophageal motility abnormalities. *Gut* 2001 Jul;49(1):145-51.
- (6) Pandolfino JE, Kahrilas PJ. American Gastroenterological Association medical position statement: Clinical use of esophageal manometry. *Gastroenterology* 2005 Jan;128(1):207-8.
- (7) Richter JE. Achalasia - an update. *J Neurogastroenterol Motil* 2010 Jul;16(3):232-42.
- (8) Park W, Vaezi MF. Etiology and pathogenesis of achalasia: the current understanding. *Am J Gastroenterol* 2005 Jun;100(6):1404-14.
- (9) Camacho-Lobato L, Katz PO, Eveland J, Vela M, Castell DO. Vigorous achalasia: original description requires minor change. *J Clin Gastroenterol* 2001 Nov;33(5):375-7.
- (10) Pandolfino JE, Ghosh SK, Rice J, Clarke JO, Kwiatek MA, Kahrilas PJ. Classifying esophageal motility by pressure topography characteristics: a study of 400 patients and 75 controls. *Am J Gastroenterol* 2008 Jan;103(1):27-37.
- (11) Pandolfino JE, Kwiatek MA, Nealis T, Bulsiewicz W, Post J, Kahrilas PJ. Achalasia: a new clinically relevant classification by high-resolution manometry. *Gastroenterology* 2008 Nov;135(5):1526-33.
- (12) Tutuian R, Castell DO. Review article: oesophageal spasm - diagnosis and management. *Aliment Pharmacol Ther* 2006 May 15;23(10):1393-402.
- (13) Dalton CB, Castell DO, Richter JE. The changing faces of the nutcracker esophagus. *Am J Gastroenterol* 1988 Jun;83(6):623-8.
- (14) Leite LP, Johnston BT, Barrett J, Castell JA, Castell DO. Ineffective esophageal motility (IEM): the primary finding in patients with nonspecific esophageal motility disorder. *Dig Dis Sci* 1997 Sep;42(9):1859-65.
- (15) Dimarino AJ, Jr., Cohen S. Clinical relevance of esophageal and gastric pH measurements in patients with gastro-esophageal reflux disease (GERD). *Curr Med Res Opin* 2005 Jan;21(1):27-36.
- (16) Pandolfino JE, Richter JE, Ours T, Guardino JM, Chapman J, Kahrilas PJ. Ambulatory esophageal pH monitoring using a wireless system. *Am J Gastroenterol* 2003 Apr;98(4):740-9.

- (17) McPhee SJ, Papadakis MA, Tierney jr LM. *Current Medical Diagnosis & Treatment*. 47 ed. 2008.
- (18) Alrakawi A, Clouse RE. The changing use of esophageal manometry in clinical practice. *Am J Gastroenterol* 1998 Dec;93(12):2359-62.
- (19) Fisher RS, Malmud LS, Roberts GS, Lobis IF. The lower esophageal sphincter as a barrier to gastroesophageal reflux. *Gastroenterology* 1977 Jan;72(1):19-22.
- (20) Dent J, Holloway RH, Toouli J, Dodds WJ. Mechanisms of lower oesophageal sphincter incompetence in patients with symptomatic gastroesophageal reflux. *Gut* 1988 Aug;29(8):1020-8.
- (21) Katzka DA, Sidhu M, Castell DO. Hypertensive lower esophageal sphincter pressures and gastroesophageal reflux: an apparent paradox that is not unusual. *Am J Gastroenterol* 1995 Feb;90(2):280-4.
- (22) Simren M, Silny J, Holloway R, Tack J, Janssens J, Sifrim D. Relevance of ineffective oesophageal motility during oesophageal acid clearance. *Gut* 2003 Jun;52(6):784-90.
- (23) Lacy BE, Weiser K, Chertoff J, Fass R, Pandolfino JE, Richter JE, et al. The diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Am J Med* 2010 Jul;123(7):583-92.
- (24) Numans ME, de Wit NJ. Reflux symptoms in general practice: diagnostic evaluation of the Carlsson-Dent gastro-oesophageal reflux disease questionnaire. *Aliment Pharmacol Ther* 2003 Apr;17(8):1049-55.
- (25) Kahrilas PJ, Dodds WJ, Hogan WJ. Effect of peristaltic dysfunction on esophageal volume clearance. *Gastroenterology* 1988 Jan;94(1):73-80.
- (26) Vinjirayer E, Gonzalez B, Brensinger C, Bracy N, Obelmejias R, Katzka DA, et al. Ineffective motility is not a marker for gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2003 Apr;98(4):771-6.
- (27) Ho SC, Chang CS, Wu CY, Chen GH. Ineffective esophageal motility is a primary motility disorder in gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis Sci* 2002 Mar;47(3):652-6.
- (28) Fouad YM, Katz PO, Hatlebakk JG, Castell DO. Ineffective esophageal motility: the most common motility abnormality in patients with GERD-associated respiratory symptoms. *Am J Gastroenterol* 1999 Jun;94(6):1464-7.
- (29) Hong SJ, Ko BM, Jung IS, Ryu CB, Moon JH, Cho JY, et al. Relevance of ineffective esophageal motility and hyperactive acid sensitization in patients with gastroesophageal reflux. *J Gastroenterol Hepatol* 2007 Oct;22(10):1662-5.
- (30) Diener U, Patti MG, Molena D, Fisichella PM, Way LW. Esophageal dysmotility and gastroesophageal reflux disease. *J Gastrointest Surg* 2001 May;5(3):260-5.
- (31) Haack HG, Hansen RD, Malcolm A, Kellow JE. Ineffective oesophageal motility: manometric subsets exhibit different symptom profiles. *World J Gastroenterol* 2008 Jun 21;14(23):3719-24.
- (32) Fornari F, Callegari-Jacques SM, Scussel PJ, Madalosso LF, Barros EF, Barros SG. Is ineffective oesophageal motility associated with reflux oesophagitis? *Eur J Gastroenterol*

Hepatology 2007 Sep;19(9):783-7.

(33) Kim KY, Kim GH, Kim DU, Wang SG, Lee BJ, Lee JC, et al. Is ineffective esophageal motility associated with gastropharyngeal reflux disease? World J Gastroenterol 2008 Oct 21;14(39):6030-5.

(34) Dibaise JK, Lof J, Quigley EM. Can symptoms predict esophageal motor function or acid exposure in gastroesophageal reflux disease? A comparison of esophageal manometric and twenty-four-hour pH parameters in typical and extraesophageal gastroesophageal reflux disease. J Clin Gastroenterol 2001 Feb;32(2):128-32.

(35) Hong SN, Rhee PL, Kim JH, Lee JH, Kim YH, Kim JJ, et al. Does this patient have oesophageal motility abnormality or pathological acid reflux? Dig Liver Dis 2005 Jul;37(7):475-84.