

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ – ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΓΕΝΙΚΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ : ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Ε.ΞΥΝΟΣ

ΜΕΛΕΤΗ ΔΩΔΕΚΑΔΑΚΤΥΛΟ - ΓΑΣΤΡΙΚΗΣ
ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΗΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ ΣΤΑ
ΧΟΛΗΦΟΡΑ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ
ΤΟΥ ΠΥΡΗΝΙΚΟΥ ΙΑΤΡΟΥ
ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΥ Ι. ΦΟΥΝΤΟΥ

ΗΡΑΚΛΕΙΟ 2004

Στους Γονείς μου,

Στην Οικογένειά μου.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Βιογραφικό σημείωμα	4
Συντμήσεις	33
Πρόλογος	34
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
1. ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗΣ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗΣ ΣΤΟΜΑΧΟΥ-ΧΟΛΗΦΟΡΩΝ	
Α. Στόμαχος	37
Β. Εξωηπατικά χοληφόρα	38
2. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΚΙΝΗΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΧΟΥ ΚΑΙ ΤΟΥ ΛΕΠΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ	
Α. Ηλεκτρική δραστηριότητα γαστρεντερικής κινητικότητας	42
Β. Μηχανική/ συσπαστική δραστηριότητα γαστρεντερικής κινητικότητας	44
Γ. Φυσιολογία της κινητικότητας του λεπτού εντέρου	60
3. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΚΙΝΗΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΩΝ ΧΟΛΗΦΟΡΩΝ	
Α. Εξωηπατικά χοληφόρα	64
Β. Χοληδόχος κύστη- Ο ρόλος των ορμονών	65
Γ. Σφιγκτήρας του Oddi	73
4. ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΚΙΝΗΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΣΤΟΜΑΧΟΥ – ΔΩΔΕΚΑΔΑΚΤΥΛΟΥ	77
Συμπτώματα	81
Κλινικά σύνδρομα (γαστροπάρεση, λειτουργική δυσπεψία, εντερική ψευδοαπόφραξη, μετεγχειρητικές κινητικές διαταραχές, Δωδεκαδακτυλο ή εντερογαστρική παλινδρόμηση)	83
5. ΦΑΡΜΑΚΑ ΚΑΙ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΗ ΚΙΝΗΤΙΚΟΤΗΤΑ	
Α. Στόμαχος- Δωδεκαδάκτυλο	94
Β. Χοληφόρα	97
6. ΜΕΘΟΔΟΙ ΜΕΛΕΤΗΣ ΤΗΣ ΔΩΔΕΚΑΔΑΚΤΥΛΟ - ΓΑΣΤΡΙΚΗΣ ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΗΣ	
Δωδεκαδακτυλο-γαστρική παλινδρόμηση	101
Μέτρηση ενδογενών παραγόντων στο γαστρικό περιεχόμενο	102
Μέτρηση εξωγενών δεικτών στο γαστρικό περιεχόμενο - Επεμβατικές μέθοδοι	102
Μη επεμβατικές μέθοδοι (σπινθηρογραφική μέθοδος)	103
Ινοπτική – Φασματοφωτομετρική φορητή μέθοδος (Bilitec)	106
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	109
ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	111
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	113
ΣΥΖΗΤΗΣΗ	118
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	123
SUMMARY	124
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	125

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΟΝΟΜΑ : **ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ**
ΕΠΩΝΥΜΟ : **ΦΟΥΝΤΟΣ**
ΟΝΟΜΑ ΠΑΤΡΟΣ : **ΙΩΑΝΝΗΣ**
ΧΡΟΝΟΛΟΓΙΑ ΓΕΝΝΗΣΗΣ : **16 ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΥ 1948**
ΤΟΠΟΣ ΓΕΝΝΗΣΗΣ : **ΠΕΙΡΑΙΑΣ**
ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ : **ΕΓΓΑΜΟΣ, 2 ΠΑΙΔΙΑ**
ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΟΙΚΙΑΣ : **ΠΕΡΙΚΛΕΟΥΣ 18, ΠΕΙΡΑΙΑΣ, 185 36**
ΤΗΛΕΦΩΝΟ : **210 45.10.698**
ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΕΡΓΑΣΙΑΣ : **ΕΥΡΩΚΛΙΝΙΚΗ ΑΘΗΝΩΝ**
Τμήμα Πυρηνικής Ιατρικής
Αθανασιάδου 9, Αθήνα 115 21
Τηλ. 210 64.16.326

1. ΣΠΟΥΔΕΣ

1960 - 1966 : Ιωνίδειος Πρότυπη Σχολή - Πειραιάς
(Βαθμός «Λίαν Καλώς»).

1966 - 1972 : Ιατρική Σχολή Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσ/νίκης
(Βαθμός «Λίαν Καλώς»).

20 / 9 / 1972 : Ονομασία σε Σημαιοφόρο Ιατρό του Πολεμικού Ναυτικού.

1978 - 1979 : Master of Science Course στην Πυρηνική Ιατρική, Πανεπιστημίου
Λονδίνου.

31 / 10 / 1979 : Master of Science (MSc) degree in Nuclear Medicine, University
of London.

2. ΑΠΑΣΧΟΛΗΣΗ

1973 - 1975 : Υπηρεσία ως ιατρός σε πολεμικά πλοία.

1975 - 1977 : Εσωτερικός βοηθός Παθολογίας, Ναυτικό Νοσοκομείο Αθηνών.

1977 - 1978 : Εσωτερικός βοηθός Πυρηνικής Ιατρικής 401 ΓΣΝΑ, Στρατιωτικό
Νοσοκομείο Αθηνών.

- 1978** : Εσωτερικός βοηθός Πυρηνικής Ιατρικής, Νοσοκομείο Αλεξάνδρα.
(5 μήνες)
- 1978 - 1979** : St. Bartholomew's Hospital, Nuclear Medicine Department,
Director: Dr. Keith Britton
Master of Science in Nuclear Medicine University of London.
- 1979 - 1980** : Εσωτερικός βοηθός Πυρηνικής Ιατρικής, Νοσοκομείο Αλεξάνδρα.
(7 μήνες)
- 1980 - 1981** : Ιατρική Υπηρεσία στο Κέντρο Εκπαίδευσης Νεοσυλλέκτων
«ΠΑΛΑΣΚΑΣ».
- 1981 - 1985** : Τμηματάρχης Εργαστηρίου Πυρηνικής Ιατρικής, Ναυτικό
Νοσοκομείο Αθηνών.
- 1985 - 1986** : Μετεκπαίδευση στην «Πυρηνική Καρδιολογία» στο Washington
(1 έτος) University Medical Center, Mallinckrodt Institute of Radiology
Section Nuclear Medicine. St. Louis, Missouri, U.S.A.
Διευθυντής : Prof. Barry Siegel MD.
- 1986 - 1988** : Διευθυντής Εργαστηρίου Πυρηνικής Ιατρικής.
- 1988 - 1989** : Τμηματάρχης προσωπικού στη Διεύθυνση Υγειονομικού του
Γενικού Επιτελείου Ναυτικού.
- 1989 - 1991** : Διευθυντής Εργαστηρίου Πυρηνικής Ιατρικής, Ναυτικό
Νοσοκομείο Αθηνών.
- 1991 - 1992** : Διευθυντής Ναυτικού Νοσοκομείου Σαλαμίνας.
- 1992 - 1995** : Διευθυντής Εργαστηρίου Πυρηνικής Ιατρικής, Ναυτικό
Νοσοκομείο Αθηνών.
- 1995 - 1996** : Διευθυντής Ναυτικού Νοσοκομείου Κρήτης.
- 1997 - 1998** : Διευθυντής Εργ. Πυρηνικής Ιατρικής, Ναυτικό Νοσοκομείο
Αθηνών.
- 1998 - 1999** : Μέλος Ανώτατης Υγειονομικής Επιτροπής Ναυτικού (ΑΝΥΕ).
- Μάιος 1999** : Αποστρατεία με το βαθμό Αρχιπλοιάρχου (Ι).
- 1998 - σήμερα** : Διευθυντής Τμήματος Πυρηνικής Ιατρικής, ΕΥΡΩΚΛΙΝΙΚΗΣ
ΑΘΗΝΩΝ.

3. ΥΠΟΤΡΟΦΙΕΣ

1978 : Ίδρυμα Κρατικών Υποτροφιών για σπουδές στην Αγγλία (1 έτος).

1985 : Γενικό Επιτελείο Ναυτικού, για σπουδές στις Η.Π.Α. (1 έτος).

4. ΓΛΩΣΣΕΣ

Αγγλικά (First Certificate in English, “Lower”).

5. ΜΕΛΟΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΩΝ ΕΤΑΙΡΕΙΩΝ

- Ελληνική Εταιρεία Πυρηνικής Ιατρικής & Βιολογίας,
- Ευρωπαϊκή Εταιρεία Πυρηνικής Ιατρικής.

6. ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ

1. Clinical practice with I - 123.

Britton KE, Nimmon CC, Fountos A. , Shapiro B. , Londres S. , Elliot AT.

Proceedings of the British Institute of Radiology: New radiopharmaceutical including I - 123.

Middlesex Hospital Medical School, London, 14 Feb. 1979.

Br J. Rad 50 : 763 - 764, 1978.

2. The use of radionuclides in Kidney stone disease.

Fountos A

MSc Thesis University of London, Aug. 1979.

3. A Multiobserver comparison of 99m Tc 04 and I - 123 thyroid imaging.

Shapiro B., Britton KE. , Fountos A. , Granowska M. , Hawkins LA. , Kiriaki P. , Londres S. , Nimmon CC. , Poston S.

Eur J Nucl. Med. 6: 135 - 138, 1981.

4. Visualization of gall bladder and gut on ^{99m}Tc - MDP bone scintiscans.
Fountos A., Malamitsi J.
Progress in Radiopharmacology 1985. Martinus Nighoff Publishers edited by
Cox Ph, Limouris G, Woldring Mg. p. 263 - 270.
5. Sex related differences in serum gastrin concentrations and G - and D - cell
populations of the gastric mucosa in guinea pigs (experimental RIA and
immunocytochemical study). Kittas Ch. , Xynos E. , Neomakis E. , Fountos A. ,
Aroni K. , Vassilakis JS.
Br. J Exp. Path 67: 229 - 283, 1986.
6. Alterations in serum gastrin levels and antral G - and D - cell populations
following corticosteroids administration (RIA and immunocytochemical study in
guinea pigs).
Xynos E. , Vassilakis J.S. , Neonakis E. , Fountos A. , Kittas Ch.
Digestion 36 : 7 - 12, 1987.
7. Alterations in serum gastrin levels and antral G - and D cell populations
following extensive proximal small bowel resection.
(Radioimmunoassay and immunocytochemical study in dogs).
Vassilakis J.S. , Raptis S. , Xynos E. , Neonakis E. , Fountos A. , Kittas Ch.
Exp. Pathol 31 : 77 - 81, 1987.
8. Radiocesium Levels in Human Muscle Samples in Greece, one year after the
Chernobyl Accident.
Lyberis C. , Makrigiorgos G. , Sbonias E. , Polizois E. , Mortzos G. , Bacas A. ,
Fountos A.
Appl. Radiat Isot 39, No 2, 175 - 176, 1987.
9. Detection of coronary Artery Disease by Analysis of Ventricular Filling.
Miller Tom R., Fountos A. , Biello DR. , Lubbrook PA.

J Nucl Med 28: 837 - 843, 1987.

- 10.** Duodenogastric reflux after highly selective vagotomy. A quantitative prospective evaluation using 99m Tc - HIDA before and after the procedure.
Vassilakis J.S. , Xynos E. , Fountos A.
Hell J. Gastroenterol 1 : 123 - 128, 1988.
- 11.** Highly Selective vagotomy, closure of pylorus and Roux - en - Y androjejunosomy for duodenal ulcer patients with primary duodenogastric reflux.
Vassilakis J.S. , Xynos E. , Tjortjinis A. , Zoras O. , Fountos A.
Surg. Res. Comm. 7: 11 - 17, 1989.
- 12.** Enterogastric reflux after various types of antiulcer gastric surgery. Quantitation by 99m Tc - HIDA scintigraphy.
Xynos E. , Vassilakis J.S. , Fountos A. , Pechlivanides G. , Karkavitsas N.
Gastroenterology 101 : 991 - 998, 1991.
- 13.** Erythromycin Accelerates delayed gastric emptying of solids in patients after truncal vagotomy and pyloroplasty.
Xynos E. , Mantides A. , Papageorgiou A. , Fountos A. , Pechlivanides G. , Vassilakis J.S.
Eur. J. Surg. 158 : 407 - 411, 1992.
- 14.** Surgical Treatment of the Enterogastric Reflux Syndrome: Preoperative and Postoperative Estimation by 99m Tc - HIDA Scintigraphy.
Vassilakis J.S. , Xynos E. , Zoras O. , Pechlivanides G. , Fountos A.
Am. Surg. 58 : 787 - 791, 1992.
- 15.** Gallbladder emptying after antiulcer gastric surgery.
Pechlivanides G., Xynos E., Chrysos E. , Tzouvaras G., Fountos A.
Vassilakis J.S.
Am J. Surg. 168 : 335 - 339, 1994.

- 16.** Roux - Y gastrectomy severely disturbs gallbladder emptying.
Vassilakis J.S. , Pechlivanides G. , Fountos A. , Zoras O. J. , Xynos E.
J. Surg. Obst. 179 : 313 - 317, 1994.
- 17.** Reproducibility of gallbladder emptying scintigraphic studies.
Xynos E. , Pechlivanides G. , Zoras O. J. , Chrysos E. , Tzouvaras G. , Fountos A.
, Vassilakis J. S. J. Nucl. Med. 35 : 835 - 839, 1994.
- 18.** A composite score of enterogastric reflux. Quantitation on 99m Tc-HIDA scintigraphy.
Zoras O, Chrysos E, Tzouvaras G, Fountos A, Vassilakis JS, Xynos E.
Hepatogastroenterology. 42: 847-850, 1995.
- 19.** Mental stress - induced silent myocardial ischemia detected during ambulatory ventricular function monitoring.
Vassiliadis I. , Fountos A. , Papademetriou A. , Sbonias E.
International Journal of Cardiac Imaging. 2 : 4 , 1998.
- 20.** Exercise - induced myocardial perfusion abnormalities in Sickle β - Thalassemia: Tc 99m Tetrofosmin Gated SPECT Imaging Study.
Aessopos A., Tsironi M. , Vassiliadis I. , Farmakis D. , Fountos A. , Voskaridou E., Perakis A. , Defteraios S. , Loutradi A. , Loukopoulos D.
Am J Med 111: 355 - 360, 2001.
- 21.** Duodenogastric reflux after biliary surgery: Scintigraphic quantitation and improvement with erythromycin.
Fountos A, Chrysos E, Tsiaoussis J, Karkavitsas N, Zoras OJ, Katsamouris A, Xynos E
ANZ Journal of Surgery 73 (6): 400-403, 2003.

7. ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ

1. Συγκριτική σπινθηρογραφική και ακτινολογική μελέτη των καταγμάτων καταπόνησης.
Κουτουλίδης Κ. , Μόρτζος Γ. , Φούντος Α.
Ιατρ. Επιθ. Εν. Δυν. 14 : 541 - 543, 1980.
2. Ο παροδικός χαρακτήρας της υπερέκκρισης οξέος και υπεργαστριναιμίας μετά τη χορήγηση κορτικοστεροειδών.
(Πειραματική ραδιοανοσολογική μελέτη σε ινδικά χοιρίδια).
Ξυνός Ε. , Βασιλάκης Σ. Ι. , Φούντος Α. , Τζωρτζίνης Α.
Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής, 1985.
3. Εκτίμηση της νεφρικής προσβολής στην οξεία πυελονεφρίτιδα με το σπινθηρογράφημα με ^{99m}Tc - DMSA και σύγκριση σπινθηρογραφικών και ακτινολογικών ευρημάτων.
Ανδρουλακάκης Φ. , Νικολαΐδου Π. , Χαροκόπος Ε. , Μιχαλάκος Σ. , Καρπάθιος Θ. , Μπακόπουλος Χ. , Μαϊντάς Δ. , Φούντος Α.
Ιατρική 45 : 370 - 374, 1984.
4. Σπινθηρογράφημα αιμάτωσης μυοκαρδίου με θάλλιο - ^{201}Tl .
Φούντος Α.
Ιατρ. Επιθ. Εν. Δυν. 22 : 325 - 332, 1988.
5. Μέτρηση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης με ^{99m}Tc - DTPA.
Φούντος Α. , Σμπόνιας Ε. , Τσακαλάκης Κ. , Παρασκευόπουλος Α. , Μαρτίνος Δ.
Ιατρική 53 : 203 - 206, 1988.
6. Ευαισθησία και προγνωστική αξία του σπινθηρογραφήματος μυοκαρδίου στη στεφανιαία νόσο. Σύγκριση με τα ΗΚΓ και αγγειογραφικά ευρήματα.
Βασιλειάδης Ι. , Φούντος Α. , Σπανός Α.
Ελληνική Καρδιολογική Επιθεώρηση 4 : 256, 1988.

7. Διουρητικό υπερηχογράφημα : Μια νέα μέθοδος δυναμικής μελέτης των ουρητήρων.
Ανδρουλακάκης Φ. , Αντωνίου Α. , Μόρτζος Γ. , Μουρίκης Δ. , Μιχαήλ Β. , Φούντος Α. , Παυλίδης Π.
Ιατρική 55 : 161 - 164, 1989.
8. Τα ραδιοϊσότοπα στη λειτουργική απεικόνιση του ουροποιητικού συστήματος.
Φούντος Α.
Ελληνική Ουρολογία 1 : 215 - 222, 1989.
9. Ραδιοϊσοτοπική Κοιλιογραφία σε Ισορροπία.
Φούντος Α.
Ιατρ. Επιθ. Εν. Δυν. 24 : 65 - 74, 1990.
10. Συγκριτική μελέτη αλλεργικής και μη αλλεργικής χρόνιας ρινίτιδας.
Τερζής Τ. , Γρηγορέας Χ. , Παππάς Δ. , Φούντος Α. , Χρυσαιίτης Ι.
Ιατρ. Επιθ. Εν. Δυν. 24 : 283 - 288, 1990.
11. Στένωση πυελοουρητηρικής συμβολής : Η δύσκολη περίπτωση.
Αρχοντάκης Α. , Μιχαήλ Β. , Φούντος Α. , Ανδρουλακάκης Φ.
Ελληνική Χειρουργική 63 : 380 - 383, 1991.
12. Είναι η πνευματική καταπόνηση εκλυτικό αίτιο ισχαιμίας;
Μελέτη συνεχούς παρακολούθησης της Αριστερής κοιλίας με το Nuclear VEST.
Βασιλειάδης Ι. , Φούντος Α. , Παπαδημητρίου Αθ. , Σμπόνιας Ε. , Πρωτοπαπάς Γ.
Ελλ. Καρδιολ. Επιθ. 34 : 361 - 369, 1993.
13. Συσκευές, ραδιοφάρμακα στην εκτέλεση των ραδιοϊσοτοπικών εξετάσεων της καρδιάς.
Φούντος Α.
Ελλ. Καρδιολ. Επιθ. 35 (Συμπλ. Α) : Α84 - Α87, 1994.

- 14.** Μελέτη των αιμοδυναμικών μεταβολών της καρδιαγγειακής λειτουργίας που επισυμβαίνουν στο υπερβαρικό περιβάλλον.
Βασιλειάδης Ι, Φούντος Α, Ζαχαριάδης Β, Μπεςμέρτης Λ, Παπαδημητρίου Α.
Ιατρ. Επιθ. Εν. Δυν. 29 : 163 - 172, 1995.
- 15.** Το ειδικά προσαρμοσμένο στο νεογνό δυναμικό σπινθηρογράφημα για τη διαφορική διάγνωση της απόφραξης από τη μη αποφρακτική υδρονέφρωση.
Γαρούφη Α. , Φούντος Α. , Μιχαήλ Β. , Νικολαΐδου Π. , Αλικάτορα - Μπερέτη Α. , Καρπάθιος Θ. , Ανδρουλακάκης Φ.
Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής 13 (4) : 300 - 306, 1996.
- 16.** Μελέτες αιμάτωσης και λειτουργικότητας του μυοκαρδίου εν σειρά με νεώτερα ραδιοφάρμακα.
Φούντος Α.
Ελλ. Καρδιολ. Επιθ. (Συμπλ. Α) 38 : Α 204 - Α 208, 1997.
- 17.** Υπολογιστική δοσιμετρική μελέτη για την εφαρμογή ραδιοεπισημασμένων λιποσωμάτων στην ακτινοθεραπεία. (Μέρος Α).
Εμφιετζόγλου Δ. , Κωσταρέλος Κ. , Σμπόνιας Ε. , Παπαδημητρίου Α. , Φούντος Α.
Ελληνική Πυρηνική Ιατρική. 1 (4) : 240 - 246, 1998.
- 18.** Υπολογιστική δοσιμετρική μελέτη για την εφαρμογή ραδιοεπισημασμένων λιποσωμάτων στην ακτινοθεραπεία. (Μέρος Β).
Εμφιετζόγλου Δ. , Κωσταρέλος Κ. , Σμπόνιας Ε. , Παπαδημητρίου Α. , Φούντος Α.
Ελληνική Πυρηνική Ιατρική 2 (1) : 46 - 51, 1999.

8. ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

1. Η προγνωστική αξία του σπινθηρογραφήματος αιμάτωσης μυοκαρδίου στη στεφανιαία νόσο.
Βασιλειάδης Ι. , Φούντος Α.
9ο Ετήσιο Συνέδριο Ελληνικής Ακτινολογικής Εταιρείας.
Αθήνα, Νοέμβριος 1987.
2. Δωδεκαδακτυλογαστρική παλινδρόμηση πριν και μετά από υπερεκλεκτική βαγοτομή.
Ξυνός Ε. , Νούσης Γ. , Νεονάκης Ε. , Φούντος Α. , Μαντίδης Α. , Βασιλάκης Σ. Ι.
ΙΧ Πανελλήνιο Συνέδριο Γαστρεντερολογίας, Αθήνα.
Νοέμβριος 1987.
Ελληνική Γαστρεντερολογία (Suppl) 1987, 1:77 (Abstr), 1988.
3. Η εγχείρηση Roux - en - Y για την αντιμετώπιση του συνδυασμού υποτροπής έλκους, αλκαλικής γαστρίτιδας και συνδρόμου Dumping.
Βασιλάκης Σ. Ι. , Ξυνός Ε. , Νούσης Γ. , Νεονάκης Ε. , Φούντος Α. , Τζωρτζίνης Α.
ΙΧ Πανελλήνιο Συνέδριο Γαστρεντερολογίας, Αθήνα, Νοέμβριος 1987.
Ελληνική Γαστρεντερολογία (Suppl) 1987, 1:79 (Abstr), 1988.
4. Η γαστρική κένωση μετά από Roux - en - Y γαστρεκτομή.
Νούσης Γ. , Ξυνός Ε. , Βασιλάκης Ι. , Φούντος Α. , Χατζηνικολάου Λ., Νεονάκης Ε.
ΙΧ Πανελλήνιο Συνέδριο Γαστρεντερολογίας, Αθήνα, Νοέμβριος 1987.
Ελληνική Γαστρεντερολογία (Suppl) 1987, 1 : 104 (Abstr), 1988.
5. Η ευαισθησία του θαλλίου - 201 σπινθηρογραφήματος του μυοκαρδίου στη διάγνωση της στεφανιαίας νόσου.
Βασιλειάδης Ι. , Φούντος Α. , Βενέτης Χ. , Σπανός Α. , Σμπόνιας Ε. , Τζίμας Ι.
11ο Συνέδριο Ελληνικής Ακτινολογικής Εταιρείας, Αθήνα 1988.

6. Το σπινθηρογράφημα θαλλίου - 201 στην κόπωση προ και μετά από αγγειοπλαστική.
Σπανός Α. , Βασιλειάδης Ι. , Φούντος Α. , Μιχαηλίδης Α. , Μπίλης Α. , Σμπόνιας Ε.
Κουρούκλης Κ. , Τούτουζας Π.
10^ο Ετήσιο Συνέδριο της Ελληνικής Καρδιολογικής Εταιρείας,
Αθήνα 27 Σεπτεμβρίου 1988.
7. Ευαισθησία του σπινθηρογραφήματος μυοκαρδίου στη διερεύνηση προκαρδίου άλγους.
Βασιλειάδης Ι. , Φούντος Α. , Σπανός Α. , Καλλικάτζαρος Ι. , Στεφανάδης Κ. ,
Κουρούκλης Κ. , Τούτουζας Π.
10ο Ετήσιο Συνέδριο της Ελληνικής Καρδιολογικής Εταιρείας, Αθήνα 27
Σεπτεμβρίου 1988.
8. Το σπινθηρογράφημα θαλλίου στην εκτίμηση της στεφανιαίας νόσου. Συσχέτιση με ΗΚΓ και αγγειογραφικά ευρήματα.
Σπανός Α. , Φούντος Α. , Βασιλειάδης Ι. , Σμπόνιας Ε., Καλλικάτζαρος Ι. ,
Τεντολούρης Κ. , Στεφανάδης Κ. , Κουρούκλης Κ. , Τούτουζας Π.
10ο Ετήσιο Συνέδριο της Ελληνικής Καρδιολογικής Εταιρείας,
Αθήνα 27 Σεπτεμβρίου 1988.
9. Δωδεκαδακτυλογαστρική παλινδρόμηση μετά από στελεχιαία βαγοτομή και πυλωροπλαστική.
Ξυνός Ε. , Φούντος Α. , Μαντίδης Α. , Ντατσάκης Κ. , Πεχλιβανίδης Γ. ,
Παπαγεωργίου Α. , Νικολόπουλος Ν. , Βασιλάκης Σ.Ι.
Γαστρεντερολογικές Ημέρες, Θεσσαλονίκη, Μάιος 1989. Πρακτικά σελ. 18.
10. Ποσοτικός προσδιορισμός εντερογαστρικής παλινδρόμησης σε αρρώστους με Billroth II γαστρεκτομή.
Φούντος Α. , Ξυνός Ε. , Πεχλιβανίδης Γ. , Σμπόνιας Ε. , Βασιλάκης Ι.

- 2ο Πανελλήνιο Συνέδριο Πυρηνικής Ιατρικής, Αθήνα 9 - 10 Δεκεμβρίου 1989.
Πρακτικά σελ. 46.
- 11.** Μέτρηση της πρόσληψης του τεχνητίου ^{99m} στο θυρεοειδή αδένα.
Φούντος Α. , Σμπόνιας Ε. , Αστεριάδης Ι.
15ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, Αθήνα 9 - 13 Μαΐου 1989.
- 12.** Δωδεκαδακτυλογαστρική παλινδρόμηση σε αρρώστους με δωδεκαδακτυλικό έλκος.
Νικολόπουλος Ν. , Ξυνός Ε. , Φούντος Α. , Μαντίδης Α. , Νεονάκης Ε. ,
Ντατσάκης Κ. , Τζωρτζίνης Α. , Πεχλιβανίδης Γ. , Παπαγεωργίου Α. , Βασιλάκης
Σ.Ι.
10ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γαστρεντερολογίας, Αθήνα Οκτώβριος 1989.
Hellenic Journal of Gastroenterology, 1989 ; 2 : (4) (Suppl) 27 (35).
- 13.** Ποσοτική εκτίμηση της δωδεκαδακτυλογαστρικής παλινδρόμησης πριν και μετά
από χολοκυστεκτομή.
Φούντος Α. , Ξυνός Ε. , Σμπόνιας Ε.
16ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, Μάιος 1990.
- 14.** Εκτιμήσεις και συμπεράσματα από τη μελέτη θεμάτων ακτινοπροστασίας κατά
τη χρήση ιονίζουσών ακτινοβολιών στη διαγνωστική ιατρική.
Σμπόνιας Ε. , Λιμπέρης Κ. , Φούντος Α. , Μόρτζος Γ. , Αστεριάδης Ι.
1ο Πανελλήνιο Συνέδριο ακτινοπροστασίας, Αθήνα Οκτώβριος 1990.
- 15.** Ποσοτική ανάλυση της πρόσληψης θαλλίου από τους πνεύμονες σε ασθενείς με
στεφανιαία νόσο, που υποβάλλονται σε σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου με Tl -
201.
Βασιλειάδης Ι. , Φούντος Α. , Σμπόνιας Ε. , Κουρής Ν. , Καλλικάντζαρος Ι. ,
Αμπατζόγλου Κ. , Βενέτης Χ.
11ο Ετήσιο Συνέδριο Ελλ. Καρδιολογικής Εταιρείας, Αθήνα 1 Νοεμβρίου 1990.

- 16.** Ποσοτική ανάλυση του σπινθηρογραφήματος μυοκαρδίου με Tl - 201. Καθορισμός των φυσιολογικών και παθολογικών ορίων washout, σε ισχαιμία και έμφραγμα.
Φούντος Α. , Σμπόνιας Ε. , Πρωτοπαπάς Γ. , Βασιλειάδης Ι. , Μόρτζος Γ.
3ο Πανελλήνιο Συνέδριο Πυρηνικής Ιατρικής.
Θεσσαλονίκη, 11 Οκτωβρίου 1991.
- 17.** Εκτίμηση της τμηματικής ασυνέργειας σε στεφανιαία νόσο μετά από χορήγηση διπυριδαμόλης και διαδοχική απεικόνιση με ηχοκαρδιογράφημα και σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου με θάλλιο.
Φούντος Α. , Βασιλειάδης Ι. , Σμπόνιας Ε. , Πρωτοπαπάς Γ.
17ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, Αθήνα 7 - 11 Μαΐου 1991.
- 18.** Ηχοκαρδιογραφία φαρμακευτικής κόπωσης με διπυριδαμόλη στην εκτίμηση τμηματικής ασυνεργείας ασθενών με στεφανιαία νόσο. Συγκριτική μελέτη διαδοχικής εφαρμογής σπινθηρογραφήματος μυοκαρδίου με θάλλιο - 201.
Βασιλειάδης Ι. , Φούντος Α. , Σμπόνιας Ε. , Πατράνη Μ. , Πρωτοπαπάς Γ. , Βενέτης Χ.
12ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ελλ. Καρδιολογικής Εταιρείας,
Ρόδος 26 Σεπτεμβρίου 1991.
- 19.** Η ερυθρομυκίνη επιταχύνει τη γαστρική κένωση σε ασθενείς με δυσπεψία και / η με στελεχιαία βαγοτομή.
Μαντίδης Α. , Ξυνός Ε. , Φούντος Α. , Πεχλιβανίδης Γ., Παπαγεωργίου Α. , Γεωργόπουλος Ν. , Βασιλάκης Σ. Ι.
11ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γαστρεντερολογίας, Θεσ/νίκη 1991.
Hellenic Journal of Gastroenterology 1990 ; 3 (4) (Suppl) : 12 (A 40).
- 20.** Η επίδραση της ερυθρομυκίνης στη γαστρική κένωση των στερεών σε υγιή άτομα.
Μαντίδης Α. , Ξυνός Ε. , Φούντος Α. , Σμπόνιας Ε. , Πεχλιβανίδης Γ. , Παπαγεωργίου Α. , Βασιλάκης Σ.Ι.
11ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γαστρεντερολογίας, 1991, Θεσ/νίκη.

- 21.** Αιμοδυναμικές μεταβολές στη διάρκεια πνευματικής και σωματικής καταπόνησης.
Βασιλειάδης Ι. , Φούντος Α. , Κολιός Γ. , Παπαδημητρίου Α. , Σμπόνιας Ε.,
Πρωτοπαπιάς Γ.
18ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, Αθήνα, Μάιος 1992.
- 22.** Συχνότητα εμφάνισης παθολογικών ευρημάτων στο σπινθηρογράφημα αιμάτωσης μυοκαρδίου και στη δοκιμασία κόπωσης σε μονοαγγειακή και πολυαγγειακή στεφανιαία νόσο.
Βασιλειάδης Ι. , Βήχας Γ. , Δήμας Κ. , Φούντος Α. , Σπανός Α. , Βενέτης Χ. ,
Αντωνίου Α. , Σκαμπάς Ν. , Κασσωτάκης Ε.
14ο Ιατρικό Συνέδριο Ενόπλων Δυνάμεων.
Θεσσαλονίκη 29 Οκτωβρίου 1992.
- 23.** Ευαισθησία και προγνωστική αξία του σπινθηρογραφήματος αιμάτωσης μυοκαρδίου στη μελέτη ασθενών με στεφανιαία νόσο.
Βασιλειάδης Ι. , Βήχας Γ. , Δήμας Κ. , Φούντος Α. , Σπανός Α. , Βενέτης Χ. ,
Αντωνίου Α. , Σκαμπάς Ν. , Κασσωτάκης Ε. , Παπαδημητρίου Α. , Σμπόνιας Ε.
14ο Ιατρικό Συνέδριο Ενόπλων Δυνάμεων.
Θεσσαλονίκη 29 Οκτωβρίου 1992.
- 24.** Είναι η πνευματική καταπόνηση εκλυτικό αίτιο ισχαιμίας;
Μελέτη συνεχούς παρακολούθησης της λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας με το Nuclear VEST.
Βασιλειάδης Ι. , Φούντος Α. , Παπαδημητρίου Α. , Πρωτοπαπιάς Γ. , Δαουτάκη Χ.
14ο Ιατρικό Συνέδριο Ενόπλων Δυνάμεων.
Θεσσαλονίκη 29 Οκτωβρίου 1992.

- 25.** Είναι η πνευματική καταπόνηση εκλυτικό αίτιο ισχαιμίας; Μελέτη συνεχούς παρακολούθησης της λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας με το Nuclear VEST.
Βασιλειάδης Ι. , Φούντος Α. , Παπαδημητρίου Α. , Πρωτοπαπάς Γ. , Δαουτάκη Χ.
13ο Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο, Αθήνα 26 - 28 Νοεμβρίου 1992.
- 26.** Ευαισθησία και προγνωστική αξία του σπινθηρογραφήματος αιμάτωσης του μυοκαρδίου στη μελέτη ασθενών με στεφανιαία νόσο.
Βασιλειάδης Ι. , Αντωνίου Α. , Δήμας Κ. , Φούντος Α. , Σπανός Α. , Βενέτης Χ. , Βηχάς Γ. , Σκαμπάς Ν. , Παπαδημητρίου Α. , Κασσωτάκης Ε. , Σμπόνιας Ε.
13ο Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο, Αθήνα 26 - 28 Νοεμβρίου 1992.
- 27.** Η κένωση της χοληδόχου κύστης σε υγιείς και ασθενείς με δωδεκαδακτυλικό έλκος.
Πεχλιβανίδης Γ. , Τζοβάρας Γ. , Χρυσός Ε. , Μαντίδης Α. , Κασαπίδης Π. , Φούντος Α. , Ζώρας Ο. , Ξυνός Ε. , Νικολόπουλος Ν. , Βασιλάκης Σ. Ι.
13ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γαστρεντερολογίας, Ρόδος 13 - 17 Οκτωβρίου 1993.
Hellenic Journal of Gastroenterology 1993; 6 (Suppl) : 38 (A 151).
- 28.** Η κένωση της χοληδόχου κύστης μετά από στελεχιαία βαγοτομή.
Χρυσός Ε. , Τζοβάρας Γ. , Πεχλιβανίδης Γ., Πετράκης Ι., Φούντος Α., Μαντίδης Α., Νικολόπουλος Ν. , Ξυνός Ε. , Βασιλάκης Σ.Ι.
13ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γαστρεντερολογίας, Ρόδος 13 - 17 Οκτωβρίου 1993.
Hellenic Journal of Gastroenterology 1993; 6 (Suppl) : 38 (A 152).
- 29.** Μελέτη για τη μεταβλητότητα ερμηνείας μεταξύ παρατηρητών στη γνωμάτευση του σπινθηρογραφήματος νεφρών με Tc - 99m - DMSA.
Φούντος Α. , Μόρτζος Γ. , Μαλαμίτση Ι. , Παππάς Δ. , Παπαδημητρίου Αθ.
4ο Πανελλήνιο Συνέδριο Πυρηνικής Ιατρικής, Αθήνα 18 - 19 Φεβρουαρίου 1994.
- 30.** Διερεύνηση της βιωσιμότητας σε εμφραγματικά τμήματα μετά την επαναχορήγηση θαλλίου. Ποιοτική και ποσοτική εκτίμηση.

- Φούντος Α. , Βασιλειάδης Ι. , Παπαδημητρίου Αθ. , Σμπόνιας Ε. , Δήμας Κ. , Καλικάτζαρος Ι. , Τούτουζας Π.
4ο Πανελλήνιο Συνέδριο Πυρηνικής Ιατρικής, Αθήνα 18 - 19 Φεβρουαρίου 1994.
- 31.** Επαναληψιμότητα κένωσης χοληδόχου κύστης με σπινθηρογράφημα χοληφόρων με Tc - 99m - HIDA - γάλα.
Φούντος Α. , Ξυρός Ε. , Παπαδημητρίου Αθ. , Σμπόνιας Ε. , Πεχλιβανίδης Γ. , Χρυσός Ε., Βασιλάκης Σ. Ι.
4ο Πανελλήνιο Συνέδριο Πυρηνικής Ιατρικής, Αθήνα 18 - 19 Φεβρουαρίου 1994.
- 32.** Συνεχής παρακολούθηση των αιμοδυναμικών μεταβολών στη διάρκεια της παραμονής σε υπερβαρικό περιβάλλον ως προληπτικός δείκτης εκτίμησης της ασφάλειας των καταδύσεων και της προοπτικής θεραπευτικής εφαρμογής του στη στεφανιαία νόσο.
Βασιλειάδης Ι., Φούντος Α., Ζαχαριάδης Β., Μπεσμέρτης Λ., Παπαδημητρίου Α., Σμπόνιας Ε.
15ο Ιατρικό Συνέδριο Ενόπλων Δυνάμεων, Θεσσ/νίκη 10 - 13 Νοεμβρίου 1994.
- 33.** Η υπερβαρική οξυγονοθεραπεία στη στεφανιαία νόσο.
Βασιλειάδης Ι. , Φούντος Α. , Ζαχαριάδης Β. , Μπεσμέρτης Λ., Παπαδημητρίου Α., Νικολάου Α. , Σμπόνιας Ε.
15ο Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο, Αθήνα 3 - 5 Νοεμβρίου 1994.
- 34.** Η προγνωστική αξία του σπινθηρογραφήματος αιμάτωσης μυοκαρδίου με επαναχορήγηση στη μετά την επαναιμάτωση λειτουργική βελτίωση του μυοκαρδίου σε λαθροβίωση. Συγκριτική μελέτη προς το ηχοκαρδιογράφημα κόπωσης με ντομπουταμίνη.
Φούντος Α., Βασιλειάδης Ι., Παπαδημητρίου Α., Βενέτης Χ., Σμπόνιας Ε.
5ο Πανελλήνιο Συνέδριο Πυρηνικής Ιατρικής, Πάτρα 9 - 10 Μαρτίου 1996.
- 35.** Ευαισθησία και ειδικότητα του τομογραφικού σπινθηρογραφήματος μυοκαρδίου με Tc - 99m Tetrofosmin.

- Φούντος Α, Βασιλειάδης Ι, Παπαδημητρίου Α, Αντωνίου Α, Στογιόγλου Α, Μωραΐτης Σ, Σμπόνιας Ε, Παρήσογλου Γ.
6ο Πανελλήνιο Συνέδριο Πυρηνικής Ιατρικής, Αθήνα 4 - 5 Απριλίου 1998.
- 36.** Η συμβολή του σπινθηρογραφήματος μυοκαρδίου με GATED SPECT 99m Tc - tetrofosmin, στην εκτίμηση ασθενών με μικροδρεπανοκυτταρική αναιμία.
Φούντος Α., Βασιλειάδης Ι., Παπαδημητρίου Α. , Αίσωπος Α., Αντωνίου Α. , Τσιρώνη Μ., Σμπόνιας Ε., Παρήσογλου Γ.
6ο Πανελλήνιο Συνέδριο Πυρηνικής Ιατρικής, Αθήνα 4 - 5 Απριλίου 1998.
- 37.** Τομογραφική απεικόνιση SPECT αιμάτωσης του εγκεφάλου σε φυσιολογικά άτομα με Tc - 99m - ECD.
Φούντος Α., Παπαδημητρίου Α. Μπεςμέρης Λ., Σμπόνιας Ε., Παρήσογλου Γ., Κοβάτσης Λ., Πετρόπουλος Α., Μπουράμας Δ., Ζαχαριάδης Β.
5ο Πανελλήνιο Συνέδριο Πυρηνικής Ιατρικής, Αθήνα 4 - 5 Απριλίου 1998.
- 38.** Η επίπτωση της μετσχαιμικής μυοκαρδιακής αποπληξίας στο κλάσμα εξώθησης και στην τμηματική κινητικότητα στο καθοδηγούμενο από ΗΚΓ τομογραφικό σπινθηρογράφημα αιμάτωσης μυοκαρδίου (gated SPECT) με 99m Tc - furifosmin (Q12).
Βασιλειάδης Ι., Φούντος Α., Δήμας Κ., Σιδέρης Α.
20ο Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιολογίας, Κρήτη 14 Οκτωβρίου 1999.
Ελληνική Καρδιολογική Επιθεώρηση (Suppl) 40 Β, 1999.
- 39.** Το τομογραφικό σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου (gated SPECT) σε κόπωση και ηρεμία για ανάδειξη παρατεταμένης μετσχαιμικής αποπληξίας.
Φούντος Α., Βασιλειάδης Ι., Δήμας Κ., Σιδέρης Α., Μανιώτης Α., Βαλαής Ι.,
7ο Πανελλήνιο Συνέδριο Πυρηνικής Ιατρικής, Ηράκλειο 12 - 14 Μαΐου 2000.
- 40.** Αξιολόγηση της διασποράς της κοιλιακής επαναπόλωσης κατά την άσκηση, ως δείκτης για τη διάγνωση της στεφανιαίας νόσου.
Χάϊκος Π., Παπαδημητρίου Α., Φούντος Α., Βασιλειάδης Ι.
8ο Πανελλήνιο Συνέδριο Πυρηνικής Ιατρικής, Αθήνα 5 - 7 Απριλίου 2002.

9. ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΞΕΝΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

1. Σπινθηρογραφική μελέτη των καταγμάτων του σκαφοειδούς του καρπού.
Θεοδώρου Β., Φούντος Α., Συρμαλής Λ., Παϊβανάς Κ., Καραχάλιος Θ.
1ο Μικτό Διεθνές Συνέδριο της Ελληνικής Εταιρείας Χειρουργικής Ορθοπαιδικής και Τραυματολογίας - JUOT. Καβάλα, 18 - 20 Απριλίου 1985.
2. Evaluation of Doppler Ultrasound examination, Radionuclide venography and contrast venography in the clinical diagnosis of vein thrombosis.
Kodellas L., Flokas K., Fountos A., Pantzalis K.
1st Mediterranean Congress of Angiology
Corfu - Greece May 20 - June 3 1988.
3. Accuracy of detection ischemia by exercise Thallium - 201 imaging and electrocardiography in patients with a typical chest pain.
Vassiliadis J., Fountos A., Spanos A., Venetis C.
23rd Annual Scientific Meeting of the European Society for Clinical Investigation.
Athens 10 - 12 April 1989.
4. Dipyridamole perfusion imaging vs dipyridamole echocardiography test in the detection of regional wall motion abnormalities.
Vassiliadis I., Fountos A., Venetis V., Kallikatzaros I., Stefanadis C., Toutouzas P.
5th Annual Meeting of the Mediterranean Association of Cardiology and Cardiac Surgery.
Alexandria - Egypt, September 23, 1991.
5. Erythromycin accelerates the delayed gastric emptying in patients with functional dyspepsia.
Xynos E., Fountos A., Sbonias E., Mantides E., Vassilakis J.S.

Annual Congress of European Association of Nuclear Medicine. Vienna - Austria, September 1991.

- 6.** Scintigraphic and electrocardiographic features of Dipyridamole imaging in the detection of segmental coronary artery disease.

Vassiliadis I., Fountos A., Trikas A., kallikatzaros I., Stefanadis C., Toutouzas P.
1st International Congress of Nuclear Cardiology.
Cannes - France, 25 - 28 April 1993.

- 7.** Evidence of hibernating myocardium by Tl - 201 reinjection imaging in patients with totally occluded coronary vessels undergoing percutaneous transluminal angioplasty.

Vassiliadis I., Dimas K., Fountos A., Kallikatzaros I., Stefanadis C., Tsiamis E., Papadimitriou A., Toutouzas P.
15th Congress of the European Society of Cardiology.
Nice - France, August 29, 1993.

- 8.** Reproducibility of gallbladder emptying by Tc - 99m - HIDA Scintigraphy.

Pechlivanides G., Xynos E., Fountos A., Mantides A., Chrysos E., Vassilakis J.S.
European Congress of Gastroenterology, Barcelona, Spain, 1993.

- 9.** Gallbladder emptying after Billroth I or II gastrectomy.

Xynos E., Pechlivanides G., Fountos A., Zoras O., Tzovaras G., Vassilakis J.S.
European Congress of gastroenterology, Barcelona, Spain, 1993.

- 10.** Mental stress induced silent myocardial ischemia detected during ambulatory ventricular function monitoring.

Vassiliadis I., Fountos A., Venetis C., Papadimitriou A., Sbonias E., Protopapas G.
43rd Annual Scientific Session, American College of Cardiology, Atlanta, Georgia, March 13 - 17, 1994. JACC Feb 1994 : 1A - 484 A.

- 11.** Left ventricular changes during mental and exercise test.
Vassiliadis I., Fountos A., Papadimitriou A., Sbonias E., Protopapas G.
4th International Congress of Non - invasive Cardiology, Limasol, Cyprus, Sept
1993.
- 12.** The effect of Hyperbaric oxygen treatment in left ventricular function in patients
with coronary artery disease.
Vassiliadis I., Fountos A., Zachariadis B.
2nd International Congress of Nuclear Cardiology.
Cannes - France, April 1995.
J Nucl Cardiology Vol 2, 2 - 1995.
- 13.** The Dobutamine Stress Echo vs SPECT Reinjection in the prediction of the
revascularization recovery.
Vassiliadis I., Venetis C., Fountos A., Dimas K., Mavrogeni S.
5 th International Conference in Non - invasive Cardiology.
Tel - Aviv, Israel 17 - 21 December 1995.
- 14.** Truncal vagotomy with gastrojejunostomy affects gallbladder emptying.
Xynos E., Pechlivanides G., Fountos A., Zoras O., Tzovaras G., Chryssos E.,
Petrakis J., Epanomeritakis E., Koutsoubi A., Vassilakis J.S.
European International Hepato - Pancreato - Billiary Association Congress,
25 - 28 May 1995, Athens, Greece.
- 15.** Exercise - induced Cardiac Perfusion abnormalities in patients with sickle β -
Thalassemia and normal coronary arteries.
Tsironi M., Aessopos A., Vassiliadis I., Voscaridou E., Stamatelos G., Perakis A.,
Fountos A., Papademetriou A., Loukopoulos D.
6th International Conference on Thalassemia and the Haemoglobinopathies and
8th Annual Thalassemia Parent and Thalassemics.
International Conference, 5 - 10 April, 1997, St. Paul's Bay, Malta.

- 16.** Prediction of Post - Revascularization functional Recovery with simultaneous, combined dobutamine Echocardiography and perfusion imaging.
Vassiliadis I., Fountos A., Papademetriou A., Dimas K., Kallikatzaros I., Sbonias E., Strebelas P., Koroneos A.
3rd International Conference of Nuclear Cardiology.
April 6, 1997, Florence, Italy.
J Nucl Cardiol (Suppl) Vol 4, No 1, Part 2, Jan - Febr. 1997.
- 17.** Assessment of myocardial perfusion and function in patients with sickle β -
Thalassemia with Tc - 99m tetrofosmin gated SPECT.
Vassiliadis I., Aessopos A., Fountos A., Tsironi M., Perakis G., Stamatelos D.,
Loukopoulos D.
19th Congress of the European Society of Cardiology, August 24, 1997,
Stockholm, Sweden. European Heart Journal (Suppl) 4 : 1997.
- 18.** Simultaneous assessment of exercise - induced abnormalities in myocardial
perfusion and regional wall motion using gated SPECT 99m - Tc - Tetrofosmin
in patients with sickle β - Thalassemia.
Vassiliadis I., Aessopos A., Fountos A., Tsironi M., Perakis G., Papademetriou
A., Loukopoulos D.
13th World Congress of Cardiology, April 26 - 30, 1998, Rio de Janeiro, Brazil.
J Am Coll Cardiol (Suppl) 4 : 1998.
- 19.** Duodenogastric reflux after biliary surgery. Scintigraphic quantitation and
improvement with erythromycin.
Fountos A, Karyotakis N, Tsiaoussis J, Karkanitsas N, Xynos E, Vassilakis JS
99th Annual Meeting of the American Gastroenterological Association. May 16-
22, 1998, New Orleans, LA Gastroenterology Vol 114, No 4, Part2, 1998
- 20.** Tetrofosmin gated SPECT Imaging for the evaluation of cardiac abnormalities in
sickle cell disease patients.
I.Vassiliadis., A.Fountos., A.Aessopos, M.Tsironi, A.Papademetriou, A.Perakis,
D. Loukopoulos.

4th International Conference of Nuclear Cardiology, April 18, 1999, Athens, Greece.

J Nucl Cardiol (Suppl) No 6, Jan - Feb 1999.

21. Coronary angioplasty of total occlusion in evidence of viability.

2nd International meeting of the Onassis Cardiac Surgery Center.

Vassiliadis I., Fountos A., Papademetriou A.

Book of abstracts. Athens, December 2000.

22. The effect of exercise - induced ischemia on left - ventricular function and regional wall motion on post stress gated myocardial perfusion tomogram with ^{99m}Tc - Q12.

Vassiliadis I., Fountos A., Dimas K., Sideris A., Chaikos P.

5th International Conference of Nuclear Cardiology, May 2-5 2001, Vienna, Austria.

J Nucl Cardiol (Suppl) No 8, 1, Febr. 2001.

23. Correlation of segmental perfusion abnormalities to corresponding QT dispersion in patients with single vessel disease.

Vassiliadis I., Chaikos P., Fountos A.

Vienna, Austria.

J Nucl Cardiol (Suppl) No 8, 1 Febr. 2001.

24. Prognostic value of a normal Tc - ^{99m}Tetrofosmin gated SPECT.

The role of functional capacity.

Vassiliadis I., Antoniou A., Fountos A., Stratos C., Georgoudis P., Papademetriou A., Spanos A., Papaioannou S., Strembelas P.

6th International Conference of Nuclear Cardiology, April 27 - 30, 2003, Florence, Italy.

J Nucl Cardiol (Suppl) No 10, 1, Febr. 2003.

10. ΔΙΑΛΕΞΕΙΣ, ΕΙΣΗΓΗΣΕΙΣ ΣΕ ΣΤΡΟΓΓΥΛΕΣ ΤΡΑΠΕΖΕΣ

1. Ομιλητής.

Η Πυρηνική ιατρική εις την καθ' ημέρα ιατρική πράξη, 1982.

Εκπαιδευτικό πρόγραμμα Ν.Ν.Α.

2. Ομιλητής.

Δυναμική ραδιοϊσοτοπική μελέτη νεφρών.

1ο Πανελλήνιο Συνέδριο νεώτερων μεθόδων Ιατρικής απεικόνισης, Αθήνα 1985.

3. Ομιλητής.

Μελέτη του ουροποιητικού συστήματος με ραδιοϊσότοπα.

Εκπαιδευτικό πρόγραμμα Εταιρείας Πυρηνικής Ιατρικής και Βιολογίας,

Αθήνα 1985.

4. Ομιλητής.

Ραδιοϊσοτοπικές μελέτες για το ουροποιητικό σύστημα.

Εκπαιδευτικό Πρόγραμμα Εταιρείας Πυρηνικής Ιατρικής και Βιολογίας.

Αθήνα, 1987.

5. Ομιλητής.

Επιλογή ραδιοϊσοτοπικών εξετάσεων σε ουρολογικά προβλήματα.

Εκπαιδευτικό Πρόγραμμα Ουρολογικής Κλινικής,

Νοσ. Παίδων Αγ. Σοφία, 1988.

6. Εισηγητής.

Εφαρμογές της Πυρηνικής Ιατρικής στη διαγνωστική προσέγγιση των κινητικών διαταραχών του γαστρεντερικού σωλήνα.

Σεμινάριο Απεικόνισης 10ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γαστρεντερολογίας,

Αθήνα 1989.

- 7. Εισηγητής.**
Συσκευές, ραδιοφάρμακα, τεχνικές στη μελέτη της καρδιάς.
Ετήσιο Συνέδριο Ομάδων Εργασίας Ελλ. Καρδιολογικής Εταιρείας,
Θεσσαλονίκη, 1990.

- 8. Ομιλητής.**
Ραδιοϊσοτοπικές μελέτες νεφρών.
Εκπαιδευτικό Πρόγραμμα Εταιρείας Πυρηνικής Ιατρικής και Βιολογίας.
Αθήνα, 1990.

- 9. Ομιλητής.**
Τα ραδιοϊσότοπα στη μελέτη του ουροποιητικού στα παιδιά.
Εκπαιδευτικό Πρόγραμμα Ουρολογικής Κλινικής,
Νοσ. Παίδων Αγ. Σοφία, 1990.

- 10. Ομιλητής.**
Ραδιοϊσοτοπικές μέθοδοι προσδιορισμού πειραματικής διήθησης.
Εκπαιδευτικό Πρόγραμμα Ουρολογικής Κλινικής,
Νοσ. Παίδων Αγ. Σοφία, 1991.

- 11. Εισηγητής**
Ανοσοσπινθηρογράφιση του κακόηθους μελανώματος.
Στρογγυλή Τράπεζα για το κακόηθες μελάνωμα.
NNA, 1991.

- 12. Ομιλητής.**
Τι νεώτερο στις ραδιοϊσοτοπικές μελέτες του ουροποιητικού στα παιδιά.
Εκπαιδευτικό Πρόγραμμα Ουρολογικής Κλινικής,
Νοσ. Παίδων Αγ. Σοφία, 1992.

- 13. Εισηγητής.**
Τα ραδιοϊσότοπα στη μελέτη των κινητικών διαταραχών του γαστρεντερικού.
Συζήτηση Στρογγύλης Τραπέζης.

1ο Παγκύπριο Συνέδριο Γαστρεντερολογίας.

Λευκωσία - Κύπρος, 1992.

14. Εισηγητής.

Η συνεισφορά των ραδιοϊσοτοπικών μελετών στις κινητικές διαταραχές του γαστρεντερικού.

Σεμινάριο Ελληνικής Γαστρεντερολογικής Εταιρείας, Αθήνα, 1993.

15. Εισηγητής.

Συσκευές, ραδιοφάρμακα στη μελέτη της καρδιάς.

Σεμινάριο Καρδιολογικής Κλινικής Πανεπιστημίου Κρήτης. Συζήτηση Στρογγύλης Τράπεζας. Ηράκλειο Κρήτης, 1993.

16. Εισηγητής.

Ραδιοϊσοτοπικός έλεγχος καρκίνου θυρεοειδούς.

N.N.A. Εκπαιδευτικό πρόγραμμα 1993 - 94, 30 Οκτ. 1993.

17. Εισηγητής.

Κλινική και εργαστήριο - Αμφίδρομη σχέση.

N.N.A. Εκπαιδευτικό πρόγραμμα 1993 - 94, 20 Νοεμ. 1993.

18. Εισηγητής.

Συσκευές, ραδιοφάρμακα στην εκτέλεση των ραδιοϊσοτοπικών εξετάσεων της καρδιάς.

Σεμινάριο Ομάδων Εργασίας Ελληνικής Καρδιολογικής Εταιρείας.

Αθήνα, 10 - 12 Φεβρουαρίου 1994.

19. Ομιλητής.

Ραδιοϊσοτοπικές τεχνικές στον έλεγχο των κινητικών διαταραχών του πεπτικού.

4ο Πανελλήνιο Συνέδριο Πυρηνικής Ιατρικής.

Αθήνα, 18 - 19 Φεβρουαρίου 1994.

- 20.** Οργανωτής Σεμιναρίου.
Ανίχνευση φλεγμονωδών εστιών με ραδιενεργά στοιχεία.
Μετεκπαιδευτικό πρόγραμμα Εταιρείας Πυρηνικής Ιατρικής.
Αθήνα 17 Ιουνίου 1995.
- 21.** Ομιλητής.
Ραδιοϊσοτοπικές μελέτες για τον έλεγχο των κινητικών διαταραχών του πεπτικού.
1ο Πολυθεματικό Ιατρικό Συνέδριο N.N.A., Αθήνα 21 - 23 Φεβρ. 1997.
- 22.** Ομιλητής.
Μελέτες αιμάτωσης και λειτουργικότητας του μυοκαρδίου εν σειρά με νεώτερα ραδιοφάρμακα.
Σεμινάριο ομάδων εργασίας Ελλ. Καρδ. Εταιρείας, Θεσσαλονίκη 7 Μαρτίου 1997.
- 23.** Ομιλητής.
Σύγχρονες εφαρμογές της Πυρηνικής Ιατρικής στην Καρδιολογία.
99m Tc - Tetrofosmin. Κλινική εμπειρία και δυνατότητες.
Μετεκπαιδευτικά μαθήματα Ακτινολογίας. Ηράκλειο Κρήτης, 19 Μαρτίου 1997.
- 24.** Ομιλητής.
Νέα παράγωγα τεχνητίου - Gated SPECT.
Σεμινάριο Ομάδων Εργασίας Ελλ. Καρδ. Εταιρείας, Αθήνα 6 - 7 Φεβρ. 1998.
- 25.** Ομιλητής.
Νεώτερα στη ραδιοϊσοτοπική διερεύνηση του ουροποιητικού στα παιδιά.
Μετεκπαιδευτικά μαθήματα Ουρολογικής Κλινικής Νοσ. Παίδων ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ.
Αθήνα 1η Απριλίου 1998.
- 26.** Ομιλητής.
Η συνεισφορά των ραδιοϊσοτοπικών εξετάσεων στη μελέτη του ουροποιητικού.
6ο Πανελλήνιο Συνέδριο Πυρηνικής Ιατρικής, Αθήνα 4 - 5 Απριλίου 1998.

- 27. Ομιλητής.**
Ραδιοϊσοτοπικές μελέτες οισοφάγου.
1ο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Κινητικότητας Γαστρεντερικού.
Δεκ. 1999, Ηράκλειο Κρήτης.
- 28. Ομιλητής.**
Κλινικές εφαρμογές ισοτοπικών τεχνικών «ποια ισοτοπική μελέτη και πότε;»
Σεμινάριο Ομάδων Εργασίας Ελλ. Καρδ. Εταιρείας, 24 - 27 Φεβρ. 1999, Αθήνα.
- 29. Ομιλητής.**
Η ερμηνεία του σπινθηρογραφήματος Gated SPECT.
Σεμινάριο Ομάδων Εργασίας Ελλ. Καρδ. Εταιρείας, 1 - 4 Μαρ. 2000, Αθήνα.
- 30. Πρόεδρος Στρογγύλης Τράπεζας.**
Ο ρόλος των απεικονιστικών μεθόδων στις παιδιατρικές παθήσεις.
7ο Πανελλήνιο Συνέδριο Πυρηνικής Ιατρικής.
Ηράκλειο Κρήτης, 12 - 14 Μαΐου 2000.
- 31. Ομιλητής.**
Σπινθηρογραφική μέτρηση γαστρικής κένωσης και διάβασης λεπτού εντέρου.
2ο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Κινητικότητας Γαστρεντερικού.
Βόλος, 13 - 16 Δεκ. 2000.
- 32. Ομιλητής.**
Σπινθηρογραφικός έλεγχος διάβασης παχέος εντέρου.
3ο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο στη Γαστρεντερική Κινητικότητα.
Ηράκλειο Κρήτης, 7 - 10 Νοεμβρίου 2001.
- 33. Πρόεδρος Στρογγύλης Τράπεζας.**
Τι νεώτερο στην πυρηνική ιατρική.
8ο Πανελλήνιο Συνέδριο Πυρηνικής Ιατρικής, Αθήνα 5 - 7 Απρ. 2002.

34. Ομιλητής.

Σπινθηρογραφικός έλεγχος διάβασης οισοφάγου.

4ο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο στη Γαστρεντερική Κινητικότητα.

Ναύπλιο, Δεκ. 2002.

35. Ομιλητής.

Σπινθηρογραφικός έλεγχος γαστρικής κένωσης και διάβασης λεπτού εντέρου.

5^ο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο στη Γαστρεντερική Κινητική.

Χανιά, Δεκέμβριος 2003.

36. Εισηγητής.

Nuclear Cardiology in the era of evidence based Medicine.

International Workshop in Nuclear Cardiology των ομάδων εργασίας της Ελλ.

Καρδιολ. Εταιρείας.

Θεσσαλονίκη 19-22 Φεβρουαρίου 2004.

11. ΣΥΓΓΡΑΦΗ ΚΕΦΑΛΑΙΟΥ ΣΕ ΒΙΒΛΙΟ

Φούντος Α.

Μελέτη του ουροποιητικού συστήματος με ραδιοϊσοτοπικές εξετάσεις.

Παιδιατρική Ουρολογία υπό Ανδρουλακάκη Φ. Α.

Εκδόσεις ΒΗΤΑ, 1993 Αθήνα.

12. ΒΡΑΒΕΙΑ

1. 2ο Βραβείο Ιατρικής Εταιρείας Αθηνών μετά χρηματικού επαίνου για την ερευνητική εργασία:

«Ποσοτική εκτίμηση της δωδεκαδακτυλογαστρικής παλινδρόμησης πριν και μετά από χολοκυστεκτομή».

16ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, Αθήνα Μάιος 1990.

2. Βραβείο μετά χρηματικού επαίνου για την ερευνητική εργασία:
«Είναι η πνευματική καταπόνηση εκλυτικό αίτιο ισχαιμίας; Μελέτη συνεχούς παρακολούθησης λειτουργικότητας αριστερής κοιλίας με το Nuclear VEST».
14ο Συνέδριο Ενόπλων Δυνάμεων. Θεσσαλονίκη 1992.

13. ΜΕΛΟΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑΣ

1988 - 1999 : Μέλος Εξεταστικής Επιτροπής, Ιατρικής Ειδικότητας Πυρηνικής Ιατρικής, στην Πάτρα.

14. ΟΡΓΑΝΩΣΗ ΣΥΝΕΔΡΙΩΝ

1991 : Μέλος Οργανωτικής Επιτροπής 3ου Πανελληνίου Συνεδρίου Πυρηνικής Ιατρικής, Θεσσαλονίκη.

1994 : Γραμματέας Οργανωτικής Επιτροπής 4ου Πανελληνίου Συνεδρίου Πυρηνικής Ιατρικής, Αθήνα, Πολεμικό Μουσείο.

ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ

1. ΕΚC : Ενδιάμεσα κύτταρα του Cajal
2. MMC : Μεταναστευτικό κινητικό σύμπλεγμα
3. ΓΕΣ : Γαστρεντερικό Σύστημα
4. ΔΓΠ : Δωδεκαδακτυλογαστρική Παλινδρόμηση
5. δ-ΔΓΠ : Δείκτης Δωδεκαδάκτυλο - Γαστρικής Παλινδρόμησης
6. ΟΠΔ : Ολική Παρεντερική Διατροφή
7. CCK : Χολοκυστοκινίνη

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η κτηθείσα γνώση, η τεχνολογική εξέλιξη και οι σύγχρονες διαγνωστικές μέθοδοι, συνέβαλλαν πολύ στη βαθύτερη κατανόηση των μηχανισμών της κινητικότητας του γαστρεντερικού συστήματος.

Η εμμονή δυσπεπτικών συμπτωμάτων μετά από επεμβάσεις στα χοληφόρα, σε ασθενείς με χολολιθίαση, είναι κοινή και γνωστή σε όλους. Πιστεύεται ότι πολλά απ' αυτά τα συμπτώματα οφείλονται στην δωδεκαδάκτυλο - γαστρική παλινδρόμηση.

Σκοπός της παρούσας διδακτορικής διατριβής ήταν η μελέτη της ποσοτικής εκτίμησης της δωδεκαδάκτυλο - γαστρικής παλινδρόμησης σε ασθενείς με χολολιθίαση, προ και μετά χολοκυστεκτομή, με ή χωρίς χοληδοχοδωδεκαδακτυλική αναστόμωση και ενδοσκοπική σφιγκτηροτομή για λιθίαση του χοληδόχου πόρου. Επιπλέον μελετήθηκε η δράση της ερυθρομυκίνης στην αυξημένη δωδεκαδάκτυλο - γαστρική παλινδρόμηση.

Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής συμβάλλουν σ' ένα βαθμό στην πληρέστερη κατανόηση μετεγχειρητικών παθοφυσιολογικών μηχανισμών στη χειρουργική των χοληφόρων.

Επίσης, η μείωση μέχρι και εξαφάνιση της δωδεκαδάκτυλο - γαστρικής παλινδρόμησης, μετά από μία και μόνη ενδοφλέβια χορήγηση ερυθρομυκίνης αξίζει περισσότερης μελέτης, σχετικά με την αντιμετώπιση των ασθενών με παθολογική δωδεκαδάκτυλο - γαστρική παλινδρόμηση.

Η παρούσα μελέτη έγινε αρχικά δεκτή ως poster στο 99th Annual Meeting of the American Gastroenterological Association May 16-22, 1998, New Orleans, LA.

Δεκτή για δημοσίευση έγινε στο περιοδικό Australian and New Zealand Journal of Surgery.

Θα ήθελα από αυτή τη θέση να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες σε όλους όσους με οποιοδήποτε τρόπο με βοήθησαν στην εκπόνηση αυτής της μελέτης. Συγκεκριμένα, θα ήθελα να ευχαριστήσω τα μέλη της τριμελούς επιτροπής για τη βοήθειά τους για την εκπλήρωση της διδακτορικής διατριβής μου.

Πρώτα απ' όλα τον Καθηγητή κ. Σ. Ι. Βασιλάκη, αρχικά εκλεκτό συνάδελφο απ' τις τάξεις του Πολεμικού Ναυτικού, όπου και αρχίσαμε μαζί, κάτω από σχετικά

δύσκολες συνθήκες, τη σπινθηρογραφική μελέτη των κινητικών διαταραχών του γαστρεντερικού, που κατόρθωσε να οδηγήσει τη μικρή επιστημονική ομάδα σε υψηλά επιστημονικά επίπεδα.

Ακολούθως, τον Αναπληρωτή Καθηγητή κ. Ε. Ξυνό, αρχικά εκλεκτό συνάδελφο στο Πολεμικό Ναυτικό, την ψυχή της επιστημονικής ομάδας μελέτης των κινητικών διαταραχών του γαστρεντερικού και βαθύ γνώστη του αντικειμένου.

Επίσης, ευχαριστώ θερμά τον Αναπληρωτή Καθηγητή κ. Ν. Καρκαβίτσα, Πυρηνικό Ιατρό, Διευθυντή του Εργαστηρίου Πυρηνικής Ιατρικής, όπου εκτελέστηκαν όλες οι σπινθηρογραφικές μελέτες, για την άψογη συνεργασία.

Θα ήθελα επίσης να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στους ιατρούς και τεχνολόγους του Εργαστηρίου Πυρηνικής Ιατρικής, για τη βοήθειά τους όσον αφορά στην εκτέλεση των σπινθηρογραφικών μελετών της διατριβής μου.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗΣ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗΣ ΣΤΟΜΑΧΟΥ- ΕΞΩΗΠΙΑΤΙΚΩΝ ΧΟΛΗΦΟΡΩΝ.

A. Στόμαχος.

Το μυϊκό τοίχωμα του στομάχου διακρίνεται σε τρεις στιβάδες, που δεν είναι πλήρεις σ'όλη την έκτασή τους. Είναι οι λείες μυϊκές ίνες της επιμήκους μυϊκής στιβάδας, οι λείες μυϊκές ίνες της κυκλοτερούς μυϊκής στιβάδας και η λοξή μυϊκή στιβάδα. Οι λείες μυϊκές ίνες της επιμήκους μυϊκής στιβάδας είναι αραιές κατά την πρόσθια και οπίσθια επιφάνεια του κεντρικού στομάχου και πυκνώνουν κατά μήκος των τόξων και το πρόσθιο και οπίσθιο τοίχωμα του άντρου και του πυλωρού. Οι λείες μυϊκές ίνες της μέσης κυκλοτερούς μυϊκής στιβάδας είναι ελάχιστες στην καρδιοοισοφαγική περιοχή και τον θόλο. Η στιβάδα αυτή παχύνεται σταδιακά από το άντρο προς τον πυλωρό. Η λοξή μυϊκή στιβάδα αποτελείται από δύο μυϊκές λωρίδες, που συνενούνται με τον κατώτερο οισοφαγικό σφιγκτήρα στο ύψος της καρδιακής εντομής του στομάχου και απλώνεται στο πρόσθιο και οπίσθιο τοίχωμα του κεντρικού στομάχου λοξά προς τα κάτω και το έλασσον τόξο, για να ενωθούν με τις μυϊκές ίνες της κυκλοτερούς μυϊκής στιβάδας.

Ο πυλωρός δεν αποτελεί απλό δακτύλιο. Οι μυϊκές του ίνες διατάσσονται σε δύο δακτυλίους, ένα κεντρικό, τον κεντρικό πυλωρικό δακτύλιο [ΚΠΔ] και ένα περιφερικό, τον περιφερικό πυλωρικό δακτύλιο [ΠΠΔ]. Αυτοί συγκλείνουν και συμφύονται μεταξύ τους κατά το έλασσον τόξο και αποκλείουν κατά το μείζον τόξο. Ο ΠΠΔ είναι ισχυρότερος, παχύτερος και μικροτέρου εύρους από τον ΚΠΔ. Το τμήμα που αφορίζεται μεταξύ των δύο δακτυλίων καλείται πυλωρικό τμήμα ή πυλωρικός σωλήνας. Υπάρχουν σημαντικές διαφορές του πυλωρικού τμήματος στα διάφορα είδη και αυτό δικαιολογεί πολλές αντικρουόμενες απόψεις σχετικά με τη φυσιολογία και την παθοφυσιολογία του πυλωρού[1-3].

Η ενδογενής νεύρωση του στομάχου διακρίνεται στο μυεντερικό και στο υποβλεννογόνιο νευρικό πλέγμα. Το μυεντερικό νευρικό πλέγμα βρίσκεται μεταξύ της επιμήκους και της κυκλοτερούς μυϊκής στιβάδος του στομάχου, επεκτεινόμενο μέσω του πυλωρού στο δωδεκαδάκτυλο. Είναι πλούσιο σε νευρικά γάγγλια. Οι νευρικές ίνες του μυεντερικού πλέγματος του στομάχου και δωδεκαδάκτυλου

περιέχουν ακετυλοχολίνη, αδρεναλίνη και νευροπεπτίδια, όπως το αγγειοδραστικό εντερικό πολυπεπτίδιο [VIP], η ουσία P [SP], οι εγκεφαλίνες [ENK], το νευροπεπτίδιο Y [NPY] και η γαλανίνη [GAL] [4, 5-7].

Το υποβλεννογόνιο νευρικό πλέγμα στερείται νευρικών γαγγλίων και τα νευρικά κύτταρα είναι ελάχιστα στην περιοχή του άντρου. Στον ΠΠΔ διακόπτεται και συνεχίζει στο δωδεκαδάκτυλο, που είναι πλούσιο σε νευρικά γάγγλια, που νευρώνουν τις μυϊκές ίνες του υποβλεννογονίου μυϊκού πλέγματος και τους αδένες του Brunner [4]. Η σημασία του στην κινητική συμπεριφορά του αντρο-πυλωρο-δωδεκαδακτυλικού άξονα είναι ασήμαντη.

Στο στόμαχο, αλλά και στον υπόλοιπο πεπτικό σωλήνα ευρίσκονται διάσπαρτα τα ενδιάμεσα κύτταρα του Cajal [EKC], που διακρίνονται σε α) τα EKC που βρίσκονται στο μυεντερικό πλέγμα και θεωρούνται οι βηματοδότες της λείας μυϊκής ίνας, ελέγχοντας τη συχνότητα και τη χρονική συσχέτιση των βραδέων κυμάτων. Οι απολήξεις των EKC του μυεντερικού πλέγματος έρχονται σε επαφή με άλλα EKC, με τις λείες μυϊκές ίνες και με παρακείμενα νεύρα [4,8,9], και β) τα EKC της κυκλοτερούς μυϊκής στιβάδας που θεωρούνται υπεύθυνα για την παραγωγή και απελευθέρωση ανασταλτικών της λείας μυϊκής ίνας νευροπεπτιδίων και βρίσκονται σε επαφή με λείες μυϊκές ίνες αλλά κυρίως με παρακείμενα νευρικά κύτταρα [4,9]. Κύτταρα EKC υπάρχουν και στον πυλωρό και θεωρούνται οι βηματοδότες του πυλωρού και είναι υπεύθυνα για την ανεξάρτητη από τον υπόλοιπο στόμαχο και δωδεκαδάκτυλο τονική και φασική δραστηριότητα [4,10].

Πιστεύεται ότι οι χολινεργικές ίνες του μυεντερικού πλέγματος είναι υπεύθυνες για την ευδοτική και οι πεπτιδεργικές ίνες του μυεντερικού πλέγματος για την ανασταλτική κινητική αντανακλαστική απάντηση του πυλωρού [11]. Παρουσία νευρομυϊκών συνδέσεων μεταξύ πυλωρού-στομάχου και δωδεκαδακτύλου δεν έχουν ακόμη καταδειχθεί σε υπερμικροσκοπικό επίπεδο.

B.Εξωηπατικά χοληφόρα

Η χολή που παράγεται από τα ηπατοκύτταρα, διοχετεύεται διαμέσου δικτύου σωλήνων, του χοληφόρου δένδρου και με την παρεμβολή της χοληδόχου κύστης, προς το δωδεκαδάκτυλο, με σκοπό την πέψη των τροφών. Το χοληφόρο δένδρο αρχίζει από τις χολικές αύλακες στα ηπατοκύτταρα, και συνεχίζει με τους πόρους του Hering ή χολαγγειόλια, τους μεσολόβιους πόρους και τα μείζονα χολαγγεία. Τα

τελευταία τελικά σχηματίζουν τον αριστερό και δεξιό ηπατικό πόρο. Εδώ τελειώνει το ενδοηπατικό χολαγγειακό σύστημα.

Ο αριστερός και ο δεξιός ηπατικός πόρος συνενώνονται και σχηματίζουν τον κοινό ηπατικό πόρο. Ακολούθως, ο κοινός ηπατικός πόρος ενώνεται με τον κυστικό πόρο, σε οξεία γωνία και σχηματίζουν τον χοληδόχο πόρο, μήκους 8cm και διαμέτρου 0,5cm, που πορεύεται μέσα στον ηπατοδωδεκαδακτυλικό σύνδεσμο μαζί με την πυλαία φλέβα και την ηπατική αρτηρία. Στη συνέχεια πορεύεται πίσω από το δωδεκαδάκτυλο, στο όριο 1ης-2ης μοίρας του, και στη συνέχεια πίσω ή διαμέσου της κεφαλής του παγκρέατος και διατιτραίνει την κατιούσα μοίρα του δωδεκαδακτύλου στο μέσον της και στο όριο οπισθίου και έσω τοιχώματος, σε απόσταση 8-10cm από τον πυλωρό. Στο σημείο της εκβολής του χοληδόχου πόρου στο δωδεκαδάκτυλο, και αφού στο 85% των περιπτώσεων προηγηθεί κοινό τμήμα με τον κύριο παγκρεατικό πόρο μήκους 2-7mm, σχηματίζεται μικρή θηλώδης προεξοχή του βλεννογόνου, το φύμα του Vater [12,13,14].

Ο κοινός ηπατικός πόρος στερείται λείων μυϊκών ινών. Το τοίχωμά του αποτελείται εξωτερικά από ινώδη χιτώνα και εσωτερικά από βλεννογόνο με επιθήλιο κυλινδρικό. Στον ινώδη χιτώνα κατασκηνώνουν σωληνοκυψελώδεις αδένες, που εκβάλλουν στην επιφάνεια του επιθηλίου. Ο χοληδόχος πόρος έχει την ίδια υφή με τον κοινό ηπατικό, με τη διαφορά ότι κάτω από το επιθήλιο έχει σπειροειδή διάταξη, σχηματίζοντας το σφιγκτήρα του Oddi. Τα εξωηπατικά χοληφόρα περιβάλλονται από πλούσιο αγγειακό δίκτυο.

Ο βλεννογόνος του χοληδόχου πόρου περιέχει πολλούς μονήρεις νευρώνες και μικρά γάγγλια, που σχετίζονται στενά με ομάδες μικρών βλεννοπαραγωγών αδένων. Τα νευρικά πλέγματα που νευρώνουν τις λείες μυϊκές ίνες είναι πυκνότερα στο σφιγκτήρα του Oddi. Το επιθήλιο του βλεννογόνου στερείται νευρικών απολήξεων [15].

Στο σημείο της κοινής εκβολής του παγκρεατικού και του χοληδόχου πόρου στο δωδεκαδάκτυλο, σχηματίζεται μία ατρακτοειδής διεύρυνση η ηπατοπαγκρεατική λύκηθος, με επιθήλιο κυλινδρικό. Στις 75% των περιπτώσεων η εκβολή των δύο πόρων είναι κοινή, ενώ στο 25% των περιπτώσεων η εκβολή τους είναι ξεχωριστή [12].

Χοληδόχος κύστη

Έχει σχήμα απιοειδές και βρίσκεται εμπεδωμένη στο αντίστοιχο εντύπωμα της κάτω επιφανείας του ήπατος, όπου και προσφύεται με χαλαρό συνδετικό ιστό. Έχει μορφή χοάνης με αυχένα που συνέχεται με τον κυστικό πόρο, πυθμένα και σώμα. Η χωρητικότητά της είναι 30-50ml.

Το τοίχωμα της χοληδόχου κύστης αποτελείται εξωτερικά από ινώδη χιτώνα. Η ελεύθερη επιφάνειά της καλύπτεται από περιτόναιο. Κάτω από τον ινώδη χιτώνα υπάρχουν λείες μυϊκές ίνες και στα διάκενα αυτών υπάρχει χαλαρός συνδετικός ιστός. Κάτω από το μυϊκό χιτώνα υπάρχει ο βλεννογόνος, με υψηλό κυλινδρικό επιθήλιο, με μικρολάχνες που φέρουν τριχοειδείς προσεκβολές. Τα επιθηλιακά κύτταρα εκκρίνουν βλέννη. Στο βλεννογόνο υπάρχουν επίσης οι αδένες του Luschka.

Η χοληδόχος κύστη φέρει μυεντερικό πλέγμα [16], με γάγγλια μικρά και διάσπαρτα γύρω από τον αυχένα της χοληδόχου κύστης, που αυξάνουν σε μέγεθος και αριθμό στο σώμα και τον πυθμένα. Είναι πιθανόν ότι το 10% των νευραξόνων που νευρώνουν τις λείες μυϊκές ίνες της χοληδόχου κύστης είναι χολινεργικοί προερχόμενες από το πνευμονογαστρικό νεύρο [17].

Οι νευρικές απολήξεις της lamina propria πιθανόν αποτελούν συμπαθητικούς χημειούποδοχείς. Στο βλεννογόνο της χοληδόχου υπάρχει πλούσιο αγγειακό δίκτυο. Η χοληδόχος κύστη συνέχεται με τον κυστικό πόρο. Ο αυλός του έχει οφιοειδή πορεία, σαν αποτέλεσμα των σπειροειδών πτυχών, του βλεννογόνου του. Έχει υψηλό κυλινδρικό επιθήλιο με μικρολάχνες. Ο κυστικός πόρος περιβάλλεται από συνδετικό ιστό και αυτόνομους νευρώνες.

Η συμβολή του κυστικού πόρου με τον κοινό ηπατικό για το σχηματισμό του χοληδόχου πόρου έχει συνήθως μορφή – T – και γίνεται από τη δεξιά πλευρά. Η συμβολή γίνεται με πολλές παραλλαγές όπως υψηλή συμβολή με τον κοινό ηπατικό, χαμηλή συμβολή με τον κοινό ηπατικό, συμβολή του κυστικού με τον δεξιό ηπατικό, συμβολή κυστικού με κοινό ηπατικό από αριστερά, και τέλος ο πολύ βραχύς ή απών κυστικός πόρος (συνήθως σε σοβαρή χρόνια φλεγμονή) [18].

Η αιμάτωση της χοληδόχου κύστης γίνεται από την κυστική αρτηρία που είναι κλάδος της δεξιάς ηπατικής αρτηρίας. Οι φλέβες που παροχετεύουν το αίμα από τη χοληδόχο κύστη κατευθύνονται απευθείας στο ήπαρ, επικοινωνώντας με το φλεβικό δίκτυο, που περιβάλλει και παροχετεύει το αίμα από τα υπόλοιπα χοληφόρα

(χοληδοχικό πλέγμα). Η λεμφική παροχέτευση της χοληδόχου κύστης γίνεται μέσω του κυστικού, των ανωτέρων παγκρεατικών και των δωδεκαδακτυλικών λεμφαδένων.

Η χοληδόχος κύστη και τα χολαγγεία δέχονται κεντρομόλες και φυγόκεντρες συμπαθητικές και παρασυμπαθητικές ίνες. Οι παρασυμπαθητικές ίνες οδεύουν μέσω του ηπατικού κλάδου του πνευμονογαστρικού νεύρου. Οι συμπαθητικές ίνες προέρχονται από το κοιλιακό πλέγμα. Οι αδρενεργικές απαγωγές ίνες, που είναι υπεύθυνες για την αγωγή των επώδυνων ερεθισμάτων από το χοληφόρο δένδρο, οδεύουν μέσω των συμπαθητικών νεύρων στα κοιλιακά γάγγλια και από εκεί στο νωτιαίο μυελό [12,13]. Η πλούσια νεύρωση του χοληφόρου δένδρου δείχνει, ότι ο νευρογενής έλεγχος παίζει σημαντικό ρόλο στη λειτουργία του.

2. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΚΙΝΗΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΧΟΥ ΚΑΙ ΤΟΥ ΛΕΠΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ.

A. Ηλεκτρική δραστηριότητα της γαστρεντερικής κινητικότητας

Η δημιουργία σύσπασης του στομάχου και του λεπτού εντέρου προϋποθέτει μια σειρά μεταβολών του ηλεκτρικού δυναμικού της μεμβράνης των λείων μυϊκών ινών του στομάχου. Δύο είναι οι βασικές παράμετροι της ηλεκτρικής δραστηριότητας του στομάχου και του λεπτού εντέρου: ο βασικός ηλεκτρικός ρυθμός ή βραδέα κύματα (BK) και τα οξύαιχμα δυναμικά δράσεως ή spikes, που όταν συμβούν στο plateau ενός BK πυροδοτούν σύσπαση της μυϊκής στιβάδας. Οι ηλεκτροφυσιολογικές αυτές μεταβολές είναι διαφορετικές στις διάφορες μοίρες του στομάχου και του λεπτού εντέρου.

Ηλεκτρική δραστηριότητα του κεντρικού στομάχου

Το δυναμικό ηρεμίας στις λείες μυϊκές ίνες του εγγύς στομάχου είναι -48mV , χωρίς να παρατηρούνται ρυθμικές μεταβολές του. Αν ληφθεί υπόψη ότι το ηλεκτρικό όριο που απαιτείται για να προκληθεί σύσπαση σε όλες τις περιοχές του στομάχου είναι περίπου -70mV , γίνεται αντιληπτό γιατί ο εγγύς στόμαχος βρίσκεται σε μία συνεχή σύσπαση, η οποία καθορίζει τον τόνο του εγγύς στομάχου [19]. Οι ηλεκτρικές μεταβολές που παρατηρούνται σε αυτή την περιοχή του στομάχου είναι μικρές σε ένταση και συνήθως δεν καταγράφονται στην ηλεκτρογαστρογραφία (ΗΓΓ) [20].

Το γεγονός αυτό αποδεικνύεται και από πρόσφατη μελέτη ασθενών που υποβλήθηκαν σε ολική και μερική γαστρεκτομή, στους οποίους παρατηρήθηκαν παρόμοιες ΗΓΓ-φικές καταγραφές. Επομένως, η ΗΓΓ αντανακλά την ηλεκτρική δραστηριότητα των περιφερικών 2/3 του στομάχου [21]. Στον εγγύς στόμαχο δεν παρατηρούνται οξείες μεταβολές στο δυναμικό ηρεμίας, με αποτέλεσμα την απουσία φασικών συσπάσεων στο άνω τριτημόριο του στομάχου.

Ηλεκτρική δραστηριότητα του περιφερικού στομάχου

Οι λείες μυϊκές ίνες του περιφερικού στομάχου παρουσιάζουν δυναμικό ηρεμίας (-71mV) [22], που εμφανίζει συνεχείς κυκλικές διακυμάνσεις (ταλαντώσεις). Αρχικά εμφανίζεται μια ταχεία εκπόλωση, που ακολουθείται από βραδεία μερική

επαναπόλωση (plateau) για να ακολουθήσει η πλήρης επαναπόλωση στο δυναμικό ηρεμίας. Οι ρυθμικές αυτές εκπολώσεις καλούνται βραδέα κύματα (BK) ή βασικός ηλεκτρικός ρυθμός (basal electrical rhythm: BER). Οι ρυθμικές αυτές ταλαντώσεις του δυναμικού στην περιοχή της συμβολής του κεντρικού και περιφερικού στομάχου προς την πλευρά του μείζονος τόξου, εμφανίζουν μεγαλύτερη συχνότητα με αποτέλεσμα οι λείες μυϊκές ίνες της περιοχής αυτής να προσλαμβάνουν τη λειτουργία επικρατούντα βηματοδότη, που καθορίζει τη συχνότητα των βραδέων κυμάτων στον περιφερικό στόμαχο [23]. Στον άνθρωπο η επικρατούσα συχνότητα των BK είναι 3 κύκλοι/min (cpm). Σε αντίθεση με την καρδιά, ο στόμαχος δεν διαθέτει εξειδικευμένες οδούς αγωγής της ηλεκτρικής δραστηριότητας του βηματοδότη, αλλά τα BK προωθούνται περιφερικά και κυκλοτερώς μέσω διαστημάτων σύνδεσης παραπλεύρων λείων μυϊκών ινών. Η αγωγή είναι ταχύτερη στον εγκάρσιο παρά στον επιμήκη άξονα, εξασφαλίζοντας την περιφερική προώθηση των BK, με την μορφή καθορισμένων δακτυλίων μεμβρανικών εκπολώσεων [20]. Επιπλέον, η προώθηση των BK είναι λίγο ταχύτερη κατά μήκος του μείζονος τόξου, έτσι ώστε η δραστηριότητα τους να φτάνει ταυτόχρονα με αυτά του ελάσσονος τόξου στον πυλωρό, ο οποίος δρα ως λειτουργικός φραγμός, εμποδίζοντας την προώθηση τους στο δωδεκαδάκτυλο. Η ταχύτητα προώθησης των BK αυξάνει από 0,5cm/sec στο σώμα, σε 4cm/sec στο περιφερικό άντρο [24]. Τα BK δεν προωθούνται κεντρικότερα προς το θόλο, αφού οι ίνες αυτής της περιοχής έχουν μικρότερο δυναμικό ηρεμίας.

Σε συνθήκες ηρεμίας το δυναμικό των BK δεν έχει επαρκή ένταση για να προκαλέσει σύσπαση των μυϊκών ινών. Αν και η αρχική ταχεία εκπόλωση του BK μπορεί να προκαλέσει κάποια ασήμαντη σύσπαση, το δυναμικό του plateau διατηρείται μικρότερο από τα -50mV που απαιτούνται για γαστρική σύσπαση [23]. Οι συσπάσεις στο σώμα και το κεντρικό τμήμα του άντρου σχετίζονται με αύξηση της έντασης και της διάρκειας του plateau εκπόλωσης του BK πάνω από το όριο των -50mV , ενώ στο περιφερικό τμήμα του άντρου οι συσπάσεις σχετίζονται με πρόκληση οξύαιχμων δυναμικών δράσης (spikes) που συμβαίνουν στην διάρκεια του plateau εκπόλωσης του BK [23]. Επειδή οξύαιχμα δυναμικά συμβαίνουν μόνο στο plateau ενός BK και επειδή η συχνότητα των BK στο στόμαχο είναι 3c/min, ο μέγιστος αριθμός συσπάσεων του άντρου μπορεί να είναι μεγαλύτερος των 3 συσπάσεων/min.

Η ένταση των βραδέων κυμάτων στην ίδια περιοχή του άντρου, αλλά και του λεπτού εντέρου (ΛΕ), ποικίλει ανάλογα με την χρονική περίοδο. Στην περίοδο νηστείας είναι πολύ μεγαλύτερη στη φάση III του MMC, παρά στη φάση I, ενώ στην μεταγευματική περίοδο είναι κατά κανόνα μεγαλύτερη αυτής της φάσης II του MMC.

Ηλεκτρική δραστηριότητα λεπτού εντέρου

Η συχνότητα των ΒΚ στο λεπτό έντερο καθορίζεται από επικρατούντες βηματοδότες που βρίσκονται σε όλο το μήκος του σε διάφορες, μη σταθερές θέσεις. Τα ΒΚ στο δωδεκαδάκτυλο ξεκινούν από ένα επικρατούντα βηματοδότη, στην περιοχή του φύματος του Vater, έχουν ένα ρυθμό 12c/min και προωθούνται περιφερικά με ταχύτητα 2cm/sec. Τα ΒΚ και στο ΛΕ καθορίζουν το χρόνο και την εντόπιση των δακτυλιοειδών συσπάσεων που συμβαίνουν με την επικάθιση δυναμικών δράσεως (spikes) στα ΒΚ. Πιστεύεται ότι το ρόλο των βηματοδοτών στο ΛΕ παίζουν τα ενδιάμεσα κύτταρα του Cajal. Η συχνότητα των ΒΚ στο εγγύς δωδεκαδάκτυλο είναι 10-12c/min και μειώνεται προοδευτικά κατά μήκος της νήστιδας, για να γίνει 6-8/min στον τελικό ειλεό. Η μείωση αυτή γίνεται σταδιακά. Στη φάση II του MMC τα δυναμικά δράσης και οι συσπάσεις συμβαίνουν τυχαία χωρίς ρυθμό. Είναι μεμονωμένες, τμηματικές ή προωθητικές σε άλλοτε άλλο μήκος του ΛΕ.

Στη φάση III του MMC και σε ένα συγκεκριμένο τμήμα του ΛΕ σε κάθε ΒΚ επικάθεται ένα δυναμικό δράσης. Η δραστηριότητα αυτή μεταναστεύει από τη νήστιδα προς τον τελικό ειλεό.

B. Μηχανική/συσπαστική δραστηριότητα της γαστρεντερικής κινητικότητας.

Τύποι γαστρικής κινητικότητας

Η κινητικότητα του στομάχου είναι οργανωμένη ώστε να εξυπηρετεί πέντε τουλάχιστον λειτουργίες:

- Χάλαση υποδοχής: Κατά την κατάποση, το μυϊκό τοίχωμα του κεντρικού στομάχου χαλάται, υποδεχόμενο μεγάλους όγκους τροφής, χωρίς σημαντική αύξηση της ενδογαστρικής πίεσης.

- Προσωρινή αποθήκευση της τροφής: Μετά την αποθήκευση της τροφής στον κεντρικό στόμαχο, αυτή προωθείται σταδιακά στον περιφερικό στόμαχο.
- Λειοτριβήση και κατακερματισμός των τροφών: Κατά την πέψη, το μυϊκό τοίχωμα του στομάχου συσπάται με οργανωμένο τρόπο, έτσι ώστε αφ' ενός να αναμιγνύει την τροφή με τις γαστρικές εκκρίσεις και αφ' ετέρου να διασπά την τροφή σε τεμαχίδια.
- Γαστρική κένωση: Ταυτόχρονα με την ανάμιξη και διάσπαση της τροφής οι γαστρικές συσπάσεις συντονίζονται με αυτές του πυλωρού και του δωδεκαδακτύλου, επιτρέποντας τη σταδιακή κένωση των τεμαχίων της τροφής με τη μορφή εναιωρήματος από τον στόμαχο στο δωδεκαδάκτυλο.
- Μεταναστευτικό κινητικό σύμπλεγμα: Μετά το πέρας της κένωσης του στομάχου από το διασπασμένο περιεχόμενο και κατά τη μεσογευματική περίοδο, κυκλικές, περιοδικές, ισχυρές συσπάσεις αποκαθαίρουν το στόμαχο από την άπεπτη και αδιάσπαστη τροφή (φυτικές ίνες, ξένα σώματα, βλέννη).

Ο συντονισμός της γαστρικής και δωδεκαδακτυλικής κινητικής και εκκριτικής δραστηριότητας υπακούει στους κανόνες της κυβερνητικής θεωρίας, ακολουθώντας το πρότυπο της αρνητικής παλίνδρομης ρύθμισης (negative feedback). Συγκεκριμένα, το γαστρικό εναιώρημα που κενούται από το στόμαχο στο δωδεκαδάκτυλο, πρέπει να είναι ορισμένου όγκου, ωσμωτικότητας, οξύτητας και θερμιδικής αξίας για να είναι ανεκτό από το δεύτερο. Ειδικοί αισθητικοί νευρώνες στο δωδεκαδάκτυλο (sensory neurons-system detectors) ανιχνεύουν τις τιμές των παραπάνω παραμέτρων και μεταβιβάζουν το ερέθισμα σε ενδιάμεσους νευρώνες του μυεντερικού νευρικού πλέγματος, που αποτελούν το σύστημα ελέγχου. Οι ενδιάμεσοι νευρώνες υπολογίζουν το πιθανό σφάλμα, την διαφορά δηλαδή μεταξύ της ανιχνευόμενης και φυσιολογικής τιμής, και ερεθίζουν τους κινητικούς νευρώνες, με ερέθισμα ανάλογο του μεγέθους του σφάλματος. Οι κινητικοί νευρώνες με τη σειρά τους διεγείρουν το υπό έλεγχο κινητικό σύστημα, που αποτελείται από τις λείες μυϊκές ίνες, το εκκριτικό σύστημα (βλεννογόνο) και το αγγειακό πλέγμα του στομάχου και λεπτού εντέρου. Τελικώς, η μεταβολή της κινητικής συμπεριφοράς (π.χ επιβράδυνση γαστρικής κένωσης) και της έκκρισης (π.χ αναστολή) του γαστροδωδεκαδακτυλικού άξονα τείνει να επαναφέρει την διαταραγμένη τιμή της παραμέτρου στα ανεκτά όρια [25].

Η ομαλή λειτουργία της αρνητικής παλίνδρομης ρύθμισης επιβάλλει την προσαρμογή και ανάπτυξη συγκεκριμένων ιδιοτήτων των λείων μυϊκών ινών του στομάχου και του δωδεκαδακτύλου. Οι ιδιότητες αυτές συνίστανται α) στην αυτόματη-μυογενή δυνατότητα παραγωγής βραδέων ηλεκτρικών κυμάτων και β) στην ικανότητα λειτουργικού συγκυτίου, μεταβίβασης δηλαδή των ηλεκτρικών κυμάτων σε παρακείμενες λείες μυϊκές ίνες.

Από κινητικής πλευράς ο στόμαχος διαιρείται σε δύο κύριες λειτουργικές μονάδες, που παίζουν διαφορετικό ρόλο αλλά συνεργάζονται αρμονικά μεταξύ τους. Η μία λειτουργική μονάδα αποτελείται από τον κεντρικό στόμαχο και συγκεκριμένα από το θόλο του στομάχου και το κεντρικό τριτημόριο του σώματος. Η άλλη κεντρική λειτουργική μονάδα, αποτελείται από τα περιφερικά 2/3 του σώματος του στομάχου και κυρίως από το αντροπυλωρικό τμήμα του στομάχου [26].

Κεντρική Κινητική Μονάδα (ΚΚΜ)

Η ΚΚΜ παρουσιάζει συνεχείς συσπάσεις στην ηρεμία, ενώ στερείται των δυναμικών ηρεμίας (pacesetter potentials) και δυναμικών δράσεως (action potentials), που παρατηρούνται στον περιφερικό στόμαχο [25,27,28].

Με τις συνεχείς αυτές τονικές συσπάσεις η ΚΚΜ του στομάχου αποτελεί τον ρυθμιστή της ενδογαστρικής πίεσης και παίζει τον κύριο ρόλο στην κένωση των υγρών. Αυτό επιτυγχάνεται με το μηχανισμό της χάλασης υποδοχής (receptive relaxation). [29,30]. Ο κενός στόμαχος λόγω των τονικών συσπάσεων που παρουσιάζει η κεντρική κινητική μονάδα έχει χωρητικότητα μόλις 50ml. Μόλις αρχίζει η σίτιση και ενώ ακόμη ο βλωμός βρίσκεται στο φάρυγγα, ενεργοποιείται ο μηχανισμός της χάλασης υποδοχής μέσω των ανασταλτικών ινών του πνευμογαστρικού και ο κεντρικός στόμαχος αρχίζει να χαλαρώνει, να υποδέχεται και να φιλοξενεί για αρκετό χρόνο το εισερχόμενο γεύμα (μέχρι 1000ml), πριν το προωθήσει προς τον περιφερικό στόμαχο, χωρίς να αυξάνεται ιδιαίτερα η ενδογαστρική πίεση. Η ενδογαστρική πίεση παρουσιάζει μια μικρή αύξηση στα εισερχόμενα πρώτα 300ml και στην συνέχεια παραμένει αμετάβλητη στα επόμενα 500-700ml [29].

Η γαστρίνη αναστέλλει σημαντικά τις τονικές συσπάσεις του κεντρικού στομάχου μειώνοντας έτσι την ενδογαστρική πίεση [31,32]. Η μείωση αυτή οδηγεί στην επιβράδυνση της κένωσης των υγρών [33]. Η χολοκυστοκινίνη έχει πανομοιότυπη

δράση με αυτή της γαστρίνης, με τη σημαντική διαφορά ότι η δράση της χολοκυστοκινίνης είναι φυσιολογική, δηλαδή συμβαίνει με τα επίπεδα της ορμόνης που συγκεντρώνονται ενδογενώς στον οργανισμό, ενώ της γαστρίνης είναι μάλλον μόνο με αυξημένες εξωγενείς δόσεις, [34,35]. Η μοτιλίνη που η δράση της είναι επίσης φυσιολογική, αυξάνει τις τονικές συσπάσεις και κατ' επέκταση την ενδογαστρική πίεση και επομένως αυξάνει το ρυθμό κένωσης των υγρών [36,37]. Επίσης ελάττωση της ενδογαστρικής πίεσης και επιβράδυνση του ρυθμού γαστρικής κένωσης των υγρών προκαλούν η καιλουρεΐνη, το γλουκαγόνο, η σεκρετίνη, η ντοπαμίνη και το PYY [35,38].

Περιφερική Κινητική Μονάδα

Η μονάδα αυτή διαδραματίζει τον κύριο ρόλο στην κένωση των στερεών [39]. Ο περιφερικός στόμαχος παρουσιάζει δύο μορφές μυοηλεκτρικής και κινητικής δραστηριότητας: μία κατά τη διάρκεια της νηστείας, που ονομάζεται «μεταναστευτικό κινητικό σύμπλεγμα» (interdigestive migratory motor complex-MMC) και μία κατά τη σίτιση και την άμεση μεταγευματική περίοδο, την μεταγευματική μορφή (fed pattern).

Μεταναστευτικό Κινητικό Σύμπλεγμα (MMC) ή Μεσογευματική Φάση

Η μορφή αυτή παρουσιάζει τρεις φάσεις. α) Τη φάση I, ή φάση ηρεμίας, που αποτελείται μόνο από δυναμικά ηρεμίας. Τα δυναμικά ηρεμίας, είναι μυογενή και παράγονται από ένα κεντρικό βηματοδότη, που εντοπίζεται σ' ένα κεντρικό σημείο του μείζονος τόξου. Έχουν κατεύθυνση περιφερική προς τον πυλωρό με ορισμένη ταχύτητα προώθησης, που αυξάνεται όσο πλησιάζουν τον πυλωρό. Αν και τα δυναμικά ηρεμίας είναι μυογενή, τα πνευμογαστρικά νεύρα είναι υπεύθυνα έτσι ώστε τα δυναμικά να παράγονται από τον κεντρικό βηματοδότη, καταστέλλοντας την ενεργοποίηση εκτόπων βηματοδοτών και δυναμικών, να έχουν περιφερική κατεύθυνση, συγκεκριμένη συχνότητα (3 κύκλοι/min) και συγκεκριμένη ταχύτητα προώθησης [40]. Τα δυναμικά ηρεμίας του στομάχου μεταδίδονται στο δωδεκαδάκτυλο μέσω των επιμήκων ινών μέχρι και 10cm από τον πυλωρό και παρουσιάζουν την ίδια συχνότητα (3 κύκλους/min) αλλά διαφορετική ταχύτητα προώθησης στον περιφερικό στόμαχο [41]. Η φάση I του MMC διαρκεί 60min και ακολουθεί β) Η φάση II, με διάρκεια 15-20min, που παρουσιάζει δυναμικά δράσης,

με σποραδική εμφάνιση υψηλότερου plateau ή αιχμών εκπολώσεων που επικάθονται του plateau. Τα δυναμικά δράσης δίνουν γένεση σε ισχυρότερες μυϊκές συσπάσεις, που μπορεί ή όχι να εκδηλωθούν με τη μορφή ισχυρού περισταλτικού κύματος. Τη φάση II διαδέχεται γ) Η φάση III που εκδηλώνεται με ριπές ακόμη ισχυρότερων δυναμικών από τα δυναμικά δράσης (burst activity, activity front) και διαρκεί 5-10min. Στην φάση III όλα τα δυναμικά δράσης αντικαθίστανται από ριπές ισχυρότερων δυναμικών, που πυροδοτούν ισάριθμα ισχυρά περισταλτικά κύματα. Το MMC με τις τρεις φάσεις του διαρκεί 90-240min, με μέση διάρκεια 100min, μεταναστεύει περιφερικά προς το λεπτό έντερο και ένα ποσοστό από αυτά (9%) φθάνει μέχρι τον τελικό ειλεό, ενώ ένα μικρότερο ποσοστό (2%) περνά στο τυφλό

Φάση Σίτισης ή Γευματική-Μεταγευματική Φάση (fed pattern)

Μόλις η τροφή αρχίσει να εισέρχεται στην περιφερική μονάδα, τη θέση του MMC παίρνει άλλη κινητική μορφή, η γευματική, που διαρκεί 60-90min και όπου όλα τα δυναμικά δράσης είναι ισχυρότερα [43]. Τα περισταλτικά κύματα, που προκαλούν τα δυναμικά αυτά, ιδίως στο άντρο και σε συνεργασία με τον πυλωρό, προκαλούν προώθηση, μίξη και παλινδρομη πρόωση της τροφής με αποτέλεσμα την ομογενοποίηση, τη διάσπαση δηλαδή της τροφής σε μικρά σωματίδια. Με τον τρόπο αυτό το άντρο λειτουργεί σαν μύλος, ενώ ο πυλωρός επιτρέπει τη διόδο της τροφής προς το δωδεκαδάκτυλο μόνον όταν αυτή διασπασθεί σε σωματίδια διαμέτρου 1mm περίπου [44,45].

Όση τροφή δεν διασπασθεί σε σωματίδια 1mm (άπεπτη) παραμένει στο στόμαχο για περίπου 1ώρα, μέχρι να έλθει η τρίτη φάση του MMC με τα ισχυρότερα περισταλτικά κύματα, ικανά να την προωθήσουν στο δωδεκαδάκτυλο [39].

Αυτός είναι ο ειδικός ρόλος της φάσης III του MMC, ρόλος «σκούπας» που σαρώνει το στόμαχο, αλλά και το λεπτό έντερο από άπεπτες τροφές μικρόβια και ξένα σώματα, και τα προωθεί τελικά προς το τυφλό, όπου η ειλεοτυφλική βαλβίδα εμποδίζει την παλινδρομήση τους.

Η έλλειψη της τρίτης φάσης του MMC, πχ μετά βαγοτομή, ευνοεί τη δημιουργία πηλημμάτων στο στόμαχο.

Ορμονικός έλεγχος

Η γαστρίνη, με την δράση της σε ειδικούς υποδοχείς στον κινητικό νευρώνα και τη μυϊκή ίνα [46], προκαλεί αύξηση της συχνότητας, του ύψους και της διάρκειας των

δυναμικών δράσης [47,48], με αποτέλεσμα τη διακοπή του MMC, την εμφάνιση κινητικότητας γευματικής φάσης [49] και την αύξηση της έντασης των περισταλτικών κυμάτων του περιφερικού στομάχου [50]. Θεωρητικά η γαστρίνη ευνοεί την κένωση των στερεών ενώ επιβραδύνει την κένωση των υγρών [51].

Παρόμοια δράση έχει η χολοκυστοκινίνη και η καιρουλείνη. Η χολοκυστοκινίνη επίσης με τη δράση της στον κινητικό χολινεργικό νευρώνα και σε ειδικούς υποδοχείς της λείας μυϊκής ίνας [52], προκαλεί αύξηση της συχνότητας και του ύψους των δυναμικών δράσης του άντρου [53], που δίνουν γένεση σε περισταλτική δραστηριότητα, με αποτέλεσμα τη διακοπή της εξέλιξης του MMC και την έναρξη κινητικότητας του τύπου της γευματικής φάσης [52].

Με άμεση δράση στη λεία μυϊκή ίνα αλλά και μέσω της απελευθέρωσης ακετυλοχολίνης, τόσο η μοτιλίνη [54-55], όσο και η μπομπεσίνη [45,56], αυξάνουν την ηλεκτρομυϊκή και κινητική δραστηριότητα του άντρου. Αντίθετα, το γλουκαγόνο [57], το πεπτίδιο P [58], η σεκρετίνη [59], η σωματοστατίνη [60] και οι εγκεφαλίνες [61] παρουσιάζουν ανασταλτική δράση στην ηλεκτρομυϊκή και κινητική δραστηριότητα του άντρου. Πάντως, σε ελάχιστες περιπτώσεις έχει τεκμηριωθεί η βιολογική δραστηριότητα των παραπάνω ορμονοπεπτιδίων. Στην συντριπτική πλειονότητα των περιπτώσεων οι μελέτες αφορούν στην φαρμακολογική τους δράση.

Πυλωρός

Ο πυλωρός παρουσιάζει ξεχωριστή κινητική δραστηριότητα από την αντίστοιχη του άντρου, αλλά και του δωδεκαδακτύλου. Στη φάση της νηστείας, εμφανίζει μεμονωμένες συσπάσεις, που αποκλείουν πλήρως τον αυλό, ως απάντηση στην οξινοποίηση του δωδεκαδακτύλου [62]. Συγκεκριμένα, κατά τη φάση I του MMC απουσιάζουν τα κύματα πίεσης του πυλωρού, που εμφανίζονται σποραδικά κατά τη φάση II και παροξυσμικά με τη μορφή ρυθμικών και επαναλαμβανομένων συσπάσεων στη φάση III [63].

Κατά τη γευματική φάση, ο πυλωρός παρουσιάζει μεμονωμένα κύματα πίεσης (isolated pyloric pressure contractions- IPPWs) με συχνότητα 3 κύκλων/min, ως απάντηση της εισόδου γαστρικού εναιωρήματος τροφών στο βολβό του δωδεκαδακτύλου. Τα κύματα αυτά καλούνται μεμονωμένα, γιατί συνοδεύονται από πλήρη απουσία κινητικότητας στο περιφερικό άντρο και το βολβό του

δωδεκαδακτύλου και καταλαμβάνουν μήκος αυλού, που κυμαίνεται από 6-9mm στον άνθρωπο [64,65].. Ταυτόχρονα, παρατηρείται και αυξημένος βασικός τόνος του πυλωρού. Τα χαρακτηριστικά των IPPWs ποικίλλουν, ανάλογα με τη σύσταση της τροφής [64]. Παρόμοια εμφάνιση IPPWs παρατηρείται και κατά την ενστάλλαξη γλυκόζης, λιπιδίων ή οξέος στο δωδεκαδάκτυλο [66-68]. Η κινητική δραστηριότητα του πυλωρού, τόσο στη φάση της νηστείας όσο και μεταγευματικά, αφορά στον περιφερικό πυλωρικό δακτύλιο (ΠΠΔ) [69].

Γαστροδωδεκαδακτυλικός συντονισμός (Gastroduodenal coordination)

Το φαινόμενο αφορά την μυοηλεκτρική και κινητική δραστηριότητα των δύο αυτών τμημάτων του γαστρεντερικού δηλ. στόμαχο και δωδεκαδάκτυλο [70]. Τα τμήματα αυτά μεμονωμένα θεωρούμενα, παρουσιάζουν τελείως διάφορη μεταξύ τους μυοηλεκτρική και κινητική συμπεριφορά. Τελικός στόχος είναι η ομαλή κένωση του περιεχομένου του στομάχου στο δωδεκαδάκτυλο, τόσο γευματικά όσο και στη νηστεία.

Το φαινόμενο έχει μελετηθεί *in vitro* σε γάτες και ινδικά χοιρίδια [71-73], καθώς και σε σκύλους [74-76].

Έχει δειχθεί ότι τα βραδέα κύματα του άντρου, που συνοδεύονται από δυναμικά ενέργειας, διέρχονται από τον πυλωρό και επεκτείνονται στο δωδεκαδάκτυλο σε απόσταση μερικών χιλιοστών του μέτρου [71-73]. Κατά την προώθηση τους από τα κεντρικά σε περιφερικά τμήματα του άντρου κοντά στον πυλωρό, χάνεται το plateau, αλλά διατηρείται το ύψος της εκπόλωσης. Κάθε βραδύ κύμα του άντρου που διέρχεται στο εγγύς δωδεκαδάκτυλο συνδέεται χρονικά με ένα βραδύ κύμα του δωδεκαδακτύλου, αυξάνοντας το ύψος και τη διάρκεια της εκπόλωσης του και δίνοντας γένεση σε δυναμικό δράσης. Τα δυναμικά αυτά προκαλούν σύσπαση της λείας μυϊκής ίνας. Μετά από το δυναμικό αυτό ακολουθούν ένα ως τρία δωδεκαδακτυλικά δυναμικά ηρεμίας, ενώ τα υπόλοιπα καταστέλλονται [71-73]. Παρόμοιο φαινόμενο ηλεκτροτονικού χρονικού γαστροδωδεκαδακτυλικού συντονισμού έχει παρατηρηθεί και στη γευματική φάση, που εκφράζεται σε προαγωγή της γαστρικής κένωσης [74-78]. Η προώθηση όμως των δυναμικών δράσης του άντρου στο δωδεκαδάκτυλο δεν είναι μονόδρομος. Παράλληλα, τα δυναμικά ηρεμίας μεταδίδονται δια του πυλωρού παλίνδρομα προς το άντρο και όπως τα δυναμικά του άντρου όταν περνούν στο δωδεκαδάκτυλο παρουσιάζουν

σχετικά μειωμένο ύψος, έτσι είναι μειωμένο και το ύψος των δυναμικών του δωδεκαδακτύλου που επεκτείνονται στο άντρο [71,73]. Η μετάδοση των δυναμικών ηρεμίας και η επίτευξη του γαστροδωδεκαδακτυλικού συντονισμού θεωρείται μυογενές φαινόμενο που τροποποιείται από την ενδογενή νεύρωση [73], παρά τις αντίθετες απόψεις, που υποστηρίζουν την κατ' αρχάς νευρογενή γένεση του φαινομένου [78]. Η επέκταση των δυναμικών γίνεται δια των μυϊκών ινών της επιμήκους μυϊκής στιβάδας, που από το άντρο επεκτείνεται στον πυλωρό και συνεχίζει στο δωδεκαδάκτυλο [79].

Στον άνθρωπο η τονική-κινητική πλευρά του αντρο-πυλωρό-δωδεκαδακτυλικού συντονισμού έχει μελετηθεί εκτενέστερα.

Στην φάση της νηστείας, το 60% των περισταλτικών κυμάτων, που καταγράφονται στο άντρο, περιλαμβάνουν τον πυλωρό και περνούν στο δωδεκαδάκτυλο. Το υπόλοιπο 40% των κυμάτων σταματά στον πυλωρό.

Παράλληλα, σε ποσοστό 40% παρατηρούνται συντονισμένες μεμονωμένες πυλωρο-δωδεκαδακτυλικές περισταλτικές συσπάσεις. Η κινητική αυτή δραστηριότητα απουσιάζει στη φάση I του MMC, εμφανίζεται σποραδικά στη φάση II και λαμβάνει παροξυσμική μορφή στη φάση III [63,65]. Στην γευματική φάση παρατηρούνται σε εναλλαγή και με βάση τη φύση του γαστρικού περιεχομένου που κενούται στο δωδεκαδάκτυλο, τρεις κυρίως μορφές κινητικότητας. Κατ' αρχήν, με την παρουσία μεγάλης πυκνότητας οξέος ή λίπους στον βολβό του δωδεκαδακτύλου, καταγράφονται μεμονωμένα κύματα πίεσης στον πυλωρό, που συνοδεύονται από απουσία κινητικής δραστηριότητας του άντρου και παροξυσμικού τύπου φάσης III του MMC κινητική δραστηριότητα του δωδεκαδακτύλου, που σύντομα όμως μεταπίπτει σε φάση κινητικής απραξίας. Στη φάση αυτή ο στόμαχος δεν κενούται. Σε άλλη μορφή μεταγευματικής δραστηριότητας, παρατηρούνται περισταλτικά κύματα του άντρου που φθάνουν μέχρι τον πυλωρό, ο οποίος παραμένει συσπασμένος, ενώ στο δωδεκαδάκτυλο δεν παρατηρείται κινητική δραστηριότητα. Πρόκειται για τη φάση που το άντρο λειτουργεί σαν μύλος που κατακεραματίζει και λειοτριβεί τα στερεά στοιχεία της τροφής.

Τέλος, η μορφή της κινητικότητας που σχετίζεται με την κένωση του στομάχου, χαρακτηρίζεται από παρουσία συντονισμένης αντροδωδεκαδακτυλικής περισταλτικής δραστηριότητας [64,66,67,68]. Το ποια μορφή κινητικότητας

επικρατεί κάθε δεδομένη χρονική στιγμή της γευματικής φάσης, εξαρτάται από τη φυσικοχημική δομή και σύσταση της τροφής στο στόμαχο και ρυθμίζεται από το σύστημα της δωδεκαδακτυλικής παλίνδρομης βιοανάδρασης.

Νευρικός έλεγχος

Η συντονισμένη ηλεκτρική μεταβίβαση των βραδέων κυμάτων, από το άντρο στο δωδεκαδάκτυλο διαμέσου του πυλωρού, είναι μυογενές φαινόμενο, που υπόκειται στον έλεγχο της ενδογενούς και εξωγενούς νεύρωσης, μέσω της ρύθμισης τοπικών κυρίως ανασταλτικών αντανεκλαστικών [80].

Η εξωγενής νεύρωση της γαστροδωδεκαδακτυλικής περιοχής περιλαμβάνει το παρασυμπαθητικό σύστημα μέσω των πνευμονογαστρικών νευρών και το συμπαθητικό σύστημα μέσω των σπλαχνικών νευρών. Τα πνευμονογαστρικά νεύρα περιέχουν κυρίως προσαγωγές ίνες. Οι νευρώνες των προσαγωγών ιών ευρίσκονται κυρίως στο οζώδες και κατά δεύτερο λόγο στο σφαγητιδικό γάγγλιο. Από τους νευρώνες αυτούς νευρίτες καταλήγουν στους πυρήνες του πνευμονογαστρικού στον προμήκη μυελό, απ' όπου άλλοι νευρίτες συνάπτονται με περιοχές του υποθαλάμου [81,82]. Οι απολήξεις των δενδριτών των προσαγωγών ιών του πνευμονογαστρικού διεγείρονται στην κεντρική γαστρική κινητική μονάδα από τη διάταση του τοιχώματος, στην περιφερική γαστρική κινητική μονάδα κυρίως από την περισταλτική δραστηριότητα και στον πυλωρό και το δωδεκαδάκτυλο κυρίως από τη διάταση και χημικά ερεθίσματα [83]. Η διέγερση των απολήξεων των προσαγωγών ιών του πνευμονογαστρικού είναι άμεση, αλλά και έμμεση όπως μέσω της χολοκυστοκινίνης [84]. Η νευρική αυτή οδός είναι υπεύθυνη για την κεντρική μεταφορά πληροφοριών, σχετικά με τη φύση του περιεχομένου στομάχου και δωδεκαδακτύλου, και έχει σαν αποτέλεσμα την ανάλογη τροποποίηση του τόνου των απαγωγών κινητικών και εκκριτικών, νευρικών ιών του πνευμονογαστρικού και ρύθμιση του αντρο-πυλωρο-δωδεκαδακτυλικού συντονισμού.

Οι απαγωγές ίνες του πνευμονογαστρικού αποτελούν το 5% του συνόλου των ιών του νεύρου. Οι προγαγγλιακές ίνες εκπορεύονται από το ραχιαίο κινητικό πυρήνα του πνευμονογαστρικού στον προμήκη μυελό και συνάπτονται με τους νευρίτες του μυεντερικού πλέγματος [85]. Οι μεταγαγγλιακές ίνες που συνάπτονται με τις λείες

μυϊκές ίνες της αντρο-πυλωροδωδεκαδακτυλικής περιοχής διακρίνονται σε διεγερτικές και ανασταλτικές.

Οι διεγερτικές είναι χολινεργικές ή πεπτιδεργικές. Οι τελευταίες απελευθερώνουν πιθανότατα εγκεφαλίνες. Οι ανασταλτικές ίνες είναι πεπτιδεργικές και απελευθερώνουν VIP ή /και NO [86,87]. Το πνευμονογαστρικό νεύρο με τις προσαγωγές του ίνες, επιπλέον ελέγχει και την τονική δραστηριότητα του πυλωρού [10].

Η ομαλή λειτουργία του αντρο-πυλωρο-δωδεκαδακτυλικού συντονισμού είναι αποτέλεσμα και της συνεχούς παρουσίας χολινεργικού τόνου [80].

Παράλληλα, μέσω των πνευμονογαστρικών νεύρων άγονται και τα τοπικά ανασταλτικά εντερογαστρικά αντανακλαστικά, που ενεργοποιούνται με τη διάταση του δωδεκαδακτύλου ή την παρουσία στον αυλό του οξέος ή λίπους [88,89]. Το αποτέλεσμα είναι η αναστολή της ηλεκτρικής και κινητικής δραστηριότητας του άντρου και του συντονισμού των περιοχών εκατέρωθεν του πυλωρού.

Η συμπαθητική νεύρωση της αντρο-πυλωρο-δωδεκαδακτυλικής περιοχής γίνεται μέσω των σπλαχνικών νεύρων, που περιέχουν κυρίως προσαγωγές ίνες. Αυτές προέρχονται από νευρώνες που βρίσκονται είτε στο μυεντερικό πλέγμα είτε στα ραχιαία ριζιτικά γάγγλια του νωτιαίου μυελού στο ύψος Θ5-Θ10. Οι προγαγγλιακές απαγωγές συμπαθητικές ίνες εκπορεύονται από νευρώνες που βρίσκονται στο νωτιαίο μυελό, επίσης στο ύψος των Θ5-Θ10 [85,90] και συνάπτονται με νευρώνες που βρίσκονται στα προσπονδυλικά συμπαθητικά γάγγλια. Οι μεταγαγγλιακές απαγωγές ίνες, καταλήγουν στα γάγγλια του μυεντερικού πλέγματος, όπου συνάπτονται με μεταγαγγλιακές χολινεργικές ίνες, μέσω ανασταλτικών α ή / και β – αδρενεργικών και διεγερτικών β – αδρενεργικών υποδοχέων. Άμεση νεύρωση των λείων μυϊκών ινών από μεταγαγγλιακές συμπαθητικές ίνες υπάρχει πιθανόν μόνον στον πυλωρό [5]. Νευροδιαβιβαστές που έχουν απομονωθεί στις συνάψεις των σπλαχνικών νεύρων είναι η χολοκυστοκινίνη, η νευροτενσίνη, το νευροπεπτίδιο Υ, η σωματοστατίνη, οι εγκεφαλίνες, η ουσία P και το VIP [80].

Μελέτες έχουν δείξει ότι η συμπαθητική νεύρωση είναι μερικώς υπεύθυνη για την αναστολή του αντρο-πυλωρο-δωδεκαδακτυλικού συντονισμού και της κινητικότητας του δωδεκαδακτύλου μετά από κινητική διέγερση του άντρου και για την αναστολή του αντρο-πυλωρο-δωδεκαδακτυλικού συντονισμού και της κινητικότητας του άντρου μετά από διάταση του δωδεκαδακτύλου [91,92].

Ορμονικός έλεγχος

Υπάρχουν ενδείξεις ότι αρκετά ορμονοπεπτίδια επηρεάζουν φαρμακολογικά και βιολογικά τον κινητικό συντονισμό της αντρο-πυλωρο-δωδεκαδακτυλικής περιοχής. Αυτά δρουν είτε αιματογενώς είτε νευροενδοκρινικώς ως νευρομεταβιβαστές. Οι εγκεφαλίνες [91] πιθανόν ευοδώνουν, ενώ η μπομπεσίνη [80], η ντοπαμίνη [75,92], η μοτιλίνη [93] και η νευροτενσίνη [80] αναστέλλουν τον συντονισμό. Η δράση των δύο τελευταίων ορμονοπεπτιδίων είναι μάλλον βιολογική.

Επίδραση της σύστασης του γαστρικού και δωδεκαδακτυλικού περιεχομένου

Τα επί μέρους κινητικά χαρακτηριστικά του αντρο-πυλωρο-δωδεκαδακτυλικού συντονισμού μεταβάλλονται ανάλογα με τη φυσικοχημική σύσταση και την ποσότητα της τροφής που ευρίσκεται στο στόμαχο. Τα αδρανή υγρά (μη ιξώδη, χαμηλής οξύτητας, χαμηλής θερμιδικής αξίας και χαμηλής ωσμωτικότητας) δεν διεγείρουν την κινητική δραστηριότητα του άντρου, ενώ η κινητική δραστηριότητα του πυλωρού και του δωδεκαδακτύλου αναπτύσσεται ανεξάρτητα, πέρα από κάθε έννοια κινητικού συντονισμού [94,95]. Αντίθετα, η παρουσία αδρανούς υγρού αλλά με αυξημένο ιξώδες στο στόμαχο, διεγείρει την περισταλτική κινητική δραστηριότητα του άντρου, που συντονίζεται με την αντίστοιχη του πυλωρού και δωδεκαδακτύλου. Συγκεκριμένα, κατά τη στιγμή που το περισταλτικό κύμα βρίσκεται στο ύψος του μέσου άντρου, το τελικό άντρο και ο πυλωρός παρουσιάζουν χάλαση οπότε το περιεχόμενο του στομάχου περνά στο δωδεκαδάκτυλο. Στη φάση αυτή, το δωδεκαδάκτυλο δεν έχει κινητική δραστηριότητα και ο αυλός του είναι διαταμένος, επιδεικνύοντας μορφή χάλασης υποδοχής. Όταν το περισταλτικό κύμα βρίσκεται στο άντρο, ο πυλωρός συσπάται και στο βολβό του δωδεκαδακτύλου παρατηρούνται περί τα δύο περισταλτικά κύματα: ένα αμέσως μετά την έναρξη της σύσπασης του τελικού άντρου και πυλωρού και ένα αμέσως μετά την έναρξη της χάλασης. Τα κύματα αυτά έχουν σκοπό την προώθηση του περιεχομένου στο κεντρικό δωδεκαδάκτυλο, όπου η παρουσία τμηματικών συσπάσεων, για τη μείξη με τις χολοπαγκρεατικές εκκρίσεις είναι σπάνια [95].

Η παρουσία υγρού θερμιδικής αξίας στο στόμαχο συνεπάγεται βραδύτερο ρυθμό γαστρικής κένωσης, ως αποτέλεσμα ελαττωμένης παρουσίας κινητικής

δραστηριότητας του άντρου, που συντονίζεται με ελαττωμένη συχνότητα συσπάσεων του βολβού του δωδεκαδακτύλου. Ο αυλός του δωδεκαδακτύλου κατά τη φάση της κένωσης παρουσιάζει ελαττωμένη διάμετρο και υπολειπόμενη χάλαση υποδοχής, ενώ αυξημένη είναι η παρουσία τμηματικών συσπάσεων του μέσου δωδεκαδακτύλου. Είναι προφανές, ότι το δωδεκαδάκτυλο στη συγκεκριμένη περίπτωση δρα ως λειτουργικό κώλυμα στο ρυθμό κένωσης του γαστρικού περιεχομένου [94,95].

Η παρουσία εναιωρήματος στο άντρο, μετά την κατανάλωση μικτού γεύματος (στερεού και υγρού), υψηλής θερμιδικής αξίας ή αυξημένης οξύτητας συνεπάγεται αρχικά αυξημένη περισταλτική δραστηριότητα του δωδεκαδακτύλου, με προφανή σκοπό την ταχεία προώθηση του αρχικά κενωθέντος υγρού.

Την φάση αυτή ακολουθεί η παρουσία μεμονωμένων κυμάτων πίεσης του πυλωρού, που συνδυάζονται με απουσία οποιασδήποτε κινητικής δραστηριότητας του άντρου και του δωδεκαδακτύλου, και απουσία γαστρικής κένωσης, η οποία αρχίζει όταν επιτευχθεί επαρκής αραίωση του γαστρικού περιεχομένου από την περαιτέρω έκκριση γαστρικού υγρού [63,64,66,94-96].

Συμπερασματικά, η παρουσία και η μορφή του αντρο-πυλωρο-δωδεκαδακτυλικού συντονισμού, εξαρτάται από το βαθμό διέγερσης ή αναστολής της κινητικής δραστηριότητας του άντρου, ως αποτέλεσμα των φυσικοχημικών ιδιοτήτων και του όγκου της προσλαμβανόμενης τροφής.

Γαστρική Κένωση

Στη γαστρική κένωση συμβάλλουν οι δύο κινητικές μονάδες του στομάχου, ο πυλωρός, το δωδεκαδάκτυλο αλλά και το κεντρικό λεπτό έντερο και ο τελικός ειλεός.

Ο ρυθμός της γαστρικής κένωσης (dv / dt) μπορεί μαθηματικά να εκφρασθεί ως:

$$dv / dt = (P\Sigma - P\Delta) / R \Pi$$

όπου $P\Sigma$ η ενδοαυλική πίεση του στομάχου, $P\Delta$ η ενδοαυλική πίεση του δωδεκαδακτύλου και $R\Pi$ η αντίσταση κατά μήκος του πυλωρού [97]. Η γαστρική κένωση επιτυγχάνεται όταν η διαφορά πιέσεων μεταξύ στομάχου και δωδεκαδακτύλου είναι ικανή να υπερνικήσει την αντίσταση του πυλωρού. Στα υγρά η αντίσταση του πυλωρού είναι χαμηλή, οπότε η γαστρική κένωσή τους ρυθμίζεται κυρίως από τη διαφορά (κλίση) πιέσεων μεταξύ του στομάχου και

δωδεκαδακτύλου. Όμως στα στερεά, εξ αιτίας του μεγάλου τους μεγέθους, καθορίζεται κυρίως από την αντίσταση στη διέλευση που ασκεί ο πυλωρός [98].

Ο ρυθμός της γαστρικής κένωσης των κλασμάτων μικτού γεύματος επηρεάζεται από τις φυσικοχημικές παραμέτρους της τροφής, όπως, ο όγκος [99] η θερμοκρασία [100], το ιξώδες [100], και κυρίως η θερμιδική αξία της [101], καθώς επίσης η βαρύτητα [102], η άσκηση [103] και η ψυχική κατάσταση του ατόμου [104].

Μεγαλύτερη επιβράδυνση της γαστρικής κένωσης προκαλεί η παρουσία λίπους, παρά αμινοξέων ή σακχάρου στην τροφή. Η επιβράδυνση γενικά είναι αποτέλεσμα διέγερσης ειδικών υποδοχέων στο βλεννογόνο του δωδεκαδακτύλου και του υπολοίπου λεπτού εντέρου και ενεργοποίησης ανασταλτικών αντανακλαστικών στα πλαίσια της παλίνδρομης ρύθμισης. Έχει ταυτοποιηθεί η ύπαρξη ωσμωυποδοχέων που ενεργοποιούνται όταν η ωσμωτικότητα του γεύματος είναι $> 200 \text{ mOsm/L}$ [105]. Αποτέλεσμα του ωσμωτικού εντερογαστρικού αντανακλαστικού, είναι η αναστολή του ρυθμού της γαστρικής κένωσης, μέχρι η ωσμωτικότητα του κενούμενου γαστρικού περιεχομένου στο δωδεκαδάκτυλο να κατέλθει στα 200 mOsm/L , με τη βοήθεια της αυξημένης έκκρισης του γαστρικού υγρού και αραίωσης του γαστρικού περιεχομένου.

Έχουν ταυτοποιηθεί επίσης υποδοχείς ιόντων υδρογόνου [106], λιπιδίων [107], αμινοξέων (τρυπτοφάνης και φαινυλαλάνινης) [108] και γλυκόζης [109]. Μεγαλύτερη αναστολή προκαλεί η διέγερση των υποδοχέων των λιπιδίων. Ο βαθμός επιβράδυνσης εξαρτάται επίσης και από τον αριθμό των υποδοχέων [110]. Η ενεργοποίηση των ανασταλτικών αντανακλαστικών της γαστρικής κένωσης γίνεται μέσω των πνευμονογαστρικών νεύρων [107,109].

Γαστρική κένωση υγρών τροφών

Η γαστρική κένωση των υγρών ελέγχεται από την κινητική δραστηριότητα της κεντρικής κινητικής μονάδας [111], η οποία είναι διαφορετική αυτής του περιφερικού στομάχου. Χαρακτηρίζεται από την παρουσία συνεχών βραδέων και παρατεταμένων τονικών συσπάσεων διάρκειας 1-3min, που προκαλούν αύξηση της ενδογαστρικής πίεσης ύψους 10-15mmH₂O. Στις βραδείες αυτές συσπάσεις επικάθινται ταχείες συσπάσεις, μικροτέρου ύψους και διάρκειας. Σπανιότατα παρατηρούνται φασικές συσπάσεις, μεγάλου ύψους, που προσλαμβάνουν τη μορφή

κύματος [98,112,113]. Η αύξηση της ενδογαστρικής πίεσης, συνεπάγεται την προώθηση των υγρών στον περιφερικό στόμαχο. Εφ'όσον το υγρό έχει χαμηλή θερμιδική αξία ή ωσμωτικότητα, τότε η διαφορά (κλίση) των πιέσεων προωθεί το υγρό στο δωδεκαδάκτυλο [111,114]. Τελευταία, υπάρχουν ενδείξεις ότι η περιφερική γαστρική κινητική μονάδα δεν μένει αμέτοχη. Ο Houghton και συν [63] έδειξαν ότι τα υγρά με θερμιδική αξία, όταν προωθηθούν στον περιφερικό στόμαχο, διεγείρουν την κινητικότητα του άντρου, που συντονίζεται με την αντίστοιχη του πυλωρού και δωδεκαδακτύλου. Η συντονισμένη περισταλτική δραστηριότητα του αντρο-πυλωρο-δωδεκαδακτυλικού άξονα έχει σαν αποτέλεσμα την κένωση των υγρών στο δωδεκαδάκτυλο κατά ώσεις των 3-5ml ανά ώση. Τα υγρά που περιέχουν ελεύθερο λίπος κινούνται βραδύτατα από το στόμαχο, παρουσιάζοντας λανθάνουσα φάση κένωσης παρατεταμένη (lag phase) παρόμοια της αντίστοιχης των στερεών γευμάτων. Αυτό οφείλεται στην ανάπτυξη των μεμονωμένων κυμάτων πίεσης του πυλωρού, που συνδυάζονται με απουσία κινητικής δραστηριότητας άντρου και δωδεκαδακτύλου [64]. Ο τελικός ρυθμός κένωσης υγρού που περιέχει λίπος είναι αντίστοιχος του ρυθμού κένωσης στερεού γεύματος [115].

Γαστρική κένωση στερεών τροφών

Μετά τη λήψη στερεού γεύματος, παρέρχεται ένα χρονικό διάστημα απουσίας γαστρικής κένωσης των στερεών, ποικίλης διάρκειας, που εξαρτάται από τον όγκο και τη φυσικοχημική σύσταση του γεύματος. Η φάση αυτή καλείται λανθάνουσα (lag phase). Μέχρι πρόσφατα επιστεύετο ότι αντιστοιχεί στον κατακερματισμό της τροφής σε σωματίδια 1-2mm, πριν κενωθούν σαν εναιώρημα στο δωδεκαδάκτυλο [111]. Σήμερα πιστεύεται ότι, με τη λήψη στερεού γεύματος με ορισμένη ποσότητα υγρού, στο στόμαχο επέρχεται διαχωρισμός των στερεών από τα υγρά, ως αποτέλεσμα ανάπτυξης εγκάρσιας σύσπασης στο ύψος της μεσότητας του στομάχου, που διατηρεί τα στερεά στοιχεία στην κεντρική κινητική μονάδα, ενώ τα υγρά προωθούνται στην περιφερική και το δωδεκαδάκτυλο [116].

Ακολούθως, και ως αποτέλεσμα της αυξημένης ενδογαστρικής πίεσης τα στερεά προωθούνται στο άντρο, όπου ταυτόχρονα αρχίζει ο κατακερματισμός και η σταδιακή κένωση στο δωδεκαδάκτυλο. Συνεπώς, η λανθάνουσα φάση στη γαστρική κένωση των στερεών αντιστοιχεί στην κένωση της περίσσειας του υγρού

κλάσματος του μικτού γεύματος και τη μεταφορά των στερεών από την κεντρική στην περιφερική γαστρική κινητική μονάδα [64].

Η κινητική δραστηριότητα του άντρου στην κένωση των στερεών προσομοιάζεται με αυτή του μύλου, γιατί λειοτριβεί τα στερεά και της αντλίας, γιατί προωθεί τις τροφές στο δωδεκαδάκτυλο. Η αλληλουχία και ο συντονισμός των συσπάσεων του άντρου, του πυλωρού και του δωδεκαδακτύλου σχετίζονται με τη ροή του περιεχομένου δια του πυλωρού προς το δωδεκαδάκτυλο.

Η κινητική δραστηριότητα του άντρου κατά τη φάση της κένωσης των στερεών διακρίνεται σε 3 φάσεις: την πρώτη φάση της προώθησης, τη δεύτερη φάση της κένωσης και παλίνδρομης προώθησης και την τρίτη φάση της έντονης παλίνδρομης προώθησης και κατακερματισμού και λειοτρίβησης των τεμαχιδίων της τροφής. Κάθε τέτοια αλληλουχία αντιστοιχεί στην περιφερική προώθηση ενός περισταλτικού κύματος. Τα περισταλτικά κύματα παρουσιάζουν ύψος έως 100cmH₂O και μπορεί ή όχι να αποφράσσουν τελείως τον αυλό του άντρου. Εκκινούν από το γαστρικό βηματοδότη και προωθούνται κυκλοτερώς και με μεγαλύτερη ταχύτητα κατά μήκος του μείζονος, από την αντίστοιχη κατά μήκος του ελάσσονος τόξου, ούτως ώστε όταν φθάνουν στο πυλωρικό άντρο να απέχουν ίση απόσταση από τον πυλωρό, τόσο κατά το μείζον όσο και κατά το έλασσον τόξο. Η ταχύτητα προώθησης του περισταλτικού κύματος είναι βραδύτερη στο βηματοδότη (0.5 cm / sec) και αυξάνεται σταδιακά περιφερικότερα, για να φθάσει στο περιφερικό άντρο 4cm/sec. Η μέγιστη συχνότητα των περισταλτικών κυμάτων του άντρου καθορίζεται από την αντίστοιχη των βραδέων κυμάτων του γαστρικού βηματοδότη (3 κύκλοι/min). [98,111].

Κατά τη φάση της προώθησης το περισταλτικό κύμα βρίσκεται στο ύψος του κεντρικού τριτημορίου του άντρου, ενώ το περιφερικό άντρο, ο πυλωρός και το δωδεκαδάκτυλο βρίσκονται σε χάλαση. Κατά τη φάση αυτή ο χυμός προωθείται στο περιφερικό άντρο. Κατά τη δεύτερη φάση της κένωσης και παλίνδρομης προώθησης, το περισταλτικό κύμα έχει μεταναστεύσει στο ύψος του μέσου τριτημορίου του άντρου, ενώ και πάλι το τελικό άντρο, ο πυλωρός και το δωδεκαδάκτυλο παραμένουν σε χάλαση. Κατά τη φάση αυτή, μέρος του γαστρικού χυμού με όγκο μέχρι 5ml και με τη μορφή εναιωρήματος κενούται διαμέσου του πυλωρού στο εγγύς δωδεκαδάκτυλο. Όσο μεγαλύτερη είναι η ωσμωτικότητα ή η θερμιδική αξία του εναιωρήματος, τόσο μικρότερη είναι η χάλαση του

δωδεκαδακτύλου, εμποδίζονται έτσι τη ροή δια του πυλωρού. Για υδροδυναμικούς λόγους, η εναιωρηματική μορφή του περιεχομένου του άντρου, που κενούται προς το δωδεκαδάκτυλο βρίσκεται στο κέντρο του αυλού, ενώ τα τεμαχίδια της τροφής, που δεν έχουν ακόμη λειοτριβηθεί, βρίσκονται στα τοιχώματα του άντρου.

Ταυτόχρονα κατά τη φάση αυτή, ένα άλλο μέρος του γαστρικού χυμού παλινδρομεί στο κεντρικό τριτημόριο του άντρου, όπου αναμιγνύεται με νέα ποσότητα τροφών που έρχεται από την κεντρική κινητική μονάδα. Η περαιτέρω παλινδρόμηση εμποδίζεται από τον αυξημένο τόνο του θόλου, και από την ενδοαυλική πίεση, που ασκεί το νέο περισταλτικό κύμα, που εκκινεί από το βηματοδότη. Κατά την τρίτη φάση της έντονης παλίνδρομης προώθησης και κατακερματισμού και λειοτρίβησης των τεμαχιδίων της τροφής, το περισταλτικό κύμα φθάνει στο τελικό άντρο του οποίου ο αυλός αποκλείεται τελείως, ενώ συσπάται και αποκλείεται ο αυλός και του πυλωρού. Το αποτέλεσμα είναι η απότομη παλίνδρομη κίνηση των τεμαχιδίων της τροφής, που εγκλωβίζονται στο κεντρικό τριτημόριο του άντρου από το επόμενο περισταλτικό κύμα και κατακερματίζονται.

Κατά τη φάση αυτή αναπτύσσονται 1-3 περισταλτικά κύματα στο βολβό του δωδεκαδακτύλου, που προωθούν το κενωθέν κατά την προηγούμενη φάση περιεχόμενο στη δεύτερη μοίρα του δωδεκαδακτύλου για μείξη με τις χολοπαγκρεατικές εκκρίσεις [98,111,64,117,118,119].

Από μελέτες με υπερήχους συνάγεται ότι η παρουσία αντρο-πυλωρο-δωδεκαδακτυλικού κινητικού συντονισμού δεν είναι απαραίτητη προϋπόθεση για την επίτευξη της γαστρικής κένωσης. Εξ' άλλου γαστρική κένωση, έστω και σε κάποιο βαθμό διαταραγμένη, επιτυγχάνεται και με την κατάργηση του συντονισμού μετά από βαγοτομή ή μετά από γαστρεντεροαναστόμωση (παρακάμψη ή αφαίρεση το πυλωρού) [114].

Γαστρική κένωση των άπεπτων τροφών

Η κένωση των άπεπτων τροφών εξαρτάται από την πυκνότητά τους, τη δυνατότητα να συμπιέζονται και τις διαστάσεις τους. Κλάσματα της τροφής με μικρότερη ή μεγαλύτερη πυκνότητα του νερού κενούνται με βραδύτερο ρυθμό, παράλληλο με αυτό των στερεών τροφών, απ'ότι κλάσματα τροφής με πυκνότητα ίση με τη μονάδα. Κλάσματα τροφής συμπίεσιμα κενούνται ταχύτερα από άλλα που είναι άκαμπτα. Ξένα άπεπτα σώματα ή φυτικές ίνες διαμέτρου $\leq 2.4\text{mm}$ κενούνται

παράλληλα με το στερεό γεύμα. Αν η διάμετρός τους είναι $> 2.4\text{mm}$ παραμένουν στο στόμαχο για αρκετές ώρες, μέχρι την έλευση της ΙΙΙ φάσης του MMC που διέρχεται από το στόμαχο οπότε και τον εγκαταλείπουν ταχύτατα. [98,120,121].

Κένωση των γαστρικών εκκρίσεων κατά τη φάση της νηστείας

Στη νηστεία εμφανίζονται περισταλτικά κύματα του άντρου, σπανίως κατά την Ι φάση του MMC και σποραδικά στη ΙΙ φάση του MMC, συνδυαζόμενα με περισταλτικά κύματα του δωδεκαδακτύλου. Κατά τη διάρκεια αυτής της κινητικής δραστηριότητας ο στόμαχος κενούται από το περιεχόμενό του, που είναι προϊόν της βασικής γαστρικής εκκρίσεώς του [63].

Γ. Φυσιολογία της κινητικότητας του λεπτού εντέρου.

Η κινητική συμπεριφορά του λεπτού εντέρου έχει σκοπό τη μεταφορά των τροφών, την απορρόφηση των απαραίτητων θρεπτικών στοιχείων και προώθηση του υπολοίπου περιεχομένου στο παχύ έντερο. Οι λειτουργίες αυτές είναι αποτέλεσμα μιας σειράς επί μέρους οργανωμένων μορφών κινητικότητας. Σε αυτές περιλαμβάνονται, κατά κύριο λόγο, το βασικό περισταλτικό αντανακλαστικό (peristaltic reflex), η γευματική ή μεταγευματική κινητικότητα (fed ή postprandial motility pattern), που εκδηλώνεται με τη μορφή του μεταναστευτικού κινητικού συμπλέγματος (migratory motor complex-MMC).

Βασικό περισταλτικό αντανακλαστικό

Το αντανακλαστικό αυτό έχει σκοπό την περιφερική μεταφορά του περιεχομένου του αυλού. Συγκεκριμένα, ο ερεθισμός του τοιχώματος του εντέρου σε ένα σημείο από διάταση ή χημικό ερέθισμα, έχει ως αποτέλεσμα την μέσω τοπικού νευρικού αντανακλαστικού τόξου, σύσπαση του τοιχώματος αμέσως κεντρικά και τη χάλαση αμέσως περιφερικά του σημείου ερεθισμού. Έτσι το περιφερικό τμήμα του εντέρου διατείνεται για να υποδεχθεί το περιεχόμενο που προωθείται από την κεντρικότερη σύσπαση. Το περισταλτικό αυτό σύμπλεγμα μεταναστεύει περιφερικά και καθώς συμβαίνει τούτο, το τμήμα που αρχικά βρίσκεται σε χάλαση ταχύτατα συσπάται, ενώ το αρχικά συσπασμένο τμήμα μεταπίπτει σε κατάσταση ηρεμίας [122].

Το νευρικό αντανακλαστικό τόξο του συγκεκριμένου αντανακλαστικού, περιλαμβάνει κατά σειρά αισθητικούς νευρώνες, ενδιάμεσους νευρώνες και κινητικούς νευρώνες. Η διέγερση των αισθητικών νευρώνων από διάταση του αυλού ή χημικό ερεθισμό, προκαλεί διέγερση α) κεντρικά, ενδιάμεσων χολινεργικών νευρώνων, οι οποίοι με τη σειρά τους ενεργοποιούν κινητικούς νευρώνες, που απελευθερώνουν ακετυλοχολίνη και ουσία P, με αποτέλεσμα την κεντρική σύσπαση της κυκλοτερούς μυϊκής στιβάδας και χάλαση της επιμήκους [123] και β) περιφερικά, ενδιάμεσων χολινεργικών κυρίως αλλά και πεπτιδεργικών (απελευθέρωση σωματοστατίνης), η οπιοειδεργικών νευρώνων, οι οποίοι με τη σειρά τους ενεργοποιούν κινητικούς νευρώνες που απελευθερώνουν ATP, VIP και NO, με αποτέλεσμα την περιφερική χάλαση [124-128]. Οι ενδιάμεσοι νευρώνες του περισταλτικού αντανακλαστικού τόξου του λεπτού εντέρου κατασκηνώνουν στο μυεντερικό πλέγμα [126,128].

Η απελευθέρωση ακετυλοχολίνης από τους κινητικούς νευρώνες του κεντρικού τμήματος του νευρικού τόξου είναι υπεύθυνη για σύσπαση μικρής έντασης, ενώ η απελευθέρωση ουσίας P για ανάπτυξη έντονης σύσπασης [129]. Αντίστοιχα, στην περιφερική χάλαση του περισταλτικού αντανακλαστικού, η χάλαση αφορά στην κυκλοτερή μυϊκή στιβάδα, ενώ η επιμήκης συσπάται. Για την περιφερική χάλαση του περισταλτικού αντανακλαστικού, είναι απαραίτητη η συνδυασμένη δράση του VIP, που απελευθερώνεται από τους κινητικούς νευρώνες και του NO, που απελευθερώνεται τόσο από τους κινητικούς νευρώνες όσο και από την λεία μυϊκή ίνα [130-132].

Μεσογαστρική Κινητικότητα-Μεταναστευτικό Κινητικό Σύμπλεγμα

Κατά την διάρκεια της νηστείας, ο γαστρεντερικός σωλήνας παρουσιάζει ένα συγκεκριμένο τύπο της κινητικότητας, που καλείται μεταναστευτικό κινητικό σύμπλεγμα (MMC). Εμφανίζεται περιοδικά κάθε 90-120min και μεταναστεύει περιφερικά με ταχύτητα 0,5-8cm/min. Η ταχύτητα προώθησης διαφέρει από τμήμα σε τμήμα του πεπτικού σωλήνα. Περίπου τα μισά MMC ξεκινούν από τον περιφερικό οισοφάγο, το ένα τρίτο από τον στόμαχο και τα υπόλοιπα από το εγγύς λεπτό έντερο. Η πλειονότητα των MMC εξαντλείται στα μέσα του ειλεού, ενώ μόνο 9% των συμπλεγμάτων φθάνει στον τελικό ειλεό και 2% περνά στο τυφλό [133]. Κάθε κύκλος του MMC διακρίνεται σε τρεις κύριες φάσεις. Η φάση I, που διαρκεί

περίπου 60-80min, χαρακτηρίζεται από κινητική ηρεμία, με σπάνια εμφάνιση δυναμικών ενέργειας, τα οποία σπανιότερα δίνουν γένεση σε μυϊκή σύσπαση. Η φάση II, που διαρκεί 15-20min, χαρακτηρίζεται από τη σποραδική παρουσία δυναμικών ενέργειας, που επικάθηνται αντίστοιχων δυναμικών ηρεμίας και που μπορεί ή όχι να πυροδοτήσουν μετανάστευση. Κατά τη φάση III, που διαρκεί 5-10min, όλα τα δυναμικά ηρεμίας μετατρέπονται σε δυναμικά ενέργειας και δίνουν γένεση σε αντίστοιχες ισχυρές ριπές συσπάσεων, που με τη μορφή μετώπου μεταναστεύουν περιφερικά στη μέγιστη απόσταση [133]. Ο φυσιολογικός ρόλος του MMC είναι αυτός της σκούπας (housekeeper), που σαρώνει και καθαρίζει το στομάχο και το λεπτό έντερο από τις άπεπτες τροφές, τα ξένα σώματα, τα αποπεπτωκότα επιθηλιακά κύτταρα και τα μικρόβια, προωθώντας τα ταχύτατα στο παχύ έντερο. Με τη λήξη της τροφής, το MMC διακόπεται αυτομάτως σε όποια φάση εξέλιξης κι αν βρίσκεται [133,134].

Το MMC υπόκειται σε ενδοκρινικό, ενδογενή νευρικό και εξωγενή νευρικό έλεγχο. Η μοτιλίνη, ένα γαστρεντερικό πολυπεπίδιο, έχει θεωρηθεί ως ο κυρίως υπεύθυνος ενδοκρινικός παράγοντας για την έναρξη του MMC. Η υπόθεση αυτή στηρίζεται σε παρατηρήσεις σύμφωνα με τις οποίες, υπάρχουν υποδοχείς μοτιλίνης στα μυοκύτταρα του στομάχου και του δωδεκαδακτύλου και η συγκέντρωση του πολυπεπτιδίου στο πλάσμα παρουσιάζει τις ύψιστες τιμές κατά τη διάρκεια της μεταναστευτικής κλινικής δραστηριότητας στο στομάχο και το δωδεκαδάκτυλο [135]. Όμως, πιστεύεται, ότι τόσο η έναρξη όσο και κατ' εξοχήν η προώθηση του MMC είναι έργο ενδογενούς νευρικού ελέγχου και συγκεκριμένα του μυεντερικού πλέγματος, μέσω χολινεργικών οδών. Η εξωγενής νεύρωση του εντέρου ενώ δεν επηρεάζει την έναρξη και προώθηση του MMC, εν τούτοις καθορίζει τη συχνότητα εμφάνισης του [136,137]. Τέλος έχει διαπιστωθεί χρονική συσχέτιση της εμφάνισης του MMC με την εμφάνιση του ύπνου REM [138], παρατήρηση που υποδηλώνει πιθανή ύπαρξη και κεντρικού ελέγχου της μεσογευματικής κινητικότητας του εντέρου.

Φάση Σίτισης- Μεταγευματική Κινητικότητα

Με την λήψη τροφής και την απελευθέρωση ενδογενών ορμονικών παραγόντων, το MMC διακόπεται απότομα σε όποια φάση και αν βρίσκεται και ακολουθεί η εμφάνιση της μεταγευματικής κινητικότητας, που χαρακτηρίζεται από τυχαία και

διάσπαρτη μυοηλεκτρική δραστηριότητα του τύπου δυναμικών δράσης, τα οποία μετατρέπονται σε συσπάσεις μη προωθητικές ή προωθητικές σε μικρή απόσταση. Κατά τη φάση αυτή, η τροφή αναμιγνύεται με τα υγρά που παράγονται κατά μήκος του λεπτού εντέρου και έρχεται σε επαφή με την εντερική επιφάνεια για την απορρόφηση των θρεπτικών ουσιών. Και κατά τη φάση αυτή υπάρχει περιφερική προώθηση του περιεχομένου του εντέρου με ταχύτητα που εξαρτάται από τους φυσικοχημικούς χαρακτήρες της τροφής. Γενικά, ο χρόνος διάβασης του λεπτού εντέρου στον άνθρωπο κυμαίνεται από μισή ώρα έως δύομισυ ώρες [139]. Και η μεταγευματική κινητικότητα του πεπτικού συστήματος υπόκειται στον έλεγχο της εξωγενούς νεύρωσης. Κεντρομόλα ερεθίσματα μεταφέρονται από την περιφέρεια στο κεντρικό νευρικό σύστημα και προκαλούν την κεντρική απελευθέρωση προσταγλανδινών και διέγερση αδρενεργικών υποδοχέων. Τα φυγόκεντρα ερεθίσματα για τη ρύθμιση της κινητικότητας του πεπτικού συστήματος άγονται μέσω των πνευμονογαστρικών νεύρων. Η αναστολή των ώσεων δια των πνευμονογαστρικών νεύρων έχει ως συνέπεια την κατάργηση της μεταγευματικής φάσης και επάνοδο της μεσογευματικής κινητικότητας [139].

3. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΚΙΝΗΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΩΝ ΧΟΛΗΦΟΡΩΝ

A. Εξωηπατικά Χοληφόρα

Η κύρια λειτουργία του εξωηπατικού χοληφόρου δένδρου είναι η μεταφορά της χολής από το ήπαρ στο δωδεκαδάκτυλο. Ακολουθεί η λειτουργία της συμπύκνωσης και μετατροπής της σύνθεσης της χολής. Όταν η χοληδόχος κύστη είναι σε χάλαση, η ηπατική χολή εισέρχεται σ' αυτήν. Έχει διαπιστωθεί σε ζώα, ότι μια ποσότητα, που κυμαίνεται από το εν τρίτο μέχρι το εν δεύτερο της ηπατικής χολής που εκκρίνεται εισέρχονται στη διάρκεια της νηστείας στη χοληδόχο κύστη [140]. Έτσι συμπεραίνεται ότι μεταξύ των γευμάτων, υπάρχει ροή ηπατικής χολής, διά του σφιγκτήρα του Oddi, στο δωδεκαδάκτυλο. Η ακριβής ποσότητα της χολής αυτής δεν είναι γνωστή. Πειραματικές εργασίες σε ανθρώπους και ζώα έδειξαν ότι η χολή εκκρίνεται φυσιολογικά σε πιέσεις των χοληφόρων από 120 - 250mmH₂O, ενώ πιέσεις στο χοληδόχο πόρο μεταξύ 170-200 mmH₂O αναστέλλουν την έκκριση χολής από το ήπαρ [141]. Μελέτες σε θηλαστικά [142], έδειξαν ότι υψηλές πιέσεις στο χοληφόρο δένδρο προκαλούν ελάττωση της έκκρισης της χοληστερόλης και των φωσφολιποειδών, μεγαλύτερη από αυτή των χολικών αλάτων, με αποτέλεσμα αλλαγή της σύστασης της ηπατικής χολής, που θεωρείται ως λιγότερο λιθογόνος. Τελικά, αναστέλλεται τελείως η σύνθεση χολικών αλάτων, ενώ η δεξαμενή τους μειώνεται ελαφρά, λόγω των απωλειών στα ούρα και τη χολή. Κατά τη διάρκεια των υψηλών πιέσεων τα χολικά άλατα αθροίζονται στο ήπαρ και τα περιφερικά χολαγγεία. Με την ελάττωση της πίεσης, η έκκριση χοληστερόλης και φωσφολιποειδών επανέρχεται ταχύτερα από την έκκριση των χολικών αλάτων σε φυσιολογικά επίπεδα και η χολή γίνεται περισσότερο κορεσμένη σε χοληστερόλη απ' ότι φυσιολογικά, τέτοια που να θεωρείται περισσότερο λιθογόνος. Για την ερμηνεία των παραπάνω, έχει υποστηριχθεί ότι υπάρχει ανεξαρτησία μεταξύ έκκρισης χοληστερόλης, φωσφολιποειδών και χολικών αλάτων.

Η μέση φυσιολογική πίεση στο χοληδόχο πόρο κυμαίνεται από 100-150 mmH₂O. Στο 20% των φυσιολογικών ατόμων, όπως και σε ασθενείς με χολολιθίαση και χολοκυστεκτομή έχει βρεθεί μεγαλύτερη των 200 mmH₂O. Οι διαφορές στις πιέσεις μέσα στο ήπαρ και στα χολαγγεία θεωρούνται αποτέλεσμα τριών μηχανισμών : της δραστηριότητας του σφιγκτήρα του Oddi, του βαθμού πλήρωσης

και κένωσης της χοληδόχου κύστης και της απορροφητικής δραστηριότητας της χοληδόχου κύστης.

B. Χοληδόχος Κύστη

Πρώτος ο Szurzewski [143] το 1969, διατύπωσε την άποψη ότι το πεπτικό σύστημα εμφανίζει κυκλική κινητική δραστηριότητα κατά την περίοδο της νηστείας. Η έρευνα που αναπτύχθηκε έδωσε σημαντικές πληροφορίες για την κινητικότητα του στομάχου [144] και των άλλων τμημάτων του πεπτικού συστήματος [145].

Φάση νηστείας

Η παλαιότερη άποψη ότι η χοληδόχος κύστη είναι κινητικά αδρανής και συσπάται μόνο μετά τη χορήγηση γεύματος [146], έχει ξεπεραστεί. Πρώτοι οι Itoh και συν. [147] βρήκαν ότι η χοληδόχος κύστη σε πειραματόζωα, εμφανίζει περιοδικές συσπάσεις κατά τη διάρκεια της νηστείας, ενώ οι Traynor και συν. [148] παρατήρησαν ροή χολής στο δωδεκαδάκτυλο σε νηστικούς σκύλους. Κυκλική είσοδος χολής στο δωδεκαδάκτυλο κατά τη νηστεία διαπιστώθηκε και στον άνθρωπο [149,150]. Ακολούθησε μελέτη [151] στην οποία καταγράφηκαν κυκλικές μεταβολές του όγκου της χοληδόχου κύστης σε νηστικούς υγιείς ανθρώπους.

Η κινητική δραστηριότητα της χοληδόχου κύστης εξελίσσεται κατά τη φάση II του MMC, του δωδεκαδακτύλου [152-154] και οδηγεί σε μερική κένωση της χοληδόχου κύστης, με ποσοστό κένωσης 20%-40% [155]. Ακολουθεί χάλαση της χοληδόχου κύστης και στις φάσεις του MMC που ακολουθούν ξαναγεμίζει, για να αδειάσει πάλι στη φάση II του επόμενου δωδεκαδακτυλικού MMC. Σύμφωνα με τους Baxter και συν [156] η επαναπλήρωση (refilling) της χοληδόχου κύστης μετά την κένωση της κατά την διάρκεια της νηστείας μπορεί να γίνει με δύο τρόπους: α) μαζικά, β) βαθμιαία. Υποστηρίζεται ότι η κυκλική αυτή δραστηριότητα έχει σκοπό την ανάμειξη της χολής προλαμβάνοντας έτσι το σχηματισμό μικρολίθων [157].

Η σύσπαση της χοληδόχου κύστης στη φάση II του MMC και το εύρημα ότι η είσοδος της χολής στο δωδεκαδάκτυλο κατά τη νηστεία, συσχετίζεται με μια σημαντική αύξηση της συγκέντρωσης της μοτιλίνης στο πλάσμα [150], οδήγησε στην άποψη ότι η μοτιλίνη ρυθμίζει την κινητικότητα της χοληδόχου κύστης στη νηστεία. Η μοτιλίνη σε νηστικούς σκύλους προκαλεί σύσπαση της χοληδόχου κύστης [158] και η ερυθρομυκίνη που δρα ως αγωνιστής της μοτιλίνης [159], διεγείρει την κένωση της [160]. Όμως σε μελέτες σε ανθρώπους, η χορήγηση

μοτιλίνης δεν προκαλεί σύσπαση της χοληδόχου κύστης τόσο *in vivo* [161] όσο και *in vitro* [162].

Το γεγονός αυτό, σε συνδυασμό με το ότι, η μέγιστη συγκέντρωση μοτιλίνης στο πλάσμα παρατηρείται αμέσως πριν, ή κατά τη διάρκεια της φάσης III του δωδεκαδακτυλικού MMC, δηλ. μετά τη μερική κένωση, θέτει ορισμένα ερωτηματικά για το ρόλο της μοτιλίνης στην κινητικότητα της χοληδόχου κύστης στη φάση της νηστείας. Οι Fiorucci και συν [160] εξηγώντας τα παραπάνω ευρήματα, υποστηρίζουν ότι η μοτιλίνη επιδρά στην κινητικότητα της χοληδόχου κύστης εμμέσως με την παρέμβαση χολοκυστοδωδεκαδακτυλικών αντανακλαστικών.

Εκτός της μοτιλίνης διερευνήθηκε και ο ρόλος άλλων ορμονών. Η χολοκυστοκινίνη (CCK), η σεκρετίνη και το παγκρεατικό πολυπεπίδιο δεν σχετίζονται με την κινητικότητα της χοληδόχου κύστης κατά την νηστεία [163]. Νεώτερη έρευνα αναφέρει ότι υπάρχει κάποιος έλεγχος της κινητικής δραστηριότητας της χοληδόχου κύστης από το γαστρικό άντρο [164]. Σύμφωνα με τη μελέτη αυτή, υπάρχει στενή χρονική σχέση και αναλογία μία προς μία, μεταξύ των συσπάσεων της χοληδόχου κύστης και των ισχυρών συσπάσεων του άντρου, κατά τη φάση III, του MMC του άντρου. Ενισχυτικό της άποψης αυτής είναι η απουσία κινητικής δραστηριότητας της χοληδόχου κύστης μετά από αντρεκτομή [164].

Υποστηρίζεται επίσης η συμμετοχή του πνευμονογαστρικού ως ρυθμιστικού παράγοντα της κινητικότητας της χοληδόχου κύστης στη νηστεία [150,165]. Οι Matsamoto και συν [158] και Uga και συν [164] έδειξαν ότι υπάρχει τουλάχιστον στο σκύλο κινητική δραστηριότητα της χοληδόχου κύστης και στις υπόλοιπες φάσεις του MMC. Η δραστηριότητα αυτή δεν προκαλεί κένωση της κύστης, αλλά συμβάλλει στην ανάμειξη του περιεχομένου της και την ομοιογενή έκθεση του στο βλεννογόνο της. Με τον τρόπο αυτό οι τονικές συσπάσεις της χοληδόχου κύστης δεν επιτρέπουν τη διαρκή συμπύκνωση ενός μόνο μέρους της χολής, που θα οδηγούσε σε υπερκορεσμό και στη συνέχεια πιθανόν σε δημιουργία λίθων.

Μεταγευματική φάση

Οι πρώτες αναφορές για την ύπαρξη κεφαλικής φάσης στα πλαίσια της μεταγευματικής κένωσης της χοληδόχου κύστης έγιναν από τους McMaster και Elman το 1926 και τον Pestow το 1931, που παρατήρησαν σε σκύλους να αδειάζει η χολή από το σφιγκτήρα του Oddi με τη θέα τροφής ή με ανάλογα οσφρητικά

ερεθίσματα. Οι Wiener και συν [166] μελετώντας υπερηχοτομογραφικά τη σύσπαση της χοληδόχου κύστης, σε σχέση με την συγκέντρωση της χολοκυστοκινίνης (CCK) στο πλάσμα παρατήρησαν ότι μετά την χορήγηση υγρού γεύματος και πριν οποιαδήποτε σημαντική αύξηση της CCK στο πλάσμα, υπήρξε κένωση της χοληδόχου κύστης. Ο Baxter και συν [156] μελετώντας σπινθηρογραφικά την κένωση της χοληδόχου κύστης βρήκαν αντίστοιχα αποτελέσματα.

Σε μελέτη με εικονική σίτιση (sham feeding) παρατηρήθηκε κένωση της χοληδόχου κύστης, την οποία καταργούσε η ταυτόχρονη χορήγηση ατροπίνης [167]. Οι Horman και συν [168] βρήκαν ότι μετά από κεφαλικό ερέθισμα η χοληδόχος κύστη κενώνει σε ποσοστό 30% και υποστηρίζουν ότι υπάρχει μία σημαντική κεφαλική φάση στα πλαίσια της μεταγευματικής κένωσης της χοληδόχου κύστης, που εξαρτάται από χολινεργικούς μηχανισμούς και όχι από την απελευθέρωση της CCK.

Η χολινεργική βάση της κεφαλικής φάσης, ενισχύεται από το γεγονός ότι σε διαβητική νευροπάθεια βρέθηκε σημαντική μείωση στην κένωση της χοληδόχου κύστης, ως απάντηση σε κεφαλικό ερέθισμα, σε σύγκριση με διαβητικούς χωρίς νευροπάθεια [169]. Υποστηρίζεται ότι οι M1 μουσκαρινικοί υποδοχείς της ακετυλοχολίνης είναι υπεύθυνοι για την κεφαλική φάση, αφού η χορήγηση πιρενζεπίνης την καταργεί [170].

Η ύπαρξη γαστρικής φάσης στη μεταγευματική κένωση της χοληδόχου κύστης είναι υπό διερεύνηση. Οι Debas και Yamagishi έχουν δείξει την ύπαρξη ενός πυλωροχολοκυστικού αντανακλαστικού σε σκύλους [171], ενώ οι Webb και συν [172], μελετώντας την πιθανή παρουσία ενός γαστροσφιγκτηριακού (σφιγκτήρας του Oddi) αντανακλαστικού σε σκύλους prairie, διαπίστωσαν ότι η διάταση του στομάχου προκαλεί αύξηση της πίεσης εντός της χοληδόχου κύστης. Πάντως για τον άνθρωπο, δεν υπάρχουν δεδομένα, που να επιβεβαιώνουν τα παραπάνω ευρήματα.

Έχει βρεθεί ότι η γαστρική διάταση προκαλεί έκκριση CCK πιθανόν μέσω ενός γαστροδωδεκαδακτυλικού χολινεργικού αντανακλαστικού [173]. Η διάταση έγινε με ασκό και οι μισοί από τους υποβληθέντες στην μελέτη παρουσίασαν δυσανεξία και άλλα ενοχλήματα από το πεπτικό. Κάτι ανάλογο δεν συμβαίνει βέβαια με την

ομαλή γαστρική κένωση μετά από τη λήψη γεύματος, οπότε τίθενται και ορισμένα ερωτηματικά για την αξιοπιστία των ευρημάτων αυτών.

Η πιο σημαντική φάση της μεταγευματικής κένωσης της χοληδόχου κύστης είναι η δωδεκαδακτυλική. Η φάση αυτή ενεργοποιείται από την είσοδο της τροφής στο δωδεκαδάκτυλο, που προκαλεί την απελευθέρωση CCK. Ανοσοϊστοχημικές μελέτες έδειξαν ότι η CCK είναι ένα πεπτιδίο-ορμόνη που αποτελείται από 33 αμινοξέα και παράγεται από τα κύτταρα I του συστήματος APUD που βρίσκονται στο βλεννογόνο του λεπτού εντέρου [174].

Υποστηρίζεται επίσης ότι η CCK μπορεί να παράγεται από δωδεκαδακτυλικά κύτταρα, που θυμίζουν τα K κύτταρα του λεπτού εντέρου και τα A κύτταρα του παγκρέατος [175].

Υπάρχουν διάφορες μορφές του πεπτιδίου (CCK-8, CCK-33, CCK-39, CCK-58), που απελευθερώνονται από το βλεννογόνο του λεπτού εντέρου [176]. Η ανάπτυξη των ραδιοανοσομετρήσεων (RIA) κατέστησε εφικτή την αξιόπιστη μέτρηση της συγκέντρωσης της CCK στο πλάσμα. Στον άνθρωπο η βασική συγκέντρωση της CCK στο πλάσμα κυμαίνεται από 1-2 pmol/l [177,178], ενώ μετά από γεύμα αυξάνεται σε 6-8 pmol/l [179].

Μελέτες που διερεύνησαν την επίδραση των διαφόρων θρεπτικών συστατικών στην έκκριση της CCK έδειξαν, ότι το λίπος [180,181], με εξαίρεση ίσως τα τριγλυκερίδια μέσης αλύσου [182], οι πρωτεΐνες [183,184] και τα απαραίτητα αμινοξέα [185], προκαλούν απελευθέρωση της CCK. Κάτι τέτοιο φαίνεται να μην ισχύει για τους υδατάνθρακες σ'όλες τις μελέτες που έχουν γίνει [184]. Σε *in vitro* μελέτες έχειδειχθεί ότι η CCK προκαλεί σύσπαση των λείων μυϊκών ινών της χοληδόχου κύστης [186]. Σε *in vivo* μελέτες έχει διαπιστωθεί ότι η CCK προκαλεί αύξηση της πίεσης εντός της χοληδόχου κύστης και κένωσή της. Οι Spellman και συν. [187] μελετώντας σπινθηρογραφικά την κινητικότητα της χοληδόχου κύστης διαπίστωσαν, ότι μετά από εξωγενή χορήγηση CCK, η χοληδόχος κύστη κενώνεται γραμμικά και η κένωση της είναι δοσοεξαρτώμενη. Η δράση της αυτή επιτυγχάνεται μέσω της σύνδεσης της με ειδικό υποδοχέα, που βρίσκεται στα λεία μυϊκά κύτταρα της χοληδόχου κύστης [188]. Υποδοχείς της CCK βρίσκονται επίσης στο πάγκρεας και στις λείες μυϊκές ίνες των σφιγκτήρων του γαστρεντερικού σωλήνα. Η σύνδεση της CCK με τον υποδοχέα της απαιτεί κατανάλωση ενέργειας και η επακόλουθη σύσπαση της χοληδόχου κύστης εξαρτάται από την παρουσία

ιόντων ασβεστίου [189]. Η χορήγηση λοξιγλουμίδης, ενός ειδικού ανταγωνιστή των υποδοχέων της CCK [190] μετά από δοκιμαστικό γεύμα, προκαλεί αύξηση της συγκέντρωσης CCK στο πλάσμα και αναστέλλει την αναμενόμενη σύσπαση της χοληδόχου κύστης [191].

Εκτός του ορμονικού παράγοντα ως ρυθμιστή της δωδεκαδακτυλικής φάσης, έχει προταθεί και η συμμετοχή νευρικού μηχανισμού. Έτσι σε μελέτη που έγινε σε υγιή άτομα διαπιστώθηκε, ότι η διέγερση ωσμωτικών δωδεκαδακτυλικών υποδοχέων προκαλεί κένωση της χοληδόχου κύστης πιθανόν μέσω ενός νευρογενούς αντανακλαστικού [192].

Σε άλλες μελέτες που χορηγήθηκαν μουσκαρινικοί ανταγωνιστές καταργήθηκε η συσπαστική επίδραση της CCK στη χοληδόχο κύστη των ανθρώπων [193] και των σκύλων [194]. Σε *in vitro* μελέτες ο χολινεργικός αποκλεισμός είχε μικρή επίδραση στη σύσπαση ιστοτεμαχίων κύστεων [195]. Οι Brotschi και συν [196] απέδωσαν την παραπάνω ασυμφωνία, στην καταστροφή της ενδογενούς νεύρωσης κατά την παρασκευή των ιστοτεμαχίων. Οι ίδιοι ερευνητές μελετώντας *in vitro* ακέραιες κύστεις, διαπίστωσαν ότι η χορήγηση ατροπίνης ή τετροδοτοξίνης αναστέλλει τη σύσπαση που προκαλεί η CCK. Έτσι, καταλήγουν ότι η CCK προκαλεί σύσπαση της χοληδόχου κύστης, ενεργοποιώντας είτε υποδοχείς στα λεία μυϊκά κύτταρα, είτε νευρικούς υποδοχείς, είτε και τους δύο. Το πιο ισχυρό συσπαστικό ερέθισμα είναι η συνδυασμένη μυϊκή και νευρική διέγερση [196].

Τα δεδομένα που υπάρχουν για τα μοντέλα κένωσης της χοληδόχου κύστης είναι αντικρουόμενα. Έτσι οι Wiener και συν [166] χορηγώντας εξωγενώς CCK καταγράφουν ένα γραμμικό μοντέλο κένωσης, ενώ οι Baxter και συν [156] χορηγώντας στερεό γεύμα βρίσκουν δύο διαφορετικά μοντέλα κένωσης α) ένα ταχύ με μαζική έξοδο χολής στο δωδεκαδάκτυλο και β) ένα πιο αργό με βαθμιαία έξοδο χολής.

Μετά την εξωγενή χορήγηση CCK, η μέγιστη σύσπαση της χοληδόχου κύστης παρατηρήθηκε στα 15-30 min [197], όταν μετρήθηκε χολοκυστογραφικά και στα 20-25min [198], όταν μετρήθηκε μανομετρικά με ασκό εντός της χοληδόχου κύστης. Η διαφορά αυτή οφείλεται στις διαφορετικές μεθόδους μελέτης της κινητικότητας και πρόκλησης σύσπασης της χοληδόχου κύστης [156]. Τέλος το κλασσικό μοντέλο που περιγράφει την κινητική δραστηριότητα της χοληδόχου κύστης ως απλή αντλία, αμφισβητείται. Μία διαφορετική άποψη διατυπώθηκε και

περιλαμβάνει ταχείες μεταβολές στην πλήρωση και στην κένωση της χοληδόχου κύστης, τόσο στη μεταγευματική περίοδο όσο και στη νηστεία [199]. Η υπερηχοτομογραφία, παρόλο που δεν είναι η πιο κατάλληλη μέθοδος, λόγω του εμμέσου χαρακτήρα της, έχει δείξει ότι σε υγιή άτομα, όταν οι μετρήσεις γίνονται σε σύντομα μικρά διαστήματα (<10min), ο όγκος της χοληδόχου κύστης μεταγευματικά παρουσιάζει αρκετές διακυμάνσεις και δεν πρόκειται τελικά για απόλυτα γραμμική κένωση [200,201].

Από την άλλη πλευρά σπινθηρογραφικές μελέτες, που χρησιμοποιούν δύο διαφορετικά ισότοπα ταυτόχρονα, έχουν προτείνει ότι πλήρωση και κένωση της χοληδόχου κύστης μπορεί να συμβούν στο ίδιο χρονικό διάστημα [202]. Οι Lanzini και συν [203] χρησιμοποιώντας διαφορετικά ισότοπα για την ηπατική χολή (ICG-πράσινο του ινδοκυανίου) και τη χολοκυστική χολή (99m Tc HIDA-ιμινοδιοξικό οξύ) κατάφεραν να μετρήσουν την απόλυτη πλήρωση και κένωση της χολής. Βρέθηκε ότι η περισσότερη ποσότητα ηπατικής χολής μεταγευματικά αλλά και στη νηστεία, κατευθύνεται στη χοληδόχο κύστη. Η διαδικασία πλήρωσης εναλλάσσεται σε μικρά χρονικά διαστήματα με κένωση χολής από τη χοληδόχο κύστη [203].

Ο ρόλος των ορμονών του πεπτικού συστήματος

Πλην της μοτιλίνης και της CCK που ήδη αναφέρθηκαν, υπάρχουν και άλλες ορμόνες του πεπτικού συστήματος, που επηρεάζουν την κινητικότητα της χοληδόχου κύστης.

Η γαστρίνη έχει παρόμοια δομή με τη CCK [204]. Σε υψηλές δόσεις προκαλεί σύσπαση της χοληδόχου κύστης [195] και συγκρίνοντας τη δραστηριότητα της γαστρίνης I και II με τη δραστηριότητα της CCK υπάρχει αναλογία 1:22 [205]. Υπάρχουν και μελέτες που αμφισβητούν την δράση της γαστρίνης στη χοληδόχο κύστη του ανθρώπου [206] και των ζώων [207], υποστηρίζοντας έτσι την ύπαρξη φαρμακολογικής μόνο δράσης της γαστρίνης.

Η σωματοστατίνη (SMS) διερευνάται για την επίδραση της στην κινητικότητα της χοληδόχου κύστης. Ειδικότερα για τα χοληφόρα, η παρατήρηση ότι το 80% των ασθενών με σωματοστατίνωμα έχουν χολολιθίαση [208,209,210], κέντρισε το ενδιαφέρον για παραπέρα μελέτη της πιθανής δράσης της SMS στην κένωση της χοληδόχου κύστης. Οι Fisher και συν [211] χορηγώντας εξωγενώς SMS και πετυχαίνοντας συγκεντρώσεις στο πλάσμα ανάλογες με εκείνες που βρέθηκαν

στους ασθενείς με σωματοστατίνωμα, διαπίστωσαν ότι αναστέλλεται η κένωση της χοληδόχου κύστης μετά από χορήγηση γεύματος, μετά από χορήγηση CCK και μετά χολινεργικό ερεθισμό. Η ανασταλτική αυτή δράση επιτυγχάνεται σε φαρμακολογικές δόσεις [211], ενώ για το μηχανισμό με τον οποίο πραγματοποιείται, πιθανολογούνται πολλοί παράγοντες, όπως η αναστολή από την SMS της απελευθέρωσης ακετυλοχολίνης στο μυεντερικό πλέγμα της χοληδόχου κύστης [212,213], της απελευθέρωσης CCK [214], η ελάττωση της συσπαστικότητας του χοληφόρου δέντρου [215] και τέλος η ελάττωση της ηπατικής έκκρισης χολής (παρατηρήσεις σε σκύλους) [216, 217].

Τέλος, η οκτρεοτίδη, ένα οκταπεπτίδιο ανάλογο της SMS [218], όταν χρησιμοποιείται σε μακροχρόνια βάση για τη θεραπεία διαφόρων ενδοκρινικών όγκων του πεπτικού, φαίνεται ότι σχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα ανάπτυξης χολολιθίασης [219-221].

Για την επίδραση του πεπτιδίου YY στην κινητικότητα των χοληφόρων υπάρχουν ευρήματα που δείχνουν διαφορετική δράση του πεπτιδίου ανάλογα με το ζωικό είδος. Στο ινδικό χοιρίδιο και τη γάτα προκαλεί σημαντική ελάττωση της έκκρισης διττανθρακικών και πρωτεϊνών στο λεπτό έντερο και σύσπαση της χοληδόχου κύστης [222,223]. Στους σκύλους prairie, αντίθετα προκαλεί ελάττωση της πίεσης και αύξηση του όγκου της χοληδόχου κύστης, όταν χορηγείται σε δόσεις ανάλογες των συγκεντρώσεων του πεπτιδίου στο πλάσμα μεταγευματικά. Έτσι προωθεί την πλήρωση της χοληδόχου κύστης μετά από τη σύσπαση της με χορήγηση CCK [224].

Ο χαρακτηρισμός του πεπτιδίου YY ως «αντι-CCK» ορμόνη [225], φαίνεται να ισχύει τουλάχιστον για μερικά είδη, ενώ πιστεύεται ότι κάτι τέτοιο ισχύει και για τον άνθρωπο, επειδή οι συγκεντρώσεις του πεπτιδίου στο πλάσμα αυξάνονται μεταγευματικά και παραμένουν αυξημένες για περισσότερο από πέντε ώρες [226].

Το πεπτίδιο (PP) ελαττώνει την πίεση της χοληδόχου κύστης προκαλώντας χάλαση του τοιχώματος στον σκύλο, το χοίρο και τον άνθρωπο [227,228]. Οι Conter και συν [229] έχουν διαπιστώσει ότι η ενδοφλέβια έγχυση τόσο φαρμακολογικών όσο και φυσιολογικών δόσεων [230] PP σε σκύλους prairie προκαλεί μεταγευματική πλήρωση της χοληδόχου κύστης. Αν και παλαιότερα πιστευόταν ότι η μεταγευματική πλήρωση της χοληδόχου κύστης γινόταν παθητικά [231], τα τελευταία χρόνια διατυπώνεται η άποψη, με βάση τα παραπάνω ευρήματα ότι η

διαδικασία γίνεται ενεργητικά με τη συνδυασμένη δράση ορισμένων πεπτιδίων του γαστρεντερικού συστήματος, όπως τα πεπτίδια YY και PP αλλά και νευρογενών παραγόντων [224,230]. Η νευροτενσίνη (NT) είναι ένα δεκατριπεπτίδιο με διάφορες δράσεις στην κινητικότητα του πεπτικού συστήματος, όπως η διέγερση της κινητικότητας του κόλου [232], η αναστολή της γαστρικής και νηστιδικής κινητικότητας [233,234] και η ελάττωση της πίεσης του κατώτερου οισοφαγικού σφιγκτήρα [235]. Η επίδραση της στην κινητικότητα της χοληδόχου κύστης διαφέρει από είδος σε είδος. Στο σκύλο προκαλεί σύσπαση της χοληδόχου κύστης [236], ενώ στον άνθρωπο προκαλεί χάλαση και διάταση της χοληδόχου κύστης, και οι χολολιθιασικοί ασθενείς εμφανίζουν σημαντικά μεγαλύτερες συγκεντρώσεις NT πλάσματος μετά τη χορήγηση λιπαρού γεύματος, σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες [237]. In vitro μελέτη σε διάφορα ζωικά είδη και στον άνθρωπο, διαπιστώθηκε ότι στον άνθρωπο δεν δρα στη χοληδόχο κύστη, ενώ έδειξε διαφορετική δράση ανάμεσα στα ζωικά είδη [238]. Το γεγονός αυτό, οδήγησε τον Guo και συν [238] στο συμπέρασμα ότι, το πεπτίδιο αυτό προκαλεί χάλαση στην ανθρώπινη χοληδόχο κύστη με έμμεσο τρόπο, πιθανόν μέσω απελευθέρωσης κάποιου άλλου πεπτιδίου, το οποίο με τη σειρά του δρα άμεσα στη χοληδόχο κύστη. Το αγγειοδραστικό εντερικό πεπτίδιο (VIP) είναι ένας νευροδιαβιβαστής των πνευμονογαστρικών ιών που νευρώνουν τη χοληδόχο κύστη [239]. In vitro έχει διαπιστωθεί ότι ελαττώνει τόσο τη βασική πίεση όσο και την αυξημένη πίεση της χοληδόχου κύστης, που προκαλείται από τη χορήγηση της χολοκυστοκινίνης [240]. In vivo μελέτες σε σκύλους έχουν δείξει ότι το VIP όχι μόνο προκαλεί χάλαση της χοληδόχου κύστης, αλλά σύμφωνα με τους Strah και συν [241] αλληλεπιδρά με τη CCK στην τελική διαμόρφωση της κινητικής συμπεριφοράς της χοληδόχου κύστης κατά τη μεταγευματική φάση. Αντίθετα, ένα άλλο πολυπεπτίδιο, το νευροπεπτίδιο Y (NPY), που βρίσκεται σε ολόκληρο το πεπτικό σύστημα και σε ιδιαίτερα υψηλές συγκεντρώσεις στο χοληφόρο δέντρο, προκαλεί σε σκύλους prairie αύξηση της πίεσης της χοληδόχου κύστης και της συχνότητας των φασικών συσπάσεων του σφιγκτήρα του Oddi. Με βάση τα παραπάνω ευρήματα οι Lillemoie και συν [242] υποστηρίζουν ότι το νευροπεπτίδιο Y πρέπει να είναι σπουδαίος νευροδιαβιβαστής ή νευρορυθμιστής της ροής της χολής.

Γ. Σφιγκτήρας του Oddi.

Από τη στιγμή που ο Rugero Oddi περιέγραψε την ύπαρξη ενός σφιγκτηριακού μηχανισμού στο τελικό άκρο του χοληδόχου πόρου, ξεκίνησαν μια σειρά από μελέτες για τη διερεύνηση της λειτουργίας του. Στις δεκαετίες που ακολούθησαν, έχει υποτεθεί ότι ο σφιγκτήρας του Oddi παίζει ρόλο στη ρύθμιση της χολικής και της παγκρεατικής ροής, στην κατανομή της χολής στο εξωηπατικό σύστημα και στην πρόληψη παλινδρόμησης δωδεκαδακτυλικού περιεχομένου στο χοληφόρο δένδρο και τον παγκρεατικό πόρο.

Για τη μελέτη της κινητικής δραστηριότητας του σφιγκτήρα του Oddi έχει χρησιμοποιηθεί κυρίως η μανομετρία και λιγότερο η ηλεκτρομυογραφία [243], η σπινθηρογραφία [244,245] και οι ακτινοκινηματογραφικές μελέτες [246].

Η μανομετρία έχει εφαρμοστεί τόσο σε πειραματόζωα όσο και σε ανθρώπους και διακρίνεται σε έμμεση και άμεση [247].

Στην πρώτη, ο μανομετρικός καθετήρας εισάγεται στο χοληδόχο πόρο και δεν προωθείται κατά μήκος του σφιγκτήρα του Oddi, ενώ στη δεύτερη καθετηριάζεται άμεσα ο σφιγκτήρας μέσω του δωδεκαδακτύλου. Τα τελευταία χρόνια υπάρχει η τάση να χρησιμοποιείται η άμεση ενδοσκοπική μανομετρία μετά την κατασκευή λεπτών μανομετρικών καθετήρων που περνούν μέσω του αυλού των ενδοσκοπίων. Η εξωτερική τους διάμετρος είναι 1,7mm, η εσωτερική 0,5mm και έχουν 3 αυλούς, που καταλήγουν σε τρία διαφορετικά στόμια στο τελικό άκρο του καθετήρα. Όταν αυτό βρίσκεται εντός του σφιγκτήρα του Oddi, τα τρία στόμια των αυλών καταγράφουν τις πιέσεις από το κεντρικό, το μέσο και το περιφερικό τμήμα του σφιγκτήρα αντίστοιχα [248].

Αν και υπάρχει ο κίνδυνος με τον καθετηριασμό του S.O να τροποποιούνται οι πιέσεις εντός αυτού, κάτι που τουλάχιστον θεωρητικά, δε συμβαίνει με την έμμεση μανομετρία, η προτίμηση που υπάρχει για την άμεση ενδοσκοπική μανομετρία οφείλεται στο ότι λόγω της φύσης της λαμβάνονται πιο ακριβείς μετρήσεις των πιέσεων εντός του σφιγκτήρα του Oddi. [247].

Σχετικά με τη λειτουργία του σφιγκτήρα του Oddi, αρχικά διατυπώθηκε η υπόθεση ότι δρα ως σφιγκτήρας, παραμένοντας κλειστός κατά τη διάρκεια της νηστείας εμποδίζοντας έτσι τη ροή χολής στο δωδεκαδάκτυλο [249], ενώ μετά το γεύμα χαλάται επιτρέποντας τη ροή χολής [250].

Αργότερα υποτέθηκε από τους Torsoli και συν [251] ότι η λειτουργία του σφιγκτήρα του Oddi χαρακτηρίζεται από δύο φάσεις, μία αρχική φάση διάνοιξης που αρχίζει από το κεντρικό τμήμα του σφιγκτήρα και προωθείται περιφερικά και μια δεύτερη φάση σύγκλεισης, που ξεκινά ως δακτυλιοειδής σύσπαση στη μέση περίπου του σφιγκτήρα και κατευθύνεται κεντρικά και περιφερικά, με αποτέλεσμα τη διακοπή της ροής από το χοληδόχο και τον παγκρεατικό πόρο αφ' ενός και την προώθηση του περιεχομένου του σφιγκτήρα στο δωδεκαδάκτυλο αφετέρου.

Οι περισσότερες μελέτες της κινητικότητας του S.O. έχουν γίνει σε πειραματόζωα [252-255]. Σύμφωνα με έρευνα των Τοουλι και συν [256] σε διδέλφεις φάνηκε, ότι τα τελευταία 3-4mm του σφιγκτήρα του Oddi έχουν στενότερο αυλό και εμφανίζουν μια ζώνη υψηλών πιέσεων με βασική πίεση περίπου 15mmHg. Στην ίδια μελέτη η μανομετρία και ηλεκτρομυογραφία κατά τη διάρκεια της νηστείας, έδειξαν την παρουσία φασικών συσπάσεων που μεταναστεύουν περιφερικά. Οι συσπάσεις αυτές προκαλούν την προώθηση της χολής στο δωδεκαδάκτυλο [256].

Ανάλογες μελέτες έχουν γίνει και στον άνθρωπο όπου διαπιστώθηκε η ύπαρξη μιας ζώνης υψηλών πιέσεων στο περιφερικό τμήμα του σφιγκτήρα του Oddi και η παρουσία φασικών συσπάσεων. Οι Τοουλι και συν [257] μελετώντας την κινητικότητα του σφιγκτήρα με μανομετρία κατά τη διάρκεια της εκτέλεσης ERCP (ενδοσκοπικής παλίνδρομης χολαγγειοπαγκρεατογραφίας) κατέγραψαν την παρουσία φασικών συσπάσεων που είχαν τάση 130mmHg και συχνότητα 4 κύκλων/min. Ανάλυση της κατεύθυνσης των συσπάσεων αυτών κατά τη διάρκεια μιας περιόδου 3min έδειξε ότι πλειοψηφία τους (60%) κατευθυνόταν κεντρικά. Το 25% των συσπάσεων έκανε παλίνδρομη κίνηση (κεντρικά-περιφερικά) και το 15% είχε κατεύθυνση περιφερική. Το μανομετρικό μήκος του δραστηρίου σφιγκτήρα ήταν 6-8mm. Παρόμοιες μετρήσεις έχουν γίνει και από άλλους ερευνητές [258,259,260].

Έχει γίνει προσπάθεια η παραπάνω κινητική δραστηριότητα του σφιγκτήρα του Oddi, να συσχετισθεί με τη δωδεκαδακτυλική κινητική δραστηριότητα στη φάση της νηστείας. Σύμφωνα με τους Torsoli και συν [261], οι μέγιστες συχνότητες (10-12 c/min) που κατέγραψαν, συμπίπτουν με τη φάση II του δωδεκαδακτυλικού μεταναστευτικού κινητικού συμπλέγματος (MMC), ενώ η φάση που ο σφιγκτήρας του Oddi δεν εμφανίζει κινητική δραστηριότητα συμπίπτει με τη φάση I. Τα παραπάνω ευρήματα διαπιστώθηκαν τόσο με ενδοσκοπική μανομετρία όσο και με

μανομετρία διαμέσου σωλήνα T σε χολοκυστεκτομηθέντες ασθενείς. Σε νεώτερη μελέτη βρέθηκε ότι, ο σφιγκτήρας του Oddi εμφανίζει συσπάσεις που είναι ανεξάρτητες των δωδεκαδακτυλικών συσπάσεων, γεγονός που διαφοροποιείται από τα ευρήματα των Torsoli και συν [261]. Πιο συγκεκριμένα οι Worthley και συν [262] βρήκαν ότι στην περίοδο της νηστείας οι συσπάσεις του σφιγκτήρα του Oddi έχουν δύο διαφορετικές φάσεις: μία που αντιστοιχεί στις φάσεις I, II και IV του MMC και μια σύντομη, γρήγορη και ρυθμική συσπαστική δραστηριότητα, που αντιστοιχεί στη φάση III. Μάλιστα, οι συσπάσεις της σύντομης αυτής φάσης, συνήθως ξεκινούν πριν τη δωδεκαδακτυλική φάση III, πράγμα που μάλλον υποδηλώνει την κινητοποίηση του σφιγκτήρα του Oddi, για την πρόληψη μιας πιθανής παλινδρόμησης εντερικού περιεχομένου στο χοληφόρο δέντρο, κατά τη διάρκεια της αυξημένης δωδεκαδακτυλικής δραστηριότητας. Το κινητικό μοντέλο του σφιγκτήρα του Oddi κατά τη διάρκεια της νηστείας, διακόπτεται με τη λήψη τροφής και αντικαθίσταται από ένα μεταγευματικό, το οποίο δεν έχει μελετηθεί πλήρως. Οι Honda και συν [263] και οι Coelho και συν [264], ερευνώντας τη μεταγευματική κινητικότητα του δίδελφου, διαπίστωσαν ότι η βασική πίεση του σφιγκτήρα του Oddi, δεν επηρεαζόταν, ενώ η συχνότητα των φασικών συσπάσεων ήταν περίπου 6 c/min. Σε άλλη εργασία στο ίδιο ζωικό είδος, οι Hangu και συν [265] χορήγησαν, 20min μετά το τέλος της φάσης III του MMC, CCK(CCK-OP) τροφή και λίπος, ενδοδωδεκαδακτυλικά. Και στις τρεις περιπτώσεις η συχνότητα των φασικών συσπάσεων αυξήθηκε από 2c/min σε 6 c/min και η μεταγευματική δραστηριότητα είχε διάρκεια περίπου μία ώρα.

Για τη δράση της CCK στο σφιγκτήρα του Oddi υποστηρίζουν ότι δεν επιτυγχάνεται άμεσα, με την επίδραση της ορμόνης στο λείο μύ του σφιγκτήρα, αλλά μέσω ενεργοποίησης χολινεργικών και τρυπταμινεργικών νεύρων [265].

Αντίθετα με το δίδελφου, η ενδοφλέβια bolus έγχυση CCK στις γάτες, προκαλεί αναστολή των φασικών συσπάσεων και πτώση της βασικής πίεσης του σφιγκτήρα του Oddi [266]. Στον άνθρωπο, οι Toouli και συν [267], παρατήρησαν ότι η χορήγηση μιας ενδοφλέβιας bolus δόσης CCK-OP, προκαλεί αναστολή των φασικών συσπάσεων και πτώση της βασικής πίεσης. Οι ίδιοι ερευνητές μελετώντας την κινητικότητα του σφιγκτήρα του Oddi μετά από τη χορήγηση γεύματος σε χολοκυστεκτομηθέντες ανθρώπους βρήκαν ότι η συχνότητα των φασικών

συσπάσεων παραμένει περίπου η ίδια, ενώ η τάση, η διάρκεια τους, όπως και η βασική πίεση του σφιγκτήρα ελαττώνεται [262].

Ο έλεγχος της κινητικότητας του σφιγκτήρα του Oddi, είναι πολύπλοκη. Ηλεκτροφυσιολογικές ενδοκυττάρειες μελέτες σε δίδελφου, υποστηρίζουν την ύπαρξη κάποιου αυτόνομου βηματοδότη στο εγγύς τμήμα του σφιγκτήρα [268,269]. Ο ορμονικός παράγοντας παίζει ιδιαίτερο ρόλο στη μεταγευματική φάση μέσω της ανασταλτικής επίδρασης της CCK στη φασική δραστηριότητα του σφιγκτήρα του Oddi. Στον πίνακα φαίνονται επίσης οι επιδράσεις άλλων πεπτιδίων, ορμονών, τόσο σε ζώα όσο και στον άνθρωπο [247]. Για το ρόλο του νευρικού συστήματος υπάρχουν αντικρουόμενα ευρήματα. Σε μελέτες τόσο in vitro [270] όσο και in vivo [271], ο πλήρης νευρικός αποκλεισμός με τετροδοτοξίνη δεν προκαλεί αλλαγές στην κινητικότητα του σφιγκτήρα του Oddi. Επιπλέον η βαγοτομή δεν επηρεάζει το σφιγκτήρα του Oddi σύμφωνα με τους περισσότερους ερευνητές [272].

Όμως, έχει διαπιστωθεί η παρουσία ενός νευρογενούς χολοκυστοσφιγκτηριακού αντανακλαστικού τόσο σε ζώα [273], όσο και στον άνθρωπο [274]. Σύμφωνα με αυτό, όταν διατείνεται η χοληδόχος κύστη παρατηρείται πτώση της βασικής πίεσης και ελάττωση της συχνότητας των φασικών συσπάσεων του σφιγκτήρα του Oddi. Τα ευρήματα αυτά σε συνδυασμό με την παρουσία ενός χολινεργικού γαστροσφιγκτηριακού αντανακλαστικού που βρέθηκε σε σκύλους prairie, υποδηλώνουν τη συμμετοχή νευρογενών μηχανισμών στη ρύθμιση της κινητικότητας του σφιγκτήρα του Oddi [172].

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.1: Επιδράσεις πεπτιδίων-ορμονών στην κινητικότητα του S.O.

<u>Πεπτίδιο-ορμόνη</u>	<u>Ζώα</u>	<u>Άνθρωποι</u>	<u>Πεπτίδιο-ορμόνη</u>	<u>Ζώα</u>	<u>Άνθρωποι</u>
Χολοκυστοκινίνη	↑ ή ↓	↓	Νευροπεπτίδιο Υ	↑	(-)
Γαστρίνη	↓	↑	Πεπτίδιο ΥΥ	↓	(-)
Σεκρετίνη	ο ή ↓	↓	Παγκρεατικό πολυπεπτίδιο	↓	(-)
Γλυκαγόνη	↓	↓	Εγκεφαλίνες	↑ ή ↓	(-)
Ουσία Ρ	↑	(-)	Ισταμίνη	↓	(-)

↑= διέγερση, ↓= αναστολή, ο = καμμία επίδραση, (-) = δεν έχει μελετηθεί.

4. ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΚΙΝΗΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΣΤΟΜΑΧΟΥ-ΔΩΔΕΚΑΔΑΚΤΥΛΟΥ

Κάθε βλάβη σε οποιοδήποτε επίπεδο του συστήματος ελέγχου της γαστρικής κινητικότητας, έχει σαν αποτέλεσμα την εμφάνιση διαταραχών στην ηλεκτρική ή μηχανική κινητική δραστηριότητα του στομάχου και του λεπτού εντέρου (πίνακας 4.1). Οι διαταραχές αυτές τελικά προκαλούν μεταβολές της γαστρικής κένωσης (επιτάχυνση ή καθυστέρηση), που ευθύνονται για σειρά συμπτωμάτων από το ανώτερο πεπτικό και που στην κλινική πράξη χαρακτηρίζονται ως λειτουργικά. Οι κινητικές διαταραχές αφορούν μία ή περισσότερες γαστρικές περιοχές (θόλο, άντρο, πυλωρό) ή και ταυτόχρονα το δωδεκαδάκτυλο ή το λεπτό έντερο. Στην κλασική μελέτη των Malagelada και Stanghellini [275], από εκατό ασθενείς με λειτουργικά συμπτώματα από το ανώτερο πεπτικό, οι μισοί είχαν μανομετρικά τεκμηριωμένες γαστρικές κινητικές διαταραχές, ενώ οι υπόλοιποι διαταραχές του λεπτού εντέρου ή ταυτόχρονα στομάχου και λεπτού εντέρου.

ΠΙΝΑΚΑΣ 4.1 Αίτια βλαβών των μηχανισμών ελέγχου της γαστρικής κιν/τητας

Μηχανισμός ελέγχου	Παραδείγματα βλάβης
Εγκεφαλικά κέντρα	Εγκεφαλικές βλάβες
	Ερεθισμός κέντρου εμέτου
	Ψυχιατρικές νόσοι π.χ. νευρογενής ανορεξία
	Stress
Αντανακλαστικά	Βαγοτομή
	Νευροπάθεια αυτονόμου Ν.Σ.
Ορμονικός έλεγχος	Ενεργός νησιδιακή νεοπλασία
	Φαιοχρωμοκύττωμα
	Γαγγλιονεύρωμα
Τοπικοί μηχανισμοί (μυεντερικό πλέγμα παρακρινικοί παράγοντες)	Νόσοι μυεντερικού συστήματος (νευρογενής χρόνια ιδιοπαθής ψευδοαπόφραξη)
	Φάρμακα
Λείος μύς	Μυοπάθειες (σκληροδερμία, μυογενής χρόνια ιδιοπαθής ψευδοαπόφραξη).

Οι κινητικές διαταραχές, που μπορούν να τεκμηριωθούν με μανομετρικές ή ηλεκτρομυογραφικές τεχνικές, δεν είναι ειδικές για κάποια από τα αναγνωρισμένα κλινικά κινητικά σύνδρομα. Επομένως, οι τεχνικές αυτές δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν για το διαχωρισμό των διαφορετικής αιτιολογίας κινητικών διαταραχών. Αλλά και η συσχέτιση των κινητικών διαταραχών με τις διαταραχές της γαστρικής κένωσης και τα συμπτώματα των κλινικών κινητικών συνδρόμων δεν είναι απόλυτα κατανοητή.

Τύποι κινητικών διαταραχών του στομάχου.

Οι μέχρι σήμερα αναγνωρισθείσες αναφέρονται στον παρακάτω πίνακα 4.2.

Πίνακας 4.2. Τύποι κινητικών διαταραχών του στομάχου

A. Διαταραχές του ρυθμού των βραδέων κυμάτων

- Ταχυγαστρία
- Βραδυγαστρία
- Ταχυαρρυθμία (ασταθής γαστρικός ρυθμός)
- Μείωση ή απουσία μεταγευματικής αύξησης του ύψους των βραδέων κυμάτων.
- Έκτακτες εκπολώσεις.

B. Διαταραχές της μηχανικής δραστηριότητας νηστείας

- Ελάττωση ύψους συσπάσεων φάσης II
- Απουσία φάσης III
- Απουσία προώθησης φάσης III
- Παλίνδρομη φάση III
- Αυξημένη τονική δραστηριότητα.

Γ. Διαταραχές της μεταγευματικής μηχανικής δραστηριότητας

- Απουσία μεταγευματικής κινητικής δραστηριότητας
- Υποκινητικότητα άντρου
- Διαταραχή χάλυσης υποδοχής
- Πρώιμη φάση III.

Διαταραχές του γαστρικού ηλεκτρικού ρυθμού

Οι μεταβολές της ηλεκτρικής δραστηριότητας, γνωστές σαν γαστρικές δυσρυθμίες, αφορούν τη συχνότητα και την ένταση των βραδέων κυμάτων [276-279].

Ο ρυθμός των βραδέων κυμάτων μπορεί να είναι αυξημένος (ταχυγαστρία), μειωμένος (βραδυγαστρία) ή ανώμαλος (γαστρική αρρυθμία). Μια άλλη διαταραχή είναι η μείωση ή η απουσία της φυσιολογικά παρατηρούμενης μεταγευματικής αύξησης της έντασης των βραδέων κυμάτων.

Ταχυγαστρία (συχνότητα βραδέων κυμάτων $> 3/\text{min}$) προκαλείται συνήθως από έναν έκτοπο βηματοδότη στο άντρο του στομάχου και τα βραδέα κύματα προωθούνται περιφερικά προς το έντερο. Στη βραδυγαστρία, τα βραδέα κύματα εμφανίζονται ταυτόχρονα σε όλο το στόμαχο και προωθούνται παλίνδρομα προς τον εγγύς στόμαχο [280]. Η χορήγηση διαφόρων φαρμακολογικών παραγόντων (επινεφρίνη, γλυκαγόνο, μετεγκεφαλίνη, προσταγλανδίνη EGZ, σεκρετίνη, ινσουλίνη) μπορεί να προκαλέσει γαστρικές δυσρυθμίες, που έχουν τα ίδια χαρακτηριστικά με εκείνες που παρατηρούνται αυτόματα [280,281]. Η σχέση των δυσρυθμιών με τη συσπαστική ανταπόκριση του γαστρικού μυός έχει μελετηθεί κυρίως στο σκύλο. Στις περισσότερες περιπτώσεις απουσιάζουν τα οξύαιχμα δυναμικά (spikes) και έτσι δεν προκαλούνται συσπάσεις. Στον άνθρωπο έχει επίσης αποδειχθεί ότι όλες οι δυσρυθμίες συνοδεύονται από υποκινητικότητα του άντρου [170], που προκαλεί καθυστερημένη γαστρική κένωση. Μερικές φορές, ιδίως στις φαρμακευτικά προκαλούμενες δυσρυθμίες, μπορεί να προκληθούν ισχυρές ασυγχρόνιστες ή αντιπαλίνδρομικές συσπάσεις, που επηρεάζουν τη φυσιολογική γαστρική κένωση [281]. Στον άνθρωπο, γαστρικές δυσρυθμίες έχουν παρατηρηθεί τόσο σε φυσιολογικά άτομα [282,283], όσο και κατά την άμεση μετεγχειρητική περίοδο [284]. Πιο σοβαρές και επιμένουσες δυσρυθμίες έχουν περιγραφεί σε ασθενείς με ανεξήγητη ναυτία, εμέτους και κοιλιακό πόνο [276,285], νευρογενή ανορεξία [278] και σε ασθενείς με γαστρικό έλκος και εμέτους [279]. Η συνύπαρξη ναυτίας και εμέτων με ταχυγαστρία έχει επιβεβαιωθεί, τόσο στη διαβητική γαστροπάρεση [281], όσο και στην κύηση και σε φυσιολογικά άτομα [284]. Ανάλυση του ηλεκτρογαστρογραφήματος 48 ασθενών με ανεξήγητη ναυτία και εμέτους έδειξε δυσρυθμία σε 23 (48%). Συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε μείωση ή απουσία μεταγευματικής αύξησης της έντασης των βραδέων κυμάτων στο 33%,

ταχυαρρυθμία στο 25% και ταχυγαστρία στο 17% των ασθενών [279]. Παρόμοια είναι τα ευρήματα και άλλης μελέτης [285]. Η ανταπόκριση των δυσρυθμιών στη θεραπεία με κινητικά φάρμακα δεν έχει μελετηθεί επαρκώς.

Οι συχνότερες μανομετρικά καταγραφόμενες κινητικές ανωμαλίες, κατά την περίοδο της νηστείας και τη μεταγευματική περίοδο, αναφέρονται στον πίνακα 2.

Διαταραχές της μηχανικής κινητικής δραστηριότητας νηστείας

Διαταραχές του MMC. Η ελάττωση του ύψους των καταγραφομένων συσπάσεων κατά τη διάρκεια ενός κατά τα άλλα φυσιολογικού MMC είναι χαρακτηριστική ανωμαλία σε μυοπάθειες του πεπτικού σωλήνα (πχ σκληροδερμία, σπλαγγική μυοπάθεια κλπ). Η απουσία φάσης III σε παρατεταμένη μανομετρική καταγραφή (ολονύκτια ή 24ωρη) ή η πλήρης απουσία προώθησης της (stationary phase III) έχουν ως αποτέλεσμα την καθυστερημένη προώθηση άπεπτων τεμαχιδίων τροφής στο δωδεκαδάκτυλο κατά τη μεσογευματική περίοδο. Ανάλογη είναι η επίδραση στη γαστρική κένωση σπανιότερων διαταραχών, όπως η παλίνδρομη μετακίνηση, η πολύ γρήγορη ή η πολύ βραδεία περιφερική μετακίνηση της φάσης III. Η αυξημένη τονική δραστηριότητα (αυξημένη βασική πίεση) κατά τη φάση III είναι μία άλλη κινητική ανωμαλία. Η εμφάνιση πρώιμης φάσης III μετά το γεύμα είναι ανωμαλία που οδηγεί σε ταχεία γαστρική κένωση. Η εμφάνιση πρώιμης φάσης III είναι αναμενόμενο εύρημα μετά βαγοτομή. Η ανάλυση των παραμέτρων του MMC αναφέρεται σε ειδικά εγχειρίδια [286].

Διαταραχές της μεταγευματικής κινητικότητας

Η παθολογική κινητική ανταπόκριση του στομάχου στη λήψη γεύματος περιλαμβάνει τις συχνότερες κινητικές ανωμαλίες που παρατηρούνται στα κλινικά αναγνωρισμένα κινητικά σύνδρομα. Η συχνότερη διαταραχή είναι η μεταγευματική υποκινητικότητα του άντρου, που χαρακτηρίζεται από μείωση της συχνότητας ή του ύψους των συσπάσεων του άντρου ή και των δύο μαζί. Το λειτουργικό αποτέλεσμα είναι η καθυστέρηση της γαστρικής κένωσης (καθυστέρηση λειοτρίβησης και προώθησης του περιεχομένου στο δωδεκαδάκτυλο). Η απουσία τυπικής μεταγευματικής κινητικότητας και η διατήρηση της φυσιολογικής ή παθολογικής δραστηριότητας του MMC είναι λιγότερο συχνή διαταραχή.

Η καθυστέρηση της γαστρικής κένωσης μπορεί επίσης να είναι το αποτέλεσμα διαταραχής της λειτουργίας του πυλωρού ή του δωδεκαδακτύλου. Αυξημένη τονική ή φασική κινητική δραστηριότητα του πυλωρού προκαλεί αύξηση της αντίστασης ροής του περιεχομένου προς το δωδεκαδάκτυλο [287]. Παρόμοιο είναι το αποτέλεσμα σε περιπτώσεις υποκινητικότητας, αυξημένης ή παλίνδρομης κινητικής δραστηριότητας του δωδεκαδακτύλου [288,289].

Η διαταραχή του αντρο-πυλωρο-δωδεκαδακτυλικού συντονισμού (antropyloro-duodenal coordination) θεωρείται από πολλούς συγγραφείς ως κινητική ανωμαλία, υπεύθυνη για επιβράδυνση της γαστρικής κένωσης ή για δωδεκαδακτυλογαστρική παλινδρόμηση [290]. Ο όρος αντροδωδεκαδακτυλικός αποσυντονισμός (antroduodenal incoordination) υποδηλώνει συνήθως την αδυναμία προώθησης συσπάσεων του άντρου στο εγγύς δωδεκαδάκτυλο, χωρίς να διακοπούν στον πυλωρό. Αυτή η ανωμαλία η κινητική έχει μελετηθεί περισσότερο σε πειραματόζωα και λιγότερο στον άνθρωπο, στον οποίο η παθοφυσιολογική σημασία της είναι ασαφής [281].

Οι αναφερθείσες κινητικές ανωμαλίες, που μπορούν να καταγραφούν μανομετρικά, δεν είναι ειδικές για συγκεκριμένης αιτιολογίας κλινικά κινητικά σύνδρομα. Αυτός είναι ένας από τους λόγους που περιορίζουν τις κλινικές ενδείξεις της αντροδωδεκαδακτυλικής μανομετρίας [286,291].

Συμπτώματα κινητικών διαταραχών του στομάχου.

Οι ασθενείς με λειτουργικά συμπτώματα από το πεπτικό μπορούν να ταξινομηθούν σε τρεις κατηγορίες : α) ασθενείς με λειτουργικά συμπτώματα μόνο από το ανώτερο πεπτικό, όπως ανεξήγητη ναυτία, ή έμετοι, αίσθημα επιγαστρικής πληρότητας, πρόωρος κορεσμός, βάρος ή πόνος στο επιγάστριο ή το μεσογάστριο, επαναλαμβανόμενες ερυγές, μετεωρισμός, επιγαστρικός ή οπισθοστερνικός καύσος β) ασθενείς με συμπτώματα μόνο από το κατώτερο πεπτικό, δηλ. διαταραχές των κενώσεων, υπογαστρικό κοιλιακό πόνο και μετεωρισμό (σύνδρομο ευερεθίστου εντέρου) και γ) ασθενείς με ταυτόχρονη παρουσία συμπτωμάτων, τόσο από το ανώτερο όσο και από το κατώτερο πεπτικό. Μερικοί μάλιστα από αυτούς έχουν ταυτόχρονα και συμπτώματα οισοφαγικής δυσλειτουργίας (δυσφαγία, οπισθοστερνικό καύσο ή θωρακικό πόνο). Στην περίπτωση αυτή, συχνά χρησιμοποιείται ο όρος «ευερέθιστος πεπτικός σωλήνας» (irritable gut), αφού

πιθανώς υπάρχει γενικευμένη διαταραχή του λείου μυός, που συχνά χαρακτηρίζεται από «στάση» ή αδράνεια διαφόρων τμημάτων του πεπτικού σωλήνα.

Τα λειτουργικά συμπτώματα από το ανώτερο πεπτικό δεν είναι ειδικά για συγκεκριμένης αιτιολογίας υποκείμενη κινητική διαταραχή, ενώ είναι τα ίδια και σε πολλές οργανικές βλάβες του ανωτέρου πεπτικού.

ΠΙΝΑΚΑΣ 4.3. Συμπτώματα διαταραχής της γαστρικής κένωσης [282,287]

Ταχεία γαστρική κένωση

καταβολή*, ζάλη*, ταχυκαρδία*, ιδρώτας*,
ερυθρότητα προσώπου (flushing)*, συγχυτικά φαινόμενα
άγχος, αποφυγή λήψης τροφής.

Καθυστερημένη γαστρική κένωση

αίσθημα επιγαστρικής πληρότητας, μετεωρισμός
πρώιμος κορεσμός, ερυγές, ναυτία, έμετος
επιγαστρικός πόνος, οπισθοστερνικός καύσος
ανορεξία, απώλεια βάρους.

* Άμεσα μεταγευματικά συμπτώματα ή εντός διώρου από το γεύμα.

Ακόμη, γαστρικές και εντερικές κινητικές διαταραχές εκδηλώνονται με κοινά συμπτώματα. Ο μόνος διαχωρισμός που μπορεί να γίνει σε κλινικό επίπεδο είναι αυτός των συμπτωμάτων που σχετίζονται με ταχεία ή καθυστερημένη γαστρική κένωση (πίνακας 4.3). Και στην περίπτωση αυτή όμως υπάρχουν κοινά συμπτώματα (ναυτία, έμετοι), ενώ προκύπτουν δυσκολίες, όταν συνυπάρχουν ταχεία κένωση των υγρών και καθυστερημένη κένωση των στερεών, όπως χαρακτηριστικά συμβαίνει μετά βαγοτομή. Παρά το γεγονός ότι τα συμπτώματα γαστρικής κινητικής διαταραχής είναι κατά κανόνα μεταγευματικά, μπορεί ορισμένοι ασθενείς να έχουν ναυτία και εμέτους, είτε αποκλειστικά στην περίοδο της νηστείας είτε σε συνδυασμό με μεταγευματικούς εμέτους. Σε μερικούς ασθενείς, το προέχον σύμπτωμα είναι ο μεταγευματικός πόνος που τείνει να είναι διάχυτος, ενώ συχνά επικεντρώνεται στην περιομφαλική χώρα ή στο δεξιό

υποχόνδριο. Ο πόνος αποδίδεται στη διάταση του στομάχου ή του λεπτού εντέρου. Υπάρχουν ενδείξεις ότι πολλοί ασθενείς έχουν χαμηλό ουδό πόνου [287,292]. Ορισμένοι ασθενείς προσέρχονται με επιπλοκές σοβαρών κινητικών διαταραχών, όπως διαταραχές της θρέψης, ύδατος και ηλεκτρολυτών ή σύνδρομο Mallory-Weiss, επειδή αποφεύγουν τη λήψη τροφής (αφού αυτή προκαλεί συμπτώματα) ή λόγω επίμονων συνεχών εμέτων [287,293].

ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΚΙΝΗΤΙΚΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ

Τα κύρια κλινικά σύνδρομα που αναφέρονται σε διαταραχές της γαστρικής κινητικότητας περιλαμβάνουν: α. το σύνδρομο γαστροπάρεσης β. τη λειτουργική δυσπεψία και γ. το σύνδρομο εντερικής ψευδοαπόφραξης.

α. Σύνδρομο γαστροπάρεσης.

Χαρακτηρίζεται από συμπτώματα γαστρικής στάσης χωρίς να υπάρχει απόφραξη του ανωτέρου πεπτικού [294]. Κύρια συμπτώματα η χρόνια ναυτία, επαναλαμβανόμενοι έμετοι, επιγαστρική δυσφορία ή πόνος [295].

Ο βασικός παθοφυσιολογικός μηχανισμός είναι η καθυστερημένη γαστρική κένωση συνεπεία κινητικών διαταραχών, κυρίως στη γευματική περίοδο, αλλά και στην περίοδο νηστείας. Σε μερικούς ασθενείς φαίνεται ότι παίζουν ρόλο η αυξημένη πυλωρική ή και δωδεκαδακτυλική κινητική δραστηριότητα [296].

Το σύνδρομο είναι είτε ιδιοπαθές είτε δευτεροπαθές στο πλαίσιο συστηματικών παθήσεων, που προσβάλλουν το νευρομυϊκό σύστημα του στομάχου ή του λεπτού εντέρου (διαβητική σπλαγγχική νευροπάθεια) ή μετά γαστρικές εγχειρήσεις (βαγοτομή με ή χωρίς μερική γαστρεκτομή). Πιο σπάνια αιτία γαστροπάρεσης είναι οι δυσαυτονομίες, νόσοι των λειών μυϊκών ινών, νόσοι του συνδετικού ιστού, μεταβολικά νοσήματα και παρανεοπλασματικά σύνδρομα [297].

Ιδιοπαθής γαστροπάρεση. Η διαταραχή του μηχανισμού ελέγχου της κινητικότητας του άντρου δεν είναι γνωστή. Η γαστρική κένωση των υγρών είναι συνήθως φυσιολογική ή λίγο καθυστερημένη, εμφανίζεται κυρίως σε γυναίκες κάτω των 50 ετών, χωρίς να σχετίζεται με τον κύκλο [284]. Περίπου 50% των ασθενών παρουσιάζουν βαθμό δυσλειτουργίας του λεπτού ή του παχέος εντέρου [287].

Διαβητική γαστροπάρεση. Εμφανίζεται στον μακροχρόνιο ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη και στη διαβητική κετοξέωση. Η νόσος προκαλεί συμπτωματικές ή μη κινητικές διαταραχές σε όλα τα τμήματα του πεπτικού σωλήνα [298,299].

Η συχνότητα της γαστρικής στάσης στους διαβητικούς είναι μεγαλύτερη απ'ότι πιστευόταν, λόγω της χρήσης των μεθόδων μέτρησης της γαστρικής κένωσης. Η συχνότητα εξαρτάται από τον πληθυσμό της μελέτης και από τα μεθοδολογικά κριτήρια που θα χρησιμοποιηθούν. Φαίνεται ότι 50% των ασθενών με διαβήτη τύπου I αλλά και με διαβήτη τύπου II, έχει καθυστερημένη γαστρική κένωση στερεού γεύματος [300]. Σε πολλούς ασθενείς η γαστρική κένωση των υγρών είναι φυσιολογική, και κυρίως των υγρών χωρίς θερμιδική αξία π.χ. το βάριο [301]. Οι μισοί από τους ασθενείς έχουν κινητικές διαταραχές τόσο της γαστρικής όσο και της εντερικής κινητικότητας [302].

Οι κινητικές ανωμαλίες στη διαβητική γαστροπάρεση περιλαμβάνουν την υποκινητικότητα του άντρου, την αύξηση της τονικής ή φασικής δραστηριότητας του πυλωρού, μέχρι πυλωρόσπασμου, τις κινητικές ανωμαλίες του λεπτού εντέρου, τη διαταραχή του συντονισμού της λειτουργίας των διαφόρων τμημάτων του στομάχου και του λεπτού εντέρου, χωρίς μείωση του ύψους των συσπάσεων και την απουσία της γαστρικής συνιστώσας του MMC, που ευθύνεται για την παθολογική κένωση άπεπτων τροφών και οδηγεί σε σχηματισμό πηλμάτων [303]. Ο συχνότερος τύπος υποκινητικότητας είναι αυτός με μειωμένη συχνότητα συσπάσεων με μεσοδιαστήματα απουσίας δραστηριότητας και φυσιολογικών συσπάσεων [304,305]. Η διάγνωση μπορεί να γίνει με ηλεκτρογαστρογράφημα (EGG), μανομετρία, ή σπινθηρογράφημα ή με βαροστατικές μετρήσεις [281,282]. Τα συμπτώματα της διαβητικής γαστροπάρεσης είναι η ναυτία, οι έμετοι, ο πρόωρος κορεσμός και η κοιλιακή διάταση. Υπάρχει ασθενώς θετική συσχέτιση μεταξύ των συμπτωμάτων και του βαθμού καθυστέρησης της γαστρικής κένωσης [306,293,294].

Η παθοφυσιολογία της διαβητικής γαστροπάρεσης δεν είναι ακριβώς γνωστή. Έχει αποδειχθεί ότι η γαστρική κένωση είναι βραδύτερη κατά τη διάρκεια της υπογλυκαιμίας, ιδίως για τιμές $< 10\text{m M/L}$ [307]. Το ίδιο παρατηρήθηκε και σε προκλητή υπεργλυκαιμία, που επιβραδύνει τόσο τη γαστρική κένωση όσο και την απορρόφηση αντιδιαβητικών δισκίων [308]. Ο τρόπος δράσης της υπεργλυκαιμίας

δεν είναι γνωστός, πιθανόν όμως σχετίζεται με την άμεση επίδραση στη δραστηριότητα του πνευμονογαστρικού, που απελευθερώνει τοπικά μονοξείδιο του αζώτου (NO), που είναι ισχυρό μυοχαλαρωτικό των λείων μυϊκών ινών και έμμεσα με την απελευθέρωση γαστρεντερικών ορμονών όπως η μοτιλίνη, το PP, η σωματοστατίνη, το γλυκαγόνο, ή το ανασταλτικό γαστρικό πεπτίδιο [309,295,310].

β. Λειτουργική δυσπεψία (Δυσπεψία χωρίς έλκος)

Ως δυσπεψία χαρακτηρίζεται η περιοδική ή επιμένουσα εμφάνιση μερικών από ένα σύνολο συμπτωμάτων από το ανώτερο πεπτικό, που περιλαμβάνει: επιγαστρική δυσφορία ή πόνο, αίσθημα επιγαστρικής πληρότητας, πρώιμο κορεσμό, μετεωρισμό, διάταση της άνω κοιλίας, επίμονες ερυγές, επιγαστρικό ή οπισθοστερνικό καύσο, δυσανεξία σε λιπαρές τροφές, ναυτία ή εμέτους ή και ανορεξία και αποφυγή λήψης τροφής.

Τα συμπτώματα κατά κανόνα προκαλούνται ή επιτείνονται με τη λήψη τροφής, είναι συνήθως ήπια ή μέτριας έντασης και πρέπει να διαρκούν για περισσότερες από τέσσερις τουλάχιστον εβδομάδες [311]. Συχνότερα εμφανίζονται η επιγαστρική δυσφορία και ο καύσος [312]. Οι όροι λειτουργική δυσπεψία (functional dyspepsia) ή δυσπεψία χωρίς έλκος (non-ulcer dyspepsia) χρησιμοποιούνται για το διαχωρισμό τους από την οργανική δυσπεψία (organic dyspepsia) [64] που οφείλεται σε οργανικά αίτια.

Η συχνότητα της διαταραχής είναι μεγάλη στο γενικό πληθυσμό. Είναι 6-10 φορές συχνότερη από το πεπτικό έλκος και αφορά κυρίως γυναίκες μέσης ηλικίας [313-315].

Η λειτουργική δυσπεψία έχει συσχετισθεί με μεμονωμένες διαταραχές της γαστρεντερικής λειτουργίας και με διαταραχή της γαστρικής κένωσης [296,315-318]. Δεν είναι γνωστό αν η υποκινητικότητα του άντρου, που οδηγεί στην καθυστερημένη γαστρική κένωση είναι πρωτοπαθής διαταραχή, που ευθύνεται για τα συμπτώματα, αν είναι επιφανόμενο ή αν απλώς συνυπάρχει με αυτά [275,319].

Η μεγάλη συχνότητα του συνδρόμου, η ηπιότητα, η περιοδικότητα των συμπτωμάτων και η απουσία οργανικού αιτίου, οδήγησαν στην ανάγκη συντηρητικής θεραπείας, χωρίς την αναζήτηση της υποκείμενης παθοφυσιολογικής διαταραχής με πολύπλοκη μεθοδολογία. Για να γίνει σωστή επιλογή θεραπευτικού σχήματος, έγινε προσπάθεια ταξινόμησης των ασθενών σε υποομάδες, ανάλογα με

τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά των συνοδών συμπτωμάτων της επιγαστρικής μεταγευματικής δυσφορίας, που μπορεί να υποδηλώνουν τον υποκείμενο παθοφυσιολογικό μηχανισμό [320], πχ δυσπεψία τύπου έλκους, δυσπεψία τύπου παλινδρόμησης, δυσπεψία τύπου κινητικής διαταραχής, μη ειδική ή ιδιοπαθής δυσπεψία. Στη συντηρητική πλειονότητα των ασθενών με λειτουργική δυσπεψία, δεν υπάρχει γαστρική υπερέκκριση, αλλά κινητικές ανωμαλίες [292].

γ. Σύνδρομο εντερικής ψευδοαπόφραξης

Πρόκειται για κλινικά σοβαρότερο σύνδρομο από τη λειτουργική δυσπεψία και τη γαστροπάρεση. Οι ασθενείς προσέρχονται με υποτροπιάζοντα επεισόδια οξέος κοιλιακού άλγους στο μεσογάστρο, κοιλιακή διάταση, ναυτία και εμέτους, δηλαδή με κλινική εικόνα ατελούς απόφραξης του λεπτού εντέρου, χωρίς αιτία μηχανικής απόφραξης. Συχνά εμφανίζονται διαταραχές των κενώσεων και επιπλοκές όπως αύξηση μικροβίων, υποθρεψία, παγκρεατίτιδα. Μερικές φορές εμφανίζονται και συμπτώματα γαστροπάρεσης. Η πάθηση είναι είτε οικογενής είτε σποραδική και από πλευράς αιτιολογίας ιδιοπαθής ή δευτεροπαθής. Η ιδιοπαθής είναι είτε μυογενούς είτε νευρογενούς τύπου (σπλαγχνική μυοπάθεια ή νευροπάθεια), λόγω εκφυλιστικών αλλοιώσεων του λείου μυός ή του μεντερικού πλέγματος, αντίστοιχα. Για το ιδιοπαθές σύνδρομο έχουν ενοχοποιηθεί ιογενείς, γενετικοί και εκφυλιστικοί παράγοντες [321]. Για το δευτεροπαθές σύνδρομο ενοχοποιούνται νοσήματα του συνδετικού ιστού, αμυλοείδωση και παρανεοπλασματικά σύνδρομα [322-323].

Στους ασθενείς με εντερική ψευδοαπόφραξη καταγράφονται μανομετρικά κινητικές διαταραχές, που είναι χαρακτηριστικές για του δύο τύπους της πάθησης (μυογενής, νευρογενής). Στα 2/3 των ασθενών υπάρχουν κινητικές διαταραχές του στομάχου και στο 1/3 και κινητικές διαταραχές του οισοφάγου. Συνέπεια των παραπάνω είναι η παράταση του χρόνου διάβασης οισοφάγου και λεπτού εντέρου καθώς και καθυστερημένη γαστρική κένωση [324].

Μετεγχειρητικές κινητικές διαταραχές του στομάχου.

Οι χειρουργικές επεμβάσεις στη γαστροδωδεκαδακτυλική περιοχή προκαλούν μεταβολές στη γαστρική κινητική λειτουργία. Οι διαταραχές αυτές του στομάχου συχνά είναι ήπιες και ασυμπτωματικές, ενώ σπάνια είναι σοβαρές και απαιτούν

μείζονες θεραπευτικούς χειρισμούς, όπως διορθωτική εγχείρηση. Η ακριβής συχνότητα των μετεγχειρητικών κινητικών διαταραχών του στομάχου δεν είναι γνωστή. Συμπτώματα, όπως ναυτία, έμετοι και επιγαστρικός πόνος, εμφανίζονται σε ασθενείς με ταχεία όσο και με φυσιολογική ή καθυστερημένη γαστρική κένωση. Γι' αυτό στους συμπτωματικούς ασθενείς είναι απαραίτητη η σπινθηρογραφική μελέτη της γαστρικής κένωσης. Επιπλέον, οι διάφοροι τύποι εγχειρήσεων δεν σχετίζονται με συγκεκριμένο τύπο μεταβολής της γαστρικής κένωσης. Κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι η γαστρική κένωση στερεών παρουσιάζει ευρείες διακυμάνσεις, μεταξύ ασθενών που υποβλήθηκαν στον ίδιο τύπο εγχείρησης [325]. Στην διερεύνηση των μετεγχειρητικών συμπτωμάτων, πλην της επέμβασης λαμβάνονται υπόψη προεγχειρητικές κινητικές ανωμαλίες, συνυπάρχουσες παθήσεις, η ηλικία και η ψυχολογική κατάσταση του ασθενούς.

Τρεις είναι οι τύποι διαταραχής της γαστρικής κένωσης μετά από γαστρικές εγχειρήσεις: α) η επιτάχυνση της κένωσης των υγρών, σύνδρομο dumping, β) η καθυστέρηση της κένωσης των στερεών, γαστρική στάση και γ) η εντερογαστρική παλινδρόμηση. Ανάλογα με τον τύπο της εγχείρησης, οι τρεις διαταραχές μπορεί να εκδηλωθούν μεμονωμένα ή να συνυπάρχουν. Παθοφυσιολογικά, οι μεταβολές της γαστρικής κένωσης διαχωρίζονται στις προκαλούμενες από την απονεύρωση του στομάχου (διάφοροι τύποι βαγοτομής) και στις σχετιζόμενες με τους διάφορους τύπους γαστρεκτομής.

Κινητικές διαταραχές μετά βαγοτομή

Η βασική κινητική μεταβολή μετά βαγοτομή είναι η κατάργηση της χάλασης υποδοχής του εγγύς στομάχου, που ελέγχεται από το πνευμονογαστρικό. Αποτέλεσμα είναι η αυξημένη κλίση πίεσης μεταξύ θόλου – άντρου – δωδεκαδακτύλου, που αρχικά προκαλεί επιτάχυνση της κένωσης των υγρών κατά τη διάρκεια του γεύματος και αμέσως μετά από αυτό (filling phase) [326-328]. Η περαιτέρω κένωση των υγρών, μετά την αρχική επιτάχυνσή της, εξαρτάται από το ύψος της βαγοτομής. Στην υπερεκλεκτική, η λειτουργία του ακέραιου άντρου επαναφέρει τη μονοφασικότητα της καμπύλης κένωσης των υγρών, όπως πριν την εγχείρηση [327]. Μετά στελεχειαία βαγοτομή, η αρχική επιτάχυνση ακολουθείται από μία δεύτερη φάση επιβράδυνσης της κένωσης των υγρών, που έχει ως αποτέλεσμα τη σημαντική αύξηση του υπολειπόμενου γαστρικού όγκου [327].

Αυτός ο διφασικός τύπος κένωσης των υγρών αποδίδεται σε αύξηση της αντίστασης ροής στο λεπτό έντερο ή σε αυξημένη γαστρική ανταπόκριση στη δράση των ωσμοϋποδοχέων του δωδεκαδακτύλου [329].

Η διαταραχή της κένωσης των στερεών εξαρτάται από το ύψος της βαγοτομής, δηλ. από την έκταση της απονεύρωσης του άντρου. Η υπερεκλεκτική βαγοτομή προκαλεί ήπια καθυστέρηση της κένωσης των στερεών, ενώ η στελεχιαία προκαλεί σοβαρότερη διαταραχή ιδίως αν δεν λειτουργεί επαρκώς η παροχτευτική επέμβαση. Η κύρια αιτία της διαταραχής είναι η μεταγευματική υποκινητικότητα του άντρου, που σε συνδυασμό με την ανικανότητα του εγγύς στομάχου να προωθήσει την τροφή προς το άντρο και την απουσία φάσης III του MMC στην περίοδο νηστείας, μπορεί να προκαλέσει σοβαρή γαστροπάρεση και δημιουργία πηλίμματος. Η διαταραχή είναι σοβαρότερη στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο, αλλά τείνει να βελτιώνεται με το χρόνο, ώστε οι περισσότεροι ασθενείς να έχουν σχεδόν φυσιολογικό ρυθμό γαστρικής κένωσης, περίπου ένα έτος μετά την εγχείρηση [330]. Η υπερεκλεκτική βαγοτομή ελάχιστα επηρεάζει τη γαστρική κένωση υγρών και στερεών, αφού διατηρείται η νεύρωση του άντρου [331]. Τραυματισμός της εξωγενούς συμπαθητικής και παρασυμπαθητικής νεύρωσης του στομάχου, μπορεί να προκαλέσει ανάλογο βαθμού γαστρική στάση. Χαρακτηριστική είναι η γαστροπάρεση μετά αντιπαλινδρομικές εγχειρήσεις για ανάταξη διαφραγματοκήλης ή θεραπεία της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης ή μετά μυοτομή Heller για θεραπεία της αχαλασίας, που αποδίδονται σε ακούσια βαγοτομή ή τραυματισμό των πνευμονογαστρικών [284].

Κινητικές διαταραχές μετά γαστρεκτομή

Η βασική μεταβολή της γαστρικής κένωσης μετά γαστρεκτομή είναι η σημαντική αρχική επιτάχυνση της κένωσης των υγρών, που είναι η συνηθέστερη αιτία του συνδρόμου dumping. Η σοβαρότητα του κλινικού συνδρόμου εξαρτάται από το ρυθμό κένωσης των υγρών και το είδος τους, υπερωσμωτικά ή μη [284]. Η συχνότητα του συνδρόμου dumping μετά γαστρικές εγχειρήσεις είναι 1-22% και εξαρτάται από το είδος της επέμβασης. Συχνότερα παρατηρείται μετά βαγοτομή και αντρεκτομή και σε μικρότερη συχνότητα μετά υπερεκλεκτική βαγοτομή [307]. Δύο είναι οι τύποι του συνδρόμου dumping : το πρώιμο και το όψιμο. Τα συμπτώματα του πρώιμου dumping είναι κυρίως αίσθημα επιγαστρικής πληρότητας, πόνος,

ναυτία, έμετοι, διάρροια ή αίσθημα γενικής αδυναμίας και καταβολής, συνήθως 10-30min μετά το γεύμα. Η αιτιολογία είναι πολυπαραγοντική, αλλά ο βασικός μηχανισμός είναι η υπογλυκαιμία που προκαλείται από δευτεροπαθή απώλεια υγρών προς το λεπτό έντερο λόγω του υπερωσμωτικού περιεχομένου του.

Τα συμπτώματα του όψιμου dumping οφείλονται στην υπογλυκαιμία που ακολουθεί την αρχική μεταγευματική αύξηση του σακχάρου του αίματος και πυροδοτεί σημαντική απελευθέρωση ινσουλίνης 1-3 ώρες μετά το γεύμα. Η γαστρική κένωση των στερεών εξαρτάται από το είδος της γαστρεντεροαναστόμωσης είτε έχει γίνει βαγοτομή είτε όχι, και από το μέγεθος του γαστρικού κολοβώματος [330]. Η κινητικότητα του συνδεδεμένου εντέρου επηρεάζει σημαντικά τη γαστρική κένωση [332].

Στην περίπτωση της αντρεκτομής με βαγοτομή, που γίνεται συνήθως για πυλωρική στένωση, ιδίως με αναστόμωση κατά Billroth II, οι μισοί ασθενείς έχουν γαστρική στάση, πιθανόν λόγω βλάβης του λείου μυός από την παρατεταμένη διάταση του στομάχου. Η απονεύρωση του γαστρικού μυϊκού τοιχώματος με τη βαγοτομή οδηγεί σε επιδείνωση και σπάνια, σε μόνιμη διαταραχή της γαστρικής κινητικότητας [284].

Η γαστρεκτομή κατά Billroth I συνοδεύεται από επιτάχυνση της κένωσης των στερεών. Λόγω της κατάργησης της λειτουργίας του μύλου του άντρου, ποσοστό 30% της τροφής που εισέρχεται στο λεπτό έντερο, αποτελείται από τεμάχια στερεάς τροφής >1mm, έναντι 3% στους μάρτυρες, με αποτέλεσμα τη διαταραχή πέψης της τροφής [333]. Στη γαστρεκτομή κατά Billroth II, υπάρχει αυξημένη συχνότητα πρώιμου συνδρόμου dumping, που σχετίζεται με την αρχική ταχεία κένωση των υγρών και όχι με ταχεία κένωση των στερεών. Σε πολλές περιπτώσεις ασθενών συνυπάρχει ταχεία κένωση υγρών και καθυστερημένη κένωση στερεών [334,335]. Στη διαταραχή της γαστρικής κένωσης φαίνεται να παίζει ρόλο και η παρατηρηθείσα βράχυνση του κύκλου του MMC (συχνότερες φάσεις III) με μειωμένη ταχύτητα προώθησης της φάσης III στην απιούσα έλικα [336].

Η γαστρεκτομή με γαστρονηστιδική αναστόμωση κατά Roux-en-Y εκτελείται με σκοπό την πρόληψη της εντερογαστρικής παλινδρόμησης, είτε ως αρχική εγχείρηση είτε ως διορθωτική επέμβαση, σε συνδιασμό με βαγοτομή για πρόληψη αναστομωτικού έλκους, μετά γαστρεκτομή κατά Billroth I ή II [337].

Σημαντικός αριθμός ασθενών με αναστόμωση Roux-en-Y έχει χρόνια συμπτώματα, που περιλαμβάνουν ναυτία, διαλείποντες εμέτους, αίσθημα επιγαστρικής πληρότητας και επιγαστρικό πόνο που επιδεινώνονται συνήθως με το γεύμα, ανορεξία και πιθανόν απώλεια βάρους (σύνδρομο Roux). Ο όρος σύνδρομο Roux ανήκει στον Vogel και υποδηλώνει γαστρική στάση στα υγρά και στα στερεά. Αναφέρεται επίσης ότι η εγχείρηση αυτή επιβραδύνει την κένωση στερεών και υγρών [338-340]. Το σύνδρομο Roux μπορεί να είναι "πρώιμο" όταν εκδηλώνεται αμέσως μετά την εγχείρηση [339]. Η απιούσα έλικα παρουσιάζει σοβαρές κινητικές διαταραχές με απουσία ή έλλειψη της φάσης του MMC και απουσία γευματικής μορφής κινητικότητας [341]. Είναι δυνατόν να παρουσιάζει και παλίνδρομα δυναμικά και περισταλτικά κύματα. Υπάρχει η άποψη ότι κάθε σημείο του λεπτού εντέρου μπορεί να λειτουργήσει ως βηματοδότης αλλά πιο πρόσφατες μελέτες υποδηλώνουν ότι υπάρχει ένας συγκεκριμένος βηματοδότης και η διακοπή της συνέχειας του λεπτού εντέρου από το βηματοδότη αυτό συνεπάγεται παθολογική μυοηλεκτρική δραστηριότητα [342,343]. Αποτέλεσμα της μυοηλεκτρικής διαταραχής της απιούσης έλικας είναι να δρά σαν ένας παθητικός αδρανής σωλήνας που επιβραδύνει τη γαστρική κένωση και μπορεί να οδηγήσει σε πλήρη λειτουργική απόφραξη του στομάχου [344]. Οι περισσότεροι ασθενείς ανταποκρίνονται στη «θεραπεία του χρόνου» και το σύνδρομο συνήθως υποχωρεί ενώ τα γαστροκινητικά φάρμακα μπορεί ή όχι να βοηθήσουν. Κατά το πρώιμο σύνδρομο Roux, το βαριούχο γεύμα μπορεί να δείξει πλήρη απόφραξη του κολοβώματος και χρειάζεται η ενδοσκόπηση για να αποκλείσει οργανική απόφραξη [339,345]. Μια τέτοια απόφραξη μπορεί να είναι μία βραχεία προσιούσα έλικα, προκαλώντας γωνιώδη κάμψη και απόφραξη της απιούσας έλικας [346,347].

Σπινθηρογραφικές μελέτες έδειξαν καθυστερημένη γαστρική κένωση σε όλους τους ασθενείς, στους οποίους η Billroth II με βαγοτομή μετατράπηκε σε Roux – en – Y αναστόμωση, ενώ σε διαφορετική μελέτη, ανεξάρτητα από την ύπαρξη βαγοτομής πριν την εγχείρηση Roux, βρέθηκε καθυστερημένη κένωση της έλικας Roux [325,341].

Το σύνδρομο Roux είναι συχνότερο σε ασθενείς με μακρά έλικα Roux, μεγαλύτερη από 40cm [348]. Η συχνότητά του κυμαίνεται από 20-67%, το σοβαρό όμως σύνδρομο παρουσιάζεται σε χαμηλότερα ποσοστά [347,349]. Θεραπευτικά το σύνδρομο Roux αντιμετωπίζεται με διάφορες διορθωτικές επεμβάσεις. Κατά τον

Vogel η γαστρονηστιδική αναστόμωση κατά Roux – en – Y ουδέποτε δημιουργεί γαστρική στάση όταν γίνει επέκταση της γαστρεκτομής [341].

Δωδεκαδακτυλο - γαστρική παλινδρόμηση (ΔΓΠ).

Σαν δωδεκαδακτυλογαστρική παλινδρόμηση ορίζεται η παλινδρομη ροή του δωδεκαδακτυλικού περιεχομένου στο στόμαχο και θεωρείται αποτέλεσμα διαταραχής της αντροδωδεκαδακτυλικής κινητικότητας στην περίπτωση του ακέραιου στομάχου ή συνέπεια μεταβολής της γαστρεντερικής συνέχειας μετά εγχειρήσεις κατάργησης του πυλωρικού σφιγκτήρα (εκτομή, διατομή ή παράκαμψη) [350]. Αυξημένη συχνότητα ΔΓΠ παρατηρείται μετά από επεμβάσεις στα χοληφόρα (χολοκυστεκτομή-σφιγκτηροτομή), ενώ σε 40% των ασθενών με δωδεκαδακτυλικό έλκος βρέθηκε σπινθηρογραφικά αυξημένη ΔΓΠ [351,352].

Η παθοφυσιολογική σημασία της διαταραχής έγκειται στη δυνητική βλαπτική δράση των συστατικών του δωδεκαδακτυλικού περιεχομένου (παγκρεατικών ενζύμων, χολικών οξέων) στο γαστρικό βλεννογόνο. Αποτέλεσμα είναι η αλκαλική (χολική) γαστρίτιδα, ενώ θεωρείται ένας από τους παθογενετικούς μηχανισμούς του γαστρικού έλκους [353]. Αν και η ΔΓΠ θεωρείται συνέπεια κινητικής διαταραχής της αντροδωδεκαδακτυλικής περιοχής, οι υποκείμενες κινητικές ανωμαλίες δεν έχουν ακριβώς καθορισθεί. Η έλλειψη τεκμηρίωσης των κινητικών ανωμαλιών οφείλεται κυρίως σε μεθοδολογικές δυσκολίες, προκειμένου να συσχετισθεί η κινητικότητα της αντροδωδεκαδακτυλικής περιοχής με τη ΔΓΠ υπό φυσιολογικές συνθήκες.

Η ΔΓΠ συμβαίνει διαλειπόντως σε μικρές περιόδους 2,5-5sec [354]. Στην περίοδο της νηστείας ΔΓΠ συμβαίνει συνήθως κατά τη διάρκεια της φάσης II του MMC [367], αφού κατά την περίοδο αυτή υπάρχει περισσότερο δωδεκαδακτυλικό περιεχόμενο διαθέσιμο για παλινδρόμηση, λόγω της σύσπασης της χοληδόχου κύστης κατά την περίοδο αυτή [357].

Η γευματική ΔΓΠ είναι μεγαλύτερη αυτής της περιόδου νηστείας. Αυτό εξηγείται από το φαινόμενο ότι στις δύο πρώτες ώρες από την έναρξη της γαστρικής κένωσης, η χοληδόχος κύστη με διαδοχικές συσπάσεις απελευθερώνει το ήμισυ του περιεχομένου της [357].

Η χολοκυστεκτομή και οι διαταραχές της συσπαστικότητας της χοληδόχου κύστης, μεταβάλλουν το ρυθμό απελευθέρωσης της χολής στο δωδεκαδάκτυλο, αντιστρέφοντας το μέγεθος του υπέρ της περιόδου νηστείας [352].

Δεν έχει βρεθεί θετική συσχέτιση της ΔΓΠ με το ρυθμό της γαστρικής κένωσης στους ασθενείς με ακέραιο στόμαχο αλλά στους μετεγχειρητικούς ασθενείς με ΔΓΠ είναι ανάλογη με το ρυθμό της γαστρικής κένωσης [358,359].

Η σχέση της ΔΓΠ με τις συντονισμένες αντρο-δωδεκαδακτυλικές συσπάσεις (αντροδωδεκαδακτυλικό συντονισμό), έχει μελετηθεί μόνο στην περίοδο νηστείας, στην οποία όμως οι συσπάσεις αυτές είναι λιγότερες σε σχέση με τη γευματική περίοδο. Μελέτη του αντροδωδεκαδακτυλικού συντονισμού έδειξε ότι η ΔΓΠ συμβαίνει περισσότερο, αλλά όχι σημαντικά, όταν αυτός είναι μεμονωμένος [358].

Η κλινική εκδήλωση της ΔΓΠ με σύνδρομο αλκαλικής γαστρίτιδας είναι λιγότερο συχνή σε ακέραιο στόμαχο, αλλά μπορεί να είναι σημαντικό κλινικό πρόβλημα μετά από γαστρικές επεμβάσεις. Η συμπτωματολογία της αλκαλικής παλινδρόμησης εμφανίζεται σε διάστημα περίπου 3 μηνών από την αρχική επέμβαση. Ωστόσο για να αποφασισθεί διορθωτική επέμβαση θα πρέπει να περάσει διάστημα 3 ετών το λιγότερο [349].

Η ανάπτυξη της αλκαλικής γαστρίτιδας εξαρτάται από την ποσότητα του παλινδρομούντος υλικού και από τη διάρκεια επαφής του με το γαστρικό βλεννογόνο. Η διάρκεια επαφής εξαρτάται από την ικανότητα επαρκούς απομάκρυνσης του δωδεκαδακτυλικού περιεχομένου από τον στόμαχο (επαρκής κινητική δραστηριότητα άντρου), από την ικανότητα των γαστρικών εκκρίσεων να εξουδετερώνουν τα χολικά άλατα και να προστατεύουν το γαστρικό βλεννογόνο [102]. Η συχνότητα της ΔΓΠ μετά γαστρικές επεμβάσεις είναι 5-30% [360]. Είναι πολύ συχνότερη μετά στελεχιαία βαγοτομή και ΓΕΑ η γαστρεκτομή κατά Billroth II, αφού το 90% αυτών των ασθενών έχουν αυξημένο δείκτη ΔΓΠ, από τους οποίους 40% πολύ αυξημένο [351]. Η στελεχιαία βαγοτομή και πυλωροπλαστική συνδιάζεται λιγότερο συχνά με ΔΓΠ, ενώ μετά από υπερεκλεκτική βαγοτομή δεν παρατηρείται ΔΓΠ. Αντίθετα, μειώνεται αν υπήρχε προεγχειρητικά.

Το κλινικό σύνδρομο της αλκαλικής γαστρίτιδας χαρακτηρίζεται από μη ειδικά δυσπεπτικού τύπου συμπτώματα, τα οποία δεν συσχετίζονται θετικά με τα ενδοσκοπικά και ιστολογικά κριτήρια αλκαλικής γαστρίτιδας [361]. Επιπλέον, η ενδοσκοπική εικόνα αλκαλικής γαστρίτιδας, είναι το ίδιο συχνή μεταξύ

ασυμπτωματικών και συμπτωματικών ασθενών μετά γαστρικές εγχειρήσεις [360]. Οι Xynos et al [351], με σπινθηρογραφική μέτρηση της ΔΓΠ χρησιμοποιώντας το ραδιοφάρμακο ^{99m}Tc -HIDA, μετά διαφόρους τύπους γαστρικών εγχειρήσεων, ταξινόμησαν τους ασθενείς με σοβαρή και μη ΔΓΠ σε τέσσερις ομάδες. Από τους ασυμπτωματικούς ασθενείς, αυτοί με χαμηλό δείκτη ΔΓΠ δεν χρειάζονται ειδική θεραπεία, ενώ αυτοί με υψηλό μπορεί να εκδηλώσουν το σύνδρομο μετά μερικά χρόνια [362]. Από τους συμπτωματικούς ασθενείς, όσοι έχουν χαμηλό δείκτη ΔΓΠ, το πιθανότερο είναι να έχουν συμπτώματα άλλης αιτιολογίας (άλλη κινητική διαταραχή στομάχου ή λεπτού εντέρου, εξωγαστρική αιτία), οπότε χρήζουν περαιτέρω ελέγχου για διευκρίνηση της κατάστασής τους. Οι συμπτωματικοί ασθενείς με υψηλό δείκτη ΔΓΠ είναι η ομάδα που έχει το καλύτερο αποτέλεσμα με διορθωτική επέμβαση Roux – en – Y, λόγω της μεγάλης πιθανότητας η ΔΓΠ να είναι υπεύθυνη για τη συμπτωματολογία τους [363].

Διαταραχές της κινητικότητας του στομάχου παρουσιάζονται επίσης στη νόσο του πεπτικού έλκους, σε νοσήματα που προσβάλλουν το μυϊκό τοίχωμα, όπως συστηματική σκληροδερμία, δερματομυοσίτιδα, συστηματικός ερυθματώδης λύκος, μυοτονική δυστροφία, εκκολπωμάτωση του λεπτού εντέρου.

Επίσης εμφανίζονται σε νοσήματα που προσβάλλουν το κεντρικό, το αυτόνομο νευρικό σύστημα καθώς επίσης και σε ψυχιατρικές παθήσεις πχ νευρογενής ανορεξία και στους ψυχογενείς εμέτους.

Τέλος κινητικές διαταραχές προκαλούνται από φάρμακα όπως οι αδρενεργικοί ανταγωνιστές, τα αντιχολινεργικά φάρμακα και τα οπιοειδή.

5. ΦΑΡΜΑΚΑ ΚΑΙ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΗ ΚΙΝΗΤΙΚΟΤΗΤΑ

A. Στόμαχος και δωδεκαδάκτυλο.

Στο γαστρεντερικό σύστημα υπάρχουν πολυάριθμοι υποδοχείς, που διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην κινητικότητά του. Οι γαστρεντερικοί υποδοχείς βρίσκονται εκτός από τις λείες μυϊκές ίνες, στα νευρικά γάγγλια και στις απολήξεις του πολυσύνθετου εξωγενούς και ενδογενούς νευρικού συστήματος του πεπτικού.

Οι υποδοχείς αποτελούν στόχο ορισμένων φαρμακευτικών ουσιών, οι οποίες μέσω αυτών, επιδρούν στην κινητικότητα του γαστρεντερικού συστήματος [364].

Στη συνέχεια θα αναφερθούν οι επιδράσεις διαφόρων φαρμάκων στην γαστροδωδεκαδακυλική κινητικότητα.

Οι κύριοι μηχανισμοί βελτίωσης της γαστρικής κινητικότητας είναι:

α. η διέγερση της κινητικότητας του άντρου, β. η ομαλοποίηση και αύξηση του αντροπυλωρο-δωδεκαδακυλικού συντονισμού και γ. η ομαλοποίηση του διαταραγμένου ηλεκτρικού ρυθμού. Η δραστηριότητα των γαστροκινητικών φαρμάκων έχει μελετηθεί τόσο μετά εφάπαξ χορήγηση όσο και μετά βραχυχρόνια και μακροχρόνια θεραπεία, σε όλους τους τύπους των διαταραχών της κινητικής του ΓΕΣ [365,363].

Η δραστηριότητα των γαστροκινητικών φαρμάκων εξαρτάται και από το ρυθμό απορρόφησης τους. Μερικές φορές μπορεί να χρειασθούν μερικές ημέρες για να δράσουν, ενώ άλλες φορές χρειάζονται αρχικά παρεντερική χορήγηση και σταδιακή έναρξη της από του στόματος θεραπείας. Ο χρόνος χορήγησής τους είναι σημαντικός. Πρέπει να χορηγούνται 30min προ των γευμάτων, ώστε τα θεραπευτικά επίπεδα στο αίμα να συμπίπτουν με τη λήψη του γεύματος. Πρέπει ακόμη να λαμβάνονται και στην περίπτωση απώλειας του γεύματος ή και προ της βραδυλής κατάκλισης, γιατί ενδιαφέρει και η δράση τους στη διατήρηση της φυσιολογικής δραστηριότητας του MMC.

Όλα τα κυκλοφορούντα στο εμπόριο γαστροκινητικά φάρμακα είναι αποτελεσματικά στην αντιμετώπιση της καθυστερημένης γαστρικής κένωσης, ανεξάρτητα από την αιτιολογία της. Η επιλογή ενός φαρμάκου θα στηριχθεί, στο είδος και τη βαρύτητα της διαταραχής της γαστρικής κένωσης, στην απαιτούμενη οδό χορήγησης, στην ανάγκη για βραχυχρόνια ή μακροχρόνια θεραπεία, στο είδος

και τη σοβαρότητα των ανεπιθυμητών ενεργειών τους, και στην ανάγκη για ταυτόχρονη δράση σε όλο τον πεπτικό σωλήνα.

Η μετοκλοπραμίδη, είναι ο παλαιότερος από τους ανταγωνιστές των γαστρικών υποδοχέων της ντοπαμίνης. Εκτός της γαστροκινητικής της δράσης έχει και αντιεμετική. Είναι φάρμακο δραστικό είτε παρεντερικά είτε χορηγούμενο και από το στόμα, διέρχεται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και αυτό εξηγεί τις ανεπιθύμητες ενέργειες από το ΚΝΣ και το ενδοκρινικό σύστημα. Συχνότερες είναι οι εξωπυραμιδικές εκδηλώσεις (10% για δόση 40mg ημερησίως), αντένδειξη για νόσο του Parkinson, και οι σχετιζόμενες με υπερπρολακτιναιμία (μασταλγία, γυναικομαστία, γαλακτόρροια, αμηνόρροια). Η δραστικότητα του φαρμάκου σε μακροχρόνια χρήση αμφισβητείται και πιστεύεται ότι διατηρεί την αντιεμετική, αλλά όχι τη γαστροκινητική του δράση [365-367,363,368].

Νιφεδιπίνη: Ανήκει στην κατηγορία των αναστολέων των αυλών ασβεστίου. Το ασβέστιο είναι απαραίτητο για τη μυϊκή συστολή και επομένως, τα φάρμακα της κατηγορίας αυτής, προκαλούν χάλαση των λείων μυϊκών ινών. Η νιφεδιπίνη προκαλεί ελάττωση της πίεσης του ΚΟΣ [369]. Γι' αυτό συνιστάται σε υπερτονία του ΚΟΣ όπως η αχαλασία και ο διάχυτος οισοφαγικός σπασμός [370]. Σε ασθενείς με σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου η νιφεδιπίνη ελαττώνει την αυξημένη και παρατεταμένη μεταγευματική κινητική δραστηριότητα του κόλου [371], υποσχόμενη πιθανή κλινική χρήση.

Η δομπεριδόνη έχει τον ίδιο μηχανισμό δράσης με τη μετοκλοπραμίδη όμως δεν διέρχεται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό οπότε δεν παρουσιάζει παρενέργειες από το ΚΝΣ. Οι συνηθέστερες παρενέργειες είναι: ξηροστομία, κεφαλαλγία και υπερπρολακτιναιμικές εκδηλώσεις διότι η υπόφυση είναι εκτός φραγμού [365,363]. Θεωρείται ιδιαίτερα αποτελεσματικό στις γαστρικές δυσρυθμίες, διότι ομαλοποιεί το γαστρικό ηλεκτρικό ρυθμό, αυξάνοντας το μεταξύ των συσπάσεων διάστημα. Η αντιεμετική του δράση οφείλεται στη δράση του στους χημειούποδοχείς στο έδαφος της 4ης κοιλίας.

Η κλεμποπρίδη είναι ανταγωνιστής, κυρίως των D1 υποδοχέων της ντοπαμίνης και γι' αυτό στερείται ανεπιθυμητών ενεργειών από το ΚΝΣ.

Η σισαπρίδη δρά με αύξηση απελευθέρωσης ακετυλοχολίνης στο μυεντερικό πλέγμα όλου του πεπτικού σωλήνα, είναι δραστική και σε περιπτώσεις εντερικής ψευδοαπόφραξης, διαβητικής γαστροπάρεσης και σπλαγγικής σκληροδερμίας, υπό

την προϋπόθεση ότι ο λείος μύς και το μυεντερικό πλέγμα διατηρούν κάποιου βαθμού λειτουργικότητα [310]. Σε αντίθεση με τα υπόλοιπα γαστροκινητικά φάρμακα, δεν βελτιώνει μόνο τα συμπτώματα, αλλά μπορεί να επουλώσει την ήπιας βαρύτητας παλινδρομική οισοφαγίτιδα και να προφυλάξει από την υποτροπή της, λόγω της δράσης της στον κατώτερο οισοφαγικό σφιγκτήρα, του οποίου αυξάνει την πίεση, καθώς και την περίσταση του κατώτερου οισοφάγου [372,373]. Η πρόκληση ισχυρών ομαλών προωθητικών συσπάσεων σε μεγάλο μήκος του εντέρου οδηγεί σε επιτάχυνση του χρόνου διάβασης του εντέρου [366,374].

Οι μακρολίδες, με κύριο εκπρόσωπο **την ερυθρομυκίνη** και τα χωρίς αντιβιοτική δράση ανάλογα της [EM 523], δρουν ως αγωνιστές της μοτιλίνης και αυξάνουν την κινητικότητα του άντρου του στομάχου [375-378]. Η δράση της ερυθρομυκίνης είναι δοσοεξαρτώμενη [376]. Η χορήγηση μικρών δόσεων, 40mg ενδοφλεβίως, προκαλεί εμφάνιση πρώιμης φάσης III του MMC, ενώ η έγχυση 200mg προκαλεί αύξηση της συχνότητας και έντασης των περισταλτικών συσπάσεων του άντρου, τόσο στη διάρκεια της νηστείας όσο και μετά το γεύμα, που επιταχύνουν σημαντικά τη γαστρική κένωση στερεών και υγρών, τόσο στους υγιείς όσο και στην, ποικίλης αιτιολογίας, γαστροπάρεση. Αποτέλεσμα της δράσης αυτής είναι η εξομοίωση της καμπύλης γαστρικής κένωσης υγρών και στερεών. Επιπλέον, τα άτομα που υποβλήθηκαν σε στελεχειαία βαγοτομή και πυλωροπλαστική και μετεγχειρητικά έπασχαν από βραδεία κένωση στερεού γεύματος, οι Xynos και συν [377] χορηγώντας ερυθρομυκίνη διαπίστωσαν επιτάχυνση της γαστρικής κένωσης. Η δράση της ερυθρομυκίνης αφορά μόνο την εξαφάνιση ή βράχυνση της λανθάνουσας περιόδου (lag phase) της γαστρικής κένωσης, ενώ δεν ασκεί δράση στην κινητικότητα του δωδεκαδακτύλου [379]. Αποτέλεσμα της σημαντικής επιτάχυνσης της γαστρικής κένωσης, είναι η απώλεια της λειτουργίας λειοτρίβησης του άντρου [372,378]. Η αποτελεσματικότητα της χρόνιας από το στόμα χορήγησης ερυθρομυκίνης αμφισβητείται [380]. Το φάρμακο, ως ο ισχυρότερος γαστροκινητικός παράγων, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως αρχική θεραπεία σε σοβαρή γαστρική στάση και στη συνέχεια να γίνει η σταδιακή χορήγηση κάποιου άλλου γαστροκινητικού φαρμάκου [381].

Οι χολινεργικοί αγωνιστές (βητανεχόλη) δρουν στους M2 μουσκαρινικούς υποδοχείς στην επιφάνεια των λείων μυικών κυττάρων στομάχου και δωδεκαδακτύλου. Μεγάλες δόσεις του φαρμάκου επιταχύνουν τη γαστρική κένωση,

αλλά οι δόσεις χωρίς ανεπιθύμητες ενέργειες δεν είναι δραστικές. Οι συνήθεις ανεπιθύμητες ενέργειες (διέγερση των υποδοχέων στους βλεννογόνους και το καρδιαγγειακό σύστημα) είναι: υπερδιέγερση, κοιλιακός πόνος, σιελόρροια, ιδρώτες, ερύθημα (flushing). Έχει προταθεί να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με τη μετοκλοπραμίδη, με σκοπό τη μείωση της δόσης και των ανεπιθυμητών ενεργειών [363,382].

Οι ανταγωνιστές της χολοκυστοκινίνης (λοξιγλουμίδη, ντεβαρεπίδη).

Επιταχύνουν τη γαστρική κένωση σε σχετικά μικρές δόσεις, αλλά είναι πιθανόν η χρόνια χορήγησή τους να προκαλέσει χολολιθίαση, μέσω αναστολής της ανταπόκρισης της χοληδόχου κύστης στη χολοκυστοκινίνη [367].

Τα συμβατικά αντιεμετικά φάρμακα, όπως οι φαινοθειαζίνες, πιθανόν να αναστέλλουν τους εμέτους, δρώντας στους D2 υποδοχείς στη ζώνη χημειούποδοχέων στο έδαφος της 4ης κοιλίας. Η επίδρασή τους στις διαταραχές της γαστρεντερικής κινητικότητας είναι μικρή, κυρίως σε περιπτώσεις βλάβης του τελικού οργάνου, δηλ. του λείου μυός, όπως στις σπλαγγχνικές μυοπάθειες.

Μια νέα κατηγορία εντιεμετικών φαρμάκων είναι οι ανταγωνιστές των υποδοχέων **5-HT3 σεροτονίνης**, που είναι πολύ αποτελεσματικά στη θεραπεία της ναυτίας και των εμέτων, που σχετίζονται με τη χημειοθεραπεία του καρκίνου, όμως η εμπειρία ακόμη στη γαστρική δυσλειτουργία είναι μικρή [292].

Τα υποκατεστημένα βενζαμίδια (substituted benzamides) είναι νέα γαστροκινητικά φάρμακα χωρίς αντιντοπαμινική δράση.

Η ρενζαπρίδη είναι ένας νέος παράγων, που επιταχύνει τη γαστρική κένωση και το χρόνο διάβασης του λεπτού εντέρου [383].

B. Χοληφόρα

Ακολουθεί η επίδραση διαφόρων φαρμάκων στην κινητική δραστηριότητα της χοληδόχου κύστης.

Μετοκλοπραμίδη: Φαίνεται ότι δεν επηρεάζει την κινητικότητα της χοληδόχου κύστης. Οι Katecuo και συν [384] χορηγώντας ενδοφλεβίως 20mg μετοκλοπραμίδης σε 45 χολολιθιασικούς ασθενείς, δεν παρατήρησαν σύσπαση της χοληδόχου κύστης. Το ίδιο παρατήρησαν και οι Kanto και συν [385]. Οι δύο παραπάνω μελέτες έγιναν με χολοκυστογραφία. Ο Braverman [386] μελετώντας με υπερήχους την επίδραση της ενδοφλέβιας χορήγησης μετοκλοπραμίδης στη

χοληδόχο κύστη διαβητικών ασθενών, δεν παρατήρησε σημαντική αλλαγή στον όγκο νηστείας ή στον υπολειπόμενο μετά από σύσπαση όγκο.

Νιφεδιπίνη: Το 1986 διαπιστώθηκε ότι η νιφεδιπίνη επιδρά ανασταλτικά στην κινητικότητα της χοληδόχου κύστης. Οι Schmidt και συν [387] χορηγώντας 20mg νιφεδιπίνης σε υγιή άτομα, παρατήρησαν ελάττωση της σύσπασης της χοληδόχου κύστης που προκαλεί η κερουλεΐδη. Οι Clas και συν [388] μελέτησαν την επίδραση της νιφεδιπίνης στη χοληδόχο κύστη ινδικών χοιριδίων και ανθρώπων. Στα ινδικά χοιρίδια βρέθηκε ότι αναστέλλει την αυτόματη κένωση κατά τη νηστεία και ελαττώνει την κένωση που προκαλεί η CCK. Στους ανθρώπους βρέθηκε σπινθηρογραφικά ελάττωση του κλάσματος εξώθησης από 72% σε 51%.

Σε υπερηχοτομογραφική μελέτη διαπιστώθηκε ότι η per os λήψη 10mg νιφεδιπίνης από υγιείς ανθρώπους προκαλεί σημαντική αύξηση του όγκου νηστείας ως αποτέλεσμα της χαλαρωτικής δράσης του φαρμάκου στον τόνο του μυός της χοληδόχου κύστης [389].

Σισαπρίδη: Τα πειραματικά δεδομένα για τη δράση της σισαπρίδης στα χοληφόρα είναι λίγα. Στον αυστραλιανό δίδελφου φαίνεται να αυξάνει τη ροή της χολής στο δωδεκαδάκτυλο, αναστέλλοντας την κινητική δραστηριότητα του σφιγκτήρα του Oddi [390]. Αύξηση της ροής της χολής παρατήρησαν και οι Farup και συν [391], χορηγώντας σισαπρίδη σε ασθενείς με σύνδρομο μετά χολοκυστεκτομή. Η χορήγηση σισαπρίδης σε σκύλους προκαλεί αύξηση του τόνου της χοληδόχου κύστης και του ύψους των συσπάσεων της κατά τη φάση της νηστείας [392]. Η ενδοφλέβια και η από του στόματος χορήγηση σισαπρίδης σε υγιείς ανθρώπους προκαλεί κένωση της χοληδόχου κύστης [393]. Σε ασθενείς με δυσπεπτικά ενοχλήματα που εμφανίζουν μειωμένη κένωση της χοληδόχου μετά λήψη γεύματος, η χορήγηση 10mg σισαπρίδης τρεις φορές την ημέρα επί ένα μήνα διόρθωσε την κινητική διαταραχή της χοληδόχου κύστης. Πάντως, τα δυσπεπτικά ενοχλήματα ελαττώθηκαν σημαντικά τόσο με τη σισαπρίδη όσο και με τη χορήγηση placebo, γεγονός που θέτει ορισμένα ερωτηματικά για την πιθανή αιτιολογική σχέση μεταξύ της κινητικής διαταραχής της κύστης και των δυσπεπτικών ενοχλημάτων [394].

Ερυθρομυκίνη: Όσον αφορά τα δεδομένα για τις επιδράσεις της ερυθρομυκίνης στην κινητικότητα της χοληδόχου κύστης είναι λίγα. Οι Catnach και συν [395] χορηγώντας per os 500mg ερυθρομυκίνης σε 17 υγιείς μάρτυρες και 10 χολολιθιασικούς ασθενείς, βρήκαν ότι ελαττώνει τον όγκο νηστείας και τον

υπολειπόμενο μεταγευματικό όγκο. Σε ορισμένους από τους χολολιθιασικούς ασθενείς, που είχαν διαταραγμένη κινητικότητα της χοληδόχου κύστης, η ερυθρομυκίνη την επαναφέρει στα φυσιολογικά επίπεδα. Οι ερευνητές αυτοί υποστηρίζουν ότι η δράση της ερυθρομυκίνης πρέπει να ασκείται, εν μέρει τουλάχιστον, μέσω χολινεργικών μηχανισμών, γιατί η χορήγηση ατροπίνης ελαττώνει την επίδραση της στη σύσπαση της χοληδόχου κύστης. Σε παρόμοια συμπεράσματα καταλήγουν και οι Tsiaoussis και συν [396], οι οποίοι διαπίστωσαν επιπλέον μείωση της lag phase της κένωσης της χοληδόχου κύστης με την ενδοφλέβια χορήγηση ερυθρομυκίνης. Οι Fiorucci και συν [160] υποστηρίζουν τη χολινεργική βάση του μηχανισμού δράσης της ερυθρομυκίνης γιατί διαπίστωσαν ότι η χορήγηση ατροπίνης αναστέλλει την κένωση της χοληδόχου κύστης και την απελευθέρωση μοτιλίνης που προκάλεσε η ερυθρομυκίνη. Οι ίδιοι ερευνητές συγκρίνοντας την επίδραση της σε φυσιολογικούς μάρτυρες, σε διαβητικούς χωρίς νευροπάθεια και σε διαβητικούς με νευροπάθεια, βρήκαν ότι προκαλεί παρόμοια σύσπαση της χοληδόχου κύστης και στις τρεις κατηγορίες. Πάντως αύξηση των συγκεντρώσεων της μοτιλίνης στο πλάσμα στο διπλάσιο, παρατηρήθηκε μόνο στους φυσιολογικούς και στους διαβητικούς ασθενείς χωρίς νευροπάθεια. [397].

Ουρσοδεοξυχολικό οξύ (UDCA): Τα χολικά οξέα και κυρίως τα ουρσοδεοξυχολικό οξύ, χρησιμοποιούνται για τη συντηρητική αντιμετώπιση της χολολιθίασης [398,399]. Οι Forgacs και συν [400] παρατήρησαν ότι η χοληδόχος κύστη των χολολιθιασικών αρρώστων, που είναι σε θεραπεία με UDCA, συσπάται ασθενέστερα. Οι Van Erpecum και συν [401] μελετώντας τις επιδράσεις του UDCA σε 38 χολολιθιασικούς ασθενείς, παρατήρησαν ότι προκαλεί αύξηση του όγκου της νηστείας της χοληδόχου κύστης χωρίς να μεταβάλλει τον υπολειπόμενο μεταγευματικό όγκο της. Οι Festi και συν [402] εξετάζοντας μια μεγαλύτερη σειρά ασθενών που έπαιρναν UDCA διαπίστωσαν ότι, πέρα από τον όγκο νηστείας αυξάνεται και ο υπολειπόμενος μεταγευματικός όγκος. Οι ερευνητές αυτοί υποστηρίζουν ότι, για τις επιδράσεις του UDCA στη μεταγευματική δραστηριότητα της χοληδόχου κύστης, πρέπει να ευθύνεται ένας μηχανισμός αρνητικής παλίνδρομης ρύθμισης, μεταξύ της συγκέντρωσης των χολικών οξέων στο δωδεκαδάκτυλο και της έκκρισης CCK. Ή ύπαρξη αυτού του μηχανισμού έχει διαπιστωθεί και από άλλους ερευνητές όπως τους Gomez και συν [403,404], όπου η χορήγηση χολεστυραμίνης (δεσμεύει τα χολικά άλατα στο έντερο τόσο σε

ανθρώπους όσο και σε ζώα), προκαλεί αύξηση της έκκρισης CCK, της συγκέντρωσης των υποδοχέων της στη χοληδόχο κύστη και αύξηση της κινητικής δραστηριότητας της χοληδόχου κύστης.

6. ΜΕΘΟΔΟΙ ΜΕΛΕΤΗΣ ΤΗΣ ΔΩΔΕΚΑΔΑΚΤΥΛΟ - ΓΑΣΤΡΙΚΗΣ ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΗΣ

Ήδη από τα τέλη του προηγούμενου αιώνα, όταν άρχισε η ευρεία εφαρμογή της Billroth II γαστρεκτομής, οι χολώδεις έμετοι υπήρξαν ένα κοινό και βασανιστικό πρόβλημα, που αποδόθηκε αρχικά στο «σύνδρομο της προσιούσας έλικας». Γενικότερα όμως, πρόβλημα χολωδών εμέτων παρατηρήθηκε και μετά από άλλου τύπου αντιελκωτικές γαστρικές εγχειρήσεις όπως η Billroth I γαστρεκτομή ή η στελεχιαία βαγοτομή με παροχευτική επέμβαση. Με την ευρεία διάδοση της γαστροσκόπησης, διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς με χολώδεις εμέτους μετά από αντιελκωτικές γαστρικές εγχειρήσεις, παρουσίαζαν μεγάλη ποσότητα χολής στον στόμαχο και εικόνα γαστρίτιδας. Για τις καταστάσεις αυτές οι van Heerden και συν [405] επινόησαν τον όρο «μετεγχειρητική αλκαλική γαστρίτιδα» από παλινδρόμηση (postoperative alkaline reflux gastritis).

Αλκαλική γαστρίτιδα από παλινδρόμηση με ενδοσκοπικά και ιστολογικά κριτήρια παρουσίαζαν σχεδόν όλοι οι ασθενείς μετά από αντιελκωτική επέμβαση που παρακάμπτει, αφαιρεί ή διατέμνει τον πυλωρό, όμως λίγοι από αυτούς αναφέρουν ενοχλήματα που μπορούν ν' αποδοθούν σ' αυτήν την νοσολογική οντότητα [406]. Εξάλλου τα ενοχλήματα που στοιχειοθετούν το σύνδρομο της αλκαλικής γαστρίτιδας, όπως η ναυτία, οι χολώδεις έμετοι, ο επιγαστρικός φόρτος, ο επιγαστρικός πόνος, ο οπισθοστερνικός καύσος, η απώλεια βάρους και η αναιμία, δεν είναι παθογνωμονικά. Επιπρόσθετα, παλινδρόμηση δωδεκαδακτυλικού περιεχομένου στο στόμαχο παρατηρείται και σε υγιείς χωρίς ενοχλήματα, αλλά και ασθενείς που παρουσιάζουν ενοχλήματα χωρίς όμως προηγηθείσα γαστρική επέμβαση [407]. Για τους παραπάνω λόγους επινοήθηκε μία σειρά από δοκιμασίες που στοχεύουν αφ' ενός στην τεκμηρίωση και ποσοτικοποίηση της παλινδρόμησης και αφ' ετέρου στην επιβεβαίωση ότι τα αναφερόμενα συμπτώματα όντως οφείλονται στην δωδεκαδάκτυλο - γαστρική παλινδρόμηση. Πολλές από αυτές δεν εφαρμόζονται πλέον στην κλινική πράξη, ενώ ορισμένες, ιδίως μη επεμβατικές, έχουν ευρεία χρήση.

Μέτρηση ενδογενών παραγόντων στο γαστρικό περιεχόμενο

Υπάρχουν μία σειρά ενδογενών ουσιών οι οποίες περιέχονται στην χολή ή τα παγκρεατικά υγρά και απελευθερώνονται στο δωδεκαδάκτυλο, αλλά φυσιολογικά δεν ανιχνεύονται στο στόμαχο. Η ανίχνευση αυτών των ουσιών στο γαστρικό περιεχόμενο ασθενών μετά από καθετηριασμό υποδηλώνει δωδεκαδάκτυλο - γαστρική παλινδρόμηση. Οι ουσίες που έχουν αναλυθεί σαν δείκτες παλινδρόμησης είναι α) λιποφιλικί – υδροφιλικί παράγοντες που ελαττώνουν των επιφανειακή τάση [408], β) το ιονισμένο νάτριο [409], γ) τα διττανθρακικά [410], δ) η θρυψίνη και η χολερυθρίνη [410,411], ε) τα ολικά χολικά οξέα και στ) το pH [412].

Οι μέθοδοι αυτές δεν εφαρμόζονται στην κλινική πράξη, γιατί παρουσιάζουν μία σειρά σημαντικών μειονεκτημάτων. Απαιτούν καθετηριασμό του στομάχου, που εφ'εαυτού προκαλεί παλινδρόμηση, και εκτελούνται μόνο στη φάση της νηστείας, ενώ σε φυσιολογικές συνθήκες η παλινδρόμηση αυξάνεται σημαντικά μετά από το γεύμα. Επιπλέον, οι μέθοδοι αυτές δεν είναι ποσοτικές, αφού δεν είναι γνωστή η συγκέντρωση του υπό μέτρηση ενδογενούς δείκτη στο δωδεκαδάκτυλο. Κάτι τέτοιο είναι δυνατό μόνο με καθετηριασμό του δωδεκαδακτύλου, πρακτική που επηρεάζει την παλινδρόμηση. Τέλος απαιτείται διέγερση της απελευθέρωσης του υπό μέτρηση δείκτη στο δωδεκαδάκτυλο [414].

Μέτρηση εξωγενών δεικτών στο γαστρικό περιεχόμενο.

Επεμβατικές μέθοδοι

Οι μέθοδοι αυτές στηρίζονται στην ενδοφλέβια ή στην από του στόματος, μέσω ρινοδωδεκαδακτυλικού καθετήρα, χορήγηση εξωγενούς δείκτη και στην εκτίμηση της συγκέντρωσής του στο γαστρικό περιεχόμενο, συνηθέστερα με αναρρόφηση μέσω ρινογαστρικού καθετήρα. Χορηγούμενες από το στόμα έχουν χρησιμοποιηθεί η πολυεθυλενική γλυκόλη [413] και το ερυθρό της φαινόλης [414]. Περιγράφεται επίσης η ενδοδωδεκαδακτυλική έγχυση διαλύματος θειϊκού βαρίου και η εκτίμηση του βαθμού της δωδεκαδάκτυλογαστρικής παλινδρόμησης υπό ακτινοσκοπικό έλεγχο [415]. Η παλινδρόμηση έχει επίσης εκτιμηθεί μετά από ενδοφλέβια χορήγηση σουλφοβρωμοφθαλείνης και μέτρηση της συγκέντρωσής της στο δωδεκαδακτυλικό και γαστρικό περιεχόμενο [412].

Για τους ίδιους λόγους, που αναφέρθηκαν στην περίπτωση της μέτρησης ενδογενών ουσιών, οι μέθοδοι που στηρίζονται στην επεμβατική μέτρηση της συγκέντρωσης

εξωγενών ουσιών στο γαστρικό περιεχόμενο δεν βρίσκουν εφαρμογή στην κλινική πράξη.

Μη επεμβατικές μέθοδοι

Η ενδοφλέβια χορήγηση ραδιοσημασμένου φαρμακευτικού παράγοντα, που προσλαμβάνεται από τα ηπατικά κύτταρα και απεκκρίνεται από τη χολή, για να μετρηθεί το γαστρικό περιεχόμενο με τη βοήθεια γ-camera, είναι η πλέον διαδεδομένη κλινικά και αξιόπιστη μέθοδος για την τεκμηρίωση και ποσοτικοποίηση της δωδεκαδακτυλο - γαστρικής παλινδρόμησης. Αρχικά είχε χρησιμοποιηθεί το ερυθρό της Βεγγάλης επισημασμένο με ^{131}I [416] όμως σήμερα στην κλινική πράξη αποκλειστικά χρησιμοποιούνται παράγωγα του ιμινοδιοξικού οξέος (HIDA, DISIDA, PIPIDA κ.λ.π) επισημασμένα με $^{99\text{m}}\text{Tc}$ [412].

Μεθοδολογία και κλινικά αποτελέσματα.

Μετά από ολονύκτια νηστεία, χορηγούνται στον ασθενή ενδοφλεβίως $5\text{mCi } ^{99\text{m}}\text{Tc-HIDA}$. 30min αργότερα, χρόνος που απαιτείται για τη μέγιστη συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου στο ηπατοχολικό σύστημα, ο ασθενής στέκεται όρθιος μπροστά από τον ανιχνευτή της γ-camera και παίρνουμε σπινθηρογράφημα της κοιλιακής χώρας για 60sec. Ακολούθως, ο εξεταζόμενος πίνει 250-300ml νωπού πλήρους γάλακτος (λιπαρά: 4%). Η χορήγηση του γάλακτος χρησιμεύει ως φυσιολογικό χολαγωγό ερέθισμα και διευκολύνει τη συγκέντρωση του παλινδρομούντος υλικού στο γαστρικό θόλο, όπου επιπλέοντας στο επίπεδο του γάλακτος, επιτρέπει την καλύτερη και ακριβέστερη απεικόνιση με τη γ-camera [417,418,351]. Εναλλακτικά ως χολαγωγό ερέθισμα χορηγείται ενδοφλεβίως CCK [412]. Ακολουθούν διαδοχικές λήψεις της κοιλιακής χώρας των 60sec, ανά 5min και για σύνολο χρόνου 60-90min. Ο ανιχνευτής της γ-camera έρχεται σε επαφή με το πρόσθιο κοιλιακό τοίχωμα του ασθενούς. Στο άνω δεξιό μέρος του οπτικού πεδίου βρίσκεται η άνω επιφάνεια του ήπατος και λίγο παρακάτω, ενώ στο κάτω μέρος βρίσκεται η κάτω κοιλιακή χώρα. Ο ασθενής βρίσκεται σε ορθία ή υπτία θέση. Οι λήψεις φυλάσσονται για μετέπειτα ανάλυση στον υπολογιστή που είναι συνδεδεμένος με τη γ-camera.

Κατά την ανάλυση περιγράφονται περιοχές ενδιαφέροντος στην κοιλιακή χώρα στη λήψη αμέσως πριν τη χορήγηση του γάλακτος και στην περιοχή του στομάχου σ' όλες τις επόμενες λήψεις ή στην περιοχή του ήπατος και του στομάχου στη λήψη προ της λήψης του γάλακτος και σ' όλες τις επόμενες. Οι περιοχές ενδιαφέροντος (region of interest ROI) περιγράφονται με τη βοήθεια του ποντικιού (mouse). Ακολουθεί η διόρθωση των μετρήσεων της ραδιενέργειας για απομείωση λόγω χρόνου και του περιβαλλοντικού υποστρώματος. Με βάση τις μετρήσεις των κρούσεων στις περιοχές ενδιαφέροντος που αναφέρθηκε παραπάνω, υπολογίζεται ο δείκτης δωδεκαδάκτυλο - γαστρικής παλινδρόμησης (δ-ΔΓΠ). Υπάρχουν δύο τύποι υπολογισμού του δ-ΔΓΠ.

Ο πρώτος υπολογίζει τη μέγιστη παλινδρόμηση του ραδιοφαρμάκου στο στόμαχο, ως ποσοστό των κρούσεων του ήπατος στην αρχική λήψη.

$$\delta\text{-}\Delta\Gamma\Pi t = \frac{(St - So)}{(Ho - Ht)} \times 100$$

όπου δ-ΕΓΠt είναι ο δείκτης δωδεκαδάκτυλο - γαστρικής παλινδρόμησης τη χρονική στιγμή t, St: η ραδιενέργεια στην περιοχή του στομάχου τη χρονική στιγμή t, So: η ραδιενέργεια στην περιοχή του στομάχου τη χρονική στιγμή 0 (στη λήψη πριν τη χορήγηση του γάλακτος), Ho: η ραδιενέργεια στην περιοχή του ηπατοχολικού συστήματος τη χρονική στιγμή 0, Ht: η ραδιενέργεια στην περιοχή του ηπατοχολικού συστήματος τη χρονική στιγμή t [417,362].

Ο δεύτερος υπολογίζει τη μέγιστη παλινδρόμηση του ραδιοφαρμάκου στο στόμαχο, ως ποσοστό των κρούσεων της κοιλιακής χώρας στην αρχική λήψη, πριν τη χορήγηση του γάλακτος.

$$\delta\text{-}\Delta\Gamma\Pi t = \frac{St}{Ao} \times 100$$

όπου δ-ΔΓΠt είναι ο δείκτης δωδεκαδάκτυλο - γαστρικής παλινδρόμησης τη χρονική στιγμή t, St : η ραδιενέργεια στην περιοχή του στομάχου τη χρονική στιγμή t, Ao: η ραδιενέργεια της περιοχής ενδιαφέροντος της κοιλιακής χώρας στη χρονική στιγμή 0, πριν τη χορήγηση του γάλακτος [418].

Και οι δύο τρόποι ποσοτικού προσδιορισμού του δ-ΔΓΠ είναι αξιόπιστοι, ενώ υπάρχει υψηλή συσχέτιση των τιμών μεταξύ των δύο μεθόδων [419].

Η παλινδρόμηση μπορεί να ποσοτικοποιηθεί με μαθηματικό τύπο, που λαμβάνει υπόψη του όχι μόνο το μέγιστο ποσό του παλινδρομούντος υλικού σε μία συγκεκριμένη χρονική στιγμή, αλλά και τη χρονική διάρκεια που ο στόμαχος έρχεται σε επαφή με το παλινδρομούν υλικό (σύνθετος δ-ΔΓΠ). Ο σύνθετος δ-ΔΓΠ θεωρείται περισσότερο αξιόπιστος στον προσδιορισμό της δωδεκαδάκτυλο - γαστρικής παλινδρόμησης και στην αναγνώριση των ασθενών που έχουν παλινδρόμηση, αναφέρουν συμπτώματα και που τα συμπτώματά τους οφείλονται όντως στην δωδεκαδάκτυλο - γαστρική παλινδρόμηση [419].

Η μέθοδος είναι ακίνδυνη αφού το ποσό της ενιέμενης ραδιενέργειας είναι μικρό. Παρουσιάζει επαναληψιμότητα που υπερβαίνει το 80% και υψηλή ευαισθησία, αφού ακόμη και 1% του παλινδρομούντος ραδιοφαρμάκου είναι ανιχνεύσιμο [413]. Η μέθοδος είναι μη επεμβατική και δεν υπεισέρχεται στη φυσιολογική δραστηριότητα του κεντρικού πεπτικού σωλήνα, ενώ εκτελείται κάτω από φυσιολογικές συνθήκες και συγκεκριμένα μετά τη λήψη γεύματος [344]. Με τη σπινθηρογραφική μέθοδο έχει δειχθεί ότι το μεγαλύτερο βαθμό παλινδρόμησης μετά από γαστρική επέμβαση, παρουσιάζει η Billroth II γαστρεκτομή και ακολουθεί η βαγοτομή με γαστρεντεροαναστόμωση.

Σημαντική επίσης παλινδρόμηση παρατηρείται μετά από Billroth I γαστρεκτομή και βαγοτομή με πυλωροπλαστική, ενώ η παλινδρόμηση απουσιάζει μετά από υπερεκλεκτική βαγοτομή. Η Roux-en-y γαστρεκτομή θεραπεύει την δεδεκαδάκτυλο - γαστρική παλινδρόμηση, που είναι συνέπεια προηγηθείσας αντιελκωτικής γαστρικής επέμβασης. Τέλος παθολογική παλινδρόμηση παρατηρείται και στον ακέραιο στόμαχο και ιδιαίτερα σε ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών με δωδεκαδακτυλικό έλκος ή παθήσεις των χοληφόρων [351,419,344,420].

Με βάση το δείκτη -ΔΓΠ και την παρουσία ενοχλημάτων ή όχι οι ασθενείς μετά από γαστρική επέμβαση είναι δυνατόν να διακριθούν σε τέσσερις κατηγορίες : α) φυσιολογικός δείκτης χωρίς συμπτώματα. Στους ασθενείς αυτούς δεν απαιτείται θεραπευτική παρέμβαση β) φυσιολογικός δείκτης με συμπτώματα από το ανώτερο ΓΕΣ. Στους ασθενείς αυτούς η μελέτη και η θεραπεία πρέπει να στραφεί σε άλλες μετεγχειρητικές κινητικές διαταραχές του στομάχου γ) παθολογικός δείκτης χωρίς συμπτώματα. Επειδή τα συμπτώματα της παλινδρόμησης είναι δυνατόν να εμφανισθούν αρκετά χρόνια μετά τη γαστρική επέμβαση, οι ασθενείς που emπίπτουν σ'αυτήν την κατηγορία πρέπει να βρίσκονται σε παρακολούθηση και δ)

παθολογικός δείκτης με συμπτώματα. Στην περίπτωση αυτή τα συμπτώματα ή τουλάχιστον ένα μέρος αυτών οφείλονται στην δωδεκαδάκτυλο - γαστρική παλινδρόμηση και μία αντιπαλινδρομική επέμβαση αναμένεται να βελτιώσει τα συμπτώματα ή και να θεραπεύσει τον ασθενή [351,419,344].

Ινοπτική – Φασματοφωτομετρική φορητή μέθοδος (Bilitec)

Η μέθοδος στηρίζεται στις φωτοοπτικές ιδιότητες της χολερυθρίνης και συνίσταται στην τοποθέτηση ενός λεπτού ινοπτικού ρινογαστρικού καθετήρα, η άκρη του οποίου φέρει φασματοφωτομετρικό αισθητήρα για τη μέτρηση της συγκέντρωσης της χολερυθρίνης στο γαστρικό περιεχόμενο. Τα δεδομένα καταγράφονται σε φορητή συσκευή και ακολούθως φυλάσσονται σε ηλεκτρονικό υπολογιστή για μετέπειτα ανάλυση με τη βοήθεια ειδικού προγράμματος (Synectics). Η μέθοδος παρέχει τη δυνατότητα ανίχνευσης ουσιών που απορροφούν το φως σε εύρος μήκους κύματος 400-450nm, εύρος στο οποίο επίσης απορροφούν το φως όλα τα άλατα της χολερυθρίνης.

Η μέθοδος είναι ευαίσθητη στην ανίχνευση μέχρι και 2,5μmol/l χολερυθρίνης, με εύρος συγκεντρώσεων 2,5-100μmol/l. Έχει αξιολογηθεί *in vitro* και *in vivo* και συγκριθεί τόσο με τη σπινθηρογραφική μέθοδο, όσο και με τη μέτρηση της συγκέντρωσης των χολικών αλάτων στο γαστρικό περιεχόμενο. Σε μία σειρά μελετών [421-423] υποστηρίζεται ότι η μέθοδος είναι ακριβής, σταθερή, ευαίσθητη, με υψηλή επαναληψιμότητα, αν και για τεχνικούς λόγους υποεκτιμά τον βαθμό της παλινδρόμησης κατά 15-20%.

Έχει δειχθεί ότι τα αποτελέσματα που λαμβάνονται με τη μέθοδο Bilitec συμφωνούν σε ποσοστό 93% περίπου, με αυτά που λαμβάνονται με την ραδιοϊσοτοπική μελέτη. Το σπουδαιότερο πλεονέκτημα της μεθόδου είναι ότι επιτρέπει τη συνεχή – φορητή καταγραφή κάτω από τελείως φυσιολογικές συνθήκες, τόσο στη νηστεία όσο και μετά το γεύμα.

Η αξιοπιστία της μεθόδου αμφισβητείται όμως, αφού θεωρείται ότι η μέθοδος δεν έχει επαρκώς αξιολογηθεί [424]. Συγκεκριμένα, υποστηρίζεται ότι α) η σύσταση των υγρών για την *in vitro* ρύθμιση του συστήματος πριν την εξέταση διαφέρει από την αντίστοιχη του παλινδρομούντος υλικού, β) το φάσμα απορρόφησης των αλάτων της χολερυθρίνης απορροφούν και άλλες ουσίες των τροφών, γ) η συγκέντρωση της χολερυθρίνης στη χολή διαφέρει σε ορισμένες περιπτώσεις από

τη μέση φυσιολογική και έτσι δεν αντικατοπτρίζει ποσοτικά το παλινδρομούν υλικό και δ) η χρονική στιγμή που επισυμβαίνει η μέγιστη παλινδρόμηση διαφέρει μεταξύ της χολοσπινθηρογραφίας και της μεθόδου Bilitec. Είναι εύλογο ότι απαιτείται περαιτέρω έρευνα για την αξιολόγηση της μεθόδου.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

I. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Ορισμένοι ασθενείς μετά από χολοκυστεκτομή, χοληδοχοεντερική αναστόμωση, ή ενδοσκοπική σφιγκτηροτομή συχνά εμφανίζουν συμπτώματα όπως επιγαστραλγία, ναυτία και χολώδεις εμέτους, ενώ κάποιες φορές παρουσιάζουν απώλεια βάρους εξαιτίας του φόβου ότι η λήψη τροφής μπορεί να προκαλέσει την εμφάνιση των παραπάνω συμπτωμάτων. Η ομάδα των συμπτωμάτων που εμφανίζονται μετά από επεμβάσεις στα χοληφόρα έχει αποδοθεί με διάφορους όρους όπως "σύνδρομο μετά χολοκυστεκτομή", "μετεγχειρητική αλκαλική γαστρίτις", ή απλά "παλινδρόμηση χολής"[425].

Είναι γνωστό ότι το περιεχόμενο του δωδεκαδακτύλου με τα παγκρεατικά ένζυμα και χολικά οξέα[426-429] έχει βλαπτικές επιδράσεις στον γαστρικό βλεννογόνο, που οδηγούν σε συγκεκριμένες ιστοπαθολογικές και ενδοσκοπικές αλλαγές [430-431]. Επιπλέον έχει δείχτει ότι, σε ασθενείς με αποδεδειγμένη δωδεκαδάκτυλο - γαστρική παλινδρόμηση (Δ-ΔΓΠ), τα συμπτώματα καθώς και η ενδοσκοπική εικόνα του γαστρικού βλεννογόνου βελτιώνονται σημαντικά μετά από εγχειρήσεις στομάχου, όπως η εγχείρηση Roux-en-Y [432,433]. Τα παραπάνω ευρήματα υποστηρίζουν την ύπαρξη άμεσης σχέσης μεταξύ ΔΓΠ και δυσπεπτικών συμπτωμάτων, που ακολουθούν τη χειρουργική του στομάχου ή των χοληφόρων. Πάντως, στις μελέτες αυτές δεν έχουν αποσαφηνιστεί και τεκμηριωθεί οι πιθανοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που οδηγούν στη διαταραχή. Από την άλλη πλευρά, αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η ΔΓΠ συμβαίνει ακόμη και σε φυσιολογικά άτομα, ή σε ασυμπτωματικούς μετεγχειρητικούς ασθενείς. Ακόμη η παρουσία στη γαστροσκόπηση της "χολικής γαστρίτιδας" ή στην ιστοπαθολογική εξέταση, δείχνουν μικρή συσχέτιση με τη συμπτωματολογία. Ο ρυθμός, ο όγκος και τα συστατικά του παλινδρομούντος υγρού, διαφέρουν πολύ από ασθενή σε ασθενή ή ακόμη και στον ίδιο ασθενή. Έτσι, η ανίχνευση ακριβούς, αξιόπιστης και αναπαραγώγιμης δωδεκαδακτυλο-γαστρικής παλινδρόμησης είναι προβληματική και δεν υπάρχει ένα "gold standard".

Όπως ήδη έχει αναφερθεί στο γενικό μέρος, το σπινθηρογράφημα με ^{99m}Tc-HIDA μετά τη λήψη γάλακτος θεωρείται η ποσοτική μέθοδος εκλογής για την εκτίμηση της δωδεκαδάκτυλο - γαστρικής παλινδρόμησης. Η μέθοδος έχει αποδειχθεί

αποτελεσματική στο διαχωρισμό συμπτωματικών ασθενών με ΔΓΠ από ασυμπτωματικούς με ΔΓΠ. Ο διαχωρισμός αυτός είναι απαραίτητος για την επιλογή των ασθενών που θα υποβληθούν σε διορθωτική επέμβαση προκειμένου να απαλλαγούν από τα συμπτώματά της. [432,351,434].

Στην μελέτη αυτή ^{99m}Tc HIDA χρησιμοποιήθηκε για την ποσοτικοποίηση της ΔΓΠ σε ασθενείς με χολολιθίαση πριν και μετά χολοκυστεκτομή, χοληδοχοδωδεκαδακτυλική αναστόμωση, και ενδοσκοπική παλινδρομη χολαγγειο-παγκρεατογραφία με σφιγκτηροτομή. Επιπλέον, διερευνήθηκε η πιθανότητα οι διάφορες επεμβάσεις να προκαλούν διαφορετικό βαθμό παλινδρόμησης. Τέλος, ελέγχθηκε το αποτέλεσμα της ενδοφλεβίως χορηγούμενης ερυθρομυκίνης σε ασθενείς με αυξημένη ΔΓΠ.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Ασθενείς: Όλοι οι ασθενείς που προγραμματίστηκαν να υποβληθούν σε εγχείρηση χοληφόρων (χολοκυστεκτομή, και /ή χοληδοχο-δωδεκαδακτυλική αναστόμωση) για συμπτωματική χολολιθίαση - χοληδοχολιθίαση, και /ή ενδοσκοπική σφιγκτηροτομή για χοληδοχολιθίαση στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο του Ηρακλείου, ερωτήθηκαν για να λάβουν μέρος σ' αυτή τη μελέτη. Κριτήρια αποκλεισμού ήταν : (1) η μη συγκατάθεση (2) ηλικία κάτω των 18 ετών, (3) αντένδειξη ή γνωστή μη ανοχή στην χορήγηση της ερυθρομυκίνης.

Πρωτόκολλο μελέτης και υπολογισμοί □ Οι ασθενείς που συμμετείχαν, αφού έλαβαν από το στόμα 300ml φρέσκου γάλακτος που περιείχε 4% λιπαρά, υποβλήθηκαν σε σπινθηρογράφημα με $^{99m}\text{Tc-HIDA}$ για εκτίμηση της ΔΓΠ πριν και τουλάχιστον μετά 3 μήνες μετά τη χολοκυστεκτομή, τη χοληδοχοδωδεκαδακτυλική αναστόμωση ή την ενδοσκοπική σφιγκτηροτομή. Η τεχνική της σπινθηρογραφικής εκτίμησης έχει περιγραφεί στο γενικό μέρος της διατριβής και έχει δημοσιευθεί παλαιότερα [351]. Ο δείκτης δωδεκαδακτυλογαστρικής παλινδρόμησης (δ -ΔΓΠ) υπολογίστηκε σύμφωνα με τη μαθηματική εξίσωση: $\delta\text{-}\Delta\Gamma\text{Π}_t = S_t/A_0 \times 100$ όπου $\delta\text{-}\Delta\Gamma\text{Π}_t$ =δείκτης δωδεκαδακτυλογαστρικής παλινδρόμησης σε χρόνο t , A_0 =η ραδιενέργεια (κρούσεις) στην περιοχή ενδιαφέροντος ολόκληρης της κοιλιακής χώρας σε χρόνο 0 (πριν τη λήψη του γάλακτος) και S_t = η ραδιενέργεια (κρούσεις) στην περιοχή ενδιαφέροντος του στομάχου σε χρόνο t .

Στην συνέχεια έγιναν διορθώσεις στις κρούσεις για τη ραδιοϊσοτοπική απομείωση και τις κρούσεις του υποστρώματος. Ο ιατρός που γνωμάτευσε τις εξετάσεις και υπολόγισε του δείκτες, δεν ε γνώριζε τους ασθενείς και το είδος της χειρουργικής επέμβασης που είχε γίνει.

Με βάση προηγούμενη μελέτη τα άτομα που υποβάλλονται σε σπινθηρογράφημα με $^{99m}\text{Tc-HIDA}$ διακρίνονται στις παρακάτω ομάδες :

- $\delta\text{-}\Delta\Gamma\text{Π} < 7\%$ έχουν τα φυσιολογικά άτομα

- $7\% < \delta\text{-}\Delta\Gamma\text{Π} < 20\%$ δηλώνει παθολογική δωδεκαδακτυλο - γαστρική παλινδρόμηση αλλά τα συμπτώματα του ασθενούς εφόσον υπάρχουν οφείλονται σε άλλη διαταραχή του ανώτερου πεπτικού
- $\delta\text{-}\Delta\Gamma\text{Π} > 20\%$ χωρίς συμπτώματα. Στην περίπτωση αυτή ο ασθενής παρακολουθείται και πιθανότατα θα αναπτύξει σύνδρομο δωδεκαδακτυλογαστρικής παλινδρόμησης
- $\delta\text{-}\Delta\Gamma\text{Π} > 20\%$ με συμπτώματα. Στην περίπτωση αυτή τα συμπτώματα αποδίδονται στην παλινδρόμηση [351].

Χορήγηση ερυθρομυκίνης: Σε όσους ασθενείς βρέθηκε $\delta\text{-}\Delta\Gamma\text{Π} > 13\%$ μετά από οποιαδήποτε προαναφερθείσα επέμβαση στα χοληφόρα, έγινε νέα σπινθηρογραφική εκτίμηση μετά την ενδοφλέβια χορήγηση 200mg λακτοβιονικής ερυθρομυκίνης σε εθελοντική βάση. Για την παρασκευή του διαλύματος της ερυθρομυκίνης χρησιμοποιήθηκε το σκεύασμα lactobionate ERYTHROCIN 1g (Abbott Laboratories, Hellas). Σε κάθε φιαλίδιο του σκευάσματος εγχύονταν 10ml αποστειρωμένου νερού (water for injection) και ύστερα από ανάδευση για την ομογενοποίηση του διαλύματος λαμβάνονταν 2ml, τα οποία στην συνέχεια εγχύονταν σε συσκευή Soluset η οποία περιείχε 38ml αποστειρωμένου νερού. Η ερυθρομυκίνη ενίετο την ώρα που ο ασθενής έπινε το γάλα. Το πρωτόκολλο της μελέτης έχει την έγκριση της Επιτροπής Ηθικής της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Κρήτης.

Στατιστική ανάλυση: Οι τιμές εκφράζονται σαν μέση τιμή \pm μία σταθερή απόκλιση (\pm SD). Οι συγκρίσεις των δεδομένων μεταξύ προ- και μετεγχειρητικής κατάστασης και πριν και μετά τη χορήγηση της ερυθρομυκίνης συλλέχθηκαν και αναλύθηκαν χρησιμοποιώντας το Mann-Whitney U test για διπλές τιμές. Το Mann-Whitney U test για μονές τιμές χρησιμοποιήθηκε για να αναγνωρίσει διαφορές στην έκταση της παλινδρόμησης μεταξύ των διαφόρων εγχειρήσεων. Με τον ίδιο τρόπο, το test χ^2 με τη διόρθωση Yate εφαρμόστηκε για να αναγνωρίσει διαφορές στη συχνότητα παλινδρόμησης μεταξύ των διαφόρων εγχειρήσεων. Στατιστική σημαντική διαφορά καθορίστηκε σε $P \leq 0.05$.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Σαράντα επτά ασθενείς (15 άνδρες και 32 γυναίκες, εύρος ηλικιών 27-81 έτη) προγραμματισμένοι για χολοκυστεκτομή για συμπτωματική χολολιθίαση, εξετάσθηκαν με σπινθηρογράφημα με $^{99m}\text{Tc-HIDA}$ μετά τη χορήγηση πλήρους γάλακτος, με σκοπό να εξετασθεί ο βαθμός της ΔΓΠ πριν και μετά την εγχείρηση. Πριν από την χολοκυστεκτομή, φυσιολογικός δ-ΔΓΠ (<7%) βρέθηκε σε 27 ασθενείς (57%), ενώ παλινδρόμηση παθολογικά αυξήθηκε στους υπόλοιπους 20 (43%).

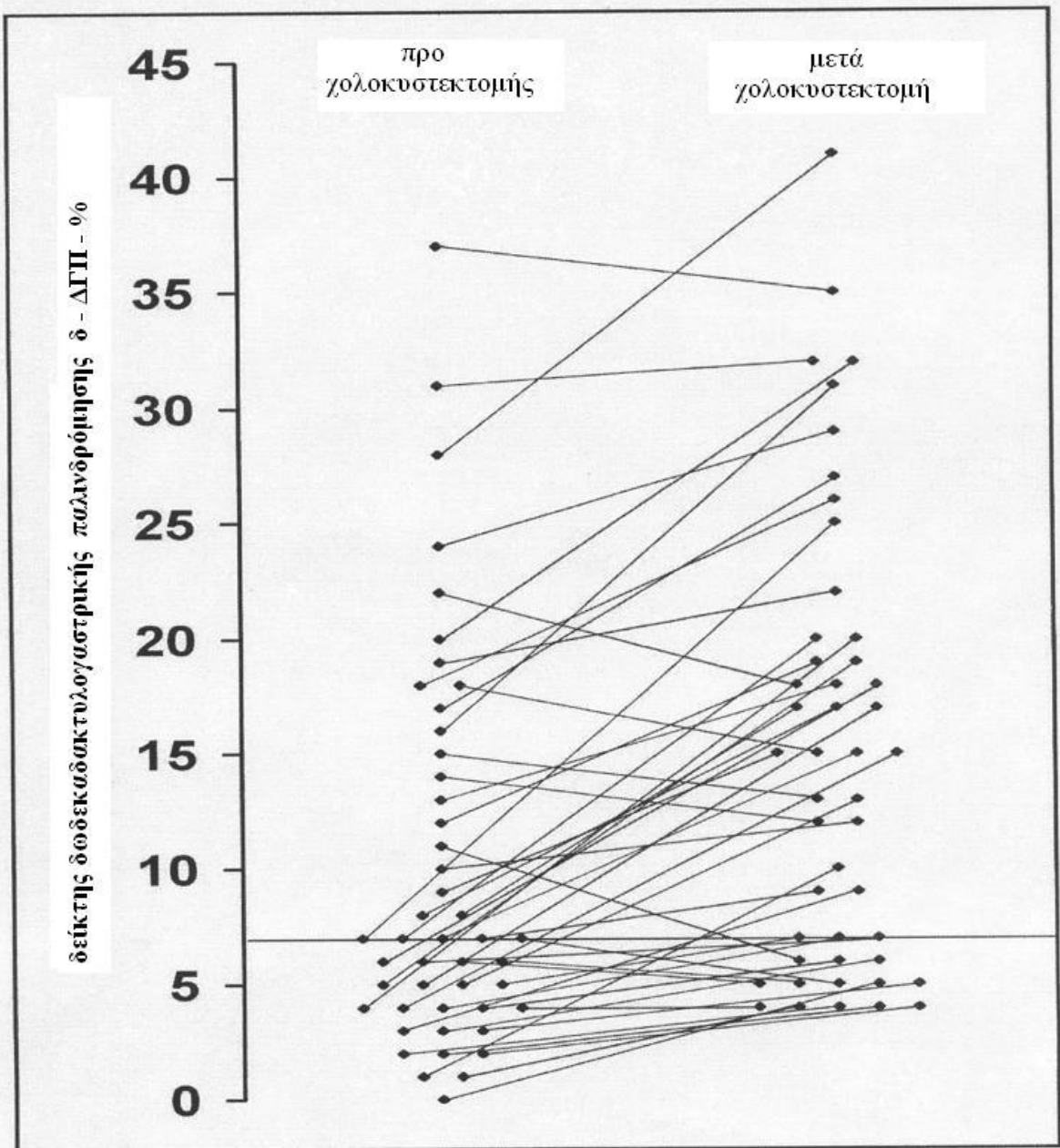
Από την τελευταία υποομάδα, 6 ασθενείς (13%) είχαν δ-ΔΓΠ > 20%, ο οποίος δικαιολογεί συμπτώματα που αποδίδονται στην παλινδρόμηση. Ο βαθμός της δωδεκαδακτυλογαστρικής παλινδρόμησης αυξήθηκε σημαντικά μετά τη χολοκυστεκτομή (προεγχειρητικά : $9.9 \pm 8.9\%$, μετεγχειρητικά : $15 \pm 9.7\%$, $\rho < 0.001$). Μόνο 16 ασθενείς (34%) διατήρησαν φυσιολογικό δ-ΔΓΠ. Οι υπόλοιποι 31 ασθενείς είχαν δ-ΔΓΠ αυξημένο. Με την εξαίρεση ενός ασθενούς, που ο δ-ΔΓΠ από παθολογικός (δ-ΔΓΠ 11%) έγινε φυσιολογικός (δ-ΔΓΠ 6%), όλοι οι άλλοι έδειξαν παρόμοιο ή μεγαλύτερο βαθμό δωδεκαδακτυλογαστρικής παλινδρόμησης μετά τη χολοκυστεκτομή. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στο σχήμα 1 σαν ζεύγη τιμών από κάθε ασθενή πριν και μετά χολοκυστεκτομή.

Είκοσι οκτώ ασθενείς (10 άνδρες και 18 γυναίκες, εύρος ηλικιών 58-83 έτη) που υποβλήθηκαν σε χολοκυστεκτομή με χοληδοχοδωδεκαδακτυλική αναστόμωση, και είκοσι εννέα ασθενείς (9 άνδρες και 20 γυναίκες, εύρος ηλικιών : 36-76 έτη), που υποβλήθηκαν σε ενδοσκοπική παλινδρομη χολαγγειο-παγκρεατογραφία (ERCP) με σφιγκτηροτομή για χοληδόχολιθίαση, εξετάσθηκαν με την ίδια σπινθηρογραφική μέθοδο. Ο μέσος δ-ΔΓΠ μετά χολοκυστεκτομή και χοληδοχοδωδεκαδακτυλική αναστόμωση ήταν 12% (εύρος : 3-53%) και μετά ενδοσκοπική σφιγκτηροτομή ήταν 10% (εύρος : 1-32%). Οκτώ (28.5%) ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χοληδοχοδωδεκαδακτυλική αναστόμωση επιπλέον της χολοκυστεκτομής ανέπτυξαν 'παθολογική' παλινδρόμηση (δ-ΔΓΠ>7%).

Από αυτούς, 5 ασθενείς (18%) είχαν δ-ΔΓΠ > 20%. Παρόμοια, 9 ασθενείς (31%) με σφιγκτηροτομή παρουσίασαν παθολογικό δ-ΔΓΠ. 6 από αυτούς (21%) είχαν δ-ΔΓΠ > 20% (σχήμα 2). Συνολικά, η συχνότητα και το ποσό της ΔΓΠ ήταν σημαντικά

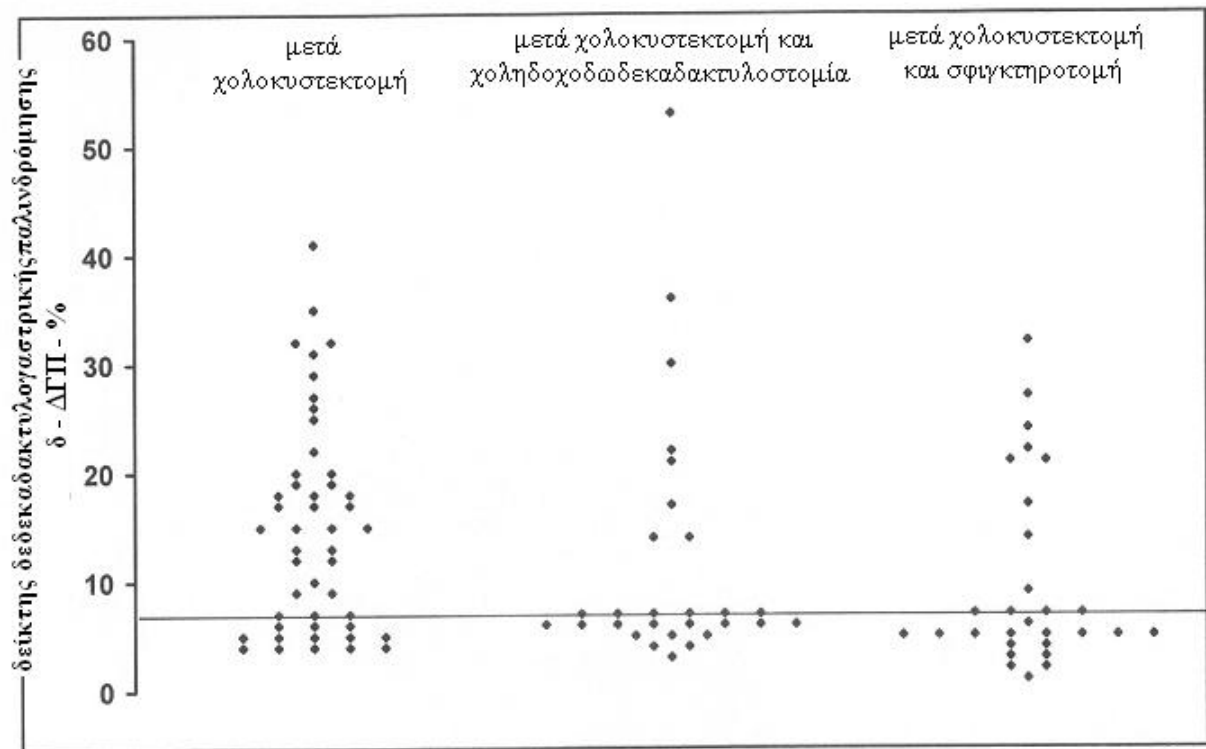
μεγαλύτερο μετά από χολοκυστεκτομή, παρά μετά χολοκυστεκτομή συνδυασμένη με χοληδοχοδωδεκαδακτυλική αναστόμωση ή ενδοσκοπική σφιγκτηροτομή ($P=0.05$ και $P=0.007$, αντίστοιχα· $P=0.001$ όταν οι δύο ομάδες ελήφθησαν σαν μία).

Είκοσι ένας ασθενείς (9 μετά χολοκυστεκτομή, 4 μετά χολοκυστεκτομή με χοληδοχοδωδεκακακτυλική αναστόμωση και 4 μετά ενδοσκοπική σφιγκτηροτομή) με παθολογικά αυξημένο δ - Δ ΓΠ, (μέσος δ - Δ ΓΠ = 28%, εύρος: 14-53%) υποβλήθηκαν σε νέο σπινθηρογράφημα με 99m Tc-HIDA, μετά ενδοφλέβια χορήγηση ερυθρομυκίνης. Από τους 21 ασθενείς, οι 17 παρουσίαζαν δ - Δ ΓΠ > 20% και συμπτώματα, προφανώς αποδιδόμενα στην παλινδρόμιση. Η ερυθρομυκίνη μείωσε σημαντικά το δ - Δ ΓΠ ($P < 0.001$) κάτω του 20% σε όλες τις περιπτώσεις (μέση τιμή δ - Δ ΓΠ 9%, εύρος : 4-17%). Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στο σχήμα 3.



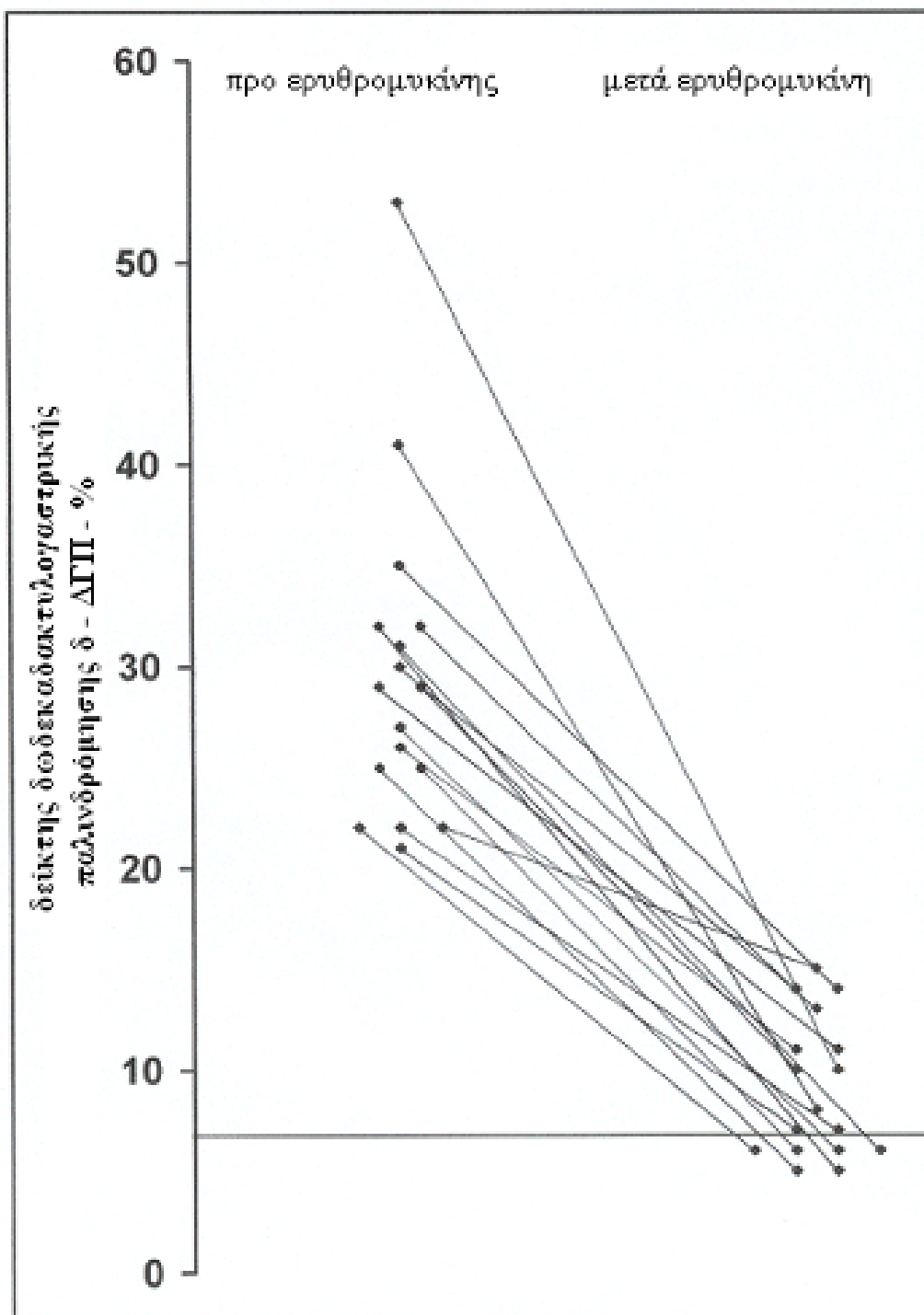
Σχήμα 1.

Περισσότεροι από 40% των ασθενών με χολόλιθους έχουν παθολογικά αυξημένο δ-ΔΓΠ. Η ΔΓΠ αυξάνει σημαντικά σε ποσότητα και συχνότητα μετά χολοκυστεκτομή.



Σχήμα 2.

Η ποσότητα και η συχνότητα του παθολογικά αυξημένου δ-ΔΓΠ είναι λιγότερο αυξημένη μετά χολοκυστεκτομή με χοληδοχοδωδεκαδακτυλική αναστόμωση ή ενδοσκοπική σφιγκτηροτομή παρά μετά χολοκυστεκτομή μόνο.



Σχήμα 3.

Μία και μόνη ενδοφλέβια δόση ερυθρομυκίνης μειώνει σημαντικά τον παθολογικό δ-ΔΓΠ σε 17 ασθενείς με δ-ΔΓΠ > 20% και συμπτώματα αποδιδόμενα σε παλυνδρόμιση.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Είναι γνωστό ότι, παλινδρομικά επεισόδια δωδεκαδακτυλικού περιεχομένου στον στόμαχο συμβαίνουν στα φυσιολογικά άτομα. Το φαινόμενο αυτό είναι ανάλογο των παλινδρομικών επεισοδίων γαστρικού περιεχομένου στον οισοφάγο που παρατηρούνται στους υγιείς. Η «φυσιολογική» ΔΓΠ συμβαίνει διαλειπόντως για μικρής χρονικής διάρκειας περιόδους της τάξης των 2,5-5secs [354]. Πιο συγκεκριμένα, στην περίοδο της νηστείας, ΔΓΠ συμβαίνει κατά τη διάρκεια της φάσης II του MMC [355], αφού κατά την περίοδο αυτή υπάρχει περισσότερο δωδεκαδακτυλικό περιεχόμενο διαθέσιμο για παλινδρόμηση, λόγω της μερικής σύσπασης της χοληδόχου κύστης (περίπου 30%) που συμβαίνει στην περίοδο αυτή [356]. Η φυσιολογική όμως λειτουργία των επιμέρους κινητικών μηχανισμών του ανώτερου πεπτικού δεν επιτρέπει την επί μακρόν παραμονή των βλαπτικών συστατικών του δωδεκαδακτυλικού περιεχομένου στο γαστρικό βλεννογόνο.

Η μελέτη της ΔΓΠ παρουσιάζει δύο επιμέρους πλευρές. Η μία είναι η ποσοτικοποίηση της διαταραχής και η άλλη η συσχέτιση των ευρημάτων με τα συμπτώματα του ασθενούς. Η δεύτερη αυτή παράμετρος είναι εξίσου σημαντική γιατί η τεκμηρίωση της παρουσίας ΔΓΠ δεν σημαίνει αυτόματα την παρουσία συμπτωμάτων ή ακόμη ότι τα διάφορα δυσπεπτικά ενοχλήματα που πιθανόν να συνυπάρχουν οφείλονται στην ΔΓΠ. Επιπλέον έχει δειχθεί ότι, η τεκμηρίωση της διάγνωσης με ενδοσκοπικά και ιστολογικά κριτήρια είναι μάλλον προβληματική αφού ασθενείς με προηγούμενη αντιελκωτική επέμβαση εμφάνιζαν ενδοσκοπική εικόνα αλκαλικής γαστρίτιδας όντας ασυμπτωματικοί [406].

Στην κατεύθυνση αυτή, μια σειρά από δοκιμασίες έχουν επινοηθεί που στοχεύουν αφενός στην τεκμηρίωση και ποσοτικοποίηση της παλινδρόμησης και αφετέρου στην επιβεβαίωση ότι τα αναφερόμενα συμπτώματα όντως οφείλονται στην παλινδρόμηση. Αρχικά, είχε προταθεί η μέτρηση μιας σειράς ενδογενών παραγόντων ή εξωγενών δεικτών που τα μειονεκτήματά τους όπως η ανάγκη καθετηριασμού του δωδεκαδακτύλου και η δυνατότητα εκτέλεσής τους μόνο κατά τη διάρκεια της νηστείας δεν τις κατέστησαν εφαρμόσιμες στην κλινική πράξη. Η 24ώρη φορητή pHμετρία του γαστρικού pH έχει αμφισβητηθεί ως μέθοδος εκλογής για τη μελέτη της ΔΓΠ γιατί είναι έμμεση μέθοδος που δεν μπορεί να εκτιμήσει την

παλινδρόμηση σε καταστάσεις υποχλωρυδρίας καθώς και μετά από γεύμα, όπου η ΔΓΠ είναι εντονότερη [435,436]. Τα τελευταία χρόνια έχει προταθεί ως αξιόπιστη μέθοδος μέτρησης της ΔΓΠ ένα σύστημα μέτρησης της χολερυθρίνης στο περιεχόμενο του αυλού του στομάχου. Η μέτρηση της χολερυθρίνης με τη μέθοδο Bilitec εμφανίζει όμως ορισμένα μειονεκτήματα όπως το γεγονός ότι πρόκειται για ημιποσοτική μέθοδο και την πιθανότητα ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων επί παρουσίας ορισμένων τροφών με συστατικά που απορροφούν το φως στα ίδια μήκη κύματος με τη χολερυθρίνη. Επιπλέον, το Bilitec μετρά τιμές χολερυθρίνης και όχι χολικών αλάτων ή άλλων δωδεκαδακτυλικών και παγκρετικών εκκρίσεων και κατά συνέπεια μπορεί να συμβαίνει υποεκτίμηση του βαθμού παλινδρόμησης. Οι προηγούμενοι περιορισμοί έχουν οδηγήσει ορισμένους ερευνητές να προτείνουν συνδυασμούς μεθόδων για την ακριβέστερη εκτίμηση της ΔΓΠ. Σε αυτή την κατεύθυνση, οι Dai και συν [437] μελέτησαν την ταυτόχρονη χρήση της γαστρικής pHμετρίας και του Bilitec και διαπίστωσαν ότι υπάρχει πτωχή συσχέτιση των ευρημάτων των δύο μεθόδων λόγω πιθανόν των μεταβολών της συγκέντρωσης των επιμέρους συστατικών του παλινδρομούντος δωδεκαδακτυλικού περιεχομένου. Έτσι, υποστηρίζουν την ταυτόχρονη χρήση και των δύο μεθόδων για την καλύτερη εκτίμηση της ΔΓΠ. Πάντως, σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία η προτεινόμενη μέθοδος δεν έχει αξιολογηθεί στην κλινική πράξη.

Οι περιορισμοί των παραπάνω μεθόδων μας οδήγησαν να χρησιμοποιήσουμε στην συγκεκριμένη μελέτη το σπινθηρογράφημα με $^{99m}\text{Tc-HIDA}$ μετά τη λήψη γάλακτος. Η συγκεκριμένη μέθοδος θεωρείται η ποσοτική μέθοδος εκλογής για την εκτίμηση της ΔΓΠ και έχει αποδειχθεί αποτελεσματική στο διαχωρισμό συμπτωματικών ασθενών από παλινδρόμηση από ασυμπτωματικούς [351].

Αυξημένη παλινδρόμηση χολής και δωδεκαδακτυλικού περιεχομένου μέσα στο στόμαχο, έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς με χολολιθίαση και σε ασθενείς με μη λειτουργούσα χοληδόχο κύστη, πιθανόν διότι η χοληδόχος κύστη δεν λειτουργεί σαν δεξαμενή της χολής. Τα αποτελέσματα της παρούσας εργασίας επιβεβαίωσαν ότι η ΔΓΠ είναι συνήθης σε ασθενείς με χολολιθίαση· περισσότεροι από 40% των ασθενών παρουσίασαν παθολογικά αυξημένο δ-ΔΓΠ στο σπινθηρογράφημα με $^{99m}\text{Tc-HIDA}$. Σύμφωνα με προηγούμενες μελέτες, η μερική ή σχεδόν πλήρης απώλεια του αποθηκευτικού ρόλου της χοληδόχου κύστης οδηγεί σε συνεχή ροή χολής στο

δωδεκαδάκτυλο με αποτέλεσμα να υπάρχει περισσότερο δωδεκαδακτυλικό περιεχόμενο διαθέσιμο για παλινδρόμηση στον στόμαχο [425,438].

Επιπλέον, η παρούσα μελέτη έδειξε ότι η συχνότητα και η έκταση της ΔΓΠ αυξάνουν σημαντικά μετά χολοκυστεκτομή. Επίσης, αυξημένη ΔΓΠ παρατηρήθηκε σε ασθενείς με χολολιθίαση-χοληδοχολιθίαση που υποβλήθησαν σε χολοκυστεκτομή με χοληδοχοδωδεκαδακτυλική αναστόμωση, ή ενδοσκοπική σφινγκτηροτομή. Διάφοροι παράγοντες μπορεί να ενοχοποιούνται στην παθογένεση της αυξημένης ΔΓΠ μετά τις προαναφερθείσες εγχειρήσεις. Η ολική απώλεια της λειτουργίας της δεξαμενής της χοληδόχου κύστης και η διέλευση της χολής από το χοληφόρο δένδρο, δια μέσου μιας οπής ή δια μέσου του διαταραγμένου σφινγκτήρα του Oddi, είναι οι περισσότερο πιθανοί μηχανισμοί, όπως επίσης η διαταραγμένη γαστροδωδεκαδακτυλική κινητικότητα μετά τη χειρουργική επέμβαση στα χοληφόρα.

Είναι ενδιαφέρον το εύρημα της μελέτης αυτής ότι, η έκταση και η συχνότητα αυξημένης ΔΓΠ μετά χολοκυστεκτομή με χοληδοχοδωδεκαδακτυλική αναστόμωση ή ενδοσκοπική σφινγκτηροτομή, είναι μικρότερες σε σχέση με τη ΔΓΠ μετά από απλή χολοκυστεκτομή. Λιγότεροι από το ένα τρίτο αυτών των ασθενών χαρακτηρίστηκαν με "παθολογική" παλινδρόμηση, συγκρινόμενοι με περισσότερους από τους μισούς και παραπάνω που υποβλήθηκαν σε χολοκυστεκτομή. Η αιτία αυτού του ευρήματος δεν είναι σαφής.

Μια εξήγηση μπορεί να είναι η εξάλειψη του σφινγκτήρα του Oddi που έχει ως αποτέλεσμα τη συνεχή ροή χολής και κατά συνέπεια μικρότερη ποσότητα χολής να είναι διαθέσιμη για παλινδρόμηση μετά από ένα γεύμα. Είναι εύλογο ότι, οι ασθενείς με χολοκυστεκτομή και με άθικτο το σφινγκτήρα του Oddi, είναι ικανοί να αποθηκεύσουν περισσότερη χολή στο χοληφόρο δένδρο και να το αποδεσμεύουν μετά τη λήψη γεύματος όταν χαλάται ο σφινγκτήρας του Oddi. Αυτό θα μπορούσε να προμηθεύσει αυξημένη ποσότητα δωδεκαδακτυλικού υγρού για παλινδρόμηση στο στόμαχο.

Η μελέτη μας δεν στόχευε να συσχετίσει συμπτώματα ή παθολογία με τη δωδεκαδακτυλογαστρική παλινδρόμηση· αλλά κύριο σκοπό είχε να προσπαθήσει μια αρχική ποσοτικοποίηση του προβλήματος μετά από τη χειρουργική θεραπεία της λιθιασικής νόσου της χοληδόχου κύστης.

Όπως είναι γνωστό, η συντηρητική θεραπεία του συνδρόμου της ΔΓΠ περιλαμβάνει την χορήγηση γαστροκινητικών φαρμάκων (μετοκλοπραμίδη, δομπεριδόνη, σισαπρίδη) με αμφίβολα αποτελέσματα. Επιπλέον, η χορήγηση αντιόξινων, αντιεκκριτικών, καρβενoxολόνης, αμυλοπεκτίνης ή προσταγλανδινών δε βελτιώνει το σύνδρομο [439,440]. Σε μία μελέτη έχει δειχθεί ότι το ουρσοδεοξυχολικό οξύ βελτιώνει τα συμπτώματα [441], αλλά δεν υπάρχουν άλλες μελέτες στη βιβλιογραφία που να επιβεβαιώνουν το παραπάνω εύρημα.

Με βάση τη διαπίστωση ότι, η συντηρητική θεραπεία του συνδρόμου της ΔΓΠ είναι ανεπαρκής, ένας από τους σκοπούς της παρούσας μελέτης ήταν μία αρχική προσπάθεια για εκτίμηση της αποτελεσματικότητας μίας και μόνης ενδοφλέβιας δόσης ερυθρομυκίνης στη διόρθωση της "παθολογικής" δωδεκαδακτυλο-γαστρικής παλινδρόμησης μετά χειρουργική επέμβαση στα χοληφόρα ή μετά ενδοσκοπική σφιγκτηροτομή. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής, η ερυθρομυκίνη μείωσε σημαντικά την "παθολογική" παλινδρόμηση, που παρουσιάστηκε στους ασθενείς, που υποβλήθηκαν στις προαναφερθείσες επεμβάσεις, ή την εξαφάνισε τελείως. Πιθανότατα, η κατάργηση της ΔΓΠ ήταν αποτέλεσμα της αυξημένης γαστρικής κάθαρσης του δωδεκαδακτυλικού περιεχομένου που είχε παλινδρομήσει, λόγω των προ-κινητικών ιδιοτήτων της ερυθρομυκίνης σαν αγωνιστή της μοτιλίνης. Είναι παγιωμένη γνώση ότι η γαστρική κένωση και των υγρών και των στερεών αυξάνεται από την ερυθρομυκίνη και στα φυσιολογικά άτομα και στους ασθενείς με μειωμένη γαστρική κινητικότητα, [378,442,377]. Η μοτιλίνη και η ερυθρομυκίνη βελτιώνουν τη γαστρική κένωση αυξάνοντας τη συσπαστικότητα του άντρου και του πυλωρού [443-446]. Η διαπίστωση παλαιότερων μελετών ότι δεν υπάρχει θετική συσχέτιση της ΔΓΠ με το ρυθμό γαστρικής κένωσης σε ασθενείς με ακέραιο στόμαχο [358,359], θα έθετε σε αμφιβολία την παραπάνω συλλογιστική. Τα ευρήματα όμως πρόσφατης μελέτης υποστηρίζουν την παρουσία μιας τέτοιας σχέσης δηλαδή ότι η καθυστερημένη γαστρική κένωση σχετίζεται με αυξημένη ΔΓΠ [447]. Συνεπώς, είναι εύλογο να υποστηριχθεί ότι η ερυθρομυκίνη θα μπορούσε να δρα στις περιπτώσεις που εξετάσαμε μέσω του μηχανισμού αυτού.

Η πρωτοπαθής ΔΓΠ μετά από εγχείρηση στα χοληφόρα φαίνεται ότι σχετίζεται με βλάβη του αντρο-πυλωρο-δωδεκαδακτυλικού μυοηλεκτρικού συντονισμού που εκδηλώνεται με την παρουσία μεμονωμένων, μη προωθητικών ή παλίνδρομων

συσπάσεων στο εγγύς δωδεκαδάκτυλο [358,448]. Λαμβάνοντας υπ' όψη ότι η ερυθρομυκίνη βελτιώνει τον αντροπυλωρο-δωδεκαδακτυλικό μυο-ηλεκτρικό συντονισμό [444], αυτό το αποτέλεσμα θα μπορούσε να είναι ένας επιπρόσθετος μηχανισμός για την επαναφορά της αυξημένης ΔΓΠ σε φυσιολογικά επίπεδα. Θα πρέπει όμως να σημειωθεί, ότι η σχέση της ΔΓΠ με τις συντονισμένες αντρο-δωδεκαδακτυλικές συσπάσεις (αντροδωδεκαδακτυλικός συντονισμός) έχει μελετηθεί μόνο κατά την περίοδο της νηστείας κατά την οποία οι συσπάσεις αυτές είναι λιγότερες σε σχέση με τη γευματική περίοδο. Πάντως, υπάρχει η πιθανότητα οι διαταραχές αυτές να μην είναι πρωτοπαθείς, αλλά να οφείλονται στην βλαπτική επίδραση της χολής στον βλεννογόνο του στομάχου αφού, σύμφωνα με σχετικά πρόσφατη μελέτη η επαναφορά της ΔΓΠ σε φυσιολογικά επίπεδα ακολουθήθηκε από αποκατάσταση της φυσιολογικής κινητικότητας της γαστρο-δωδεκαδακτυλικής περιοχής [447].

Η μελέτη μας δεν ελέγχθηκε κατάλληλα για την πιθανότητα μιας placebo απόκρισης ή την πιθανότητα που υπάρχει μια αρχικά παθολογική ΔΓΠ μετά από χειρουργική στα χοληφόρα, να επανέλθει σε φυσιολογικά επίπεδα με την πάροδο του χρόνου. Όμως, η δραματική μείωση της δωδεκαδακτυλογαστρικής παλινδρόμησης, που παρατηρήθηκε μετά τη χορήγηση μιας και μόνο δόσης ερυθρομυκίνης έντονα δείχνει αληθές φαρμακολογικό αποτέλεσμα.

Συμπερασματικά, η παρούσα μελέτη έδειξε ότι μετά από εγχειρήσεις στα χοληφόρα και στην ενδοσκοπική σφιγκτηροτομή παρατηρείται σε αυξημένη συχνότητα, σημαντική αύξηση στο ποσό της ΔΓΠ. Η ενδοφλέβια χορήγηση μιας και μόνο δόσης ερυθρομυκίνης έχει ως αποτέλεσμα σημαντική μείωση στο ποσό της ΔΓΠ. Με βάση τα αποτελέσματα της εργασίας αυτής φαίνεται ότι, η ερυθρομυκίνη ή άλλοι αγωνιστές της μοτιλίνης αξίζουν περισσότερης μελέτης για την θεραπεία της παθολογικής δωδεκαδακτυλο - γαστρικής παλινδρόμησης.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Η χολολιθίαση συνοδεύεται αρκετά συχνά από αυξημένη δωδεκαδακτυλογαστρική παλινδρόμηση.
- Μετά από επεμβάσεις στα χοληφόρα (χολοκυστεκτομή, χολοκυστεκτομή + χοληδοχοδωδεκαδακτυλική αναστόμωση) και μετά από ενδοσκοπική σφιγκτηροτομή παρατηρείται σημαντικού βαθμού αύξηση δωδεκαδακτυλογαστρικής παλινδρόμησης.
- Η έκταση και η συχνότητα αυξημένης δωδεκαδακτυλογαστρικής παλινδρόμησης είναι μεγαλύτερος μετά από χολοκυστεκτομή σε σύγκριση μετά από τις άλλες επεμβάσεις.
- Η ενδοφλέβια χορήγηση μιας και μόνο δόσης ερυθρομυκίνης μειώνει σημαντικά ή εξαλείφει την δωδεκαδακτυλογαστρική παλινδρόμηση.
- Η ερυθρομυκίνη όπως και άλλοι αγωνιστές της μοτιλίνης αξίζουν περισσότερης μελέτης για τη θεραπεία της δωδεκαδακτυλογαστρικής παλινδρόμησης.

SUMMARY

DUODENOGASTRIC REFLUX AFTER BILIARY SURGERY

Scintigraphic Quantitation and Improvement with Erythromycin

Background: Persistence of dyspeptic symptoms after cholecystectomy or choledochoduodenostomy is common. There is evidence that at least some of these symptoms may be attributed to duodenogastric reflux (DGR). The *Aim* of the study was to quantitate duodenogastric reflux before and after cholecystectomy, with or without choledochoduodenostomy, and endoscopic sphincterotomy for common bile duct stones, and to assess the effect of erythromycin on the increased DGR.

Methodology: Forty-seven patients before and after cholecystectomy, 26 after cholecystectomy and choledochoduodenostomy and 9 after sphincterotomy had the postprandial (300ml of fresh milk, 4% fat) duodenogastric reflux measured by ^{99m}Tc- HIDA scintigraphy. Patients with a duodenogastric reflux index (DGRi) >20 percent were considered as having pathological DGR that justifies symptoms, and their DGRi was reassessed after administration of 200 mg of erythromycin intravenously.

Results: Twenty-seven patients before cholecystectomy (57%) showed a normal DGRi <7 percent. In 5 cases DGRi was greater than 20 percent. After cholecystectomy, duodenogastric refluxes increased, so that only 16 patients (32%) showed a normal DGRi, while a DGRi > 20 percent was observed in 10 cases. Only 8 patients after cholecystectomy and choledochoduodenostomy (23 percent) presented with a DGRi within the normal range. The remaining 18 had a DGRi >7 percent. Five of them exhibited a DGRi >20 percent. Of the 9 patients with sphincterotomy, 3 showed a DGRi > 20 percent. Erythromycin almost completely normalized DGRi in all 18 patients with pathological DGR (P<0.0001).

Conclusions: DGR is common after biliary surgery including endoscopic sphincterotomy.

Erythromycin appears to decrease duodenogastric reflux to normal levels.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Schulze-Delrieu K, Ehrlein HJ, Blum AL: Mechanisms of the pylorus. In (eds) Akkermans LMA, Johnson AG, Read NW: Gastric and gastroduodenal Motility. New York, UK, Sydney: Praeger, 1984; pp: 87-102.
2. Biancani P, Cicalzi LK, Mc Callum RW: Mechanism of histamine-induced excitation of the cat pylorus. *J Clin Invest* 1981; 68:582-588.
3. Schulze-Delrieu K, Shirazi SS: Neuromuscular differentiation of the human pylorus. *Gastroenterology* 1983; 84: 287-292.
4. Daniel EE, Allescher HD: Structure of the pyloric region. In (eds) van Nueten JM, Schuurkes JAJ, Akkermans LMA: Gastro-Pyloro-Duodenal Coordination. Wrighton Biomedical Publishing LTD, Great Britain 1990; pp 19-34.
5. Allescher HD, Ahmad S, Kostolanska F, Kwan CY, Daniel EE: Modulation of pyloric motor activity via adrenergic receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 1989; 249:652-659.
6. Gonda T, Daniel EE, Mc Donald TJ, Fox JET, Brooks BD, Oki M : The distribution of galanin-immunoreactive nerves and possible functions of a new neuropeptide in dog gastrointestinal tract. Comparison to VIP. *Am J Physiol* 1990;256: G884-G896.
7. Furness JB, Costa M: The enteric Nervous System. Churchill Livingstone, New York. 1987; pp 44-45.
8. Berezin I, Huizinga JD, Daniel EE: Interstitial cells of Cajal in canine colon. A special communication network at the inner border of the circular muscle. *J Comp Neurol* 1988; 273:42-51.
9. Barajas-Lopez C, Berezin I, Daniel EE, Huizinga JD: Role of intestinal cells of Cajal in colon pacesetter generation. *Am J Physiol* 1988;257:C830-C835.
10. Allescher HD, Daniel EE, Dent J, Fox JET Kostolanska F: Extrinsic and intrinsic neural control of pyloric sphincter pressure in the dog. *J Physiol (London)* 1988; 401:17-38.
11. Allescher HD, Daniel EE, Dent J, Fox JET, Manaka H: Inhibitory function of VIP/PHI and galanin in the canine pylorus. *Am J Physiol* 1989;G789-G797.

12. Κανδρεβιώτης ΝΓ: Ήπαρ. Στο (εκδ) Κανδρεβιώτης ΝΓ: Στοιχεία ανατομικής του ανθρώπου εν συσχετισμώ προς την λειτουργική μορφολογίαν και εφαρμοσμένην Ανατομικήν. Παρισιάνος ΓΚ, Αθήνα, 1974, Τεύχος Γ, σελ: 491-561.
13. Aronchick CA, Brooks FP: Anatomy and physiology of the biliary tract. In (eds) Berk JE: Bockus Gastroenterology, Saunders Co, Philadelphia, 1985; Vol. 6, pp: 3449-3485.
14. Hand BH: Anatomy and function of the extrahepatic biliary system. Clin Gastroenterol 1973; 2:3.
15. Burnett W, Gairns FW, Bacsich P: Some observations on the innervation of the extrahepatic biliary system in man. Ann Surg; 1964; 159:8.
16. Sutherland SD: The neurons of the gallbladder and gut. J Anat 1967; 101:701.
17. Dowling BL: The effects of vagotomy and coeliac ganglionectomy on the innervation of the canine gallbladder. Br J Surg 1971; 58:303.
18. Hamlin JA: Anomalies of the biliary tract. In (eds) Berk JE: Bockus Gastroenterology. WB Saunders Co; Philadelphia 1985; Vol 6, p: 3486.
19. Hinder RA, Kelly KA. Human gastric pacemaker potential. Am.J.Surg.1977; 133: 29-33.
20. Smout AJPM, et al. What is measured in electrogastrography? Dig.Dis.Sci.1980; 94: 821-35
21. Kwong NK, et al. Electrical activity of the gastric antrum in man.Br.J.Surg. 1970; 57: 913-6.
22. Kim CH. Electrical activity of the stomach: clinical implications. Mayo Clin Roc 1986; 61:205.
23. Riezzo G, et al. Electrical activity recorded from abdominal surface before and after gastric surgery in man. Arch. Physical. Biochem 1996; 104: 50-6.
24. Publicover NG, Sanders KM. Myogenic regulation of propagation in gastric smooth muscle. Am.J.Physial.1985; 248:512.
25. Wood JD: Neural mechanisms of gastroduodenal coordination. In (eds) van Nueten JM, Schuurkes JAJ, Akkermans LMA: Gastro-Pyloro-Duodenal Coordination.Wrighton Biomedical Publishing LTD, Great Britain 1990;pp:35-66.

26. Cannon WB: The movements of the stomach studied by means of the Roentgen rays. *Am J Physiol* 1898; 1:359-382.
27. Schelmann M, Wood JD: Neurophysiology of myenteric neurons of guinea-pig stomach. *Dig Dis Sci* 1987; 32:925.
28. Schelmann M, Wood JD: Synaptic behavior of myenteric neurons in the gastric corpus of the guinea-pig. *J Physiol (Lond)* 1989; 417:519-535.
29. Cannon WB, Lieb CW: The receptive relaxation of the stomach. *Am J Physiol* 1911; 29:267-273.
30. Wilbur BG, Kelly KA: Effect of gastric fundectomy on canine gastric electrical and motor activity. *Am J Physiol* 1974; 266:1445-1449.
31. Okike N, Kelly KA: Vagotomy impairs pentagastrin – induced relaxation of the canine gastric fundus. *Am J Physiol* 1977; 232 (Endocrinol Metabol Gastrointest Physiol 1): E504-E509.
32. Wilbur BG, Kelly KA: Gastrin pentapeptide decreases canine gastric transmural pressure. *Gastroenterology* 1974; 67:1139-1142.
33. Hunt JN, Ramsbottom N: Effect of gastrin II on gastric emptying and secretion during a test meal. *Br Med J* 1967; 4:386-387.
34. Debas HT, Farooq OF, Grossman MI: Inhibition of gastric emptying is a physiological action of cholecystokinin. *Gastroenterology* 1975; 68:1211-1217.
35. Valenzuela JE: Effect of intestinal hormones and peptides on intragastric pressure in dogs. *Gastroenterology* 1976; 71:766-769.
36. Brown JCV, Mutt V, Dryburgh JR: The further purification of motilin, a gastric motor activity stimulating polypeptide from the mucosa of the small intestine of dogs. *Can J Physiol Pharmacol* 1971; 49:399-405.
37. Dozois RR, Kelly KA: Effect of a gastrin pentapeptide on canine gastric emptying of liquids. *Am J Physiol* 1971; 221:113-117.
38. Savage AP, Adrian TE, Carolan G, Chatterjee VK, Bloon SR: Effects of peptide YY (PYY) on mouth to caecum intestinal transit time and the rate of gastric emptying in healthy volunteers. *Gut* 1987; 28:166-170.
39. Kelly KA: Gastric emptying of liquids and solids: roles of proximal and distal stomach. *Am J Physiol* 1980; 239: G71-G76.

40. Kelly KA: Effect of gastric surgery on gastric motility and emptying. In (eds) Akkermans LMA, Johnson AG, Read NM: Gastric and Gastroduodenal Motility. Praeger, New York, UK 1984; pp: 241-262.
41. Duthie HL, Kwong NK, Brown BH, Whitaker GE: Pacesetter potential of human gastroduodenal junction. *Gut* 1971; 12: 250-256.
42. Kellow JE, Borody TJ, Phillips SF, Tucker RL, Haddad AG: Human interdigestive motility: Variations in patterns from esophagus to colon. *Gastroenterology* 1986; 91: 286-395.
43. Stoddard JC: Intraluminal myoelectrical recording. In (eds) Akkermans LMA, Johnson AG, Read NW: Gastric and Gastroduodenal Motility. Praeger, New York, UK 1984; pp: 175-182.
44. Carlson HC, Code CF, Nelson RA: Motor action of the canine gastroduodenal junction: a cineradiographic, pressure and electric study. *Am J Dig Dis* 1966; 11:155-172.
45. Meyer JH, Mandiola S, Shadchehr A, Cohen M: Dispersion of solid food by the canine stomach. *Gastroenterology* 1977; 72:1102 (abstract).
46. Fox JET, Daniel EE, Jury J, Fox AE, Collins SM: Sites and mechanisms of action of neuropeptides on canine gastric motility differ in vivo and in vitro. *Life Sci* 1983; 33:817-825.
47. Itoh Z: Hormones, peptides, opioids and postanoids in normal gastric contraction. In (eds) Akkermans LMA, Johnson AG, Read NW: Gastric and Gastroduodenal Motility. Praeger, New York, UK 1984;pp: 41-59.
48. Szurszewski JH: Mechanism of action of pentagastrin and acetylcholine on the longitudinal muscle of the canine antrum. *J Physiol* 1975; 252:335-361.
49. Marik F, Code CF: Control of the interdigestive myoelectrical activity in dogs by the vagus nerves and pentagastrin. *Gastroenterology* 1975; 69:387-395.
50. Gregory RA, Tracy HJ: The constitution and properties of two gastrins extracted from the hog antral mucosa. *Gut* 1964; 5:103-117
51. Hamilton SG, Sheiner HJ, Quinlan MF: Continuous monitoring of the effect of pentagastrin on gastric emptying of solid food in man. *Gut* 1976; 17:273-279.

52. Allescher HD, Daniel EE, Rovati LA, Kostalanska F, Fox JET: Effect of the novel CCK-receptor antagonist CR- 1392 on CCK induced antro-duodenal and pyloric motor activity in vivo. *Biomed Res* 1988; 9:185.
53. Morgan KG, Schmaltz PF, Go VLM, Szurszewski JH: Electrical and mechanical effects of molecular variants of CCK on antral smooth muscle. *Am J Physiol* 1978; 235: E324-E-329.
54. Fox JET, Daniel EE, Jury J. Robotham H: The mechanism of motilin excitation of the canine small intestine. *Life sci* 1984; 34:1001-1004.
55. Green WER, Ruppin H, Wingate DL, Domschke W, Wunsch E, Demling L, Ritchie HD: Effect of 13-NIe-motilin on electrical and mechanical activity of the isolated perfused canine stomach and duodenum. 1976; *Gut* 17:363-370.
56. Bertraccini G, Impicciatore M: Action of bombesin on the motility of the stomach. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1975; 289: 149-156.
57. Miolan JP, Rolan C: Mechanisms of the inhibitory effect of glucagon on gastric motility. In (eds) Vantrappen G: *Vth International Symposium on Gastrointestinal Motility*. Typoff, Herentals 1975;pp: 70-75.
58. Janssens J, Vantrappen G, Peeters T: The activity front of the migrating motor complex of the human stomach but not of the small intestine is motilin-dependent. *Reg Peptides* 1983; 6:363-369.
59. Sarna SK, Kitai R, Muniappan K, Marzio L, Daniel EE, Waterfall WE: Gastroduodenal coordination a computer analysis (abstract). In (eds) Duthie HL: *Gastroduodenal Motility in Health and Disease*. MTP, Lancaster 1978;pp: 271-274.
60. Lee KY, Chey WY: Actions of somatostatin (SRIF) and secretin (S) on stimulated or spontaneous myoelectrical activities on gastric antrum and duodenum. *Physiologist* 1976; 2:266.
61. Reynolds JC, Ouyang A, Cohen S: Opiate nerves mediate feline pyloric responses to intraduodenal aminoacids. *Am J Physiol* 1985; 248:G307-G312.
62. Ehrlein HJ: Motility of the pyloric sphincter studied by the inductograph method in conscious dogs. *Am J Physiol* 1988; 254:G650-G657.
63. Houghton LA, Read NW, Heddle R, et al: Motor activity of the gastric antrum pylorus, and duodenum under fasted conditions and after a liquid meal. *Gastroenterology* 1988; 94:1276-1284.

64. Houghton LA, Read NW, Heddle R, et al: Relationship of the motor activity of the antrum, pylorus and duodenum to gastric emptying of a solid-liquid mixed meal. *Gastroenterology* 1988; 94:1985-1991.
65. Heddle R, Dent J, Toouli J, Read NW: Topography and measurement of the pyloric pressure waves and tone in humans. *Am J Physiol* 1988; 255:G490-G497.
66. Heddle R, Fone D, Dent J, Horowitz M: Stimulation of pyloric motility by intraduodenal dextrose in normal subjects. *Gut* 1988; 29:1349-1357.
67. Heddle R, Dent J, Read NW: Antropyloroduodenal motor responses to intraduodenal lipid infusion in healthy volunteers. *Am J Physiol* 1988;254:G671-G679.
68. Heddle R, Collins PJ, Dent J, et al: The motor mechanisms associated with slowing of the gastric emptying of a solid meal by an intraduodenal lipid infusion. *J Gastroenterol Hepatol* 1989; 4:437-447.
69. Dent J: Patterns of coordination of pyloric contractions with those of the antrum and duodenum. In (eds) van Nueten JM, Schuurkes JAJ, Akkermans LMA: *Gastro-Pyloro-Duodenal Coordination*. Wrighton Biomedical Publishing LTD. Great Britain 1990;pp127-138.
70. Thomas JE, Crider JO: Rhythm changes in duodenal motility associated with gastric peristalsis. *Am J Physiol* 1935; 111:124-129.
71. Bordoff A, Weg N: Transmission of electrical activity through the gastroduodenal junction. *Am J Physiol* 1965; 208:531-536.
72. Bordoff A, Davis RS: Myogenic transmission of antral slow waves across the gastroduodenal junction. *Am J Physiol* 1968; 211:889-897.
73. Bordoff A: Intramural control of gastro-duodenal coordination. In (eds) van Nueten JM, Schuurkes JAJ, Akkermans LMA: *Gastro-Pyloro-Duodenal Coordination*. Wrighton Biomedical Publishing LTD, Great Britain 1990;pp; 83-95.
74. Bedi B, Code CF: Pathway for coordination of postprandial antral and duodenal action potentials. *Am J Physiol* 1972; 222:1295-1298.
75. Schuurkes JAJ, Van Nueten JM: Is dopamine an inhibitory modulator of gastrointestinal motility? *Scand J Gastroenterol* 1981;16(Suppl 67):33-36.

76. Schuurkes JAJ, Van Nueten JM: Dose-dependent stimulation of antroduodenal coordination by domperidone via specific dopamine-receptors. *Arch Int Pharma codyn* 1982; 256:311-314.
77. Schuurkes JAJ, Van Nueten JM: Domperidone improves myogenically transmitted antroduodenal coordination by blocking dopaminergic receptor sites. *Scand J Gastroenterol* 1984;19 (Suppl 96) 101-110.
78. Daniel EE, Allescher HD: Structure of the pyloric region. In (eds) van Nueten JM, Schuurkes JAJ, Akkermans LMA: *Gastro-Pyloro-Duodenal Coordination* Wrighton Biomedical Publishing LTD, Great Britain 1990; pp: 19-34.
79. Atanassova E: The role of the intrinsic nervous system in the correlation between the spike activities of the stomach and duodenum. In (eds) Bulbring E, Shuba MF: *Physiology of the Smooth Muscle*. Raven Press, New York 1976; pp: 127-135.
80. Allescher HD: Extrinsic nerves and hormones. In (eds) van Nueten JM, Schuurkes JAJ, Akkermans LMA: *Gastro-Pyloro-Duodenal Coordination*. Wrighton Biomedical Publishing LTD, Great Britain 1990;pp: 97-126.
81. Barber WD, Burks TF: Brain stem response to phasic gastric distention. *Am J Physiol* 1983; 245:G242-G248.
82. Burks TF, Galligan JJ, Poreca F, Barber WD: Regulation of gastric emptying *Fed Proc* 1985; 44:2897-2901.
83. Grundy D: Vagal control of gastrointestinal function *Bailliere's Clin Gastroenterol* 1988;2:23-43.
84. Raybould HE, Gayton RJ, Dockray GJ: CNS effects of circulating CCK8: involvement of brainstem neurons responding to gastric distension. *Brain Res* 1985; 342:187-190.
85. Elfvin LG, Lindh B: A study of the extrinsic innervation of the guinea pig pylorus with the horseradish peroxidase tracing technique. *J Comp Neurol* 1982; 208:317-324.
86. Edin R, Lundberg J, Ahlman H, et al: On the VIP-ergic innervation of the feline pylorus. *Acta Physiol Scand* 1979; 107:185-187.

87. Edin R, Lundberg J Terenius L, et al: Evidence for vagal enkephalinergic neural control of the feline pylorus and stomach. *Gastroenterology* 1980; 78:492-497.
88. Aspiroz F, Malagelada JR: Vagally mediated gastric relaxation induced by intestinal nutrients in the dog. *Am J Physiol* 1987; 251:G727-G735.
89. Allescher HD, Daniel EE, Dent J, Fox JET Kostolanska F: Neural reflex of the canine pylorus by intraduodenal acid infusion. *Gastroenterology* 1989; 96: 18-28.
90. Janig W: Integration of gut function by sympathetic reflexes: *Bailliere's Clin Gastroenterol* 1988; 2:45-62.
91. Allescher HD, Ahmad S, Daniel EE, Dent J, Fox JET, Kostolanska F: Inhibitory opioid receptors in canine pylorus in vivo and in vitro. *Am J Physiol* 1988; 255:G352-G360.
92. Schuurkes JAJ, Van Nueten JM: Control of gastroduodenal coordination: dopaminergic and cholinergic pathways. *Scan J Gastroenterol* 1984;19 (Suppl 92): 8-12.
93. Fox JET, Daniel EE, Jury J, Robothan H: The mechanism of motilin excitation of the canine small intestine. *Life Sci* 1984; 34:1001-1004.
94. Dooley CP, Valenzuela JE: Antropyloro-duodenal activity during gastric emptying of liquid meals in humans. *Am J Physiol* 1988; 255:G93-G98.
95. Ehrlein HJ, Schemann M: Influence of food constituents. In (eds) van Nueten JM, Schuurkes JAJ, Akkermans LMA: *Gastro-Pyloro-Duodenal Coordination*. Whighton Biomedical Publishing LTD. Great Britain 1990; pp: 138-151.
96. Ehrlein HJ: Motility of the pyloric sphincter studied by the inductograph method in conscious dogs. *Am I Physiol* 1988; 254:G650-G657.
97. Nelson TS, Kohatsu S: The stomach as a pump. *Rend J Gastroenterol* 1971; 3:65-70.
98. Maes B: Physiology of gastric emptying. In (eds) Maes B: *Measurement of gastric emptying Using dynamic Breath analysis*. (Thesis), Leuven 1994;pp:1-13.
99. Hunt JN: Some properties of an alimentary osmoreceptor mechanism. *J Physiol* 1956; 132:267-288.

100. Meyer JH, Gu Y, Elashoff T, et al: Effects of viscosity and fluid out flow on postcibal gastric emptying of solids. *Am J Physiol* 1986; 250:G161-G164.
101. Hunt JN, Stubbs DE: The volume and energy content of meals as determinants of gastric emptying. *J Physiol* 1975; 245:209-225.
102. Burn-Murdoch R, Fisher MA, Hunt JN: Does lying on the right increase the rate of gastric emptying? *J Physiol* 1980; 302:395-398.
103. Cammack J, Read NW, Cann PA, et al: Effect of prolonged exercise on the passage of a solid meal through the stomach and small intestine *Gut* 1982; 23:957-961.
104. CannPA, Read NW, Cammack J, et al: Psychological stress and the passage of a standard solid meal through the stomach and small intestine in man. *Gut* 1983; 24:236-240.
105. Hunt JN, Pathak JD: The osmotic effects of some simple molecules and ions on gastric emptying. *J Physiol* 1968; 194:231-241.
106. Hunt JN, Knox MT: The slowing of gastric emptying by nine acids. *J Physiol* 1969; 201:161-179.
107. Milone J: Vagal receptors sensitive to lipids in the small intestine of the cat. *J Autonomic nervous System* 1986; 17:231-241.
108. Stephens JR, Woolson RF, Cooke AR: Effects of essential and non-essential amino acids on gastric emptying in the dog. *Gastroenterology* 1975; 69:920-927.
109. Mei N: Vagal glucoreceptors in the small intestine of the cat. *J Physiol* 1978; 282:485-506.
110. Lin HC, Dory JE, Reedy TJ, et al: Inhibition of gastric emptying by glucose depends on the length of the intestine exposed to the nutrient. *Am J Physiol* 1989; 256:G404-G411.
111. Kelly KA: Gastric emptying of liquids and solids: roles of proximal and distal stomach. *Am J Physiol* 1980; 239:G71-G76.
112. Aspiroz F, Malagelada JR: Pressure activity patterns in the canine proximal stomach: response to distension. *Am J Physiol* 1984; 247:G265-G272.
113. Aspiroz F, Malagelada JR: Gastric tone measured by an electronic barostat in health and postsurgical gastroparesis. *Gastroenterology* 1987; 92:934-943.

114. Heading RC, King PM: Gastric emptying and transpyloric flow. In (eds) van Nueten JM, Schuurkes JAJ, Akkermans LMA: Gastro-Pyloro-Duodenal Coordination. Wrighton Biomedical Publishing LTD, Great Britain 1990;pp:185-195.
115. Edelbrock M, Horowitz M, Maddox A, et al : Gastric emptying and intragastric distribution of oil in the presence of a liquid or solid meal. *J Nucl Med* 1992; 33:1283-1290.
116. Moore JP, Dubois A, Christian PE, et al: Evidence for a midgastric transverse band in humans. *Gastroenterology* 1986; 91:540-545.
117. Ehrlein HJ, Schemann M, :Influence of food constituents. In (eds) van Nueten JM, Schuurkes JAJ, Akkermans LMA: Gastro-Pyloro-Duodenal Coordination. Wrighton Biomedical Publishing LTD. Great Britain 1990;pp:138-151.
118. Ehrlein HJ: Motility of the pyloric sphincter studied by the Inductograph method in conscious dogs. *Am J Physiol* 1988; 254:G560-G567.
119. Meyer JH: Motility of the stomach and gastroduodenal junction. In (ed) Johnson LR: *Physiology of the gastrointestinal Tract*. New York, Raven Press 1987;pp:613-629.
120. Meyer JH, Dresman J, Fink A, et al. Effect of size and density on canine gastric emptying of solids. *Gastroenterology* 1985; 89:805-813.
121. Meyer JH, Elashoff J, Porter-Fink V, et al: Human postprandial gastric emptying of 1-3 millimeter spheres. *Gastroenterology* 1988; 94:1315-1325.
122. Makhour GM: Smooth muscle of the gut. In (eds) Yamada T, Alpers DH, Owyang C, Powell DW, Silverstein R: *Textbook of Gastroenterology*. Lipincott. New York, 1991; pp: 61-84.
123. Grider JR: Identification of neurotransmitters regulating intestinal peristaltic reflex in humans. *Gastroenterology* 1989; 97: 1414-1419.
124. Goyal RK, Rattan S, Said S: VIP as a possible neurotransmitter of non-cholinergic non-adrenergic inhibitory neurons. *Nature* 1980; 288: 378-380.
125. Manjini S, Maggi CA, Meli A: Pharmacological evidence that at least two different non-adrenergic non-cholinergic inhibitory systems are present in the rat small intestine. *Eur J Pharmacol* 1986; 123: 223-236.

126. Hoyle CHV, Burnstock G: Neuromuscular transmission in the gastrointestinal tract. In (ed) Wood JD: Handbook of Physiology. The Gastrointestinal System. Motility and Circulation. American Physiological Society, Bethesda 1989; pp: 435-464.
127. Stark ME, Szurszewski JH: Role of nitric oxide in gastrointestinal and hepatic function and disease. *Gastroenterology* 1992; 103: 1928-1949.
128. Konturek SK, Konturek PC: Role of nitric oxide in the digestive system. *Digestion* 1995; 56: 1-13.
129. Zenilman ME: Origin and control of gastrointestinal motility. *Surg Clin N Am* 1993; 73: 1081-1099.
130. Grider JR: Interplay of VIP and nitric oxide in regulation of the descending relaxation phase of peristalsis. *Am J Physiol* 1993; 264: G334- G340.
131. Calignano A, Whittle BJR, DiRossa A, Moncada S: Involvement of endogenous nitric oxide in the regulation of the rat intestinal motility in vivo. *Eur J Pharmacol* 1992; 229: 273-276.
132. Pawlik WW, Gustaw P, Tor P, Sendur R, Czarnobilski K, Hottenstein OD, Konturek SJ: Microcirculatory and motor effects of endogenous nitric oxide in the rat gut. *J. Physiol Pharmacol* 1993; 44: 139-146.
133. Kellow JE, Borody TJ, Phillips SF, Tucker RL, Haddad AG: Human interdigestive motility: Variations in patterns from esophagus to colon. *Gastroenterology* 1986; 91: 386-395.
134. Sarna SK, Otterson MF: Small intestinal pathology and pathophysiology. *Gastroenterol Clin N Am* 1989; 18:375-403.
135. Vantrappen G, Janssens J, Peeters TL et al: Motilin and the interdigestive migrating motor complex. *Dig Dis Sci* 1979; 24:497-500.
136. Ruckebusch Y, Bueno L: Myoelectrical motor complex of the small intestine. *Gastroenterology* 1977; 73: 1309-1314.
137. Martlett JA, Code CF: Effect of celiac and superior mesenteric ganglionectomy on interdigestive myoelectric complex in dogs. *AM J Physiol* 1979; 237: E432-E436.
138. Finch PM, Ingram DM, Henstridge JD, et al: Relationship of fasting gastroduodenal motility to the sleep cycle. *Gastroenterology* 1982; 83: 605-612.

139. Chung SA, Diamant NE: Small intestinal motility in fasted and postprandial states: Effect of transient vagosympathetic blockade. *Am J Physiol* 1989; 252: G301-G308.
140. Watts J Mck, Duphy JE: The role of the common bile duct in biliary dynamics. *Surg Gynecol Obstet* 1966; 192:1207.
141. Strusberg SM, Redeger RN, Small DN: The effect of elevated biliary tract pressure on bile composition. A method of study: primate biliary physiology. *Gastroenterology* 1971; 61:357.
142. Strusberg SM, Redeger RN, Small DN, Egdhal RH: The effect of elevated biliary tract pressure on biliary lipid metabolism and bile flow in non human primates. *J Lab Clin Med* 1982; 99:342.
143. Szurszewski JH: A migrating electric complex of the canine small intestine. *Am J Physiol* 1969; 217:1757.
144. Code CF, Marlett JA, The interdigestive myoelectric complex of the stomach and small bowel of dogs. *J Physiol* 1975; 246:289.
145. Sarna SK: Cyclic motor activity; migrating motor complex. *Gastroenterology* 1985; 89:894.
146. Guyton AC: In: *Textbook of medical physiology*. Philadelphia: Saunders: 863,1976.
147. Itoh Z, Takahashi: J Periodic contractions of the canine gallbladder during the interdigestive state. *Am J Physiol* 240: 1981; G183.
148. Traynor OJ, Dovois RR, Di Magno EP: Canine interdigestive and postrandial gallbladder motility and emptying. *Am J Physiol* 1984; 246: G 426-432
149. Peeters TL, Vantrappen G, Janssens J: Bile acid output and the interdigestive migrating motor complex in normals and in cholecystectomy patients. *Gastroenterology* 1980;79: 678
150. Svenberg T, Christofides ND, Fitzpatrick ML, et al: Interdigestive biliary output in man: Relationship to fluctuation in plasma motilin and effect of atropine. *Gut* 1982;23: 1024.
151. Margio L, Neri M, Capone F, et al: Gallbladder contractions and its relationship to interdigestive duodenal motor activity in normal human subjects. *Dig Dis Sci* 1988; 33: 540.

152. Di Magno EP, Hendricks JC, Go VLW, Dodois RR. Relationships among canine fasting pancreatic and biliary secretions, pancreatic duct pressure and duodenal phase III motor activity. *Dig Dis Sci* 1979; 24:689-693
153. Keane FB, Di Magno EP, Dozois RR, Go VLW: Relationships among canine interdigestive exocrine pancreatic and biliary flow, duodenal motor activity, plasma pancreatic polypeptide and motilin. *Gastroenterology*, 1980; 78:310-316.
154. Keane FB, Di Magno EP, Malagelada RJ. Duodenogastric reflux in humans. Its relationship to fasting antroduodenal motility and gastric, pancreatic and biliary secretion *Gastroenterology* 1981; 81:726.
155. Takahashi I, Kern MK, Dodds WJ, et al: Contraction pattern of opossum gallbladder during fasting and after feeding. *Am J Physiol* 1986; 250:G277
156. Baxter JN, Crime JS, Critchley M, Shields R: Relationship between gastric emptying of solids and gallbladder emptying in normal subjects *Gut* 1985; 26:342
157. Dodds WJ: Biliary tract motility and its relationship to clinical disorders. *AJR* 1990; 155:247
158. Matsamoto T, Sarna SK, Condon RE, et al: Canine gallbladder cyclic motor activity. *Am J Physiol* 1988; 255:G 409
159. Depoortere I, Peeters TL, Matijs G, Vantrappen G: Macrolide antibiotic are motilin receptor agonists. *Hepatogastroenterology*, 1988; 35:198.
160. Fiorucci S, Bosso R, Morelli A: Erythromycin stimulates gallbladder emptying and motilin release by atropine sensitive pathways. *Dig Dis Sci* 1992; 37:1678
161. Svenberg T, Nilsson T, Samuelson K, Welbourn RD: Studies and causal relationship between gallbladder emptying and motilin in man. *Acta Chir Scand* 1984; 530:59-61
162. Pomeranz IS, Davison TS, Schaffer EA: In vitro effects of pancreatic polypeptide and motilin contractility of human gallbladder. *Dig Dis Sci* 1983; 28:539
163. Ovist N, Oster-Jorgensen E, Rasmussen L, et al: Cholecystokinin, secretin, pancreatic polypeptide in relation to gallbladder dynamics and gastrointestinal interdigestive motility. *Digestion* 1992; 45:130.

164. Ura K, Sarna SK, Condon RE: Antral control of gallbladder cyclic motor activity in the fasting state. *Gastroenterology* 1992; 102:295.
165. Fisher RS, Rock E, Malmud LS: Cholinergic effects on gallbladder emptying in humans. *Gastroenterology* 1985; 89:716
166. Wiener I, Inoue K, Fagan CJ et al: Release of cholecystokinin in man- correlation of blood levels with gallbladder contraction. *Ann Surg* 1981; 194:321.
167. Fisher RS, Rake E, Malmud L: Gallbladder emptying response to sham feeding in humans. *Gastroenterology* 1986; 90:1854
168. Hopman W, Jansen J, Reosenbusch G, Lamers C: Cephalic stimulation of gallbladder contraction in humans: role of cholecystokinin and the cholinergic system. *Digestion* 1987; 38:197
169. Fiorucci S, Bosso R, Scionti L, et al: Neurohumoral control of gallbladder motility in healthy subjects and diabetic patients with or without autonomic neuropathy *Dig Dis Sci* 1990; 35:1089
170. Tankurt E, Yegen BC, Biren T et al: Influence of pirenzepine on gallbladder contraction in man induced by sham feeding or an intraduodenal meal. *Digestion* 1992; 51:103.
171. Debas HT, Yamagishi T: Evidence for a pyloro-cholecystic reflex for gallbladder contraction. *Ann Surg* 1979; 190:170.
172. Webb TH, Lillemoe KD, Pitt HA: Gastrosphincter of Oddi reflex. *Am J Surg* 1988; 155:193
173. Koop I, Ruppert –Seip G, Koop H, Schafmayer A, Arnold R: Cholecystokinin release by gastric distension. An atropine-sensitive mechanism. *Digestion* 1990; 46:220.
174. Solcia E., Pearse AGE, Grube O et al: Revised Weisbaden classification of gut cells. *Rendic Gastroenterol* 1973; 5:13
175. Tsumuraya M, Nakajima T, Morinoga S, et al: Morphological variation immunoreactive cell positive to cholecystokinin 33 (10-20) and gastrin (1-15) in human duodenum. *Cell Tissue Res* 1986; 244:519
176. Thompson JC, Fender HR, Ramus NI, et al: Cholecystokinin metabolism in man and dogs. *Ann Surg* 182; 496,1975.

177. Cantor P: Evaluation of a radiomunoassay for cholecystokinin in human plasma. *Scand J Clin Lab Invest* 1986; 46:213.
178. Janssen JBMJ, Lamers CBHW: Radiomunoassay of cholecystokinin in human tissue and plasma *Clin Chim Acta* 1983; 131:305.
179. Liddle RA, Goldfine ID, Rosen MS, et al: Cholecystokinin bioactivity in human plasma. *J Clin Invest* 1985; 75:1144.
180. Isaacs PET, Ladas, Forgacs IC, et al: Comparison of effects of ingested medium-and long-chain triglyceride on gallbladder volume and release of cholecystokinin and other gut peptides. *Dig Dis Sci* 1987; 32:481
181. Schaffalitzky de Muckadell OB, Olsen O, Cantor P, et al: Concentrations of secretin and CCK in plasma and pancreatico-biliary secretion in response to intraduodenal acid and fat. *Pancreas*, 1986; 1:536.
182. Hopman WPM, Jansen JBMJ, Rosenbusch G, et al: Effect of equimolar amounts of longchain triglycerides and medium-chain triglycerides on plasma cholecystokinin and gallbladder contraction. *Am J Clin Nutr* 1984; 39:356.
183. Miazza B, Palma R, Lachance JR, et al: Jejunal secretory effect of intraduodenal food in humans. *Gastroenterology* 88; 1985:1215.
184. Hopman WPM, Jansen JBMJ, Lamers CBHW: Comparative study of the effects of equal amounts of fat, protein and starch on plasma cholecystokinin in man. *Scand J Gastroenterol* 1985; 20:843.
185. Himeuo S, Tarui S, Kanayama S, et al: Plasma cholecystokinin responses after ingestion of liquid meal and intraduodenal infusion of fat, aminoacids or hydrochlorid acid in man: analysis with region specific radioimmunoassay. *Am J Gastroenterol* 1983; 78:703.
186. Yau WM, Maklouf GM, Eduards LE, et al: Mode of action of cholecystokinin and related peptides on gallbladder muscle. *Gastroenterology* 1973; 65:451.
187. Spellman SJ, Shaffer EA, Rosenthal L: Gallbladder emptying in response to cholecystokinin. A cholescintigraphic study. *Gastroenterology* 1989; 77:115.
188. Steigerwalt RW, Goldfine ID, Williams JA: Characterization of cholecystokinin receptors on bovine gallbladder membranes. *Am J Physiol* 198; 247:709.

189. Crochelt RF, Peiken SR: Effect on nifedipine and extracellular calcium on spontaneous and potassium-stimulated bovine gallbladder contraction. *Gastroenterology* 1987; 92:1799.
190. Makovec F, Chiste R, Rovati LA, et al: New glutamic acid derivatives with potent competitive and specific cholecystokinin-antagonistic activity. *Arzeim Forsch/Drug Res* 1985; 35:1048.
191. Meyer BM, Beglinger C, Hildebrand P, et al: Role of cholecystokinin in regulation of gastrointestinal motor functions. *Lancet* 1989; ii: 12
192. Fiorucci S, Bosso R, Morelli A: Duodenal osmolarity drives gallbladder emptying in humans. *Dig Dis Sci* 1990; 35:698.
193. Takahashi T, Yamamura T, Ishikawa Y, et al: Effects of cholecystokinin-octapeptide on the human gallbladder both in vivo and in vitro. *Gastroenterol Jpn* 1986; 21:49.
194. Takahashi I, Suzuki T, Aizawa I, Itoh Z: Comparison of gallbladder contractions induced by motilin and cholecystokinin in dogs. *Gastroenterology* 1982; 82:419.
195. Yau WM, Makhlof GM, Edwards LE, Farrar JT: Mode of action of cholecystokinin and related peptides on gallbladder muscle. *Gastroenterology* 1982; 82:419.
196. Brotschi EA, Pattavino J, Williams LF: Intrinsic nerves gallbladder contraction in the guinea pig. *Gastroenterology* 1990; 99:826.
197. Edholm P: Gallbladder evacuation in the normal male induced by cholocystokinin. *Acta Radiol Scand* 1960; 53:257.
198. Park CY, Pae, YS, Hong SS: Radiological studies on emptying of human gallbladder. *Ann Surg* 1970; 171:294.
199. Lanzini A, Northfield TC: Assessment of the motor functions of the gallbladder. *Hepatol* 1989; 9:383.
200. Howard P, Murphy CM, Dowling RH: Is gallbladder emptying really exponential? *Gut* 1985; 26:A 1147 (abstract).
201. Everson TG, Lawson MJ, Mckinley C, et al: Gallbladder and small intestinal regulation of biliary lipid secretion during intraduodenal infusion of standard stimuli. *J. Clin Invest* 1983; 71:596.

202. Jazrawi RP, Lanzini A, Britten A, et al: Dynamics of gallbladder function and of the enterohepatic circulation studied by gamma labeled dile acid. *Clin Sci* 1984; 66:10P.
203. Lanzini A, Jazrawi RP, Northfield TC: Simultaneous quantitative measurements of absolute gallbladder storage and emptying during fasting and eating in humans. *Gastroenterology* 1987; 2:852.
204. Doc-Kray CJ: Molecular evolution of gut hormones. Application of comparative studies on the regulation of digestion. *Gastroenterology* 1978; 72:344.
205. Vagne M, Grossman MI: Cholecystokinetic potency of gastrointestinal hormones and related peptides. *Am J Physiol* 1986; 215:881.
206. Cameron AJ, Phillips SF, Summerskill WH: Effect of cholecystokinin, gastrin, secretin and glucagon on human gallbladder in vitro. *Proc Sci Exp Biol* 1968;131:149.
207. Ryan, J, Cohen S: Interaction of gastrin, secretin, cholecystokinin on gallbladder smooth muscle. *Am J Physiol* 1976; 230:553.
208. Larsson LI, Hirsch MA, Holst JJ, et al: Pancreatic somatostatinoma: clinical features and physiological implications. *Lancet* 1977;I: 668.
209. Unger RH: Somatostatinoma. *N Engl J Med* 1977; 296:998
210. Krejs GJ, Ora L, Conlon JM, et al: Somatostatinoma syndrome. Biochemical, morphologic and clinical features. *N Engl J Med* 301; 1979:285-292
211. Fisher SR, Rock E, Levin G, Malmound L: Effects of somatostatin on gallbladder contraction *Gastroenterology*, 1987;92:885.
212. Guillemin R: Somatostatin inhibits the release of acetylholine induced electrically in the myenteric plexus. *Endocrinology*, 1976; 99:1953
213. Milenov K. Rakovska A, Kalfin R, Mantorani P: Effect of somatostatin in the canine gallbladde motility. *Neuropeptides* 1990; 17:75-80
214. Schlegel W, Raptis S, Dollinger HC, Pfeiffer EF: Inhibition of secretin, pancreozymin and gastrin release and their biological activities by somatostatin. In: Bonfils, S, Framageot P, Rosselin G, eds. *Hormonal receptors in digestive tract physiology*. Amstedam: Elsevier/North Holland, 361,1977.

215. Lin T, Spray G, Tust R: Action of somatostatin on choledochal sphincter, gallbladder and bile flow in dogs. *Fed Proc* 1977; 3G: 577
216. Rene E. Danzinger RG, Hofmann AF, Nakagaki M: Pharmacologic effect of somatostatin on bile formation in the dog. Enhanced ductular reabsorption as the major mechanism of anticholeresis. *Gastroenterology* 1983;84:120.
217. Neri M, Cuccurullo F, Marzio L: Effect of somatostatin on gallbladder volume and small intestinal motor activity in humans. *Gastroenterology* 1990; 98:316.
218. Bauer W, Briner V, Doepfner, et al: SMS 201-995: A very potent and selective octapeptide analogue of somatostatin with prolonged action. *Life Sci* 1982; 31:1133.
219. Mc Knight JA, Mc Cance DR, Crothers JG, Atkinson AB: Changes in glyucose tolerance and development of gallstones during high dose treatment with octreotide. *Br Med J* 1989; 299:604
220. Wass JAH, Anderson JV, Besser CM, Dowling RH. Gallstones and treatment with octreotide for acromegaly. *Br. Med J* 1982; 299:1162 (letter).
221. Hopman WPM, Van Liessum PA, Pieters GFFM, et al: Postprandial gallbladder motility and plasma cholecystokinin at regular times intervals after injection of octreotide in acromegalics on long-term treatment. *Dig Dis Sci* 1992; 37:1685.
222. Tatemoto K: Isolation and characterization of peptide YY, a candidate hormones using a chemical method for finding naturally occurring polypeptide. *Nature* 1980; 285:417.
223. Tatemoto K, Mutt V: Isolation of two novel candidate hormones using a chemical method for finding naturally occurring polypeptides. *Nature* 1980;285:417
224. Canter R, Roslyn JJ, Taylor I: Effects of peptide YY on gallbladder motility. *Am J Physiol* 252;G 1987:736.
225. Pappas TN, Debas HT, Goto V, Taylor I: Peptide YY inhibits meal stimulated pancreatic and gastric secretion. *Am J Physiol* 1985; 248:G 118.
226. Taylor I: Distribution and release of peptide YY in dog measured by specific radioimmunoassay. *Gastroeterology* 1985; 88:731.

227. Greenberg GR, Mc Cloy RF, Adrian TE, et al: inhibition of pancreas and gallbladder by pancreatic Lancet 1978; ii: 1280.
228. Greenberg GR, McCloy RF, Chadwick YS, et al: Effect of bovine pancreatic polypeptide on basal pancreatic and biliary outputs in man. *Dig Dis Sci* 1979; 24:11
229. Conter R, Roslyn JJ, Muller EL, et al: Effect of pancreatic polypeptide on gallbladder filling. *J Surg Res* 1985; 38:461.
230. Conter R, Roslyn JJ, Den Besten L, Taylor I: Pancreatic polypeptide enhances postcontractile gallbladder filling in the prairie dog. *Gastroenterology* 1987;92; 771.
231. Schoetz DJ, Birkett DH, Williams LF: Gallbladder motor function in the intact primate. *Autonomic pharmacology. J SurgRes* 1978; 24:513.
232. Rossel S, Al-Saffar A, Thor K: The role of neurotensin in gut motility. *Scand J gastroenterol* 1984; 19:69.
233. Blackburn AM, Bloom SR, Long RG, et al: The effects of neurotensin on gastric function in man. *Lancet* 1980;I: 987.
234. Ayers EA, Fulginiti Jt, Porreca F, et al: The effects of neurotensin on gastrointestinal motility in rodents. *Proc West Pharmacol Soc* 1985; 28:153.
235. Rossel S, Thor K, Nyquist, et.al: Plasma concentration of neurotensin- like immunoreactivity and lower esophageal sphincter (LES) pressure in man following infusion of (Gln 4) – neurotensin. *Acta Physiol Scand* 1980; 109:369.
236. Fujimura M, Sakamoto, T, Khalil, et al: Physiological role of neurotensin in gallbladder contraction in the dog. *Surg Forum* 1984; 35:192.
237. Walker JP, Khalil T, Wiener I, et al: The role of neurotensin in human gallbladder motility. *Ann Surg* 1985; 201:678.
238. Shi-Guo Y, Singh P, Upp RJ, Thompson JC: Species-specific effects of neurotensin on gallbladder contraction in vitro. *Dig Dis Sci* 1989; 34:21.
239. Sundler F, Aluments J, Hakanson R, et al: VIP innervation of the gallbladder. *Gastroenterology* 1977; 72:1375.
240. Ryan JP, Ryave S: Effect of vasoactive intestinal polypeptide on gallbladder smooth muscle in vitro. *Am J Physiol* 1978; 234:E 44

241. Strah MK, Melendez LR, Pappas NT, and Debas TH: Interactions of vasoactive intestinal polypeptide and cholecystokinin octapeptide on the control of gallbladder contraction. *Surgery* 1986; 99:469.
242. Lillemoie KD, Webb TH, Pitt HA: Neuropeptide Y: a candidate neurotransmitter for biliary motility. *J Surg Res* 1988; 45:254.
243. Akasaka Y, Kizu M, Nakajima M, Kawai K: Endoscopic electromyography of the sphincter of Oddi. *Gastroenterol Jap* 1979; 14:306.
244. Lee RGL, Gregg JA, Koroshetz AM, et al: Sphincter of Oddi stenosis: Diagnosis using hepatobiliary scintigraphy and endoscopic manometry. *Radiology* 1985; 156:793.
245. Shaffer EA, Hershfield NB, Logan K, et al: Cholescintigraphic detection of functional obstruction of the sphincter of Oddi. *Gastroenterol* 1986; 90:728
246. Caroli J, Porcher P, Pequignot G, Delatre M: Contribution of cineradiography to study the function of the human biliary tract. *Am J Dig Dis* 1960; 5:677.
247. Funch-Jensen P: Sphincter of Oddi motility. *Acta Chir Scand* 1990; 553 Suppl: 7.
248. Toouli J: Sphincter of Oddi motility. *Br J Surg* 1984; 71:251.
249. Mann FC, Higgins GM: A physiologic consideration of the sphincter of the ductus choledochus. *Proc Soc Exp Biol Med* 1927;24:533.
250. Potter JC, Mann FC: Pressure changes on the biliary tract. *Am J Med Sci* 1926; 171:202.
251. Torsoli A, Ramorino ML, Alessandrini A: Motility of the biliary tract. *Rend RR Gastroenterol* 1970; 2:67.
252. Hauge CW, Mark JBD: Common bile duct motility and sphincter mechanism: Pressure measurements with multilumen catheter in dogs. *Ann Surg* 1965; 162:1028.
253. Hender P, Rorsman G: On the mechanism of action for the effect of CCK on the choledochoduodenal function in the cat. *Acta Physiol Scand* 1969; 76:248.
254. Ono K: The discharge of bile into the duodenum and electrical activities of the muscle of Oddi and duodenum. *Jap J Smooth Muscle Res* 1970; 6:123.
255. Becker JM, Moody FG, Zionmeister AR: Effect of gastrointestinal hormones on the biliary sphincter of the opossum. *Gastroenterology*. 1982; 82:1300.

256. Toouli J, Dodds WJ, Honda R, Sarna S, et al: Motor function of the opossum sphincter of Oddi. *J Clin Invest* 1983; 71:208.
257. Toouli J, Geenen JE, Hogan WJ, Dodds WJ, Arndorfer RC: Sphincter of Oddi motor activity: A comparison between patients with common bile duct stones and controls. *Gastroenterology* 1982; 82:111.
258. Meshkinpour H, Mollt M, Eckerling GB, Bookman L: Bile duct dyskinesia. Clinical and manometric study. *Gastroenterology* 1984; 87:759.
259. Carr-Locke DL: Sphincter of Oddi manometry: the control population. *Ital J Gastroenterology* 1985; 17:341.
260. Funch-Jensen P: Biliary motility. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22 suppl:70.
261. Torsoli A, Corazziari, Habib F, Masi E, et al: Frequencies and cyclical pattern of the human sphincter of Oddi phasic activity. *Cut* 1986; 27:363.
262. Worthley CS, Baker RA, Iannos J, Saccone GTP, Toouli J: Human fasting and postprandial sphincter of Oddi motility. *Br J Surg* 1989;76:709.
263. Honda R, Toouli J, Dodds WJ, Sarna S, Hogan WJ, Itoh Z: Relationship of sphincter of Oddi spike bursts to gastrointestinal myoelectric activity in conscious opossums. *J Clin Invest* 1982; 69:770.
264. Coelho JCU, G DJ, Moody FG, Schlegel JF: Effect of feeding on myoelectric activity of the sphincter of Oddi and the gastrointestinal tract in the opossum. *Dig Dis Sci* 1986;31:202.
265. Hanyu N, Dodds WJ, Layman RD, Hogan WJ: Cholecystokinin-induced contraction of opossum sphincter of Oddi: Mechanism of action. *Dig Dis Sci* 1990; 35:567
266. Behar J, Biancani P: Effect of cholecystokinin and the octapeptide of cholecystokinin on the feline sphincter of Oddi and gallbladder. Mechanisms of action. *J Clin invest* 1980; 66:1231.
267. Toouli J, Hogan WJ, Geenen JE, Dodds WJ, Arndorfer RC: Action of cholecystokinin octapeptide on sphincter of Oddi basal pressure and phasic wave activity in humans. *Surgery* 1982; 92:497.
268. Sherin NL, Becker JM, Sharp SW: Analysis of intracellular slow waves recorded from opossum sphincter of Oddi. *Gastroenterology* 1984; 86:1246.
269. Suzuki T, Dodds WJ, Sarna SK, et al: Control mechanism of sphincter of Oddi contraction rate in the opossum. *Am J Physiol* 1988; 255:G 619.

270. Helm JF, Dodds WJ, Christensen J, Sarna S: Control mechanism of spontaneous in vitro contractions of the opossum sphincter of Oddi. *Am J Physiol* 1985; 249:G 752.
271. Toouli J, Dodds WJ, Honda R, Sarna S, et al: Motor function of the opossum sphincter of Oddi. *J Clin Invest* 1983; 71:208.
272. Pitt HA, Doty Je, DenBesten L, Kuchenberger SL: Altered sphincter of Oddi phasic activity following truncal vagotomy. *J Surg Res* 1982; 32:598.
273. Muller EL, Lewnski MA, Pitt HA: The cholecysto-sphincter of Oddi reflex. *J Surg Res* 1984; 36:377.
274. Thune A, Saccone GTP, Scicchitano JP, Toouli J: Distension of the gallbladder inhibits sphincter of Oddi motility in humans. *Gut* 1991;32:680.
275. Malagelada JR, Stanghellini V: Manometric evaluation of functional upper gut symptoms. *Gastroenterology* 1985; 88:7223-7231.
276. You CH, Lee KY, Chey WJ, ET AL: Electrogastrographic study of patients with unexplained nausea, bloating and vomiting. *Gastroenterology* 1980;79:311-314.
277. You CH, Chey WJ, Lee KY, Menguy R, Bortoff A: Gastric and small intestinal myoelectrical dysrhythmia associated with chronic intractable nausea and vomiting. *Ann Intern Med* 1981; 95:449-451.
278. Abell TL, Lucas AR, Brown ML, et al: Gastric electrical dysrhythmias in anorexia nervosa. *Gastroenterology* 1985; 88:1300.
279. Geldof H, et al: Gastic dysrhythmia: an electrogastrographic study. *Gastroenterology* 1983; 84:1163.
280. Kim CH, et al: Effect of gastric dysrhythmias of postcibal motor activity of the stomach. *Dig Dis.Sci* 1988; 33:1939.
281. Malagelada JR: Clinical aspects of gastroduodenal motor coordination. In (eds) Van Nueten JM, Schuurkes JAJ, Akkermans LMA: *Gasto-Pyloro-duodenal coordination*. Wription Biomediacal Publishig LTD, Great Britain 1190;pp: 229-243.
282. Abell TL, Malagelada JR: Glucagon-evoked gastric dysrhythmias in humans shown by an improved electrogastrographic technique. *Gastroenterology* 1985; 88:1932-1940.

283. Stoddard CJ, Smallwood RH, Duthie HL: Electrical arrhythmias in the human stomach. *Gut* 1987; 22:705-712.
284. McCallum RW. Diagnosis of gastric motility disorders. In (eds) McCallum. *Physiology, Diagnosis and Therapy of GI Motility Disorders*. The Medicine Publishing Foundation, Oxford, 1988;pp: 61-80.
285. Telander RL, Morgan KG, Krenlen DL, Schmalz PF, Kelly A, Szurszewski JH. Human gastric atony tachygastria and gastric retention. *Gastroenterology* 1978; 75:497-501.
286. Μαντίδης Α. Μανομετρία στομάχου-λεπτού εντέρου (γαστρεντερική μανομετρία) Στο: Μανομετρία πεπτικού. Σεμινάριο Μανομετρίας, 10ο Πανελλήνιο Συνεδριο Γαστρεντερολογίας, Αθήνα 1989: σελ:98-134.
287. Malagelada JR, Camilleri M, Stranghellini V. *Manometric Diagnosis of Gastrointestinal Motility Disorders*. Thieme Inc, New York, 1986.
288. Dooley CP, Reznick JB, Velenzuella JE. Variations in gastric and duodenal motility during gastric emptying of liquid meals in humans. *Gastroenterology* 1984; 87:1174-1191.
289. Fisher RS, Lipshutz W, Cohen S. The hormonal regulation on pyloric sphincter function. *J Clin Invest* 1973; 52: 1289-1296.
290. Van Nueten JM, Schuurkes JAJ, Akkermans LMA. (eds) *Gastro-pyloro-duodenal coordination*. Wrighton Biomédical Publishing, Deterfield, 1990.
291. Wilson P, Perdakis G, Anselmino M, Hinder RA, Quigley EM. Is short-term antroduodenal manometry representative fine and useful? *Gastrointest Motility* 1992; 4:245.
292. Malagelada JR: Motility disturbances underlying gastroparesis. In (eds) Heading RC, Wood JD. *Gastrointestinal dysmotility: Focus on cisapride*. Raven Press, 1992; pp 161-170.
293. Malagelada JR, Azpiroz F, Mearin F. Gastroduodenal motor function in health and disease. In (eds) Sleisenger MR, Fordtran JS. *Gastrointestinal Disease: Pathophysiology/ diagnosis/management* 5th edn. Philadelphia: WB Saunders. Co, 1993;pp:486-508.
294. Lin HC: Abnormal intestinal feedback in disorders of gastric emptying. *Dig Dis Sci* 1994; 39 (12): 54-62.

295. Horowitz M, Dent J, Fraser R, Sun W, Hebbard G. Role and integration of mechanisms controlling gastric emptying. *Dig Dis Sci* 1994; 39 (12) 7-13.
296. Camilleri M, Brown MC, Malagelada JR. Relationship between impaired gastric emptying and abnormal gastrointestinal motility. *Gastroenterology* 1986; 89:94-99
297. Chen IDZ, Me Callum RW. Clinical applications of electrogastrography. *Am J Gastroenterol.* 1993; 88:1324-1336.
298. Horowitz M, Maddox AF, Wishart JM, Narding PE, Chalerton BE, Shearman DJC. Relationships between oesophageal transit and solid and liquid gastric emptying in diabetes mellitus. *Eur J Nucl Med*, 1987; 18:229-234.
299. Weneger M, Borsch G, Schaffstein J, Luerweg C, Leverkus F. Gastrointestinal transit disorders in patients with insulin treated diabetes mellitus. *Dig Dis* 1990; 8:23-26.
300. Horowitz M, Harding PE, Maddox A, et al. Gastric and esophageal emptying in insulin dependent diabetes mellitus. *J Gastroenterol Hepatol* 1980; 1:97-113.
301. Feldman M, Smith H J, Simon TR. Gastric emptying of solid radiopaque markers: studies in healthy subjects and diabetic patients. *Gastroenterology* 1984;87:895-902.
302. Camilleri M, Malagelada JR. Abnormal intestinal motility in diabetics with gastroparesis syndrome. *Eur J Clin Invest* 1984; 74:420-427.
303. Mearin F, Camilleri M, Malagelada JR. Pyloric dysfunction in diabetics with recurrent nausea and vomiting. *Gastroenterology* 1986; 90:1919-1925.
304. Achem-Karam SR, Funakoshi A, Vinik AI, Owyang C. Plasma motilin concentration and interdigestive migrating motor complex in diabetic gastroparesis; effect of metoclopramide. *Gastroenterology* 1985; 88:492-499.
305. Ahn YH, Maturin D, Steinheber FU, Goldman JM. Association of diabetes mellitus with gastric bezoar formation. *Arch intern Med* 1987; 147:527-528
306. Loo FD, Palmer DW, Soergel KH, Kalbfleisch JH, Wood SM. Gastric emptying in patients with diabetes mellitus. *Gastroenterology* 1984; 86:485-494.

307. Fraser R, Horowitz M, Maddox A, Chutterton B, Harding P, Dent J. Hyperglycaemia slows gastric emptying in type I diabetes mellitus. *Diabetologia* 1990; 33:675-680.
308. Groop LC, De Fronzo RA, Luizi L, Melander A. Hyperglycaemia and absorption of sulphonylurea drugs. *Lancet* 1989; 11:129-130.
309. Hilsted J. Pathophysiology in diabetic autonomic neuropathy: cardiovascular, hormonal and metabolic studies. *Diabetes* 1982; 31:730-737.
310. Horowitz M. Gastroparesis in diabetes mellitus. In (eds) Heading RC, Wood JD. *Gastrointestinal dysmotility: Focus on cisapride*. Raven Press, 1992; pp: 171-180.
311. Crean GP, Holden RJ, Knill-Jones RP, et al. A database on dyspepsia. *Gut* 1994; 35:191-202.
312. Jones R, Lydeard S. Prevalence of symptoms of dyspepsia in the community. *Br Med J*. 1989; 298:30-32.
313. Krag E. Non ulcer dyspepsia introduction: epidemiological data. *Scan Gastroenterol* 1982; 17 (Suppl 79): 6-8.
314. Nyren O, Adami HO, Gustavsson S, Loof L, Nyberg A. Social and economic effects of non ulcer dyspepsia. *Scan J Gastroenterol* 1985;20(Suppl 109):45-47.
315. Waldron B, Gullen PT, Smith D, Hopwood D, Sutton D, Kennedy N, Cambell FC. Non ulcer dyspepsia: The Dundee experience. In (eds) Heading RC, Wood JD. *Gastrointestinal Dysmotility: Focus on Cisapride* Raven Press, 1992;pp:213-225.
316. Tytgat GN. Patients with dyspepsia: a heterogeneous population. In (eds) Heading RC, Wood JD. *Gastrointestinal Dysmotility: focus on Cisapride*. Raven Press, 1992;pp: 213-225.
317. Talley NJ. A relationship between *Helicobacter pylori* and nonulcer dyspepsia: is there enough data to Know? *Eur J Gastreterol Hepatol* 1994;6:567-570.
318. Robert C, Heading: In (eds) Malcolm C, Champion, Williams C, Orr. *Evolving Concepts in Gastrointestinal Motility* 1996; pp: 154-157.

319. Jian R, Ducrot F, Ruscone A, et al-. Symptomatic, radionuclide and therapeutic assessment of chronic idiopathic dyspepsia: a double-blind placebo controlled evaluation of cisapride. *Dig Dis Sci* 1989;34:657-664.
320. Vantrappen G, Janssen J, Coremans G, Jiar R. Gastrointestinal motility disorders. *Dig Dis Sci* 1986; 31:5-25,
321. Shuffler MD, Beegle RG. Chronic intestinal pseudo-obstruction syndromes. In (eds) Holmes DJ. *Med Clin North AM.* 1981;pp: 1331-1358.
322. Shuffler MD, Beegle RG. Progressive systemic sclerosis of the gastrointestinal tract and hereditary hollow visceral myopathy: two distinguishable disorders of intestinal smooth muscle. *Gastroenterology* 1979; 77:664-671.
323. Shuffler MD, et al: Intestinal pseudo-obstruction as the presenting manifestation of small cell carcinoma of the lung: a paraneoplastic neuropathy of the gastrointestinal tract. *Ann Intern Med* 1983; 98:1293-1294.
324. Stanghellini V, et al: Chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction: clinical and istestinal findihgs. *Gut* 1987;28:5-72.
325. Donovan IA, Drumm J, Harding LK, Alexander-Williams J. Effect of Roux-en-Y reconstruction on the gastric emptying of liquids in man. *Surg Gastroenterol* 1984; 3:13-20.
326. Kellow JE, Borody TJ, Phillips SF, Tucker RL, Haddad AC. Human interdigestive motility: variations in patterns from esophagus to colon. *Gastroenterology* 1986; 91:386-395.
327. White CM, Poxon V, Alexander- Williams J. The importance of the distal stomach in gastric emptying of liquids in man. *Surg Gastroenterol* 1984;3:13-20.
328. Wilbur BG, Kelly KA. Effect of proximal gastric, complete gastric and truncal vagotomy on canine gastric electrical activity, motility and emptying. *Ann Surg* 1973; 78:295-303
329. Parr NJ, Grime S, Critchley M, Baxter NJ, Machie CR. Mechanisms governing the biphasic of gastric emptying after truncal vagotomy and pyloroplasty. *Gut* 1988; 29:1253-1257.

330. Heading RC, De Caestecker JS. Clinical aspects of esophageal transit and gastric emptying. In (eds) Kam, Lennard-Jones JE: *Gastrointestinal transit: Pathophysiology and Pharmacology*. Wrighton, 1991; pp: 121-132.
331. Sheiner HJ, Quinlan MF, Thompson TJ. Gastric motility and emptying in normal and post-vagotomy subjects. *Gut*: 1980; 21:753-759.
332. Vantrappen G, Coremans G, Janssens J, Mantides A, Van der Borre F: Inversion of the slow-wave frequency gradient in symptomatic patients with Roux-en-Y anastomoses. *Gastroenterology*. 1991; 101:1282-1288.
333. Staadas J, Aune S. Intra-gastric pressure /volume relationship before and after vagotomy. *Acta Chir Scand* 1970; 136:611-675.
334. McCarthy C, Patchett S, Collins RM, Beattie S, Keane C, O'Morain C. Long-term prospective study of *Helicobacter Pylori* in non ulcer dyspepsia. *Dig Dis Sci* 1995; 40:114-119
335. Smout AJ, Akkermans LMA, Roelofs JM, Pasma FG, Oei HV, Wittebol P. Gastric emptying and postprandial symptoms after Billroth II resection. *Surgery*. 1987;701:27-34.
336. Bortolotti M, Bersani G, Labo G. Effect of Billroth II operation on the intestinal interdigestive motor activity. *Digestion* 1985; 31:194-199.
337. Kelly KA, Becker JM, Van Heerden JA. Reconstructive gastric surgery *Br J Surgery* 1981; 68:687-691.
338. Perino LE, Adock KA, Gott JS. Gastrointestinal Symptoms, motility and transit after Roux en-Y operation. *Am J Gastroenterol* 1988;83:380-385.
339. Vogel SB, Hocking MP, Woodward ER. Clinical and radionuclide evaluation of Roux-en-Y diversion for postgastrectomy dumping. *Am J Surgery* 1988; 155:57-62.
340. Hocking MP, Vogel SB, Falasca CA, et al: Delayed gastric emptying of liquids and solids following Roux-en-Y biliary diversion. *Ann Surg* 1981; 191:494-501
341. Mathias JR, Fernandes A, Sninsky CA, Clench MH, Davis RH. Nausea, vomiting and abdominal pain after Roux-en-Y anastomosis: motility of the jejunal limb. *Gastroenterology* 1985; 88:101-107.
342. Sarna SK, Daniel EE, Kingma YS. Simulation of the slow-wave electrical activity of small intestine. *Am J Physiol* 1971;221:166-173.

343. Gullikson GN, Okunda H, Shimizu M, Bass P. Electrical arrhythmias in gastric antrum of dog. *Am J Physiol* 1980; 239:659-668.
344. Vassilakis JS, Xynos E, Neonakis E, Noussis G, Androulakis G. Roux-en-Y procedure for recurrent ulcer, bile reflux and dumping syndrome following Antiulcer Gastric Surgery. *Dig Surg* 1988; 5:136-141.
345. Summers GE, Hocking MP. Preoperative and postoperative motility disorders of the stomach. *Surg Clin N. Am* 1992; 72:467-486.
346. Vogel SB, Vair B, Woodward ER. Alteration in gastrointestinal emptying of 99m Technitium labeled solids following sequential antrectomy truncal vagotomy and Roux-en-Y gastroenterostomy. *Ann Surg* 1983; 198:506.
347. Britton JP, Johnston D, Ward DC, Axon ATR, Barker MCT. Gastric emptying and clinical outcome after Roux-en-Y diversion. *Br J Surg* 1987; 74:900-904.
348. Gustavsson S, Ilstrup DM, Morrison P, Kelly KA. Roux-en-Y stasis syndrome after gastrectomy. *Am J Surg* 1988; 155:490-494.
349. Becker M, James. In (eds) Malcolm C, Champion, Williams, Orr. *Evolving Concepts in Gastrointestinal Motility*. 1996; pp: 300-302.
350. Lam SK. Pathogenesis and pathophysiology of duodenal ulcer. *Clin Gastroenterol* 1984; 13:447-472.
351. Xynos E, Vassilakis JS, Fountos A, Pechlivanides G, Karkavitsas N. Enterogastric reflux after various types of antiulcer gastric surgery: Quantitation by 99m Tc-HIDA scintigraphy. *Gastroenterology* 1991; 101:991-998.
352. Muller - Lissner SA, Schnindlbeck NE, Heinrich C. Bile salt reflux after cholecystectomy. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22 (Suppl 139): 20-24.
353. Cowen GF. Spontaneous enterogastric reflux gastritis and esophagitis. *Ann Surg* 1985; 201:170-175.
354. King PM, Adam RD, Pryde A, Mc Dicken WN, Heading RC: Relationships of human antroduodenal motility and transpyloric fluid movement: non-invasive observations with real time ultrasound. *Gut* 1984; 25:1384 -1391.
355. Mearin F, Azpiroz F, Malagelada JR, Zinsmeister AR. Antro-duodenal resistance to flow in the control of duodenogastric bile reflux during fasting. *Gastroenterology* 1987; 93:1026-1033.

356. Marzio L, Neri M, Capone F, Di Felice F, De Angelis C, Mezzetti A, Cuccurullo F. Gallbladder contraction and its relationship to interdigestive duodenal motor activity in normal human subjects. *Dig Dis Sci* 1988; 33:540-544.
357. Lawson M, Everson GT, Klingensmith W, Kern F. Coordination of gastric and gallbladder emptying after ingestion of a regular meal. *Gastroenterology* 1983;85:866-870.
358. Schindlbeck NE, Heinrich C, Muller – Lissner SA. Relation Between fasting antroduodenal motility and transpyloric fluid movement. *Am J Physiol* 1989; 257:G198-G201.
359. Muller-Lissner SA, Blum AL. To and fro movements across the canine pylorus. *Scand J Gastroenterol* 1984; 19(Suppl 92):1-3.
360. Griffiths JMT. The features and cause of bile vomiting following gastric surgery. *Br JSurg* 1974; 61:617-622.
361. Alexander - Williams J. Alkaline reflux gastritis: a myth or a disease? *Am J Surg.* 1982; 143:17-21.
362. Wickremesinghe PC, Dayrit PQ, Manfredi OL, Fazio RA, Fågel VL. Quantitative evaluation of bile diversion surgery utilizing 99m Tc-HIDA scintigraphy. *Gastroenterology* 1983; 84:354-363.
363. Champion MC. Treatment of gastric motilin disorders. In (eds) Champion MC, Mc Callum RW: *Physiology Diagnosis and Therapy in GI Motility Disorders*. Medicine Publishing Foundation, 1987;pp: 139-151.
364. Ruoff HJ, Fladung B, Demol P, Weibrauch TR. Gastrointestinal receptors and drugs in motility disorders. *Digestion* 1991; 48: 1.
365. Mc Callum RW. Review of the current status of prokinetic agents in *Gastroenterology*. *Am J Gastroenterol* 1985; 80 :1008-1016.
366. Champion MC. Cisapride improves delayed gastric emptying and associated symptoms. In (eds) Heading RC, Wood JD. *Gastrointestinal Dysmotility. Focus on Cisapride*. Raven Press. 1992; pp: 181-195.
367. Schuurkes J. Pharmacotherapy of gastrointestinal transit. In (eds) Kamm MA, Lennard-Jones JE. *Gastrointestinal transit. Pathophysiology and Pharmacology*.Wrighton 1991;pp:171-185.

368. Albibi R, Mc Callum RW. Metoclopramide: pharmacology and clinical application. *Ann intern Med.* 1983; 98: 86-95.
369. Weiser HF, Lepsien G, Golenhofen K, et al : Klinische und experimentelle Untersuchungen zur Wirkung von Nifedipin auf die glatte Muskulatur des Oesophagus. *Z. Gastroenterol* 1977; 15: 691.
370. MaKsimak M, Perlmutter DH, Winter HS: The use of nifedipine for the treatment of achalasia in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1986; 5: 883.
371. Narducci F, Bassotti G, Gaburri M, et al : Nifedipine reduces the colonic motor response to eating in patients with irritable colon syndrome. *Am J Gastroenterol* 1985 ;80 :317.
372. Champion C, Malcolm C: Evolving Concepts in Gastrointestinal Motility. In (eds) Malcolm C, Champion, William C, Orr: 1996; pp: 108-121.
373. Kawagishi T, Nishizawa Y, Okuno Y, Sekiya K, Morii H. Effect of cisapride on gastric emptying of indigestible solids and plasma motilin concentration in diabetic autonomic neuropathy, *Am J Gastroenterol.* 1993; 88: 933-938.
374. Wiseman LR, Faulds D. Cisapride: an updated review of its pharmacology and therapeutic efficacy as a prokinetic agent in gastrointestinal motility disorders. *Drugs* 1994; 47: 116-152.
375. Janssens J, Peeters T, Vantrappen G, Tack JL, Urbain JL, De Roo M, et al. Improvement of gastric emptying in diabetic gastroparesis by erythromycin. *N. Engl J. Med.* 1990; 322: 1029 –1031.
376. Tack J, Janssens J, Vantappen G, Peeters T, Annese V, Depoortere I, et al. Effect of erythromycin on gastric motility in controls and in diabetic gastroparesis. *Gastroenterology* 1992; 103: 72-79.
377. Xynos E, Mantides A, Papageorgiou A, Fountos A, Pechlivanides G, Vassilakis JS. Erythromycin accelerates delayed gastric emptying of solids in patients after truncal vagotomy and pyloroplasty. *Eur J Surg.* 1992; 158: 407-411.
378. Mantides A, Xynos E, Chrysos E, Georgopoulos N, Vassilakis JS. The effect of erythromycin in gastric emptying of solids and hypertonic liquids in healthy subjects. *Am J Gastroenterol* 1993; 198-202.
379. Lin HC, Sanders SL, Gu Y, Doty JE. Erythromycin accelerates solid emptying at the expense of gastric sieving. *Dig Dis Sci.* 1994; 39:124-128.

380. Annese V, Napolitano G, Frusciante V, Modoni S, De Cosmo S, Caruso N, Andriulli A. Chronic oral administration of erythromycin in diabetic gastroparesis does not induce tachyphylaxis. *Gastrointest. Motility* 1992; 4: 205.
381. Annese V, Napolitano G, Frusciante V, Modoni S, Perri F, Conoscitore P, Antriulli A. Cisapride and erythromycin exert a different effect on gastric emptying in healthy subjects and diabetic gastroparesis. *Gastrointest Motility*. 1992; 4:205.
382. Kroese AB, Kastelijn J, Veld JJ, Akkermans LMA Meuleman AL, Schuurkes JA. Nitric oxide is involved in the sympathetic N.A.N.C relaxation of the guinea pig stomach. *Gastrointest. Motility*. 1992; 4:228.
383. Staniforth DH, Pennick M. Human pharmacology of renzapride: A new gastrokinetic benzamide without dopamine antagonist properties. *Eur Clin Pharmacol* 1990; 38:161-164.
384. Katecuo K, Kanto J, Pihlajamaki K: The effect of metaclopramide on the contraction of the human gallbladder. *Invest Radiol* 1975; 10:197.
385. Kanto J, Katecuo K: The effect of drugs with different mechanisms of action on the contraction of the human gallbladder. *Inter J Clin Pharm Ther Toxic* 1981; 19:303.
386. Braverman DZ: The lack of effect of metoclopramide on gallbladder volume and contraction in diabetic cholecystoparesis. *Am J Gastroenter* 1986; 81:960.
387. Schmidt G, Borsch G, Wegener M, Bergbauer M: Inhibitory effect of nifedipine on cholecystokin-in-induced gallbladder contraction in man. *Hepatogastroenterology* 1986; 33:225.
388. Clas D, Hould FS Rosenthal L, et al: Nifedipine inhibits cholecystokin-in-induced gallbladder contraction. *J Surg Res* 1989; 46:479.
389. Jonderko K, Nowak A. Kasicka – Jonderko A, et al: Effect of nifedipine on interdigestive gallbladder volume and postprandial gallbladder emptying in man. *Dig Dis Sci* 1991; 36:1434.
390. Baker RA, Saccone GTP, Touli J: Cisapride inhibits sphincter of Oddi motility in the Australian opossum. *Gastroenterology* 1989;96:A 23.

391. Farup PG, Tjora S, Tholfsen JK: Effect of cisapride on symptoms and biliary drainage in patients with postcholecystectomy syndrome. *Scand J Gastroenterol* 1991; 26:945.
392. Nakayama S, Neya T, Yamasato T, et al: Effects of cisapride on the motility of digestive tract in dogs and guinea pigs. *Jpn J Smooth Muscle Res* 1985; 21:1.
393. Xynos E, Tsiaoussis J, Epanomeritakis E, Glynos M, Haroulakis N, Vassilakis JS, Gourtsoyannis N.
Effect of oral cisapride on gallbladder emptying during fasting and postprandial states.
Accademic Radiology 1998; 5:115-118.
394. Marzio I, Difelice F, Laico MG, et al: Gallbladder hypokinesia and normal gastric emptying of liquids in patients with dyspeptic symptoms. A double-blind placebocontrolled clinical trial with cisapride *Dig Dis Sci* 1992; 37:262.
395. Catnach SM, Fairclough PD, Trembath RC, et al: Effect of oral erythromycin on gallbladder motility in normal subjects and subjects with gallstones. *Gastroenterology* 1992; 102:2071.
396. Tsiaoussis I, Xynos E, Tzovaras G, Chrysos E, Glynos M, Vassilakis JS.
Gallbladder fasting volume is reduced and gallbladder postprandial emptying is enhanced by intravenous erythromycin.
Dig Dis Sci 1998; 48: 178-182.
397. Fiorucci S, Scionti L, Bosso R, et al: Effect of erythromycin on gallbladder emptying in diabetic patients with and without autonomic neuropathy and high levels on motilin. *Dig Dis Sci* 1992; 37:1671.
398. Maton PN, Murphy GM, Dowling RH. Ursodeoxycholic acid treatment of gallstones. Dose response study and possible mechanisms of action. *Lancet* 1977;i: 1297.
399. Fromm H: Gallstone dissolution therapy. Current status and future prospects. *Gastroenterology* 1986; 91:1560
400. Forgacs IC, Maisey MN, Murphy GM, Dowling RH. Influence of gallstones and ursodeoxycholic acid therapy on gallbladder emptying. *Gastroenterology* 1984; 87:299.

401. Van Erpecum KJ, van Berge Henegouwen GP, Stolk MEJ, Hopman WPM: Gallbladder volume and contraction in gallstone patients and controls (abstr). *J Hepatol* 1988; 7:5191.
402. Festi D, Frabboni R, Bazzoli F, et al: Gallbladder motility in cholesterol gallstone disease. Effect of ursodeoxycholic acid administration and gallstone dissolution. *Gastroenterology* 1990; 92:1779.
403. Gomez G, Upp JR, Felix L, et al. Regulation of the release of cholecystokinin by bile salts in dogs and humans. *Gastroenterology* 1988; 94:1036.
404. Gomez G, Townsend CM, Maani R, et al. Down-regulation of pancreatic growth and gallbladder contractility by bile salts. *Am J. Surg* 1989; 157:20.
405. Van Heerden JA, Priestley JT, Farrow GM, Phillips SF: Postoperative alkaline reflux gastritis. *Am J Surg* 1969; 118:427-433.
406. Alexander Williams J: Duodenogastric reflux after gastric operations. *Br J Surg.* 1987; 68:685-687.
407. Rees WDW, Go VLW, Malagelada JR: Simultaneous measurement of antroduodenal motility, gastric emptying and duodenogastric reflux in man. *Gut* 1969; 20:963-970.
408. Siurala M, Tawast M: Duodenal regurgitation and the state of gastric mucosa. *Acta Med Scand* 1956; 153:451-458.
409. Fiddian-Green RG, Whitfield P, Russel RCG, Faber RG, Hobsley M: Indocyanine green as a marker of duodenal reflux in aspirated gastric juice. *Br J Surg* 1974; 61:323-324 (abstract).
410. Wormsley KG: Aspects of duodenogastric reflux in man. *Gut* 1972; 13:143-150.
411. Keighley MRB, Asquith P, Edwards JAC, Alexander-Williams J: The importance of an innervated and intact antrum and pylorus in preventing postoperative duodenogastric reflux. 1975; 62:845-849.
412. Sorgi M: Clinical relevance of measuring bile reflux. In (eds). Akkermans LMA, Johnson AG, Read NM: *Gastric and Gastroduodenal Motility*. Praeger, New York 1981; pp:183-197.
413. Kelly KA, Code CF: Duodenal-gastric reflux and slowed gastric emptying by electrical pacing of the canine duodenal pacesetter potential. *Gastroenterology* 1977; 72:429-433.

414. Shastina NN, Gorshkov VA: Quantitative determination gastroduodenal reflux with the use of phenol red. *Laboratornoe Delo* 1979;4:195-198.
415. Capper WM, Airth GR, Kilby JO: A test for pyloric regurgitation. *Lancet* 1966;II:621-623.
416. Burke G, Halko A: Dynamic clinical studies with radioisotopes and the scintillation camera. *J Am Med Assoc* 1966; 198:608-618.
417. Tolin RD, Malmud LS, Steltzer L, et al: Enterogastric reflux in normal subjects and patients with Billroth II gastroenterostomy. *Gastroenterology* 1979; 97:1027-1033.
418. Mackie CR, Wisbey ML, Cushieri A: Milk 99m Tc-EHIDA test for enterogastric reflux. *Br J Surg* 1982; 69:101-104.
419. Zoras O, Chrysos E, Tzovaras G, Fountos A, Vassilakis JS, Xynos E: A composite score of enterogastric reflux quantitation on 99m Tc-HIDA scintigraphy. *Hepato-Gastroenterology* 1995; 42:847-850.
420. Tsiaoussis J, Fountos A, Epanomeritakis E, Zoras OJL, Xynos E, VassilakisJS: Duodenogastric reflux after choledochoduodenostomy. Scintigraphic quantitation. XX European Federation Congress of the International College of Surgeons, Athens September 1997.
421. Bechi P, Pucciani F, Baldini F, et al: Long-term ambulatory enterogastric reflux monitoring. Validation of a new fiberoptic technique. *Dig Dis Sci* 1993; 38:1297-1306.
422. Champion G, Richter JE, Vaezi F, Singh S, Alexander R: Duodenogastroesophageal reflux: relationship to pH and importance in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 1994; 107:747-754.
423. Vaezi MF, La Camera RG, Richter JE: Validation studies of Bilitec 2000:an ambulatory duodenogastric reflux monitoring system. *Am J Physiol* 1994; 267: G1050-G1057.
424. Ostrow JD: Bilitec to quantitate duodenogastric reflux: is it valid? *Gastroenterology* 1995; 108:1332-1334.
425. Girelli CM, Cuvello P, Limido E, Rocca F: Duodenogastric reflux: an update. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 648-653.
426. Ivey KJ, Denbesten L, Clifton JA: Effect of bile salts on ionic movement across the human gastric mucosa. *Gastroenterology* 1970; 59: 683-690.

427. Eastwood GL : Effect of pH on bile salt injury to mouse gastric mucosa. *Gastroenterology* 1975; 68: 1456-1465.
428. Hanza KN, DenBesten L: Bile salts producing stress ulcers during experimental shock. *Surgery* 1972; 71: 161-167.
429. Clemenson GH, Finger J, Fehr HF: The role of taurocholic acid, glucocholic acid and lysolecithin in experimental stress ulcer in the rat. *Scand J Gastroenterol* 1981; 16 (Suppl 67): 137-140.
430. Stein HJ, Smirk TC, DeMeester TR, Rouse J, Hinder RA: Clinical value of endoscopy and histology in the diagnosis of duodenogastric reflux. *Surgery* 1992; 112:796-804.
431. Watt PCH, Sloan JM, Kennedy TL: Changes in gastric mucosa after vagotomy and gastrojejunostomy for duodenal ulcer. *Br Med J* 1983; 287: 1407-1410.
432. Vassilakis JS, Xynos E, Zoras OJ, Pechlivanidis G, Fountos A: Surgical treatment of the enterogastric reflux syndrome: preoperative and postoperative estimation by ^{99m}Tc-HIDA scintigraphy. *Am Surg* 1992; 58: 787-791.
433. Cooperman AM: Postoperative alkaline reflux gastritis. *Surg Clin North Am* 1976; 56: 1445-1459.
434. Wickremesinghe PC, Dayrit PQ, Manfredi OL, Fazio RA, Fagel VL : Quantitative evaluation of bile diversion surgery utilizing ^{99m}Tc-HIDA. *Surg Today* 1997; 27: 247-250. Van Herwaarden MA, Samsom M, Smout AJ: 24-h recording of intragastric pH: technical aspects and clinical relevance. *Scand J Gastroenterol* 1999; 230:9-16.
435. Van Herwaarden MA, Samsom M, Smout AJ: 24-h recording of intragastric pH: technical aspects and clinical relevance. *Scand J Gastroenterol* 1999;230:9-16.
436. Mela GS, Savarino V, Vigneri S, et al: Limitations of continuous 24-h intragastric pH monitoring in the diagnosis of duodenogastric reflux. *Am J Gastroenterol* 1995; 90:933-937.
437. Dai F, Gong J, Zhang R, et al: Assessment of duodenogastric reflux by combined continuous intragastric pH and bilirubin monitoring. *World J Gastroenterol* 2002;8:382-384.

438. Gowen GF: Spontaneous enterogastric reflux, gastritis and esophagitis. *Ann Surg* 1985; 201: 170-176.
439. Gough MJ: Bile reflux and the gastric mucosal barrier after truncal vagotomy and drainage. *Br J Surg* 1985;72:853-858.
440. Sawyers JL, Herrington JL, Buckspan GS: Remedial operation for alkaline reflux gastritis and associated postgastrectomy syndromes. *Arch Surg* 1980;115:519-524.
441. Nakashima T, Nakagawa Y, Sano A, et al: Regurgitation of bile acids in rat liver under bile drainage: quantitative analysis by taurine ursodeoxycholate loading to. *J Gastroenterol Hepatol* 1990; 5:121-5.
442. Janssens J, Peeters TL, Vantrappen G, et al: Erythromycin improves delayed gastric emptying in diabetic gastroparesis. *N Eng J Med* 1990; 322: 1028-1031.
443. Itoh Z, Nakaya M, Suzuki T, Arai H, Wakabayashi K : Erythromycin mimics exogenous motilin in gastrointestinal contractile activity in the dog. *Am J Physiol* 1984; 247: G 688-G694.
444. Annese V, Janssens J, Vantrappen G, Tack J, Peeters TL, Willemse P, Van Cutsem E: Erythromycin accelerates gastric emptying by inducing antral contractions and improved gastroduodenal coordination. *Gastroenterology* 1992; 102: 823-828.
445. Parkman HP, Pagano AP, Ryan JP: Erythromycin inhibits rabbit pyloric smooth muscle through neuronal motilin receptors. *Gastroenterology* 1996; 111: 682-690.
446. Luiking YC, Peeters TL, Stolk MF, et al: Motilin induces gallbladder emptying and antral contractions in the fasted state in humans. *Gut* 1998; 42: 830-835.
447. Madura JA. Primary bile reflux gastritis: which treatment is better, Roux-en-Y or biliary diversion? *Am Surg* 2000; 66:417-423.
448. Cod CF, Steinbach JH, Schlegel JF, Amberg JA, Hallenbeck GA: Pyloric and duodenal motor contributions to duodenogastric reflux. *Scand J Gastroenterol* 1984; 19 (Suppl 92): 13-16.