

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΤΟΥ ΙΑΤΡΟΥ

Αθανασάκη Ηλία

ΓΕΝΙΚΟΥ ΧΕΙΡΟΥΡΓΟΥ

Θέμα:

**«ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΑΙ
ΑΝΤΙΠΑΛΙΝΔΡΟΜΙΚΩΝ ΕΠΕΜΒΑΣΕΩΝ ΣΤΗΝ ΚΙΝΗΤΙΚΗ
ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑ ΤΟΥ ΟΙΣΟΦΑΓΟ-ΓΑΣΤΡΙΚΟΥ ΑΞΟΝΑ»**

ΗΡΑΚΛΕΙΟ 11 / 3 / 2003

στον αναπληρωτή καθηγητή χειρουργικής
Ευάγγελο Ξυνό
με ιδιαίτερη εκτίμηση
και πολλές ειλικρινείς ευχαριστίες

στους δασκάλους μου

στα δυο παιδιά μου που λατρεύω
στη γυναίκα μου
στους γονείς μου

**σε αυτούς που συνέβαλαν θετικά ή αρνητικά
στην ολοκλήρωση αυτής της μελέτης**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΤΟΥ ΙΑΤΡΟΥ

Αθανασάκη Ηλία

ΓΕΝΙΚΟΥ ΧΕΙΡΟΥΡΓΟΥ

Θέμα:

**«ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΑΙ
ΑΝΤΙΠΑΛΙΝΔΡΟΜΙΚΩΝ ΕΠΕΜΒΑΣΕΩΝ ΣΤΗΝ ΚΙΝΗΤΙΚΗ
ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑ ΤΟΥ ΟΙΣΟΦΑΓΟ-ΓΑΣΤΡΙΚΟΥ ΑΞΟΝΑ»**

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΟΙΣΟΦΑΓΟΣ

Στοιχεία εμβρυολογίας

Ο οισοφάγος έχει στενά συνυφασμένη εμβρυολογική καταβολή με την αντίστοιχη της καρδιάς και των μεγάλων αγγειακών στελεχών που ξεκινούν από αυτήν, της αναπνευστικής οδού και του διαφράγματος. Το γεγονός αυτό δικαιολογεί αφενός τη στενή ανατομική σχέση του οισοφάγου με τις γειτονικές δομές του μεσοθωρακίου, αφετέρου την ομοιότητα της συμπτωματολογίας των παθήσεών του με αυτές των εμβρυογενετικά ομοειδών οργάνων [1]. Ο οισοφάγος σχηματίζεται κατά τη διάρκεια της 4^{ης} εμβρυϊκής εβδομάδας από το τμήμα του αρχέγονου πρόσθιου εντέρου που εκτείνεται ουραία του 4^{ου} βραγχιακού τόξου. Κεφαλικά του σημείου αυτού, το αρχέγονο πρόσθιο έντερο δημιουργεί το φάρυγγα. Το τμήμα που προέρχεται από το 4^ο έως και το 6^ο βραγχιακό τόξο αποτελεί στον ενήλικα τον τραχηλικό οισοφάγο, ο οποίος, μαζί με το άνω τμήμα του θωρακικού οισοφάγου που οριοθετείται περιφερικά από το διχασμό της τραχείας, αποτελείται από γραμμωτές μυϊκές ίνες. Αντίθετα, περιφερικά του επιπέδου του διχασμού της τραχείας, ο μυϊκός χιτώνας του οισοφάγου αποτελείται από λείες μυϊκές ίνες. Ο αυλός του οισοφάγου στον άνθρωπο παραμένει ανοιχτός καθ' όλη τη διάρκεια εξέλιξης του οργάνου [2]. Καθώς τα επιθηλιακά κύτταρα αναπτύσσονται αποκτούν αρχικά μια ψευδοπολύστοιβη διάταξη, η οποία, και από τον 5^ο εμβρυϊκό μήνα, σταδιακά δίνει τη θέση της στο ώριμο πολύστοιβο πλακώδες επιθήλιο που χαρακτηρίζει το βλεννογόνο του οισοφάγου. Από τη 12^η εβδομάδα αρχίζει να παρατηρείται η πρώτη περισταλτική δραστηριότητα στον εμβρυϊκό οισοφάγο και είναι γνωστή η κατάποση αμνιακού υγρού από το έμβρυο ήδη από τον 5^ο μήνα της ενδομητρίου ζωής. Η εμφάνιση των πρώτων βλεννοπαραγωγών αδένων του επιθηλίου του οισοφάγου χρονολογείται στο τέλος περίπου της εμβρυϊκής ζωής.

Στοιχεία ανατομίας

Ο οισοφάγος είναι ένας μυϊκός σωλήνας, ο οποίος εκτείνεται από το ύψος του 6^{ου} αυχενικού έως το ύψος του 11^{ου} θωρακικού σπονδύλου και συνδέει το φάρυγγα με τον στόμαχο. Το μήκος του εξαρτάται από τη σωματική κατασκευή του ατόμου, κυμαίνεται δε γύρω στα 25 cm [3]. Ο βασικός λειτουργικός του ρόλος, δηλαδή η μεταφορά της προσλαμβανόμενης τροφής στο στόμαχο και η αποτροπή της παλινδρόμησης γαστρικού περιεχομένου, αντανακλά στην ανατομική και λειτουργική του οργάνωση, με την παρουσία δύο αποτελεσματικών σφιγκτηριακών μηχανισμών και την οργάνωση των συσπάσεων του σώματός του σε μονόδρομες περισταλτικές ακολουθίες [4]. Για περιγραφικούς, αλλά και ανατομικούς λόγους, ο οισοφάγος διακρίνεται σε τέσσερα τμήματα: το φαρυγγοοισοφαγικό, το αυχενικό ή τραχηλικό, το θωρακικό και το κοιλιακό [5].

Ο κρικοφαρυγγικός μυς αποτελεί το κυριότερο στοιχείο της μυϊκής κατασκευής που εντοπίζεται στο *φαρυγγοοισοφαγικό τμήμα* και η οποία περιλαμβάνει τον άνω, μέσο και κάτω φαρυγγικούς σφιγκτήρες. Ο μυς διακρίνεται από τους υπόλοιπους από την εγκάρσια πορεία των ινών του, οι οποίες φέρονται τοξοειδώς οπισθίως του κρικοειδούς χόνδρου και εν μέρει αναμιγνύονται με ίνες της επιμήκου και κυκλοτερούς στιβάδας του οισοφάγου [6]. Ο κρικοφαρυγγικός μυς αποτελεί μαζί με τον κατώτερο φαρυγγικό, τον ανώτερο οισοφαγικό σφιγκτήρα (ΑΟΣ).

Ο *τραχηλικός οισοφάγος* εκτείνεται μέχρι το θωρακικό τμήμα του οργάνου, στο ύψος του 1^{ου} θωρακικού σπονδύλου. Διαδράμει μήκος περίπου 5-6 cm εμπρός από την προσπονδυλική περιτονία, με την οποία συνδέεται με χαλαρό συνδετικό ιστό [3]. Ανατομικά ευρίσκεται πίσω και ελαφρώς επί τα αριστερά του λάρυγγα και της τραχείας και ως εκ τούτου είναι τεχνικά ευκολότερα προσπελάσιμος από την αριστερή πλευρά του τραχήλου [6].

Ο *θωρακικός οισοφάγος* πορεύεται μέσα στο κύτος του θώρακα και στο οπίσθιο μεσοθωράκιο, φερόμενος ελαφρώς επί τα αριστερά, πίσω από το αορτικό τόξο, την τραχεία και τον αριστερό κύριο βρόγχο [3]. Στη συνέχεια και για μερικά εκατοστά, στρέφεται ελαφρώς προς τα δεξιά, διέρχεται υπό την τρόπιδα και ακολούθως πορεύεται πάλι επί τα αριστερά της μέσης γραμμής εμπρός από τη θωρακική αορτή και πίσω από το περικάρδιο. Συνεχίζοντας την προς τα αριστερά πορεία του, διέρχεται δια του οισοφαγικού τρήματος του διαφράγματος στην κοιλιά, στο ύψος του 11^{ου} θωρακικού σπονδύλου. Κατά τις πλάγιες επιφάνειές του, ο θωρακικός οισοφάγος καλύπτεται από το αριστερό και δεξιό αντιστοίχως πέταλο του τοιχωματικού μεσοθωρακικού υπεζωκότα [3,6].

Ο κοιλιακός οισοφάγος έχει μήκος από 1 έως μερικά εκατοστά και εκτείνεται από το οισοφαγικό τρήμα έως τη γαστροοισοφαγική συμβολή ή «καρδία». Ο ακριβής καθορισμός της τελευταίας αποτελεί αντικείμενο διαφωνιών. Η ενδοσκοπική εκδοχή του όρου είναι το σημείο μετάπτωσης του πλακώδους επιθηλίου του οισοφάγου στο κυλινδρικό του στομάχου, το οποίο εξαιτίας της κυματοειδούς μορφολογίας του αποκαλείται και γραμμή «Z». Ο ακτινολογικός ορισμός της συμβολής είναι η μετάπτωση του αυλού του οισοφάγου στο γαστρικό θόλο. Τέλος, το ακριβές σημείο της γαστροοισοφαγικής συμβολής καθορίζεται διεγχειρητικά από το σημείο μετάπτωσης της κυκλοτερούς μυϊκής στιβάδας του οισοφάγου στις λοξές μυϊκές ίνες του στομάχου που φέρονται ως αγκύλη στο κάτω πέρας του πρώτου (αγκύλη του Willis ή Helvetius) [6,7]. Το οισοφαγικό τρήμα του διαφράγματος που ορίζει τη μετάπτωση του θωρακικού οισοφάγου στο κοιλιακό τμήμα του οργάνου αφορίζεται από αγκύλη μυϊκών ινών οι οποίες προέρχονται από το δεξιό σκέλος του διαφράγματος στο 45% των ατόμων [3]. Από τα πλάγια όρια της αγκύλης αυτής φέρεται ινοελαστική μεμβράνη, οι ίνες της οποίας προέρχονται κυρίως από την ενδοκοιλιακή περιτονία και σε μικρότερο ποσοστό από την υπερδιαφραγματική περιτονία του Leimer. Η μεμβράνη αυτή καλείται φρενοοισοφαγικός σύνδεσμος και καταφύεται στον κοιλιακό και κατώτερο θωρακικό οισοφάγο, χωρίς όμως να συμβάλει ουσιαστικά στην ενίσχυση των τοπικών δομών, αφού στερείται ισχύος [7].

Απεικονιστικά ο οισοφάγος παρουσιάζει τρία φυσιολογικά στενώματα που παριστούν σημεία έξωθεν πίεσεως επί του τοιχώματός του [3]. Το αυχενικό στένωμα ευρίσκεται στο ύψος του κρικοφαρυγγικού σφιγκτήρα, η συνεχής τονική σύσπαση του οποίου προκαλεί σύγκλιση του αυλού έως διάμετρο 14 mm. Ένα δεύτερο στένωμα απαντάται στο ύψος της διασταύρωσης του οισοφάγου με τον αριστερό κύριο βρόγχο και το αορτικό τόξο και έχει μέγιστη διάμετρο αυλού 15-17 mm, ενώ το τελευταίο στένωμα βρίσκεται στο ύψος του οισοφαγικού τρήματος του διαφράγματος και έχει διάμετρο αυλού περίπου 16-19 mm. Η δημιουργία του τελευταίου αποδίδεται στην πίεση που ασκούν τα διαφραγματικά σκέλη και οι λοιπές ανατομικές δομές του κατώτερου οισοφαγικού σφιγκτήρα (ΚΟΣ) επί του τοιχώματος του οισοφάγου.

Ο ΚΟΣ δεν παριστά ουσιαστικά ανατομικό σφιγκτήρα, παρά το γεγονός ότι κύριο συστατικό του αποτελεί μια πάχυνση της κυκλοτερούς μυϊκής στιβάδας του κάτω πέρατος του κοιλιακού οισοφάγου [3]. Αποτελεί μια λειτουργική ζώνη υψηλής πίεσης που χωρίζει τη γαστρική κοιλότητα από τον αυλό του οισοφάγου και περιλαμβάνει τον ΚΟΣ, τα σκέλη του διαφράγματος, την οξεία γωνία του His, το ενδοκοιλιακό τμήμα του ΚΟΣ και την ασκούμενη επί αυτού ενδοκοιλιακή πίεση και τη βλεννογονική ροζέτα [8]. Η κατασκευή αυτή επαρκεί για να εξουδετερώσει τη διαφορά πίεσεως μεταξύ στομάχου και οισοφάγου, η οποία φθάνει και τα 4-6 mmHg στην τελοεκπνευστική φάση [9]. Η ζώνη υψηλών πιέσεων έχει συνολικό μήκος 2-4

cm, από τα οποία τουλάχιστον τα 1,5 cm πρέπει να ευρίσκονται καθλωμένα ενδοκοιλιακά για την αποτελεσματική λειτουργία του τοπικού αντιπαλινδρομικού μηχανισμού, παρά το γεγονός ότι οι φάσεις του αναπνευστικού κύκλου μεταβάλλουν σημαντικά τη θέση της [10].

Το τοίχωμα του οισοφάγου και από μέσα προς τα έξω αποτελείται από βλεννογόνο, υποβλεννογόνο και κυκλοτερή και επιμήκη μυϊκή στιβάδα. Ο οισοφάγος ως γνωστόν στερείται ορογόνου. Ο βλεννογόνος του οργάνου αποτελείται από πολύστοιβο πλακώδες μη κερατινοποιημένο επιθήλιο, το οποίο καλύπτει τον αυλό του οργάνου μέχρι και 1-2 cm κεντρικά της γαστροοισοφαγικής συμβολής. Στο ύψος της γραμμής «Z» το πλακώδες μεταπίπτει στο μονόστοιβο κυλινδρικό επιθήλιο που χαρακτηρίζει το βλεννογόνο της καρδιακής μοίρας του στομάχου [3], αν και περιστασιακώς είναι δυνατόν να παρατηρηθούν νησίδες έκτοπου γαστρικού βλεννογόνου κεντρικά της γραμμής «Z», ή ακόμη και σε όλο το μήκος του οισοφάγου. Ο βλεννογόνος καλύπτει τη βασική μεμβράνη και την υποκείμενη αυτής βλεννογόνια μυϊκή στιβάδα, η οποία αποτελείται κυρίως από επιμήκεις μυϊκές ίνες. Ο υποβλεννογόνιος, ο οποίος είναι και η ισχυρότερη από όλες τις στιβάδες του τοιχώματος του οισοφάγου, αποτελείται από κυτταρολιπώδη ιστό, ελαστικές ίνες, βλεννοπαραγωγούς αδένες, εκτεταμένο αγγειακό και λεμφικό δίκτυο και το υποβλεννογόνο νευρικό πλέγμα του Meissner [11]. Ο μυϊκός χιτώνας του οισοφάγου αποτελείται από γραμμωτές μυϊκές ίνες κατά το κεντρικό τριτημόριο του οργάνου και από λείες μυϊκές ίνες κατά τα περιφερικά δύο τρίτα του. Η μετάπτωση του γραμμωτού στο λείο μυϊκό στοιχείο είναι σταδιακή, έτσι ώστε το σημείο όπου η κυκλοτερής μυϊκή στιβάδα αποτελείται κατά το ήμισυ από γραμμωτές και κατά το ήμισυ από λείες ίνες βρίσκεται κατά μέσο όρο 4,7 cm περιφερικά του κρικοφαρυγγικού μυός [12]. Μια ζώνη μήκους 4-8cm που αντιστοιχεί στο μέσο οισοφάγο αποτελείται από άλλοτε άλλη αναλογία γραμμωτών και λείων μυϊκών ινών και χαρακτηρίζεται από την παρουσία συσπάσεων με χαμηλά ύψη στο μανομετρικό έλεγχο. Υποστηρίζεται από ορισμένους η ύπαρξη μυϊκών ινών δίκην αγκύλης (bracket muscle fibers) τόσο στην έσω όσο και την έξω επιφάνεια της κυκλοτερούς μυϊκής στιβάδας, ο λειτουργικός ρόλος των οποίων έγκειται στη βράχυνση του οισοφάγου κατά τη διάρκεια των καταποτικών περισταλτικών συσπάσεων του σώματός του. Ο μεταξύ της κυκλοτερούς και επιμήκους μυϊκής στιβάδας χαλαρός συνδετικός ιστός περιέχει αιμοφόρα αγγεία και το μεντερικό νευρικό πλέγμα του Auerbach, το οποίο μαζί με το υποβλεννογόνο πλέγμα του Meissner αποτελούν σημαντικές ενδιάμεσες νευρικές οδούς, οι οποίες φιλοξενώντας κυρίως αντανεκλαστικά τόξα, ρυθμίζουν σε σημαντικό βαθμό την κινητική συμπεριφορά του οισοφάγου.

Η αιμάτωση του οισοφάγου, όπως εξάλλου και η φλεβική αποχέτευσή του γίνονται από διαφορετικά αγγειακά στελέχη λόγω του μεγάλου μήκους και διαδρομής του οργάνου [13]. Η

αιμάτωση του τραχηλικού οισοφάγου προέρχεται από κλάδους των κάτω θυρεοειδικών αρτηριών. Κλάδοι των βρογχικών αρτηριών παρέχουν αιμάτωση στο άνω τμήμα του θωρακικού οισοφάγου, ενώ ο μέσος θωρακικός οισοφάγος δέχεται αιμάτωση από κλάδους που προέρχονται απευθείας από τη θωρακική αορτή. Ο κατώτερος θωρακικός και ο κοιλιακός οισοφάγος αιματώνονται από κλάδους της αριστερής γαστρικής και κάτω φρενικής αρτηρίας. Ένα σύστημα περιοισοφαγικών φλεβών που διατάσσονται κατά μήκος του οισοφάγου απάγει το φλεβικό αίμα του ιδιαιτέρως εκτεταμένου υποβλεννογονίου φλεβικού πλέγματος του οργάνου. Οι φλέβες του τραχηλικού οισοφάγου εκβάλλουν στις κάτω θυρεοειδικές φλέβες και αυτές του θωρακικού, στις άζυγο και ημιάζυγο φλέβες. Οι φλέβες του κατώτερου θωρακικού και κοιλιακού οισοφάγου παροχετεύουν στο σύστημα της πυλαίας φλέβας μέσω της αριστερής γαστρικής φλέβας, συμμετέχοντας στο σχηματισμό των κισμών του κατώτερου οισοφάγου, γνωστή περιοχή πυλαιοσυστηματικής αναστόμωσης [3]. Η λέμφος απάγεται μέσω ενός εκτεταμένου υποβλεννογονίου πλέγματος λεμφαγγείων και προς τις δύο κατευθύνσεις. Κεντρικά προς τους παρατραχειακούς και τραχηλικούς και περιφερικά προς τους οπισθοκαρδιακούς και κοιλιακούς λεμφαδένες [14].

Η νεύρωση του φάρυγγα και του γραμμωτού οισοφάγου εκκινεί από το μικτό πυρήνα του εγκεφαλικού στελέχους και του λείου οισοφάγου από το ραχιαίο κινητικό πυρήνα του πνευμονογαστρικού. Τα πνευμονογαστρικά νεύρα πορεύονται πλαγίως του τραχηλικού οισοφάγου μέχρι την αρχή του ενδοθωρακικού τμήματος του οργάνου, όπου και συνενώνονται για να σχηματίσουν ένα εκτεταμένο περιοισοφαγικό νευρικό πλέγμα. Αμέσως κεντρικότερα του διαφράγματος, το περιοισοφαγικό νευρικό πλέγμα καταλήγει στον επανασχηματισμό των δύο νευρικών στελεχών, με το αριστερό πνευμονογαστρικό να πορεύεται προσθίως και το δεξιό οπισθίως του κοιλιακού οισοφάγου [7]. Το πρόσθιο πνευμονογαστρικό στο ύψος της γαστροοισοφαγικής συμβολής διαιρείται στο πρόσθιο νεύρο του Latarjet και σε ηπατικό κλάδο. Το οπίσθιο πνευμονογαστρικό και στο ίδιο ύψος, διαιρείται στο οπίσθιο νεύρο του Latarjet και σε κλάδο που εισέρχεται στο κοιλιακό πλέγμα και συμμετέχει στη νεύρωση του λεπτού και παχέος εντέρου έως το ύψος της αριστερής κολικής καμπής. Τα δύο νεύρα του Latarjet πορεύονται κατά μήκος του ελάσσονος τόξου του στομάχου επί του πρόσθιου και οπίσθιου αντιστοίχως πετάλου του ηπατογαστρικού συνδέσμου και καταλήγουν σε ακτινοειδώς κατανομημένες νευρικές ίνες (χήναιο πόδι του πνευμονογαστρικού), οι νευρικές απολήξεις των οποίων καταλήγουν στο μυεντερικό πλέγμα το Auerbach και φέρουν τόσο προσαγωγές, όσο και απαγωγές ίνες. Οι κινητικοί νευρώνες του μυεντερικού πλέγματος είναι διεγερτικοί (χολινεργικοί) και ανασταλτικοί [μη-αδρενεργικοί μη-χολινεργικοί και πεπτιδεργικοί (VIP)]. Πλήθος νευρομεταβιβαστών έχει ταυτοποιηθεί τόσο σε προσυναπτικό, όσο και σε

μετασυναπτικό επίπεδο, με κύριο εκπρόσωπο το NO, έναν κατεξοχήν ανασταλτικό νευροδιαβιβαστή. Η συμπαθητική νεύρωση του οισοφάγου προέρχεται από κλάδους που εκπορεύονται από τα άνω και κάτω τραχηλικά γάγγλια, καθώς και από συμπαθητικά νεύρα του κοιλιακού πλέγματος. Οι συμπαθητικές ίνες καταλήγουν στο μυεντερικό και το υποβλεννογόνο νευρικό πλέγμα, όπου και διαμεσολαβούν τη δραστηριότητα απαγωγών κυρίως νευρώνων.

Φυσιολογία της περίστασης

Η βασική λειτουργία του οισοφάγου έγκειται αφενός στην ταχεία και πλήρη ενεργητική μεταφορά του βλωμού από το φάρυγγα στον στόμαχο και αφετέρου στη διατήρηση κενού και καθαρού αυλού στη μεταξύ των γευμάτων περίοδο. Αυτό επιτυγχάνεται με την απολύτως συντονισμένη κινητική λειτουργία των διαφόρων τμημάτων του οργάνου, τα οποία περιλαμβάνουν δύο σφιγκτηριακές ζώνες και το σώμα που εμφανίζει περισταλτική δραστηριότητα προς μια κατεύθυνση [4,15].

Ανώτερος οισοφαγικός σφιγκτήρας (ΑΟΣ)

Ο ΑΟΣ ευρίσκεται μεταξύ των καταπόσεων σε διαρκή τονική σύσπαση, διατηρώντας το άνω πέρας του οισοφάγου κλειστό, εμποδίζοντας με αυτόν τον τρόπο, αφενός την παλινδρόμηση οισοφαγικού περιεχομένου στον υποφάρυγγα και αφετέρου την είσοδο αέρα στον οισοφάγο κατά τη φάση της εισπνοής, οπότε και στον αυλό του τελευταίου επικρατούν αρνητικές πιέσεις [1]. Υπεύθυνο για την τονική δραστηριότητα του ΑΟΣ είναι το πνευμονογαστρικό και η λειτουργία αυτή είναι μοναδική για γραμμωτό μυ, με εξαίρεση τους μύς του πυελικού εδάφους. Η τονική σύσπαση του μυός είναι αποτέλεσμα συνεχούς ηλεκτρικής δραστηριότητας, η οποία διακόπτεται κατά την κατάποση, ελαττώνεται κατά τη διάρκεια του ύπνου και αυξάνεται κατά τη φάση της εισπνοής, ακολουθούμενη από την ανάλογη κινητική συμπεριφορά του σφιγκτήρα [16]. Ο ΑΟΣ αποτελεί μια ζώνη υψηλών πιέσεων, η οποία μπορεί να αναγνωρισθεί μανομετρικά. Έχει μήκος περίπου 2-4 cm και οι επικρατούσες πιέσεις στην ηρεμία κυμαίνονται μεταξύ 40 και 100 mmHg, παρουσιάζοντας αξιοσημείωτη ασυμμετρία τόσο στον οριζόντιο, όσο και τον κατακόρυφο άξονα, οφειλόμενη κυρίως στην κατά την προσθιοπίσθια κατεύθυνση σύσπαση του κρικοφαρυγγικού μυός [17]. Μέσα σε 0,2-0,5 sec από την έναρξη της κατάποσης και σε απόλυτο συγχρονισμό με την κατερχόμενη φαρυγγική σύσπαση, προκαλείται ταχεία και βραδείας (<1 sec) διάρκειας χάλαση του ΑΟΣ στα επίπεδα της

ατμοσφαιρικής πίεσης, μέσω ενεργητικής αναστολής της τονικής συσπαστικής δραστηριότητας του μυός. Συγχρόνως, η συνδυασμένη προς τα εμπρός και άνω μετακίνηση του κρικοειδούς χόνδρου επιτρέπει την ευκολότερη δίοδο του βλωμού στον αυλό του ανώτερου οισοφάγου [18,19]. Τη δίοδο του βλωμού ακολουθεί μικρής διάρκειας και μεγάλου ύψους σύσπασση, με γρήγορη επάνοδο του σφιγκτήρα στην κατάσταση ηρεμίας. Αυτή η μετακαταποτική σύσπασση του ΑΟΣ συμπίπτει με την εμφάνιση της οισοφαγικής περισταλτικής σύσπασσης στο γραμμωτό οισοφάγο. Εκτός από την περίπτωση της κατάποσης, ελάτπωση έως πλήρης κατάργηση του τόνου του ΑΟΣ παρατηρείται κατά τη φάση της ερυγής, του έμετου ή της οξείας γαστρικής διάτασης, έτσι ώστε να καθίσταται δυνατή η αποσυμπίεση του οισοφάγου.

Σώμα οισοφάγου

Τα μεγέθη που χαρακτηρίζουν την κινητική δραστηριότητα του σώματος του οισοφάγου είναι η ενδοαυλική πίεση ηρεμίας, οι περισταλτικές συσπάσεις (πρωτογενείς ή δευτερογενείς) και οι τριτογενείς μη περισταλτικές συσπάσεις. Στην κατάσταση ηρεμίας και σε αντίθεση με τις δύο σφιγκτηριακές ζώνες του οισοφάγου, το σώμα του οργάνου στερείται ουσιαστικά κινητικής δραστηριότητας, με αποτέλεσμα η ενδοαυλική πίεση να παρουσιάζει μικρές μόνο διακυμάνσεις της τάξης των 4-6 mmHg, οφειλόμενες στις μεταβολές της ενδοθωρακικής πίεσης κατά τη διάρκεια του αναπνευστικού κύκλου. Η ενδοαυλική πίεση ηρεμίας παραμένει εντούτοις πάντα χαμηλότερη της ενδογαστρικής [4,20]. Η είσοδος του βλωμού στο ανώτερο τμήμα του σώματος του οισοφάγου, πυροδοτεί με αντανακλαστικούς μηχανισμούς, βασικό στοιχείο των οποίων πιστεύεται ότι είναι η τοπική διάταση, την έναρξη μιας σύσπασσης του σώματος του οισοφάγου. Ακολούθως, κάθε τμήμα κατά μήκος του σώματος του οργάνου συσπάται με μια καθυστέρηση, η οποία βαθμιαία αυξάνεται όσο πλησιάζουμε προς το κατώτερο τριτημόριο και τον κατώτερο οισοφαγικό σφιγκτήρα (ΚΟΣ) και αποσκοπεί στην ενεργητική μεταφορά του βλωμού έναντι μιας αρνητικής κλίσης πιέσεων (πρωτογενής περισταλτισμός) [4,21]. Η σύσπασση του σώματος του οισοφάγου στο μονομετρικό έλεγχο καταγράφεται ως μεγάλο θετικό κύμα πίεσης, συνήθως απλό, αν και στο 11-18% περίπου των φυσιολογικών ατόμων μπορεί να είναι δικόρυφο [22]. Η καταγραφή τρικόρυφων κυμάτων είναι σπάνια σε φυσιολογικά άτομα (0,1-0,3% των υγρών καταπόσεων) και η εμφάνισή τους ως εκ τούτου πρέπει να θεωρείται παθολογικό εύρημα.

Οι παράμετροι που χαρακτηρίζουν το περισταλτικό κύμα είναι το ύψος, η διάρκεια και η ταχύτητα καθόδου προς τον ΚΟΣ. Το ύψος των περισταλτικών συσπάσεων, το οποίο

χαρακτηρίζει και την ισχύ τους, είναι μεγαλύτερο στον περιφερικό οισοφάγο και μικρότερο στη ζώνη μετάβασης των γραμμωτών στις λείες μυϊκές ίνες στο μέσο τμήμα του οργάνου. Ποικίλλει από άτομο σε άτομο, καθώς και στο ίδιο άτομο ανάλογα με τη θέση του σώματος του οισοφάγου [23,24]. Μετρήσεις σε υγιείς εθελοντές έδειξαν ότι τα ύψη των συσπάσεων στο άνω τριτημόριο του οισοφάγου κυμαίνονται μεταξύ 45 και 65 mmHg, στο μέσο τριτημόριο μεταξύ 20 και 30 mmHg και στο περιφερικό τριτημόριο μεταξύ 50 και 130 mmHg περίπου.

Η διάρκεια των φυσιολογικών συσπάσεων είναι ίση ή μικρότερη των 5 sec και γενικά ποτέ δεν υπερβαίνει τα 6,5 sec [22]. Συσπάσεις παθολογικά αυξημένης διάρκειας μπορούν να παρατηρηθούν σε κινητικές διαταραχές του τύπου του διάχυτου οισοφαγικού σπασμού ή του οισοφάγου-καρδιοθραύστη και μπορεί ή όχι να συνοδεύονται από οπισθοστερνικό άλγος. Η ταχύτητα καθόδου των περισταλτικών συσπάσεων στον ανώτερο οισοφάγο είναι 3-3,5 cm/sec και αυξάνεται καθώς αυτές κατέρχονται στον περιφερικό οισοφάγο, αποκτώντας ταχύτητα της τάξης των 5 cm/sec. Λίγο πριν τον ΚΟΣ η ταχύτητα μειώνεται στα 2-2,5 cm/sec. Κατ' αυτόν τον τρόπο, το περισταλτικό κύμα χρειάζεται περίπου 5-6 sec για να διαδράμει όλο το μήκος του σώματος του οισοφάγου [22,23,25].

Τα χαρακτηριστικά των φυσιολογικών περισταλτικών συσπάσεων επηρεάζονται από ποικίλους παράγοντες. Τόσο το ύψος, όσο και η διάρκεια των συσπάσεων, είναι αυξημένα σε νεαρά άτομα σε σύγκριση με τα ηλικιωμένα. Οι πλέον χαρακτηριστικές επιπτώσεις της ηλικίας στην κινητικότητα του οισοφάγου αφορούν στην αύξηση του αριθμού των μη περισταλτικών και πολυκόρυφων συσπάσεων σε ποσοστά έως 30% και 7% αντίστοιχα [22,26]. Η "ξηρή" κατάποση (κατάποση σιέλου) προκαλεί μικρότερου ύψους συσπάσεις από την κατάποση ύδατος, το οποίο εάν διαθέτει χαμηλή θερμοκρασία οδηγεί σε ελάττωση της συχνότητας των περισταλτικών συσπάσεων, επιβράδυνση της ταχύτητάς τους και παράταση της διάρκειάς τους στον περιφερικό οισοφάγο [23,27]. Προσοχή τέλος πρέπει να δίνεται κατά την ανάλυση και ερμηνεία των χαρακτηριστικών των συσπάσεων του οισοφαγικού σώματος και στον τύπο του μανομετρικού συστήματος που χρησιμοποιήθηκε για την καταγραφή τους. Έχουν παρατηρηθεί διαφορές στα χαρακτηριστικά των συσπάσεων ανάλογα με το εύρος του χρησιμοποιούμενου μανομετρικού καθετήρα και το ρυθμό έγχυσης του ύδατος δια μέσω αυτού [25,28].

Έχει παρατηρηθεί ότι μόνον το 90% των καταπόσεων παράγουν περισταλτική σύσπασση στα υγιή άτομα [29]. Από την άλλη πλευρά, η ταχέως επαναλαμβανόμενη κατάποση με μεσοδιαστήματα μικρότερα των 10 sec, οδηγεί σε πλήρη και συνεχή αναστολή του περισταλτισμού του σώματος του οισοφάγου και σύγχρονη αναστολή του τόνου του ΚΟΣ. Το φαινόμενο αυτό καλείται καταποτική αναστολή (deglutitive inhibition) και αποσκοπεί στην

αποφυγή κατακράτησης στον οισοφάγο της ταχέως προσλαμβανόμενης τροφής οποιασδήποτε σύστασης [25,30].

Ως δευτερογενείς χαρακτηρίζονται οι συσπάσεις οι οποίες έχουν μεν προωθητικό χαρακτήρα όπως και οι πρωτογενείς, δεν προηγείται όμως της εμφάνισής τους εκούσια κατάποση. Πειραματικά δεδομένα ενισχύουν την άποψη ότι οι συσπάσεις αυτές προκαλούνται από τοπική διάταση του κατώτερου οισοφάγου από το παλινδρομούν γαστρικό περιεχόμενο σε ερυγή ή παλινδρομικό επεισόδιο. Πράγματι, το σύνολο σχεδόν των παροδικών χαλάσεων του ΚΟΣ έχει δειχθεί ότι ακολουθούνται από τέτοιου είδους συσπάσεις [25], οι οποίες φαίνεται ότι αποτελούν μέρος συγκεκριμένου αντανεκαστικού τόξου [20] και αποσκοπούν στην κάθαρση του οισοφαγικού αυλού από υπολείμματα τροφών ή γαστρικό υγρό [18].

Η απουσία ή ελάττωση της ισχύος των περισταλτικών συσπάσεων του σώματος του οισοφάγου που παρατηρείται σε περιπτώσεις αχαλασίας ή προσβολής των λείων μυϊκών ινών του οισοφάγου στα πλαίσια σκληροδερμίας ή χρόνιας εντερικής ψευδοαπόφραξης μυοπαθητικού τύπου αντίστοιχα, έχουν σαν αποτέλεσμα, αφενός την καθυστερημένη διόδο των βλωμών δια του οισοφαγικού σώματος και την πρόκληση δυσφαγίας και αφετέρου την αδυναμία αυτοκάθαρσης του οργάνου από το παλινδρομούν γαστρικό υγρό σε περιπτώσεις γαστροοισοφαγικής παλινδρομικής νόσου (ΓΟΠΝ). Έχει δειχθεί, ότι περισταλτικές συσπάσεις με ύψος μικρότερο των 25 mmHg στο περιφερικό τριτημόριο και 12 mmHg στο μέσο τριτημόριο του οισοφάγου είναι ανεπαρκείς για την προώθηση του περιεχομένου του σώματος του οισοφάγου περιφερικά [10].

Ως τριτογενείς χαρακτηρίζονται οι μη περισταλτικές συσπάσεις του σώματος του οισοφάγου, οι οποίες παρατηρούνται σε ακαθόριστα διαστήματα, είναι μη συντονισμένες, ταυτόχρονες ή επαναλαμβανόμενες και μπορεί να αφορούν σε μεμονωμένα τμήματα του οργάνου. Θεωρούνται εν γένει παθολογικές αν και παρατηρούνται σε υγιή άτομα σε περιόδους ψυχολογικής κάμψης και άτομα μεγάλης ηλικίας [26,31], ενώ είναι συχνότερες μετά ξηρές καταπόσεις. Αυτόματες συσπάσεις, δηλαδή συσπάσεις που δε σχετίζονται με την κατάποση και δεν έχουν προωθητικό χαρακτήρα, παρατηρούνται στο 50% των φυσιολογικών ατόμων, έχουν χαμηλό ύψος (30-60 mmHg) και σχετικά μικρή συχνότητα (1-3/min) [22,23] και καταγράφονται κυρίως στο περιφερικό τριτημόριο του οισοφάγου (5 cm κεντρικά του ΚΟΣ) [32]. Υπάρχει γενική ομοφωνία ως προς το γεγονός ότι η εμφάνιση παλινδρομής περίστασης στο σώμα του οισοφάγου είναι σπάνια στα φυσιολογικά άτομα [32,33].

Παθολογικού ύψους και μορφολογίας συσπάσεις μπορούν τέλος να καταγραφούν σε φυσιολογικά άτομα σε περιπτώσεις που προηγήθηκε κατάποση εντός διαστήματος μικρότερου των 20-25 sec. Σε αυτήν την περίπτωση, η κατάποση που ακολουθεί μπορεί να

οδηγήσει στην εμφάνιση μικρού ύψους και παθολογικής μορφολογίας συσπάσεων, οι οποίες ενδεχομένως να είναι και ταυτόχρονες [34].

Κατώτερος οισοφαγικός σφιγκτήρας (ΚΟΣ)

Ο ΚΟΣ παριστά ουσιαστικά μια λειτουργική ζώνη υψηλών πιέσεων που σκοπό έχει να επιτρέψει την ελεύθερη διόδο της τροφής στο στόμαχο κατά τη διάρκεια του γεύματος και να προλαμβάνει τη γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση (ΓΟΠ) στα μεσοδιαστήματα των γευμάτων. Η ζώνη αυτή έχει μήκος περίπου 2-4 cm και η θέση της μεταβάλλεται κατά 1 έως 3 cm με τις αναπνευστικές κινήσεις [10]. Αποτελείται αποκλειστικά από λείες μυϊκές ίνες, αν και δεν υπάρχει ομοφωνία για το εάν αποτελεί τμήμα της κυκλοτερούς μυϊκής στοιβάδας του οισοφάγου. Το περιφερικό τμήμα του σφιγκτήρα βρίσκεται εντός της κοιλιακής κοιλότητας και δεχόμενο την έξωθεν ασκούμενη ενδοκοιλιακή πίεση, αποτελεί βασικό στοιχείο του αντιπαλινδρομικού μηχανισμού της περιοχής. Η μαυομετρικά καταγραφόμενη ζώνη υψηλής πίεσης στη θέση του ΚΟΣ είναι αποτέλεσμα τόσο του ενδογενούς τόνου των λείων μυϊκών ινών του μυός, όσο και της πίεσης που ασκούν οι γειτονικές δομές και κυρίως τα διαφραγματικά σκέλη [35]. Η πίεση που ασκεί ο ΚΟΣ στη γαστροοισοφαγική συμβολή κατά την ηρεμία παρουσιάζει ασυμμετρία τόσο στο ίδιο επίπεδο, όσο και στον κατακόρυφο άξονα, με τις υψηλότερες πιέσεις να καταγράφονται στην οπίσθια αριστερή θέση. Το γεγονός αυτό σχετίζεται με την αρχιτεκτονική των μυϊκών ινών της περιοχής, οι οποίες φέρονται υπό γωνία λοξά προς τα άνω, από το έλασσον προς το μείζον τόξο του στομάχου [4,36]. Η φυσιολογική μέση πίεση ηρεμίας του ΚΟΣ, όπως μετράται με τα συνήθη μαυομετρικά συστήματα, κυμαίνεται μεταξύ 15 και 25 mmHg, διαφέρει όμως ανάλογα της μεθόδου μέτρησής της [19,22]. Η πίεση αυτή παρουσιάζει μεταβολές με τις αναπνευστικές κινήσεις, έτσι ώστε στο κεντρικό (ενδοθωρακικό) τμήμα του ΚΟΣ να καταγράφονται αντίθετες διακυμάνσεις της πίεσης με αυτές που παρατηρούνται στο περιφερικό (ενδοκοιλιακό) τμήμα του σφιγκτήρα κατά τις αναπνευστικές κινήσεις. Το σημείο όπου παρατηρείται μεταβολή των διακυμάνσεων της πίεσης του ΚΟΣ, ονομάζεται σημείο αναπνευστικής αναστροφής (respiratory reversal point) και υποδηλώνει τη μετάπτωση από το κύτος της κοιλίας στο θώρακα και αντιστρόφως. Σε περιπτώσεις ιδιαίτερα υποτονικού ΚΟΣ με μεγάλη δυσκολία εντοπισμού του στη μαυομετρία, το σημείο αυτό μπορεί να χρησιμεύσει για τον ανατομικό προσανατολισμό.

Η χάλαση του ΚΟΣ αρχίζει 1-2,5 sec από την έναρξη της κατάποσης και ενώ το περισταλτικό κύμα φθάνει στο μέσο οισοφάγο και την αρχή του λείου τμήματος [4,18]. Η φυσιολογική χάλαση είναι απολύτως συγχρονισμένη με την κατερχόμενη περισταλτική σύσπαση και είναι

πλήρης. Αυτό σημαίνει, ότι η πίεση του ΚΟΣ κατά τη διάρκεια της καταποτικής χάλασής του κατέρχεται στο επίπεδο της ενδογαστρικής πίεσης ή στο $85 \pm 5\%$ της πίεσης ηρεμίας. Όταν η πίεση του ΚΟΣ αποτύχει να κατέλθει στο επίπεδο της ενδογαστρικής, η χάλαση καλείται ατελής. Το μέγεθος μιας ατελούς χάλασης προσδιορίζεται από την υπολειπόμενη πίεση, η οποία αντιστοιχεί στη διαφορά της ενδογαστρικής πίεσης από τη χαμηλότερη πίεση που καταγράφεται κατά τη διάρκεια της χάλασης. Η χάλαση του ΚΟΣ διαρκεί 5-10 sec, έτσι ώστε να επιτραπεί η απρόσκοπτη διόδος του βλωμού στο στόμαχο. Αξίζει παρόλα αυτά να σημειωθεί, ότι όταν ο βλωμός φθάνει στον ΚΟΣ τον βρίσκει σε χάλαση, όχι όμως υποχρεωτικά ανοιχτό. Σε αυτές τις περιπτώσεις ο ΚΟΣ ανοίγει είτε από την επίδραση αυτού καθαυτού του βάρους του βλωμού, είτε με τη βοήθεια του κατερχόμενου περισταλτικού κύματος [4]. Μετά το τέλος της χάλασης του ΚΟΣ παρατηρείται σύσπαση του κεντρικού αλλά όχι του περιφερικού τμήματος του σφιγκτήρα σε επίπεδα μεγαλύτερα της πίεσης ηρεμίας. Η μετακαταποτική, όπως ονομάζεται, αυτή σύσπαση διαρκεί 7-10 sec και αντιπροσωπεύει πιθανώς το τέλος του περισταλτικού κύματος καθώς αυτό φθάνει στον ΚΟΣ [4,15]. Πειραματικά δεδομένα καταδεικνύουν το ρόλο του μονοξειδίου του αζώτου (NO) και του αγγειοδραστικού εντερικού πολυπεπτιδίου (VIP) σαν μεσολαβητών της χάλασης του ΚΟΣ [37].

Νευρο-ορμονική ρύθμιση της κινητικότητας του οισοφάγου

Η ρύθμιση και ο συντονισμός της κινητικότητας των διαφόρων τμημάτων του οισοφάγου επιτυγχάνεται μέσω νευρικών ή / και ορμονικών μηχανισμών στους οποίους βασικό ρόλο παίζει το πνευμονογαστρικό νεύρο. Οι παραπάνω μηχανισμοί παρουσιάζουν σημαντικές διαφορές στα δύο διακριτά τμήματα του οργάνου – το λείο και το γραμμωτό.

Ρύθμιση της κινητικής δραστηριότητας του ΑΟΣ

Ο ΑΟΣ διατηρείται στα μεσοδιαστήματα της κατάποσης σε τονική σύσπαση, η οποία φαίνεται ότι αποτελεί νευρογενές φαινόμενο και ηλεκτρομυογραφικά καταγράφεται σαν μια συνεχής εμφάνιση οξύαιχμων δυναμικών δράσεως [16]. Η τονικότητα αυτή είναι αποτέλεσμα εκκένωσης διεγερτικών νευρώνων που συνδέουν χωρίς ενδιάμεσες συνάψεις το εγκεφαλικό στέλεχος με τις λειτουργικές μονάδες των γραμμωτών μυών τοπικά. Φαίνεται ότι το υπεύθυνο νεύρο είναι κατεξοχήν το πνευμονογαστρικό, αλλά σημαντικό ρόλο διαδραματίζουν και τα γλωσσοφαρυγγικό και παραπληρωματικό νεύρα. Η διεγερτική δράση ασκείται μέσω νικοτινικών υποδοχέων [19]. Νευρογενή αντανακλαστικά είναι επίσης υπεύθυνα για τις

μεταβολές του τόνου του ΑΟΣ σε διάφορες καταστάσεις όπως ο αναπνευστικός κύκλος [38]. Η αύξηση της πίεσης ηρεμίας του ΑΟΣ μετά διάταση του αυλού του οισοφάγου ή έγχυση οξέος εντός αυτού, αποδίδεται τουλάχιστον μερικά σε νευρογενείς αντανακλαστικούς μηχανισμούς που σκοπό έχουν την προστασία της αναπνευστικής οδού από πιθανή εισρόφηση [39,40]. Κατά τη χάλαση του ΑΟΣ στην έναρξη της κατάποσης φαίνεται ότι προηγείται αναστολή της νευρικής διέγερσης και κατάργηση των οξύαιχμων δυναμικών των γραμμωτών μυϊκών ινών του σφιγκτήρα και ακολουθεί η μηχανική διάνοιξη του μυός που προκαλείται από την προς τα άνω και εμπρός μετακίνηση του λάρυγγα σαν αποτέλεσμα συνδυασμένης δράσης των μυών της περιοχής [41,42]. Παρά το γεγονός ότι οι παραπάνω μηχανισμοί μπορούν να ενεργήσουν εν μέρει ανεξάρτητα για την επίτευξη της κατάποσης [4], η διαταραχή του φυσιολογικού συντονισμού των λειτουργιών της περιοχής είναι δυνατό να οδηγήσει στην εμφάνιση στοματοφαρυγγικής ή φαρυγγοοισοφαγικής δυσφαγίας.

Ρύθμιση της κινητικής δραστηριότητας του σώματος του οισοφάγου

Παρά την ύπαρξη κοινής νεύρωσης του γραμμωτού οισοφάγου και του ΑΟΣ, στη φάση ηρεμίας και σε αντίθεση με το σφιγκτήρα, ο ανώτερος οισοφάγος στερείται ουσιαστικά κινητικής δραστηριότητας. Πράγματι, η απουσία οξύαιχμων δυναμικών δράσεως υποδηλώνει την απουσία επίδρασης διεγερτικών νευρώνων στο τμήμα αυτό του οισοφάγου. Οι συσπάσεις του γραμμωτού οισοφάγου πρέπει να αποδοθούν στην περίπτωση αυτή στη μετα-ανασταλτική διέγερση των τοπικών νευρώνων που ακολουθεί τη μετακαταποτική σύσπαση του ΑΟΣ και φαίνεται να αποτελεί μέρος κοινού αντανακλαστικού τόξου [15,16] ελεγχόμενου απευθείας από το κέντρο της κατάποσης στο εγκεφαλικό στέλεχος [4,20]. Οι υπεύθυνοι για την κινητικότητα του γραμμωτού οισοφάγου νευρώνες εδράζονται στον κινητικό πυρήνα του πνευμονογαστρικού και οργανώνονται με τέτοιο τρόπο ώστε ο προωθητικός χαρακτήρας των συσπάσεων να εξασφαλίζεται από τη διαδοχική και με χρονική διαφορά διέγερση των νευρώνων, που καταλήγει σε ανάλογη χωροχρονική διέγερση των κινητικών μονάδων του ανώτερου οισοφάγου [16,19]. Το κέντρο της κατάποσης μπορεί να τροποποιήσει τα χαρακτηριστικά των συσπάσεων με βάση τις προσαγόμενες πληροφορίες από τον οισοφάγο ή αλλού. Οι παραπάνω μηχανισμοί είναι χολινεργικοί και ασκούνται μέσω νικοτινικών υποδοχέων των τελικών κινητικών πλακών των γραμμωτών μυϊκών ινών [4].

Ο έλεγχος της κινητικότητας του λείου οισοφάγου διαφέρει σημαντικά από αυτόν του γραμμωτού. Η νεύρωση του λείου οισοφάγου προέρχεται από μεταγαγγλιακές παρασυμπαθητικές ίνες από το μυεντερικό πλέγμα, παρά το γεγονός ότι εξακολουθεί να

υπάρχει κεντρικός έλεγχος. Φαίνεται δηλαδή, ότι το κέντρο της κατάποσης ενεργοποιεί περιφερικούς μηχανισμούς που εδράζονται στα τοπικά ενδοτοιχωματικά νευρικά πλέγματα, δεχόμενο όμως ταυτόχρονα και τροποποιητική δράση από το ΚΝΣ μέσω του πνευμονογαστρικού [4,20]. Το γεγονός ότι ο κεντρικά απονευρωμένος οισοφάγος διατηρεί την αντανακλαστική κινητική συμπεριφορά στη διάτασή του, σε συνδυασμό με το ότι ο διαχωρισμός του λείου από το γραμμωτό τμήμα του οργάνου διαταράσσει σημαντικά την κινητικότητα του πρώτου, υποδηλώνουν τη λειτουργική σημασία των τοπικών μηχανισμών στην κινητική συμπεριφορά του περιφερικού οισοφάγου [4,43].

Η περίσταλη στην περιοχή του λείου οισοφάγου είναι το αποτέλεσμα συνδυασμένης και συντονισμένης δράσης τόσο διεγερτικών, όσο και ανασταλτικών μηχανισμών. Η αποτελεσματικότητα της λειτουργίας αυτών των μηχανισμών βασίζεται στον έλεγχο της λειτουργίας της μυϊκής ίνας του λείου οισοφάγου από μεταγαγγλιακές νευρικές ίνες των τοπικών ενδοτοιχωματικών πλεγμάτων και στον έλεγχο και συντονισμό της λειτουργίας των τελευταίων από ανώτερα κέντρα μέσω προγαγγλιακών ινών [20,44].

Δύο βασικά νευρικά συστήματα εμπλέκονται στον νευρομυϊκό έλεγχο της περίσταλης στο λείο οισοφάγο. Το ένα φέρει μεταγαγγλιακές διεγερτικές ίνες τόσο στην επιμήκη, όσο και στην κυκλοτερή μυϊκή στοιβάδα του τοιχώματος του οισοφάγου, οι οποίες ασκούν τη δράση τους μέσω M3 χολινεργικών υποδοχέων. Το δεύτερο σύστημα περιλαμβάνει μεταγαγγλιακές μη-χολινεργικές, μη-αδρενεργικές ανασταλτικές ίνες, οι οποίες κατανέμονται κυρίως στην κυκλοτερή στοιβάδα και χρησιμοποιούν σαν κύριο νευροδιαβιβαστή το NO [45]. Και τα δύο συστήματα ελέγχονται από προγαγγλιακές χολινεργικές διεγερτικές ίνες μέσω του πνευμονογαστρικού νεύρου. Με τα μέχρι τώρα υπάρχοντα στοιχεία, φαίνεται ότι τέσσερις μηχανισμοί διαδραματίζουν ρόλο στην πρόκληση περίσταλης στον περιφερικό οισοφάγο. Το κεντρικό πρόγραμμα (central program), ο περιφερικός "ON-contraction" μηχανισμός, ο περιφερικός "OFF-contraction" μηχανισμός και ο μυογενής μηχανισμός.

Ο προέχων μηχανισμός πρόκλησης της μυϊκής σύσπασης είναι η απ' ευθείας διέγερση του λείου μυός από τους ενδοτοιχωματικούς χολινεργικούς νευρώνες μέσω μουσκαρινικών υποδοχέων [46]. Ανάλογα με τα χαρακτηριστικά του ηλεκτρικού ερεθίσματος παρατηρούνται δύο είδη συσπάσεων: α) η σύσπαση αμέσως μετά την έναρξη του ερεθίσματος (on-contraction) έχει ταχύτητα προώθησης παρόμοια με αυτή της σύσπασης που προκαλείται μετά κατάποση, προκαλείται από ερέθισμα χαμηλής συχνότητας, είναι ευαίσθητη στη χορήγηση ατροπίνης και είναι αποτέλεσμα ενεργοποίησης διεγερτικών χολινεργικών νευρώνων και β) η σύσπαση που προκαλείται μετά τη διακοπή του ερεθίσματος (off-contraction) έχει μεγαλύτερη ταχύτητα προώθησης, προκαλείται από ερέθισμα υψηλής συχνότητας και ανθίσταται στη

χορήγηση ατροπίνης, αφού ο μηχανισμός πρόκλησής της είναι μέσω μη-χολινεργικών, μη-αδρενεργικών νευρικών ινών [20,47]. Σήμερα είναι γνωστό ότι οι τελευταίες διαδραματίζουν πράγματι σημαντικό ρόλο στην κινητική δραστηριότητα του λείου οισοφάγου, μέσω του κατεξοχήν ανασταλτικού νευροδιαβιβαστή, του NO. Με βάση μελέτες όπου χρησιμοποιήθηκαν γνωστοί αναστολείς της σύνθεσης του NO όπως η ανασυνδυασμένη αιμοσφαιρίνη και το L-NAME, φάνηκε ότι το NO διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην πρόκληση της προκαλούμενης από την κατάποση υπερπόλωσης της μεμβράνης της μυϊκής ίνας [48,49]. Αυτό φαίνεται να ισχύει και στον άνθρωπο εκτός από τα πειραματόζωα πάνω στα οποία στηρίχθηκαν κυρίως οι μέχρι τώρα μελέτες. Η χορήγηση ατροπίνης έχει εντυπωσιακή επίδραση στο ύψος των συσπάσεων και καθυστερεί την πρόοδο της περισταλτικής ακολουθίας στο ύψος της μεταβατικής ζώνης του οισοφάγου. Δεν έχει όμως καμιά επίδραση στην ταχύτητα προώθησης των συσπάσεων του λείου οισοφάγου. Αντίθετα φαίνεται ότι η προκαλούμενη από το NO αναστολή είναι ο κύριος ρυθμιστής του χρόνου εμφάνισης μιας σύσπασης, ενώ η χολινεργική διεγερτική δράση καθορίζει το ύψος της [16,50]. Ο ρόλος της συμπαθητικής νεύρωσης είναι περιορισμένος, με την α-αδρενεργική δράση να είναι διεγερτική.

Ρύθμιση της κινητικής δραστηριότητας του ΚΟΣ

Η τονική σύσπαση του ΚΟΣ φαίνεται ότι είναι αποτέλεσμα της δράσης και αλληλεπίδρασης πολλών συνιστωσών, αλλά ως επί το πλείστον αποτελεί μυογενές φαινόμενο. Παρόλα αυτά, έχει αποδειχθεί ότι η κινητική συμπεριφορά του σφιγκτήρα μπορεί να τροποποιηθεί μέσω δράσης αντανακλαστικών τόξων, αλλά και ορμονικών παραγόντων και νευρομεταβιβαστών. Υπέρ της μυογενοφύσης της τονικής δραστηριότητας του ΚΟΣ συνηγορούν πειραματικά δεδομένα που δείχνουν ότι η πίεση ηρεμίας του σφιγκτήρα δεν επηρεάζεται από την εκτέλεση αμφοτερόπλευρης βαγοτομής [4] και την έκθεση του μυός σε νευροτοξικούς παράγοντες [51]. Αντίθετα, η διαταραχή της οξυγόνωσης του ΚΟΣ οδηγεί σε ελάττωση της πίεσης ηρεμίας, υποδηλώνοντας την ευπάθεια του μυός σε αναερόβιες συνθήκες [52]. Επίσης, η εξάρτηση της τονικής δραστηριότητας του ΚΟΣ από τα ιόντα Ca^{++} , όπως υποδηλώνει η σημαντική πτώση της πίεσης ηρεμίας που προκαλούν οι ανταγωνιστές των διαύλων ασβεστίου, καθώς και η ικανότητα αποθήκευσης των ιόντων Ca^{++} σε σημαντικά μεγαλύτερες ποσότητες από ότι ο υπόλοιπος οισοφαγικός μυς, συνηγορούν υπέρ του μυογενοφύς ελέγχου της κινητικής συμπεριφοράς του σφιγκτήρα [53]. Από την άλλη μεριά, υπάρχουν ενδείξεις ενεργού συμμετοχής χολινεργικών νευρώνων στη διατήρηση του τόνου του ΚΟΣ μέσω απελευθέρωσης ακετυλοχολίνης [46]. Επίσης, έχει δειχθεί θετική επίδραση των β-αδρενεργικών ανταγωνιστών

στην πίεση ηρεμίας του ΚΟΣ. Φαίνεται ότι τελικά η πίεση ηρεμίας του ΚΟΣ ρυθμίζεται από την αλληλεπίδραση μεταξύ διεγερτικών και ανασταλτικών νευρικών οδών, οι οποίες με τη σειρά τους υπόκεινται σε κεντρικό έλεγχο.

Αντίθετα με ότι συμβαίνει στην ηρεμία, η χάλαση του ΚΟΣ κατά τη διάρκεια της κατάποσης φαίνεται ότι ελέγχεται κυρίως από νευρογενείς μηχανισμούς. Με βάση το γεγονός ότι η αυχενική βαγοτομή καταργεί τη δυνατότητα χάλασης του ΚΟΣ κατά την κατάποση [51], υποστηρίζεται ότι το ερέθισμα για την έναρξη της χάλασης του μυός μεταφέρεται δια του πνευμονογαστρικού νεύρου στους ενδοτοιχωματικούς μεταγαγγλιακούς ανασταλτικούς νευρώνες, δράση που ασκείται τόσο μέσω νικοτινικών, όσο και μέσω μουσκαρινικών υποδοχέων. Είναι επίσης γνωστό ότι η διάταση του σώματος του οισοφάγου, εκτός από την έκλυση περισταλτικών συσπάσεων, πυροδοτεί και χάλαση του ΚΟΣ με αντανακλαστικούς μηχανισμούς, υπεύθυνος νευροδιαβιβαστής των οποίων είναι το NO, αλλά και διάφορα πεπτίδια [4,48].

Εκτός από τη χάλαση του ΚΟΣ στα πλαίσια του μηχανισμού της κατάποσης, ο σφιγκτήρας εμφανίζει επεισόδια πτώσης της πίεσης ηρεμίας του στα επίπεδα της ενδογαστρικής πίεσης, τα οποία δε σχετίζονται με πρωτογενή ή δευτερογενή περισταλτισμό του σώματος του οισοφάγου. Οι χαλάσεις αυτές ονομάζονται παροδικές και αποτελούν βασικό μηχανισμό πρόκλησης ΓΟΠ.

Οι παροδικές χαλάσεις του ΚΟΣ (πχΚΟΣ) παριστούν αυτόματες πτώσεις της πίεσης ηρεμίας του σφιγκτήρα που πυροδοτούνται από τη διάταση του γαστρικού θόλου και αποτελούν το αποτέλεσμα δράσης αντανακλαστικού τόξου ελεγχόμενου από το πνευμονογαστρικό [54,55]. Αποτελούν ουσιαστικό στοιχείο του μηχανισμού των ερυγών, αλλά και βασικό μηχανισμό πρόκλησης παλινδρόμησης γαστρικού περιεχομένου στον οισοφάγο, τόσο σε υγιείς όσο και σε ασθενείς με ΓΟΠΝ [56,57]. Οι παροδικές χαλάσεις του ΚΟΣ συνοδεύονται στο σύνολό τους από σύγχρονη αναστολή της συσπαστικής δραστηριότητας των διαφραγματικών σκελών, η οποία αποτελεί ουσιαστικό ευοδωτικό της παλινδρόμησης μηχανισμό [58]. Παρά το ότι η συχνότητα και η διάρκεια των πχΚΟΣ μπορούν να ελεγχθούν τουλάχιστον εν μέρει φαρμακευτικά [57], ουσιαστική κατάργηση των χαλάσεων αυτών επιτυγχάνεται μόνο με τη διενέργεια θολοπλαστικής και με πιθανό μηχανισμό την παρεμπόδιση της γαστρικής διάτασης [59,60]. Το θέμα θα αναπτυχθεί λεπτομερέστερα κατά τη διάρκεια της αναφοράς στη ΓΟΠΝ και το ρόλο των αντιπαλινδρομικών επεμβάσεων, που αποτελεί εξάλλου και ένα από τα αντικείμενα της παρούσας διατριβής.

Εργαστηριακές μέθοδοι μελέτης της λειτουργίας του οισοφάγου

Περιλαμβάνουν τεχνικές και μεθόδους που αποσκοπούν στον έλεγχο της ανατομίας, κινητικότητας και ενδοαυλικού pH του οισοφάγου. Αρκετές από αυτές εφαρμόζονται αποκλειστικά σε επιλεγμένους ασθενείς, ενώ η σημασία άλλων είναι πλέον μόνο ιστορική.

Ακτινολογική μελέτη του οισοφάγου

Η πλέον αξιόπιστη τεχνικά, αλλά και στην πράξη μέθοδος ακτινολογικής μελέτης του οισοφάγου είναι το οισοφαγογράφημα διπλής σκιαγραφικής αντίθεσης με τον ασθενή τοποθετημένο σε όρθια, αριστερή οπίσθια λοξή θέση. Η εξέταση έχει σαν κύριους στόχους τη μορφολογική μελέτη του οργάνου, τη λειτουργική ανάλυσή του, την τεκμηρίωση ΓΟΠ και την ανάδειξη και αξιολόγηση του μεγέθους και του τύπου της διαφραγματοκήλης. Η τεχνική του οισοφαγογραφήματος εξασφαλίζει άριστη απεικόνιση λόγω της επίτευξης διάτασης του αυλού του οισοφάγου σε συνδυασμό με τη βλεννογονική επίστρωση με υψηλής πυκνότητας διάλυμα βαρίου [61]. Οι παράμετροι που αξιολογούνται αφορούν κυρίως στη βλεννογονική παρυφή, στη διαμόρφωση της επιφάνειας που πρέπει να είναι ομαλή και να εμφανίζει τρία εντυπώματα αντίστοιχα με τα φυσιολογικά στενώματα του οισοφάγου και στη διάμετρο του αυλού, η οποία δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 2-3 cm όπως αυτή μετράται 8cm κεντρικά του ΚΟΣ. Η γαστροοισοφαγική συμβολή απεικονίζεται με τη μορφή ενός λεπτού εγκάρσιου δακτυλίου όταν είναι ανοικτή, ή με τη μορφή ακτινοειδών πτυχών (σημείο ροζέτας) στην αντίθετη περίπτωση [62]. Η ανάδειξη και αξιολόγηση των χαρακτηριστικών της διαφραγματοκήλης, ιδιαίτερα αυτής με μέγεθος >2 cm, η οποία δεν ανατάσσεται στα μεταξύ των καταπόσεων διαστήματα, έχει ιδιαίτερη σημασία στον προεγχειρητικό έλεγχο των ασθενών με ΓΟΠΝ [63]. Επίσης, η αναγνώριση της φύσης των συσπάσεων του σώματος του οισοφάγου και ο τρόπος διακίνησης του υγρού περιεχομένου του αυλού του, παρέχουν πολύτιμες πληροφορίες σε περιπτώσεις όπου αναζητείται συγκεκριμένη παθολογία. Η τεχνική είναι απλή και άριστα ανεκτή από τον ασθενή, ο οποίος οφείλει να εκτελέσει τουλάχιστον 5 διαδοχικές καταπόσεις διαλύματος βαρίου όγκου 10 ml η κάθε μία και σε μεσοδιαστήματα μεγαλύτερα των 20 sec για την υπέρβαση της ανερέθιστης περιόδου του οισοφαγικού μυός. Είναι επιπλέον αρκετά αξιόπιστη μέθοδος με πολύ καλή συσχέτιση με τη μανομετρία όπως δείχνουν διάφορες μελέτες [64]. Απαιτεί παρόλα αυτά ιδιαίτερη προσοχή σε τεχνικές λεπτομέρειες, έτσι ώστε να εξασφαλίζεται η ασφαλής διεξαγωγή συμπερασμάτων.

Σπινθηρογραφική μελέτη της οισοφαγικής κινητικότητας

Αποτελεί μέθοδο απλή, αναίμακτη, άριστα ανεκτή από τον ασθενή, η οποία διενεργείται κάτω από φυσιολογικές συνθήκες, ποσοτικοποιεί τη διαταραχή και έχει υψηλή ευαισθησία. Ο ασθενής, μετά από 3ωρη νηστεία, καλείται να καταπιεί 15 ml νερού που περιέχει 300-500 μCi θειούχου κολλοειδούς επισημασμένου με ραδιενεργό τεχνητό ($^{99\text{m}}\text{Tc-Sc}$) και ενώ βρίσκεται τοποθετημένος ύπτια κάτω από τη γ -κάμερα [65]. Η διάβαση του οισοφάγου καθορίζεται μετρώντας τη ραδιενέργεια της περιοχής ενδιαφέροντος του οισοφάγου για 15 sec μετά από διαδοχικές καταπώσεις σε διαστήματα των 15 sec. Η διάβαση του οισοφάγου μετά από μια κατάποση υπολογίζεται μετρώντας τη ραδιενέργεια του οισοφάγου σε διαστήματα του 1 sec για τα αρχικά 15 sec.

Ενδοσκοπικός έλεγχος του οισοφάγου

Η κύρια ένδειξη της ενδοσκόπησης, η οποία την καθιστά πολύτιμη εξέταση στο διαγνωστικό έλεγχο ασθενών με κινητικές παθήσεις του οισοφάγου ή ΓΟΠ, είναι ο αποκλεισμός οργανικής νόσου σαν αιτίας των συμπτωμάτων. Επιπλέον, η ενδοσκόπηση μπορεί να λειτουργήσει και θεραπευτικά, με την έννοια της απομάκρυνσης ενσφηνωμένου βλωμού σε ασθενείς με κινητικές διαταραχές του τύπου της αχαλασίας, ή της διενέργειας αεροδιαστολών του κατώτερου οισοφάγου [66]. Η ανεύρεση διάτασης του οισοφαγικού αυλού, μυκητιασικών βλαβών στο βλεννογόνο του οργάνου, υπολειμμάτων τροφής και απερίσταλσης του σώματος, θέτει ισχυρή υπόνοια για την ύπαρξη αχαλασίας, η οποία επιβεβαιώνεται και από την αδυναμία διάνοιξης του ΚΟΣ μετά από εμφύσηση αέρα ή την αντίσταση κατά τη δίοδο του ενδοσκοπίου από τη γαστροοισοφαγική συμβολή [67]. Ακόμη, λόγω της συχνής ατυπίας των συμπτωμάτων της ΓΟΠΝ, η ενδοσκόπηση καθίσταται μέθοδος πρώτης εκλογής για ασθενείς με δυσφαγία, απώλεια βάρους, αναιμία, άτυπα ή εξωοισοφαγικά ενοχλήματα, συχνά ή μακροχρόνια συμπτώματα και συχνές υποτροπές. Σημαντικός είναι εξάλλου ο ρόλος της στον έλεγχο της αποτελεσματικότητας της εφαρμοσθείσας θεραπείας [68].

Σε ασθενείς με ΓΟΠΝ είναι σημαντικό να προκαθορισθεί η ύπαρξη και ο βαθμός των βλεννογονικών βλαβών, ώστε να επιλεγθεί η κατάλληλου τύπου και διάρκειας θεραπευτική προσέγγιση. Η παλαιότερα χρησιμοποιούμενη ενδοσκοπική ταξινόμηση της οισοφαγίτιδας κατά Savary-Miller [69], βρίσκει ακόμη εφαρμογή στην καθημερινή κλινική πράξη, αν και έχουν γίνει προσπάθειες τροποποίησής της με σκοπό την ακριβέστερη και πλέον αξιόπιστη περιγραφή των βλεννογονικών βλαβών.

Ενδοσκοπική ταξινόμηση της οισοφαγίτιδας κατά Savary-Miller

βαθμός	ενδοσκοπικά ευρήματα
0	απουσία οισοφαγίτιδας
I	υπεραιμία ή εξέρυθρες γραμμώσεις του κατώτερου οισοφάγου
II	μη συρρέουσες κυκλωτερείς ή επιμήκεις διαβρώσεις που δεν καταλαμβάνουν όλη την περιφέρεια του αυλού
III	συρρέουσες κυκλωτερείς ή επιμήκεις διαβρώσεις που καταλαμβάνουν όλη την περιφέρεια του αυλού
IV	αλλοιώσεις βαθμού III με συνύπαρξη πεπτικού έλκους, ίνωσης, ή στένωσης

Έτσι, τα τελευταία χρόνια, η ταξινόμηση αυτή σταδιακά αντικαθίσταται από μια τροποποιημένη ενδοσκοπική ταξινόμηση (κατά Los Angeles), η οποία θεωρείται ότι αντιπροσωπεύει πληρέστερα τα ενδοσκοπικά ευρήματα και ανταποκρίνεται καλύτερα στις ανάγκες του θεραπευτικού σχεδιασμού των ασθενών με ΓΟΠΝ [70].

Ενδοσκοπική ταξινόμηση οισοφαγίτιδας κατά Los Angeles

βαθμός	ενδοσκοπικά ευρήματα
A	μία ή περισσότερες βλεννογονικές διασπάσεις μήκους <5 mm, οι οποίες δεν επεκτείνονται μεταξύ των κορυφών των βλεννογονικών πτυχών
B	μία ή περισσότερες βλεννογονικές διασπάσεις μήκους >5 mm, οι οποίες δεν επεκτείνονται μεταξύ των κορυφών των βλεννογονικών πτυχών
C	βλεννογονικές διασπάσεις οι οποίες επεκτείνονται μεταξύ δύο ή περισσότερων βλεννογονικών πτυχών, αλλά καταλαμβάνουν λιγότερο από 75% της περιφέρειας του οισοφάγου
D	βλεννογονικές διασπάσεις οι οποίες καταλαμβάνουν περισσότερο από 75% της περιφέρειας του οισοφάγου

Η μεγαλύτερη όμως συμβολή της ενδοσκόπησης σε περιπτώσεις ασθενών με ΓΟΠΝ είναι η αναγνώριση και παρακολούθηση της εξέλιξης των επιπλοκών της νόσου και κυρίως των πεπτικών στενώσεων που παρατηρούνται σε ποσοστό 2-10% και του οισοφάγου Barrett που εμφανίζεται στο 10-15% των ασθενών με βαριά και μακροχρόνια ΓΟΠ. Η αναγνώριση γλωσσίδων γαστρικού επιθηλίου που επεκτείνονται άνωθεν της γραμμής “Z”, η συνολική μετατόπιση της γραμμής προς τα άνω και η ανεύρεση νησίδων κυλινδρικού επιθηλίου μέσα στο βλεννογόνο του οισοφάγου, θέτουν ισχυρή υπόνοια για την ύπαρξη οισοφάγου Barrett, η διάγνωση του οποίου απαιτεί σε κάθε περίπτωση ιστολογική εξέταση του αντιπροσωπευτικού υλικού βιοψίας από την ύποπτη περιοχή [71]. Η ενδοσκοπική λήψη βιοψιών είναι επίσης απαραίτητη για την επιτήρηση της περιοχής και την πρώιμη ανάδειξη δυσπλαστικών αλλοιώσεων ή καρκίνου.

Στατική μανομετρία οισοφάγου

Η μανομετρία αποτελεί μια μέθοδο καταγραφής και ανάλυσης των πιέσεων που επικρατούν κάθε στιγμή στον αυλό του οισοφάγου και στην περιοχή των δύο σφιγκτηριακών ζωνών του, αλλά και των μεταβολών των πιέσεων αυτών. Η εξέταση μπορεί να διενεργηθεί με τη βοήθεια δύο συστημάτων τα οποία περιλαμβάνουν ειδικούς μανομετρικούς καθετήρες, μετατροπείς πιέσεων, καταγραφική συσκευή και λογισμικό πρόγραμμα ανάλυσης και επεξεργασίας των δεδομένων με τη βοήθεια Η/Υ. Στο σύστημα των ενδοαυλικών μετατροπέων, αυτοί βρίσκονται προσαρμοσμένοι πάνω στο μανομετρικό καθετήρα, ενώ στο σύστημα της ενδοαυλικής έγχυσης ύδατος, οι μετατροπείς βρίσκονται εκτός του σώματος του καθετήρα και διεγείρονται έμμεσα μέσω στήλης νερού που ρέει από το μανομετρικό καθετήρα.

Το όλο σύστημα της μανομετρίας περιλαμβάνει: α) την υδροπνευματική αντλία συνεχούς τριχοειδικής έγχυσης, η οποία είναι υπεύθυνη για τη διοχέτευση νερού μέσα στο μανομετρικό καθετήρα, έτσι ώστε η ροή του να είναι σταθερή στο 0,6 ml/min, β) τους μετατροπείς πίεσης (transducers) οι οποίοι εφαρμόζονται πάνω στην αντλία και μεταξύ αυτής και του μανομετρικού καθετήρα στα συστήματα έγχυσης ύδατος, γ) το μανομετρικό καθετήρα ο οποίος συνήθως διαθέτει 6 αυλούς για τα αντίστοιχα καταγραφικά κανάλια και δυνατόν να φέρει στο περιφερικό του άκρο επίμηκες εξωτερικό μπαλόνι-μανίκι για τον πλέον αξιόπιστο έλεγχο του ΚΟΣ (dent-sleeve), δ) την καταγραφική συσκευή η οποία έχει μικρό μέγεθος, συνδέεται με τον Η/Υ για τη μεταφορά και επεξεργασία των δεδομένων και μπορεί να χρησιμεύσει και για περιπατητικές μελέτες και ε) τον Η/Υ, που με τη βοήθεια του ανάλογου προγράμματος διενεργεί την ανάλυση των στοιχείων ώστε να είναι εφικτή η εξαγωγή συμπερασμάτων [72,73].

Το όλο σύστημα χαρακτηρίζεται από πολύ χαμηλή ενδοτικότητα, με αποτέλεσμα η μέτρηση των πιέσεων του οισοφαγικού αυλού και των σφιγκτηριακών ζωνών να μεταφέρεται αυτούσια στους μετατροπείς πίεσης, επιτρέποντας αξιόπιστη καταγραφή και ανάλυση.

Η προετοιμασία του ασθενούς για τη διενέργεια της μανομετρίας περιλαμβάνει την δωρη τουλάχιστον νηστεία, τη διακοπή φαρμακευτικών παραγόντων που επηρεάζουν σε άλλοτε άλλο βαθμό την κινητική συμπεριφορά του οισοφάγου, την 12ωρη αποχή από το κάπνισμα, την αποφυγή εκτέλεσης άλλης εξέτασης του οισοφάγου πριν τη μανομετρία και την πλήρη ενημέρωση του ασθενούς για τη φύση της εξέτασης. Αφού το όλο σύστημα ελεγχθεί για τη σωστή του λειτουργία και γίνει βαθμονόμηση των μετατροπέων, εισάγεται κατά προτίμηση διαρινικά ο μανομετρικός καθετήρας και ελέγχεται η σωστή του θέση παραγγέλλοντας στον ασθενή να πάρει βαθιά εισπνοή. Οι οπές που βρίσκονται στο στομάχι θα καταγράψουν θετικό κύμα πίεσης, ενώ αυτές που βρίσκονται στον αυλό του οισοφάγου, αρνητικό. Αφού ο καθετήρας καθηλωθεί για την αποφυγή μετακίνησής του, η εξέταση αρχίζει μετά από λίγα λεπτά και έως ότου ο καθετήρας γίνει πλήρως ανεκτός από τον ασθενή. Τα απαραίτητα βήματα για τη μανομετρική μελέτη της οισοφαγικής κινητικότητας, η οποία διενεργείται κατά τη διάρκεια 10 υγρών καταπόσεων 5-10 ml νερού σε μεσοδιαστήματα μεγαλύτερα των 20 sec, περιλαμβάνουν: α) τη μέτρηση της μέσης πίεσης ηρεμίας του ΚΟΣ, είτε με την τεχνική της σταδιακής, είτε με την τεχνική της ταχείας έλξης, β) τη μελέτη της χάλασης του ΚΟΣ με ταυτόχρονη καταγραφή της πίεσης του γαστρικού θόλου και του αυλού του οισοφάγου, γ) τη μελέτη των συσπάσεων του σώματος του οισοφάγου στα τρία τριτημόριά του και σε αποστάσεις 5, 10 και 15cm από το άνω όριο του ΚΟΣ και δ) την ποιοτική μελέτη του ΑΟΣ και του γραμμωτού οισοφάγου [72,74]. Οι υποχρεωτικές μετρήσεις των παραμέτρων της κινητικότητας του οισοφάγου περιλαμβάνουν τον ποσοτικό προσδιορισμό των περισταλτικών συσπάσεων στα περιφερικά 10 cm του σώματος του οργάνου, τον προσδιορισμό των παραμέτρων των συσπάσεων (ύψος, διάρκεια και μορφολογία), τον υπολογισμό της μέσης πίεσης ηρεμίας του ΚΟΣ και το βαθμό χάλασής του κατά τη διάρκεια της κατάποσης, που υπολογίζεται με βάση την υπολειπόμενη πίεση πάνω από την πίεση του γαστρικού θόλου. Προαιρετικά και αναλόγως με τις ενδείξεις, μπορούν να υπολογισθούν η διάρκεια, η μέση ταχύτητα προώθησης και η περιοχή κάτω από την καμπύλη (ισχύς) των συσπάσεων του σώματος του οισοφάγου, καθώς και το μήκος, η διάρκεια χάλασης και το ύψος της μετακαταποτικής σύσπασης του ΚΟΣ [72]. Όπως προαναφέρθηκε, η ηλικία, η θέση του ασθενούς, τα χαρακτηριστικά του βλωμού, η συχνότητα των καταπόσεων και η διάμετρος του μανομετρικού καθετήρα συγχρόνως με τον ρυθμό έγχυσης του ύδατος, μπορούν να μεταβάλλουν τις τιμές των μετρούμενων παραμέτρων.

Η στατική μανομετρία του οισοφάγου αποτελεί σημαντική εξέταση για τη διάγνωση κινητικών παθήσεων του οργάνου, αλλά και για τον έλεγχο της κινητικότητας σε ασθενείς με βλεννογονικές βλάβες σαν απόρροια χρόνιας ΓΟΠΝ. Οι βασικές κλινικές ενδείξεις για τη διενέργεια της στατικής μανομετρίας περιλαμβάνουν την τεκμηρίωση της ακτινολογικής διάγνωσης της αχαλασίας και του διάχυτου οισοφαγικού σπασμού, τη διερεύνηση ασθενών με άτυπο ή μη καρδιακής αιτιολογίας θωρακικό άλγος, τη διαγνωστική προσπέλαση της δυσφαγίας, τη διερεύνηση πιθανής οισοφαγικής προσβολής από συστηματικά ή μεταβολικά νοσήματα και νευρομυϊκές παθήσεις, τον προεγχειρητικό έλεγχο της κινητικότητας του οισοφάγου, τη διερεύνηση μετεγχειρητικής συμπτωματολογίας, την εκτίμηση του θεραπευτικού αποτελέσματος και σπανιότερα τη διαφορική διάγνωση του τύπου της χρόνιας ιδιοπαθούς εντερικής ψευδοαπόφραξης με συμμετοχή του οισοφάγου και τον αποκλεισμό κινητικής διαταραχής του τελευταίου σε ασθενείς με πιθανή νευρογενή ανορεξία. Η στατική μανομετρία του οισοφάγου έχει συγκεκριμένα πλεονεκτήματα, όπως την άμεση μέτρηση της οισοφαγικής κινητικότητας, τη δυνατότητα αναπαραγωγής των αποτελεσμάτων της, το μηδενικό κίνδυνο επιπλοκών και τη μη έκθεση σε ακτινοβολία. Μειονεκτεί στο ότι είναι επεμβατική μέθοδος με ενίοτε όχι πολύ καλή ανοχή από πλευράς ασθενούς, απαιτεί χρόνο, δεν παρέχει πάντα παθολογικά ευρήματα και απαιτεί σημαντική εκπαίδευση στην εκτέλεση και ερμηνεία της. Η αλματώδης εξέλιξη της τεχνολογίας παρέχει πλέον νέες δυνατότητες στη μελέτη της κινητικότητας του οισοφάγου. Η *τρισδιάστατη απεικόνιση του ΚΟΣ* είναι μέθοδος η οποία χρησιμοποιεί συγκεκριμένο λογισμικό ανάλυσης των δεδομένων που συλλέγονται κατά τη διάρκεια της εξέτασης και επιτρέπει τη μέτρηση των κινητικών παραμέτρων του σφινκτήρα τόσο στον κατακόρυφο, όσο και τον οριζόντιο άξονα, καθώς και την ανάδειξη της ασυμμετρίας τους [75]. Η μέθοδος θεωρείται πλέον αξιόπιστη στη μελέτη του ανεπαρκούς σφινκτήρα προ και μετά θολοπλαστική [76], καθώς και στην εκτίμηση του αποτελέσματος της αεροδιαστολής ή της μυοτομής στην αχαλασία, όπου, η όποια θεραπευτική μέθοδος οφείλει να καταργήσει τη συμμετρική αύξηση της πίεσης του ΚΟΣ προς αποκατάσταση της φυσιολογικής ασυμμετρίας [77]. Με σκοπό τη βελτίωση των παθοφυσιολογικών μας γνώσεων, αλλά και των κλινικών εφαρμογών τους, αναπτύχθηκε πρόσφατα μια νέα τεχνική μανομετρίας, γνωστή ως *τοπογραφική μανομετρία*. Πρόκειται για καταγραφή και ανάλυση με τη βοήθεια εξειδικευμένων προγραμμάτων, πολλών μανομετρικών δεδομένων από μεγάλο αριθμό σημείων καταγραφής, τα οποία όταν απέχουν μεταξύ τους λιγότερο από 2 cm καθιστούν δυνατή την εξέταση των χωροχρονικών σχέσεων των καταγραφομένων πιέσεων και την απεικόνισή τους στον κατακόρυφο άξονα [78]. Η εξέταση διενεργείται αποκλειστικά με μανομετρικό σύστημα έγχυσης και θεωρείται ακριβέστερη της κλασικής μανομετρίας στην κατανόηση της

παθοφυσιολογίας [79] και στην ακριβή διάγνωση κινητικών διαταραχών όπως ο οισοφάγος καρυοθραύστης, που όπως αποδείχθηκε προσβάλλουν τμηματικά τον οισοφάγο [78].

Σε μια προσπάθεια πληρέστερης καταγραφής της οισοφαγικής κινητικότητας και συνδυασμού των κινητικών μεταβολών με τις μεταβολές του ενδοαυλικού pH και τα συμπτώματα του ασθενούς, εισήχθη στην ερευνητική κυρίως πράξη, η 24ωρη φορητή μανομετρία του οισοφάγου. Η εξέταση αυτή, η οποία σταδιακά αποκτά τις ανάλογες κλινικές εφαρμογές, διενεργείται με ένα σύστημα που περιλαμβάνει τη φορητή συσκευή καταγραφής, το μανομετρικό καθετήρα και το λογισμικό ανάλυσης του Η/Υ. Η 24ωρη φορητή μανομετρία συνδυάζεται με την αντίστοιχη 24ωρη καταγραφή του ενδοοισοφαγικού pH και με την εκτέλεση ΗΚΓματος και ως εκ τούτου παρέχει χρήσιμες πληροφορίες σε περιπτώσεις ασθενών με θωρακικό άλγος μη καρδιακής αιτιολογίας, δυσφαγία και διαταραχών κατάποσης, χρόνια βήχα και άτυπα παλινδρομικά ενοχλήματα [80]. Τα μετρούμενα μεγέθη κινητικότητας περιλαμβάνουν το δείκτη συσχέτισης συμπτωμάτων, τους δείκτες συσχέτισης κινητικότητας-παλινδρομικών επεισοδίων και τις ποικίλες παραμέτρους της κινητικότητας του σώματος του οισοφάγου. Το σύστημα της 24ωρης φορητής μανομετρίας έχει τη δυνατότητα ποσοτικοποίησης και κατηγοριοποίησης των μετρούμενων παραμέτρων. Η φορητή μανομετρία του οισοφάγου πλεονεκτεί έναντι της στατικής, γιατί επιτρέπει τον έλεγχο της κινητικής συμπεριφοράς του οισοφάγου με συνεχή και παρατεταμένη καταγραφή, υπό φυσιολογικές καθημερινές δραστηριότητες και με σύγχρονη παρακολούθηση του επικρατούντος ενδοοισοφαγικού pH. Παρέχεται λοιπόν, τουλάχιστον θεωρητικά, η δυνατότητα αντιπροσωπευτικότερου ελέγχου της οισοφαγικής κινητικότητας, πράγμα που δεν μπορεί να επιτευχθεί με την περιορισμένου χρόνου στατική μανομετρία, η οποία διενεργείται σε συγκεκριμένη θέση του ασθενούς και αποκλειστικά με υγρές καταπόσεις [81].

Μέθοδοι μέτρησης του ενδοοισοφαγικού pH

Δοκιμασία παλινδρόμησης οξέος

Συνίσταται στη μέτρηση του ενδοοισοφαγικού pH με την τοποθέτηση ηλεκτροδίου 5cm κεντρικότερα του μανομετρικά καθοριζόμενου ΚΟΣ και μετά ενδογαστρική έγχυση 300 ml διαλύματος HCl 0,1N. Μετά 16 συνολικά δοκιμασίες αλλαγής θέσης σώματος και αναπνευστικές δοκιμασίες, η ανάδειξη περισσότερων των τριών επεισοδίων πτώσης του ενδοοισοφαγικού pH κάτω του 4 θεωρείται παθολογική [82]. Ίσως η μοναδική περίπτωση στην οποία η δοκιμασία αυτή υπερέχει της 24ωρης φορητής pH-μετρίας είναι η ανίχνευση παλινδρόμησης σε ασθενείς με αχλωρυδρία.

Δοκιμασία κάθαρσης οξέος

Πρόκειται για δοκιμασία που αποσκοπεί στον έλεγχο της ικανότητας του οισοφάγου να καθαίρει το όξινο περιεχόμενο του αυλού του και που έχει στην ουσία αντικατασταθεί από την 24ωρη φορητή pH-μετρία. Διενεργείται έγχυση 15 ml διαλύματος HCl 0,1N στο μέσο οισοφάγο και ζητείται από τον ασθενή, ο οποίος βρίσκεται σε ύπτια θέση, να εκτελεί ξηρές καταπώσεις με μεσοδιαστήματα 30 sec. Μετράται ο αριθμός των ξηρών καταπώσεων που απαιτούνται για την άνοδο του ενδοοισοφαγικού pH πάνω του 5 και που φυσιολογικά είναι 10 ή λιγότερες [82].

24ωρη φορητή pH-μετρία

Πρόκειται για παρατεταμένη καταγραφή του ενδοοισοφαγικού pH και είναι η μόνη εξέταση που επιτρέπει τον παθοφυσιολογικό διαχωρισμό της φυσιολογικής από την παθολογική όξινη ΓΟΠ, αφού αποτελεί ποσοτική μέθοδο μέτρησης του χρόνου έκθεσης του οισοφαγικού βλεννογόνου στο οξύ κάτω από ποικίλες συνθήκες και καθημερινές δραστηριότητες. Το όριο του ενδοοισοφαγικού pH που χρησιμοποιείται για την ανάλυση των αποτελεσμάτων και κάτω από το οποίο πιστοποιείται παλινδρομικό επεισόδιο, είναι το 4 [83]. Η διενέργεια της εξέτασης γίνεται με τη βοήθεια συστήματος που περιλαμβάνει: α) τον pHμετρικό καθετήρα, ο οποίος περιέχει το ηλεκτρόδιο καταγραφής του pH και το οποίο συνήθως κατασκευάζεται από αντιμόνιο, β) την καταγραφική συσκευή, η οποία έχει μικρό μέγεθος και βάρος και εφαρμόζεται στο σώμα του εξετάζοντος με ιμάντες, γ) το λογισμικό ανάλυσης των δεδομένων και δ) τον Η/Υ. Για τη βαθμονόμηση του pHμετρικού καθετήρα χρησιμοποιούνται ειδικά ρυθμιστικά διαλύματα με ακραίες τιμές pH. Η προετοιμασία του ασθενούς περιλαμβάνει την αποφυγή λήψης τροφής και υγρών για τουλάχιστον 6 ώρες πριν την εξέταση, τη διακοπή φαρμάκων που επηρεάζουν την κινητικότητα του πεπτικού και τη γαστρική έκκριση, καθώς και την πλήρη ενημέρωσή του για τη φύση της εξέτασης. Ο pHμετρικός καθετήρας εισάγεται διαρινικά, έτσι ώστε το περιφερικό του άκρο το οποίο φέρει και το ηλεκτρόδιο καταγραφής του pH να ευρίσκεται 5 cm κεντρικά του μανομετρικά καθοριζόμενου ΚΟΣ. Η ακτινολογική επιβεβαίωση της ορθής θέσης του καθετήρα δεν είναι αποδεκτή και δεν εφαρμόζεται από όλους. Αφού ο καθετήρας στερεωθεί στη σωστή θέση και το ηλεκτρόδιο αναφοράς στο δέρμα του ασθενούς, ο τελευταίος είναι ελεύθερος να ακολουθήσει τις συνήθεις καθημερινές του δραστηριότητες. Μετά το πέρας της καταγραφής, ο καθετήρας αφαιρείται και τα δεδομένα καταχωρούνται στο ανάλογο λογισμικό για επεξεργασία και ανάλυση. Η διατήρηση ημερολογίου δραστηριοτήτων από πλευράς ασθενούς είναι σημαντική για την αξιοπιστία των παρεχόμενων πληροφοριών της ανάλυσης [21,84]. Οι παράμετροι της 24ωρης pH-μετρίας που

αναλύονται αυτόματα από τα σύγχρονα λογισμικά και για κάθε μία από τις χρονικές περιόδους της 24ωρης δραστηριότητας του ατόμου (όρθια και κατακεκλιμένη θέση, γέυμα και μεταγευματική περίοδος), είναι: ο συνολικός χρόνος με pH<4, ο χρόνος με pH<4 σε όρθια θέση, ο χρόνος με pH<4 σε κατακεκλιμένη θέση, ο % συνολικός χρόνος με pH<4, ο % χρόνος με pH<4 σε όρθια θέση, ο % χρόνος με pH<4 σε κατακεκλιμένη θέση, ο συνολικός αριθμός των παλινδρομικών επεισοδίων, ο συνολικός αριθμός των παλινδρομικών επεισοδίων διάρκειας >5 min και η χρονική διάρκεια του μεγαλύτερου σε διάρκεια παλινδρομικού επεισοδίου. Οι φυσιολογικές τιμές των παραπάνω παραμέτρων μετρήθηκαν σε ασυμπτωματικούς μάρτυρες και τα ανώτερα φυσιολογικά όρια καθορίστηκαν ως οι καμπύλες 95%. Από τις καμπύλες αυτές υπολογίσθηκαν για κάθε παράμετρο η μέση τιμή και η σταθερή απόκλιση, από τις οποίες προκύπτει μια βαθμολογία για την κάθε παράμετρο, η οποία δίνεται από τον τύπο:

$$\text{βαθμολογία παραμέτρου} = \frac{\text{τιμή ασθενούς} - \text{μέση τιμή}}{\text{σταθερή απόκλιση}} + 1$$

Το άθροισμα όλων των βαθμολογιών των μετρούμενων παραμέτρων δίνει την τελική συνολική βαθμολογία (total composite score) [85], η οποία υπερέχει καθεμιάς παραμέτρου χωριστά στη διάγνωση των ασθενών με ΓΟΠΝ. Παρόλα αυτά, ο πλέον αξιόπιστος και ευρέως αποδεκτός δείκτης όξινης παλινδρόμησης είναι ο συνολικός χρόνος με pH<4.

Μια από τις κύριες δυνατότητες της 24ωρης pH-μετρίας είναι η διερεύνηση της σχέσης συμπτωμάτων – παλινδρόμησης, αναλύοντας τις τιμές του ενδοοισοφαγικού pH εντός χρονικού διαστήματος 2 min πριν και μετά το σύμπτωμα. Ο υπολογιζόμενος *συμπτωματικός δείκτης* αφορά στα συμπτωματικά επεισόδια που συνέπεσαν με παλινδρόμηση προς το συνολικό αριθμό των συμπτωματικών επεισοδίων και εάν υπερβαίνει το 75% θεωρείται ως αποδεικτικός της σχέσης, ενώ εάν ευρεθεί κάτω του 25% αποκλείει τη σχέση παλινδρόμησης – ενοχλήματος [86]. Το παλινδρομικό επεισόδιο ορίζεται σαν απότομη πτώση του pH σε τιμές κάτω του 4, σε αντίθεση με τη συχνά καταγραφείσα σταδιακή και πλέον παρατεταμένη πτώση του pH η οποία αποδίδεται στην επίδραση της διάσπασης των τροφών στον οισοφαγικό αυλό σε περιπτώσεις παρατεταμένης κάθαρσης του οργάνου. Αν και η 24ωρη pH-μετρία θεωρείται αξιόπιστη και ευαίσθητη μέθοδος, η επαναληψιμότητά της είναι αμφισβητήσιμη εξ αιτίας της υψηλής βιολογικής μεταβλητότητας της ΓΟΠΝ [87]. Εξ άλλου οι φυσιολογικές τιμές των μετρούμενων μεταβλητών διαφέρουν σημαντικά, εξαρτώμενες από τις συνθήκες διαβίωσης και τις διατροφικές συνήθειες του εκάστοτε πληθυσμού. Οι βασικές κλινικές ενδείξεις της 24ωρης

φορητής pH-μετρίας είναι: α) η ύπαρξη τυπικών ενοχλημάτων ΓΟΠΝ με αρνητική ενδοσκόπηση και χωρίς ανταπόκριση στην αντιεκκριτική αγωγή, β) η ύπαρξη άτυπων συμπτωμάτων ΓΟΠΝ, γ) η αποτυχία απάντησης στη φαρμακευτική αγωγή, δ) η τεκμηρίωση της παθολογικής παλινδρόμησης πριν από αντιπαλινδρομική επέμβαση και ε) η διερεύνηση συμπτωμάτων μετά από αντιπαλινδρομική επέμβαση, μυστομή ή άλλη επέμβαση στο ανώτερο πεπτικό. Είναι σημαντικό τέλος να τονισθεί ότι η 24ωρη pH-μετρία δεν δίνει πληροφορίες για την αιτιολογία της όξινης παλινδρόμησης.

Δοκιμασίες πρόκλησης

Έχουν σαν σκοπό την αναπαραγωγή οισοφαγικών συμπτωμάτων μετά από εξωγενή χορήγηση ή επίδραση διαφόρων παραγόντων, σε περιπτώσεις που τα αυτόματα ενοχλήματα του ασθενούς έχουν διαλείποντα χαρακτήρα ή απουσιάζουν κατά τη διάρκεια της εξέτασης. Η κύρια ένδειξή τους είναι η διερεύνηση του οπισθοστερνικού άλγους με χαρακτηρισές καρδιακής νόσου σε ασθενείς όπου η τελευταία έχει αποκλεισθεί [21].

Δοκιμασία εδροφωνίου (Tensilon test)

Είναι ίσως η πλέον συχνά χρησιμοποιούμενη δοκιμασία για την ταυτοποίηση της οισοφαγικής προέλευσης του οπισθοστερνικού άλγους. Το εδροφώνιο είναι αναστολέας της χολινεστεράσης και χορηγούμενο ενδοφλεβίως σε δόση 80 mg/Kg διεγείρει την κινητικότητα του οισοφάγου. Η δοκιμασία διενεργείται με παράλληλη χορήγηση placebo (1ml φυσιολογικού ορού) και θεωρείται θετική όταν η χορήγηση εδροφωνίου οδηγεί εντός 5 min σε αναπαραγωγή άλγους παρόμοιου με αυτό που ο ασθενής αιτιάζεται αυτόματα [21]. Η δοκιμασία είναι θετική στο 20-30% των ασθενών με οπισθοστερνικό άλγος μη καρδιακής αιτιολογίας, αλλά όχι σε ασυμπτωματικούς μάρτυρες [88]. Η μικρή θετική προγνωστική αξία της και ο κίνδυνος εμφάνισης επιπλοκών που επιβάλλουν την ύπαρξη ατροπίνης για άμεση χρήση, αποτελούν τα σημαντικότερα μειονεκτήματα της μεθόδου, η οποία πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς με αποφρακτική πνευμονοπάθεια και καρδιακές αρρυθμίες [21,89].

Δοκιμασία διάτασης ενδοοισοφαγικού ασκού

Συνίσταται στην τοποθέτηση ενός ασκού σε απόσταση 10 cm κεντρικά του ΚΟΣ και τη βαθμιαία διάτασή του με αέρα κατά 1ml κάθε φορά, με ταυτόχρονη μανομετρική καταγραφή της κινητικής συμπεριφοράς του οισοφάγου. Η δοκιμασία θεωρείται θετική όταν αναπαράγονται τα συμπτώματα του ασθενούς με την προοδευτική διάταση του

ενδοοισοφαγικού ασκού, εφόσον αυτή δεν υπερβαίνει τα 8ml. Κατά τη διάρκεια της διάτασης του ασκού παράγεται συσπαστική δραστηριότητα στο σώμα του οισοφάγου και αναπαράγονται τα συμπτώματα στους μισούς περίπου ασθενείς με οπισθοστερνικό άλγος μη καρδιακής αιτιολογίας, αλλά όχι σε υγιείς μάρτυρες [90]. Διαθέτει μεγαλύτερη διαγνωστική αξία σε σχέση με τις φαρμακευτικές δοκιμασίες πρόκλησης, αλλά είναι σχετικά επιθετική.

Δοκιμασία έγχυσης οξέος

Περιγράφηκε το 1958 από τους Bernstein και Baker και αποσκοπεί στην ανάδειξη της ευαισθησίας του οισοφάγου στο οξύ και το συσχετισμό της εμφάνισης συμπτωμάτων με την παρουσία οξέος στον οισοφάγο [91]. Με τη χρήση καθετήρα διενεργείται τυφλή για τον ασθενή έγχυση στον ανώτερο οισοφάγο, αρχικά φυσιολογικού ορού για 10 min με ρυθμό 6-8ml/min και ακολούθως HCl 0,1N με τον ίδιο ρυθμό και για το ίδιο χρονικό διάστημα. Εάν η έγχυση HCl οδηγεί σε αναπαραγωγή των συμπτωμάτων του ασθενούς, διακόπτεται η έγχυσή του και εναλλάσσεται με έγχυση φυσιολογικού ορού. Εφόσον τα συμπτώματα μετά τη διακοπή της έγχυσης του HCl και την έναρξη της έγχυσης του φυσιολογικού ορού εξαφανίζονται και επανεμφανίζονται κατά τη διάρκεια της δεύτερης έγχυσης διαλύματος οξέος, η δοκιμασία θεωρείται θετική [91], πράγμα που παρατηρείται στο 10-38% των ασθενών [92,93]. Η δοκιμασία έχει σήμερα αντικατασταθεί σε μεγάλο βαθμό από την 24ωρη pH-μετρία, αφού αποδεικνύει απλώς την ευαισθησία του οισοφάγου στο οξύ και όχι την ύπαρξη ΓΟΠ.

Δοκιμασία βετανεχόλης

Συνίσταται στην υποδόρια χορήγηση 40mg/Kg βετανεχόλης, ουσίας με χολινεργική δράση και την ανίχνευση της έκλυσης οπισθοστερνικού άλγους και μεγάλου ύψους και διάρκειας μη προωθητικών συσπάσεων του λείου οισοφάγου. Οι παραπάνω μεταβολές είναι ένδειξη απονεύρωσης του οργάνου. Η δοκιμασία είναι αρνητική στους φυσιολογικούς μάρτυρες και θετική σε ασθενείς με αχαλασία ή διάχυτο οισοφαγικό σπασμό [21].

Μέτρηση της συγκέντρωσης χολερυθρίνης στον αυλό του οισοφάγου

Παρά το αδιαμφισβήτητο γεγονός ότι η παρουσία βλεννογονικών βλαβών στον οισοφάγο ασθενών με ΓΟΠΝ, αλλά και επιπλοκών της νόσου όπως ο οισοφάγος Barrett, σχετίζεται με μακροχρόνια παλινδρόμηση οξέος και σοβαρά επηρεασμένη κινητική λειτουργία ολοκλήρου του λείου οισοφάγου, επιπλέον παράγοντες φαίνεται να συνδράμουν στην εκτροπή των κυτταρικών διεργασιών προς τη δημιουργία εντερικού τύπου μεταπλασίας [94]. Σήμερα είναι αποδεκτό, ότι η ανάπτυξη κυλινδρικού επιθηλίου εντερικού τύπου επί του φυσιολογικού

πλακώδους του οισοφάγου αποτελεί μηχανισμό προσαρμογής του βλεννογόνου στη μακροχρόνια βλαπτική επίδραση του οξέος, αφού το καρδιακού τύπου κυλινδρικό επιθήλιο είναι ανθεκτικό σε περιβάλλον με χαμηλό pH [95]. Εν τούτοις, η ανάπτυξη εντερικού τύπου μεταπλασίας αποδίδεται στην παρουσία των χολικών αλάτων. Το γεγονός ότι σε ασθενείς με ΓΟΠΝ η συγκέντρωση των χολικών οξέων στον αυλό του οισοφάγου είναι ανάλογη του βαθμού της βλεννογονικής βλάβης, είναι πλέον ευρέως αποδεκτό [96]. Οι διάφορες μελέτες δείχνουν μια σταδιακή και σημαντική αύξηση στην παλινδρόμηση τόσο οξέος όσο και χολικών αλάτων από τους υγιείς μάρτυρες στους ασθενείς με οισοφαγίτιδα και τέλος, στους ασθενείς με επιπλοκές όπως ο οισοφάγος Barrett [97]. Έχει αποδειχθεί η ύπαρξη συνεργικής δράσης μεταξύ του HCl και της πεψίνης, όπως επίσης και του HCl με τα συζευγμένα χολικά οξέα και τη λυσολεκθίνη. Παρόμοια, υπάρχει συνεργική δράση μεταξύ των ασύζευκτων χολικών οξέων και της τρυψίνης, απουσία HCl. Άρα, για κάθε τιμή του ενδοοισοφαγικού pH, από το πλέον όξινο μέχρι και την τιμή του 7, υπάρχουν συστατικά των παλινδρομώντων χολοπαγκρεατικών εκκρίσεων τα οποία είναι βλαπτικά για τον οισοφαγικό βλεννογόνο σε ασθενείς με προδιάθεση για δωδεκαδακτυλο-γαστρο-οισοφαγική παλινδρόμηση. Τέτοιοι είναι οι ασθενείς με διαταραχή της γαστροδωδεκαδακτυλικής κινητικότητας επί εδάφους ΓΟΠΝ, ελκοπάθειας, παθήσεων των χοληφόρων και χολοκυστεκτομής [98], καθώς και αυτοί που έχουν υποβληθεί σε διάφορου τύπου επεμβάσεις που καταργούν τον πυλωρικό μηχανισμό.

Οι τεχνολογικές εξελίξεις των τελευταίων ετών, έδωσαν τη δυνατότητα ανίχνευσης και ποσοτικού προσδιορισμού της χολερυθρίνης στον οισοφαγικό αυλό, επιτρέποντας έτσι τον έμμεσο προσδιορισμό του ποσού των χολικών αλάτων στο παλινδρομούν γαστρικό περιεχόμενο, τα οποία είναι σε τελική ανάλυση ο βλαπτικός παράγοντας για το βλεννογόνο του οισοφάγου. Το Bilitec 2000 (Medtronics, Synectics, Medical, Sweeden) είναι ένα πρόσφατα σχεδιασμένο και βασισμένο στη λειτουργία οπτικών ινών σύστημα μέτρησης της χολερυθρίνης στο περιεχόμενο του αυλού του οισοφάγου. Η μέτρηση γίνεται σε 24ωρη βάση με τη βοήθεια φορητής συσκευής και ειδικού καθετήρα ο οποίος εισάγεται διαρινικά, με το περιφερικό του άκρο 5cm κεντρικά του μανομετρικά καθορισμένου ΚΟΣ. Η λειτουργία του συστήματος βασίζεται στις φασματοσκοπικές ιδιότητες της χολερυθρίνης, η οποία αποτελεί την κυριότερη χρωστική της χολής. Η χολερυθρίνη έχει χαρακτηριστικό φάσμα απορρόφησης στην περιοχή των 450nm. Συνεπώς, η ανάδειξη απορρόφησης κοντά στην περιοχή αυτή του φάσματος αποτελεί έμμεση ένδειξη της ύπαρξης χολερυθρίνης. Το σύστημα αποτελείται από μια μικροσκοπική δέσμη οπτικών ινών, η οποία στην κορυφή της φέρει ειδικό αισθητήρα, για την ανίχνευση των σημάτων φωτός. Τα σήματα μεταφέρονται δια των οπτικών ινών σε φορητή συσκευή τύπου Holter και μέσω ειδικού μετατροπέα καταγράφονται σε ηλεκτρονικό σύστημα.

Η κεφαλή του αισθητήρα είναι κατασκευασμένη από Teflon, έχει μήκος 9,5mm και διάμετρο 4mm. Στην κορυφή του αισθητήρα, υπάρχει ένας ανοικτός αυλός εύρους 2mm, από τον οποίον εκπέμπονται δύο κύματα φωτός και συγχρόνως συλλέγονται δείγματα από το ενδοαυλικό περιεχόμενο. Τα δύο κύματα φωτός προέρχονται από δύο διόδους εκπομπής και εκπέμπονται σε διαφορετικά μήκη κύματος: ένα στα 470nm και ένα στα 565nm. Η φορητή συσκευή που περιέχει το σύστημα καταγραφής μετατρέπει το φωτεινό σήμα σε ηλεκτρικό. Τα σήματα, αφού υποστούν ενίσχυση, μεταφέρονται σε ένα ενσωματωμένο σύστημα μικροϋπολογιστών, όπου υπολογίζεται και αναλύεται η διαφορά στην απορρόφηση μεταξύ των άκρων του κάθε διοδίου. Η διαφορά αυτή αντιστοιχεί στην απορρόφηση του φωτός από την χολερυθρίνη των δειγμάτων του οισοφαγικού περιεχομένου στο οποίο βρίσκεται εμβαπτισμένος ο αισθητήρας του συστήματος. Το χρονικό διάστημα μεταξύ της λήψης δύο διαδοχικών δειγμάτων που αντιπροσωπεύει συγχρόνως και το διάστημα μεταξύ δύο διαδοχικών εκπομπών φωτεινής δέσμης, είναι 8 δευτερόλεπτα. Κατά τη διάρκεια μιας 24ωρης περιόδου μπορούν να καταγραφούν και αποθηκευθούν συνολικά 5400 μετρήσεις δειγμάτων [99,100]. Το σύστημα καταγραφής αναγνωρίζει τα επεισόδια ΔΓΟΠ ως τις χρονικές περιόδους, όπου η τιμή της απορρόφησης της χολερυθρίνης είναι $\geq 0,14$. Παρά το γεγονός ότι πρόκειται για μια ημιποσοτική μέθοδο μέτρησης, η οποία υποεκτιμά την παλινδρόμηση χολής σε όξινο περιβάλλον [101] και επηρεάζεται από την παρουσία ορισμένων συστατικών των τροφών τα οποία μπορεί να οδηγήσουν σε ψευδώς θετικά αποτελέσματα, το Bilitec-2000 είναι χρήσιμη εξέταση σε ασθενείς με βαριές βλεννογονικές βλάβες στον οισοφάγο, ιδιαίτερα όταν τα αποτελέσματα της 24ωρης φορητής pHμετρίας για την ανίχνευση της όξινης παλινδρόμησης είναι αμφισβητήσιμα.

Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση νόσος (ΓΟΠΝ) και αντιπαλινδρομικές επεμβάσεις

Ως ΓΟΠΝ ορίζεται η παλινδρόμηση περιεχομένου στον οισοφάγο, που μπορεί να φθάσει ως το φάρυγγα ή τις αναπνευστικές οδούς και μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση συμπτωμάτων ή την πρόκληση βλεννογονικών βλαβών οι οποίες επηρεάζουν τη ζωή των ασθενών. Παρά το γεγονός ότι η ΓΟΠ είναι φυσιολογικό καθημερινό φαινόμενο, η ανάπτυξη “παθολογικής” παλινδρόμησης σχετίζεται με ποικιλία παραγόντων και μηχανισμών, οι οποίοι οδηγούν τελικά, αφενός στη διαταραχή του αντιπαλινδρομικού μηχανισμού, αφετέρου στη διαταραχή των αμυντικών μηχανισμών και της ικανότητας κάθαρσης του οισοφάγου [102].

Απαραίτητη προϋπόθεση για την παλινδρόμηση γαστρικού περιεχομένου στον οισοφάγο είναι η διαταραχή του αντιπαλινδρομικού φραγμού, ο οποίος αποτελεί μια ζώνη υψηλών πιέσεων την οποία δημιουργούν οι ανατομικές δομές της γαστροοισοφαγικής συμβολής. Παρόλο που η ζώνη αυτή επαρκεί για την εξουδετέρωση της διαφοράς πίεσης μεταξύ στομάχου και οισοφάγου, η οποία φθάνει σε μέγιστες τιμές 4-6 mmHg στην τελοεκπνευστική φάση [9,103], δεν προλαμβάνει πλήρως την παλινδρόμηση αλλά περιορίζει τη συχνότητα και τη βαρύτητά της. Οι δύο κύριες συνιστώσες του αντιπαλινδρομικού μηχανισμού, ο ΚΟΣ και τα σκέλη του διαφράγματος, διαδραματίζουν τον κύριο ρόλο στους μηχανισμούς πρόληψης της παλινδρόμησης με τη συνδυασμένη δράση τους [9]. Ιστορικά, οι παλινδρομικοί ασθενείς σαν ομάδα έχουν χαμηλότερη πίεση ηρεμίας του ΚΟΣ από ότι οι μάρτυρες. Έχει εξ' άλλου αποδειχθεί ότι πίεση ηρεμίας του ΚΟΣ μικρότερη των 6mmHg, καθώς και συνολικό και ενδοκοιλιακό μήκος του σφιγκτήρα μικρότερα των 2 και 1cm αντίστοιχα, σχετίζονται με αυξημένη έκθεση του οισοφαγικού βλεννογόνου στο οξύ [104]. Το γεγονός, ότι λιγότεροι από το 30% των παλινδρομικών ασθενών έχουν υποτονικό ΚΟΣ και ότι πίεση ηρεμίας του τελευταίου έως και 3mmHg είναι ικανή να εμποδίσει την παλινδρόμηση χάρις στη συσπαστική δραστηριότητα του διαφράγματος, υποδηλώνει την εξίσου με την πίεση ηρεμίας σημαντική συμμετοχή άλλων προστατευτικών της παλινδρόμησης μηχανισμών [105]. Με την εξαίρεση ίσως του μικρού αριθμού ασθενών οι οποίοι εμφανίζουν ελεύθερη παλινδρόμηση λόγω της ουσιαστικής ανυπαρξίας του ΚΟΣ που καθιστά τον οισοφάγο και τον στόμαχο ενιαία κοιλότητα, η εμφάνιση παθολογικής παλινδρόμησης απαιτεί και σε ένα βαθμό τη λειτουργική ανεπάρκεια των διαφραγματικών σκελών. Χαρακτηριστικά, αναστολή της σύσπασης των σκελών του διαφράγματος και απώλεια της ευεργετικής τους πίεσης επί του ΚΟΣ παρατηρείται κατά τη διάρκεια των παροδικών χαλάσεων του ΚΟΣ (πχΚΟΣ).

Οι πχΚΟΣ αποτελούν τον κύριο μηχανισμό για το 70-100% των παλινδρομικών επεισοδίων στους υγιείς και το 60-80% τέτοιων επεισοδίων στους ασθενείς με παθολογική ΓΟΠΝ [58,106]. Πρόκειται για απότομες πτώσεις της πίεσης ηρεμίας του ΚΟΣ στο επίπεδο της ενδογαστρικής, οι οποίες δεν πυροδοτούνται από την κατάποση, συνοδεύονται από εκλεκτική και πλήρη αναστολή της συσπαστικής δραστηριότητας του διαφράγματος, έχουν μεγαλύτερη από τις μετακαταποτικές χαλάσεις διάρκεια (>10sec) και παρατηρούνται κυρίως κατά τη μεταγευματική περίοδο, αφού πυροδοτούνται από τη διάταση του γαστρικού θόλου σε όγκο μεγαλύτερο των 1000-1200ml και ποτέ κατά τη διάρκεια του ύπνου [107,108]. Παρά το γεγονός ότι ο συνολικός αριθμός των πχΚΟΣ δε διαφέρει μεταξύ των υγιών και των παλινδρομικών ασθενών, οι τελευταίοι εμφανίζουν σημαντικά μεγαλύτερη αναλογία των πχΚΟΣ που συνδυάζονται με παλινδρόμηση όξινου περιεχομένου, αφού είναι γνωστό ότι δεν

συνοδεύονται όλες οι πχΚΟΣ από όξινη παλινδρόμηση [108]. Πρόσφατα δεδομένα από την εφαρμογή της αντιστασιομετρίας επιβεβαιώνουν τη μεγαλύτερη συχνότητα, διάρκεια και έκταση της όξινης παλινδρόμησης στους ασθενείς, ενώ δείχνουν ότι η ΓΟΠ στους υγιείς είναι κυρίως μη όξινη [109].

Η διαταραχή των αμυντικών μηχανισμών του οισοφάγου περιλαμβάνει την ανεπαρκή οισοφαγική κάθαρση, τη διαταραχή της ιστικής αντίστασης και την ύπαρξη παραγόντων που ευνοούν την ανάπτυξη της οισοφαγίτιδας. Η ανεπαρκής οισοφαγική κάθαρση αποδίδεται πρωτίστως σε διαταραχές του περισταλισμού του οργάνου. Η ελάτπωση της ισχύος και η διαταραχή της οργάνωσης των συσπάσεων, ή η πλήρης απουσία περισταλισμού τεκμηριωμένα σχετίζονται με σοβαρού βαθμού ΓΟΠΝ, είναι υπεύθυνες για την παρατεταμένη έκθεση του οισοφαγικού βλεννογόνου στο παλινδρομούν γαστρικό περιεχόμενο και σχετίζονται ιδιαίτερα με τις αναπνευστικές επιπλοκές που παρατηρούνται συνεπεία μικροεισροφίσεων όξινου υλικού [94,110,111]. Συνεργική δράση στην εξουδετέρωση του παλινδρομού γαστρικού περιεχομένου έχει και ο σίελος, ο οποίος αν και δεν μπορεί να εξουδετερώσει μεγάλο όγκο οξέος, συμβάλλει στην εξουδετέρωση των παραμενόντων ιόντων H^+ μετά την απομάκρυνση του μεγαλύτερου ποσού του παλινδρομού υλικού με μερικές περισταλτικές συσπάσεις [112].

Η διαταραχή μιας σειράς από προ-επιθηλιακούς, επιθηλιακούς και μετα-επιθηλιακούς παράγοντες προδιαθέτει σε ιστική βλάβη από τη δράση του όξινου περιεχομένου. Οι κυριότεροι *προ-επιθηλιακοί παράγοντες*, τα διπτανθρακικά ιόντα της επιφανειακής βλέννης και η υδάτινη στοιβάδα που καλύπτει τον οισοφαγικό βλεννογόνο, έχουν περιορισμένο ρόλο στην προστασία του επιθηλίου από τη βλαπτική επίδραση του οξέος. Λειτουργικό φραγμό αποτελούν κατά βάση οι *επιθηλιακοί παράγοντες*, δηλαδή η ύπαρξη πολλών στοιβάδων στο επιθήλιο, οι ισχυρές συνδέσεις μεταξύ των κυττάρων του και το στρώμα των ενδοκυττάρων λιποειδών και γλυκοπρωτεϊνών. Ο κυριότερος *μετα-επιθηλιακός παράγοντας* είναι η αιματική ροή η οποία απομακρύνει όσα από τα ιόντα H^+ κατάφεραν να διαπεράσουν τους προηγούμενους φραγμούς, συνεπικουρούμενη από τις προσταγλανδίνες και τα προϊόντα του μεταβολισμού των λευκοτριενών [113].

Μια σειρά παραγόντων υπεύθυνων για την ανάπτυξη οισοφαγίτιδας θεωρείται ότι διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της ΓΟΠΝ. Κοινό αποτέλεσμα της δράσης τους είναι η παράταση του χρόνου έκθεσης του βλεννογόνου του οισοφάγου στο οξύ, η οποία αποδείχθηκε ότι είναι απολύτως ανάλογη του βαθμού των βλεννογονικών βλαβών. Η συνύπαρξη σοβαρού βαθμού κινητικής δυσλειτουργίας του ΚΟΣ και ανεπάρκειας περισταλισμού του σώματος του οισοφάγου, η παρουσία δωδεκαδακτυλικού περιεχομένου

στο παλινδρομούν γαστρικό υλικό, η γαστρική υπερέκκριση, αλλά και η αύξηση του σωματικού βάρους και η προχωρημένη ηλικία, αποτελούν προδιαθεσικούς παράγοντες ανάπτυξης βαριάς ΓΟΠΝ [114]. Αξίζει ιδιαίτερη μνεία στη σχέση της διαφραγματοκήλης με την εμφάνιση σοβαρού βαθμού ΓΟΠ. Σε ασθενείς με διαφραγματοκήλη, η παλινδρόμηση ευνοείται τόσο από την απώλεια της ευεργετικής πίεσης που ασκούν τα σκέλη του διαφράγματος επί του ΚΟΣ, αφού αυτός βρίσκεται εντός του θώρακα, όσο και από το μηχανισμό της επαναπαλινδρόμησης που χαρακτηρίζει τη λειτουργική συμπεριφορά της μη ανατασσόμενης διαφραγματοκήλης [115]. Στην περίπτωση αυτή, μικρό μέρος του παλινδρομούτος περιεχομένου, απομακρυνόμενο από τον οισοφάγο προς το στόμαχο εγκλωβίζεται εντός του κηλικού σάκου, για να παλινδρομήσει εκ νέου στον οισοφάγο κατά τη διάρκεια των φυσιολογικών χαλάσεων του ΚΟΣ. Έτσι ίσως δικαιολογείται η σχέση της μη ανατασσόμενης διαφραγματοκήλης (διαφραγματοκήλη μεγέθους $>2\text{cm}$ στον κατακόρυφο άξονα η οποία δεν ανατάσσεται στα μεσοδιαστήματα των καταπόσεων) με τη σοβαρότητα της ΓΟΠΝ (80% παρουσία της στους έχοντες παλινδρομική οισοφαγίτιδα). Επιπλέον, η παρουσία της σχετίζεται με διαταραχή της κένωσης του οισοφάγου, αφού πλήρης κένωση του οισοφάγου παρατηρείται μόνο στο 33% των υγρών καταπόσεων σε ασθενείς με ΓΟΠ και μη ανατασσόμενη διαφραγματοκήλη [116]. Εξ' άλλου, η παρουσία διαφραγματοκήλης συνεπάγεται την κατάργηση του σπουδαιότερου ίσως αντιπαλινδρομικού μηχανισμού, της επαρκούς πίεσης ηρεμίας του ΚΟΣ και του επαρκούς ενδοκοιλιακού μήκους του [115].

Η διατήρηση αυξημένου γαστρικού όγκου διαθέσιμου για παλινδρόμηση είναι μια βασική παθοφυσιολογική παράμετρος της ΓΟΠΝ. Από τη στιγμή που δεν έχει αποδειχθεί αυξημένη βασική ή μετά διέγερση έκκριση γαστρικού οξέος στους ασθενείς με ΓΟΠΝ, ο σημαντικότερος παράγοντας που καθορίζει το γαστρικό όγκο είναι ο ρυθμός της γαστρικής κένωσης. Είναι αποδεκτό ότι στο 30-50% των παλινδρομικών ασθενών υπάρχει καθυστερημένη γαστρική κένωση, η οποία αποδίδεται τόσο σε διαταραχές του γαστρικού ρυθμού (δυσρυθμίες), όσο και σε ελάττωση του ρυθμού της συνολικής γαστρικής κένωσης [117]. Η διαταραχή στη γαστρική κινητικότητα αποτελεί τη σημαντικότερη αιτία αποτυχίας της συντηρητικής ή χειρουργικής θεραπείας της ΓΟΠΝ.

Η ΓΟΠΝ είναι ιδιαιτέρως συχνή νόσος, αν και η ακριβής συχνότητά της είναι δύσκολο να καθορισθεί λόγω της συχνής ατυπίας των ενοχλημάτων που προκαλεί και της μη αναζήτησης ιατρικής βοήθειας από σημαντικό αριθμό ασθενών, τουλάχιστον στα αρχικά στάδιά της. Πάντως, ένα 7% του πληθυσμού στις ΗΠΑ εμφανίζει παλινδρομικά ενοχλήματα καθημερινά, ενώ ένα 14-20% μια φορά την εβδομάδα [118]. Η φυσική ιστορία της νόσου δείχνει ότι ένα 48% των παλινδρομικών ασθενών που ζητούν ιατρική συμβουλή παρουσιάζει νόσο μη-

επιμένουσα και αυτοπεριοριζόμενη, ένα 30% εμφανίζει επιμένουσα αλλά μη-επιδεινούμενη νόσο και το υπόλοιπο 22% εμφανίζει επιμένοντα και επιδεινούμενα ενοχλήματα που επιβάλουν την έντονη θεραπευτική παρέμβαση. Η τελευταία αυτή ομάδα περιλαμβάνει ασθενείς υποψήφιους για χειρουργική επέμβαση [119].

Τα βασικά συμπτώματα που τυπικά χαρακτηρίζουν τη ΓΟΠΝ είναι ο οπισθοστερνικός καύσος και οι αναγωγές. Η νόσος μπορεί να εκδηλωθεί και με άτυπη συμπτωματολογία που περιλαμβάνει τις αναπνευστικές εκδηλώσεις (μη αλλεργικό βρογχικό άσθμα, υποτροπιάζουσες λοιμώξεις) συνεπεία μικροεισροφήσεων, την υπερέκκριση σιέλου, τη δυσσομία του στόματος, κ.ά. Η εμφάνιση δυσφαγίας σε ασθενείς με ΓΟΠΝ υποδηλώνει είτε την ύπαρξη σοβαρής κινητικής διαταραχής του σώματος του οισοφάγου, είτε την ανάπτυξη επιπλοκών του τύπου των πεπτικών στενώσεων.

Υπάρχουν δύο βασικές στρατηγικές για τη συντηρητική αντιμετώπιση της ΓΟΠΝ, οι οποίες βασίζονται στη χορήγηση αντιεκκριτικών φαρμάκων και κυρίως των αναστολέων της αντλίας πρωτονίων (PPIs) [119]. Η *στρατηγική “βήμα πάνω”* (step up therapy), αρχίζει με την εφαρμογή των αντιπαλινδρομικών οδηγιών με ή χωρίς χορήγηση αντιόξινων και την προοδευτική αύξηση της δραστηριότητας των φαρμάκων (χρήση άλλης κατηγορίας φαρμακευτικών ουσιών) ανάλογα με τη συμπτωματική ανταπόκριση. Η *“βήμα κάτω”* (step down therapy) *θεραπεία* αφορά στην αρχική χορήγηση των PPIs με προοπτική προοδευτικής ελάττωσης της χορηγούμενης δόσης ή της χρήσης λιγότερο δραστικών παραγόντων [120]. Οι PPIs αποτελούν σήμερα τα φάρμακα εκλογής για τη συντηρητική θεραπεία της ΓΟΠΝ, ενώ η χρήση τους έχει και διαγνωστική αξία εφάμιλλη αυτής της 24ωρης pH-μετρίας, την οποία μπορεί υπό προϋποθέσεις να υποκαταστήσει στη διαγνωστική προσέγγιση των παλινδρομικών ασθενών. Οδηγούν ταχέως και αποτελεσματικά σε συμπτωματική ανακούφιση μέσω διπλού μηχανισμού δράσης: την εξουδετέρωση της οξύτητας του παλινδρομούντος γαστρικού περιεχομένου και την ελάττωση του συνολικού όγκου του [121]. Παρά ταύτα, υπάρχουν ασθενείς με καλά τεκμηριωμένη ΓΟΠΝ που δεν ανταποκρίνονται στην ισχυρή συντηρητική αντιπαλινδρομική θεραπεία και αποτελούν κατάλληλους υποψήφιους για χειρουργική επέμβαση.

Οι ενδείξεις χειρουργικής θεραπείας για τους ασθενείς με ΓΟΠΝ περιλαμβάνουν την ανάγκη μακροχρόνιας χορήγησης PPIs, την ύπαρξη νόσου μέσης και μεγάλης βαρύτητας, τη νεαρή ηλικία, την εμφάνιση υποτροπιαζουσών εκδηλώσεων από το αναπνευστικό, τη συνύπαρξη μη ανατασσόμενης διαφραγματοκήλης ή δωδεκαδακτυλο-γαστρο-οισοφαγικής παλινδρόμησης, την ανάπτυξη οισοφαγικών επιπλοκών, την εμμονή της οισοφαγίτιδας παρά τη χορήγηση

μέγιστων δόσεων PPIs, την αδυναμία συμμόρφωσης του ασθενούς στη μακροχρόνια λήψη φαρμάκων και την ανάλογη επιθυμία του ασθενούς [122].

Η ομάδα του De Meester [21] προτείνει ένα θεραπευτικό αλγόριθμο, που βρίσκει την πλειονότητα των χειρουργών σύμφωνη, αν και οι διαφοροποιήσεις είναι αρκετές. Σύμφωνα μ' αυτόν τον αλγόριθμο, ασθενείς που παρουσιάζουν συμπτωματική ΓΟΠ στην όρθια θέση, χωρίς οισοφαγίτιδα και με εν γένει ικανοποιητική μανομετρική εικόνα του οισοφάγου θεραπεύονται με κάποιο από τα συντηρητικά σχήματα που στηρίζονται στην χορήγηση αντιεκκριτικών φαρμάκων. Η παρουσία μεγάλης ΓΟΠ κατά την κατάκλιση με υποτονικό ΚΟΣ και οισοφαγίτιδα ή και παρουσία δωδεκαδακτυλο-γαστρο-οισοφαγικής παλινδρόμησης είναι ένδειξη εφαρμογής χαλαρής θολοπλαστικής κατά Nissen, με λαπαροσκοπική προσέγγιση. Ασθενείς με σημαντικά επηρεασμένη κινητικότητα του σώματος του οισοφάγου, πεπτική στένωση και βραχυοισοφάγο πρέπει να υποβάλλονται σε κατάλληλη κατά περίπτωση αντιπαλινδρομική εγχείρηση (tailored procedure). Συγκεκριμένα, στην πρώτη κατηγορία ασθενών ενδείκνυται η λαπαροσκοπική εφαρμογή πρόσθιας ή οπίσθιας ημιθολοπλαστικής, ενώ σε περίπτωση βράχυνσης του οισοφάγου απαιτείται η επιμήκυνση του οργάνου, παράλληλα με αντιπαλινδρομική εγχείρηση (Collis-Nissen, Collis-Belsey), μετά από ανοικτή ή λαπαροσκοπική προσέγγιση. Τέλος, η πλήρης απώλεια της κινητικότητας του οισοφάγου επιβάλλει την αντικατάσταση του οργάνου.

Επιτυχής θεωρείται η αντιπαλινδρομική εγχείρηση η οποία, αφενός καταργεί την παθολογική παλινδρόμηση και θεραπεύει τα συμπτώματα της ΓΟΠ μέσω της αποκατάστασης της επάρκειας των επιμέρους αντιπαλινδρομικών μηχανισμών και αφετέρου δεν προκαλεί λειτουργικά ενοχλήματα του τύπου της δυσφαγίας ή της κοιλιακής διάτασης, προσφέροντας μία ικανοποιητική ποιότητα ζωής. Η αντιπαλινδρομική εγχείρηση πρέπει να ακολουθεί τις παρακάτω τεχνικές αρχές:

- συμπλησίαση των σκελών του διαφράγματος σε βαθμό όμως που να υποδέχονται χωρίς να περιορίζουν τον κοιλιακό οισοφάγο (ευχερής τοποθέτηση ενδοαυλικά διαστολέα διαμέτρου 60F),
- επαρκή κινητοποίηση και ανάταξη συνυπάρχουσας διαφραγματοκλήλης,
- επαρκή παρασκευή του κατώτερου-κοιλιακού οισοφάγου, δημιουργία παραθύρου πίσω από τον κοιλιακό οισοφάγο μήκους τουλάχιστον 5cm,
- αποκατάσταση της αντιπαλινδρομικής βαλβίδας με την κατασκευή θολοπλαστικής, αμέσως κεντρικά της γαστροοισοφαγικής συμβολής, η οποία πρέπει να καθλώνεται στον οισοφάγο,

- η θολοπλαστική πρέπει να είναι χωρίς τάση, να χρησιμοποιεί μόνο τον γαστρικό θόλο, να είναι χαλαρή και το μήκος της να μην υπερβαίνει τα 2cm εάν είναι του τύπου Nissen ή τα 3-4cm εάν πρόκειται για ημιθολοπλαστική των τύπων Toupet, Dor ή Watson και το τμήμα του οισοφάγου που περιβάλλεται από την θολοπλαστική να καθλώνεται υπό το διάφραγμα στην κοιλία.

Στον παρακάτω πίνακα αναφέρονται επιγραμματικά οι κυριότερες αντιπαλινδρομικές επεμβάσεις, μερικές από τις οποίες έχουν πλέον μόνο ιστορική σημασία:

Κυριότερες αντιπαλινδρομικές επεμβάσεις

γαστροπηξία κατά Hill
μερική θολοπλαστική κατά Mark Belsey IV
ολική θολοπλαστική κατά Nissen κατά Nissen-Rosetti
οπίσθια ημιθολοπλαστική κατά Toupet
πρόσθια ημιθολοπλαστική κατά Dor
πρόσθια ημιθολοπλαστική κατά Watson
εγχείρηση κατά Lortart-Jacob
καθήλωση γαστροοισοφαγικής συμβολής με τον στρογγύλο σύνδεσμο
τοποθέτηση δακτυλίου Angelchik
επιμήκυνση βραχυοισοφάγου κατά Collis (+ θολοπλαστική, Nissen, Dor, Toupet)

Η πλέον διαδεδομένη αντιπαλινδρομική εγχείρηση είναι η *θολοπλαστική κατά Nissen* με δύο βασικές τροποποιήσεις: α) την κλασική θολοπλαστική κατά Nissen με απολίνωση και διαίρεση των βραχέων γαστρικών αγγείων και χρήση για την περιβολή του οισοφάγου του οπισθίου τοιχώματος του θόλου [123] και β) την θολοπλαστική Nissen-Rosetti, χωρίς διαίρεση των βραχέων γαστρικών αγγείων και χρήση για την περιβολή του οισοφάγου του προσθίου τοιχώματος του γαστρικού θόλου [124]. Η διατομή των βραχέων γαστρικών αγγείων, αφενός δεν βελτιώνει το κλινικό αποτέλεσμα και τα εργαστηριακά ευρήματα μετεγχειρητικά, αφετέρου σχετίζεται με σημαντική παράταση του χρόνου της επέμβασης εξαιτίας κυρίως τεχνικών δυσχερειών κατά τη διατομή των αγγείων, καθώς και με αύξηση της συχνότητας εμφάνισης του συνδρόμου της γαστρικής διατάσεως (gas bloating). Το τελευταίο αποδίδεται στην

σημαντική απώλεια του μηχανισμού χαλάσεως υποδοχής του γαστρικού θόλου, λόγω πιθανότατα ισχαιμίας [125]. Η *οπίσθια μερική θολοπλαστική κατά Touret* σημαίνει καθήλωση των δύο μερών του θόλου του στομάχου, όχι μεταξύ τους εμπρός από τον οισοφάγο όπως γίνεται στην θολοπλαστική κατά Nissen, αλλά στις δύο πλευρές του προσθίου τοιχώματος του οισοφάγου, περιβάλλοντάς τον κατά 270° και αφήνοντας ακάλυπτο το πρόσθιο τοίχωμά του. Η επέμβαση θεωρείται από ορισμένους ως η αντιπαλινδρομική εγχείρηση εκλογής σε ασθενείς με επηρεασμένη κινητικότητα του σώματος του οισοφάγου [122], αν και όλο και περισσότεροι συγγραφείς προτείνουν πλέον τη θολοπλαστική κατά Nissen ως την ενδεδειγμένη μέθοδο δημιουργίας αντιπαλινδρομικού μηχανισμού σε ασθενείς με ΓΟΠ, ανεξαρτήτως της κινητικής συμπεριφοράς του σώματος του οισοφάγου [126]. Ανεξαρτήτως από τα παραπάνω, τόσο η ημιθολοπλαστική κατά Touret, όσο και η πλήρης θολοπλαστική κατά Nissen είναι εξίσου αποτελεσματικές στον έλεγχο των παλινδρομικών συμπτωμάτων [127]. Κατά την *πρόσθια ημιθολοπλαστική κατά Dor*, η πρόσθια επιφάνεια του γαστρικού θόλου φέρεται εμπρός από τον οισοφάγο και καθλώνεται στο δεξιό σκέλος του διαφράγματος [128]. Η εγχείρηση είναι πολύ δημοφιλής ως συμπληρωματική αντιπαλινδρομική της μυοτομής κατά Heller. Τροποποίηση της μεθόδου αποτελεί η εγχείρηση που περιγράφουν οι *Watson και συν* [129-131], κατά την οποία παρασκευάζονται και συμπλησιάζονται τα σκέλη του διαφράγματος και η πρόσθια επιφάνεια του γαστρικού θόλου, φερόμενη εμπρός από τον οισοφάγο, καθλώνεται με δύο σειρές ραμμάτων αφενός στην δεξιά πλευρά του οισοφάγου, αφετέρου στα συμπλησιασμένα σκέλη του διαφράγματος. Οι συγγραφείς, με βάση διπλές τυχαιοποιημένες μελέτες, υποστηρίζουν ότι η επέμβαση ελέγχει την παλινδρόμηση στον ίδιο βαθμό με την θολοπλαστική κατά Nissen, συνεπάγεται όμως μικρότερης εντάσεως και βαρύτητας μετεγχειρητική δυσφαγία και κοιλιακή διάταση, ενώ η κένωση του οισοφάγου είναι ταχύτερη και η μανομετρική εικόνα περισσότερο φυσιολογική [130,131].

Πρακτικώς, όλες οι αντιπαλινδρομικές επεμβάσεις είναι εφικτές, άλλες περισσότερο και άλλες λιγότερο, διαμέσου της λαπαροσκοπικής ή και της θωρακοσκοπικής οδού. Έχει πάντως επικρατήσει η εφαρμογή των θολοπλαστικών κατά Nissen, Touret και Watson με την λαπαροσκοπική προσέγγιση. Η πλειονότητα των βιβλιογραφικών αναφορών δείχνει ότι οι λαπαροσκοπικές αντιπαλινδρομικές επεμβάσεις είναι ασφαλέστερες, τεχνικά αρτιότερες, με λιγότερες διεγχειρητικές επιπλοκές, με μικρότερη νοσηρότητα, ταχύτερη ανάρρωση, φθηνότερες και με εφάμιλλα λειτουργικά αποτελέσματα σε σύγκριση με αυτές που εκτελούνται δια της ανοικτής οδού, έχοντας με αυτόν τον τρόπο εκτοπίσει σχεδόν πλήρως την ανοικτή προσπέλαση και διεκδικώντας μεγάλο μερίδιο και από την συντηρητική θεραπεία [130-139]. Την ίδια ημέρα της επέμβασης οι ασθενείς λαμβάνουν υγρά από το στόμα, μετά την

καταπολέμηση της ναυτίας με την χορήγηση HT_3 αναστολέων και εφόσον δεν παρατηρηθεί ύποπτη συμπτωματολογία δηλωτική πρώιμης μετεγχειρητικής επιπλοκής. Σε αντίθετη περίπτωση, κρίνεται απαραίτητη η διενέργεια αμέσου μετεγχειρητικού απεικονιστικού ελέγχου πριν την έναρξη σίτισης του ασθενούς. Την επομένη αρχίζει δίαιτα με την λήψη πολτωδών τροφών η οποία διατηρείται επί 3-4 εβδομάδες, περίοδο κατά την οποία, η παρουσία ήπιας δυσφαγίας είναι συνήθης στην πλειονότητα των ασθενών. Η επάνοδος στις καθημερινές δραστηριότητες ενθαρρύνεται μετά τις πρώτες μετεγχειρητικές ημέρες, όμως οι ασθενείς θα πρέπει για 1 1/2 μήνα να αποφεύγουν τις φυσικές δραστηριότητες που αυξάνουν την ενδοκοιλιακή πίεση. Η μέση παραμονή στο νοσοκομείο μετά από λαπαροσκοπική αντιπαλινδρομική εγχείρηση είναι περί τις 2.4 ημέρες [122]. Με βάση τις σειρές της διεθνούς βιβλιογραφίας αλλά και τη δική μας εμπειρία, η άμεση μετεγχειρητική θνητότητα δεν υπερβαίνει το 0.2%, ενώ η νοσηρότητα κυμαίνεται μεταξύ 2 και 5% [122,125,140]. Το ποσοστό μετατροπής της λαπαροσκοπικής σε ανοικτή προσπέλαση κυμαίνεται από 1 έως 5% και πρακτικώς αφορά πάντοτε τα πρώτα περιστατικά κάθε σειράς, μέχρι την υπέρβαση της καμπύλης εκμαθήσεως [122,133,138,139]. Η επιτυχής αντιπαλινδρομική επέμβαση επιτυγχάνει υποχώρηση των παλινδρομικών συμπτωμάτων του τύπου του οπισθοστερνικού καύσου και των αναγωγών, σε περισσότερο από 90% των περιπτώσεων και για χρονικό διάστημα μετεγχειρητικής παρακολουθήσεως που υπερβαίνει τα 20 έτη, με παράλληλη αρνητικοποίηση των αποτελεσμάτων της φορητής pHμετρίας στο 94% και πλέον των περιπτώσεων [21,60,131,138,139,141,142]. Η επιτυχής θολοπλαστική βελτιώνει, έως και θεραπεύει πλήρως την οισοφαγίτιδα ασχέτως της προεγχειρητικής της βαρύτητας [141,143]. Σε αντίθεση όμως με την συντηρητική θεραπεία, οι αντιπαλινδρομικές εγχειρήσεις θεραπεύουν αιτιολογικώς την ΓΟΠ, επιδρώντας σε όλους τους επιμέρους παθογενετικούς μηχανισμούς της νόσου [21,130,131,141]. Τα άτυπα συμπτώματα της νόσου θεραπεύονται μετά από αντιπαλινδρομική επέμβαση σε ποσοστά που κυμαίνονται από 50 έως 99% [122,144]. Η μη υποχώρηση των παλινδρομικών ενοχλημάτων σημαίνει ανεπαρκή αντιπαλινδρομική εγχείρηση, κακή τεχνική στην εκτέλεση της εγχειρήσεως ή καθυστερημένη οισοφαγική κένωση λόγω της παλινδρομικής νόσου ή αχαλασίας η οποία διέφυγε της διαγνώσεως [21,145]. Η υποχώρηση των παλινδρομικών συμπτωμάτων και η επανεμφάνισή τους, συνήθως εντός διαιτίας [145] από την εγχείρηση, αποδίδεται σε ρήξη της θολοπλαστικής, μετατόπισή της στον θώρακα ή ρήξη των ραφών συμπλησιάσεως των σκελών του διαφράγματος [145,146]. Εν γένει η πίεση ηρεμίας του ΚΟΣ αυξάνεται σημαντικά [21,130,131,137,141,147,148] μετά από θολοπλαστική. Η αύξηση αυτή πιστεύεται ότι είναι μεγαλύτερη για την ολική θολοπλαστική σε σύγκριση με τις μερικές -πρόσθια ή οπίσθια- θολοπλαστικές [130,131,148].

Αυξημένο επίσης είναι και το επίπεδο της υπολειπόμενης μετά κατάποση πίεσεως του ΚΟΣ [137,141]. Φαίνεται, ότι τουλάχιστον στις περιπτώσεις των ολικών θολοπλαστικών κατά Nissen, τόσο η πίεση ηρεμίας, όσο και η υπολειπόμενη μετά κατάποση πίεση του ΚΟΣ μετεγχειρητικώς, σχετίζονται άμεσα και σημαντικά με την επικρατούσα πίεση ηρεμίας του ΚΟΣ προεγχειρητικώς [149]. Η μη αύξηση της πίεσεως ηρεμίας του ΚΟΣ δε μεταφράζεται συνήθως σε μη έλεγχο της παλινδρομήσεως και αποτυχία της εγχειρήσεως [141]. Κατά τεκμήριο, η αύξηση του ενδοκοιλιακού μήκους του ΚΟΣ που συνεπάγονται οι θολοπλαστικές [21,141] έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της εξωτερικά ασκουμένης πίεσεως επί του ΚΟΣ (yield pressure) κατά την αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσεως [141,150]. Η αύξηση του ενδοκοιλιακού μήκους του ΚΟΣ φαίνεται ότι είναι ελαφρά μεγαλύτερη μετά από ημιθολοπλαστική Toupet σε σχέση με την ολική θολοπλαστική [127,140]. Επιπροσθέτως, η ελάττωση του ενδοκοιλιακού μήκους του ΚΟΣ που συνεπάγεται φυσιολογικώς η αύξηση της ενδογαστρικής πίεσεως, είναι μικρότερου βαθμού μετά από επιτυχή θολοπλαστική [151]. Η επιπρόσθετη δράση των θολοπλαστικών εγχειρήσεων στην επάρκεια του σφιγκτηριακού αντιπαλινδρομικού μηχανισμού μεταφράζεται επιπλέον σε ελάττωση της συχνότητας και διάρκειας των παροδικών χαλάσεων του ΚΟΣ [59,148,152]. Εκτός από τη συχνότητα και τη διάρκεια, ελάττωση παρατηρείται και στο ποσοστό των παροδικών χαλάσεων του ΚΟΣ που σχετίζονται με όξινη παλινδρόμηση και αφορά τόσο στην περίοδο της νηστείας, όσο και στη μεταγευματική περίοδο [60]. Το γεγονός αυτό αποδίδεται στην ατελή μεταγευματική χάλαση του γαστρικού θόλου [153], γεγονός που ερμηνεύει τόσο τη δράση της θολοπλαστικής επί του αριθμού και της συχνότητας των παροδικών χαλάσεων, όσο και την παραμονή ικανής υπολειπόμενης πίεσεως του ΚΟΣ, κατά τη διάρκεια των όποιων παροδικών χαλάσεων του [60]. Αρωγό των ανωτέρω μηχανισμών αποτελεί και η αύξηση της ασκουμένης πίεσεως των διαφραγματικών σκελών στον ΚΟΣ, η οποία παρατηρείται μετά από θολοπλαστική [35,154]. Τέλος η αντιπαλινδρομικές εγχειρήσεις επιταχύνουν την καθυστερημένη γαστρική κένωση. Ιδιαίτερως, η θολοπλαστική κατά Nissen αποκαθιστά σε φυσιολογικά επίπεδα την καθυστερημένη γαστρική κένωση στερεού γεύματος σε ασθενείς με ΓΟΠ [141].

Τα λειτουργικά ενοχλήματα για τα οποία συνήθως παραπονούνται οι ασθενείς μετά από αντιπαλινδρομική εγχείρηση είναι αποτέλεσμα, είτε βαρέως επηρεασμένης κινητικότητας του οισοφάγου και του στομάχου, είτε εφαρμογής κακής εγχειρητικής τεχνικής [122,137,138,141,145]. Τα τεχνικά προβλήματα που είναι υπεύθυνα για την μετεγχειρητική εμφάνιση λειτουργικών ενοχλημάτων συνίστανται σε ρήξη, κακή θέση, χαλαρότητα ή μεγάλη τάση της θολοπλαστικής [145]. Η αποτυχία επαρκούς συμπληρώσεως των διαφραγματικών σκελών και η εφαρμογή υπέρμετρης τάσεως, όπως συμβαίνει για παράδειγμα στις

περιπτώσεις εργώδους εμέτου [155], ή άρσης υπερβολικού βάρους [156] αμέσως μετεγχειρητικά, είναι σημαντικοί παράγοντας “ανατομικής” αποτυχίας της θολοπλαστικής. Η δυσφαγία είναι από τα συχνότερα λειτουργικά ενοχλήματα μετά από αντιπαλινδρομική εγχείρηση. Τα αναφερόμενα ποσοστά ανέρχονται σε 30-40% κατά την πρώτη μετεγχειρητική περίοδο, αλλά κατέρχονται σε 5% με την πάροδο του χρόνου. Η δυσφαγία κατά το πρώτο διάστημα αποδίδεται σε οίδημα της περιοχής λόγω των εγχειρητικών χειρισμών, η παραμονή όμως του συμπτώματος είναι αποτέλεσμα α) συνηθέστερα τοπικών λειτουργικών διαταραχών λόγω ανατομικών μεταβολών, αποτόκων της εγχειρήσεως, β) γενικευμένης κινητικής διαταραχής, και γ) κάποιου από τα τεχνικά προβλήματα που προαναφέρθηκαν. Οι τοπικές ανατομικές μεταβολές, και ιδιαίτερος η σιγμοειδής παραμόρφωση του τελικού οισοφάγου από την θολοπλαστική, δημιουργούν κώλυμα στην κένωση του οργάνου, η οποία επιτείνεται και από την αυξημένη μετά κατάποση υπολειπόμενη πίεση του ΚΟΣ [130]. Η πλειονότητα των ασθενών με δυσφαγία απαντά ικανοποιητικά σε χορήγηση πολτώδους δίαιτας. Μόνο το 4% από αυτούς χρειάζεται μία ή περισσότερες διαστολές και ιδιαίτερα στην περίπτωση που έχει δημιουργηθεί ίνωση πέριξ της θολοπλαστικής. Ακόμη σπανιότερα και σε ποσοστό όχι μεγαλύτερο του 1% απαιτείται χειρουργική επανόρθωση [145]. Ο επιγαστρικός φόρτος και το αίσθημα κορεσμού είναι πολύ συχνά ενοχλήματα μετά από αντιπαλινδρομική εγχείρηση. Η παρουσία των συμπτωμάτων αυτών αποδίδεται στην καθυστερημένη γαστρική κένωση, που συνοδεύει αιτιολογικώς ούτως ή άλλως την ΓΟΠ στο 50% των περιπτώσεων και στην μετεγχειρητική αύξηση της ενδογαστρικής πίεσεως λόγω της θολοπλαστικής και του μηχανικού επηρεασμού του μηχανισμού χαλάσεως υποδοχής του γαστρικού θόλου [21,141]. Τα ενοχλήματα υποχωρούν στην θεραπεία με γαστροκινητικά φάρμακα. Το σύνδρομο κοιλιακής διάτασης (bloating syndrome), ενώ αναφερόταν σε μεγάλες συχνότητες μετά από ανοικτή θολοπλαστική κατά Nissen, δεν είναι ιδιαίτερα συχνό μετά από λαπαροσκοπική προσπέλαση [157]. Το σύνδρομο πιστεύεται ότι είναι αποτέλεσμα εγκλωβισμού μεγάλης ποσότητας αέρα στον στόμαχο, που αδυνατεί να εκτονωθεί πλήρως με ερυγές λόγω της ύπαρξης της θολοπλαστικής ή να κενωθεί περιφερικά λόγω επηρεασμένης γαστρικής κένωσης. Η αυξημένη ποσότητα του αέρα στον στόμαχο οφείλεται στην συνήθεια των αυξημένων ξηρών καταπόσεων των ασθενών με ΓΟΠ, η οποία επιμένει μετεγχειρητικώς [145]. Το σύνδρομο ανταποκρίνεται ικανοποιητικώς στην συντηρητική θεραπεία, κυρίως με την χορήγηση γαστροκινητικών φαρμάκων. Περί το 8% των ασθενών μετά από αντιπαλινδρομική εγχείρηση παρουσιάζουν διάρροια. Το εάν το σύμπτωμα αυτό είναι αποτέλεσμα της θολοπλαστικής αμφισβητείται, αφού παρόμοια ποσοστά διάρροιας αναφέρονται από τους ασθενείς με ΓΟΠ και προεγχειρητικώς [135]. Η μετεγχειρητική διάρροια αποδίδεται εντούτοις στην επιτάχυνση

της γαστρικής κενώσεως, σε διεγχειρητική βλάβη των πνευμονογαστρικών νεύρων ή στην αλλαγή των διαιτητικών συνηθειών, και απαντά ικανοποιητικά στην χορήγηση αντιδιαρροϊκών φαρμάκων. Η λανθασμένη προεγχειρητική διάγνωση της αχαλασίας ως ΓΟΠ και η εφαρμογή αντιπαλινδρομικής εγχειρήσεως συνεπάγεται καταστροφικά αποτελέσματα. Το βασικό ενόχλημα είναι η δυσφαγία, η οποία φθάνει μέχρι πλήρους αδυναμίας καταπόσεως. Το συγκεκριμένο πρόβλημα αποτελεί το 4-16% των περιπτώσεων μετά από αντιπαλινδρομική επέμβαση, όπου απαιτείται εγχειρητική αποκατάσταση. Σ' αυτή την περίπτωση απαιτείται επανεγχείρηση με λύση της θολοπλαστικής και μυοτομή κατά Heller ή αντικατάσταση του οισοφάγου [158].

Ιδιαίτερη ομάδα ασθενών με ΓΟΠΝ αποτελούν αυτοί που εμφανίζουν "υπερδραστήριο" κινητικά οισοφάγο, δηλαδή, είτε μεγάλου ύψους (>150mmHg) συσπάσεις του σώματος, είτε υπερτονικό ΚΟΣ (πίεση ηρεμίας >45mmHg). Η θολοπλαστική Nissen αποδείχθηκε αποτελεσματική στον έλεγχο της παλινδρομήσεως και της δυσφαγίας σε ποσοστό 78% και 80% αντίστοιχα [159]. Παρόλα αυτά, το 23% των ασθενών εμφάνισε μετεγχειρητικώς θωρακικό άλγος, το οποίο δεν προϋπήρχε της επέμβασης. Το 90% των ερωτηθέντων παλινδρομικών ασθενών που υποβλήθηκαν σε λαπαροσκοπικές αντιπαλινδρομικές επεμβάσεις δηλώνουν απόλυτα ικανοποιημένοι από το αποτέλεσμα [160,161].

Η επανεπέμβαση θα απαιτηθεί σε ένα 2-17% των ασθενών στους οποίους η πρώτη επέμβαση διενεργήθηκε λαπαροσκοπικώς [162,163] και σε ποσοστό που αγγίζει το 30% στις περιπτώσεις που η πρώτη επέμβαση διενεργήθηκε με την ανοιχτή προσπέλαση [164]. Σε ανασκόπηση 564 περιπτώσεων ασθενών που υποβλήθηκαν σε επανεγχείρηση για αποτυχημένη αντιπαλινδρομική επέμβαση, οι Jamieson και συνεργάτες [165] αναφέρουν επιτυχή έκβαση στο 79% των περιπτώσεων. Η δεύτερη επανεγχείρηση συνεπάγεται ποσοστό επιτυχίας 66% και η τρίτη λιγότερο από 50% [166] λόγω της βαρέως επηρεασμένης κινητικότητας του σώματος του οισοφάγου και της παρουσίας πεπτικής στενώσεως.

ΣΤΟΜΑΧΟΣ

Στοιχεία ανατομίας

Ο στόμαχος [167] αποτελεί την πλέον ανευρυσμένη μοίρα του πεπτικού σωλήνα και έχει τριπλή λειτουργία: την αποθήκευση της τροφής έως όγκο περίπου 1500ml στον ενήλικα, τον κατακερματισμό και ανάμιξη της τροφής προς σχηματισμό πολτώδους περιεχομένου και τη ρύθμιση του ρυθμού κένωσης του περιεχομένου προς το δωδεκαδάκτυλο, με τρόπο, ώστε να εξασφαλίζεται η επαρκής πέψη και η αποτελεσματική απορρόφηση των θρεπτικών συστατικών. Ο στόμαχος βρίσκεται στην άνω κοιλία και εκτείνεται από την αριστερή υποχόνδρια χώρα προς την περιομφαλική χώρα και την περιοχή του επιγαστρίου. Μεγάλο τμήμα του καλύπτεται από τις κατώτερες πλευρές του αριστερού ημιθωρακίου. Έχει σχήμα γράμματος “J” αλλά παρουσιάζει εμφανίζει ποικιλία μορφολογικών διαφορών μεταξύ των ατόμων. Ο στόμαχος έχει δύο στόμια, το καρδιακό στο σημείο ένωσής του με τον οισοφάγο και το πυλωρικό στο σημείο μετάβασης στο δωδεκαδάκτυλο, δύο παρυφές (μείζον και έλασσον τόξο) και δύο επιφάνειες (πρόσθια και οπίσθια). Τα δύο άκρα του στομάχου είναι σχετικά καθηλωμένα, αλλά το κυρίως σώμα του είναι ιδιαίτερα κινητό και επιδέχεται μεγάλου βαθμού διάταση. Αυτό γίνεται κατορθωτό λόγω της ύπαρξης ελεύθερων χώρων πέριξ του οργάνου που επιτρέπουν την απρόσκοπτη μεταβολή του μεγέθους του.

Για περιγραφικούς, αλλά και λειτουργικούς λόγους, ο στόμαχος διαιρείται σε τμήματα που εμφανίζουν μεταξύ τους τόσο ανατομικές, όσο και λειτουργικές διαφορές [167]. Ο θόλος του στομάχου προβάλλει προς τα άνω και αριστερά του καρδιακού στομίου. Συνήθως περιέχει μέρος του φυσιολογικά καταπινόμενου αέρα (γαστρική φυσαλίδα), εύρημα που τυπικά ελλείπει σε ασθενείς με αχαλασία του οισοφάγου. Το σώμα του στομάχου εκτείνεται από το ύψος του καρδιακού στομίου μέχρι τη γωνιαία εντομή, μια σταθερή εντομή που βρίσκεται στο κατώτερο τμήμα του ελάσσονος τόξου και η οποία αποτελεί το ανατομικό όριο μεταξύ σώματος

και προπυλωρικής μοίρας του άντρου. Το πυλωρικό άντρο εκτείνεται από τη γωνιαία εντομή έως τον πυλωρό, ο οποίος και αποτελεί την όλη περιφερική μοίρα του στομάχου, καταλήγοντας σε μια πάχυνση του μυϊκού χιτώνα, τον πυλωρικό σφιγκτήρα. Σημαντικό ανατομικό γνώρισμα στην περιοχή αποτελεί η προπυλωρική φλέβα, η οποία φέρεται μπροστά από τον πυλωρό. Το έλασσον τόξο σχηματίζει το δεξιό χείλος του στομάχου, εκτεινόμενο από το καρδιακό στόμιο έως τον πυλωρό. Από την παρυφή του εκτείνεται προς το ήπαρ ο ηπατογαστρικός σύνδεσμος που αποτελεί τμήμα του ελάσσονος επιπλόου. Το μείζον τόξο εκτείνεται από το καρδιακό στόμιο, κατά μήκος του θόλου και του σώματος του στομάχου, μέχρι το κάτω μέρος του πυλωρού. Ο γαστροσπληνικός σύνδεσμος εκτείνεται από το άνω τμήμα του μείζονος τόξου προς το σπλήνα και φέρει τα βραχεία γαστρικά αγγεία. Από το κάτω μέρος του μείζονος τόξου και προς το εγκάρσιο κόλο φέρεται τετραπέταλη περιτοναϊκή πτυχή, το μείζον επίπλου.

Ο βλεννογόνος του στομάχου έχει μεγάλο πάχος και είναι αγγειοβριθής. Σχηματίζει πολυάριθμες πτυχές, οι περισσότερες από τις οποίες είναι επιμήκεις και εκτός αυτών που βρίσκονται κατά μήκος του ελάσσονος τόξου (γαστρική οδός), εξαφανίζονται κατά τη διάταση του στομάχου. Διακρίνεται σε τρία τμήματα, ανάλογα με τον τύπο των αδένων που κυρίως περιέχει [168]. Το τμήμα της *καρδιακής μοίρας* είναι περιορισμένο σε έκταση και περιέχει τους καρδιακούς αδένες, οι οποίοι ιστολογικά αποτελούνται από βλεννοπαραγωγά κύτταρα. Μερικές φορές απαντώνται και λίγα τοιχωματικά κύτταρα. Η *οξυντική μοίρα* του στομάχου περιέχει τοιχωματικά (οξυντικά) κύτταρα που εκκρίνουν HCl και κύρια (chief) κύτταρα. Η *ζώνη των πυλωρικών αδένων* αποτελεί το περιφερικό 30% του στομάχου και περιέχει τα κύτταρα G τα οποία παράγουν γαστρίνη. Η μετάβαση της ζώνης των οξυντικών στη ζώνη των πυλωρικών αδένων γίνεται μέσω μεταβατικής ζώνης μήκους 1-1,5cm.

Το μυϊκό τοίχωμα του στομάχου αποτελείται από το στρώμα των κυκλοτερών μυϊκών ινών, το στρώμα των επιμήκων μυϊκών ινών και ένα ατελώς ανεπτυγμένο στρώμα λοξών μυϊκών ινών [167]. Όπως προς τα έξω βρίσκονται οι επιμήκεις μυϊκές ίνες, οι οποίες συγκεντρώνονται κυρίως στις περιοχές των τόξων του στομάχου. Επί τα εντός των επιμήκων μυϊκών ινών βρίσκονται οι κυκλοτερείς μυϊκές ίνες, οι οποίες περιβάλλουν το σώμα του στομάχου και σχηματίζουν παχύτερο στρώμα στην περιοχή του πυλωρού. Στην περιοχή του θόλου του στομάχου υπάρχουν πολύ λίγες κυκλοτερείς ίνες. Οι λοξές μυϊκές ίνες σχηματίζουν την εσώτατη μυϊκή στιβάδα του τοιχώματος του στομάχου και διατάσσονται δίκην αγκύλης στον γαστρικό θόλο, περιβάλλοντας το καρδιακό στόμιο (αγκύλη του Helvetius) [169]. Ο πυλωρός αποτελείται στην ουσία από δύο μυϊκούς δακτυλίους, έναν κεντρικό και έναν περιφερικό, οι οποίοι συγκλίνουν, συμφυόμενοι μεταξύ τους, κατά το έλασσον και αποκλίνουν, κατά το

μείζον τόξο. Με αυτόν τον τρόπο, ο ευρύτερος και ασθενέστερος κεντρικός δακτύλιος σχηματίζει γωνία με τον ισχυρότερο περιφερικό δακτύλιο. Ο τελευταίος είναι μικρότερου εύρους από τον πρώτο, ακόμη και σε συνθήκες πλήρους χάλασης. Το μεταξύ των δύο δακτυλίων τμήμα αποτελεί τον πυλωρικό σωλήνα, ο οποίος είναι βραχύτερος κατά το έλασσον και μακρύτερος κατά το μείζον τόξο. Επειδή ο αυλός που αντιστοιχεί στον πυλωρικό σωλήνα έχει σχήμα καμπύλο με το κυρτό προς το μείζον τόξο, η σύσπαση του πυλωρικού τμήματος οδηγεί στη δημιουργία προπέτειάς του προς το μείζον τόξο, αποφράσσοντας έτσι πλήρως τον αυλό [170].

Το περιτόναιο περιβάλλει πλήρως τον στόμαχο και ανακάμπτοντας από τα τόξα του, σχηματίζει το μείζον και έλασσον επίπλου [167]. Πίσω από το έλασσον επίπλου βρίσκεται ελεύθερος δομών, καλυπτόμενος από περιτόναιο χώρος, ο ελάσσων επιπλοϊκός θύλακος, η παρουσία του οποίου εξασφαλίζει τη δυνατότητα διάτασης του στομάχου. Κατά την πρόσθια επιφάνειά του, ο στόμαχος έρχεται σε σχέση με το πρόσθιο κοιλιακό τοίχωμα, το αριστερό πλευρικό τόξο, το αριστερό ημιδιάφραγμα και τον αριστερό λοβό του ήπατος. Κατά την οπίσθια επιφάνειά του, έρχεται σε σχέση με τον ελάσσονα επιπλοϊκό θύλακο, το διάφραγμα, το σπλήνα, το αριστερό επινεφρίδιο και τον άνω πόλο του σύστοιχου νεφρού, τη σπληνική αρτηρία, το πάγκρεας, το εγκάρσιο μεσόκολο και το εγκάρσιο κόλο.

Ο στόμαχος αρδεύεται από ένα εκτεταμένο δίκτυο αρτηριών οι οποίες εμφανίζουν πολλαπλές αναστομώσεις μεταξύ τους [167]. Οι αρτηρίες προέρχονται από κλάδους της κοιλιακής αρτηρίας (τρίποδας του Haller) και είναι: α) η *αριστερή γαστρική αρτηρία*, κλάδος της κοιλιακής αρτηρίας, πορεύεται προς τα άνω και αριστερά μέχρι την κατώτερη μοίρα του οισοφάγου και ακολούθως κατέρχεται κατά μήκος του ελάσσονος τόξου του στομάχου. Δίνει αίμα στο κατώτερο τριτημόριο του οισοφάγου και τη δεξιά πλευρά του άνω τμήματος του γαστρικού θόλου. β) η *δεξιά γαστρική αρτηρία* είναι κλάδος της κοινής ηπατικής αρτηρίας από την οποία και εκφύεται κατά το άνω χείλος του πυλωρού και πορεύεται προς τα αριστερά κατά μήκος του ελάσσονος τόξου, όπου και αναστομώνεται με την αριστερή γαστρική αρτηρία. γ) οι *βραχείες γαστρικές αρτηρίες* εκφύονται από τη σπληνική αρτηρία στην πύλη του σπλήνα και πορεύονται προς τα εμπρός μέσα στο γαστροσπληνικό σύνδεσμο, διανεμόμενες στο γαστρικό θόλο. δ) η *αριστερή γαστροεπιπλοϊκή αρτηρία* είναι κλάδος της σπληνικής αρτηρίας και πορεύεται κατά μήκος του μείζονος τόξου στο οποίο χορηγεί πολλαπλούς κλάδους. ε) η *δεξιά γαστροεπιπλοϊκή αρτηρία* είναι κλάδος της γαστροδωδεκαδακτυλικής αρτηρίας, η οποία με τη σειρά της εκφύεται από την κοινή ηπατική αρτηρία. Πορεύεται προς τα αριστερά κατά μήκος του κατώτερου μέρους του μείζονος τόξου και αναστομώνεται με την αριστερή γαστροεπιπλοϊκή αρτηρία.

Η φλεβική αποχέτευση του αίματος από τον στόμαχο διενεργείται από ένα επίσης εκτεταμένο δίκτυο φλεβών προς την πυλαία κυκλοφορία [167]. Η αριστερή και δεξιά γαστρική φλέβα απάγουν το αίμα απευθείας στην πυλαία φλέβα. Οι βραχείες γαστρικές και οι αριστερές γαστροεπιπλοϊκές φλέβες εκβάλλουν στη σπληνική φλέβα, ενώ η δεξιά γαστροεπιπλοϊκή φλέβα εκβάλλει στην άνω μεσεντέρια φλέβα.

Τα λεμφαγγεία του στομάχου σχηματίζουν δίκτυο κατά μήκος των κύριων αρτηριακών στελεχών και διατάσσονται σε 4 κύριες ομάδες [167]. 1) Λεμφαγγεία που αποχετεύουν τη λέμφο προς τα λεμφογάγγλια που βρίσκονται κατά μήκος των αριστερών γαστρικών αιμοφόρων αγγείων. Απαγωγά λεμφαγγεία από τα λεμφογάγγλια αυτά φέρονται προς τα κοιλιακά λεμφογάγγλια στην έκφυση της κοιλιακής αρτηρίας. 2) Λεμφαγγεία που αποχετεύουν λέμφο στα λεμφογάγγλια που βρίσκονται κατά μήκος των δεξιών γαστρικών αιμοφόρων αγγείων. Απαγωγά λεμφαγγεία από αυτά τα λεμφογάγγλια φέρονται προς τα λεμφογάγγλια που βρίσκονται κατά μήκος της ηπατικής αρτηρίας και ακολούθως στα κοιλιακά λεμφογάγγλια. 3) Λεμφαγγεία που αποχετεύουν τη λέμφο σε λεμφογάγγλια κατά μήκος των βραχέων γαστρικών και της αριστερής γαστροεπιπλοϊκής αρτηριών. Με ενδιάμεσο σταθμό τα λεμφογάγγλια της πύλης του σπλήνα, η λέμφος φέρεται στα κοιλιακά λεμφογάγγλια. 4) Λεμφαγγεία που αποχετεύουν τη λέμφο στα δεξιά γαστροεπιπλοϊκά λεμφογάγγλια. Η λέμφος απάγεται τελικά στα κοιλιακά λεμφογάγγλια δια των λεμφογαγγλίων της γαστροδωδεκαδακτυλικής αρτηρίας. Από τα παραπάνω διαφαίνεται ότι τα λεμφογάγγλια κατά μήκος της έκφυσης της κοιλιακής αρτηρίας αποτελούν τον τελικό σταθμό της λεμφικής αποχέτευσης του στομάχου.

Τα νεύρα του στομάχου προέρχονται από το κοιλιακό πλέγμα του συμπαθητικού συστήματος και από το δεξιό και αριστερό πνευμονογαστρικό νεύρα [167]. Το πρόσθιο στέλεχος του πνευμονογαστρικού, το οποίο σχηματίζεται στο θώρακα κυρίως από το αριστερό πνευμονογαστρικό νεύρο, εισέρχεται στην κοιλιά πορευόμενο στην πρόσθια επιφάνεια του οισοφάγου, όπου και διαιρείται, αφενός σε κλάδους που διανέμονται στην πρόσθια επιφάνεια του στομάχου, αφετέρου σε έναν μεγάλο ηπατικό κλάδο, που φερόμενος στο ήπαρ χορηγεί κλάδο για τον πυλωρό. Το οπίσθιο στέλεχος του πνευμονογαστρικού σχηματίζεται επίσης στο θώρακα κυρίως από το δεξιό πνευμονογαστρικό νεύρο και εισέρχεται στην κοιλιά πορευόμενο στην οπίσθια επιφάνεια του οισοφάγου. Χορηγεί κλάδους που διανέμονται στην οπίσθια επιφάνεια του στομάχου και έναν μεγάλο κλάδο που φέρεται στα κοιλιακά και άνω μεσεντέριο νευρικά πλέγματα και δια αυτών στο πάγκρεας και το έντερο μέχρι το ύψος της αριστερής κολικής καμπής. Οι συμπαθητικές ίνες άγουν ερεθίσματα πόνου, ενώ οι παρασυμπαθητικές είναι εκκριτικές για τους γαστρικούς αδένες και κινητικές για το μυϊκό τοίχωμα του στομάχου.

Στην ενδογενή νεύρωση του στομάχου συμμετέχουν το μυεντερικό και το υποβλεννογόνιο νευρικό πλέγμα [171]. Το μυεντερικό νευρικό πλέγμα κατασκηώνει μεταξύ της επιμήκους και της κυκλοτερούς μυϊκής στιβάδας του στομάχου, επεκτεινόμενο κατά μήκος του πυλωρού στο δωδεκαδάκτυλο. Το μυεντερικό πλέγμα είναι πλούσιο σε νευρικά γάγγλια, τα οποία είναι περισσότερα στο ύψος του περιφερικού πυλωρικού δακτυλίου [172]. Με βάση ανοσοϊστοχημικές μελέτες έχει διαπιστωθεί η ύπαρξη ακετυλοχολίνης, αδρεναλίνης και νευροπεπτιδίων στις νευρικές ίνες του μυεντερικού πλέγματος. Οι πεπτιδεργικές ίνες, οι οποίες περιέχουν σωρεία νευροπεπτιδίων, όπως το αγγειοδραστικό εντερικό πολυπεπτίδιο (VIP), η ουσία P, οι ενκεφαλίνες, το νευροπεπτίδιο Υ και η γαλανίνη, είναι σημαντικά περισσότερες από τις χολινεργικές και τις αδρενεργικές ίνες στην περιοχή του πυλωρού, όπου και μπορεί να υπερβούν το 50% του συνόλου των νευρικών ινών [173]. Επιπλέον, στην περιοχή του πυλωρού, οι χασματικές συνάψεις (gap junctions) μεταξύ των νευρικών ινών και των κυκλοτερών μυϊκών ινών είναι σημαντικά λιγότερες από τις αντίστοιχες στο άντρο [172]. Η σημασία του υποβλεννογονίου μυϊκού πλέγματος στην κινητική συμπεριφορά του γαστροδωδεκαδακτυλικού άξονα είναι ασήμαντη. Αυτό διαφαίνεται από το γεγονός ότι το υποβλεννογόνιο νευρικό πλέγμα στερείται νευρικών γαγγλίων, τα νευρικά κύτταρά του είναι ελάχιστα στην περιοχή του άντρου και η συνέχειά του διακόπτεται στην περιοχή του περιφερικού πυλωρικού δακτυλίου για να συνεχίσει στο δωδεκαδάκτυλο [172].

Στο στόμαχο, όπως και σε όλη σχεδόν την έκταση του πεπτικού σωλήνα, βρίσκονται διάσπαρτα τα ενδιάμεσα κύτταρα του Cajal. Τα κύτταρα του Cajal που βρίσκονται στο μυεντερικό πλέγμα θεωρούνται οι βηματοδότες της λείας μυϊκής ίνας και συμμετέχουν στον έλεγχο της συχνότητας και της χρονικής συσχέτισης των βραδένων κυμάτων. Τα κύτταρα του Cajal που κατασκηνούν στην κυκλοτερή μυϊκή στιβάδα θεωρούνται υπεύθυνα για την παραγωγή και απελευθέρωση ανασταλτικών της λείας μυϊκής ίνας νευροπεπτιδίων [172]. Στην περιοχή του πυλωρού παρατηρούνται κύτταρα του Cajal μεταξύ των λείων μυϊκών ινών του περιφερικού πυλωρικού δακτυλίου, τα οποία όμως εμφανίζουν ανατομικά και λειτουργικά χαρακτηριστικά όμοια με αυτά των κυττάρων του Cajal του μυεντερικού πλέγματος. Τα κύτταρα αυτά θεωρούνται οι βηματοδότες του πυλωρού και είναι υπεύθυνα για την ανεξάρτητη από τον υπόλοιπο στόμαχο και το δωδεκαδάκτυλο κινητική λειτουργία του. Ο πυλωρικός σφιγκτήρας δέχεται διεγερτικές χολινεργικές ίνες και ανασταλτικές πεπτιδεργικές ίνες από το μυεντερικό πλέγμα [174].

Στοιχεία φυσιολογίας της γαστρικής κινητικότητας

Από κινητικής πλευράς ο στόμαχος διαιρείται σε δύο κύριες λειτουργικές μονάδες με διαφορετικό μεταξύ τους ρόλο, αλλά και ομαλή μεταξύ τους συνεργασία. Η *κεντρική κινητική μονάδα (ΚΚΜ)* αποτελείται από το θόλο και το κεντρικό τριτημόριο του σώματος του στομάχου. Η *περιφερική κινητική μονάδα (ΠΚΜ)* περιλαμβάνει τα περιφερικά 2/3 του σώματος του στομάχου, συμπεριλαμβανομένου του αντροπυλωρικού τμήματος.

Η ΚΚΜ σε κατάσταση ηρεμίας παρουσιάζει συνεχείς τονικές συσπάσεις σαν αποτέλεσμα της συνεχούς παρουσίας ταχέων διεγερτικών μετασυναπτικών δυναμικών των κινητικών νευρώνων του μυεντερικού πλέγματος [175]. Με τις συνεχείς αυτές τονικές συσπάσεις η ΚΚΜ αποτελεί τον κύριο ρυθμιστή της ενδογαστρικής πίεσης και διαδραματίζει τον κύριο ρόλο στην κένωση των υγρών. Αυτό επιτυγχάνεται με τον μηχανισμό της χάλασης υποδοχής (receptive relaxation), ο οποίος συνίσταται σε ελεγχόμενη από το πνευμονογαστρικό χάλαση του κεντρικού στομάχου για την υποδοχή όγκου τροφής έως και 1000ml χωρίς η ενδογαστρική πίεση να αυξάνεται σημαντικά. Στην πραγματικότητα, η είσοδος των πρώτων 300ml περιεχομένου προκαλεί μικρή αύξηση της ενδογαστρικής πίεσης, η οποία όμως δε μεταβάλλεται παραπέρα με την είσοδο των υπολοίπων 500-700ml [176]. Η κατάργηση του παραπάνω μηχανισμού σε περιπτώσεις βαγοτομής, οδηγεί στην εκδήλωση του συνδρόμου της ταχείας κένωσης των υγρών και στην εμφάνιση επιγαστρικού φόρτου ή αισθήματος πρόωρου κορεσμού λόγω της κατακράτησης της στερεάς τροφής στον κεντρικό στόμαχο [177]. Η γαστρίνη αναστέλλει σε σημαντικό βαθμό τις τονικές συσπάσεις της ΚΚΜ, μειώνοντας έτσι την ενδογαστρική πίεση και επιβραδύνοντας την κένωση των υγρών [178]. Σε αντίθεση με τη γαστρίνη, η οποία ασκεί τη δράση της μόνο με αυξημένες εξωγενείς (φαρμακολογικές) δόσεις, η χολοκυστοκίνη δρα παρομοίως αλλά στα επίπεδα της ορμόνης που συγκεντρώνονται ενδογενώς στον οργανισμό [179]. Ελάττωση της ενδογαστρικής πίεσης και επιβράδυνση του ρυθμού κένωσης των υγρών προκαλούν επίσης το γλουκαγόνο, η σεκρετίνη, η ντοπαμίνη και το πεπτιδίο ΥΥ [180], ενώ η μοτιλίνη αυξάνει τις τονικές συσπάσεις και κατ' επέκταση την ενδογαστρική πίεση, οδηγώντας σε ταχεία κένωση των υγρών [181].

Η ΠΚΜ παρουσιάζει διαφορετική ηλεκτρομυϊκή και κινητική δραστηριότητα, η οποία έχει δύο μορφές. Μία κατά τη διάρκεια της νηστείας [*μεταναστευτικό κινητικό σύμπλεγμα* – interdigestive migratory motor complex (MMC)] και μία κατά τη σίτιση (*γευματική μορφή* – fed pattern) [171]. Το MMC παρουσιάζει τρεις φάσεις: α) στη φάση I ή φάση ηρεμίας που διαρκεί περίπου 60min, παρατηρούνται μόνο δυναμικά ηρεμίας, τα οποία είναι μυογενή, παράγονται

από ένα βηματοδότη που εντοπίζεται σε κεντρικό σημείο του μείζονος τόξου, έχουν συχνότητα 3 κύκλων/min, προωθούνται περιφερικά προς τον πυλωρό με προοδευτικά αυξανόμενη ταχύτητα και υπόκεινται σε έλεγχο από το πνευμονογαστρικό, το οποίο ρυθμίζει την εύρυθμη λειτουργία τους καταστέλλοντας την ενεργοποίηση έκτοπων βηματοδοτών [182]. Σαν αποτέλεσμα της βαγοτομής, η ενεργοποίηση έκτοπων βηματοδοτικών κέντρων οδηγεί στην εμφάνιση διαταραχών του γαστρικού ρυθμού του τύπου της ταχυγαστρίας, ταχυαρρυθμίας ή δυσρυθμίας. β) η φάση II του MMC διαρκεί 15-20min και χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση δυναμικών ενέργειας, τα οποία δίνουν γένεση σε ισχυρότερες μυϊκές συσπάσεις, που μπορεί ή όχι να εκδηλωθούν με τη μορφή ισχυρού περισταλτικού κύματος [171]. Τη φάση II διαδέχεται γ) η φάση III που χαρακτηρίζεται από την παρουσία ριπών ισχυρότερων από τα προηγούμενα δυναμικών (δυναμικά ενέργειας) και διαρκεί 5-10min. Όλα τα δυναμικά σε αυτήν τη φάση πυροδοτούν αντίστοιχα ισχυρά περισταλτικά κύματα, που σκοπός τους είναι η προώθηση των άπεπτων υπολειμμάτων τροφής στο δωδεκαδάκτυλο (ρόλος σκούπας) [171]. Τα MMC με τις τρεις φάσεις τους μεταναστεύουν περιφερικά προς το λεπτό έντερο και ένα ποσοστό από αυτά (9%) φθάνει έως τον τελικό ειλεό, ενώ ένα μικρότερο ποσοστό (2%) περνά στο τυφλό.

Μόλις η τροφή αρχίσει να εισέρχεται από την ΚΚΜ στην ΠΚΜ, τη θέση του MMC λαμβάνει άλλη κινητική μορφή, η γευματική, που διαρκεί 60-90min και όπου, όλα τα δυναμικά ενέργειας παρουσιάζουν υψηλότερες τιμές. Τα προκαλούμενα από τα δυναμικά αυτά περισταλτικά κύματα, οδηγούν στην μίξη και προώθηση και προς τις δύο κατευθύνσεις της τροφής, διασπώντας τη σε μικρά σωματίδια. Με τον τρόπο αυτόν το άντρο λειτουργεί ως μύλος (antral mill), ενώ ο πυλωρός επιτρέπει τη διόδο προς το δωδεκαδάκτυλο μόνο σωματιδίων διαμέτρου μικρότερης ή ίσης με 1mm περίπου [183]. Τα υπόλοιπα προωθούνται προς το δωδεκαδάκτυλο κατά τη διάρκεια της φάσης III του MMC.

Πειραματικές μελέτες κυρίως σε ζώα και με φαρμακολογικές δόσεις των ουσιών, έχουν δείξει την ποικιλότροπη επίδραση διαφόρων ορμονών πάνω στην κινητικότητα του στομάχου. Η γαστρίνη προκαλεί αύξηση της συχνότητας, του ύψους και της διάρκειας των δυναμικών ενέργειας, οδηγώντας σε διακοπή του MMC και εμφάνιση κινητικού μοντέλου γευματικής φάσης, με αποτέλεσμα την ευόδωση της κένωσης των στερεών και την επιβράδυνση της κένωσης των υγρών [184]. Παρόμοια είναι η δράση και της χολοκυστοκινίνης, η οποία προκαλεί αύξηση της συχνότητας και του ύψους των δυναμικών ενέργειας του άντρου, δράση που μιμείται και η μοτιλίνη [185,186]. Αντίθετα, μια σειρά από άλλες ορμόνες και νευροπεπτίδια, όπως το γλουκαγόνο, το πεπτίδιο P, η σεκρετίνη, η σωματοστατίνη και οι εγκεφαλίνες ασκούν ανασταλτική δράση στην ηλεκτρομυϊκή δραστηριότητα του άντρου [187].

Ο γαστρο-δωδεκαδακτυλικός συντονισμός, ο οποίος είναι απαραίτητος για την ομαλή και αποτελεσματική κένωση του στομάχου στο δωδεκαδάκτυλο τόσο στη φάση σίτισης όσο και κατά τη νηστεία, θεωρείται το αποτέλεσμα της μετάδοσης των δυναμικών ηρεμίας και δράσεως δια των μυϊκών ινών της επιμήκους μυϊκής στιβάδας του άντρου, του πυλωρού και του δωδεκαδακτύλου, δυνητικά και προς τις δύο κατευθύνσεις. Πρόκειται για μυογενές φαινόμενο που τροποποιείται από την ενδογενή νεύρωση [188]. Η μορφή της τονικής-κινητικής ανταπόκρισης του γαστρικού μυός στην παραπάνω μωσηλεκτρική δραστηριότητα εξαρτάται από τη φυσικοχημική δομή και σύσταση της τροφής και ρυθμίζεται από ένα περίπλοκο σύστημα δωδεκαδακτυλικής παλίνδρομης βιοανάδρασης, κεντρικό ρόλο στο οποίο διαδραματίζει το πνευμονογαστρικό νεύρο και η συμπαθητική νεύρωση δια των σπλαχνικών νεύρων.

Τα πνευμονογαστρικά νεύρα περιέχουν κυρίως προσαγωγές ίνες, οι οποίες φέρουν τα ερεθίσματα σε περιοχές του υποθαλάμου μέσω πυρήνων του προμήκους. Η διέγερση των απολήξεων των προσαγωγών ινών του πνευμονογαστρικού, είτε άμεση, είτε έμμεση δια της απελευθέρωσης νευροδιαβιβαστών, οφείλεται στη διάταση του τοιχώματος του στομάχου στην ΚΚΜ, στην περισταλτική δραστηριότητα στην ΠΚΜ και στη διάταση και δράση χημικών παραγόντων στην περιοχή του πυλωρού [189]. Οι απαγωγές ίνες του πνευμονογαστρικού αποτελούν μόλις το 5% του συνόλου των ινών του νεύρου. Οι προγαγγλιακές φέρονται από το ραχιαίο κινητικό πυρήνα του πνευμονογαστρικού στο μυεντερικό πλέγμα και από εκεί μεταγαγγλιακές ίνες φέρονται στους λείους μύες της αντρο-πυλωρο-δωδεκαδακτυλικής περιοχής. Οι τελευταίες είναι είτε διεγερτικές (ακετυλοχολίνη), είτε ανασταλτικές μη αδρενεργικές, μη χολινεργικές (VIP,NO). Ο συντονισμός και η εξισορροπημένη δράση των διεγερτικών και ανασταλτικών μηχανισμών είναι υπεύθυνη για την κινητική συμπεριφορά του άξονα άντρο – πυλωρός – δωδεκαδάκτυλο [174], καθώς και τις μεταβολές της στα πλαίσια τοπικών αντανάκλαστικών.

Η συμπαθητική νεύρωση της περιοχής γίνεται μέσω των σπλαχνικών νεύρων και είναι έμμεση μέσω ανασταλτικών α- ή/και β-υποδοχέων και διεγερτικών β-υποδοχέων, πλην της περιοχής του πυλωρού, ο οποίος δέχεται άμεση αδρενεργική νεύρωση των λείων μυών του. Πιστεύεται ότι η συμπαθητική νεύρωση είναι μερικώς υπεύθυνη για την αναστολή της κινητικότητας του δωδεκαδακτύλου μετά κινητική διέγερση του άντρου και την αναστολή του αντρο-πυλωρο-δωδεκαδακτυλικού συντονισμού μετά διάταση του δωδεκαδακτύλου. Οι παραπάνω δράσεις ασκούνται από έναν μεγάλο αριθμό νευρομεταβιβαστών, όπως η χολοκυστοκίνη, η νευροτενσίνη, το νευροπεπτιδίδιο Υ, η σωματοστατίνη, οι εγκεφαλίνες, η ουσία P, το VIP και το NO [190].

Η παρουσία και η μορφή του αντρο-πυλωρο-δωδεκαδακτυλικού συντονισμού εξαρτάται από το βαθμό διέγερσης ή αναστολής της κινητικής δραστηριότητας του άντρου, ως αποτέλεσμα των φυσικοχημικών ιδιοτήτων και του όγκου της προσλαμβανόμενης τροφής. *Η γαστρική κένωση των αδρανών υγρών δεν απαιτεί την παρουσία κινητικού συντονισμού*, αφού τα αδρανή υγρά, δηλαδή τα μη ιξώδη υγρά με χαμηλή οξύτητα, χαμηλή θερμοιδική αξία και χαμηλή ωσμωτικότητα, δεν διεγείρουν την κινητική δραστηριότητα του άντρου, ενώ οδηγούν τον πυλωρό και το δωδεκαδάκτυλο σε ασυντόνιστη κινητική ανταπόκριση [191]. *Η παρουσία αδρανούς, αλλά με αυξημένο ιξώδες υγρού στο στόμαχο, διεγείρει συντονισμένη κινητικότητα*, έτσι, ώστε όταν το περισταλτικό κύμα βρίσκεται στο μέσο άντρο, το περιφερικό άντρο και ο πυλωρός παρουσιάζουν χάλαση, ενώ το δωδεκαδάκτυλο εμφανίζει πλήρη κατάργηση της κινητικότητας με διάταση του αυλού. Με την πρόοδο του περισταλτικού κύματος στο περιφερικό άντρο, ο πυλωρός συσπάται και στο βολβό του δωδεκαδακτύλου παρατηρείται περισταλτισμός που οδηγεί σε προώθηση του περιεχομένου στο κεντρικό δωδεκαδάκτυλο [191]. *Η παρουσία υγρού θερμοιδικής αξίας στο στόμαχο οδηγεί σε ελαττωμένη κινητική δραστηριότητα του άντρου*, η οποία συνδυάζεται με αυξημένη συσπαστική δραστηριότητα και υπολειπόμενη χάλαση υποδοχής του δωδεκαδακτύλου, με αποτέλεσμα το δωδεκαδάκτυλο να δρα σαν λειτουργικό κώλυμα επιβραδύνοντας τη γαστρική κένωση [192]. Η παρουσία εναιωρήματος στο άντρο μετά την κατανάλωση μικτού γεύματος συνεπάγεται, αρχικά αύξηση της περισταλτικής δραστηριότητας του δωδεκαδακτύλου με σκοπό την ταχεία κένωση του υγρού περιεχομένου και ακολούθως, την παρουσία μεμονωμένων κυμάτων πίεσης στον πυλωρό σε συνδυασμό με απουσία οποιασδήποτε κινητικής δραστηριότητας στο άντρο και το δωδεκαδάκτυλο, η οποία και αρχίζει μόνο όταν επιτευχθεί επαρκής αραίωση του περιεχομένου από τη συνεχιζόμενη έκκριση γαστρικού υγρού [192,193].

Γαστρική κένωση

Η ομαλή γαστρική κένωση εξασφαλίζεται από τη συντονισμένη λειτουργία των δύο κινητικών μονάδων του στομάχου, αλλά και από αντανακλαστικούς κατεχοχόν μηχανισμούς στους οποίους συμμετέχουν ο πυλωρός, το δωδεκαδάκτυλο, το κεντρικό λεπτό έντερο, ακόμη και ο τελικός ειλεός με το αντανακλαστικό του ειλείκου φραγμού, δηλαδή την επιβράδυνση της γαστρικής κένωσης παρουσία λιπιδίων στον αυλό του τελικού ειλεού [194]. Ο ρυθμός της γαστρικής κένωσης είναι ανάλογος της διαφοράς των ενδοαυλικών πιέσεων του στομάχου (P_{Σ}) και του δωδεκαδακτύλου (P_{Δ}) και αντιστρόφως ανάλογος της αντίστασης κατά μήκος του πυλωρού (R_{Π}), δίνεται δε απλοποιημένα από τον τύπο:

$$dV/dT = (P_{\Sigma} - P_{\Delta})/R_{\Pi}$$

Εξαιτίας της φύσης τους, η γαστρική κένωση των υγρών ρυθμίζεται κυρίως από την κλίση πιέσεων στις δύο πλευρές του πυλωρού, ενώ η γαστρική κένωση των στερεών, από την αντίσταση που ασκεί ο τελευταίος στη διέλευσή τους [195].

Όπως είναι γνωστό, ο λείος μυς της ΚΚΜ του στομάχου, εκτός από τη διατασιμότητα, χαρακτηρίζεται και από την ιδιότητά του να εμφανίζει τονικές συσπάσεις, οι οποίες και ενισχύονται από διεγερτικές χολινεργικές ίνες. Αυτή η μυϊκή δραστηριότητα χαρακτηρίζεται ως *γαστρικός τόνος* και έχει αποδειχθεί ότι σχετίζεται στενά με τους μηχανισμούς της γαστρικής κένωσης. Η αύξηση της ενδογαστρικής πίεσης στην περιοχή της ΚΚΜ ως αποτέλεσμα του γαστρικού τόνου, ο οποίος και αποκαθίσταται μετά τη διακοπή του αντανακλαστικού της χάλασης υποδοχής, συνεπάγεται την προώθηση των υγρών στον περιφερικό στόμαχο και από εκεί στο δωδεκαδάκτυλο δια μέσω του πυλωρού [196]. Αν και τα πλήρως αδρανή υγρά κενώνονται αποκλειστικά ως αποτέλεσμα της αύξησης του γαστρικού τόνου και άρα της κλίσης πιέσεων μεταξύ στομάχου και δωδεκαδακτύλου, τα υγρά με υψηλή ωσμωτικότητα ή θερμιδική αξία, προκαλούν την έκλυση συντονισμένης με τον πυλωρό και το δωδεκαδάκτυλο κινητικής λειτουργίας του άντρου, με αποτέλεσμα να κενώνονται κατά ώσεις και σε όγκο 3-5ml κάθε φορά, στο δωδεκαδάκτυλο [197]. Αυτή η κινητική δραστηριότητα συγχρονίζεται επαρκώς με αυτήν του υπόλοιπου σώματος του στομάχου για την αποτελεσματική κένωση των υγρών. Έχει δειχθεί, ότι κατά τη διάρκεια κένωσης των υγρών, το 67% των κατά τον επιμήκη άξονα του στομάχου δυνάμεων που οφείλονται στις συσπάσεις του γαστρικού σώματος, συμπίπτουν με αντίστοιχη κινητική διέγερση του κεντρικού άντρου και το 47% με συσπαστική δραστηριότητα του περιφερικού άντρου [198]. Το πλούσιο σε λίπος υγρό κενούται με ρυθμό αντίστοιχο αυτού του στερεού γεύματος, λόγω, αφενός της ανάπτυξης μεμονωμένων κυμάτων πίεσης στον πυλωρό τα οποία οδηγούν σε παράταση της λανθάνουσας φάσης κένωσης (*lag phase*) του στομάχου, αφετέρου της κατάργησης της κινητικότητας του άντρου και του δωδεκαδακτύλου [199].

Η γαστρική κένωση των στερεών περιλαμβάνει μια αρχική *λανθάνουσα φάση (lag phase)* η οποία πιστεύεται ότι αντιπροσωπεύει τη σταδιακή κένωση της περιφέρειας του υγρού κλάσματος του μικτού γεύματος με τους παραπάνω μηχανισμούς και τη μεταφορά των στερεών από την κεντρική στην περιφερική κινητική μονάδα [193]. Κατά την κένωση των στερεών παρατηρείται έντονη κινητική δραστηριότητα στο άντρο, η οποία και συγχρονίζεται με την αντίστοιχη του σώματος του στομάχου, για την επίτευξη της διάσπασης και τελικά της

προώθησης της τροφής στο δωδεκαδάκτυλο. Οι προκαλούμενες από τις συσπάσεις του σώματος αξονικές δυνάμεις συμπίπτουν με το 70% της αντίστοιχης συσπαστικής δραστηριότητας του περιφερικού άντρου, σε αντίθεση με την κένωση των υγρών όπου οι αξονικές δυνάμεις σχετίζονται με κινητική διέγερση του κεντρικού άντρου [198]. Η αλληλουχία των γεγονότων και ο συντονισμός της κινητικής δραστηριότητας της αντρο-πυλωρο-δωδεκαδακτυλικής περιοχής έχει σαν αποτέλεσμα τη διάσπαση των στερεών συστατικών της τροφής, την πλήρη ανάμιξή τους με τα γαστρικά υγρά και την κατά ώσεις προώθησή τους περιφερικά του πυλωρού (μύλος του άντρου) και περιλαμβάνει τρεις φάσεις [171]: κατά τη *φάση της προώθησης* το περισταλτικό κύμα βρίσκεται στο ύψος του κεντρικού τριτημορίου του άντρου, ενώ το περιφερικό άντρο, ο πυλωρός και το δωδεκαδάκτυλο βρίσκονται σε χάλαση, με αποτέλεσμα την προώθηση του χυμού στο περιφερικό άντρο. Λειτουργική αδράνεια του τελικού άντρου, του πυλωρού και του δωδεκαδακτύλου παρατηρείται και στη δεύτερη φάση *της κένωσης και παλίνδρομης προώθησης*, όπου το φερόμενο προς το κεντρικό άντρο περισταλτικό κύμα, αφενός προκαλεί περιφερική προώθηση μέρους (έως 5ml περίπου) του γαστρικού χυμού, αφετέρου και λόγω της έλλειψης κινητικότητας του δωδεκαδακτύλου το οποίο λειτουργεί ως περιφερικό κώλυμα, παλινδρόμηση μέρους του υλικού στο κεντρικό άντρο, όπου και αναμιγνύεται με νέα ποσότητα τροφής που έρχεται από την ΚΚΜ [171]. Όταν το περισταλτικό κύμα φθάσει στο τελικό άντρο, ο πυλωρός συσπάται, με αποτέλεσμα την απότομη παλίνδρομη κίνηση των τεμαχιδίων της τροφής προς το κεντρικό άντρο, όπου και κατακερματίζονται από το επόμενο περισταλτικό κύμα (*φάση έντονης παλίνδρομης προώθησης, κατακερματισμού και λειοτρίβησης*). Παράλληλη σύσπαση του δωδεκαδακτύλου ωθεί το περιεχόμενο προς τη δεύτερη μοίρα του για ανάμιξη με τις χολοπαγκρεατικές εκκρίσεις [171].

Ο ρυθμός της γαστρικής κένωσης επηρεάζεται από τον όγκο, την ωσμωτικότητα, τη θερμοκρασία, το ιζώδες, αλλά κυρίως τη θερμοιδική αξία του γεύματος, ενώ σημαντικό ρόλο παίζουν και η βαρύτητα, η σωματική άσκηση και η ψυχική κατάσταση του ατόμου. Η παρουσία λίπους ακόμη και στον τελικό ειλέο επιβραδύνει τη γαστρική κένωση. Η παρουσία υλικού με ωσμωτικότητα μεγαλύτερη των 200mOsm/L στο δωδεκαδάκτυλο αναστέλλει τη γαστρική κένωση (οσμωτικό εντερογαστρικό αντανακλαστικό), όπως και η παρουσία όξινου περιεχομένου. Οι παραπάνω λειτουργίες αποτελούν μέρη αντανακλαστικών τόξων ελεγχόμενων από το πνευμονογαστρικό, η ακεραιότητα του οποίου είναι απαραίτητη για τον ακριβή συντονισμό των κινητικών λειτουργιών της γαστρο – δωδεκαδακτυλικής περιοχής και την αποτελεσματική γαστρική κένωση [200].

Φαρμακολογία της γαστρικής κινητικότητας

Διάφοροι φαρμακευτικοί παράγοντες είναι δυνατόν να ενισχύσουν, αναστείλουν ή τροποποιήσουν τη δράση διαφόρων διάμεσων νευρομεταβιβαστών του μυεντερικού πλέγματος, οι οποίοι διακρίνονται σε χολινεργικούς-διεγερτικούς, αδρενεργικούς-ανασταλτικούς και μη χολινεργικούς, μη αδρενεργικούς-ανασταλτικούς. Η δράση αυτών των ουσιών σε συνδυασμό με τις ενδογενείς ιδιότητες των λείων μυών του τοιχώματος του στομάχου, είναι υπεύθυνες για την κατά περίπτωση κινητική συμπεριφορά ολοκλήρου του άξονα θόλος – σώμα – άντρο – πυλωρός – δωδεκαδάκτυλο.

Οι *χολινεργικοί διεγέρτες* δρουν α) αυξάνοντας τη σύνθεση ακετυλοχολίνης, β) αυξάνοντας την απελευθέρωση ακετυλοχολίνης, γ) ελατώνοντας την αποδόμηση της ακετυλοχολίνης και δ) μιμούμενοι τη δράση της ακετυλοχολίνης στους υποδοχείς της. Η *μετοκλοπραμίδη* είναι αγωνιστής της ντοπαμίνης με κεντρική αντιεμετική δράση, αλλά και περιφερική δράση. Σε μικρές δόσεις ανταγωνίζεται τη δράση της ντοπαμίνης στους υποδοχείς της, αυξάνοντας τον γαστρο-πυλωρο-δωδεκαδακτυλικό συντονισμό, χωρίς να επηρεάζει τις ατομικές παραμέτρους των συσπάσεων. Σε μεγαλύτερες δόσεις επιτυγχάνει επιπλέον και αύξηση του ύψους και της ταχύτητας των συσπάσεων μέσω αύξησης της απελευθέρωσης ακετυλοχολίνης και μουσκαρινικής δράσης [201,202], οδηγώντας έτσι στην επιτάχυνση της γαστρικής κένωσης.

Η *δομπεριδόνη* είναι επίσης αγωνιστής της ντοπαμίνης με αποκλειστικά περιφερική δράση. Είτε η δράση της ασκείται μόνο μέσω αποκλεισμού των ντοπαμινεργικών υποδοχέων του μυεντερικού πλέγματος, είτε μέσω ταυτόχρονης αύξησης της απελευθέρωσης ακετυλοχολίνης, η δομπεριδόνη αυξάνει τον αντρο-πυλωρο-δωδεκαδακτυλικό συντονισμό και το ύψος των συσπάσεων του άντρου, επιταχύνοντας έτσι τη γαστρική κένωση [202,203].

Η *σισαπρίδη* θεωρείται το ισχυρότερο γαστροκινητικό της σειράς των βενζαμιδών. Δρα μέσω αύξησης της απελευθέρωσης ακετυλοχολίνης από τις νευρικές απολήξεις του μυεντερικού πλέγματος και η δράση αυτή ασκείται είτε άμεσα, είτε πιθανότατα μέσω διέγερσης των υποδοχέων της 5-HT₄ (σεροτονίνης). Η σισαπρίδη προκαλεί αύξηση του ύψους των περισταλτικών συσπάσεων του άντρου και του δωδεκαδακτύλου, βελτίωση του αντρο-πυλωρο-δωδεκαδακτυλικού συντονισμού και επιτάχυνση της γαστρικής κένωσης [202,204].

Η *νεοστιγμίνη*, ένας αναστολέας της χολινεστεράσης ο οποίος ελατώνει το ρυθμό υδρόλυσης και άρα αυξάνει τα επίπεδα της ακετυλοχολίνης και η *βετανεχόλη*, ένας εστέρας της χολίνης με άμεση μουσκαρινική δράση, αυξάνουν τη μη περισταλτική δραστηριότητα του λείου μυός του

στομάχου, καταργώντας τον αντρο-πυλωρο-δωδεκαδακτυλικό συντονισμό και αποτυγχάνοντας να βελτιώσουν το ρυθμό γαστρικής κένωσης [201].

Το ημιχολίνιο μέσω ελάττωσης της σύνθεσης ακετυλοχολίνης, η τοξίνη της αλλαντίασης μέσω αναστολή της απελευθέρωσης ακετυλοχολίνης, το εξαμεθώνιο μέσω δέσμευσης των νικοτινικών και η ατροπίνη μέσω δέσμευσης των μουσκαρινικών υποδοχέων, προκαλούν σε άλλοτε άλλο βαθμό αναστολή της κινητικότητας του λείου γαστρικού μυός και επιβράδυνση του ρυθμού γαστρικής κένωσης [201,205].

Η συντριπτική μάζα των αδρενεργικών ινών καταλήγουν στο μεντερικό πλέγμα και αναστέλλοντας την απελευθέρωση ακετυλοχολίνης οδηγούν σε ελάττωση της κινητικής δραστηριότητας του άντρου και του δωδεκαδακτύλου, καθώς και σε απώλεια του μεταξύ τους συντονισμού [201,202,205]. Οι α_1 -αδρενεργικοί υποδοχείς πιθανότατα δε σχετίζονται με την ανασταλτική δράση των αδρενεργικών ινών, ενώ οι α_2 , διεγερόμενοι, οδηγούν σε ελάττωση του ύψους των συσπάσεων του άντρου. Η διέγερση των β_1 και β_2 υποδοχέων *in vitro* προκαλεί αναστολή της απελευθέρωσης ακετυλοχολίνης της τάξης του 70% και ελάττωση της μυοηλεκτρικής και κινητικής δραστηριότητας του γαστρικού μυός [201,202].

Έχουν απομονωθεί και μελετηθεί διάφορες ουσίες που δρουν σαν μη αδρενεργικοί, μη χολινεργικοί αναστολείς της κινητικότητας του στομάχου και του δωδεκαδακτύλου, μεταξύ των οποίων συγκαταλέγονται το ATP, το VIP και το μονοξείδιο του αζώτου (NO). Από τους πλέον σημαντικούς και μελετημένους μη αδρενεργικούς, μη χολινεργικούς αναστολείς είναι το NO. Πιστεύεται ότι η απελευθέρωση του NO σαν αποτέλεσμα ενδογενούς διέγερσης του άντρου, αλλά και εξωγενούς δράσης του πνευμονογαστρικού, είναι απαραίτητη για την άσκηση της ανασταλτικής δράσης του μη αδρενεργικού, μη χολινεργικού άξονα, *in vivo*. Με βάση εκτεταμένες έρευνες φαίνεται, ότι τόσο οι εξωγενείς, όσο και οι ενδογενείς νευρικές οδοί, χρησιμοποιούν το NO σαν τον κύριο ανασταλτικό διαβιβαστή [206]. Μελέτες που διεξήχθησαν με τη χρήση του L-NAME που είναι αναστολέας της ενδογενούς σύνθεσης του NO, έδειξαν, ότι το μονοξείδιο του αζώτου προκαλεί ελάττωση της βασικής κινητικής δραστηριότητας του πυλωρού, καθώς και ελαφρά ελάττωση της ισχύος της κινητικής ανταπόκρισης του πυλωρού στη διέγερση του δωδεκαδακτύλου [207]. Τόσο *in vitro*, όσο και *in vivo* μελέτες έχουν δείξει, ότι η άμεση ανασταλτική δράση του NO ασκείται ανεξάρτητα από αυτήν άλλων ανασταλτικών μεταβιβαστών όπως το VIP [207], ενώ δεν φαίνεται επίσης να υπάρχει ιδιαίτερα σημαντική σχέση μεταξύ των ανασταλτικών μεταβιβαστών ως προς τον έλεγχο των μηχανισμών σύνθεσης και απελευθέρωσής τους [206,208].

Ο ρόλος των υποδοχέων της σεροτονίνης – Οντανσετρόνη

Η σεροτονίνη (5-υδροξυτρυπταμίνη, 5-HT) που απαντάται στο γαστρεντερικό σύστημα παράγεται από τα εντεροχρωμαφινικά κύτταρα και εκτός από τη διεγερτική δράση της στην έκκριση των κυττάρων του γαστρεντερικού βλεννογόνου, διαδραματίζει σημαντικό ρόλο ως νευροδιαβιβαστής στον έλεγχο της κινητικότητας του πεπτικού σωλήνα [171]. Η δράση αυτή ασκείται μέσω διαφόρων ειδικών υποδοχέων που εντοπίζονται τόσο στις απαγωγές ίνες του πνευμονογαστρικού στο μεντερικό πλέγμα, όσο και στις ίδιες τις μυϊκές ίνες. Το ολοκληρωμένο αποτέλεσμα της δράσης τους είναι η έκλυση βραδένων διεγερτικών μετασυναπτικών δυναμικών τα οποία τροποποιούν την απελευθέρωση ακετυλοχολίνης [209]. Σαν αποτέλεσμα, προκαλείται μεταξύ άλλων, αναστολή της κινητικότητας μεταγευματικού τύπου, επιβράδυνση της γαστρικής κένωσης, έκλυση της φάσης III του μεσογευματικού τύπου κινητικότητας και έκλυση του αντανεκλαστικού του ειλείκου φραγμού [210-213].

Οι υποδοχείς της 5-HT που έχουν έως τώρα ταυτοποιηθεί στις απαγωγές ίνες των πνευμονογαστρικών νεύρων στο μεντερικό πλέγμα διακρίνονται σε 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃ και 5-HT₄. Η διέγερση των 5-HT₁ υποδοχέων *in vitro* προκαλεί αναστολή της απελευθέρωσης ακετυλοχολίνης. Ειδικότερα, η διέγερση των 5-HT_{1P} υποδοχέων οδηγεί στην πρόκληση βραδείας εκπόλωσης της κυτταρικής μεμβράνης με αποτέλεσμα την έκλυση βραδένων διεγερτικών μετασυναπτικών δυναμικών που οδηγούν σε εμφάνιση πρόωρης φάσης III της κινητικότητας του εντέρου, καταστολή της φάσης III στο στόμαχο και ανταγωνισμό της ερυθρομυκίνης στην πρόκληση της φάσης III του γαστρικού MMC [214]. Η δράση αυτή της σεροτονίνης αναστέλλεται από τη σισαπρίδη [204]. Αντίθετα, η διέγερση των 5-HT_{1A} υποδοχέων συνεπάγεται την υπερπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης και την καταστολή των βραδένων διεγερτικών μετασυναπτικών δυναμικών. Παρόμοια είναι η δράση των 5-HT₂ υποδοχέων, η διέγερση των οποίων προκαλεί αύξηση της απελευθέρωσης ακετυλοχολίνης και έκλυση της φάσης III του MMC [209,212]. Η διέγερση των 5-HT₃ υποδοχέων είναι κυρίως υπεύθυνη για την πρόκληση ταχείας εκπόλωσης των νευρώνων του μεντερικού πλέγματος και την αύξηση του ρυθμού απελευθέρωσης ακετυλοχολίνης [209], η οποία οδηγεί σε έκλυση της φάσης III του MMC, ενεργοποίηση του περισταλτικού αντανεκλαστικού και προαγωγή του αντανεκλαστικού του ειλείκου φραγμού [211,213,215]. Η προκινητική δράση της ερυθρομυκίνης φαίνεται ότι ασκείται, τουλάχιστον εν μέρει, μέσω αύξησης της απελευθέρωσης ακετυλοχολίνης μετά διέγερση των 5-HT₃ υποδοχέων, σύμφωνα με πρόσφατη μελέτη μας [216]. Η οντανσετρόνη είναι εκλεκτικός ανταγωνιστής των 5-HT₃ υποδοχέων και χορηγούμενη οδηγεί σε κατάργηση της περισταλτικής δραστηριότητας του άντρου κατά την

φάση III του MMC [211]. Χρησιμοποιείται στην κλινική πράξη λόγω της ισχυρής αντιεμετικής της δράσης, ιδιαίτερα σε ασθενείς που υποβάλλονται στη χορήγηση χημειοθεραπευτικών ουσιών [217,218]. Η δράση των 5-HT₄ υποδοχέων φαίνεται ότι είναι ευοδωτική, αφού η διέγερσή τους από τη σεροτονίνη ή αγωνιστές της όπως η σισαπρίδη, προκαλεί αύξηση της απελευθέρωσης ακετυλοχολίνης και κατ' επέκταση της περισταλτικής δραστηριότητας [219]. Εκτός από τους νευρώνες του μεντερικού πλέγματος, υποδοχείς της σεροτονίνης του τύπου 5-HT_{1P} και 5-HT₂ έχουν ταυτοποιηθεί και στις λείες μυϊκές ίνες του πεπτικού σωλήνα. Η διέγερσή τους προκαλεί αύξηση του ενδοκυττάρου cAMP και είσοδο ιόντων ασβεστίου στο κύτταρο. Στον άνθρωπο αυτό μεταφράζεται σε προαγωγή της μυϊκής σύσπασης των επιμήκων μυϊκών ινών του δωδεκαδακτύλου και του λεπτού εντέρου [220].

Ερυθρομυκίνη

Η ερυθρομυκίνη είναι ο κυριότερος εκπρόσωπος των αντιβιοτικών της σειράς των μακρολιδών. Σειρές μελετών έχουν αποδείξει, ότι οι ουσίες αυτές παρουσιάζουν γαστροκινητική δράση, η οποία, τουλάχιστον στην περίπτωση της ερυθρομυκίνης, φαίνεται ότι ασκείται μέσω των υποδοχέων της μοτιλίνης [221]. Σε υποθεραπευτικές δόσεις η ερυθρομυκίνη δρα σαν αγωνιστής της μοτιλίνης, την οποία εκτοπίζει από τους υποδοχείς της στις λείες μυϊκές ίνες του στομάχου και του δωδεκαδακτύλου, αυξάνοντας έτσι την κινητική δραστηριότητα της περιοχής [222]. Η χορήγηση 40-200mg ερυθρομυκίνης ενδοφλεβίως κατά τη νηστεία προκαλεί την εμφάνιση δέσμης προωθητικών συσπάσεων του άντρου και του δωδεκαδακτύλου του τύπου της φάσης III του MMC [223]. Εάν χορηγηθούν 200-250mg του φαρμάκου, παρατηρείται αύξηση του ύψους των μεταγευματικών συσπάσεων του άντρου, ευόδωση του αντρο-πυλωρο-δωδεκαδακτυλικού συντονισμού και πρωϊότερη εμφάνιση του πρώτου κύκλου του MMC μετά από γεύμα [224,225]. Αντίθετα, η χορήγηση ερυθρομυκίνης σε δραστικές αντιβιοτικές δόσεις, προκαλεί έκλυση ισχυρότατων συσπάσεων του άντρου και του δωδεκαδακτύλου, οι οποίες, σε αντίθεση με αυτές που εκλύονται από χαμηλότερες δόσεις του φαρμάκου, έχουν μη περισταλτικό χαρακτήρα και οδηγούν στην κλινική πράξη στην εμφάνιση ναυτίας και εμέτου [226].

Σε κλινικό επίπεδο, η χορήγηση σε υγιείς γαστροκινητικών δόσεων ερυθρομυκίνης προκαλεί επιτάχυνση της γαστρικής κένωσης, τόσο των αδρανών και υπέρτονων υγρών, όσο και των στερεών. Με άλλα λόγια, η ερυθρομυκίνη φαίνεται να υπερνικά τους φυσιολογικούς ανασταλτικούς μηχανισμούς της γαστρικής κένωσης, αφού οδηγεί σε εμφάνιση συμπτωμάτων συνδρόμου dumping μετά χορήγηση υπέρτονων υγρών σε υγιείς, επιτάχυνση της γαστρικής

κένωσης ακόμη και υπό την παρουσία αυξημένων συγκεντρώσεων λίπους στο δωδεκαδάκτυλο και κατάργηση της λανθάνουσας φάσης (lag phase) της γαστρικής κένωσης με συνοδό επιτάχυνση της προώθησης των στερεών τροφών [227-229]. Πέρα από τις προαναφερθείσες δράσεις της ερυθρομυκίνης στους υγιείς, ευεργετική έχει αποδειχθεί η χορήγησή της και σε ασθενείς με διαταραχές της γαστρικής κένωσης. Έτσι, η ενδοφλέβια χορήγηση μικρών δόσεων ερυθρομυκίνης επιταχύνει την καθυστερημένη γαστρική κένωση σε ασθενείς με ψευδοαπόφραξη του παχέος εντέρου [230], διαβητική γαστροπάρεση [227,231] και σκληρόδερμα [232,233]. Ευοδωτική είναι η δράση της ερυθρομυκίνης και μετά από μετεγχειρητικές διαταραχές της γαστρικής κινητικότητας που εκδηλώνονται με καθυστερημένη γαστρική κένωση. Επιτάχυνση του ρυθμού της γαστρικής κένωσης έχει παρατηρηθεί με χορήγηση μικρών δόσεων ερυθρομυκίνης σε ασθενείς με γαστροπάρεση μετά από στελεχιαία βαγοτομή [234-236], οισοφαγεκτομή [237] και Roux-en-Y γαστρεκτομή [238,239]. Η δράση της ερυθρομυκίνης στην κινητικότητα του γαστροδωδεκαδακτυλικού άξονα φαίνεται ότι είναι παρόμοια με αυτήν στην κινητικότητα του οισοφάγου, τόσο σε υγιείς, όσο και σε ασθενείς με ΓΟΠΝ, όπως έχει αποδειχθεί σε πρόσφατες μελέτες μας [240,241].

Παρόλα αυτά, ο ακριβής μηχανισμός δράσης της ερυθρομυκίνης δεν έχει ακόμη πλήρως διευκρινισθεί. Εκτός από την προαναφερθείσα δράση της επί των υποδοχέων της μοτιλίνης, έχει αναφερθεί αύξηση της απελευθέρωσης της μοτιλίνης παρουσία ερυθρομυκίνης, αύξηση της χολινεργικής προ- και μετα-συναπτικής δραστηριότητας [242] και κινητοποίηση των μηχανισμών αύξησης του ενδοκυττάριου ασβεστίου, η οποία αναστέλλεται από τη νιφεδιπίνη και τη βεραπαμίλη [243]. Πειραματικά και κλινικά δεδομένα ενισχύουν την υπόθεση ότι η δράση της ερυθρομυκίνης ασκείται τουλάχιστον εν μέρει μέσω υποδοχέων σεροτονίνης [242,244], άποψη που θεμελιώνεται με βάση πρόσφατες έρευνές μας [216].

Σωματοστατίνη και οκτρεοτίδη

Η σωματοστατίνη συντίθεται μετά από απόσπαση τμήματος από πρόδρομη ορμόνη που περιέχει 116 αμινοξέα στο μόριό της. Η κύρια μορφή με την οποία κυκλοφορεί και δρα στον οργανισμό είναι ένα 14πεπτίδιο στην οξειδωμένη μορφή του. Ο κύριος όγκος της ορμόνης ανιχνεύεται στο ΚΝΣ και τον πεπτικό σωλήνα [245]. Το 90% της σωματοστατίνης του πεπτικού σωλήνα ανιχνεύεται στα κύτταρα D του παγκρέατος και του εντερικού βλεννογόνου. Η έκκριση σωματοστατίνης μετά από γεύμα σχετίζεται με τη διέγερση των κυττάρων D του στομάχου και του παγκρέατος και είναι εντονότερη υπό την παρουσία λίπους και πρωτεϊνών [246]. Σήμερα είναι γνωστό ότι η σωματοστατίνη ασκεί ποικίλες δράσεις στο γαστρεντερικό σωλήνα, οι

οποίες αφορούν τόσο στις εκκριτικές και απορροφητικές ιδιότητες, όσο και στην κινητικότητα του. Έτσι, η σωματοστατίνη αναστέλλει την έκκριση πλειάδας γαστρεντερικών ορμονών, καταστέλλει τις εξωκρινείς εκκρίσεις του παγκρέατος και του χοληφόρου συστήματος, ελαττώνει την απορρόφηση των τριγλυκεριδίων, αμινοξέων, σακχάρων, ιχνοστοιχείων και ηλεκτρολυτών, μειώνει τη σπλαχνική ροή αίματος και ελαττώνει το ρυθμό του κυτταρικού πολλαπλασιασμού. Αποτελεί ισχυρό αναστολέα της κινητικότητας του πεπτικού συστήματος, αφού αναστέλλει τη γαστρική κένωση, ελαττώνει τη συσπαστικότητα της χοληδόχου κύστης και καταργεί την, συνεπεία σύσπασης, διαμερισματοποίηση του λεπτού εντέρου [245,247].

Η οκτρεοτίδη είναι ένα μακράς δράσεως συνθετικό ανάλογο της σωματοστατίνης. Παρά την ολοένα και αυξανόμενη συλλογή δεδομένων που αφορούν στη σημασία της οκτρεοτίδης στην κινητικότητα του γαστρεντερικού σωλήνα, τα αποτελέσματα είναι πολλές φορές αντικρουόμενα, αντικατοπτρίζοντας την ουσιαστική άγνοιά μας για τους ακριβείς μηχανισμούς δράσης της. Η υποδόρια χορήγηση οκτρεοτίδης αναστέλλει την κινητικότητα του στομάχου [248], όπως αποδεικνύεται και από την ελάττωση του ύψους των δυναμικών στην ηλεκτρογαστρογραφία [249]. Χαρακτηριστικά, η οκτρεοτίδη καταστέλλει πλήρως την κινητικότητα του άντρου για χρονικό διάστημα περίπου 30-35min, επιτρέποντας σταδιακή αποκατάστασή της με χαμηλού αρχικά ύψους συσπάσεις [249,250]. Επιπλέον, προάγει την έκλυση πυλωρόσπασμου σε ορισμένα άτομα [250]. Παρόλα αυτά, σε κλινικό επίπεδο η χορήγηση οκτρεοτίδης οδηγεί σε επιτάχυνση αρχικά της γαστρικής κένωσης λόγω ελάττωσης της διάρκειας της λανθάνουσας φάσης, ενώ δεν επηρεάζει το ρυθμό γαστρικής κένωσης στις υπόλοιπες φάσεις της [251]. Η χορήγηση οκτρεοτίδης οδηγεί σε παράταση του χρόνου διάβασης του λεπτού εντέρου, η οποία σχετίζεται με ελάττωση του αριθμού των ώσεων, που αποτελούν την κύρια μορφή προώθησης του περιεχομένου δια της ειλεοτυφλικής βαλβίδας [252]. Η βασική μυοηλεκτρική και κινητική διαταραχή που ευθύνεται για την καθυστερημένη διάβαση του περιεχομένου του λεπτού εντέρου μετά χορήγηση οκτρεοτίδης είναι η εμφάνιση αυξημένου αριθμού και διάρκειας δυναμικών ενέργειας τα οποία προωθούνται στην πλειοψηφία τους *παλίνδρομα* και καταλήγουν σε ουσιαστική κατάργηση της μεταγευματικής συσπαστικής δραστηριότητας του λεπτού εντέρου στο 80% των περιπτώσεων [250]. Ο συνδυασμός, αφενός της αναστολής της μεταγευματικής τονικής ανταπόκρισης και αφετέρου της ενίσχυσης της φασικής δραστηριότητας του παχέος εντέρου σαν απόρροια της δράσης της οκτρεοτίδης, είναι πιθανά η αιτία που η χορήγηση της ουσίας δεν επηρεάζει το χρόνο διάβασης του περιεχομένου του παχέος εντέρου [251].

Μέθοδοι μελέτης της κινητικότητας του στομάχου

Η κινητική δραστηριότητα του στομάχου, όπως προαναφέρθηκε, αποσκοπεί στον κατακερματισμό των τροφών, τη μείξη τους με τις γαστρικές εκκρίσεις και την κένωσή τους με συγκεκριμένο ρυθμό και ποσότητα στο δωδεκαδάκτυλο. Το γεγονός αυτό απαιτεί απόλυτα συντονισμένη λειτουργία των διαφόρων κινητικών μονάδων του στομάχου, πράγμα που προϋποθέτει ανατομική και λειτουργική ακεραιότητα της περιοχής. Οι επιμέρους κινητικές δραστηριότητες του στομάχου οι οποίες προσφέρονται για έλεγχο είναι η ηλεκτρομυϊκή δραστηριότητα, η συσπαστική/περισταλτική δραστηριότητα των διαφόρων τμημάτων του και η γαστρική κένωση του περιεχομένου. Η πρώτη καταγράφεται με την ηλεκτρομυογραφία, η δεύτερη με τη μανομετρία και η τρίτη με διάφορες άλλοτε άλλου βαθμού πολυπλοκότητας τεχνικές, από τις οποίες οι πλέον συχνά χρησιμοποιούμενες είναι οι σπινθηρογραφικές και οι υπερηχοτομογραφικές [171].

Ηλεκτρομυογραφία

Πρόκειται για μέθοδο καταγραφής των μεταβολών της τάσης της μεμβράνης των λείων μυϊκών κυττάρων του τοιχώματος του στομάχου. Για την καταγραφή χρησιμοποιούνται διαφόρων τύπων ηλεκτρόδια, τα οποία έρχονται σε επαφή με τη μυϊκή ίνα, είτε μέσω του ορογόνου του στομάχου τοποθετούμενα διεγχειρητικά, είτε μέσω του γαστρικού βλεννογόνου φερόμενα δια του αυλού ρινογαστρικού καθετήρα [171]. Τα ευρύτερης χρήσης ηλεκτρόδια είναι τα ηλεκτρόδια τύπου βελόνης που τοποθετούνται δια του αυλού ρινογαστρικού καθετήρα ανά ζεύγη στο γαστρικό βλεννογόνο για διπολική καταγραφή [253]. Η χρησιμοποίηση περισσοτέρων του ενός ζευγών σε απόσταση 3-5cm μεταξύ τους επιτρέπει τη μελέτη της κατεύθυνσης και ταχύτητας προώθησης των ηλεκτρικών φαινομένων του τύπου της εκπόλωσης και επαναπόλωσης της κυτταρικής μεμβράνης.

Ηλεκτρογαστρογραφία

Πρόκειται για μη επεμβατική μέθοδο μελέτης της ηλεκτρομυϊκής δραστηριότητας του στομάχου, η οποία βασίζεται στην αναγνώριση και μελέτη των δυναμικών της λείας μυϊκής ίνας, όπως αυτά ανιχνεύονται από ηλεκτρόδια που τοποθετούνται στο δέρμα του προσθίου κοιλιακού τοιχώματος και στο ύψος του σώματος του στομάχου. Η μέθοδος αυτή, οι βασικές αρχές της οποίας είναι παρόμοιες με αυτές του ηλεκτροκαρδιογραφήματος, χρησιμοποιεί

ηλεκτρόδια αργιλίου-χλωριούχου αργιλίου, ενώ τα δυναμικά που συλλέγονται από αυτά αναλύονται ποσοτικά και ποιοτικά με τη βοήθεια εξειδικευμένων συστημάτων και λογισμικών. Τα ηλεκτρόδια τοποθετούνται στον εξεταζόμενο ο οποίος βρίσκεται σε ημικαθεσθηκία θέση και μετά από ολιγόλεπτη περίοδο προσαρμογής γίνεται καταγραφή των δυναμικών σε κατάσταση ηρεμίας, κατά τη διάρκεια λήψης τυποποιημένου γεύματος και στη μεταγευματική περίοδο. Η μέθοδος μπορεί να συνδυαστεί με παράλληλη σπινθηρογραφική μέτρηση του ρυθμού της γαστρικής κένωσης [254] και με βάση την ποσοτική ανάλυση του σήματος επιτρέπει τη μελέτη [255,256]: α) της ποσοστιαίας κατανομής των τριών φασμάτων συχνότητας των βραδέων κυμάτων του στομάχου στη φάση της νηστείας, κατά τη διάρκεια του γεύματος και κατά την άμεση μεταγευματική περίοδο. Τα τρία φάσματα καθορίζονται από τις συχνότητες των 0-2 κύκλων/min (βραδυγαστρία), των 2-4 κύκλων/min (νορμογαστρία) και των 4-9 κύκλων/min (ταχυγαστρία). β) της προεξάρχουσας συχνότητας και ισχύος των βραδέων κυμάτων και στις τρεις περιόδους καταγραφής και γ) του λόγου της ισχύος των βραδέων κυμάτων κατά τη μεταγευματική περίοδο προς την αντίστοιχη της προγευματικής περιόδου. Φυσιολογικά και υπό συνθήκες κανονικού γαστρικού ρυθμού (νορμογαστρία), ο λόγος είναι περίπου 1,5-2,5 [254,256]. Η βασική κλινική εφαρμογή της μεθόδου είναι σε ασθενείς με χρόνια δυσπεπτικά ενοχλήματα, όπου είναι δυνατόν να διαγνωστούν διαταραχές του γαστρικού ρυθμού, οι οποίες πιστεύεται ότι συνδέονται αιτιολογικά με τη συμπτωματολογία της διαταραχής.

Μανομετρία στομάχου

Πρόκειται για μέθοδο έμμεσης μελέτης της γαστρικής κινητικότητας, η οποία επιτυγχάνεται μέσω καταγραφής και ανάλυσης των ενδοαυλικών πιέσεων του στομάχου και των μεταβολών τους. Βασίζεται στις ίδιες αρχές και χρησιμοποιεί τον ίδιο βασικό εξοπλισμό με τη μανομετρία του οισοφάγου. Ο μανομετρικός καθετήρας εμπεριέχει 6-12 σωλήνες με κεντρικό αυλό παροχέτευσης και από μία πλάγια οπή σε διαφορετικό ύψος, οι οποίοι αντιστοιχούν σε ανάλογα σημεία καταγραφής [257]. Επειδή ο πυλωρικός σφιγκτήρας έχει μικρό μήκος (<10mm) και μπορεί να μετακινηθεί προς το δωδεκαδάκτυλο υπό την παρουσία τροφής, η μανομετρική μελέτη του επιβάλλει τη χρήση καθετήρα με περιχειρίδα τύπου Dent-sleeve. Ο τυπικός πλήρης καθετήρας μανομετρίας της ΠΚΜ πρέπει επίσης να έχει 2-4 πλάγιες οπές καταγραφής σε απόσταση 0,5-1cm μεταξύ τους, οι οποίες, με τον καθετήρα σωστά τοποθετημένο, αντιστοιχούν στο περιφερικό άντρο και την αρχική μοίρα του δωδεκαδακτύλου. Με τον τρόπο αυτόν είναι δυνατός ο πλήρης έλεγχος της κινητικότητας, αλλά και του

συγχρονισμού της αντρο-πυλωρο-δωδεκαδακτυλικής περιοχής. Η σωστή θέση του καθετήρα οφείλει να ελέγχεται συνεχώς, αφού η λήψη γέυματος τείνει να τον μετατοπίσει κεντρικά και το MMC περιφερικά, με αποτέλεσμα τη διαδοχική καταγραφή πιέσεων από διάφορα τμήματα της ΠΚΜ [257]. Θα πρέπει τέλος να τονισθεί, ότι αξιόπιστη καταγραφή ενδοαυλικών πιέσεων επιτυγχάνεται μόνο στο περιφερικό άντρο, όπου οι περισταλτικές συσπάσεις οδηγούν σε πλήρη απόφραξη του αυλού [171], αφού οι μανομετρικοί καθετήρες έγχυσης ύδατος είναι ικανοί να καταγράψουν λιγότερο από το 50% των συσπάσεων που δεν συνοδεύονται από πλήρη απόφραξη του αυλού του άντρου [258].

Βαροστάτης

Ο βαροστάτης είναι μια συσκευή η οποία σχεδιάστηκε για την αξιολόγηση της τονικής δραστηριότητας της ΚΚΜ του στομάχου [259]. Περιλαμβάνει έναν εύπλαστο μη διατατό ασκό, ο οποίος τοποθετείται ενδοαυλικά στο θόλο και το σώμα του στομάχου και συνδέεται με εξωτερική συσκευή, ικανή να διατείνει τον ασκό με αέρα υπό σταθερή προκαθορισμένη πίεση. Οι μεταβολές της εντός του ασκού πίεσης, οι οποίες προκαλούνται από τις αντίστοιχες μεταβολές της πίεσης του γαστρικού θόλου που ασκείται έξωθεν στον ασκό, οδηγούν σε εμφύσηση ή κένωση ποσότητας αέρα, έτσι, ώστε η εντός του ασκού πίεση να παραμένει σταθερή. Με αυτόν τον τρόπο για παράδειγμα, η αύξηση του τόνου του θόλου του στομάχου οδηγεί, μέσω έμμεσης αύξησης της εντός του ασκού πίεσης, σε κένωση ποσότητας αέρα, ενώ εμφύσηση αέρα εντός του ασκού θα απαιτηθεί σε περιπτώσεις χάλασης του γαστρικού θόλου, όπως συμβαίνει για παράδειγμα με την έκλυση του αντανακλαστικού της χάλασης υποδοχής, οπότε και η εντός του ασκού πίεση θα ελαττωθεί. Ο βαροστάτης είναι σχεδιασμένος να λειτουργεί σε σχετικώς χαμηλές πιέσεις, έτσι ώστε οι μεταβολές του όγκου αέρα που καταγράφει η συσκευή να αντιστοιχούν στις μεταβολές της διάτασης και άρα του τόνου του γαστρικού θόλου [257,259].

Άλλες τεχνικές μέτρησης της γαστρικής κινητικότητας

Οι μικρομεταλλάκτες πίεσης είναι μικροσκοπικά μεταλλικά διαφράγματα μέτρησης τάσης, ή μικροκυκλώματα πιεζοευαίσθητης σιλικόνης, τα οποία ενσωματώνονται στο μανομετρικό καθετήρα, έχουν την ικανότητα καταγραφής εξαιρετικά μεγάλης ταχύτητας μεταβολής πιέσεων και μεταφέρουν τα δεδομένα σε φορητή συσκευή καταγραφής, από όπου μεταφέρονται σε σύστημα Η/Υ για ανάλυση [257]. Η μικροσυσκευή μέτρησης των κινήσεων του τοιχώματος του

στομάχου αποτελείται από δύο μεταλλικά ελάσματα που έρχονται σε επαφή με το τοίχωμα, οι κινήσεις του οποίου προκαλούν συμπίεση και αποπλάτυνση των ελασμάτων, η οποία με τη σειρά της διεγείρει ένα σύστημα πηνίων και προκαλεί μεταβολή στο μαγνητικό πεδίο του συστήματος. Αποτέλεσμα είναι η παραγωγή διαφοράς δυναμικού, η οποία τελικώς και μετράται [171]. Η τελευταία μέθοδος θεωρείται ότι έχει υψηλή ευαισθησία στην καταγραφή των μεμονωμένων κυμάτων πίεσης του πυλωρού, καθώς και των συσπάσεων του άντρου που δεν αποφράσσουν πλήρως τον αυλό [258].

Μέτρηση της γαστρικής κένωσης

Παρά το γεγονός ότι υπάρχουν σημαντικές διαφορές στη γαστρική κένωση των διαφόρων συστατικών της τροφής, η κλίση πιέσεων μεταξύ στομάχου και δωδεκαδακτύλου και η αντίσταση που προβάλλει ο πυλωρός, είναι οι πλέον καθοριστικοί παράγοντες του ρυθμού προώθησης του περιεχομένου του στομάχου. Όπως προαναφέρθηκε, η ΠΚΜ δε συμμετέχει στην κένωση των υγρών, εκτός και εάν αυτά είναι υψηλής ωσμωτικότητας και θερμιδικής αξίας, ή περιέχουν σε μεγάλη συγκέντρωση λιπίδια. Σε οποιαδήποτε όμως περίπτωση, η ΚΚΜ είναι υπεύθυνη για την κένωση των υγρών. Αντίθετα, είναι η κινητική δραστηριότητα της αντροπυλωρικής περιοχής που ελέγχει την κένωση των στερεών τροφών, τις οποίες, αφού πρώτα διασπάσει και αναμείξει με τα γαστρικά υγρά, προωθεί προς το δωδεκαδάκτυλο κατά ώσεις και εφόσον τα σωματίδια που περιέχει έχουν μέγεθος μικρότερο του 1mm. Το χρονικό διάστημα από το πέρας της λήψης της τροφής μέχρι την πρώτη εμφάνιση γαστρικού περιεχομένου στο δωδεκαδάκτυλο ονομάζεται λανθάνων χρόνος (lag phase) και η διάρκειά του εξαρτάται από τις φυσικοχημικές ιδιότητες των συστατικών της τροφής [171].

Ένας μεγάλος αριθμός μεθόδων έχει σχεδιασθεί και εφαρμοσθεί για τη μελέτη της γαστρικής κένωσης. Οι μέθοδοι αυτές είναι, είτε επεμβατικές (καθετηριασμός/αναρρόφηση γαστρικού περιεχομένου, ολική αναρρόφηση γαστρικού περιεχομένου, διάλυση χρωστικής στο γαστρικό περιεχόμενο, διάλυση χρωστικών στο γαστρικό και δωδεκαδακτυλικό περιεχόμενο), είτε μη επεμβατικές (απορρόφηση και φαρμακοκινητική *per os* χορηγουμένων ουσιών, βαριούχο γεύμα, ακτινοσκοπικοί δείκτες, υπερηχοτομογραφία, σπινθηρογραφική σήμανση τυποποιημένων γευμάτων, τομογραφία εφαρμοσμένων δυναμικών, επιγαστρογραφία αγωγιμότητας, δυναμική ανάλυση αναπνοής), με τις τελευταίες να διεκδικούν τη μερίδα του λέοντος στη διαγνωστική φαρέτρα του σύγχρονου γαστρεντερολόγου ή χειρουργού. Απαραίτητες προϋποθέσεις για την ορθή αξιολόγηση των αποτελεσμάτων της μελέτης της

γαστρικής κένωσης αποτελούν ο καθορισμός των ορίων του φυσιολογικού γαστρικού ρυθμού, η ταυτοποίηση του είδους του χορηγούμενου γεύματος το οποίο πρέπει να ανταποκρίνεται στις καθημερινές συνήθειες του εξεταζόμενου με τις οποίες εκδηλώνεται η συμπτωματολογία και ο συνδυασμός του ρυθμού προώθησης των τροφών με την κινητική συμπεριφορά του γαστρικού τοιχώματος [171].

Οι μέθοδοι καθετηριασμού του στομάχου έχουν το βασικό μειονέκτημα ότι τροποποιούν δυνητικά την κινητική συμπεριφορά του στομάχου και του δωδεκαδακτύλου, είτε άμεσα με την επαφή των χρησιμοποιούμενων καθετήρων στο βλεννογόνο, είτε έμμεσα προκαλώντας δυσφορία και διέγερση στον εξεταζόμενο [260]. Η μέθοδος της απορρόφησης και φαρμακοκινητικής *per os* χορηγούμενων ουσιών είναι σχετικά ανακριβής σε σχέση με τις νεότερες τεχνικές, αλλά είναι απλή και κάτω από ερευνητικές τουλάχιστον συνθήκες προσφέρει χρήσιμες πληροφορίες. Η πλέον συχνά χρησιμοποιούμενη ουσία είναι η παρακεταμόλη, η μέτρηση των επιπέδων του πλάσματος της οποίας χρησιμοποιείται για τον αδρό προσδιορισμό της γαστρικής κινητικότητας τόσο σε φυσιολογικές όσο και παθολογικές καταστάσεις [261,262]. Τόσο η χρήση διαλύματος θειικού βαρίου αναμειγμένου με υγρό ή στερεό, όσο και η καταγεγραμμένη σε ταινία ακτινοσκόπηση μετά χορήγηση βαριούχου γεύματος, είναι μέθοδοι οι οποίες έχουν πλήρως αντικατασταθεί από νεότερες με μεγαλύτερη αξιοπιστία και χωρίς έκθεση σε ακτινοβολία, όπως είναι η υπερηχοτομογραφία. Αντίθετα, η μελέτη της γαστρικής κένωσης μετά χορήγηση 100 ακτινοσκιερών και μικρής διαμέτρου δισκίων θεωρείται ιδιαίτερα αξιόπιστη μέθοδος για την ανάδειξη της λειτουργικής επάρκειας του MMC και ειδικά της φάσης III [263].

Υπερηχοτομογραφικός έλεγχος της γαστρικής κένωσης

Η εξέλιξη της τεχνολογίας στον τομέα της υπερηχοτομογραφίας επέτρεψε την απεικόνιση και εκτίμηση της λειτουργίας της περιφερικής κινητικής μονάδας του στομάχου, ελέγχοντας και αξιολογώντας τη μεταβολή του όγκου του περιφερικού στομάχου σε σχέση με τον χρόνο. Συγκεκριμένα, καθορίζεται ο επιμήκης άξονας του στομάχου και ακολούθως λαμβάνεται σειρά καθέτων εικόνων ως προς αυτόν τον άξονα σε διαστήματα του 1cm. Ολοκληρώνοντας τα επιμέρους εμβαδά των καθέτων λήψεων καθίσταται δυνατός ο υπολογισμός του όγκου του στομάχου. Με την σε τακτά διαστήματα επανάληψη των παραπάνω μετρήσεων διαμορφώνεται η καμπύλη κένωσης [264]. Τα βασικά πλεονεκτήματα της μεθόδου είναι η μη επεμβατική φύση της και η μη έκθεση του εξεταζόμενου στον κίνδυνο ακτινοβολίας, πράγμα που την καθιστά άριστα ανεκτή. Είναι μέθοδος η οποία προσφέρει τη δυνατότητα της μελέτης

του αντρο-πυλωρο-δωδεκαδακτυλικού συντονισμού και της χρονικής συσχέτισης της κινητικότητας του άντρου με τη ροή του γαστρικού περιεχομένου δια του πυλωρού (Doppler υπερηχοτομογραφία) [265,266]. Η τεχνολογική πρόοδος έχει επιτρέψει τη μέτρηση του όγκου του άντρου και των μεταβολών του κατά τις διάφορες φάσεις της γαστρικής κένωσης με τη χρήση υπερηχοτομογραφίας τριών διαστάσεων [266]. Τα βασικά μειονεκτήματα της υπερηχοτομογραφικής μελέτης της γαστρικής κένωσης είναι το ότι, αφενός περιορίζεται στη μελέτη της κένωσης μόνο των υγρών γευμάτων και αφετέρου δεν παρέχει ικανοποιητικές εικόνες στις περιπτώσεις παχύσαρκων ατόμων [264]. Επίσης είναι χρονοβόρα μέθοδος και απαιτεί ιδιαίτερες τεχνικές και τεχνολογικές γνώσεις [267]. Πάντως, φαίνεται ότι το υπερηχοτομογράφημα διαθέτει συγκρίσιμη με τις σπινθηρογραφικές μεθόδους ευαισθησία στην ποσοτικοποίηση της γαστρικής κένωσης τόσο των χαμηλής όσο και των υψηλής θερμιδικής αξίας υγρών. Η αναδεικνυόμενη με το υπερηχοτομογράφημα διάταση του άντρου κατά τη διάρκεια της μεταγευματικής περιόδου έχει δειχθεί ότι σχετίζεται με το μεταγευματικό αίσθημα κορεσμού [268].

Έλεγχος της γαστρικής κένωσης με MRI (Magnetic Resonance Imaging)

Η μελέτη της περιοχής του στομάχου με MRI παρέχει σημαντικές πληροφορίες σε επιλεγμένες περιπτώσεις ασθενών. Χρησιμοποιεί υγρό γέυμα σεσημασμένο με γαδολίνιο (Gd) και μπορεί να αποδώσει τρισδιάστατες εικόνες του στομάχου εκτελώντας πολλαπλές τομές με συγκεκριμένη ακολουθία (T1). Οι καμπύλες της γαστρικής κένωσης των υγρών που λαμβάνονται με αυτή την τεχνική αντιστοιχούν σε πολύ μεγάλο βαθμό με αυτές που λαμβάνονται με την εφαρμογή των σπινθηρογραφικών μεθόδων [269]. Το βασικό πλεονέκτημα της MRI τεχνικής είναι η δυνατότητα της σύγχρονης μέτρησης της γαστρικής κένωσης και του συνολικού όγκου του γαστρικού περιεχομένου (γαστρικές εκκρίσεις, σίελος, δωδεκαδακτυλικά υγρά). Η τεχνολογική πρόοδος επέτρεψε την εξέλιξη των μεθόδων μελέτης της γαστρικής κένωσης που χρησιμοποιούν την MRI, έτσι ώστε με τη χρήση της echo planar MRI να είναι δυνατή η σύγχρονη καταγραφή του γαστρικού όγκου και των συσπάσεων του στομάχου [270].

Μελέτη της γαστρικής κένωσης με τη χορήγηση ραδιοσημασμένων δοκιμαστικών γευμάτων

Πρόκειται για μια μη επεμβατική αλλά ακριβή μέθοδο εκτίμησης της γαστρικής κένωσης με τη βοήθεια γ-κάμερας. Αποτελεί την καλύτερη και πλέον αξιόπιστη μέθοδο μέτρησης της γαστρικής κένωσης στην κλινική πράξη, αφού διαθέτει υψηλή ευαισθησία και

επαναληψιμότητα [271]. Μεγάλη σημασία για την ερμηνεία και τη διεξαγωγή ορθών συμπερασμάτων έχουν το είδος των ιχνοστοιχείων που χρησιμοποιούνται για τη ραδιοσήμανση, η τυποποίηση των δοκιμαστικών γευμάτων και η ακολουθούμενη μέθοδος καταγραφής και ανάλυσης των δεδομένων. Έτσι, απαιτείται διαφορετική σήμανση του στερεού και του υγρού μέρους ενός γεύματος, αφού τα δύο κλάσματα διακινούνται με τελείως διαφορετικό τρόπο προς την περιφέρεια. Το χρησιμοποιούμενο ιχνοστοιχείο θα πρέπει να κατανέμεται ομοιογενώς στο γεύμα και να παραμένει δεσμευμένο σε κάποιο από τα συστατικά του καθ' όλη τη διάρκεια της εξέτασης. Ως καταλληλότερα ιχνοστοιχεία, που στην πράξη πληρούν τις παραπάνω προϋποθέσεις, θεωρούνται για μεν το υγρό γεύμα τα ισότοπα του Ινδίου ^{113m}In και $^{111m}\text{In-EDTA}$, για δε το στερεό, το θειούχο κολλοειδές Τεχνητίο ($^{99m}\text{Tc-sulfur colloid}$) [272]. Οι διαθέσιμες τεχνικές μελέτης της γαστρικής κένωσης είναι αρκετές και παρέχουν συνήθως τη δυνατότητα μελέτης της κένωσης όλων των κλασμάτων των συστατικών της τροφής. Σε περίπτωση όμως που υπάρχει η δυνατότητα μελέτης ενός μόνο κλάσματος, προτεραιότητα στην κλινική πράξη έχει η χορήγηση στερεού γεύματος, αφού η κένωση των υγρών επηρεάζεται μόνο σε εξαιρετικά σοβαρές περιπτώσεις γαστροπάρεσης [273].

Μεγάλη σημασία έχει επίσης η τυποποίηση του γεύματος, καθώς και ο καθορισμός των ορίων των φυσιολογικών τιμών, τα οποία μπορεί να διαφέρουν μεταξύ των εργαστηρίων. Το δοκιμαστικό γεύμα πρέπει να έχει ορισμένο όγκο, αφού η διάρκεια κένωσης αυξάνεται με την αύξηση του μεγέθους του [272]. Ακόμη, καθυστέρηση στη γαστρική κένωση επιφέρει το γεύμα με αυξημένο ιξώδες [274], με σωματίδια μεγάλου μεγέθους που απαιτούν παρατεταμένη λειοτρίβηση και με μεγάλη πυκνότητα [275]. Η βαρύτητα επίσης φαίνεται ότι διαδραματίζει κάποιον ρόλο στο ρυθμό της γαστρικής κένωσης, αφού η τελευταία είναι ταχύτερη στην όρθια θέση [276]. Τέλος, η μελέτη της γαστρικής κένωσης επιβάλλεται να διενεργείται συγκεκριμένη ώρα της ημέρας, αφού έχουν παρατηρηθεί μεταβολές του ρυθμού της κατά τη διάρκεια του 24ώρου, με επιβράδυνση κατά τις εσπερινές ώρες [277].

Μετά την ολοκλήρωση του γεύματος αρχίζουν οι λήψεις των σπινθηρισμών στην κοιλιακή χώρα με τη βοήθεια γ-κάμερας. Απαιτείται η διενέργεια δύο ταυτόχρονων λήψεων, μιας πρόσθιας και μιας οπίσθιας, για τη διόρθωση του λάθους που προκύπτει από τη μετακίνηση του ραδιοσημασμένου γεύματος και της επακόλουθης μεταβολής της απόστασης καταγραφής και που είναι δυνατόν να φθάσει το 20% (attenuation error). Με βάση μαθηματικά πρότυπα, ο ακριβής υπολογισμός του αριθμού των σπινθηρισμών διενεργείται σε αυτήν την περίπτωση έμμεσα από τον υπολογισμό του *γεωμετρικού κέντρου* (*geometrical mean*) που δίνεται από τον τύπο [278,279]:

γεωμετρικό κέντρο = (σπινθηρισμοί πρόσθιας λήψης X σπινθηρισμοί οπίσθιας λήψης)^{1/2}

Εναλλακτικά ο υπολογισμός του αριθμού των σπινθηρισμών μπορεί να γίνει με αριστερή πλάγια λοξή λήψη [279].

Για την καταγραφή ικανοποιητικού αριθμού σπινθηρισμών σε κάθε λήψη απαιτείται η προσθήκη στο γέυμα τουλάχιστον 200 μCi θειούχου κολλοειδούς $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Οι λήψεις επαναλαμβάνονται κάθε 5min περίπου και διαρκούν 2-3 ώρες. Η καταγραφή των σπινθηρισμών και η ανάλυση των εικόνων γίνονται με ειδικό πρόγραμμα και στην περιοχή ενδιαφέροντος του στομάχου για κάθε λήψη. Ο αριθμός των σπινθηρισμών κάθε λήψης εκφράζεται σε ποσοστιαία αναλογία επί του αριθμού των σπινθηρισμών της πρώτης λήψης αμέσως μετά το πέρας του γεύματος και με τον τρόπο αυτόν κατασκευάζεται η *καμπύλη της γαστρικής κένωσης*, η οποία εκφράζει τη μεταβολή του ποσοστού των υπολειπόμενων σπινθηρισμών στο στόμαχο σε σχέση με το χρόνο. Από αυτήν την καμπύλη είναι δυνατόν να υπολογισθούν: α) ο *λανθάνων χρόνος κένωσης (lag phase)*, ο οποίος ορίζεται ως το χρονικό διάστημα από το πέρας του γεύματος μέχρι την εμφάνιση των πρώτων σπινθηρισμών στο δωδεκαδάκτυλο και αντιστοιχεί στο χρόνο που απαιτείται για τη μεταφορά του γεύματος από το θόλο του στομάχου στο άντρο και την έναρξη της λειοτρίβησης των τροφών, β) ο *χρόνος κένωσης του μισής ποσότητας του γεύματος*, γ) ο *χρόνος κένωσης του μισού γεύματος αφαιρουμένου του λανθάνοντα χρόνου* και δ) ο *ρυθμός της γαστρικής κένωσης*, δηλαδή το ποσοστό του γεύματος που κενούται στη μονάδα του χρόνου [229,235,280]. Επίσης, καθορίζοντας τις δύο γαστρικές κινητικές μονάδες ως διαφορετικές περιοχές ενδιαφέροντος, είναι δυνατός ο υπολογισμός του χρόνου που απαιτείται για τη μεταφορά του γεύματος από το θόλο στο γαστρικό άντρο.

Τα βασικά μειονεκτήματα της μεθόδου αφορούν σε συγκεκριμένα «γεωμετρικά» λάθη κατά τον υπολογισμό του αριθμού των σπινθηρισμών στην περιοχή ενδιαφέροντος. Έτσι για παράδειγμα, δεν λαμβάνεται υπ' όψιν η συμβολή των γαστρικών εκκρίσεων, παρόλο που ο ραδιοϊσοτοπικός δείκτης αραιώνεται σταδιακά στα γαστρικά υγρά και μάλιστα σε μη προσδιορισίμο βαθμό και ταχύτητα [272]. Επίσης, υπάρχει πάντα ο κίνδυνος λανθασμένης εκτίμησης των αποτελεσμάτων λόγω επιπροβολής ή αλληλοεπικάλυψης των σπινθηρισμών του στομάχου και του δωδεκαδακτύλου ή νήστιδας στις όψιμες φάσεις της γαστρικής κένωσης. Αν και στην κλινική πράξη το γεγονός αυτό δεν αποτελεί συνήθως μείζον πρόβλημα, απαιτείται προσοχή για την αποφυγή λαθών στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων [281].

Γαστρογραφία αγωγιμότητας και τομογραφία εφαρμοσμένων δυναμικών

Η γαστρογραφία αγωγιμότητας αποτελεί μέθοδο καταγραφής των μεταβολών της αγωγιμότητας του στομάχου και στηρίζεται στις αρχές που διέπουν την αγωγιμότητα του ηλεκτρικού ρεύματος. Όταν διοχετεύεται ηλεκτρικό ρεύμα στο σώμα, η ταχύτητα διάδοσής του εξαρτάται από την αγωγιμότητα των ιστών που παρεμβάλλονται μεταξύ των δύο ηλεκτροδίων, στην περίπτωση αυτή, του στομάχου. Η προκύπτουσα διαφορά δυναμικού είναι δυνατόν τότε να μετρηθεί, εκφράζοντας εμμέσως τις μεταβολές του σχήματος του πυλωρικού άντρου και συνακολούθως της κινητικής του δραστηριότητας [282]. Η μέθοδος τυγχάνει εφαρμογής μόνο σε ερευνητικό επίπεδο λόγω των πολλαπλών τεχνικών προβλημάτων και της χαμηλής επαναληψιμότητας. Στην ίδια βασική αρχή στηρίζεται και η τομογραφία εφαρμοσμένων δυναμικών, μέθοδος που χρησιμοποιεί σειρά διαδερμικών ηλεκτροδίων για την καταγραφή των μεταβολών των δυναμικών, οι οποίες εκφράζουν μεταβολές του γαστρικού περιεχομένου [283]. Η μέθοδος, η οποία επίσης δεν έχει τύχει ευρείας αποδοχής λόγω αμφίβολης αξιοπιστίας, είναι κατάλληλη για τη μελέτη της γαστρικής κένωσης αποκλειστικά των υγρών και απαιτεί την προφυλακτική χορήγηση Η₂-αναστολέων για την πρόληψη των μεταβολών της γαστρικής αγωγιμότητας από την έκκριση γαστρικού υγρού.

Δυναμική ανάλυση αναπνοής

Πρόκειται για μέθοδο προσδιορισμού του ρυθμού της γαστρικής κένωσης που στηρίζεται στον προσδιορισμό του εκπνεόμενου ¹³C ή ¹⁴C. Για τη διενέργεια της εξέτασης χρησιμοποιούνται διάφορες ουσίες σεσημασμένες με ραδιενεργό άνθρακα, οι οποίες μεταβολιζόμενες, οδηγούν στην παραγωγή CO₂, τα επίπεδα του οποίου μετρούνται στον εκπνεόμενο αέρα. Το οκτανοϊκό οξύ είναι λιπαρό οξύ μέσης αλύσου, το οποίο προσκολλάται σταθερά στον κρόκο αυγού και διασπάται ταχύτατα στην πρώτη μοίρα του δωδεκαδακτύλου. Οξειδώνεται στα μιτοχόνδρια του ηπατικού κυττάρου όπου μεταφέρεται μέσω της πυλαίας κυκλοφορίας και το παραγόμενο CO₂ αποβάλλεται από τους πνεύμονες [284,285]. Το οξικό οξύ είναι επίσης ένα λιπαρό οξύ που μεταβολίζεται ταχέως στον ανθρώπινο οργανισμό. Χορηγούμενο με τη μορφή υγρού γεύματος, πάνω από το 80% του ραδιενεργού ¹³C εμφανίζεται με τη μορφή CO₂ στην αναπνοή [286]. Είναι δυνατή η ταυτόχρονη μελέτη της γαστρικής κένωσης υγρών και στερεών, σημαίνοντας το υγρό κλάσμα με ¹³C-γλυκίνη και το στερεό με ¹⁴C-οκτανοϊκό οξύ [287].

Η μέθοδος της δυναμικής ανάλυσης της αναπνοής παρουσιάζει υψηλή αξιοπιστία και επαναληψιμότητα και χρησιμοποιείται ευρέως για τη μελέτη των μεταβολών της γαστρικής κένωσης που σχετίζονται με τη θέση του σώματος, την ώρα μέτρησης και τις ιδιότητες της τροφής, όπως επίσης και μετά τη χορήγηση φαρμακευτικών παραγόντων ή τη διενέργεια γαστρικών επεμβάσεων. Θεωρείται επίσης αρκετά ασφαλής μέθοδος και ως εκ τούτου είναι αποδεκτή η εφαρμογή της τόσο σε παιδιά, όσο και σε εγκύους [288].

Η παρούσα διδακτορική διατριβή σχεδιάστηκε και εκπονήθηκε με σκοπό α) τη μελέτη των μεταβολών της κινητικής συμπεριφοράς του ΚΟΣ μετά από αντιπαλινδρομικές επεμβάσεις και σε συνάρτηση με τη λειτουργική συμπεριφορά του γαστρικού θόλου πριν και μετά θολοπλαστική και β) τη μελέτη της κινητικότητας του στομάχου και της γαστρικής κένωσης κάτω από την επίδραση μεμονωμένων φαρμακευτικών παραγόντων γνωστών για την δράση τους επί της κινητικής συμπεριφοράς του οργάνου, αλλά και συνδυασμό τους. Οι μελέτες πληρούν όλες τις προϋποθέσεις των τυχαιοποιημένων προοπτικών μελετών και διενεργήθηκαν στο Εργαστήριο Μελέτης της Κινητικότητας του Πεπτικού που λειτουργεί υπό την αιγίδα της Γαστρεντερολογικής και Γενικής Χειρουργικής Κλινικής του ΠΑ.Γ.Ν.Η., καθώς και στο Τμήμα Πυρηνικής Ιατρικής του Νοσοκομείου.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

πρώτη μελέτη

«η οκτρεοτίδη ενισχύει την ευοδωτική δράση της ερυθρομυκίνης στη γαστρική κένωση σε υγιείς εθελοντές.»

I. Εισαγωγή και σκοπός της μελέτης

Η ερυθρομυκίνη και τα παράγωγά της διαθέτουν προκινητικές ιδιότητες. Μικρές δόσεις του φαρμάκου, όταν χορηγηθούν ενδοφλεβίως, οδηγούν σε ενίσχυση της περισταλτικής δραστηριότητας του περιφερικού τμήματος του σώματος του οισοφάγου και σε αύξηση της πίεσης ηρεμίας του ΚΟΣ, τόσο σε υγιείς, όσο και σε ασθενείς με ΓΟΠΝ [240,241,289,290]. Επιπλέον, 200mg ερυθρομυκίνης χορηγούμενα ενδοφλεβίως, προάγουν την εμφάνιση περισταλτικών συσπάσεων στο άντρο οι οποίες μιμούνται τις συσπάσεις που παρατηρούνται στη φάση III του MMC και βελτιώνουν το γαστρο-δωδεκαδακτυλικό συντονισμό, οδηγώντας έτσι σε ταχύτερη γαστρική κένωση των υγρών και στερεών, τόσο σε φυσιολογικούς [224,229], όσο και σε ασθενείς με διαταραχές της γαστρικής κινητικότητας συνεπεία μεταβολικών νόσων ή επεμβάσεων στην περιοχή [227,235,239,249,291]. Ο ακριβής μηχανισμός δράσης της ερυθρομυκίνης εξακολουθεί να αποτελεί αντικείμενο έρευνας, αφού οι διάφορες μελέτες αναδεικνύουν συμμετοχή των υποδοχέων της μοτιλίνης [292,293], της 5-υδροξυτρυπταμίνης [211,216,294], καθώς και χολινεργικών οδών [290,295-298] στην ενισχυτική πάνω στην οισοφαγογαστρική κινητικότητα δράση του φαρμάκου.

Από την άλλη πλευρά, η επίδραση της οκτρεοτίδης στην κινητικότητα της γαστροδωδεκαδακτυλικής περιοχής, αν και έχει εκτεταμένα μελετηθεί, δεν είναι ακόμη πλήρως κατανοητή. Η οκτρεοτίδη είναι ένα συνθετικό ανάλογο της σωματοστατίνης και έχει δειχθεί ότι αποτελεί έναν ισχυρό αναστολέα τόσο της ενδογενούς απελευθέρωσης των ορμονών του γαστρεντερικού, όσο και της κινητικότητας του εντέρου [249,250,299]. Συγκεκριμένα, η χορήγηση 50-100μg της ουσίας οδηγεί σε σημαντική ελάττωση της κινητικότητας του άντρου και καταστολή της φάσης III του MMC. Σημαντικός μηχανισμός στην ανασταλτική δράση της οκτρεοτίδης στη γαστρική κένωση αποτελεί και η εμφάνιση ισχυρών συσπάσεων του τύπου της φάσης III του MMC στο δωδεκαδάκτυλο, καθώς και η προαγωγή παλίνδρομης περίστασης στη νήστιδα μετά χορήγηση της ουσίας [299].

Με βάση τα παραπάνω, ο σκοπός της παρούσας μελέτης είναι: α) ο έλεγχος της ορθότητας της υπόθεσης ότι οι υποδοχείς της 5-υδροξυτρυπταμίνης (σεροτονίνης) εμπλέκονται στους μηχανισμούς ενίσχυσης της γαστρικής κινητικότητας από την ερυθρομυκίνη και β) ο έλεγχος κάθε πιθανής μεταβολής της γαστροκινητικής δράσης της ερυθρομυκίνης από την προηγούμενη χορήγηση οκτρεοτίδης.

II. Υλικό και μέθοδος διεξαγωγής της μελέτης

Στη μελέτη πήραν μέρος 20 υγιείς εθελοντές. Δεκαέξι από αυτούς ήταν άνδρες, ενώ ο μέσος όρος ηλικίας ήταν 28,7 έτη (διακύμανση από 22 έως 34 έτη). Τα κριτήρια εισόδου στη μελέτη ήταν η απουσία κάθε είδους συμπτωματολογίας ή ιστορικού δηλωτικού νόσου του ανώτερου πεπτικού, η απουσία προηγούμενης επέμβασης στο στομάχο, οισοφάγο ή χοληφόρα, η αποχή από τη λήψη κάθε είδους φαρμακευτικής ουσίας με γνωστή δράση επί της κινητικότητας του πεπτικού συστήματος για τουλάχιστον 5 ημέρες πριν τη διενέργεια των εξετάσεων του πρωτοκόλλου της μελέτης και η απουσία συναισθηματικής φόρτισης, κατάχρησης οινοπνεύματος και εγκυμοσύνης.

Ο *σχεδιασμός της μελέτης* πληρούσε τα κριτήρια μιας διπλής-τυφλής, τυχαιοποιημένης, προοπτικής και ελεγχόμενης με χορήγηση εικονικού φαρμάκου (placebo-controlled) μελέτης. Κάθε δοκιμασία ελέγχου της γαστρικής κένωσης τυποποιημένου στερεού γεύματος άρχιζε στις 11:00 το πρωί, με τον ίδιο πάντοτε εξεταστή και μετά από ολονύκτια αποχή των εξεταζόμενων από το κάπνισμα. Ακριβώς πριν από τη λήψη του γεύματος, 10 ασθενείς (ομάδα A) ελάμβαναν ενδοφλεβίως είτε εικονικό φάρμακο (4ml χλωρονατριούχου ορού περιεκτικότητας 0,9%), είτε οντανσετρόνη (Zofron, Glaxo-Wellcome Hellas) σε δόση 0,06mg/Kg διαλυμένη σε 4ml διαλύματος χλωρονατριούχου ορού περιεκτικότητας 0,9%. Ακολούθως γινόταν ενδοφλέβια έγχυση είτε εικονικού φαρμάκου (40ml διαλύματος χλωρονατριούχου ορού περιεκτικότητας 0,9%), είτε 200mg ερυθρομικίνης (erythromycin lactobionate, Abbott) σε 40ml νερού (water for injection) και για διάστημα 10min. Τα υπόλοιπα 10 προς εξέταση άτομα (ομάδα B), ελάμβαναν ενδοφλεβίως είτε εικονικό φάρμακο όπως περιγράφηκε προηγουμένως, είτε 50μg οκτρεοτίδης (Sandostatin, Novartis) σε 4ml διαλύματος χλωρονατριούχου ορού περιεκτικότητας 0,9%, ακολουθούμενα από την ενδοφλέβια έγχυση είτε εικονικού φαρμάκου, είτε ερυθρομικίνης όπως περιγράφηκε ήδη για την ομάδα A. Όλες οι σύριγγες που χρησιμοποιούνταν για τις ενέσεις των ουσιών, καθώς και όλες οι συσκευές έγχυσης έφεραν ταμπέλες με το όνομα του εξεταζόμενου, την ημερομηνία της εξέτασης και έναν κωδικό αντιπροσωπευτικό των χρησιμοποιούμενων κάθε φορά ουσιών. Η τυχαιοποίηση γινόταν με βάση τον κατάλογο των προς εξέταση ατόμων, με τα άτομα να κατατάσσονται εναλλάξ στις δύο ομάδες που προαναφέρθηκαν. Η σειρά χορήγησης του εικονικού φαρμάκου και των φαρμακευτικών ουσιών για κάθε εξεταζόμενο καθορίζονταν με βάση τυχαίους αριθμούς παραγόμενους από ειδικό λογισμικό H/Y. Η μελέτη των γαστρικών κενώσεων διενεργούνταν σε κάθε εξεταζόμενο

σε τρεις διαφορετικές περιπτώσεις με μεσοδιάστημα 3 ημερών και με τυχαία σειρά, ως ακολούθως: i) ένεση εικονικού φαρμάκου ακολουθούμενη από χορήγηση διαλύματος εικονικού φαρμάκου (και οι δύο ομάδες), ii) ένεση εικονικού φαρμάκου ακολουθούμενη από χορήγηση διαλύματος ερυθρομυκίνης (και οι δύο ομάδες) και iii) ένεση διαλύματος οντανσετρόνης (ομάδα A) ή οκτρεοτίδης (ομάδα B) ακολουθούμενη από χορήγηση διαλύματος ερυθρομυκίνης. Το μεσοδιάστημα των τριών ημερών μεταξύ των εξετάσεων κρίθηκε απαραίτητο αφού όλες οι φαρμακευτικές ουσίες που χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη απαιτούν κάποιες ώρες προκειμένου να αποβληθούν εξ' ολοκλήρου από τον οργανισμό μετά ενδοφλέβια χορήγηση.

Η μελέτη της γαστρικής κένωσης διενεργήθηκε με τη χορήγηση τυποποιημένου γεύματος το οποίο περιελάμβανε ένα μπιφτέκι και 140gr φρέσκιας ντομάτας. Το μπιφτέκι αποτελούνταν από 100gr βοδινού κιμά, 20gr φρυγανιάς, 10gr ελαιόλαδου και μισό αυγό και ήταν σεσημασμένο με 500μCi θειούχου κολλοειδούς με ραδιενεργό τεχνητό (^{99m}Tc -sulfur colloid). Το γεύμα περιείχε 392Kcal (32% από πρωτεΐνες, 52% από λίπη και 16% από υδατάνθρακες). Αμέσως μετά το πέρας του γεύματος, ο ασθενής τοποθετούνταν μπροστά από τη γ-κάμερα (Gamma Diagnost Tomo C-TS, Phillips, Hamburg, Germany) και γινόταν σάρωση της περιοχής της κοιλιάς σε πρόσθια και οπίσθια θέση του εξεταζόμενου. Η κάθε λήψη διαρκούσε 60sec, το μεσοδιάστημα μεταξύ των διαδοχικών λήψεων ήταν 10min και το συνολικό χρονικό διάστημα της εξέτασης, 90min. Η ραδιενέργεια της γαστρικής περιοχής, η οποία οριοθετούνταν σαν η περιοχή ενδιαφέροντος με τη χρήση οπτικής πέννας, μετρούνταν με τη χρήση ειδικού λογισμικού H/Y (Gamma Processor Nuclear Medicinal Computer System, 423/523, Phillips, Hamburg, Germany), με τη βοήθεια του οποίου υπολογιζόταν ο αριθμός των κρούσεων στην περιοχή ενδιαφέροντος. Τα αποτελέσματα εκφράζονταν σε εκατοστιαία ποσοστά επί του αρχικού αριθμού των κρούσεων στην αμέσως μετά τη λήξη του γεύματος λήψη. Για κάθε δεδομένη λήψη και χρονικό διάστημα της εξέτασης, υπολογιζόταν το γεωμετρικό κέντρο, ώστε να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος λάθους εξαιτίας της κίνησης του περιεχομένου του στομάχου:

$$\text{γεωμετρικό κέντρο} = (\text{σπινθηρισμοί πρόσθιας λήψης} \times \text{σπινθηρισμοί οπίσθιας λήψης})^{1/2}$$

Επίσης, για την αποφυγή λάθους λόγω της προσκόλλησης του ραδιενεργού μέσου στα τοιχώματα του στομάχου, υπολειπόμενη ραδιενέργεια της τάξης του 3% της αρχικής θεωρείται ότι αντιπροσωπεύει πλήρη γαστρική κένωση, όπως έχει προταθεί από τους Benini και συν. [300]. Οι τιμές των γεωμετρικών κέντρων για την κάθε λήψη τοποθετούνταν σε άξονες μαζί με

τον χρόνο και με αυτόν τον τρόπο λαμβάνονταν καμπύλες γαστρικής κένωσης. Από αυτές τις καμπύλες γινόταν δυνατός ο προσδιορισμός της διάρκειας της λανθάνουσας φάσης (lag phase) (T_{lag}), του χρόνου της ημίσειας γαστρικής κένωσης ($T_{1/2}$) και του χρόνου της γαστρικής κένωσης αφαιρούμενης της λανθάνουσας φάσης ($T_{1/2post-lag}$). Ο καθορισμός των παραπάνω παραμέτρων έγινε ως εξής: T_{lag} είναι η χρονική περίοδος κατά την οποία κενούται λιγότερο από το 10% του αρχικού ραδιενεργού φορτίου και αντιπροσωπεύει το αρχικό επίπεδο τμήμα (plateau) της καμπύλης γαστρικής κένωσης, $T_{1/2}$ είναι το χρονικό διάστημα μεταξύ της ολοκλήρωσης του γεύματος (αρχική λήψη) και της κένωσης του μισού ραδιενεργού φορτίου, $T_{1/2post-lag}$ είναι το χρονικό διάστημα από το τέλος της λανθάνουσας περιόδου και έως της κένωσης του μισού ραδιενεργού φορτίου. Με βάση τα παραπάνω, ισχύει η ακόλουθη μαθηματική σχέση:

$$T_{1/2} = T_{lag} + T_{1/2post-lag}$$

Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων έγινε με το Mann-Whitney U-test για τα ζεύγη τιμών. Τιμές του δείκτη στατιστικής σημαντικότητας p χαμηλότερες του 0,05 θεωρήθηκαν σαν στατιστικά σημαντικές. Οι τιμές των παραμέτρων εκφράζονται σαν mean τιμές \pm σταθερή απόκλιση.

III. Αποτελέσματα

Οι εξεταζόμενοι και των δύο ομάδων είχαν παρόμοια μέση ηλικία (ομάδα A: $29 \pm 3,5$ έτη, ομάδα B: $28,4 \pm 4,1$ έτη) και κατανομή του φύλου (8 άνδρες και 2 γυναίκες σε κάθε ομάδα). Ο αριθμός των γυναικών που έλαβαν μέρος στη μελέτη ήταν πράγματι περιορισμένος λόγω του ενδοιασμού των γυναικών να εκτεθούν έστω και στην ελάχιστη ποσότητα ακτινοβολίας που απαιτούνταν για τη μελέτη της γαστρικής κένωσης. Υπήρχαν 3 καπνιστές στην ομάδα A και 2 στην ομάδα B, η κατανάλωση του καπνού όμως ήταν χαμηλή έως μέτρια (<10 τσιγάρα την ημέρα). Το γεύμα ήταν καλά ανεκτό από όλους τους εξεταζόμενους, ακόμη και από εκείνους που εμφάνισαν παρενέργειες από τη χορήγηση των προς μελέτη φαρμάκων. Τρεις από τους 20 συνολικά εξεταζόμενους (15%) εμφάνισαν επιγαστρικό φόρτο, ναυτία και πόνο μετά τη χορήγηση της ερυθρομυκίνης. Τα συμπτώματα αυτά όμως υποχώρησαν πλήρως μέσα σε διάστημα ολίγων λεπτών. Δύο εξεταζόμενοι από την ομάδα B εμφάνισαν σοβαρού βαθμού ναυτία μετά τη χορήγηση της οκτρεοτίδης, η οποία υποχώρησε και στις δύο περιπτώσεις κατά τη διάρκεια της έγχυσης του διαλύματος της ερυθρομυκίνης και πριν την έναρξη της λήψης του γεύματος. Κανείς εξεταζόμενος της ομάδας A δεν εμφάνισε συμπτώματα σχετιζόμενα με τη λήψη της οντανσετρόνης.

Και στις δύο ομάδες των εξεταζόμενων, η χορήγηση ερυθρομυκίνης οδήγησε σε επιτάχυνση του ρυθμού της γαστρικής κένωσης. Τόσο η T_{lag} όσο και η $T_{1/2}$ ελαττώθηκαν σημαντικά μετά τη χορήγηση ερυθρομυκίνης και σε σχέση με τις τιμές των παραπάνω παραμέτρων μετά τη χορήγηση εικονικού φαρμάκου. Όμως, η $T_{1/2post-lag}$ δεν επηρεάστηκε σημαντικά από τη χορήγηση της ερυθρομυκίνης, πράγμα που σημαίνει ότι η επιτάχυνση του ρυθμού της γαστρικής κένωσης που παρατηρείται μετά τη χορήγηση του φαρμάκου είναι αποτέλεσμα της ελάττωσης της διάρκειας της λανθάνουσας φάσης (Πίνακας 1, Εικόνα 1).

Η χορήγηση οντανσετρόνης πριν την έγχυση του διαλύματος της ερυθρομυκίνης οδήγησε σε αναστροφή της ενισχυτικής στη γαστρική κένωση δράσης της τελευταίας. Στην ομάδα A, η καμπύλη της γαστρικής κένωσης μετά χορήγηση οντανσετρόνης και ερυθρομυκίνης ήταν σχεδόν πανομοιότυπη με την καμπύλη κένωσης μετά από τη χορήγηση εικονικού φαρμάκου (Εικόνα 2). Οι μέσες τιμές των T_{lag} και $T_{1/2}$ μετά χορήγηση εικονικού φαρμάκου δεν διέφεραν ουσιαστικά από αυτές μετά χορήγηση οντανσετρόνης – ερυθρομυκίνης. Με άλλα λόγια, οι μέσες τιμές των παραπάνω παραμέτρων ήταν σημαντικά υψηλότερες μετά χορήγηση οντανσετρόνης – ερυθρομυκίνης από ότι μετά χορήγηση εικονικού φαρμάκου – ερυθρομυκίνης (Πίνακας 1, Εικόνες 3 και 4). Όπως και μετά τη χορήγηση ερυθρομυκίνης, ο συνδυασμός

οντανσετρόνης – ερυθρομυκίνης δεν επηρέασε τη διάρκεια της περιόδου της γαστρικής κένωσης που ακολουθεί τη λανθάνουσα φάση.

Στην ομάδα Β, η χορήγηση οκτρεοτίδης οδήγησε σε σημαντική ενίσχυση της ευοδωτικής δράσης της ερυθρομυκίνης στη γαστρική κένωση. Έτσι, η χορήγηση οκτρεοτίδης – ερυθρομυκίνης οδήγησε σε σχεδόν πλήρη εξαφάνιση της λανθάνουσας φάσης, καθώς και σε σημαντική ελάττωση της διάρκειας της μετά τη λανθάνουσα φάση περιόδου της γαστρικής κένωσης. Σαν αποτέλεσμα, παρατηρήθηκε μια συνολικά σημαντική ελάττωση της $T_{1/2}$ σε σύγκριση είτε με τη χορήγηση του εικονικού φαρμάκου, είτε με τη χορήγηση ερυθρομυκίνης (Πίνακας 1). Η κλίση της καμπύλης της γαστρικής κένωσης μετά χορήγηση οκτρεοτίδης – ερυθρομυκίνης ήταν πιο απότομη σε σχέση με την κλίση των καμπυλών της γαστρικής κένωσης μετά χορήγηση ερυθρομυκίνης και εικονικού φαρμάκου (Εικόνα 5). Η σημαντική επιτάχυνση της γαστρικής κένωσης μετά χορήγηση οκτρεοτίδης – ερυθρομυκίνης φαίνεται και από το γεγονός ότι μετά 90min μελέτης, μόνο $0,5 \pm 1,6\%$ της αρχικής ποσότητας του γεύματος παρέμεινε στο στομάχι, σε αντίθεση με το $20,8 \pm 12,5\%$ μετά χορήγηση ερυθρομυκίνης και το $33,4 \pm 9,7\%$ μετά χορήγηση του εικονικού φαρμάκου ($p < 0.001$). Τόσο η T_{lag} όσο και η $T_{1/2post-lag}$ μετά τη χορήγηση οκτρεοτίδης – ερυθρομυκίνης ήταν σημαντικά μικρότερες σε διάρκεια σε σχέση με αυτές μετά από χορήγηση ερυθρομυκίνης και ακόμη μικρότερες σε διάρκεια σε σχέση με αυτές μετά τη χορήγηση εικονικού φαρμάκου (Εικόνες 6 και 7).

IV. Συζήτηση

Η παρούσα μελέτη επιβεβαιώνει προηγούμενες παρατηρήσεις σχετικά με την ενισχυτική στη γαστρική κένωση δράση μικρών δόσεων ερυθρομυκίνης, όταν αυτή χορηγηθεί ενδοφλέβια σε υγιή άτομα [224,229]. Το αποτέλεσμα αυτής της δράσης αντικατοπτρίζει σχεδόν πάντα μια ουσιαστική ελάττωση της διάρκειας της λανθάνουσας φάσης, όπως έχει δειχθεί και σε προηγούμενη μελέτη μας [229]. Κάτω από φυσιολογικές συνθήκες, η μετακίνηση της τροφής από την περιοχή του γαστρικού θόλου στο άντρο και η έναρξη της λειοτρίβησης και κατακερματισμού των τεμαχιδίων της στην περιοχή του άντρου, αντιστοιχούν στη λανθάνουσα φάση της γαστρικής κένωσης [193], της οποίας η διάρκεια σχετίζεται αντιστρόφως ανάλογα με την κινητική δραστηριότητα του άντρου [301]. Σε επίπεδο μωσηλεκτρικής δραστηριότητας, η ερυθρομυκίνη αυξάνει τον τόνο στην περιοχή του εγγύς στομάχου [302], διεγείρει την παραγωγή μεγάλου ύψους περισταλτικών συσπάσεων στην περιοχή του άντρου και ελαττώνει τη συχνότητα των κυμάτων πίεσης στην περιοχή του πυλωρού [303]. Έτσι, είναι λογικό να υποθεθεί, ότι η χορήγηση ερυθρομυκίνης οδηγεί σε ταχύτερη μεταφορά της τροφής από την περιοχή του θόλου του στομάχου στο γαστρικό άντρο και επιτάχυνση των διαδικασιών διάσπασης και μίξης των τεμαχιδίων της με τα γαστρικά υγρά.

Οι ακριβείς μηχανισμοί που εμπλέκονται στην προκινητική δράση της ερυθρομυκίνης δεν είναι ακόμη πλήρως κατανοητοί. Η κατάληψη των υποδοχέων της μοτιλίνης στους λείους μύες του τοιχώματος του στομάχου [292,304] και τους νευρώνες του μεντερικού πλέγματος [293], καθώς και η παρεμβολή χολινεργικών νευρικών οδών, έχουν προταθεί σαν πιθανοί μηχανισμοί μέσω των οποίων η ερυθρομυκίνη ασκεί τη δράση της [296-298]. Ακόμη, έχει δειχθεί ότι η ερυθρομυκίνη ασκεί διαφορετικές δράσεις όταν χορηγείται σε διαφορετικές δόσεις [305]. Σύμφωνα με ανάλογες μελέτες, υψηλές δόσεις ερυθρομυκίνης πιθανώς ασκούν ινότροπη δράση δρώντας στους υποδοχείς μοτιλίνης των λείων μυών του τοιχώματος του στομάχου, ενώ, χαμηλότερες δόσεις ασκούν χρονότροπη δράση δια μέσω υποδοχέων μοτιλίνης στις χολινεργικές νευρικές οδούς [293]. Η χορήγηση ατροπίνης πριν τη χορήγηση της ερυθρομυκίνης καταργεί την προκινητική δράση της τελευταίας όταν αυτή χορηγείται σε χαμηλές δόσεις στον άνθρωπο [305]. Η συμμετοχή διαφορετικών μηχανισμών στη δράση διαφορετικών δόσεων ερυθρομυκίνης έχει δειχθεί και από τις μελέτες των Inatomi και συνεργατών [294]. Η χορήγηση αυξημένων δόσεων του συνθετικού παραγωγού της ερυθρομυκίνης EM574 οδηγεί σε ενίσχυση της κινητικής δραστηριότητας του άντρου ενεργοποιώντας μη χολινεργικούς μηχανισμούς, ενώ χαμηλές δόσεις της ουσίας προκαλούν την εμφάνιση συσπάσεων στο άντρο διεγείροντας χολινεργικούς νευρώνες του

πνευμονογαστρικού. Η ατροπίνη, αλλά όχι η αδρανοποίηση του πνευμονογαστρικού νεύρου μετά από ψύξη, καταργεί την πρώτη δράση, ενώ η δεύτερη καταργείται τόσο από την ατροπίνη, όσο και από την ψύξη του νεύρου.

Υπάρχουν δεδομένα τα οποία συνηγορούν υπέρ της συμμετοχής των υποδοχέων της σεροτονίνης (ειδικότερα των 5-HT₃ υποδοχέων) στη ρύθμιση της μεταξύ των γευμάτων κινητικής συμπεριφοράς του στομάχου. Οι Itoh και συνεργάτες [211] έχουν δείξει, ότι η οντανσετρόνη, ένας ειδικός ανταγωνιστής της σεροτονίνης στους 5-HT₃ υποδοχείς, καταργεί την αυτόματη έκλυση περισταλτικών κυμάτων στο γαστρικό άντρο κατά τη διάρκεια της φάσης III του MMC στα σκυλιά. Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης δείχνουν ότι πράγματι οι 5-HT₃ υποδοχείς της σεροτονίνης εμπλέκονται στους μηχανισμούς δράσης της ερυθρομυκίνης πάνω στην κινητικότητα του στομάχου. Η χορήγηση της οντανσετρόνης πριν την έγχυση του διαλύματος της ερυθρομυκίνης, αναστρέφει την ενισχυτική στη γαστρική κένωση δράση της τελευταίας, αποκαθιστώντας τη διάρκεια της λανθάνουσας φάσης της γαστρικής κένωσης στις βασικές της τιμές. Αυτό το εύρημα επιβεβαιώνεται και από τα αποτελέσματα των μελετών, τόσο των Inatomi και συνεργατών [294], όσο και των Shiba και συνεργατών [306], οι οποίοι έδειξαν ότι η χορήγηση οντανσετρόνης πριν τη χορήγηση ερυθρομυκίνης αναστέλλει πλήρως την αύξηση της κινητικής δραστηριότητας του άντρου που προκαλεί η ερυθρομυκίνη και τα παράγωγά της στα σκυλιά. Με βάση τις παραπάνω, αλλά και άλλες μελέτες, φαίνεται ότι η ερυθρομυκίνη προάγει την κινητικότητα του στομάχου δρώντας μέσω χολινεργικών οδών, των οποίων τροποποιεί τη λειτουργία μέσω ενεργοποίησης υποδοχέων σεροτονίνης [244,294,306]. Επιπλέον, πρόσφατη μελέτη μας έχει αποδείξει τη συμμετοχή των υποδοχέων της σεροτονίνης στη δράση της ερυθρομυκίνης στην κινητικότητα του οισοφάγου στον άνθρωπο [216]. Παρόλα αυτά, η ακριβής θέση της αλληλεπίδρασης της ερυθρομυκίνης και των σεροτονινεργικών υποδοχέων δεν είναι προς το παρόν γνωστή. Έχει υποστηριχθεί ότι οι 5-HT₃ υποδοχείς εντοπίζονται στα φυγόκεντρα αισθητικά νεύρα και ότι η ενεργοποίησή τους οδηγεί στην έναρξη μιας αλυσίδας διεγερτικών χολινεργικών μηχανισμών [211,307].

Η παρούσα μελέτη δείχνει επίσης ότι, όταν η χορήγηση οκτρεοτίδης προηγείται αυτής της ερυθρομυκίνης, το ενισχυτικό αποτέλεσμα της δεύτερης στη γαστρική κένωση, αυξάνεται δραματικά. Φαίνεται ότι υπάρχει μια διπλή δράση του συνδυασμού οκτρεοτίδης – ερυθρομυκίνης στη γαστρική κένωση: αφενός οδηγεί σε μεγάλη ελάττωση έως πλήρη εξαφάνιση της λανθάνουσας φάσης και αφετέρου ελαττώνει τη διάρκεια της περιόδου της γαστρικής κένωσης που ακολουθεί τη λανθάνουσα φάση. Η ερμηνεία αυτών των ευρημάτων είναι δύσκολη γιατί, σύμφωνα με διάφορες μελέτες, η οκτρεοτίδη αναστέλλει την κινητικότητα του άντρου καταργώντας την φάση III του μεταναστευτικού κινητικού συμπλέγματος στην

περιοχή αυτή του στομάχου και διεγείρει τον σπασμό του πυλωρού, ενώ σύμφωνα με άλλες, η οκτρεοτίδη ελαττώνει τη διάρκεια της λανθάνουσας φάσης της γαστρικής κένωσης [251,308]. Προς το παρόν δεν υπάρχουν ενδείξεις για το ότι η συνεργική δράση της οκτρεοτίδης είναι αποτέλεσμα της σύνδεσής της με τους ίδιους υποδοχείς μέσω των οποίων δρα η ερυθρομυκίνη. Έτσι, όσον αφορά στο αποτέλεσμα της δράσης του συνδυασμού οκτρεοτίδης – ερυθρομυκίνης στη λανθάνουσα φάση της γαστρικής κένωσης, μπορεί να θεωρηθεί ότι η σημαντική ελάττωση της διάρκειας της T_{lag} είναι αποτέλεσμα, είτε της αναστολής της έκλυσης ανασταλτικών ορμονών από την οκτρεοτίδη [309], είτε της προκαλούμενης από την οκτρεοτίδη αναστολής της έκλυσης ειδικά της μοτιλίνης. Στην τελευταία περίπτωση, μεγαλύτερος αριθμός υποδοχέων μοτιλίνης καθίσταται διαθέσιμος για σύνδεση με την ερυθρομυκίνη.

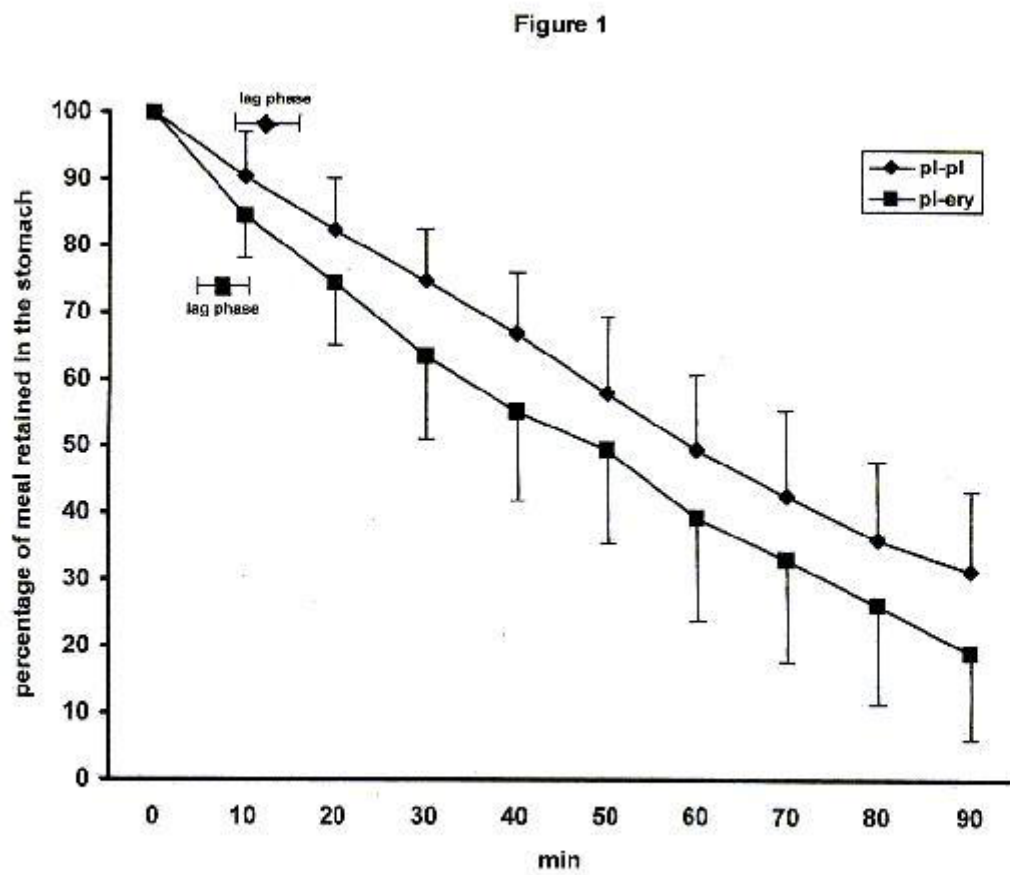
Η κένωση των διασπασμένων τεμαχιδίων της τροφής από το πυλωρικό άντρο στο δωδεκαδάκτυλο αντιστοιχεί στη μετά τη λανθάνουσα φάση περίοδο της γαστρικής κένωσης και είναι το αποτέλεσμα συντονισμένης κινητικότητας της αντρο-πυλωρο-δωδεκαδακτυλικής περιοχής [193]. Είναι λοιπόν επόμενο, ότι η επιτάχυνση της μετά τη λανθάνουσα φάση περιόδου της γαστρικής κένωσης από τον συνδυασμό οκτρεοτίδης – ερυθρομυκίνης αντανακλά μια ενίσχυση της κινητικότητας και βελτιστοποίηση του αντρο-πυλωρο-δωδεκαδακτυλικού συντονισμού. Αν και φαίνεται ότι η οκτρεοτίδη από μόνη της αναστέλλει την κινητικότητα του άντρου στη μεταξύ των γευμάτων περίοδο, συγχρόνως διεγείρει την έκλυση της φάσης III του MMC στο δωδεκαδάκτυλο [249,250,299]. Το τελευταίο γεγονός μπορεί να εξηγήσει την ενισχυτική δράση της ουσίας στη γαστρική κένωση. Η δράση αυτή της οκτρεοτίδης θα μπορούσε επίσης να είναι το αποτέλεσμα της αναστολής της έκλυσης διαφόρων ανασταλτικών για τη γαστρική κινητικότητα ορμονών, με αποτέλεσμα τη βελτίωση του αντρο-πυλωρο-δωδεκαδακτυλικού συντονισμού και την ενίσχυση της συσταλτικής δραστηριότητας των λείων μυών του δωδεκαδακτύλου [193,301].

Επειδή έχει αποδειχθεί ότι, τουλάχιστον σε μερικά είδη, υφίσταται ένας βαθμός απενεργοποίησης των υποδοχέων της μοτιλίνης από τη μακρόχρονη δράση της ερυθρομυκίνης λόγω ελάττωσης της συγγένειας των υποδοχέων στο φάρμακο [310], η προσθήκη της οκτρεοτίδης θα μπορούσε να οδηγήσει στην αποφυγή της ανάπτυξης ταχυφυλαξίας στην ερυθρομυκίνη. Από την άλλη μεριά, επιπλέον κλινικές μελέτες απαιτούνται για την επιβεβαίωση της αποτελεσματικότητας του συνδυασμού οκτρεοτίδης – ερυθρομυκίνης στην κλινική πράξη.

Πίνακας 1. Παράμετροι της γαστρικής κένωσης σε όλους τους εξεταζόμενους και των δύο ομάδων.

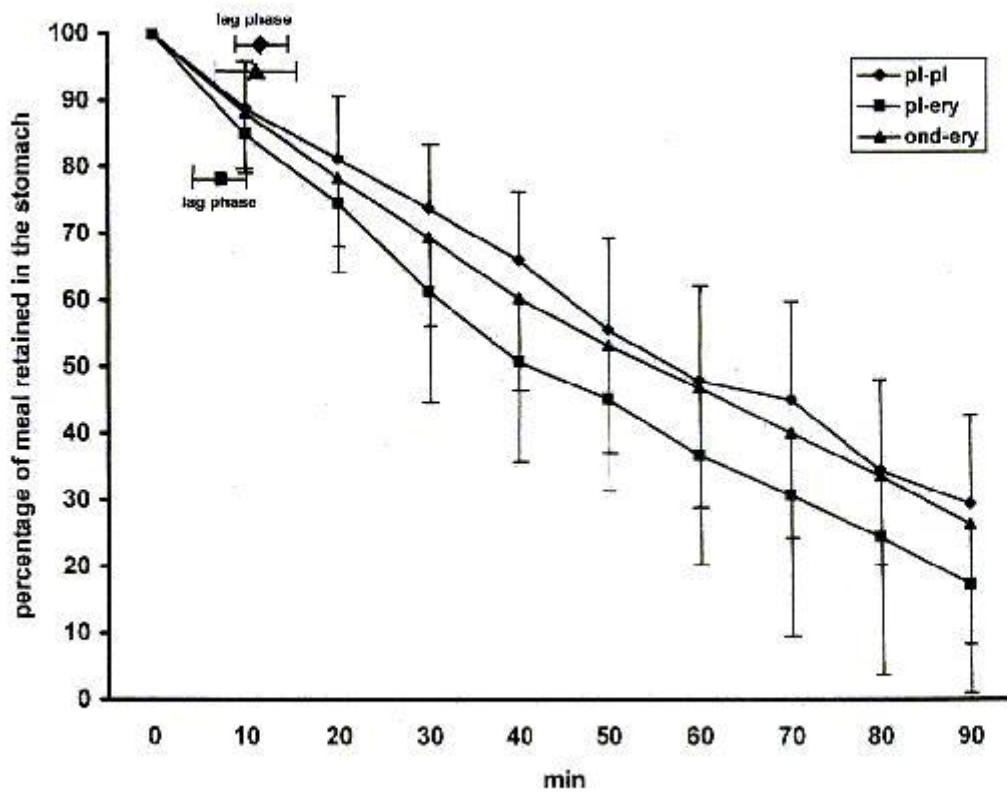
	T_{lag}	$T_{1/2}$	$T_{1/2postlag}$
αμφότερες οι ομάδες			
placebo-placebo	11.8 \pm 2.6	60.2 \pm 14.5	48.4 \pm 13.4
placebo-erythromycin	7.2 \pm 3	54.7 \pm 12	47.5 \pm 11.6
statistical significance: P	<0.001	<0.001	n.s.
ομάδα A			
placebo-placebo	11.5 \pm 2.6	58.6 \pm 18.8	47.1 \pm 17.4
placebo-erythromycin	7.4 \pm 2.8	53.2 \pm 15.4	45.8 \pm 15.6
ondansetron-erythromycin	11.5 \pm 4.4	59.3 \pm 24.6	47.8 \pm 21.8
statistical significance: P			
pl-pl vs pl-ery	=0.004	=0.02	n.s.
pl-ery vs ond-ery	=0.03	=0.05	n.s.
pl-pl vs ond-ery	n.s.	n.s.	n.s.
ομάδα B			
placebo-placebo	12 \pm 2.6	61.7 \pm 9.4	49,7 \pm 8.5
placebo-erythromycin	7 \pm 3.3	56.2 \pm 7.8	49.2 \pm 5.6
octerotide-erythromycin	31 \pm 2.2	18.7 \pm 9.2	15.6 \pm 8.3
statistical significance: P			
pl-pl vs pl-ery	=0.001	=0.001	n.s.
pl-ery vs oct-ery	=0.01	<0.001	<0.001
pl-pl vs oct-ery	<0.001	<0.001	<0.001

Εικόνα 1. Καμπύλες γαστρικής κένωσης μετά χορήγηση εικονικού φαρμάκου (pl) και ερυθρομυκίνης (ery). Η ερυθρομυκίνη επιταχύνει τη γαστρική κένωση ελαττώνοντας τη διάρκεια της λανθάνουσας φάσης (lag phase).

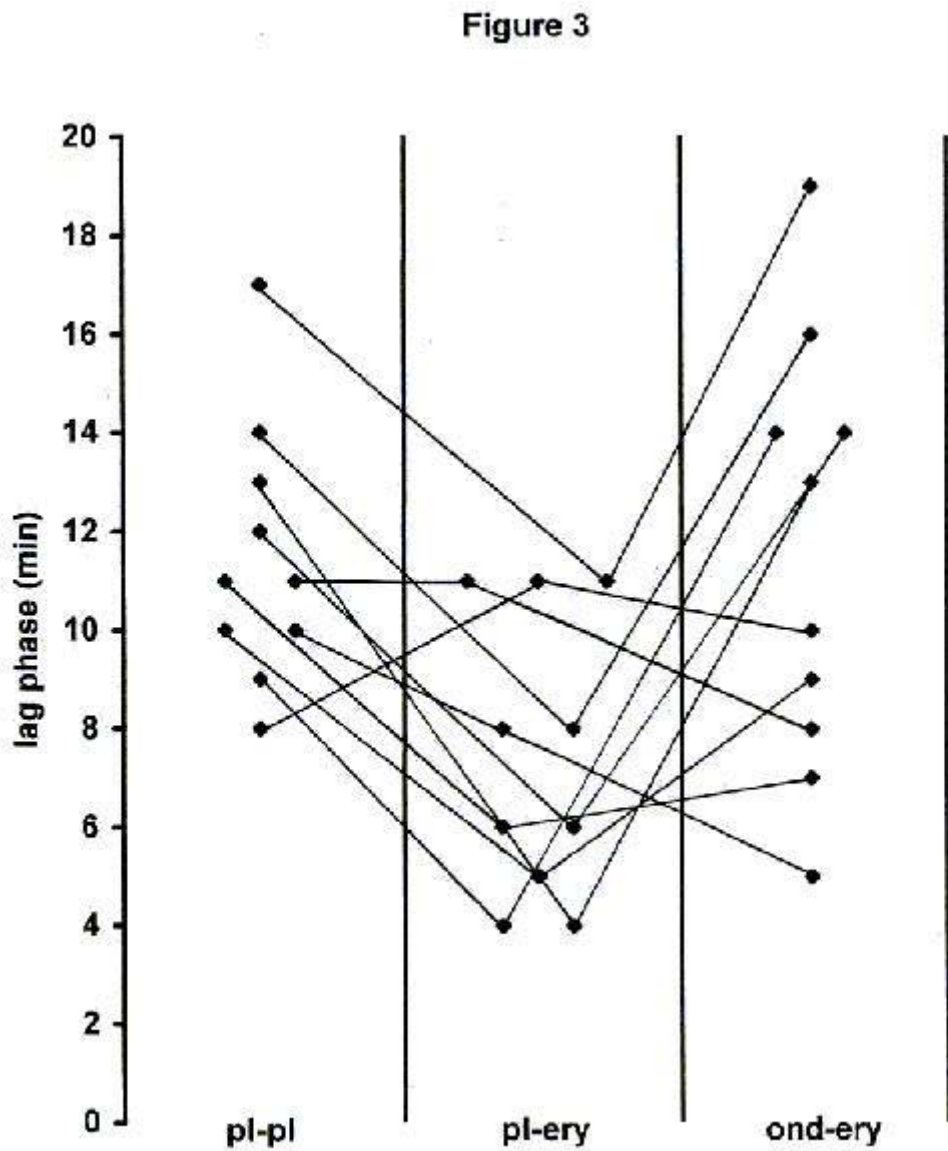


Εικόνα 2. Καμπύλες γαστρικής κένωσης μετά χορήγηση εικονικού φαρμάκου (pl), ερυθρομυκίνης (ery) και οντανσετρόνης – ερυθρομυκίνης (ond-ery). Η προηγηθείσα της ερυθρομυκίνης χορήγηση οντανσετρόνης καταργεί την ενισχυτική στη γαστρική κένωση δράση της πρώτης. Η καμπύλη της γαστρικής κένωσης μετά χορήγηση οντανσετρόνης – ερυθρομυκίνης είναι σχεδόν πανομοιότυπη με αυτήν μετά χορήγηση εικονικού φαρμάκου.

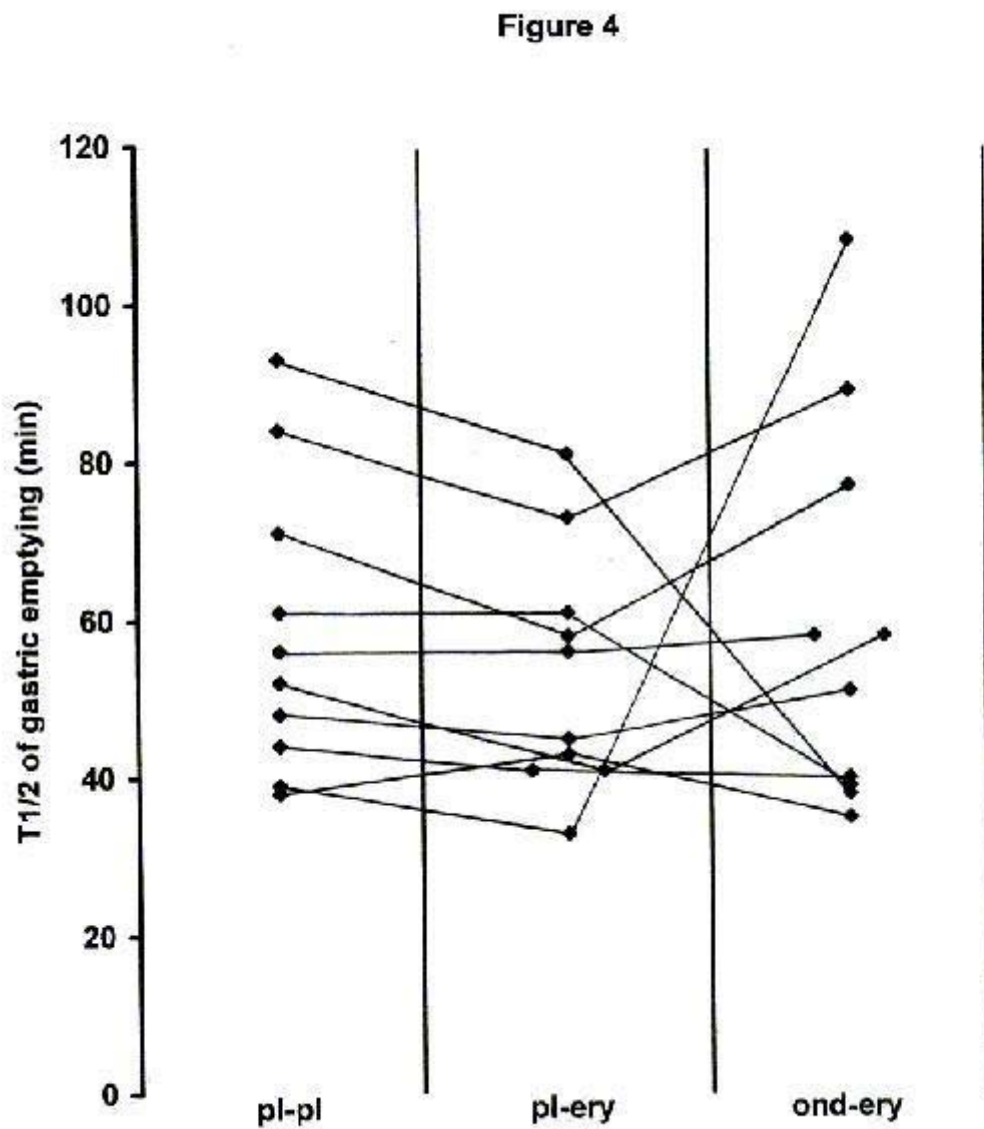
Figure 2



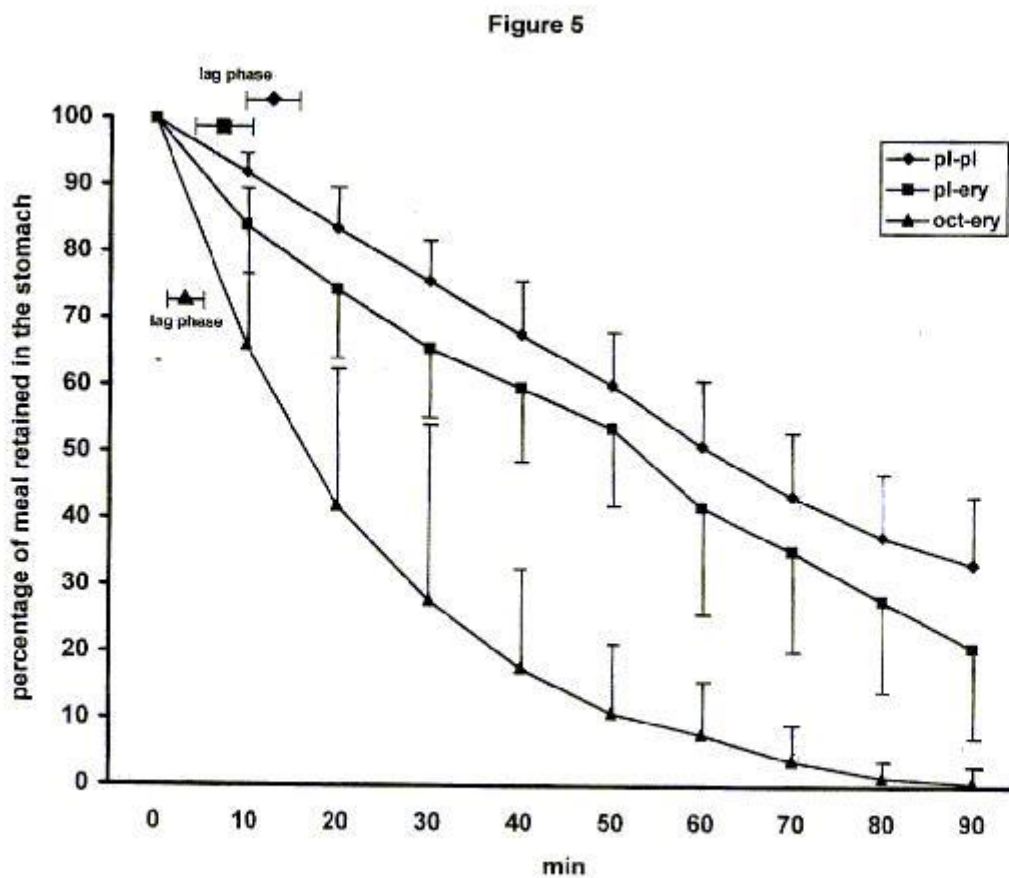
Εικόνα 3. Η ερυθρομυκίνη ελαττώνει σημαντικά τη διάρκεια της λανθάνουσας φάσης της γαστρικής κένωσης. Η χορήγηση οντανσετρόνης πριν της ερυθρομυκίνης αντιστρέφει το την παραπάνω δράση της ερυθρομυκίνης στα επίπεδα του εικονικού φαρμάκου.



Εικόνα 4. Η συνολική διάρκεια της γαστρικής κένωσης της ημίσειας ποσότητας του γεύματος ($T_{1/2}$) ελαττώνεται μετά χορήγηση ερυθρομυκίνης (ery), ένα αποτέλεσμα που αντιστρέφεται με προηγούμενη χορήγηση οντανσετρόνης (ond). pl, εικονικό φάρμακο.

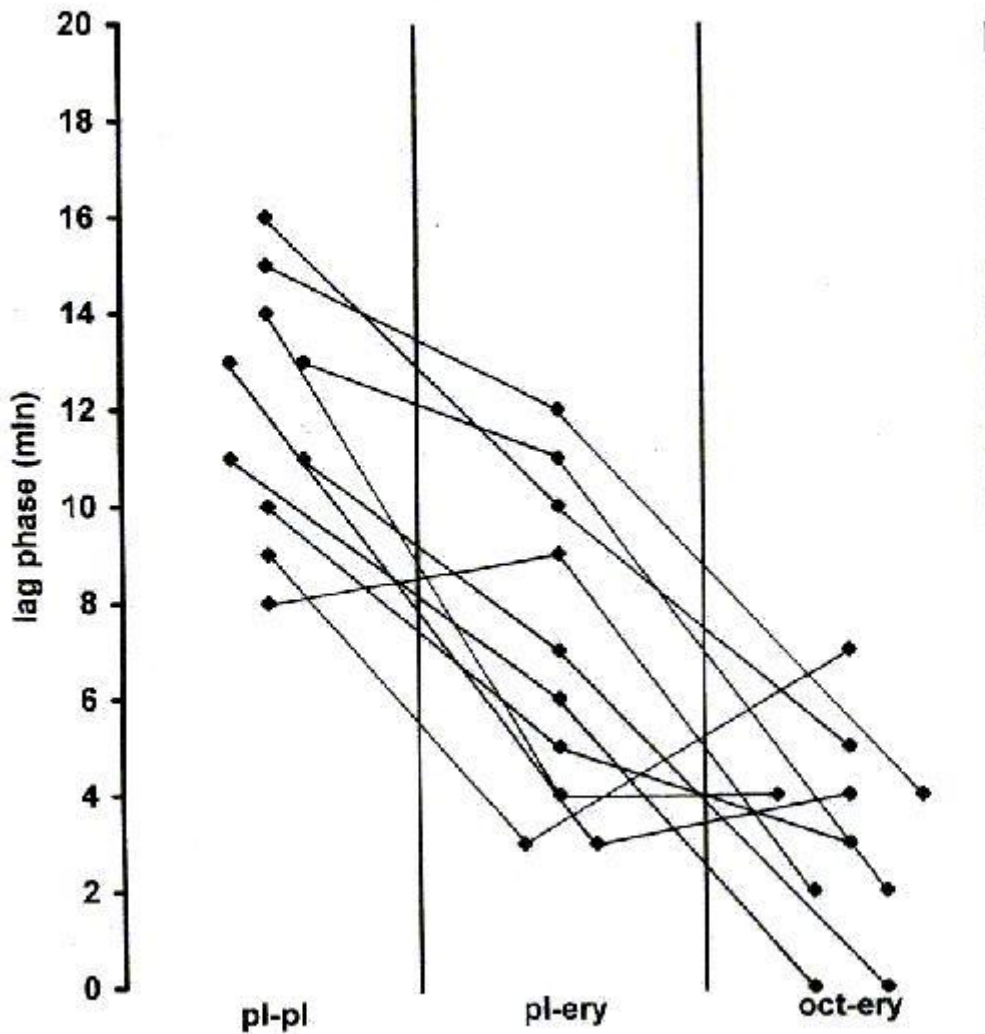


Εικόνα 5. Καμπύλες γαστρικής κένωσης μετά χορήγηση εικονικού φαρμάκου (pl), ερυθρομυκίνης (ery) και οκτρεοτίδης – ερυθρομυκίνης (oct-ery). Η οκτρεοτίδη ενισχύει σημαντικά την επιταχυντική δράση της ερυθρομυκίνης στη γαστρική κένωση, όχι μόνο ελαττώνοντας περαιτέρω τη διάρκεια της λανθάνουσας φάσης, αλλά ελαττώνοντας και τη διάρκεια της περιόδου της γαστρικής κένωσης που ακολουθεί τη λανθάνουσα φάση.

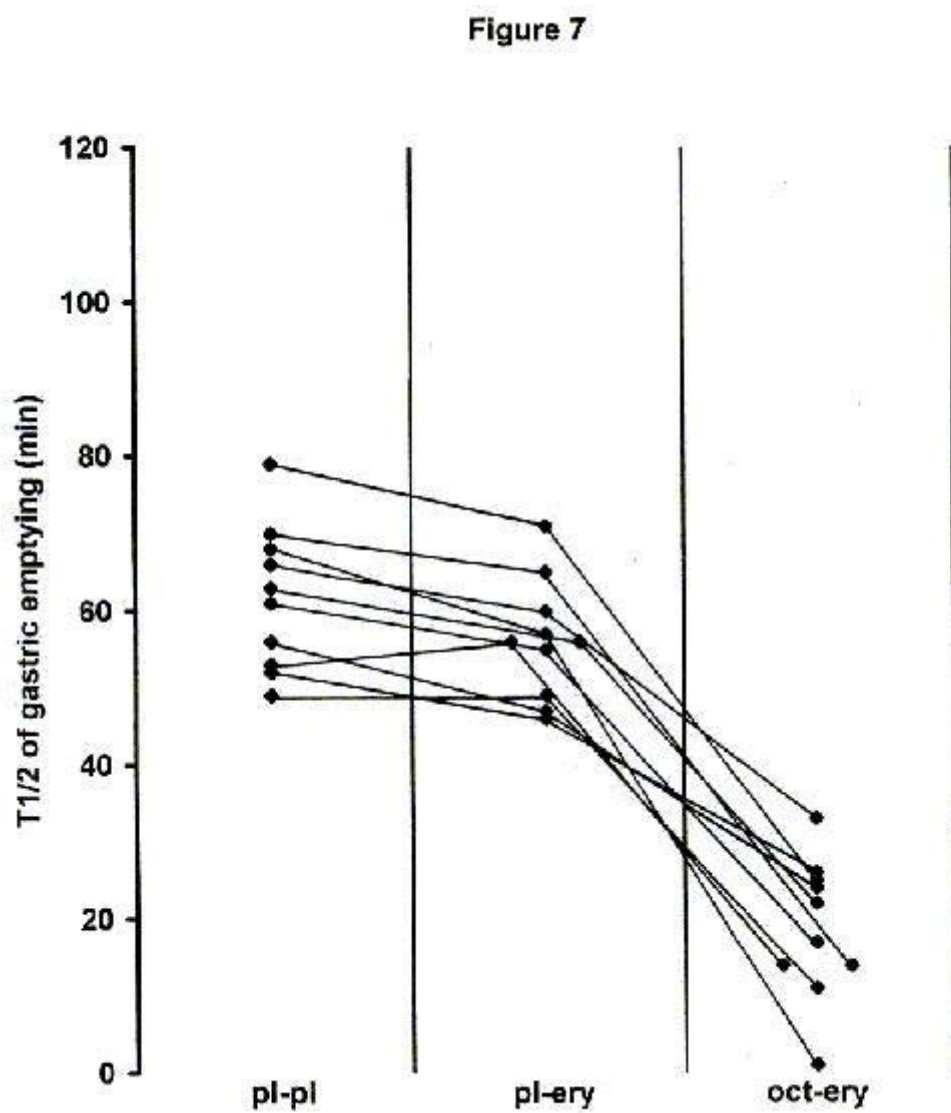


Εικόνα 6. Η οκτρεοτίδη (oct) όταν χορηγηθεί πριν την ερυθρομικίνη (ery) ελαττώνει περαιτέρω τη διάρκεια της λανθάνουσας φάσης της γαστρικής κένωσης σε σύγκριση με τη χορήγηση αποκλειστικά ερυθρομικίνης. pl, εικονικό φάρμακο.

Figure 6



Εικόνα 7. Μια επιπλέον ελάττωση της διάρκειας της $T_{1/2}$ της γαστρικής κένωσης παρατηρείται μετά χορήγηση οκτρεοτίδης – ερυθρομυκίνης (oct-ery) σε σχέση με τη χορήγηση αποκλειστικά ερυθρομυκίνης. pl, εικονικό φάρμακο.



Περίληψη

Γενικά: Η ερυθρομυκίνη εμφανίζει γαστροκινητικές ιδιότητες, τις οποίες ασκεί μέσω χολινεργικών οδών. Η οκτρεοτίδη προκαλεί πυλωρόσπασμο και αυξάνει την κινητικότητα του δωδεκαδακτύλου, αλλά οι αναφορές για τη δράση της στη γαστρική κένωση είναι αντικρουόμενες.

Σκοπός: Ο σκοπός της μελέτης είναι α) να διερευνηθεί το εάν οι υποδοχείς της σεροτονίνης εμπλέκονται πράγματι στην ενισχυτική της γαστρικής κένωσης δράση της ερυθρομυκίνης και β) να διερευνηθεί κάθε πιθανή μεταβολή της γαστροκινητικής δράσης της ερυθρομυκίνης από τη χορήγηση οκτρεοτίδης.

Ασθενείς και μέθοδος: Σε 20 υγιείς εθελοντές μελετήθηκε η γαστρική κένωση τυποποιημένου γεύματος με τη μέθοδο της σπινθηρογραφίας και σε τρεις διαφορετικές περιπτώσεις σε τυχαία σειρά: α) μετά χορήγηση εικονικού φαρμάκου, β) μετά χορήγηση 200mg ερυθρομυκίνης ενδοφλεβίως και γ) μετά 200mg ερυθρομυκίνης, της οποίας η χορήγηση ακολουθούσε τη χορήγηση 4mg οντανσετρόνης -ανταγωνιστής των υποδοχέων σεροτονίνης- (10 άτομα) ή τη χορήγηση 50mg οκτρεοτίδης (10 άτομα).

Αποτελέσματα: Η χορήγηση ερυθρομυκίνης επιτάχυνε σημαντικά το ρυθμό της γαστρικής κένωσης σε όλους τους ασθενείς, ελαττώνοντας τη διάρκεια της λανθάνουσας φάσης. Η προηγούμενη χορήγηση οντανσετρόνης κατήργησε την παραπάνω δράση της ερυθρομυκίνης, αποκαθιστώντας τη διάρκεια της λανθάνουσας περιόδου στα επίπεδα που παρατηρούνται μετά χορήγηση εικονικού φαρμάκου. Η οκτρεοτίδη ενίσχυσε σημαντικά τη γαστροκινητική δράση της ερυθρομυκίνης ελαττώνοντας τη διάρκεια τόσο της λανθάνουσας φάσης, όσο και της μετά από αυτήν περιόδου της γαστρικής κένωσης.

Συμπεράσματα: Οι υποδοχείς της σεροτονίνης εμπλέκονται στη γαστροκινητική δράση της ερυθρομυκίνης. Αυτό το αποτέλεσμα φαίνεται ότι ενισχύεται με την προηγούμενη χορήγηση της οκτρεοτίδης, πιθανώς σαν αποτέλεσμα τροποποίησης της ενδογενούς απελευθέρωσης των γαστρεντερικών ορμονών.

ABSTRACT

Background: Erythromycin exhibits gastrokinetic properties through cholinergic pathways, and octreotide induces pylorospasm and increased duodenal motor activity, but reports of its action upon gastric emptying are conflicting.

Aim: To assess i) the hypothesis whether serotonin receptors are involved in the accelerating effect of erythromycin on gastric emptying and ii) any modification of the gastrokinetic action of erythromycin induced by octreotide, in humans.

Subjects and Methods: Gastric emptying of a standard meal was estimated in 20 healthy subjects by scintigraphy on three different occasions in a double blind and placebo-controlled manner and in random order: i) after placebo, ii) after 200mg of erythromycin i.v., and iii) after 200mg of erythromycin i.v. following pretreatment with either 4mg of ondansetron i.v. –a serotonin receptor antagonist- (10 subjects) or 50µg octreotide (10 subjects).

Results: Erythromycin significantly accelerated gastric emptying in all subjects by actually abolishing lag phase. Pretreatment with ondansetron abolished the accelerating effect of erythromycin on gastric emptying, by restoring emptying times to the placebo levels. Octreotide significantly enhanced the accelerating effect of erythromycin on gastric emptying, by reducing both the lag and the post-lag phase of emptying.

Conclusions: Serotonin receptors are involved in the accelerating effect of erythromycin upon gastric emptying. This effect seems to be enhanced by pretreatment with octreotide, possibly as a result of modification of the endogenous release of gastrointestinal hormonal factors.

E. Athanasakis, E. Chrysos, Zoras OJ, Tsiaoussis J, Karkavitsas N, Xynos E. Octreotide enhances the accelerating effect of erythromycin on gastric emptying in healthy subjects. Evidence of serotonin receptors involvement. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics 2002; 16: 1563-1570**

δεύτερη μελέτη

«η επίδραση της ολικής (Nissen) και πρόσθιας μερικής (Watson) θολοπλαστικής στους αντιπαλινδρομικούς μηχανισμούς της γαστροοισοφαγικής συμβολής»

I. Εισαγωγή και σκοπός της μελέτης

Οι παροδικές χαλάσεις του κατώτερου οισοφαγικού σφιγκτήρα (tLESRs) αποτελούν έναν από τους σημαντικότερους προδιαθεσικούς παράγοντες της ΓΟΠΝ, αφού η ύπαρξη χαμηλής πίεσης ηρεμίας του ΚΟΣ δεν είναι ικανή από μόνη της να οδηγήσει στην εμφάνιση παθολογικής ελεύθερης παλινδρόμησης [106,311]. Οι tLESRs αντιπροσωπεύουν αυτόματες πτώσεις της πίεσης ηρεμίας του ΚΟΣ οι οποίες δε σχετίζονται με την κατάποση, αλλά πυροδοτούνται από τη διάταση του γαστρικού θόλου με μηχανισμούς ελεγχόμενους από το πνευμονογαστρικό [54-56,312]. Αποτελούν βασικό στοιχείο του μηχανισμού των ερυγών, κατά τη φάση των οποίων, ο παγιδευμένος στο στόμαχο αέρας προκαλεί διάταση του θόλου και αντανακλαστική ελάττωση της πίεσης του ΚΟΣ, η οποία και επιτρέπει την υποβοηθούμενη και από άλλους μηχανισμούς διάνοιξη του σφιγκτήρα προς εκτόνωση της ποσότητας του αέρα [313].

Η αύξηση τόσο της συχνότητας, όσο και της διάρκειας των tLESRs, είναι η κύρια αιτία της κλινικά παθολογικής παλινδρόμησης στους ασθενείς με ΓΟΠΝ [56,57]. Στην εκδήλωση των παλινδρομικών επεισοδίων συμμετέχουν και διάφοροι άλλοι μηχανισμοί, μεταξύ των οποίων ιδιαίτερη σημασία έχει η αναστολή της συσπαστικής δραστηριότητας των σκελών του διαφράγματος που λαμβάνει χώρα συγχρόνως με την ελάττωση της πίεσης ηρεμίας του ΚΟΣ. Η κατάργηση του τόνου των διαφραγματικών σκελών καταλήγει σε απώλεια της ευεργετικής επίδρασής τους στους αντιπαλινδρομικούς μηχανισμούς της περιοχής, επιτρέποντας ουσιαστικά την ανάπτυξη ελεύθερης παλινδρόμησης, αφού οι αυλοί του οισοφάγου και του στομάχου συμπεριφέρονται σαν ενιαία κοιλότητα [58,106]. Ένας σημαντικός αριθμός ασθενών με ΓΟΠΝ εμφανίζει παλινδρόμηση κυρίως κατά τη διάρκεια περιόδων παρατεταμένης πτώσης της πίεσης ηρεμίας του ΚΟΣ, η οποία οφείλεται σε αύξηση της συχνότητας των tLESRs, ιδιαίτερα υπό την παρουσία ανατομικών ανωμαλιών της γαστροοισοφαγικής συμβολής, όπως η διαφραγματοκήλη [314,315]. Η συχνότητα των tLESRs γενικά σχετίζεται με τη θέση του σώματος, αφού η μεγαλύτερη συχνότητά τους παρατηρείται στην όρθια θέση. Οι παροδικές χαλάσεις του ΚΟΣ ουσιαστικά είναι απύσες στην κατακεκλιμένη θέση [106]. Αν και οι tLESRs αναδεικνύονται σε ίση συχνότητα στις δύο πλάγιες κατακεκλιμένες θέσεις, η όξινη παλινδρόμηση παρατηρείται σημαντικά συχνότερα στη δεξιά πλάγια κατακεκλιμένη θέση [316].

Έχει δειχθεί επανειλημμένα σε μελέτες, ότι οι αντιπαλινδρομικές επεμβάσεις οδηγούν σε ελάττωση τόσο της διάρκειας όσο και της συχνότητας των tLESRs [59,60,142,148]. Ο μηχανισμός που πιθανολογείται σε αυτές τις περιπτώσεις είναι η παρεμπόδιση της διάτασης

του γαστρικού θόλου σε βαθμό τέτοιο που να επιτρέπει την έκλυση των tLESRs [153]. Επιπλέον, η αποκατάσταση της φυσιολογικής ανατομίας των σκελών του διαφράγματος μετά από αντιπαλινδρομική επέμβαση πιστεύεται ότι συνεισφέρει σημαντικά στη μετεγχειρητική αύξηση της πίεσης ηρεμίας του ΚΟΣ, ιδιαίτερα σε ασθενείς με διαφραγματοκλήλη προεγχειρητικά [317]. Φαίνεται λοιπόν, ότι η θολοπλαστική ελέγχει αποτελεσματικά την παλινδρόμηση μεταβάλλοντας τη μηχανική συμπεριφορά της γαστροοισοφαγικής συμβολής. Πάντως, η αποκατάσταση της πίεσης ηρεμίας του ΚΟΣ σε φυσιολογικά επίπεδα μετά από αντιπαλινδρομική επέμβαση δεν είναι πάντα απαραίτητη για την επιτυχή αντιμετώπιση της όξινης παλινδρόμησης [153].

Έχει πρόσφατα δειχθεί ότι ο τύπος της θολοπλαστικής που διενεργείται επηρεάζει σημαντικά τη μετεγχειρητική συμπεριφορά της γαστροοισοφαγικής συμβολής. Η ολική θολοπλαστική του τύπου της Nissen φαίνεται ότι σχετίζεται με μεγαλύτερη αύξηση, τόσο της πίεσης ηρεμίας, όσο και της μετακαταποτικής υπολειπόμενης πίεσης του ΚΟΣ από ότι η πρόσθια ημιθολοπλαστική. Το γεγονός αυτό φαίνεται να σχετίζεται με ανάλογες διαφορές στο μέγεθος της διάνοιξης του ΚΟΣ [130]. Όμως, ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίον ασκείται η δράση των αντιπαλινδρομικών επεμβάσεων παραμένει άγνωστος.

Με βάση τα παραπάνω δεδομένα, αλλά και την ελλιπή κατανόηση πολλών μηχανισμών στους οποίους στηρίζεται η αντιπαλινδρομική δράση της θολοπλαστικής, η παρούσα μελέτη σχεδιάστηκε και διενεργήθηκε ώστε να διερευνηθούν οι επιδράσεις της ολικής (Nissen) και της μερικής – πρόσθιας (Watson) θολοπλαστικής πάνω στα χαρακτηριστικά των tLESRs, την πίεση ηρεμίας και την υπολειπόμενη μετά κατάποση πίεση του ΚΟΣ, καθώς και την πίεση του γαστρικού θόλου, σε ασθενείς με αποδεδειγμένη ΓΟΠΝ.

II. Υλικό και μέθοδος διεξαγωγής της μελέτης

Ασθενείς

Η μελέτη περιελάμβανε 24 ασθενείς με κλινικά και αντικειμενικά επιβεβαιωμένη ΓΟΠΝ, οι οποίοι και υποβλήθηκαν σε αντιπαλινδρομική επέμβαση λόγω ανθεκτικής στη συντηρητική (διαιτητική και φαρμακευτική) θεραπεία της νόσου. Οι ασθενείς αυτοί συμπλήρωσαν μια πλήρη σειρά προ- και μετ-εγχειρητικών εξετάσεων και δοκιμασιών, οι οποίες είχαν σαν σκοπό, αφενός την αντικειμενική επιβεβαίωση της αιτιολογίας των συμπτωμάτων, αφετέρου τον έλεγχο της λειτουργικής κατάστασης του οισοφάγου. Αυτές περιελάμβαναν μεταξύ άλλων, τον ενδοσκοπικό έλεγχο του ανώτερου πεπτικού, τη στατική μανομετρία του οισοφάγου και τη φορητή 24ωρη μέτρηση του ενδοοισοφαγικού pH. Η ομάδα Α απαρτιζόταν από 12 ασθενείς με ΓΟΠΝ (9 άνδρες) με median ηλικία τα 52 έτη (29-78 έτη), οι οποίοι υποβλήθηκαν σε λαπαροσκοπική θολοπλαστική κατά Nissen. Ομοίως, η ομάδα Β περιελάμβανε 12 ασθενείς με ΓΟΠΝ (4 άνδρες) με median ηλικία τα 58 έτη (40-80), οι οποίοι υποβλήθηκαν σε λαπαροσκοπική μερική πρόσθια θολοπλαστική κατά Watson. Τα κριτήρια εισόδου των ασθενών στη μελέτη ήταν η απουσία προηγούμενης επέμβασης στο ανώτερο πεπτικό, χολοκυστοπάθειας, σακχαρώδους διαβήτη και κλινικών συμπτωμάτων συμβατών με σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου. Ομοίως, οι ασθενείς οι οποίοι ελάμβαναν χρόνια φαρμακευτική αγωγή με γνωστές επιδράσεις στην κινητική συμπεριφορά του οισοφαγογαστρικού άξονα αποκλείονταν από τη μελέτη εάν η προηγούμενη διακοπή της λήψης της αγωγής δεν ήταν εφικτή. Ασθενείς με πρωτοπαθή ή μη ειδικού τύπου κινητική διαταραχή του οισοφάγου δεν ήταν υποψήφιοι για είσοδο στη μελέτη.

Μανομετρία

Η τεχνική της μανομετρίας του οισοφάγου έχει ήδη περιγραφεί σε προηγούμενες μελέτες μας [125]. Η εξέταση διενεργούνταν μέσα σε χρονικό διάστημα 4 εβδομάδων πριν και 3-5 μήνες μετά την επέμβαση, με τη χρήση ενός ειδικά σχεδιασμένου καθετήρα από σιλικόνη. Ο καθετήρας έχει 8 αυλούς μέσα από τους οποίους ρέει νερό με σταθερή ροή η οποία καθορίζεται από τη διάμετρο του αυλού και με τη βοήθεια ειδικής υδροπνευματικής αντλίας, η οποία προωθεί το νερό χρησιμοποιώντας ειδικό σύστημα εφαρμογής πίεσης προερχόμενης από φιάλη καθαρού αζώτου. Στο ακροτελεύτιο τμήμα του ο καθετήρας φέρει ενσωματωμένο μανίκι δια μέσω του οποίου ρέει νερό, προκαλώντας διάτασή του (καθετήρας τύπου Dent-

sleeve). Η ύπαρξη του μανικιού είναι μεγάλης σημασίας για την ακριβή μέτρηση της πίεσης του ΚΟΣ και κυρίως για την αποφυγή τεχνικών δυσχερειών προερχομένων από τη σχετική μετακίνηση του σφιγκτήρα κατά τις φάσεις του αναπνευστικού κύκλου και την κατάποση. Επειδή το μανίκι έχει μήκος περίπου 6cm, οποιαδήποτε μετακίνηση του ΚΟΣ τον βρίσκει σε επαφή με αυτό, καθιστώντας δυνατή την καταγραφή των πιέσεων του μυός. Ο καθετήρας είναι επίσης έτσι σχεδιασμένος, ώστε να επιτρέπει την παράλληλη καταγραφή των πιέσεων του γαστρικού θόλου μέσω όλης περιφερικής οπής ευρισκόμενης 1cm περιφερικά του περιφερικού άκρου του μανικιού. Οι υπόλοιπες οπές των αυλών είναι κατάλληλα διατεταγμένες για την καταγραφή των συσπάσεων σε όλα τα τριτημόρια του σώματος του οισοφάγου, αλλά και για τον έλεγχο της κινητικής συμπεριφοράς του ΑΟΣ. Για τη διενέργεια της εξέτασης, η οποία ελάμβανε μέρος στο Εργαστήριο Μελέτης της Κινητικότητας του Πεπτικού, απαιτούνταν η διακοπή της λήψης αντιόξινων σκευασμάτων ή Η₂-αναστολέων από τον ασθενή για τουλάχιστον 2 ημέρες, καθώς και η διακοπή της λήψης αναστολέων της αντλίας των πρωτονίων ή ουσιών με προκινητική δράση για τουλάχιστον μία εβδομάδα πριν.

Χειρουργικές επεμβάσεις

Τα βασικά χειρουργικά βήματα και αρχές της ολικής θολοπλαστικής κατά Nissen περιλαμβάνουν [125] την πλήρη κινητοποίηση του ενδοκοιλιακού και κατώτερου θωρακικού οισοφάγου μετά διατομή του φρενοοισοφαγικού υμένα, την παρασκευή των πλαγίων τοιχωμάτων του οργάνου από τα διαφραγματικά σκέλη, την παρασκευή του οπίσθιου τοιχώματος από τον προαορτικό χαλαρό συνδετικό ιστό, τη δημιουργία παραθύρου πίσω από τον κοιλιακό οισοφάγο μήκους τουλάχιστον 5cm, την επαρκή κινητοποίηση και ανάταξη συνυπάρχουσας διαφραγματοκήλης, την αποκατάσταση της αντιπαλινδρομικής βαλβίδας με την κατασκευή χαλαρής θολοπλαστικής μήκους 2cm αμέσως κεντρικά της γαστροοισοφαγικής συμβολής, την καθήλωση της θολοπλαστικής στον οισοφάγο και υπό το διάφραγμα στην κοιλιά και τη συμπλησίαση των σκελών του διαφράγματος σε βαθμό που να υποδέχονται χωρίς να περιορίζουν τον κοιλιακό οισοφάγο.

Τα αρχικά στάδια της λαπαροσκοπικής μερικής πρόσθιας θολοπλαστικής κατά Watson είναι παρόμοια με αυτά που περιγράφηκαν για τη θολοπλαστική Nissen, δηλαδή πλήρης κινητοποίηση του κοιλιακού και κατώτερου θωρακικού οισοφάγου, ανάταξη τυχόν υπάρχουσας διαφραγματοκήλης, δημιουργία οπισθοοισοφαγικού παραθύρου και συμπλησίαση των σκελών του διαφράγματος με ραφές πίσω από τον οισοφάγο. Ακολούθως, εκτελείται η πρόσθια ημιθολοπλαστική καθηλώνοντας με ραφές και για λόγους τεχνικής

διευκόλυνσης το πρόσθιο τοίχωμα του γαστρικού θόλου αρχικά στο αριστερό πλάγιο τοίχωμα του οισοφάγου, κατόπιν στο δεξιό πλάγιο τοίχωμα του οργάνου και τέλος στα ήδη συμπλησιασμένα σκέλη του διαφράγματος από τη δεξιά πλευρά του κοιλιακού οισοφάγου. Σε καμία από τις προαναφερθείσες επεμβάσεις δεν απαιτήθηκε διατομή των βραχέων γαστρικών αγγείων.

Πρωτόκολλο μελέτης

Μετά από ολονύκτια νηστεία και αποχή από το κάπνισμα για τουλάχιστον 6 ώρες, ο ασθενής υποβαλλόταν σε στατική μανομετρία οισοφάγου σύμφωνα με το πρωτόκολλο διενέργειας της μελέτης που περιγράφεται από τον Johnsson και τους συνεργάτες του [152] και μετά κατάλληλη τροποποίηση για τις ανάγκες της παρούσας μελέτης. Ο καθετήρας Dent-sleeve τοποθετούνταν διαρινικά με το μανίκι στο περιφερικό άκρο του και μια από τις δύο κεντρικές οπές των αντίστοιχων αυλών του να καταγράφουν την κινητική δραστηριότητα του ΚΟΣ και του ΑΟΣ αντίστοιχα. Μετά την παρέλευση 5λέπτου για να συνηθίσει ο ασθενής την ύπαρξη του ξένου σώματος στον φάρυγγα και τον οισοφάγο του, άρχιζε η μελέτη διαδοχικά στην αριστερή κατακεκλιμένη και την όρθια θέση. Σε κάθε θέση του σώματος του ασθενούς καταγράφονταν και αναλύονταν με τη βοήθεια εξειδικευμένου λογισμικού και για χρονικό διάστημα 15min, η βασική (ηρεμίας) πίεση του ΚΟΣ, καθώς και η πίεση του γαστρικού θόλου. Ακολούθως, ο ασθενής διενεργούσε 5 υγρές καταπώσεις ποσότητας 5ml νερού η κάθε μία σε κάθε θέση του σώματός του. Κατά τη διάρκεια των υγρών καταπώσεων καταγράφονταν προς ανάλυση και μελέτη το ύψος των συσπάσεων του σώματος του οισοφάγου, η χάλαση του ΚΟΣ που προκαλούνταν από την κατάποση και η υπολειπόμενη πίεση του ΚΟΣ κατά την κατάποση. Συγχρόνως συνεχιζόταν η καταγραφή της ενδογαστρικής πίεσης. Κατόπιν και με τον ασθενή ήδη στην όρθια θέση, διενεργούνταν απότομη διάταση του στομάχου έως περίπου όγκο 1000ml με τη χρήση συγκεκριμένου εμπορικού σκευάσματος που χρησιμοποιείται για τη διάταση του στομάχου κατά τη διάρκεια των διπλής αντίθεσης ακτινολογικών μελετών του (Gastrovison, SCHERING, Germany). Η δοκιμασία ολοκληρώνονταν με την καταγραφή και μελέτη των προαναφερθεισών παραμέτρων τόσο στην αριστερή πλάγια, όσο και την όρθια θέση του ασθενούς.

Καθορισμός και ανάλυση των προς μελέτη παραμέτρων

Προεγχειρητικά, μια πτώση της πίεσης ηρεμίας του ΚΟΣ οριζόταν σαν tLESR εφόσον πληρούσε τις ακόλουθες προϋποθέσεις [58]: α) απότομη πτώση της πίεσης ηρεμίας του ΚΟΣ με ταχύτητα μεγαλύτερη του 1mmHg/sec, β) ελάχιστη τιμή της πίεσης του ΚΟΣ ίση ή χαμηλότερη αυτής της ενδογαστρικής, ή μικρότερη των 2mmHg, γ) χρονικό διάστημα από την έναρξη έως την ολοκλήρωση της χάλασης του ΚΟΣ μικρότερο των 10sec, δ) διάρκεια της χάλασης του ΚΟΣ τουλάχιστον 10min και ε) απουσία καταποτικής κινητικής συμπεριφοράς του ΑΟΣ για 4-5sec πριν και 2sec μετά την έναρξη κάθε επεισοδίου χάλασης του ΚΟΣ. Επειδή η θολοπλαστική οδηγεί από τη φύση της σε ατελή χάλαση του ΚΟΣ και άρα αυξημένη υπολειπόμενη πίεση πιθανά λόγω εφαρμογής εξωτερικής πίεσης επί του σφιγκτήρα, στην περίπτωση των μετεγχειρητικών μανομετρικών μελετών οι tLESRs ορίζονταν σαν η αυτόματη πτώση της πίεσης ηρεμίας του ΚΟΣ σε επίπεδα ίδια ή χαμηλότερα της υπολειπόμενης μετά κατάποση πίεσής του. Οι τιμές των μεταβλητών που χρησιμοποιήθηκαν στην ανάλυση αναφέρονται στις median τιμές των εξεταζόμενων παραμέτρων της κινητικότητας της γαστροοισοφαγικής συμβολής.

Στατιστική ανάλυση

Η ανάλυση των δεδομένων έγινε με τη δοκιμασία Mann-Whitney U για τα ζεύγη τιμών όταν γινόταν σύγκριση μεταξύ προ- και μετ-εγχειρητικών μετρήσεων, ή για τις τιμές που δεν αναλύονταν ανά ζεύγη όταν γινόταν ανάλυση των χαρακτηριστικών των ασθενών των δύο ομάδων. Η δοκιμασία χ^2 με τη διόρθωση κατά Yates χρησιμοποιήθηκε για τη σύγκριση των ποιοτικών παραμέτρων των δύο ομάδων ασθενών. Ένας συντελεστής στατιστικής σημαντικότητας (p) χαμηλότερος του 0,05 θεωρήθηκε ότι προσδίδει στατιστικά σημαντική αξία στις τιμές των μελετούμενων παραμέτρων.

III. Αποτελέσματα

Δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών όσον αφορά στην κατανομή του φύλου και της ηλικίας. Επίσης, τόσο η συχνότητα της μη-ανατασσόμενης διαφραγματοκλήης (ομάδα A: 10 ασθενείς, ομάδα B: 9 ασθενείς), όσο και τα ύψη της περίστασης στο περιφερικό τριτημόριο του σώματος του οισοφάγου [ομάδα A: 40(35-85)mmHg, ομάδα B: 30(30-70)mmHg], δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών. Οι τιμές της 24ωρης φορητής pH-μετρίας κυμαίνονταν σε υψηλές παθολογικές τιμές και στις δύο ομάδες, χωρίς οι απόλυτες τιμές τους να σχετίζονται με τη βαρύτητα της συμπτωματολογίας και των βλεννογονικών βλαβών.

Όλες οι επεμβάσεις ολοκληρώθηκαν με επιτυχία λαπαροσκοπικά, ενώ η μετεγχειρητική πορεία των ασθενών ήταν γενικά ομαλή. Και οι δύο επεμβάσεις ήταν το ίδιο αποτελεσματικές στον έλεγχο των συμπτωμάτων και οδήγησαν σε επάνοδο του ενδοοισοφαγικού pH στα φυσιολογικά επίπεδα, όπως αυτό αναδείχθηκε με τη φυσιολογικοποίηση των τιμών της 24ωρης φορητής pH-μετρίας.

Προεγχειρητικά, τόσο οι πιέσεις ηρεμίας του ΚΟΣ (LESrP), οι υπολειπόμενες πιέσεις του ΚΟΣ κατά την κατάποση (LESrP) και οι γαστρικές πιέσεις, όσο και η συχνότητα των tLESRs στην αριστερή πλάγια και όρθια θέση και μετά από γαστρική διάταση, δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών. Οι ασθενείς της ομάδας B είχαν κάπως χαμηλότερες LESrP σε σχέση με αυτούς της ομάδας A ανεξαρτήτως της θέσης του σώματος. Παρόλα αυτά, μετά τη γαστρική διάταση, παρατηρήθηκε σημαντική πτώση στις LESrP αποκλειστικά στους ασθενείς της ομάδας A, αν και οι ενδογαστρικές πιέσεις δεν διέφεραν μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών. Έτσι, οι πιέσεις ηρεμίας του ΚΟΣ μετά από τη διάταση του στομάχου, ήταν παρόμοιες και στις δύο ομάδες. Οι tLESRs ήταν εν γένει λιγότερο συχνές στην αριστερή πλάγια κατακεκλιμένη θέση σε σχέση με την όρθια θέση και τη μετά τη γαστρική διάταση φάση (Πίνακες 1 και 2).

Η θολοπλαστική Nissen οδήγησε σε σημαντική μεταβολή των μανομετρικών παραμέτρων της γαστροοισοφαγικής συμβολής και της λειτουργίας του ΚΟΣ (Πίνακας 1). Παρατηρήθηκε μια σημαντική αύξηση στη μετεγχειρητική πίεση ηρεμίας του ΚΟΣ και τη LESrP, τόσο στην αριστερή πλάγια κατακεκλιμένη και όρθια θέση, όσο και μετά τη γαστρική διάταση. Αν και η θολοπλαστική Nissen δεν επηρέασε την ενδογαστρική πίεση στην αριστερή πλάγια κατακεκλιμένη και όρθια θέση, η μετεγχειρητική πίεση του γαστρικού θόλου στη μετά τη γαστρική διάταση φάση βρέθηκε σημαντικά αυξημένη σε σχέση με αυτήν προεγχειρητικά. Με άλλα λόγια, η μετεγχειρητική αύξηση των LESrP και LESrP η οποία παρατηρήθηκε σε όλες

τις φάσεις και θέσεις του σώματος, σχετιζόταν με μια αύξηση στην ενδογαστρική πίεση αποκλειστικά στη μετά τη γαστρική διάταση φάση. Ακόμη, η θολοπλαστική Nissen οδήγησε σε σημαντική ελάττωση της συχνότητας των tLESRs στην όρθια θέση και μετά από τη γαστρική διάταση.

Όπως φαίνεται στον πίνακα 2, οι μεταβολές των μανομετρικών παραμέτρων μετά από ημιθολοπλαστική Watson ήταν παρόμοιες με αυτές που παρατηρήθηκαν μετά από ολική θολοπλαστική Nissen. Εξαιρέση αποτελούν οι LESrP και LESrP στη μετά τη γαστρική διάταση φάση, όπου η μετεγχειρητική τους αύξηση δεν σχετιζόταν με σημαντική αύξηση της πίεσης του γαστρικού θόλου όπως στην περίπτωση της θολοπλαστικής Nissen. Η επίδραση της μερικής πρόσθιας θολοπλαστικής στη συχνότητα των tLESRs ήταν παρόμοια με αυτήν της θολοπλαστικής κατά Nissen.

Οι μετεγχειρητικές μεταβολές στις μανομετρικές παραμέτρους του ΚΟΣ δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων των ασθενών, με μοναδική εξαίρεση την ενδογαστρική πίεση στη μετά τη γαστρική διάταση φάση, η οποία ήταν σημαντικά υψηλότερη μετά από Nissen σε σχέση με τη θολοπλαστική κατά Watson ($P=0.04$). Μετεγχειρητικά, η συχνότητα των tLESRs ουσιαστικά μηδενίσθηκε και στις δύο ομάδες ασθενών.

IV. Συζήτηση

Όπως είναι ευρέως αποδεκτό, η λαπαροσκοπική θολοπλαστική είναι εξαιρετικά αποτελεσματική μέθοδος για τον έλεγχο της συμπτωματολογίας και αυτής καθ' αυτής της όξινης παλινδρόμησης σε ασθενείς με ΓΟΠΝ. Η ολική θολοπλαστική Nissen θεωρείται σήμερα η μέθοδος εκλογής για τη χειρουργική θεραπεία της νόσου, καθώς φαίνεται, ότι αφενός ελέγχει επαρκώς την παλινδρόμηση και αφετέρου είναι καλά ανεκτή από τους ασθενείς, ακόμη και υπό την παρουσία διαταραγμένης οισοφαγικής κινητικότητας προεγχειρητικά [127]. Από την άλλη πλευρά, οι μερικές θολοπλαστικές φαίνεται ότι ελέγχουν εξίσου αποτελεσματικά την παλινδρόμηση, ενώ συνοδεύονται από χαμηλότερη συχνότητα μετεγχειρητικών λειτουργικών προβλημάτων όπως η δυσφαγία και το σύνδρομο της γαστρικής διάτασης [318,319]. Όμως, ούτε η ακριβής παθοφυσιολογική βάση των αντιπαλινδρομικών μηχανισμών των θολοπλαστικών, ούτε η επίδραση του τύπου της θολοπλαστικής στη μετεγχειρητική κινητική συμπεριφορά της γαστροοισοφαγικής συμβολής είναι πλήρως γνωστές, αφού υπάρχουν αλληλοσυγκρουόμενα στοιχεία όσον αφορά στις μετεγχειρητικές μεταβολές της κινητικής λειτουργίας του οισοφαγικού σώματος και του ΚΟΣ [129,130].

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης δείχνουν ότι η ολική θολοπλαστική κατά Nissen οδηγεί σε σημαντική μετεγχειρητική αύξηση της LESRP μέσω άσκησης έξωθεν πίεσης επί του κοιλιακού οισοφάγου, μηχανισμός που υποστηρίζεται και από τα αποτελέσματα άλλων μελετών [137,142,312,317]. Παρόλα αυτά, οι Johnsson και συνεργάτες [152] δε διαπίστωσαν σημαντικές αλλαγές στη LESRP μετά θολοπλαστική Nissen, πιθανώς εξαιτίας του γεγονότος ότι οι τιμές των προεγχειρητικών πιέσεων ηρεμίας του ΚΟΣ ήταν ήδη εντός των φυσιολογικών ορίων. Η παρούσα μελέτη δείχνει επίσης ότι οι επιδράσεις της ολικής θολοπλαστικής στην πίεση ηρεμίας του ΚΟΣ δεν εξαρτώνται από τη θέση του σώματος, όπως έχει ήδη αναφερθεί από άλλους συγγραφείς [152].

Η μερική πρόσθια θολοπλαστική έχει τα ίδια αποτελέσματα στη LESRP, δηλαδή οδηγεί σε σημαντική αύξησή της μετεγχειρητικά, ανεξάρτητα από τη θέση του σώματος, όπως δείχνει η μελέτη μας. Όταν γίνει σύγκριση μεταξύ των δύο τεχνικών, δεν παρατηρείται σημαντική διαφορά στον βαθμό της μετεγχειρητικής αύξησης της πίεσης ηρεμίας του ΚΟΣ. Αυτό σημαίνει, ότι τόσο η ολική, όσο και η μερική πρόσθια θολοπλαστική, συμβάλλουν εξίσου στη δημιουργία μιας νέας ζώνης υψηλών πιέσεων στο επίπεδο του κοιλιακού οισοφάγου, όπως έχει ήδη δειχθεί σε πειραματικό μοντέλο από τους Watson και συνεργάτες [129] και σε πτωματικό υλικό από τους Farrell και συνεργάτες [320]. Είναι ενδιαφέρον το γεγονός, ότι, όπως έδειξε η παρούσα μελέτη, η επίδραση και των δύο θολοπλαστικών στη LESRP δεν

επηρεάζεται από τη γαστρική διάταση. Το εύρημα αυτό ενισχύει τα αποτελέσματα πρόσφατης μελέτης των Straathof και συνεργατών [312], η οποία ανέδειξε ασήμαντες μεταβολές της πίεσης ηρεμίας του ΚΟΣ μετά διάταση του στομάχου σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θολοπλαστική.

Παρόλα αυτά και σε αντίθεση με τα ευρήματα της μελέτης μας, πρόσφατη συγκριτική μελέτη μεταξύ της λαπαροσκοπικής ολικής και της μερικής πρόσθιας θολοπλαστικής, έδειξε μια σημαντικά μεγαλύτερη αύξηση της LESRP μετά από θολοπλαστική Nissen σε σύγκριση με την αύξηση που παρατηρήθηκε μετά ημιθολοπλαστική κατά Watson [130]. Παρότι αυτό μπορεί να σχετίζεται με την ύπαρξη συγκεκριμένων ανατομικών διαφορών μεταξύ των δύο τύπων των θολοπλαστικών, η απουσία σημαντικών μετεγχειρητικών μεταβολών στη LESRP στους ασθενείς της μελέτης μας υποδηλώνει, ότι μια πραγματικά χαλαρή θολοπλαστική Nissen, με τον γαστρικό θόλο να διεκβάλλεται δια μέσω ενός ικανού εύρους οπισθοοισοφαγικού παραθύρου, ασκεί το ίδιο συνολικό αποτέλεσμα πάνω στο τοίχωμα του κοιλιακού οισοφάγου με αυτό που ασκεί η μερική πρόσθια θολοπλαστική. Παρόλα αυτά, η εμφάνιση παρόμοιων τιμών LESRP στην μετά τη γαστρική διάταση φάση, τόσο στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ολική, όσο και σε αυτούς που υποβλήθηκαν σε μερική πρόσθια θολοπλαστική, μπορεί απλά να αντανακλά συγκεκριμένες αλλαγές στην κινητική συμπεριφορά της γαστροοισοφαγικής συμβολής και του ΚΟΣ οι οποίες έχουν παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια της μεταγευματικής περιόδου. Πράγματι, έχει δειχθεί, ότι μετά από θολοπλαστική Nissen και ακολουθώντας τη λήψη γεύματος, η πίεση ηρεμίας του ΚΟΣ σταδιακά ελαττώνεται για ένα χρονικό διάστημα 45min, για να ακολουθήσει αύξησή της στα καθοριζόμενα από την επέμβαση επίπεδα [60]. Στοιχεία για την ύπαρξη παρόμοιας κινητικής συμπεριφοράς του ΚΟΣ μετά από ημιθολοπλαστική, δεν υπάρχουν έως τώρα. Μπορεί λοιπόν κάποιος να υποθέσει, ότι η αποτυχία ανάδειξης αυξημένων πιέσεων ηρεμίας του ΚΟΣ μετά από θολοπλαστική Nissen στους ασθενείς της μελέτης μας, οφείλεται στο ότι, όλες οι μετρήσεις της LESRP στην μετά τη γαστρική διάταση φάση έλαβαν μέρος στη διάρκεια του παραπάνω χρονικού διαστήματος, οδηγώντας με αυτόν τον τρόπο στη λήψη σχετικά χαμηλών τιμών.

Οι υπολειπόμενες πιέσεις του ΚΟΣ κατά την κατάποση δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών, ούτε προεγχειρητικά, ούτε μετά την επέμβαση. Πριν από την επέμβαση υπήρχε μια ουσιαστικά πλήρης χάλαση του ΚΟΣ στα επίπεδα της ενδογαστρικής πίεσης ή και κάτω από αυτά, τόσο στην αριστερή πλάγια κατακεκλιμένη, όσο και την όρθια θέση του σώματος. Μετά και από τις δύο επεμβάσεις, η διάταση του στομάχου οδήγησε σε μια σημαντική, αλλά παρόμοιου βαθμού αύξηση της LESrP στα επίπεδα της πίεσης του γαστρικού θόλου. Αυτό μπορεί να θεωρηθεί σαν ένας προστατευτικός μηχανισμός εναντίον

της προκαλούμενης από τη χάλαση του ΚΟΣ παλινδρόμησης [321]. Η παρεμπόδιση της μετεγχειρητικής ελάττωσης της πίεσης του ΚΟΣ κάτω από την ενδογαστρική πίεση κατά τη διάρκεια των καταπόσεων αποτελεί βασικό στοιχείο του αντιπαλινδρομικού μηχανισμού των θολοπλαστικών, αφού διατηρεί μια επαρκή βασική πίεση στη γαστροοισοφαγική συμβολή, παρεμποδίζοντας με αυτόν τον τρόπο την παλινδρόμηση.

Η θολοπλαστική κατά Nissen οδηγεί σε μετεγχειρητική αύξηση της LESrP όπως έχει επανειλημμένα δειχθεί σε διάφορες μελέτες [137,152,317]. Παρόλα αυτά, τα αποτελέσματα πρόσφατης μελέτης των Anderson και συνεργατών [130] έρχονται σε αντίθεση με αυτά της παρούσας μελέτης, αφού οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η ολική θολοπλαστική οδηγεί σε σημαντικά μεγαλύτερη αύξηση της υπολειπόμενης πίεσης του ΚΟΣ κατά την κατάποση από ότι η μερική πρόσθια θολοπλαστική. Από την άλλη πλευρά και σε αντίθεση με τα ευρήματα της μελέτης μας, έχει δειχθεί ότι η LESrP μεταβάλλεται με τη θέση του σώματος, τόσο προ-, όσο και μετεγχειρητικά [152]. Η υπολειπόμενη πίεση του ΚΟΣ κατά την κατάποση φαίνεται ότι σχετίζεται έως ένα βαθμό με την LESRP [130] και τη μετεγχειρητική δυσφαγία στα στερεά [130] και υγρά [137]. Όμως, η υπόθεση ότι οι διαφορές στη μετεγχειρητική LESrP μεταξύ της ολικής και της μερικής πρόσθιας θολοπλαστικής ευθύνονται για τη διαφορετικού βαθμού δυσφαγία που παρατηρείται μετά από τις δύο αυτές επεμβάσεις, δεν μπορεί να θεμελιωθεί με βάση τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης.

Η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση στους ασθενείς με ΓΟΠΝ φαίνεται ότι σχετίζεται περισσότερο με την αύξηση του αριθμού των tLESRs που ακολουθούνται από παλινδρόμηση, παρά με αυτήν καθαυτή την αύξηση του συνολικού αριθμού των tLESRs [108,322]. Σε έναν σημαντικό αριθμό ασθενών με ΓΟΠΝ οι tLESRs σχετίζονται με επηρεασμένη κινητικότητα του σώματος του οισοφάγου [107] και καθυστερημένη γαστρική κένωση [323]. Έτσι, η επιτυχής έκβαση μιας θολοπλαστικής εξαρτάται, τουλάχιστον εν μέρει, από την ικανότητά της να ελαττώσει τη μετεγχειρητική συχνότητα και διάρκεια των tLESRs, αποκαθιστώντας τη φυσιολογική ανατομία και ενισχύοντας τους εξαρτώμενους από τη λειτουργία του ΚΟΣ αντιπαλινδρομικούς μηχανισμούς της γαστροοισοφαγικής συμβολής.

Η ύπτια θέση αποκλείσθηκε από το πρωτόκολλο της μελέτης μας, αφού οι tLESRs ουσιαστικά είναι απύσες σε αυτή τη θέση του σώματος [324]. Επιπλέον, προτιμήθηκε η μελέτη στην αριστερή πλάγια κατακεκλιμένη θέση για να ελαχιστοποιηθούν οι όποιες προκαλούμενες από την παλινδρόμηση μεταβολές της κινητικότητας της γαστροοισοφαγικής συμβολής. Πράγματι έχει δειχθεί, ότι αν και η συχνότητα των tLESRs είναι η ίδια και στις δύο πλάγιες θέσεις του σώματος, παλινδρομικά επεισόδια συμβαίνουν με διπλάσια συχνότητα στη δεξιά πλάγια κατακεκλιμένη θέση [316].

Και οι δύο τύποι αντιπαλινδρομικών επεμβάσεων οδήγησαν σε μεγάλη ελάττωση του αριθμού των tLESRs, τόσο στην αριστερή πλάγια κατακεκλιμένη, όσο και την όρθια θέση. Πρέπει να τονισθεί, ότι η ελάττωση, είτε του συνολικού αριθμού των tLESRs, είτε του ποσοστού των tLESRs που σχετίζονται με παλινδρόμηση, είναι ένας από τους κυριότερους στόχους μιας θολοπλαστικής [58,60,152,312,317]. Αν και δεν διαφαίνεται από τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης, η επιτυχής θολοπλαστική, όχι μόνο ελαττώνει τη συχνότητα και διάρκεια των tLESRs, αλλά καθιστά πολλές από αυτές ατελείς. Πράγματι, οι μετεγχειρητικές tLESRs φαίνεται ότι έχουν όλα τα τυπικά χαρακτηριστικά των tLESRs εκτός από την υπολειπόμενη πίεση του ΚΟΣ, η οποία κυμαίνεται σε επίπεδα μεγαλύτερα των 2mmHg [60,317].

Σε αντίθεση με την ημιθολοπλαστική Watson, η ολική θολοπλαστική Nissen οδηγεί σε σημαντική μετεγχειρητική αύξηση της ενδογαστρικής πίεσης μετά διάταση του στομάχου. Αυτό σημαίνει ότι η ολική κατά 360° θολοπλαστική δημιουργεί ένα γαστρικό διαμέρισμα με σημαντικά μικρότερη ενδοτικότητα από αυτήν του γαστρικού θόλου στην περίπτωση της πρόσθιας ημιθολοπλαστικής, όπως έχει εξάλλου ήδη δειχθεί σε ζωικά μοντέλα [325]. Παρόλα αυτά, αν και η μεταγευματική χάλαση του γαστρικού θόλου ελαττώνεται σημαντικά μετά θολοπλαστική Nissen [60,326], η ενδοτικότητα του στομάχου φαίνεται ότι διατηρείται ανεπηρέαστη, τουλάχιστον στη σειρά των Vu και συνεργατών [326]. Σε αυτήν την περίπτωση, η τροφή που εισέρχεται στο γαστρικό θόλο οφείλει να προωθηθεί ταχέως στον περιφερικό στόμαχο, αφού ο θόλος δεν μπορεί να διαταθεί επαρκώς. Το γεγονός αυτό αποτελεί ικανοποιητική εξήγηση για την επιτάχυνση της γαστρικής κένωσης που παρατηρείται μετά από θολοπλαστική. Σύμφωνα με την παρούσα μελέτη, η ολική, αλλά όχι η μερική πρόσθια θολοπλαστική, οδηγεί σε σημαντική ελάττωση της γαστρικής ενδοτικότητας, αφού στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θολοπλαστική κατά Nissen, η πίεση του γαστρικού θόλου αυξάνεται σημαντικά μετά από διάταση του στομάχου. Το γεγονός αυτό μπορεί ενδεχομένως να εξηγήσει την αύξηση της συχνότητας του επιγαστρικού φόρτου που παρατηρείται μετά από θολοπλαστική Nissen και σε μεγαλύτερο βαθμό από τη μερική πρόσθια θολοπλαστική κατά Watson [130,318]. Η ασυμφωνία μεταξύ των αποτελεσμάτων της παρούσας μελέτης και αυτών της μελέτης των Vu και συνεργατών [326] μπορεί να εξηγηθεί από το γεγονός, ότι ο αέρας που χρησιμοποιήθηκε για τη γαστρική διάταση στη μελέτη μας έχει την τάση να συσσωρεύεται στην περιοχή του γαστρικού θόλου στην όρθια θέση, ενώ η τροφή κατανέμεται πιο ομοιόμορφα.

Αν και η θολοπλαστική Nissen οδηγεί σε σημαντικά μεγαλύτερη αύξηση της πίεσης του γαστρικού θόλου μετά από γαστρική διάταση από ότι η πρόσθια ημιθολοπλαστική, οι πιέσεις ηρεμίας και οι υπολειπόμενες πιέσεις του ΚΟΣ στη φάση αυτή δε διαφέρουν μεταξύ τους,

όπως συμπεραίνεται από τα δεδομένα της μελέτης μας. Αυτό σημαίνει, ότι υπάρχουν και επιπρόσθετοι παράγοντες οι οποίοι επηρεάζουν δυνητικά την μετεγχειρητική πίεση της γαστροοισοφαγικής συμβολής, με σκοπό την παρεμπόδιση της παλινδρόμησης. Η οπισθοοισοφαγική συμπλησίαση των διαφραγματικών σκελών είναι με βεβαιότητα ένας από αυτούς, αφού έχει δειχθεί ότι τα διαφραγματικά σκέλη ασκούν έξωθεν μια υπολογίσιμη πίεση της τάξης των 4-6mmHg, η οποία και συνεισφέρει στη μετεγχειρητική πίεση ηρεμίας του ΚΟΣ [35]. Όπως έχει εξάλλου πρόσφατα αναφερθεί από τους Cuomo και συνεργάτες [327], τα δύο κύρια συστατικά του αντιπαλινδρομικού μηχανισμού της γαστροοισοφαγικής συμβολής, δηλαδή ο ΚΟΣ και τα σκέλη του διαφράγματος, διαχωρίζονται ανατομικά στους ασθενείς με διαφραγματοκήλη. Για την επίτευξη επαρκούς ελέγχου της παλινδρόμησης μετά από θολοπλαστική, ο ΚΟΣ και τα διαφραγματικά σκέλη πρέπει να συμπλησιασθούν, ώστε να αποκατασταθεί η φυσιολογική ανατομία της περιοχής.

Πίνακας 1. Προ- και μετ-εγχειρητικές μανομετρικές παράμετροι στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θολοπλαστική Nissen (ομάδα Α).

θέση και φάση εξέτασης	μετρήσεις	προεγχειρητικά	μετεγχειρητικά	<i>P</i>
αριστερή πλάγια κατακεκλιμένη	LESRP	16.5(3-30)	29(23-35)	<0.001
	LESrP	1(0-10)	10(5-16)	<0.001
	ενδογαστρ. πίεση	2(1-3)	2.5(1-6)	n.s.
	tLESRs	0	0	n.s.
όρθια	LESRP	19.5(2-30)	30(23-33)	<0.001
	LESrP	1(0-8)	10.5(5-20)	<0.001
	ενδογαστρ. πίεση	2(1-4)	3.5(1-14)	n.s.
	tLESRs	1(0-1)	0	<0.001
μετά γαστρική διάταση	LESRP	11.5(0-24)	33(27-36)	<0.001
	LESrP	0.5(0-3)	13.5(7-24)	<0.001
	ενδογαστρ. πίεση	9(7-15)	14.5(5-19)	=0.01
	tLESRs	1(0-2)	0	<0.001

LESRP = πίεση ηρεμίας του ΚΟΣ, LESrP = LES = υπολειπόμενη πίεση του ΚΟΣ κατά την κατάποση, tLESRs = παροδικές χαλάσεις ΚΟΣ

οι τιμές εκφράζονται σαν median (ελάχιστες - μέγιστες),

οι πιέσεις εκφράζονται σε mmHg,

n.s.: όχι στατιστικά σημαντικό

Πίνακας 2. Προ- και μετ-εγχειρητικές μανομετρικές παράμετροι στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε πρόσθια μερική θολοπλαστική κατά Watson.

θέση και φάση μελέτης	μετρήσεις	προεγχειρητικά	μετεγχειρητικά	P
αριστερή πλάγια κατακεκλιμένη	LESRP	12.5(7-26)	24.5(13-44)	<0.001
	LESrP	1(0-5)	7(3-22)	=0.001
	ενδογαστρ. πίεση	2.5(1-7)	2.5(1-8)	n.s.
	tLESRs	0	0(0-1)	n.s.
όρθια	LESRP	15(8-24)	24.5(13-54)	=0.002
	LESrP	1(0-5)	7(3-22)	=0.002
	ενδογαστρ. πίεση	3(1-8)	3.5(5-18)	n.s.
	tLESRs	1(0-2)	0(0-1)	=0.02
μετά γαστρική διάταση	LESRP	13.5(5-22)	25.5(15-38)	<0.001
	LESrP	0.5(0-2)	11(3-25)	<0.001
	ενδογαστρ. πίεση	8.5(5-18)	10(4-17)	n.s.
	tLESRs	1(0-2)	0(0-1)	<0.001

LESRP = πίεση ηρεμίας του ΚΟΣ, LESrP = LES = υπολειπόμενη πίεση του ΚΟΣ κατά την κατάποση, tLESRs = παροδικές χαλάσεις ΚΟΣ

οι τιμές εκφράζονται σαν median (ελάχιστες - μέγιστες),

οι πιέσεις εκφράζονται σε mmHg,

n.s.: όχι στατιστικά σημαντικό

Περίληψη

Γενικά: Τα λειτουργικά αποτελέσματα της ολικής (Nissen) και μερικής πρόσθιας (Watson) θολοπλαστικής που διενεργούνται για τη χειρουργική θεραπεία της ΓΟΠΝ, καθώς και η επίδρασή τους στην κινητική συμπεριφορά του οισοφαγογαστρικού άξονα, δεν έχουν πλήρως μελετηθεί.

Σκοπός: Σκοπός της μελέτης είναι η διερεύνηση της φύσης των πιθανών μεταβολών των μανομετρικών χαρακτηριστικών του ΚΟΣ και του γαστρικού θόλου σε ασθενείς με ΓΟΠΝ, μετά από ολική θολοπλαστική Nissen και πρόσθια ημιθολοπλαστική κατά Watson.

Ασθενείς και μέθοδος: Είκοσι τέσσερις ασθενείς με διαπιστωμένη ΓΟΠΝ υποβλήθηκαν είτε σε λαπαροσκοπική θολοπλαστική Nissen (12 ασθενείς), είτε σε λαπαροσκοπική ημιθολοπλαστική κατά Watson (12 ασθενείς). Ο προ- και μετ-εγχειρητικός έλεγχος με μανομετρία περιελάμβανε τη μέτρηση της πίεσης ηρεμίας του ΚΟΣ, της υπολειπόμενης μετά κατάποση πίεσης του ΚΟΣ, και της ενδογαστρικής πίεσης, καθώς και τον υπολογισμό της συχνότητας των παροδικών χαλάσεων του ΚΟΣ, στην αριστερή πλάγια κατακεκλιμένη και όρθια θέση και μετά από διάταση του στομάχου.

Αποτελέσματα: Και οι δύο τύποι της θολοπλαστικής οδήγησαν σε σημαντική αύξηση της πίεσης ηρεμίας και της υπολειπόμενης κατά την κατάποση πίεσης του ΚΟΣ και στις δύο θέσεις του σώματος, καθώς και μετά τη γαστρική διάταση. Η ενδογαστρική πίεση αυξήθηκε μόνο μετά από θολοπλαστική Nissen και μετά από διάταση του στομάχου. Η συχνότητα των παροδικών χαλάσεων ελαττώθηκε σημαντικά μετά και από τις δύο επεμβάσεις. Όλες οι μετεγχειρητικές μεταβολές ήταν σε παρόμοια επίπεδα μετά από τους δύο τύπους της θολοπλαστικής, με εξαίρεση την ενδογαστρική πίεση στη μετά τη γαστρική διάταση φάση, η οποία βρέθηκε σημαντικά αυξημένη μετά από την ολική, σε σχέση με την πρόσθια μερική θολοπλαστική.

Συμπεράσματα: Τόσο η ολική, όσο και η μερική πρόσθια θολοπλαστική αυξάνει εξίσου την πίεση ηρεμίας και την υπολειπόμενη κατά την κατάποση πίεση του ΚΟΣ και καταργεί τις παροδικές χαλάσεις του σφιγκτήρα σε όλες τις θέσεις και φάσεις της εξέτασης. Η σημαντική αύξηση της ενδογαστρικής πίεσης μετά θολοπλαστική Nissen και ύστερα από διάταση του στομάχου μπορεί να δικαιολογήσει τη μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης επιγαστρικού φόρτου μετά από αυτήν την επέμβαση και σε σχέση με τους άλλους τύπους των μερικών θολοπλαστικών.

ABSTRACT

Background: The effects of total (Nissen) and anterior partial (Watson) fundic wraps for the surgical treatment of gastroesophageal reflux disease (GERD) on the motor behavior of the esophagogastric axis are not fully assessed.

The *Aim* the study was to assess any alterations in lower esophageal sphincter (LES) and gastric fundus motor parameters in GERD patients, after Nissen or Watson fundoplication.

Patients-Methods: Twenty-four patients with documented GERD underwent either laparoscopic Nissen (12 cases) or laparoscopic Watson (12 cases) fundoplication. Pre- and post-operative stationary esophageal manometry included assessment of LES resting (LESrP) and postdeglutition relaxation (LESrP) pressures, intragastric pressure and LES transient relaxations at the left lateral and the upright positions, and after gastric distension.

Results: Both types of fundoplication resulted in significant increase in LESrP ($P<0.001$) and LESrP ($P<0.001$) in both positions and after gastric distention. Intragastric pressure increased only after Nissen fundoplication in the postgastric distention state ($P=0.01$). Transient LES relaxations were equally abolished after both procedures. All postoperative changes were to similar level after either procedure, with the exception of intragastric pressure at the postgastric distention state, which was significantly higher after total than after partial fundoplication.

Conclusions: Both Nissen and Watson antireflux procedure equally increase LES resting and postdeglutition relaxation pressures and abolish transient LES relaxations at all states. The significantly higher intragastric pressure at postgastric distention state after Nissen fundoplication, could possibly explain the higher incidence of epigastric fullness and discomfort after this type of antireflux surgery.

Chrysos E, **Athanasakis E**, Tsiaoussis J, Pechlivanides J, Tzortzinis A, Mantides A, Xynos E: The effect of total and anterior fundoplication on antireflux mechanisms of the gastroesophageal junction. **Br J Surg (under consideration)**

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Skinner D, Belsey R: Embryology. In: Skinner D, Belsey R (eds): Management of esophageal disease, W.B. Saunders Co, 1988; p.3-8.
2. Miller V, Holzel A: Growth and development of endodermal structures. In: Davis J, Dobbing J (eds): Scientific Foundation of Paediatrics, Philadelphia, W.B. Saunders Co, 1972.
3. Snell RS: Κλινική Ανατομική. Ελληνική Έκδοση, Αθήνα, Εκδόσεις Λίτσας 1992, Τόμος Α, σελ. 121-122.
4. Biancani P, Behar J: Esophageal motor function. In: Yamada (ed): Textbook of Gastroenterology, 2nd ed., JB Lippincott Co, Philadelphia, 1995; 158-180.
5. Pairolero PP, Trastek VF, Payne WS: Esophagus and diaphragmatic hernias. In: Schwarts SI, Shires GT, Spencer FC (eds): Principles of Surgery. New York, McGraw-Hill, 1989.
6. Jamieson GG, Martin CJ: Antireflux surgery. The anatomy of distal esophagus and associated structures. In: Jamieson GG (ed): Anatomy of General Surgical Operations. New York, Churchill Livingstone, 1992.
7. Orringer MB: The esophagus. Historical aspects and anatomy. In: Sabiston DCJr (ed): Textbook of Surgery. The biological basis of modern surgical practice. Philadelphia, Saunders WB Co, 1986.
8. Lieberman-Meffert D, Allgower M, Schmidt P, et al: Muscular equivalent of the lower esophageal sphincter. Gastroenterology 1979; 76: 31-33
9. Mittal RK, Balabon DH: The esophagogastric junction. The N Engl J 1997; 336: 924-932
10. Winans CS: Alteration of the lower esophageal sphincter characteristics with respiration and proximal esophageal balloon distension. Gastroenterology 1972; 62: 380-382
11. Pearl KP: Anatomy of the esophagus and the posterior mediastinum. In: Nyhus LM, Baker RJ (eds): Mastery of surgery. Boston, Little, Brown & Company, 1992.
12. Meyer G, Austin R, Brady C, Castell D: Muscle anatomy of the human esophagus. J Clin Gastroenterol 1986; 8: 131-133.
13. Pellegrini CA, Way LW: Esophagus and diaphragm. In: Way LW (ed): Current Surgical Diagnosis and Treatment. Stamford, Ct, Appleton & Lange, 1994.

14. Akiyama H, Tsurumaru M, Kawamura T, et al: Principles of surgical treatment for carcinoma of the esophagus. Analysis of lymph node involvement. *Ann Surg* 1981; 194: 438-442.
15. Μαντίδης Α: Φυσιολογία της στοματοφαρυγγικής και της οισοφαγικής κινητικότητας. Μυοηλεκτρική και κινητική δραστηριότητα του πεπτικού σωλήνα. ΣΙ Βασιλάκης, Ηράκλειο 1989; 1-24.
16. Hellemans J, Vantrappen G, Janssens J: Electromyography of the esophagus. In: Vantrappen G, Hellemans J (eds): *Diseases of the esophagus*, Springer Verlag, New York 1974, p. 270-285.
17. Meyer GW, Castell DO: Physiology of the esophagus. *Clin In Gastroenterol* 1982; 11: 439-443.
18. Hurowitz AL, Duranceau A, Haddad JK: Disorders of esophageal motility. *Maj Probl Intern Med* 1979; 16: 1-179.
19. Sugarbaker D, Kearney D, Richards W: Esophageal physiology and pathophysiology. *Surg Clin North Am* 1993; 73: 1101-1118.
20. Diamant N: Physiology of the esophagus. In: McCallum RW, Champion MC (eds): *Gastrointestinal Motility Disorders*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1990; p.1-15.
21. Stein H, DeMeester T, Hinder R: Outpatients physiological testing and surgical management of foregut motility disorders. *Curr Probl Surg* 1992; July: 418-555.
22. Richter JE, Wu WC, Johns DN, et al: Esophageal manometry in 95 healthy volunteers. Variability of pressures with age and frequency of "abnormal" contractions. *Dig Dis Sci* 1987; 32: 583-586.
23. Doods WJ, Hogan WJ, Real DP, Stewart ET, Arndorfer RC: A comparison between primary peristalsis following wet and dry swallows. *J Appl Physiol* 1973; 35: 851-853.
24. Williams PL, Warwick R: *Gray's anatomy*, Churchill Livingstone, Edimburg, 1980, p. 1302.
25. Sifrim D, Janssens J, Vantrappen G: Transient lower esophageal sphincter relaxation and esophageal body muscular contractile response in normal humans. *Gastroenterology* 1996; 110: 659-663.
26. Hollis JB, Castell DO: Esophageal function in elderly man: a new look at "presbyoesophagus". *Ann Int Med* 1974; 80: 371-373.

27. Winship DH, Viegas DE, Andrade SR, Zboralske FF: Influence of bolus temperature on human esophageal motor function. *J Clin Invest* 1970; 49: 243-245.
28. Pope CE: Effect of infusion force of closure measurements in the esophagus. *Gastroenterology* 1970; 58: 616-618.
29. Nagler R, Spiro HM: Serial esophageal motility studies in asymptomatic young subjects. *Gastroenterology* 1961; 41: 371-373.
30. Meyer GW, Gerhardt DC, Castell DO: Human esophageal response to rapid swallowing: muscle refractory period or neural inhibition? *Am J Physiol* 1981; 24: 6129-6132.
31. Meyer G, Castell DO: Anatomy and physiology of the esophageal body. In: Castell DO, Johnson L (eds): *Esophageal function in health and disease*. New York, Elsevier Biomedical 1983; 1-15.
32. Anggiansah A, Taylor G, Marshall REK, et al: What is normal oesophageal motility? An ambulatory study. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 473-483.
33. Bremner RM, Costantini M, DeMeester TR, et al: Normal esophageal body function: A study using ambulatory esophageal manometry. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 183-187.
34. Ask P, Tibbling L: Effect of time interval between swallows on esophageal peristalsis. *Am J Physiol* 1980; 238: G485-G490.
35. Peck N, Callander N, Watson A: Manometric assessment of the effect of diaphragmatic sling in gastro-oesophageal reflux: implications for surgical management. *Br J Surg* 1995; 82: 798-801.
36. Winans CS. Manometric asymmetry on the lower esophageal high-pressure zone. *Am J Dig Dis* 1977; 22: 348-350.
37. Goyal RK, Rattan S, Said SI: VIP as a possible neurotransmitter of non-cholinergic, non-adrenergic inhibitory neurons. *Nature* 1980; 288: 378-380.
38. Kahrilas PJ, Doods WJ, Dent J, et al: Effect of sleep, spontaneous gastroesophageal reflux and a meal on upper esophageal sphincter pressure in normal human volunteers. *Gastroenterology* 1987; 92: 466-471.
39. Enzmann D, Harell G, Zboralske F: Upper esophageal response to intraluminal distension in man. *Gastroenterology* 1977; 72: 1292-1298.

40. Gerchard DC, Shuck TJ, Bardeaux RH, et al: Human upper esophageal sphincter. Responses to volume, osmotic and acid stimuli. *Gastroenterology* 1978; 75: 268-274.
41. Winans C: The pharyngoesophageal closure mechanism: a manometric study. *Gastroenterology* 1972; 63: 768-777.
42. van Overbeck J, Wit H, Paping R, Segenhout H: Simultaneous manometry and electromyography in the pharyngoesophageal segment. *Laryngoscope* 1985; 95: 582-584.
43. Janssens J, DeWever I, Vantrappen G, Hellemans J: Peristalsis in smooth muscle esophagus after transection and bolus deviation. *Gastroenterology* 1976; 71: 1004-1009.
44. Kravitz J, Snape W, Cohen S: Effect of thoracic vagotomy and vagal stimulation on esophageal function. *Am J Physiol* 1978; 234: E359-E364.
45. Diamant NE: Physiology of esophageal motor function. *Motility disorders. Gastroenterol Clin North Am* 1989; 18: 179-194.
46. Doods WJ, Dent J, Hogan WJ, Arndorfer RC: Effect of atropine on esophageal motor function in humans. *Am J Physiol* 1981; 240: G290-G296.
47. Gilbert RJ, Dodds WJ: Effect of selective muscarinic antagonists on peristaltic contractions in opossum smooth muscle. *Am J Physiol* 1986; 250: G50-G54.
48. Anand N, Paterson WG: Role of nitric oxide in esophageal peristalsis. *Am J Physiol* 1994; 266 (Gastrointest. Liver Physiol. 29): G123-G131
49. Sifrim DA, Janssens J: Inhibitory and excitatory mechanisms in the control of esophageal peristalsis in the cat. *Gastroenterology* 1995; 108: A691.
50. Sifrim DA, Janssens J, Vantrappen G: A wave of inhibition precedes primary peristaltic contractions in the human esophagus. *Gastroenterology* 1992; 103: 876-882
51. Christensen J: The esophagus. In: Christensen J, Wingate DL (eds): *A guide to gastrointestinal motility*. Bristol, John Wright, 1983; p. 75-100.
52. Schulze-Delzien K, Crane SA: Oxygen uptake and mechanical tension in esophageal smooth muscle from opossum and cat. *Am J Physiol* 1982; 242: G258-G262.
53. Biancani P, Hillemeier C, Bitar K, Makhlof G: Contraction mediated by Ca^{++} influx in the esophagus and by Ca^{++} release in the LES. *Am J Physiol* 1987; 253: G760-G766.

54. Hornby PJ, Abrahams TP: Central control of lower esophageal sphincter relaxation. *Am J Med* 2000; 108(4A): 90S-98S
55. Holloway RH, Hongo M, Berger K, McCallum RW: Gastric distension: a mechanism for postprandial gastroesophageal reflux. *Gastroenterology* 1985; 89: 779-784
56. Orlando RC: Overview of the mechanisms of gastroesophageal reflux. *Am J Med* 2001; 111(8A): 174S-177S
57. Holloway RH: Systemic pharmacomodulation of transient lower esophageal sphincter relaxations. *Am J Med* 2001; 111(8A): 178S-185S
58. Mittal RK, Holloway RH, Penagini R, et al: Transient lower esophageal sphincter relaxation. *Gastroenterology* 1995; 109: 601-610
59. Rydberg L, Ruth M, Lundell L: Mechanism of action of antireflux procedures. *Br J Surg* 1999; 86: 405-410.
60. Straathof JWA, Ringers J, Masclee AAM: Prospective study of the effect of laparoscopic Nissen fundoplication on reflux mechanisms. *Br J Surg* 2001; 88: 1519-1524
61. Gefland DW: The multiphasic upper gastrointestinal examination. *Radiol Clin North Am* 1994; 32: 1067-1081.
62. Friedland GW: The esophagus: diaphragmatic hernias. In: Taveras JM, Ferrucci JT (eds): *Radiology. Diagnosis- Imaging- Intervention*, vol. IV, chapter 12. Philadelphia, Lippincott Co, 1989.
63. Ott DJ, Glauser SJ, Ledbetter MS, et al: Association of hiatal hernia and gastroesophageal reflux: correlation between presence and size of hiatal hernia and 24-hour pH monitoring of the esophagus. *AJR* 1995; 165: 557-559.
64. Hewson EG, Ott DJ, et al: Manometry and Radiology: complementary studies in the assessment of the esophageal motility disorders. *Gastroenterology* 1990; 98: 626-632.
65. Mauer AH, Heyman S, Vitti RA, Winzelberg GG: Gastrointestinal Nuclear Medicine. In: Siegel R, Kirchner P (eds): *Nuclear Medicine: Self-study program I*. New York, Raven, 1988; p. 59-69.
66. Sander R, Frankenberger U: The use of endoscopy in patients with gastrointestinal motility problems. *J Clin Gastroenterol* 2001; 33: 185-190.

67. Vaezi MF, Richter JE: Diagnosis and management of achalasia. American College of Gastroenterology Practice Parameter Committee. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2406-2412.
68. Blustein PK, Beck PL, Meddings JB, et al: The utility of endoscopy in the management of patients with gastroesophageal reflux symptoms. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 2508-2512.
69. Savary M, Miller G: *Der esophagus, Lehrbuch und endoskopischer Atlas*. Solothurn, Verlag Gassman AG, 1977; p. 135.
70. Lundell LR, Dent J, Bennett J, et al: Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut* 1999; 45: 172-180.
71. El Khoury J, Sahai AV: Endoscopy in Barrett's esophagus. Surveillance during reflux management and new advances in the diagnosis and early detection of dysphagia. *Chest Surg Clin North Am* 2002; 12: 47-58.
72. Vantrappen G, Clouse RE, Corazziari E, et al: A systematic approach to esophageal manometry: required measurements and technical standards. *Gastroenterol Intern* 1989; 2: 150-154.
73. Walamies MA: Perception of esophageal manometry. *Dis Esophagus* 2002; 15: 46-49.
74. Dalton CB: The manometric study. In: Castell DO, Richter JE, Dalton CB (eds), *Esophageal motility testing*. Elsevier, 1987; p. 35-60.
75. Stein HJ, Leibermann-Meffert D, DeMeester TR, Siewert JR: Three-dimensional pressure image and muscular structure of the human lower esophageal sphincter. *Surgery* 1995; 117: 692-698.
76. Wetscher GJ, Hinder RA, Perdakis G, et al: Three-dimensional imaging of the lower esophageal sphincter in healthy subjects and gastroesophageal reflux. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 2327-2329.
77. Swift GG, Smith P, McKirdy H, Lowndes R: Vector volume analysis of the lower esophageal sphincter in achalasia and the effect of balloon dilation. *Dis Esoph* 2001; 14: 54-56.
78. Clouse RE, Staiano A: Topography of normal and high-amplitude esophageal peristalsis. *Am J Gastroenterol* 1993; 265 (Gastrointest Liver Physiol 24): G1098-G1107.

79. Brasseur JG, Dodds WJ: Interpretation of intraluminal manometric measurements in terms of swallowing mechanisms. *Dysphagia* 1991; 6: 100-119.
80. Smout AJPM: Manometry of the gastrointestinal tract: toy or tool? *Scand J Gastroenterol* 2001; 36(Suppl 234): 22-28.
81. Chrysos E, Athanasakis E, Xynos E: 24-hour ambulatory versus stationary esophageal manometry in evaluation of esophageal motility in patients with gastroesophageal reflux disease. *Digestion* 2002; 66: 1-8.
82. Skinner D, Belsey R: Esophageal function tests. In: Skinner D, Belsey R (eds): *Management of Esophageal Disease*. Philadelphia, WB Saunders Co, 1988; p.81-96.
83. Richter J, DeMeester TR, Wu W, et al: Normal 24-hour esophageal pH values: influence of age and gender. *Gastroenterology* 1990; 98: A112.
84. Mattox HE, Richter JE: Prolonged ambulatory esophageal pH monitoring in the evaluation of gastroesophageal reflux disease. *Am J Med* 1990; 89: 345-356.
85. Johnson LF, DeMeester TR: Development of the 24-hour intraesophageal pH monitoring composite scoring system. *J Clin Gastroenterol* 1986; 8 (Suppl 1): 52-58.
86. Lam HG, Breumelhof R, van Berge Henegouwen GP, Smout AJ: Temporal relationship between episodes of non-cardiac chest pain and abnormal oesophageal function. *Gut* 1994; 35: 733-736.
87. Wiener GJ, Morgan TM, Copper JB, et al: Ambulatory 24-hour esophageal pH monitoring. Reproducibility and variability of pH parameters. *Dig Dis Sci* 1988; 33: 1127-1133.
88. Richter J, Hackshaw B, Wu W: Edrophonium: a useful provocative test for esophageal chest pain. *Ann Intern Med* 1985; 103: 14-21.
89. Landon R, Ouyang A, Snape W, et al: Provocation of esophageal chest pain by ergonovine or edrophonium. *Gastroenterology* 1981; 81: 10-14.
90. Barish C, Castell D, Richter J: Graded esophageal balloon distention. A new provocation test for non-cardiac chest pain. *Dig Dis Sci* 1986; 31: 1292-1298.
91. Hewson EG, Sinclair JW, Dalton CB, et al: Acid perfusion test: does it have a role in the assessment of non-cardiac chest pain? *Gut* 1989; 30: 305-310.
92. Richter JE, Hewson EG, Sinclair JW, Dalton CB: Acid perfusion test and 24-hour esophageal pH monitoring with symptom index: comparison of tests for esophageal acid sensitivity. *Dig Dis Sci* 1991; 36: 565-571.

93. Frobert O, Funch-Jensen P, Bagger JP: Diagnostic value of esophageal studies in patients with angina-like chest pain and normal coronary angiograms. *Ann Intern Med* 1996; 124: 959-969.
94. Kasapidis P, Xynos E, Mantides A, et al: Differences in manometry and 24-h ambulatory pH-metry between patients with and without endoscopic or histological esophagitis in gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 1893-1899.
95. de Haro LM, Ortiz A, Parrilla P, et al: Intestinal metaplasia in patients with columnar lined esophagus is associated with high levels of duodenogastroesophageal reflux. *Ann Surg* 2001; 233: 34-38.
96. Lagergren J, Bergstrom R, Lingren A, Nyren O: Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1999; 340: 825-831.
97. Vaezi MF, Richter JE: Duodenogastroesophageal reflux and methods to monitor nonacidic reflux. *Am J Med* 2001;111 (8A): 160S-168S.
98. Chen MF, Wang CS: A prospective study of the effect of cholecystectomy on duodenogastric reflux in humans using 24-hour gastric hydrogen monitoring. *Surg Gynecol Obstet* 1992; 175: 52-56.
99. Bechi P, Paucciani F, Baldini F, et al. Long-term ambulatory enterogastric reflux monitoring: Validation of a new fiberoptic technique. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 1297-1306.
100. Fein M, Fuchs KH, Bohrer T, et al. Fiberoptic Technique for 24-Hour Bile Reflux Monitoring: Standards and Normal Values for Gastric Monitoring. *Dig Dis Sci* 1996; 41(1): 216-225.
101. Champion G, Richter JE, Vaezi MF, Singh S, Alexander R. Duodenogastroesophageal reflux: relationship to pH and importance in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 1994; 107: 747-754.
102. Dodds WJ, Dent J, Hogan WJ, et al: Mechanisms of gastroesophageal reflux in patients with reflux esophagitis. *N Engl J Med* 1982; 307: 1547-1552.
103. Galmishe JP, Janssens J: The pathophysiology of gastro-oesophageal reflux disease: an overview. *Scand J Gastroenterol* 1995; 30(Suppl) 211: 7-18.
104. Bonavia I, DeMeester TR, et al: Length of the distal esophageal sphincter and competency of the cardia. *Am J Surg* 1986; 151: 25-34.

105. Schoeman MN, Tippet M, Akkermans LMA, et al: Mechanisms of gastroesophageal reflux in ambulant healthy human subjects. *Gastroenterology* 1995; 108: 83-91.
106. Koop H: Gastroesophageal reflux disease and Barrett's esophagus. *Endoscopy* 2002; 34: 97-103.
107. Sifrim D, Tack J, Lerut T, Janssens J: Transient lower esophageal sphincter relaxation and esophageal body muscular contractile response in reflux esophagitis. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 1293-1300.
108. Grossi L, Ciccaglione AF, Travaglini N, Marzio L: Transient lower esophageal sphincter relaxations and gastroesophageal reflux episodes in healthy subjects and GERD patients during 24 hours. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 815-821.
109. Sifrim D, Holloway RH, Sinly J, et al: Composition of the postprandial refluxate in patients with gastro-esophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 647-655.
110. Barham CP, Gottley DC, Millis A, Anderson D: Oesophageal acid clearance in patients with severe reflux oesophagitis. *Br J Surg* 1995; 82: 333-337.
111. 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; 94: 1464-1467.
112. Shaker R, Kahrilas PJ, Dodds WJ, Hogan WJ: Oesophageal clearance of small amounts of equal or less than one millilitre of acid. *Gut* 1992; 33: 7-10.
113. Orlando RC: the pathogenesis of gastroesophageal reflux disease: The relationship between epithelial defense, dysmotility and acid exposure. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 3S-7S.
114. Cadiot G, Bruhat A, Rigaud D, et al: Multifactorial analysis of pathophysiological factors in reflux oesophagitis. *Gut* 1997; 40: 167-174.
115. Sloan S, Rademaker AW, Kahrilas PJ: Determinants of gastroesophageal junction incompetence: hiatal hernia, lower esophageal sphincter, or both? *Ann Intern Med* 1992; 117: 977-982.
116. Sloan S, Kahrilas PJ: Impairment of esophageal emptying with hiatal hernia. *Gastroenterology* 1991; 100: 596-601.
117. Stacher G, Lenglinger J, Bergmann H, et al: Gastric emptying: a contributory factor in gastro-oesophageal reflux activity? *Gut* 2000; 47: 661-666.

118. Locke GR, Talley NJ, Fett SL, et al: Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmsted county, Minnesota. *Gastroenterology* 1997; 112: 1448-1456.
119. Carlsson R, Dent J, Watts R, et al: Gastro-oesophageal reflux disease in primary care: an international study of different treatment strategies with omeprazole. International GORD Study Group. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10: 119-124.
120. Venables TL, Newland RD, Patel AC, et al: Omeprazole 10mg once daily, omeprazole 20mg once daily, or ranitidine 150mg twice daily, evaluated as initial therapy for the relief of symptoms of gastro-oesophageal reflux disease in general practice. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 965-973.
121. Marshall RE, Anggiansah A, Manifold DK, et al: Effect of omeprazole 20 mg twice daily on duodenogastric and gastro-oesophageal bile reflux in Barrett's oesophagus. *Gut* 1998; 43: 603-606.
122. Horgan S, Pellegrini CA: Surgical treatment of gastroesophageal reflux disease. *Surg Clin North Am* 1997; 77: 1063-1082.
123. Nissen R: Eine einfache Operation zur Beeinflussung der Refluxoesophagitis. *Schweiz Med Wochenschr* 1956; 86: 590-592.
124. Nissen R, Rosetti M: Surgery of hiatal and other diaphragmatic hernias. *J Intern Coll Surg* 1965; 43: 663-674.
125. Chryso E, Tzortzinis A, Tsiaoussis J, Athanasakis H, Vassilakis JS, Xynos E: Prospective randomized trial comparing Nissen to Nissen-Rossetti technique for laparoscopic fundoplication. *Am J Surg* 2001; 182: 215-221.
126. Jobe BA, Wallace J, Hansen PD, Swanstrom LL: Evaluation of laparoscopic Toupet fundoplication as a primary repair for all patients with medically resistant gastroesophageal reflux. *Surg Endosc* 1997; 11: 1080-1083.
127. Oleynikov D, Eubanks TR, Oelschlager BK, Pellegrini CA: Total fundoplication is the operation of choice for patients with gastroesophageal reflux and defective peristalsis. *Surg Endosc* 2002; 16: 909-913.
128. Dor J, Humbert P, Dor V, Figarella J: L' interet de la technique modifiee la prevention du reflux après cardiomyotomie extra muqueuse de Heller. *Mem Acad Chir* 1962; 88: 881-883.
129. Watson DI, Mathew G, Pike GK, Jamieson GG: Comparison of anterior, posterior and total fundoplication using a viscera model. *Dis Esophagus* 1997; 10: 110-114.

130. Anderson JA, Myers JC, Watson DI, Gabb M, Mathew G, Jamieson GG: Concurrent fluoroscopy and manometry reveal differences in laparoscopic Nissen and anterior fundoplication. *Dig Dis Sci* 1998; 43: 847-853.
131. Watson DI, Jamieson GG, Pike GK, Davies N, Richardson M, Devitt PG: Prospective randomized double-blind trial between laparoscopic Nissen fundoplication and anterior partial fundoplication. *Br J Surg* 1999; 86: 123-130.
132. Tsiaoussis J, Chrysos E, Athanasakis H, Xynos E, Vassilakis JS: Open versus laparoscopic Nissen Fundoplication. 7th International Congress of the European Association for Endoscopic Surgery. Linz, June, 1999. Abstract Book, p: 62.
133. Blomqvist AM, Lonroth H, Dalenbock J, Lundell L: Laparoscopic or open fundoplication? A complete cost analysis. *Surg Endosc* 1998; 12: 1209-1212.
134. Hinder RA, Smith SL, Klingler PJ, Branton SA, Floch NR, Seelig MH: Laparoscopic antireflux surgery. It's a wrap! *Dig Surg* 1999; 16: 7-11.
135. Hinder RA, Filipi CJ, Wetscher G, et al: Laparoscopic Nissen fundoplication is an effective treatment for gastroesophageal reflux disease. *Ann Surg* 1994; 220: 472-483.
136. Blomqvist A, Lonroth H, Dalenback J, Ruth M, Wiklund I, Lundell L: Quality of life assessment after laparoscopic and open fundoplications. Results of a prospective clinical study. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 1052-1058.
137. Mathew G, Watson DI, Myers JC, Holloway RH, Jamieson GG: Oesophageal motility before and after laparoscopic Nissen fundoplication. *Br J Surg* 1997; 84: 1465-1469.
138. Watson DI, Jamieson GG: Antireflux surgery in the laparoscopic era. *Br J Surg* 1998; 85: 1173-1184.
139. Klingler PJ, Bammer T, Wetscher GJ, et al: Minimally invasive surgical techniques for the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis* 1999; 17: 23-26.
140. Zornig C, Strate U, Fibbe C, Emmermann A, Layer P: Nissen vs Toupet laparoscopic fundoplication: A prospective randomized study of 200 patients with and without preoperative esophageal motility disorders. *Surg Endosc* 2002;16:758-766
141. Vassilakis JS, Xynos E, Kasapidis P, Chrysos E, Mantides A, Nicolopoulos N: The effect of floppy Nissen fundoplication on esophageal and gastric motility in gastroesophageal reflux. *Surg Gynecol Obstet* 1993; 177: 608-616.

142. Anvari M, Allen C, Borm A: Laparoscopic Nissen fundoplication is a satisfactory alternative to long-term omeprazole treatment. *Br J Surg* 1995; 82: 938-942.
143. Watson DI, Foreman D, Devitt PG, Jamieson GG: Preoperative endoscopic grading of esophagitis versus outcome after laparoscopic Nissen fundoplication. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 222-225.
144. Thoman DS, Hui TT, Spyrou M, Phillips EH: Laparoscopic antireflux surgery and its effect on cough in patients with gastroesophageal reflux disease. *J Gastrointest Surg* 2002;6:17-21
145. Hinder RA, Klingler PJ, Perdakis G, Smith SL: Management of the failed antireflux operation. *Surg Clin N Am* 1997; 77: 1083-1098.
146. Perdakis G, Hinder RA, Wetscher GJ: Nissen fundoplication for gastroesophageal reflux disease: Laparoscopic fundoplication-technique and results. *Dis Esophagus* 1996; 9: 272-277.
147. Wetscher GJ, Glaser K, Wieschemeyer T, Gadenstaetter M, Prommegger R, Profanter C: Tailored antireflux surgery for gastroesophageal reflux disease: effectiveness and risk of postoperative dysphagia. *World J Surg* 1997; 21: 605-610.
148. Spivak H, Lelcuk S, Hunter JG: Laparoscopic surgery of the gastroesophageal junction. *World J Surg* 1999; 23: 356-367.
149. Blom D, Peters JH, DeMeester TR, et al: Physiologic mechanism and preoperative prediction of new-onset dysphagia after laparoscopic Nissen fundoplication. *J Gastrointest Surg* 2002;6:22-27
150. McGouran R, Galloway J, Wells F, Hendrie O: Is yield pressure at the cardia increased by effective fundoplication. *Gut* 1989; 30: 1309-1312.
151. DeMeester TR, Ireland AP: Gastric pathology as an initiator and potentiator of gastroesophageal reflux disease. *Dis Esophagus* 1997; 10: 1-8.
152. Johnsson F, Holloway RH, Ireland AC, Jamieson GG, Dent J: Effect of fundoplication on transient lower oesophageal sphincter relaxation and gas reflux *Br J Surg* 1997; 84: 686-689.
153. Wijnhoven BPL, Salet GAM, Roelofs JMM, Smout AJPM, Akkermans LMA, Gooszen HG: Function of the proximal stomach after Nissen fundoplication. *Br J Surg* 1998; 85: 267-271.

154. So JBY, Zeitel SM, Rattner DW: Outcome of atypical symptoms attributed to gastroesophageal reflux treated by laparoscopic fundoplication. *Surgery* 1998; 124: 28-32.
155. Soper NJ, Dunnegan D: Anatomic fundoplication failure after laparoscopic antireflux surgery. *Ann Surg* 1999;5:669-677
156. Awad ZT, Anderson PI, Sato K, Roth TA, Gerhardt J, Filipi CJ: Laparoscopic reoperative antireflux surgery. *Surg Endosc* 2001;15:1401-1407
157. Chrysos E, Tsiaoussis J, Athanasakis E, Zoras O, Vassilakis JS, Xynos E: Laparoscopic vs open approach for Nissen fundoplication. A comparative study. *Surg Endosc* 2002; 16: 1679-1684.
158. Raiser F, Hinder RA, Kraus MA, et al: Pitfalls in surgical management of gastroesophageal reflux disease. *Contemp Surg* 1996; 49: 189-194.
159. Barreca M, Oelschlager BK, Pellegrini CA: Outcomes of laparoscopic Nissen fundoplication in patients with the "hypercontractile esophagus". *Arch Surg* 2002;137:724-728
160. Liu JY, Woloshin S, Laycock WS, Schwartz LM: Late outcomes after laparoscopic surgery for gastroesophageal reflux. *Arch Surg* 2002; 137: 397-401
161. Granderath FA, Kamolz T, Schweiger UM, et al: Long-term results of laparoscopic antireflux surgery: Surgical outcome and analysis of failure after 500 laparoscopic antireflux procedures. *Surg Endosc* 2002; 16: 753-757
162. Hunter JG, Trus TL, Branum GD, Waring JP, Wood WC: A physiologic approach to laparoscopic fundoplication for gastroesophageal reflux disease. *Ann Surg* 1996; 223: 673-687
163. Cadiere GB, Himpens J, Rajan A, et al: Laparoscopic Nissen fundoplication: laparoscopic dissection technique and results. *Hepatogastroenterology* 1997; 44:4-10
164. Shirazi SS, Schulze K, Soper RT: Long-term follow-up for treatment of complicated chronic reflux esophagitis. *Arch Surg* 1987;122:548-552
165. Jamieson GG: The results of anti-reflux surgery and reoperative anti-reflux surgery. *Gullet* 1993; 3: 41-45.
166. Skinner DB: Surgical management of failed antireflux operations. *World J Surg* 1992; 16: 359-363.
167. Snell RS: Κλινική Ανατομική. Ελληνική Έκδοση, Αθήνα, Εκδόσεις Λίτσας 1992, Τόμος Α, σελ. 218-223.

168. Way LW: Stomach and Duodenum. In: Way LW (ed): Current Surgical Diagnosis and Treatment, 10th ed. Appleton & Lange, Norwalk, Connecticut, 1994; p. 472-504.
169. Kelly KA: Motility of the stomach and gastroduodenal junction. In: Johnson LR (ed): Physiology of the Gastrointestinal Tract. New York: Raven Press, 1981; p. 393-410.
170. Schulze-Delrieu K, Ehrlein HJ, Blum AL: Mechanisms of the pylorus. In: Akkermans LMA, Johnson AG, Read NW (eds): Gastric and Gastroduodenal Motility. New York, UK, Sydney: Praeger, 1984; p. 87-102.
171. Βασιλάκης ΣΙ: Κινητικότητα του Πεπτικού Συστήματος. Πρωτοπαθείς, Δευτεροπαθείς και Μετεγχειρητικές Κινητικές Διαταραχές και Σύνδρομα: Παθοφυσιολογία, Διάγνωση-Ποσοτικοποίηση, Χειρουργική Θεραπεία. Αθήνα, Εκδόσεις Λίτσας, 2001, σελ. 159-162.
172. Daniel EE, Allescher HD: Structure of the pyloric region. In: van Nueten JM, Schuurkes JAJ, Akkermans LMA (eds): Gastro-Pyloro-Duodenal Coordination. Wrighton Biomedical Publishing LTD, Great Britain 1990; p. 19-34.
173. Furness JB, Costa M: The Enteric Nervous System. Churchill Livingstone, New York, 1987; p. 44-45.
174. Allescher HD, Daniel EE, Dent J, Fox JET, Kostolanska F: Extrinsic and intrinsic neural control of pyloric sphincter pressure. J Physiol 1988; 401: 17-38.
175. Wood JD: Neural mechanisms of gastroduodenal coordination. In: van Nueten JM, Schuurkes JAJ, Akkermans LMA (eds): Gastro-Pyloro-Duodenal Coordination. Wrighton Biomedical Publishing LTD, Great Britain 1990; p. 35-66.
176. Cannon WB, Lieb CW: The receptive relaxation of the stomach. Am J Physiol 1911; 29: 267-273.
177. Stoddard CJ, Vassilakis JS, Duthie HL: Highly selective vagotomy or truncal vagotomy and pyloroplasty for chronic duodenal ulceration: a randomized, prospective clinical study. Br J Surg 1978; 65: 793-796.
178. Wilbur BG, Kelly KA: Gastrin pentapeptide decreases canine gastric transmural pressure. Gastroenterology 1974; 67: 1139-1142.
179. Debas HT, Farooq OF, Grossman MI: Inhibition of gastric emptying is a physiological action of cholecystokinin. Gastroenterology 1975; 68: 1211-1217.
180. Valenzuela JE: Effect of intestinal hormones and peptides on intragastric pressure in dogs. Gastroenterology 1976; 71: 766-769.

181. Brown JCV, Mutt V, Dryburgh JR: The further purification of motilin, a gastric motor activity stimulating polypeptide from the mucosa of the small intestine of dogs. *Can J Physiol Pharmacol* 1971; 49: 399-405.
182. Duthie HL, Kwong NK, Brown BH, Whittaker GE: Pacesetter potential of human gastroduodenal junction. *Gut* 1971; 12: 250-256.
183. Meyer JH, Mandiola S, Shadchehr A, Cohen M: Dispersion of solid food by the canine stomach [Abstract]. *Gastroenterology* 1977; 72: 1102.
184. Itoh Z: Hormones, peptides, opioids and postanoids in normal gastric contractions. In: Akkermans LMA, Johnson AG, Read NW (eds): *Gastric and Gastroduodenal Motility*. Praeger, New York, UK, 1984; p. 41-59.
185. Morgan KG, Schmaltz PF, Go VLM, Szurszewski JH: Electrical and mechanical effects of molecular variants of CCK on antral smooth muscle. *Am J Physiol* 1978; 235: E324-E329.
186. Fox JET, Daniel EE, Jury J, Robotham H: The mechanism of motilin excitation of the canine small intestine. *Life Sci* 1984; 34: 1001-1004.
187. Sarna SK, Kitai R, Muniappan K, Marzio L, Daniel EE, Waterfall WE: Gastroduodenal coordination: a computer analysis [Abstract]. In: Duthie HL (ed): *Gastroduodenal Motility in Health and Disease*. MTP, Lancaster 1978; p. 271-274.
188. Bortoff A: Intramural control of gastro-duodenal coordination. In: van Nueten JM, Schuurkes JAJ, Akkermans LMA: *Gastro-Pyloro-Duodenal Coordination*. Wrighton Biomedical Publishing LTD, Great Britain 1990; p. 83-95.
189. Grundy D: Vagal control of gastrointestinal function. *Bailliere's Clin Gastroenterol* 1988; 2: 23-43.
190. Allescher HD: Extrinsic nerves and hormones. In: van Nueten JM, Schuurkes JAJ, Akkermans LMA: *Gastro-Pyloro-Duodenal Coordination*. Wrighton Biomedical Publishing LTD, Great Britain 1990; p. 97-126.
191. Ehrlein HJ, Schemann M: Influence of food constituents. In: van Nueten JM, Schuurkes JAJ, Akkermans LMA: *Gastro-Pyloro-Duodenal Coordination*. Wrighton Biomedical Publishing LTD, Great Britain 1990; p. 138-151.
192. Dooley CP, Valenzuela JE: Antropyloroduodenal activity during gastric emptying of liquid meals in humans. *Am J Physiol* 1988; 255: G93-G98.
193. Houghton LA, Read NW, Hedde R, et al: Relationship of the motor activity of the antrum, pylorus, and duodenum to gastric emptying of a solid-liquid mixed meal. *Gastroenterology* 1988; 94: 1985-1991.

194. Read NW: Influences on gastric and intestinal motor activity caused by events occurring at distant parts of the gut. In: Akkermans LMA, Johnson AG, Read NW (eds): *Gastric and Gastroduodenal Motility*. Praeger, New York, UK, 1984; p. 60-73.
195. Maes B: Physiology of gastric emptying. In: Maes B (ed): *Measurement of Gastric Emptying Using Dynamic Breath Analysis (Thesis)*, Leuven 1994; p. 1-13.
196. Azpiroz F: Control of gastric emptying by gastric tone. *Dig Dis Sci* 1994; 39 (Suppl): 18S-19S.
197. Houghton LA, Read NW, Heddle R, et al: Motor activity of the gastric antrum, pylorus and duodenum under fasted conditions and after a liquid meal. *Gastroenterology* 1988; 94: 1276-1284.
198. Camilleri M, Prather CM: Axial forces during gastric emptying in health and models of disease. *Dig Dis Sci* 1994; 39 (Suppl): 14S-17S.
199. Edelbrock M, Horowitz M, Maddox A, et al: Gastric emptying and intragastric distribution of oil in the presence of a liquid or solid meal. *J Nucl Med* 1992; 33: 1283-1290.
200. King PM, Heading RC, Pryde A: The coordinated motor activity of the human gastroduodenal region. *Dig Dis Sci* 1985; 30: 219-224.
201. Lake-Bakaar G, Teblich M: Drugs and gut motility. In: Akkermans LMA, Johnson AG, Read NW (eds): *Gastric and Gastroduodenal Motility*. Praeger, New York, UK, 1984; p. 299-313.
202. Schuurkes JAJ, van Nueten JM: Pharmacological modulation of gastro-duodenal coordination. In: van Nueten JM, Schuurkes JAJ, Akkermans LMA: *Gastro-Pyloro-Duodenal Coordination*. Wrighton Biomedical Publishing LTD, Great Britain 1990; p. 155-166.
203. Eyre-Brook IA, Smallwood R, Johnson AG: Human antroduodenal motility, pyloric closure and domperidone. *Scand J Gastroenterol* 1984; 19 (Suppl 92): 4-7.
204. Taniyama K, Nakayama S, Takeda K, et al: Cisapride stimulates motility of the intestine via the 5-hydroxytryptamine receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 1991; 258: 1098-1104.
205. Chaudhuri TK, Fink S: Pharmaceuticals and gastric emptying. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 223-230.

206. Allescher HD, Daniel EE: Role of NO in pyloric, antral, and duodenal motility and its interaction with other inhibitory mediators. *Dig Dis Sci* 1994; 39 (Suppl): 73S-75S.
207. Allescher HD, Tougas G, Vergara P, Lu S, Daniel EE: Nitric oxide as a putative non-adrenergic non-cholinergic inhibitory transmitter in the canine pylorus in vivo. *Am J Physiol* 1992; 262: G695-G702.
208. Allescher HD, Willis S, Schusdziarra V, Classen M: Interaction of the L-arginine NO pathway with VIP release in rat ileum and stomach [Abstract]. *J Gastrointest Motil* 1993; 5: 177.
209. Wade PR, Tamir H, Kirschgessner AL, Gershon MD: Analysis of the role of 5-HT in the enteric nervous system using anti-idiotopic antibodies of 5-HT receptors. *Am J Physiol* 1994; 226(3): G403-G416.
210. Fioramonti J, Dupuy C, Dupuy J, Bueno L: The mycotoxin deoxynivalenol, delays gastric emptying through serotonin-3 receptors in rodents. *J Pharmacol Exp Ther* 1993; 266: 1255-1260.
211. Itoh Z, Mizumoto A, Iwanaga Y, Yoshida N, Torii K, Wakabayashi K: Involvement of 5-hydroxytryptamine 3 receptors in regulation of interdigestive gastric contractions by motilin in the dog. *Gastroenterology* 1991; 100: 901-908.
212. Graf S, Sarna SK: 5-HT-induced jejunal motor activity: enteric locus of action and receptor subtypes. *Am J Physiol* 1996; 270: G992-G1000.
213. Brown NJ, French SJ, Rumsey RD, Read NW: The effect of a 5-HT₃-antagonist on the ileal brake mechanism in the rat. *J Pharm Pharmacol* 1991; 43: 517-519.
214. Tack J, Coulie B, Wilmer A, Peeters T, Janssens J: Actions of the 5-hydroxytryptamine 1 receptor agonist sumatriptan on interdigestive gastrointestinal motility in man. *Gut* 1998; 42: 36-41.
215. Mitsutani M, Neya T, Nakayama S: Ascending contraction mediated by 5-hydroxytryptamine 3 receptors in canine small intestine. *Am J Physiol* 1992; 263: G306-G311.
216. Koutsoumbi P, Epanomeritakis E, Tsiaoussis J, et al: The effect of erythromycin on human esophageal motility is mediated by serotonin receptors. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3388-3392.
217. Freeman AJ, Cunningham KT, Tyers MB: Selectivity of 5-HT₃ antagonists and antiemetic mechanisms of action. *Anticancer Drugs* 1992; 3: 79-85.

218. Brown NJ, Horton A, Rumsey RD, read NW: Granisetron and ondansetron: effects on the ileal brake mechanism in the rat. *J Pharm Pharmacol* 1993; 45: 521-524.
219. Yuan SY, Bornstein JC, Furness JB: Investigation of the role of 5-HT₃ and 5-HT₄ receptors in ascending and descending reflexes to the circular muscle of guinea pig small intestine. *Br J Pharmacol* 1994; 112: 1095-1100.
220. Borman RA, Burleigh DE: Functional evidence for a 5-HT_{2B} receptor mediating contraction of longitudinal muscle in human small intestine. *Br J Pharmacol* 1995; 114: 1525-1527.
221. Itoh Z, Nakay M, Suzuki T, Arai H, Wakabayashi K: Erythromycin mimics exogenous motilin in gastrointestinal contractile activity in dogs. *Am J Physiol* 1984; 247: G688-G694.
222. Depoortere I, Peeters TL, Vantrappen G: Erythromycin modulates motilin receptor density in rabbit [Abstract]. *Gastroenterology* 1989; 96(Suppl): A119.
223. Kawamura O, Sekiguchi T, Kusano M, Nishioka T, Itoh Z: Effect of erythromycin on interdigestive gastrointestinal contractile activity and plasma motilin concentration in humans. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 870-876.
224. Annese V, Janssens J, Vantrappen G, et al: Erythromycin accelerates gastric emptying by inducing antral contractions and improved gastroduodenal coordination. *Gastroenterology* 1992; 102: 823-828.
225. Pilot MA: Macrolides in roles beyond antibiotic therapy. *Br J Surg* 1994; 81: 1423-1429.
226. Otterson MF, Sarna SK: Gastrointestinal motor effects of erythromycin. *Am J Physiol* 1990; 259: G355-G363.
227. Janssens J, Peeters TL, Vantrappen G, et al: Improvement of gastric emptying in diabetic gastroparesis by erythromycin. *N Engl J Med* 1990; 322: 1028-1031.
228. Fraser R, Shearer T, Fuller J, et al: Erythromycin overcomes small intestinal feedback of antropyloroduodenal motility. *International Symposium on Pharmacotherapy of Gastrointestinal Motor Disorders*. Adelaide, September 1990; (P29): 76.
229. Mantides A, Xynos E, Chrysos E, Georgopoulos N, Vassilakis JS: The effect of erythromycin in gastric emptying of solids and hypertonic fluids in healthy subjects. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 198-202.
230. Berger SA, Keshavarian A, Demeo MT, Mobarhan S: Erythromycin in chronic intestinal pseudo-obstruction [Letter]. *J Clin Gastroenterol* 1990; 12: 363.

231. Petrakis J, Vrachassotakis N, Sciacca V, et al: Hyperglycemia attenuates erythromycin-induced acceleration of solid-phase gastric emptying in idiopathic and diabetic gastroparesis. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 396-403.
232. Fiorucci S, Distrutti E, Geri R, et al: Effect of acute and chronic administration of erythromycin on gastrointestinal motility in scleroderma patients. *Gastroenterology* 1993; 104: A507.
233. Fiorucci S, Distrutti E, Bassotti G, et al: Effect of erythromycin administration on upper gastrointestinal motility in scleroderma patients. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29: 807-813.
234. Mozwecz H, Pavel D, Pitrak D, Orellana P, Schlesinger PK, Layden TJ: Erythromycin stearate as prokinetic agent in postvagotomy gastroparesis. *Dig Dis Sci* 1990; 35: 902-905.
235. Xynos E, Mantides A, Papageorgiou A, Fountos A, Pechlivanides G, Vassilakis JS: Erythromycin accelerates delayed gastric emptying of solids in patients after truncal vagotomy and pyloroplasty. *Eur J Surg* 1992; 58: 407-411.
236. Petrakis IE, Vrachassotakis N, Vassilakis JS, Sciacca V, Chalkiadakis G: Erythromycin enhances solid-phase gastric emptying in induced-hyperglycemia in patients with truncal vagotomy and pyloroplasty. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 937-945.
237. Hill AD, Walsh TN, Hamilton D, et al: Erythromycin improves emptying of the denervated stomach after oesophagectomy. *Br J Surg* 1993; 80: 879-881.
238. Carlson RG, Hocking MP, Courington KR, Sninsky CA, Vogel SB: Erythromycin enhances delayed gastric emptying in dogs after Roux-Y antrectomy. *Am J Surg* 1991; 161: 31-35.
239. Petrakis J, Vassilakis JS, Karkavitsas N, et al: Gastric emptying of solids is enhanced by erythromycin in patients with Roux-en-Y gastrojejunostomy. *Am J Surg* 1998; 133: 709-714.
240. Tzovaras G, Xynos E, Chrysos E, Mantides A, Vassilakis JS: The effect of intravenous erythromycin on esophageal motility in healthy subjects. *Am J Surg* 1996; 171: 316-319.
241. Chrysos E, Tzovaras G, Epanomeritakis E, et al: Erythromycin enhances oesophageal motility in patients with gastro-oesophageal reflux. *Aust N Z J Surg* 2001; 71: 98-102.
242. Holle GE, Steinbach E, Forth W: Effects of erythromycin in the dog upper gastrointestinal tract. *Am J Physiol* 1992; 253: G52-G59.

243. Matthijs G, Peeters TL, Vantrappen G: Ca²⁺ dependence of motilin induced contractions in rabbit and human duodenal muscle strips in vitro. *J Gastrointest Motil* 1989; 1: 47.
244. Qin XY, Pilot MA, Thompson H, Scott M: Effects of cholinoreceptor and 5-hydroxytryptamine 3 receptor antagonism on erythromycin induced canine intestinal motility disruption and emesis. *Br J Pharmacol* 1993; 108: 44-49.
245. Tulassay Z: Somatostatin and the gastrointestinal tract. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33 (Suppl 228): 115-121.
246. Schusdzarra V: Physiological significance of gastrointestinal somatostatin. *Hormone Res* 1988; 29: 75-78.
247. Burroughes AK, McCormick J: Somatostatin and octreotide in gastroenterology. *Aliment Pharmacol Therap* 1991; 5: 331-341.
248. Londong W, Angerer M, Kutz K, Landgraf R, Londong V: Diminishing efficacy of octreotide (SMS 201-995) on gastric functions of healthy subjects during one-week administration. *Gastroenterology* 1989; 96: 713-722.
249. Chen JDZ, Lin ZY, Edmunds MC, McCallum RW: Effects of octreotide and erythromycin on gastric myoelectrical and motor activities in patients with gastroparesis. *Dig Dis Sci* 1998; 43: 80-89.
250. Bassotti G, Germani U, Calcara C, Spinozi F, Roselli P, Morelli A: Effects of octreotide on manometric variables in patients with neuropathic abnormalities of the small bowel. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 1634-1639.
251. von der Ohe MR, Camilleri M, Thomforde GM, Klee GG: Differential regional effects of octreotide on human gastrointestinal motor function. *Gut* 1995; 36: 743-748.
252. Camilleri M, Colemont LJ, Phillips SF, et al: Human gastric emptying and colonic filling of solids characterized by a new method. *Am J Physiol* 1989; 257: G284-G290.
253. Stoddard CJ: Intraluminal myoelectrical recording. In: Akkermans LMA, Johnson AG, Read NW (eds): *Gastric and Gastroduodenal Motility*. Praeger, New York, UK, 1984; p. 175-182.
254. Mantides A, Stefanides G, Kioulanis J, Tzovaras G, Epanomeritakis E, Xynos E: Cutaneous electrogastronomy for the assessment of gastric myoelectrical activity in type I diabetes mellitus. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1190-1193.

255. Smout AJPM, Jebbink HJA, Samsom M: Acquisition and analysis of electrogastrographic data. The Dutch experience. In: Chen JZ, McCallum RW (eds): *Electrogastrography: Principles and Applications*. Raven Press Ltd, New York, 1994; p. 3-30.
256. Chen JZ, McCallum RW: Electrogastrographic parameters and their clinical significance. In: Chen JZ, McCallum RW (eds): *Electrogastrography: Principles and Applications*. Raven Press Ltd, New York, 1994; p. 45-73.
257. Vantrappen G, Jenssens J: Manometric techniques. In: Schuster mm (ed): *Atlas of Gastrointestinal Motility in Health and Disease*. Williams & Wilkins, Baltimore, 1993, p. 43-56.
258. Akkermans LMA, Fone DR, Dent J, van der Schee EJ, Horowitz M, Hedde R: Are isolated pyloric pressure waves really isolated? *Gastroenterology* 1988; 94: part 2, A4.
259. Aspiroz F, Malagelada JR: Physiological variations in canine gastric tone measured by an electronic barostat. *Am J Physiol* 1985; 248: G229-G237.
260. Read NW, Ai Janabi MN, Bates TE, Barber TC: Effect of gastrointestinal intubation on the passage of solid meal through the stomach and small intestine in humans. *Gastroenterology* 1983; 84: 1568-1572.
261. Holt S, Heading RC, Carter DC, Prescott LF, Tothill P: Effect of gel fibre on gastric emptying and absorption of glucose and paracetamol. *Lancet* 1979; i: 636-639.
262. Goldstraw P, Bach P: Gastric emptying after esophagectomy as assessed by plasma paracetamol concentrations. *Thorax* 1981; 36: 493-496.
263. Feldman M, Smith HJ, Simon TR: Gastric emptying of solid radiopaque markers: studies in healthy subjects and diabetic patients. *Gastroenterology* 1984; 87: 895-902.
264. Bateman DN, Whittington TA: Measurement of gastric emptying by real-time ultrasonography. *Gut* 1982; 23: 524-527.
265. King PM, Pryde A, Heading RC: Transpyloric fluid movement and antroduodenal motility in patients with gastro-esophageal reflux. *Gut* 1987; 28: 545-548.
266. Berstad A, Hausken T, Gilja OH, Thune N, Matre K, Odegaard S: Volume measurements of gastric antrum by 3-D Ultrasonography and flow measurements through the pylorus by Duplex technique. *Dig Dis Sci* 1994; 39 (Suppl): 97S-100S.
267. Vantrappen G: Methods to study gastric emptying. *Dig Dis Sci* 1994; 39 (Suppl): 91S-94S.

268. Hveem K, Jones KL, Chatterton BE, Horowitz M: Scintigraphic measurement of gastric emptying and ultrasonographic assessment of antral area: relation to appetite. *Gut* 1996; 38: 816-821.
269. Schwizer W, Maecke H, Fried M: Measurement of gastric emptying by magnetic resonance imaging in humans. *Gastroenterology* 1992; 103: 369-376.
270. Evans DF, Lamont G, Stehling MK, et al: Prolonged monitoring of the upper gastrointestinal tract using echo planar magnetic resonance imaging. *Gut* 1993; 34: 848-852.
271. Βασιλάκης ΣΙ: Κινητικότητα του Πεπτικού Συστήματος. Πρωτοπαθείς, Δευτεροπαθείς και Μετεγχειρητικές Κινητικές Διαταραχές και Σύνδρομα: Παθοφυσιολογία, Διάγνωση-Ποσοτικοποίηση, Χειρουργική Θεραπεία. Αθήνα, Εκδόσεις Λίτσας, 2001, σελ 203-227.
272. Akkermans LMA, Fone DR: Measurement of transit-oesophagus and stomach. In: Kamm MA, Lennard-Jones LE (eds): *Gastrointestinal transit. Physiology and pharmacology*. Wrighton, Petersfield 1991; p. 79-96.
273. Loo FD, Palmer DW, Soergel KH, Kalbfleisch JH, Wood CM: Gastric emptying in patients with diabetes mellitus. *Gastroenterology* 1984; 85: 485-494.
274. Prove J, Ehrlein HJ: Motor function of gastric antrum and pylorus for evacuation of low and high viscosity meals in dogs. *Gut* 1982; 23: 150-156.
275. Meyer JH, Dressman J, Fink AS, Amidon G: Effect of size and density on gastric emptying of indigestible solids. *Gastroenterology* 1985; 89: 805-813.
276. Moore JG, Datz FL, Christian PE, Greenberg E, Alazraki N: Effect of body posture on radionuclide measurements of gastric emptying. *Dig Dis Sci* 1988; 33: 1592-1595.
277. Goo T, Moore JG, Greenberg E, Alazraki NP: Circadian variation in gastric emptying of meals in humans. *Gastroenterology* 1987; 93: 515-518.
278. Christian PE, Moore JG, Sorenson JA, Coleman RE, Weish DM: Effects of meal size and correction technique on gastric emptying time: studies with two tracers and opposed detectors. *J Nucl Med* 1980; 21: 883-885.
279. Maurer AH, Knight LC, Vitti RA, Siegel JS, Krevsky B, Charkes ND: Geometrical mean vs left anterior oblique attenuation correction: affect on half emptying time, lag phase, and rate of gastric emptying. *J Nucl Med* 1991; 32: 2176-2180.

280. Maurer AH, Fisher RS: Scintigraphy. In: Schuster MM (ed): Atlas of Gastrointestinal Motility in Health and Disease. Williams and Wilkins, Baltimore 1993; p. 85-105.
281. Akkermans LMA, van Isselt JW: Gastric motility and emptying studies with radionuclides in research and clinical settings. Dig Dis Sci 1994; 39(Suppl): 95S-96S.
282. Sutton JA, Thompson S, Sobnack R: Measurement of gastric emptying rates by radioactive isotope scanning and epigastric impedance. Lancet 1985; i: 898-900.
283. Avill R, Mangnall YF, Bird NC, et al: A new non-invasive technique for measuring gastric emptying. Gastroenterology 1987; 92: 1019-1026.
284. Choos Y, Maes B, Geypens B, et al: Measurement of gastric emptying rate of solids by means of carbon labeled octanoic acid breath test. Gastroenterology 1993; 104: 1640-1647.
285. Maes BD, Ghos YF, Rutgeerts PJ, Hiele MI, Geypens B, Vantrappen G: [¹³C] Octanoic acid breath test to measure gastric emptying rate of solids. Dig Dis Sci 1994; 39(Suppl): 104S-106S.
286. Mossi S, Meyer-Wyss B, Berlinger C, et al: Gastric emptying of liquid meals measured noninvasively in humans with [¹³C] Acetate breath test. Dig Dis Sci 1994; 39(Suppl): 107S-109S.
287. Maes B, Choos Y, Geypens B, et al: The combined ¹³C-glycine/¹⁴C-octanoic acid breath test: a double carbon labeled breath test to monitor gastric emptying rate of liquids and solids. J Nucl Med 1994; 35: 824-831.
288. Familoni BO, Kingma YJ, Bowes KL: Noninvasive assessment of human gastric motor function. IEEE Trans Biomed Eng BME 1987; 34: 30-36.
289. Pennathur A, Cioppi M, Fayad J, Little A: Erythromycin, motilin, and the esophagus. Surgery 1993; 114: 295-299.
290. Chaussade S, Michopoulos S, Sogni P, Guerre J, Couturier D: Motilin agonist erythromycin increases human lower esophageal sphincter pressure by stimulation of cholinergic nerves. Dig Dis Sci 1994; 39: 381-384.
291. Dull JS, Raufman JP, Zakia MD, Strashum A, Straus EW: Successful treatment of gastroparesis with erythromycin in patients with progressive systemic sclerosis. Am J Med 1990; 89: 528-530.
292. Depoortere I, Peeters TL, Mattijs G, et al: Macrolide antibiotics are motilin receptor agonists [Abstract]. Hepatogastroenterology 1988; 35: 198.

293. Parkman HP, Vozzelli M, Ryan JP: The gastrokinetic effects of erythromycin: myogenic and neurogenic mechanisms of action in the rabbit stomach. *Am J Physiol* 1995; 269: G418-G426.
294. Inatomi N, Sato F, Marui S, Itoh Z, Omura S: Vagus-dependent and vagus-independent mechanisms of action of erythromycin derivative EM574 and motilin in dogs. *Jpn J Pharmacol* 1996; 71: 29-38.
295. Sarna SK, Soegel KH, Koch TR, et al: Gastrointestinal motor effects of erythromycin in humans. *Gastroenterology* 1991; 101: 1488-1496.
296. Peeters TL: Erythromycin and other microlides as prokinetic agents. *Gastroenterology* 1993; 105: 1886-1899.
297. Ohtawa M, Mizumoto A, Hayashi N, Yanagida K, Itoh Z, Omura S: Mechanisms of gastroprokinetic effect of EM523, an erythromycin derivative, in dogs. *Gastroenterology* 1993; 104: 1320-1327.
298. Marzio L, Giocobbe A, Facciorusso D, Tonti P, Andrealli A, Lapenna D: Erythromycin accelerates gastric and gallbladder emptying through a cholinergic mechanism [Abstract]. *Gastroenterology* 1993; 104: A547.
299. Stolk MFJ, van Erpecum KJ, Koppeschaar HPF, et al: Effect of octreotide on fasting gall bladder emptying, antroduodenal motility, and motilin release in acromegaly. *Gut* 1995; 36: 755-760.
300. Benini L, Sembenini C, Heading RC, et al: Simultaneous measurement of gastric emptying of a solid meal by ultrasound and by scintigraphy. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2861-2865.
301. Camilleri M, Malagelada JR, Brown ML, Becker G, Zinsmeister AR: Relation between antral motility and gastric emptying in humans. *Am J Physiol* 1985; 249: G580-G585.
302. Bruley des Varannes S, Parys V, Ropert A, et al: Erythromycin enhances fasting and postprandial proximal gastric tone in humans. *Gastroenterology* 1995; 109: 32-39.
303. Fraser R, Shearer T, Fuller J, et al: Intravenous erythromycin overcomes small intestinal feedback in antral, pyloric and duodenal motility. *Gastroenterology* 1992; 103: 114-119.
304. Depoortere I, Peeters TL, Matthiis G, Cachet T, Hoogmartens J, Vantrappen G: Structure-activity relation of erythromycin-related microlides in inducing

- contractions and in displacing bound motilin in rabbit duodenum. *J Gastrointest Motil* 1989; 1: 150-159.
305. Coulie B, Tack J, Peeters T, Janssens J: Involvement of two different pathways in the motor effects of erythromycin on the gastric antrum in humans. *Gut* 1998; 43: 395-400.
306. Shiba Y, Mizumoto A, Satoh M, Inui A, Itoh Z, Omura S: Effect of nonpeptide motilin agonist EM523 on release of gut and pancreatic hormones in conscious dogs. *Gastroenterology* 1996; 110: 241-250.
307. Daniel E, Tougas G, Allescher HD, Vergara P, Fox-Threlkeld JA: Mediators and enteric nerve pathways controlling gastric emptying. *Dig Dis Sci* 1994; 39 (Suppl): 63S-68S.
308. van Berge Henegouwen MI, van Gulik ThM, Akkermans LMA, Jansen JBMJ, Gouma DJ: The effect of octreotide on gastric emptying at a dosage used to prevent complications after pancreatic surgery: a randomized, placebo-controlled study in volunteers. *Gut* 1997; 41: 758-762.
309. Ebert R: Control of gastric emptying by regulatory peptides. *Z Gastroenterol Verh* 1988; 23: 165-170.
310. Depoortere I, Peeters TL, Vantrappen G: Effect of erythromycin and of octreotide on motilin receptor density in the rabbit. *Regul Pept* 1991; 32: 85-94.
311. Mittal RK, Holloway RH, Dent J: Effect of atropine on the frequency of reflux and transient lower esophageal sphincter relaxation in normal subjects. *Gastroenterology* 1995; 109: 1547-1554.
312. Straathof JWA, Ringers J, Lamers CBHW, Masclee AAM: Provocation of transient lower esophageal sphincter relaxations by gastric distension with air. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2317-2323.
313. Wyman JB, Dent J, Hedde R, Dodds WJ, Toouli J, Downton J: Control of belching by the lower oesophageal sphincter. *Gut* 1990; 31: 639-646.
314. Penagini R, Schoeman MN, Dent J, et al: Motor events underlying gastroesophageal reflux in ambulant patients with reflux oesophagitis. *Neurogastroenterol Motil* 1996; 8: 131-141.
315. Kahrilas PJ, Shi G, Manka M, Joehl RJ: Increased frequency of transient lower esophageal sphincter relaxation induced by gastric distension in reflux patients with hiatal hernia. *Gastroenterology* 2000; 118: 688-695.

316. Kapur KC, Trudgill NJ, Riley SA: Mechanisms of gastro-oesophageal reflux in the lateral decubitus positions. *Neurogastroenterol Motil* 1998; 10: 517-522.
317. Ireland AC, Holloway RH, Toouli J, Dent J: Mechanisms underlying the antireflux action of fundoplication. *Gut* 1993; 34: 303-308.
318. Lundell L, Abrahamsson H, Ruth M, Rydberg L, Lonroth H, Olbe L: Long-term results of a prospective randomized comparison of total fundic wrap (Nissen-Rossetti) or semifundoplication (Toupet) for gastro-oesophageal reflux. *Br J Surg* 1996; 83: 830-835.
319. Karim SS, Panton ON, Finley RJ, et al: Comparison of total versus partial laparoscopic fundoplication in the management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Surg* 1997; 172: 375-378.
320. Farrell TM, Smith D, Metreveli RE, Richardson WS, Johnson AB, Hunter JG: Fundoplications resist reflux independent of in vivo anatomic relationships. *Am J Surg* 1999; 177: 107-110.
321. van Herwaarden MA, Samsom M, Smout AJPM: Excess gastroesophageal reflux in patients with hiatus hernia is caused by mechanisms other than transient LES relaxations. *Gastroenterology* 2000; 119: 1439-1446.
322. Wolf C, Timmer R, Breumelhof R, Seldenrijk CA, Smout AJPM: Prolonged measurement of lower oesophageal sphincter function in patients with intestinal metaplasia at the oesophagogastric junction. *Gut* 2001; 49: 354-358.
323. Richter J: Do we know the cause of reflux disease? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11(Suppl 1): S3-S9.
324. Little A, Cox M, Martin C, Dent J, Franzi S, Lavelle R: Influence of posture on transient lower oesophageal sphincter relaxation and gastroesophageal reflux in dogs. *J Gastroenterol Hepatol* 1989; 4: 49-54.
325. Bustorff-Silva J, Perez CA, Fonkalsrud EW, Hoh C, Raybould HE: Gastric emptying after fundoplication is dependent on changes in gastric volume and compliance. *J Pediatr Surg* 1999; 34: 1232-1235.
326. Vu MK, Straathof JWA, v.d. Schaar PJ, et al: Motor and sensory function of the proximal stomach in reflux disease and after laparoscopic Nissen fundoplication. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1481-1489.
327. Cuomo R, Grasso R, Sarnelli G, et al: Role of diaphragmatic crura and lower esophageal sphincter in gastroesophageal reflux disease: Manometric and pH-metric study of small hiatal hernia. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 2687-2694.