

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ – ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΓΕΝΙΚΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Σ.Ι. ΒΑΣΙΛΑΚΗΣ

**ΚΙΝΗΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ ΟΙΣΟΦΑΓΟΥ
ΚΑΙ ΤΗΣ ΟΡΘΟΠΡΩΚΤΙΚΗΣ ΠΕΡΙΟΧΗΣ
ΣΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ
ΠΑΡΑΛΛΗΛΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ**

Κλινικοεργαστηριακή Μελέτη

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

Του Χειρουργού
ΕΜΜΑΝΟΥΗΛ Η. ΕΠΑΝΩΜΕΡΙΤΑΚΗ

ΗΡΑΚΛΕΙΟ 1999

Στην Εύη

*τον Εκτορα
και τον Αρη*

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Βιογραφικό σημείωμα.....	7
Πρόλογος.....	11

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

I. ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗΣ ΤΟΥ ΟΙΣΟΦΑΓΟΥ.....	14
II. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΚΙΝΗΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΟΥ ΟΙΣΟΦΑΓΟΥ - ΡΥΘΜΙΣΤΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ.....	17
Φάση ηρεμίας.....	17
Φυσιολογία της κατάποσης.....	18
III. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΚΑΙ ΟΡΜΟΝΙΚΕΣ ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΚΙΝΗΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΟΙΣΟΦΑΓΟΥ.....	27
Σώμα του οισοφάγου.....	27
Κατώτερος οισοφαγικός σφιγκτήρας.....	29
IV. ΜΕΘΟΔΟΙ ΜΕΛΕΤΗΣ ΤΗΣ ΚΙΝΗΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΟΥ ΟΙΣΟΦΑΓΟΥ.....	31
Ακτινολογική.....	31
Μανομετρία οισοφάγου.....	33
Μέτρηση του ενδοοισοφαγικού pH.....	35
V. ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ – ΓΕΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΚΙΝΗΤΙΚΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ ΤΟΥ ΟΙΣΟΦΑΓΟΥ ΚΑΙ ΓΑΣΤΡΟΟΙΣΟΦΑΓΙΚΗΣ ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΗΣ.....	38
Διαταραχές του ΑΟΣ και του Φαρυγγοοισοφαγικού τμήματος.....	38
Διαταραχές του σώματος του οισοφάγου και του ΚΟΣ.....	39
Γενικά χαρακτηριστικά ΓΟΠ.....	41
VI. ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗΣ ΤΗΣ ΟΡΘΟΠΡΩΚΤΙΚΗΣ ΠΕΡΙΟΧΗΣ.....	43
VII. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΟΡΘΟΠΡΩΚΤΙΚΗΣ ΠΕΡΙΟΧΗΣ.....	48
Πιέσεις του πρωκτού.....	48
Εγκράτεια κοπράνων.....	51
Αφόδευση.....	54
VIII. ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ ΤΗΣ ΟΡΘΟΠΡΩΚΤΙΚΗΣ ΠΕΡΙΟΧΗΣ.....	56

Ορθοπρωκτική μανομετρία.....	56
Απεικονιστικές μέθοδοι.....	58
Φυσιολογικές δοκιμασίες.....	59
Ηλεκτροφυσιολογικές δοκιμασίες.....	60
ΙΧ. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΕΣΩ ΣΦΙΓΚΤΗΡΑ ΤΟΥ ΠΡΩΚΤΟΥ.....	62
Χ. ΓΕΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΩΝ ΚΙΝΗΤΙΚΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ ΤΗΣ ΟΡΘΟΠΡΩΚΤΙΚΗΣ ΠΕΡΙΟΧΗΣ – ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ.....	64
ΧΙ. ΚΙΝΗΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ ΠΕΠΤΙΚΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΔΙΑΒΗΤΗ.....	66
Αιτιολογία- παθογένεια της δυσλειτουργίας του πεπτικού στο ΣΔ.....	66
Η οισοφαγική προσβολή στο ΣΔ.....	69
Διαβητική γαστροπάρεση.....	71
Δυσλειτουργία της χοληδόχου κύστεως στο ΣΔ.....	74
Η εντερική δυσλειτουργία στο ΣΔ – Προσβολή του λεπτού και παχέος εντέρου.....	74
Ορθοπρωκτική δυσλειτουργία στο ΣΔ.....	76

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

I. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	80
II. ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ.....	82
III. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	92
Ευρήματα από τη στατική μανομετρία οισοφάγου.....	92
Ευρήματα από την 24ωρη pHμετρία οισοφάγου.....	100
Ευρήματα από την 24ωρη μανομετρία οισοφάγου.....	102
Ευρήματα από το μανομετρικό έλεγχο της ορθοπρωκτικής περιοχής.....	106
IV. ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	114
V. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	121
Οισοφάγος.....	121
Ορθοπρωκτική περιοχή.....	122
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	125
SUMMARY.....	127

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

- Ονοματεπώνυμο : Επανωμεριτάκης Εμμανουήλ
- Πατρώνυμο: Ηλίας
- Ημερομηνία γεννήσεως: 25 - 8 -1964
- Αποφοίτηση από το Β΄ Λύκειο Ηρακλείου Κρήτης και εισαγωγή, με Πανελλήνιες εξετάσεις, στην Ιατρική Σχολή Αριστοτελείου Πανεπ/μίου Θεσσαλονίκης: 1982
- Αποφοίτηση από την Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης: 1988
- Στρατιωτική θητεία ως Γραφέας Ιατρός: Μάρτ. 1989 – Οκτ. 1990
- Απόκτηση τίτλου ειδικότητας Γενικής Χειρουργικής: Οκτ. 1997
- Κλινική Εμπειρία :
 1. Αγροτικός Ιατρός με απόσπαση στη Γενική Χειρουργική Κλινική Νοσοκομείου Ρεθύμνου (λόγω εκτάκτων αναγκών): Νοέμ. 1990 – Δεκ. 1991
 2. Ειδικευόμενος Γενικής Χειρουργικής :
 - Ιαν. 1991 – Δεκ. 1992, Γενική Χειρουργική Κλινική Νοσοκομείου Ρεθύμνου
 - Ιαν. 1993 – Ιούλ. 1997, Γενική Χειρουργική Κλινική ΠΕΠΑΓΝΗ
 3. Από το Φεβρουάριο του 1998 εργάζομαι στο Ηνωμένο Βασίλειο σε θέση Specialist Registrar στη Γενική Χειρ/ική, ως ακολούθως :
 - Φεβρ. 1998 – Αύγ. 1998, Belfast City Hospital (General Surgery, Breast Unit)
 - Αύγ. 1998 – Φεβρ. 1999, Ulster Hospital, Belfast (GI Unit)
 - Φεβρ. 1999 μέχρι σήμερα, Royal Victoria Hospital, Belfast (Colorectal Unit)

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ

A. ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΕΣ ΠΛΗΡΕΙΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

1. Cutaneous electrogastrography for the assessment of gastric myoelectrical activity in type I Diabetes Mellitus.

Mantides A, Stefanides G, Kioulanis J, Tzovaras G, Epanomeritakis E, Xynos E. American Journal of Gastroenterology, 1997, vol 92, p.1190-1193

2. Enhancement of gastric emptying of solids by erythromycin in patients with Roux en Y gastrojejunostomy.

Petrakis J, Vassilakis SJ, Karkavitsas N, Tzovaras G, Epanomeritakis E, Tsiaoussis J, Xynos E.

Archives Surgery, 1998, vol 133,709-714

3. Effect of oral cisapride on gallbladder emptying during fasting and postprandial states. Xynos E, Tsiaoussis J, Epanomeritakis E, Glynos M, Haroulakis N, Vassilakis SJV, Gourtsoyiannis N.

Academic Radiology 1998;5:115-118

4. Impairment of anorectal function in Diabetes Mellitus parallels the duration of the disease. Epanomeritakis E, Koutsoumbi P, Tsiaoussis J, Ganotakis E, Vlata M, Vassilakis SJV, Xynos E.

Diseases of Colon and Rectum (accepted for publication)

B. ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ – ΔΗΜΟΣΙΕΥΜΕΝΑ ABSTRACTS

1. Intravenous erythromycin affects esophageal motility in normal subjects .

Tzovaras G, Xynos E, Crysos E, Epanomeritakis E, Mantides A, Petrakis J, Malliotakis A, Vassilakis SJ, Gut , Sept. 1995, p. A39

2. Truncal vagotomy with gastrojejunostomy affects gallbladder emptying.

Xynos E, Pechlivanidis G, Fountos A, Zoras O, Tzovaras G, Crysos E, Petrakis J, Epanomeritakis E, Koutsoumbi E, Vassilakis SJ. Surgery 1995, vol 9, p127

3. Erythromycin enhances esophageal motility in patients with gastroesophageal reflux. Tzovaras G, Xynos E., Epanomeritakis E, Chrysos E, Tsiaoussis J, Kariotakis A, Mantides A, Vassilakis SJ. Gut 1996;39(suppl 3) p199

4. Laparoscopic excision rectopexy for rectal prolapse. Xynos E, Epanomeritakis E, Petrakis J, Tsiaoussis J, Vassilakis SJ. Surg. Endoscopy 1997, vol 11, No 5 p531

Γ. ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ – ABSTRACTS

1. Erythromycin affects esophageal motility in patients with gastroesophageal reflux disease. Tzovaras G, Xynos E, Epanomeritakis E, Tsiaoussis J, Petrakis J, Mantides A, Vassilakis SJ. 5th world congress of international organization for statistical studies on diseases of the esophagus, p189 in Abstract book, Paris, Sept. 3-7,1996
2. The automatic stapling in Thoracic Surgery for lung cancer. Tsiaoussis J, Malliotakis A, Epanomeritakis E, Petrakis J, Koutsoumbi P, Drositis J, Chalkiadakis G. Mediterranean Congress of stapling in Surgery, Cyprus , November 20-24, 1996
3. Extra-anatomic bypass grafting in lower extremity arterial circulation: new techniques. Katsamouris A, Gianoukas A, Petrakis J, Epanomeritakis E, Drositis J, Mouloudi E. Dept. of Vascular and Thoracic Surgery, University Hospital of Heraklion , Crete, Greece. 9th Mediterranean Congress of Angiology and Vascular Surgery, Alexandria, Egypt, March 31-April 2, 1997.

Δ. ΠΛΗΡΕΙΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ

1. Θωρακοσκοπική βιοψία πνεύμονα, μεσοθωρακίου , υπεζωκότα. Επανωμεριτάκης Ε, Κουτσούμπη Ε, Μαλλιωτάκης Α, Πετράκης Ι, Δροσίτης Ι, Χαλκιαδάκης Γ. Ελληνική Χειρουργική 1996;68:535-537

Ε. ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ – ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ

25 ανακοινώσεις σε πανελλήνια συνέδρια , δημοσιευμένες ή που συμπεριελήφθησαν στις περιλήψεις ανακοινώσεων.

ΣΤ. ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΣΤΡΟΓΓΥΛΑ ΤΡΑΠΕΖΙΑ

Γαστροοισοφαγική Παλινδρόμηση. 8ο Παγκρήτιο Ιατρικό Συνέδριο Ηράκλειο Οκτώβριος 1996. Εισηγητές: Ε. Χρυσός, Ε. Επανωμεριτάκης, Ε. Ξυνός, Δ. Ποταμιάνος.

Ζ. ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ ΥΠΟ ΕΚΠΟΝΗΣΗ

Κινητικές διαταραχές του οισοφάγου και της ορθοπρωκτικής περιοχής στους ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη, παράλληλα με τη διάρκεια της νόσου.

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Οι ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη (ΣΔ), εμφανίζουν μια ποικιλία εκδηλώσεων από τον πεπτικό σωλήνα, το σύνολο των οποίων είναι αποτέλεσμα υποκείμενης κινητικής διαταραχής. Τα συμπτώματα που εκδηλώνουν οι ασθενείς αυτοί ως αποτέλεσμα υποκινητικότητας του πεπτικού σωλήνα, είναι συνήθως ήπια, αλλά συχνά, μπορεί να είναι και σοβαρότερα με σημαντικές επιπτώσεις στην ποιότητα της ζωής τους.

Η διαταραχή της κινητικότητας του οισοφάγου στους διαβητικούς ασθενείς χαρακτηρίζεται κατά κανόνα από ήπιες κλινικές εκδηλώσεις. Η αντίστοιχη διαταραχή της ορθοπρωκτικής περιοχής αντίθετα, μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη ελάσσονος ή μείζονος ακράτειας κοπράνων, εκδηλώσεις που επιδεινώνονται από την παρουσία διάρροιας, που συχνά συνυπάρχει στους ασθενείς αυτούς.

Στην παρούσα μελέτη, επιχειρήθηκε η συστηματική καταγραφή της κινητικής διαταραχής του οισοφάγου και της ορθοπρωκτικής περιοχής (ΟΠΠ), στους ασθενείς με ΣΔ. Μελετήθηκε ένα μεγάλο φάσμα ασθενών με μικρή και μεγάλη διάρκεια νόσου, συμπτωματικών και μη. Με τον τρόπο αυτό επιχειρήθηκε να καταγραφεί η φύση της κινητικής διαταραχής του οισοφάγου και της ΟΠΠ στους διαβητικούς ασθενείς, καθώς και η σχέση που αυτή έχει, με τη διάρκεια της νόσου και τη συνύπαρξη νευροπάθειας και μικροαγγειοπάθειας. Επίσης, για πρώτη φορά, επιχειρήθηκε να καταγραφεί η επίπτωση της γαστροοισοφαγικής παλινδρομικής νόσου στους διαβητικούς ασθενείς.

Τμήμα της παρούσας μελέτης έχει ανακοινωθεί σε ελληνικά και διεθνή συνέδρια (17ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γαστροεντερολογίας Ηράκλειο 1997 / 6th UEGW, Birmingham 1997), ενώ μέρος αυτής έχει γίνει αποδεκτό για δημοσίευση στο έγκριτο ιατρικό περιοδικό «Diseases of Colon and Rectum» με τον τίτλο: Impairment of anorectal function in Diabetes Mellitus parallels the

duration of the disease (Epanomeritakis E, Koutsoumpi P, Tsiaoussis J, Ganotakis E, Vlata M, Vassilakis JS, Xynos E).

Θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου σε όλους αυτούς που σε μικρό ή μεγάλο βαθμό συνέβαλαν στην ολοκλήρωση αυτής της μελέτης και συγκεκριμένα, ευχαριστώ θερμά

τη γυναίκα μου Εύη, για την αμέριστη συμπαράσταση και την αγάπη της, το δάσκαλό μου, Καθηγητή Χειρουργικής Σ.Ι.Βασιλάκη, για τον καθοριστικό ρόλο που έπαιξε στη διαμόρφωση μου ως χειρουργού και την εξέλιξη μου, σε κλινικό και ερευνητικό επίπεδο, καθώς και για την πολύτιμη βοήθεια και τις συμβουλές του σε όλες τις φάσεις της παρούσας μελέτης,

τον Αν. Καθηγητή Χειρουργικής Ε.Ξυνό, επιβλέποντα της διδακτορικής διατριβής μου, για την έμπνευση και οργάνωση της παρούσας μελέτης καθώς και για τον καθοδηγητικό του ρόλο μέχρι την πλήρη ολοκλήρωση της,

τον Αν. Καθηγητή Χειρουργικής Γ.Χαλκιαδάκη, τον Αν. Καθηγητή Αγγειοχειρουργικής Α.Κατσαμούρη και τον Επίκ. Καθηγητή Χειρουργικής Ο.Ζώρα, για τη διαρκή συμπαράσταση και τη βοήθεια τους στην ολοκλήρωση της μελέτης,

τους Επιμελητές Χειρουργικής Ν.Βραχασωτάκη και Β.Κουτσούμπα οι οποίοι υπομονετικά μου δίδαξαν τη χειρουργική από τα πρώτα μου βήματα και ταυτόχρονα μου συμπαραστάθηκαν στην εκπόνηση της μελέτης αυτής,

τους γιατρούς της Παθολογικής Κλινικής ΠΕ.ΠΑ.ΓΝΗ, Λέκτορα Ε. Γανωτάκη, Μ.Βλατά και Ε.Κυρλάκη, για την άριστη συνεργασία κατά τη διάρκεια εκπόνησης την μελέτης αυτής

τους Επιμελητές Χειρουργικής Ε.Χρυσό και Θωρακοχειρουργικής Ι. Δροσίτη καθώς και τους γιατρούς της Χειρουργικής Κλινικής ΠΕ.ΠΑ.ΓΝΗ, Γ.Τζοβάρα, Α.Μαλλιωτάκη, Ι.Πετράκη, Ι.Τσιαούση και Α.Καφετζάκη για τη συμπαράσταση τους,

το νοσηλευτικό προσωπικό της Γενικής Χειρουργικής Κλινικής ΠΕ.ΠΑ.ΓΝΗ η βοήθεια και η συνεργασία του οποίου ήταν πολύτιμη, στη φροντίδα και καθοδήγηση των ασθενών που συμπεριελήφθησαν στη μελέτη,

τις γραμματείς της κλινικής, Μαρίνα Αντωνογιαννάκη και Κατερίνα Φίλιππα, για τη συμβολή τους στην οργάνωση της μελέτης και την πολύτιμη βοήθεια που μου παρείχαν μέχρι την ολοκλήρωση της.

Τέλος, θερμά ευχαριστώ τους γονείς μου, για όλα τα εφόδια που μου έχουν προσφέρει.

Ηράκλειο 1999

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

I. ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗΣ ΤΟΥ ΟΙΣΟΦΑΓΟΥ

Ο οισοφάγος αποτελεί ένα μυώδη σωλήνα μήκους 23-25cm, του οποίου η λειτουργία έγκειται στην ενεργητική μεταφορά των καταπινόμενων στερεών και υγρών τροφών από το φάρυγγα στο στομάχο και στη διατήρηση κενού αυλού στη μεσογευματική περίοδο, με τη βοήθεια ειδικών μηχανισμών που διαθέτει^{1,2}. Τοπογραφικά, ο οισοφάγος αρχίζει στο ύψος του 6^{ου} αυχενικού σπονδύλου όπισθεν του κρικοειδούς χόνδρου του λάρυγγα. Μέσα στο θώρακα, πορεύεται μπροστά από την αντίστοιχη μοίρα της σπονδυλικής στήλης και όπισθεν του αορτικού τόξου και του αριστερού κύριου βρόγχου. Ακολουθως διέρχεται από το οισοφαγικό τρήμα του διαφράγματος και συνενώνεται με το στομάχο στη γαστροοισοφαγική συμβολή. Έτσι, ο οισοφάγος διαθέτει τραχηλική, θωρακική, διαφραγματική και κοιλιακή μοίρα και τρία φυσιολογικά στενώματα λόγω πίεσης από τις πέριξ ανατομικές δομές: 1) στο επίπεδο του κρικοειδούς χόνδρου του λάρυγγα 2) στο επίπεδο του αορτικού τόξου και του αριστερού κύριου βρόγχου και 3) στο επίπεδο του οισοφαγικού τρήματος του διαφράγματος^{1,3}.

Όπως αναφέρθηκε, το μήκος του οργάνου στον ενήλικα είναι 23-25cm ενώ η απόσταση του κρικοφαρυγγικού μυός (περιοχή ΑΟΣ) και της γαστροοισοφαγικής συμβολής από το φραγμό των οδόντων είναι 15-20cm και 40-45cm αντίστοιχα. Όσον αφορά, την ενδοκοιλιακή μοίρα του οισοφάγου (μήκους 2-4cm), η διατήρηση της στην φυσιολογική της θέση επιτυγχάνεται με τις ανακάμψεις του περιτοναίου προς το στομάχο και με τη σημαντική στηρικτική λειτουργία του φρενοοισοφαγικού συνδέσμου προς τον κατώτερο οισοφάγο. Απώλεια της φυσιολογικής ενδοκοιλιακής καθήλωσης του τελικού οισοφάγου, συχνά συνυπάρχει με διαταραχή του γαστροοισοφαγικού αντιπαλινδρομικού μηχανισμού^{1,3,4,5}.

Το τοίχωμα του οισοφάγου στερείται ορογόνου και αποτελείται από τέσσερις χιτώνες, οι οποίοι από έξω προς τα μέσα είναι οι εξής: 1) *ινώδης ή πρόσθετος*, 2) *μυικός*, 3) *υποβλεννογόνιος* από χαλαρό συνδετικό ιστό με βλεννογόνιους αδένες οι οποίοι διατάσσονται κοντά στο άνω και κάτω όριο του οργάνου κυρίως και 4) *βλεννογόνος*, ο οποίος αποτελείται από πολύστιβο

πλακώδες επιθήλιο, χόριο και βλεννογόνο μυική στιβάδα. Οι μυικές ίνες διατάσσονται σε δύο στιβάδες, μία έξω επιμήκη και μία έσω κυκλωτερή. Οι μυικές στιβάδες δεν είναι σαφώς διαχωρισμένες έτσι ώστε, ίνες που ξεκινούν από την επιμήκη στιβάδα ακολουθούν ελικοειδή πορεία και καταλήγουν ως τμήμα της κυκλωτερούς μυικής στιβάδας^{1,3,6,7}. Ιδιομορφία των μυικών ινών του οισοφάγου, οι οποίες αποτελούν και τον κυριότερο λειτουργικά χιτώνα του, είναι το ότι κατά το κεντρικό τριτημόριο του οργάνου, αυτές αποτελούνται από γραμμωτές μυικές ίνες, ενώ υπάρχει μια ζώνη σταδιακής μετάπτωσης τους σε λείες, στο μέσο τριτημόριο. Στα τελευταία 10-14cm, ο οισοφάγος αποτελείται αποκλειστικά από λείες μυικές ίνες^{3,9}. Έτσι, η περιοχή του ΑΟΣ αποτελείται από γραμμωτές μυικές ίνες ενώ η περιοχή του ΚΟΣ από λείες. Η περιοχή μετάπτωσης αντιστοιχεί περίπου στο ύψος του αορτικού τοξου χωρίς όμως να διαχωρίζεται σαφώς μακροσκοπικά ή ακτινολογικά. Έτσι, ο οισοφάγος συμπεριφέρεται σε όλο του το μήκος σαν ενιαία λειτουργική οντότητα. Παρόλ' αυτά, όπως θα αναφερθεί παρακάτω, υπάρχουν νοσήματα που μπορεί να προσβάλουν εκλεκτικά την περιοχή είτε των γραμμωτών μυικών ινών είτε των λείων μυικών ινών^{3,4,8}.

Λειτουργικά, ο οισοφάγος διακρίνεται σε τρία τμήματα: τον **ανώτερο οισοφαγικό σφιγκτήρα** (ΑΟΣ), το **σώμα** και τον **κατώτερο οισοφαγικό σφιγκτήρα** (ΚΟΣ). Σε κατάσταση ηρεμίας, το σώμα του οισοφάγου διατηρεί ενδοαυλική πίεση κατώτερη από την ατμοσφαιρική, ακολουθώντας τις μεταβολές της ενδοθωρακικής πίεσης, χάρη στη συνεχή τονική δραστηριότητα του ΑΟΣ και του ΚΟΣ¹⁰. Αυτοί οι δύο σφιγκτήρες δεν αποτελούν σαφώς αφορισμένους ανατομικούς σχηματισμούς, παρά ζώνες υψηλών πιέσεων με συνεχή τονική δραστηριότητα. Ο όρος ΑΟΣ αντιστοιχεί σε μία ζώνη υψηλών πιέσεων, στη φαρυγγοοισοφαγική συμβολή, μήκους 2,5-4,5cm, όπως αυτή καθορίζεται μανομετρικά. Υπάρχει γενική ομοφωνία στο ότι, στη δημιουργία της ζώνης αυτής, σημαντική συμβολή έχει ο κρικοφαρυγγικός μύς. Επειδή όμως, το εύρος του μυός αυτού είναι μόνο 1-2cm, φαίνεται ότι συμμετέχουν και άλλοι μύες της περιοχής και συγκεκριμένα ο κατώτερος σφιγκτήρας του φάρυγγα (κρικοειδής μοίρα), ή ίνες του οισοφάγου, ή και οι δύο. Έτσι, παρατηρείται το ιδιαίτερο για γραμμωτές ίνες, φαινόμενο της συνεχούς τονικής

δραστηριότητας. Από τοπογραφικής πλευράς ο ΑΟΣ αποτελεί μάλλον τμήμα του υποφάρυγγα παρά του οισοφάγου.^{2,11,12}

Αντίστοιχα, και ο ΚΟΣ αποτελεί ζώνη υψηλών πιέσεων στα τελευταία 2-4cm του οισοφάγου. Δεν είναι ανατομικά καθορισμένος καθώς, οι μυικές στιβάδες του δεν διαχωρίζονται μακροσκοπικά από το σώμα του οισοφάγου. Μικροσκοπικές όμως μελέτες έχουν δείξει τμηματική πάχυνση των μυικών ινών στην περιοχή του ΚΟΣ και μάλιστα, με διάταξη και ασυμμετρία στο εγκάρσιο και κατακόρυφο επίπεδο, που αντιστοιχεί στη μανομετρικά καταγραφόμενη ασυμμετρία του ΚΟΣ.^{13,14}

Αγγεία και νεύρα

Ανάλογα και με τη μοίρα του οργάνου, η αρτηριακή αιμάτωση προέρχεται από την κάτω θυρεοειδική, κλάδους της θωρακικής αορτής, την αριστερή γαστρική και κάτω φρενική αρτηρία. Αντίστοιχα, οι φλέβες εκβάλλουν στις κάτω θυρεοειδικές, στην άζυγο και στο σύστημα της πυλαίας μέσω της στεφανιαίας φλέβας του στομάχου.^{1,3}

Η νεύρωση του οισοφάγου θα αναφερθεί στο επόμενο κεφάλαιο της φυσιολογίας του οργάνου, σε συνάρτηση με το ρυθμιστικό ρόλο που αυτή διαδραματίζει στα επιμέρους τμήματα του.

II. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΚΙΝΗΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΟΥ ΟΙΣΟΦΑΓΟΥ- ΡΥΘΜΙΣΤΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ

Όπως αναφέρθηκε, η λειτουργία του οισοφάγου αποσκοπεί αφ' ενός μεν, στην ενεργητική μεταφορά των καταπινόμενων βλωμών προς το στόμαχο, αφ' ετέρου δε, στη διατήρηση κενού του αυλού του οργάνου στα μεσοδιαστήματα μεταξύ των καταπόσεων. Οι λειτουργίες αυτές επιτυγχάνονται με την εναρμονισμένη συνεργασία των τριών λειτουργικών μονάδων του οισοφάγου, του ΑΟΣ, του σώματος και του ΚΟΣ υπό την επίδραση νευρικών ή και ορμονικών μηχανισμών.¹⁵

ΦΑΣΗ ΗΡΕΜΙΑΣ

Όταν δεν υπάρχει κατάποση οι δύο σφιγκτήρες του οισοφάγου παραμένουν συνεσπασμένοι έτσι ώστε, να εμποδίζεται αφ' ενός μεν η είσοδος αέρα στον αυλό του οργάνου κατά τις αναπνευστικές κινήσεις, αφ' ετέρου δε, η παλινδρόμηση γαστρικού περιεχομένου¹⁵.

Έτσι σε ηρεμία, η συνεχής τονική σύσπασση των μυών, που αποτελούν τη λειτουργική ζώνη που ονομάζεται **ΑΟΣ**, παράγει μια πίεση ύψους 20-60mmHg, σαφέστατα υψηλότερη δηλαδή από την πίεση των κοιλοτήτων που διαχωρίζει^{15,16}. Η πίεση ηρεμίας του ΑΟΣ, παρουσιάζει ασυμμετρία τόσο στο οριζόντιο όσο και στο κατακόρυφο επίπεδο, που οφείλεται στη σύσπασση των παρακείμενων μυών και κυρίως του κρικοφαρυγγικού. Η πίεση είναι υψηλότερη στον προσθιοπίσθιο άξονα (100mmHg) και μικρότερη στον πλαγιοπλάγιο άξονα (30mmHg)^{17,18}. Επίσης, στο κατακόρυφο επίπεδο παρατηρείται αύξηση της πίεσης προσθίως και άνω και μείωση της πίεσης οπισθίως και κάτω¹⁷.

Η λαρυγγεκτομή καταργεί την ασυμμετρία του ΑΟΣ, γεγονός που υποδηλώνει, ότι σε αυτή συμμετέχει η πίεση που ασκείται από τους χόνδρους του λάρυγγα, που σχηματίζουν το πρόσθιο τοίχωμα του σφιγκτήρα, και την αυχενική μοίρα της σπονδυλικής στήλης^{17,18}.

Ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες στο αμερικανικό opossum δείχνουν ηλεκτροφυσιολογική συμπεριφορά αντίστοιχη με τον ΑΟΣ, τόσο του

κρικοφαρυγγικού μυός όσο και του κατώτερου σφιγκτήρα του φάρυγγα^{19,20}. Τα δεδομένα στον άνθρωπο δείχνουν αντίστοιχη συμπεριφορά μοντέλου τονικής σύσπασης- χάλασης, κυρίως του κρικοφαρυγγικού μυός^{19,21}. Πάντως, παρά το σημαντικό μήκος του ΑΟΣ, η ζώνη υψηλότερων πιέσεων, που παρουσιάζει και το μεγαλύτερο κλινικό ενδιαφέρον, έχει μήκος 1-2cm¹⁹.

Το **σώμα του οισοφάγου** σε φάση ηρεμίας, δεν παρουσιάζει κινητική δραστηριότητα. Παρουσιάζει μόνον μικρές $\pm 5\text{mmHg}$ ενδοαυλικές διακυμάνσεις πίεσης, που αντανακλούν μεταβολές της ενδοθωρακικής πίεσης κατά τις αναπνευστικές κινήσεις (θετική πίεση στην εκπνοή - αρνητική στην εισπνοή)^{4,8,22}.

Ο **ΚΟΣ**, ο οποίος όπως αναφέρθηκε αποτελεί ζώνη υψηλών πιέσεων που εδράζεται στα τελευταία 2-4cm του οισοφάγου, σε φάση ηρεμίας παραμένει τονικά συνεσπασμένος, με φυσιολογικές τιμές πίεσης που διαφέρουν ανάλογα με τη μέθοδο μέτρησης (10-25mmHg)²³. Ο ΚΟΣ απέχει, φυσιολογικά, 40cm από το φραγμό των οδόντων και η θέση του μεταβάλλεται μέχρι και 4cm με τις αναπνευστικές κινήσεις, αλλά το περιφερικό του τμήμα παραμένει πάντοτε ενδοκοιλιακά, γεγονός που έχει ιδιαίτερη λειτουργική σημασία στη διατήρησή²⁴. Όπως ο ΑΟΣ έτσι και ο ΚΟΣ παρουσιάζει ασυμμετρία κατανομής της πίεσης του στο οριζόντιο και κατακόρυφο επίπεδο¹⁸.

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΚΑΤΑΠΟΣΗΣ

Η κατάποση αποτελεί λειτουργία στην οποία υπεισέρχονται τόσο εκούσιοι όσο και ακούσιοι μηχανισμοί. Ενα φυσιολογικό άτομο καταπίνει 50-70 φορές, ανά ώρα, κατά τη διάρκεια της ημέρας, 7 φορές κατά τη διάρκεια του ύπνου και 190-200 φορές κατά τη διάρκεια του γεύματος. Οι μεταξύ των γευμάτων καταπόσεις αποσκοπούν στην προώθηση των στοματικών εκκρίσεων^{19,25}

Η ολοκλήρωση της διαδικασίας της κατάποσης περιλαμβάνει τον πλήρη συγχρονισμό των τριών αλληλοδιάδοχων σταδίων, του **στοματικού**, του **φαρυγγικού** και του **οισοφαγικού**¹⁹. Οι δύο πρώτες φάσεις εκτελούνται με τη λειτουργία γραμμωτών μυών, όμως μόνο η πρώτη από αυτές είναι εκούσια¹⁹. Κατά το **στοματικό στάδιο**, ο βλωμός μετά τη μάσησή του προωθείται προς τα πίσω, συμπιεζόμενος μεταξύ της γλώσσας και της σκληράς υπερώας και ακολούθως, μεταξύ του οπισθίου φαρυγγικού

τοιχώματος και της γλώσσας. Τα χείλη και η κάτω γνάθος κλείνουν ενώ ανέρχεται το υοειδές οστόν. Με την προώθηση του βλωμού προς το φάρυγγα, ανυψώνεται ταυτόχρονα η μαλακή υπερώα, στενεύει ο υποφάρυγγας και η επιγλωττίδα κλείνει τον ανερχόμενο λάρυγγα.

Από το σημείο αυτό, αρχίζει η **φαρυγγική κατάποση** κατά την οποία, η αναπτυσσόμενη φαρυγγική περισταλτική σύσπαση που οφείλεται στη δράση του γναθοειοειδούς, φαρυγγικών και εξωφαρυγγικών μυών προωθεί το βλωμό στον ανώτερο οισοφάγο, σε 1sec περίπου^{11,16,19,20,21,26}.

Μανομετρικά, η φαρυγγική σύσπαση καταγράφεται υπό τη μορφή οξύαιχμου κύματος πίεσης ύψους 20-80mmHg που κατέρχεται προς τον ΑΟΣ με ταχύτητα 9-25cm\sec . Συχνά, στην αρχή της παρατηρείται μικρού ύψους κύμα που οφείλεται στη δύναμη που ασκεί η γλώσσα για την προώθηση του βλωμού προς το φάρυγγα.²⁷ Η μέγιστη πίεση καταγράφεται στην περιοχή της φαρυγγοοισοφαγικής συμβολής²⁸.

Κατά τις αρχικές αυτές φάσεις, το κέντρο της κατάποσης που βρίσκεται στη γέφυρα, ενεργοποιείται τόσο από τον εγκεφαλικό φλοιό (εκούσια) όσο και από κεντρομόλα ερεθίσματα υποδοχέων στο στόμα και στο στοματοφάρυγγα (αντανεκλαστικά). Τα αντανεκλαστικά αυτά περιέχουν ένα αισθητικό κεντρομόλο σκέλος, μέσω των V, X και XI εγκεφαλικών συζυγιών και ένα κινητικό σκέλος με ίνες των V, VII ,IX και XII κρνιακών νεύρων. Ταυτόχρονα, σε κεντρικό επίπεδο, αναστέλλεται προσωρινά η αναπνευστική λειτουργία¹⁹.

Ο ΑΟΣ κατά την κατάποση

Σε απόλυτο συντονισμό προς τη φαρυγγική σύσπαση και αμέσως πριν ο βλωμός φθάσει στον ΑΟΣ, επέρχεται πλήρης χάλαση του σφιγκτήρα αυτού και σε απόλυτο συντονισμό με τη φαρυγγική λειτουργία, προκειμένου ο βλωμός να διέλθει προς τον οισοφάγο. Η χάλαση αυτή έχει διάρκεια 0,5-1sec και ακολουθείται από ισχυρή μετακαταποτική σύσπαση ύψους 70-100 mmHg, διάρκειας 2-4sec. Η μετακαταποτική σύσπαση του ΑΟΣ σηματοδοτεί την έναρξη της οισοφαγικής κατάποσης^{15,16,19}.

Η δραστηριότητα του ΑΟΣ θεωρείται νευρογενές φαινόμενο, όπως αυτό καταγράφεται ηλεκτρομυογραφικά, με συνεχή εμφάνιση οξύαιχμων δυναμικών

δράσεως. Τα υπεύθυνα νεύρα για τη συνεχή τονική δραστηριότητα των γραμμωτών μυών της περιοχής του ΑΟΣ, φαίνεται ότι είναι το πνευμονογαστρικό, το γλωσσοφαρυγγικό και το παραπληρωματικό^{16,19,29}. Η δραστηριότητα αυτή αποδίδεται στη συνεχή εκκένωση διεγερτικών νευρώνων που χωρίς συνάψεις συνδέουν το εγκεφαλικό στέλεχος με τους μυς της περιοχής μέσω νικοτινικών υποδοχέων^{4,16,23}. Η χάλαση του ΑΟΣ αποδίδεται στην παροδική αναστολή της δράσης των νευρώνων που αναφέρθηκαν, ενώ η μετακαταποτική σύσπασση που ακολουθεί, στην παροδική απότομη διέγερση των νευρώνων αυτών. Όλη αυτή η διαδικασία βρίσκεται κάτω από τον έλεγχο του κέντρου της κατάποσης.^{16,30,31} Στη διάνοιξη του ΑΟΣ συμβάλλει και η προς τα άνω και εμπρός μετακίνηση του λάρυγγα κατά την κατάποση⁹.

Το σώμα του οισοφάγου κατά την κατάποση

Η είσοδος του βλωμού στον οισοφάγο, προκαλεί την έκλυση ενός *πρωτογενούς περισταλτικού κύματος*, το οποίο μεταναστεύει περιφερικά κατά μήκος του οργάνου. Με τον όρο πρωτογενές περισταλτικό κύμα νοείται εκείνο το κύμα πίεσης που εκλύεται κατά τη διάρκεια της κατάποσης, στο ανώτερο τμήμα του οισοφάγου και διανύει όλο το μήκος του οργάνου.^{3,32} Οι παράμετροι που χαρακτηρίζουν ένα πρωτογενές περισταλτικό κύμα είναι το **ύψος**, η **διάρκεια** και η **ταχύτητα πρόωθησης** κατά μήκος του οισοφάγου^{16,33}. Το **ύψος** της περίσταλσης είναι μεγαλύτερο στο *περιφερικό* τμήμα του οισοφάγου, με μέση τιμή πίεσης $99 \pm 40 \text{ mmHg}$, για τα τελευταία 8cm του οισοφάγου¹⁸. Άλλοι παράγοντες που φαίνεται να επηρεάζουν το ύψος της περίσταλσης είναι το *είδος* του καταπινόμενου βλωμού (μικρότερο ύψος στις ξηρές καταπόσεις σε σχέση με τις υγρές³⁴) και η *θερμοκρασία* του καταπινόμενου βλωμού. Φαίνεται ότι, η κατάποση κρύων βλωμών ελαττώνει το ύψος περίσταλσης³⁵. Η επίδραση της *ηλικίας* στο ύψος περίσταλσης είναι θέμα αμφιλεγόμενο.³⁶ Πρόσφατη μελέτη³⁷ που συνέκρινε δύο ομάδες ασθενών μέσης ηλικίας 28,5 και 62,4 έτη, με τη χρήση 24ωρης μανομετρίας, δεν κατέληξε σε στατιστικώς σημαντική διαφορά στο ύψος περίσταλσης. Σε άλλη όμως μελέτη³⁸, βρέθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά, με μειωμένο ύψος περίσταλσης σε άτομα >70 ετών σε σύγκριση με

άτομα <49 ετών. Από την άλλη πλευρά, έχουν βρεθεί μεγάλες διαφορές ύψους περίστασης μεταξύ νέων υγιών ατόμων, που κυμαίνεται από 20 έως και 90mmHg.¹⁶

Πάντως και η τεχνική της μανομετρικής καταγραφής επηρεάζει το αναφερόμενο ως φυσιολογικό ύψος περίστασης³⁹

Η **διάρκεια** του περισταλτικού κύματος είναι περί τα 5sec ($4 \pm 1,1$ sec)⁴⁰. Και αυτή η παράμετρος της οισοφαγικής κινητικότητας φαίνεται να επηρεάζεται από το είδος της κατάποσης (ξηρή η υγρή) και από την ηλικία χωρίς να υπάρχει γενική ομοφωνία^{33,37,38}.

Η **ταχύτητα προώθησης** του περισταλτικού κύματος είναι στον ανώτερο οισοφάγο 3-3,5cm/sec και αυξάνεται καθώς κατέρχεται. Στο κατώτερο τριτημόριο είναι 5cm/sec, ενώ υπάρχει μία περιοχή 2-3cm πάνω από τον ΚΟΣ που μειώνεται στα 2cm/sec. Πρόσφατες μελέτες υποθέτουν την ύπαρξη δύο λειτουργικών μονάδων στο λείο οισοφάγο (smooth muscle contraction segments). Μελέτη σε 35 υγιείς μάρτυρες δείχνει πτώση της ταχύτητας προώθησης του περισταλτικού κύματος, από $4,9 \pm 0,5$ σε $3,2 \pm 0,6$ cm/sec, κάτι που δείχνει την ύπαρξη δύο ξεχωριστών νευρομυικών μονάδων.⁴¹ Επίσης, οι ξηρές καταπώσεις και η κατάποση θερμού νερού συνδυάζονται με αυξημένη ταχύτητα περίστασης^{18,35}. Το 90% των μανομετρικά καταγραφόμενων υγρών καταπώσεων, φυσιολογικά ακολουθείται από περισταλτικές συσπάσεις, όμως ακόμα και σε φυσιολογικά άτομα, παρατηρούνται και μη περισταλτικές συσπάσεις, κυρίως μετά από ξηρές καταπώσεις.^{18,37}

Ενδιαφέρον είναι το γεγονός ότι, η μελέτη υγιών μαρτύρων με παρατεταμένη (24ωρη) μανομετρία δείχνει ένα μεγάλο φάσμα φυσιολογικών τιμών που αφορούν στο ύψος, στη διάρκεια και στην ταχύτητα της περίστασης, ενώ οι μέσες τιμές των ποσοστών περισταλτικών και ταυτόχρονων συσπάσεων στους ίδιους μάρτυρες, αναφέρονται σε 56% και 10% αντίστοιχα επί του συνόλου των ξηρών, υγρών και στερεών καταπώσεων.³⁷

Οι αυτόματες (spontaneous) συσπάσεις, είναι χαμηλού ύψους συσπάσεις, μη περισταλτικές, που δε σχετίζονται με κατάποση και μπορεί να είναι ταυτόχρονες (simultaneous) ή και επαναλαμβανόμενες (repetitive).¹⁸ Η τοπική διάταση, συνήθως του κατώτερου οισοφάγου, προκαλεί τις λεγόμενες

δευτερογενείς συσπάσεις , οι οποίες δε σχετίζονται με κατάποση και σκοπό έχουν την κάθαρση του οργάνου απο υπολείμματα τροφών ή γαστρικό περιεχόμενο που παλινδρομεί.³

Σε περίπτωση διαταραχής της σύνδεσης με το κέντρο της κατάποσης , ενεργοποιούνται τοπικοί ενδοτοιχωματικοί μηχανισμοί, με αποτέλεσμα την εμφάνιση της λεγόμενης *τριτογενούς περισταλσης* στο λείο οισοφάγο. Το είδος αυτό της περισταλσης θεωρείται παθολογικό, αν και μπορεί να εμφανίζεται στο λείο οισοφάγο ηλικιωμένων ατόμων, χωρίς συμπτώματα κινητικής διαταραχής^{3,10}.

Αν ένα υγιές άτομο κάνει επαναλαμβανόμενες καταπώσεις (όπως αυτό γίνεται κατά την κατάποση υγρών), παρατηρείται το φαινόμενο της μετακαταποτικής αναστολής (*deglutitive inhibition*). Ετσι, στην περίπτωση αυτή, αναστέλλεται ο πρωτογενής περισταλτισμός και ο ΚΟΣ παραμένει συνεχώς σε χάλαση μέχρι και την τελευταία κατάποση^{31,42}.

Ρυθμιστικοί μηχανισμοί της δραστηριότητας του σώματος του οισοφάγου

Η ρύθμιση της περισταλτικής δραστηριότητας είναι διαφορετική για το γραμμωτό και διαφορετική για το λείο τμήμα του σώματος του οισοφάγου.

Ο *γραμμωτός* (άνωτερος οισοφάγος) δέχεται την ίδια νεύρωση με τον ΑΟΣ, όμως η κινητική του δραστηριότητα είναι διαφορετική. Ετσι, σε φάση ήρεμίας, το ανώτερο τμήμα του σώματος του οισοφάγου δεν παρουσιάζει ηλεκτρομυογραφικά δυναμικά δράσεως, δεν παρουσιάζει, δηλαδή, τονική δραστηριότητα. Όμως, ταυτόχρονα με την μετακαταποτική σύσπαση του ΑΟΣ, παρατηρούνται «εκρήξεις» δυναμικών δράσεως σαν αποτέλεσμα της μεταανασταλτικής διέγερσης των σωματικών νεύρων στο επίπεδο αυτό. Τον περισταλτικό χαρακτήρα των συσπάσεων εξασφαλίζει ο ρυθμιστικός ρόλος του κέντρου της κατάποσης στο εγκεφαλικό στέλεχος. Το κέντρο αυτό, αναλόγως με τα προσαγόμενα προς αυτό ερεθίσματα, τροποποιεί τα χαρακτηριστικά της περισταλτικής σύσπασης, ενώ είναι οι ίνες του πνευμονογαστρικού που διεγείρουν, σε μια κεφαλοουραία ακολουθία τις κινητικές μυικές ίνες του γραμμωτού οισοφάγου. Οι ίνες αυτές, οι οποίες όπως αναφέρθηκε, υπόκεινται στον ρυθμιστικό ρόλο του κέντρου της κατάποσης, προέρχονται από τον κοιλιακό κινητικό πυρήνα του νεύρου^{16,23,43,44}.

Καθώς, η νεύρωση του οισοφάγου, στο επίπεδο αυτό, προέρχεται άμεσα από κεντρικούς κινητικούς νευρώνες, κεντρική απονεύρωση προκαλεί πλήρη κατάργηση της περισταλτικής δραστηριότητας στο ίδιο επίπεδο.^{23,45}

Η ρύθμιση της κινητικής δραστηριότητας του λείου οισοφάγου είναι διαφορετικού χαρακτήρα, καθώς διαφορετική είναι και η νεύρωση των μυικών ινών στο επίπεδο αυτό. Οι λείες μυικές ίνες νευρώνονται από μεταγαγγλιακές παρασυμπαθητικές ίνες του μυεντερικού πλέγματος.²³ Η επικρατέστερη θεωρία περιλαμβάνει την άποψη ότι, το κέντρο της κατάποσης ενεργοποιεί τοπικούς ενδοτοιχωματικούς μηχανισμούς, μέσω των πνευμονογαστρικών. Οι ίνες αυτές προέρχονται από τον νωτιαίο κινητικό πυρήνα του νεύρου και φέρονται στο λείο οισοφάγο, όπου στο μυεντερικό πλέγμα, συνάπτονται με μεταγαγγλιακούς νευρώνες.^{9,23,46} Υπέρ της θεωρίας αυτής, είναι πειραματικές μελέτες σε ζώα, που δείχνουν: ανάπτυξη περίστασης χωρίς κεντρικό μηχανισμό ελέγχου²³, πρόκληση περίστασης με διάταση του λείου οισοφάγου μετά από κεντρική απονεύρωση⁹ και διαταραγμένη κινητικότητα του λείου οισοφάγου μετά από διατομή των ινών του.⁴⁷

Για την κατανόηση του μηχανισμού προώθησης της περίστασης κατά μήκος του λείου οισοφάγου, έχει σημασία η γνώση του είδους της νεύρωσης των δύο χιτώνων της μυικής στιβάδας. Ετσι, η επιμήκης μυική στιβάδα δέχεται ερεθίσματα διεγερτικά χοληνεργικά, ενώ η κυκλωτερής μη χοληνεργικά μη αδρενεργικά²³. Ο χοληνεργικός ερεθισμός προκαλεί σύσπαση αμέσως μετά την έναρξη του ερεθίσματος (on response), ενώ ο μη χοληνεργικός μη αδρενεργικός μηχανισμός προκαλεί σύσπαση μετά το τέλος του ερεθίσματος (off response). Ο πρώτος μηχανισμός φαίνεται να επικρατεί στον κεντρικό οισοφάγο και εξασθενεί περιφερικότερα¹⁶. Κατά τη διέγερση της κυκλωτερούς μυικής στιβάδας, φαίνεται ότι υπάρχει μια σταδιακά αυξανόμενη λανθάνουσα περίοδος off contraction σύσπασης, σταδιακή διαφορά που θα μπορούσε να ερμηνεύσει τον προωθητικό χαρακτήρα της σύσπασης. Στον μηχανισμό αυτό, φαίνεται ότι παρεμβαίνει η ενδοκυττάρια συγκέντρωση καλίου, της οποίας η συγκέντρωση ελαττώνεται σταδιακά, κατά μήκος του λείου μύος^{16,49,50}. Ως νευροδιαβιβαστές, που παρεμβαίνουν στις μη χοληνεργικές μη αδρενεργικές ίνες, έχουν ταυτοποιηθεί, μέχρι σήμερα, το VIP και το NO^{51,52,53,54}.

Ο ρόλος της συμπαθητικής νεύρωσης στη ρύθμιση της οισοφαγικής κινητικότητας δεν είναι πρωταγωνιστικός. Φαίνεται όμως ότι, οι συμπαθητικές ίνες τροποποιούν τη δράση άλλων νευρώνων και την έκλυση των νευριδιαβιβαστών τους.⁵⁵

Με τη βοήθεια μεθόδων μαγνητικής διέγερσης σε εγκεφαλικό επίπεδο, εντοπίστηκε η τοπογραφική προβολή του οισοφάγου στον εγκεφαλικό φλοιό. Βρέθηκε ότι, η κεντρική προβολή του οισοφάγου βρίσκεται μπροστά από την αντίστοιχη των μυών του θέναρος, στον κινητικό ή προκινητικό φλοιό και επίσης ότι, η έκταση αυτής της περιοχής είναι μεγαλύτερη στο δεξιό εγκεφαλικό ημισφαίριο.^{56,57}

Μανομετρικά, η κινητικότητα του σώματος του οισοφάγου μετά κατάποση καταγράφεται σαν μονοφασικά κύματα πίεσης. Συχνά όμως, και σε φυσιολογικά άτομα καταγράφονται δίκρουφα κύματα (στο 11-18% των καταπόσεων) που αντιστοιχούν σε μεγαλύτερης διάρκειας συσπάσεις. Οι σπανιότερα παρατηρούμενες τρικρόυφες συσπάσεις 0,1-0,3% των καταπόσεων) θεωρούνται παθολογικές.^{16,18}

Ο ΚΟΣ κατά την κατάποση

Όπως αναφέρθηκε, ο ΚΟΣ αποτελεί ζώνη υψηλών πιέσεων στα τελευταία 2-4cm του οισοφάγου. 1-2,5sec μετά την έναρξη της κατάποσης επέρχεται χάλαση του σφιγκτήρα διάρκειας 5-7sec που ακολουθείται από μετακαταποτική σύσπαση διάρκειας 7-10sec.^{3,9,23} Μεσολαβητές της χάλασης του ΚΟΣ, όπως δείχνουν πειραματικά δεδομένα, είναι το και VIP το NO.^{52,58}

Η τονική δραστηριότητα του ΚΟΣ στην ηρεμία καθώς και η χάλαση - μετακαταποτική σύσπαση που εμφανίζει, παρουσιάζουν ιδιαιτερότητες στη ρύθμισή τους καθώς επίσης και διαφορετικό ρόλο των νευρικών και ορμονικών επιδράσεων σε κάθε μια από αυτές τις φάσεις. Η συνεχής τονική δραστηριότητα του ΚΟΣ θεωρείται μυογενές φαινόμενο, όμως η πίεση ηρεμίας του τροποποιείται από την νευρική διέγερση. Οι απόψεις αυτές, υποστηρίζονται από το γεγονός ότι, η τονική δραστηριότητα του ΚΟΣ δεν επηρεάζεται από τη χορήγηση νευροτοξικών παραγόντων (τετρατοξίνη) ή τοπικά αναισθητικά³¹, εξαρτάται από το ασβέστιο⁵⁹ και είναι αερόβια³¹. Από την άλλη πλευρά, ο τόνος του ΚΟΣ σχετίζεται με την απελευθέρωση ακετυλχολίνης από διεγερτικά νεύρα⁶⁰, η πίεση του ΚΟΣ αυξάνεται με τη

χορήγηση β-αδρενεργικών ανταγωνιστών⁶¹ και τέλος, η πίεση του ΚΟΣ μεταβάλλεται από νευρογενή αντανακλαστικά, πχ. αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσης.⁶²

Η χάλαση του ΚΟΣ είναι φαινόμενο νευρογενές και ελέγχεται από κεντρικό μηχανισμό⁴⁶. Το ερέθισμα για τη χάλαση φέρεται δια των πνευμονογαστρικών νεύρων σε ενδοτοιχωματικούς μεταγαγγλιακούς ανασταλτικούς νευρώνες.⁹ Αποδεικτικό της άποψης αυτής, είναι το γεγονός ότι η χάλαση του ΚΟΣ καταργείται μετά από αμφοτερόπλευρη αυχενική βαγοτομή.³¹ Επίσης, προσπάθεια πρόκλησης χάλασης του ΚΟΣ, με διάταση του οισοφάγου σε διάφορες θέσεις με ενδοαυλικό ασκό, έδειξε ότι με τον τρόπο αυτό δεν επιτυγχάνεται σταθερή χάλαση και ότι όταν επιτυγχάνεται, αυτή συνοδεύει την κεντρική σύσπασση του οισοφάγου που αναπτύσσεται δια του πνευμονογαστρικού.⁶³

Οι μεταγαγγλιακοί ενδοτοιχωματικοί νευρώνες που συμμετέχουν στη χάλαση του ΚΟΣ ενεργούν μέσω μη-χοληνεργικών μη-αδρενεργικών νευροδιαβιβαστών και δεν επηρεάζονται από αδρενεργικούς ή χοληνεργικούς αναστολείς.⁹ Νευροδιαβιβαστές που αποδεδειγμένα παρεμβαίνουν στη διαδικασία της χάλασης του ΚΟΣ είναι το VIP και το NO, όπως προαναφέρθηκε. Πάντως, από τα μέχρι σήμερα δεδομένα φαίνεται ότι, στη χάλαση του ΚΟΣ παρεμβαίνουν ταυτοχρόνως περισσότεροι του ενός νευροδιαβιβαστές⁹.

Μανομετρικά, οι καταγραφόμενες πιέσεις, παρουσιάζουν ασυμμετρία στο οριζόντιο και κατακόρυφο επίπεδο. Είναι υψηλότερες προς τα πίσω και αριστερά (34-36mmHg) σε σύγκριση με τις υπόλοιπες θέσεις (14,5-23,5mmHg)^{64,65}. Η μέση πίεση με τα συνήθη συστήματα μανομετρίας κυμαίνεται από 15 έως 25mmHg. Η πίεση που καταγράφεται στην περιοχή του ΚΟΣ, παρουσιάζει τις μεταβολές των αναπνευστικών κινήσεων. Στο κεντρικό του τμήμα καταγράφονται οισοφαγικού τύπου μεταβολές (αρνητικό κύμα στην εισπνοή) και στο περιφερικό του τμήμα γαστρικού τύπου μεταβολές (θετικό κύμα στην εισπνοή). Το σημείο εναλλαγής του τύπου καταγραφής ονομάζεται *σημείο αναπνευστικής αναστροφής*.^{27,66} Η εκτίμηση της χάλασης του ΚΟΣ πρέπει πάντα να γίνεται με υγρές καταπώσεις και είναι πλήρης όταν η πίεση της φθάνει στο επίπεδο της ενδογαστρικής.²⁷

III. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΚΑΙ ΟΡΜΟΝΙΚΕΣ ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΚΙΝΗΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΟΙΣΟΦΑΓΟΥ

Σώμα του οισοφάγου

Τα αποτελέσματα της δράσης διαφόρων φαρμακευτικών ουσιών στην κινητικότητα του οισοφάγου μπορούν να ερμηνευθούν με βάση τους μηχανισμούς ελέγχου που αναφέρθηκαν. Έτσι, η ατροπίνη μειώνει⁶⁷, ενώ τα χοληνεργικά φάρμακα, όπως η μπεθανεχόλη και το εδροφώνιο, αυξάνουν το ύψος περίστασης στον περιφερικό οισοφάγο⁶⁸. Η δράση των ανταγωνιστών της ντοπαμίνης, όπως η μετοκλοπραμίδη, έχει μελετηθεί με αντικρουόμενα αποτελέσματα. Από ορισμένους παρατηρήθηκε αύξηση του ύψους περίστασης,⁶⁹ ενώ σύμφωνα με άλλους, δεν διαπιστώνεται καμία επίδραση.⁷⁰ Πρόσφατη μελέτη σε 32 διαβητικούς, χωρίς όμως παθολογία του ανώτερου πεπτικού, έδειξε σημαντική αύξηση του ύψους και της ταχύτητας περίστασης, καθώς και της πίεσης ηρεμίας του ΚΟΣ μετά από εφάπαξ χορήγηση 10mg μετοκλοπραμίδης.⁷¹

Η σισαπρίδη δρώντας μέσω της απελευθέρωσης ακετυλοχολίνης αυξάνει το ύψος και τη διάρκεια περίστασης στο σώμα του οισοφάγου υγιών μαρτύρων σε δόση 10mg p.o., αλλά ο διπλασιασμός της δόσης δεν προάγει περισσότερο την κινητικότητα του οισοφάγου.⁷² Επίσης, η σισαπρίδη αυξάνει τον αριθμό των περισταλτικών συσπάσεων και προάγει την κένωση του οισοφάγου σε ασθενείς με μη ειδική κινητική διαταραχή και βραδεία οισοφαγική κένωση.⁷³

Οι αναστολείς των διαύλων ασβεστίου ελαττώνουν το ύψος και τη διάρκεια των περισταλτικών και μή συσπάσεων του σώματος του οισοφάγου με δόσοεξαρτώμενη δράση^{74,75}. Τα αντιχοληνεργικά φάρμακα μειώνουν αντίστοιχα τους δείκτες περίστασης του σώματος του οισοφάγου,⁷⁶ όπως επίσης και τα νιτρώδη, τα οποία έχοντας ανασταλτική δράση στους διαύλους ασβεστίου, ελαττώνουν το ύψος των παραγόμενων δυναμικών δράσεως και το ύψος και τη διάρκεια των περισταλτικών συσπάσεων^{77,78}. Η αιθανόλη (σε οξεία χορήγηση) ασκεί την ανασταλτική, στην κινητικότητα του οισοφάγου, δράση της μέσω της αναστολής εισόδου των ιόντων Ca^{2+} στις λείες μυϊκές ίνες του περιφερικού οισοφάγου, τόσο στον άνθρωπο όσο και στις γάτες^{79,80}.

Ανάλογη μανομετρική μελέτη, σε χρόνιους αλκοολικούς έδειξε μεγάλου ύψους συσπάσεις στη μεσότητα του οισοφάγου⁸¹.

Άλλες φαρμακευτικές ουσίες, η πιθανή δράση των οποίων στον οισοφάγο έχει μελετηθεί είναι :

- τα *μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (NSAIDs)* και ιδιαίτερα η ναπροξένη, δεν επηρεάζουν την κινητικότητα του οισοφάγου. Φαίνεται επίσης, ότι τα NSAIDs δεν διαταράσσουν τον αντιπαλινδρομικό φραγμό της γαστροοισοφαγικής συμβολής⁸².
- το *NO* που παίζει ρόλο νευροδιαβιβαστή στις μη χοληνεργικές, μη αδρενεργικές ίνες του λείου οισοφάγου. Η δράση του σχετίζεται με την ανάπτυξη των off contraction συσπάσεων^{52,83,84} και προκαλεί χάλαση του ΚΟΣ. Η ανθρώπινη αιμοσφαιρίνη, με δράση ανταγωνιστική προς το *NO*, καταργεί τις δράσεις του τόσο στο σώμα όσο και στον ΚΟΣ στο *prossum*⁸⁵ ενώ το αντίθετο ισχύει για τον ανθρώπινο οισοφάγο με την χορήγηση *molsidomin* που απελευθερώνει *NO*⁸⁶.
- η *τερμπουταλίνη*, ένας β_2 αδρενεργικός διεγέρτης, σε δόση 5mg ανά 8ωρο p.o., έχει ανασταλτικό ρόλο στην οισοφαγική κινητικότητα με σταδιακή όμως ανάπτυξη αντοχής⁸⁷.
- η *μιδαζολάμη*, χορηγούμενη σε δόση 0,02mg IV, προκαλεί ελάττωση της πίεσης ηρεμίας του ΑΟΣ και αύξηση των καταμετρούμενων πιέσεων στο σώμα του οισοφάγου⁸⁸.
- το *nocloprost*, ανάλογο της προσταγλανδίνης E_2 , προκαλεί μείωση της διάρκειας περίστασης στο σώμα του οισοφάγου, χωρίς άλλες μεταβολές στην οισοφαγική κινητικότητα⁸⁹.

Ιδιαίτερο ερευνητικό ενδιαφέρον υπάρχει τα τελευταία χρόνια, για τη δράση των μακρολιδών και ιδιαίτερα της ερυθρομυκίνης στον οισοφάγο καθώς και για το μηχανισμό της δράσης της. Τα μέχρι σήμερα δεδομένα δείχνουν, ότι η ερυθρομυκίνη ασκεί τις δράσεις της στον πεπτικό σωλήνα δρώντας ως ένας αγωνιστής μοτιλίνης. Η μοτιλίνη είναι πεπτίδιο που διεγείρει την έκλυση της φάσης III του μεταναστευτικού κινητικού συμπλέγματος (MMC) στον πεπτικό σωλήνα^{90,91}, η δε ερυθρομυκίνη φαίνεται ότι, είτε καταλαμβάνει άμεσα τους υποδοχείς της μοτιλίνης στις λείες μυϊκές ίνες, είτε καταλαμβάνει τους υποδοχείς αυτούς σε προσυναπτικό επίπεδο, είτε τέλος ασκεί τη δράση της εν μέρει μέσω της απελευθέρωσης ακετυλοχολίνης.^{91,92,93} Υπάρχουν πολλά δεδομένα δράσης της ερυθρομυκίνης στον οισοφάγο αντίστοιχης με τον υπόλοιπο πεπτικό σωλήνα,⁹¹ μεταξύ των οποίων τα πιο τεκμηριωμένα είναι τα αποτελέσματα δικών μας μελετών που δείχνουν ότι η

ερυθρομυκίνη, σε δόση 200mg IV, προάγει το ύψος, τη διάρκεια, την ταχύτητα και την ισχύ περίστασης του λείου οισοφάγου, αυξάνοντας ταυτόχρονα, την πίεση ηρεμίας του ΚΟΣ χωρίς να επηρεάζει την ικανότητα χάλασης του σφιγκτήρα, τόσο σε υγιείς μάρτυρες όσο και σε ασθενείς με γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση⁹⁴.

Διερευνώντας τους πιθανούς μηχανισμούς δράσης της ερυθρομυκίνης στον οισοφάγο, διαπιστώθηκε ότι όλες οι αναφερόμενες επιδράσεις στους υγιείς μάρτυρες ανεστέλονται πλήρως, με την ταυτόχρονη χορήγηση 8mg ονδασετρόνης που είναι ένας εκλεκτικός αναστολέας των υποδοχέων της 5HT₃. Φαίνεται δηλαδή δράση της ερυθρομυκίνης στον οισοφάγο ασκείται μέσω υποδοχέων 5HT₃, πιθανότατα σε προσυναπτικό επίπεδο⁹⁵.

Υπάρχουν πειραματικά δεδομένα σε τρωκτικά, όπου μέσω αντίστοιχης χρήσης αναστολέων καταδεικνύεται εμμέσως η ύπαρξη υποδοχέων σεροτονίνης στον λείο οισοφάγο των πειραματόζων αυτών και μάλιστα διαφορετικών τύπων 5HT₂, 5HT₃, 5HT₄^{96,97,98}. Η σεροτονίνη προκαλεί χάλαση των λείων μυικών ινών του οισοφάγου μέσω της ενδοκυττάριας απελευθέρωσης cAMP.^{96,97}

Κατώτερος οισοφαγικός σφιγκτήρας

Πειραματικά δεδομένα που αναφέρονται στη δράση διαφόρων ορμονών στην πίεση του ΚΟΣ έχουν αποδείξει ότι η σωματοστατίνη αναστέλλει την μεταγευματική αύξηση της πίεσης του ΚΟΣ⁹⁸, ενώ το παγκρεατικό πολυπεπτίδιο αυξάνει την πίεση του ΚΟΣ μετά τη λήψη πρωτεϊνικού γεύματος⁹⁹ ενώ αντίστοιχη αύξηση παρατηρείται με την εξωγενή χορήγηση γαστρίνης¹⁰⁰. Γενικά πάντως, είναι δύσκολο να τεκμηριωθεί ο φυσιολογικός ρόλος των ορμονών στην κινητικότητα του ΚΟΣ και τα δεδομένα είναι κυρίως αποτελέσματα φαρμακολογικής χορήγησης των ορμονών αυτών⁹.

Ανακεφαλαιώνοντας, οι διάφορες ουσίες και καταστάσεις που δρούν στην κινητικότητα του ΚΟΣ συνοψίζονται παρακάτω:

- *Αύξηση της πίεσης του ΚΟΣ* : γαστρίνη, μοτιλίνη, πεπτίδιο P, α-αδρενεργικοί αγωνιστές, β-αδρενεργικοί ανταγωνιστές, χοληνεργικοί παράγοντες, ισταμίνη, αντιόξινα, μετοκλοπραμίδη, δομπεριδόνη,

σισαπρίδη, μακρολίδες, προσταγλανδίνες, πρωτεϊνικό γεύμα, λήψη καφέ, αυξημένη ενδοκοιλιακή πίεση^{16,100}.

- *Ελάττωση της πίεσης του ΚΟΣ* : σεκρετίνη, χολοκυστοκίνη, γλουκαγόνο, σωματοστατίνη, GIP, VIP, προγεστερόνη, α-αδρενεργικοί ανταγωνιστές, β-αδρενεργικοί αγωνιστές, αντιχολινεργικοί παράγοντες, θεοφυλλίνη, καφεΐνη, σεροτονίνη, ντοπαμίνη, μεπεριδίνη, μορφίνη, διαζεπάμη, βαρβιτουρικά, προσταγλανδίνες (E_{2,12}), αναστολείς ασβεστίου, εγκυμοσύνη, κάπνισμα, λιπαρές τροφές, σοκολάτα, αιθανόλη,^{16,101,102} ενδοφλέβια και ενδογαστρική χορήγηση αμινοξέων¹⁰³.

IV. ΜΕΘΟΔΟΙ ΜΕΛΕΤΗΣ ΤΗΣ ΚΙΝΗΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΟΥ ΟΙΣΟΦΑΓΟΥ - ΠΑΡΑΚΛΙΝΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

Ο οισοφάγος αποτελεί το τμήμα εκείνο του πεπτικού σωλήνα με το μεταλύτερο ίσως φάσμα κινητικών διαταραχών, η κλινική έκφραση των οποίων είναι ποικίλη και αλληλοεπικαλυπτόμενη. Τα τελευταία χρόνια, με την ανακάλυψη καινούργιων μεθόδων μελέτης της κινητικότητας του οργάνου, αλλά και με την βελτίωση των κλασικών μεθόδων, οι πρωτοπαθείς και δευτεροπαθείς κινητικές διαταραχές του οισοφάγου μπορούν πλέον να διαγιγνώσκονται πρωιμότερα και με μεγαλύτερη ακρίβεια, με αντίστοιχη αύξηση της θεραπευτικής αποτελεσματικότητας.

Οι κλινικές ενδείξεις παρακλινικού ελέγχου του οισοφάγου είναι συνήθως η δυσφαγία, ο οπισθοστερνικός πόνος και τα συμπτώματα γαστρο-οισοφαγικής παλινδρόμησης¹⁰⁴. Οι κυριότερες παρακλινικές μέθοδοι μελέτης της κινητικότητας του οισοφάγου είναι :

Ακτινολογική μελέτη οισοφάγου

Η ακτινολογική μελέτη του οισοφάγου μετά κατάποση υγρού βαρίου ή στερεών βλωμών εμποτισμένων με βάριο, αποτελεί την πρώτη παρακλινική προσέγγιση του ασθενούς με συμπτωματολογία από τον οισοφάγο. Για να έχει όμως αυξημένη διαγνωστική ευαισθησία, απαιτείται εκπαιδευμένος ακτινολόγος και στενή συνεργασία με τον υπεύθυνο κλινικό γιατρό.¹⁰⁴

Οι χρησιμοποιούμενες τεχνικές είναι αυτές του οισοφαγογραφήματος και της βίντεο- ή κινηματοακτινοσκόπησης. Η θέση του ασθενούς κατά την εξέταση για πιθανή κινητική διαταραχή, προκειμένου να εξουδετερωθεί η επίδραση της βαρύτητας, είναι ή ύπτια, ή Trendeleburg 10⁰ εκτός από λίγες εξαιρέσεις. Ο ακτινολογικός έλεγχος αξιοποιείται στις παρακάτω περιπτώσεις¹⁰⁴ :

α) Αποκλεισμός οργανικής βλάβης του οισοφάγου.

Μονος του ή σε συνδυασμό με τον ενδοσκοπικό έλεγχο, ο ακτινολογικός έλεγχος μπορεί να αναδείξει την υποκείμενη βλαβή σε ασθενείς με δυσφαγία. Προτιμότερο σκιαγραφικό μέσο για τους ασθενείς αυτούς αποτελεί η κατάποση στερεών βαριούχων βλωμών.¹⁰⁵ Χαρακτηριστική είναι η χαμηλή ευαισθησία της ενδοσκόπησης για ορισμένες καλοήθειες, σταθερές στενώσεις,

όπως ο δακτυλιος Schatzki που σε έμπειρα χέρια φθάνει το 42%, ενώ η ευαισθησία της ακτινολογικής μεθόδου ξεπερνάει το 90%.¹⁰⁶

β) Μελέτη πιθανής κινητικής διαταραχής

Απεικονίζεται η προώθηση του σκιαστικού μέσου και εμμέσως έτσι ο προωθητικός ή όχι χαρακτήρας των οισοφαγικών συσπάσεων. Απαιτείται όμως αντίστοιχη εμπειρία για την παραπάνω συσχέτιση^{107,108}. Για τη διάγνωση του οισοφαγικού σπασμού και της έλλειψης χάλασης του σφιγκτήρα απαιτείται η τοποθέτηση του ασθενούς σε όρθια θέση.^{107,108} Η απεικόνιση πάντως της κινητικής διαταραχής είναι ποιοτική και όχι ποσοτική.¹⁰⁹

γ) Μελέτη ασθενών με γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση

Έχει χαμηλή ευαισθησία στη διάγνωση της νόσου¹¹⁰. Παρέχει όμως σημαντικά στοιχεία για την ανατομική της περιοχής, από τα οποία άλλα είναι σημαντικά στα πλαίσια της εκτίμησης της νόσου (π.χ. πεπτική στένωση) και άλλα λιγότερο σημαντικά, υπό το πρίσμα των καινούργιων απόψεων για την παθογένεια της νόσου, όπως ή ύπαρξη διαφραγματοκλήλης.¹¹¹

Ενδοσκόπηση

Η ενδοσκόπηση αποτελεί, μετά τον ακτινολογικό έλεγχο, εξέταση ευρέως αξιοποιημένη στην κλινική πράξη, τόσο διαγνωστικά όσο και θεραπευτικά. Διαγνωστικά, είναι χρήσιμη για τον αποκλεισμό εδοαυλικών οργανικών βλαβών σε ασθενείς με οισοφαγικά συμπτώματα. Ενδοσκοπικά, γίνεται η διάγνωση καλοήθων και κακοήθων νεοπλασμάτων και οισοφαγίτιδας.¹¹² Επίσης, είναι σημαντικός ο ρόλος της στη χρόνια παρακολούθηση του θεραπευτικού αποτελέσματος καταστάσεων όπως η οισοφαγίτιδα αλλά και στη χρόνια παρακολούθηση δυνητικά προκαρκινωματωδών καταστάσεων, όπως ο οισοφάγος Barret και η αχαλασία. Η διαγνωστική της ευαισθησία αυξάνεται με τη λήψη βιοψιών και τη λήψη κυτταρολογικής εξέτασης. Απαραίτητη είναι, η χρήση κοινού κώδικα συνεννόησης μεταξύ των ενδοσκόπων όπως πχ. η ταξινόμηση της οισοφαγίτιδας κατά Savary - Miller.^{3,112}

Θεραπευτικά, η ενδοσκόπηση χρησιμοποιείται σε καταστάσεις όπως η ενσφήνωση ξένου σώματος, η διαστολή καλοήθων στενώσεων κλπ.

Μανομετρία οισοφάγου

Η μανομετρία οισοφάγου, αποτελεί μέθοδο καταμέτρησης των αναπτυσσόμενων ενδοαυλικών πιέσεων και κατά συνέπεια καταγραφής της κινητικής δραστηριότητας του ΑΟΣ, του σώματος του οισοφάγου και του ΚΟΣ, τόσο σε ηρεμία όσο και μετά κατάποση. Αποτελεί τη βάση ταξινόμησης των κινητικών διαταραχών του οργάνου και ενδείκνυται σε καταστάσεις όπου η δυσφαγία, η οδυνοφαγία και το, μη καρδιακής αιτιολογίας, θωρακικό άλγος προέχουν στην κλινική εικόνα του ασθενούς, με αρνητικό οισοφαγογράφημα και ενδοσκόπηση για οργανική, βλάβη.^{112,113}

Η μέθοδος στηρίζεται στην έμμεση (μέσω συστήματος συνεχούς ροής νερού, σχεδόν μηδενικής ευενδοτοότητας) ή άμμεση (άμεση επαφή) διέγερση ηλεκτρονικών μετατροπών υψηλής ευαισθησίας, που μετατρέπουν την μεταβολή της πίεσης σε αντίστοιχης έντασης ηλεκτρικό σήμα, το οποίο αφού ενισχυθεί, καταγράφεται για ποιοτική και ποσοτική ανάλυση.¹¹⁴ Πλεονεκτήματα του συστήματος συνεχούς ροής νερού αποτελούν το χαμηλό κόστος (καθετήρες 10-20 φορές φθηνότεροι), η δυνατότητα της διάθεσης πολλών καθετήρων και η καλύτερη αποστείρωση τους. Από την άλλη πλευρά, με τη χρήση των ηλεκτρονικών μετατροπών ενδοοισοφαγικά, παρέχεται η δυνατότητα της παρατεταμένης (24ωρης) μανομετρίας με τη χρήση φορητού υπολογιστή καταγραφής.^{104,115}

Ο βασικός εξοπλισμός που απαιτείται για το κλασσικό σύστημα σταθερής ροής νερού είναι:

- Ο μανομετρικός καθετήρας, με ένα κεντρικό και περιφερικούς αυλούς, συνολικά 3-8. Λόγω της ασυμμετρίας, όπως περιγράφηκε, των οισοφαγικών σφιγκτήρων στο εγκάρσιο επίπεδο είναι πιο αξιόπιστοι οι καθετήρες που φέρουν 4 οπές στο ίδιο ύψος για τους σφιγκτήρες και απο μία πλάγια οπή κάθε 5 cm για τη μανομετρία του σώματος του οισοφάγου¹⁰⁴.
- Υδροπνευματική αντλία, που παρέχει μια σταθερή ροή νερού προς τον καθετήρα, 0,45-0,6 ml/min¹⁰⁴.
- Ηλεκτρονικοί μετατροπείς (transducers) που μετατρέπουν την αναπτυσσόμενη πίεση (αντίσταση στη ροή του νερού) σε ηλεκτρικό σήμα,
- Ο ενισχυτής σήματος και

- Η συσκευή καταγραφής, που σήμερα είναι ένας ηλεκτρονικός υπολογιστής με δυνατότητα αυτόματης ανάλυσης των δεδομένων.

Η μανομετρία εκτελείται με τον ασθενή σε ύπτια θέση και την κεφαλή ανυψωμένη κατά 15-30°. Ο καθετήρας τοποθετείται διαρρινικά ή από το στόμα. Επειδή οι παράμετροι που μελετώνται επηρεάζονται από διάφορους παράγοντες όπως είναι το είδος του καταπινόμενου βλωμού, τη διάμετρο του καθετήρα, τη θερμοκρασία κλπ., κάθε εργαστήριο θα πρέπει να ορίζει τις δικές του φυσιολογικές τιμές μετά από τυποποίηση του τρόπου εκτέλεσης της εξέτασης^{114,116}.

Δέκα καταπόσεις των 5 ml νερού, θερμοκρασίας δωματίου, είναι συνήθως αρκετές για την κλασική στατική μανομετρία οισοφάγου.^{117,118}

Παράμετροι που αξιολογούνται είναι :

- Ποιοτική εκτίμηση του ΑΟΣ, βαθμός χάλασης, εναρμονισμός με τη φαρυγγική κατάποση¹¹⁶.
- Κινητικότητα του σώματος του οισοφάγου (πρωτογενής περίσταση) Μελετώνται ύψος, διάρκεια, ταχύτητα προώθησης και ισχύς περίστασης υγρών καταπόσεων που απέχουν χρονικά τουλάχιστον 15 sec¹¹.
- Έλεγχος ανάπτυξης δευτερογενούς περίστασης, παράμετρος που τονίζεται τα τελευταία χρόνια, ότι πρέπει να μελετάται. Είναι χρήσιμη εξέταση σε ασθενείς με δυσφαγία ή γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση και μελετάται με την ενδοαυλική εμφύσηση 10ml αέρα στη μεσότητα του οισοφάγου, χωρίς να υπάρχει ταυτόχρονη κατάποση^{119,120}.
- Έλεγχος ΚΟΣ. Μελετώνται : α) η απόσταση του ΚΟΣ από το ακρορρίνιο β) η πίεση ηρεμίας σε μεσο- ή τελοεκπνευστική φάση γ) το μήκος του ΚΟΣ (ολικό) δ) βαθμός χάλασης και τα επί μέρους χαρακτηριστικά της ε) κατανομή των πιέσεων στο εγκάρσιο επίπεδο¹¹⁴.

Ενδεικτική της αξίας της μεθόδου στην κλινική πράξη είναι μία μελέτη που δείχνει ότι, με τη χρήση της μανομετρίας σε 268 ασθενείς τροποποιήθηκε η αντιμετώπιση του 20% των ασθενών με, μη καρδιακής αιτιολογίας, θωρακικό άλγος και του 60% των ασθενών με δυσφαγία¹²¹.

Μέτρηση του ενδοοισοφαγικού pH

Οι μέθοδοι μελέτης του ενδοοισοφαγικού pH εφαρμόζονται σε ασθενείς με πιθανή γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση. Οι παλαιότερες μέθοδοι, όπως η

δοκιμασία παλινδρόμησης οξέος, η δοκιμασία κάθαρσης οξέος και η στατική pHμετρία, αντικαταστάθηκαν σήμερα από την φορητή παρατεταμένη pHμετρία (prolonged ambulatory pH monitoring), η οποία αποτελεί κοινώς αποδεκτή και καθιερωμένη μέθοδο.¹²²

Η παρατεταμένη pHμετρία υπερέχει γιατί καταγράφει αυτόματα επεισόδια παλινδρόμησης, ποσοτικοποιεί την παθολογική παράμετρο μετρώντας την ακριβή έκθεση του οισοφάγου στο οξύ και καταγράφει τον τρόπο της έκθεσης αυτής (αριθμός, διάρκεια παλινδρομικού επεισοδίου, θέση ασθενούς). Αποτελεί τη «χρυσή σταθερά», με ορισμένους μεθοδολογικούς περιορισμούς καθώς και περιορισμούς στον τρόπο ανάλυσης των δεδομένων.^{123,124,125}

Με τα σημερινά δεδομένα που αφορούν στη σημασία της δωδεκαδακτυλογαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης, θεωρείται σημαντικό επίτευγμα η ανάπτυξη μεθόδου παρατεταμένης καταγραφής και αυτού του τύπου παλινδρόμησης, καλύπτοντας ένα σημαντικό κενό της μεθόδου.^{126,127} Η αναμενόμενη επίσης ανάπτυξη ταυτόχρονης παρατεταμένης μανομετρίας, του σώματος του οισοφάγου και του ΚΟΣ, θα καλύψει ένα «παθοφυσιολογικό κενό» στη μελέτη των ασθενών αυτών.^{128,129}

Ο **εξοπλισμός** που χρησιμοποιείται είναι :

- *Ειδικόι καθετήρες pHμετρίας.* Πλέον διαδεδομένοι είναι οι καθετήρες υάλου και αντιμονίου· ο πρώτος είναι περισσότερο ευαίσθητος στις μεταβολές του pH από 1 μέχρι 12 μονάδες, όμως πιο δύσχρηστος και ακριβότερος από το δεύτερο¹³⁰.
- *Ηλεκτρόδιο αναφοράς* είτε ενδοαυτικά είτε στο δέρμα, με διαφορά στην τιμή του καταγραφόμενου pH 0,6 μονάδες. Μεγαλύτερη ακρίβεια θεωρείται ότι υπάρχει με το ενδοαυτικό ηλεκτρόδιο¹³⁰.
- *Φορητή συσκευή καταγραφής (datalogger).* Φέρει δύο ή περισσότερα κανάλια για την καταγραφή του pH και δυνατόν να φέρει κανάλια για παρατεταμένη μανομετρία ή ηλεκτροκαρδιογράφημα²¹.
- *Ηλεκτρονικός υπολογιστής* με το απαραίτητο πρόγραμμα καταγραφής και ανάλυσης των δεδομένων.

Το κύριο κανάλι καταγραφής τοποθετείται 5 cm κεντρικότερα του ανώτερου ορίου του ΚΟΣ και τα υπόλοιπα ακόμα κεντρικότερα στο σώμα του

οισοφάγου. Οι λεπτομέρειες της προετοιμασίας του ασθενούς καθώς και ο τρόπος τοποθέτησης των καθετήρων θα περιγραφούν στο ειδικό μέρος.

Ενδείξεις της μεθόδου είναι:

- *τεκμηρίωση της νόσου* (ευαισθησία , ειδικότητα>95%)
- *συμπτώματα παλινδρόμησης με αρνητική για οισοφαγίτιδα ενδοσκόπηση* (>60% των ασθενών)
- *άτυπα συμπτώματα*, πιθανώς παλινδρομικής αιτιολογίας (πχ αναπνευστικά συμπτώματα)
- *οπισθοστερνικός πόνος*, μη καρδιακής αιτιολογίας και σε συνδυασμο με 24ωρη μανομετρία
- *μετεγχειρητικός έλεγχος* μετά αντιπαλινδρομική επέμβαση
- *μη ανταπόκριση* των συμπτωμάτων στη συντηρητική αγωγή
- *σε παιδιά* με : ανεξήγητους εμέτους, επεισόδια άπνοιας ή κυάνωσης, καθυστέρηση ανάπτυξης , αιματέμεση , αναιμία^{112,114,131,132}

Οι **παράμετροι** που μελετούνται και που θεωρούνται οι πλέον αξιόπιστες για την τεκμηρίωση της παλινδρόμησης είναι:

- Ποσοστό του συνολικού χρόνου με ενδοοισοφαγικό pH<4
- Ποσοστό του χρόνου σε όρθια θέση με pH <4
- Ποσοστό του χρόνου σε ύπτια θέση με pH<4
- Αριθμός των παλινδρομικών επεισοδίων με pH<4
- Αριθμός των παλινδρομικών επεισοδίων >5sec
- Διάρκεια του μεγαλύτερου παλινδρομικού επεισοδίου (seconds)
- Συνολική βαθμολογία³

Ο καθορισμός των φυσιολογικών τιμών των επί μέρους παραμέτρων έγινε πραγματοποιώντας μετρήσεις σε 50 υγιείς μάρτυρες.¹³³ Ο τρόπος βαθμολόγησης και η διεξαγωγή της συνολικής βαθμολογίας θα αναφερθεί στο ειδικό μέρος, με εφαρμογή της μεθόδου στους δικούς μας ασθενείς.

Η χρησιμοποίηση της τιμής του pH = 4 σαν “κατώφλι” παλινδρόμησης βρίσκει σύμφωνους, γενικά, τους περισσότερους ερευνητές, καθώς υπάρχει, έτσι, ενιαίος τρόπος συνεννόησης. Σε επίπεδο ενδοοισοφαγικού pH = 4 εκλύονται συνήθως τα συμπτώματα της παλινδρόμησης, όπως επίσης σε υψηλότερες τιμές αδρανοποιείται η πεπτική δράση του γαστρικού υγρού^{136,137,138}. Αναφέρεται όμως έκλυση συμπτωμάτων και σε υψηλότερο

pH¹³⁶. Συνήθως, τίθεται θέμα χρήσης υψηλότερης τιμής pH όταν συνυπάρχει χειρουργημένος στόμαχος^{135,136}.

Οι καταγραφόμενες αλκαλικές τιμές ενδοοισοφαγικού pH >7, με τα κοινά συστήματα παρατεταμένης μέτρησης δεν θεωρούνται αξιόπιστοι δείκτες δωδεκαδακτυλογαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης, καθώς στη διαμορφωση της τιμής του pH υπεισέρχονται κι άλλοι παράγοντες όπως το pH του σιέλου. Για το λόγο αυτό, αναπτύχθηκε ειδικό σύστημα ευαίσθητο στην ανίχνευση χολερυθρίνης στο περιεχόμενο που παλινδρομεί στον οισοφάγο^{126,137}.

Άλλες μέθοδοι μελέτης του οισοφάγου είναι οι **δοκιμασίες πρόκλησης**, που σκοπό έχουν την αναπαραγωγή οισοφαγικών συμπτωμάτων μετά από εξωγενή χορήγηση ή επίδραση διαφόρων παραγόντων, και η **σπινθηρογραφική μελέτη κένωσης** του οργάνου.

V. ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ – ΓΕΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΚΙΝΗΤΙΚΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ ΤΟΥ ΟΙΣΟΦΑΓΟΥ - ΓΑΣΤΡΟΟΙΣΟΦΑΓΙΚΗΣ ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ

ΚΙΝΗΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΟΙΣΟΦΑΓΟΥ

Οι κινητικές διαταραχές του οισοφάγου αποτελούν πεδίο συνεχώς αυξανόμενου ενδιαφέροντος, τα τελευταία χρόνια. Ο κυριότερος λόγος είναι η ανακάλυψη νέων παρακλινικών μεθόδων μελέτης της κινητικότητας του οισοφάγου, καθώς και η τελειοποίηση των κλασικών μεθόδων, ώστε σήμερα να είναι δυνατή η διάγνωση της κινητικής διαταραχής, η ποσοτικοποίηση των παρακλινικών ευρημάτων και η συσχέτιση με την κλινική συμπτωματολογία.¹³⁸ Με τα δεδομένα αυτά, ο οισοφάγος ενοχοποιείται όλο και περισσότερο, στην καθημερινή κλινική πράξη, για συμπτώματα όπως θωρακικό άλγος, δύσπνοια, βήχας κλπ^{139,140}.

Οι κινητικές διαταραχές του οισοφάγου μπορεί να είναι **πρωτοπαθείς** ή **δευτεροπαθείς** και διακρίνονται σε:

- κινητικές διαταραχές του ΑΟΣ και του φαρυγγοοισοφαγικού τμήματος
- κινητικές διαταραχές του σώματος του οισοφάγου και του ΚΟΣ

ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ ΑΟΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΦΑΡΥΓΓΟΟΙΣΟΦΑΓΙΚΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ (Φαρυγγοοισοφαγική δυσφαγία)

Ως κινητικές διαταραχές της περιοχής αυτής μπορούν να χαρακτηριστούν αυτές οι οποίες οφείλονται στην απουσία συνεργασίας των νευρομυικών φαινομένων που εμπλέκονται στην έναρξη της κατάποσης και στην προώθηση του γεύματος, από το στοματοφάρυγγα στον ανώτερο οισοφάγο. Οι διαταραχές αυτές, των οποίων είναι δύσκολη η διάκριση σε πρωτοπαθείς ή δευτεροπαθείς, μπορούν να ταξινομηθούν ως ακολούθως¹¹²:

- Ανεπαρκής στοματοφαρυγγική μεταφορά τροφής
- Αδυναμία του φάρυγγα να αναπτύξει πιέσεις
- Αδυναμία ανύψωσης του λάρυγγα από το υοειδές οστόύν
- Απουσία συνεργασίας μεταξύ κρικοφαρυγγικής χάλασης και φαρυγγικής σύσπασης
- Μειωμένη ευενδοτότητα του φαρυγγοοισοφαγικού τμήματος λόγω περιοριστικής μυοπάθειας

Το εκκόλπωμα Zenker ανήκει στην τέταρτη κατηγορία.¹⁴¹ Η επιλεγμένη διαταραχή τμήματος και όχι όλου του μήκους του ΑΟΣ μπορεί να ερμηνευθεί από το γεγονός, ότι ο ΑΟΣ αποτελείται αφενός από ίνες του κρικοφαρυγγικού μυός, αφετέρου από ίνες του κατώτερου σφιγκτήρα του φάρυγγα^{2,11}.

ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ ΣΩΜΑΤΟΣ ΤΟΥ ΟΙΣΟΦΑΓΟΥ ΚΑΙ ΤΟΥ ΚΟΣ

Η κλασική ταξινόμηση των διαταραχών αυτών φαίνεται στον παρακάτω πίνακα:

Πρωτοπαθείς	Αχαλασία – ισχυρά αχαλασία Διάχυτος οισοφαγικός σπασμός Συμπτωματική περίσταλη Μη ειδικές κινητικές διαταραχές Υπερτονικός ΚΟΣ
Δευτεροπαθείς	Νοσήματα του κολλαγόνου- αγγειίτιδες Χημικοί ή φυσικοί παράγοντες Λοιμώδη αίτια Σακχαρώδης Διαβήτης Νευρομυικά νοσήματα Ιδιοπαθής εντερική ψευδοαπόφραξη

Η προσβολή του σώματος του οισοφάγου στις καταστάσεις αυτές έχει ως συνέπεια τη διαταραχή του περισταλτισμού, είτε με τη μορφή της πλήρους κατάργησης (απερίσταλη), είτε με τη μορφή της αντικατάστασης της φυσιολογικής περισταλσης από τριτογενείς συσπάσεις. Είναι δυνατόν ακόμα, να παρατηρούνται περισταλτικές συσπάσεις παθολογικά αυξημένου ύψους και διάρκειας, ή αντιθέτως, συσπάσεις με χαμηλές τιμές των παραμέτρων αυτών^{2,3}.

Οι διαταραχές της κινητικότητας του ΚΟΣ αφορούν σε καταστάσεις με παθολογικά αυξημένη ή ελαττωμένη πίεση ηρεμίας ή αφορούν στη χάλαση του σφιγκτήρα κατά την κατάποση. Ετσι, ο ΚΟΣ μπορεί να μην παρουσιάζει καθόλου χάλαση, ή αυτή να είναι μειωμένης χρονικής διάρκειας, ή ακόμα και να είναι ατελής, να μην φθάνει δηλαδή στο επίπεδο της ενδογαστρικής πίεσης. Μπορεί επίσης ο σφιγκτήρας να παρουσιάζει τις λεγόμενες παροδικές

χαλάσεις που σχετίζονται με επεισόδια γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης^{2,138,142}.

Τα συμπτώματα με τα οποία εκδηλώνονται συνήθως οι πρωτοπαθείς κινητικές διαταραχές του οισοφάγου είναι: δυσφαγία, οπισθοστερνικός καύσος, θωρακικό άλγος – οδυνοφαγία, συμπτώματα από το αναπνευστικό σύστημα (παροξυσμικός βήχας, υποτροπιάζουσες πνευμονικές λοιμώξεις κλπ.), καθώς επίσης και η απώλεια βάρους^{2,140,143}.

Τα τελευταία χρόνια, αν και με την αξιοποίηση της σύγχρονης τεχνολογίας έχει μελετηθεί πλήρως η φυσιολογική κινητικότητα του οισοφάγου σε μεγάλες σειρές υγιών μαρτύρων, συχνά υπάρχουν προβλήματα στην ταξινόμηση των πρωτοπαθών κινητικών διαταραχών, κυρίως σε ασθενείς με μη καρδιακής αιτιολογίας, θωρακικό άλγος^{144,145}. Το γεγονός αυτό, ίσως, να είναι αναμενόμενο καθώς σήμερα έχει διευκρινισθεί, ότι η φυσική ιστορία των πρωτοπαθών κινητικών διαταραχών του οισοφάγου περιλαμβάνει την εξέλιξη των μανομετρικών και κλινικών ευρημάτων και τη μετάπτωση της μίας στην άλλη, μέχρι την άκρη του φάσματος όπου βρίσκεται η αχαλασία.^{23,146}

Υπάρχουν στη βιβλιογραφία δύο τάσεις, όσον αφορά στην ταξινόμηση των πρωτοπαθών κινητικών διαταραχών του οισοφάγου. Από τη μία πλευρά, είναι οι υποστηρικτές της άποψης, ότι θα πρέπει να διακρίνουμε τη φυσιολογική οισοφαγική κινητικότητα, την αχαλασία και το διάχυτο οισοφαγικό σπασμό, με την τελευταία οντότητα να περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα διαταραχών^{138,147} και από την άλλη, οι υποστηρικτές της αναλυτικής ταξινόμησης. Οι τελευταίοι τοποθετούν την **αχαλασία** στο ένα άκρο του φάσματος των διαταραχών και ορίζουν το **διάχυτο οισοφαγικό σπασμό**, τη **συμπτωματική περίσταση**, τις **μη ειδικές κινητικές διαταραχές** και τον **υπερτονικό ΚΟΣ**, ως ξεχωριστές οντότητες αλλά και με τον κοινό όρο **«σπαστικές κινητικές διαταραχές του περιφερικού οισοφάγου»**^{138,148}.

Έχουν προταθεί ορισμένα κριτήρια προκειμένου, μια μανομετρικά καταγραφόμενη διαταραχή να αναγνωρίζεται ως νοσολογική οντότητα, με την έννοια της επίσημης κινητικής διαταραχής.¹³⁸ Σύμφωνα με την άποψη αυτή, σε μία καταγραφόμενη διαταραχή θα πρέπει:

- Τα ευρήματα να συνιστούν σημαντική παρέκκλιση από τη «φυσιολογική μανομετρία»

- Τα μανομετρικά ευρήματα να συνοδεύονται από κλινική συμπτωματολογία
- Η κινητική διαταραχή να αποδεικνύεται και από άλλες ανεξάρτητες μετρήσεις
- Η διόρθωση της διαταραχής να συνεπάγεται την αποκατάσταση της κλινικής εικόνας και των παρακλινικών ευρημάτων.

Σημαντικές εξελίξεις των τελευταίων ετών, όσον αφορά στην αντιμετώπιση των κινητικών διαταραχών, είναι ή ανακάλυψη νέων συντηρητικών μορφών θεραπείας (ενδοσφικτηριακή έγχυση botulinum toxin για τη θεραπεία της αχαλασίας) καθώς και η εισαγωγή της θωρακοσκοπικής και λαπαροσκοπικής μεθόδου χειρουργικής αντιμετώπισης. Η αύξηση της εγχειρητικής εμπειρίας καθώς και τα καλά αποτελέσματα των μεθόδων αυτών τις καθιστούν, σταδιακά, σταθερές σύγκρισης με άλλες μορφές θεραπείας^{149,150,151,152}.

ΓΕΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΓΑΣΤΡΟΟΙΣΟΦΑΓΙΚΗΣ ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΗΣ

Η γαστροοισοφαγική παλινδρομική νόσος (ΓΟΠΝ) είναι κλινική οντότητα με αυξημένη επίπτωση σε όλες τις ηλικιακές ομάδες, αυξημένη νοσηρότητα και ποικίλη συμπτωματολογία η οποία μπορεί να ταξινομηθεί ως εξής:

Τυπικά συμπτώματα: οπισθοστερνικός καύσος, αναγωγές, δυσφαγία – οδυνοφαγία, υπερέκκριση σιέλου (water brash).

Ατυπα συμπτώματα: πνευμονική εισρόφηση, θωρακικό άλγος, άσθμα, χρόνιας βήχας¹⁵³.

Η επίπτωση της ΓΟΠΝ παρουσιάζει σημαντική αύξηση την τελευταία δεκαετία σε αντίθεση με την «ύφεση» του πεπτικού έλκους. Η αυξημένη αυτή επίπτωση, σε μεγάλο βαθμό, αποτελεί αύξηση της διαγνωστικής ακρίβειας σαν συνέπεια της ευαισθητοποίησης του κλινικού γιατρού απέναντι στη νόσο, αλλά και της τεχνολογικής υποστήριξης στη διάγνωση. Έτσι, η γενίκευση της χρήσης της 24ωρης pHμετρίας στην κλινική πράξη κατέστησε δυνατή την αναγνώριση της «ενδοσκοπικά αρνητικής ΓΟΠΝ», καθώς επίσης και της κατηγορίας εκείνης των ασθενών με ΓΟΠΝ και φυσιολογική pHμετρία αλλά με υψηλό βαθμό σύνδεσης συμπτώματος με επεισόδια παλινδρόμησης¹³⁹.

Όταν η ΓΟΠΝ εμφανίζεται ως αποτέλεσμα άλλης πρωτοπαθούς διαταραχής, όπως πυλωρική στένωση, γαστρική ατονία, συστηματικά νοσήματα κλπ., είναι προφανές ότι, η επιτυχής αντιμετώπισή της σχετίζεται με την αντιμετώπιση των προβλημάτων αυτών¹⁵³. Η χρήση στην κλινική πράξη της παρατεταμένης ρΗμετρίας - μανομετρίας αλλά και η χρήση του καθετήρα Dent sleeve για την μελέτη της κινητικότητας του ΚΟΣ, έχουν συμβάλει σημαντικά στην κατανόηση της παθοφυσιολογίας της ΓΟΠΝ. Το νεότερο παθοφυσιολογικό μοντέλο που έχει προταθεί από τους DeMeester και Ireland εστιάζεται στο σημαντικό ρόλο των χαρακτηριστικών του ΚΟΣ : πίεση ηρεμίας, συνολικό μήκος, ενδοκοιλιακό μήκος. Η διάταση του θόλου του στομάχου προκαλεί παλινδρόμηση μέσω του μηχανισμού της κατάργησης της καρδίας και της σμίκρυνσης του ΚΟΣ^{139,154}.

Καθοριστικό ρόλο στο καινούργιο παθοφυσιολογικό μοντέλο της ΓΟΠΝ παίζουν οι μηχανισμοί αντανάκλαστικής αναστολής του τόνου του ΚΟΣ, που είναι υπεύθυνοι για τις λεγόμενες παροδικές χαλάσεις του ΚΟΣ και των σκελών του διαφράγματος.¹³⁹ Πρωτοποριακές θεωρούνται οι μελέτες των Mittal et al., καθώς και αυτές της ομάδας της Αδελαΐδας υπό τους Dent και Halloway. Ο ακριβής μηχανισμός, της κινητικής αυτής συμπεριφοράς του ΚΟΣ, αναμένεται να διευκρινισθεί. Σημαντικός θεωρείται ο ρόλος του ΝΟ ως τελικού μεσολαβητή στη διαδικασία αυτή^{155,156,157,158}.

VI. ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗΣ ΤΗΣ ΟΡΘΟΠΡΩΚΤΙΚΗΣ ΠΕΡΙΟΧΗΣ

Πρωκτικός σωλήνας

Ο πρωκτικός σωλήνας αποτελεί το τελικό τμήμα του γαστρεντερικού σωλήνα και το μήκος του είναι, κατά μέσο όρο, 4cm (3-5cm). Το μήκος αυτό τείνει να είναι λίγο βραχύτερο στις γυναίκες. Ο πρωκτικός σωλήνας αρχίζει από την ορθοπρωκτική συμβολή και τελειώνει στο όριο μεταξύ πρωκτού και

περινέου. Περιβάλλεται από ισχυρούς μύς, οι οποίοι με τον τόνο τους, τον διαμορφώνουν σε προσθιοπίσθια σχισμή^{159,160}.

Πρωκτόδερμα και βλεννογόνος

Στη μέση του πρωκτικού σωλήνα και σε απόσταση 2 cm από το όριο πρωκτού και περινέου, βρίσκεται η οδοντωτή ή κτενιαία γραμμή, που σχηματίζεται από 8-14 επιμήκεις πτυχές (στύλοι του Morgani) και τις αντίστοιχες κρύπτες μεταξύ των παρακειμένων πτυχών. Στις περισσότερες από τις πρωκτικές πτυχές εκβάλλει ένας ή σπανιότερα δύο πρωκτικοί αδένες που εκκρίνουν βλέννη και καλύπτονται από κυλινδρικό επιθήλιο. Αρκετοί από τους αδένες αυτούς εισέρχονται στον έσω σφιγκτήρα, ή και στην περιοχή ανάμεσα στον έσω και έξω σφιγκτήρα, προσφέροντας με τον τρόπο αυτό μια οδό επέκτασης των φλεγμονών προς τους υποβλεννογόνιους και μεσομυικούς χώρους, όπου σχηματίζονται περιεδρικά αποστήματα ή συρίγγια^{159,161,162}.

Περιφερικά από την οδοντωτή γραμμή, και σε μήκος 1.5-2 cm, ο πρωκτικός σωλήνας καλύπτεται από το πρωκτόδερμα, το οποίο είναι λεπτό λείο και ωχρής χροιάς και έχει σωματική νεύρωση. Το πρωκτόδερμα στερείται εξαρτημάτων και η νεύρωση του είναι σωματικού τύπου.¹⁵⁹ Κεντρικά της οδοντωτής γραμμής, η μετάπτωση του πρωκτοδέρματος σε βλεννογόνο γίνεται μέσω του μεταβατικού επιθηλίου (ζώνη 3-11 mm, περίπου) . Το ορθό καλύπτεται από ροδόχρωο βλεννογόνο, ενώ το μεταβατικό επιθήλιο έχει βαθύ κόκκινο χρώμα, που οφείλεται στο υποκείμενο έσω αιμορροϊδικό πλέγμα. Ο βλεννογόμος κεντρικά της οδοντωτής γραμμής, δέχεται νεύρωση από το αυτόνομο νευρικό σύστημα. Το δέρμα στο όριο πρωκτού και περινέου έχει τρίχες, ιδρωτοποιούς και μεγάλους αποκρινείς αδένες, σε κυκλική διάταξη (αδένες του Gay)^{159,161,163}.

Μύες ορθοπρωκτικής περιοχής

Εσω σφιγκτήρας

Αποτελεί την περιφερική πάχυνση της κυκλοτερούς μυικής στιβάδας του ορθού και περιβάλλει τον πρωκτικό σωλήνα μέχρι και 1.5 cm περιφερικά της οδοντωτής γραμμής.¹⁵⁹ Το ανατομικό και λειτουργικό μήκος του είναι 3- 3.5cm και το πάχος του 4 – 8 mm, το οποίο όμως, είναι ασύμμετρο και παρουσιάζει

μεταβολές με την πάροδο του χρόνου. Το κατώτερο όριο του έσω σφιγκτήρα βρίσκεται μόλις κεντρικότερα από το κατώτερο όριο του έξω σφιγκτήρα^{162,163,164,165}.

Έξω σφιγκτήρας

Ο μυς αυτός αποτελείται από γραμμωτές μυικές ίνες, έχει σχήμα ελλειπτικού κυλίνδρου και μήκος 4 cm. Η κλασσική ανατομική περιγραφή περιλαμβάνει τρεις μοίρες : α) την υποδόρια, β) την επιπολής και γ) την εν τω βάθει. Ολόκληρος, όμως, ο μυς μαζί με τον ηβοορθικό φαίνεται να λειτουργεί σαν ενιαίο σύνολο^{162,163}.

Κοινός καταφυτικός επιμήκης μυς

Ο μυς αυτός δημιουργείται από την συνένωση της επιμήκους μυικής στιβάδας του ορθού με ίνες του ηβοορθικού μύος, στο ύψος της ορθοπρωκτικής συμβολής. Οι ίνες του διακρίνονται σε τέσσερις ομάδες, ως κατωτέρω:

- α) Οι περισσότερες από τις ίνες διασχίζουν την υποδόρια μοίρα του έξω σφιγκτήρα και καταφύονται στο περιπρωκτικό δέρμα (corrugator cutis ani)
- β) Μερικές ίνες διασχίζουν τον έσω σφιγκτήρα στο ύψος της οδοντωτής γραμμής και προσφύονται στο βλεννογόνο (βλεννογόνιος κρεμαστήρας σύνδεσμος- mucosal suspensory ligament)
- γ) Μερικές ίνες φέρονται επιμήκως και εσωτερικά από τον έσω σφιγκτήρα (muscularis submucosa ani) και
- δ) Μερικές ίνες διαπερνούν τον έξω σφιγκτήρα σχηματίζοντας το εγκάρσιο διάφραγμα του ευθυσχιακού βόθρου¹⁵⁹.

Ανεκκτήρας του πρωκτού

Ο μυς αυτός αποτελεί το μεγαλύτερο μέρος του πυελικού εδάφους. Αποτελείται από γραμμωτές μυικές ίνες, που διατάσσονται σε τρεις επιμέρους μύς: α) τον ηβοκοκκυγικό, β) το λαγονοκοκκυγικό και γ) τον ηβοορθικό¹⁶³.

Νεύρωση του Ορθού και του Πρωκτού

Η νεύρωση του ορθού γίνεται από συμπαθητικές και παρασυμπαθητικές νευρικές ίνες, του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Στο τοίχωμα του ορθού

και σε απόσταση μέχρι 10-15 mm από την οδοντωτή γραμμή υπάρχουν άφθονες μη μυελινοποιημένες νευρικές απολήξεις και μόνο ένα είδος ενδοεπιθηλιακού νευρικού υποδοχέα¹⁶¹. Το ορθό έχει χαμηλότερο ουδό ερεθισμού στη διάταση σε σχέση με το υπόλοιπο κόλον¹⁶⁶. Η άποψη ότι, οι υπεύθυνοι για την αίσθηση της διάτασης υποδοχείς βρίσκονται στο τοίχωμα του ορθού και ότι, η εγκράτεια είναι συμβατή μόνο με τη διατήρηση του ορθού έχουν ανατραπεί, καθώς ασθενείς με πλήρη εκτομή του ορθού και κολοπρωκτική αναστόμωση ή πλήρη εκτομή του παχέος εντέρου και ειλεοπρωκτική αναστόμωση παρουσιάζουν φυσιολογική αίσθηση πληρότητας του νεοορθού και έπειξη προς αφόδευση. Οι υποδοχείς αυτοί, φαίνεται ότι, εδράζονται στο πυελικό έδαφος^{167,168,169}.

Συμπαθητικές ίνες από τα τρία πρώτα οσφυικά νευροτόμια καταλήγουν στο προαορτικό συμπαθητικό πλέγμα. Από το πλέγμα αυτό, ορισμένες ίνες αποχωρίζονται και κατέρχονται κατά μήκος της κάτω μεσεντέριας αρτηρίας (κάτω μεσεντέριο πλέγμα) και νευρώνουν το ανώτερο ορθό. Από το προαορτικό συμπαθητικό πλέγμα, οι περισσότερες ίνες κατέρχονται σαν αριστερό και δεξιό υπογάστριο νεύρο στα πλάγια της πυέλου, όπου συνενώνονται με τα ιερά παρασυμπαθητικά νεύρα (*nervi erigentes*) σχηματίζοντας τα πυελικά νευρικά πλέγματα, και νευρώνουν το περιφερικό ορθό. Η παρασυμπαθητική νεύρωση του ορθού προέρχεται από τα I₂-I₄ νευροτόμια. Οι νευρικές ίνες σχηματίζουν τα ιερά παρασυμπαθητικά νεύρα, που αναφέρθηκαν παραπάνω.^{159,170}

Η νεύρωση του πρωκτού διακρίνεται σε *αισθητική* και *κινητική*. Η *αισθητική νεύρωση* του πρωκτού κάτω από την οδοντωτή γραμμή γίνεται από το κατώτερο ορθικό νεύρο, ενώ πάνω από την οδοντωτή γραμμή η αμβληχρή αίσθηση της αφής, πίεσης, θερμού και ψυχρού άγεται από παρασυμπαθητικές ίνες¹⁵⁹. Σε αντίθεση με τον ορθικό βλεννογόνο, στο βλεννογόνο του πρωκτού καταλήγει ένα πλούσιο δίκτυο ελεύθερων και οργανωμένων νευρικών απολήξεων. Έχουν ανευρεθεί σωμάτια Meissner, Golgi-Mazzoni, Krause και Pacini^{168,171}. Η αισθητικότητα της ζώνης του μεταβατικού επιθηλίου παίζει σημαντικό ρόλο στο μηχανισμό ελέγχου του ενδοορθικού δείγματος, αν και η πειραματική εφαρμογή τοπικών αναισθητικών παραγόντων στην περιοχή αυτή δεν επηρέασε την ικανότητα αντίληψης και εγκράτειας υγρών

κοπράνων¹⁷². Επίσης, η εκτομή της ζώνης αυτής του επιθηλίου σε ασθενείς με ειλεοδακτυλική αναστόμωση δεν επηρεάζει τελικά το μηχανισμό ελέγχου του δείγματος και το τελικό λειτουργικό αποτέλεσμα της επέμβασης^{173,174}.

Πρώτοι οι Duthie & Gairns κατέγραψαν τα όρια της πρωκτικής και ορθικής αισθητικότητας σε συνδυασμό με την ιστολογική κατανομή των αισθητικών υποδοχέων. Έτσι, το περιπρωκτικό δέρμα παρουσιάζει ευαισθησία παρόμοια με τη ράγα του δακτύλου για όλα τα αισθητικά ερεθίσματα. Ο πρωκτός είναι ευαίσθητος στην αφή μέχρι 0.25 - 0.75 cm πάνω από τις πρωκτικές κρύπτες ενώ το ανώτερο ανατομικό όριο του πόνου είναι 0.5 cm κεντρικότερα από αυτό της αφής¹⁷⁵.

Η *κινητική νεύρωση* των γραμμωτών μυών του πυελικού εδάφους γίνεται κυρίως από κλάδους των αιδοϊκών νεύρων που διέρχονται διαμέσου του καναλιού του Alcock αμφοτερόπλευρα¹⁶⁸. Συγκεκριμένα, η νεύρωση α) του *ανελκτήρα* προς την πυελική του πλευρά γίνεται από το τέταρτο ιερό νεύρο και προς την περινεϊκή του πλευρά από το κατώτερο ορθικό, κλάδο του αιδοϊκού,¹⁵⁹ β) του *έξω σφιγκτήρα* γίνεται από τους κάτω αιμορροϊδικούς κλάδους του αιδοϊκού, ωστόσο ένα στα τρία άτομα έχει έναν επιπρόσθετο κλάδο προερχόμενο άμεσα από το τέταρτο ιερό νεύρο¹⁷⁶, γ) του *έσω σφιγκτήρα* γίνεται από ευοδωτικές και ανασταλτικές συμπαθητικές και παρασυμπαθητικές ίνες αντίστοιχα¹⁵⁹. Μεταγαγγλιακές συμπαθητικές ίνες (από το O₅ νευροτόμιο) οδεύουν με τα υπογάστρια νεύρα¹⁷⁶ και προγαγγλιακές παρασυμπαθητικές (I₁-I₃ νευροτόμια) με τα ιερά νεύρα¹⁷⁷. α-αδρενεργικά ερεθίσματα έχουν ευοδωτικό ρόλο ενώ β-αδρενεργικά, μουσκαρινικά, χοληνεργικά και μη-χοληνεργικά, μη αδρενεργικά ερεθίσματα έχουν ανασταλτικό ρόλο¹⁶⁸.

VII. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΚΙΝΗΤΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΤΗΣ ΟΡΘΟΠΡΩΚΤΙΚΗΣ ΠΕΡΙΟΧΗΣ

Στο κεφάλαιο αυτό, θα περιγραφεί η φυσιολογική δραστηριότητα της ορθοπρωκτικής περιοχής συμπεριλαμβανομένων των μηχανισμών με τους οποίους επιτυγχάνεται η εγκράτεια των κοπράνων, καθώς επίσης, και οι μηχανισμοί που ενεργοποιούνται κατά τη διαδικασία της αφόδευσης.

ΠΙΕΣΕΙΣ ΤΟΥ ΠΡΩΚΤΟΥ

Πίεση ηρεμίας

Σε κατάσταση ηρεμίας, ο τόνος του πρωκτικού σφιγκτηριακού μηχανισμού δημιουργεί μια πίεση στον αυλό του πρωκτού, που καλείται πίεση ηρεμίας.¹⁵⁹

Στην πίεση ηρεμίας συμβάλλει η δραστηριότητα του έσω σφιγκτήρα, του έξω σφιγκτήρα και πιθανά του ηβοορθικού μυός. Πειραματικές μελέτες έχουν αποδείξει ότι, για τη διαμόρφωση της πίεσης ηρεμίας του πρωκτού, κατά 80% είναι υπεύθυνος ο έσω σφιγκτήρας^{161,162}.

Ο έσω σφιγκτήρας του πρωκτού παρουσιάζει συνεχή, τονική και φασική δραστηριότητα με την ευοδωτική δράση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Στην τονική αυτή δραστηριότητα έγκειται η συμβολή του στην πίεση ηρεμίας του πρωκτού.¹⁶² Η πίεση αυτή κυμαίνεται από 40 - 80 mmHg¹⁶² ή 25 - 85 cmH₂O, ενώ η ενδοορθική από 2 - 5 cmH₂O, ανάλογα και με τις τεχνικές μέτρησης που χρησιμοποιούνται¹⁷⁸. Η πίεση ηρεμίας του έσω σφιγκτήρα ανευρίσκεται, περίπου, 10% χαμηλότερη σε υγιείς γυναίκες σε σχέση με την αντίστοιχη πίεση υγιών ανδρών¹⁷⁹, ενώ φαίνεται να μειώνεται ακόμα περισσότερο, σε γυναίκες με πολλούς φυσιολογικούς τοκετούς¹⁶¹. Η πίεση αυτή παρουσιάζει ασυμμετρία, τόσο στο επίμηκες όσο και στο εγκάρσιο επίπεδο¹⁵⁹. Στην περιοχή που αντιστοιχεί η πάχυνση του περιφερικού άκρου του έσω σφιγκτήρα η πίεση ηρεμίας αυξάνει σημαντικά δημιουργώντας τη ζώνη υψηλών πιέσεων (high pressure zone-HPZ)¹⁵⁹. Μανομετρικά, ως ζώνη υψηλών πιέσεων ορίζεται η περιοχή εκείνη του πρωκτικού σωλήνα όπου η πίεση ηρεμίας είναι μεγαλύτερη από το 50% της μέσης μέγιστης πίεσης ηρεμίας¹⁷⁹. Στη φασική δραστηριότητα του έσω σφιγκτήρα αποδίδονται τα βραδέα (slow waves) και υπερβραδέα κύματα (ultra slow waves). Τα κύματα αυτά αποτελούν φυσιολογικές διακυμάνσεις της πίεσης ηρεμίας ύψους 5 - 25 cm H₂O και συχνότητας 10 - 20 / min για τα πρώτα, και 30-100cm H₂O και 3 / min για τα δεύτερα αντιστοίχως¹⁶¹. Η συχνότητα εμφάνισης υπερβραδέων κυμάτων ποικίλει και φαίνεται αυξημένη σε καταστάσεις που σχετίζονται με αυξημένες πιέσεις το πρωκτικού σωλήνα, όπως στις αιμορροΐδες και τη ραγάδα του δακτυλίου^{161,180}.

Πίεση συγκράτησης

Η πίεση που αναπτύσσεται κατά την εκούσια σύσπαση των μυών του πρωκτού ονομάζεται πίεση σύσφιξης ή συγκράτησης και η μέση μέγιστη τιμή της είναι φυσιολογικά 50 - 100 % μεγαλύτερη από τη μέση μέγιστη πίεση ηρεμίας. Η εκούσια σύσπαση των μυών του πρωκτού δεν διαρκεί περισσότερο από 45 - 60" και δημιουργεί τη μέγιστη τιμή της τα πρώτα 30".¹⁵⁹

Η πίεση συγκράτησης οφείλεται, κυρίως, στον έξω σφιγκτήρα. Παράλληλα, η σύσπαση του ηβοορθικού μυ οξύνει την ορθοπρωκτική συμβολή μετατοπίζοντας την προς την ηβική σύμφυση, ενώ η σύσπαση της κύριας μάζας του ανελκτήρα του πρωκτού μετατοπίζει τον πρωκτό μαζί με το πυελικό έδαφος προς τα πάνω. Η πίεση συγκράτησης είναι υψηλότερη στους άνδρες και ελαττώνεται με την πάροδο του χρόνου^{159,161,181,182}. Το λειτουργικό μήκος του έξω σφιγκτήρα καθώς και η διάρκεια της εκούσιας σύσπασης ανευρίσκονται επίσης αυξημένα στους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες¹⁷⁹.

Ο ερεθισμός του περιπρωκτικού δέρματος ή του πρωκτικού βλεννογόνου προκαλεί αντανακλαστική σύσπαση του έξω σφιγκτήρα (πρωκτοδερματικό αντανακλαστικό). Παράλληλα, συσπάται ο έξω σφιγκτήρας της ουρήθρας και ο βολβοσηραγγώδης μύς^{161,178}.

Απάντηση υποδοχής - δραστηριότητα του ορθού

Το φαινόμενο της απάντησης υποδοχής (accomodation response) χαρακτηρίζεται από την ικανότητα του ορθού να διατηρεί χαμηλή την πίεση στον αυλό του με τη σταδιακή αύξηση του περιεχομένου του. Με την είσοδο μικρής μάζας κοπράνων στο ορθό παρατηρείται παροδική αύξηση της ενδοαυλικής πίεσης (1-2 min) και ακολουθεί επάνοδος της πίεσης στα αρχικά επίπεδα. Μόνιμη έπειξη προς αφόδευση δημιουργείται συνήθως με ενδοορθικό όγκο κοπράνων 150 – 300 cc ή με μικρότερο όγκο κοπράνων και ταχεία ενδοορθική συγκέντρωση οπότε σε αυτές της περιπτώσεις το αντανακλαστικό δεν λειτουργεί και η ενδοορθική πίεση αυξάνει σταθερά.^{159,168}

Οι νευρικές απολήξεις για το αντανακλαστικό αυτό φαίνεται ότι, βρίσκονται στο τοίχωμα του ορθού ή και στο πυελικό έδαφος^{159,183}, τα ερεθίσματα διαβιβάζονται μέσω ινών του δεύτερου, τρίτου και τέταρτου ιερού νεύρου¹⁸⁴ και το κέντρο του αντανακλαστικού βρίσκεται στο ύψος του οσφυοϊερού νωτιαίου μυελού. Το αντανακλαστικό ελέγχεται από ανώτερα κέντρα που είναι δυνατόν να καταστείλουν προσωρινά την έπειξη προς αφόδευση¹⁵⁹. Ο ελάχιστος αντιληπτός ενδοορθικός όγκος ποικίλει από 3 –11 ml, ενώ ο μέγιστος ανεκτός ενδοορθικός όγκος από 220-510ml¹⁸⁵.

Οι μυικές ίνες του ορθού παρουσιάζουν βασική ηλεκτρική δραστηριότητα συχνότητας 3 c/min και 6 c/min. Στα δυναμικά ηρεμίας επικάθονται δυναμικά δράσης με τυχαίο και άτακτο ρυθμό¹⁶¹. Η μανομετρικά καταγραφόμενη

δραστηριότητα του ορθού αυξάνεται κατά τη λήψη γεύματος¹⁸⁶ ενώ κατά τη διάρκεια της αφόδευσης η κυκλοτερής μυική στιβάδα συσπάται χωρίς συντονισμό και η πίεση που απαιτείται για την κένωση του ορθού είναι αποτέλεσμα της αύξησης της ενδοκοιλιακής πίεσης¹⁶².

Το ορθό είναι συνήθως κενό, με την έννοια ότι, δεν χρησιμεύει σαν αποθηκευτικός χώρος κοπράνων¹⁸⁷. Σε ασθενείς πάσχοντες από δυσκοιλιότητα, μπορεί το ορθό να ανέχεται μεγαλύτερους όγκους κοπράνων, χωρίς να αναπτύσσεται έπειξη προς αφόδευση¹⁶⁸.

Ανασταλτικό ορθοπρωκτικό αντανεκλαστικό

Η διάταση ορθού που προκαλείται από την είσοδο του περιεχομένου του, προκαλεί παροδική χάλαση του έσω σφιγκτήρα τού πρωκτού. Η ενδοαυλική πίεση του ορθού στη φάση αυτή εξισώνεται με την πίεση στον ανώτερο πρωκτό, με αποτέλεσμα περιεχόμενο του πρωκτού να κατέρχεται στιγμιαία στην περιοχή της ζώνης του μεταβατικού επιθηλίου όπου γίνεται η αναγνώριση της φύσης του ενδοορθικού περιεχομένου, σε συνειδητό και υποσυνείδητο επίπεδο. Η εγκράτεια εξασφαλίζεται με την ταυτόχρονη σύσπαση του έξω σφιγκτήρα^{159,168,188}. Ο μηχανισμός αυτός ελέγχου του ενδοορθικού δείγματος είναι δυνατόν να εκλυθεί και εκούσια, με την παροδική αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσης¹⁵⁹. Η παρατεταμένη μανομετρική καταγραφή έχει δείξει φυσιολογική συχνότητα περίπου 7 φορές/ώρα¹⁸⁹. Το αντανεκλαστικό δύναται να παραχθεί με 5 cc ενδοορθικού περιεχομένου αλλά γενικά, υπάρχει θετική απάντηση με διάταση του ορθού μεγαλύτερη των 20 – 30 cc^{159,190}. Ο έσω σφιγκτήρας παύει να ανακτά τον τόνο του όταν ο όγκος διάτασης του ορθού υπερβεί τα 100 cc¹⁵⁹.

Οι μηχανισμοί ελέγχου του ενδοορθικού δείγματος αναμένεται να διευκρινισθούν και περαιτέρω, προκειμένου να εξηγηθεί με ποιον μηχανισμό ασθενείς με χειρουργική εκτομή της ζώνης του μεταβατικού επιθηλίου διατηρούν ή ανακτούν την ικανότητα αντίληψης της φύσης του ενδοορθικού δείγματος.^{173,174}

Ορθοπρωκτική συμβολή

Η ορθοπρωκτική συμβολή βρίσκεται στο ύψος της ηβοκοκκυγικής γραμμής, και φυσιολογικά σε κατάσταση ηρεμίας, υπό γωνία 60 -105° ενώ φαίνεται ότι, η άμβλυνοσή της συνοδεύεται από ακράτεια κοπράνων.¹⁶¹

Ο σχηματισμός της ορθοπρωκτικής γωνίας οφείλεται στον τόνο του ηβοορθικού μύς. Με την αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσης (βήχας, γέλιο, ανύψωση βάρους) συσπάται αντανεκλαστικά αυτός ο μύς, οξύνοντας τη γωνία, ενώ ο πρόσθιος βλεννογόνος του ορθού πιέζεται προς το άνω τμήμα του πρωκτικού σωλήνα και τον αποφράσσει, δημιουργώντας μηχανισμό βαλβίδας.^{159,191}

Εγκράτεια των κοπράνων

Η διατήρηση της εγκράτειας φαίνεται ότι είναι μια πολυπαραγοντική διαδικασία και είναι αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης της ανατομικής ακεραιότητας της ορθοπρωκτικής περιοχής, της φυσιολογικής αισθητικότητας και της φυσιολογικής κινητικής δραστηριότητας. Φαίνεται δηλαδή ότι, απαιτείται συνδυασμός μικρότερων επιμέρους διαταραχών προκειμένου να αναπτυχθεί ακράτεια. Τυπικό παράδειγμα, αυτού του μοντέλου ανάπτυξης ακράτειας, είναι οι γυναίκες με υποκλινικό μαιευτικό τραύμα του πρωκτού που οδηγεί σε ακράτεια χρόνια αργότερα, όταν σε αυτό προστεθεί κι άλλη ή άλλες διαταραχές της περιοχής αυτής¹⁷⁵.

Στην εγκράτεια των κοπράνων φαίνεται ότι συμβάλλουν οι εξής επιμέρους μηχανισμοί:

- Ανατομική και λειτουργική ακεραιότητα των σφιγκτήρων
- Φυσιολογική κινητικότητα του παχέος εντέρου
- Ογκος και σύσταση των κοπράνων
- Ευενοδοτότητα, διατασιμότητα και χωρητικότητα του ορθού
- Διατήρηση της ορθοπρωκτικής γωνίας
- Φυσιολογική αισθητικότητα της ορθοπρωκτικής περιοχής¹⁷⁵

Η **ακεραιότητα του σφιγκτηριακού μηχανισμού** με τη διατήρηση τόσο της ζώνης υψηλών πιέσεων όσο και της αρνητικής κλίσης πιέσεων μεταξύ ορθού και πρωκτού αλλά και μεταξύ κεντρικού και περιφερικού πρωκτικού σωλήνα παίζει πρωταρχικό ρόλο στη διατήρηση της εγκράτειας^{159,175}. Η

συμβολή του έσω σφιγκτήρα φαίνεται από τα αποτελέσματα της σφιγκτηροτομής. Πλήρης διατομή του έσω σφιγκτήρα συνοδεύεται από 40%¹⁹² μετεγχειρητική πιθανότητα διαφυγής υγρών κοπράνων, ενώ η μερική πλάγια σφιγκτηροτομή από αντίστοιχη πιθανότητα 15%¹⁹³ ή 8%¹⁹⁴ σε ασθενείς με ραγάδα δακτυλίου. Ο έξω σφιγκτήρας, ο οποίος όπως αναφέρθηκε, λειτουργεί ως ενιαία λειτουργική μονάδα με τον ηβοορθικό χαρακτηρίζεται από τονική δραστηριότητα ηρεμίας που συνεχίζεται κατά τη διάρκεια του ύπνου¹⁷⁵. Η επιπλέον αντανάκλαστική ή εκούσια σύσπαση του, συμβάλλει τα μέγιστα στην διατήρηση της εγκράτειας. Πέρα από την εκούσια σύσπαση που επιβάλλουν κοινωνικοί περιορισμοί, ο μυς μπορεί να συσπάται στα πλαίσια του ανασταλτικού ορθοπρωκτικού αντανάκλαστικού, με την αύξηση της ενδοορθικής πίεσης ή την απότομη αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσης^{159,175}. Ο κυριότερος μηχανισμός κάκωσης του έξω σφιγκτήρα είναι ο φυσιολογικός τοκετός. Η πιθανότητα κάκωσης αυξάνει με τον αριθμό των τοκετών και την παρατεταμένη δεύτερη φάση. Η κάκωση αυτή μπορεί να είναι τρίτου βαθμού (1% των φυσιολογικών τοκετών) ή συνηθέστερα υποκλινική, σε μια πρώτη φάση¹⁹⁵. Ακόμα και σε απουσία σφιγκτηριακού ελλείματος, ο σφιγκτήρας μπορεί να δυσλειτουργεί λόγω νευρικής βλάβης και επανανευρώσεως του πυελικού εδάφους, που συμβαίνει κατά τη διάρκεια του φυσιολογικού τοκετού¹⁹⁶.

Τόσο η **διαταραχή της ευενδοτότητας και διατασιμότητας του ορθού** όσο και η μείωση του ανεκτού ενδοορθικού όγκου, οι οποίες συνήθως συμβαίνουν σε πολύ χαμηλές πρόσθιες εκτομές ή σε χρόνιες φλεγμονές του ορθού (Crohn's), μπορεί να συνοδεύονται από αυξημένη έπείξη προς αφόδευση ή και ακράτεια, ανάλογα με τη λειτουργική κατάσταση του σφιγκτηριακού μηχανισμού¹⁹⁷.

Η **σύσταση , ο όγκος και ο ρυθμός της ενδοορθικής κένωσης των κοπρανων** μπορεί να επηρεάζει τους μηχανισμούς της εγκράτειας (μεγάλος όγκος υδαρών κοπράνων που εισέρχονται στο ορθό ταχέως μπορεί να διαφύγει των μηχανισμών εγκράτειας)¹⁹⁸.

Η **διατήρηση της ορθοπρωκτικής γωνίας** που οφείλεται στον τόνο του ηβοορθικού μυός και οξύνεται περισσότερο κατά το βήχα και κατά την αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσης φαίνεται ότι παίζει σημαντικό ρόλο στην

εγκράτεια,¹⁹⁹ αλλά ο ρόλος της έχει αμφισβητηθεί από ορισμένους.²⁰⁰ Φαίνεται σύμφωνα με νεώτερες απόψεις ότι, ο ρόλος της έχει να κάνει με την σύσταση των κοπράνων. Έτσι, η συμβολή της είναι μεγαλύτερη στη συγκράτηση ημιστερεών παρά υγρών κοπράνων²⁰¹.

Η ακεραιότητα της αισθητικότητας της ορθοπρωκτικής περιοχής και κατ' επέκταση η φυσιολογική λειτουργία του αντανεκλαστικού της χάλασης υποδοχής, του ανασταλτικού ορθοπρωκτικού αντανεκλαστικού και του αντανεκλαστικού της σύσπασης των σφιγκτήρων με την αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσης, παίζει σημαντικό ρόλο στην εγκράτεια και στη διαδικασία της αφόδευσης^{159,175}. Το γεγονός ότι, η ίδια ή σφιγκτηριακή κάκωση μπορεί να παραμείνει υποκλινική για χρόνια, οδηγεί στη διαπίστωση ότι είναι μάλλον απίθανο αυτή καθ' αυτή η μεμονωμένη διαταραχή της αισθητικότητας να προκαλέσει μείζονα ακράτεια, εκτός αν συνδυάζεται με άλλο έλλειμμα¹⁷⁵. Η χειρουργική εκτομή ή η αδρανοποίηση με τοπικό αναισθητικό της ζώνης του μεταβατικού επιθηλίου διαταράσσει την αισθητικότητα του ορθού αλλά δε συνοδεύεται από ακράτεια.^{202,203} Από την άλλη όμως, υπάρχουν μελέτες που καταδεικνύουν τη συμβολή της διαταραγμένης αισθητικότητας στην ακράτεια. Έτσι, ο αυξημένος ουδός αντίληψης της ενδοορθικής διάτασης μπορεί να συνοδεύεται από ακράτεια²⁰⁴. Είναι γνωστό ότι, η αιμορροϊδεκτομή μπορεί να συνοδεύεται από ακράτεια μέχρι και 26 %¹⁷⁵ και ότι το αιμορροϊδικό πλέγμα συμβάλλει στη σύγκλιση του πρωκτού¹⁷⁵ και στην εγκράτεια, παρ'όλα αυτά όμως, η ακράτεια μπορεί να συνυπάρχει με τις αιμορροϊδες²⁰⁴ ή να οφείλεται στη διαταραχή της αισθητικότητας του πρωκτού που συνοδεύει τις αιμορροϊδες²⁰⁵.

Αφόδευση

Το ερέθισμα για την έναρξη της αφόδευσης είναι η διάταση του ορθού από τα κόπρανα¹⁵⁹. Όταν ο όγκος του περιεχομένου του σιγμοειδούς φθάσει ένα ορισμένο όριο ενεργοποιούνται περισταλτικά κύματα προώθησης του περιεχομένου προς το ορθό. Η είσοδος περιεχομένου στο ορθό κινητοποιεί το ανασταλτικό ορθοπρωκτικό αντανεκλαστικό με τους μηχανισμούς ελέγχου του δείγματος. Αίσθηση πληρότητας του ορθού αρχίζει από ενδοορθικό όγκο 50 cc, ενώ η παραπέρα αύξηση του ενδοορθικού όγκου δημιουργεί παροδική έπείξη προς αφόδευση και ακολούθως μόνιμη έπείξη προς αφόδευση (όταν

εξαντληθούν τα όρια της δεκτικής χάλασης της ληκύθου)^{159,168} Στη φάση αυτή, η εγκράτεια διατηρείται με την εκούσια σύσπαση του έξω σφιγκτήρα και του υπόλοιπου πυελικού εδάφους, οπότε αυξάνεται η ενδοπρωκτική πίεση, ανυψώνεται το πυελικό έδαφος και οξύνεται η ορθοπρωκτική γωνία.^{159,206}

Η έναρξη της αφόδευσης είναι συνδυασμός αντανακλαστικών μηχανισμών και εκούσιου ελέγχου, που διαφέρουν από άτομο σε άτομο¹⁵⁹. Η αύξηση της ενδοορθικής πίεσης επιτυγχάνεται με τη σύσπαση του διαφράγματος και των μυών του κοιλιακού τοιχώματος, καθώς και με το χειρισμό Valsalva. Η αυξημένη ενδοορθική πίεση προκαλεί χάλαση του έσω, του έξω σφιγκτήρα και του ηβοορθικού μυός και κατάργηση της βαλβίδας το προσθίου βλεννογόνου. Η χάλαση του ηβοορθικού μυός αμβλύνει την ορθοπρωκτική γωνία από μέση τιμή 92° σε $111-137^{\circ}$, περίπου²⁰⁷. Η άμβλυση της ορθοπρωκτικής γωνίας διευκολύνεται ακόμα με τη λήψη της κατάλληλης θέσης, με κάμψη των ισχίων σε γωνία 90° και με τη χάλαση του πυελικού εδάφους το οποίο κατέρχεται περίπου 2 cm ²⁰⁸.

Η κένωση του ορθού επηρεάζεται από τις διαστάσεις και τη σύσταση των κοπράνων. Ο χρόνος αποβολής μιας μονήρους σφαίρας είναι ανάλογος της διαμέτρου της ενώ περισσότερη προσπάθεια απαιτείται για την αποβολή μικρών σκληρών κοπράνων. Η ιδανική διάμετρος είναι 2 cm ²⁰⁹.

Μετά το τέλος της αφόδευσης, ακολουθεί μια απότομη έναρξη της φυσιολογικής δραστηριότητας του έξω σφιγκτήρα και του πυελικού εδάφους που ονομάζεται **αντανακλαστικό σύγκλεισης** με αποτέλεσμα την άνοδο του περινέου και την ανάκτηση της ορθοπρωκτικής γωνίας¹⁶¹.

Η λειτουργία της αφόδευσης υπόκειται στον έλεγχο ανώτερων κέντρων. Το μέγεθος της φλοιώδους αναστολής εξαρτάται από κοινωνικούς και ψυχολογικούς παράγοντες¹⁶⁸.

VIII. ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ ΤΗΣ ΟΡΘΟΠΡΩΚΤΙΚΗΣ ΠΕΡΙΟΧΗΣ

Οι παθήσεις της ορθοπρωκτικής περιοχής είναι παθήσεις με αυξημένη επίπτωση και αυξημένο ψυχολογικό κόστος σε όλες τις ηλικίες ασθενών. Η ακράτεια κοπράνων αφορά στο 3 – 8 % του πληθυσμού. Η δυσκοιλιότητα στο γενικό πληθυσμό έχει επίπτωση 3 – 20 %, με ακόμα μεγαλύτερη επίπτωση στους ηλικιωμένους, ενώ το περιπρωκτικό άλγος με την παθολογία που το συνοδεύει αφορά στο 5 – 8 % του πληθυσμού²¹⁰. Για το λόγο αυτό, ποικίλες μέθοδοι μελέτης της περιοχής αυτής έχουν επινοηθεί, οι οποίες πάντα ακολουθούν ένα λεπτομερές ιστορικό, πλήρη φυσική εξέταση και ενδοσκόπηση της περιοχής. Οι δοκιμασίες αυτές περιλαμβάνουν τη **μανομετρία**, τις **απεικονιστικές μελέτες**, τις **φυσιολογικές** και **ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες**¹⁶².

Οι εφαρμοζόμενες μέθοδοι ποικίλουν ανάλογα και με τις δυνατότητες του κάθε κέντρου. Οι μέθοδοι αυτές παρέχουν μια πληθώρα παθοφυσιολογικών

δεδομένων, χωρίς όμως πάντα να συνοδεύονται από αλλαγή του κλινικού χειρισμού του ασθενούς²¹¹. Αυτό που ίσως αυξάνει τη χρησιμότητα των μεθόδων αυτών, μειώνοντας το κόστος, είναι η κατάλληλη χρήση τους ανάλογα και με την κλινική ένδειξη. Βασικές αρχές έχουν προταθεί πρόσφατα από την Αμερικανική Γαστρεντερολογική Εταιρεία²¹².

Ορθοπρωκτική μανομετρία

Η ορθοπρωκτική μανομετρία σήμερα περιλαμβάνει μια ποικιλία διαφορετικών καταγραφών που αφορούν στη λειτουργία της ορθοπρωκτικής περιοχής. Συγκεκριμένα, καταγράφονται οι πιέσεις που αναπτύσσονται από τον έσω και έξω σφιγκτήρα, τα αντανακλαστικά της περιοχής, τη διατασιμότητα και ευενδοτότητα του ορθού και τη μεταβολή των πιέσεων κατά την εξώθηση του ενδοορθικού περιεχομένου¹⁷⁹.

Εχουν περιγραφεί αρκετές μέθοδοι που διαφέρουν στον διαφορετικό τύπο μανομετρικού καθετήρα : με απλό ασκό, με πολλαπλούς ασκούς με αέρα, με σπές με ή χωρίς περιχειρίδα σιλικόνης και σταθερή ροή νερού ή με ενσωματωμένους μικροαισθητήρες χωρίς ροή νερού^{162,212,213}. Ο τελευταίος τύπος καθετήρα καθώς και ο καθετήρας πολλαπλών αυλών με συνεχή ροή νερού είναι οι πιο διαδεδομένοι σήμερα^{159,179}. Σε όλα αυτά τα συστήματα μανομετρίας οι μεταβολές της ενδοαυλικής πίεσης μετατρέπονται σε ηλεκτρικό σήμα με τη βοήθεια μεταλλακτών (transducers) και ακολούθως μεταφέρονται σε μια μονάδα επεξεργασίας, και απεικόνισης στην οθόνη ηλεκτρονικού υπολογιστή¹⁵⁹.

Λόγω της ασυμμετρίας των πιέσεων του πρωκτικού σωλήνα, θα πρέπει να καθορίζεται η επιμήκης και εγκάρσια κατανομή τους. Το πρώτο επιτυγχάνεται με τρεις διαφορετικές τεχνικές: α) με τη διακοπτόμενη έλξη του καθετήρα (station pull-out), β) με τη συνεχή σταθερή έλξη του καθετήρα (continuous pull-out) και γ) με την κατά στάσεις μέτρηση (continuous stationary). Ο καθορισμός των πιέσεων στο εγκάρσιο επίπεδο επιτυγχάνεται με τη χρήση δέσμης 4-6 λεπτών καθετήρων, που φέρουν το ανοικτό άκρο στο ίδιο ύψος και σε ακτινωτή διάταξη¹⁵⁹.

Παραλλαγές της κλασσικής ορθοπρωκτικής μανομετρίας είναι η **παρατεμένη ορθοπρωκτική μανομετρία** και η «**vector manometry**». Η πρώτη μπορεί να συνδυάζεται με ηλεκτρομυογραφική καταγραφή, η κλινική

χρησιμότητα της όμως δεν έχει διευκρινισθεί. Η δεύτερη καταγράφει την εγκάρσια κατανομή των πιέσεων κατά μήκος του πρωκτικού σωλήνα, χρησιμοποιώντας συνήθως οκτώ υποδοχείς κατανεμημένους προς διαφορετικές κατευθύνσεις στο ίδιο επίπεδο^{214,215,216}.

Η ορθοπρωκτική μανομετρία θεωρείται μέθοδος με ικανοποιητική επαναληψιμότητα²¹², που παρέχει αντικειμενική διάγνωση και ταυτόχρονα την καταγραφή της υποκείμενης παθοφυσιολογικής διαταραχής²¹⁷.

Οι κλινικές ενδείξεις της μεθόδου είναι:

- Ακράτεια κοπράνων, σε συνδυασμό με τον υπερηχογραφικό έλεγχο των σφιγτήρων και ως προγνωστικός έλεγχος της θεραπείας με biofeedback.
- Δυσσυνέργεια το πυελικού εδάφους
- Νόσος του Hirschsprung
- Ανατομικά ελλείμματα του πυελικού εδάφους (vectormanometry)²¹²

Τεχνικές λεπτομέρειες της μεθόδου, καθώς και αναλυτικά οι καταγραφόμενες παράμετροι, θα αναφερθούν στο ειδικό μέρος της παρούσας μελέτης.

ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ

Βαριούχος υποκλυσμός

Η εξέταση αυτή συνήθως δεν είναι απαραίτητη για την εκτίμηση της ορθοπρωκτικής περιοχής. Μπορεί να καταδείξει βλεννογονικές αλλοιώσεις ή το βαθμό της διάτασης του εντέρου.²¹²

MRI & CT scan

Η αξονική τομογραφία (CT scan) παρέχει γενικά φτωχή απεικόνιση της παθολογίας του πρωκτικού σωλήνα και για το λόγο αυτό δεν αποτελεί εξέταση εκλογής. Η μαγνητική τομογραφία (MRI scan), φαίνεται ότι έχει θέση στην καταγραφή των παθήσεων της περιοχής αυτής αν και απαιτείται περαιτέρω εμπειρία. Η χρήση ενδοορθικής καταγραφής παρέχει ακριβέστερες πληροφορίες για τη διάγνωση της παθολογίας των σφιγκτήρων^{212,218}.

Πρωκτόγραμμα (evacuation proctography)

Η εξέταση αυτή περιλαμβάνει την απεικόνιση του ορθού σε ηρεμία και την καταγραφή της διαδικασίας, του ρυθμού και του ποσοστού κένωσης του. Συνηθέστερο σκιαστικό που χρησιμοποιείται είναι το βάριο.²¹⁹ Η καταγραφόμενη κένωση δεν είναι φυσιολογική, με την έννοια ότι δεν αποτελεί ανταπόκριση στην έπείξη προς αφόδευση και γιατί υπεισέρχονται ψυχολογικοί ανασταλτικοί παράγοντες²¹².

Σημαντικές διαφωνίες έχουν εκφρασθεί για την κλινική αξία και εφαρμογή της μεθόδου, κυρίως για τους εξής λόγους : α) Δεν υπάρχει ομοφωνία για τον τρόπο μέτρησης της ορθοπρωκτικής γωνίας, β) Μερικά συχνά ευρήματα όπως ορθοκήλη, πρόπτωση του πυελικού εδάφους ή εσωτερικός εγκολεασμός του ορθού είναι συχνά σε μεγάλο ποσοστό ασυμπτωματικών ασθενών, γ) Οι φυσιολογικές τιμές της κένωσης του ορθού ποικίλουν, δ) Η καταμετρούμενη κένωση του ορθού δεν συσχετίζεται ούτε με την συμπτωματολογία αλλά ούτε και με τα ευρήματα της μανομετρίας ή της διάβασης του παχέος εντέρου και ε) Ίσως η εξέταση αυτή να προσθέτει ελάχιστες επιπλέον πληροφορίες στον μανομετρικό έλεγχο^{212,220,221,222}.

Κλινική ένδειξη της μεθόδου μπορεί να θεωρηθεί η δυσκοιλιότητα, όπου αιτία της διαταραχής αναμένεται να είναι : α) άστοχη σύσπαση του ηβοορθικού μυός (πρωκτισμός, anismus), β) εντεροκήλη (πχ. μετά από υστερεκτομή) και γ) πρόσθια ορθοκήλη²¹².

Υπερηχοτομογραφία

Η χρήση της μεθόδου αυτής μας δίνει τη δυνατότητα της απεικόνισης των σφιγκτήρων με μεγάλη ακρίβεια, κάτι που έχει τροποποιήσει τις μέχρι τώρα απόψεις μας για την παθογένεση και αντιμετώπιση της ακράτειας κοπράνων.

Με τη χρήση κεφαλής που δύναται να περιστραφεί κατά 360⁰ μέσα σε πλαστικό κώνο διαμέτρου 15mm μπορούμε να επιτύχουμε γρήγορη και χωρίς έκθεση σε ακτινοβολία απεικόνιση των σφιγκτήρων²¹². Σε έμπειρα χέρια η μέθοδος έχει ευαισθησία και ειδικότητα που πλησιάζει το 100 % στη διάγνωση ανατομικού ελλείμματος του έσω ή έξω σφιγκτήρα καθώς και σε διαταραχές στη σύσπαση του λείου μυός²²³. Μελέτες in vitro και in vivo έχουν αποδείξει στενή συσχέτιση των ανατομικών και υπερηχογραφικών ευρημάτων.²²⁴ Έχει αποδειχθεί επίσης, η υπεροχή της μεθόδου σε σχέση με τη μανομετρία,

ακόμα και την vectormanometry στην κλινική πράξη²²³, καθώς και από την ηλεκτρομυογραφία, στη χαρτογράφηση του έξω σφιγκτήρα^{225,226}.

Με τη μελέτη του **χρόνου διάβασης του παχέος εντέρου** (colon transit studies) που γίνεται με τη χορήγηση ακτινοσκιερών υλικών (συνήθως ακτινοσκιερών δισκίων) επιβεβαιώνεται αντικειμενικά η δυσκοιλιότητα και η βραδεία διάβαση του παχέος εντέρου²¹².

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ

Οι δοκιμασίες αυτές γίνονται συνήθως με παράλληλο ηλεκτρομυογραφικό και μανομετρικό έλεγχο του πρωκτού και περιλαμβάνουν:

I) Τον έλεγχο της αισθητικότητας του ορθού και συγκεκριμένα μέτρηση των παρακάτω : α) ελάχιστος αντιληπτός ενδοορθικός όγκος (ΦΤ \simeq 3ml), β) ελάχιστος ενδοορθικός όγκος που προκαλεί παροδική έπείξη για αφόδευση (ΦΤ \simeq 80ml), γ) ελάχιστος ενδοορθικός όγκος που προκαλεί μόνιμη έπείξη για αφόδευση (ΦΤ \simeq 130ml) και δ) μέγιστος ανεκτός ενδοορθικός όγκος (ΦΤ \simeq 250ml)¹⁵⁹

II) Την προσπάθεια εξώθησης αντικειμένων από το ορθό που μιμούνται κόπρανα

III) Την δοκιμασία εγκράτειας φυσιολογικού ορού, που συνίσταται στην έγχυση 1500 ml φυσιολογικού ορού στο ορθό με ρυθμό 60 ml/min και έλεγχο της ικανότητας συγκράτησης του¹⁵⁹. Η εξέταση αυτή δεν θεωρείται ειδική, ούτε αρκετά ευαίσθητη για την επιλογή ασθενών για κάποια ειδικού τύπου θεραπεία.²¹²

IV) Άλλες μέθοδοι που αναφέρονται ονομαστικά είναι : Ο **έλεγχος της ευενδοτότητας του ορθού** και η **μελέτη της κινητικής απάντησης του ορθού στη διάταση με ενδοαυλική έγχυση φυσιολογικού ορού**²¹².

ΗΛΕΚΤΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ

Οι δοκιμασίες αυτές περιλαμβάνουν I) την ηλεκτρομυογραφία των σφιγκτήρων του πρωκτού, II) τις ηλεκτροδιεγερτικές δοκιμασίες και III) τον έλεγχο της ηλεκτροευαισθησίας του πρωκτοδέρματος.

I) Η **ηλεκτρομυογραφία** των σφιγκτήρων του πρωκτού διακρίνεται στην *συμβατική* και αυτή της *μονής ίνας*. Η *συμβατική* ηλεκτρομυογραφία γίνεται με ηλεκτρόδια επαφής ή μονοπολικά ή συνηθέστερα συγκεντρικής βελόνης και καταγράφει τα δυναμικά δράσης του έξω σφιγκτήρα και των μυών του πυελικού εδάφους. Η *ηλεκτρομυογραφία μονής ίνας* καταγράφει τα δυναμικά δράσης σε 20 διαφορετικές θέσεις του έξω σφιγκτήρα και του ηβοορθικού μυός, για να απεικονίσει το δυναμικό δράσης της μυικής ίνας. Ο μέσος αριθμός των επιμέρους καταγραφών που σχηματίζουν το δυναμικό δράσης μετά από τις 20 μετρήσεις αναπαριστάνει το δείκτη πυκνότητας της ίνας και εκφράζει τον αριθμό των μυικών ινών, που νευρώνονται από μία νευρική ίνα. Σε φυσιολογικά άτομα ο δείκτης πυκνότητας της ίνας είναι $1.5 \pm 0.16SD$ ¹⁵⁹.

Η ηλεκτρομυογραφία αξιοποιείται στην κλινική πράξη για α) την καταγραφή σφιγκτηριακής κάκωσης, β) τον καθορισμό της ικανότητας του μυός προς σύσπαση και χάλαση και γ) την καταγραφή ευρημάτων χαρακτηριστικών απονεύρωσης και επανανεύρωσης ενδεικτικών νευρικής βλάβης. Προς το παρόν, η ηλεκτρομυογραφική καταγραφή του έσω σφιγκτήρα δεν έχει κάποια συγκεκριμένη κλινική ένδειξη και χρησιμότητα²¹².

II) **Μέτρηση του τελικού χρόνου αγωγής του ερεθίσματος** από το **έσω αιδοϊκό** και το **περινεϊκό νεύρο** (pudental and perineal nerve terminal motor latencies). Η εξέταση γίνεται με την τοποθέτηση ειδικού διπλού ηλεκτροδίου κατά τη διάρκεια δακτυλικής εξέτασης¹⁵⁹. Η εξέταση αυτή έχει άμεση εξάρτηση από τον εξεταστή και απαιτεί ακριβή τοποθέτηση του εξετάζοντος δακτύλου κατά το δυνατόν, πλησίον του νεύρου. Η εξέταση αυτή βρίσκει εφαρμογή στη διάκριση μυικής αδυναμίας από νευρική ή πρωτοπαθή μυική βλάβη, έχει όμως σχετικά φτωχή συσχέτιση με τα κλινικά και ιστολογικά ευρήματα και δεν συνιστάται ως εξέταση ρουτίνας στην ακράτεια κοπράνων²¹².

Μέτρηση του νωτιαίου χρόνου αγωγής του ερεθίσματος. Μετρείται η ταχύτητα αγωγής του ερεθίσματος από το ύψος του O₁ και O₄ νευροτόμιου μέχρι τον ηβοορθικό μυ. Ο λόγος των δύο τιμών έχει κλινική εφαρμογή¹⁵⁹.

III) **Ελεγχος της ηλεκτροευαισθησίας του πρωκτοδέρματος.** Γίνεται με τη διέγερσή του, με αυξανόμενης έντασης ηλεκτρικό ρεύμα και καθορισμό του ουδού αισθητικότητας, ο οποίος ανευρίσκεται αυξημένος σε νευροπάθεια του πυελικού εδάφους¹⁶².

Γενικότερα, θα πρέπει να τονιστεί ότι, η ορθή χρήση των μεθόδων μελέτης της λειτουργίας της ορθοπρωκτικής περιοχής έχει σημαντική συμβολή στην κλινική πράξη. Σύμφωνα με μελέτη, οι εξετάσεις αυτές είναι καλά ανεκτές και οδηγούν στην αλλαγή του θεραπευτικού χειρισμού στο 25 % των ασθενών, ενώ μόνο το 12 % θεώρησε ότι δεν ωφελήθηκε από αυτές²²⁷.

ΙΧ.ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΕΣΩ ΣΦΙΓΚΤΗΡΑ ΤΟΥ ΠΡΩΚΤΟΥ

Η μελέτη της δράσης φαρμακευτικών ουσιών στον έσω σφιγκτήρα του πρωκτού άρχισε το 1967 από τους Parks & Fishlock. Οι ερευνητές αυτοί διαπίστωσαν ότι η νοραδρεναλίνη προκαλεί σύσπαση του έσω σφιγκτήρα μέσω των α-αδρενεργικών υποδοχέων και χάλαση μέσω των β-αδρενεργικών υποδοχέων. Παρόμοια ήταν η ανταπόκριση του κεντρικού και περιφερικού τμήματος του σφιγκτήρα στις κατεχολαμίνες^{228,229}. Οι Speakman et al²³⁰ έδειξαν αργότερα ότι η συσπαστική δράση της νοραδρεναλίνης γίνεται μέσω alpha 1 υποδοχέων. Ο έσω σφιγκτήρας συσπάται in vivo σαν απάντηση στην ενδογενή νοραδρεναλίνη²³¹.

Η ακετυλοχολίνη δύναται να προκαλέσει σύσπαση ή χάλαση του έσω σφιγκτήρα²²⁹. Η χάλαση αυτή ανεστάλλεται πλήρως από την υοσκίνη και μερικώς από την τετραδοτοξίνη. Ετσι φαίνεται ότι η δράση αυτή ασκείται μέσω μουσκαρινικών υποδοχέων²²⁸.

Τα νευροπεπτίδια έχουν αναγνωρισθεί σαν σημαντικοί νευροδιαβιβαστές κατά μήκος του πεπτικού σωλήνα και μεταβολές στην κατανομή ή τη συγκέντρωση τους συσχετίζονται με παθολογικές καταστάσεις²²⁸. Έτσι το VIP φαίνεται ότι αποτελεί ένα μη-αδρενεργικό, μη-χοληνεργικό νευροδιαβιβαστή και προκαλεί χάλαση του έσω σφιγκτήρα και μάλιστα φαίνεται ότι για τη δράση αυτή απαιτείται η παρουσία ολοκλήρου του μορίου^{232,233}. Η ενδοαρτηριακή έγχυση νευροπεπτιδίου Υ σε ζώα προκαλεί σφιγκτηριακή σύσπαση λόγω άμεσης δράσης επί του λείου μυός²³⁴. Επίσης, αναστέλλεται η χάλαση του έσω σφιγκτήρα που προκύπτει ως απάντηση στη διάταση του ορθού, μέσω δράσης σε προσυναπτικό επίπεδο²²⁸.

Το NO είναι ένας μη-αδρενεργικός, μη-χοληνεργικός νευροδιαβιβαστής, η δράση του οποίου στις λείες μυϊκές ίνες των αγγείων καταδείχθηκε το 1987²³⁵, ενώ η δράση του στον ανθρώπινο έσω σφιγκτήρα του πρωκτού ανακοινώθηκε το 1992²³⁶. Φαίνεται ότι, το VIP και το NO δρούν ταυτοχρόνως, προκαλώντας αναστολή του τόνου του σφιγκτήρα. Η δράση του VIP δύναται να προκαλέσει ενδοκυττάρια έκλυση NO (πειραματική μελέτη σε ζώα)²³⁷.

Άλλοι παράγοντες με δράση στον έσω σφιγκτήρα είναι η ισταμίνη, που προκαλεί χάλαση, καθώς και η 5-υδροξυτρυπταμίνη και το GABA που προκαλούν σύσπαση^{228,238}. Η οκτρεοτίδη προκαλεί επίσης σύσπαση του έσω σφιγκτήρα²³⁹ και το botulinum toxin χάλαση. Σήμερα, η δράση αυτή έχει κλινική εφαρμογή σε καταστάσεις με αυξημένη πίεση ηρεμίας του έσω σφιγκτήρα (ραγάδα δακτυλίου)²⁴⁰. Η νεφεδιπίνη προκαλεί χάλαση του έσω σφιγκτήρα, μείωση του μήκους της ζώνης υψηλών πιέσεων καθώς και της συχνότητας και του ύψους των βραδένων κυμάτων²⁴¹.

Η αντιδιαρροϊκή δράση της μορφίνης πιστεύεται ότι οφείλεται στο ότι προκαλεί αύξηση της μη προωθητικής κινητικής δραστηριότητας και αύξηση του τόνου των σφιγκτήρων²⁴². Η λοπεραμίδη ασκεί την αντιδιαρροϊκή της δράση μέσω της επαναφοράς στο φυσιολογικό του χρόνου διάβασης του παχέος εντέρου καθώς και της αύξησης του τόνου του έσω σφιγκτήρα, η οποία ασκείται μέσω οπιοειδών υποδοχέων²⁴³.

Χ. ΓΕΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΚΙΝΗΤΙΚΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ ΤΗΣ ΟΡΘΟΠΡΩΚΤΙΚΗΣ ΠΕΡΙΟΧΗΣ – ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Στο κεφάλαιο αυτό θα εξετασθούν τα γενικά χαρακτηριστικά καταστάσεων που προκαλούν διαταραχή της λειτουργίας της ορθοπρωκτικής περιοχής (ΟΠΠ). Η διαταραχή αυτή έγκειται στη διαταραχή των κενώσεων με την έννοια της δυσκοιλιότητας ή της ακράτειας ή του περιπρωκτικού άλγους²¹².

Η περιγραφή των συμπτωμάτων της περιοχής αυτής έχει ένα χαρακτήρα συχνά υποκειμενικό, με την έννοια του ότι όροι όπως δυσχεσία ή τεινισμός χρησιμοποιούνται για να περιγράψουν μια ποικιλία διαφορετικών συμπτωμάτων²⁴⁴.

Ο καθορισμός του όρου **ακράτεια** γίνεται με βάση τη συμπτωματολογία, χρησιμοποιώντας τα κριτήρια της Ρώμης : συνεχόμενη ή υποτροπιάζουσα μη ελεγχόμενη διαφυγή κοπράνων (>10ml) για ένα μήνα τουλάχιστον σε άτομα >3ετων²¹² ή των 4ετών²⁴⁵.

Αντίστοιχα, χρησιμοποιούνται και τα κριτήρια για τον καθορισμό του όρου **δυσκοιλιότητα**. Σύμφωνα με τα κριτήρια αυτά απαιτούνται δύο ή περισσότερα από τα παρακάτω:

- Εντονη προσπάθεια κατά την αφόδευση τουλάχιστον στο ένα τέταρτο των περιπτώσεων
- Πολύ μικρά σε μέγεθος ή και σκληρά κόπρανα τουλάχιστον στο ένα τέταρτο των περιπτώσεων
- Αίσθηση ατελούς κένωσης τουλάχιστον στο ένα τέταρτο των περιπτώσεων
- Δύο ή λιγότερες κενώσεις την εβδομάδα²⁴⁶

Οι κινητικές διαταραχές της ΟΠΠ διακρίνονται όπως και οι αντίστοιχες καταστάσεις του οισοφάγου σε **πρωτοπαθείς** και **δευτεροπαθείς**. Στις δευτεροπαθείς διαταραχές η ΟΠΠ προσβάλλεται στα πλαίσια συστηματικού νοσήματος ή δυσλειτουργεί μετά από χειρουργική επέμβαση. Συχνά υπάρχει αλληλοεπικάλυψη, όπως για παράδειγμα, η ακράτεια κοπράνων, που ενώ εξετάζεται στα πρωτοπαθή σύνδρομα μπορεί να αποτελεί δευτεροπαθή διαταραχή ή μετεγχειρητικό αποτέλεσμα.

Στα πλαίσια των πρωτοπαθών διαταραχών εξετάζονται: τα κινητικά σύνδρομα των ηλικιωμένων, η δυσκοιλιότητα, η ακράτεια κοπράνων, οι αιμορροΐδες, η ραγάδα δακτυλίου, το σύνδρομο καθόδου του περινέου, η πρόπτωση του ορθού και το σύνδρομο ανελκτήρα του πρωκτού.¹⁵⁹

Η προσέγγιση των ασθενών με κινητική διαταραχή της ΟΠΠ θα πρέπει να συμπεριλάβει ένα πολύ λεπτομερές **ιστορικό**, ώστε ο ίδιος ο εξεταστής να είναι σε θέση να κατανοήσει πλήρως το περιγραφόμενο σύμπτωμα. Σημαντικό ρόλο φαίνεται να έχει ή χρήση **ημερολογίου** από μέρους του ασθενούς. Με τον τρόπο αυτό υποβοηθείται η διαγνωστική διαδικασία, ελέγχεται η πειθαρχία του ασθενούς προς την προτεινόμενη θεραπευτική αγωγή αλλά και η αποτελεσματικότητα της θεραπείας σε καταστάσεις όπως η δυσκοιλιότητα ή η ακράτεια κοπράνων. Η χρήση **ερωτηματολογίων** θα μπορούσε θεωρητικά να υποβοηθήσει στη διαγνωστική διαδικασία, όμως δεν έχουν αναπτυχθεί ικανοποιητικά ερωτηματολόγια για την περιοχή αυτή²¹².

Η λεπτομερής **κλινική εξέταση** μπορεί να αποκαλύψει συγκεκριμένες διαταραχές τόσο τοπικές (π.χ. πρόπτωση ορθού) ή συστηματικές που επηρεάζουν την ορθοπρωκτική περιοχή. Αδρά επίσης, μπορεί να εκτιμηθεί η

αισθητικότητα της περιοχής. Φαίνεται όμως ότι η εκτίμηση του τόνου του έσω και έξω σφιγκτήρα με την κλινική εξέταση και μόνο έχει χαμηλή διαγνωστική ακρίβεια.²⁴⁷ Την κλινική εξέταση πάντα συμπληρώνει η **ενδοσκόπηση** της ΟΠΠ η οποία παρέχει πολύ σημαντικές πληροφορίες ενώ²¹².

XI. ΚΙΝΗΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ ΠΕΠΤΙΚΟΥ ΣΩΛΗΝΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

Έχει παρατηρηθεί από δεκαετίες, ότι οι ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη (ΣΔ), παρουσιάζουν μια ποικιλία κλινικών συνδρόμων από το γαστρεντερικό σύστημα, που θεωρούνται δευτεροπαθείς εκδηλώσεις της νόσου τους. Η συμπτωματολογία αυτή είναι συνήθως αποτέλεσμα υποκείμενης κινητικής διαταραχής και περιλαμβάνει υποτροπές κοιλιακού άλγους, ναυτίας, εμέτου, δυσφαγίας, δυσκοιλιότητας ή διάρροιας και ακράτειας κοπράνων²⁴⁸.

Η επίπτωση των συμπτωμάτων από τον πεπτικό σωλήνα σε ασθενείς με ΣΔ, δεν έχει πλήρως διευκρινισθεί, αλλά με τη χρήση λεπτομερούς ερωτηματολογίου στη βάση εξωτερικού ιατρείου σε 136 μη επιλεγμένους ασθενείς, βρέθηκε ότι το 76% των ασθενών αυτών είχαν ένα ή περισσότερα συμπτώματα από το πεπτικό σύστημα. Ενδιαφέρον είναι, ότι σε μερικούς ασθενείς χωρίς εμφανή συμπτωματολογία από το πεπτικό παρατηρήθηκε υποτροπιάζουσα παρατεταμένη υπογλυκαιμία που αποδόθηκε τελικά σε καθυστερημένη γαστρική κένωση²⁴⁹. Σπινθηρογραφικές μελέτες έχουν δείξει καθυστερημένη οισοφαγική και γαστρική κένωση στο 40-60% μη επιλεγμένων ινσουλινοεξαρτώμενων ασθενών, οι περισσότεροι εκ των οποίων ήταν

ασυμπτωματικοί²⁵⁰. Η μελέτη αυτή, αλλά και άλλες μελέτες έχουν δείξει σχετικά ασθενή συσχέτιση συμπτωματολογίας και αντικειμενικών ευρημάτων από την μελέτη της κινητικότητας του πεπτικού στους ασθενείς αυτούς. Εντονα συμπτωματικοί ασθενείς συνήθως έχουν θετικά παρακλινικά ευρήματα αλλά πολλοί ασθενείς με διαταραγμένη κινητικότητα είναι ασυμπτωματικοί²⁵¹.

ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ–ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΗΣ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΤΟΥ ΠΕΠΤΙΚΟΥ ΣΤΟ ΣΔ

Η προώθηση του περιεχομένου του πεπτικού σωλήνα απαιτεί φυσιολογικά την άριστη συνεργασία μιας σειράς πολύπλοκων νευρομυικών μηχανισμών και την ανατομική ακεραιότητα των δομών που υπεισέρχονται σ' αυτήν. Τόσο μέσα στο εντερικό τοίχωμα όσο και στο τοίχωμα του στομάχου τα διάμεσα κύτταρα του Cajal παίζουν ρόλο βηματοδότη, για τις επιμήκεις και τις λείες μυικές ίνες, με διαφορετική συχνότητα, ανάλογα με το τμήμα του πεπτικού σωλήνα. Βασικό όμως ρυθμιστικό ρόλο παίζουν τόσο το μυεντερικό πλέγμα του Auerbach όσο και το παρασυμπαθητικό (πνευμονογαστρικό) και συμπαθητικό νευρικό σύστημα. Έτσι, η φυσιολογική κινητικότητα του πεπτικού σωλήνα χαρακτηρίζεται αδρά από μια *μεταγευματική δραστηριότητα* και από μια *δραστηριότητα ηρεμίας - μεσογευματική* (τρεις φάσεις του μεταναστευτικού κινητικού συμπλέγματος – MMC)²⁵².

Τόσο η μεταγευματική δραστηριότητα όσο και το MMC βρίσκονται συνήθως απορρυθμισμένα σε ασθενείς με ΣΔ. Οι υποκείμενοι μηχανισμοί φαίνεται να είναι πολυπαραγοντικοί, φαίνεται όμως, ότι πρωτεύοντα ρόλο παίζει η αυτόνομη νευροπάθεια που αναπτύσσεται στους ασθενείς αυτούς²⁵². Αναλυτικότερα, οι παθογενετικοί μηχανισμοί που υπεισέρχονται στην ανάπτυξη κινητικής διαταραχής του πεπτικού, σε ασθενείς με ΣΔ, φαίνεται ότι είναι:

α) **Αυτόνομη νευροπάθεια.** Η αυτόνομη νευροπάθεια μπορεί να αναγνωριστεί, κατά την κλινική εξέταση, από την παρουσία ορθοστατικής υπότασης, διαταραχές των αντανακλαστικών της κόρης του οφθαλμού, διαταραχές της θερμορρύθμισης και της εφίδρωσης, δυσλειτουργία της ουροδόχου κύστεως, ανικανότητα στους άνδρες καθώς και από την παρουσία

θετικών καρδιαγγειακών δοκιμασιών²⁵³. Πιστεύεται γενικά, ότι η αυτόνομη νευροπάθεια είναι μια όψιμη επιπλοκή του ΣΔ. Σημαντικές ιστικές και λειτουργικές αλλοιώσεις των οργάνων μπορεί να συμβαίνουν, χωρίς όμως να συνοδεύονται από συμπτώματα και μπορεί να αποκαλύπτονται εμμέσως κατά τη διάρκεια χολοκυστογραφίας ή βαριούχου γεύματος²⁵⁴.

Οι ιστολογικές βλάβες του αυτόνομου νευρικού συστήματος αφορούν τόσο στο συμπαθητικό σύστημα με προσβολή των γαγγλίων, προγαγγλιακών και μεταγαγγλιακών ινών, αλλά και στο παρασυμπαθητικό. Συγκεκριμένα, έχουν παρατηρηθεί γιγάντια κενοδοπιώδη γαγγλιακά κύτταρα καθώς και διήθηση των γαγγλίων με λεμφοκύτταρα, μακροφάγα και πλασματοκύτταρα, σε νεκροτομικά παρασκευάσματα διαβητικών^{254,255}. Οι συμπαθητικές ίνες παρουσιάζουν αξονική εκφύλιση και αναγέννηση και ευρήματα απομυελίνωσης, ενώ βιοψίες του πνευμονογαστρικού σε διάφορα επίπεδα έχουν επίσης δείξει ευρήματα απομυελίνωσης^{254,255}. Πειραματικές μελέτες σε ποντίκια, έχουν δείξει σαφή προσβολή του συμπαθητικού συστήματος δεν υπάρχει όμως ομοφωνία σχετικά με την προσβολή του πνευμονογαστρικού, το οποίο βρέθηκε να δυσλειτουργεί παρά την απουσία ιστολογικών αλλοιώσεων^{256,257}. Χαμηλά επίπεδα διεγερτικών νευροδιαβιβαστών (νευροπεπτίδιο Υ και MET-εγκεφαλίνη), έχουν ανευρεθεί στα ίδια πειραματικά μοντέλα.²⁵⁸

Ισχυρή ένδειξη ενοχοποίησης της νευροπάθειας είναι η συχνή, ταυτόχρονη συνύπαρξη κινητικής διαταραχής του πεπτικού και θετικών δοκιμασιών για αυτόνομη νευροπάθεια. Φαίνεται ότι, εκτός από την προσβολή των κινητικών νεύρων η προσβολή των σπλαχνικών αισθητικών νεύρων με τη διακοπή αντανεκλαστικών και τη μείωση της υποκειμενικής αντίληψης της διαταραχής, διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της κινητικής αυτής διαταραχής^{252,259}.

β) Η **μικροαγγειοπάθεια** μπορεί θεωρητικά να αποτελεί την πρωτοπαθή βλάβη που προσβάλλει το πεπτικό σύστημα και προκαλεί νευρική δυσλειτουργία, αλλά τα μέχρι τώρα μικροσκοπικά ευρήματα είναι αντικρουόμενα²⁵³.

γ) Η **υπεργλυκαιμία**, φαίνεται ότι, έχει άμεσο κατασταλτικό αποτέλεσμα στη συσπαστικότητα του λείου μυός. Αυξημένα επίπεδα γλυκόζης αίματος

επηρεάζουν αρνητικά την κινητικότητα του πεπτικού διαβητικών ασθενών^{251,252}.

δ) Η παθολογική έκκριση των διαφόρων **ορμονών** και **πεπτιδίων** του πεπτικού μπορεί να επηρεάζει την κινητικότητα του, το πεδίο αυτό όμως αναμένεται να διερευνηθεί περισσότερο στο μέλλον^{252,253}.

ε) Η **πρωτοπαθής διαταραχή των λείων μυικών ινών** δεν φαίνεται πιθανή, καθώς προκινητικοί παράγοντες εξακολουθούν να ενεργοποιούν τον υποτονικό πεπτικό σωλήνα των διαβητικών²⁶⁰.

στ) Σημειώνεται εδώ η αυξημένη επίπτωση **αγχώδους διαταραχής** σε διαβητικούς ασθενείς με συμπτώματα από τον πεπτικό σωλήνα, που μπορεί να προκαλεί ή να επιδεινώνει τα συμπτώματα αυτά, ώστε μερικές φορές, να είναι δύσκολη η ανεύρεση του αιτίου που τα προκάλεσε²⁴⁸.

Η ΟΙΣΟΦΑΓΙΚΗ ΠΡΟΣΒΟΛΗ ΣΤΟ ΣΔ

Οι κινητικές διαταραχές του οισοφάγου στο ΣΔ είναι ένα πεδίο που αρχικά είχε εγκαταληφθεί από τους κλινικούς γιατρούς και ερευνητές και μάλιστα αναλυτικό εγχειρίδιο για την προσβολή του πεπτικού σε ασθενείς με ΣΔ που εκδόθηκε το 1966 δεν αναφέρεται καν στον οισοφάγο²⁶¹. Οι Mandelstam et al πρώτοι ανακοίνωσαν την υποκινητικότητα του οισοφάγου στους διαβητικούς όπως καταγράφηκε με σπινθηρογραφικές και μανομετρικές μελέτες²⁶². Σήμερα, οι διαταραχές της κινητικότητας του οισοφάγου θεωρείται ότι αφορούν περισσότερο από 50%²⁶³ ή 75%²⁴⁸ των ασθενών αυτών. Παρά όμως την αυξημένη επίπτωση της, η οισοφαγική προσβολή διαδράμει συχνά ασυμπτωματικά ή με ήπια συμπτωματολογία. Συμπτώματα όπως, σοβαρή δυσφαγία, οπισθοστερνικός καύσος και θωρακικό άλγος είναι ασυνήθη^{248,254,263}.

Η **ακτινοκινηματογραφική μελέτη** του οισοφάγου διαβητικών ασθενών μπορεί να αποκαλύψει

- Ασθενή ή απύουσα πρωτογενή περίσταση
- Σποραδικές και ακανόνιστες τριτογενείς συσπάσεις
- Καθυστερημένη κένωση του οισοφάγου, ειδικά σε ύπτια θέση

- Ηπια συνήθως διάταση του οργάνου ^{252,253}

Η **σπινθηρογραφικά** μετρούμενη κένωση του οισοφάγου έχει δείξει αυξημένη επίπτωση καθυστερημένης κένωσης του οργάνου^{263,264}.

Μανομετρικά, ο οισοφάγος έχει μελετηθεί με στατική μανομετρία με μια ποικιλία ευρημάτων και υπάρχει επίσης μια βιβλιογραφική αναφορά σχετικά με τη γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση στους διαβητικούς ασθενείς. Συγκεκριμένα τα μανομετρικά ευρήματα που μέχρι σήμερα έχουν ανακοινωθεί είναι:

- Μειωμένο ύψος φαρυγγικής και οισοφαγικής περίσταλσης
- Αυξημένη παρουσία αυτόματων και επαναλαμβανόμενων συσπάσεων
- Αυξημένη παρουσία πολυκόρυφων συσπάσεων
- Μη περισταλτικές συσπάσεις
- Αύξηση διάρκειας περίσταλσης στο σώμα του οισοφάγου
- Μειωμένη ταχύτητα περίσταλσης στο σώμα του οισοφάγου
- Μειωμένη πίεση ΚΟΣ, λειτουργία μη συντονισμένη με την οισοφαγική κατάποση ^{248,252,253,263}

Υπάρχει μέχρι σήμερα μόνο μία μελέτη γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης σε διαβητικούς με 24ωρη ρΗμετρία²⁶⁵. Οι συγγραφείς αυτής της μελέτης βρήκαν παθολογικούς δείκτες παλινδρόμησης σε 7 από τους 20 μη επιλεγμένους ασθενείς που μελέτησαν αλλά δε βρέθηκε καμία συσχέτιση με την περιφερική νευροπάθεια, ούτε και με τα ευρήματα της μανομετρίας οισοφάγου. Η μέχρι σήμερα επικρατούσα άποψη ήταν ότι, οι διαβητικοί παρουσιάζουν υποέκκριση του στομάχου και χαμηλούς δείκτες παλινδρόμησης²⁶⁵.

Η παθογένεση της οισοφαγικής προσβολής στο ΣΔ δεν έχει διευκρινισθεί πλήρως, φαίνεται όμως ότι, υπάρχει στενή συσχέτιση με την διαβητική αυτόνομη νευροπάθεια και μάλιστα ορισμένοι συγκρίνουν τα ευρήματα με αυτά μετά βαγοτομή.²⁵² Ενδεικτικές της συσχέτισης αυτής είναι μελέτες που δείχνουν ότι ασθενείς με περιφερική και αυτόνομη νευροπάθεια παρουσιάζουν καθυστερημένη κένωση του οισοφάγου σε ποσοστό 83% σε αντίθεση με το ποσοστό 55% αυτών χωρίς νευροπάθεια η δε βαρύτητα της καθυστέρησης συσχετίζεται με τη βαρύτητα της νευροπάθειας^{263,265}. Επίσης, η ταχύτητα περίσταλσης βρέθηκε ελαττωμένη στο 80% των ασθενών με

περιφερική νευροπάθεια, αλλά μόνο στο 20% αυτών χωρίς περιφερική νευροπάθεια²⁵⁴. Από την άλλη πλευρά, το γεγονός ότι, πολλοί ασθενείς με εκσεσημασμένες μανομετρικές διαταραχές παραμένουν ασυμπτωματικοί, μπορεί να συσχετίζεται με αισθητική νευροπάθεια²⁶⁶. Διαταραγμένος χοληνεργικός τόνος φαίνεται να υπεισέρχεται στην παθογένεση των πολυκόρυφων συσπάσεων, καθώς η χορήγηση ατροπίνης μετέτρεψε τις συσπάσεις αυτές σε μονοκόρυφες²⁶⁷. Η ανεύρεση ιστολογικών βλαβών του πνευμονογαστρικού, υποστηρίζει επιπλέον αυτήν την υπόθεση²⁶³.

Η υπεργλυκαιμία από μόνη της, φαίνεται με βάση πειραματικές μελέτες σε υγιή άτομα, ότι μειώνει τον τόνο του ΚΟΣ και την ταχύτητα προώθησης του περισταλτικού κύματος, αυξάνει τη διάρκεια του περισταλτικού κύματος²⁶⁸ και επίσης, μειώνει τον ουδό αισθητικότητας στη διάταση του οργάνου²⁶⁹.

Ενα θέμα που αναμένεται να διευκρινισθεί περαιτέρω, είναι το γεγονός ότι οι διαβητικοί ασθενείς με κινητικές διαταραχές του οισοφάγου παρουσιάζουν αυξημένη επίπτωση κατάθλιψης και αγχώδους διαταραχής με άγνωστη συμμετοχή στην παθογένεση της κινητικής διαταραχής²⁷⁰.

Η χορήγηση μονήρους δόσης σισαπρίδης φαίνεται να προάγει την κένωση του οισοφάγου των διαβητικών ενώ δεν είναι αποτελεσματική σε χρόνια χορήγηση²⁷¹. Η χρόνια χορήγηση ερυθρομυκίνης από του στόματος προήγαγε την κινητικότητα του οισοφάγου μη ινσουλινοεξαρτώμενων διαβητικών σε μία μελέτη μελέτη²⁷².

Παρά την αυξημένη επίπτωση της οισοφαγικής προσβολής στο ΣΔ, ο κλινικός γιατρός θα πρέπει να έχει πάντα υπόψιν του ότι σοβαρά οισοφαγικά συμπτώματα π.χ. δυσφαγία, θα πρέπει να προσεγγίζονται διαγνωστικά όπως και στους μη διαβητικούς, για τον αποκλεισμό υποκείμενης οργανικής βλάβης, πριν χαρακτηριστούν δευτεροπαθείς εκδηλώσεις του ΣΔ²⁵³.

ΚΙΝΗΤΙΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΧΟΥ – ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΓΑΣΤΡΟΠΑΡΕΣΗ (ΔΓΠ)

Η γαστρική δυσλειτουργία συνοδεύει τόσο τη χρόνια μορφή του ΣΔ όσο και την οξεία διαβητική κετοξέωση²⁵². Στη χρόνια μορφή της νόσου αφορά περίπου στο 20 - 30% του συνόλου των διαβητικών²⁵³ και μπορεί να

διαδράμει υποκλινικά σε ένα σημαντικό αριθμό ασθενών ακόμα και με εκσεσημασμένη γαστρική δυσλειτουργία. Η **συμπτωματολογία**, όταν εκδηλώνεται, είναι αποτέλεσμα της καθυστερημένης γαστρικής κένωσης²⁶³. Τα συμπτώματα, στην ήπια μορφή τους, περιλαμβάνουν αίσθημα πρόωρου γαστρικού κορεσμού και πληρότητας, ενώ στη βαρύτερη μορφή τους επιμένουσα ναυτία και νευρογενή ανορεξία και μπορεί να οδηγήσουν σε κακή θρέψη του ασθενούς. Περιστασιακά, μερικοί ασθενείς μπορεί να αναπτύξουν επιμμένουσα ναυτία και έμετο ή καφεοειδείς εμέτους λόγω συνδρόμου Mallory-Weiss, μεγάλης διάρκειας και να χρειαστούν νοσηλεία²⁵². Χρονίως συμπτωματικοί ασθενείς με έντονα συμπτώματα χρειάζονται συχνές νοσηλείες, παρουσιάζουν επηρεασμένη θρέψη, αναπτύσσουν διαταραχές από την ψυχική σφαίρα και έχουν γενικά κακή πρόγνωση²⁷³.

Η **αιτιολογία** και **παθογένεια** της διαβητικής γαστροπάρεσης δεν έχει πλήρως διευκρινισθεί, φαίνεται όμως ότι πολύ σημαντικό ρόλο παίζει η *αυτόνομη νευροπάθεια* (προσβολή του πνευμονογαστρικού). Καθυστερημένη γαστρική κένωση παρουσιάζουν σε μεγαλύτερο βαθμό ασθενείς με περιφερική και αυτόνομη νευροπάθεια^{263,274}. Ασθενείς με ΔΓΠ παρουσιάζουν επηρεασμένη γαστρική έκκριση ως απάντηση στην υπογλυκαιμία και την ψευδή σίτιση, διαδικασίες που γίνονται με τη μεσολάβηση του πνευμονογαστρικού^{252,163} ενώ ταυτόχρονα οι ίδιοι ασθενείς έχουν ευρήματα καρδιαγγειακής νευροπάθειας²⁷⁵. Δύο ιστολογικές μελέτες έχουν δείξει βλάβη τόσο των εμμέλων όσο και των αμύελων ινών του πνευμονογαστρικού^{252,276} ενώ άλλη μελέτη έδειξε φυσιολογική ιστολογική εικόνα του νεύρου²⁷⁷.

Άλλος παράγοντας που υπεισέρχεται στην παθογένεια της ΔΓΠ φαίνεται ότι είναι αυτή καθ' αυτή η *υπεργλυκαιμία* η οποία, ειδικά σε επίπεδα 15mmol/l ή περισσότερο, επιβραδύνει τη γαστρική κένωση τόσο των υγιών όσο και των διαβητικών και των δύο τύπων.²⁵² Έχει αποδειχθεί ότι η υπεργλυκαιμία καταστέλλει την εμφάνιση του MMC και τη δραστηριότητα του πυλωρικού άντρου τόσο των υγιών όσο και των διαβητικών ενώ ταυτόχρονα συσπάται ο πυλωρικός σφιγκτήρας, επιβραδύνοντας ακόμα περισσότερο τη γαστρική κένωση και μειώνει τα επίπεδα μοτιλίνης στον ορό των διαβητικών. Ενδιαφέρον είναι το γεγονός ότι, το 12δακτυλικό MMC αντιθέτως δεν είναι ευαίσθητο στην υπεργλυκαιμία^{278,279}.

Άλλοι αιτιολογικοί παράγοντες της διαβητικής γαστροπάθειας μπορεί να είναι: α) το *ορμονικό περιβάλλον* του πεπτικού σωλήνα. Έχουν ανευρεθεί αυξημένα βασικά επίπεδα μοτιλίνης στους διαβητικούς, εύρημα που δεν έχει πλήρως ερμηνευθεί. Ως γνωστόν, η μοτιλίνη είναι πεπτίδιο που προκαλεί την έκλυση του MMC^{252,263}. β) η *οξέωση* και η *υποκαλαιμία* είναι καταστάσεις που μπορεί να προκαλέσουν καθυστέρηση στη γαστρική κένωση ενός διαβητικού²⁶³. Πρόσφατη μελέτη σε τέσσερα παρασκευάσματα γαστρεκτομής, με ιστορικό επιμένουσας, μη ανταποκρινόμενης σε συντηρητικά μέσα ΔΓΠ, έδειξε ευρήματα γαστρομυοπάθειας, με εκφυλιστικές αλλοιώσεις του λείου μυός του στομάχου, ίνωση και εωσινοφιλικά έγκλειστα (M-bodies)

Η **διαγνωστική** προσέγγιση των ασθενών των οποίων το ιστορικό είναι συμβατό με ΔΓΠ, εκτός από την *κλινική εξέταση* όπου αναζητούνται τα σημεία της διάτασης του στομάχου, περιλαμβάνει έλεγχο ρουτίνας με *ενδοσκόπηση* του ανώτερου πεπτικού για τον αποκλεισμό έλκους ή αποφρακτικού πυλωρικού καρκίνου²⁵². Το *βαριούχο γεύμα* επίσης, είναι πολύ υποβοηθητικό με χαρακτηριστικά ευρήματα. Η *σπινθηρογραφική μελέτη* απεικονίζει τη γαστρική κένωση, ενώ η *μανομετρία* τεκμηριώνει την κινητική διαταραχή. Μια σύγχρονη και μη επεμβατική μέθοδος καταγραφής της μυοηλεκτρικής δραστηριότητας του στομάχου είναι η *επιγαστρογραφία*, η οποία επίσης παρέχει χρήσιμες πληροφορίες σχετικά με τις διαταραχές του γαστρικού ρυθμού που παρατηρούνται στους διαβητικούς. Το *βαριούχο γεύμα* αναδεικνύει ένα πολύ διατεταμένο στόμαχο με υπολείμματα τροφών²⁵². Η γαστρική κένωση των υγρών και στερεών μελετάται με τη *σπινθηρογραφική μέθοδο*. Υπάρχει μια τάση να επηρεάζεται πρώτα η κένωση των στερεών τροφών, ωστόσο τα ευρήματα δεν σχετίζονται συχνά με την κλινική συμπτωματολογία²⁸¹. Υποστηρίζεται ότι, η ευαισθησία της μεθόδου αυξάνεται με τη χρήση ραδιοσημασμένων άπεπτων σφαιριδίων που μιμούνται άπεπτα υπολείμματα τροφών²⁵².

Πολύ ενδιαφέροντα είναι τα *μανομετρικά ευρήματα* στη ΔΓΠ. Η μανομετρικά καταγραφόμενη διαταραχή αφορά τέσσερα επίπεδα της γαστρικής κινητικότητας: α) το MMC β) την αδυναμία μετατροπής της δραστηριότητας ηρεμίας σε μεταγευματική γ) το υψος και τη συχνότητα των

μεταγευματικών συσπάσεων του στομάχου και δ) τη διαταραχή της λειτουργίας του πυλωρού^{251,263}.

Παρατηρείται μια υποκινητικότητα η οποία αφορά κυρίως στο πυλωρικό άντρο και, απορρύθμιση ή κατάργηση του MMC, η απουσία της τρίτης φάσης του οποίου σημαίνει αδυναμία κένωσης του στομάχου από στερεά υπολείμματα τροφών. Η μεταγευματική δραστηριότητα του άντρου είναι επίσης έντονα επηρεασμένη^{163,252,281,282,283,284}. Σε ένα μικρό ποσοστό διαβητικών έχουν καταγραφεί παρατεταμένες συνεχείς χαμηλού ύψους συσπασεις του άντρου σε ηρεμία και μεταγευματικά²⁸⁵.

Η πυλωρική δυσλειτουργία έγκειται σε υποτροπές πυλωρόσπασμου (παρατεταμένες αυξημένου ύψους συσπάσεις)²⁸² οι οποίες μάλιστα μπορεί να αφορούν και στο 12δάκτυλο, ο συντονισμός του οποίου με το πυλωρικό άντρο παρουσιάζεται διαταραγμένος σε ασθενείς με ΔΓΠ²⁸⁶.

Τέλος, μελέτες με *επιγαστρογραφία* δείχνουν διαταραχές του γαστρικού ρυθμού (βραδυγαστρία), ακόμα και σε ασυμπτωματικούς ασθενείς χωρίς ευρήματα νευροπάθειας, όπως σχετική μελέτη της δικιάς μας ομάδας έχει δείξει²⁸³.

ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΗΣ ΧΟΛΗΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΕΩΣ ΣΤΟ ΣΔ – ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΧΟΛΟΚΥΣΤΟΠΑΘΕΙΑ

Σε ασθενείς με ΣΔ παρατηρείται ασυμπτωματική διάταση της χοληδόχου κύστεως σε κατάσταση ηρεμίας μέχρι και τριπλασιασμός του μεγέθους της και μειωμένη συσπαστικότητα μετά από διέγερση με λιπαρό γεύμα ή CCK^{252,254,287}. Το εύρημα αυτό είναι συνήθως τυχαίο κατά τη διάρκεια χολοκυστογραφίας ή υπερηχοτομογραφίας της χοληδόχου κύστεως. Η κατάσταση αυτή φαίνεται να σχετίζεται με την αυτόνομη νευροπάθεια²⁸⁸ ενώ παρόμοια εικόνα αναπτύσσεται μετά αμφοτερόπλευρη βαγοτομή²⁵². Ενα άλλο όμως, ενδιαφέρον εύρημα σχετικά με την αιτιολογία και πάθογένεια της διαβητικής χολοκυστοπάθειας, είναι το γεγονός ότι, η ίδια η υπεργλυκαιμία αναστέλλει τη συσπαστικότητα της χοληδόχου κύστεως τόσο στους υγιείς όσο και σε ινσουλινοεξαρτώμενους διαβητικούς^{289,290}.

Πάντως παρά την ατονία της χοληδόχου κύστεως στους διαβητικούς δεν υπάρχουν δεδομένα που να συσχετίζουν την κατάσταση αυτή με αυξημένη επίπτωση χολολιθίασης²⁵².

Η ΕΝΤΕΡΙΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΣΤΟ ΣΔ- ΠΡΟΣΒΟΛΗ ΤΟΥ ΛΕΠΤΟΥ ΚΑΙ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ

Οι κινητικές διαταραχές του λεπτού και παχέος εντέρου στους διαβητικούς είναι συνήθεις στην κλινική πράξη και οδηγούν σε ποικίλα προβλήματα με κυριότερες εκδηλώσεις τη διάρροια και δυσκοιλιότητα αλλά και τη διάταση του παχέος εντέρου, την ψευδοαπόφραξη και τη συστροφή²⁶³. Οι Camilleri και Malagelada κατέγραψαν μανομετρικά, κινητικές διαταραχές του λεπτού εντέρου σε διαβητικούς ασθενείς με γαστροπάρεση, που περιλαμβάνουν συχνές μη προωθητικές συσπάσεις του εγγύς τμήματος του λεπτού εντέρου με συχνές ταυτόχρονες συσπάσεις. Η συχνότητα και το ύψος περίστασης των φυσιολογικών συσπάσεων βρέθηκαν ελαττωμένα²⁸⁵. Σε ασθενείς με ταυτόχρονη περιφερική και αυτόνομη νευροπάθεια το MMC βρέθηκε να ξεκινά από το περιφερικό 12δάκτυλο ή τη νήσιδα και όχι κεντρικότερα όπως συμβαίνει φυσιολογικά και ήταν μειωμένο σε ύψος και με παρατεταμένη τη φάση II²⁹¹. Επίσης, από άλλους ερευνητές βρέθηκε διαταραγμένη παραγωγή του MMC, με κατάργηση της περιοδικότητας εμφάνισης του και ελαττωμένη προώθηση της φάσης III κατά μήκος του λεπτού εντέρου. Η διάβαση του υγρού γεύματος, έχει βρεθεί βραχεία στον περιφερικό ειλεό σε τύπου I διαβητικούς με συμπαθητική απονεύρωση²⁹³. Σε 25 ινσουλινοεξαρτώμενους διαβητικούς δεν βρέθηκε παθολογικός χρόνος διάβασης του λεπτού εντέρου με τη δοκιμασία εισπνοής H₂, βρέθηκε όμως παθολογική διάβαση μετά από υγρό γεύμα στο ένα τρίτο των περιπτώσεων, με την έννοια της ταχείας ή της βραδείας κένωσης²⁹⁴.

Η **διάρροια των διαβητικών** αποτελεί συχνό πρόβλημα στην κλινική πράξη, μια και αφορά στο 10% των διαβητικών, ενώ στο 40% των ασθενών αυτών συνοδεύεται από ακράτεια η οποία κυρίως συνυπάρχει με νυχτερινή διάρροια^{248,253}. Η διάρροια των διαβητικών φαίνεται ότι συνοδεύει τις κινητικές διαταραχές του λεπτού εντέρου, είτε ως αποτέλεσμα ταχείας κένωσης του λεπτού προς το παχύ έντερο, είτε αντιθέτως, λόγω βραδείας εντερικής διάβασης και υπερανάπτυξης μικροβίων στον εντερικό αυλό^{252,253,263}. Η κινητική αυτή διαταραχή και η διάρροια φαίνεται ότι αναπτύσσονται σε έδαφος

νευροπάθειας καθώς μιμούνται την μετά βαγοτομή ή συμπαθητική απονεύρωση κινητική συμπεριφορά του εντέρου των μη διαβητικών, κάτι που έχει επιβεβαιωθεί και σε πειραματικό επίπεδο σε διαβητικά πειραματόζωα μετά από χορήγηση στρεπτοζοτοκίνης^{252,295}. Η ίδια η υπεργλυκαιμία επιταχύνει την κένωση του λεπτού εντέρου²⁸⁹ ενώ έχει βρεθεί και δυσασπορόφηση ύδατος και ηλεκτρολυτών στο λεπτό και παχύ έντερο διαβητικών πειραματόζωων, γεγονός που προκαλεί αλλά και επιδεινώνει τη διάρροια²⁵².

Πάντα, κατά τη διαγνωστική προσέγγιση διαβητικών ασθενών με διάρροια θα πρέπει συστηματικά να εξαιρούνται άλλα αίτια, όπως εντεροπάθεια εκ γλουτένης ή παγκρεατική ανεπάρκεια. Και οι δύο αυτές καταστάσεις παρατηρούνται με αυξημένη επίπτωση στους διαβητικούς και απαιτούν ειδική θεραπεία²⁹⁶.

Η **δυσκοιλιότητα** είναι ίσως το συχνότερο σύμπτωμα από το γαστρεντερικό σύστημα που συνοδεύει το ΣΔ και αντανακλά την κινητική διαταραχή του παχέος εντέρου²⁶³. Η φυσιολογική μεταγευματική αύξηση της ηλεκτρικής και κινητικής δραστηριότητας αυτών των ασθενών μπορεί να λείπει, να είναι μικρού βαθμού ή καθυστερημένη χρονικά. Παρόλα αυτά, η χορήγηση μετοκλοπραμίδης ή νεοστιγμίνης προκαλεί μυοηλεκτρική δραστηριότητα στο παχύ έντερο πράγμα που σημαίνει ότι η νευροπάθεια και όχι η άμεση προσβολή των λείων μυικών ινών προκαλεί το πρόβλημα^{252,263}. Ο χρόνος διάβασης του παχέος εντέρου βρίσκεται αυξημένος και τα φυσιολογικά, υψηλής πίεσης, προωθητικά κύματα του παχέος εντέρου είναι μικρότερης συχνότητας²⁹⁷. Η υπεργλυκαιμία, φαίνεται ότι, αναστέλλει την μεταγευματική κινητικότητα του παχέος εντέρου και τον φυσιολογικό περισταλτισμό στους υγιείς και ίσως, σε χρόνια βάση να αποτελεί παθογενετικό μηχανισμό δυσκοιλιότητας στους διαβητικούς²⁹⁸. Σε όλους αυτούς τους ασθενείς, θα πρέπει να αποκλεισθεί υποκείμενη σοβαρότερη νόσος, όπως ο καρκίνος του παχέος εντέρου.

Περιστασιακά, σοβαρή υποκινητικότητα του λεπτού εντέρου μπορεί να εκδηλώνεται ως ψευδοαπόφραξη με δυσκοιλιότητα, ελαττωμένους εντερικούς ήχους και κοιλιακή διάταση²⁵².

ΟΡΘΟΠΡΩΚΤΙΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΣΤΟ ΣΔ

Η ακράτεια κοπράνων είναι μια κλινική οντότητα με αυξημένη επίπτωση στους διαβητικούς, κάτι που έχει αναγνωρισθεί περισσότερο από 60 χρόνια πριν²⁵⁴, παρόλα αυτά η παθοφυσιολογία της κατάστασης αυτής δεν έχει διευκρινισθεί πλήρως. Επίσης, δεν υπάρχουν μέχρι σήμερα δεδομένα μελέτης όλων των παραμέτρων της κινητικότητας της ορθοπρωκτικής περιοχής σε διαβητικούς, οι οποίοι δεν έχουν εκδηλώσει ακράτεια κοπράνων. Σύμφωνα με μελέτη, ακράτεια εκδηλώνεται περίπου στους μισούς διαβητικούς ασθενείς με διάρροια και ένα άλλο 10% του συνόλου των διαβητικών εκδηλώνει επεισόδια ακράτειας κοπράνων χωρίς τη συνύπαρξη διάρροιας²⁴⁹.

Η πρώτη μελέτη η οποία έγινε σε 4 ασθενείς με ακράτεια έδειξε φυσιολογική πίεση των σφιγκτήρων και η ακράτεια αποδόθηκε σε βλάβη της αισθητικότητας της περιοχής²⁹⁹, ενώ σε μεταγενέστερη αντίστοιχη μελέτη η χαμηλή πίεση ηρεμίας του πρωκτού, θεωρήθηκε ως αιτιολογικός παράγοντας της ακράτειας³⁰⁰. Οι Schiller και Fordran³⁰¹ μελέτησαν 16 διαβητικούς με ακράτεια, η πίεση ηρεμίας του πρωκτού των οποίων βρέθηκε ελαττωμένη ενώ η πίεση συγκράτησης φυσιολογική. Οι ίδιοι ασθενείς παρουσίασαν μειωμένη εγκράτεια σε ενδοορθική σφαίρα που μιμείται κόπρανα και ενδοορθική έγχυση ορού. Ενδιαφέρον είναι, ότι οι πιέσεις του πρωκτού διαβητικών χωρίς ακράτεια και διάρροια βρέθηκαν φυσιολογικές. Σε ανακοίνωση των Wald και Tunuguntla³⁰², σε ανάλογη ομάδα ασθενών ενοχοποιήθηκαν για την ακράτεια η διαταραχή της εκούσιας αισθητικότητας της ορθοπρωκτικής περιοχής και η απουσία της φασικής δραστηριότητας του έσω σφιγκτήρα ως απάντηση στη διάταση του ορθού και όχι οι χαμηλές σφιγκτηριακές πιέσεις. Πιο πρόσφατη ανακοίνωση των Caruana et al³⁰³ ενοχοποιεί τόσο χαμηλές πιέσεις ηρεμίας και σύσφιξης όσο και διαταραγμένη αισθητικότητα της ορθοπρωκτικής περιοχής.

Με βάση της νεώτερες απόψεις για την ακράτεια, όπως αναφέρθηκε στο σχετικό κεφάλαιο, η αιτιολογία της κατάστασης αυτής φαίνεται ότι είναι πολυπαραγοντική. Έτσι, η ακράτεια εκτός από σφιγκτηριακή κάκωση μπορεί να είναι το αποτέλεσμα ποικίλου συδυασμού αυξημένης κινητικότητας του παχέος εντέρου, ελαττωμένων πιέσεων του έσω και έξω σφιγκτήρα, ελαττωμένης ευενδοτότητας του ορθού και διαταραγμένης αισθητικότητας της

ορθοπρωκτικής περιοχής. Προσανατολισμένη προς την κατεύθυνση αυτή είναι πρόσφατη μελέτη των Sun et al³⁰⁴ οι οποίοι μελέτησαν την ορθοπρωκτική λειτουργία 11 διαβητικών με ακράτεια και την συνέκριναν με αυτή των φυσιολογικών με ενδιαφέροντα ευρήματα. Συγκεκριμένα βρέθηκαν:

- Χαμηλή πίεση ηρεμίας του πρωκτού με ταυτόχρονη αστάθεια του έσω σφιγκτήρα, ο οποίος παρουσίαζε αυτόματες άστοχες χαλάσεις καθώς και έντονη χάλαση ως απάντηση στην σύσπαση του έξω σφιγκτήρα. Και οι δύο καταστάσεις συνοδεύθηκαν από ακράτεια καθώς η υπολειμματική πίεση του πρωκτού ήταν μικρότερη από αυτή του ορθού. Φυσιολογικά, την αυτόματη χάλαση του έσω σφιγκτήρα συνοδεύει η αντισταθμιστική σύσπαση του έξω, κάτι που δεν παρατηρήθηκε στους διαβητικούς.
- Χαμηλές πιέσεις του έξω σφιγκτήρα
- Αμβλυνση της αισθητικότητας της περιοχής
- Μειωση της ευενδοτότητας του ορθού
- Διαταραχές του ανασταλτικού ορθοπρωκτικού αντανακλαστικού

Συμπερασματικά, οι διαβητικοί ασθενείς με ακράτεια παρουσιάζουν μια ποικιλία διαταραχών της κινητικότητας της ορθοπρωκτικής περιοχής. Τα ευρήματα αυτά αφορούν τη σφιγκτηριακή λειτουργία, την αισθητικότητα και τα αντανακλαστικά της περιοχής. Τα ευρήματα, μερικές φορές, είναι αντικρουόμενα μεταξύ τους όπως για παράδειγμα, δεν υπάρχει ομοφωνία για το φυσιολογικό ή μη της πίεσης του έξω σφιγκτήρα^{263,304} αλλά γενικότερα υπάρχουν ενδείξεις ότι οι διαταραχές αυτές συνοδεύουν την σπλαχνική και σωματική νευροπάθεια^{249,252,263,304}.

Όσον αφορά τη δράση της υπεργλυκαιμίας στην περιοχή, βρέθηκαν επίσης αντικρουόμενα αποτελέσματα. Μελέτη των Chey et al³⁰⁵ για τη δράση της οξείας υπεργλυκαιμίας σε υγιείς εθελοντές έδειξε φυσιολογικές πιέσεις ηρεμίας και συγκράτησης και αμβλυνση της ορθοπρωκτικής αισθητικότητας με αύξηση της ορθικής διάτασης για την έκλυση του ανασταλτικού ορθοπρωκτικού αντανακλαστικού. Αντίθετα, οι Russo et al³⁰⁶ σε αντίστοιχη ομάδα ασθενών βρήκαν ελάττωση των πιέσεων ηρεμίας και συγκράτησης του πρωκτού και αύξηση της ορθοπρωκτικής αισθητικότητας.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

I. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Οι ασθενείς με ΣΔ εκδηλώνουν μια ποικιλία συμπτωμάτων από το γαστρεντερικό σωλήνα που θεωρούνται δευτεροπαθείς εκδηλώσεις της νόσου. Τα συμπτώματα αυτά μπορεί να είναι πολύ έντονα, όπως σε περιπτώσεις οξείας κετοξέωσης ή διαβητικής διάρροιας ή αντιθέτως, μπορεί να είναι ήπια ή υποκλινικά²⁵³.

Η οισοφαγική προσβολή στο ΣΔ προκαλεί ένα σύνολο κινητικών διαταραχών η μελέτη των οποίων και η καταγραφή τους μέχρι τώρα έχουν γίνει με τη χρήση στατικής μανομετρίας οισοφάγου. Έχουν καταγραφεί υποτονικότητα του σώματος του οισοφάγου και του ΚΟΣ καθώς και μείωση της ταχύτητας και αύξηση της διάρκειας του περισταλτικού κύματος και παρουσία πολυκόρυφων, ταυτόχρονων και τριτογενών συσπάσεων^{248,252,253,263}. Ενώ γενικά επικρατεί η άποψη ότι η γαστρική έκκριση των διαβητικών είναι μειωμένη έχει γίνει μόνο μία μελέτη ελέγχου της ύπαρξης γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης (ΓΟΠ) και μάλιστα σε ένα μικρό αριθμό ασθενών²⁶⁵. Στη μελέτη αυτή βρέθηκε αυξημένη επίπτωση ΓΟΠ στους διαβητικούς αλλά δε βρέθηκε συσχέτιση της παλινδρόμησης με την οισοφαγική κινητική διαταραχή αλλά ούτε και με την ύπαρξη περιφερικής ή σπλαγχνικής νευροπάθειας. Δεν έχει γίνει μέχρι σήμερα συστηματική μελέτη των κινητικών διαταραχών του οισοφάγου των διαβητικών σε σχέση με τη διάρκεια της νόσου, ώστε να καθορισθεί αν υπάρχει κάποιος εξελικτικός παθογενετικός μηχανισμός και με την ταχύτητα με την οποία εξελίσσεται η οισοφαγική προσβολή.

Η ακράτεια κοπράνων αφορά περίπου στο 10% του συνόλου των διαβητικών χωρίς διάρροια και συνοδεύει το 43% των ασθενών με διάρροια²³⁹. Το γεγονός αυτό ώθησε αρκετούς ερευνητές μέχρι σήμερα να μελετήσουν τις πιθανές διαταραχές της ορθοπρωκτικής περιοχής των ασθενών αυτών, με ενδιαφέροντα αλλά και αλληλοαντικρουόμενα ευρήματα^{301,302,303}. Με βάση τις νεώτερες απόψεις για τους παθογενετικούς μηχανισμούς ανάπτυξης της ακράτειας κοπράνων φαίνεται ότι στην κατάσταση αυτή συμβάλλουν τόσο ο μειωμένος τόνος των σφιγκτήρων όσο και οι διαταραχές της αισθητικότητας και των αντανακλαστικών της ορθοπρωκτικής περιοχής. Αντίστοιχα ευρήματα έχουν καταγραφεί πρόσφατα σε μία ομάδα διαβητικών με ακράτεια³⁰⁴.

Η μέχρι σήμερα μελέτη της κινητικότητας της ΟΠΠ περιοχής των διαβητικών που δεν έχουν αναπτύξει ακράτεια σχεδόν δεν υπάρχει στην βιβλιογραφία. Αναφέρεται σε μια μονο ανακοίνωση ότι διαβητικοί χωρίς ακράτεια έχουν φυσιολογικές πιέσεις των σφιγκτήρων³⁰¹. Κατά συνέπεια, απουσιάζει καταγραφή και συσχέτιση της κινητικής διαταραχής της ΟΠΠ με τη διάρκεια της νόσου αλλά και συσχέτιση της κινητικής διαταραχής με την ύπαρξη νευροπάθειας και αγγειοπάθειας.

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η καταγραφή των κινητικών διαταραχών του οισοφάγου και της ορθοπρωκτικής περιοχής σε ασθενείς με ΣΔ με στόχο:

- Να καταγραφούν μη αναγνωρισμένες μέχρι σήμερα διαταραχές
- Να γίνει μελέτη των κινητικών αυτών διαταραχών σε συμπτωματικούς και μη ασθενείς και να γίνει συσχέτιση των ευρημάτων με τη διάρκεια της νόσου και τη συνύπαρξη νευροπάθειας και αγγειοπάθειας.
- Να μελετηθεί, για πρώτη φορά, η κινητική συμπεριφορά του σώματος του οισοφάγου με τη χρήση 24ωρης μανομετρίας και να ελεγχθεί ταυτοχρόνως η ύπαρξη ή όχι ΓΟΠ.

II. ΑΣΘΕΝΕΙΣ & ΜΕΘΟΔΟΣ

Η παρούσα μελέτη διήρκησε από το Δεκέμβριο του 1994 μέχρι το Μάιο 1997. Σε αυτή συμπεριελήφθηκε ένας σημαντικός αριθμός διαβητικών ασθενών και δύο μεγάλες ομάδες υγιών μαρτύρων.

Στη μελέτη των κινητικών διαταραχών τόσο του οισοφάγου όσο και της ορθοπρωκτικής περιοχής συμπεριελήφθησαν τελικά 38 ασθενείς με ΣΔ, οι οποίοι χωρίστηκαν σε δύο ομάδες ανάλογα με τη διάρκεια της νόσου. Η ομάδα με διάρκεια νόσου >10 χρόνια περιελάμβανε 19 ασθενείς, 6 άνδρες και 13 γυναίκες, ηλικίας $62 \pm 15 \text{SD}$ χρ., (μέση διάρκεια νόσου $19.8 \pm 5.6 \text{SD}$ χρ.). Η ομάδα με διάρκεια νόσου <10 χρόνια περιελάμβανε 19 ασθενείς, 8 άνδρες και 11 γυναίκες, ηλικίας $57 \pm 18 \text{SD}$ χρ., (μέση διάρκεια νόσου $7.2 \pm 2.5 \text{SD}$ χρ.). Η διαφορά στη διάρκεια της νόσου μεταξύ των δύο ομάδων ήταν στατιστικά σημαντική ($p < 0.01$), ενώ οι ομάδες ήταν ομοιογενείς όσον αφορά τη φύση των ασθενών. Συγκεκριμένα, η ομάδα με διάρκεια νόσου >10 χρόνια συμπεριέλαβε 10 ινσουλινοεξαρτώμενους και 9 μη-ινσουλινοεξαρτώμενους ενώ η ομάδα με διάρκεια νόσου <10 χρόνια συμπεριέλαβε 9 ινσουλινοεξαρτώμενους και 10 μη-ινσουλινοεξαρτώμενους (πίνακας 1).

Πίνακας 1. Ομάδες ασθενών για τη μελέτη του οισοφάγου - ΟΠΠ

Ομάδες ασθενών	Ανδρες	Γυναίκες	Ινσουλινο-εξαρτ/νοι	Μη ινσουλ. Εξαρτ/νοι	Διάρκεια νόσου
ΔΝ>10 χρ. (η=19)	6	13	10	9	$19.8 \pm 5.6 \text{SD}$ χρ.

ΔN<10 χρ. (η=19)	8	11	9	10	7.2±2.5SDχρ.
---------------------	---	----	---	----	--------------

Η ομάδα των υγιών μαρτύρων για τη μελέτη της κινητικότητας του οισοφάγου, περιελάμβανε 20 άτομα, 7 άνδρες και 13 γυναίκες, ηλικίας $57.9 \pm 10.7 \text{SD} \chi\rho.$ Η ομάδα των μαρτύρων για τη μελέτη της ΟΠΠ περιελάμβανε 25 υγιείς, 10 άνδρες και 15 γυναίκες ηλικίας $62 \pm 14 \text{SD} \chi\rho.$

Οι ασθενείς επιλέχθηκαν από το διαβητολογικό ιατρείο της Παθολογικής κλινικής του ΠΕ.ΠΑ.ΓΝΗ και κατά την περίοδο της μελέτης είχαν όλοι καλή ρύθμιση του ΣΔ με επίπεδα σακχάρου αίματος κατώτερα του $135 \text{mg}\%$ όπως επιβεβαιώθηκε από αιμοληψία που γινόταν πριν από την εκτέλεση της στατικής μανομετρίας οισοφάγου και πρωκτού.

Τόσο οι ασθενείς όσο και οι μάρτυρες αφού ενημερώθηκαν για τον ερευνητικό χαρακτήρα της μελέτης και έδωσαν την έγγραφη συγκατάθεση τους, συμπλήρωσαν ειδικό ερωτηματολόγιο σχετικά με συμπτωματολογία από το ανώτερο και κατώτερο πεπτικό καθώς και την ορθοπρωκτική περιοχή. Στο ερωτηματολόγιο αυτό αναζητήθηκαν συμπτώματα ενδεικτικά κινητικής διαταραχής του οισοφάγου ή του στομάχου, γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης ή οποιασδήποτε άλλης οργανικής νόσου του ανώτερου πεπτικού αλλά και η ύπαρξη δυσκοιλιότητας, διάρροιας, ακράτειας, αποφρακτικής δυσχεσίας ή άλλης διαταραχής της ορθοπρωκτικής περιοχής. Απαραίτητη προϋπόθεση για τις δύο ομάδες μάρτυρων ήταν η απουσία συμπτωματολογίας ενδεικτικής νόσου του οισοφάγου, στομάχου ή της ορθοπρωκτικής περιοχής αντίστοιχα ενώ τόσο οι μάρτυρες όσο και οι ασθενείς απείχαν από φάρμακα με δράση στο πεπτικό σύστημα για χρονικό διάστημα τουλάχιστον 5 ημερών πριν την συμμετοχή τους στην παρούσα μελέτη.

Κατά την παραπομπή τους, οι ασθενείς είχαν εκτιμηθεί στο διαβητολογικό ιατρείο για τη ύπαρξη:

- *Αισθητικής και κινητικής περιφερικής νευροπάθειας* όπως αυτή καταγραφόταν στην τυποποιημένη νευρολογική εξέταση
- *Αυτόνομης νευροπάθειας*, με τη μελέτη των μεταβολών της αρτηριακής πίεσης κατά την έγερση από την ύπτια θέση, και με τη μελέτη των

μεταβολών του καρδιακού ρυθμού μετά από δοκιμασία Valsava και βαθιά εισπνοή καθώς και κατά την έγερση από την ύπτια θέση.

- *Μικροαγγειοπάθειας*, με οφθαλμοσκόπηση και έλεγχο ύπαρξης μικροπρωτεϊνουρίας.

Νωρίς το πρωί, πριν από τη μελέτη, όλοι οι ασθενείς είχαν την συνήθη δόση ινσουλίνης ή υπογλυκαιμικού παράγοντα p.o. μαζί με το πρωινό τους. Ελαφρύ πρωινό είχαν επίσης οι μάρτυρες που συμμετείχαν στη μελέτη του οισοφάγου και φυσιολογικό πρωίνο οι μάρτυρες που συμμετείχαν στη μελέτη της ΟΠΠ.

Στη 1μ.μ. όλοι οι ασθενείς αφού υποβλήθηκαν σε αιμοληψία για τον καθορισμό του επιπέδου σακχάρου αίματος υποβλήθηκαν διαδοχικά σε μανομετρία οισοφάγου, μανομετρία ορθοπρωκτικής περιοχής, και ακολουθούσε τοποθέτηση συσκευής 24ωρης μανομετρίας και ρΗμετρίας, όπως θα περιγραφεί παρακάτω. Οι μάρτυρες, ανάλογα με την ομάδα στην οποία συμμετείχαν, υποβάλλονταν σε έλεγχο μόνο του οισοφάγου ή σε μανομετρία της ΟΠΠ, αντίστοιχα. Τόσο οι ασθενείς όσο και οι μάρτυρες, υποβλήθηκαν σε 24ωρη μανομετρία – ρΗμετρία είτε σαν εσωτερικοί είτε σαν εξωτερικοί ασθενείς ανάλογα με την επιθυμία του εξεταζομένου.

Για την μανομετρία οισοφάγου ο εξεταζόμενος τοποθετείτο σε ύπτια θέση με την κεφαλή σε γωνία 30° σε σχέση με τον κορμό. Για την παρούσα μελέτη χρησιμοποιήθηκε οκτακαναλικός καθετήρας με οκτώ τυφλούς περιφερικά τριχοειδικούς αυλούς, καθένας από τους οποίους έφερε μία πλάγια οπή. Οι τέσσερις περιφερικότερες πλάγιες οπές ευρίσκοντο περιμετρικά τοποθετημένες στο ίδιο επίπεδο και σε απόσταση 3cm από το περιφερικό άκρο του καθετήρα. Οι πλάγιες οπές των τριχοειδικών σωλήνων ήταν περιμετρικά τοποθετημένες κατά 90° και σε απόσταση 5cm η μία από την άλλη δηλαδή στα 8, 13, 18, και 23cm από το περιφερικό άκρο του καθετήρα, αντίστοιχα. Έτσι οι περιφερικές τέσσερις οπές χρησίμευσαν για τη μελέτη του ΚΟΣ και οι υπόλοιπες για τη μελέτη της κινητικότητας του σώματος του οισοφάγου. Χρησιμοποιήθηκε η τεχνική της «κατά στάσεις» έλξης του καθετήρα για τον εντοπισμό και τη μελέτη του ΚΟΣ και ακολούθως ο καθετήρας σταθεροποιείτο ώστε να υπάρχει αντιστοιχία οπών με τον οισοφάγο, όπως περιγράφηκε παραπάνω. Ακολουθούσε καταγραφή των

πιέσεων ηρεμίας για 5 min και ακολούθως, δέκα υγρές καταπώσεις (5ml νερού ανά κατάποση) με μεταξύ τους μεσοδιάστημα 30 sec. Κατά την εκτέλεση της μανομετρίας οισοφάγου, ο μανομετρικός καθετήρας ήταν συνδεδεμένος με σύστημα ενδοαυλικής έγχυσης νερού, που γινόταν με υδροπνευματική αντλία συνεχούς τριχοειδικής έγχυσης νερού (αντλία Arndorfer, JS Biomedicals Inc, USA) και με τη βοήθεια της οποίας επιτυγχάνετο σταθερή ροή απιονισμένου νερού με ρυθμό 0.6 ml/min σε καθένα από τους τριχοειδικούς αυλούς του καθετήρα. Οι παρεμβαλλόμενοι μεταξύ της κάθε γραμμής παροχής της αντλίας και του αντίστοιχου τριχοειδικού σωλήνα μεταλλάκτες (transducers – Synectics Medical, Sweden) μετέτρεπαν τις μεταβολές πίεσης που ασκούνταν σε καθεμιά από τις πλάγιες οπές του μανομετρικού καθετήρα σε ηλεκτρικό σήμα, το οποίο μέσω ενός ειδικού πολυγράφου – ενισχυτή σήματος (PC Polygraph VIII, Synectics Medical, Sweden) καταγράφετο τελικά στην οθόνη ηλεκτρονικού υπολογιστή. Η ανάλυση των δεδομένων γινόταν με τη βοήθεια ειδικού προγράμματος επεξεργασίας (Polygram ver 4.2, Upper GI Editio, Gastrosoft Inc. 1989).

Μετά την ολοκλήρωση της μανομετρίας οισοφάγου ακολουθούσε η μανομετρία της ορθοπρωκτικής περιοχής (ΟΠΠ), χωρίς προετοιμασία του παχέος εντέρου, αλλά ο εξεταζόμενος μπορούσαν να αφοδεύσουν αμέσως πριν την μανομετρία αν το επιθυμούσαν. Με το εξεταζόμενο σε αριστερή πλάγια θέση, στο εξεταστικό κρεβάτι και με τα ισχία σε γωνία 90° γινόταν η εισαγωγή του μανομετρικού καθετήρα στον πρωκτό. Ο καθετήρας που χρησιμοποιήθηκε ήταν καθετήρας πολυβυνιλίου με εξωτερική διάμετρο 4mm. Αυτός ο καθετήρας αποτελείτο από ένα κεντρικό σωλήνα διαμέτρου 1.5mm και μία δέσμη οκτώ σωλήνων διαμέτρου 1mm που περιέβαλλαν τον κεντρικό σωλήνα. Τα άκρα των οκτώ περιφερικών σωλήνων έφεραν οπές σε ακτινική διάταξη και σε απόσταση 0.5cm μεταξύ τους. Ο κεντρικός σωλήνας κατέληγε σε ένα ελαστικό ασκό στην κορυφή του καθετήρα με τη δυνατότητα εμφύσησης αέρα μέσα σε αυτόν. Ο καθετήρας αυτός τοποθετείτο έτσι ώστε οι πλάγιες οπές να βρίσκονται σε ύψος 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5 και 7cm από το όριο πρωκτού και περινέου. Ο ασκός στην κορυφή του καθετήρα ευρίσκετο σε ύψος 10-11cm μέσα στο ορθό. Όπως στη μανομετρία οισοφάγου έτσι και στην ορθοπρωκτική μανομετρία, ο καθετήρας ήταν συνδεδεμένος με το ίδιο σύστημα υδροπνευματικής αντλίας, μετατροπέων (transducers), ενισχυτή

σήματος και ηλεκτρονικό υπολογιστή με ειδικό πρόγραμμα καταγραφής και ανάλυσης των πληροφοριών (Polygram ver 4.2, Upper GI Edition, Gastrosoft Inc).

Μετά την τοποθέτηση του μανομετρικού καθετήρα στον πρωκτικό σωλήνα ακολουθούσε μια περίοδος αναμονής, που διαρκούσε 20 min και σκοπό είχε την επάνοδο της ΟΠΠ σε κατάσταση ηρεμίας μετά τον ερεθισμό που προκαλούσε η είσοδος του καθετήρα. Για τα επόμενα 45 min γινόταν συνεχής καταγραφή της πίεσης ηρεμίας του πρωκτού ενώ παράλληλα καταγράφονταν η παρουσία, η συχνότητα και το ύψος των βραδέων και υπερβραδέων κυμάτων καθώς και η παρουσία, η διάρκεια και η έκταση των παροδικών αυτόματων χαλάσεων του πρωκτού. Στον ίδιο χρόνο ήταν δυνατός και ο υπολογισμός του μήκους του σφιγκτηριακού μηχανισμού και του μήκους της ζώνης υψηλών πιέσεων. Για τον καθορισμό της μέσης μέγιστης πίεσης συγκράτησης του πρωκτού γίνονταν έξι καταμετρήσεις της πίεσης σύσφιξης με μεσοδιάστημα 60 sec. Τρία λεπτά αργότερα ο εξεταζόμενος εκτελούσε τρεις επαναλαμβανόμενες δοκιμασίες Valsava με μεσοδιαστήματα 1min μεταξύ τους, με σκοπό την καταγραφή του μέσου ύψους σύσπασης του πρωκτού κατά τη δοκιμασία αυτή. Το δερματοπρωκτικό αντανακλαστικό ελεγχόταν με τρεις διαδοχικούς ερεθισμούς του περινεϊκού δέρματος με βελόνη. Ο ουδός αισθητικότητας του ορθού ελεγχόταν με τη μέτρηση του ελάχιστου όγκου αέρα μέσα στον ασκό, ο οποίος γινόταν αντιληπτός από τον ασθενή.

Μετά από διάστημα ηρεμίας 5min, ελεγχόταν το ανασταλτικό ορθοπρωκτικό αντανακλαστικό, ως εξής : γινόταν ταχεία εμφύσηση αέρα στον ορθικό ασκό, η οποία διαρκούσε για 1min και μετά από μεσοδιαστήματα ηρεμίας 1 min κάθε φορά, ακολουθούσαν διαδοχικές εμφυσήσεις αέρα με σταδιακή αύξηση όγκου κατά 10 ml. Με τον τρόπο αυτό καταγράφηκαν:

- Ο ελάχιστος όγκος αέρα για την έκλυση του αντανακλαστικού.
- Ο όγκος αέρα μέσα στο ενδοορθικό μπαλόνι που προκαλούσε μόνιμη αναστολή του ΟΠ αντανακλαστικού
- Το ποσοστό πτώσης της πίεσης του πρωκτού και η απόλυτη τιμή της κατά την εμφύσηση 100ml

Ακολουθούσε η σταδιακή διάταση του ενδοορθικού ασκού με αυξανόμενους πλέον όγκους των 50ml, κάθε φορά. Με την διάταση του ορθού γίνονταν οι εξής μετρήσεις :

- Ο ελάχιστος ενδοορθικός όγκος αέρα που προκαλεί *παροδική* έπείξη για αφόδευση
- Ο ελάχιστος ενδοορθικός όγκος αέρα που προκαλεί *μόνιμη* έπείξη για αφόδευση
- Ο μέγιστος ανεκτός ενδοορθικός όγκος
- Ο ενδοορθικός όγκος αέρα κατά τον οποίο παρατηρείται η οποιαδήποτε διαφυγή - ακράτεια

Μετά την ολοκλήρωση του στατικού μανομετρικού ελέγχου τοποθετείτο η συσκευή 24ωρης μανομετρίας και pHμετρίας που περιλαμβάνει :

- *Καθετήρα 24ωρης μανομετρίας* πολλαπλών χρήσεων (Synectics Medical, Sweden), η σύσταση του οποίου είναι τέτοια ώστε να μην επηρεάζεται η λειτουργία του από τη στάση του σώματος του εξεταζομένου. Ο καθετήρας αυτός φέρει τρεις αισθητήρες καταγραφής πιέσεων οι οποίοι, ταυτόχρονα, πολλαπλασιάζουν το προσλαμβανόμενο σήμα (μεταβολές πίεσης). Ο πρώτος αισθητήρας πίεσης είναι τοποθετημένος 3 cm κεντρικότερα από την κορυφή του καθετήρα, ενώ ο δεύτερος και ο τρίτος 5 και 10 cm κεντρικότερα του πρώτου. Και οι τρεις αισθητήρες βρίσκονται ακτινωτά και υπό γωνία 120⁰, ο κάθε ένας από τον προηγούμενο του.
- *Περιορισμένων χρήσεων, pHμετρικό καθετήρα* (3-6 χρήσεις). Οι καθετήρες που χρησιμοποιήθηκαν (Synectics medical Sweden) είναι καθετήρες αντιμονίου με δύο ηλεκτρόδια, ένα ηλεκτρόδιο αναφοράς που προσκολλάται στο δέρμα το θωρακικού τοιχώματος με παρεμβολή ειδικού Hellige gel, και ένα ενδοοισοφαγικό ηλεκτρόδιο. Το ηλεκτρόδιο αυτό φέρει αισθητήρες καταγραφής pH, ένα στην κορυφή του και ένα δεύτερο 5 cm κεντρικότερα.
- *Φορητό μετατροπέα (transducer)* ο οποίος είναι, σε σειρά, συνδεδεμένος ανάμεσα στους καθετήρες και στη συσκευή καταγραφής,
- *Φορητό σύστημα καταγραφής δεδομένων* – MicroDigitrapper 4Mb (Synectics Medical, Sweden) το οποίο είναι σε θέση να συνδέεται και να καταγράφει ταυτόχρονα δεδομένα από καθετήρα μανομετρίας, pHμετρίας και ηλεκτροκαρδιογραφήματος.

Μετά την ολοκλήρωση της εξέτασης τα δεδομένα μεταφέρονταν στον ηλεκτρονικό υπολογιστή του εργαστηρίου για ανάλυση, με τη βοήθεια ειδικού προγράμματος (Multigram Analysis Software , GI Edition, ver. 6.31, Gastrosoft Inc.)

Για την τοποθέτηση του συστήματος καταγραφής, πρώτα εισερχόταν διαρρινικά μέσα στο στόμαχο ο μανομετρικός καθετήρας και μετά το μανομετρικό προσδιορισμό του ΚΟΣ, εισερχόταν και ο καθετήρας pHμετρίας. Οι δύο καθετήρες σταθεροποιούνταν έτσι ώστε ο περιφερικός αισθητήρας καταγραφής και των δύο καθετήρων να βρίσκεται 5 cm πάνω από το ανώτερο όριο του ΚΟΣ. Ολοι οι ασθενείς και οι μάρτυρες που υποβλήθηκαν σε 24ωρη μανομετρία-pHμετρία ακολούθησαν το συνηθισμένο, χωρίς επιπλέον περιορισμούς διαιτολόγιο τους, το οποίο περιελάμβανε τρία μη αυστηρώς καθορισμένα γεύματα το 24ωρο. Επίσης οι εξεταζόμενοι ενθαρρύνονταν στο να ακολουθήσουν τη φυσιολογική καθημερινή τους δραστηριότητα.

Στον πίνακα 2 αναφέρονται οι παράμετροι από την μανομετρία του οισοφάγου που αναλύθηκαν σ' αυτή την μελέτη. Στον πίνακα 3 αναφέρονται οι παράμετροι που τυποποιημένα μελετούνται διεθνώς στην 24ωρη pHμετρία οισοφάγου. Στον πίνακα 4, αναφέρονται οι αντιπροσωπευτικές παράμετροι της 24ωρης μανομετρίας οισοφάγου που επιλέχθηκαν για ανάλυση, ενώ στον πίνακα 5 οι παράμετροι της ορθοπρωκτικής μανομετρίας.

Στατιστική ανάλυση

Ολες οι τιμές κατά ομάδες εκφράζονται σαν μέση τιμή \pm μία σταθερή απόκλιση (mean \pm SD). Διαφορές ανάμεσα σε ποσοστά εμφάνισης ποιοτικών χαρακτηριστικών σε κάθε ομάδα καθορίστηκαν με τη δοκιμασία χ^2 . Το Mann-Whitney U-test και το Wilcoxon test για τιμές μη ζευγών , χρησιμοποιήθηκε για την εκτίμηση διαφορών στις ποσοτικές μετρήσεις των μανομετριών. Η απλή παραμετρική μέθοδος διερευνήσεως της στατιστικής εξαρτήσεως (regression analysis) εφαρμόστηκε για τη συσχέτιση της διάρκειας της νόσου με τις διάφορες παραμέτρους.

Πίν. 2. Παράμετροι που μελετήθηκαν στην μανομετρία οισοφάγου

Παράμετρος	Μέθοδος υπολογισμού
1,2,3. Ύψος περίστασης στα 15,10,5cm κεντρικά του ΚΟΣ (P15,P10, P5)	Η μέση τιμή του υψους της περίστασης των 10υγρών καταπόμεων, σε απόσταση 15,10 και 5cm απο τον ΚΟΣ (mmHg)
4,5,6. Διάρκεια περισταλτικού κύματος στα 15,10 και 5cm κεντρικά του ΚΟΣ	Η μέση τιμή της διάρκειας των καταγραφόμενων περισταλτικών κυμάτων των 10 υγρών καταπόμεων σε απόσταση 15,10,5cm κεντρικά του ΚΟΣ
7. Ταχύτητα προώθησης της περίστασης στον περιφερικό οισοφάγο	Η μέση τιμή της ταχύτητας προώθησης του περισταλτικού κύματος από τα 10cm στα 5cm κεντρικά του ΚΟΣ , για τις 10 υγρές καταπόμεεις (cm/sec)
8. Ισχύς της περίστασης στον περιφερικό οισοφάγο	Η μέση τιμή της επιφάνειας που ευρίσκεται υπό το ίχνος καταγραφής της περίστασης των 10 υγρών καταπόμεων , στα 5cm κεντρικά του ΚΟΣ (mmHg \times sec)
9. Πίεση ηρεμίας του ΚΟΣ	Η μέση τιμή της μέγιστης καταγραφόμενης μεσοεκπνευστικής πίεσης κατά την ηρεμία , που παρατηρείται σε 5 χρονικά διαστήματα του 1min (mmHg)
10. Βαθμός χάλασης του ΚΟΣ	Η μέση τιμή του επί τοις % ποσοστού χάλασης του ΚΟΣ κατά τη διάρκεια των 10 υγρών καταπόμεων (%)

Πίν. 3 Παράμετροι που μελετήθηκαν στην 24ωρη pHμετρία

Αριθμός παλινδρομικών επεισοδίων
Αριθμός επεισοδίων >5min
Διάρκεια μεγαλύτερου επεισοδίου
% συνολικού χρόνου με pH<4
% χρόνου σε όρθια θέση με pH<4
% χρόνου σε ύπτια θέση με pH<4
Total composite score (De Meester score)

Πιν. 5 Παράμετροι που μελετήθηκαν στην ορθοπρωκτική μανομετρία

Παράμετροι	Μέθοδος υπολογισμού
1. Μέση μέγιστη πίεση ηρεμίας (ΜΜΠΗ)	μέση τιμή της μέγιστης πίεσης ηρεμίας που παρατηρείται σε 3 χρονικά διαστήματα του 1min κατά τον χρόνο παρατήρησης
2. Μέση μέγιστη πίεση σύσφιξης (ΜΜΠΣ)	μέση τιμή της μέγιστης πίεσης σύσφιξης που καταγράφεται σε έξι διαδοχικές συσπάσεις του έξω σφιγκτήρα
3. Μήκος του σφιγκτήρα	το μήκος του πρωκτικού σωλήνα σε cm που παρατηρούνται πιέσεις ηρεμίας μεγαλύτερες από την ενδοορθική πίεση
4. Ζώνη υψηλών πιέσεων (ΖΥΠ)	το μήκος του πρωκτικού σωλήνα με πιέσεις ηρεμίας μεγαλύτερες του 50% της μέγιστης πίεσης ηρεμίας
5. Παρουσία , συχνότητα και ύψος βραδέων και υπερβραδέων κυμάτων	Το ποσοστό του χρόνου παρουσίας, ο αριθμός ανά λεπτό και ο μέσος όρος του ύψους των κυμάτων αυτών στο συνολικό χρόνο καταγραφής
6.Αυτόματος έλεγχος του ενδοορθικού δείγματος (sampling events)	Η παρουσία , η συχνότητα και το ποσοστό ελάττωσης της πίεσης ηρεμίας κατά τη διάρκεια αυτόματου ελέγχου του ενδοορθικού περιεχομένου
7. Ελάχιστος όγκος έκλυσης του ανασταλτικού ορθοπρ. αντανεκλαστικού	Ο ελάχιστος όγκος αέρα στον ορθικό ασκό που προκαλεί χάλαση του έσω σφιγκτήρα
8. Ελάχιστος όγκος μόνιμης αναστολής του ανασταλτικού ορθοπρ. αντανεκλαστικού	Ο όγκος αέρα μέσα στον ορθικό ασκό που προκαλεί μονιμη αναστολη λειτουργίας του έσω σφιγκτήρα
9 Πτώση πίεσης ηρεμίας /100ml	Υπολειμματική πίεση μετά από εμφύσηση 100ml αέρα στον ενδοορθικό ασκό
10. Ογκος αέρα/παροδικό αίσθημα αφόδευσης	Ο όγκος αέρα στον ορθικό ασκό που προκαλεί παροδικό αίσθημα για αφόδευση
11.ογκος αέρα/μονιμο αίσθημα	Ο ελάχιστος όγκος αέρα στον ορθικό ασκό

αφόδευσης	που προκαλεί μονιμο αίσθημα για αφόδευση
12. Μέγιστος ανεκτός όγκος	Ο μέγιστος όγκος αέρα στον ορθικό ασκό που γίνεται ανεκτός από τον εξεταζόμενο
13. Δερματοπρωκτικό αντανακλαστικό	Σύσπαση του έξω σφιγκτήρα κατά τον ερεθισμό του περιπρωκτικού δέρματος

Πίν. 4. Παράμετροι που μελετήθηκαν στην 24ωρη μανομετρία οισοφάγου

Παράμετροι	Ορισμός παραμέτρου
1,2,3. Ολικό μέσο ύψος περίστασης στα 5, 10 και 15cm κεντρικότερα του ΚΟΣ	Μέσο ύψος των περισταλτικών συσπάσεων που καταγράφονται στα τρία κανάλια του καθετήρα σε όλες τις χρονικές περιόδους
4. Ολική μέση διάρκεια περίστασης στα 5, 10 και 15cm κεντρικότερα του ΚΟΣ	Μέση διάρκεια της περίστασης που καταγράφεται στα τρία κανάλια του καθετήρα σε όλες τις χρονικές περιόδους
5. Ολική μέση ισχύς περίστασης	Μέση ισχύς περίστασης στον περιφερικό οισοφάγο σε όλες τις χρονικές περιόδους
6. Ολικό ποσοστό περισταλτικών και ολοκληρωμένων περισταλτικών συσπάσεων	Το % ποσοστό των συσπάσεων που έχουν περισταλτικό χαρακτήρα και το ποσοστό αυτών που καταγράφηκαν και στα τρία κανάλια σε όλους τους χρόνους καταγραφής
7. Ποσοστό αποτελεσματικών περισταλτικών συσπάσεων	Περισταλτικές ολοκληρωμένες συσπάσεις με φυσιολογικό ύψος περίστασης
8. Ολικό ποσοστό δικόρυφων συσπάσεων	Το συνολικό % ποσοστό δικόρυφων συσπάσεων που παρατηρήθηκαν σε όλους τους χρόνους καταγραφής
8. Ολικό ποσοστό ταυτόχρονων συσπάσεων	Το % ποσοστό των ταυτόχρονων συσπάσεων που παρατηρήθηκαν σε όλους τους χρόνους καταγραφής

III. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Ο κλινικός έλεγχος των 38 ασθενών αποκάλυψε τελικά 25 ασθενείς με μικροαγγειοπάθεια, 18 ασθενείς με περιφερική νευροπάθεια και 21 με σπλαχνική αυτόνομη νευροπάθεια. Όπως ήταν αναμενόμενο, οι ασθενείς με διάρκεια νόσου (ΔN) > 10 χρόνια παρουσίασαν αυξημένη επίπτωση μικροαγγειοπάθειας ($p=0.04$), περιφερικής νευροπάθειας ($p=0.002$) και αυτόνομης νευροπάθειας ($p=0.002$) σε σχέση με τους ασθενείς με $\Delta N < 10$ χρόνια.

Η ανάλυση των δεδομένων από τη στατική και 24ωρη μανομετρία του οισοφάγου έδειξε ότι, οι δύο ομάδες διαβητικών παρουσίασαν σημαντικά διαφορετική κινητική συμπεριφορά του οισοφάγου. Τα δεδομένα της ομάδας με $\Delta N < 10$ χρ., δεν διέφεραν στατιστικώς σημαντικά από αυτά των υγιών. Για το λόγο αυτό έγινε ξεχωριστή σύγκριση των δύο αυτών ομάδων με την ομάδα των μαρτύρων αλλά και σύγκριση μεταξύ τους .

A. ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΑΠΟ ΤΗΝ ΣΤΑΤΙΚΗ ΜΑΝΟΜΕΤΡΙΑ ΟΙΣΟΦΑΓΟΥ

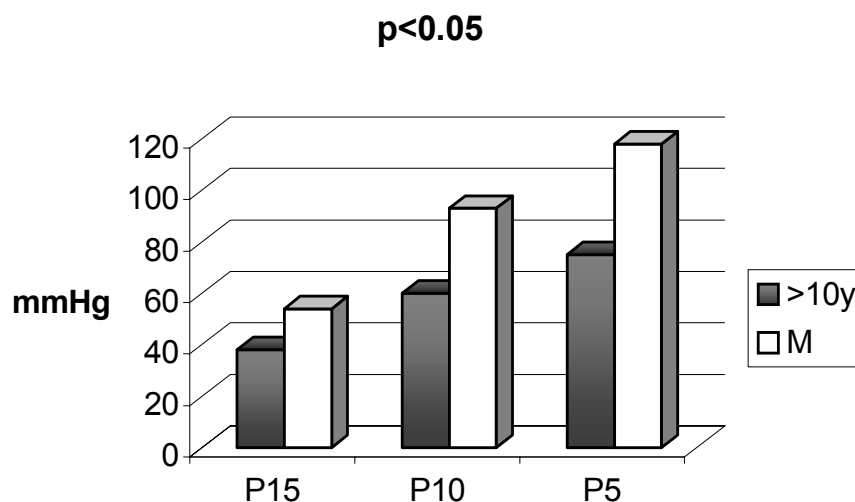
α. ΟΜΑΔΑ ΜΕ $\Delta N > 10$ ΧΡ. ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΗΝ ΟΜΑΔΑ ΤΩΝ ΜΑΡΤΥΡΩΝ

i) Ύψος περίστασης

Οι ασθενείς με $\Delta N > 10$ χρ. παρουσίασαν ελαττωμένο ύψος περίστασης (P) στα 15, 10, 5 cm κεντρικότερα του ΚΟΣ και με στατιστικώς σημαντική διαφορά σε σχέση με τους μάρτυρες ($p < 0.01$), στα τρία επίπεδα του οισοφάγου (Πίνακας 6, διάγραμμα 1) Σημειώνεται ότι οι τιμές αντιστοιχούν σε mmHg.

Πιν. 6 Υψος περίστασης ασθενών με ΔN >10χρ. vs ομάδα μαρτύρων

Ομάδα P	P15	P10	P5
Ασθ. ΔN>10χρ.	37.95±17.2	60.1±34.2	75.2±37.48
Μαρτυρες	54.2±15.89	93.4±33.13	118±33
p value	<0.01	<0.01	<0.01



Διάγραμμα 1. Υψος περίστασης στα 15,10,5cm κεντρικότερα του ΚΟΣ (P15, P10,P5), στους ασθενείς με ΔN>10χρ. (>10y) και στους υγιείς μάρτυρες (M).

ii) Διάρκεια περίστασης

Η ομάδα των ασθενών με ΔN>10χρ. παρουσίασε στατιστικά σημαντική μείωση της διάρκειας του περισταλτικού κύματος στα 15(D15) , 10(D10) και 5cm (D5) κεντρικότερα του ΚΟΣ (Πίνακας 7). Η διάρκεια της περίστασης μετράται σε sec.

Πιν. 7 Διάρκεια περίσταλσης των ασθενών με $\Delta N > 10$ χρ. vs ομάδα μαρτύρων

Ομάδα D	D15	D10	D5
$\Delta N > 10$ χρ.	2.83 \pm 0.91	3.56 \pm 0.71	3.93 \pm 0.71
Μάρτυρες	3.94 \pm 1.15	4.24 \pm 1.14	4.74 \pm 1.28
p value	<0.05	<0.05	<0.05

iii) Ταχύτητα περίσταλσης

Οι ασθενείς με $\Delta N > 10$ χρ. παρουσίασαν στατιστικά σημαντική ελάττωση της ταχύτητας περίσταλσης στον περιφερικό οισοφάγο (όπως ορίστηκε στον πίνακα 2). Η ταχύτητα προώθησης του περισταλτικού κύματος μετράται σε cm/sec. (Πίνακας 8)

Πιν. 8 Ταχύτητα προώθησης της περίσταλσης στους ασθενείς με $\Delta N > 10$ χρ. vs ομάδα μαρτύρων.

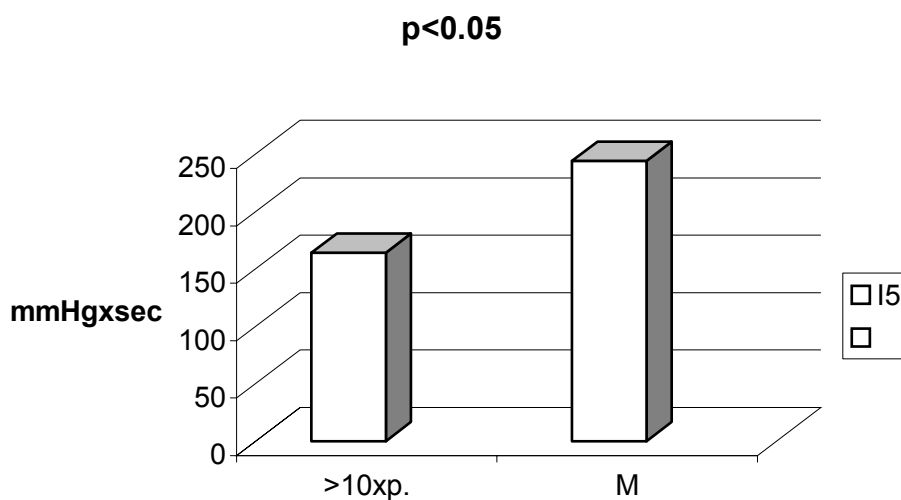
Ομάδα	Vel10-15
$\Delta N > 10$ χρ.	3.54 \pm 1.16
Μάρτυρες	4.46 \pm 1.58
p value	<0.05

iv) Ισχύς περίσταλσης

Οι ασθενείς με $\Delta N > 10$ χρ., βρέθηκε να έχουν μειωμένη ισχύ περίστασης στον περιφερικό οισοφάγο (Area 5) σε σχέση με τους μάρτυρες σε στατιστικά σημαντικό βαθμό (Πίνακας 9, διάγραμμα 2). Η ισχύς περίστασης μετράται σε mmHg x sec.

Πίν. 9 Ισχύς περίστασης των ασθενών με $\Delta N > 10$ χρ. vs ομάδα υγιών μαρτύρων

Ομάδα	Ισχύς περίστασης
$\Delta N > 10$ χρ.	163 \pm 92
Μάρτυρες	244 \pm 151
p value	<0.05



Διάγραμμα 2. Ισχύς περίστασης στα 5cm κεντρικότερα του ΚΟΣ (I5) στους ασθενείς με $\Delta N > 10$ χρ. (>10y) σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες (M).

ν) Πίεση ηρεμίας του ΚΟΣ

Σύμφωνα με τα ευρήματα της παρούσας μελέτης οι ασθενείς με $\Delta N > 10$ χρ. δεν παρουσιάζουν στατιστικά σημαντική μεταβολή της πίεσης ηρεμίας του

ΚΟΣ (ΡΚΟΣ) σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες. (Πίνακας 9). Η πίεση του ΚΟΣ μετράται σε mmHg.

Πίν. 10 Πίεση ηρεμίας του ΚΟΣ στους ασθενείς με ΔΝ > 10χρ. vs ομάδα μαρτύρων.

Ομάδα	ΡΚΟΣ
ΔΝ>10χρ.	29.6±8.3
Μάρτυρες	31.6±8.5
p value	n.s.

vi) Ποσοστό χάλασης του ΚΟΣ

Οι ασθενείς με ΔΝ>10χρ. παρουσίασαν μειωμένο ποσοστό χάλασης του ΚΟΣ , κατά τη διάρκεια των υγρών καταπόσεων, σε σχέση με τους υγιείς σε στατιστικά σημαντικό βαθμό. (Πίνακας 11), κατά κανόνα όμως παρουσίαζαν επιτυχή χάλαση του σφιγκτήρα. (Επιτυχής θεωρείται η χάλαση του ΚΟΣ όταν η υπολειμματική πίεση του κατά τη χάλαση είναι μικρότερη από το 30% της πίεση ηρεμίας.)

Πίν. 11 Ποσοστό χάλασης του ΚΟΣ σε ασθενείς με ΔΝ > 10χρ.vs ομάδα μαρτύρων.

Ομάδα	Ποσ. Χάλασης ΚΟΣ (%)
ΔΝ>10χρ.	82.7±16.3
Μάρτυρες	92.2±10.8
p value	<0.05

β. ΟΜΑΔΑ ΜΕ ΔΝ<10ΧΡ. ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΗΝ ΟΜΑΔΑ ΤΩΝ ΜΑΡΤΥΡΩΝ

Ενδιαφέρον είναι το εύρημα της παρούσας μελέτης ότι στους ασθενείς με ΔΝ<10χρ. καμία από τις παραμέτρους της κινητικότητας του οισοφάγου, όπως αυτές καταγράφονται στη στατική μανομετρία, δεν παρουσιάζει στατιστικώς σημαντική διαφορά σε σχέση με την ομάδα των μαρτύρων. Οι επιμέρους μετρήσεις καταγράφονται στον πίνακα 12.

Πίν. 12 Ευρήματα από τη μανομετρία οισοφάγου στους ασθενείς με ΔΝ<10χρ. σε σχέση με την ομάδα των μαρτύρων

Παράμετροι	Ασθ. ΔΝ<10χρ.	Μάρτυρες	p value
P15 (mmHg)	56.4±21.8	54.2±15.89	ns
P10 (mmHg)	99±42	93.4±33.13	ns
P5 (mmHg)	122±60	118±33	ns
D15 (sec)	3.56±0.99	3.94±1.15	ns
D10 (sec)	4.18±1.35	4.24±1.14	ns
D5 (sec)	4.59±1.74	4.74±1.58	ns
Ταχύτητα10-15 (cm \sec)	4.37±1.94	4.46±1.58	ns
Ισχύς περίστασης (mmHg x sec)	299±256	244±125	ns
ΡΚΟΣ (mmHg)	33±10.6	31.65±8.5	ns
Ποσ. Χάλασης ΚΟΣ (%)	88±11	92±10.8	ns

γ. ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΩΝ ΕΥΡΗΜΑΤΩΝ ΑΠΟ ΤΗΝ ΜΑΝΟΜΕΤΡΙΑ ΤΟΥ ΟΙΣΟΦΑΓΟΥ ΣΤΙΣ ΔΥΟ ΟΜΑΔΕΣ ΔΙΑΒΗΤΙΚΩΝ

Οι διαβητικοί ασθενείς με ΔN>10χρ. παρουσίασαν στατιστικά σημαντική ελάττωση του ύψους περίστασης και στα τρία επίπεδα του σώματος του οισοφάγου στα οποία μετρήθηκε αυτό ($p<0.01$), σε σχέση με την ομάδα με ΔN<10χρ., καθώς και στατιστικά σημαντική ελάττωση της διάρκειας περίστασης στα 15cm κεντικότερα του ΚΟΣ ($p<0.05$), όχι όμως στα υπόλοιπα επίπεδα. Η ισχύς περίστασης βρέθηκε σημαντικά ελαττωμένη στην ομάδα με ΔN>10χρ. ($p<0.05$), η ταχύτητα όμως προώθησης της περίστασης καθώς και οι μετρήσεις που αφορούν την κινητικότητα του ΚΟΣ δεν παρουσίασαν στατιστικά σημαντική διαφορά. Τα ευρήματα αυτά από το σώμα του οισοφάγου και τον ΚΟΣ καταγράφονται στους πίνακες 13 και 14.

Πίν. 13 Μανομετρικά χαρακτηριστικά του σώματος του οισοφάγου στις δύο ομάδες διαβητικών

Παράμετροι	Ασθ. ΔN>10χρ.	Ασθ. ΔN<10χρ.	p value
P15 (mmHg)	37.95±17.2	56.4±21.8	<0.01
P10 (mmHg)	60.1±34.2	99±42	<0.01
P5 (mmHg)	75.2±37.48	122±60	<0.01
D15 (sec)	2.83±0.91	3.56±0.99	<0.05
D10 (sec)	3.56±0.71	4.18±1.35	ns
D5 (sec)	3.93±0.71	4.59±1.74	ns
Ταχύτητα 10-15 (cm/ sec)	3.54±1.16	4.37±1.94	ns
Ισχύς περίστασης (mmHg x sec)	163±92	299±256	<0.05

Πίν. 14 Μανομετρικά χαρακτηριστικά του ΚΟΣ στις δύο ομάδες διαβητικών

Παράμετροι	ΔN>10χρ.	ΔN<10χρ.	p value
Πίεση ηρεμίας ΚΟΣ (mmHg)	29.6±8.3	33±10.6	ns
Ποσ. Χάλασης ΚΟΣ (%)	82.7±16.3	88±11	ns

B. ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΑΠΟ ΤΗΝ 24ΩΡΗ pH ΜΕΤΡΙΑ ΟΙΣΟΦΑΓΟΥ

Από τα δεδομένα της 24ωρης pHμετρίας στις δύο ομάδες διαβητικών και στην ομάδα των υγιών μαρτύρων παθολογικό δείκτη παλινδρόμησης στα 5cm κεντρικότερα του ΚΟΣ, σύμφωνα και με τον πίνακα 3, παρουσίασαν 5 ασθενείς από την ομάδα με $\Delta N < 10$ chr. (5/19) και 10 ασθενείς από την ομάδα με $\Delta N > 10$ chr. (10/19), δηλαδή συνολικά 15 από τους 38 ασθενείς. Από την ομάδα των υγιών μαρτύρων, παθολογικό δείκτη παλινδρόμησης παρουσίασαν 2 άτομα παρά το, ελεύθερο συμπτωμάτων, ιστορικό τους. Τα ευρήματα από την 24ωρη pHμετρία οισοφάγου στα 5 cm κεντρικότερα του ΚΟΣ, στους ασθενείς με παθολογικό δείκτη παλινδρόμησης καταγράφονται στον πίνακα 15. Γίνεται ταυτοχρόνως αναφορά στο συνολικό δείκτη παλινδρόμησης (total composite score) στα 10 cm κεντρικότερα του ΚΟΣ.

Πιν. 15 Ευρήματα από την 24ωρη pHμετρία στους ασθενείς με ΣΔ και ΓΟΠ (n = 15 ασθενείς), στα 5 cm κεντρικότερα του ΚΟΣ.

Αριθμός παλινδρομικών επεισοδίων	10.26 \pm 22
Αριθμός επεισοδίων >5min	7.4 \pm 4.37
Διάρκεια μεγαλύτερου επεισοδίου	9.46 \pm 9.95
% συνολικού χρόνου με pH<4	13.26 \pm 13.18
% χρόνου σε όρθια θέση με pH<4	10.13 \pm 9.99
% χρόνου σε ύπτια θέση με pH<4	16.2 \pm 17.39
Total composite score (De Meester score) στα 5cm και	65.06 \pm 53.54
Total composite score στα 10cm κεντρικότερα του ΚΟΣ	39.66 \pm 56.96

Από τα δεδομένα αυτά προκύπτει ότι, οι ασθενείς παρουσίασαν σημαντική επίπτωση γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες ($p < 0.05$) και ιδιαίτερα η ομάδα με $\Delta N > 10$ chr. σε σχέση με τους μάρτυρες ($p < 0.05$). Η ομάδα με $\Delta N < 10$ chr. παρουσίασε αυξημένη επίπτωση παλινδρόμησης σε σχέση με τους υγιείς και σημαντικά μικρότερη σε σχέση με την ομάδα με $\Delta N > 10$ chr. όχι όμως, σε στατιστικά σημαντικό βαθμό.

Ενδιαφέρον είναι το γεγονός ότι οι 4 από τους 5 ασθενείς με $\Delta N < 10$ χρ. παρουσίασαν φυσιολογικό De Meester score στα 10 cm κεντρικότερα του ΚΟΣ κάτι που παρατηρήθηκε μόνο σε έναν από τους 10 ασθενείς της ομάδας με $\Delta N > 10$ χρ. και είναι εκδήλωση ανεπάρκειας του σώματος του οισοφάγου.

Από τη συσχέτιση παλινδρόμησης και κινητικής διαταραχής (reflux – motility correlation analysis), προκύπτει θετική συσχέτιση παλινδρόμησης και διαταραγμένης κινητικότητας του οισοφαγικού σώματος ($p < 0.01$).

Γ. ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΑΠΟ ΤΗΝ 24ΩΡΗ ΜΑΝΟΜΕΤΡΙΑ ΟΙΣΟΦΑΓΟΥ

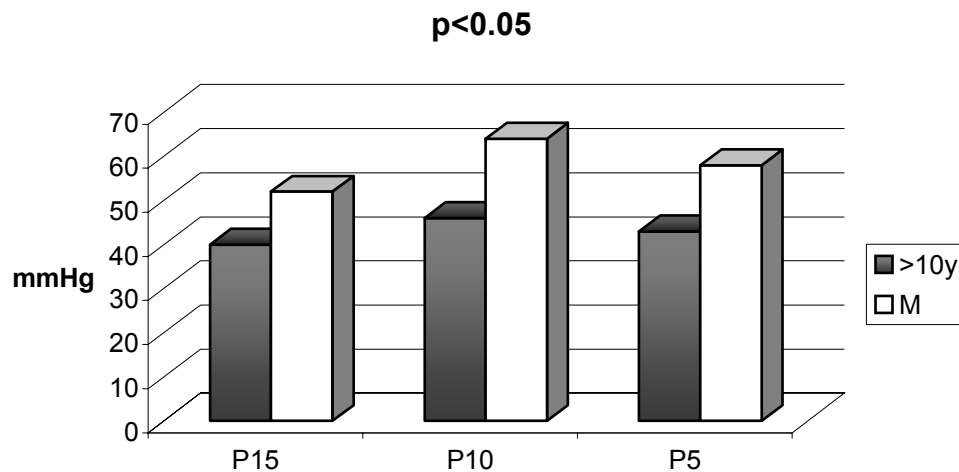
Τα ευρήματα από τις παραμέτρους της 24ωρης μανομετρίας οισοφάγου καταγράφονται παρακάτω, στον πίνακα 16 και για τις τρεις ομάδες που μελετήθηκαν.

Πιν. 16 Ευρήματα από την 24ωρη μανομετρία οισοφάγου

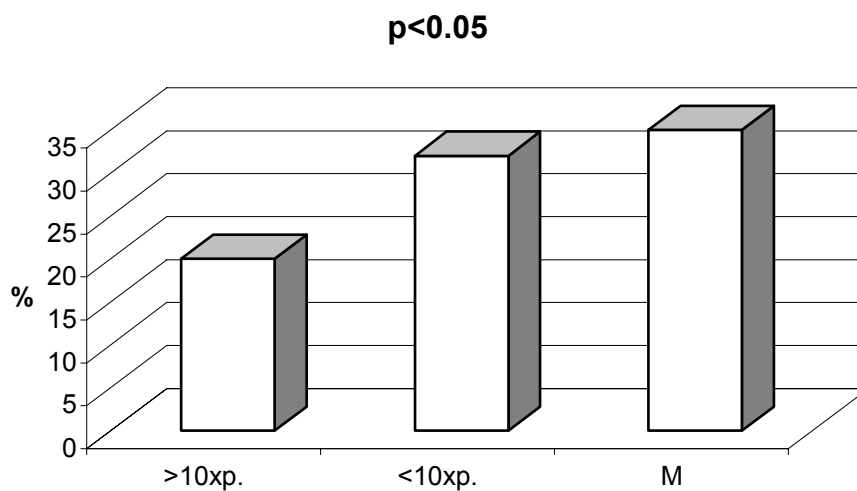
Παράμετρος	Ασθ. με ΔN>10χρ.	Ασθ. με ΔN<10χρ.	Μάρτυρες
1. ολικό μέσο ύψος στα 15εκ. από τον ΚΟΣ (mmHg) – P15	40.45±9.70	48.89±14.39	51.63±10.43
2. Ολικό μέσο ύψος στα 10εκ. από τον ΚΟΣ (mmHg) – P10	46.1±13.63	61.85±17.47	64.33±15.23
3. Ολικό μέσο ύψος στα 5εκ. από τον ΚΟΣ (mmHg) – P5	42.7±11.52	56.26±20.66	58.11±14.45
4. Ολική μέση διάρκεια περίστασης στα 15εκ. από τον ΚΟΣ (sec) – D15	2.17±0.33	2.41±0.38	2.51±0.31
5. Ολική μέση διάρκεια περίστασης στα 10εκ. από τον ΚΟΣ (sec) – D10	2.34±0.53	2.66±0.46	2.69±0.44
6. Ολική μέση διάρκεια περίστασης στα 5εκ. από τον ΚΟΣ (sec) – D5	2.41±0.40	2.83±0.43	2.78±0.45
7.Ολική μέση ισχύς περίστασης στον περιφερικό οισοφάγο(mmHgxsec)	43±20	71±43	80±35
8. Ολικό ποσοστό περιστατικών συσπάσεων (%)	68±8	66±10	70±8

9. Ολικό ποσοστό ολοκληρωμένων περισταλτικών συσπάσεων (%)	44±13	50±13	53±11
10.Ολικό ποσοστό αποτελεσματικών περισταλτικών συσπάσεων (%)	19±9.21	31±9.5	34±6.7
11. Ολικό ποσοστό δικόρυφων συσπάσεων (%)	9.04±4.20	8.32±2.21	8.5±2.01
12. Ολικό ποσοστό ταυτόχρονων συσπάσεων (%)	20.46±7.24	17.73±5.65	10.04±4.42

Από την ανάλυση των δεδομένων αυτών τεκμηριώνεται η κινητική διαταραχή του σώματος του οισοφάγου στους ασθενείς με ΔN>10χρ., καθώς τα παραπάνω ευρήματα είναι σε συνέπεια με αυτά της στατικής μανομετρίας οισοφάγου. Έτσι, ενώ δεν παρατηρείται στατιστικώς σημαντική διαφορά ανάμεσα στους υγιείς και τους ασθενείς με μικρή διάρκεια νόσου, οι ασθενείς με μακρά διάρκεια νόσου εμφανίζουν σημαντική ελάττωση του ύψους περίσταλσης στα 5, 10, 15εκ. κεντρικότερα του ΚΟΣ σε σχέση με τους μάρτυρες ($p<0.05$, Διάγραμμα 3), ελάττωση της διάρκειας περίσταλσης και στα τρία αυτά επίπεδα ($p<0.05$) καθώς και της ισχύος περίσταλσης στον περιφερικό οισοφάγο ($p<0.05$). Το ποσοστό των περισταλτικών και ολοκληρωμένων περισταλτικών συσπάσεων δεν διαφέρει σε στατιστικά σημαντικό βαθμό, ανάμεσα στις δύο αυτές ομάδες, διαφέρει όμως το ποσοστό των αποτελεσματικών περισταλτικών συσπάσεων ($p<0.05$, Διάγραμμα 4). Επίσης βρέθηκε αυξημένη επίπτωση των ταυτόχρονων συσπάσεων ($p<0.05$) όχι όμως διαφορά στην επίπτωση των δικόρυφων συσπάσεων. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι αξιολογήθηκαν οι πλήρεις ταυτόχρονες συσπάσεις, αυτές δηλαδή που καταγράφηκαν και στα τρία επίπεδα καταγραφής.



Διάγραμμα 3. Ολικό μέσο ύψος περίστασης στα 15, 10 και 5cm (P15,P10,P5) κεντρικότερα του ΚΟΣ, στους ασθενείς με ΔΝ>10χρ. (>10y) σε σχέση με τους μάρτυρες (M).



Διάγραμμα 4. Ολικό ποσοστό αποτελεσματικών περισταλτικών συσπάσεων στις δύο ομάδες ασθενών και στους μάρτυρες (M).

Αντίστοιχα είναι και τα ευρήματα από την σύγκριση των δύο ομάδων διαβητικών όπως φαίνεται από τους πίνακες 17 και 18 που ακολουθούν.

Πίν. 17 Ευρήματα από την 24ωρη μανομετρία οισοφάγου στις δύο ομάδες διαβητικών.

Παράμετρος	P15	P10	P5	D15	D10	D5	Ισχύς περ.
p value	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

Πίν. 18 Ευρήματα από τις δύο ομάδες διαβητικών – συνέχεια

Παράμετρος	p value
Ολικό ποσοστό περισταλτικών συσπάσεων	ns
Ολικό ποσοστό ολοκληρωμένων περ. συσπάσεων	ns
Ποσοστό αποτελεσματικών περ. συσπάσεων	<0.05
Ολικό ποσοστό δικόρυφων συσπάσεων	ns
Ολικό ποσοστό ταυτόχρονων συσπάσεων	<0.05

Δ. ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΑΠΟ ΤΟ ΜΑΝΟΜΕΤΡΙΚΟ ΕΛΕΓΧΟ ΤΗΣ ΟΡΘΟΠΡΩΚΤΙΚΗΣ ΠΕΡΙΟΧΗΣ

Από τους ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη αυτή 7 βρέθηκε να έχουν ελάσσονα και 7 μείζονα ακράτεια. Από τους ασθενείς με μείζονα ακράτεια, όλοι ανήκαν στην ομάδα με $\Delta N > 10$ χρ., ενώ από τους 14 συνολικά ασθενείς με ακράτεια οι 10 ανήκαν στην ομάδα αυτήν και οι 4 στην ομάδα με $\Delta N < 10$ χρ. ($p=0.008$, διάγραμμα 5). Κανένας φυσικά από την ομάδα των μαρτύρων δεν ανέφερε ακράτεια κοπράνων, καθώς η ομάδα αυτή επιλέχθηκε ώστε να είναι ελεύθερη ιστορικού από την ΟΠΠ.

α. Ασθενείς σε σχέση με τους μάρτυρες

Συνολικά οι ασθενείς σε σχέση με τους μάρτυρες παρουσίασαν ελαττωμένη δραστηριότητα του έξω σφιγκτήρα (ελαττωμένη πίεση συγκράτησης: $p < 0.01$), ελαττωμένη τονική και φασική δραστηριότητα του έσω σφιγκτήρα του πρωκτού, όπως αυτό εκφράζεται από τη μέση μέγιστη πίεση ηρεμίας (ΜΜΠΗ), καθώς και την συχνότητα και το ύψος των βραδέων κυμάτων (ΜΜΠΗ: $p=0.008$, διάγραμμα 6, συχνότητα βραδέων κυμάτων: $p=0.01$, ύψος βραδέων κυμάτων: $p=0.03$). Η παρουσία και η καταγραφόμενη συχνότητα αυτομάτου ελέγχου του ενδοορθικού δείγματος (sampling events) ήταν μικρότερη στους ασθενείς σε σχέση με τους μάρτυρες ($p=0.02$ και $p < 0.01$ αντίστοιχα). Επίσης η ανταπόκριση του έξω σφιγκτήρα του πρωκτού όπως αυτή καταγράφεται στα πλαίσια του δερματοπρωκτικού αντανακλαστικού ήταν μικρότερη σε ύψος στους ασθενείς σε σχέση με τους μάρτυρες (34 ± 22 mmHg vs 51 ± 24 mmHg ; $p=0.02$).

Εξι ασθενείς δεν εκδήλωσαν ανασταλτικό ορθοπρωκτικό αντανακλαστικό (ΑΟΠΑ) κάτι που δεν παρατηρήθηκε σε κανένα από τους μάρτυρες. Επιπλέον ο ελάχιστος ενδοορθικός όγκος απαραίτητος για την πρόκληση παροδικής χάλασης του έσω σφιγκτήρα, ήταν σημαντικά μικρότερος στους ασθενείς σε σχέση με τους μάρτυρες ($p=0.02$). Η παροδική και μόνιμη έπείξη προς αφόδευση παρατηρήθηκε σε σημαντικά μικρότερους όγκους στους ασθενείς σε σχέση με τους μάρτυρες ($p < 0.001$ και $p=0.004$). Τα ευρήματα αυτά συγκεντρωτικά καταγράφονται παρακάτω, στους πίνακες 19 και 20.

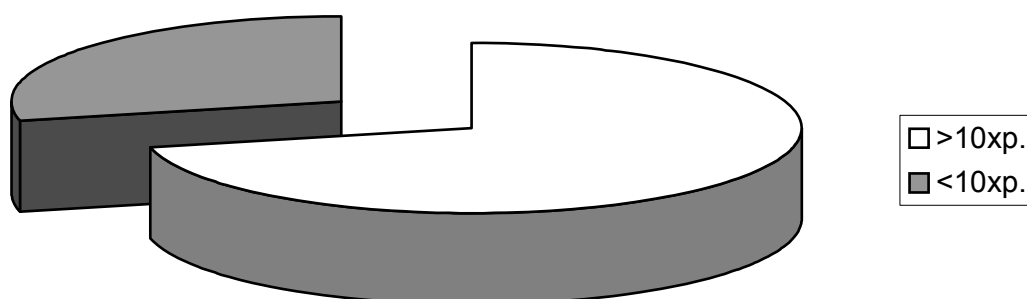
Πιν. 19 Μανομετρικές παράμετροι που εκφράζουν τη δραστηριότητα του σφιγκτηριακού μηχανισμού του πρωκτού, σε ασθενείς και μάρτυρες.

Παράμετρος	Σύνολο ασθενών	Μάρτυρες	p value
ΜΜΠΗ (mmHg)	58±21	79±16	=0.008
ΜΜΠΣ (mmHg)	111±48	155±31	<0.01
Μήκος σφινγκ/ρα (cm)	2.8±0.6	3.3±0.4	<0.05
ΖΥΠ (cm)	2.0±0.7	1.9±0.3	ns
Βραδέα κύματα			
▪ παρουσία	35/38	22/25	ns
▪ συχνότητα(/min)	8.6±3.5 8.3±3.5	10.4±1.2 10.7±3.1	=0.01 =0.03
▪ υψος(mmHg)			
Υπερβραδέα κύματα			
▪ παρουσία	11/38	7/25	ns
▪ συχνότητα(/min)	1.9±0.9 35±23	1.7±0.5 35±11	ns ns
▪ υψος(mmHg)			
Ελεγχος δείγματος			
▪ παρουσία	20/38	23/25	=0.02
▪ συχνότητα(/h)	6.2±1.9	8.4±1.8	<0.01
▪ % ελάττωση πίεσης ηρεμίας	59±16	66±13	ns
Δερμ/πρωκτικό αντανακλαστικό (mmHg)	34±22	51±24	=0.02

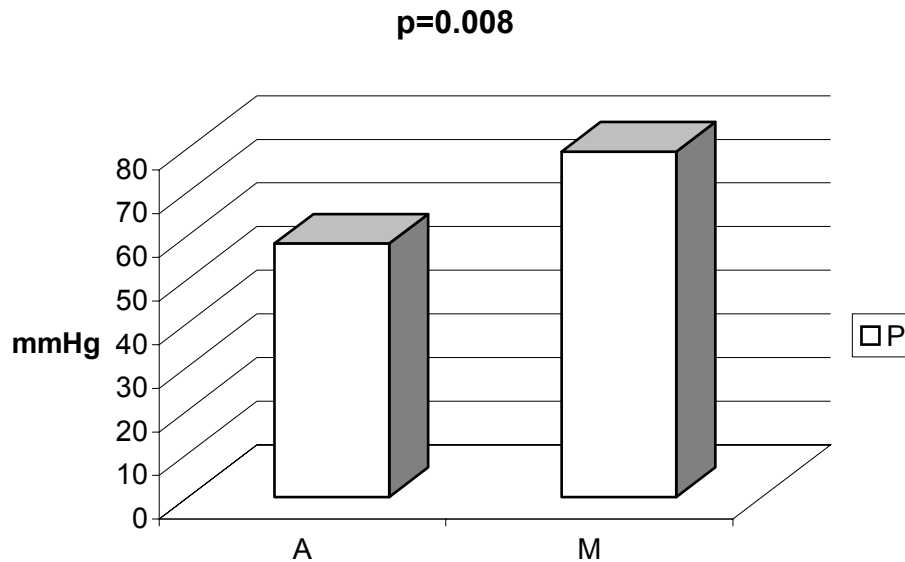
Πίν. 20 Μανομετρικές παράμετροι που εκφράζουν την λειτουργία της ορθοπρωκτικής περιοχής και την αισθητικότητα του ορθού σε ασθενείς και μάρτυρες

Παράμετρος	Σύνολο ασθενών	Μάρτυρες	p value
Ελάχιστος όγκος για παροδική χάλαση του έσω σφιγκτήρα (ml)	20.9±8.5	28±6	=0.02
Ελάχιστος όγκος για μόνιμη χάλαση του έσω σφιγκτήρα (ml)	113±29	111±14	ns
Υπολειμματική πίεση/100ml (%)	43±8	44±5	ns
Ελάχιστος όγκος/ παροδικό αίσθημα αφόδευσης (ml)	54±19	95±15	<0.001
Ελάχιστος όγκος / μόνιμο αίσθημα αφόδευσης (ml)	105±26	153±37	=0.004
Μέγιστος ανεκτός όγκος (ml)	261±47	344±58	=0.008

p=0.008



Διάγραμμα 5. Οι ασθενείς με $\Delta N > 10$ χρ. παρουσιάζουν αυξημένη επίπτωση ακράτειας κοπράνων σε σχέση με τους ασθενείς με $\Delta N < 10$ χρ.



Διάγραμμα 6. Οι ασθενείς (A), παρουσίασαν ελαττωμένη ΜΜΠΗ του πρωκτού σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες.

β. Ασθενείς με $\Delta N < 10$ χρ. σε σχέση με τους μάρτυρες

Από τα δεδομένα του μανομετρικού ελέγχου του οισοφάγου, φαίνεται ότι οι διαβητικοί ασθενείς με $\Delta N < 10$ χρ. δεν παρουσιάζουν σημαντικά διαταραγμένη κινητικότητα του οισοφάγου, όπως αυτή καταγράφεται στη στατική και 24ωρη μανομετρία. Ενδιαφέρον είναι το γεγονός ότι η ορθοπρωκτική λειτουργία των ασθενών αυτών φαίνεται να είναι επηρεασμένη σε σχέση με τους μάρτυρες. Συγκεκριμένα οι ασθενείς με $\Delta N < 10$ χρ. παρουσιάζουν επηρεασμένη λειτουργία του έξω σφιγκτήρα (ελαττωμένη ΜΜΠΣ: $p < 0.01$) και επηρεασμένη δραστηριότητα του έσω σφιγκτήρα (ελαττωμένη ΜΜΠΗ: $p < 0.05$), μειωμένη συχνότητα βραδίων κυμάτων:

$p < 0.01$). Επίσης η παρουσία και η συχνότητα αυτομάτου ελέγχου του ενδοορθικού δείγματος είναι σημαντικά ελαττωμένες σε σχέση με τους μάρτυρες. Ο ελάχιστος ενδοορθικός όγκος που προκαλεί παροδική χάλαση του έσω σφιγκτήρα είναι σημαντικά μικρότερος στους ασθενείς σε σχέση με τους μάρτυρες ($p < 0.05$), όπως επίσης, μικρότερος είναι και ο ενδοορθικός όγκος για παροδική και μόνιμη έπείξη προς αφόδευση, καθώς και ο μέγιστος ανεκτός ενδοορθικός όγκος ($p < 0.01$). Τα δεδομένα αυτά καταγράφονται στον πίνακα 21.

Πιν. 21 Ευρήματα από τον μανομετρικό έλεγχο της ΟΠΠ στους ασθενείς με ΔΝ < 10χρ. σε σχέση με τους μάρτυρες

Παράμετρος	Ασθ. ΔΝ <10χρ.	Μάρτυρες	p value
ΜΜΠΣ (mmHg)	124±54	155±31	<0.01
ΜΜΠΗ(mmHg)	64±24	79±16	<0.05
Συχν. Βραδέων κυμάτων (κυμ./min)	7.6±3	10.4±1.2	<0.01
Ελεγχος δείγματος			
Παρουσία	13/19	23/25	<0.05
Συχνότητα (ανά ώρα)	6.6±1.6	8.4±1.8	<0.05
Ελάχιστος όγκος/ παροδική χάλαση έσω σφιγκτήρα (ml)	22.2±9.3	28±6	<0.05
Ελάχιστος όγκος/ παροδική έπείξη προς αφόδευση(ml)	55±16	95±15	<0.01
Ελάχιστος όγκος/ μόνιμη έπείξη προς αφόδευση	109±24	153±37	<0.01
Μέγιστος ανεκτός ενδοορθικός όγκος(ml)	281±43	344±58	<0.01

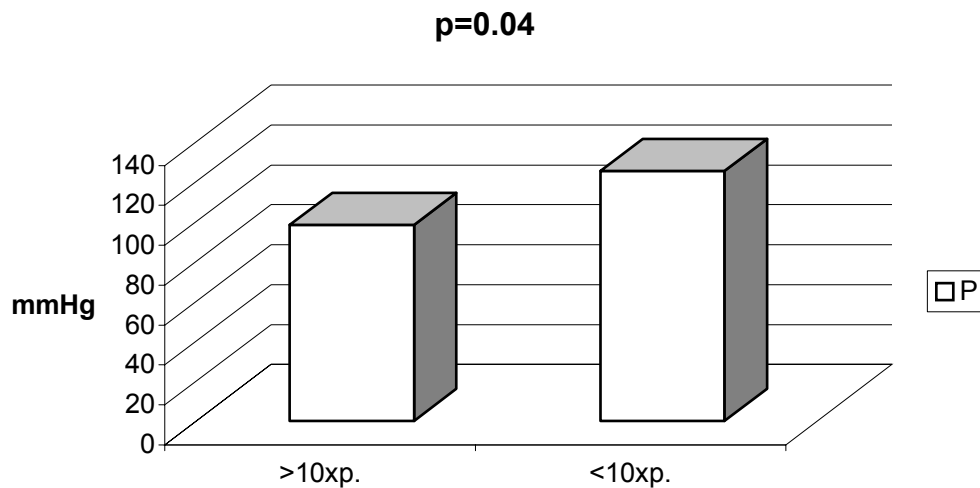
γ. Σύγκριση των μανομετρικών ευρημάτων των δύο ομάδων ασθενών.

Όπως ήταν αναμενόμενο οι ασθενείς με μακρά διάρκεια νόσου παρουσίασαν μεγαλύτερη επίπτωση μικροαγγειοπάθειας ($p=0.04$), περιφερικής και αυτόνομης νευροπάθειας ($p=0.002$), σε σχέση με τους ασθενείς με μικρή διάρκεια νόσου. Δέκα ασθενείς της ομάδας με $\Delta N > 10$ χρ. παρουσίασαν ακράτεια και μόνο 4 της ομάδας με $\Delta N < 10$ χρ. Τόσο η πίεση ηρεμίας όσο και η πίεση σύσφιξης και το ύψος των βραδένων κυμάτων ήταν μικρότερα στους ασθενείς με $\Delta N > 10$ χρ. ($p=0.03$, $p=0.04$ και $p=0.03$ αντίστοιχα). Η πίεση ηρεμίας του έσω σφιγκτήρα βρέθηκε να είναι αντιστρόφως ανάλογη της διάρκειας νόσου σε στατιστικά σημαντικό βαθμό ($r=0.43$; $p=0.007$). Η απάντηση του έξω σφιγκτήρα κατά το δερματοπρωκτικό αντανακλαστικό ήταν σημαντικά μικρότερη στους ασθενείς με $\Delta N > 10$ χρ. ($p=0.05$).

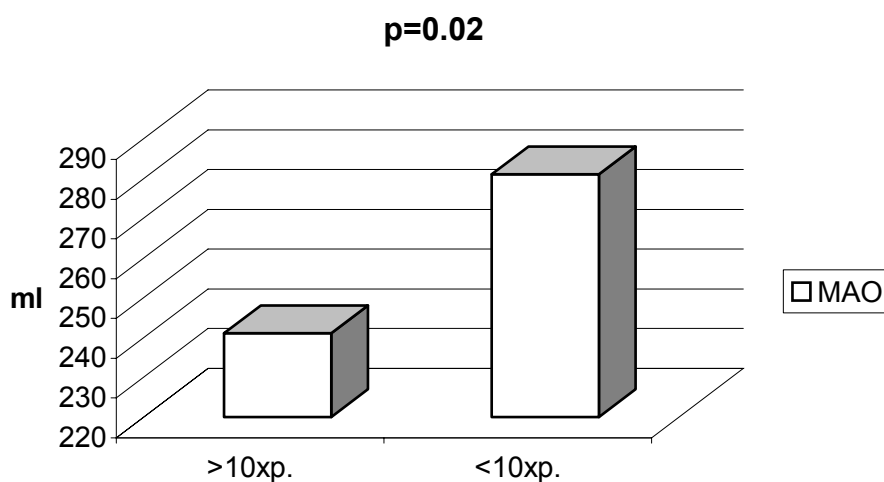
Πέντε ασθενείς με $\Delta N > 10$ χρ. δεν εκδήλωσαν ανασταλτικό ορθοπρωκτικό αντανακλαστικό σε σχέση με έναν της ομάδας με $\Delta N < 10$ χρ. ($p=0.05$), ενώ η υπολειμματική πίεση του σφιγκτήρα μετά από ενδοορθική εμφύσηση 100ml αέρα ήταν σημαντικά μικρότερη στους ασθενείς με μακρά διάρκεια νόσου. Επίσης ο μέγιστος ανεκτός ενδοορθικός όγκος βρέθηκε σημαντικά μικρότερος στους ασθενείς με $\Delta N > 10$ χρ. ($p=0.02$, Διάγρ.8), ενώ από τους ασθενείς αυτούς 11 εμφάνισαν διαφυγή κατά τη διάρκεια του μανομετρικού ελέγχου σε σχέση με 6 της ομάδας με $\Delta N < 10$ χρ. ($p=0.05$) και μάλιστα σε μικρότερους ενδοορθικούς όγκους. Τα δεδομένα αυτά καταγράφονται παρακάτω, στον πίνακα 22.

Πιν. 22 Σύγκριση των ευρημάτων από την ορθοπρωκτική μανομετρία στις δύο ομάδες ασθενών

Παράμετρος	$\Delta N > 10$ χρ.	$\Delta N < 10$ χρ.	p value
ΜΜΠΗ	52 \pm 17	64 \pm 24	p=0.03
ΜΜΠΣ	98 \pm 39	124 \pm 54	p=0.04
Υψος βραδέων κυμάτων	7.3 \pm 3	9.5 \pm 3.7	p=0.03
Δερμ/κό αντικό	29 \pm 14	39 \pm 14	p=0.05
Πτώση πίεσης ηρεμίας/100ml	37 \pm 22	49 \pm 23	p=0.03
Μέγιστος ανεκτός ενδ/κός όγκος	241 \pm 36	281 \pm 43	p=0.02



Διάγραμμα 7. Οι ασθενείς με $\Delta N > 10$ chr. παρουσιάζουν ελαττωμένη πίεση συγκράτησης του πρωκτού, σε σχέση με αυτούς με $\Delta N < 10$ chr.



Διάγραμμα 8. Οι ασθενείς με $\Delta N > 10$ chr. παρουσιάζουν ελάττωση του μέγιστου ανεκτού ενδορθικού όγκου σε σχέση με αυτούς με $\Delta N < 10$ chr.

IV. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

α). Η ΚΙΝΗΤΙΚΗ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΤΟΥ ΟΙΣΟΦΑΓΟΥ – ΓΑΣΤΡΟΟΙΣΟΦΑΓΙΚΗ ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΗ

Ενας μεγάλος αριθμός κινητικών διαταραχών του οισοφάγου έχει καταγραφεί μέχρι σήμερα στους διαβητικούς ασθενείς που παρουσιάζουν ή

όχι συμπτωματολογία από τον πεπτικό σωλήνα. Η τεκμηρίωση της κινητικής διαταραχής του οισοφάγου έχει γίνει με τη χρήση στατικής μανομετρίας, η οποία έχει αποκαλύψει μειωμένο ύψος οισοφαγικής περίστασης, αυξημένη παρουσία αυτόματων και πολυκόρυφων συσπάσεων, αύξηση διάρκειας περίστασης στο σώμα του οισοφάγου. Επίσης η πίεση του ΚΟΣ βρέθηκε ελαττωμένη, η δε λειτουργία του, μη συντονισμένη με την οισοφαγική κατάποση^{248,152,153,263}.

Όπως αναφέρθηκε, υπάρχει μέχρι σήμερα μόνο μία μελέτη γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης σε διαβητικούς με 24ωρη pHμετρία. Στη μελέτη αυτή αναφέρονται παθολογικοί δείκτες παλινδρόμησης, σε 7 από τους 20, μη επιλεγμένους ασθενείς που μελετήθηκαν αλλά δε βρέθηκε καμία συσχέτιση με την περιφερική νευροπάθεια αλλά ούτε και με τα ευρήματα της μανομετρίας οισοφάγου²⁶⁵. Η μέχρι σήμερα επικρατούσα άποψη είναι ότι οι διαβητικοί παρουσιάζουν υποέκκριση του στομάχου και χαμηλούς δείκτες γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης²⁶⁵.

Στην παθογένεση της κινητικής διαταραχής του οισοφάγου, μπορεί να υπεισέρχεται η αυτόνομη νευροπάθεια, η αισθητική και κινητική περιφερική νευροπάθεια, η μικροαγγειοπάθεια, η πρωτοπαθής προσβολή των μυικών ινών του οισοφάγου ή αυτή η ίδια η υπεργλυκαιμία^{253,263,265,266,268}.

Στην δική μας μελέτη συμπεριελήφθησαν δύο ξεχωριστές ομάδες διαβητικών ασθενών μία με μικρή και μία με μεγάλη διάρκεια νόσου, η κινητικότητα του οισοφάγου των οποίων μελετήθηκε με στατική και για πρώτη φορά και με 24ωρη μανομετρία. Επιχειρήθηκε με αυτόν τον τρόπο η συσχέτιση της κινητικής διαταραχής με τη διάρκεια της νόσου καθώς και με την ύπαρξη περιφερικής και σπλαχνικής νευροπάθειας και μικροαγγειοπάθειας.

Υπάρχει ταύτιση ευρημάτων της στατικής και 24ωρης μανομετρίας όσον αφορά το ύψος, τη διάρκεια και την ισχύ της περίστασης. Οι ασθενείς με ΔΝ<10χρ. δεν βρέθηκε να έχουν διαταραχή της κινητικότητας του οισοφάγου σε στατιστικά σημαντικό βαθμό σε σχέση με τους υγιείς, κάτι που παρατηρήθηκε στους ασθενείς με μακρά διάρκεια νόσου, τόσο σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες όσο και σε σχέση με τους διαβητικούς, με βραχύτερη διάρκεια νόσου. Φαίνεται δηλαδή ότι η κινητική διαταραχή του οισοφαγικού σώματος αναπτύσσεται εξελικτικά, σχετίζεται με τη διάρκεια της νόσου και

απαιτεί χρονικό διάστημα 10-15 χρόνων, ώστε να μπορεί να τεκμηριωθεί μανομετρικά.

Τα μανομετρικά ευρήματα από το σώμα του οισοφάγου στους ασθενείς με ΔΝ>10χρ., φαίνεται σε γενικές γραμμές, να συμφωνούν με τα ευρήματα που μέχρι τώρα έχουν καταγραφεί^{248,252,253,263}. Έτσι, βρέθηκε ελάττωση του ύψους, της ταχύτητας και της ισχύος περίστασης στον περιφερικό οισοφάγο. Η διάρκεια της περίστασης βρέθηκε σημαντικά ελαττωμένη και στα τρία επίπεδα του οισοφάγου στα οποία μετρήθηκε, κάτι που έρχεται σε αντίθεση με προηγούμενη ανακοίνωση των Hollis JB, et al²⁶³ οι οποίοι βρήκαν αυξημένη διάρκεια περίστασης στους διαβητικούς. Επίσης, ενώ επιβεβαιώθηκε με την 24ωρη μανομετρία του σώματος του οισοφάγου η αυξημένη παρουσία ταυτόχρονων συσπάσεων στους ασθενείς με μακρά διάρκεια νόσου, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην επίπτωση δικόρυφων συσπάσεων.

Η τονική δραστηριότητα του ΚΟΣ, όπως αυτή καταγράφηκε στη στατική μανομετρία οισοφάγου, δεν βρέθηκε να διαφέρει μεταξύ των υγιών μαρτύρων και των διαβητικών ακόμα και αυτών με μακρά διάρκεια νόσου. Το εύρημα αυτό έρχεται σε αντίθεση με τη μέχρι σήμερα επικρατούσα άποψη για υποτονικότητα του ΚΟΣ στους διαβητικούς ασθενείς, όπως έχει ανακοινωθεί από τους Murray FE, et al²⁶⁵ και από τους Hollis JB, et al²⁶³.

Ο παθογενετικός μηχανισμός ανάπτυξης της οισοφαγικής προσβολής δεν έχει διευκρινισθεί πλήρως, φαίνεται όμως ότι πολύ σημαντικό ρόλο διαδραματίζει η περιφερική και σπλαχνική κινητική και αισθητική νευροπάθεια. Όπως ήδη έχει αναφερθεί, το κεντρικό γραμμωτό τμήμα του οισοφάγου δέχεται κινητική και αισθητική νεύρωση από κεντρικούς πυρήνες, μέσω ινών του πνευμονογαστρικού, ενώ ο λείος οισοφάγος δέχεται σπλαχνική νεύρωση από το μυεντερικό πλέγμα, με το ρυθμιστικό ρόλο του κεντρικού μηχανισμού της κατάποσης, μέσω των πνευμονογαστρικών^{16,23,43,44}. Με τον τρόπο αυτό, η σωματική και σπλαχνική νευροπάθεια μπορεί να προσβάλλουν τα διάφορα τμήματα του οισοφάγου, συσχέτιση που έχει βρεθεί σε διάφορες μελέτες^{252,254,263,265}. Το μεγάλο φάσμα της οισοφαγικής προσβολής στο ΣΔ, με ταυτόχρονη έλλειψη συμπτωμάτων φαίνεται να αντανακλά την υπάρχουσα αισθητική νευροπάθεια^{248,266}.

Τα δικά μας ευρήματα συμφωνούν με τα παραπάνω, καθώς, η εκσεσημασμένη οισοφαγική προσβολή καταγράφηκε στους ασθενείς με $\Delta N > 10$ χρ. και ταυτόχρονα αυξημένη επίπτωση σωματικής και αυτόνομης νευροπάθειας.

Η κινητική συμπεριφορά του ΚΟΣ, η τονική δραστηριότητα του οποίου δε βρέθηκε διαταραγμένη ακόμα και σε ασθενείς με διαταραγμένη κινητικότητα του σώματος του οισοφάγου, δε μειώνει το ρόλο της νευροπάθειας, καθώς η πίεση ηρεμίας του ΚΟΣ δέχεται μεν τροποποίηση από την νευρική διέγερση, είναι όμως βασικά φαινόμενο μυογενές^{31,59}. Η χάλαση όμως του ΚΟΣ είναι φαινόμενο νευρογενές^{9,31,46}, και αυτή καταγράφηκε στατιστικά ελαττωμένη στους διαβητικούς με μακρά διάρκεια νόσου σε σχέση με τους μάρτυρες.

Η προσβολή του οισοφαγικού μυός είτε προτοπαθώς είτε σαν απότοκος μικροαγγειοπάθειας, μπορεί θεωρητικά να συμβάλλει στην ανάπτυξη κινητικής διαταραχής. Στη δικιά μας μελέτη 70% των ασθενών είχαν ευρήματα μικροαγγειοπάθειας, ειδικά οι ασθενείς με $\Delta N > 10$ χρ. στους οποίους και παρατηρήθηκε η διαταραγμένη λειτουργία του οισοφαγικού σώματος. Δεν καταγράφηκε όμως προσβολή του οισοφαγικού μυός σε επίπεδο ΚΟΣ.

Η υπεργλυκαιμία, η οποία έχει επίδραση στην κινητικότητα τόσο του σώματος του οισοφάγου, όσο και του ΚΟΣ^{268,269}, δεν φαίνεται να επηρέασε τις δικές μας μετρήσεις καθώς οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε έλεγχο του επιπέδου γλυκόζης αίματος πριν να υποβληθούν στο στατικό μανομετρικό έλεγχο, και βρέθηκε σε χαμηλά επίπεδα.

Η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση (ΓΟΠ), μέχρι πρόσφατα θεωρείτο ασύμβατη με τους διαβητικούς, καθώς γενικά πιστεύεται ότι υπάρχει υποέκκριση του στομάχου στους ασθενείς αυτούς. Πρώτη φορά καταγράφηκε από τους Murray FE, et al²⁶⁵ αλλά δε βρέθηκε καμία συσχέτιση με την ύπαρξη νευροπάθειας ή κινητικής διαταραχής του οισοφάγου. Στη δική μας μελέτη επιβεβαιώνεται η αυξημένη επίπτωση ΓΟΠ στους διαβητικούς σε σχέση με τους υγιείς, με ιδιαίτερα αυξημένη επίπτωση σε ασθενείς με μακρά διάρκεια νόσου και αυξημένη επίπτωση νευροπάθειας, μικροαγγειοπάθειας και κινητικής διαταραχής του οισοφάγου. Παθοφυσιολογικά η ΓΟΠ στους ασθενείς με ΣΔ μπορεί να ερμηνευθεί παρά την παρουσία φυσιολογικής πίεσης του ΚΟΣ. Όπως αποδείχθηκε, από τα αποτελέσματά μας, οι ασθενείς με αυξημένη επίπτωση ΓΟΠ, δηλαδή η ομάδα με $\Delta N > 10$ χρ., έχουν

ταυτόχρονα απορρυθμισμένη κινητικότητα του σώματος του οισοφάγου, που σημαίνει διαταραχή του αντιπαλινδρομικού ρόλου του σώματος του οισοφάγου (μηχανισμός αντλίας). Από την άλλη πλευρά, οι ασθενείς αυτοί παρουσίασαν αυξημένη επίπτωση νευροπάθειας και μικροαγγειοπάθειας που εμμέσως είναι δηλωτικά συνύπαρξης διαβητικής γαστροπάρεσης και καθυστερημένης γαστρικής κένωσης. Είναι γνωστός, με βάση τις πρόσφατες απόψεις για την παθογένεση της ΓΟΠ, ο σημαντικός ρόλος της γαστρικής στάσης και της καθυστερημένης κένωσης τους αποθηκευτικού χώρου του στομάχου, στην πυροδότηση αυτόματων χαλάσεων του ΚΟΣ και στην πρόκληση επεισοδίων γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης.

β). ΟΡΘΟΠΡΩΚΤΙΚΗ ΚΙΝΗΤΙΚΗ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ

Η μελέτη των κινητικών διαταραχών της ορθοπρωκτικής περιοχής στους διαβητικούς, η οποία μέχρι σήμερα έχει γίνει βασικά σε ασθενείς με ακράτεια κοπράνων, έχει δείξει μια ποικιλία διαταραχών, όπως ελαττωμένη πίεση ηρεμίας και συγκράτησης του πρωκτού^{301,304}, άμλυνση της αισθητικότητας του πρωκτοδέρματος³⁰⁷, νευροπάθεια του πυελικού εδάφους³⁰⁷ διαταραγμένη αισθητικότητα του ορθού³⁰² και διαταραγμένα αντανεκλαστικά της ορθοπρωκτικής περιοχής³⁰⁴. Όλες αυτές οι διαταραχές μπορεί να είναι το αποτέλεσμα αυτόνομης νευροπάθειας, περιφερικής αισθητικής και κινητικής νευροπάθειας, μικροαγγειοπάθειας ή μυοπάθειας, καταστάσεις που κατά κανόνα συνοδεύουν τους ασθενείς αυτούς, όπως τονίστηκε και στη μελέτη της κινητικότητας του οισοφάγου.

Οι Sun et al³⁰⁴ θεωρούν ότι η ετερογένεια των διαταραχών της ορθοπρωκτικής περιοχής που παρατηρείται στους ασθενείς αυτούς σχετίζεται με τον ακανόνιστο τρόπο προσβολής των νευρικών και μυικών ινών που παρατηρείται κατά την εξέλιξη της νόσου. Το μόνο σταθερό εύρημα σε όλες τις προηγηθείσες μελέτες ήταν η μειωμένη πίεση ηρεμίας του πρωκτού^{301,304}, που είναι ένδειξη αυτόνομης νευροπάθειας.

Τα ευρήματα της δικής μας μελέτης βρίσκονται σε συνέπεια με τα μέχρι τώρα ανακοινωθέντα. Η τονική και φασική δραστηριότητα του έσω σφιγκτήρα του πρωκτού όπως αυτή εκφράζεται με την πίεση ηρεμίας, το ύψος των βραδέων κυμάτων και την συχνότητα ελέγχου του ενδοορθικού δείγματος, βρέθηκαν επηρεασμένα στους διαβητικούς. Αυτά τα ευρήματα είναι ενδεικτικά

αυτόνομης νευροπάθειας, η οποία ήταν παρούσα σε περισσότερους από τους μισούς ασθενείς όπως η κλινική εξέταση αποκάλυψε. Η διαταραχή στο μηχανισμό ελέγχου του ενδοορθικού δείγματος μπορεί να είναι απότοκος διαταραγμένης αισθητικότητας στο επίπεδο της ζώνης του μεταβατικού επιθηλίου³⁰⁷. Η ελάττωση της πίεσης συγκράτησης του πρωκτού είναι ενδεικτική περιφερικής κινητικής νευροπάθειας, ενώ η διαταραχή του δερματοπρωκτικού αντανακλαστικού σχετίζεται επιπλέον και με την περιφερική αισθητική νευροπάθεια, που ήταν κλινικά παρούσα στους μισούς από τους ασθενείς μας. Η αισθητικότητα του ορθού βρέθηκε επίσης διαταραγμένη, όμως με τρόπο διαφορετικό από τα αναφερόμενα από τους Wald και Tunuguntla.³⁰² Στους δικούς μας ασθενείς βρέθηκε ότι ο ουδός ερεθισμού του ορθού είναι μικρότερος στους διαβητικούς. Έτσι, μικρότερος είναι ο ενδοορθικός όγκος που προκαλεί μόνιμη έπείξη προς αφόδευση, όπως επίσης μικρότερος είναι ο μέγιστος ανεκτός ενδοορθικός όγκος στους ασθενείς αυτούς. Τα ευρήματα αυτά έρχονται σε αντίθεση με τα ευρήματα των παραπάνω ερευνητών. Με βάση το γεγονός ότι η αισθητικότητα του ορθού άγεται διαμέσου των O₂-O₄ νευροτομίων¹⁷⁵, η διαταραχή της αισθητικότητας του ορθού, μπορεί να είναι μία παραπάνω ένδειξη νευροπάθειας. Η διαταραχή του ανασταλτικού ορθοπρωκτικού αντανακλαστικού σημαίνει διαταραχή των νευρομυικών στοιχείων που συμμετέχουν σ' αυτό. Η ποικιλία διαταραχών που καταγράφηκε και που έχει ανακοινωθεί και από άλλους³⁰⁴ αντανακλά τον διάσπαρτο τρόπο προσβολής των νευρικών ινών.

Η μυοπάθεια, απότοκος μικροαγγειοπάθειας, που αφορούσε το 70% των ασθενών μας, μπορεί να είναι ένας επιπλέον παθογενετικός παράγοντας. Επίσης η υπεργλυκαιμία μπορεί να συνοδεύεται από διαταραχή της κινητικότητας της ορθοπρωκτικής περιοχής όπως προηγουμένως αναφέρθηκε, στη δική μας όμως μελέτη οι ασθενείς είχαν καλή ρύθμιση του σακχάρου αίματος κατά τη διάρκεια του μανομετρικού ελέγχου.

Η παρούσα μελέτη έδειξε ότι η κινητική διαταραχή της ορθοπρωκτικής περιοχής παρότι ετερογενής στην εκδήλωση της, σχετίζεται με τη διάρκεια του ΣΔ. Η ακράτεια κοπράνων παρατηρείται περισσότερο στους ασθενείς με μακρά διάρκεια νόσου και μάλιστα σε σοβαρότερη μορφή. Η δραστηριότητα του έσω και έξω σφιγκτήρα του πρωκτού, η απάντηση του έξω σφιγκτήρα

κατά τη διάρκεια του δερματοπρωκτικού αντανακλαστικού, η αισθητικότητα του ορθού, καθώς και το ανασταλτικό ορθοπρωκτικό αντανακλαστικό βρέθηκαν περισσότερο επηρεασμένα στους ασθενείς με μέση διάρκεια νόσου >15 χρόνια. Ταυτοχρόνως, η μικροαγγειοπάθεια, η αυτόνομη νευροπάθεια και η περιφερική αισθητική και κινητική νευροπάθεια συνυπάρχουν στην ίδια ομάδα ασθενών.

Με βάση τα παραπάνω, η διαδικασία εξέλιξης της ορθοπρωκτικής διαταραχής στους διαβητικούς μπορεί να χωριστεί σε στάδια όπου αρχικά η αυτόνομη νευροπάθεια οδηγεί σε ελαττωμένη δραστηριότητα του έσω σφιγκτήρα. Η μυοπάθεια μπορεί να παίζει κάποιο ρόλο στη μυϊκή δυσλειτουργία, ενώ η αισθητική περιφερική νευροπάθεια η οποία εμφανίζεται πρόωρα στην πορεία της νόσου³⁰⁸ διαταράσσει το δερματοπρωκτικό αντανακλαστικό. Τόσο η νευροπάθεια όσο και αγγειοπάθεια μπορούν να εξηγήσουν την διαταραγμένη αισθητικότητα του ορθού. Η απουσία όμως περιφερικής κινητικής νευροπάθειας στα πρώιμα στάδια του ΣΔ³⁰⁸ συμβάλλει στη διατήρηση φυσιολογικών πιέσεων του έξω σφιγκτήρα και φυσικά στη διατήρηση της εγκράτειας κοπράνων. Σε μακράς διάρκειας ΣΔ, τόσο η νευροπάθεια όσο και η μικροαγγειοπάθεια επιδεινώνονται δραματικά³⁰⁷, γεγονός που οδηγεί σε επιδείνωση της λειτουργίας του έσω σφιγκτήρα, άμβλυνση της αισθητικότητας του εγγύς πρωκτοδέρματος, με διαταραχή του μηχανισμού ελέγχου του ενδοορθικού δείγματος, καθώς και διαταραχή της αισθητικότητας του ορθού και του ανασταλτικού ορθοπρωκτικού αντανακλαστικού. Η επιδείνωση της περιφερικής αισθητικής νευροπάθειας οδηγεί σε επιδείνωση του δερματοπρωκτικού αντανακλαστικού ενώ η ανάπτυξη περιφερικής κινητικής νευροπάθειας προκαλεί την ελάττωση των πιέσεων του έξω σφιγκτήρα του πρωκτού.

Όπως γίνεται εμφανές από τα παραπάνω, σε ασθενείς με μακράς διάρκειας ΣΔ, επέρχεται σταδιακή διαταραχή των πολυπαραγοντικών μηχανισμών εγκράτειας κοπράνων. Το γεγονός αυτό, εξηγεί τόσο τη διαφυγή υγρού περιεχομένου του ορθού που παρατηρήθηκε κατά το μανομετρικό έλεγχο, όσο και την αυξημένη επίπτωση ακράτειας στους ασθενείς αυτούς.

V. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Γενικά : Οι ασθενείς με ΣΔ και μακρά διάρκεια νόσου (>10 χρόνια), παρουσιάζουν αυξημένη επίπτωση αυτόνομης, περιφερικής αισθητικής και κινητικής νευροπάθειας και μικροαγγειοπάθειας σε σχέση με τους ασθενείς με μικρότερη (<10 χρόνια) διάρκεια νόσου.

A. ΟΙΣΟΦΑΓΟΣ

1. Οι ασθενείς με ΣΔ και διάρκεια νόσου <10 χρόνια δεν παρουσιάζουν σημαντική διαταραχή της κινητικότητας του οισοφάγου σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες.
2. Οι ασθενείς με ΣΔ και ΔΝ>10 χρόνια παρουσιάζουν διαταραγμένη κινητικότητα του σώματος του οισοφάγου, σε σημαντικό βαθμό σε σχέση με

τους υγιείς, όπως αυτό αποδεικνύεται τόσο με τη στατική όσο και με την 24ωρη μανομετρία οισοφάγου. Συγκεκριμένα παρατηρείται ελάττωση του ύψους, της διάρκειας, της ταχύτητας και της ισχύος περίστασης.

3. Οι ασθενείς με ΣΔ και $\Delta N > 10$ χρόνια παρουσιάζουν διαταραγμένη κινητικότητα του οισοφάγου και σε σχέση με τους ασθενείς με $\Delta N < 10$ χρόνια, που αφορά στο ύψος περίστασης σε όλο το μήκος του οργάνου και στην ισχύ περίστασης στο περιφερικό του τμήμα.

4. Η 24ωρη μανομετρία του σώματος του οισοφάγου εκτός από την επιβεβαίωση των παραπάνω ευρημάτων δείχνει ότι οι διαβητικοί ασθενείς με $\Delta N > 10$ χρόνια, δεν παρουσιάζουν σημαντική διαφορά στο ολικό ποσοστό των συσπάσεων που έχουν περισταλτικό χαρακτήρα αλλά ούτε και στο ποσοστό των ολοκληρωμένων περισταλτικών συσπάσεων, παρουσιάζουν όμως σημαντική ελάττωση των αποτελεσματικών περισταλτικών συσπάσεων σε σχέση με τους υγιείς και τους ασθενείς με βραχεία διάρκεια νόσου, γεγονός που αποτελεί πρωτότυπο εύρημα.

5. Δεν παρατηρείται καμία διαταραχή της πίεσης ηρεμίας του ΚΟΣ σε καμία από τις δύο ομάδες διαβητικών. Υπάρχει όμως σχετικά ελαττωμένη χάλαση κατά την κατάποση του ΚΟΣ σε ασθενείς με $\Delta N > 10$ χρόνια σε σχέση με τους υγιείς. Τα ευρήματα αυτά τροποποιούν τις μέχρι σήμερα απόψεις για υποτονία του ΚΟΣ των διαβητικών.

6. Η κινητική διαταραχή του οισοφάγου παρατηρείται στους ασθενείς με μακρά διάρκεια νόσου και συνυπάρχει με αυξημένη επίπτωση αυτόνομης και περιφερικής νευροπάθειας, καθώς και μικροαγγειοπάθειας, στην ομάδα αυτή των ασθενών.

7. Οι ασθενείς με ΣΔ παρουσιάζουν αυξημένη επίπτωση ΓΟΠ η οποία βαίνει παράλληλα με τη διάρκεια της νόσου και την ύπαρξη κινητικής διαταραχής του σώματος του οισοφάγου, εύρημα το οποίο τεκμηριώνεται για πρώτη φορά.

B. ΟΡΘΟΠΡΩΚΤΙΚΗ ΠΕΡΙΟΧΗ (ΟΠΠ)

1. Οι ασθενείς με ΣΔ και μακρά διάρκεια νόσου παρουσιάζουν αυξημένη επίπτωση ακράτειας κοπράνων και μάλιστα βαρύτερης μορφής σε σχέση με τους ασθενείς με μικρή διάρκεια νόσου.
2. Συνολικά οι ασθενείς με ΣΔ παρουσιάζουν διαταραγμένη σφιγκτηριακή λειτουργία του πρωκτού σε σχέση με τους υγιείς, όπως αυτό εκφράζεται στην:
 - Ελαττωμένη πίεση συγκράτησης
 - Ελαττωμένη τονική και φασική δραστηριότητα του έσω σφιγκτήρα
 - Ελαττωμένη απάντηση του έξω σφιγκτήρα κατά το δερματοπρωκτικό αντανακλαστικό
3. Οι ασθενείς με ΣΔ παρουσιάζουν διαταραγμένη λειτουργία της ΟΠΠ και διαταραχή της αισθητικότητας του ορθού όπως αυτές εκφράζονται στην :
 - Κατάργηση του ανασταλτικού ορθοπρωκτικού αντανακλαστικού (ΑΟΑ)
 - Ελάττωση του ελάχιστου ενδοορθικού όγκου για την πρόκληση παροδικής χάλασης του έσω σφιγκτήρα
 - Αύξηση της ευαισθησίας του ορθού: μείωση του ενδοορθικού όγκου για την πρόκληση παροδικής και και μόνιμης έπείξης προς αφόδευση, ελάττωση του μέγιστου ανεκτού ενδοορθικού όγκου. Τα ευρήματα αυτά τροποποιούν την επικρατούσα άποψη για άμβλυνση της ορθικής αισθητικότητας
4. Οι ασθενείς με ΣΔ και μακρά διάρκεια νόσου παρουσιάζουν σημαντικά διαταραγμένη κινητικότητα του έξω σφιγκτήρα (πίεση συγκράτησης, δερματοπρωκτικό αντανακλαστικό) και της τονικής και φασικής δραστηριότητας του έσω σφιγκτήρα, σε σχέση με τους ασθενείς με μικρή διάρκεια νόσου
5. Η πίεση ηρεμίας και σύσφιξης του πρωκτού βαίνουν αντιστρόφως ανάλογα με τη διάρκεια της νόσου. Τα ευρήματα αυτά πρώτη φορά

τεκμηριώνονται με τη συστηματική μελέτη ασθενών με και χωρίς ακράτεια κοπράνων και με διαφορετική διάρκεια νόσου.

6. Οι ασθενείς με μακρά διάρκεια νόσου παρουσιάζουν σημαντική διαταραχή της ορθοπρωκτικής λειτουργίας και της αισθητικότητας του ορθού σε σχέση με αυτούς με μικρή διάρκεια νόσου, όπως αυτά εκφράζονται στην :

- Κατάργηση του ΑΟΑ
- Ελαττωμένη υπολειμματική πίεση του έσω σφιγκτήρα μετά από εμφύσηση 100ml αέρα
- Ελάττωση του μέγιστου ανεκτού ενδοορθικού όγκου
- Αύξηση επίπτωσης διαφυγής υγρού περιεχομένου του ορθού κατά τη διάρκεια του μανομετρικού ελέγχου

7. Η διαταραχή της λειτουργίας της ΟΠΠ στους διαβητικούς βαίνει παράλληλα με τη διάρκεια της νόσου και την αυξημένη επίπτωση μικροαγγειοπάθειας, αυτόνομης νευροπάθειας, περιφερικής κινητικής και αισθητικής νευροπάθειας. Τα ευρήματα αυτά είναι αποτέλεσμα συστηματικής μελέτης που γίνεται για πρώτη φορά.

8. Από τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης φαίνεται ότι η εκδήλωση της ορθοπρωκτικής διαταραχής προηγείται αυτής της διαταραχής της κινητικότητας του οισοφάγου.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Κινητικές διαταραχές του οισοφάγου και της ορθοπρωκτικής περιοχής στους ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη, παράλληλα με τη διάρκεια της νόσου.

Οι ασθενείς με ΣΔ εκδηλώνουν μια ποικιλία συμπτωμάτων από τον πεπτικό σωλήνα. Τα συμπτώματα αυτά δυνατόν να είναι ήπια ή αντιθέτως πολύ έντονα ή και απειλητικά για τη ζωή του ασθενούς. Οι εκδηλώσεις αυτές

μπορεί να αντανakλούν υποκείμενη κινητική διαταραχή ή μπορεί να είναι το άμεσο αποτέλεσμα μεταβολικής διαταραχής. Η παθογένεση της κινητικής διαταραχής στο ΣΔ δεν έχει πλήρως διευκρινισθεί.

Σκοπός της παρούσας μελέτης, ήταν η εκτίμηση μιας σειράς διαφορετικών παραμέτρων που αφορούν την κινητικότητα του οισοφάγου και της ορθοπρωκτικής περιοχής (ΟΠΠ), σε μή επιλεγμένους ασθενείς από το εξωτερικό διαβητολογικό ιατρείο, άσχετα από την παρουσία ή όχι συμπτωμάτων ενδεικτικών κινητικής διαταραχής του οισοφάγου και της ΟΠΠ. Επίσης, έγινε συσχέτιση των ευρημάτων αυτών με τη διάρκεια της νόσου και την ταυτόχρονη ύπαρξη αυτόνομης και περιφερικής νευροπάθειας και μικροαγγειοπάθειας.

Μέθοδος: 20 υγιείς μάρτυρες και 38 ασθενείς με ΣΔ, υποβλήθηκαν σε στατική και 24ωρη μανομετρία καθώς και 24ωρη pHμετρία οισοφάγου. Οι ασθενείς διαχωρίστηκαν σε δύο επιμέρους ομάδες, ανάλογα με τη διάρκεια της νόσου (ΔΝ): Ομάδα με μικρή ΔΝ (7.2 ± 2.5 SDχρ. 8 άνδρες και 11 γυναίκες ηλικίας: 57 ± 18 SDχρ.) και ομάδα με μεγάλη ΔΝ (15.8 ± 18 SDχρ. 6 άνδρες και 13 γυναίκες ηλικίας: 62 ± 15 SDχρ.). Μία δεύτερη ομάδα 25 υγιών μαρτύρων (10 άνδρες και 15 γυναίκες ηλικίας: 62 ± 14 SDχρ.) και οι δύο ομάδες ασθενών που αναφέρθηκαν υποβλήθηκαν σε στατική μανομετρία της ορθοπρωκτικής περιοχής.

Αποτελέσματα: Οι ασθενείς με μεγάλης διάρκειας ΣΔ (>10χρ.), παρουσίασαν σημαντικά χαμηλότερο ύψος ($p < 0.01$), διάρκεια ($p < 0.05$), ταχύτητα ($p < 0.05$) και ισχύ περίστασης ($p < 0.05$) σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες. Η ίδια ομάδα ασθενών παρουσίασε χαμηλότερο ύψος ($p < 0.01$) και ισχύ περίστασης ($p < 0.05$) σε σχέση με την ομάδα με βραχεία ΔΝ. Οι ασθενείς με μεγάλης διάρκειας ΣΔ παρουσίασαν χαμηλότερη επίπτωση αποτελεσματικών περισταλτικών συσπάσεων ($p < 0.05$) και αυξημένη επίπτωση ταυτόχρονων συσπάσεων ($p < 0.05$), σε σχέση με τους υγιείς, όπως αυτό καταγράφηκε στην 24ωρη μανομετρία οισοφάγου. Οι ασθενείς, συνολικά, παρουσίασαν αυξημένη επίπτωση γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης σε σχέση με τους μάρτυρες ($p < 0.05$), ειδικά η ομάδα με μεγάλη διάρκεια νόσου. Όσον αφορά τα αποτελέσματα της ορθοπρωκτικής μανομετρίας, οι ασθενείς παρουσίασαν ελαττωμένες πιέσεις ηρεμίας και συγκράτησης ($p < 0.01$), επηρεασμένο ανασταλτικό ορθοπρωκτικό και

δερματοπρωκτικό αντανακλαστικό και ελαττωμένη ευαισθησία του ορθού στη διάταση ($p=0.004$) σε σχέση με τους υγιείς. Επιπρόσθετα, η ομάδα με $\Delta N > 10$ χρ. παρουσίασε σημαντική επίπτωση μικροαγγειοπάθειας ($p=0.04$) και αυτόνομης και περιφερικής νευροπάθειας ($p=0.002$), σημαντικά ελαττωμένες πιέσεις ηρεμίας και σύσφιξης ($52 \pm 16 \text{SDmmHg}$ vs $64 \pm 24 \text{SDmmHg}$; $p=0.03$ και $98 \pm 39 \text{SDmmHg}$ vs $124 \pm 54 \text{SDmmHg}$; $p=0.04$ αντίστοιχα), ελαττωμένο ύψος βραδέων κυμάτων ($7.3 \pm 3 \text{SDmmHg}$ vs $9.5 \pm 3.7 \text{SDmmHg}$; $p=0.03$), διαφυγή υγρού περιεχομένου του ορθού σε μικρότερους ενδοορθικούς όγκους ($p=0.003$) και ελαττωμένη απάντηση του έξω σφιγκτήρα κατά το δερματοπρωκτικό αντανακλαστικό ($29 \pm 14 \text{SDmmHg}$ vs $39 \pm 14 \text{SDmmHg}$; $p=0.05$), σε σχέση με την ομάδα με μικρή διάρκεια νόσου. Η ομάδα με $\Delta N > 10$ χρ. εκδήλωσε ταυτόχρονα σημαντικά αυξημένη επίπτωση ακράτειας κοπράνων ($p=0.008$).

Συμπέρασμα: Οι ασθενείς με μεγάλης διάρκειας ΣΔ, παρουσιάζουν σημαντική διαταραχή της λειτουργίας του οισοφάγου και της ορθοπρωκτικής περιοχής. Τα ευρήματα αυτά βρίσκονται σε συσχέτιση με την αυξημένη επίπτωση μικροαγγειοπάθειας και νευροπάθειας που παρατηρείται στην ομάδα αυτή των ασθενών.

SUMMARY

Impairment of esophageal and anorectal function in Diabetes Mellitus parallels the duration of the disease.

A wide variety of gastrointestinal abnormalities in any part of the digestive system can occur with Diabetes Mellitus (DM). Although symptoms may be subclinical, severe and life-threatening problems can occur. Manifestations

of diabetic dysmotility may represent the underlying motor abnormality or result from secondary metabolic derangements. The pathogenesis for motility disorders in diabetes remains unclear.

The aim of the study was to assess the different factors of esophageal and anorectal function in a series of consecutive, unselected diabetic patients who attended the outpatients clinic irrespective of the presence or absence of esophageal and anorectal disorders and to correlate the findings to the duration of the disease and the presence of autonomic or peripheral neuropathy and microangiopathy.

Method: Standard multiport esophageal manometry, 24h esophageal manometry and pH monitoring were performed in 20 healthy controls and 38 patients with Diabetes Mellitus. Patients were divided into two groups, according to the duration of the disease: group with a short duration (7.2 ± 2.5 SDyrs; 8 males and 11 females; age: 57 ± 18 SDyrs) and group with significantly ($p < 0.001$) longer duration (15.8 ± 5.6 SDyrs; 6 males and 13 females; age: 62 ± 15 SDyrs). Another group of 25 healthy controls (10 males and 15 females; age: 62 ± 14 SDyrs) and the two groups of patients had a standard multiport anorectal manometry carried out.

Results: Patients with long standing DM (>10 years), showed lower amplitude ($p < 0.01$), duration ($p < 0.05$), velocity ($p < 0.05$) and strength of peristalsis ($p < 0.05$) as compared to controls. The same group of patients showed lower amplitude ($p < 0.01$) and strength of esophageal peristalsis ($p < 0.05$) as compared to the group with a short duration of the disease (<10 years). Patients with long standing DM, demonstrated a lower incidence of effective peristaltic contractions on the 24h esophageal manometry ($p < 0.05$) as compared to controls and a higher incidence of simultaneous contractions ($p < 0.05$). Patients showed significantly increased incidence of Gastroesophageal Reflux Disease ($p < 0.05$), especially the group with long standing disease. As regards to the results of the anorectal manometry, patients showed lower resting and squeeze anal pressures ($p < 0.01$), impaired rectoanal inhibitory (RAIR) and ano-cutaneous reflexes (ACR), and reduced sensitivity in rectal distention ($p = 0.004$) as compared to controls. In addition, the group with long standing disease showed a significantly increased incidence of microangiopathy ($p = 0.04$) and autonomic and

peripheral neuropathy ($p=0.002$), significantly reduced basal and squeeze anal pressures ($52\pm 16\text{SDmmHg}$ vs $64\pm 24\text{SDmmHg}$; $p=0.03$ and $98\pm 39\text{SDmmHg}$ vs $124\pm 54\text{SDmmHg}$; $p=0.04$ respectively) , reduced amplitude of slow waves ($7.3\pm 3\text{SDmmHg}$ vs $9.5\pm 3.7\text{SDmmHg}$; $p=0.03$), anal leak in smaller rectal volumes ($p=0.003$) and reduced response of the anal sphincter at the ACR ($29\pm 14\text{SDmmHg}$ vs $39\pm 14\text{SDmmHg}$; $p=0.05$), as compared to the group with short duration of diabetes. The former group of patients exhibited a significantly higher incidence of faecal incontinence ($p=0.008$).

Conclusion: Patients with long standing DM, present with severely impaired function of the esophagus and both of the anal sphincters and the rectum. These findings could be attributed to the increased incidence of microangiopathy and autonomic and peripheral neuropathy observed in this subset of diabetic patients.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Σάββας Α.Π.: Οισοφάγος. Στην: Επίτομη Ανατομική του Ανθρώπου. Εκδοτικός Οίκος Αφών Κυριακίδη, Τόμος Α 298-302, Θεσσαλονίκη 1989
2. Μαντίδης Α.: Ανατομοφυσιολογικά δεδομένα της οισοφαγικής κινητικότητας. Σε: Διατριβή για διδακτορία 1-37, Αθήνα 1984

3. Pellegrini C, Way L: Esophagus and diaphragm. In Way (ed): Current Surgical Diagnosis and Treatment, ed 10th, Appleton & Lange: 411-440, 1994
4. David J Ott, Motility disorders of the esophagus, Radiologic Clinic of N. America 32: 1117-1133, 1994
5. Skinner D, Belsey R: Anatomy of the esophagus. In Skinner D, Belsey R (eds): Management of esophageal disease, W.B. Saunders Co: 9-19, 1988
6. Κασαπίδης Π.: Ανατομικά στοιχεία οισοφάγου. Σε: Διατριβή για διδακτορία 4-7, Αθήνα 1991
7. Meyer GW, Austin RM, Brady CE, et al: Muscle anatomy of the human esophagus. J Clin Gastroenterol 8: 131, 1986
8. Castell DO: Anatomy and physiology of the esophagus and its sphincters. In Castell DO, Richter JE, Dalton CB (eds): Esophageal Motility Testing. Elsevier, 13, N York 1987
9. Biancani P, Behar J: Esophageal motor function. In: Yamada (ed): Textbook of Gastroenterology, 2nd ed, JB Lippincott Co: 158-180, Philadelphia 1995
10. Chakkaphak S et al: Disorders of esophageal motility. Surg Gynecol Obstet 172: 325, 1991
11. Bosma JF, Donner MW, Tanaka E, et al: Anatomy of the pharynx pertinent to swallowing. Dysphagia 1: 23, 1986
12. Bonavina L, Khan NA, DeMeester TR: Pharyngoesophageal dysfunctions. Arch Surg 120: 541, 1985
13. Liberman-Meffert D, Allgower M, Schneid P, et al: Muscular equivalent of the esophageal sphincter. Gastroenterology 76:31-38, 1979
14. Biancani P, Zabinsky M, Kerstein M, Behar J: Lower esophageal sphincter mechanisms: anatomic and physiologic relationships of the esophagogastric junction of the cat. Gastroenterology 82 :475-486, 1982
15. Βασιλάκης ΣΙ, Φυσιολογία της κινητικής του οισοφάγου, Ηράκλειο 1989
16. Μαντίδης Α.: Φυσιολογία της στοματοφαρυγγικής και οισοφαγικής κινητικότητας. Σε: Μυοηλεκτρική και κινητική δραστηριότητα του πεπτικού σωλήνα, ΣΙ Βασιλάκης 1-24, Ηράκλειο 1989

17. Welch RW, Luckman K, Ricks DM, Drake ST, Gates GA: Manometry of the upper esophageal sphincter and its alternation in laryngectomy J Clin Invest 63:1036, 1979
18. Richter JE, Wu WC, Johns Dn, Blackwell JN, Nelson JL, Castell JA, Castell DO: Esophageal manometry in 95 healthy adult volunteers. Variability of pressures with age and frequency of abnormal contractions. Dig Dis Sci 32:583, 1987
19. June A, Castell MS, Castell DO: Upper esophageal sphincter and pharyngeal function and oropharyngeal (transfer) dysphagia. In: Gastroenterology Clin N America 25:35, 1996
20. Miller AJ: Neurophysiological basis of swallowing. Dysphagia 1:91,1986
21. Shiff T, Deatsch WW, Robertson K: Pharyngoesophageal muscle activity during swallowing in man. Laryngoscope 80:1,1970
22. Clouse RE: Motor disorders . In Sleisenger MH, Fordtran JS (eds): Gastrointestinal Disease, ed 5 ,vol 1:341, WB Saunders, Philadelphia , 1993
23. Sugarbaker DJ, Kearney DJ, Richards WG:Esophageal physiology and pathophysiology. Surg Clin N America 73: 1101-1116, 1993
24. Winans CS: Alteration of lower esophageal sphincter characteristics with respiration and proximal esophageal balloon distention. Gastroenterology, 62:380,1972
25. Heading RC: Normal esophageal function. In: Disorders of the esophagus Watson A, Celestin LR (eds), Pitman Publishing , London;3-12, 1984
26. Massey BT et al: Abnormal esophageal motility: An analysis of concurrent radiographic and manometric findings. Gastroenterology 101:344, 1991
27. Α. Μαντίδης :Σεμινάριο μανομετρίας πεπτικού.Σε πρακτικά 10ου Πανελληνίου Συνεδρίου Γαστρεντερολογίας, Αθήνα 1989
28. Olsson R, Kjellin O, Ekberg O: Videomanometric aspects of pharyngeal constrictor activity. Dysphagia 11(2):83-86, 1996
29. Hellemans J, Vantrappen G, Janssens J: Electromyography of the esophagus. In Vantrappen G, Hellemans J (eds): Diseases of the esophagus. N York, Springer Verlag, :270-285, 1974
30. Enzman ER, Harell GS, Zboralske FF: Upper esophageal responses to intraluminal distention in man. Gastroenterology 72:1292-1298, 1977

31. Christensen J: The esophagus In: Christensen J, Wingate DL(eds) A guide to gastrointestinal motility , Bristol, John Wright :75-100, 1983
32. Castell DO: Chest pain of undetermined origin: Overview of pathophysiology. *Am J Med* 92:2S 1992
33. Eslami MH, Richards WG, Sugarbaker DJ: Esophageal physiology. *Chest Surg Clin N America* 4: 635-652, 1994
34. Dods WJ, Hogan WJ, Real DP, Stewart ET, Arndorfer RC : A comparison between primary peristalsis following wet and dry swallows. *J Appl. Physiol.* 35:851,1973
35. Winship GH, Viegas De Andrade SR, Zboralske FF: Influence of bolus temperature on human esophageal motor function. *J Clin Invest.*49:243, 1970
36. Shaker A, Lang IM: Effect of aging on the deglutitive oral, pharyngeal and esophageal motor function. *Dysphagia* 9:221-228, 1994
37. Adamek RG, Wegener M, Wienbeck M, Gielen B: Long term esophageal manometry in healthy subjects. Evaluation of normal values and influence of age. *Dig Dis Sci.* 39:2069-2073, 1994
38. Nishimura N, Hogo M, Yamada M, Kawakami H, Heno M, Okuno W, Toyota T: Effect of aging on the esophageal motor functions. *J Smooth Muscle Res* 32:43-50,1996
39. Lydon SB, Dodds WJ, Hogan WJ et al: The effect of manometric assembly diameter in intraluminal esophageal pressure recording. *Dig Dis Sci* 20:968,1975
40. Vantrappen G, Clouse R, Corazziari E, Janssens J, Wienbeck M: A systematic approach to esophageal manometry. An outline of required measurements and technical standards. Roma 1988, Working Team Report No 18, 1988
41. Clouse RE, Hallett JL: Velocity of peristaltic propagation in distal esophageal segments. *Dig Dis Sci* 40:1311-1316, 1995
42. Hower GW, Gerchard DC, Castell DO: Human esophageal response to rapid swallowing: muscle refractory period or neural inhibition? *Am J Physiol* 24:6129,1981

43. Diamant NE: Physiology of the esophagus In: Physiology , diagnosis and treatment of GI Motility disorders, Champion MC, Mc Callum RW (eds) The Medicine Publishing Foundation :14, 1987
44. Gidda JS, Goyal RK,; Swallow evoked action potentials in vagal preganglionic efferents. *J Neurophysiol* 52:1169-1180, 1984
45. Burgess JN, Schlegel JF, Ellis Jr FH: The effect of denervation on feline esophageal function and morphology. *J Surg Res* 12:24,1972
46. Diamant N: Physiology of the esophagus. In Mc Callum RW, Champion MC (eds): *Gastrointestinal motility disorders*. Baltimore, Williams & Wilkins:1-15, 1990
47. Janssens J, De Wever I, Vantrappen G, Hellemans J: Peristalsis in smooth muscle esophagus after transection and bolus deviation. *Gastroenterology* 71:1004-1009,1976
48. Christensen J, Arthur C, Conklin JL, : Some determinants of latency of off- response to electrical field stimulation in circular layer of smooth muscle of opossum esophagus. *Gastroenterology* 77:677-681, 1979
49. Dektor DL, Ryan JP: Transmembrane voltage of opossum esophageal smooth muscle and its response to electrical stimulation of intrinsic nerves. *Gastroenterology* 82:301-308,1982
50. Cayabyab FS, Daniel EE: K⁺ channel opening mediates hyperpolarizations by nitric oxide donors and IJPs in opossum esophagus. *Am J Physiol* 268;G831-42,1995
51. Guslandi M: Nitric oxide; an ubiquitous actor in the gastrointestinal tract. *Dig Dis Sci* 12:28-36,1994
52. Richards WG, Stamler JS, Kobzik L, Sugarbaker DJ: Role of nitric oxide in human esophageal circular smooth muscle in vitro. *J Thorac Cardiovasc Surg* 110(10):157-164,1995
53. Jury J, Boev KR, Daniel EE: Nitric oxide mediates outward potassium currents in opossum esophageal circular smooth muscle. *Am J Physiol* 270(6 Pt 1):G932-938, 1996
54. Uddman R, Aluments J, Ednensson L, et al: Peptidergic (VIP) innervation of the esophagus. *Gastroenterology*, 75:5,1978
55. Lyzenas E, Abrahamson H: Beta adrenergic influence on esophageal peristalsis in man. *Gut* 27:260-266, 1986

56. Aziz Q, Rothwell JC, Hamdy S, Barlow J, Thomson DJ. The topographic representation of esophageal motor function on the human cerebral cortex. *Gastroenterology*, 11(4): 855-862,1996
57. Aziz Q, Rothwell JC, Barlow J, Thomson DG: Modulation of esophageal responses to magnetic stimulation of the human brain by swallowing and by vagal stimulation. *Gastroenterology*, 109(5):1437-1445,1995
58. Richards WG, Sugarbaker DJ: Neuronal control of the esophageal function. *Chest Surg Clin N Am*, 5(1):157-171,1995
59. Hongo M, Tranbe M, McAllister RG, McCallum RW: Effects of nifedipine on esophageal motor function in humans. Correlation with plasma nifedipine concentrations. *Gastroenterology* 84:8,1984
60. Dodds WJ, Dent J, Hogan WJ, Arndorfer RC: Effect of atropine on esophageal motor function in humans. *Am J Physiol* 240:G290-296,1981
61. Thorpe J: Effect of propranolol on the lower esophageal sphincter in man. *Curr Med Res Opin* 7:91-95,1980
62. Ogilvie AL, Atkinson M: Influence of the vagus nerve upon the reflex control of the lower esophageal sphincter. *Gut* 25:253, 1984
63. Manthey MW, Massey BT, Arndorfer RC, Hogan WJ: Determinants of lower esophageal sphincter relaxation induced by esophageal balloon distension in humans. *Am J Physiol* 270:G 1022-1027,1996
64. Stein HJ, Liebermann- Meffert D, DeMeester TR, Siewert JR: Three dimensional pressure image and muscular structure of the human lower esophageal sphincter. *Surgery* , 117(6):692-698, 1995
65. Winans CS: Manometric asymmetry on the lower esophageal high pressure zone. *Am J Dig Dis* 22:348,1977
66. Dalton CB: The manometric study. In: Castell DO, Richter JE, Dalton C. (Eds): *Esophageal motility testing*. Elsevier:35-60,1988
67. Dodds WJ, Dent J, Hogan JW, Arnorfer RC: Effect of atropine on esophageal motor function in humans. *Am J Physiol* 240:G290-296, 1981
68. Hollis JB, Castell DO: Effects of cholinergic stimulation on human esophageal peristalsis. *J Appl Physiol*, 40:40-43, 1976
69. Heitman D, Mollez N: The effect of metoclopramide on gastroesophageal junction zone and the distal esophagus in man. *Scan J Gastroenterol* 5:621, 1970

70. Behar J, Biancani P: effect of oral metoclopramide on G-E reflux in the post cibal state. *Gastroenterology*, 70:331, 1976
71. Huppe D, Tromm A, Tegenthoff M, Faig J, Brunke F, Depka S, May B: Acute effect of metoclopramide on esophageal motility in diabetes mellitus. *Dtsch Med Wochenschr* 118(34-35): 1221`-1226,1993
72. Katschinski M, Wank U, Ducree M, Schirra J, Arnold R: Cisapride stimulates human esophageal motility. *Digestion* 56(2):153-158, 1995
73. Song CW, UM SH, Kim CD, Ryu HS, Hyun JH, Choe JG: Double-blind placebo – controlled study of cicapride in patients with nonspecific esophageal motility disorder accompanied by dylayed esophageal transit. *Scand J Gastroent.* 32(6):541-546,1997
74. Hongo M, Tranbe M, Mc Allister RG, Mc Callum RW; Effects of nifedipine on esophageal motor function in humans. Correlation with plasma nifedipine concetrations. *Gastroenterology* 84:8,1984
75. Smout AJ, Devore MS, Dalton CB, Castell DO: Effects of nifedipine on esophageal tone and perception of esophageal distention. *Dig Dis Sci* 37(4):598-602, 1992
76. Hongo JB, Traube M, McCallum RW: Comparison of effects of nifedipine, propantheline bromide and the combination on esophageal motor function in normal volunteers. *Dig Dis Sci* 29:300,1984
77. Christensen J: Effects of drugs on esophageal motility. *Arch Intern Med* 136:532,1976
78. Akbarali HI, Goyal RK: Effect of sodium nitropruside on Ca²⁺ currents in opossum circular muscle cells. *Am J Physiol* 266:G1036-1042,1994
79. Keshavarzian A, Muska B, Sundaresan R, Urban G, Fields J: Ethanol at pharmacologically relevant concentrations inhibits contractility of isolated smooth cells of cat esophagus. *Alcohol Clin Exp Res* 20(1):180-184,1996
80. Keshavarzian A, Zorub O, Sayeed M, Urban G, Sweeney C, Winship D, Fields J: Acute ethanol inhibits calcium influxes into esophageal smooth but not striated muscle: a possible mechanism for ethanol-induced inhibition of esophageal contractility. *J Pharmacol Exp Ther* 270(3):1057-1062,1994
81. Grande L, Monforte R, Ros E, Toledo-Pementel V, Estruch R, Lacima G, Urbano-Maruez A, Pera C: High amplitude contractions in the middle of the

- esophagus : a manometric marker of chronic alcoholism? *Gut* 38(5):655-662,1996
82. Scheiman JM, Patel PM, Henson EK, Nostrant TT: Effect of naproxen on gastroesophageal reflux and esophageal function: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 90(5):754-757,1995
 83. Galmiche A, Roze C, Scarpignato C, Galmiche JP: Nitric monoxide (NO), mediator of non adrenergic non cholinergic effects of the enteric nervous system and esophago-gastric motility. *Gastroenterol Clin Biol* 19(1):36-49,1995
 84. Konturek JW, Thor P, Lakaszyk A, Gabryelewicz A, Konturek SJ, Domschke W: Endogenous nitric oxide in the control of esophageal motility in humans. *Journal of Physiology & Pharmacology* 48(2):201-9,1997
 85. Chakder S, Rosenthal GJ, Rattan S: In vivo and in vitro influence of human recombinant hemoglobin on esophageal function. *Am J Physiol* 268(3Pt1):G443-450, 1995
 86. Willis S, Allescher HD, Stoschus B, Schusdziarra V, Classen M, Schumpelick V: *Z Gastroenterol* 32(11): 632-636,1994
 87. Lyrenas E, Sand C, Abrahamson H: Inhibitory effects of terbutaline on human esophageal peristalsis and development of tolerance. *Scand J Gastroenterol* 28(10):907-910,1993
 88. Marsh JK, Hoffman SM, Dmuchowski CF: Effect of intravenous midazolam on esophageal motility testing in normal human volunteers. *Am J Gastroenterol*, 88(6):860-863,1993
 89. Holtmann G, Kolbel CB, Ewers M, Giese A, Layer P: Effect of the prostaglandin E2 analog nocloprost on motility and acid clearance of the tubular esophagus in man. *Med Klin* 88 Suppl1: 2-4,1993
 90. Peeters TL, Bormans V, Vantrappen G: Comparison of motilin binding to crude homogenates of human and canine gastrointestinal smooth muscle tissue. *Regul Pept* 23:171-182,1988
 91. Pennathur A, Cioppi M, Fayad JB, Little AG: Erythromycin, motilin, and the esophagus. *Surgery*, 114(2):295-298,1993
 92. Peeters TL: Erythromycin and other macrolides as prokinetic agents. *Gastroenterology*, 105(6):1886-1899,1993

93. Sarna S, Rayn R, Brandon A: Erythromycin acts on presynaptic neurons to stimulate gastrointestinal motor activity (Abstract) *Gastroenterology* 100:A490,1991
94. Tzovaras G, Xynos E, Chrysos E, Mantides A, Vassilakis JS: The effect of intravenous erythromycin on esophageal motility in healthy subjects. *Am J Surg* 171(3):316-319,1996
95. Koutsoubi P, Epanomeritakis E, Tsiaoussis I, Kafetzakis A, Zoras O, Mantides A, Tzovaras G, Chrysos E, Xynos E, Vassilakis JS: The effect of erythromycin on esophageal motility is mediated by 5HT3 receptors. (Abstr.) *Gut*, 41(suppl3):A59,1997
96. Ohia SE, Cheung YD, Bieger D, Triggler CR: Pharmacological profile of the 5-hydroxytryptamine receptor that mediates relaxation of rat esophageal smooth muscle. *Gen Pharmacol*, 23(4):649-658,1992
97. Ford AP, Baxter GS, Eglen RM, Clarke DE: 5-Hydroxytryptamine stimulates cyclic AMP formation in the tunica muscularis mucosae of the rat esophagus via 5-HT4 receptors. *Eur J Pharmacol* 28;211(1):117-120,1992
98. Bybee D, Brown F, Georges L, et al: Somatostatin affects on lower esophageal sphincter function. *Am J Physiol* 237:E77-78,1979
99. Maher J, Olinde A, McGuigan J: Suppression of postprandial lower esophageal sphincter pressure and pancreatic polypeptide by duodenal exclusion. *J Surg Res*37:467-471,1984
100. Allescher HD, Stoschus B, Wunson E, Schusdzarra V, Classen M: Effect of human gastrin-17 with and without acid suppression on human esophageal motility. *Z Gastroenterol*, 33(7):385,391,1995
101. Τζοβάρας Γ. Η δράση φαρμακευτικών ουσιών στην κινητική συμπεριφορά του οισοφάγου. Διατριβή για διδακτορία, Ηράκλειο, 1996
102. Kadakia SC, De La Baume HR, Shaffer RT: Effects of transdermal nicotine on lower esophageal sphincter and esophageal motility. *Dig Dis Sci* 41(11):2130-4,1996
103. Gielkens HA, Lamers CB, Maslee AA: Effect if amino acids on lower esophageal sphincter characteristics and gastroesophageal reflux in humans. *Dig Dis Sci* 43(4):840-846,1998
104. Dent J, Holloway H: Esophageal motility and reflux testing. In: *Gastroenterology Cl N Am* 25(1):1996.

105. Davies HA, Evans KT, Butler F, et al: Diagnostic value of “bread - barium” swallow in patients with esophageal symptoms. *Dig Dis Sci* 28:1094-1100,1983
106. Ott DJ, Chen YM, Wu WC, et al: Radiographic and endoscopic sensitivity in detecting lower esophageal mucosal ring. *Am J Roentgenol* 147:261-265,1986
107. Kahrilas PJ, Dodds WJ, Hogan WJ, et al: Effect of peristaltic dysfunction on esophageal volume clearance. *Gastroenterology* 94:73-80,1988
108. Kahrilas PJ, Dodds WJ, Hogan WJ, et al: Esophageal peristaltic dysfunction in peptic esophagitis . *Gastroenterology* 91:897-904,1986
109. Massey BT, Dodds WJ, Hogan WJ, et al: Abnormal esophageal motility : an analysis of concurrent radiographic and manometric findings. *Gastroenterology* 101:344-354,1991
110. Richter JE, Castell DO: Gastroesophageal reflux. Pathogenesis , diagnosis and therapy. *Am J of Int Med* 97:93,1982
111. Ott DJ: Gastroesophageal reflux disease. *Radiol Clin North Am* 32:1147-1166,1994
112. Stein H, DeMeester T, Hinder R: Outpatients physiological testing and surgical management of foregut motility disorders, *Curr Probl Surg* July:418-555, 1992
113. Castell DO, Richter JE, Dalton CB: Esophageal Motility Testing. New York, Elsevier Science, 1987.
114. Ξυνός Ε. :Μέθοδοι μελέτης της κινητικής συμπεριφοράς του οισοφάγου. Σε:Μυοηλεκτρική και κινητική δραστηριότητα του πεπτικού σωλήνα. ΣΙ Βασιλάκης, Ηράκλειο, 1989.
115. Dodds WJ: Instrumentation and methods for intraluminal esophageal manometry. *Arch Intern Med* 136:515-523,1976
116. Lydon S, Dodds W, Hogan D, et al: The effect of manometric assembly diameter on intraluminal esophageal pressure recording. *Dig Dis Sci* 20:968-970,1975
117. Zaninotto G., DeMeester TR, Schwizer W: et al : The lower esophageal sphincter in health and disease. *Am J Surg* 155:104-111,1988

118. Hollis JB, Castell DO: Effect of dry swallows and wet swallows of different volumes on esophageal peristalsis. *J Appl Physiol* 38:1161-1164,1975
119. Schoeman MN, Holloway RH: Secondary esophageal peristalsis in patients with nonobstructive dysphagia. *Gut* 35:1523-1528,1994
120. Schoeman MN, Holloway RH: Integrity and characteristics of secondary esophageal peristalsis in patients with gastro-esophageal reflux disease. *Gut* 36:499-504,1995
121. Johnston PW, Johnston BT, Collins BJ, Collins JSA, Love AHG: Audit of the role of esophageal manometry in clinical practice. *Gut* 34:1158-1161,1993
122. Fuchs K, DeMeester T, Albertucci M: Specificity and sensitivity of objective diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Surgery* 102:575-580,1987
123. de Caestecker JS, Heading RC: Esophageal pH monitoring . *Gastroenterol Clin North Am* 19:645-669,1990
124. Tydgat G, Bennet J, Dent j, et al: Oesophageal pH monitoring -normal and abnormal. *Gastroenterol Int* 2:141-149,1989
125. Quigley EM: 24h pH monitoring for gastroesophageal reflux disease: Already standard but not yet gold? *Am J Gastroenterol* 87:1071-1075,1992
126. Vaezi MF, Richter JE: Synergism of acid and duodenogastroesophageal reflux in complicated Barrett s esophagus. *Surgery*, 117:699-704,1995
127. Fein M :Duodenogastroesophageal reflux parallels acid and not alkaline exposure in the esophagus and contributes to complications of reflux disease. *Am J Gastroenterol*, 91:1663-1664,1996
128. Dent J, Holloway RH, Toouli J, et al: Mechanisms of lower esophageal sphincter incompetence in patients with symptomatic gastroesophageal reflux. *Gut* 29:1020-1028,1988
129. Schoeman MN, Tippett MD, Akkermans LM, et al :Mechanisms of gastroesophageal reflux in ambulant healthy human subjects. *Gastroenterology* 108:83-91,1995
130. McLauchlan G, Rawlings JM, Lucas ML,et al: Electrodes for 24 hour pH monitoring-a comperative study. *Gut* 28:935-939,1987

131. Weusten BL, Smout AJ: Analysis of 24-h oesophageal ph and pressure recordings. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology.* 7(12):1147-51,1995
132. Ros E, Armengol X, Grande L, Toledo-Pimentel V, Lacima G, Sanz G: Chest pain at rest in patients with coronary artery disease. Myocardial ischemia, esophageal dysfunction, or panic disorders?. *Dig. Dis.& Sci.* 42(7):1344-53,1997
133. Emde C, Garner A, Blum AL: Technical aspects of intraluminal esophageal pH-metry in man: Current status and recommendations. *Gut* 28:1177-1188,1987
134. Johnson LF, DeMeester TR: Development of 24-hour intraesophageal pH monitoring composite scoring system. *J Clin Gastroentero* 8(Suppl 1):52-58,1986
135. Johnson F, Joelsson B, Isberg PE: Ambulatory 24 hour intraesophageal pH-monitoring in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Gut* 28:1145-1150,1987
136. Brasseur JG, Nadorp JHSM, Akkermans LMA, et al: Analysis of 24-hour esophageal pressure and pH data in unselected patients with noncardiac chest pain. *Gastroenterology* 99:1257-1264,1990
137. Singh S, Bradley LA, Richter JE: Determinants of esophageal "alkaline" pH environment in controls and patients with gastroesophageal reflux disease. *Gut* 34:309-316,1993
138. Stal P, Lindberg G, Ost A, Iwarzon M, Seensalu R: Gastroesophageal reflux in healthy subjects. *Scand J Gastroenterol* 2:121-128,1999
139. Vantrappen G, Janssens J: Recent studies on the pathophysiology and diagnosis of esophageal symptoms. *Scand J Gastroenterol* 25:34-41,1990
140. Tytgat GNJ: Oesophageal disorders and gastro-oesophageal reflux disease. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 11(1):9-11,1999
141. Knuff TE, Benjamin SB, Castell DO: Pharyngoesophageal (Zenker's) diverticulum: A reappraisal. *Gastroenterology* 82:734-736,1982
142. Katada N, Hinter RA, Hinter PR, Lund RJ, Perdakis G, Stalzer RA, McGinn TR: The hypertensive lower esophageal sphincter. *American Journal of Surgery* 172(5):439-42,1996

143. Vantrappen G, Janssens J : Disorders of esophageal motility. In: (ed): Diseases of the Gut and Pancreas . Misiewicz JJ, Pountner RE & Vemables CW. Blackwell Scientific Publications pp123-133, 1993
144. Clouse RE, Staiano A: Contraction abnormalities of the esophageal body in patients referred for manometry. *Dig Dis Sci* 28:784,1983
145. Leite LP, Johnston BT, Barrett J, Castell JA, Castell DO: Ineffective esophageal motility (IEM): The primary finding in patients with nonspecific esophageal motility disorder. *Dig Dis Sci* 42(9): 1859-65,1997
146. Anggiansah A, Bright NF, McCullagh M, Owen WJ: Transition from nutcracker esophagus to achalasia. *Dig Dis Sci* 35(9):1162-1166,1990
147. London RC, Ouyang A, Snape WJ, Cohen S: Provocation of esophageal pain by ergonovine or edrofonium. *Gastroenterology* 81:10,1981
148. Spastic disorders of the esophagus (review). *Gastroenterologist* 5(2):112-27,1997
149. Pasricha PJ, Rai R, Ravich WJ, Hendrix TR, Kalloo AN: Botulinum toxin for achalasia: long term outcome and predictors of response. *Gastroenterology* 110(5):1410-1415,1996
150. Katzka DA, Castell DO: Use of botulinum toxin as a diagnostic therapeutic trial to help clarify an indication for definitive therapy in patients with achalasia. *The Am J of Gastroenterology* 94(3):637-642,1999
151. Chan AC, Chung SC: Endoscopic surgery of the esophagus. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 9(8):761-5,1997
152. Patti MG, Pellegrini CA: Endoscopic surgical treatment of primary oesophageal motility disorders. *Journal of R.C.S. of Edinburgh* 41(3):137-42,1996
153. Donahue PE: Basic considerations in GERD. *Surg Cl N Am* 77(5):1017-1040,1997
154. Kahrilas PJ, Lin S, Manka M: The effect of hiatus hernia on gastro-oesophageal junction pressure. *Gut* 44:476-482,1999
155. DeMeester TR, Ireland AP: Gastric pathology as an initiator and potentiator of gastroesophageal reflux disease. *Dis Esophagus* 10:1-8,1997
156. Halloway RH, Penagini R, Blackshaw KA, Dent J: Transient lower esophageal sphincter relaxation. *Gastroenterology* 109:601-610,1995

157. Schoeman MN, Tippet MD , Akkermans LMA, Holloway R: Mechanisms of gastroesophageal reflux in ambulant healthy human subject. *Gastroenterology* 108:83-91,1995
158. Holloway RH, Tydgat GNJ, Boeckxstaens GEE: Involvement of nitric oxide in human transient lower esophageal sphincter relaxation esophageal primary peristalsis. *World J of Surgery* (in press)-1999
159. Ε Ξυνός: Στοιχεία ανατομικής της ορθοπρωκτικής περιοχής. Σε: ΣΙ Βασιλάκης, Μυοηλεκτρική και κινητική δραστηριότητα του πεπτικού σωλήνα, Ηράκλειο 1989
160. Nivatvongs S, Stern HS, Fryd DS: The length of the anal canal. *Dis Colon Rectum* 24:600-601,1981
161. Ε Χρυσός : Η δράση φαρμακευτικών ουσιών στην κινητική συμπεριφορά της ορθοπρωκτικής περιοχής. Διατριβή για διδακτορία, Ηράκλειο 1994
162. Fleshman JW: Anorectal Motor Physiology and Pathophysiology. *Surg Clin North Am* 73(6):1245-1265,1993
163. Wood BA: Anatomy of the anal sphincters and pelvic floor. In Henry MM, Swash M (eds): *Coloproctology and the pelvic floor*, ed 2. Oxford, Butterworth-Heinemann, pp 3-19,1992
164. Fenner DE, Kriegshauser JS, Lee HH, Beart RW, Weaver A, Cornella JL: Anatomic and physiologic measurements of the internal and external anal sphincters. *Obstr. & Gyn.* 91(3):369-74,1998
165. Nielsen MB, Pedersen JF: Changes in the anal sphincter with age. An endosonographic study. *Acta Radiol.* 37:357-61,1996
166. Goligher JC, Hughes ESR: Sensibility of the rectum and colon: its role in the mechanism of anal continence. *Lancet* 1:543-547,1951
167. Lane RHS, Parks AG: Function of the anal sphincter following coloanal anastomosis. *Br J Surg* 64:596-599,1977
168. Sagar PM, Pemberton JH: Anorectal and pelvic floor function. In: *Gastroenterol Clin N Am*, 25(1):163-182,1996
169. Kelly KA, Wolff BG, Pemberton JH, et al: Ileal pouch- anal anastomosis. *Curr Surg Probl* 29:59-132,1992
170. Siddharth P, Ravo B: Colorectal neurovasculature and anal sphincter In: *Surg Clin N Am* 68(6):1185-1200,1988

171. Duthie HL, Gairns FW: Sensory nerve endings and sensation in the anal region of man. *Br J Surg* 47:585-595,1960
172. Read MG, Read NW: The role of anorectal sensation in preserving continence. *Gut* 23:345-347,1982
173. Farouk R, Pemberton JH: Surgical options in ulcerative colitis. In *Surg Clin N Am*, 77(1):85-94,1997
174. Bartolo DCC, Duthie GS :Physiological studies following restorative proctocolectomy. In Nicholls J, Bartolo D, Mortensen N (eds): *Restorative proctocolectomy*, Oxford, Blackwell Scientific Publications, pp834-100,1993
175. Maxwell PR, Heriot AG, Davies DC: Anorectal sensation and continence (Review). *Scand J Gastroenterol* 2:113-116,1999
176. Frecner B, von Euler C: Influence of pundental block on function of the anal sphincters. *Gut* 16:482-489,1975
177. Meunier P, Mollard P: Control of the internal anal sphincter (manometric study with human subjects). *Pflugers Archiv* 370:233-239,1977
178. Burleigh DE, D,Mello A: Physiology and pharmacology of anal sphincter. In Henry MM, Swash M (eds): *Coloproctology and the pelvic floor*, ed 1. Oxford , Butterworth-Heinemann, pp22-40,1985
179. Rao SSC, Hatfield R, Soffer E, Rao S, Beaty J, Conklin JL: Manometric tests of anorectal function in healthy adults. *Am J Gastroenterol*, 94(3):773-783,1999
180. Hancock BD: Measurement of the anal pressure and motility. *Gut* 17:645-651,1976
181. Jameson JS, Chia YW, Kamm MA, Speakman CT, Chye YH, Henry MM: Effect of age , sex and parity on anorectal function. *Br J Surg* 81(11):1689-92,1994
182. Favetta U, Amato A, Interisano A, Pescatori M: Clinical , manometric and sonographic assessment of the anal sphincters. A comparative prospective study. *Int J of Colorectal Dis* 11(4):163-6,1996
183. Abercombie JF, Rogers J, Williams NS: Total anorectal reconstruction results in complete anorectal sensory loss. *Br J Surg* 83:57-59,1996
184. Gutenberg B, Kewenter J , Petersen I, Stener B: Anorectal function after major resections of the sacrum and bilateral or unilateral sacrifice of sacral nerves. *Br J Surg* 63:546-54,1976

185. Rasmussen OO: Anorectal function . *Dis Colon Rectum* 37:386-403,1994
186. Grotz RL, Pemberton JH, Levin KE: Rectal wall contractility in healthy subjects and in patients with chronic severe constipation. *Ann Surg* 218:761-768,1993
187. McNeil NI, Rampton DS: Is the rectum usually empty? A quantitative study in subjects with and without diarrhoea. *Dis Colon Rectum* 24:596-599,1981
188. Duthie HL, Bennett RC, : The relation of sensation in the anal canal to the functional anal sphincter: A possible factor in anal continence. *Gut* 4:179-182,1963
189. Miller R, Lewis GT, Bartolo DCC: Sensory discrimination and dynamic activity in the anorectum : Evidence using a new ambulatory technique. *Br J Surg* 75:1003-1007,1988
190. Freckner B, von Euler C: Influence of pudendal block on function of the anal sphincters. *Gut* 167:482-489,1975
191. Duthie HL: Dynamics of the rectum and anus. *Clin Gastroenterol* 4:467-477,1975
192. Bennett RC, Goligher JC: Results of internal sphincterotomy for anal fissure. *Br Med J* 2:1500-3,1962
193. Walker WA, Rothenberger DA, Goldberg SM: Morbidity of internal sphincterotomy for anal fissure and stenosis. *Dis Colon Rectum* 28:832-5,1985
194. Pernikoff BJ, Eisenstar TE, Rubin RJ, Oliver GC, Salvate EP: Reappraisal of partial lateral internal sphincterotomy. *Dis Colon Rectum* 37:1291-95,1994
195. Cook TA, Mortensen NJ: Management of faecal incontinence following obstetric injury . *Br J Surg* 85:293-9,1998
196. Sultan AH, Stanton SL: Occult obstetric trauma and anal incontinence. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 9:423-7,1997
197. Scharli AF, Kiesewetter WB: Defecation and continence : some new concepts. *Dis Colon Rectum* 33:650-3,1990
198. Ambroze WL, Pemberton JH, Bell AM, Brown ML, Zinsmeister AR: The effect of stool consistency on rectal and neorectal emptying . *Dis Colon Rectum* 31:1-7,1991

199. Hill J, Corson RJ, Brandon H, Redford J, Faragher EB, Kiff ES: History and examination in the assessment of patients with idiopathic faecal incontinence. *Dis Colon Rectum* 37:473-7,1994
200. Orrom WJ, Miller R, Cornes H, Duthie G, Mortinsen NJ, Bartolo DC: Comparison of anterior sphincteroplasty and postanal repair in the treatment of idiopathic faecal incontinence. *Dis Colon Rectum*, 34:305-10,1991
201. Hatjivassiliou CA, Carter KB, Finlay IG: Anorectal angle enhances faecal continence . *Br J Surg* 83:53-6,1996
202. Keighley MR, Winslet MC, Yoshioka K, Lightwood R: Discrimination is not impaired by excision of the anal transition zone after restorative proctocolectomy. *Br J Surg* 74:1118-21,1987
203. Read MG, Read NW: Role of anorectal sensation in preserving continence. *Gut* 23:345-7,1982
204. Read MG, Read NW, Haynes WG, Donnelly TC, Johnson AG: A prospective study of the effect of haemorrhoidectomy on sphincter function and faecal continence. *Br J Surg* 69:396-8,1982
205. Miller R, Bartolo DC, Mortensen NJ: New method for assessment of anal sensation and the continence mechanism. *Dis Colon Rectum* 31_433-8,1988
206. Haynes WG, Read NW: Anorectal activity in man during rectal infusion of saline: A dynamic assessment of the anal continence mechanism. *J Physiol* 330:45-56,1982
207. Womack NR, Williams NS, Holmfield JHM, et al : New method for the dynamic assessment of anorectal function in constipation. *Br J Surg* 75:48-52,1988
208. Womack NR, Williams NS, Holmfield JHM, et al: Anorectal function in the solitary rectal ulcer syndrome. *Dis Colon Rectum* 30:319-323,1987
209. Ambroze WL, Pemberton JH, Bell AM, et al: The effect of stool consistency on rectal and neorectal emptying. *Dis Colon Rectum* 34:1-7,1991
210. Drossman DA, Li Z, Andruzzi E, Temple RD, Talley NJ, Thompson WG, Whitehead WE, Janssens J, Funch-Jensen PL, Corazziani E, Richter JE, Koch GG: US householder survey of functional gastrointestinal disorders.

- Prevalence, sociodemography and health impact. *Dig Dis Sci* 38:1569-1580,1993
211. Carthy NJ, Moran B, Johnson CD: Anorectal physiology measurements are of no value in clinical practise. True or false ? *J R Coll Surg Engl* 76:276-280,1994
212. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on Anorectal Testing Techniques. *Gastroenterology* 116:732-760,1999
213. Sundbland M, Hallbook O, Sjodahl R: Anorectal manometry with a microtraducer. *Eur J Surg* 159(6-7):365-70,1993
214. Ferrara A, Pemberton JH, Grotz RL, Hanson RB: Prolonged ambulatory recording of anorectal motility in patients with slow transit constipation . *Am J Surg* 167:73-79,1994
215. Ho YH, Tan M: Ambulatory manometric findings in patients before and after haemorrhoidectomy. *Int J Colorectal Dis*, 12(5):296-7,1997
216. Braun JC, Treutner KH, Dreuw B, Klimaszewski M, Schumpelick V: Vectormanometry for the differential diagnosis of fecal incontinence. *Dis Colon Rectum* 37:989-996,1994
217. Rao SS, Patel RS: How useful are manometric tests of anorectal function in the management of defecation disorders? *Am J Gastroenterol* 92(3):469-75,1997
218. DeSouza NM, Kmiot WA, Hall AS, Burt M, Bartram CL, Bydder GM: High resolution magnetic resonance imaging of the anal sphincter using internal coil. *Gut* 37:284-287,1995
219. Ekberg O, Nylander G, Fork F: Defecography, *Radiology* 155:45-48,1985
220. Penninckx F, Debruyne C, Lestar B, Kerremans R: Observer variation in the radiological measurement of the anorectal angle. *Int J Colorectal Dis* 5:94-97,1990
221. Shorvon PJ, McHugh S, Diamant NE, Somers S, Stevenson GW: Defecography in normal volunteers: results and implications. *Gut* 30:1737-1749,1989
222. Hiltunen K, Kolehmainen H, Matikainen M: Does defecography help in diagnosis and clinical decision-making in defecation disorders? *Abdom Imaging* 19:355-358,1994

223. Sultan AH, Kamm MA, Talbot IC, Nicholls RJ, Bartram CL: Anal endosonography in identifying external sphincter defects confirmed histologically. *Br J Surg* 81:463-65,1994
224. Sultan AH, Nicholls RJ, Kamm MA, Hudson CN, Beynon J, Bartram CL: Anal endosonography and correlation with in vitro and in vivo anatomy. *Br J Surg* 80:508-11,1993
225. Burnett SJD, Speakman CTM, Kamm MA, Bartram CL: Confirmation of endosonographic detection of external anal sphincter defects by simultaneous electromyographic mapping. *Br J Surg* 78:448-50,1991
226. Enck P, vonGiesen HJ, Schafer A, Heyer T, Gantke B, Flesch S, Arendt G, Schmitz N, Frieling T: Comparison of anal sonography with conventional needle electromyography in the evaluation of anal sphincter defects. *Am J Gastroenterol*, 91(12):2539-43,1996
227. Felt-Bersma RJF, Poen AC, Cuesta MA, Meuwissen AGM: Referral for anorectal function evaluation: therapeutic implications and reassurance. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 11(3):289-294,1999
228. Speakman CTM: Pharmacology of the internal anal sphincter and abnormalities in faecal incontinence. *Eur J Gastroenterol & Hepatol*, 9(5):442-446,1997
229. Parks AG, Fishlock DJ, Cameron JDH, et al: Preliminary investigation of the pharmacology of the human internal anal sphincter. *Gut* 10:674-77,1969
230. Speakman CTM, Hoyle CHV, Kamm MA, et al: Abnormalities of the innervation of the internal anal sphincter in faecal incontinence. *Dig Dis Sci* 38:1961-69,1993
231. Gutierrez JG, Shah AN: Autonomic control of the internal anal sphincter in man. 5th International Symposium of Gastrointestinal Motility . Ed. By Van Trappen G. Belgium: Typoff Press363-373,1975
232. Burleigh DE, : Non-cholinergic, non- adrenergic inhibitory neurones in human internal anal sphincter muscle. *J Pharm Pharmacol* 35:258-60,1983
233. Chakder S, Rattan S: The entire VIP molecule is required for the activation of the VIP receptor: functional and binding studies on opossum internal anal sphincter smooth muscle. *J Pharmacol Exp Ther* 266(1):392-9,1993

234. Nurko S, Rattan S: Role of neuropeptide Y in the opossum internal anal sphincter . *Am J Physiol* 258:G59-G64,1990
235. Palmer RMJ, Ferridge AG, Moncada S: Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium – derived relaxing factor. *Nature* 327:524-26,1987
236. Hobbs AJ, Gibson A: L-Ng-nitro-arginine reduces nonadrenergic , noncholinergic relaxations of human gut. *Gastroenterology* 102:679-683,1992
237. Chakder S, Rattan S: Evidence for VIP-induced increase in NO production in myenteric neurons of opossum internal anal sphincter. *Am J Physiol* 270:492-7,1996
238. Kusunoki M, Shoji Y, Sakanoue Y, et al: γ -aminobutyric acid enhances the tone of human internal anal sphincter. *J Surg Res* 51:293-96,1991
239. Rasmussen OO, Hansen CR, Zhu BW, Christiansen J: Effect of octreotide on anal pressure and rectal compliance . *Dis Colon & Rectum*.39(6):624-27,1996
240. Langer JC, Birnbaum EE, Schmidt RE: Histology and function of the internal anal sphincter after injection of botulinum toxin. *J Surg Res* 73(2):113-6,1997
241. Chrysos E, Xynos E, Tzovaras G, et al: Effect of Nifedipine on Rectoanal Motility. *Dis Colon & Rectum* 39:212-216,1996
242. Weinstock M: Peripheral tissues. In *Narcotic Drugs Biochemical Pharmacology*. Ed. By Clouet DH, NY: Plenum Press:394,1971
243. Sun WM, Read NW, Verlinden M: Effects of loperamide oxide on gastrointestinal transit time and anorectal function on patients with chronic diarrhoea and faecal incontinence. *Scand J Gastroenterol*, 32(1):34-8,1997
244. The functional gastrointestinal disorders: diagnosis , pathophysiology and treatment. New York : Little , Brown , 1994
245. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-IV). 4th edition Washington, DC: American Psychiatric association, 1994
246. Thomson WG, Creed F, Drossman DA, Heaton KW, Mazzacca G: Functional bowel disease and functional abdominal pain. *Gastroenterol Int* 5:75-91,1992

247. Eckardt VF, Kanzier G: How reliable is digital examination for the evaluation of anal sphincter tone? *Int J Colorectal Dis* 8:95-97,1993
248. Sleisenger and Fordtran: Diabetes Mellitus and the GI Tract In(ed): *Gastrointestinal Disease vol 1 5th edition*. BF Scarshmidt , M Felomow, ass. Edit, 1993
249. Feldman M, Schiller LR: Disorders of gastrointestinal motility associated with Diabetes Mellitus. *Annals of Intern. Med.*, 98:378-384,1983
250. Horowitz M, Harding PE, Maddox A et al: Gastric and oesophageal emptying in insulin dependent diabetes mellitus. *J Gastroenterol Hepatol* 1:97-113,1986
251. Abrahamsson H : Gastrointestinal motility disorders in patients with diabetes mellitus. *J Intern. Med.* 237(4):403-9,1995
252. Pickup JC, Williams G: Gastrointestinal disorders in diabetes mellitus In(ed): *Textbook of Diabetes*, Blackwell Science Ltd,2nd ed, 1997
253. Katz LA, Spiro HM: Diabetes and the Gastrointestinal Tract In(ed): *Bockus, Gastroenterology*, 4th ed, 1989
254. Σταμπουλής Ε: Διαβητικές νευροπάθειες (μονογραφία), Αθήνα 1987
255. Duchen LW, Anjorin A, Watkins PJ, et al: Pathology autonomic neuropathy in diabetes mellitus. *Ann. Int. Med.* 92:301-303,1980
256. Schmidt RE, Plurad DA, Plurad SB, Cogswell BE, Diani AR , Roth KA: Ultrastructural and immunohistochemical characterization of autonomic neuropathy in genetically diabetic Chinese hamsters. *Lab. Invest.* 61:77,1989
257. Belai A, Lincoln J, Milner P, Burnstock G: Differential effect of streptozotocin –induced diabetes on the innervation of the ileum and distal colon. *Gastroenterology* 100:1024,1991
258. Lucas PD, Sardar AM: Effects of diabetes on cholinergic transmission in two rat gut preparations. *Gastroenterology*, 100:123,1991
259. Rathmann W, Enck P, Frieling T, Gries FA: Visceral afferent neuropathy in diabetic gastroparesis. *Diabetes Care* 14:1086-9,1991
260. Malagelada JR, Rees WDW, Mazzotta L, Gu VLW: Gastric motor abnormalities in diabetic and post-vagotomy gastroparesis: effect of metoclopramide and bethanicol. *Gastroenterology* 70:286-293,1980

261. Katz LA, Spiro HM: Gastrointestinal manifestations of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 275:1350-4,1966
262. Mandelstam P, Lieber A, Siegel CL, et al: The swallowing disturbance in patients with diabetic neuropathy gastroenteropathy. *Gastroenterology*, 56:1-12,1969
263. Rothstein RD: Gastrointestinal motility disorders in Diabetes Mellitus. *Am J Gastroenterol* 85:782-785,1990
264. Keshavaarzian A, Iber FL, Nasrallah S: Radionuclide esophageal emptying and manometric studies in diabetes mellitus. *Am J Gastroenterol* 82:625-31,1987
265. Murray FE, Lombard MB, Ashe J, Lynch D, Drury MI, O,Moore B, Lennon J, Crowe J: Esophageal function on Diabetes Mellitus with special reference to acid studies and relationship to peripheral neuropathy. *Am J Gastroenterol*, 82(9):840-843,1987
266. Innocenti R, Castagnoli A: Study of esophageal motility in diabetic patients using the scintigraphic method. *Minerva Dietol. Gastroenterol* 36:9,1990
267. Loo DF, Dodds WJ, Soergel KH,et al: Multiphased esophageal peristaltic pressure waves in patients with diabetic neuropathy. *Gastroenterology* 88:485-94,1985
268. De Boer SY, Masclee AAM, Lam WF, Lamers CBHW: Effect of acute hyperglycemia on esophageal motility and lower esophageal sphincter pressure in humans. *Gastroenterology*, 103:775-780,1992
269. Rayner CK, Smout AJPM, Sun WM, Russo A, Semmler J, Sattawatthamrong Y, Tellis N, Horowitz M: Effects of hyperglycemia on cortical response to esophageal distention in normal subjects. *Dig Dis Sci* 44(2):279-285,1999
270. Clouse RE, Lustman PJ, Reidel WL: Correlation of esophageal motility abnormalities with neuropsychiatric status in diabetics. *Gastroenterology* 90:1146-54,1986
271. Horowitz M, Maddox A, Harding PE, Maddern GJ, Chatterton BE, Wishart J, Shearman DJC: Effect of cisapride on gastric and esophageal emptying in insulin-dependent diabetes mellitus. *Gastroenterology* 92:1899-1907,1987

272. Tsai SC, Kao CH , Pan DY, ChangLai SP, Wang SJ: Effects of oral erythromycin on esophageal motility in patients with noninsulin –dependent diabetes mellitus. *KHIHKHTC*, 11(8):430-5,1995
273. Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF: The natural history of diabetic autonomic neuropathy. *Q J Med* 49:95-108,1980
274. Buysschaert M, Moulart M, Urbain JL, et al: Impaired gastric emptying in diabetic patients with cardiac autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 10:448-52,1987
275. Smith PH, Madson KL: Interactions between autonomic nerves and endocrine cells of the gastroenteropancreatic system,*Diabetologia* 20:314-24,1981
276. Britland ST, Young RJ, Sharma AK, Lee D, Ah-See AK, Clarke BF: Vagus nerve morphology in diabetic gastropathy. *Diabet Med* 7:780-7,1990
277. Yoshida MM, Schuffer MD, Sumi SM: There are no morphological abnormalities in the gastric wall or abdominal vagus in patients with diabetic gastroparesis. *Gastroenterology* 94:907-14,1988
278. Barnett JL, Owyang C: Serum glucose concentration as a modulator of interdigestive gastric motility. *Gastroenterology* 94:739-44,1988
279. Fraser R, Horowitz M, Dent J: Hyperglycaemia stimulates pyloric motility in normal subjects. *Gut* 32:475-478,1991
280. Ejiskjaer NT, Bradley JL, Buxton-Thomas MS, Edmonds ME, Howards ER, Purewal T, Thomas PK, Watkins PJ: Novel surgical treatment and gastric pathology in diabetic gastroparesis. *Diabetic Medicine* 16:488-495,1999
281. Loo FD, Palmer DW, Soergel KH, Kalbfleisch JH, Wood CM: Gastric emptying in patients with diabetes mellitus. *Gastroenterology* 86:485-94,1984
282. Mearin F, Camilleri M, Malagelada JR: Pyloric dysfunction in diabetics with recurrent nausea and vomiting. *Gastroenterology* 90:1912-25,1986
283. Mantides A, Stefanides G, Kioulanis J, Tzovaras G, Epanomeritakis E, Xynos E: Cutaneous electrogastrography for the assessment of gastric myoelectrical activity in type I diabetes mellitus. *Am J Gastroenterol* 92(7):1190-1193,1997

284. Samsom M, Jebbink RJ, Akkermans LM, van Berge-Henegouwen GP, Smout AJ: Abnormalities of antroduodenal motility in type I diabetes. *Diabetes Care* 19(1):21-7, 1996
285. Camilleri M, Malagelada JR: Abnormal intestinal motility in diabetics with the gastroparesis syndrome. *Eur J Clin Invest* 14:420-7, 1984
286. Kawagishi T, Nishizawa Y, Okuno Y, Shimada H, Inaba M, Konishi T, Morii H: Antroduodenal motility and transpyloric fluid movement in patients with diabetes studied using duplex sonography. *Gastroenterology* 107:403-409, 1994
287. Hahm JS, Park JY, Park KG, Ahn YH, Lee MH, Park KN: Gallbladder motility in diabetes mellitus using real time ultrasonography. *Am J Gastroenterol* 91(11):2391-4, 1996
288. Fiorucci S, Bosso R, Scionti L, Disanto S, Annibale B, Delle Fave G, Morelli A: Neurohumoral control of gallbladder motility in healthy subjects and diabetic patients with or without autonomic neuropathy. *Dig Dis Sci* 35(9):1089-1097, 1990
289. De Boer SY, Masclee AAM, Lam WF, Schipper J, Jansen JBMJ, Lamers CBHW: Hyperglycemia modulates gallbladder motility and small intestinal transit time in man. *Dig Dis Sci* 38:2228-2235, 1993
290. De Boer SY, Masclee AA, Lam WF, Lewmkes HH, Schipper J, Frohlich M, Jansen JB, Lamers CB: Effect of hyperglycemia on gallbladder motility in type I diabetes mellitus. *Diabetologia* 37(1):75-81
291. Dooley CP, Newli HM, Zeidler A, et al: Abnormalities of the migrating motor complex in diabetic with autonomic neuropathy and diarrhoea. *Scand J Gastroenterol* 23:217, 1986
292. Hackelsberger N, Schmidt T, Renner R, Widmer R, Pfeiffer A, Kaess H: Ambulatory long – term jejunal manometry in diabetic patients with cardiac autonomic neuropathy. *Neurogastroenterology & Motility* 9(2):77-83, 1997
293. Rosa-e-Silva L, Troncon LE, Oliveira RB, Foss MC, Braga FJ, Gallo Junior L: Rapid distal small bowel transit associated with sympathetic denervation in type I diabetes mellitus. *Gut* 39(5):748-56, 1996
294. Keshavarzian A, Iber FL: Intestinal transit in insulin –requiring diabetics. *Am J Gastroenterol* 81:257-260, 1986

295. Schmidt RE, Nelson JS, Johnson EM: Experimental diabetic autonomic neuropathy. *Am J Pathol* 103:210-25,1981
296. Valdovinos MA, Camilleri M, Zimmerman BR: Chronic diarrhoea in diabetes mellitus. Mechanisms and an approach to diagnosis and treatment. *Mayo Clinic Proc* 68:691-702,1993
297. Iber FL, Parveen S, Vandrumen M, Sood KB, Reza F, Serlovsky R, Reddy S: Relation of symptoms to impaired stomach, small bowel and colon motility in long – standing diabetes. *Dig Dis Sci* 38:45-50,1993
298. Sims MA, Hasler WL, Chey WD, Kim MS, Owyang C: Hyperglycemia inhibits mechanoreceptor –mediated gastrocolic responses and colonic peristaltic reflexes in healthy humans. *Gastroenterology* 108(2):350-9,1995
299. Katz LA, Kaufmann HJ, Spiro MM, et al: Anal sphincter pressure characteristics. *Gastroenterology* 52:513-518,1967
300. Read NW, Harford WV, Schmulen AC, et al: A clinical study of patients with faecal incontinence and diarrhoea. *Gastroenterology* 76:747-756,1979
301. Schiller LR, Santa Ana CA, Schmulen C, Hendler R, Harford WV, Fordtran JS: Pathogenesis of faecal incontinence in diabetes mellitus. *N Engl. J Med* 30:1666-1671,1982
302. Wald A, Tunuguntla AK: Anorectal sensorimotor dysfunction in faecal incontinence and diabetes mellitus *N Engl J Med* 17:1282-1287,1983
303. Caruana B, Wald A, Hindus J, Eidelman B: Anorectal sensory and motor function in neurogenic faecal incontinence . Comparison between multiple sclerosis and diabetes mellitus *Gastroenterology* 100:465-70,1991
304. Sun WM, Katsinelos P, Horowitz M, Read WR: Disturbances in anorectal function in patients with diabetes mellitus and faecal incontinence. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 8(10):1007-12,1996
305. Chey WD, Kim M, Hasler WL, Owyang C: Hyperglycemia alters perception of rectal distention and blunts the rectoanal inhibitory reflex in healthy volunteers. *Gastroenterology* 108(9):1700-8,1995
306. Russo A, Sun WM, Sattawatthamrong Y, Fraser R, Horowitz M, Andrews JM, Read NW: Acute hyperglycaemia affects anorectal motor and sensory function in normal subjects. *Gut* 41(4):494-9,1997

307. Rogers J, Levy DM, Henry MM, Mijewicz JJ: Pelvic floor neuropathy : a comparative study of diabetes mellitus and idiopathic faecal incontinence. *Gut* 29:756-761,1988
308. Jameson JS, Scott AND: Medical causes of faecal incontinence. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 9:428-430,1997

